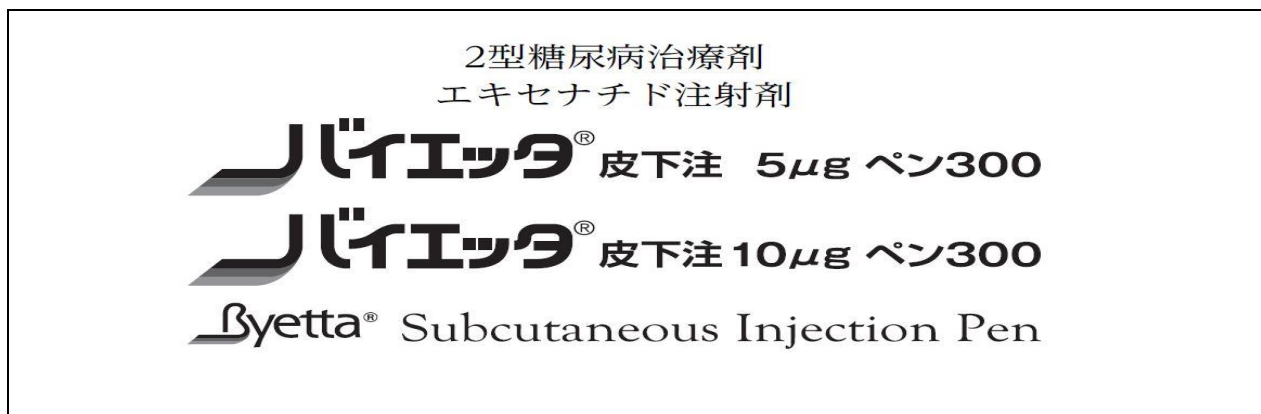


## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成(一部 2018 に準拠)



剤形	水性注射剤			
製剤の規制区分	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			
規格・含量	バイエッタ皮下注 5µg ペン 300: 1キット 1.2mL 中エキセナチド 300µg バイエッタ皮下注10µg ペン 300: 1キット 1.2mL 中エキセナチド 300µg			
一般名	和名:エキセナチド (JAN) 洋名: Exenatide (JAN)			
製造販売承認年月日		製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	発売年月日
薬価基準収載・発売年月日	5µg ペン 300 10µg ペン 300	2010年10月27日	2010年12月10日	2010年12月17日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元: アストラゼネカ株式会社			
医薬情報担当者の連絡先				
問い合わせ窓口	アストラゼネカ株式会社 メディカルインフォメーションセンター Tel:0120-189-115 医療関係者向けホームページ (MediChannel) <a href="https://med.astrazeneca.co.jp/">https://med.astrazeneca.co.jp/</a>			

本 IF は 2023 年 2 月作成(第 3 版)の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <https://www.pmda.go.jp/> にてご確認ください。

# IF 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、添付文書と略す)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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第3小委員会において

IF記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

## 2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

- ① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

### [IFの作成]

- ① IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。
- ② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「IF記載要領 2008」により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

### [IFの発行]

- ① 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」(以下、「IF記載要領 2008」と略す)は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

## 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>10</b>
1. 開発の経緯 .....	1	1. 効能又は効果 .....	10
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 .....	2	2. 用法及び用量 .....	10
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>3</b>	3. 臨床成績 .....	12
1. 販売名 .....	3	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>31</b>
2. 一般名 .....	3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 .....	31
3. 構造式又は示性式 .....	3	2. 薬理作用 .....	31
4. 分子式及び分子量 .....	3	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>41</b>
5. 化学名(命名法) .....	4	1. 血中濃度の推移・測定法 .....	41
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	2. 薬物速度論的パラメータ .....	53
7. CAS 登録番号 .....	4	3. 吸 収 .....	54
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	4. 分 布 .....	54
1. 物理化学的性質 .....	5	5. 代 謝 .....	55
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	6	6. 排 泄 .....	56
3. 有効成分の確認試験法 .....	6	7. 透析等による除去率 .....	56
4. 有効成分の定量法 .....	6	<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b> .....	<b>57</b>
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>7</b>	1. 警告内容とその理由 .....	57
1. 剤 形 .....	7	2. 禁忌内容とその理由 .....	57
2. 製剤の組成 .....	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	57
3. 注射剤の調整法 .....	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	57
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 .....	8	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	58
5. 製剤の各種条件下における安定性 .....	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	60
6. 溶解後の安定性 .....	8	7. 相互作用 .....	63
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化) .....	8	8. 副作用 .....	66
8. 生物学的試験法 .....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	73
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 .....	8	10. 過量投与 .....	73
10. 製剤中の有効成分の定量法 .....	9	11. 適用上の注意 .....	74
11. 力 価 .....	9	12. その他の注意 .....	75
12. 混入する可能性のある夾雑物 .....	9	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>76</b>
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 .....	9	1. 薬理試験 .....	76
14. その他 .....	9	2. 毒性試験 .....	77

---

<b>X. 管理事項に関する項目</b> .....	<b>80</b>
1. 規制区分 .....	80
2. 有効期間又は使用期限 .....	80
3. 貯法・保存条件 .....	80
4. 薬剤取扱い上の注意点 .....	80
5. 承認条件等 .....	85
6. 包装 .....	85
7. 容器の材質 .....	85
8. 同一成分・同効薬 .....	85
9. 国際誕生年月日 .....	85
10. 製造販売承認年月日及び承認番号 .....	85
11. 薬価基準収載年月日 .....	85
12. 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 .....	85
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容 .....	86
14. 再審査期間 .....	86
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 .....	86
16. 各種番号 .....	86
17. 保険給付上の注意 .....	86
<b>XI. 文献</b> .....	<b>87</b>
1. 引用文献 .....	87
2. その他の参考文献 .....	88
<b>XI. 参考資料</b> .....	<b>89</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	89
2. 海外における臨床支援情報 .....	90
<b>XIII. 備考</b> .....	<b>92</b>
その他の関連資料 .....	92

---



## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エキセナチド(以下、本剤)はトカゲの一種(*Heloderma suspectum*)の唾液から単離された39個のアミノ酸から構成されるペプチド Exendin-4 と同じアミノ酸配列を有する化合物で、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1: glucagon like peptide-1)の主成分である GLP-1(7-36)amide の対応部分のアミノ酸配列において53%の相同性を示す。本剤は、化学合成(ペプチド固相合成法)により製造された GLP-1 受容体作動薬に分類される2型糖尿病治療薬である。

本剤は、膵β細胞からのグルコース依存性のインスリン分泌促進作用、高血糖時における過度のグルカゴン分泌抑制作用、胃内容物排出遅延作用など多様な作用機序により2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する。また、本剤は、固定用量を投与するため、細かな用量調節が不要であるという簡便性も有する薬剤である。

本剤は、イーライリリー社及びアミリン社が2002年に共同開発を開始し、2005年4月に米国において世界で初めて承認を受けた後、2006年11月にはEUでも承認された。2020年3月現在、世界約60の国と地域で承認されている。

日本では、スルホニルウレア剤を含む経口血糖降下薬による血糖コントロールが不十分であった日本人2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、有効性及び安全性が確認されたことから、2010年10月に2型糖尿病[ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。]の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

2012年10月、イーライリリー社からアストラゼネカ社が製造販売承認を承継し、アストラゼネカ社が販売を行うこととなった。

なお、2020年6月に、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないと認められたことによる再審査結果が得られ、2型糖尿病に関する「効能又は効果」、「用法及び用量」は承認事項のとおり、変更は無い旨通知された(2020年6月25日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品 審査管理課長通知)。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 食事・運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない 2 型糖尿病患者における治療薬として世界初の GLP-1 受容体作動薬である。(「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」の項参照)
- (2) HbA<sub>1c</sub> 値改善効果に優れ、安定した改善効果が持続した。  
投与後 24 週においてプラセボ群と比べ有意な HbA<sub>1c</sub>(JDS) 値低下作用を認め、52 週後もその効果は維持された。(国内第Ⅲ相試験)(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験」の項参照)
- (3) 空腹時および食後の血糖値の上昇を抑制した。  
投与後 24 週においてプラセボ群と比べ、空腹時血糖値を有意に抑制し、食後血糖値も抑制した。(国内第Ⅲ相試験)(「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験」の項参照)
- (4) 国内臨床試験(スルホニルウレア剤との併用)において、安全性評価対象 288 例中 224 例(77.8%)に副作用が認められた。主なものは、低血糖症(146 例:50.7%)、悪心(75 例:26.0%)、食欲減退(41 例:14.2%)、腹部不快感(32 例:11.1%)、便秘(31 例:10.8%)、嘔吐(26 例:9.0%)等であった(承認時)。  
重大な副作用として、低血糖、腎不全、急性膵炎、アナフィラキシー反応、血管浮腫、腸閉塞が報告されている。(「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用」の項参照)



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

バイエッタ皮下注 5 $\mu$ g ペン 300

バイエッタ皮下注 10 $\mu$ g ペン 300

(2) 洋名

BYETTA® Subcutaneous Injection Pen

(3) 名称の由来

$\beta$  細胞の「ベータ」を語源とする。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

エキセナチド (JAN)

(2) 洋名(命名法)

Exenatide (JAN)

Exenatide (INN)

(3) ステム

ペプチド/糖ペプチド: -tide

### 3. 構造式又は示性式

H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-  
1                  5                  10                  15  
Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-  
20                  25                  30                  35  
Pro-Ser-NH<sub>2</sub>  
39

### 4. 分子式及び分子量

分子式 : C<sub>184</sub>H<sub>282</sub>N<sub>50</sub>O<sub>60</sub>S

分子量 : 4186.57

## 5. 化学名(命名法)

和名:L-ヒスチジルグリシル-L-グルタミンルグリシル-L-トレオニル-L-フェニルアラニル-

L-トレオニル-L-セリル-L-アスパルチル-L-ロイシル-L-セリル-L-リシル-

L-グルタミンル-L-メチオニル-L-グルタミンル-L-グルタミンル-L-グルタミンル-L-アラニル-

L-バリル-L-アルギニル-L-ロイシル-L-フェニルアラニル-L-イソロイシル-

L-グルタミンル-L-トリプトファンル-L-ロイシル-L-リシル-L-アスパラギニルグリシルグ

リシル-L-プロリル-L-セリル-L-セリルグリシル-L-アラニル-L-プロリル-L-プロリル-

L-プロリル-L-セリンアミド

洋名:L-histidylglycyl-L-glutamylglycyl-L-threonyl-L-phenylalanyl-L-threonyl-L-seryl-L-aspartyl-

L-leucyl-L-seryl-L-lysyl-L-glutamyl-L-methionyl-L-glutamyl-L-glutamyl-

L-alanyl-L-valyl-L-arginyl-L-leucyl-L-phenylalanyl-L-isoleucyl-L-glutamyl-L-tryptophanyl-

L-leucyl-L-lysyl-L-asparaginyglycylglycyl-L-prolyl-L-seryl-L-serylglycyl-L-alanyl-L-prolyl-

L-prolyl-L-prolyl-L-serinamide

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号:LY2148568(治験番号)

## 7. CAS 登録番号

141732-76-5

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	溶解濃度 (mg/mL)	溶解性
アセトニトリル	<0.1	ほとんど溶けない
ジメチルホルムアミド	11	やや溶けにくい
ジメチルスルホキシド	>100	溶けやすい
エタノール(99.5)	<0.1	ほとんど溶けない
2-プロパノール	<0.1	ほとんど溶けない
メタノール	10	溶けにくい
水	>100	溶けやすい
クエン酸塩緩衝液, pH=3.0	152	溶けやすい
酢酸塩緩衝液, pH=4.5	161	溶けやすい
リン酸塩緩衝液, pH=6.5	163	溶けやすい
トリス緩衝液, pH=8.0	182	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

等電点: 5.3

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

### (1) 各種条件下における安定性

試験		保存条件			保存形態	保存期間	結果
		温度	湿度	光			
長期保存試験		-20℃	—	—	ガラス瓶(閉栓)	48 ヶ月	安定
加速試験		5℃	—	—	ガラス瓶(閉栓)	12 ヶ月	安定
苛酷試験	温度及び湿度	25℃	60% RH	—	ガラス瓶(閉栓)	6 ヶ月	類縁物質の増加傾向があるが、1 ヶ月までは安定
	光	成り行き温度	—	曝光	無包装	総照度 120 万 lux・hr 以上、及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	類縁物質の増加傾向がある

### (2) 強制分解による生成物

酸化体等の類縁物質

## 3. 有効成分の確認試験法

アミノ酸分析法、質量分析法、液体クロマトグラフィーによる。

## 4. 有効成分の定量法

たん白質定量法による。

#### IV. 製剤に関する項目

##### 1. 剤形

###### (1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	バイエッタ皮下注 5 $\mu$ g ペン 300	バイエッタ皮下注 10 $\mu$ g ペン 300
形態	キット製剤	
剤形	注射剤	
規格	1キット中 エキセナチド 300 $\mu$ g	
性状	無色澄明の液(水性注射剤)	

###### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

販売名	バイエッタ皮下注 5 $\mu$ g ペン 300	バイエッタ皮下注 10 $\mu$ g ペン 300
pH	4.2~4.8	
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約 1	
粘度	該当資料なし	
比重	該当資料なし	
安定な pH 域	該当資料なし	

###### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

##### 2. 製剤の組成

###### (1) 有効成分(活性成分)の含量

バイエッタ皮下注 5 $\mu$ g ペン 300、バイエッタ皮下注 10 $\mu$ g ペン 300: 1キット中エキセナチド 300 $\mu$ g を含有する。

###### (2) 添加物

販売名	バイエッタ皮下注 5 $\mu$ g ペン 300	バイエッタ皮下注 10 $\mu$ g ペン 300
添加剤	酢酸ナトリウム水和物 氷酢酸 D-マンニトール m-クレゾール	1.91 mg 1.32 mg 51.6 mg 2.64 mg

###### (3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調整法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 長期保存、加速及び苛酷試験

試験	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	5℃	-	-	カートリッジ	36 ヶ月	安定
加速試験	25℃	60%RH	-		6 ヶ月	類縁物質の増加傾向があるが、3 ヶ月までは安定
苛酷試験	光	5℃	-		総照度 120 万 lux・hr以上 総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m <sup>2</sup> 以上	純度の著しい低下傾向がある
	温度	5℃条件下で 36 ヶ月保存した試験検体*を 25℃/60%RH で保存。保存中、1 日 2 回ニードルを挿入し、投薬状況を模した。		カートリッジを組み込んだペン型注入器	32 日間	類縁物質の増加傾向が認められるものの規格内であり、安定

\*パイエツタ皮下注 5µg ペン 300 のみ実施。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

8. 生物学的試験法

バイオアッセイ法による。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

液体クロマトグラフィーによる。

**10. 製剤中の有効成分の定量法**

液体クロマトグラフィーによる。

**11. 力 価**

該当しない

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

切断体等

**13. 治療上注意が必要な容器に関する情報**

該当しない

**14. その他**

医療用ペン型注入機の規格

JIS-T 3226-1 -第 1 部ペン型注入器に準拠

注射針の規格

JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針

「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 11. 適用上の注意」の項参照。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 2 型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤は、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤単独療法、スルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤の併用療法、又はスルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤の併用療法を行っても十分な効果が得られない場合に限り適用を考慮すること。本剤の単独療法に関する有効性及び安全性は確立していない。[17.1.1、17.1.2 参照]

#### <効能又は効果の設定理由>

日本人2型糖尿病患者における特徴を考慮し、作用機序が明確で血糖降下作用が強力なスルホニルウレア剤が広く使われている医療状況を反映して、スルホニルウレア剤を含む経口血糖降下薬で血糖コントロール不十分な2型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験を実施した。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、国内臨床試験に組み入れられた患者の背景を考慮して本剤の効能又は効果を設定した。「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果」の項参照。

### 2. 用法及び用量

通常、成人には、エキセナチドとして、1回 5  $\mu$ g を1日2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回 10  $\mu$ g、1日2回投与に増量できる。

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与は原則として朝夕食前 60 分以内に行い、食後の投与は行わないこと。

7.2 本剤の投与は1回 5  $\mu$ g、1日2回より開始すること。1回 5  $\mu$ g から 10  $\mu$ g に増量した後に、低血糖や胃腸障害が増加する傾向が認められているため、少なくとも投与開始から1ヵ月以上経過観察を行い、また、有効性と安全性を考慮して、1回 10  $\mu$ g、1日2回への増量の可否を慎重に判断すること。

#### <用法及び用量の設定理由>

本剤の用法及び用量及び用法・用量に関連する使用上の注意は、外国における用法・用量を参考に、以下の国内臨床試験の結果に基づき設定した。

用法に関しては、外国における承認用法と同様の用法で実施した国内臨床試験において、「1日2回朝食前及び夕食前60分間の皮下投与」及び「10  $\mu$ g は1回 5  $\mu$ g から開始し投与4週後に1回 10  $\mu$ g に増量」する用法で有効性が確認された。

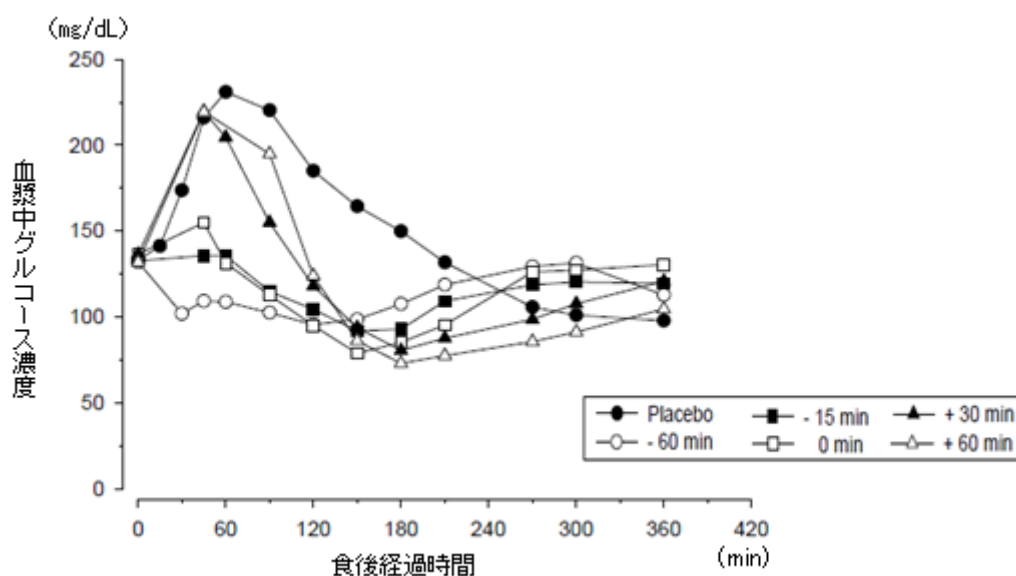
用量に関しては、本剤 5  $\mu$ g 及び 10  $\mu$ g (5  $\mu$ g から開始し、1ヵ月後に 10  $\mu$ g に増量)の有効性が確認され、10  $\mu$ g は HbA<sub>1c</sub> 値、空腹時血糖値及び食後血糖値のいずれにおいても 5  $\mu$ g よりも有効であった。安全



性の観点においても  $5 \mu\text{g}$  及び  $10 \mu\text{g}$  の忍容性及び安全性が確認された。一方、 $10 \mu\text{g}$  では  $5 \mu\text{g}$  に比べて低血糖症及び悪心等の消化器系の有害事象の増加傾向を示したが、これらの多くは軽度であり、悪心は投与継続と共にその発現割合が減少したことから、 $10 \mu\text{g}$  までは安全に投与可能であると考えられた。

<用法及び用量に関連する注意の設定理由>

7.1 外国人2型糖尿病患者18例を対象に本剤 $10 \mu\text{g}$ を単回皮下投与し、食後血漿中グルコース濃度への本剤の投与時期の影響について検討した結果、本剤を食後投与した場合には食後血糖値の上昇が認められたが、食事60分前、15分前及び食直前に投与した場合にはいずれも食後血糖値の上昇が認められなかったことから設定した [1]。



食事に対してエキセナチドの投与時期を変化させたときの2型糖尿病患者における食後血漿中グルコース濃度推移

7.2 国内で実施した臨床試験(第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)結果から、本剤  $5 \mu\text{g}$  及び  $10 \mu\text{g}$  の有効性が確認され、 $10 \mu\text{g}$  は血糖コントロールの評価指標である  $\text{HbA}_{1c}$  値、空腹時血糖値及び食後血糖値のいずれにおいても  $5 \mu\text{g}$  より高い効果が認められた。また、 $5 \mu\text{g}$  及び  $10 \mu\text{g}$  ( $5 \mu\text{g}$  から開始し1ヵ月後に  $10 \mu\text{g}$  に増量)まで忍容性及び安全性が確認されたが、本剤投与開始後の4週間及び  $5 \mu\text{g}$  から  $10 \mu\text{g}$  へ増量した後に低血糖及び悪心等の消化器系の有害事象が増加する傾向が認められたことから、1ヵ月より短い期間で  $10 \mu\text{g}$  へ増量することがないように、忍容性を観察しながら増量することが大切であると考え設定した [2] [3] [4]。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

◎: 評価資料    ○: 参考資料

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	概要
国内臨床薬理試験 (PK/PD)	GWAB	I	日本人 2 型糖尿病患者	◎	単回及び反復(1日2回) 日本人患者での薬物動態及び安全性
国内プラセボ対照 二重盲検比較試験	GWAV	II	日本人 2 型糖尿病患者	◎	用量反応試験 エキセナチド 2.5、5、10 μg、プラセボ 投与期間: 12 週間 被験者数: 151 例
	GWBB	III	日本人 2 型糖尿病患者	◎	第 III 相比較試験 エキセナチド 5、10 μg、プラセボ 投与期間: 24 週間(最大 52 週間まで 継続) 被験者数: 179 例
外国臨床薬理試験 (PK/PD) 等	101	I	外国人健康成人	○	薬物動態及び安全性
	106	I	外国人健康成人	○	糖代謝に及ぼす影響
	GWAB	I	外国人腎機能障害患者	○	腎機能障害患者での薬物動態及び安全性
	GWAJ	I	外国人 2 型糖尿病患者	○	食事時間が血糖値に及ぼす影響
	GWAM	I	外国人 2 型糖尿病患者	○	胃内容物排出速度に及ぼす影響
	GWBD	I	外国人健康成人 (中国人)	○	薬物動態及び安全性
	GWCC	I	外国人高齢 2 型糖尿病患者	○	高齢者での薬物動態及び安全性
	GWCI	I	外国人健康成人	○	心電図の QTc 間隔に及ぼす影響
	124	II	外国人青少年 2 型 糖尿病患者	○	薬物動態、安全性、有効性
	GWAC	I	外国人健康成人	○	薬物相互作用(併用薬ワルファリン)
	GWAE	I	外国人高血圧症患者	○	薬物相互作用(併用薬リシノプリル)
	GWAF	I	外国人健康成人	○	薬物相互作用(併用薬ジゴキシン)
	GWAG	I	外国人健康成人	○	薬物相互作用(併用薬ロバスタチン)
	GWBC	I	外国人健康成人女性	○	薬物相互作用、経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響
	102	II	外国人 2 型糖尿病患者	○	投与量漸増 薬物動態、安全性、有効性
	103	II	外国人 2 型糖尿病患者	○	プラセボ対照クロスオーバー試験 有効性、薬物動態、安全性
	104	II	外国人 2 型糖尿病患者	○	プラセボ対照クロスオーバー試験 用量反応性、安全性、薬物動態
105	II	外国人 2 型糖尿病患者	○	投与方法の違いが有効性及び安全性 に与える影響	
108	II	外国人 2 型糖尿病患者	○	有害事象(悪心、嘔吐)発現率に及ぼす影響	

	109	II	外国人 2 型糖尿病患者	○	用量漸増が血糖値に与える影響
	110	II	外国人 2 型糖尿病患者	○	絶食が血糖値に与える影響
	111	II	外国人健康成人	○	インスリン分泌に及ぼす影響
	118	II	外国人 2 型糖尿病患者	○	異なる部位に皮下投与した時のバイオアベイラビリティ
	121	II	外国人健康成人	○	薬物相互作用(併用薬アセトアミノフェン)及び安全性
	122	II	外国人 2 型糖尿病患者及び健康成人	○	インスリン分泌に及ぼす影響
	GWAK	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	本剤とインスリン製剤との比較試験
	GWBH	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	用法の違いによる影響(HbA <sub>1c</sub> 指標)
外国プラセボ対照 二重盲検比較試験 及び継続試験	107	II	外国人 2 型糖尿病患者	○	血糖コントロール効果の検討
	116	II	外国人 2 型糖尿病患者	○	HbA <sub>1c</sub> を指標とした用量反応関係
	120	II	外国人 2 型糖尿病患者	○	用法用量の違いが HbA <sub>1c</sub> に与える影響
	112	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	Met 単剤患者での血糖コントロール(HbA <sub>1c</sub> )に及ぼす影響
	112E	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	長期継続:Met 単剤患者での HbA <sub>1c</sub> に及ぼす影響
	113	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	SU 単剤患者での HbA <sub>1c</sub> に及ぼす影響
	113E	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	長期継続:SU 単剤患者での HbA <sub>1c</sub> に及ぼす影響
	115	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	SU と Met 併用患者での HbA <sub>1c</sub> に及ぼす影響
	115E	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	長期継続:SU 剤と Met 剤併用患者での HbA <sub>1c</sub> に及ぼす影響
	117	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	長期間投与(132 週)による血糖コントロールへの影響
	119	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	長期間投与(無期限)による血糖コントロールへの影響
	GWAP	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	TZD(単剤又は Met との 2 剤)を併用患者での HbA <sub>1c</sub> に及ぼす影響
	GWBA	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	アジア試験:Met(単剤又は SU との 2 剤)を併用患者での HbA <sub>1c</sub> に及ぼす影響
	GWBJ	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	単剤療法:薬物治療歴がない患者での HbA <sub>1c</sub> に及ぼす影響
外国実薬対照試験	GWAA	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	本剤とインスリン製剤との比較試験
	GWAD	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	本剤とインスリン製剤との比較試験
	GWAO	III	外国人 2 型糖尿病患者	○	本剤とインスリン製剤との比較試験

SU:スルホニルウレア薬、Met:メトホルミン、TZD:チアゾリジン薬

注)本インタビューフォームでは、海外臨床試験の HbA<sub>1c</sub> 値は NGSP 値、国内臨床試験の HbA<sub>1c</sub> 値は JDS 値で表記しています。

## (2) 臨床効果

### 1) 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験(GWAV試験) [2]

スルホニルウレア剤(他の経口血糖降下薬との併用を含む)で十分な効果が得られない日本人 2 型糖尿病患者 151 例を対象に、本剤 2.5<sup>注)</sup>、5、10  $\mu\text{g}$  又はプラセボを 1 日 2 回 12 週間皮下投与した。主要評価項目は、投与開始時(ベースライン)から投与 12 週時までの HbA<sub>1c</sub> 変化量とした。その結果、HbA<sub>1c</sub> 変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群で 0.02±0.64%、本剤 5  $\mu\text{g}$  群で-1.24±0.65%、本剤 10  $\mu\text{g}$  群で-1.41±0.86%であった。空腹時血糖値の変化量(平均値±標準誤差)は、プラセボ群で 6.0±4.84 mg/dL、本剤 5  $\mu\text{g}$  群で-25.0±6.99 mg/dL、本剤 10  $\mu\text{g}$  群で-28.9±5.86 mg/dL であった。また、食事負荷試験の結果、食後 2 時間の血糖値の変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群で 7.8±45.7 mg/dL、本剤 5  $\mu\text{g}$  群で-130.7±57.6 mg/dL、本剤 10  $\mu\text{g}$  群で-159.7 ± 65.2 mg/dL であった。体重変化量(平均値±標準誤差)は、プラセボ群で-0.69±0.23 kg、本剤 5  $\mu\text{g}$  群で-0.24±0.29 kg、本剤 10  $\mu\text{g}$  群で-1.27±0.33 kg であった。

副作用発現頻度は、本剤 5  $\mu\text{g}$  群で 70.3%(26/37 例)及び本剤 10  $\mu\text{g}$  群で 86.5%(32/37 例)であった。主な副作用は低血糖症(本剤 5  $\mu\text{g}$  群 43.2%[16/37 例]、本剤 10  $\mu\text{g}$  群 54.1%[20/37 例])、血中ブドウ糖減少(本剤 5  $\mu\text{g}$  群 21.6%[8/37 例]、本剤 10  $\mu\text{g}$  群 21.6%[8/37 例])及び悪心(本剤 5  $\mu\text{g}$  群 8.1% [3/37 例]、本剤 10  $\mu\text{g}$  群 35.1%[13/37 例])であった。

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果 5. 効能又は効果に関連する注意」、「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1 低血糖」の項参照。

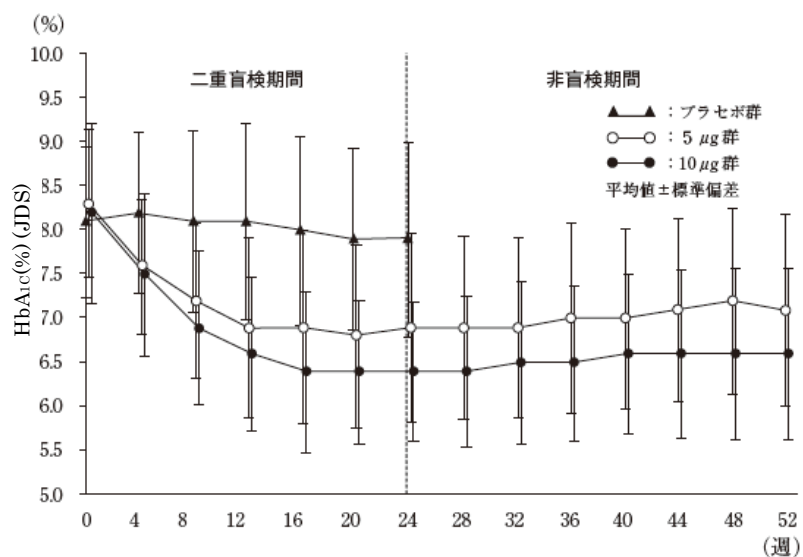
注) 本剤の承認された用法・用量:通常、成人には、エキセナチドとして、1 回 5  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 ヶ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回投与に増量できる。

[2] Kadowaki, T., et al.: Endocrine J. 2009, 56(3), 415-424 (ML-1036-JP-0226)

### 2) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験(GWBB試験) [3] [4]

スルホニルウレア剤(他の経口血糖降下薬との併用を含む)で十分な効果が得られない日本人 2 型糖尿病患者 179 例を対象に、本剤 5、10  $\mu\text{g}$  又はプラセボを 1 日 2 回 24 週間皮下投与した。主要評価項目は、投与開始時(ベースライン)から投与 24 週時までの HbA<sub>1c</sub> 変化量とした。その結果、HbA<sub>1c</sub> 変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、プラセボ群で-0.28±0.15%、本剤 5  $\mu\text{g}$  群で-1.34±0.11%、本剤 10  $\mu\text{g}$  群で-1.62±0.11%であり、プラセボ群に対して本剤 5  $\mu\text{g}$  群及び本剤 10  $\mu\text{g}$  群でいずれも統計学的に有意な減少を示した(それぞれ  $p<0.001$ )。

本剤の長期投与時の安全性と有効性を併せて検討するため、二重盲検期間(24 週間)の後に非盲検期間(28 週間)を設け、本剤 5  $\mu\text{g}$  又は 10  $\mu\text{g}$  を 52 週時まで投与した結果は以下の通りであった。(次頁参照)。



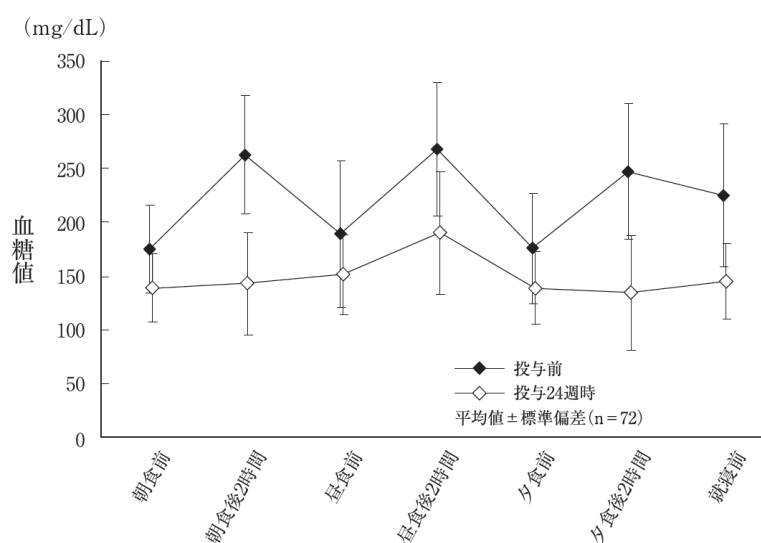
《 第Ⅲ相比較試験における HbA1c(JDS)値(%)の推移 》

	投与開始時		投与 24 週時		投与 52 週時	
	n	HbA1c(JDS) 平均値(%)	n*	投与開始時からの HbA1c(JDS)変化量(%)	n*	投与開始時からの HbA1c(JDS)変化量(%)
プラセボ群	35	8.11(0.85)	34	-0.24(0.84)	—	—
本剤 5 μg 群	72	8.28(0.84)	64	-1.43(0.90)	60	-1.09 (0.89)
本剤 10 μg 群	72	8.22(1.02)	53	-1.90(1.03)	48	-1.59(0.98)

平均値(標準偏差) \*完了例

空腹時血糖値において、ベースラインから投与 24 週時までの平均変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、プラセボ群で $-7.6 \pm 5.46$  mg/dL、本剤 5 μg 群で $-25.1 \pm 3.83$  mg/dL、本剤 10 μg 群で $-29.0 \pm 3.81$  mg/dLであった。更に、1日7ポイントの自己血糖測定の結果から、本剤投与後24週において、朝食後2時間の血糖値の変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群で $-0.3 \pm 67.5$  mg/dL、本剤 5 μg 群で $-87.5 \pm 61.2$  mg/dL、本剤 10 μg 群で $-120.6 \pm 61.9$  mg/dLであり、夕食後2時間の血糖値の変化量は、プラセボ群で $7.3 \pm 57.6$  mg/dL、本剤 5 μg 群で $-85.8 \pm 71.5$  mg/dL、本剤 10 μg 群で $-108.7 \pm 71.8$  mg/dLであった。

体重において、ベースラインから投与 24 週時までの平均変化量(最小二乗平均値 ± 標準誤差)は、プラセボ群で $-0.47 \pm 0.39$  kg、本剤 5 μg 群で $-0.39 \pm 0.28$  kg、本剤 10 μg 群で $-1.54 \pm 0.27$  kgであり、本剤 10 μg 群はプラセボ群に対して有意な減少を示した(p=0.026)。



第 III 相比較試験における 7 ポイント自己血糖測定値変化(本剤 10 μg 群)

投与 52 週時までの副作用発現頻度は、本剤 5 μg 群で 80.6%(58/72 例)、本剤 10 μg 群 88.9%(64/72 例)であった。主な副作用は低血糖症(本剤 5 μg 群 54.2%[39/72 例]、本剤 10 μg 群 61.1%[44/72 例])、悪心(本剤 5 μg 群 23.6%[17/72 例]、本剤 10 μg 群 34.7%[25/72 例])及び血中ブドウ糖減少(本剤 5 μg 群 19.4%[14/72 例]、本剤 10 μg 群 33.3%[24/72 例])であった。

「V. 治療に関する項目 1. 効能又は効果 5. 効能又は効果に関連する注意」、「VIII. 安全性(使用上の注意等)」に関する項目 8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1 低血糖」の項参照。

[3] Kadowaki, T., et al.:J. Diabetes Investig. 2011, 2(3), 210-217 (ML-1036-JP-0016)

[4] Inagaki, N., et al.:J. Diabetes Investig. 2011, 2(6), 448-456 (ML-1036-JP-0047)

(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験(GWAQ 試験) [5]

目的	日本人2型糖尿病患者を対象とし、エキセナチドとして2.5 <sup>注)</sup> 、5、10又は15 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup> を単回及び反復皮下投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する。																																																																
試験デザイン	第1相、単盲検(被験者盲検)、プラセボ対照、用量漸増、群間比較試験																																																																
対象	日本人2型糖尿病患者 (男女、40例)																																																																
試験方法	<p>日本人男女2型糖尿病患者を1群10例の4群のいずれかの群に組み入れ、各群でエキセナチド投与が8例、プラセボ投与が2例になるように無作為に割り付けた。</p> <p>投与1日目 (Day1)は全員にプラセボを投与した。投与2日目 (Day2)にエキセナチド又はプラセボ投与への無作為割り付けを行った後、Day2の朝からエキセナチド又はプラセボの皮下投与を開始した。各群のDay2及びDay10は朝食前のみの投与とし、Day3~9は朝食前及び夕食前の投与とした。エキセナチド10 <math>\mu\text{g}</math>群 (C群)<sup>注)</sup>及び15 <math>\mu\text{g}</math>群 (D群)<sup>注)</sup>では下表に従って漸増した。投与はすべて朝食又は夕食の15分前に行った。</p> <table border="1" data-bbox="395 741 1353 1205"> <thead> <tr> <th>群</th> <th>被験者数</th> <th>Day1 (朝食前)</th> <th>Day2 (朝食前)</th> <th>Day3-5 (朝食前及び 夕食前)</th> <th>Day6-9 (朝食前及び 夕食前)</th> <th>Day10 (朝食前)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">A</td> <td>2</td> <td>プラセボ</td> <td colspan="4">プラセボ</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>プラセボ</td> <td colspan="4">エキセナチド 2.5 <math>\mu\text{g}</math><sup>注)</sup></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">B</td> <td>2</td> <td>プラセボ</td> <td colspan="4">プラセボ</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>プラセボ</td> <td colspan="4">エキセナチド 5 <math>\mu\text{g}</math></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">C</td> <td>2</td> <td>プラセボ</td> <td colspan="4">プラセボ</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>プラセボ</td> <td colspan="2">エキセナチド 5 <math>\mu\text{g}</math></td> <td colspan="2">エキセナチド 10 <math>\mu\text{g}</math><sup>注)</sup></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">D</td> <td>2</td> <td>プラセボ</td> <td colspan="4">プラセボ</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>プラセボ</td> <td colspan="2">エキセナチド 5 <math>\mu\text{g}</math></td> <td colspan="2">エキセナチド 15 <math>\mu\text{g}</math><sup>注)</sup></td> </tr> </tbody> </table>						群	被験者数	Day1 (朝食前)	Day2 (朝食前)	Day3-5 (朝食前及び 夕食前)	Day6-9 (朝食前及び 夕食前)	Day10 (朝食前)	A	2	プラセボ	プラセボ				8	プラセボ	エキセナチド 2.5 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup>				B	2	プラセボ	プラセボ				8	プラセボ	エキセナチド 5 $\mu\text{g}$				C	2	プラセボ	プラセボ				8	プラセボ	エキセナチド 5 $\mu\text{g}$		エキセナチド 10 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup>		D	2	プラセボ	プラセボ				8	プラセボ	エキセナチド 5 $\mu\text{g}$		エキセナチド 15 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup>	
群	被験者数	Day1 (朝食前)	Day2 (朝食前)	Day3-5 (朝食前及び 夕食前)	Day6-9 (朝食前及び 夕食前)	Day10 (朝食前)																																																											
A	2	プラセボ	プラセボ																																																														
	8	プラセボ	エキセナチド 2.5 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup>																																																														
B	2	プラセボ	プラセボ																																																														
	8	プラセボ	エキセナチド 5 $\mu\text{g}$																																																														
C	2	プラセボ	プラセボ																																																														
	8	プラセボ	エキセナチド 5 $\mu\text{g}$		エキセナチド 10 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup>																																																												
D	2	プラセボ	プラセボ																																																														
	8	プラセボ	エキセナチド 5 $\mu\text{g}$		エキセナチド 15 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup>																																																												
結果	<p>TEAE(試験治療下発現・増悪有害事象)の発現割合はエキセナチドの用量増加とともに高くなり、10 <math>\mu\text{g}</math><sup>注)</sup>を投与した8例(C群)のうち7例に合計84件、15 <math>\mu\text{g}</math><sup>注)</sup>投与した8例(D群)のうち6例に合計46件のTEAEが認められた。</p> <p>発現件数の割合が高かったTEAEは悪心(143件中45件、31%)及び腹部膨満(143件中40件、28%)などの胃腸障害であった。</p> <p>エキセナチドを投与した32例のうち14例に120件の薬剤との因果関係があると考えられるTEAEが認められた。これらTEAEはいずれも胃腸障害又は代謝及び栄養障害で、重症度は軽度又は中等度であった。</p> <p>エキセナチド15 <math>\mu\text{g}</math><sup>注)</sup>を投与した3例(D群)が副作用(悪心又は嘔吐)によって試験を中止した。</p>																																																																

[5] Kothare, P.A., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2008, 48(12), 1389-1399 (ML-1036-JP-0220)

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1回5  $\mu\text{g}$ を1日2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回10  $\mu\text{g}$ を1日2回投与に増量できる。

(4) 探索的試験:用量反応試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験(GWAV試験) [2]

目的	経口血糖降下薬で効果不十分な2型糖尿病患者に対して、エキセナチドを1日2回、朝食前及び夕食前に2.5 <sup>注</sup> 、5、10 μg又はプラセボを12週間皮下投与したときの用量反応関係を、ベースラインから投与12週時までのHbA <sub>1c</sub> 変化量を指標として評価する。
試験デザイン	第Ⅱ相、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検並行群間比較試験
対象	経口血糖降下薬で効果不十分な2型糖尿病の日本人患者 (男女、プラセボ群40例、エキセナチド2.5 μg <sup>注</sup> 群37例、5 μg群37例、10 μg群37例)
主な選択基準	(1) 2型糖尿病患者(日本糖尿病学会及び世界保健機構分類に基づく分類) (2) スルホニルウレア薬(SU薬)の単剤投与、SU薬及びビグアナイド薬(BG薬)の併用投与、SU薬及びチアゾリジン薬(TZD薬)の併用投与を行っている患者で、本試験のVisit1までの90日間、SU薬、BG薬、TZD薬の用量に変更がない患者(ただし、SU薬の単剤投与を行っている患者は、最大維持量以上かつ最高投与量以下を服用していること) (3) HbA <sub>1c</sub> 値を指標とした血糖コントロールが十分ではないと判断された患者 (4) 年齢が20歳以上75歳以下である患者 (5) 体重が50kg以上の患者
主な除外基準	(1) Visit1から起算して90日以内にインスリン治療を受けたことがある患者 (2) Visit1から起算して90日以内に消化管運動に直接影響を与える薬剤を継続的(90日間に21日以上)に服用している患者 (3) 授乳中の患者、又は出産の可能性のある女性患者で妊娠検査陽性、試験期間中に妊娠を希望する患者、あるいは適切な避妊が行えない患者 (4) Visit1から起算して1年以内に心疾患(心筋梗塞、臨床問題となる不整脈、不安定狭心症、中等度から重度のうっ血性心不全、冠状動脈バイパス手術、血管形成手術)が原因で入院した患者 (5) Visit1から起算して1年以内に臨床問題となる胃腸障害(胃潰瘍、イレウス、膵炎など)の既往がある又は合併していると判断された患者 (6) スクリーニング検査における空腹時血糖値が250 mg/dL以上、あるいは随時血糖値が350 mg/dL以上の患者 (7) Visit1から起算して90日以内に重症低血糖(他者の補助を必要とする低血糖)を1回以上経験した患者
試験方法	<p>エキセナチド群に割り付けられた被験者は、最初の4週間エキセナチド2.5 μg<sup>注</sup>又は5 μgを1日2回皮下投与し(治験薬投与導入期間)、次の8週間はエキセナチド2.5<sup>注</sup>、5又は10 μgを1日2回皮下投与した(治験薬投与期間)。 プラセボ群に割り付けられた被験者は、試験期間中プラセボを1日2回皮下投与した。 (投与は朝食前及び夕食前) 投与期間:12週間</p>

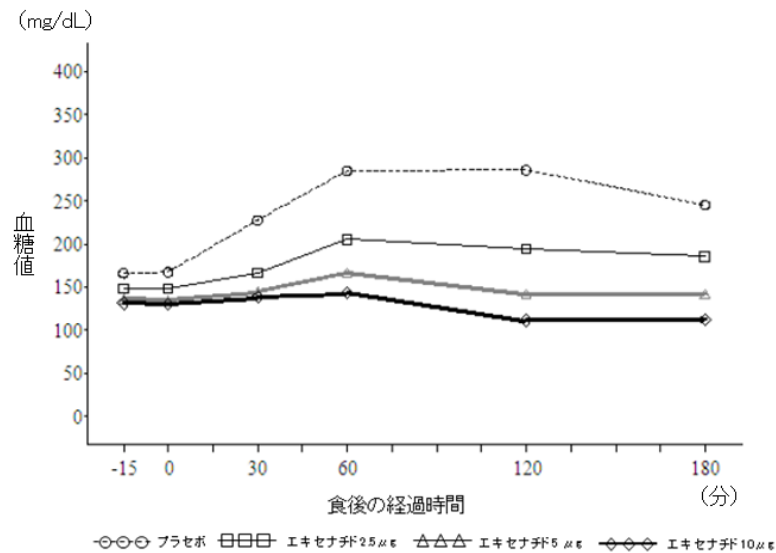


主要評価項目	ベースラインから投与12週時までのHbA <sub>1c</sub> 変化量																																																																														
結果	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>主要評価項目であるベースラインから最終評価時までのHbA<sub>1c</sub>変化量は、プラセボ群で0.02%、エキセナチド2.5 μg<sup>注</sup>群で-0.93%、エキセナチド5 μg群で-1.24%、エキセナチド10 μg群で-1.41%であり、HbA<sub>1c</sub>変化量は、いずれのエキセナチド投与群もプラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった(いずれもp&lt;0.001)。また、ベースラインから最終評価時までのHbA<sub>1c</sub>変化量には、用量反応関係が認められた。</p> <p style="text-align: center;">ベースラインから最終評価時(投与12週時)までのHbA<sub>1c</sub>変化量</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>エキセナチド 2.5 μg<sup>注</sup>群</th> <th>エキセナチド 5 μg群</th> <th>エキセナチド 10 μg群*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>40</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>平均値±標準偏差</td> <td>0.02±0.64</td> <td>-0.93±0.65</td> <td>-1.24±0.65</td> <td>-1.41±0.86</td> </tr> <tr> <td>最小値~最大値</td> <td>-1.2~1.9</td> <td>-2.5~0.0</td> <td>-3.1~0.0</td> <td>-3.3~-0.1</td> </tr> <tr> <td>Williams 検定**</td> <td>—</td> <td>p&lt;0.001</td> <td>p&lt;0.001</td> <td>p&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与後12週値はLOCF法(欠測値は直前に測定された値で補完する方法)で算出  *:エキセナチド5 μg(4週)投与後に、10 μg(8週)投与  **:プラセボ群との比較のp値</p> <p><u>HbA<sub>1c</sub>値が目標値(7.0%未満*)に到達した被験者の割合</u></p> <p>最終評価時にHbA<sub>1c</sub>が7.0%未満に到達(米国糖尿病学会による目標値)した被験者の割合は、プラセボ群で5.1%、エキセナチド2.5 μg<sup>注</sup>群で50.0%、5 μg群で71.4%、10 μg群で79.4%であり、HbA<sub>1c</sub>が7.0%未満に到達した被験者の割合はプラセボ群と比べてエキセナチド投与群で高かった。最終評価時にHbA<sub>1c</sub>が7.0%未満に到達した被験者の割合に統計学的に有意な用量反応関係が認められた(p&lt;0.001)。</p> <p style="text-align: center;">最終評価時(投与12週時)にHbA<sub>1c</sub>が7.0%未満に到達した被験者の割合</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>エキセナチド 2.5 μg<sup>注</sup>群</th> <th>エキセナチド 5 μg群</th> <th>エキセナチド 10 μg群*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>40</td> <td>37</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>ベースライン時HbA<sub>1c</sub>が7.0%以上の例数</td> <td>39</td> <td>32</td> <td>35</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>最終評価時7.0%未満に到達した例数**</td> <td>2(5.1%)</td> <td>16(50.0%)</td> <td>25(71.4%)</td> <td>27(79.4%)</td> </tr> <tr> <td>Cochran-Armitage 検定</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>p&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与後12週値はLOCF法(欠測値は直前に測定された値で補完する方法)で算出  *:エキセナチド5 μg(4週)投与後に、10 μg(8週)投与  **:ベースライン時にHbA<sub>1c</sub>が7.0%以上で、最終評価時に7.0%未満となった例数</p> <p><u>空腹時血糖値の変化量</u></p> <p>ベースラインから最終評価時までの空腹時血糖値の変化量は、プラセボ群で6.0 mg/dL、エキセナチド2.5 μg<sup>注</sup>群で-18.6 mg/dL、エキセナチド5 μg群で-25.0 mg/dL、エキセナチド10 μg群で-28.9 mg/dLであり、プラセボ群と比べてエキセナチド投与群で有意に大きかった。空腹時血糖値の変化量には用量反応関係が認められた。</p> <p style="text-align: center;">ベースラインから最終評価時(投与12週時)までの空腹時血糖値の変化量の群間差</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群</th> <th>エキセナチド 2.5 μg<sup>注</sup>群</th> <th>エキセナチド 5 μg群</th> <th>エキセナチド 10 μg群*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>症例数</td> <td>40</td> <td>36</td> <td>37</td> <td>37</td> </tr> <tr> <td>平均値±標準誤差</td> <td>6.0±4.84</td> <td>-18.6±5.72</td> <td>-25.0±6.99</td> <td>-28.9±5.86</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間</td> <td>[-3.8, 15.8]</td> <td>[-30.2, -7.0]</td> <td>[-39.1, -10.8]</td> <td>[-40.8, -17.0]</td> </tr> <tr> <td>t 検定**</td> <td>—</td> <td>p=0.001</td> <td>p&lt;0.00</td> <td>p&lt;0.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>投与後12週値はLOCF法(欠測値は直前に測定された値で補完する方法)で算出  *:エキセナチド5 μg(4週)投与後に、10 μg(8週)投与  **:プラセボ群との比較のp値</p>					プラセボ群	エキセナチド 2.5 μg <sup>注</sup> 群	エキセナチド 5 μg群	エキセナチド 10 μg群*	症例数	40	36	37	37	平均値±標準偏差	0.02±0.64	-0.93±0.65	-1.24±0.65	-1.41±0.86	最小値~最大値	-1.2~1.9	-2.5~0.0	-3.1~0.0	-3.3~-0.1	Williams 検定**	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001		プラセボ群	エキセナチド 2.5 μg <sup>注</sup> 群	エキセナチド 5 μg群	エキセナチド 10 μg群*	症例数	40	37	37	37	ベースライン時HbA <sub>1c</sub> が7.0%以上の例数	39	32	35	34	最終評価時7.0%未満に到達した例数**	2(5.1%)	16(50.0%)	25(71.4%)	27(79.4%)	Cochran-Armitage 検定				p<0.001		プラセボ群	エキセナチド 2.5 μg <sup>注</sup> 群	エキセナチド 5 μg群	エキセナチド 10 μg群*	症例数	40	36	37	37	平均値±標準誤差	6.0±4.84	-18.6±5.72	-25.0±6.99	-28.9±5.86	95%信頼区間	[-3.8, 15.8]	[-30.2, -7.0]	[-39.1, -10.8]	[-40.8, -17.0]	t 検定**	—	p=0.001	p<0.00	p<0.001
	プラセボ群	エキセナチド 2.5 μg <sup>注</sup> 群	エキセナチド 5 μg群	エキセナチド 10 μg群*																																																																											
症例数	40	36	37	37																																																																											
平均値±標準偏差	0.02±0.64	-0.93±0.65	-1.24±0.65	-1.41±0.86																																																																											
最小値~最大値	-1.2~1.9	-2.5~0.0	-3.1~0.0	-3.3~-0.1																																																																											
Williams 検定**	—	p<0.001	p<0.001	p<0.001																																																																											
	プラセボ群	エキセナチド 2.5 μg <sup>注</sup> 群	エキセナチド 5 μg群	エキセナチド 10 μg群*																																																																											
症例数	40	37	37	37																																																																											
ベースライン時HbA <sub>1c</sub> が7.0%以上の例数	39	32	35	34																																																																											
最終評価時7.0%未満に到達した例数**	2(5.1%)	16(50.0%)	25(71.4%)	27(79.4%)																																																																											
Cochran-Armitage 検定				p<0.001																																																																											
	プラセボ群	エキセナチド 2.5 μg <sup>注</sup> 群	エキセナチド 5 μg群	エキセナチド 10 μg群*																																																																											
症例数	40	36	37	37																																																																											
平均値±標準誤差	6.0±4.84	-18.6±5.72	-25.0±6.99	-28.9±5.86																																																																											
95%信頼区間	[-3.8, 15.8]	[-30.2, -7.0]	[-39.1, -10.8]	[-40.8, -17.0]																																																																											
t 検定**	—	p=0.001	p<0.00	p<0.001																																																																											

結果  
( 続 き )

### 食事負荷試験時の血糖値

食後血糖値プロファイルは投与12週時において評価した。その結果、食後60分での血糖値変化量の群間差[(エキセナチド投与群)-(プラセボ群)]はエキセナチド2.5  $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup>群で-82.3 mg/dL、エキセナチド5  $\mu\text{g}$ 群で-117.0 mg/dL、エキセナチド10  $\mu\text{g}$ 群で-144.9 mg/dLであり、食後血糖値はいずれのエキセナチド投与群でも有意に低下した。同様に、食後30、60、120、180分ではいずれも食後血糖値の変化量の群間差は用量依存的であった。



Visit 7(投与12週時)での各投与群の食後血糖値推移(平均値)

### <安全性>

#### 副作用

有害事象発現割合に統計学的に有意な用量反応関係が認められた事象は、低血糖症 ( $p<0.001$ )、悪心 ( $p<0.001$ )、食欲不振 ( $p=0.002$ )、食欲減退 ( $p=0.003$ ) 及び下痢 ( $p=0.044$ ) であった。エキセナチド投与群で有害事象の発現割合が最も高かった事象は低血糖症であった(2.5  $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup>群:27.0% [10/37例]、5  $\mu\text{g}$ 群:43.2% [16/37例]、10  $\mu\text{g}$ 群:54.1% [20/37例]、プラセボ群10.0% [4/40例])。また、各投与の悪心の発現割合は、2.5  $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup>群:10.8% [4/37例]、5  $\mu\text{g}$ 群:8.1% [3/37例]、10  $\mu\text{g}$ 群:35.1% [13/37例]、プラセボ群0.0%であった。

臨床的に問題となる臨床検査値異常は認められなかった。

[2] Kadowaki, T., et al.:Endocrine J. 2009, 56(3), 415-424 (ML-1036-JP-0226)

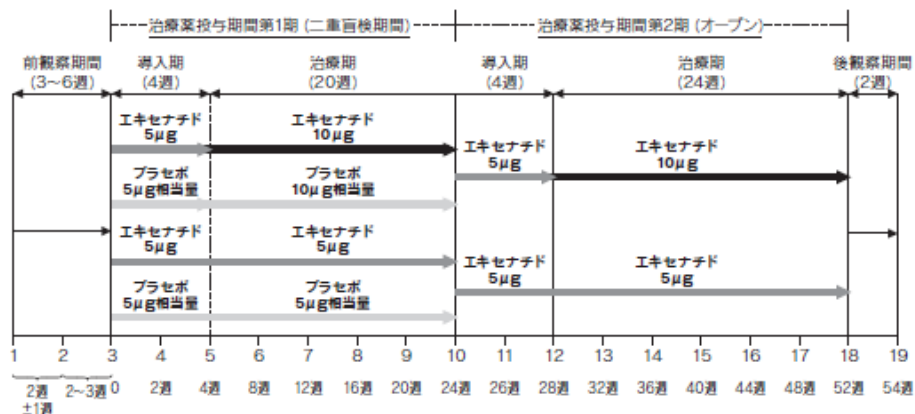
注) 本剤の承認された用法・用量:通常、成人には、エキセナチドとして、1回5  $\mu\text{g}$ を1日2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回10  $\mu\text{g}$ を1日2回投与に増量できる。

2) 比較試験

日本人(GWBB試験) [3] [4]

目的	経口血糖降下薬で効果不十分な2型糖尿病患者に対して、エキセナチド又はプラセボを1日2回、朝食前及び夕食前に24週間皮下投与したときの有効性を、ベースラインから投与24週時までのHbA <sub>1c</sub> 変化量を指標として評価する(第1期、24週間、二重盲検試験)。また、本剤の長期投与時の安全性と有効性を併せて検討するため、第1期(24週間)後に、非盲検下でエキセナチド5 μg又は10 μgの28週間投与を行った(第2期、28週間、オープン試験)。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検並行群間比較試験
対象	経口血糖降下薬で効果不十分な2型糖尿病の日本人患者 (男女、プラセボ群35例、エキセナチド5 μg群72例、10 μg群72例)
主な選択基準	(1) 2型糖尿病患者(日本糖尿病学会及び世界保健機構分類に基づく分類) (2) スルホニルウレア薬(SU薬)の単剤投与、SU薬及びピグアナイド薬(BG薬)の併用投与、SU薬及びチアゾリジン薬(TZD薬)の併用投与を行っている患者で、本試験のVisit 1までの90日間、SU薬、BG薬、TZD薬の用量に変更がない患者(ただし、SU薬の単剤投与を行っている患者は、最大維持量以上かつ最高投与量以下を服用していること) (3) HbA <sub>1c</sub> 値を指標とした血糖コントロールが十分ではないと判断された患者 (4) 年齢が20歳以上75歳以下である患者 (5) 体重が50kg以上の患者 等
主な除外基準	(1) Visit1から起算して90日以内にインスリン治療を受けたことがある患者 (2) Visit1から起算して90日以内に消化管運動に直接影響を与える薬剤を継続的(90日間に21日以上)に服用している患者 (3) 授乳中の患者、又は出産の可能性のある女性患者で妊娠検査陽性、試験期間中に妊娠を希望する患者、あるいは適切な避妊が行えない患者 (4) Visit1から起算して1年以内に心疾患(心筋梗塞、临床上問題となる不整脈、不安定狭心症、中等度から重度のうっ血性心不全、冠状動脈バイパス手術、血管形成手術)が原因で入院した患者 (5) Visit1から起算して1年以内に临床上問題となる胃腸障害(胃潰瘍、イレウス、胆石症、膵炎など)の既往がある又は合併していると判断された患者 (6) スクリーニング検査における空腹時血糖値が250 mg/dL以上、あるいは随時血糖値が350 mg/dL以上の患者 (7) Visit1から起算して90日以内に重症低血糖(他者の補助を必要とする低血糖)を1回以上経験した患者 等

試験方法



エキセナチド群に割り付けられた被験者は、最初の 4 週間エキセナチド 5 µg を 1 日 2 回（投与は朝食前及び夕食前）皮下投与し、次の 20 週間はエキセナチド 5 又は 10 µg を 1 日 2 回皮下投与した（第 1 期）。  
 プラセボ群に割り付けられた被験者は試験期間中プラセボを 1 日 2 回皮下投与した（第 1 期）。  
 第 2 期のオープン試験では、全ての患者に最初の 4 週間エキセナチド 5 µg を 1 日 2 回皮下投与した。次の 24 週間はエキセナチド 5 又は 10 µg を 1 日 2 回皮下投与した。

主要評価項目

ベースラインから第 1 期最終評価時（投与 24 週時）までの HbA<sub>1c</sub> 変化量

副次評価項目

- ・HbA<sub>1c</sub> 値が目標値（7.0%未満又は 6.5%未満）に到達した被験者の割合
- ・血糖自己測定器による 7ポイント（朝食、昼食、夕食前及び食事開始後 2 時間、就寝前）の血糖値推移
- ・空腹時血糖値
- ・HOMA-β、HOMA-R、C-ペプチド
- ・体重
- ・血清脂質濃度（総コレステロール、LDL-C、HDL-C、中性脂肪）
- ・ウエスト径及びウエスト／ヒップ比
- ・1,5-アンヒドログルシトール（1,5-AG）

結

果

<有効性>

主要評価項目

・HbA<sub>1c</sub> 変化量[ベースラインから最終評価時(投与 24 週時)まで]

主要評価項目であるHbA<sub>1c</sub>変化量は、ベースラインからの最小二乗平均値としてプラセボ群では-0.28%であったが、エキセナチド投与群では用量依存的に低下し、5 μg群では-1.34%、10 μg群では-1.62%であった。HbA<sub>1c</sub>変化量は、プラセボ群と比べて、両エキセナチド投与群において有意に大きく(p<0.001)、ベースラインからの平均変化量として約1.3~1.6%低下し、最終評価時(投与24週時)には良好な血糖コントロールが得られたと考えられる。

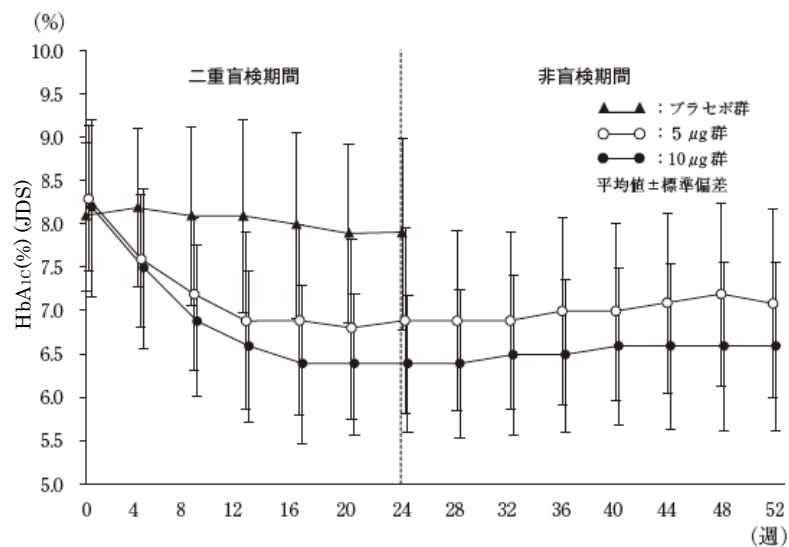
ベースラインから最終評価時(投与 24 週時)までの HbA<sub>1c</sub> 変化量

	プラセボ群	エキセナチド 5 μg 群	エキセナチド 10 μg 群*
症例数	35	71	72
最小二乗平均値± 標準誤差	-0.28± 0.15	-1.34± 0.11	-1.62± 0.11
95%信頼区間	[-0.58, 0.02]	[-1.55, -1.13]	[-1.82, -1.41]
t 検定**	—	p<0.001	p<0.001

投与後 24 週時は LOCF 法(欠測値は直前に測定された値で補完する方法)で算出

\*:エキセナチド 5 μg(4 週)投与後に、10 μg(20 週)投与

\*\* :プラセボ群との比較の p 値



国内第Ⅲ相比較試験における HbA<sub>1c</sub> 値(%)の推移

52 週時まで投与を継続した。その結果、ベースラインから投与 52 週時までの HbA<sub>1c</sub> 変化量はエキセナチド投与量に依存して低下し、5 μg 群では-1.09%、10 μg 群では-1.59%となり、長期間安定した血糖コントロールが得られた。

結果  
(続き)

**副次評価項目**

・HbA<sub>1c</sub> 値が目標値(6.5%未満\*又は7.0%未満\*\*)に到達した被験者の割合  
 HbA<sub>1c</sub>が6.5%未満に到達した被験者の割合は、最終評価時(投与24週時)において、プラセボ群では8.6%であったが、エキセナチド5 μg群では36.6%、10 μg群では47.2%であり、統計学的に有意な用量反応関係が認められた(p<0.001)。  
 HbA<sub>1c</sub>値が7.0%未満に到達した被験者の割合は、同様にプラセボ群では15.2%であったが、エキセナチド5 μg群では67.1%、10 μg群では71.0%であった。HbA<sub>1c</sub>が7.0%未満に到達した被験者の割合はプラセボ群に比し両エキセナチド投与群で高く、有意な用量反応関係が認められた(p<0.001)。

\* : 日本糖尿病学会の基準による2型糖尿病の血糖コントロールの目標値

\*\* : 米国糖尿病学会による同様の目標値

**最終評価時(投与24週時)にHbA<sub>1c</sub>が6.5%未満に到達した被験者の割合**

	プラセボ群	エキセナチド 5 μg 群	エキセナチド 10 μg 群*
症例数	5	72	72
ベースライン時 HbA <sub>1c</sub> が 6.5%以上の例数	35	71	72
最終評価時 6.5%未満 に到達した例数**	3 (8.6%)	26 (36.6%)	34 (47.2%)
Cochran-Armitage 検 定			p<0.001

投与後24週値はLOCF法(欠測値は直前に測定された値で補完する方法)で算出

\*:エキセナチド5 μg(4週)投与後に、10 μg(20週)投与

\*\* : ベースライン時にHbA<sub>1c</sub>が6.5%以上で、最終評価時に6.5%未満となった例数

**最終評価時(投与24週時)にHbA<sub>1c</sub>が7.0%未満に到達した被験者の割合**

	プラセボ群	エキセナチド 5 μg 群	エキセナチド 10 μg 群*
症例数	35	72	72
ベースライン時 HbA <sub>1c</sub> が 7.0%以上の例数	33	70	69
最終評価時 7.0%未満に 到達した例数**	5 (15.2%)	47 (67.1%)	49 (71.0%)
Cochran-Armitage 検 定			p<0.001

投与後24週値はLOCF法(欠測値は直前に測定された値で補完する方法)で算出

\*:エキセナチド5 μg(4週)投与後に、10 μg(20週)投与

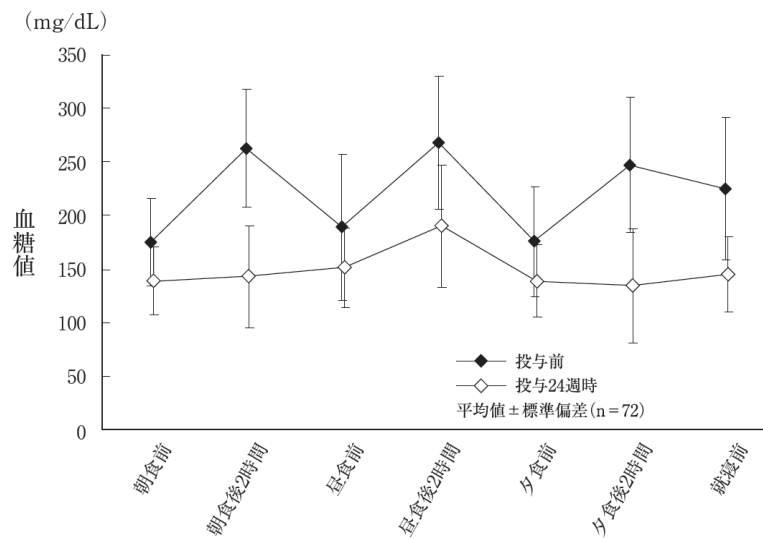
\*\* : ベースライン時にHbA<sub>1c</sub>が7.0%以上で、最終評価時に7.0%未満となった例数

52週時まで投与を継続したところ、HbA<sub>1c</sub> 値が6.5%未満に到達した被験者の割合はエキセナチド5 μg群では33.3%、10 μg群では47.9%であった。HbA<sub>1c</sub>の7.0%未満到達被験者の割合は投与52週時においても長期間安定し、5 μg群では50.8%、10 μg群では71.1%であった。

**・食後血糖の低下(1日7ポイントの自己血糖測定)**

朝食後の血糖値上昇の変化量は、最終評価時(投与24週時)におけるベースラインからの変化量としてプラセボ群では3.6 mg/dLであった。一方エキセナチド群では血糖値上昇の変化量は抑制され5 μg群では-62.8 mg/dL、10 μg群では-76.4 mg/dLであった。同様に夕食後の血糖値上昇も抑制され、食後の高血糖を改善することが認められた。特にエキセナチド10 μg投与群では、朝食後血糖値と夕食後血糖値が強く抑制されて、それぞれ149 mg/dLと141 mg/dLとなり、食前値(いずれも140 mg/dL)に近似した値を示した。

結果  
( 続 き )



第 III 相比較試験における 7 ポイント自己血糖測定値変化(本剤 10 μg 群)

・空腹時血糖の低下

ベースラインからの空腹時血糖値の変化は、投与4週時には両エキセナチド投与群で低下し、その後、投与4週時から投与24週時まで両エキセナチド投与群でのベースラインからの空腹時血糖値の変化量は、ほぼ一定であった。ベースラインから最終評価時(投与24週時)までの空腹時血糖値の変化量は、プラセボ群で-7.6 mg/dL、エキセナチド5 μg群で-25.1mg/dL、10 μg群で-29.0 mg/dLであり、プラセボ群と比べて両エキセナチド投与群で有意に大きかった。

ベースラインから最終評価時(投与24週時)までの空腹時血糖値の変化量の群間差

	プラセボ群	エキセナチド 5 μg 群	エキセナチド 10 μg 群*
症例数	35	71	72
最小二乗平均値±標準誤差	-7.6±5.46	-25.1±3.83	-29.0±3.81
95%信頼区間	[-18.4, 3.2]	[-32.7, -17.6]	[-36.5, -21.5]
t 検定**	—	p=0.009	p=0.002

投与後24週値は LOCF 法(欠測値は直前に測定された値で補完する方法)で算出

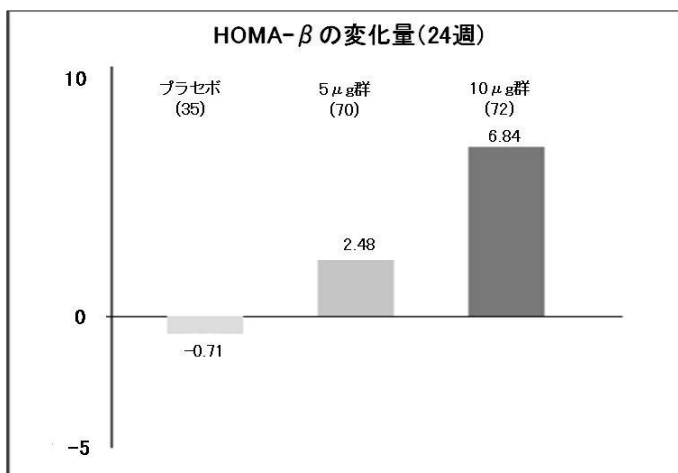
\*:エキセナチド 5 μg(4週)投与後に、10 μg(20週)投与

\*\* : プラセボ群との比較の p 値

投与を 52 週時まで継続しても空腹時血糖の低下は持続し、ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値の変化量はエキセナチド 5 μg 群では-16.4 mg/dL、10 μg 群では-29.8 mg/dL であった。

・β細胞機能の改善

膵β細胞機能の指標であるHomeostasis model assessment -β (HOMA-β) 値は、最終評価時(投与24週時)、ベースラインから両エキセナチド投与群で増加し、統計学的に有意な差はみとめられなかったもののエキセナチド10 μg群で大きく増加した(6.84)。HOMA-R値の変化量は、プラセボ群で-0.38、エキセナチド5 μg群で-0.54、10 μg群では-0.37であった。

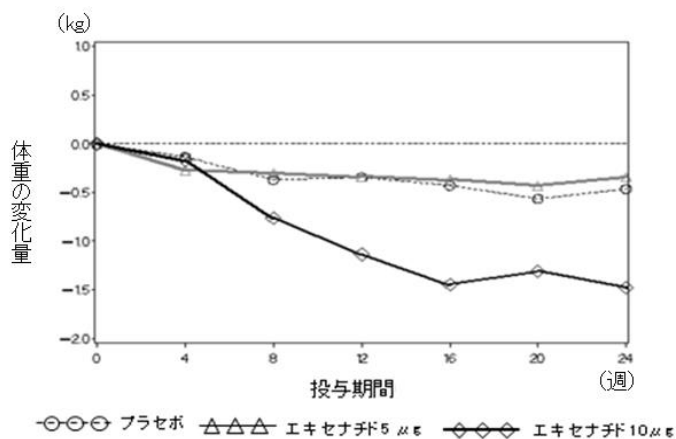


最終評価時(投与24週時)におけるHOMA-β 値のベースラインからの変化量(平均値)

・体重、ウェスト径、ウェスト/ヒップ比の変化量

ベースラインから最終評価時(投与24週時)までの体重変化量は、プラセボ群で-0.47 kg、エキセナチド5 μg群で-0.39 kg、10 μg群で-1.54 kgであり、プラセボ群と比べてエキセナチド10 μg群で有意に大きかった(p=0.026)。

ベースラインからのウェスト径の減少は、両エキセナチド投与群で認められた。ベースラインから最終評価時までのウェスト径の変化量は、エキセナチド10 μg群でより大きく、-1.8 cmであり、プラセボ群と比べて統計学的に有意に大きかった(p=0.003)。ウェスト/ヒップ比の変化量は両エキセナチド投与群においてプラセボ群との間に有意な差はなかった。



体重の変化量の推移(平均値)

・脂質への影響

ベースラインから最終評価時(投与24週時)までの脂質濃度のうち、両エキセナチド投与(5及び10 μg)群でのHDL-C変化量は小さく、正常範囲内での変動であった。総コレステロール、LDL-C及び中性脂肪の変化量は、両エキセナチド投与群においてもプラセボ群との間に統計学的に有意な差がなかった。

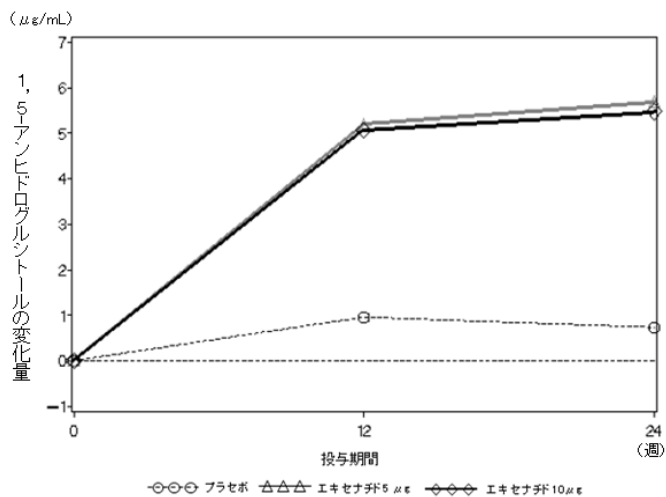
・インスリン濃度及びC-ペプチド濃度

ベースラインから最終評価時(投与24週時)までのインスリン濃度の変化量は両エキセナチド投与群で小さかった。C-ペプチド濃度の変化量も両エキセナチド投与群で小さく、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。



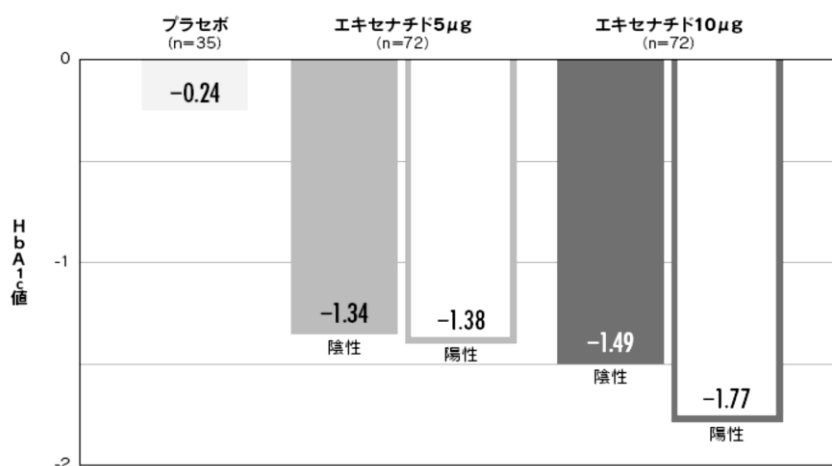
結果  
(続き)

・1,5-アンヒドログルシトール (1,5-AG)  
 血糖コントロールの指標として利用されている1,5-AG変化量は、プラセボ群についてはベースラインから最終評価時(投与24週時)までの1,5-AG変化量として、0.66  $\mu\text{g/mL}$ であった。一方、エキセナチド5  $\mu\text{g}$ 群では5.29  $\mu\text{g/mL}$ 、10  $\mu\text{g}$ 群では4.52  $\mu\text{g/mL}$ であり、プラセボ群と比べて両エキセナチド投与群では有意に高かった(5  $\mu\text{g}$ 群 $p<0.001$ 、10  $\mu\text{g}$ 群 $p<0.001$ )。



1,5-AG値のベースラインからの変化量(平均値)

・エキセナチド抗体  
 エキセナチド抗体陽性の患者例数は、プラセボ群(n=35)では0例、エキセナチド5  $\mu\text{g}$ 群(n=72)では41例、10  $\mu\text{g}$ 群(n=72)では33例であった。  
 エキセナチド抗体陽性の患者について、HbA<sub>1c</sub>変化量は、エキセナチド5  $\mu\text{g}$ 群では-1.38%、10  $\mu\text{g}$ 群では-1.77%であった。一方、抗体陰性を示す患者においてHbA<sub>1c</sub>変化量は、プラセボ群では-0.24%、エキセナチド5  $\mu\text{g}$ 群では-1.34%、10  $\mu\text{g}$ 群では-1.49%であった。したがって、エキセナチド投与群において用量反応関係が認められ、またHbA<sub>1c</sub>値の低下はエキセナチド抗体の有無にかかわらず認められた。



エキセナチド抗体産生有無別のベースラインから最終評価時までの HbA<sub>1c</sub> 変化量(投与 24 週時:平均値)

<p>結 果 ( 続 き )</p>	<p>&lt;安全性&gt;  <u>第1期(24週間)</u>  有害事象の発現割合に統計学的に有意な用量反応関係が認められた事象は、低血糖症 (p=0.001)、悪心(p=0.002)、嘔吐(p=0.007)、異常感(p=0.031)、食欲不振(p=0.048)であった。低血糖症の発現割合は、プラセボ群で22.9%、エキセナチド5 μg群で51.4%、10 μg群で58.3%であり、悪心の発現割合は、プラセボ群で8.6%、エキセナチド5 μg群で25.0%、10 μg群で36.1%であった。また、嘔吐の発現割合は、プラセボ群で2.9%、5 μg群で4.2%、10 μg群で16.7%であり、異常感の発現割合は、プラセボ群で0.0%、5 μg群で0.0%、10 μg群で5.6%であった。食欲不振の発現割合は、プラセボ群で2.9%、5 μg群で2.8%、10 μg群で11.1%であった。治験薬との因果関係が否定されなかった中等度の有害事象は、エキセナチド群では悪心、嘔吐、便秘、上腹部痛、十二指腸潰瘍、急性膵炎、食欲不振、味覚減退、食欲減退、胃不快感、胃炎、倦怠感、血中尿酸増加、低血糖症及び味覚異常であった。</p> <p><u>第2期(52週間)</u>  第2期で認められた新たな有害事象の多くは重症度が軽度と判定された。各投与群で認められた高度の有害事象は、P/LY5 μg群*で1例に1件(脳梗塞)、P/LY10 μg群**で1例に1件(膵炎)、エキセナチド5 μg群で1例に1件(肺炎)、エキセナチド10 μg群で2例に3件(糖尿病性網膜症、網膜静脈閉塞、大腸癌)であった。P/LY10 μg群で認められた1件の膵炎、エキセナチド5 μg群で認められた1件の肺炎を除いて、これらの高度の有害事象と治験薬との因果関係はないと判断された。各投与群で認められた中等度の新たな有害事象は、P/LY10 μg群で17件、エキセナチド5 μg群で14件、エキセナチド10 μg群で8件であった。P/LY10 μg群で認められた治験薬との因果関係が否定できない中等度の有害事象は、食欲不振、嘔吐、頭痛、下痢、腹部不快感、悪心、下腹部痛であり、エキセナチド5 μg群で治験薬との因果関係が否定できない中等度の有害事象は、便秘、歯肉炎、頭痛、歯周炎であった。また、エキセナチド10 μg群で治験薬との因果関係が否定できない中等度の有害事象は、低血糖症、下痢、便秘であった。</p> <p>* P/LY5 μg群: 第1期でプラセボを投与、第2期でエキセナチド5 μgを投与された群  ** P/LY10 μg群: 第1期でプラセボを投与、第2期でエキセナチド10 μgを投与された群</p> <p><u>第1期、第2期のまとめ</u>  本剤投与により発現割合が高かった有害事象は低血糖症、悪心、血中ブドウ糖減少などであった。有害事象の重症度は大部分が軽度から中等度であり、軽度の割合が大きかった。有害事象発現割合は投与量依存的に上昇したが、重症度や発現割合に大きな差異は認められなかった。本剤に特徴的な有害事象(悪心や低血糖)は投与初期(最初の4週間と10 μgへの増量後の4週間)に多くみられたが、持続的なものではなかった。有害事象プロファイルは、第1期(24週間)、第2期(52週間)とで大きな違いはみられず、長期投与により有害事象プロファイルが異なったものになることはないと考えられた。</p> <p><u>エキセナチド抗体の安全性への影響</u>  全試験期間で TEAE(試験治療下発現・増悪有害事象) が発現した被験者の割合及び第2期で新たに TEAE が発現した被験者の割合とエキセナチド抗体産生の有無との間に関連は認められず、用量との関連も認められなかった。また、全試験期間での低血糖症及び悪心の発現割合は、エキセナチド抗体が陽性であった被験者とエキセナチド抗体が陰性であった被験者間で同程度であり、エキセナチド抗体産生の有無の影響を受けなかった。</p>
------------------------	---

[3] Kadowaki, T., et al.: J. Diabetes Investig. 2011, 2(3), 210-217 (ML-1036-JP-0016)

[4] Inagaki, N., et al.: J. Diabetes Investig. 2011, 2(6), 448-456 (ML-1036-JP-0047)

3) 安全性試験

長期投与試験

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験 ① 日本人(GWBB 試験)」の項参照。

4) 患者・病態別試験

①腎障害患者(外国人)(GWAB 試験) [6]

目的	腎機能障害患者における単回投与時の薬物動態、安全性及び忍容性の検討
試験デザイン	第I相、非盲検、並行群間試験
対象	軽度及び中等度の腎機能障害患者、血液透析中の末期腎不全患者、健康成人に分けた。
試験方法	軽度腎機能障害患者と健康成人には本剤10 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup> を、中等度腎障害患者には5又10 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup> を、末期腎不全患者には5 $\mu\text{g}$ をそれぞれ単回皮下投与した。
結果	エキセナチドの $t_{1/2}$ はそれぞれ 1.45、2.12、3.16 及び 5.95 時間であり、腎機能低下に伴い $t_{1/2}$ は延長した。 正常腎機能、軽度及び中等度腎機能障害を有する被験者の見かけのクリアランス(CL/F)は同程度であった。末期腎不全患者の CL/F は 0.9 L/h であり、正常腎機能を有する被験者の値(3.4 L/h)と比べ顕著に低下した。

[6] Linnebjerg, H., et al.: Br. J. Clin Pharmacol. 2007, 64(3), 317-327 (ML-1036-JP-0003)

②高齢者患者(外国人)(GWCC 試験) [7]

目的	75 歳以上の高齢 2 型糖尿病患者における薬物動態、薬力学及び安全性の検討
試験デザイン	第I相、単盲検、無作為化、プラセボ対照、3 期クロスオーバー臨床試験
対象	2 型糖尿病患者を高齢者群(15 例、75~85 歳、 $CL_{CR}=30\sim 80\text{ mL/min}$ )と対照群(15 例、45~65 歳、 $CL_{CR}\geq 50\text{ mL/min}$ )に分けた。 高齢者群には、軽度及び中等度腎機能障害(Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス(CGCL): $30\sim 80\text{ mL/min}$ )を有するそれぞれ 11 例及び 4 例の被験者を組み入れ、対照群には、軽度腎機能障害を有する被験者 5 例、正常な腎機能を有する被験者 10 例を組み入れた。
試験方法	被験者は本剤又はプラセボの投与約24時間前にスルホニルウレア剤の投与を中止した。本剤 5、10 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup> 及びプラセボを単回皮下投与した。
結果	高齢2型糖尿病患者に本剤5又は10 $\mu\text{g}$ <sup>注)</sup> を単回皮下投与したときの $C_{max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、対照群の成人2型糖尿病患者に比べてそれぞれ12%及び41%増加した。高齢者群のすべての被験者で腎機能が低下しており、高齢者群の薬物動態は年齢というより腎機能の低下を反映したものと推察される。高齢者及び対照群の両群で、本剤の用量に依存した食後血漿中グルコース濃度の低下がみられた。また、高齢者群の安全性及び忍容性は良好であった。

[7] Linnebjerg, H., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2011, 49(2), 99-108 (ML-1036-JP-0021)

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1回 5  $\mu\text{g}$  を 1日 2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1回 10  $\mu\text{g}$  を 1日 2回投与に増量できる。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

長期使用に関する特定使用成績調査(終了)

目的	日常診療下での本剤の長期投与における安全性・有効性を調査する。
重点調査項目	急性膵炎及び心血管系事象(Major Adverse Cardiovascular Events:MACE)に関する有害事象の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	2型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤 又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合
実施期間 (観察期間)	平成23年2月～令和元年8月(本剤投与開始から最長3年間とする)
実施施設数	399施設
収集症例数	2,632例
有効性解析対象例数	2,432例
安全性解析対象例数	2,577例
主な試験結果 有効性	有効性解析対象症例において、投与6か月後のHbA1c値(NGSP値)の投与開始時からの変化量は $-1.01 \pm 1.75$ であり、1年以上の長期継続投与によっても効果の減弱等は見られなかった。
主な試験結果 安全性	安全性解析対象症例における副作用の発現割合16.0%(2,577例)は、承認時の国内第III相試験における副作用発現割合と比較して高くなる傾向は認められず、副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなかった。 重点調査項目とした急性膵炎 <sup>1)</sup> 及びMACE関連事象 <sup>2)</sup> の有害事象は、安全性解析対象症例2,577例中、それぞれ3例(0.1%)及び14例(0.5%)に認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。

1) 定義は MedDRA/J 基本語が急性膵炎及びその他の膵炎関連有害事象とした。

2) 定義は心血管事象に起因する死亡及び標準検索式「心筋梗塞」、標準検索式「中枢神経系出血および脳血管性疾患」、高位グループ用語「冠動脈障害」、高位語「冠血管壊死および血行不全」、高位語「脳血管および脊髄の壊死および血行不全」のいずれかに該当する有害事象とした。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

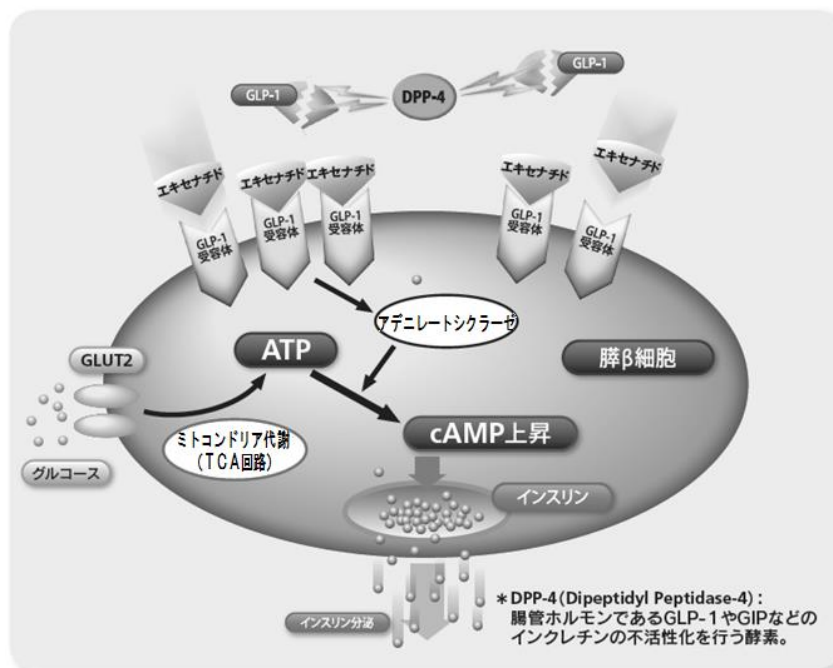
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬、DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害薬

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

エキセナチドはトカゲ (*Heloderma Suspectum*) 由来のエキセンディン-4 (Exendin-4) と同じ 39 個のアミノ酸からなる合成ペプチドで、ヒト GLP-1 に対して 53% の相同性を示す GLP-1 アゴニストであり、N 末端から 2 番目のアミノ酸がヒト GLP-1 のアラニンと異なりグリシンであることから、内因性ペプチド分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) による分解に抵抗性を示し、作用が持続する (「VII. 薬物動態に関する項目 5. 代謝」の項参照)。エキセナチドは GLP-1 受容体に結合することにより、cAMP を増加させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させる [8]。また、エキセナチドは、このグルコース依存性のインスリン分泌促進作用に加えて、高血糖時における過度のグルカゴン分泌抑制作用、胃内容物排出遅延作用、体重減少作用など多様な作用機序を有し、2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善する。更に、糖尿病ラットの試験では膵β細胞の保護作用を示した。

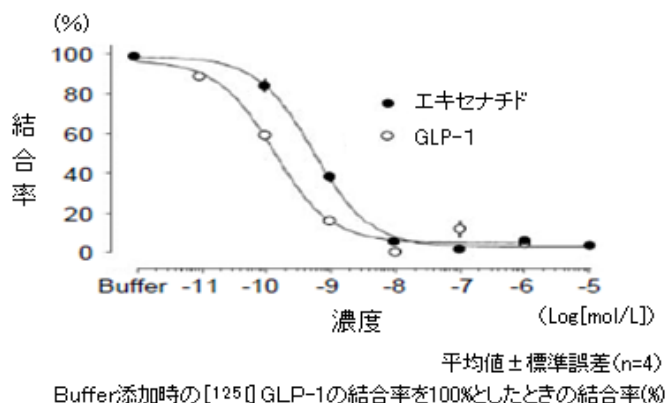


エキセナチドは DPP-4 (分解酵素) による分解に抵抗性があり作用が持続する

(2) 薬効を裏付ける試験成績

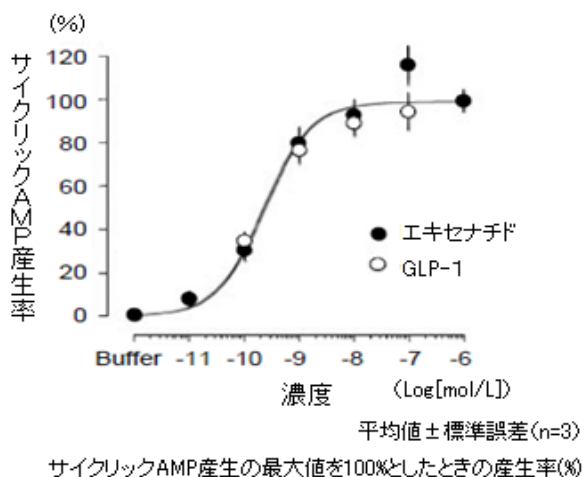
1) GLP-1 受容体アゴニスト作用 (*in vitro*) [9]

GLP-1受容体に対する親和性は、GLP-1受容体膜標本としてラット膵β細胞株由来の細胞膜を用いた放射標識体<sup>125</sup>I]GLP-1との受容体競合結合試験により評価した。エキセナチドは、GLP-1受容体膜標本への<sup>125</sup>I]GLP-1の結合を濃度依存的に阻害した。エキセナチドによる50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)は0.59±0.10 nmol/Lであり、GLP-1によるIC<sub>50</sub>値(0.14±0.02 nmol/L)とほぼ同じ阻害活性を示した。



ラット膵β細胞由来GLP-1受容体への受容体競合結合試験

cAMP産生作用は、各濃度のエキセナチド又はGLP-1を緩衝液(pH7.4)中でラット膵β細胞株の膜標本と共に37°Cで20分間インキュベートし、生成されたcAMP量を測定することにより評価した。エキセナチド及びGLP-1はいずれも濃度に依存してcAMP産生を促進した。エキセナチドの最大cAMP産生の50%を惹起する濃度(EC<sub>50</sub>値)は0.31±0.05 nmol/Lであり、GLP-1のEC<sub>50</sub>値0.23±0.06 nmol/Lと同様の活性を示した。



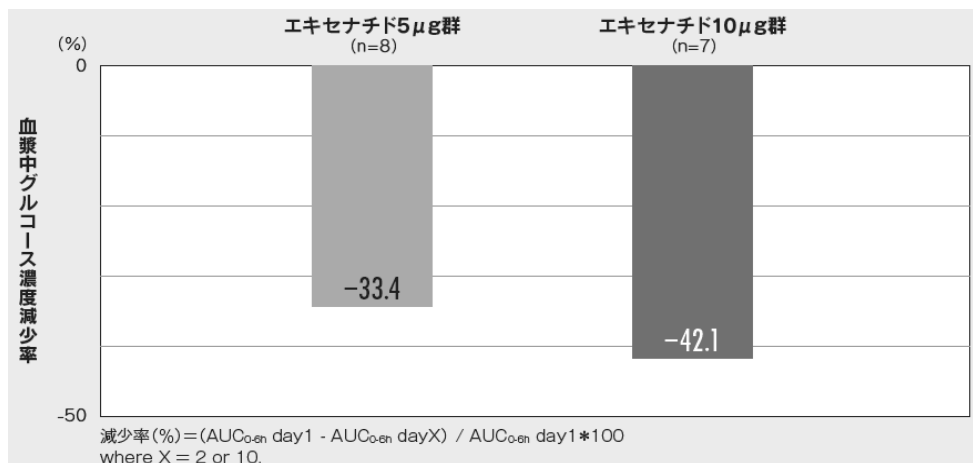
エキセナチド及びGLP-1によるcAMP産生作用

エキセナチドは、GLP-1受容体に特異的に結合し、細胞内cAMPを増加させることで、GLP-1と同様、GLP-1受容体アゴニスト作用を有することが示された。

## 2) 血糖上昇抑制作用

### ① 血糖降下作用 [5]

日本人2型糖尿病患者を対象とした10日間の試験において、5及び10  $\mu\text{g}$ の本剤を1日2回反復皮下投与した。1日目は両群ともプラセボを投与し、2日目から10  $\mu\text{g}$ 群は5  $\mu\text{g}$ で投与を開始、6日目から10  $\mu\text{g}$ に増量し、薬力学的(PD)評価として食後6時間迄の血漿中グルコース濃度(AUC<sub>0-6h</sub>)を算出した。その結果、食後血糖値は用量依存的に低下し、10日間反復投与の最終投与日には、プラセボ投与時(1日目)に対して、5  $\mu\text{g}$ 群(8例)及び10  $\mu\text{g}$ 群(7例)においてそれぞれ33.4%及び42.1%低下した。

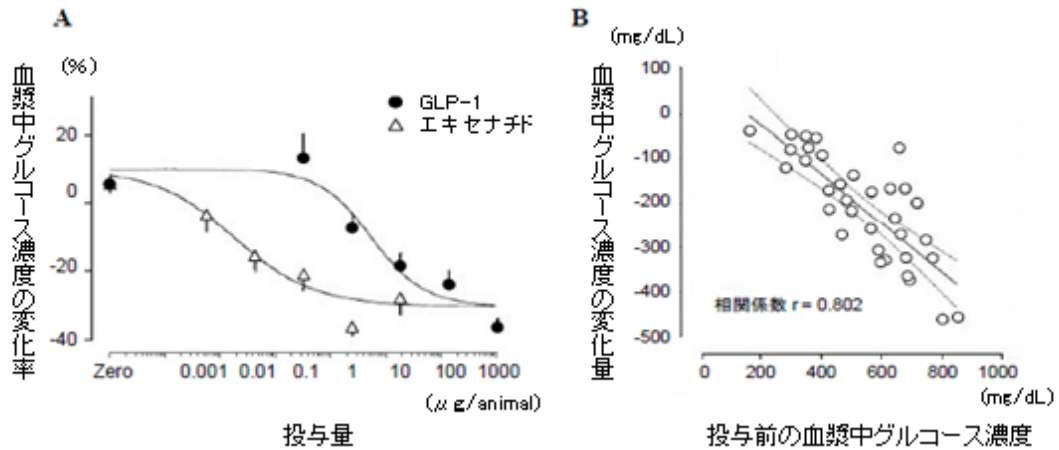


エキセナチドを反復投与したときの血漿中グルコース濃度(AUC<sub>0-6h</sub>)の減少率

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1回5  $\mu\text{g}$ を1日2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回10  $\mu\text{g}$ を1日2回投与に増量できる。

### ② グルコース依存性血糖降下作用 (*in vivo*、マウス) [10]

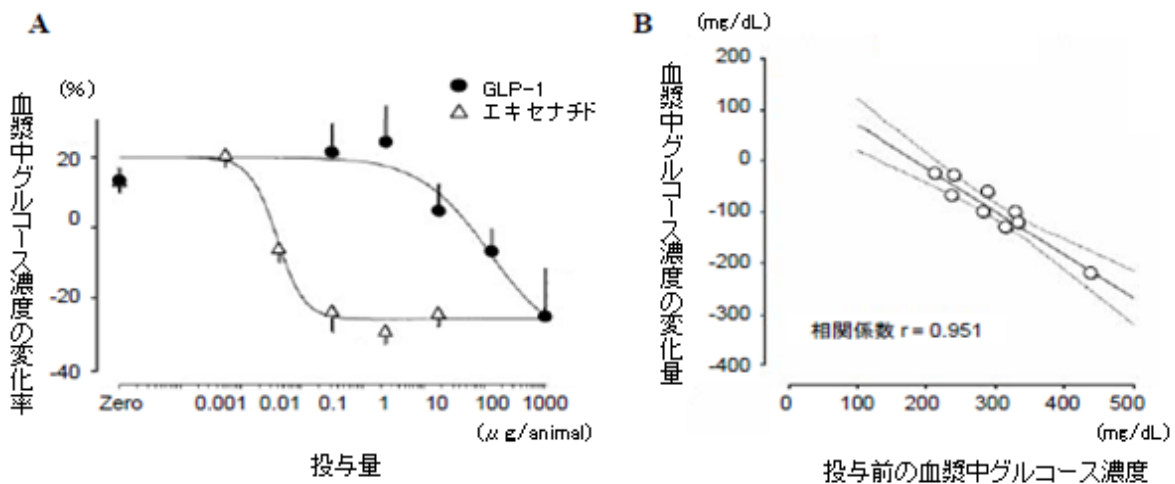
糖尿病疾患モデルマウス雄性db/db又はob/obマウスにエキセナチド 0.001~10  $\mu\text{g}$ 及びGLP-1 0.1~1000  $\mu\text{g}$ を単回皮下投与し、1時間後に測定した血漿中グルコース濃度を用いて、投与前後のグルコース濃度の変化率(%)を評価した。糖尿病疾患モデルマウス(db/db及びob/obマウス)の単回投与試験において、エキセナチドは投与用量に依存して血漿中グルコース濃度を低下させた。また、投与前の血漿中グルコース濃度が高いほど強い血糖降下作用を示し、グルコース依存性の血糖降下作用を示した。db/dbマウスのエキセナチドによる血糖降下作用のED<sub>50</sub>値は0.003  $\mu\text{g}$ であり、エキセナチドによる血糖降下作用はED<sub>50</sub>値比較においてGLP-1より約1000倍強かった。ob/obマウスのエキセナチドによる血糖降下作用のED<sub>50</sub>値は0.009  $\mu\text{g}$ であり、db/dbマウスと同様GLP-1よりも強い効力を示した。



### db/dbマウスにおけるエキセナチドの血糖降下作用

図A: 生理食塩水を投与したdb/dbマウス (n=66) の血漿中グルコース濃度を基準とし、マウスに0.001、0.01、0.1、1及び10 μgのエキセナチド (n=12、16、27、13及び13) 又は0.1、1、10、100及び1000 μgのGLP-1 (n=12、17、20、21及び14) を投与した場合のそれぞれの血漿中グルコース濃度の変化 (%) を示す (平均値±標準誤差)。

図B: エキセナチド (1 μg/匹、n=34) 投与前の血漿中グルコース濃度と投与後の血糖降下作用との関係を示す。



### ob/obマウスにおけるエキセナチドの血糖降下作用

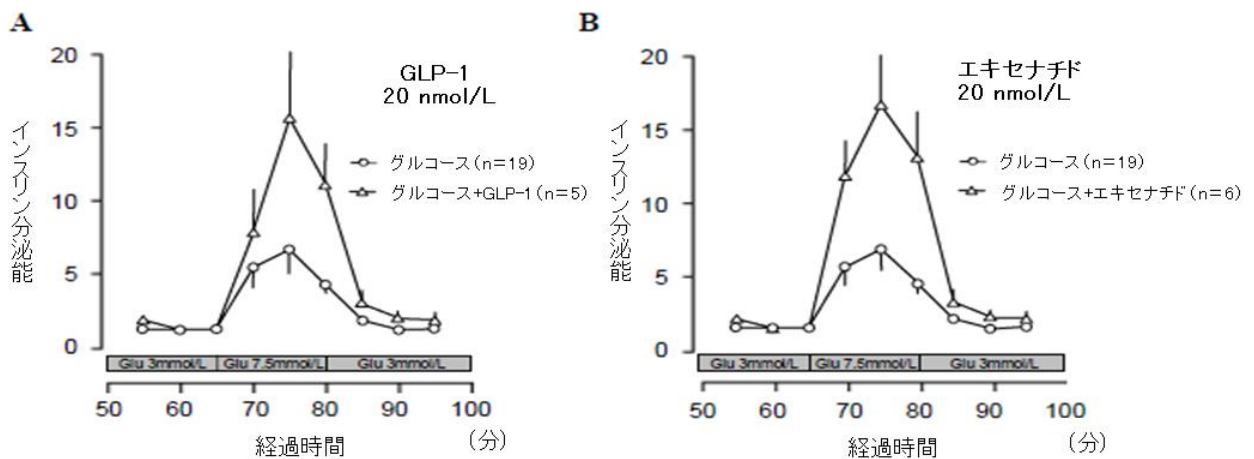
図A: 生理食塩水を投与したob/obマウス (n=62) の血漿中グルコース濃度を基準とし、マウスに0.001、0.01、0.1、1及び10 μgのエキセナチド (n=10、6、6、9及び14) 又は0.1、1、10、100及び1000 μgのGLP-1 (n=8、11、11、8及び4) を投与した場合のそれぞれの血漿中グルコース濃度の変化 (%) を示す (平均値±標準誤差)。

図B: エキセナチド (1 μg/匹、n=9) 投与前の血漿中グルコース濃度と投与後の血糖降下作用との関係を示す。



③ グルコース応答性インスリン分泌作用 (*in vitro*、ラット膵島細胞) [11]

マイクロフィジオメーターの灌流チャンバーに用意した雄性Lewisラット由来の膵島細胞50個を用いて、灌流液中へ分泌されたインスリン含量をラジオイムノアッセイ法にて測定し膵島からのインスリン分泌能について評価した。対照群として灌流液中のグルコース濃度を3 mmol/Lから7.5 mmol/Lに増加させた場合、膵島からのインスリン分泌は、グルコース濃度が3 mmol/L時のインスリン分泌に比し、最大 $6.4 \pm 1.5$ 倍に増加した。この試験系においてエキセナチドを同時灌流すると、グルコース濃度を7.5 mmol/Lにした場合のインスリン分泌は更に上昇し、グルコース濃度が3 mmol/L時のインスリン分泌に比し、 $13.5 \pm 2.8$ 倍 ( $P < 0.01$ )まで増加した。GLP-1を同時灌流した場合も同様に $12.7 \pm 3.9$ 倍 ( $P < 0.05$ )まで増加した。エキセナチドは低グルコースレベルでは何ら影響を与えず、高グルコースレベルで認められるインスリン分泌を増強した。

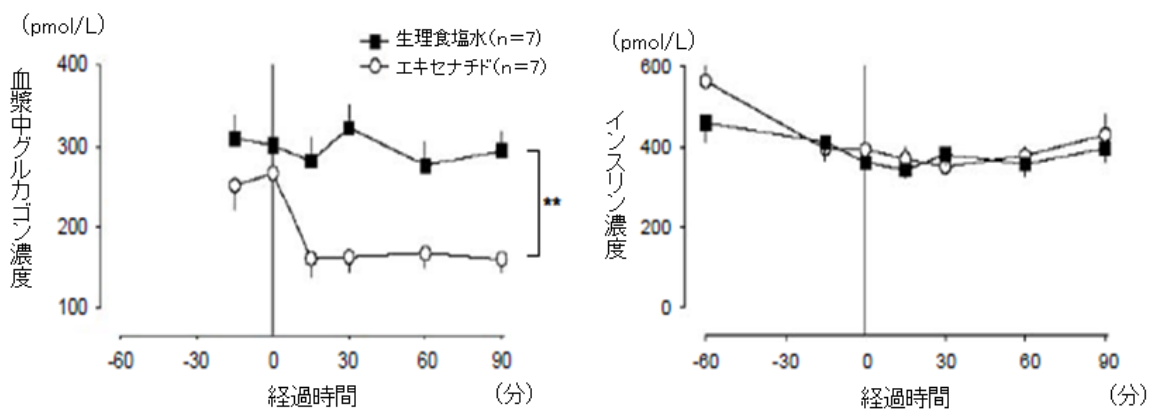


ラット膵島細胞におけるグルコース応答性インスリン分泌反応

図A は灌流液中に GLP-1 を作用させた場合、図B は灌流液中にエキセナチドを作用させた場合に、ラット膵島細胞が 1分間に分泌するインスリン量の平均値±標準誤差 (n=5-19)を示す。

④ グルカゴン分泌抑制作用 (*in vivo*、ラット) [12]

一晩絶食させた雄性ZDFラット(14週齢)に対して麻酔下、高血糖クランプを開始した。高血糖クランプ開始60分後、生理食塩液又はエキセナチド( $0.21 \mu\text{g}/\text{匹} + 2.1 \mu\text{g}/\text{mL}/\text{hr}$ )を90分にわたって静脈内持続投与した。クランプ中の血漿グルコース濃度は $34 \text{ mmol/L}$ に維持し、血漿グルカゴン濃度及びインスリン濃度は経時的に測定した。エキセナチド投与群のグルカゴン濃度は、投与15分後に、 $163 \pm 21 \text{ pmol/L}$ を示し、対照群の $282 \pm 27 \text{ pmol/L}$ に比し有意に低下した。投与90分後においても、グルカゴン濃度はエキセナチド投与群で $165 \pm 18 \text{ pmol/L}$ 、対照群で $298 \pm 26 \text{ pmol/L}$ と両群とも投与15分後の値とほとんど変わらず、エキセナチド投与群でのグルカゴン分泌が有意に抑制されており、低下が持続していた。一方、インスリン濃度の変化は認められなかった。



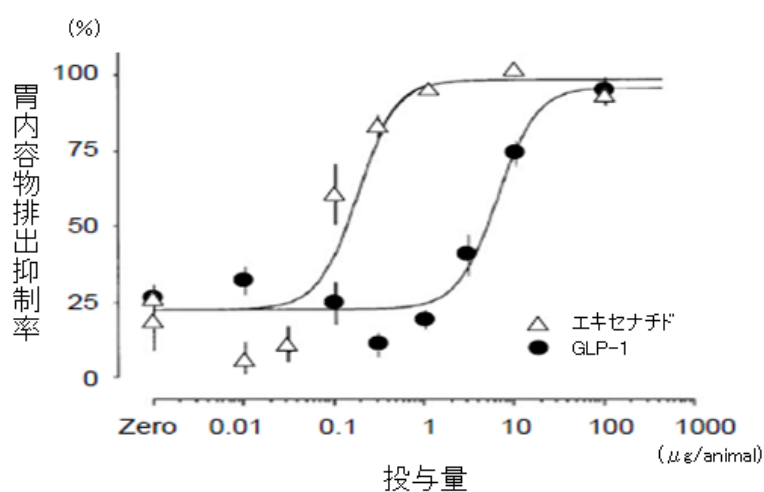
平均値±標準誤差

\*\* :  $p < 0.01$ ; エキセナチド群 vs 生理食塩水群 (Student's t-test)

### 高血糖クランプ下のZDFラットにおけるグルカゴン及びインスリン濃度

#### ⑤ 胃内容物排出遅延作用 (*in vivo*、ラット) [13]

20時間絶食させた覚醒雄性SDラットにエキセナチド(0~100  $\mu\text{g}$ )又はGLP-1(0~100  $\mu\text{g}$ )を単回皮下投与し、5分後にフェノールレッドで標識したメチルセルロースゲルを経口投与した。経口投与20分後に幽門部を縛って胃を摘出して、胃内容物の吸光度を測定し、胃内容物排出抑制率(%)を算出した。エキセナチド及びGLP-1は用量依存的にメチルセルロースゲルの胃からの排出を抑制し、また高用量では両群とも投与20分後の胃からの排出はほとんど認められず、胃排出抑制率はほぼ100%に近い値を示した。胃内容物排出遅延作用のED<sub>50</sub>値は、エキセナチドで0.18  $\mu\text{g}$ を示し、GLP-1の6.26  $\mu\text{g}$ と比較してより低用量でGLP-1と同様な作用が認められ、エキセナチドの*in vivo*での効力はGLP-1より強いことが示された。

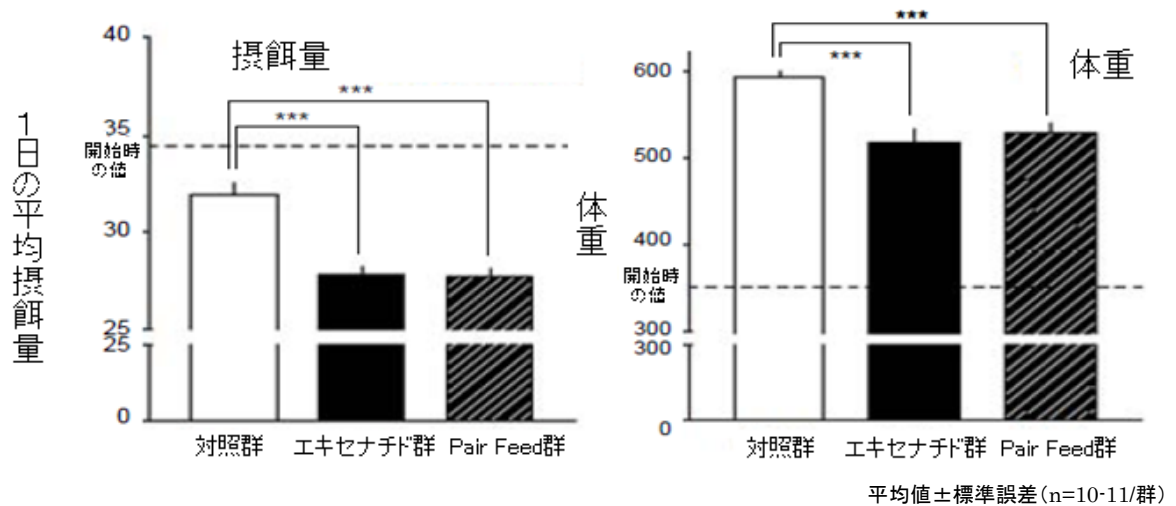


平均値±標準誤差

### エキセナチド又はGLP-1各用量におけるラット胃内容物排出抑制作用

### 3) 体重減少作用 (*in vivo*, ラット) [14]

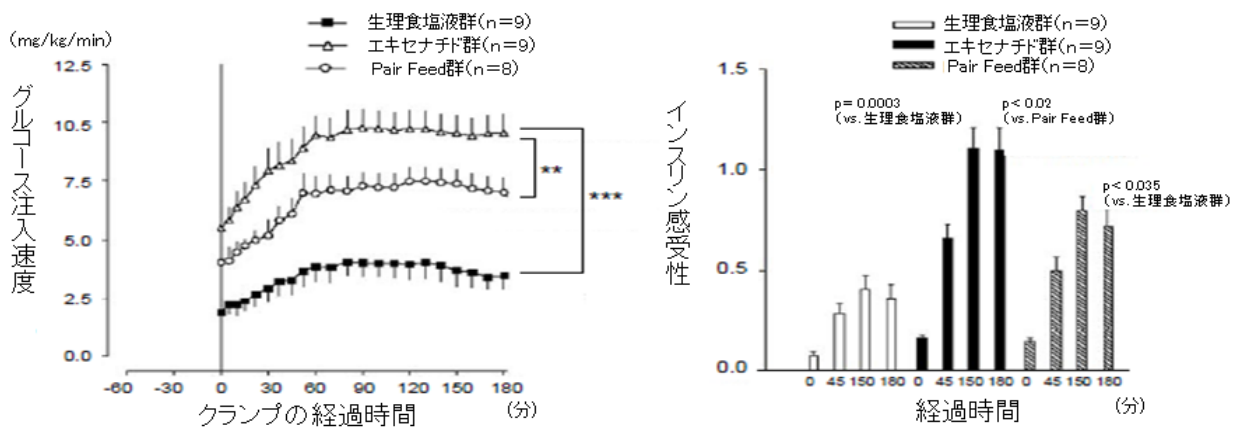
雄性Zucker fatty (fa/fa) ラット(9週齢)に、生理食塩液又はエキセナチドを1日2回(6  $\mu$ g/kg/day)6週間皮下投与し、摂餌量及び体重を測定した。1日あたりの摂餌量は、対照群(生理食塩液投与)では $31.9 \pm 0.7$  gであった。エキセナチド投与群では $27.8 \pm 0.3$  gであり、対照群に比し有意に低下していた(Pair Feed群:  $27.7 \pm 0.3$  g)。試験終了時の体重は、エキセナチド投与群及びPair Feed群では同等であり、いずれの群も対照群に比し共に有意に低下していた。



ラットの摂餌量及び体重に対する影響

### 4) インスリン抵抗性改善作用 (*in vivo*, ラット) [14]

雄性Zucker fatty (fa/fa) ラット(9週齢)に、生理食塩液又はエキセナチドを1日2回(6  $\mu$ g/kg/day)6週間反復皮下投与した。最終投与24時間後に正常血糖高インスリンクランプ法により、正常血糖(105 mg/dL)を維持するために必要なグルコースを注入した。インスリン抵抗性改善の指標をインスリン感受性により評価したところ、エキセナチド投与群のインスリン感受性は、対照群のみならずPair Feed群に対しても有意な改善が認められた。インスリンクランプ中、正常血糖を維持するために必要な外因性グルコース注入速度は、対照群(生理食塩液)で $3.83 \pm 0.61$  mg/kg/min、Pair Feed群で $7.2 \pm 0.63$  mg/kg/minであったが、エキセナチド投与群では $9.6 \pm 0.82$  mg/kg/minと有意に高値を示しており、インスリン感受性の上昇が認められた。



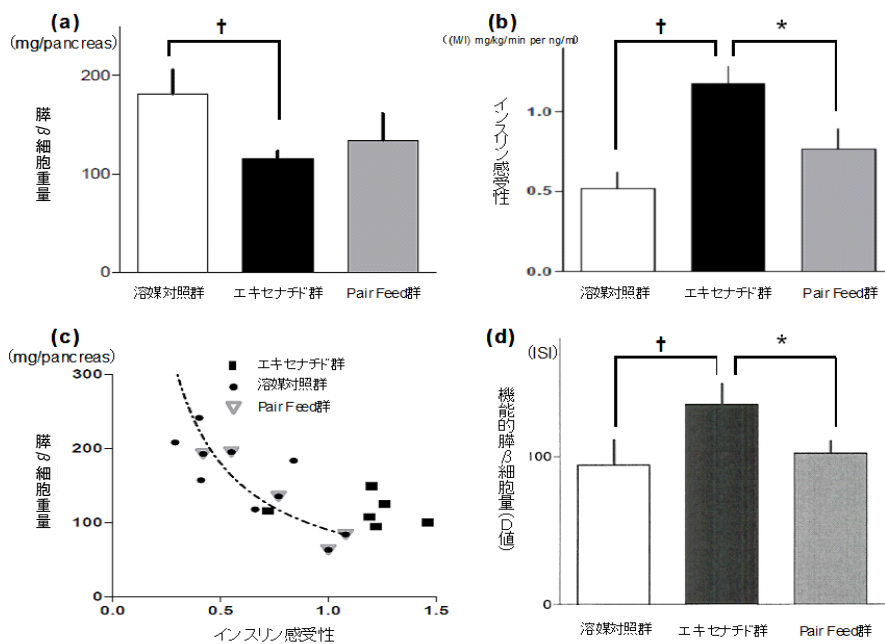
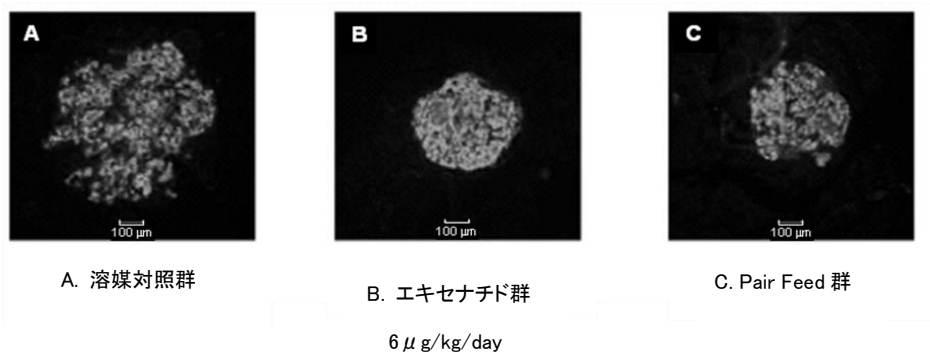
平均値±標準誤差 (n=8-9/群)  
 インスリン感受性 (IS) = {グルコース注入速度 (mg/kg/min) / 血漿中インスリン濃度 (ng/mL)}  
 \*\*: p < 0.01; エキセナチド群 vs Pair Feed 群 (One-way ANOVA, post hoc t-test)  
 \*\*\*: p < 0.001; エキセナチド群 vs 対照群 (One-way ANOVA, post hoc t-test)

Zucker fatty (fa/fa) ラットにおける180分間の正常血糖高インスリンクランプ中の  
 グルコース注入速度及びインスリン感受性

5) 膵β細胞に対する作用

① 膵β細胞保護作用 (in vitro, ラット膵細胞) [14] [15]

雄性Zucker fatty (fa/fa) ラット(9週齢)に、生理食塩液又はエキセナチドを1日2回(6 μg/kg/day)6週間反復皮下投与し、最終投与24時間後に正常血糖高インスリンクランプを実施した。その後、膵臓を摘出し、免疫染色によりインスリン分泌細胞を検出した。エキセナチド群、Pair Feed群、溶媒対照群の抗インスリン抗体による染色像をみると、エキセナチド群ではその染色像が密にみられるのに対し、溶媒対照群ではまばらであり、膵β細胞が肥大化している様相が認められた(上段の図A、B、C)。膵β細胞の重量(mg/pancreas)はエキセナチド群で115.2±8.1(n=6)、Pair Feed群で133.9±27.1(n=5)、溶媒対照群で181.4±24.4(n=5)を示し、エキセナチド群と溶媒対照群の膵β細胞重量には有意差が認められた(中段の図(a))。インスリン感受性(グルコース注入速度/血漿インスリン濃度)は、膵β細胞の重量が低値を示すほど高値を示しており、エキセナチド群で1.175±0.109(n=6)、Pair Feed群で0.764±0.126(n=5)、溶媒対照群で0.520±0.100(n=5)であった。エキセナチド群のインスリン感受性は溶媒対照群及びPair Feed群に対し有意に高かった(中段の図(b))。膵β細胞重量とインスリン感受性との関係をプロットしたものを下段の図(c)に示す。溶媒対照群とPair Feed群の値は、点線で示される双曲線上に概ね認められたが、エキセナチド群の値は、双曲線の右上方向に位置し、耐糖能が改善していることが示唆された。実際、薬物の有効性の指標となるD値(インスリン感受性で補正した膵β細胞量)は、溶媒対照群及びPair Feed群に比しエキセナチド群で有意に増加しており、それぞれの値は、エキセナチド群で135.4±13.7(n=6)、Pair Feed群で102.3±8.1(n=5)、溶媒対照群で94.3±17.1(n=5)であった(次頁の図(d))。



上段の図は膵島におけるモルモット抗ラットインスリン血清を一次抗体とし、Cy2 コンジュゲートの抗モルモット二次抗体を用いて免疫染色したインスリン陽性細胞の染色画像を示す。

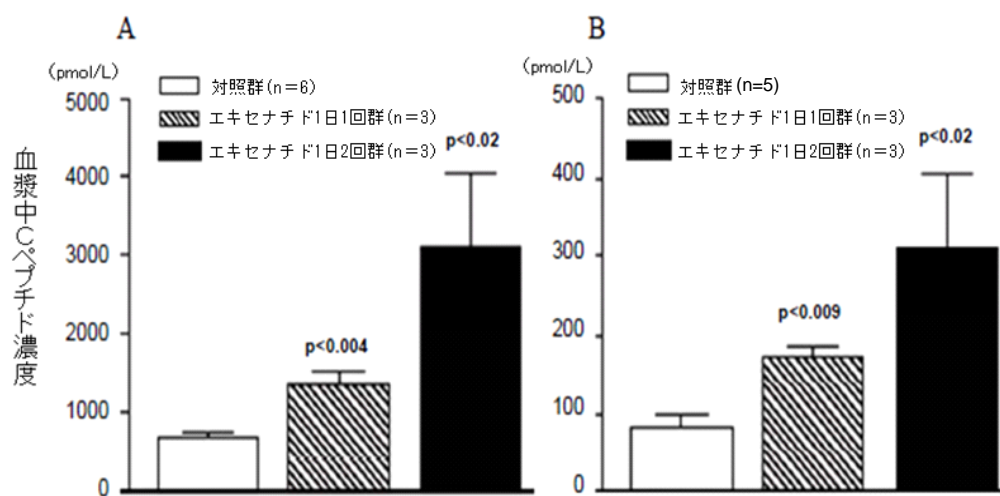
中及び下段の図は(a) 膵β細胞重量、(b) インスリン感受性、(c) インスリン感受性と膵β細胞重量の関係、(d) インスリン感受性で補正した膵β細胞量をそれぞれ示す。

平均値±標準誤差、n=5~6/群。ISI: Insulin Sensitivity Index. †: p<0.05;エキセナチド群 vs 溶媒対照群、\*: p<0.05;エキセナチド群 vs Pair Feed 群(Student's t-test)

D 値: 膵β細胞重量にインスリン感受性を乗じた値。(生体内では正常血糖を維持する代償機構が備わっていることから、インスリン分泌量(膵β細胞重量)とインスリン感受性は逆相関性を示し、これらの積は一定の値(D 値: deposition index)は、一定の値をとるが、代償機構が破綻し始め耐糖能が悪化(膵β細胞の機能的インスリン分泌能が低下)するとD 値は小さくなり、一方、耐糖能が改善(膵β細胞の機能的インスリン分泌能が上昇)すればD 値は大きくなることが示唆されている。)

## ② 膵β細胞機能改善作用 (in vivo、ラット) [16]

雄性ZDFラット(8週齢)に生理食塩液又はエキセナチド1 μgを1日1回もしくは2回8週間皮下投与し、一晚絶食させたラットの正常血糖クランプ前及びクランプ中の血漿中Cペプチドを評価した。一晚絶食後の空腹時血漿中Cペプチド濃度は、エキセナチドの1日1回投与群で1379.1±134.2 pmol/L、1日2回投与群では3100.5±925.9 pmol/Lを示し、対照群(688.5±80.1 pmol/L)に比べて有意に高値を示した。また、エキセナチド投与群では正常血糖クランプ中の血漿中のCペプチドも対照群に比べて有意に高く、膵β細胞機能の改善作用が示唆された。



図A はエキセナチド を 8週間投与後の空腹時血漿中のCペプチド濃度、図 Bはエキセナチドを8週間投与後の正常血糖クランプの 30～150分における平均の血漿中C-ペプチド濃度をそれぞれ示す(平均値±標準誤差)。p 値; 対照群との比較(One-way ANOVA, Post hoc t-test)。

#### ZDF ラットにおける血漿 C ペプチド濃度に対するエキセナチドの作用

##### (3) 作用発現時間・持続時間

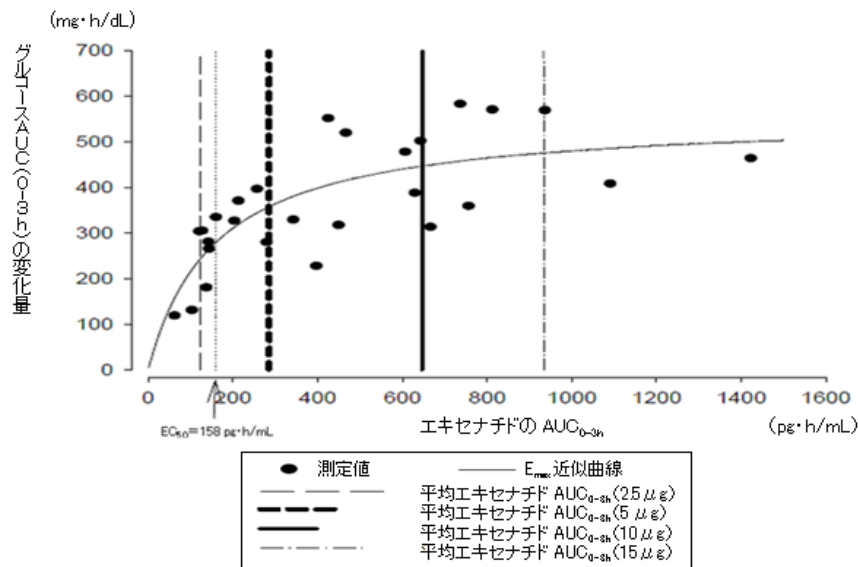
該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度(日本人) [5]

2 型糖尿病患者にエキセナチド 2.5  $\mu\text{g}$ 、5  $\mu\text{g}$ 、10  $\mu\text{g}$ 、15  $\mu\text{g}$  を反復皮下投与した。試験第 1 日目はすべての投与群にプラセボを投与し、第 2 日目の朝から第 10 日目までエキセナチド又はプラセボを皮下投与した。エキセナチド 2.5 及び 5  $\mu\text{g}$  群では、それぞれエキセナチド 2.5 及び 5  $\mu\text{g}$  を第 2 日目に 1 日 1 回投与し、第 3～9 日目まで 1 日 2 回投与した。エキセナチド 10 及び 15  $\mu\text{g}$  群では、第 2 日目に 5  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回投与し、第 3～5 日目は 5  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回投与した。第 6～9 日目はそれぞれエキセナチド 10 又は 15  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回投与した。各群の第 10 日目は、それぞれの用量を 1 日 1 回投与した。食後 3 時間までの血糖値の AUC(グルコース  $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ ) のベースラインからの変化量と血漿中エキセナチド濃度の投与後 3 時間までの AUC( $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$ ) との  $E_{\text{max}}$  モデルから算出した最大効果( $E_{\text{max}}$ ) は 557  $\text{mg}\cdot\text{h}/\text{dL}$  であり、 $E_{\text{max}}$  の 50% の作用を示すのに必要なエキセナチドの  $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$  ( $\text{EC}_{50}$ ) は 158  $\text{pg}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった。



日本人 2 型糖尿病患者にエキセナチドを反復皮下投与したときの第 10 日目のグルコース  $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$  のベースライン(第 1 日目)からの変化量とエキセナチドの  $\text{AUC}_{0-3\text{h}}$  の関係

#### <参考>

外国で開発初期に実施された臨床試験(102 試験、103 試験、104 試験、105 試験及び 109 試験)の結果から、血漿中エキセナチド濃度の治療濃度域は 50～350  $\text{pg}/\text{mL}$  の範囲と考えられた。

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1回 5  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 か月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回投与に増量できる。

(2) 最高血中濃度到達時間(日本人)

「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 2型糖尿病患者での薬物動態(日本人) [5]

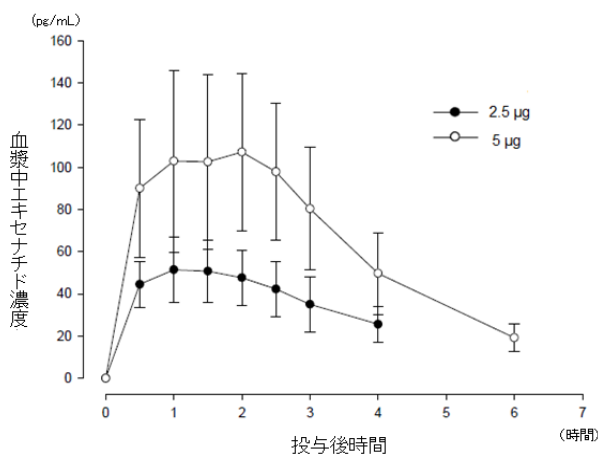
2 型糖尿病患者にエキセナチド<sup>®</sup> 2.5  $\mu\text{g}$ 、5  $\mu\text{g}$ 、10  $\mu\text{g}$ 、15  $\mu\text{g}$  を単回及び反復皮下投与したときのエキセナチドの薬物動態特性を評価した。試験第 1 日目はすべての投与群にプラセボを投与し、第 2 日目の朝から第 10 日目までエキセナチド又はプラセボを皮下投与した。エキセナチド 2.5 及び 5  $\mu\text{g}$  群では、それぞれエキセナチド 2.5 及び 5  $\mu\text{g}$  を第 2 日目に 1 日 1 回投与し、第 3~9 日目まで 1 日 2 回投与した。エキセナチド 10 及び 15  $\mu\text{g}$  群では、第 2 日目に 5  $\mu\text{g}$  を 1 日 1 回投与し、第 3~5 日目は 5  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回投与した。第 6~9 日目はそれぞれエキセナチド 10 又は 15  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回投与した。各群の第 10 日目は、それぞれの用量を 1 日 1 回投与した。初回投与時(単回投与:第 2 日目)及び最終投与時(反復投与:第 10 日目)の平均血漿中エキセナチド濃度推移、薬物動態パラメータを以下に示す。また、各用量の単回投与及び反復投与時の平均血糖値推移と血糖値パラメータ、並びに平均血清中インスリン濃度推移も以下に示す。

なお、血漿中エキセナチド濃度、血糖値及び血清中インスリン濃度測定は、それぞれ免疫酵素測定 (IEMA) 法、酵素法及びラジオイムノアッセイ (RIA) 法を用いて測定した。

① 血漿中エキセナチド濃度 [5]

<単回投与データ>

エキセナチド 2.5  $\mu\text{g}$  (8例) 及び 5  $\mu\text{g}$  (24例: 10  $\mu\text{g}$  及び 15  $\mu\text{g}$  群の初回投与 5  $\mu\text{g}$  のデータを含む) を腹部に単回皮下投与したときの血漿中エキセナチド濃度は速やかに上昇して最高血漿中濃度 ( $C_{\text{max}}$ ) に達した。最高血漿中濃度到達時間 ( $t_{\text{max}}$ ) の中央値は、2.5  $\mu\text{g}$  及び 5  $\mu\text{g}$  でそれぞれ 1.3 時間及び 1.5 時間であった。その後、血漿中エキセナチド濃度は速やかに低下し、半減期 ( $t_{1/2}$ ) は 2.5  $\mu\text{g}$  及び 5  $\mu\text{g}$  でそれぞれ 1.54 時間及び 1.27 時間であった。



2 型糖尿病患者にエキセナチド 2.5 及び 5  $\mu\text{g}$  を単回皮下投与したときの  
血漿中エキセナチド濃度推移 (平均値  $\pm$  標準偏差)



2 型糖尿病患者にエキセナチド 2.5 及び 5  $\mu$ g を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 ( $\mu$ g)	n	$C_{max}$ (pg/mL)	$t_{max}^{**1}$ (h)	$t_{1/2}^{**2}$ (h)	AUC <sub>0-8</sub> (pg·h/mL)	CL/F (L/h)	$V_z/F$ (L)
2.5	8	55.5 (23.1)	1.3 (0.5-2.5)	1.54 (0.942-3.06)	206 (29.9)	12.1 (29.9)	27.0 (27.2)
5	24	113 (33.5)	1.5 (0.5-2.5)	1.27 (0.836-1.71)	405 (34.2)	12.3 (34.2)	22.7 (36.4)

CL/F: 見かけのクリアランス、 $V_z/F$ : 見かけの分布容積

幾何平均値 (変動係数%)

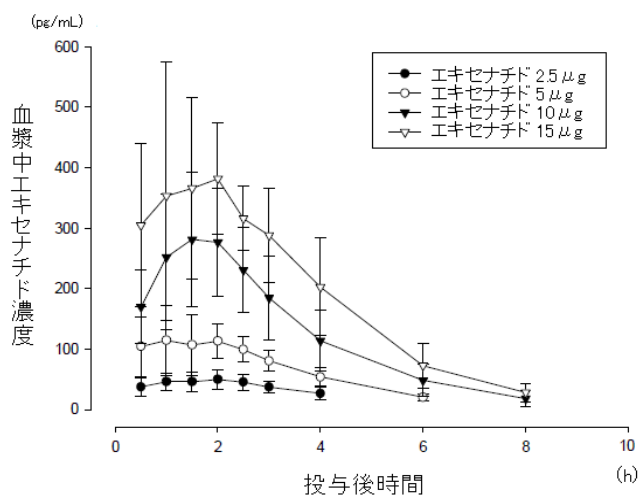
※1) 中央値 (範囲)

※2) 幾何平均値 (範囲)

<反復投与データ>

エキセナチド 2.5  $\mu$ g、5  $\mu$ g、10  $\mu$ g 及び 15  $\mu$ g を腹部に 1 日 2 回反復皮下投与したときの投与 10 日目の血漿中エキセナチド濃度は単回投与時と同様に速やかに上昇した。 $t_{max}$  (中央値) は 1.3~2.0 時間であった。また、血漿中エキセナチド濃度は速やかに低下し、 $t_{1/2}$  は 1.30~1.85 時間であった。

2.5~15  $\mu$ g の用量範囲でエキセナチドの曝露量 ( $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{\tau,ss}$ ) は用量依存的に増加した。



2 型糖尿病患者にエキセナチド 2.5、5、10 及び 15  $\mu$ g を投与したとき投与 10 日目の血漿中エキセナチド濃度推移 (算術平均値  $\pm$  標準偏差)

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1回 5  $\mu$ g を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 か月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10  $\mu$ g を 1 日 2 回投与に増量できる。

2型糖尿病患者にエキセナチド 2.5、5、10 及び 15  $\mu\text{g}^{*1}$  を反復皮下投与したときの

投与 10 日目の薬物動態パラメータ

投与量 ( $\mu\text{g}$ )	n	$C_{\text{max,ss}}$ (pg/mL)	$t_{\text{max,ss}}^{*2}$ (h)	$t_{1/2}^{*3}$ (h)	$AUC_{\tau,ss}$ (pg $\cdot$ h/mL)	$CL_{\text{ss}}/F$ (L/h)	$V_{z,ss}/F$ (L)
2.5 注)	7	53.7 (34.5)	1.5 (0.5-2.5)	1.85 (1.20-2.31)	167 (31.7)	11.3 (28.1)	30.2 (31.9)
5	8	121 (34.9)	1.3 (0.5-3.0)	1.35 $^{*4}$ (0.766-1.99)	408 (24.1)	10.5 $^{*4}$ (23.1)	20.4 $^{*4}$ (39.6)
10	8	286 (33.1)	1.5 (1.5-2.0)	1.30 (0.927-1.61)	944 (35.2)	10.1 (31.8)	19.1 (30.2)
15 注)	5	428 (34.3)	2.0 (0.5-2.5)	1.58 (1.24-2.63)	1520 (26.6)	9.63 (26.3)	21.9 (30.3)

$CL_{\text{ss}}/F$ : 見かけのクリアランス、 $V_{z,ss}/F$ : 見かけの分布容積

幾何平均値(変動係数%)、ss: steady state(定常状態)

$^{*1}$ ) すべての群の投与 1 日目はプラセボを投与した。10  $\mu\text{g}$  及び 15  $\mu\text{g}$  群は投与 2 日目から 5 日目まで 5  $\mu\text{g}$  を投与した。

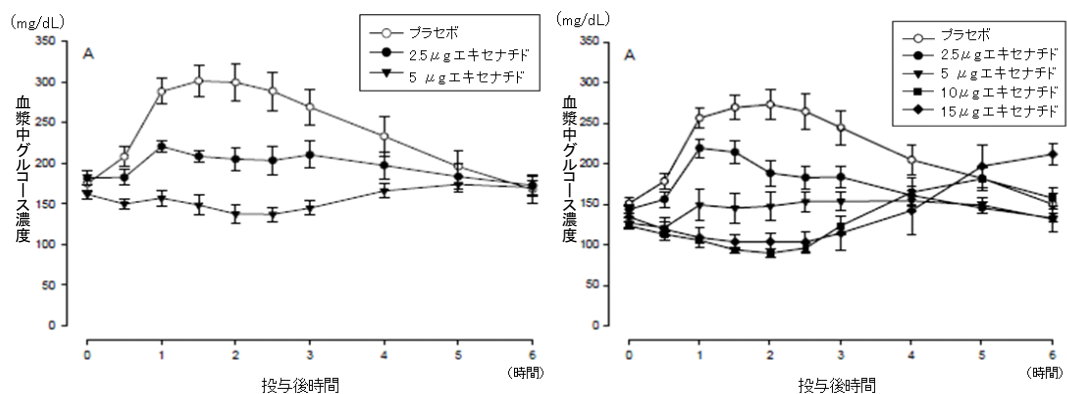
$^{*2}$ ) 中央値(範囲)

$^{*3}$ ) 幾何平均値(範囲)

$^{*4}$ ) n = 6

② 血糖値 [5]

エキセナチド 2.5~15  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回反復皮下投与したときの投与 10 日目の食後血漿中グルコース濃度は、2.5~10  $\mu\text{g}$  の範囲で用量依存的に低下したが、15  $\mu\text{g}$  投与群の血糖値は 10  $\mu\text{g}$  投与群と同程度であった。



(左図: 第 2 日目、右図: 第 10 日目、算術平均値 $\pm$ 標準偏差)

2型糖尿病患者にエキセナチド及びプラセボを10日間1日2回反復皮下投与したときの

食後血漿中グルコース濃度推移

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1 回 5  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 ヶ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回投与に増量できる。

2 型糖尿病患者にエキセナチド及びプラセボを 10 日間 1 日 2 回皮下投与したときの

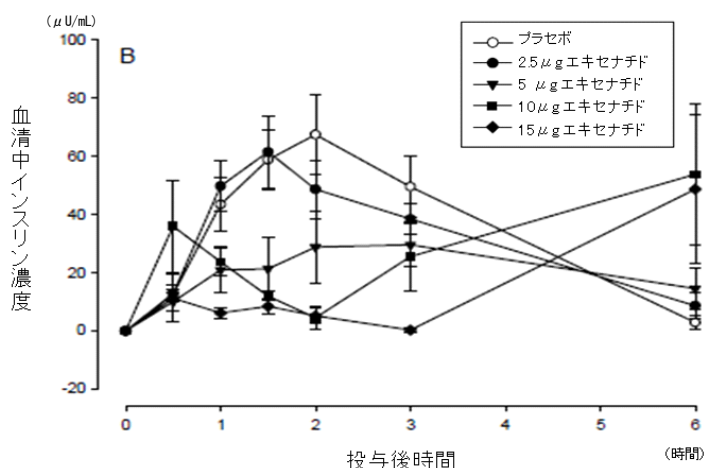
食後血漿中グルコース濃度の薬力学パラメータ

パラメータ	Day 1	Day 2				Day 10				
	プラセボ	プラセボ	2.5 $\mu$ g	5 $\mu$ g	プラセボ	2.5 $\mu$ g	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g	15 $\mu$ g	
n	40	8	8	24	8	8	8	7	5	
AUC <sub>0-6</sub> (mg·h/dL)	1430 (16.9)	1450 (22.0)	1180 (16.9)	939 (19.5)	1300 (19.4)	1020 (15.7)	867 (16.1)	791 (12.7)	828 (28.3)	
C <sub>max</sub> (mg/dL)	307 (13.5)	308 (16.9)	240 (12.4)	209 (22.6)	280 (15.5)	224 (15.1)	196 (15.3)	192 (17.6)	21.6 (15.7)	

すべての群の投与 1 日目はプラセボを投与した。10  $\mu$ g 及び 15  $\mu$ g 群は投与 2 日目から 5 日目まで 5  $\mu$ g を投与した。  
算術平均値 (CV%)

③ 血清中インスリン濃度 [5]

エキセナチド 2.5~15  $\mu$ g を 1 日 2 回反復皮下投与したときの投与 10 日目の血清中インスリン濃度推移を下図に示す。2.5  $\mu$ g 投与後の血清中インスリン濃度推移は、プラセボ投与後と同様であった。エキセナチド 5~15  $\mu$ g 反復投与では、食後約 3~4 時間の血糖値が低い間の血清中インスリン濃度はプラセボ投与よりも低下した。

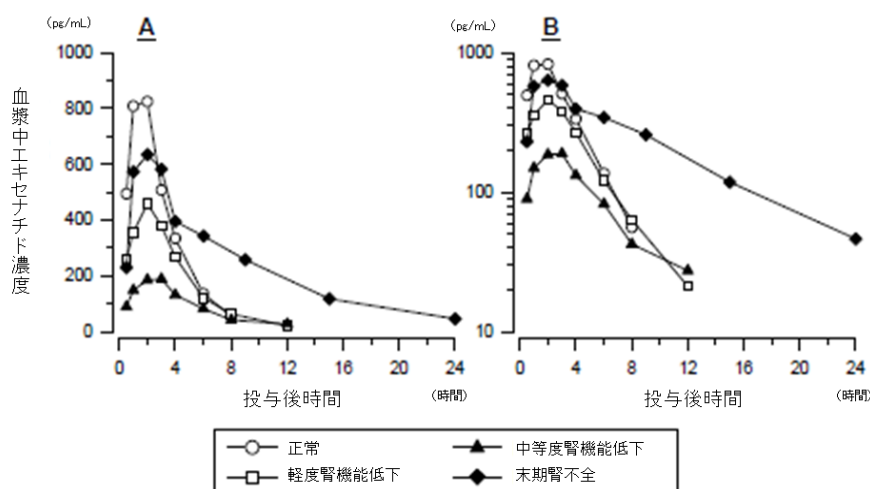


2 型糖尿病患者にエキセナチド 2.5、5、10 及び 15  $\mu$ g を投与したときの投与 10 日目の血清中インスリン濃度の変化量の推移 (平均値 ± 標準偏差、n=4~8)

2) 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人) [6] [17]

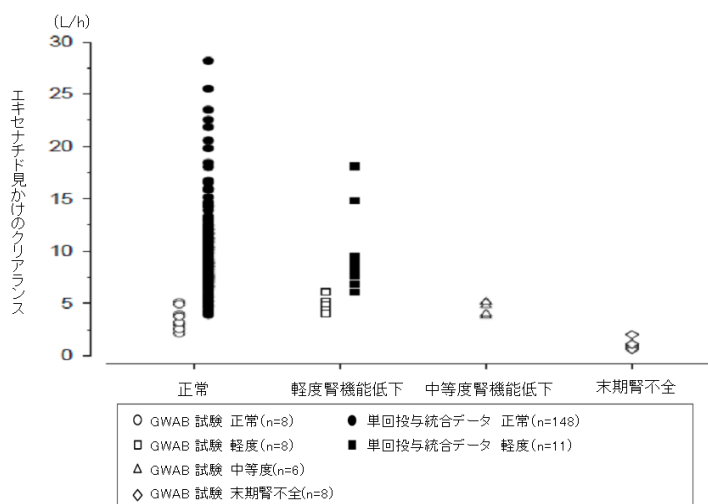
健康成人 ( $CL_{CR} > 80$  mL/min) 8 例、軽度腎機能障害患者 ( $CL_{CR} = 50 \sim 80$  mL/min) 8 例、中等度腎機能障害患者 ( $CL_{CR} = 30 \sim 50$  mL/min) 6 例及び血液透析を受けている末期腎不全患者 8 例に本剤 5 又は 10  $\mu$ g を単回皮下投与したときの半減期 (以下、 $t_{1/2}$ ) はそれぞれ、1.45、2.12、3.16 及び 5.95 時間であり、腎機能低下に伴い  $t_{1/2}$  は延長した。

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1 回 5  $\mu$ g を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 カ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10  $\mu$ g を 1 日 2 回投与に増量できる。



健康成人、軽度又は中等度腎機能障害患者、末期腎不全患者にエキセナチドを単回皮下投与したときの血漿中エキセナチド濃度推移(平均値)(左図:原尺度、右図:片対数尺度)

当該試験(GWAB 試験)における健康成人の血漿中濃度は、他の試験における同投与量での血漿中濃度と比べて高値を示し、見かけのクリアランス(CL/F)は低値を示したことから、当該試験において腎機能障害を有する被験者での CL/F の低下を過小評価することを避けるため、2 型糖尿病患者における単回投与時のデータと当該試験の成績を併せ、本剤の腎機能に対する影響を評価した。上記の臨床試験と 2 型糖尿病患者( $CL_{CR} > 50 \text{ mL/min}$ )を対象とした単回投与時のデータ(単回投与統合データ)を併合し、エキセナチド薬物動態に関する見かけのクリアランスを算出した。その結果、正常腎機能を有する被験者に対し軽度、中等度腎機能障害患者及び末期腎不全患者で見かけのクリアランスはそれぞれ約 13%、36%及び 84% 低下した。



腎機能障害(軽度、中等度及び末期腎不全)を有する被験者でのエキセナチドの見かけのクリアランスの分布(GWAB試験及び単回投与統合データ)

○、□、△及び◇はGWAB 試験のデータを示す。◆及び■は単回投与統合データを示す。  
被験者222(中等度の腎機能障害を有する被験者、GWAB 試験)は、血漿中エキセナチド濃度推移が異常な低値を示したため除いた(最高濃度34.6 pg/mL)

腎機能障害によるエキセナチドの見かけのクリアランスへの影響

腎機能	n	見かけのクリアランス <sup>注1)</sup> (L/h)	正常群に対する比 (95%信頼区間)	p 値
正常 (CL <sub>CR</sub> >80 mL/min)	71	8.14	-	-
軽度腎機能低下 (CL <sub>CR</sub> =50~80 mL/min)	12	7.11	0.87 (0.69, 1.11)	0.2581
中等度腎機能低下 (CL <sub>CR</sub> =30~50 mL/min)	6	5.19	0.64 (0.46, 0.89)	0.0083
末期腎不全 (血液透析)	8	1.3	0.16 (0.12, 0.22)	<0.0001

注 1) 最小二乗幾何平均値 (GWAB 試験及び単回投与投合データ)

### 3) 高齢者における薬物動態(外国人) [7]

高齢2型糖尿病患者(15例、75~85歳、CL<sub>CR</sub> =30~80 mL/min)にエキセナチド5及び10 µgを単回皮下投与したときのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は、成人2型糖尿病患者(15例、45~65歳、CL<sub>CR</sub> ≥50 mL/min)に比べてそれぞれ12%及び41%増加したが、統計学的に有意な差は認められなかった。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (8) 高齢者」の項参照。

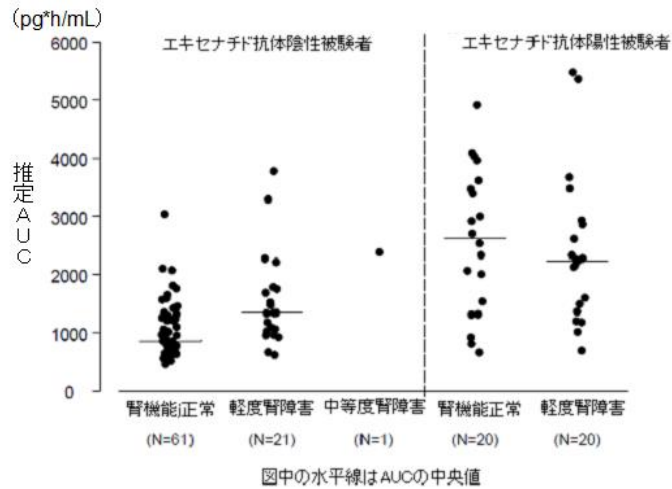
### 4) 投与部位による薬物動態の差(外国人) [18]

2型糖尿病患者25例に3つの異なる投与部位(腹部、上腕部、大腿部)に本剤10 µg単回皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティ(AUC比[95%信頼区間])は、腹部で1.21[0.96, 1.53]、上腕部で1.13[0.89, 1.43]及び大腿部で1.18[0.93, 1.49]であった。なお、静脈内投与時のAUCの個体間変動が大きく、一部の被験者でAUCが低値を示したことから絶対的バイオアベイラビリティが1を超える値となった。エキセナチドの薬物動態は投与部位による影響を受けないことが示された。

### 5) エキセナチド抗体(日本人及び外国人)

日本人の母集団薬物動態(Population PK)解析から、日本人の正常腎機能を有する被験者に本剤10 µgを投与したときの抗体陰性及び陽性被験者の見かけのクリアランスは8.08 L/h及び4.53 L/hと推定された。抗体陰性及び陽性の個々の被験者のAUCの推定値には、ばらつきが認められた。

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1回5 µgを1日2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回10 µgを1日2回投与に増量できる。



腎機能正常 = CrCL > 80 mL/min、軽度腎障害 = CrCL 50-80 mL/min、中等度腎障害 = CrCL 30-50 mL/min  
CrCL: クレアチニンクリアランス

エキセナチド10 µgを皮下投与したときの腎機能及び抗体別のAUC推定値の比較(日本人)

外国人の母集団薬物動態/薬力学(Population PK/PD)解析から、ベースライン値に対するグルコースAUC<sub>0-3h</sub>の最大減少率(%)を予測すると、抗体陰性被験者では34%、陽性被験者では26%であり、両群間の差は小さく、かつ個々の被験者間でばらつきが大きかった。よって、抗体価による用量調節は必要ないと考えられる。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

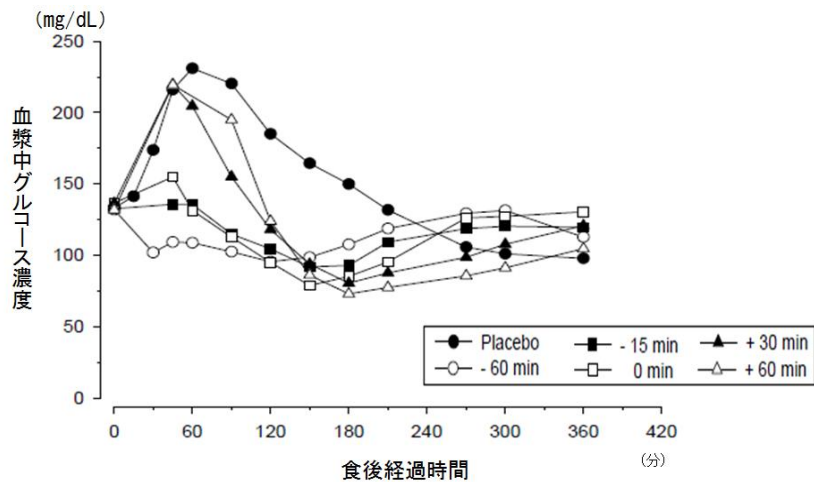
##### 1) 食事の影響

該当資料なし

<参考: 食事と本剤投与時期の食後血糖(PD)に及ぼす影響(外国人) [1]>

2型糖尿病患者18例を対象に食事と本剤の投与時期の食後血糖に及ぼす影響について検討した。食前(60、15分前)及び食直前にエキセナチド10 µgを単回皮下投与したとき、食後血糖のC<sub>max</sub>は顕著に低下した。一方、食後(30、60分後)にエキセナチドを投与したときの食後血糖のC<sub>max</sub>はプラセボ投与時と同程度であった。

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1回5 µgを1日2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回10 µgを1日2回投与に増量できる。



食事に対してエキセナチドの投与時期を変化させたときの2型糖尿病患者の食後血漿中グルコース濃度推移

## 2) 併用薬の影響

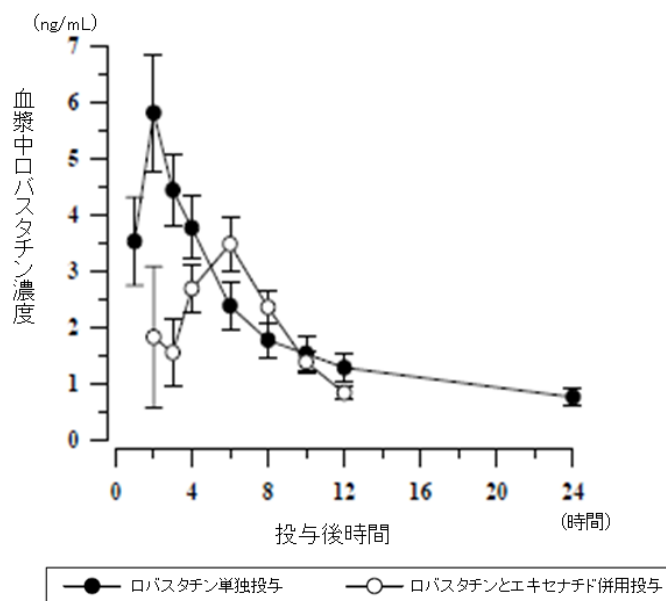
### ① アセトアミノフェン(外国人) [19]

健康成人 34~39 例に本剤 10  $\mu\text{g}$  と同時又は 1、2 及び 4 時間後にアセトアミノフェン 1000 mg を併用投与したとき、プラセボ投与と比べ、 $t_{\text{max}}$  は 0.3~3.6 時間遅延し、 $C_{\text{max}}$  及び AUC は 37~56%及び 14~24%低下した。その影響は本剤投与 1 又は 2 時間後が最も顕著であった。本剤投与 1 時間前にアセトアミノフェンを併用投与したとき、アセトアミノフェンの血漿中濃度に変化はみられなかった。

### ② ロバスタチン(HMG-CoA 還元酵素阻害剤)(国内未承認、外国人) [20]

健康成人 22 例を対象にロバスタチン 40 mg 単独投与及びエキセナチド 10  $\mu\text{g}$  と併用投与したときの血漿中ロバスタチン濃度推移及びロバスタチンの薬物動態パラメータを以下に示す。エキセナチド併用投与時のロバスタチンの  $t_{\text{max}}$ (中央値)は約 4 時間遅延し、 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 及び  $C_{\text{max}}$  はそれぞれ単独投与時よりも 40%及び 28%低下した。

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1 回 5  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 ヶ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10  $\mu\text{g}$  を 1 日 2 回投与に増量できる。



健康成人にロバスタチン40 mgを単回単独投与(第1日目)及びエキセナチドと併用投与(第4日目)したときの血漿中ロバスタチン濃度推移

エキセナチド併用時のロバスタチンの臨床効果との関係を検討するために行った外国第Ⅲ相試験 3 試験(30 週のプラセボ対照試験)の併合解析では、HMG-CoA 還元酵素阻害剤服用中の被験者の脂質プロファイルはエキセナチド併用による影響を受けなかった。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照。

### ③ ワルファリン(外国人) [21]

健康成人 15 例にワルファリン 25 mg とエキセナチド 10  $\mu$ g を併用投与したとき、ワルファリンの  $t_{max}$  は 2 時間遅延したが、 $AUC_{\tau,ss}$  及び  $C_{max,ss}$  に影響は認められなかった。ワルファリンとエキセナチドの併用投与は、プロトロンビン時間－国際標準化比(INR)に影響を及ぼさなかった。

「Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 7. 相互作用」の項参照。

### ④ リシノプリル(外国人) [22]

リシノプリル(5~20 mg/日)による治療で血圧が安定している軽度~中等度の高血圧患者22例にリシノプリルとエキセナチドを併用投与したとき、定常状態のリシノプリルの  $C_{max}$  は低下し  $t_{max}$  は2時間延長したが、用量及び体重で基準化した  $C_{max,ss}$  及び  $AUC_{\tau,ss}$  に変化は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1回 5  $\mu$ g を 1日 2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1回 10  $\mu$ g を 1日 2回投与に増量できる。



⑤ ジゴキシシ(外国人) [23]

健康成人23例にジゴキシシとエキセナチドを併用投与したとき、定常状態のジゴキシシの $t_{max}$ はジゴキシシ単独投与時と比べ約2.5時間延長し、 $C_{max,ss}$ は約18%低下した。エキセナチド併用時の被験者個々のジゴキシシの $C_{max,ss}$ は治療濃度の範囲内であった。また、定常状態におけるジゴキシシのAUCは本剤併用による変化は認められなかった。

⑥ 経口避妊薬(外国人) [24]

健康成人女性 38 例に経口避妊薬(エチニルエストラジオール 30  $\mu$ g、レボノルゲストレル 150  $\mu$ g の配合剤)とエキセナチド 10  $\mu$ g の併用投与において、エキセナチド投与 1 時間前に経口避妊薬を投与したとき、経口避妊薬の薬物動態の変化は認められなかった。一方、エキセナチド投与 30 分後に経口避妊薬を投与すると、胃内容物排出遅延作用による約 3~4 時間の  $t_{max}$  の遅延が認められたが、経口避妊薬の血中濃度の曝露量(AUC)には変化はみられなかった。

薬物相互作用試験結果の要約

経口薬	投与時間 (min)	n	$C_{max}$ 比 [90%CI]	AUC比 [90%CI]	$t_{max}$ 差 (範囲)
ワルファリン25mg					
(R)-ワルファリン	35	15/15	1.05[1.00, 1.09]	1.11[1.06, 1.17]	1.00
(S)-ワルファリン	35	15/15	0.97[0.93, 1.01]	1.06[1.01, 1.11]	2.00
リシノプリル5~20mg	35	19/18	0.93[0.86, 1.02]	0.97[0.90, 1.04]	2.00(-2.0-7.0)
ジゴキシシ0.25mg	30	22/21	0.82[0.75, 0.89]	0.95[0.90, 1.00]	2.50(0.0-3.5)
ロバスタチン40mg	30-35	21/17	0.72[0.57, 0.91]	0.60[0.50, 0.71]	4.00(0.0-6.0)
経口避妊薬(反復投与)					
エチニルエストラジオール	-60	24/21	0.85[0.78, 0.93]	0.94[0.88, 1.01]	0.00
エチニルエストラジオール	30	24/23	0.55[0.50, 0.60]	0.96[0.90, 1.04]	3.00
レボノルゲストレル	-60	24/21	1.01[0.92, 1.10]	1.00[0.92, 1.09]	-0.08
レボノルゲストレル	30	24/23	0.73[0.67, 0.79]	1.05[0.96, 1.14]	3.50

投与時間: 本剤投与後の経口薬の投与時間、n: プラセボ/本剤又は単剤/本剤  
AUC 比、 $C_{max}$  比: 本剤/プラセボ又は本剤/単剤、 $t_{max}$  差: 本剤-プラセボ又は単剤  
経口避妊薬(エチニルエストラジオール 30  $\mu$ g、レボノルゲストレル 150  $\mu$ g)

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1 回 5  $\mu$ g を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 ヶ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10  $\mu$ g を 1 日 2 回投与に増量できる。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因(日本人)

2型糖尿病患者におけるエキセナチドの薬物動態は、1次吸収過程を含む1-コンパートメントモデルで説明可能であった。最終モデルの母集団薬物動態パラメータの推定値を次表に示す。

エキセナチドの見かけのクリアランス(CL/F)に対して、年齢、性別及び体重は有意な影響を与えなかったが、(i)クレアチニンクリアランス、(ii)エキセナチド抗体の有無及び(iii)エキセナチドの用量は統計学的に有意な共変量であった。

- (i) クレアチニンクリアランス:エキセナチドの消失に腎排泄の寄与が大きいことを反映して、エキセナチドのCL/Fは概して、クレアチニンクリアランスの低下とともに低下した。
- (ii) エキセナチド抗体の有無:正常腎機能を有する被験者にエキセナチド10 µgを投与したときの抗体陰性及び抗体陽性被験者のCL/Fの推定値は、それぞれ8.08及び4.53 L/hであった。エキセナチドのAUCの推定値は、抗体価の増加とともに増加したが、抗体価ごとのAUCの推定値には重なりが認められた。
- (iii) エキセナチドの用量:用量が有意な共変量として検出されたが、その影響の程度はわずかであった。

被験者の母集団薬物動態解析の最終モデルにおけるパラメータ推定値

パラメータ	母集団パラメータ推定値 (%SE)	個体間変動 (%SE)
吸収速度定数 K <sub>a</sub> (hr <sup>-1</sup> )	0.849(9.15)	90.3%(22.0)
見かけのクリアランス CL/F(L/hr)	8.97 (4.78)	48.5%(17.0)
CL/Fに対するクレアチニンクリアランスの影響 <sup>注1</sup>	0.0670(22.2)	
CL/Fに対するエキセナチド用量の影響 <sup>注2</sup>	-0.151 (22.6)	
CL/Fに対する抗体有無の影響 <sup>注3</sup>	-0.439 (14.6)	
見かけの分布容積 V/F(L)	18.3(6.34)	49.4%(21.8)
CL/FとV/Fの相互作用の項		0.125(23.8)
残差変動		
Additive(pg/mL)		4.03(34.8)
比例誤差		20.3%(12.0)

略語:F = バイオアベイラビリティ、SE = 標準誤差

注1 CL/F = 8.97 + (クレアチニンクリアランス - 90.7) \* 0.067

注2 CL/F = 8.97 \* (エキセナチド用量/5)<sup>-0.151</sup>

注3 CL/F = (8.97 \* 2<sup>-0.151</sup>) \* (1 + I1 \* -0.439)

ここで クレアチニンクリアランス = 90.7 mL/min、エキセナチド用量 = 10 µg

抗体陰性時は I1 = 0、抗体陽性時は I1 = 1

注) 本剤の承認された用法・用量:通常、成人には、エキセナチドとして、1回5 µgを1日2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回10 µgを1日2回投与に増量できる。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) コンパートメントモデル

単回及び反復皮下投与時の薬物動態パラメーターの解析はノンコンパートメント法により行った。

母集団薬物動態パラメーターの解析は、1次吸収過程を含む1-コンパートメントモデルを用いて行った。

### (2) 吸収速度定数(日本人)

$K_a: 0.849 \text{ hr}^{-1}$  (2型糖尿病患者における母集団薬物動態解析による推定値)

### (3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

<参考(外国人) [18]>

2型糖尿病患者25例に3つの異なる投与部位(腹部、上腕部、大腿部)に本剤10  $\mu\text{g}$ 単回皮下投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティ(AUC比[95%信頼区間])は、腹部で1.21[0.96, 1.53]、上腕部で1.13[0.89, 1.43]及び大腿部で1.18[0.93, 1.49]であった。なお、静脈内投与時のAUCの個体間変動が大きく、一部の被験者でAUCが低値を示したことから絶対的バイオアベイラビリティが1を超える値となった。

### (4) 消失速度定数

該当資料なし

### (5) クリアランス(日本人)

日本人2型糖尿病患者にエキセナチド1日2回投与製剤10 $\mu\text{g}$ を反復皮下投与したときの見かけのクリアランス( $CL_{ss}/F$ )の幾何平均値は10.1 L/h(変動係数31.8%)であった。

### (6) 分布容積

外国人2型糖尿病患者24例に本剤1 $\mu\text{g}$ を単回静脈内投与したときの分布容積[中央値(最小値、最大値)]は21.84(8.2~61.4)Lであった。

なお、日本人2型糖尿病患者にエキセナチド1日2回投与製剤10 $\mu\text{g}$ を反復皮下投与したときの見かけの分布容積の平均値は19.1 Lであった。

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1回5  $\mu\text{g}$ を1日2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回10  $\mu\text{g}$ を1日2回投与に増量できる。

### 3. 吸 収

(1) 吸収部位

皮下組織

(2) 吸収率

「VII. 薬物動態 2. 薬物速度論的パラメータ (3) バイオアベイラビリティ」の項参照

(3) 腸肝循環

該当資料なし

### 4. 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

該当資料なし

<参考>

動物試験

ラット: 妊娠ラットにエキセナチド 21 又は 210  $\mu\text{g}$  を単回皮下投与した結果、母動物の血漿中エキセナチド濃度が高いにも関わらず(210  $\mu\text{g}$  投与で 971822 pg/mL)、羊水と胎児血液中にエキセナチドは検出されなかった。

マウス: マウスの妊娠 6～18 日にエキセナチド 6～760  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 2 回反復皮下投与した結果、母動物の血漿中エキセナチド濃度に対する胎児の血漿中エキセナチド濃度の平均値の割合は 0.8～2.5%であった。

ウサギ: ウサギの妊娠 6～24 日にエキセナチド 2～260  $\mu\text{g}/\text{kg}$  を 1 日 2 回反復皮下投与した結果、母動物の血漿中エキセナチド濃度に対する胎児の血漿中エキセナチド濃度の平均値の割合は 0～0.8%であった。

ヒト胎盤を用いた *ex vivo* 試験 [25]

ヒト胎盤灌流システムを用いて、灌流液中のエキセナチド濃度 300 pg/mL 及び 3000 pg/mL でのエキセナチドの胎盤通過性を評価した(対照ペプチド: インスリン)。灌流液中の胎児側のエキセナチド濃度は母体側濃度の 0.8～1.7%であった(インスリンは 0.5～5.4%)。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

授乳中のマウスに 380  $\mu\text{g}/\text{kg}/1$  回投与量(760  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )のエキセナチドを皮下投与したときの乳汁中エキセナチド濃度は、血漿中濃度の約 2.5%で、乳汁中に移行することが認められた。

(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

## 5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考 [17] [26]>

GLP-1分解に関与する内因性ペプチド分解酵素であるジペプチジルペプチダーゼ-4を用いた*in vitro*試験において、エキセナチドはこの酵素による分解に対して抵抗性であることが示された。エキセナチドは腎臓で分解されると考えられ、ヒト腎臓膜分画を用いた試験においてアミノ酸配列21-22位間、22-23位間で切断された4つのフラグメント[エキセナチド(1-21)、エキセナチド(22-39)、エキセナチド(1-22)及びエキセナチド(23-39)]が検出された。

「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用 (1) 作用部位・作用機序」の項参照。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

<参考 [26]>

非臨床試験から、エキセナチドは主として腎臓で分解されることにより消失することが示された。ラットに静脈内持続投与した試験において、尿中に未変化体はほとんど存在しなかったことから、本剤は腎臓で糸球体濾過を受けた後に分解されるものと考えられる。

### (2) 排泄率

該当資料なし

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

腹膜透析、血液透析、直接血液灌流

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、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者[輸液及びインスリン製剤による速やかな高血糖の治療が必須となるので、本剤の投与は適さない。]
- 2.3 重症感染症、手術等の緊急の場合[インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]
- 2.4 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者[9.2.1、16.6.1 参照]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が十分考えられるので、このような患者には本剤の投与を避けること。
- 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者に対しては、輸液及びインスリン製剤による速やかな治療が必須となるため、このような患者には本剤の投与を避けること。
- 2.3 重症感染症、手術等の緊急の場合には、本剤ではなく、インスリン製剤を使用すること。
- 2.4 外国臨床試験において、腎機能障害のある患者で本剤のクリアランスの低下が報告されている。特に透析患者を含む重度の腎機能障害のある患者では、悪心、嘔吐、下痢等の消化器系の副作用の発現により脱水状態に至り、腎機能障害が悪化するおそれがある。このような患者には本剤の投与を避けること。  
「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 腎機能障害患者における薬物動態(外国人)」、「6. 特定の背景を有する患者に関する注意 (2) 腎機能障害患者 9.2.1 重度腎機能障害のある患者」の項参照。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」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. 治療に関する項目」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 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。インスリン依存状態の患者で、インスリン製剤からエキセナチド製剤に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
- 8.2 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3～4 ヶ月間投与して効果が不十分な場合には、速やかに他の治療薬への切り替えを行うこと。
- 8.3 急性膵炎が発現した場合は、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[9.1.2、11.1.3 参照]
- 8.4 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に対応すること。[9.1.2、11.1.3 参照]
- 8.5 インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤との併用については、検討が行われていない。
- 8.6 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。[9.1.4、11.1.1 参照]
- 8.7 低血糖を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1 参照]
- 8.8 胆石症、胆嚢炎、胆管炎又は胆汁うっ滞性黄疸が発現するおそれがあるので、腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。[11.1.6 参照]
- 8.9 本剤の自己注射にあたって、以下の点に留意すること。
  - ・投与方法について十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
  - ・全ての器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
  - ・添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

### (解説)

- 8.1 本剤はインスリン製剤の代替薬ではない。インスリン依存状態の患者(インスリン治療が不可欠な2型糖尿病患者等)へは、インスリン製剤から本剤への切り替えを行わないこと。患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。  
海外の市販後において、インスリン治療から本剤に切り替えることによって、糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。
- 8.2 経口糖尿病用薬と共通の注意事項として設定した。第Ⅲ相臨床試験においても、HbA<sub>1c</sub> 値は投与開始後12～16 週時まで低下し、その後はほぼ一定であった。3～4 ヶ月間投与しても効果不十分な場合は、他の治療薬への切り替えを検討すること。
- 8.3 急性膵炎が発現した場合には、投与を中止し、本剤を再投与しないこと。非常にまれながら、海外で壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されているので、患者に対し、急性膵炎に特徴的な症状(上腹部の急性腹痛発作や圧痛、嘔吐を伴うような持続的な激しい腹痛等)を説明し、症状がみられた場合は、使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導すること。  
「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 9.1.2 膵炎の既往のある患者、8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3 急性膵炎」の項参照。



8.4 本剤で多くみられる副作用として悪心、嘔吐等があるが、このような胃腸障害が発現した場合は急性膵炎の可能性もありうることから、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮する等、慎重に投与すること。

「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 9.1.2 膵炎の既往のある患者、8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3 急性膵炎」の項参照。

8.5 インスリン製剤、速効型インスリン分泌促進剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤またはジペプチジルペプチダーゼ-4(DPP-4)阻害剤と本剤の併用については、検討が行われていない。

8.6 患者に対して、低血糖症状及びその対処方法について十分に説明し、低血糖症状が認められた場合、糖質を含む食品や砂糖を摂取するなどの適切な処置を行うこと。

「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 9.1.4 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態、8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1 低血糖」の項参照。

8.7 低血糖により集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等を起こすことがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。

「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1 低血糖」の項参照。

8.8 GLP-1 受容体作動薬の共通の注意事項として設定した。GLP-1 受容体作動薬は、胆管および胆嚢疾患のリスクの増加と関連していることが報告されている\*。腹痛等の腹部症状がみられた場合には、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、適切に対応すること。

\* Faillie JL, et al.: JAMA intern med. 2016, 176(10), 1474-1481

8.9 本剤は患者による自己注射が可能である。そのためには、患者が自己注射方法を十分に理解し、実施することが必要である。また、安全な廃棄方法の指導も必要である。

## 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 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者

胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。十分な使用経験がない。

##### 9.1.2 膵炎の既往のある患者

[8.3、8.4、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。[11.1.5 参照]

##### 9.1.4 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
- [8.6、11.1.1 参照]

#### (解説)

9.1.1 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者での検討は行われていないが、本剤による悪心、嘔吐、下痢等消化器系副作用の発現が報告されているので、糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者には、これらの症状が悪化するおそれがあることを考慮して慎重に投与すること。

9.1.2 国内臨床試験及び海外において膵炎の報告がある。膵炎の既往のある患者においては、膵炎が発現するリスクが高まる可能性があるため、慎重に投与すること。

「5. 重要な基本的注意とその理由 8.3、8.4、8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.3 急性膵炎」の項参照。

9.1.3 DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬において腸閉塞の報告が集積されているため設定した。

「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.5 腸閉塞」の項参照。

9.1.4 1) 脳下垂体機能不全になると、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有する下垂体分泌ホルモンの分泌不全や欠乏を引き起こして糖新生が減少し、そこにインスリン感受性の亢進も加わり、低血糖を来すことが知られている [27]。

また、副腎皮質ホルモンであるコルチゾールは、糖新生を促進してグルカゴン分泌を刺激したり、グルカゴンやエピネフリンによるグリコーゲン分解作用を促進する。つまり、副腎機能不全になると糖新生やグリコーゲン分解の低下などが生じ、低血糖が起こりうることを考えられている [28]。

2) 飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者においては、低血糖を生じやすくなる [29] [30]。

3) 運動すると、通常、骨格筋のインスリン感受性が増加する [31] [32]。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加する [31]。

4) アルコールを摂取すると肝での糖新生が抑制されて、低血糖が増悪されるおそれがある [33]。

「5. 重要な基本的注意とその理由 8.6、8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1 低血糖」の項参照。

(2) 腎機能障害患者

**9.2 腎機能障害患者**

**9.2.1 重度腎機能障害のある患者**

重度の腎機能障害のある患者(透析患者又はクレアチニンクリアランス[CLCR]が30mL/min未満の患者)には投与しないこと。

本剤の消化器系副作用により忍容性が認められていない。[2.4、16.6.1 参照]

**9.2.2 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者**

軽度の腎機能障害(CLCR=50~80 mL/min)を有する患者においては、外国長期対照試験の併合データにおいて低血糖症及び消化器症状を含む有害事象の発現割合が腎機能正常の被験者と比べて高い傾向がみられており、中等度の腎機能障害(CLCR=30~50 mL/min)を有する患者においては臨床試験での検討例数は少数である。[16.6.1 参照]

(解説)

9.2.1 外国臨床試験において、腎機能障害のある患者で本剤のクリアランスの低下が報告されている。特に透析患者を含む重度の腎機能障害のある患者では、悪心、嘔吐、下痢等の消化器系の副作用の発現により脱水状態に至り、腎機能障害が悪化するおそれがある。このような患者には本剤の投与を避けること。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 腎機能障害患者における薬物動態(外国人)」、「2. 禁忌内容とその理由 2.4 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者」の項参照。

9.2.2 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者での十分な検討は行われていないので、慎重に投与すること。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 2) 腎機能障害患者における薬物動態(外国人)」の項参照。

(3) 肝機能障害患者

**9.3 肝機能障害患者**

肝機能障害を有する患者における検討例数は少数であり、また、重度の肝機能障害を有する患者における安全性を検討した臨床試験は実施していない。

国内臨床試験において、観察期間開始時に肝障害を合併していると治験責任(分担)医師が判断した患者、またはスクリーニング検査におけるALTもしくはASTが基準値上限の2.5倍以上の患者は除外されている。

(解説)

肝機能障害のある患者での十分な検討は行われていないので、慎重に投与すること。

(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本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。動物実験では、妊娠ウサギに  $22 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (ヒトに 1 回  $10 \mu\text{g}$  を 1 日 2 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 229 倍) 以上又は妊娠マウスに  $68 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (ヒトに 1 回  $10 \mu\text{g}$  を 1 日 2 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 25 倍) 以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延(ウサギ)、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延(マウス)が報告されている<sup>34)</sup>。

(解説)

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦における安全性は確立していないことから設定した。動物実験において、本剤の大量投与により、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延(ウサギ)、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延(マウス)が報告されている [34]。このことから、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と考えられる。

(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(授乳マウス)では、乳汁中へ移行することが報告されている<sup>35)</sup>。

(解説)

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳婦における安全性は確立していないことから設定した。動物実験において、本剤は大量投与により授乳マウスの乳汁中へ移行することが報告されている [35]。このことから、授乳婦に本剤を投与する場合には、授乳を中止すること。

(7) 小児等

**9.7 小児等**

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

**9.8 高齢者**

患者の状態を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ことが多い。[16.6.2 参照]

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に対する一般的注意として設定した。外国における 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験において、高齢者(15 例、75~85 歳、CLCR=30~80 mL/min)に本剤 5 又は  $10 \mu\text{g}$  を単回皮下投与したときの  $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は、非高齢者(15 例、45~65 歳、CLCR $\geq$ 50 mL/min)に比べそれぞれ 12%及び 41%増加したが、統計学的に有意な差は認められなかった [7]。しかし、一般的に高齢者は生理機能が低下しており、高齢者糖尿病の治療にあたっては注意が必要である。

「Ⅶ. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 3) 高齢者における薬物動態(外国人)」の項参照。

## 7. 相互作用

### (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
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤 インスリン製剤 SGLT2 阻害剤 等 [11.1.1 参照]	低血糖の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。

(解 説)

これら糖尿病用薬との併用により、本剤の血糖降下作用が増強される可能性があるので、十分に注意すること。

「8. 副作用 (1) 重大な副作用と初期症状 11.1.1 低血糖」の項参照。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が増強される薬剤 $\beta$ -遮断剤 サリチル酸誘導体 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤 等	低血糖の発現に注意すること。血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察し、必要であれば減量する。	血糖降下作用が増強される。

(解 説)

これら血糖降下作用を増強する薬剤と併用により、本剤の血糖降下作用が増強される可能性があるので、十分に注意すること。

### **$\beta$ -遮断剤**

低血糖時にはアドレナリンの $\beta_2$ 受容体刺激により肝の糖新生が起こり低血糖は回復するが、非選択性の $\beta$ 遮断剤はこの回復を阻害するといわれている [36]。更に $\beta$ 遮断剤には低血糖に対する交感神経の症状(振戦、動悸等)を不顕在化し、低血糖を遷延させる可能性がある [37]。

### **サリチル酸誘導体**

サリチル酸誘導体は $\beta$ 細胞の糖に対する感受性の亢進やインスリン分泌の亢進により血糖降下作用を示す [38]。

### **モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤**

MAO阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する [39]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 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ことがある。 食後の血糖上昇が加わることによる影響に十分注意すること。 併用時は血糖値コントロールに注意し頻回に血糖値を測定し、必要に応じ投与量を調節する。	血糖降下作用が減弱される。

(解 説)

これら血糖降下作用を減弱する薬剤と併用により、本剤の血糖降下作用が減弱される可能性があるので、十分に注意すること。

### **アドレナリン**

アドレナリンは肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制する [40]。また、インスリン分泌抑制により血糖値を上昇させることも示唆されている [41] [42]。

### **副腎皮質ステロイド**

副腎皮質ステロイドは末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また肝での糖新生を促進することにより血糖値を上昇させる [40]。

### **甲状腺ホルモン**

甲状腺ホルモンは肝での糖新生を亢進させる可能性がある [43]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
吸収遅延により効果が減弱される 薬剤 抗生物質 経口避妊薬 等 [16.7.3 参照]	併用する経口剤の作用の発現を遅らせるおそれがある。本剤と併用する場合、本剤を投与する少なくとも1時間前にこれらの薬剤を服用すること。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

(解説)

抗生物質など、その有効性が濃度範囲に依存する薬剤と本剤を併用すると、本剤の胃内容物排出遅延作用 [19]により、併用する経口剤の吸収プロファイルが変化する可能性がある。

健康成人女性 38 例に経口避妊薬(エチニルエストラジオール 30  $\mu$ g、レボノルゲストレル 150  $\mu$ g の配合剤)とエキセナチド 10  $\mu$ g の併用投与において、エキセナチド投与 1 時間前に経口避妊薬を投与したとき、経口避妊薬の薬物動態の変化は認められなかった。一方、エキセナチド投与 30 分後に経口避妊薬を投与すると、胃内容物排出遅延作用による約 3~4 時間の  $t_{max}$  の遅延が認められたが、経口避妊薬の血中濃度の曝露量 (AUC)には変化はみられなかった [24]。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響」の項参照。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム [16.7.2 参照]	ワルファリンの $t_{max}$ が約 2 時間遅延したとの報告がある <sup>21)</sup> 。 ときに出血をとまう INR 増加が報告されている。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

(解説)

本剤とワルファリンとの相互作用試験において、本剤の胃内容物排出遅延作用により、ワルファリンの  $t_{max}$  が約 2 時間遅延した。相互作用試験ではプロトロンビン時間国際標準比 (INR) に影響は認めなかった [21]が、海外市販後の自発報告において、ワルファリンとの併用により INR の増加が報告され、出血を伴った事例も認められたため、本剤と併用する場合には注意が必要である。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響」の項参照。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 [16.7.1 参照]	ロバスタチン(国内未承認)の AUC が 40%、 $C_{max}$ が 28%低下し、 $t_{max}$ が 4 時間遅延したとの報告がある <sup>20)</sup> 。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

(解説)

本剤とロバスタチンとの相互作用試験において、本剤の胃内容物排出遅延作用により、ロバスタチンの AUC が 40%、 $C_{max}$  が 28%低下し、 $t_{max}$  が 4 時間遅延した [20]。このことから、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の効果が減弱する可能性が考えられるため、本剤と併用する場合には注意が必要である。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (5) 食事・併用薬の影響」の項参照。

## 8. 副作用

### 副作用の概要

国内臨床試験(スルホニルウレア剤との併用)において、安全性評価対象 288 例中 224 例(77.8%)に副作用が認められ、主なものは、低血糖症 146 例(50.7%)、悪心 75 例(26.0%)、食欲減退 41 例(14.2%)、腹部不快感 32 例(11.1%)、便秘 31 例(10.8%)、嘔吐 26 例(9.0%)等であった。(承認時)

(解説)

承認時までの国内のプラセボを対照とした臨床試験(スルホニルウレア剤との併用/第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験)において、本剤を 1 日 2 回、2.5~10  $\mu$ g 投与した安全性評価対象 288 例中 224 例(77.8%)に認められた副作用(臨床検査値異常を含む)を「8. 副作用 ◆副作用頻度一覧表」に示した。

### 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 低血糖(54.2%)

スルホニルウレア剤との併用により、低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等)を起こすことがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与すること。

また、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、 $\alpha$ -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。[8.6、8.7、9.1.4、10.2、17.1.1、17.1.2参照]

###### 11.1.2 腎不全(頻度不明)

腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、急性腎障害、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が報告されている。

###### 11.1.3 急性膵炎(0.8%)

急性膵炎に特徴的な症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)に注意すること。膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。非常にまれであるが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。[8.3、8.4、9.1.2参照]

###### 11.1.4 アナフィラキシー反応、血管浮腫(頻度不明)

###### 11.1.5 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すること。[9.1.3参照]

###### 11.1.6 胆嚢炎、胆管炎、胆汁うっ滞性黄疸(いずれも頻度不明)[8.8参照]

(解説)

11.1.1スルホニルウレア剤(SU 剤)との併用により、低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、



動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等)を起こすことがある。低血糖症状が認められた場合、本剤あるいは併用している経口糖尿病用薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与し、糖質を含む食品を摂取するなどの適切な処置を行うこと。

国内臨床試験では、重篤な低血糖症は認められていないが、DPP-4 阻害薬で、市販後に SU 剤との併用で重篤な低血糖症を発現し、意識消失を来した症例が報告されている [44]。SU 剤による低血糖症のリスクを軽減するため低血糖症状が認められた場合、SU 剤を減量又は中止するなど慎重に投与すること。

なお、国内第Ⅲ相試験における低血糖の発現割合は、投与開始後の 8 週間(本剤投与開始後 4 週間の 5 μg 投与時及び 10 μg 増量時)で最も高く、以降は低下した。

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績 (2) 臨床効果 1) 国内第Ⅱ相二重盲検比較試験 (GWAV 試験)、2) 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験 (GWBB 試験)」、「5. 重要な基本的注意とその理由 8.6、8.7、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 9.1.4 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態、7. 相互作用 (2) 併用注意とその理由 10.2)」の項参照。

11.1.2 承認時までの国内臨床試験では、腎不全は認められていないが、腎障害が知られている薬剤を使用している患者又は脱水状態に至る悪心・嘔吐・下痢等の症状のある患者において、急性腎障害、慢性腎不全の悪化、クレアチニン上昇、腎機能障害があらわれ透析を必要とする例が海外で報告されている。悪心・嘔吐・下痢などの消化器系の副作用及び腎機能変化の徴候・症状について経過観察を行い、このような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。

11.1.3 承認時までの国内臨床試験において本剤で治療された患者で急性膵炎と膵炎を発現した症例が各 1 例報告されているが、2 例とも標準的治療で回復している。また、非常にまれであるが、壊死性又は出血性膵炎あるいは死亡に至るなどの致命的な経過をたどった症例が報告されている。

急性膵炎に特徴的な症状(上腹部の急性腹痛発作や圧痛、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、医師の診断を受けるよう指導すること。また、急性膵炎が発現した場合は投与を中止し、本剤を再投与しないこと。

「5. 重要な基本的注意とその理由 8.3、8.4、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 9.1.2 膵炎の既往のある患者」の項参照。

#### 本剤の急性膵炎に関する症例報告(国内症例 1)

症 例	60 歳代・男性・BMI:23.14 kg/m <sup>2</sup>	
使用理由 (合併症)	2 型糖尿病 (尿酸血症、高コレステロール血症、高脂血症、両側副腎偶発腫、無症候性胆石症)	
薬剤と 投与量	バイエッタ 5 μg×2/日	
併用薬	グリメピリド、メトホルミン、ベンズプロマロン、アトルバスタチン	
経過等	投与開始 ・175 日目	バイエッタ 5 μg×2/日を投与開始。 昼食後より心窩部痛発現。

・176 日目	その深夜 0 時に嘔吐により救急外来受診。救急外来で胃腸炎と診断され、メクロブ ラミド 10 mg 注射剤(2 mL/回)及びファモチジン 20 mg 注射剤(20 mg×2 回/日)を 電解質輸液 200 mL と共に点滴により投与。午前 2 時:点滴投与後に症状改善した ため帰宅。午前 9 時:受診時も自覚症状なく、規定検査実施後に本剤処方。午前 11 時:診察後に追加実施した臨床検査にて AST:1330 IU/L、ALT:1177 IU/L、 ALP:572 IU/L、血清アミラーゼ:1410 U/L を認め、前夜の症状と合わせて急性膵 炎と診断。午後 4 時:本剤の投薬を中止し、入院加療を決定。午後 6 時:イミペネム・ シラスタチンナトリウム 0.5 g 注射剤(1.5 g/日)、ウリナスタチン 5 万単位注射液(20 万単位/日)、ファモチジン 20 mg 注射剤(20 mg/回)、電解質輸液 500 mL を持続 点滴及び絶食を開始。画像所見では、腹部エコーにおいて胆嚢腫大、結石(+)、壁 肥厚(-)、総胆管拡張(-)。上腹部 CT において膵臓腫大、周囲脂肪組織 density、胆嚢結石、副腎腫大を認め、膵炎、胆石症が疑われた。
・177 日目 ・178 日目	AST:353 IU/L、ALT:743 IU/L、ALP:523 IU/L、血清アミラーゼ:817 U/L まで 改善。
・179 日目	中止時検査実施、MRCP にて胆嚢結石と胆嚢炎を疑う所見あり(胆嚢壁肥厚)。胆 管結石は確認されず。
・182 日目 ・194 日目 ・204 日目	血清アミラーゼ:109 U/L、尿中アミラーゼ:263 U/L となり、膵炎軽快を確認。電解 質輸液、ファモチジン、ウリナスタチンの投与を中止。 急性膵炎は回復し、イミペネム・シラスタチンナトリウムの投与を中止。 急性膵炎回復後も胆嚢摘出術のため継続入院し、胆嚢摘出術施行。経過は良好。 退院。

#### 本剤の急性膵炎に関する症例報告(国内症例 2)

症 例	30 歳代・男性・BMI:38.29 kg/m <sup>2</sup>	
使用理由 (合併症)	2 型糖尿病 (高血圧、高脂血症、高尿酸血症、肝機能異常)	
薬 剤 と 投 与 量	バイエッタ 5 μg×2/日 → 約 1 カ月後 10 μg×2/日に増量	
併 用 薬	グリメピリド、メトホルミン、テルミサルタン	
経 過 等	投与開始 ・74 日目	バイエッタ 5 μg×2/日の投与開始、その 28 日後 10 μg×2/日に増量して投与して いた。 自宅にて昼頃より、心窩部にむかつき、腹痛、発熱、嘔吐(3 回)発現。近医受診し点 滴施行。ブチルスコポラミン、レバミピド、ファモチジンを処方され帰宅。本剤は夕方 1 回のみ投与せず。
	・76 日目	患者来院。心窩部のむかつき、心窩部痛継続。腹部圧痛、筋性防御等の腹膜刺激 症状は認めなかった。点滴(電解質輸液、ファモチジン、ヒドロコルチゾン、セフトリア キソン)、薬剤(レボフロキサシン、カモスタット、ファモチジン)にて治療。採血実施し た結果、CRP:8.8 mg/dL、白血球:11400 /mm <sup>3</sup> 、アミラーゼ:327 IU/L(BP 型アミ ラーゼ:223 U/L)、リパーゼ:1330 IU/L。これ以外は異常値なし。肝機能値も軽度 の上昇のみであった(AST:20 IU/L、ALT:41 IU/L)。Vital 問題なし。本剤投与中 止。絶食と水分補給を指示し、患者帰宅。
	・77 日目	腹痛継続。腹部圧痛、筋性防御等の腹膜刺激症状は認めなかった。他院にて CT (胸部、腹部)施行。総胆管結石あり、総胆管結石による膵炎と診断。他院へ紹介 し、治療を依頼。入院はしていない。CT 検査において、胸部 CT では肺野、及び縦 隔に異常所見を認めず。腹部 CT では肝一軽度から中等度の脂肪肝あり。軽度の肝 腫大あり。占拠性病変を認めず。門脈亢進症のサインなし。胆道-拡張認めず。肝内 から肝外胆管にかけては正常サイズで胆嚢の拡張もない。総胆管末端に 12 mm の 結石あり。膵一膵のサイズは正常だが膵管の軽度拡張あり。膵周囲の吸収値は正 常で浸出液等認めず。脂肪肝、総胆管結石との診断。
	・78 日目	

・80 日目	他院での検査結果受領。検査の結果、エコーでは胆嚢結石(一)、膵管の拡張(3 mm)、膵頭部は不詳。白血球:8500 /mm <sup>3</sup> 。同日、患者本人より電話があり、入院はしていないとのこと。
・82 日目	胃上部痛等軽減、CRP 2.2 と低下。患者は未回復なるも症状はほぼ消失。アミラーゼ 40 U/L、リパーゼ 78 U/L。
・94 日目	CT 検査異常なし。消化酵素剤を処方。
・106 日目	腹痛等症状消失を確認し、総胆管結石による急性膵炎は軽快とされた。採血検査実施。結果、アミラーゼ:61 U/L(基準値内)(BP 型アミラーゼ:22 U/L)、リパーゼ:56 U/L(軽度上昇)。
・119 日目	腹部 CT により総胆管結石が認められた。結石自体が著明に減少しており娩出されたものと考えられた。
・129 日目	内視鏡的乳頭切開術(EST)施行。結石除去。 リパーゼ:41 U/L(基準値内)であり、膵炎は回復。

#### 本剤の壊死性膵炎に関する症例報告(外国症例※)

症 例	40 歳代・女性	
使用理由 (合併症)	2 型糖尿病 (高トリグリセリド血症、インスリン抵抗性、代謝症候群)	
薬 剤 と 投 与 量	バイエッタ 5 μg×2/日 → 約 1 カ月後 10 μg×2/日に増量	
併 用 薬	メトホルミン、避妊剤 (※本剤の本邦での効能・効果は以下の通りです。 2 型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。)	
経 過 等	投与開始	バイエッタ 5 μg×2/日を投与開始し、その約 1 カ月後 10 μg×2/日に増量して投与していた。
	・約 2 カ月後	夜間、患者が上腹部中央に激しい痛みを自覚。痛みは約 3 時間持続した後に消失したが、その後、嘔気・嘔吐を伴う上腹部痛を発現した。 翌週の月曜日、患者はほとんど意識を失った状態で救急治療室に搬送され、血圧は 70 mm/Hg であった。点滴が投与され、血圧は急速に回復した。 アミラーゼ、リパーゼ、肝酵素値は上昇しており(数値不明)、患者は膵炎と診断され入院し、バイエッタの投与が中止された。
	・64 日目	入院中、鎮痛のためヒドロモルフォンが PCA 法(患者管理鎮痛法)で投与され、流動食が開始された。患者の白血球は 28000(単位及び検査日不明)。
	・68 日目	腹部エコーにおいては、胆石及びスラッジは認められなかった。CT 検査において、壊死と考えられる血流低下が膵臓に認められた。
	・72 日目	患者は入院中であり、病状は安定しているが壊死性膵炎は未回復。

11.1.4 アナフィラキシー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

CCDS(Company Core Data Sheet:企業中核データシート)及び外国における市販後の副作用発現状況に基づき設定した。

呼吸困難、血圧低下、頻脈、発汗、全身の発疹等を伴うアナフィラキシー反応や血管浮腫があらわれた場合は、本剤を中止し適切な処置を行うこと。

なお、承認時までの国内臨床試験において認められた副作用のうち、アナフィラキシー反応及び血管浮腫はなかった。

11.1.5 DPP-4 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬で治療された患者で、腸閉塞が報告されている。

「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 9.1.4 低血糖を起こすおそれのある以下の患者又は状態」の項参照。

11.1.6 本邦においてエキセナチドでの症例報告は限られているが、GLP-1 受容体作動薬と共通の注意事項として設定した。

「8. 重要な基本的注意 8.8」の項参照。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系		頭痛	浮動性めまい、味覚異常	傾眠
消化器	悪心(28.3%)、便秘(10.8%)、食欲減退(16.3%)、嘔吐、腹部不快感(11.6%)、腹部膨満、下痢	消化不良、上腹部痛、胃炎、十二指腸炎、逆流性食道炎	鼓腸、おくび、下腹部痛	胃排出遅延
肝胆道系			肝機能異常	胆石症
腎臓			血中クレアチニン増加	
代謝異常	血糖値低下(24.7%)	体重減少		脱水
皮膚			発疹、じん麻疹	多汗症、全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹、脱毛症
注射部位		注射部位紅斑、注射部位そう痒感	注射部位不快感、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位湿疹	注射部位出血、注射部位腫脹
その他		倦怠感、冷感、胸部不快感	脱力感、CK上昇	神経過敏・緊張

(解説)

11.2 本剤でよくみられる副作用の悪心及び嘔吐について解説する。

国内第Ⅰ相試験では、悪心はエキセナチドの血中薬物濃度がピークに近い投薬後約30分～3時間に発現し、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験の結果、悪心の発現割合は用量依存的で、重症度は大部分が軽度であった。また、国内第Ⅲ相臨床試験では、悪心の発現割合は1回5 $\mu$ gを投与した最初の4週間が最も高く、1回10 $\mu$ gに増量後は低下した。

国内第Ⅲ相試験の結果、嘔吐の発現割合は用量依存的で、重症度は大部分が軽度であった。また、嘔吐は8週までは一定の割合で認められるものの投与継続で低下した。

◆副作用頻度一覧表

承認時までの国内臨床試験(第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験)の副作用(臨床検査値異常を含む)の発現頻度

器官分類	基本語	2.5 μg n=37		5 μg n=126		10 μg n=125		合計例数 n=288	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
心臓障害	動悸	0	0.0%	1	0.8%	1	0.8%	2	0.7%
	左脚ブロック	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
耳および迷路障害	耳鳴	0	0.0%	1	0.8%	1	0.8%	2	0.7%
内分泌障害	甲状腺腫	0	0.0%	0	0.0%	2	1.6%	2	0.7%
眼障害	眼瞼障害	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	霧視	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
胃腸障害	悪心	4	10.8%	25	19.8%	46	36.8%	75	26.0%
	腹部不快感	3	8.1%	13	10.3%	16	12.8%	32	11.1%
	便秘	4	10.8%	13	10.3%	14	11.2%	31	10.8%
	嘔吐	2	5.4%	5	4.0%	19	15.2%	26	9.0%
	下痢	0	0.0%	8	6.3%	8	6.4%	16	5.6%
	腹部膨満	0	0.0%	9	7.1%	6	4.8%	15	5.2%
	消化不良	0	0.0%	2	1.6%	7	5.6%	9	3.1%
	胃炎	0	0.0%	5	4.0%	3	2.4%	8	2.8%
	上腹部痛	0	0.0%	2	1.6%	5	4.0%	7	2.4%
	十二指腸炎	0	0.0%	2	1.6%	2	1.6%	4	1.4%
	逆流性食道炎	0	0.0%	2	1.6%	2	1.6%	4	1.4%
	下腹部痛	1	2.7%	0	0.0%	2	1.6%	3	1.0%
	鼓腸	1	2.7%	0	0.0%	1	0.8%	2	0.7%
	胃潰瘍	0	0.0%	1	0.8%	1	0.8%	2	0.7%
	口唇炎	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	腸憩室	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	十二指腸潰瘍	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	びらん性十二指腸炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	おくび	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	硬便	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	歯肉炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	血便排泄	1	2.7%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%
	裂孔ヘルニア	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	口の感覚鈍麻	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	腭炎	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	急性腭炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	歯周炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
流涎過多	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%	
全身障害および投与局所 様態	異常感	0	0.0%	0	0.0%	5	4.0%	5	1.7%
	倦怠感	0	0.0%	1	0.8%	4	3.2%	5	1.7%
	注射部位紅斑	0	0.0%	2	1.6%	3	2.4%	5	1.7%
	注射部位そう痒感	0	0.0%	2	1.6%	2	1.6%	4	1.4%
	冷感	0	0.0%	0	0.0%	3	2.4%	3	1.0%
	胸部不快感	0	0.0%	1	0.8%	2	1.6%	3	1.0%
	無力症	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	異物感	1	2.7%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%
	圧迫感	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	口渇	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	注射部位不快感	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	注射部位湿疹	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	穿刺部位疼痛	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	注射部位発疹	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
注入に伴う反応	1	2.7%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%	

MedDRA ver. 12.0  
(続く)

注) 本剤の承認された用法・用量: 通常、成人には、エキセナチドとして、1回 5 μg を 1日 2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて1回 10 μg、1日 2回投与に増量できる。

承認時までの国内臨床試験（第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験）の副作用（臨床検査値異常を含む）の発現頻度（続き）

器官分類	基本語	2.5 µg n=37		5 µg n=126		10 µg n=125		合計例数 n=288	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
肝胆道系障害	肝機能異常	1	2.7%	0	0.0%	2	1.6%	3	1.0%
感染症および寄生虫症	胃腸炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	肺炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
臨床検査	血中ブドウ糖減少	3	8.1%	26	20.6%	36	28.8%	65	22.6%
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	5.4%	1	0.8%	0	0.0%	3	1.0%
	体重減少	0	0.0%	0	0.0%	3	2.4%	3	1.0%
	血中アミラーゼ増加	1	2.7%	0	0.0%	1	0.8%	2	0.7%
	血中アルカリホスファターゼ増加	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	血中クレアチニン増加	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	血圧低下	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	血圧上昇	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	癌胎児性抗原増加	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	2.7%	0	0.0%	0	0.0%	1	0.3%
	尿中ケトン体陽性	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	白血球数増加	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
代謝および栄養障害	低血糖症	10	27.0%	60	47.6%	76	60.8%	146	50.7%
	食欲減退	0	0.0%	9	7.1%	14	11.2%	23	8.0%
	食欲不振	0	0.0%	3	2.4%	15	12.0%	18	6.3%
	高尿酸血症	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
筋骨格系および結合組織障害	背部痛	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
	筋痙攣	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
神経系障害	頭痛	0	0.0%	1	0.8%	5	4.0%	6	2.1%
	浮動性めまい	0	0.0%	1	0.8%	1	0.8%	2	0.7%
	味覚異常	0	0.0%	0	0.0%	2	1.6%	2	0.7%
	感覚鈍麻	0	0.0%	2	1.6%	0	0.0%	2	0.7%
	味覚減退	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
腎および尿路障害	腎結石症	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	アレルギー性鼻炎	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
皮膚および皮下組織障害	湿疹	0	0.0%	1	0.8%	1	0.8%	2	0.7%
	冷汗	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	発疹	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%
	蕁麻疹	0	0.0%	0	0.0%	1	0.8%	1	0.3%
血管障害	起立性低血圧	0	0.0%	1	0.8%	0	0.0%	1	0.3%

MedDRA ver. 12.0

注）本剤の承認された用法・用量：通常、成人には、エキセナチドとして、1回 5 µg を 1日 2回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1ヵ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1回 10 µg、1日 2回投与に増量できる。

## 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 症状

外国臨床試験において1回100  $\mu\text{g}$ (最大推奨用量の10倍)が投与された2型糖尿病患者で、重度の悪心・嘔吐及び血糖値の急激な低下が報告されている<sup>18)</sup>。

(解説)

外国臨床試験において1回100  $\mu\text{g}$ (最大推奨用量の10倍)が投与された2型糖尿病患者3例が報告される [18]。この過量投与により、重度の悪心・嘔吐及び急激な血糖値の低下が認められた。

これら3例中1例は重症低血糖症(最も低かった血糖値は36 mg/dL)によりグルコースを静脈投与し、他の2例は予防的にグルコースを静脈投与した(最も低かった血糖値は、本剤投与後約1時間でそれぞれ68 mg/dL及び88 mg/dLであった)。

悪心、嘔吐などの過量投与に伴う副作用の重症度は血漿中エキセナチド濃度と関連があった。血漿中エキセナチド濃度が最も高いとき、副作用は最も強く、血漿中エキセナチド濃度が低下するにしたがって副作用の重症度も弱まった。嘔吐は投与後約10～12時間で消失し、被験者は投与後9～13時間以内には流動食又はクッキーを摂取することが可能であった。本剤の過量投与と関連がある他の症状(1回以上本剤を過量投与した被験者に認められた症状)は、悪寒、洞性頻脈、血圧上昇、不随意の筋痙縮であった。過量投与した3例は合併症もなく回復し、試験を中止した。

過量投与となった場合には、症状に応じた支持療法を行うこと。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

患者に対し以下の点に注意するよう指導すること。

14.1.1 本剤は無色澄明な液である。液に濁りがある場合、粒子や変色を認める場合には使用しないこと。

14.1.2 本剤のカートリッジに他剤を補充したり、他剤と混合してはならない。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。

14.2.2 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

14.2.3 1 本を複数の患者に使用しないこと。

#### 14.2.4 投与部位

腹部、大腿部又は上腕部に皮下投与すること。同一部位に繰り返し注射することは避けることが望ましい。

#### 14.2.5 投与経路

必ず皮下投与とし、静脈内、筋肉内には投与しないこと。

(解説)

14.1.1 本剤は無色透明な液である。液に濁りがある場合、粒子や変色を認める場合には使用しないこと。

14.1.2 カートリッジに他剤を補充したり他剤と混合したりすると患者に必要な作用発現時間や作用持続時間が得られず、低血糖や高血糖などが発生する可能性がある。

14.2.1 本剤を使用する際には、JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いること。なお、本剤は A 型専用注射針と適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。

14.2.2 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

14.2.3 カートリッジ内への血液等の混入、あるいは注入器本体への血液付着等により、感染症伝播のおそれがあるので、必ず個々の患者で処方し、1 本を複数の患者に使用しないこと。

#### 14.2.4 投与部位

皮下注射を行う部位は、皮下脂肪の多い部位である腹部、大腿部又は上腕部が適切である。注射部位を決めた上で、注射場所を毎回変更して行うこと。

「VII. 薬物動態に関する項目 1. 血中濃度の推移・測定法 (3) 臨床試験で確認された血中濃度 4) 投与部位による薬物動態の差(外国人)」の項参照。

#### 14.2.5 投与経路

必ず皮下投与で行うこと。本剤の静脈内又は筋肉内投与での安全性又は有効性は確立していない。



## 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. その他の注意

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

2年間のがん原性試験で、250  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (ヒトに1回10  $\mu\text{g}$ を1日2回皮下投与した場合の血漿中曝露量の143倍)の投与により甲状腺C細胞腺腫の発生率の増加が雌ラットで認められたが、雄ラット及び雌雄マウスでは甲状腺C細胞腺腫の増加は認められなかった。また、甲状腺C細胞癌の発生は認められなかった。

(解説)

マウス及びラットのがん原性試験では、18、70、250  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (マウスでヒト曝露量の14、31、105倍、ラットで5~6、25~27、142~143倍に相当する用量)の本剤を2年間にわたり1日1回皮下投与したところ、250  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雌ラットで甲状腺C細胞腺腫の発生率の増加が認められたが、雄ラット及び雌雄マウスでは甲状腺C細胞腺腫の増加は認められなかった。また、250  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雌ラットでは、甲状腺C細胞癌の発生は認められなかった。

## 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) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

#### エキセナチドの安全性薬理試験

調査項目	種、系統又は細胞種 性/例数/群	濃度 (nmol/L)、又は 用量 ( $\mu$ g/kg)、投与経路	結果
中枢神経系及び自律神経系			
行動 (Irwin 変法)	マウス (ICR) 雄 10 匹/群	0 <sup>a</sup> , 30, 300, 1500 $\mu$ g/kg 静脈内投与(単回)	300 $\mu$ g/kg(2匹)及び 1500 $\mu$ g/kg(4匹)で四肢 緊張及び握力の軽度な低 下
自発運動	マウス (ICR) 雄 8 匹/群	0 <sup>a</sup> , 30, 300, 1500 $\mu$ g/kg 静脈内投与(単回)	用量に依存した自発運動 の低下
鎮痛作用(フェニルキノ ン誘発ライジング法)	マウス (ICR) 雄 10 匹/群	0 <sup>a</sup> , 30, 300, 1500 $\mu$ g/kg 静脈内投与(単回)	影響なし
痙攣誘発作用	マウス (ICR) 雄 10 匹/群	0 <sup>a</sup> , 30, 300, 1500 $\mu$ g/kg 静脈内投与(単回)	影響なし
協調運動 (Rota-rod 法)	マウス (ICR) 雄 10 匹/群	0 <sup>a</sup> , 30, 300, 1500 $\mu$ g/kg 静脈内投与(単回)	影響なし
睡眠時間延長(ヘキソ バルビタール誘発)	マウス (ICR) 雄 10 匹/群	0 <sup>a</sup> , 30, 300, 1500 $\mu$ g/kg 静脈内投与(単回)	影響なし
循環器系			
一般状態、体重、血 圧、+dP/dt、心拍数、 体温、活動性、心電図	サル(Macaca fascicularis) 雄 3 匹・雌 1 匹/群	0 <sup>a</sup> , 30, 300, 1000 $\mu$ g/kg 皮下投与(単回)	身体活動低下 その他の測定項目に 関する影響なし
心電図(RR 間隔、QT 間隔、心拍数等)	サル(Macaca fascicularis) 雄 6 匹・雌 6 匹/群	0 <sup>a</sup> , 2.2, 18, 150 $\mu$ g/kg/day 皮下投与	影響なし
hERG 電流阻害作用	hERG発現細胞 (HEK293)	0 <sup>a</sup> , 5.9, 91.1 $\mu$ mol/L	影響なし
呼吸器系			
呼吸深度、速さ、規律 性、一般状態	マウス (ICR) 雄 10 匹/群	0 <sup>a</sup> , 30, 300, 1500 $\mu$ g/kg 静脈内投与(単回)	影響なし
一般状態	ラット (SD) 雄2匹・雌2匹/群 サル(Macaca fascicularis) 雄 2 匹・雌 2 匹/群	最大30000 $\mu$ g/kg皮下投与 (漸増単回) 最大 5000 $\mu$ g/kg 皮下投与(単 回)	影響なし
一般状態、摘出肺組織 剖検	マウス (CD-1) 雄20-25匹・雌20-25匹/群 ラット (SD) 雄10-20匹・雌10-20匹/群 サル(Macaca fascicularis) 雄 6 匹・雌 6 匹/群	最大760 $\mu$ g/kg/day 皮下投与 (最長 182日間反復投与) 最大250 $\mu$ g/kg 皮下投与 (最長 91日間反復投与) 最大 150 $\mu$ g/kg 皮下投与 (最長 273 日間反復投与)	影響なし
水及び電解質代謝			
尿量、ナトリウム排泄 量、カリウム排泄量、 血圧	マウス (NIH Swiss) (麻酔下) 雌 3-4 匹/群	0 <sup>a</sup> , 2.1 $\mu$ g/匹 皮下投与(単回)	利尿作用、ナトリウム排泄 の増加、血圧に影響なし

<sup>a</sup>: 溶媒対照群

(4) 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 (マウス、ラット、サル)

動物種/系統/ 動物数/群	投与量 (μg/kg)/ 投与経路/投与期間	概略の致死量 (μg/kg)	特記すべき所見
マウス ICR 雄 10 匹	0、30、300、1,500 静脈内	雄 >1,500	>300 μg/kg: 握力、四肢緊張低下。 >30 μg/kg: 活動性の低下。 その他特記所見なし。
SD ラット 雄 2 匹 雌 2 匹	100、300、1,000、 3,000、10,000、30,000 皮下/漸増投与	雌雄とも >30,000	30,000 μg/kg: 円背位、被毛の汚れ、立毛。 その他特記所見なし。
SD ラット 雄 5 匹 雌 5 匹	30、300、3,000 皮下	雌雄とも >3,000	3,000 μg/kg: 軽度の体重減少。 その他特記所見なし。
カニクイザル 雄 1 匹 雌 1 匹	100、300、1,000、 3,000、5,000 皮下/漸増投与	雌雄とも >5,000	>3,000 μg/kg: 摂餌量の低下。 その他特記所見なし。

(2) 反復投与毒性試験 (マウス、ラット、サル)

動物種/系統 動物数/群	投与量 (μg/kg/日)/ 投与経路/投与頻度/投与期間	無毒性量 (μg/kg/日)	特記すべき所見
CD-1 マウス 雄 10 匹、雌 10 匹	0、760 皮下/BID/28 日間	760	≥ 6 μg/kg/日: 体重、↑ 摂餌量↑、耳下腺での好塩基性変化。
CD-1 マウス 雄 21 匹、雌 21 匹	0、6、68、760 皮下/BID/91 日間	760	≥ 18 μg/kg/日: 摂水量↑。 上記所見は、30 日間の回復期間終了時まで
CD-1 マウス 雄 10~20 匹、 雌 10~20 匹	0、18、70、250 皮下/QD/91 日間	250	に部分的あるいは完全に回復。 免疫原性はごく弱く、対照群とエキセナチド投与群のエキセナチド抗体の反応性は同程度。 その他に特記所見なし。
CD-1 マウス 雄 25 匹、雌 25 匹	0、18、116、760 皮下/BID/182 日間	760	≥ 10 μg/kg/日: 活動性↓、流涎、体重↓、副腎重量↑。
SD ラット 雄 10 匹、雌 10 匹	0、10、100、1,000 皮下/QD/28 日間	1,000	≥ 18 μg/kg/日: 摂餌量↓、摂水量↑、甲状腺重量(雄)↓。
SD ラット 雄 10~20 匹、 雌 10~20 匹	0、18、70、250 皮下/QD/91 日間	250	上記所見は、30 日間の回復期間終了時まで に部分的あるいは完全に回復。 その他に特記所見なし。
カニクイザル 雌 3 頭、雄 3 頭	0、10、100、1,000 皮下/QD/28 日間	100	≥13.4 μg/kg/日: 胸腺の小型化(病理組織学的変化・抗 KLH 抗体産生能に影響なし、273 日間試験ではみられず)。
カニクイザル 雌 4 頭、雄 4 頭	0、1.2、13.4、150 皮下/BID/91 日間	150	≥100 μg/kg/日: 体重↓、摂餌量↓。
カニクイザル 雌 6 頭、雄 6 頭	0、2.2、18、150 皮下/BID/273 日間	150	≥150 μg/kg/日: 食欲不振、糞便↓、膵島細胞↑、膵島細胞の増加はβ細胞の増加と示唆され、血糖値に変化なし。 1000 μg/kg/日: 嘔吐、下痢、脾臓重量(雄)↓、胸腺重量↓、胸腺リンパ球数↓。 その他に特記所見なし。

QD: 1 日 1 回投与、BID: 1 日 2 回投与、KLH: Keyhole limpet hemocyanin、↑: 増加、上昇、亢進 ↓: 減少

以上、予定臨床投与経路である皮下投与により試験を行った結果、同一動物種内では投与期間にかかわらず、試験全体を通して概ね一貫した毒性所見が観察され、エキセナチドの薬理作用である体重及び摂餌量に対する影響が、ほぼ全ての反復投与毒性試験において認められた。マウス、ラット、サルに対し、ヒト曝露量のそれぞれ 573 倍、142～143 倍、532 倍に相当する 760  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (182 日間)、250  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (91 日間)、150  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (273 日間)までの用量を投与した結果、重大な毒性所見は認められなかった。

### (3) 遺伝毒性試験

エキセナチドについて、細菌を用いた *in vitro* 復帰突然変異試験(エームス試験)では最高 5000  $\mu\text{g}/\text{plate}$ 、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)を用いた *in vitro* 染色体異常試験では最高 5000  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、*in vivo* マウス骨髄小核試験では最高 2000  $\mu\text{g}/\text{kg}$  までの濃度及び用量で遺伝毒性検討した結果、全ての試験とも陰性であった。

### (4) がん原性試験 (マウス、ラット)

動物種/ 系統/ 動物数/群	投与量( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ ) 投与経路/投与頻度/投与期間	特記すべき所見
マウス CD-1 雄 65 匹 雌 65 匹	0、18、70、250 皮下/ QD/2 年 (ヒト曝露量の 14、31、105 倍に相当)	雌雄マウスとも、腫瘍発現率の増加は認められなかった。
ラット CD (SD) 雄 65 匹 雌 65 匹	0、18、70、250 皮下/ QD/2 年 (ヒト曝露量の 5～6、25～27、142～143 倍に相当)	250 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 群の雌ラットで甲状腺 C 細胞腺腫を有する動物の発生数が増加し、GLP-1 受容体を介した甲状腺 C 細胞への刺激に関連したものと考えられた。しかし、エキセナチド投与群の生存率が顕著に高くなったことを考慮し生存率で補正する統計方法により解析した結果、この発生数の増加は統計学的に有意でなかった。また、同群で C 細胞腺腫の C 細胞癌への進行はみられなかった。 雄ラットでは腫瘍発現率の増加は認められなかった。

QD:1 日 1 回投与

### (5) 生殖発生毒性試験(マウス、ウサギ)

試験の種類	動物種/ 系統 動物数/群	投与量( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )/ 投与経路/投与期間	無毒性量 ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ )	特記すべき所見
雌受胎能及び初期胚発生	マウス CD-1 雄 25 匹 雌 25 匹	0、6、68、760 皮下/BID 雄:交配 28 日前～交配終了まで 雌:交配 15 日前～妊娠 7 日 (ヒト曝露量の 3～494 倍 [雄]、3～430 倍 [雌]に相当)	雌雄とも 760	雄の授胎能、精子生存率、精子数及び精子濃度、雌の妊娠、着床、正常な胚発生に対する有害な影響なし。
胚・胎児発生	マウス CD-1 雌 25 匹	0、6、68、460、760 皮下/BID 妊娠 6～15 日 (ヒト曝露量の約 3～430 倍に相当)	胚・胎児発生毒性に関する無毒性量=6	母動物の摂餌量低下及び体重減少に伴い、68 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ 以上で胎児の発育遅延及び胎児体重の低下、760 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ で波状肋骨の発現。これらは母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因するものと考えられ、エキセナチドによる選択的な胚・胎児発生毒性は認められなかった。

試験の種類	動物種/系統 動物数/群	投与量(μg/kg/日)/ 投与経路/投与期間	無毒性量 (μg/kg/日)	特記すべき所見
	ウサギ NZW 雌 20 例	0、0.2、22、156、260 皮下/BID 妊娠 6~18 日 (ヒト曝露量の 0.2、229、 1582、3841 倍に 相当)	胚・胎児発生 毒性に関する 無毒性量 = 0.2	22 μg/kg/日以上の投与量でのみ、胎児に 臍ヘルニア、舌骨弯曲、胸骨分節癒合、肋骨 対数増加及びこれに伴う骨化胸椎数の増加 並びに骨化腰椎数の減少が認められたが、 これら投与量は妊娠ウサギの最大耐量を超 えていると考えられた(顕著な体重及び摂餌 量の減少あり)。
	ウサギ NZW 雌 20 例	0、2、22、260 皮下/BID 妊娠 6~18 日 (ヒト曝露量の 13、229、 3841 倍に相当)  [ウサギ母動物の摂餌量低 下に起因した胚・胎児発生 に対する影響をより詳細に 検討するための追加試験、 無処置制限給餌群(PF 群) を設定]	胚・胎児発生 毒性に関する 無毒性量 = 2	母動物: 用量依存性の顕著な摂餌量↓、摂水量↓、 体重↓、飢餓や体重減少の指標となる臨床 検査値(β-ヒドロキシ酪酸、カリウム、総蛋白 及びアルブミン)が PF 群に比べて大きく変 動。  胎児: 最大耐量を超える 22 μg/kg/日以上でのみ 胚・胎児発生毒性あり ・臍ヘルニア:PF 群と 2 μg/kg/日群ではな し。母動物の顕著な体重↓の時期と胎児の 腹壁孔(臍部分)の閉鎖時期が一致している こと、臍ヘルニアを有する胎児は臍ヘルニア のない胎児に比べて低体重の傾向であった ことから、臍ヘルニアは母動物への影響に起 因する発育遅延との関連が示唆された。 ・骨格変異:エキセナチド投与群と PF 群の発 現率は同等であり、胎児の骨格変異の発現 は母動物の状態の悪化に起因することが示 唆された。  以上、選択的な胚・胎児発生毒性はなかつ た。
出生前・ 出生後	マウス CD-1 雌 25 匹	0、6、68、760 皮下/BID 妊娠 6 日~哺育 20 日 (ヒト曝露量の 3、25、430 倍に相当)	母動物に対 する無毒性量 =6  F1 動物の発 育及び機能 発達に対する 無毒性量 = 6  F1 動物の生 殖機能に対 する無毒性量 = 760	母動物(F0 世代): ≥ 6 μg/kg/日:妊娠期間中の摂餌量↓(試験 1 週目の一時的な変化で、体重変化を伴わな いことから、毒性とはみなさず) ≥ 68 μg/kg/日:妊娠期間中の体重増加抑制 及び哺育期間中の摂餌量↓  出生児(F1 世代): ≥ 68 μg/kg/日:体重↓ 760 μg/kg/日:周産期及び新生児期死亡率 ↑、 F1 出生児において選択的な発育毒性作用は 認められず、F0 母動物に対する毒性と関連 した影響のみが認められた。  F1 動物の生殖機能に対する影響はみられな かった。

BID:1 日 2 回投与、↑:増加・上昇・亢進、↓:減少、NZW:New Zealand White、PF:Pair Feed

## X. 管理事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：バイエッタ皮下注 5 $\mu$ g ペン 300、バイエッタ皮下注 10 $\mu$ g ペン 300

劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：エキセナチド 劇薬

### 2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

2～8℃で保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

#### (2) 薬剤交付時の注意(患者等に留意すべき必須事項等)

1. 使用前は凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。
2. 使用中は 25℃以下で保存すること。冷蔵庫に保存する際は凍結しないよう注意すること。
3. 凍結した場合は使用しないこと。
4. 使用開始後 30 日以内に使用すること。

その他の注意点については「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 11. 適用上の注意 14.1」の項参照。

【参考】患者用使用説明書(製剤封入分) 次頁以降

**1.ご使用になる前に** ET C040 AJMI



**取扱説明書** アストラゼネカ株式会社

本剤の効果を最大限にするために、バイエッタ®ペン<sup>®</sup>は正しく使用してください。指示に正しく従わない場合は、誤った投与量、バイエッタ®ペン<sup>®</sup>の破損や感染の原因になるおそれがあります。

この取扱説明書は、病状または、治療に関して主治医から受けている指示に代わるものではありません。バイエッタ®ペン<sup>®</sup>の使用に関して問題がある場合は、主治医にご相談ください。

**バイエッタ®ペンについて重要な情報**

- 本剤は、**朝夕食前1日2回**注射してください。バイエッタ®ペンには、56回分の薬剤が入っており、毎回一定量の薬剤が注射できるようにデザインされています。
- **バイエッタ®ペン<sup>®</sup>の薬剤を注射器に移し替えないでください。**
- **バイエッタ®ペン<sup>®</sup>の一部が破損または開封している場合は使用しないでください。**
- **バイエッタ®ペン<sup>®</sup>及び注射針は、他人と共用しないでください。(感染の原因になるおそれがあります。)**
- **バイエッタ®ペン<sup>®</sup>を目の不自自由な方がご使用になる場合は、操作法の訓練を受けた方の手助けを受けてください。**
- 注射針の取扱については「取扱説明書」にも記載されていますが、主治医や医療機関から指示がある場合は、それに従ってください。
- **主治医から指示された方法で、注射をしてください。**
- **新しく使い始めのバイエッタ®ペン<sup>®</sup>の1回目の注射の前だけ、「2.注射の準備」に従って空打ちを行ってください。**
- **2回目以降注射をする際は、「3.通常の注射」に従ってください。**

**注射針について**

- バイエッタ®ペンにはどんな種類の注射針が使用できますか？
- 注射針は別売りです。
- JIS T 3226-2に準拠したA型専用注射針との組み合わせで使用してください。[バイエッタ®ペンとA型専用注射針との適合性の確認をBDマイクロファイナプラス及びナノスニードルで行っています。]なお、A型専用注射針との装着時に液もれ等があった場合の対処方法は、主治医にご相談ください。注射針の太さや長さについては主治医にご相談ください。

**注射のたびに新しい注射針を使用するのですか？**

- はい。注射のたびに新しい注射針を使用してください。
- 注射の終了後は、すみやかに注射針を取り外してください。液もれや空気の入混、針詰まりをおさえ、感染のリスクを低下させることができます。
- 注射針を取り付けずに、バイエッタ®ペンの注入ボタンを押さないでください。

**注射針はどのように廃棄するのですか？**

- 主治医の指示に従って廃棄してください。
- 注射針を取り付けたままバイエッタ®ペンを廃棄しないでください。

**バイエッタ®ペン<sup>®</sup>の保管**

- バイエッタ®ペン<sup>®</sup>はどのように保管するのですか？
- 未使用のバイエッタ®ペン<sup>®</sup>は、外箱等に入れたまま、凍結させないようにして冷蔵庫(2~8℃)で保管してください。
- ご使用中のバイエッタ®ペン<sup>®</sup>は、25℃以下で保管してください。冷蔵庫に保管する場合は凍結させないように注意してください。
- 凍結したバイエッタ®ペン<sup>®</sup>は廃棄してください。
- バイエッタ®ペン<sup>®</sup>は使用開始後30日以内に使用してください。注射針を取り付けたまま保管すると、バイエッタ®ペン<sup>®</sup>から薬剤がもれたり、カートリッジ内に空気が入り込むことがあります。
- **バイエッタ®ペン<sup>®</sup>と注射針は、子供の手が届かないところに保管してください。**

**バイエッタ®ペン<sup>®</sup>の使用回数？**

- 新しく使い始めのバイエッタ®ペン<sup>®</sup>の空打ち完了後、56回使用できます。それ以降は、完全に空になっていない場合でも、バイエッタ®ペンを廃棄してください。
- バイエッタ®ペン<sup>®</sup>の使用開始日と廃棄予定日の日付を記入してください：

使用開始日：\_\_\_\_年\_\_月\_\_日 廃棄予定日：\_\_\_\_年\_\_月\_\_日

- 外箱および本体のラベルに記載された使用期限を過ぎたバイエッタ®ペンは使用しないでください。

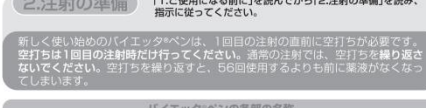
**バイエッタ®ペン<sup>®</sup>のお手入れ方法は？**

- 必要であれば、バイエッタ®ペン<sup>®</sup>の外側は水を固く絞った柔らかい布で拭いてください。
- 通常の使用時にカートリッジゴム栓部分に白い粒子が付着することがあります。アルコール綿で拭いて取り除いてください。

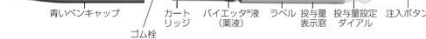
バイエッタ®ペン<sup>®</sup>について、ご質問や疑問がある場合は、医療機関もしくはコールセンターにお問い合わせください。

**2.注射の準備** 「1.ご使用になる前に」を読んでから「2.注射の準備」を読み、指示に従ってください。

新しく使い始めのバイエッタ®ペン<sup>®</sup>は、1回目の注射の前から空打ちが必要です。空打ちは1回目の注射時だけ行ってください。通常の注射では、空打ちを繰り返さないでください。空打ちを繰り返すと、56回使用するよりも前に薬剤がなくなってしまう可能性があります。



**注射針の各部** (※注射針は別売りです。)



**投与量表示窓の記号**

- 投与量設定ダイヤルを引っ張る準備が整いました
- ① 投与量設定の準備が整いました
- ② 5µgを注射する準備が整いました
- ③ 注入ボタンが押され、再設定する準備が整いました

**新しく使い始めのバイエッタ®ペン<sup>®</sup>の空打ち—1回目の注射時だけです**

**ステップA バイエッタ®ペン<sup>®</sup>の確認**

- ご使用前には必ず手を洗ってください。
- カートリッジ内の薬剤が無色透明でない場合や浮遊物が見られる場合は、使用しないでください。
- カートリッジの先端のゴム栓をアルコール綿でいかに拭いてください。

**ステップB 注射針の取り付け**

- 針ケースの保護シールをはがしてください。
- 針ケースを取り外します。針ケースは捨てないでください。
- 針キャップを引っ張って取り外し、そのまま捨ててください。少量の薬剤がついていることがあります。問題ありません。
- 針ケースを引っ張って取り外し、そのまま捨ててください。少量の薬剤がついていることがあります。問題ありません。

**ステップC 投与量設定**

- 投与量表示窓に□が表示されていることを確認します。表示されていない場合は、投与量設定ダイヤルを時計方向に止まるまで回して、□を表示させてください。
- 投与量設定ダイヤルを止まるまで引っ張って、投与量表示窓に①を表示させます。
- ②で止まるまで投与量設定ダイヤルを時計方向に回してください。下線つきの③が投与量表示窓の中央に表示されていることを確認してください。

【注意】 投与量設定ダイヤルを時計方向に回しても③が表示されない場合、本取扱説明書の「4.よくある質問」の7をご覧ください。

**ステップD バイエッタ®ペン<sup>®</sup>の準備**

- バイエッタ®ペン<sup>®</sup>の注射針を上に向けてください。
- カートリッジを軽く指ではじいて空気を上に集めてください。
- 親指を使って注入ボタンが止まるまで完全に押し込み、投与量表示窓の中央に□が表示されることを確認してください。
- 注入ボタンをしっかりと押し続けます。5秒以上待ちます。
- この際、針先に薬剤が数滴出てこない、あるいは薬剤が流れ出ない場合は、ステップC及びDの操作を繰り返してください。

【注意】 4回行っても薬剤が出てこない場合、本取扱説明書の「4.よくある質問」の3をご覧ください。

**ステップE 新しく使い始めのバイエッタ®ペン<sup>®</sup>の空打ち完了**

- 投与量設定ダイヤルを止まるまで回し、投与量表示窓に□を表示させます。
- これですべて新しく使い始めのバイエッタ®ペン<sup>®</sup>の空打ちが完了しました。通常の注射時に「2.注射の準備」を繰り返さないでください。空打ちを繰り返すと、56回使用するよりも前に薬剤がなくなります。
- 本剤の1回目の注射のための準備が整いました。
- 1回目の注射について、「3.通常の注射」のステップDに進んでください。

【注意】 投与量設定ダイヤルが回らない場合、本取扱説明書の「4.よくある質問」の7をご覧ください。

### 3.通常の注射

新しく使い始めのバイエッタ®ペンの空打ちが完了後、以下のステップに従って、すべての注射をしてください。

#### ステップ1 バイエッタ®ペンの確認



- ご使用前には必ず手を洗ってください。
- バイエッタ®ペンのラベルが、与量であることを確認してください。
- 古いペンキャップを引っ張って外します。
- カートリッジ内の薬液が無色透明でない場合や浮遊物が見られる場合は、使用しないでください。
- カートリッジの先端のゴム栓をアルコール綿でしっかりと拭いてください。

【注意】カートリッジ内に小さな気泡が残っていても問題ありません。

#### ステップ2 注射針の取り付け



- 針ケースの保護シールをはがしてください。
- 針ケースごと注射針をバイエッタ®ペンにまっすぐ押し付け、固くしっかりと回してしっかりと取り付けます。
- 針ケースを取り外します。針ケースは捨てないでください。
- 針キャップを引っ張って取り外し、そのまま捨ててください。少量の薬液がついていることがあります。問題ありません。

#### ステップ3 投与量設定



- 投与量表示窓に0が表示されていることを確認します。表示されていない場合は、投与量設定ダイヤルを時計方向に止まるまで回して、0を表示させてください。
- 投与量設定ダイヤルを止まるまで引っ張って、投与量表示窓に0を表示させます。
- 0で止まるまで投与量設定ダイヤルを時計方向に回してください。下欄つきの「5」が投与量表示窓の中央に表示されていることを確認します。

【注意】投与量設定ダイヤルを時計方向に回しても0が表示されない場合、本取扱説明書の「4.よくある質問」の7をご覧ください。

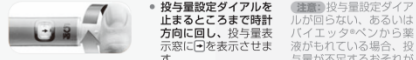
#### ステップ4 注射の仕方



- 注射する場所を消毒し、バイエッタ®ペンをしっかりと握ってください。
- 主治医に指示された衛生的な方法で注射を行います。
- 5秒 親指を使って注入ボタンが止まるまで完全に押し込み、投与量表示窓の中央に0が表示されることを確認してください。
- 設定量がすべて注入されるように、注入ボタンをしっかりと押し続けます。5秒以上待ちます。
- 注射針を注射部位から抜く時は、注入ボタンを押し続けたままゆっくりしてください。

【注意】注射後、注射針から薬液が数滴もれる場合、注入ボタンを最後まで押し切っていないことがあります。本取扱説明書の「4.よくある質問」の4をご覧ください。

#### ステップ5 バイエッタ®ペンの再設定



- 投与量設定ダイヤルを止まるまで時計方向に回し、投与量表示窓に0を表示させます。

【注意】投与量設定ダイヤルが回らない、あるいはバイエッタ®ペンから薬液がもれている場合、投与量が不足するおそれがあります。本取扱説明書の「4.よくある質問」の4及び7をご覧ください。

#### ステップ6 注射針の取り外しと廃棄



- 注射の終了後、注射針をすみやかに取り外します。
- 注射針に針ケースを慎重に取り付けます。
- 注射針を回して取り外します。
- 取り外した注射針は、主治医の指示に従って正しく廃棄してください。
- バイエッタ®ペンに古いペンキャップをつけて保管してください。

#### ステップ7 次回までのバイエッタ®ペンの保管

- バイエッタ®ペンを適切に保管してください。（詳しくは、本取扱説明書の「1.ご使用になる前」中の「バイエッタ®ペンの保管」をご覧ください。）
- 次の注射の際は、「3.通常の注射」のステップ1に戻り、ステップ1～7を繰り返してください。

### 4.よくある質問

#### 1. 注射のたびに空打ちを行うのですか？

- いいえ。空打ちは、新しく使い始めのバイエッタ®ペンを初めて注射する直前に1回だけ行います。
- 新しく使い始めのバイエッタ®ペンの空打ちは、カートリッジ内の大きな気泡を抜き、また注射針の先から薬液が出ることでその後56回分の注射の準備が整ったことを確認するためです。
- 初回の注射以降も空打ちを行うと56回使用できなくなる場合があります。バイエッタ®ペンの使い始めに行う空打ちは少量のため、56回分の注射には影響ありません。

#### 2. カートリッジ内に気泡ができるのはどうしてですか？

- 注射針を取り付けた状態でバイエッタ®ペンを保管すると、カートリッジ内に空気が混入することがあります。注射針を取り付けたままバイエッタ®ペンを保管しないでください。
- 正しく空打ちの操作ができていれば、わずかに気泡が残っていても、身体や投与量に影響はありません。

#### 3. 新しく使い始めたバイエッタ®ペンの空打ちを4回試しても、薬液が出てこない場合、どうしたらいいですか？

- 注射針が曲がりゴム栓にささっていないことや針が詰まっていることがあります。その際、注射針に針ケースを慎重にかけ、注射針を取り付けます。注射針を回して取り外し、適切に廃棄してください。
- 注射針を新しいものと交換してから、本取扱説明書の「2.注射の準備」中のステップBからEを繰り返します。針先から薬液が数滴までは流れ出たら、空打ちは完了です。

#### 4. 注射終了後、注射針から薬液がもれても問題ないですか？

- 注射終了後、針先に1滴残っても問題ありません。数滴の場合、設定量が最後まで注射されていない可能性があります。もう1回分の注射をしないでください。設定した投与量が不足した場合には主治医に相談してください。
- これを防ぐために、次の注射の際には、注入ボタンをしっかりと押し込み、注入ボタンを押し続けたまま、5秒以上待つてください。（「3.通常の注射」のステップ4・注射の仕方をご覧ください。）

#### 5. 注射の完了はどのようにして確認するのですか？

- 注射が完了は、
- 注入ボタンを止まるまでしっかりと押し込み、
- 注射針を皮膚に刺した状態で、注入ボタンを押し続けたまま、5秒以上待ち、
- 投与量表示窓の中央に0が表示されていることで確認できます。

#### 6. バイエッタ®ペンをどの部位に注射すればいいですか？

- バイエッタ®ペンは主治医に指示された方法で、おなか（腹部）、太もも（大腿部）または腕（上腕部）に注射してください。



#### 7. 投与量設定ダイヤルを引いたり、回したり、押ししたりできない場合、どうしたらいいですか？

- 投与量表示窓の記号を確認してください。表示された記号が該当する手順に従ってください。

##### 投与量表示窓に0が表示されている場合：

- 0が表示されるまで、投与量設定ダイヤルを引っ張ってください。

##### 投与量表示窓に0が表示され、投与量設定ダイヤルが動かない場合：

- バイエッタ®ペンのカートリッジ内には1回分の注射に必要な薬液がありません。カートリッジ内には、56回注射が終わっても少量の薬液が残ります。カートリッジ内に少量の薬液が残っている、または空のように見える場合、新しいバイエッタ®ペンを使用してください。

##### 投与量表示窓に0と5の一部が表示されて、注入ボタンが押せない場合：

- 投与量設定ダイヤルが止まるまで完全に回っていないまま、投与量表示窓の中央に0が表示されるまで、投与量設定ダイヤルを時計方向に回してください。

##### 投与量表示窓に5の一部と0の一部が表示されて、投与量設定ダイヤルを押せない場合：

- 注射針が曲がりゴム栓にささっていないことや、針が詰まっていることや取付けが適切でないことがあります。
- 新しい注射針を取り付けてください。注射針は、針ケースごとまっすぐ押し付け、回してしっかりと取り付けてください。
- 注入ボタンを最後までしっかりと押ししてください。薬液が注射針の先から出てきます。
- 本取扱説明書の「2.注射の準備」中のステップCからEに従い、空打ちを行ってください。

##### 投与量表示窓に0が表示され、投与量設定ダイヤルが回らない場合：

- 注入ボタンが最後まで完全に押し込まれていないため、設定量がすべて注射されていません。投与量が不足した場合の対処については主治医に相談してください。
- 次の手順に従い、次の投与のためにバイエッタ®ペンを再設定してください。
  - 注入ボタンが止まるまで完全に押し込みます。投与量表示窓の中央に0が表示されることを確認してください。注入ボタンを押し続けたまま、5秒以上待ちます。次に、投与量表示窓に0が表示されるまで投与量設定ダイヤルを時計方向に回してください。
  - 投与量設定ダイヤルが動かない場合、注射針が詰まっている場合があります。注射針を新しいものと交換してから、上記のステップを繰り返してください。
- 次の回の注射の際は、注入ボタンを最後まで完全に押し込み、注入ボタンをしっかりと押し続けたまま、5秒以上待つてください。注射針を皮膚から抜いてください。

バイエッタ®ペンについて、ご質問や疑問がある場合は、医療機関もしくはコールセンターにお問い合わせください。

エッセナド製薬 お問い合わせ先

受付時間/月～土 9:00～22:00(日除く)

0120-189-550

製造販売元

アストラゼネカ株式会社

2015年1月

バイエッタ®ペンは、JIS T 3228-12005(ISO 11608-12000)が定める一般要求条件及び投与量精度に適合しています。

BE020-6



## 1.ご使用になる前に

ご使用の前に必ず「1.ご使用になる前に」を最後までお読みください。それから、「2.注射の準備」に進んでください。

IT 0250 JJA4



### 取扱説明書

バイエッタ皮下注10µgペン300(以下、バイエッタ®ペン)をご使用の前に必ずこの取扱説明書を最後までよくお読みください。

本剤の効果を最大限にするために、バイエッタ®ペンは正しく使用してください。指示に正しく従わない場合は、誤った投与量、バイエッタ®ペンの破損や感染の原因になるおそれがあります。

この取扱説明書は、病状または、治療に関して主治医から受けている指示に代わるものではありません。バイエッタ®ペンの使用に関して問題がある場合は、主治医にご相談ください。

### バイエッタ®ペンについて重要な情報

- 本剤は、朝夕食前1日2回注射してください。バイエッタ®ペンには、28回分の薬剤が入っており、毎回一定量の薬剤が注射できるようにデザインされています。
- バイエッタ®ペンの薬剤を注射針に移し替えないでください。
- バイエッタ®ペンの一部が破損または損傷している場合は使用しないでください。
- バイエッタ®ペン及び注射針は、他人と共用しないでください。(感染の原因になるおそれがあります。)
- バイエッタ®ペンを目の不自由な方がご使用になる場合は、操作法の訓練を受けた方の手助けを受けてください。
- 注射針の取扱については「取扱説明書」にも記載されていますが、主治医や医療機関から指示がある場合は、それに従ってください。
- 主治医から指示された方法で、注射をしてください。
- 新しく使い始めのバイエッタ®ペンの1回目の注射の前から、「2.注射の準備」に従って空打ちを行ってください。
- 2回目以降注射をする際は、「3.通常の注射」に従ってください。

### 注射針について

- バイエッタ®ペンにはどんな種類の注射針が使用できますか?
  - 注射針は別売です。
  - US 22G 2.0に準拠したA型専用注射針との組み合わせで使用してください。[バイエッタ®ペンとA型専用注射針との適合性の確認をBDマイクロファイブプラス及びナノノードで行っています。]なお、A型専用注射針との装着時に液もれ等があった場合の対処方法は、主治医にご相談ください。注射針の太さや長さについては主治医にご相談ください。

### 注射のたびに新しい注射針を使用するのですか?

- はい。注射のたびに新しい注射針を使用してください。
- 注射針の破損は、すみやかに注射針を取り外してください。液もれや空気の入混、針詰まりをおさえ、破損のリスクを低くすることができます。
- 注射針を取り付けずに、バイエッタ®ペンの注入ボタンを押さないでください。

### 注射針はどのように廃棄するのですか?

- 主治医の指示に従って廃棄してください。
- 注射針を取り付けたままバイエッタ®ペンを廃棄しないでください。

### バイエッタ®ペンの保管

- バイエッタ®ペンはどのように保管するのですか?
  - 未使用のバイエッタ®ペンは、外箱等に入れたまま、凍結させないようにして冷蔵庫(2~8℃)で保管してください。
  - ご使用中のバイエッタ®ペンは、25℃以下で保管してください。冷蔵庫に保管する場合は凍結させないように注意してください。
  - 凍結したバイエッタ®ペンは廃棄してください。
  - バイエッタ®ペンは使用開始後30日以内に使用してください。注射針を取り付けたままバイエッタ®ペンを保管しないでください。注射針を取り付けたまま保管すると、バイエッタ®ペンから薬液がもれたり、カートリッジ内に空気が入混入することがあります。
- バイエッタ®ペンと注射針は、子供の手が届かないところに保管してください。

### バイエッタ®ペンの使用回数?

- 新しく使い始めのバイエッタ®ペンの空打ち完了後、28回使用できます。それ以降は、完全に空になっていない場合でも、バイエッタ®ペンを廃棄してください。
- バイエッタ®ペンの使用開始日と廃棄予定日の日付を記入してください。

使用開始日: \_\_\_\_年\_\_月\_\_日 廃棄予定日: \_\_\_\_年\_\_月\_\_日

- 外箱および本体のラベルに記載された使用期限を過ぎたバイエッタ®ペンは使用しないでください。
- バイエッタ®ペンのお手入れ方法は?
  - 必要であれば、バイエッタ®ペンの外側は水を含んだ柔らかい布で拭いてください。
  - 通常の使用時にカートリッジゴム栓部分に白い粒子が付着することがあります。アルコール綿で拭いて取り除いてください。

バイエッタ®ペンについて、ご質問や疑問がある場合は、医療機関もしくはコールセンターにお問い合わせください。



## 2.注射の準備

「1.ご使用になる前に」を読んだから「2.注射の準備」を読み、指示に従ってください。

新しく使い始めのバイエッタ®ペンは、1回目の注射の前から空打ちが必要です。空打ちは1回目の注射時だけ行ってください。通常の注射では、空打ちを繰り返さないでください。空打ちを繰り返すと、28回使用するよりも前に薬液がなくなってしまう可能性があります。

### バイエッタ®ペンの各部の名称



### 新しく使い始めのバイエッタ®ペンの空打ち-1回目の注射時だけです

#### ステップA バイエッタ®ペンの確認

- ご使用前には必ず手を洗ってください。
- カートリッジ内の薬液が黄色透明でない場合や浮遊物が見られる場合は、使用しないでください。
- バイエッタ®ペンのラベルが、10µgであることを確認してください。
- 青いペンキャップを引っ張って外します。
- カートリッジ内の薬液が黄色透明でない場合や浮遊物が見られる場合は、使用しないでください。
- カートリッジの先端のゴム栓をアルコール綿で拭いてください。

#### ステップB 注射針の取り付け

- 針ケースの保護シールをはがしてください。
- 針ケースごと注射針をバイエッタ®ペンにまっすぐ押し付け、図のように回してしっかりと取り付けます。
- 針ケースを取り外し、そのまま捨ててください。
- 針ケースごと注射針をバイエッタ®ペンにまっすぐ押し付け、図のように回してしっかりと取り付けます。
- 針ケースを取り外し、そのまま捨ててください。
- 針ケースごと注射針をバイエッタ®ペンにまっすぐ押し付け、図のように回してしっかりと取り付けます。

#### ステップC 投与量設定

- 投与量表示窓に0が表示されていることを確認します。表示されていない場合、投与量設定ダイヤルを時計方向に止まるまで回して、0を表示させてください。
- 投与量設定ダイヤルを止まるまで引っ張って、投与量表示窓に0を表示させます。
- 図で止まるまで投与量設定ダイヤルを時計方向に回して、投与量表示窓の中央に「10」が表示されていることを確認してください。

注意: 投与量設定ダイヤルを時計方向に回しても0が表示されない場合、本取扱説明書の「4.よくある質問」の7をご覧ください。

#### ステップD バイエッタ®ペンの準備

- バイエッタ®ペンの注射針を上に向けてください。
- カートリッジを軽く指ではじいて空気を上に集めてください。
- 親指を使って注入ボタンが止まるまで完全に押し込み、投与量表示窓の中央に0が表示されることを確認してください。
- 注入ボタンをしっかりと押し続けます。5秒以上待ちます。
- この時、針先に薬液が数滴出てこない、あるいは薬液が流れ出ない場合は、ステップC及びDの操作を繰り返してください。

注意: 4回行っても薬液が出てこない場合、本取扱説明書の「4.よくある質問」の3をご覧ください。

#### ステップE 新しく使い始めのバイエッタ®ペンの空打ち完了

- これで新しく使い始めのバイエッタ®ペンの空打ちが完了しました。通常の注射時に「2.注射の準備」を繰り返さないでください。空打ちを繰り返すと、28回使用するよりも前に薬液がなくなります。
- 本剤の1回目の注射のための準備が整いました。
- 1回目の注射について、「3.通常の注射」のステップ3に進んでください。

注意: 投与量設定ダイヤルが回らない場合、本取扱説明書の「4.よくある質問」の7をご覧ください。

### 3.通常の注射

新しく使い始めるバイエッタ®ペンの空打ちが完了後、以下のステップに従って、すべての注射をしてください。

#### ステップ1 バイエッタ®ペンの確認



- ご使用前には必ず手を洗ってください。
- バイエッタ®ペンのラベルが10μgであることを確認してください。
- 新しいキャップを引っ張って外します。



**注意** カートリッジ内に小さな気泡が残っていても問題ありません。

#### ステップ2 注射針の取り付け



#### ステップ3 投与量設定



**注意** 投与量設定ダイヤルを時計方向に回しても0が表示されない場合、本取扱説明書の「4.よくある質問」の7をご覧ください。

#### ステップ4 注射の仕方



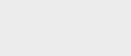
**注意** 注射後、注射針から薬液が数滴もれる場合、注入ボタンを最後まで押し切っていないことがあります。本取扱説明書の「4.よくある質問」の4をご覧ください。

#### ステップ5 バイエッタ®ペンの再設定



**注意** 投与量設定ダイヤルが回らない、あるいはバイエッタ®ペンから薬液がもれている場合、投与量が不足するおそれがあります。本取扱説明書の「4.よくある質問」の4及び7をご覧ください。

#### ステップ6 注射針の取り外しと廃棄



#### ステップ7 次回までのバイエッタ®ペンの保管

- バイエッタ®ペンを適切に保管してください。(詳しくは、本取扱説明書の「1.ご使用前に」中の「バイエッタ®ペンの保管」をご覧ください。)
- 次の注射の際は、「3.通常の注射」のステップ1に戻り、ステップ1~7を繰り返してください。

### 4.よくある質問

- 注射のたびに空打ちを行うのですか？
  - いいえ。空打ちは、新しく使い始めるバイエッタ®ペンを初めて注射する直前に1回だけ行います。
  - 新しく使い始めるバイエッタ®ペンの空打ちは、カートリッジ内の大きな気泡を抜き、また注射針の先から薬液が出てくることでその後28回分の注射の準備が整ったことを確認するためです。
  - 初回の注射以降も空打ちを行うと28回使用できなくなる場合があります。バイエッタ®ペンの使い始めに行う空打ちは少量のため、28回分の注射には影響はありません。
- カートリッジ内に気泡ができるのはどうしてですか？
  - 注射針を取り付けた状態でバイエッタ®ペンを保管すると、カートリッジ内に空気が混入することがあります。注射針を取り付けたままバイエッタ®ペンを保管しないでください。
  - 止しく空打ちの操作ができなければ、わずかに気泡が残っていても、身体や投与量に影響はありません。
- 新しく使い始めたバイエッタ®ペンの空打ちを4回試しても、薬液が出てこない場合、どうしたらいいですか？
  - 注射針が曲がりゴム栓にささっていないことや針が詰まっていることがあります。その際、注射針に針ケースを慎重にかぶせ、注射針に取り付けます。注射針を回して取り外し、適切に廃棄してください。
  - 注射針を新しいものと交換してから、本取扱説明書の「2.注射の準備」中のステップBからEを繰り返します。針先から薬液が数滴もたらは流れ出たら、空打ちは完了です。
- 注射終了後、注射針から薬液がもれても問題ないですか？
  - 注射終了後、針先に1滴残っても問題ありません。乾燥の場合：
    - 設定量が最後まで注射されていない可能性があります。もう1回分の注射をしないでください。設定した投与量が不足した場合には主治医に相談してください。
  - これを防ぐために、次の注射の際には、注入ボタンをしっかりと押し込み、注入ボタンを押し続けたまま、5秒以上待つてください。(「3.通常の注射」のステップ4・注射の仕方をご覧ください。)
- 注射の完了はどのようにして確認するのですか？
  - 注射の完了は、
    - 注入ボタンを止まるまでしっかりと押し込み、
    - 注射針を皮膚に刺した状態で、注入ボタンを押し続けたまま、5秒以上待ち、
    - 投与量表示窓の中央に0が表示されていることで確認できます。
- バイエッタ®ペンをどの部位に注射すればいいですか？
  - バイエッタ®ペンは主治医に指示された方法で、おなか(腹部)、太もも(大腿部)または腕(上腕部)に注射してください。
- 投与量設定ダイヤルを引いたり、回したり、押したりできない場合、どうしたらいいですか？
  - 投与量表示窓の記号を確認してください。表示された記号が該当する手順に従ってください。
  - 投与量表示窓に0が表示されている場合：
    - 0が表示されるまで、投与量設定ダイヤルを引っ張ってください。
  - 投与量表示窓に0が表示され、投与量設定ダイヤルが動かない場合：
    - バイエッタ®ペンのカートリッジ内には1回分の注射に必要な薬液がありません。カートリッジ内には、28回注射が終わっても少量の薬液が残ります。カートリッジ内に少量の薬液が残っている、または空のように見える場合、新しいバイエッタ®ペンを使用してください。
  - 投与量表示窓に0と0の一部が表示されて、注入ボタンが押せない場合：
    - 投与量設定ダイヤルが止まるまで完全に回っていません。投与量表示窓の中央に0が表示されるまで、投与量設定ダイヤルを時計方向に回してください。
  - 投与量表示窓に0の一部と0の一部が表示されて、投与量設定ダイヤルを押せない場合：
    - 注射針が曲がりゴム栓にささっていないことや、針が詰まっていることや取付けが適切でないことがあります。
    - 新しい注射針を取り付けてください。注射針は、針ケースごとまっすぐ押し付け、回してしっかりと取り付けてください。
    - 注入ボタンを最後までしっかりと押ししてください。薬液が注射針の先から出てきます。
    - 本取扱説明書の「2.注射の準備」中のステップCからEに従い、空打ちを行ってください。
  - 投与量表示窓に0が表示され、投与量設定ダイヤルが回らない場合：
    - 注入ボタンが最後まで完全に押し込まれていないため、設定量がすべて注射されていません。投与量が不足した場合の対処については主治医に相談してください。
    - 次の手順に従い、次の投与のためにバイエッタ®ペンを再設定してください。
      - 注入ボタンが止まるまで完全に押し込みます。投与量表示窓の中央に0が表示されることを確認してください。注入ボタンを押し続けたまま、5秒以上待ちます。次に、投与量表示窓に0が表示されるまで投与量設定ダイヤルを時計方向に回してください。
      - 投与量設定ダイヤルが動かない場合、注射針が詰まっている場合があります。注射針を新しいものと交換してから、上記のステップを繰り返してください。
    - 次の回の注射の際は、注入ボタンを最後まで完全に押し込み、注入ボタンをしっかりと押し続けたまま、5秒以上待つてから、注射針を皮膚から抜いてください。

バイエッタ®ペンについて、ご質問や疑問がある場合は、医療機関もしくはコールセンターにお問い合わせください。

エキセナチド製剤 お問い合わせ先  
受付時間/月~土 9:00~22:00(日除く)  
0120-189-550

製造販売元  
アストラゼネカ株式会社

2015年1月

バイエッタ®ペンは、JIS T 3226-12005(ISO 11608-12000)が定める一般要求条件及び投与量精度に適合しています。

BE002-10

**5. 承認条件等**

該当しない

**6. 包装**

〈バイエッタ皮下注 5 $\mu$ g ペン 300〉

56 回用[1 キット]

〈バイエッタ皮下注 10 $\mu$ g ペン 300〉

28 回用[1 キット]

**7. 容器の材質**

(本体)

カートリッジ: ガラス

プランジャー: プロモブチル製ゴム

ゴム栓: プロモブチル製ゴム、又はプロモブチル及びイソプレンからなる 2 層構造のゴム

キャップ: アルミニウム

注入器部分: ポリカーボネート及びアクリロニトリルブタジエンスチレン樹脂

**8. 同一成分・同効薬**

同効薬: リラグルチド(遺伝子組換え)、リキシセナチドなど

**9. 国際誕生年月日**

2005 年 4 月 28 日(米国)

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日: 2010 年 10 月 27 日

承認番号 : バイエッタ皮下注 5 $\mu$ g ペン 300 : 22200AMX00957000

バイエッタ皮下注 10 $\mu$ g ペン 300: 22200AMX00959000

**11. 薬価基準収載年月日**

2010 年 12 月 10 日

**12. 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

### 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

<2 型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ピグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。>

再審査結果公表年月日:2020年6月25日

内容:医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。

### 14. 再審査期間

8年間:2010年10月27日から2018年10月26日

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 16. 各種番号

#### (1) 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

バイエッタ皮下注 5 $\mu$ g ペン 300 : 2499411G1026

バイエッタ皮下注10 $\mu$ g ペン 300 : 2499411G2022

#### (2) HOT 番号

バイエッタ皮下注 5 $\mu$ g ペン 300 : 1203837020101

バイエッタ皮下注10 $\mu$ g ペン 300 : 1203844020101

#### (3) レセプト電算コード

バイエッタ皮下注 5 $\mu$ g ペン 300 : 622038301

バイエッタ皮下注10 $\mu$ g ペン 300 : 622038401

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文 献

### 1. 引用文献

1. Linnebjerg, H., et al.: Diabet Med. 2006, 23(3), 240-245 (ML-1036-JP-0004).
2. Kadowaki, T., et al.: Endocrine J. 2009, 56(3), 415-424 (ML-1036-JP-0226).
3. Kadowaki, T., et al.: J. Diabetes Investig. 2011, 2(3), 210-217 (ML-1036-JP-0016).
4. Inagaki, N., et al.: J. Diabetes Investig. 2011, 2(6), 448-456 (ML-1036-JP-0047).
5. Kothare, P.A., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2008, 48(12), 1389-1399 (ML-1036-JP-0220).
6. Linnebjerg, H., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2007, 64(3), 317-327 (ML-1036-JP-0003).
7. Linnebjerg, H., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2011, 49(2), 99-108 (ML-1036-JP-0221).
8. Drucker, D.J.: Diabetes Care. 2003, 26(10), 2929-2940 (ML-1036-JP-0006).
9. Göke, R., et al.: J. Biol. Chem. 1993, 268(26), 19650-19655 (ML-1036-JP-0010).
10. Young, A.A., et al.: Diabetes. 1999, 48(5), 1026-1034 (ML-1036-JP-0005).
11. Parkes, D.G., et al.: Metabolism. 2001, 50(5), 583-589 (ML-1036-JP-0015).
12. 社内資料: グルカゴン分泌抑制作用 (ML-1036-JP-0069).
13. 社内資料: 胃内容物排出遅延作用(ラット) (ML-1036-JP-0070).
14. Gedulin, B.R., et al.: Endocrinology. 2005, 146(4), 2069-2076 (ML-1036-JP-0008).
15. 社内資料: 膵β細胞に対する作用 (ML-1036-JP-0068).
16. Gedulin, B., et al.: Diabetologia. 44, (ML-1036-JP-0095).
17. 社内資料: 代謝(参考 *in vitro*) (ML-1036-JP-0073).
18. Calara, F., et al.: Clin. Ther. 2005, 27(2), 210-215 (ML-1036-JP-0014).
19. Blasé, E., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2005, 45(5), 570-577 (ML-1036-JP-0013).
20. Kothare, P.A., et al.: Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 2007, 45(2), 114-120 (ML-1036-JP-0009).
21. Soon, D., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2006, 46(10), 1179-1187 (ML-1036-JP-0012).
22. 社内資料: 薬物動態学的相互作用 リシノプリル併用(外国人) (ML-1036-JP-0077).
23. Kothare, P.A., et al.: J. Clin. Pharmacol. 2005, 45(9), 1032-1037 (ML-1036-JP-0011).
24. Kothare, P.A., et al.: BMC Clin. Pharmacol. 2012, 12:8, doi:10.1186/1472-6904-12-8 (ML-1036-JP-0052).
25. Hiles, R.A., et al.: Hum Exp. Toxicol. 2003, 22(12), 623-628 (ML-1036-JP-0017).
26. Copley, K., et al.: Curr. Drug Metab. 2006, 7(4), 367-374 (ML-1036-JP-0054).
27. 斎藤史郎 他: 日本臨床, 49, 増刊 糖尿病 下巻. 1991, 653-658 (ML-1036-JP-0082).
28. ジョスリン糖尿病学. 1995, 955-956 (ML-1036-JP-0090).
29. 片桐秀樹: 診断と治療. 1996, 84(9), 1683-1686 (ML-1036-JP-0085).
30. 糖尿病療養指導士のための糖尿病の生活指導ガイドライン. 2000, 139-143 (ML-1036-JP-0087).
31. ジョスリン糖尿病学. 1995, 451-458 (ML-1036-JP-0089).
32. 山之内国男: 日本臨床. 1997, 55, 増刊, 89-93 (ML-1036-JP-0084).
33. 糖尿病療養指導の手びき. 2001, 改訂第2版, 208-211 (ML-1036-JP-0088).

34. 社内資料:(血液-胎盤関門通過性 動物実験)(ML-1037-JP-0008).
35. 社内資料:(乳汁中への移行 動物実験)(ML-1036-JP-0072).
36. 田原保宏 他:臨床と薬物治療. 1990, 9(2), 176-179 (ML-1036-JP-0086).
37. 望月恵子:この薬の多剤併用副作用. 1996, 医歯薬出版, 第1版, 6-11 (ML-1036-JP-0093).
38. 仲川義人:医薬品相互作用, 医薬ジャーナル社. 1998, 第2版, 778-779, (ML-1036-JP-0094).
39. 橋本俊彦:看護のための最新医学講座, 8 糖尿病と合併症, 中山書店. 2001, 第1版, 14-22 (ML-1036-JP-0092).
40. Weber, G., et al.: SOUTH AFRICAN MEDICAL JOURNAL. 1967, 474-475 (ML-1036-JP-0091).
41. DIABETES, NUTRITION AND METABOLISM. 1989, 2(1), 75-93 (ML-1036-JP-0096).
42. 横山直方:日本臨床,49,増刊 糖尿病 下巻. 1991, 659-664 (ML-1036-JP-0083).
43. 岩倉敏夫 他:糖尿病. 2010, 53(7), 505-508 (ML-1036-JP-0002).
44. Johansen, O.E., et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2008, 66(4), 568-569 (ML-1036-JP-0218).

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XI. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は 2005 年に米国で FDA より承認を取得して以来、欧米を中心に世界各国で発売されている。

本邦での効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

### 4. 効能又は効果

#### 2 型糖尿病

ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合に限る。

### 6. 用法及び用量

通常、成人には、エキセナチドとして、1 回 5  $\mu$ g を 1 日 2 回朝夕食前に皮下注射する。投与開始から 1 ヶ月以上の経過観察後、患者の状態に応じて 1 回 10  $\mu$ g、1 日 2 回投与に増量できる。

主な海外での承認・発売状況は以下のとおりである。

国名	米国	EU
剤形・販売名	Byetta	Byetta
発売会社	Amylin Pharmaceuticals	AstraZeneca Bristol Myers Squibb
販売開始年	2005 年	2007 年
剤形	注射剤(プレフィルドペン)	注射剤(プレフィルドペン)
含量(規格)	5 $\mu$ g(1.2mL 製剤) / 10 $\mu$ g(2.4mL 製剤)	5 $\mu$ g(1.2mL 製剤) / 10 $\mu$ g(2.4mL 製剤)
効能・効果	<u>本剤は、成人2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するため、食事療法及び運動療法の補助療法として適応される。</u>	<u>以下の薬剤の最大耐用量での経口療法で、十分な血糖コントロールが得られなかった患者において、これらの薬剤との併用による2型糖尿病の治療に適応される。</u> -メトホルミン -スルホニルウレア剤 -チアゾリジン系薬剤 -メトホルミン及びスルホニルウレア剤 -メトホルミン及びチアゾリジン系薬剤
用法・用量	1 日 2 回、1 回 5 $\mu$ g から投与を開始し、臨床症状に基づいて 1 ヶ月後 1 日 2 回 10 $\mu$ g に増量できる。	1 回 5 $\mu$ g を 1 日 2 回投与により開始し、少なくとも 1 ヶ月間は継続すること。その後は 1 回 10 $\mu$ g を 1 日 2 回投与に増量できる。

下線部の効能・効果は本邦の承認事項と異なる。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に対する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

- 9.5 妊婦** 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。動物実験では、妊娠ウサギに  $22 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (ヒトに 1 回  $10 \mu\text{g}$  を 1 日 2 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 229 倍) 以上又は妊娠マウスに  $68 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$  (ヒトに 1 回  $10 \mu\text{g}$  を 1 日 2 回皮下投与した場合の血漿中曝露量の 25 倍) 以上を皮下投与した場合に、母動物の体重減少及び摂餌量低下に起因した胎児の発育遅延(ウサギ)、胎児骨格への影響並びに胎児と新生児の発育遅延(マウス)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(授乳マウス)では、乳汁中へ移行することが報告されている。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	C(2023年2月)

参考: 分類の概要

オーストラリアの分類: (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

C: Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible. Accompanying texts should be consulted for further details.

米国の添付文書(2022年12月)

### Risk Summary

Limited data with BYETTA in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects or miscarriage. There are risks to the mother and fetus associated with poorly controlled diabetes in pregnancy (see Clinical Considerations). Based on animal reproduction studies, there may be risks to the fetus from exposure to BYETTA during pregnancy. BYETTA should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Animal reproduction studies identified increased adverse fetal and neonatal outcomes from exposure to exenatide during pregnancy and lactation in association with maternal effects. In mice, exenatide administered during gestation and lactation caused increased neonatal deaths at systemic exposure 3 times the human exposure resulting from the maximum recommended human dose (MRHD) of 20 mcg/day for BYETTA (see Data).

The estimated background risk of major birth defects is 6-10% in women with pre-gestational diabetes with an HbA1c >7 and has been reported to be as high as 20-25% in women with HbA1c >10.



The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

#### Clinical Considerations

##### *Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk*

Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, preeclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia related morbidity.

#### (2) 小児への投与

本邦における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC (Summary of Product Characteristics)とは異なる。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2022年12月)	<i>Pediatric Use</i> - Safety and effectiveness of BYETTA have not been established in pediatric patients.
欧州の SPC (2022年12月)	<i>Paediatric population</i> The efficacy of exenatide in children and adolescents under 18 years of age was not demonstrated.

---

**XIII. 備 考**

**その他の関連資料**

該当資料なし



