

再審査報告書

令和2年5月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① バイエッタ皮下注 5 µg ペン 300 ② バイエッタ皮下注 10 µg ペン 300
有 効 成 分 名	エキセナチド
申 請 者 名	アストラゼネカ株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 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。
承 認 の 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カ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 年 月 日	平成22年10月27日
再 審 査 期 間	8年
承 認 条 件	なし
備 考	* 平成25年4月1日付けで、日本イーライリリー株式会社からアストラゼネカ株式会社に承継された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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。）と判断した（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

バイエッタ皮下注 5 µg ペン 300 及び同皮下注 10 µg ペン 300 (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

長期投与に関する調査	
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	平成 23 年 2 月～令和元年 8 月
目標症例数	3,100 例 (安全性評価対象症例数として 3,000 例)
観察期間	バイエッタ投与開始から最長 3 年間とする。
実施施設数	399 施設
収集症例数	2,632 例
安全性解析対象症例数	2,577 例
有効性解析対象症例数	2,432 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 特定使用成績調査

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 16.0% (411/2,577 例) であった。これは承認時の国内第 III 相試験における副作用発現割合 (5 µg 群の 80.6% (58/72 例) 及び 10 µg 群の 88.9% (64/72 例)) と比較して高くなる傾向は認められず、また、副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。本調査における主な副作用 (基本語別で、発現割合 0.3% 以上) の発現状況は表 2 のとおりであった。

表2 特定使用成績調査における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
代謝および栄養障害	81	3.1
コントロール不良の糖尿病	9	0.3
低血糖	29	1.1
食欲減退	26	1.0
神経系障害	20	0.8
味覚障害	8	0.3
胃腸障害	295	11.4
腹部不快感	16	0.6
便秘	28	1.1
下痢	11	0.4
悪心	197	7.6
嘔吐	42	1.6
一般・全身障害および投与部位の状態	17	0.7
倦怠感	8	0.3
臨床検査	20	0.8
体重減少	8	0.3

MedDRA/J version 22.1

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした急性膵炎¹⁾及びMACE関連事象²⁾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。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用は、未知・重篤44例65件、既知・重篤38例48件、未知・非重篤244例333件であった。転帰死亡の副作用は4例6件(遠隔転移を伴う膵癌、突然死、急性骨髄性白血病等)報告されたが、いずれも本剤との関連性を示唆する根拠はなかった。また、感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない主な副作用(基本語別で総数5件以上)はそれぞれ表3のとおりであった。いずれも情報が不十分であり、本剤投与との因果関係も不明であること等から、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も引き続き情報収集に努めることとした。

表3 使用上の注意から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	279	397	44	65	244	332
代謝および栄養障害	45	47	10	10	36	37
糖尿病	5	5	0	0	5	5
コントロール不良の糖尿病	13	13	2	2	11	11
高血糖	14	14	2	2	12	12

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。

表 3 使用上の注意から予測できない主な副作用（続き）

精神障害	15	16	2	2	13	14
不眠症	6	6	0	0	6	6
心臓障害	9	9	0	0	9	9
動悸	7	7	0	0	7	7
皮膚および皮下組織障害	12	12	1	1	11	11
冷汗	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	57	61	4	4	53	57
異常感	21	21	0	0	21	21
空腹	5	5	0	0	5	5
発熱	6	6	0	0	6	6
臨床検査	92	116	7	8	88	108
血中ブドウ糖増加	52	57	4	4	50	53
血圧上昇	6	6	0	0	6	6
グリコヘモグロビン増加	22	22	1	1	21	21
体重増加	5	5	0	0	5	5

MedDRA/J version 21.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。なお、本再審査報告書では、特に断りのない限りは、HbA1cはNGSP値とする。

有効性解析対象症例 2,432 例における HbA1c 値及びその変化量の推移は表 4 のとおりであった。承認時までの国内第 III 相試験において、HbA1c 値は本剤 5 µg 及び 10 µg 投与群では 24 週時に投与開始時からそれぞれ $1.4 \pm 0.89\%$ 及び $1.6 \pm 1.10\%$ （いずれも JDS 値、平均値 ± 標準偏差）低下しており、本調査結果とは、患者背景等が異なり、直接比較はできないものの、国内臨床試験と類似の結果と考えた。これらの結果から本剤の有効性に特段の問題は認められないと判断した。また、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。また、体重の変化も検討され、若干の減少傾向が示唆された。

表 4 HbA1c 値及びその変化量の推移

		HbA1c 値及び投与開始時からの変化量の推移									
		投与開始時	2 カ月後	4 カ月後	6 カ月後	12 カ月後	18 カ月後	24 カ月後	30 カ月後	36 カ月後	最終評価時
	症例数	2,286	2,046	1,923	1,448	1,242	848	795	617	593	2,303
HbA1c (%)	平均値	8.82	8.09	7.87	7.80	7.73	7.67	7.63	7.53	7.52	8.01
	±標準偏差	±1.65	±1.48	±1.52	±1.54	±1.43	±1.33	±1.28	±1.20	±1.22	±1.64
	症例数	—	1,955	1,843	1,378	1,180	812	754	590	560	2,177
変化量 (%)	平均値	—	-0.72	-0.94	-1.01	-1.04	-1.10	-1.04	-1.20	-1.16	-0.79
	±標準偏差	—	±1.42	±1.68	±1.75	±1.65	±1.63	±1.58	±1.70	±1.71	±1.78

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 3 件、研究報告は 8 件であった。それらの概要は表 5 のとおりであり、再審査申請時点で

対応中の事案はない。

表 5 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> ① 欧州製品概要 (SmPC) に急激な体重減少に関連した胆石症を追記した (平成 26 年 12 月)。 ② FDA は糖尿病用複数回投与ペンの患者間での共有を禁止する警告をラベルに追加するよう要求した (平成 27 年 3 月)。 ③ 米国添付文書の甲状腺 C 細胞腫瘍に関する BOXED WARNING 等が改訂された (平成 27 年 4 月)。
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> ① FDA データベース解析による膵炎、膵臓癌、甲状腺癌の自発報告に占める報告割合上昇に関する報告 (平成 23 年 4 月) ② ドイツの有害事象自発報告共同データベース解析により、2007 年のパイエッタ発売以降に、膵臓癌 11 例の集積に関する報告 (平成 23 年 5 月)。 ③ エキセナチドと同様のアミノ酸配列を有する exendine-4 の負荷による膵管上皮細胞の増殖や慢性膵炎を起こす可能性に関する報告 (平成 24 年 2 月) ④ グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬使用による急性膵炎での入院リスクの増加に関する報告 (2 件、平成 25 年 3 月等) ⑤ FDA 有害事象報告システムを用いた解析による膵炎、膵臓癌、甲状腺癌のリスク増加に関する報告 (平成 25 年 5 月) ⑥ インクレチン療法は膵臓の外分泌腺、内分泌腺を著しく増大させ、神経内分泌腫瘍への進展につながる可能性に関する報告 (平成 25 年 9 月) ⑦ メタアナリシスの結果より、不整脈増加と関連する可能性に関する報告 (平成 27 年 10 月)
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上