

## 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	ビデュリオン皮下注用 2 mg ペン
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 <sup>※1</sup>
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、ビッグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で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、2 mg を週に 1 回、皮下注射する。
承 認 年 月 日	平成 27 年 3 月 10 日
再 審 査 期 間	同一有効成分のバイエッタ皮下注 5 µg ペン 300（平成 22 年 10 月 27 日承認）の残余期間（平成 27 年 3 月 10 日～平成 30 年 10 月 26 日まで）
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	<sup>※1</sup> ビデュリオン皮下注用 2 mg（平成 24 年 3 月 30 日付け承認）は、日本イーライリリー株式会社から平成 24 年 11 月 20 日付けでアストラゼネカ株式会社に承継され、平成 30 年 4 月 2 日付けで承認整理された。

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）。

また、承認条件については、本品目の医薬品リスク管理計画に関して、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ビデュリオン皮下注用 2mg ペン（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・低血糖</li> <li>・急性膵炎</li> <li>・急性腎不全</li> <li>・腸閉塞</li> <li>・胃腸障害</li> <li>・インスリンからの切り替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖</li> <li>・アナフィラキシー反応・血管浮腫</li> <li>・注射部位反応</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺新生物</li> <li>・膵癌を含む新生物</li> <li>・心血管系リスク</li> <li>・抗エキセナチド抗体産生の影響</li> <li>・急激な体重減少の安全性への影響</li> <li>・適切に投与ができないリスク</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・高齢者への投与時における安全性</li> <li>・中等度腎機能障害患者への投与時における安全性</li> <li>・肝機能障害患者への投与時における安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での長期投与における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・長期使用に関する特定使用成績調査	・長期使用に関する特定使用成績調査	・患者向け資材の作成と提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。なお、本調査は医薬品リスク管理計画策定前のビデュリオン皮下注用 2mg 承認後に開始された。

表 3 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プロファイルの確認を行う。
安全性検討事項	本剤の医薬品リスク管理計画で設定したすべての重要な特定されたリスク、重要な潜在的リスク及び重要な不足情報
有効性に関する検討事項	使用実態下での長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤（各薬剤単独療法又は併用療法を含む）による治療で十分な効果が得られていない 2 型糖尿病で、ビデュリオンを初めて使用する患者。
実施期間*	平成 25 年 10 月～令和元年 8 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤投与開始から最長 3 年間とする。
実施施設数	237 施設
収集症例数	1,069 例
安全性解析対象症例数	1,054 例
有効性解析対象症例数	1,010 例
備考	* 本調査開始時はビデュリオン皮下注用 2mg が対象であり、調査実施中に本剤が承認され、本調査の対象となった。したがって、本調査結果には、承認整理されたビデュリオン皮下注用 2mg と本剤のデータが含まれる。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表4～表6に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表4 患者向け資材（注射部位反応）の作成と提供の概要

患者向け資材（注射部位反応）の作成と提供	
目的	患者に対し情報提供を行い、注射部位反応（特に硬結・結節）に関する理解を促す。
安全性検討事項	注射部位反応
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・新規納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	リスク管理計画策定時から継続中
備考	

表5 患者向け資材（投与方法）の作成と提供の概要

患者向け資材（投与方法）の作成と提供	
目的	患者に対し、本剤の確実な投与を促し、有効性及び安全性の確保を図る。
安全性検討事項	適切に投与ができないリスク
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・新規納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	リスク管理計画策定時から継続中
備考	

表6 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材の作成と提供	
目的	新規納入施設に対して情報提供を行い、インスリン依存状態の患者における適正な使用に関する理解を促す。
安全性検討事項	インスリンからの切り替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・新規納入時にMRが提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	リスク管理計画策定時から継続中
備考	

### 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。

再審査期間中に収集した副作用は、未知・重篤 50 例 68 件、既知・重篤 53 例 91 件、未知・非重篤 195 例 234 件であった。転帰死亡の副作用は 6 例 7 件であり、原疾患や合併症を含む交絡因子及び高齢等のリスク因子の影響が考慮されるもの、経過の詳細及び死因が不明なもの等が多く、本剤との関連性の評価は困難であったことから、今後も同様の報告に留意し、情報収集に努めることとした。なお、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）は表 7 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7 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	239	302	50	68	195	234
感染症および寄生虫症	9	15	2	2	7	13
咽頭炎	2	6	0	0	2	6
代謝および栄養障害	33	36	8	8	25	28
コントロール不良の糖尿病	9	11	1	1	8	10
高血糖	5	5	3	3	2	2
心臓障害	12	13	3	4	9	9
動悸	5	5	0	0	5	5
一般・全身障害および投与部位の状態	54	55	3	3	51	52
異常感	5	5	0	0	5	5
硬結	12	12	0	0	12	12
臨床検査	51	57	5	6	46	51
血中ブドウ糖増加	19	19	2	2	17	17
グリコヘモグロビン増加	16	16	2	2	14	14

MedDRA/J version 21.0

安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用について、特定使用成績調査における発現状況は、表8のとおりであった。本調査における副作用発現割合は、ビデュリオン皮下注用2mgの承認時の国内臨床試験における副作用発現状況（発現割合5.0%以上の副作用：注射部位硬結27.2%、悪心14.7%、嘔吐8.3%、便秘8.1%、注射部位そう痒感7.7%及び食欲減退5.8%）と比べ、高くなる傾向は認められなかったことから、重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクについて、新たな懸念はなく、特段の対応をする必要はないと判断した。

重要な不足情報について、特定使用成績調査における結果は表9のとおりであった。「高齢者」における副作用発現割合は、非高齢者と比べ高かった。なお、高齢者に特異的な重篤な副作用の発現等は認められず、また、添付文書の「慎重投与」の項に高齢者を記載し、注意喚起をしていることから、現時点で新たな対応は不要と判断した。「腎機能障害を有する患者」における副作用発現割合は高かったが、特異的な重篤な副作用の発現等は認めておらず、また、添付文書に、透析患者を含む重度腎機能障害のある患者は「禁忌」、中等度又は軽度の腎機能障害のある患者は「慎重投与」の項に記載し、注意喚起をしていることから、現時点で新たな対応は不要と考えた。「肝機能障害を有する患者」における副作用の発現状況については、肝機能障害なし症例との間に大きな差はなかった。

表 8 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	特定使用成績調査（長期使用）	
	1,054	
安全性検討事項	発現症例数（発現割合%）	
	重篤	非重篤
重要な特定されたリスク	—	—
低血糖 <sup>※1</sup>	1 (0.1)	8 (0.8)
急性膵炎 <sup>※2</sup>	0	2 (0.2)
急性腎不全 <sup>※3</sup>	2 (0.2)	2 (0.2)
腸閉塞 <sup>※4</sup>	2 (0.2)	0
胃腸障害 <sup>※5</sup>	7 (0.7)	127 (12.0)
インスリンからの切り替えに伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖 <sup>※6</sup>	0	0
アナフィラキシー反応・血管浮腫 <sup>※7</sup>	0	0
注射部位反応 <sup>※8</sup>	0	68 (6.5)
重要な潜在的リスク	—	—
甲状腺新生物	0	0
膵癌を含む新生物 <sup>※9</sup>	5 (0.5)	2 (0.2)
心血管系リスク <sup>※10</sup>	5 (0.5)	1 (0.1)
抗エキセナチド抗体産生の影響	0	0
急激な体重減少の安全性への影響 <sup>※11</sup>	1 (0.1)	5 (0.5)
適切に投与ができないリスク <sup>※12</sup>	—	—

MedDRA/J version 22.1

下記各リスクの定義において、基本語を PT、器官別大分類を SOC、標準検索式を SMQ、高位グループ用語を HLTG、高位語を HLT とし、MedDRA は省略する。

- ※1：PT 低血糖、無自覚性低血糖、低血糖昏睡、低血糖性脳症、低血糖ショック、低血糖性痙攣、低血糖性意識消失、血中ブドウ糖減少のいずれかに該当する事象
- ※2：PT 急性膵炎、アミラーゼ増加、リパーゼ増加、高アミラーゼ血症、カレン徴候、遺伝性膵炎、虚血性膵炎、浮腫性膵炎、膵膿瘍、膵臓出血、膵壊死、膵フレグモネ、膵仮性嚢胞、膵仮性嚢胞ドレナージ、膵炎、慢性膵炎、出血性膵炎、壊死性膵炎、再発性膵炎、膵腎症候群、グレイ・ターナー徴候、出血性壊死性膵炎のいずれかに該当する事象
- ※3：PT 急性腎障害、腎前性腎不全、腎不全、腎機能障害、慢性腎臓病、ループス腎炎、腎後性腎不全、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、腎細胞癌、持続的血液透析濾過、透析、血液透析、腹膜透析、腎移植のいずれかに該当する事象
- ※4：PT 腸閉塞、イレウス、消化管狭窄および閉塞、麻痺性イレウス、痙攣性イレウスのいずれかに該当する事象
- ※5：SOC 胃腸障害及びPT 食欲減退、過小食、胃腸炎、ヘリコバクター感染、感染性腸炎、食道癌、胃癌のいずれかに該当する事象
- ※6：インスリンからの切り替えに伴う PT 糖尿病性ケトアシドーシス、高血糖のいずれかに該当する事象
- ※7：PT アナフィラキシー反応、血管浮腫、薬物過敏症、アナフィラキシーショックのいずれかに該当する事象
- ※8：PT 注射部位そう痒感、注射部位紅斑、注射部位発疹、注射部位疼痛、注射部位結節、注射部位硬結、注射部位湿疹、注射部位腫脹、注射部位腫瘤、注射部位蕁麻疹、投与部位反応、注射痕のいずれかに該当する事象
- ※9：PT 膵癌、女性乳癌、肺の悪性新生物、肝癌、胃腺腫、眼窩新生物、膵神経内分泌腫瘍、胃癌、胆管癌、膀胱癌、結腸癌、リンパ腫、髄膜腫、食道癌、歯肉癌、腎細胞癌のいずれかに該当する事象
- ※10：SMQ 心筋梗塞、SMQ 中枢神経系出血および脳血管性疾患、HLT 冠動脈障害、HLT 冠血管壊死および血行不全及び HLT 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事象
- ※11：PT 体重減少に該当する事象
- ※12：不具合報告より検討するため、副作用の集計は行っていない。

表 9 重要な不足情報に関する副作用の発現状況

重要な不足情報	発現割合	発現症例数/全症例数
高齢者	28.2%	144/511 例
非高齢者	20.4%	111/543 例
腎機能障害あり	30.8%	92/299 例
腎機能障害なし	21.6%	163/755 例
肝機能障害あり	27.4%	34/124 例
肝機能障害なし	23.8%	221/930 例

## 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。

有効性解析対象症例 1,010 例における HbA1c 値 (NGSP 値) 及びその変化量の推移は表 10 のとおりであった。ビデュリオン皮下注用 2 mg の承認時までの国内第 III 相試験において、HbA1c 値は本剤 2 mg 投与群では 26 週時に投与開始時から  $1.07 \pm 1.09\%$  (平均値  $\pm$  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であった。これらから、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 HbA1c 値の低下は維持された。

表 10 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
	症例数	992	869	729	674	576	388	374	263	289
HbA1c (%)	平均値	8.51	7.68	7.17	7.24	7.33	7.30	7.34	7.33	7.35
	$\pm$ 標準偏差	$\pm 1.65$	$\pm 1.35$	$\pm 1.29$	$\pm 1.25$	$\pm 1.19$	$\pm 1.16$	$\pm 1.16$	$\pm 1.08$	$\pm 1.09$
	症例数	—	859	721	665	570	383	369	258	284
変化量 (%)	平均値	—	-0.88	-1.41 $\pm$	-1.32	-1.11	-1.24	-1.06	-1.13	-1.00
	$\pm$ 標準偏差	—	$\pm 1.27$	1.58	$\pm 1.53$	$\pm 1.52$	$\pm 1.62$	$\pm 1.65$	$\pm 1.51$	$\pm 1.53$

## 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 11 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 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)。</li> <li>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)。</li> <li>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)。</li> </ul>
------	--

表 11 措置報告及び研究報告の概要（続き）

<p>研究報告</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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）。</li> <li>③ エキセナチドと同様のアミノ酸配列を有する exendin-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）</li> <li>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）</li> <li>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）</li> <li>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）</li> <li>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）</li> </ul>
<p>備考</p>	

## 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。

また、機構は、医薬品リスク管理計画に策定された安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上