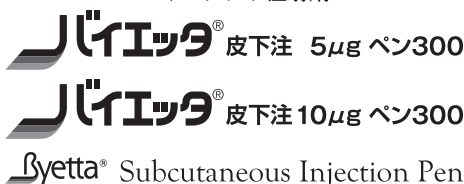


貯 法：2～8℃で保存  
有効期間：3年

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

	5μg	10μg
承認番号	22200AMX00957	22200AMX00959
販売開始	2010年12月	

**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]

**3. 組成・性状****3.1 組成**

販売名	バイエッタ皮下注5μgペン300 バイエッタ皮下注10μgペン300
有効成分	1キット中 エキセナチド300μg
添加剤	酢酸ナトリウム水和物 1.91mg 水酢酸 1.32mg D-マンニトール 51.6mg m-クレゾール 2.64mg

**3.2 製剤の性状**

販売名	バイエッタ皮下注5μgペン300 バイエッタ皮下注10μgペン300
pH	4.2～4.8
浸透圧比 (生理食塩液に対する比)	約1
性状	無色澄明の液(水性注射剤)

**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(ピ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ピ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]

**6. 用法及び用量**

通常、成人には、エキセナチドとして、1回5μg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10μg、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5μg、1日2回より開始すること。1回5μgから10μg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、有効性及び安全性を考慮して、1回10μg、1日2回への増量の可否を慎重に判断すること。

**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ヵ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、α-グルコシダーゼ阻害剤又はジペプチルペプチダーゼ-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 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。

**9. 特定の背景を有する患者に関する注意****9.1 合併症・既往歴等のある患者**

- 9.1.1 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]

**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[CL<sub>CR</sub>]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(CL<sub>CR</sub>=50～80mL/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(CL<sub>CR</sub>=30～50mL/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]

### 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。

### 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22µg/kg/日(ヒトに1回10µg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68µg/kg/日(ヒトに1回10µg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>1)</sup>。

### 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>2)</sup>。

### 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。

### 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]

## 10. 相互作用

### 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 α-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。
血糖降下作用が増強される薬剤 β-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。

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。
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 <sub>max</sub> が約2時間遅延したとの報告がある <sup>3)</sup> 。ときに出血をともなうINR増加が報告されている。	
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 <sub>max</sub> が28%低下し、t <sub>max</sub> が4時間遅延したとの報告がある <sup>4)</sup> 。	

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 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、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[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]

### \*11.2 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
肝臓			肝機能異常	
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

	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
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

### 13. 過量投与

#### 13.1 症状

外国臨床試験において1回100 $\mu$ 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>5)</sup>。

### 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。

### 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 $\mu$ g/kg/日(ヒトに1回10 $\mu$ 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。

### 16. 薬物動態

#### 16.1 血中濃度

##### 16.1.1 単回投与

2型糖尿病患者24例に本剤5 $\mu$ g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、投与後1.5時間( $t_{max}$ )に最高血漿中濃度( $C_{max}$ )に達し、半減期( $t_{1/2}$ )は1.27時間であった<sup>6)</sup>。

表1. 2型糖尿病患者に本剤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)	$t_{max}$ <sup>注1)</sup> (h)	$t_{1/2}$ <sup>注2)</sup> (h)	AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> (pg $\cdot$ h/mL)	CL/F (L/h)	V <sub>z</sub> /F (L)
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<sub>z</sub>/F: 見かけの分布容積

幾何平均値(変動係数%)

注1)中央値(範囲)

注2)幾何平均値(範囲)

##### 16.1.2 反復投与

2型糖尿病患者に本剤5又は10 $\mu$ gを腹部に1日2回反復皮下投与したとき(各8例)、投与10日目の血漿中エキセナチド濃度は、それぞれ投与後1.3及び1.5時間( $t_{max}$ )に $C_{max}$ に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ1.35及び1.30時間であった<sup>6)</sup>。

表2. 2型糖尿病患者に本剤5及び10 $\mu$ g<sup>注3)</sup>を反復皮下投与したときの10日目の薬物動態パラメータ

投与量 ( $\mu$ g)	n	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	$t_{max,ss}$ <sup>注4)</sup> (h)	$t_{1/2}$ <sup>注5)</sup> (h)	AUC <sub><math>\tau,ss</math></sub> (pg $\cdot$ h/mL)	CL <sub>ss</sub> /F (L/h)	V <sub>z,ss</sub> /F (L)
5	8	121 (34.9)	1.3 (0.5 ~3.0)	1.35 <sup>注6)</sup> (0.766 ~1.99)	408 (24.1)	10.5 <sup>注6)</sup> (23.1)	20.4 <sup>注6)</sup> (39.6)
10	8	286 (33.1)	1.5 (0.5 ~2.0)	1.30 (0.927 ~1.61)	944 (35.2)	10.1 (31.8)	19.1 (30.2)

CL<sub>ss</sub>/F: 見かけのクリアランス、V<sub>z,ss</sub>/F: 見かけの分布容積

幾何平均値(変動係数%)

注3)投与1日目はプラセボを投与した。投与2日目から5日目まで5 $\mu$ gを投与した。

注4)中央値(範囲)

注5)幾何平均値(範囲)

注6)n=6

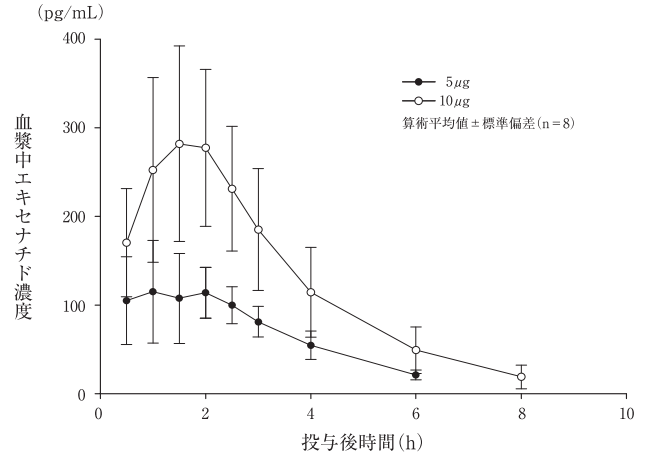


図1. 2型糖尿病患者に本剤5又は10 $\mu$ gを投与したときの投与10日目の血漿中エキセナチド濃度推移

### 16.2 吸収

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 $\mu$ g単回皮下投与したとき、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バイオアベイラビリティが1を超える値となった(外国人での成績)。

### 16.3 分布

2型糖尿病患者24例に本剤1 $\mu$ 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(外国人での成績)。

### 16.4 代謝

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、本剤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。本剤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<sup>7,8)</sup>。[18.1参照]

### 16.5 排泄

非臨床試験から、本剤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<sup>8)</sup>。

### 16.6 特定の背景を有する患者

#### 16.6.1 腎機能障害患者

健康成人(CL<sub>CR</sub>>80mL/min)8例、軽度腎機能障害患者(CL<sub>CR</sub>=50~80mL/min)8例、中等度腎機能障害患者(CL<sub>CR</sub>=30~50mL/min)6例及び血液透析を受けている末期腎不全患者(CL<sub>CR</sub>≤30mL/min)8例に本剤5又は10 $\mu$ gを単回皮下投与した試験において、本剤の $t_{1/2}$ 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<sup>9)</sup>。また、本試験と2型糖尿病患者(CL<sub>CR</sub>>50mL/min)を対象とした単回投与時のデータを併合して見かけのクリアランスを解析したところ、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<sup>7)</sup>(外国人での成績)。<sup>[2.4.9.2.1, 9.2.2参照]</sup>

### 16.6.2 高齢者

高齢2型糖尿病患者(15例、75~85歳、CL<sub>CR</sub>=30~80mL/min)に本剤5又は10μg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>≥50mL/min)に比べそれぞれ12%及び41%増加した<sup>10)</sup>(外国人での成績)。<sup>[9.8参照]</sup>

### 16.7 薬物相互作用

#### 16.7.1 ロバスタチン(HMG-CoA還元酵素阻害剤)

本剤10μg投与後にロバスタチンを投与したとき、ロバスタチンのt<sub>max</sub>は4時間遅延し、C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は28%及び40%低下した。なお、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本剤併用により影響を受けなかった<sup>4)</sup>(外国人での成績)。<sup>[10.2参照]</sup>

#### 16.7.2 ワルファリン

本剤10μg投与後にワルファリンを投与したとき、ワルファリンのt<sub>max</sub>は遅延したが、C<sub>max</sub>及びAUCは変化しなかった<sup>3)</sup>(外国人での成績)。<sup>[10.2参照]</sup>

#### 16.7.3 経口避妊薬

本剤投与1時間前に経口避妊薬を投与した場合、C<sub>max</sub>及びt<sub>max</sub>にほとんど影響はなかった<sup>11)</sup>(外国人での成績)。<sup>[10.2参照]</sup>

#### 16.7.4 その他の薬剤

##### (1) アセトアミノフェン

本剤10μgと同時に又は1、2及び4時間後にアセトアミノフェン1000mgを併用投与したとき、プラセボ投与と比べ、t<sub>max</sub>は0.3~3.6時間遅延し、C<sub>max</sub>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<sup>12)</sup>(外国人での成績)。

##### (2) リシノプリル

本剤投与後にリシノプリルを投与したとき、リシノプリルのC<sub>max</sub>は低下しt<sub>max</sub>は遅延したが、C<sub>max</sub>及びAUCは変化しなかった<sup>13)</sup>(外国人での成績)。

##### (3) ジゴキシシ

本剤投与後にジゴキシシを投与したとき、ジゴキシシのC<sub>max</sub>は低下しt<sub>max</sub>は遅延したが、AUCは変化しなかった<sup>14)</sup>(外国人での成績)。

経口薬	投与時間 (min)	n	C <sub>max</sub> 比 [90%CI]	AUC比 [90%CI]	t <sub>max</sub> 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<sub>max</sub>比：本剤/プラセボ又は本剤/単剤、t<sub>max</sub>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0.03mg、レボノルゲストレル0.15mg)

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 17.1.1 国内第II相比較試験

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>註1)</sup>、5、10μg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><sup>註2)</sup>変化量とした。その結果、HbA<sub>1c</sub><sup>註2)</sup>変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群で0.02±0.64%、本剤5μg群で-1.24±0.65%、本剤10μg群で-1.41±0.86%であった。空腹時血糖値の変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群で6.0±4.84mg/dL、本剤5μg群で-25.0±6.99mg/dL、本剤10μg群で-28.9±5.86mg/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±45.7mg/dL、本剤5μg群で-130.7±57.6mg/dL、本剤10μg群で-159.7±65.2mg/dLであった。体重変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群で-0.69±0.23kg、本剤5μg群で-0.24±0.29kg、本剤10μg群で-1.27±0.33kgであった<sup>15)</sup>。

副作用発現頻度は、本剤5μg群で70.3%(26/37例)及び本剤10μg群で86.5%(32/37例)であった。主な副作用は低血糖症(本剤5μg群43.2%[16/37例]、本剤10μg群54.1%[20/37例])、血中ブドウ糖減少(本剤5μg群21.6%[8/37例]、本剤10μg群21.6%[8/37例])及び悪心(本剤5μg群8.1%[3/37例]、本剤10μg群35.1%[13/37例])であった。<sup>[5.、11.1.1参照]</sup>

#### 17.1.2 国内第III相比較試験

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、10μg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><sup>註2)</sup>変化量とした。その結果、HbA<sub>1c</sub><sup>註2)</sup>変化量(最小二乗平均値±標準偏差)は、プラセボ群で-0.28±0.15%、本剤5μg群で-1.34±0.11%、本剤10μg群で-1.62±0.11%であり、プラセボ群に対して本剤5μg群及び本剤10μg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5μg又は10μgを52週時まで投与した結果は以下の通りであった。

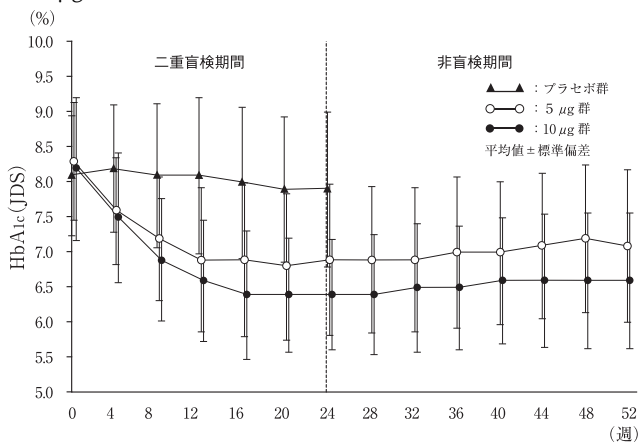


図1及び表1 第III相比較試験におけるHbA<sub>1c</sub>(JDS)値(%)の推移

	投与開始時		投与24週時		投与52週時	
	n	HbA <sub>1c</sub> (JDS)平均値(%)	n*	投与開始時からのHbA <sub>1c</sub> (JDS)変化量(%)	n*	投与開始時からのHbA <sub>1c</sub> (JDS)変化量(%)
プラセボ群	35	8.11(0.85)	34	-0.24(0.84)	—	—
本剤5μg群	72	8.28(0.84)	64	-1.43(0.90)	60	-1.09(0.89)
本剤10μg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±標準偏差)は、プラセボ群で-7.6±5.46mg/dL、本剤5μg群で-25.1±3.83mg/dL、本剤10μg群で-29.0±3.81mg/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±67.5mg/dL、本剤5μg群で-87.5±61.2mg/dL、本剤10μg群で-120.6±61.9mg/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±57.6mg/dL、本剤5μg群で-85.8±71.5mg/dL、本剤10μg群で-108.7±71.8mg/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 $\mu$ g群で $-0.39 \pm 0.28$ kg、本剤10 $\mu$ g群で $-1.54 \pm 0.27$ kgであり、本剤10 $\mu$ g群はプラセボ群に対して有意な減少を示した( $p=0.026$ )<sup>16),17)</sup>。

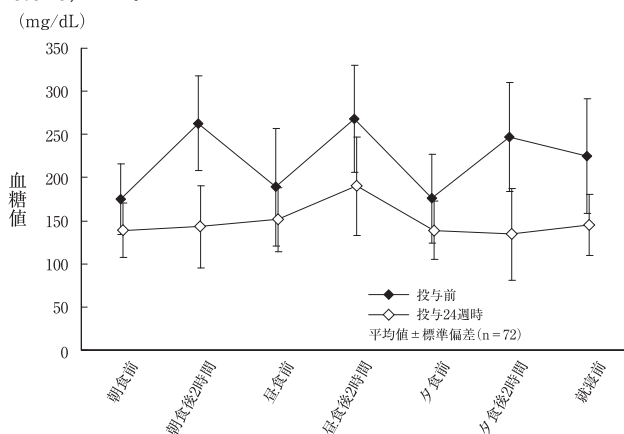


図2 第III相比較試験における7ポイント自己血糖測定値変化(本剤10 $\mu$ g群)

投与52週時までの副作用発現頻度は、本剤5 $\mu$ g群で80.6%(58/72例)、本剤10 $\mu$ g群88.9%(64/72例)であった。主な副作用は低血糖症(本剤5 $\mu$ g群54.2% [39/72例]、本剤10 $\mu$ g群61.1% [44/72例])、悪心(本剤5 $\mu$ g群23.6% [17/72例]、本剤10 $\mu$ g群34.7% [25/72例])及び血中ブドウ糖減少(本剤5 $\mu$ g群19.4% [14/72例]、本剤10 $\mu$ g群33.3% [24/72例])であった。[5.、11.1.1参照]

注1)本剤の用法・用量は1回5 $\mu$ gを1日2回投与し、患者の状態に応じて1回10 $\mu$ gに増量できる。

注2)これらの試験で測定されたHbA<sub>1c</sub>値は、JDS(Japan Diabetes Society)値である。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

本剤は化学合成されたアミノペプチドであり、トカゲ(Heloderma Suspectum)由来のエキセンディン-4(Exendin-4)と同じ39個のアミノ酸配列を有する。本剤のN末端配列はヒトGLP-1と異なることから、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による分解に抵抗性を示し、作用が持続する。[16.4 参照]

### 18.2 GLP-1受容体アゴニスト作用

本剤は、*in vitro*試験において内因性GLP-1と同様にGLP-1受容体に結合し、細胞内cAMPを増加させるGLP-1アゴニスト活性を示した<sup>18)</sup>。

### 18.3 血糖上昇抑制作用

#### 18.3.1 血糖降下作用

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 $\mu$ gの本剤を1日2回反復皮下投与した。なお、両群とも1日目はプラセボ投与し、10 $\mu$ g群は5 $\mu$ gで投与を開始し、6日目から10 $\mu$ gに増量した。反復投与後の最終投与日における血漿中グルコース濃度(AUC<sub>0-6h</sub>)は、プラセボ投与時(1日目)に対して5 $\mu$ g群(8例)及び10 $\mu$ g群(7例)においてそれぞれ33.4%及び42.1%低下した<sup>19)</sup>。

#### 18.3.2 グルコース依存性血糖降下作用

糖尿病疾患モデルマウス(db/db及びob/ob)を用いた*in vivo*試験において、本剤は血糖降下作用を示し、血中グルコース濃度の投与前値と投与前後の変化量に相関が認められた<sup>19)</sup>。

#### 18.3.3 グルコース応答性インスリン分泌作用

ラット膵島細胞を用いた*in vitro*インスリン分泌能試験において、本剤は低グルコースレベルでは作用を示さず、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<sup>20)</sup>。また、糖尿病モデルラットを用いた*in vivo*反復投与試験において、本剤は摂餌量を同等にした対照群に比し膵 $\beta$ 細胞重量に有意な変化を示さなかったが、インスリン感受性を有意に改善し、膵 $\beta$ 細胞重量とインスリン感受性との積(インスリン感受性で補正した膵 $\beta$ 細胞量)を有意に増加した<sup>21)</sup>。更に糖尿病モデルラットを用いた*in vivo*反復投与試験において、本剤は溶媒対照群に比し、血漿中Cペプチドを有意に増加した<sup>22)</sup>。

#### 18.3.4 グルカゴン分泌抑制作用

ラットを用いた*in vivo*高血糖クランプ試験において、本剤は溶

媒対照群に比し、グルカゴン分泌を有意に抑制した<sup>23)</sup>。

### 18.3.5 胃内容物排出遅延作用

ラットを用いた*in vivo*胃内容物排出試験において、本剤は用量に依存した胃内容物排出遅延作用を示した<sup>24)</sup>。

### 18.4 体重減少作用

ラットを用いた*in vivo*反復投与試験において、本剤は摂餌量を抑制し、溶媒投与群に比し有意な体重減少を示した<sup>21)</sup>。

### 18.5 インスリン抵抗性改善作用

ラットに本剤を反復投与した後に実施した*in vivo*正常血糖高インスリンクランプ試験において、本剤はグルコース注入速度/血漿中インスリン濃度比を溶媒対照群に比し有意に上昇させ、インスリン抵抗性改善作用を示した<sup>21)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

### 一般的名称

エキセナチド(Exenatide)(JAN)

### 化学名

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-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

### 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

### 性状

本品は白色の粉末である。水及びジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、アセトニトリル及びエタノール(99.5)にほとんど溶けない。

### 化学構造式

H-His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-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

## 20. 取扱い上の注意

20.1 使用前は凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。

20.2 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。

20.3 凍結した場合は使用しないこと。

20.4 使用開始後30日以内に使用すること。

## 22. 包装

〈パイエツタ皮下注5 $\mu$ gペン300〉

56回用[1キット]

〈パイエツタ皮下注10 $\mu$ gペン300〉

28回用[1キット]

## 23. 主要文献

- 社内資料(血液-胎盤関門通過性 動物実験)
- 社内資料(乳汁中への移行 動物実験)
- Soon D, et al. J Clin Pharmacol. 2006;46(10):1179-1187
- Kothare PA, et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2007; 45(2):114-120
- Calara F, et al. Clin Ther. 2005;27(2):210-215
- Kothare PA, et al. J Clin Pharmacol. 2008;48(12): 1389-1399
- 社内資料(代謝(参考 *in vitro*))
- Copley K, et al. Curr Drug Metab. 2006;7(4):367-374
- Linnebjerg H, et al. Br J Clin Pharmacol. 2007;64(3): 317-327
- Linnebjerg H, et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2011; 49(2):99-108
- Kothare PA, et al. BMC Clin Pharmacol. 2012;12:8. doi:10.1186/1472-6904-12-8

- 12)Blase E, et al. J Clin Pharmacol. 2005;45(5): 570-577
- 13)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)
- 14)Kothare PA, et al. J Clin Pharmacol. 2005;45(9):1032-1037
- 15)Kadowaki T, et al. Endocrine J. 2009;56(3):415-424
- 16)Kadowaki T, et al. J Diabetes Investig. 2011;2(3): 210-217
- 17)Inagaki N, et al. J Diabetes Investig. 2011;2(6):448-456
- 18)Göke R, et al. J Biol Chem. 1993;268(26):19650-19655
- 19)Young AA, et al. Diabetes. 1999;48(5):1026-1034
- 20)Parkes DG, et al. Metabolism. 2001;50(5):583-589
- 21)Gedulin BR, et al. Endocrinology. 2005;146(4):2069-2076
- 22)社内資料：薬効薬理試験(ラット)
- 23)社内資料：グルカゴン分泌抑制作用(ラット)
- 24)社内資料：胃内容物排出遅延作用(ラット)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

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  
〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号  
TEL 0120-189-115  
<https://www.astrazeneca.co.jp>

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元(輸入)

**アストラゼネカ株式会社**  
大阪市北区大深町3番1号

® : アストラゼネカグループの登録商標です。  
© AstraZeneca 2013

AstraZeneca 