トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資
料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1　起原又は発見の経緯 1
1.5.2　開発の経緯 1
1.5.2.1　はじめに 1
1.5.2.2　日本での治療の現状及び臨床的ニーズ 2
1.5.2.3　開発の経緯図 3
1.5.2.4　品質の開発の経緯 5
1.5.2.5　非臨床試験の開発の経緯 5
1.5.2.5.1　薬理試験 5
1.5.2.5.2　薬物動態試験 6
1.5.2.5.3　毒性試験 6
1.5.2.6　臨床開発の経緯 7
1.5.2.6.1　国内における臨床開発の経緯 8
1.5.2.6.1.1　第 I 相試験（GBCB 及び GBCL 試験） 8
1.5.2.6.1.2　第 II 相試験（GBCZ 試験） 9
1.5.2.6.1.3　第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験） 9
1.5.2.6.1.4　治験相談 11
1.5.2.6.1.5　臨床データパッケージ 12
1.5.2.6.2　外国における臨床開発の経緯 13
1.5.3　特徴及び有用性 13
1.5.4　予定される販売名、効能・効果、用法・用量 14
1.5.5　参考文献 14

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

LY2189265（以下、デュラグルチド）は、長時間作用型ヒトグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬であり、イーライリリー・アンド・カンパニーにより創薬された。デュラグルチドはチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO 細胞）を用いて遺伝子組換え技術により製造された融合糖タンパク質であり、臨床プロファイルを最適化する目的でアミノ酸置換を行ったヒト GLP-1 アナログと改変ヒト免疫グロブリン G4（IgG4）Fc 領域が小型のペプチドリンカーで共有結合している。

ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）による不活性化を回避し、かつ免疫原性を軽減することを目的として GLP-1 アナログ領域のアミノ酸配列が改変されており、デュラグルチドの GLP-1 アナログ領域と天然型ヒト GLP-1（7-37）との相同性は約 90%である。また、GLP-1 アナログ領域に IgG4-Fc 領域を結合することでクリアランスを低下させており、さらに、抗体産生及び免疫学的細胞傷害の原因となる高親和性 Fc 受容体との相互作用を抑制するためにデュラグルチドの IgG4-Fc 領域に改変が加えられている（Glaesner et al. 2010）。

なお、本剤は、イーライリリー・アンド・カンパニーにより開発された注入器（シングルユースペン、一般的名称：医薬品・ワクチン用注入器）の内部に、1 回分の薬液が充填されたプレフィルドシリンジをあらかじめ装填したキット製品である。

1.5.2　開発の経緯

1.5.2.1　はじめに

糖尿病は慢性疾患であり、世界的な健康課題である。全世界での糖尿病患者数は、2013 年時点で 3 億 8200 万人と推定され、2035 年までに 5 億 9200 万人に増加すると推定されている。また、糖尿病が疑われる人は 1 億 7500 万人と推察されている［国際糖尿病連合（International Diabetes Federation：IDF）2013］。日本でも、平成 24 年国民健康・栄養調査結果から、糖尿病が強く疑われる人が約 950 万人、糖尿病の可能性が否定できない人が約 1100 万人と報告されている（厚生労働省 2013）。

糖尿病は「健康日本 21（第二次）」でフォーカスしている疾病の 1 つであり、国民全体の健康にとって重要な病気である。日本の糖尿病の少なくとも 90%以上を占めるのは 2 型糖尿病であり（加来 2011）、この疾患の発症の予防・早期発見・合併症の予防が重要である。

2 型糖尿病は、複雑な病態生理学的特徴を有しており、膵臓のβ細胞機能不全によるインスリン分泌の低下によって生じるインスリン欠乏、末梢標的組織でのインスリン感受性の低下（インスリン抵抗性）、又はこれら 2 つの異常の併発によって発症する。このような代謝異常は、グルカゴンの過剰分泌、肝臓の過剰な糖産生、タンパク質及び脂質代謝の変化、インクレチンシステム内の異常によって悪化する。これらの要因は、慢性的な高血糖を誘発し、治療しなければ細小血管及び大血管合併症のリスクを増大させる。

1.5.2.2　日本での治療の現状及び臨床的ニーズ

2 型糖尿病患者では、基本的に食事療法及び運動療法により血糖コントロールを行う。しかしながら、食事療法及び運動療法による血糖コントロールが不十分な場合、代謝異常の程度のみならず、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能並びにインスリン分泌能やインスリン抵抗性の程度を評価して、経口血糖降下薬、インスリン療法又は GLP-1 受容体作動薬等の薬物療法を開始する。薬物療法は、患者の病態に合わせて、まずは 1 種類の薬剤で治療を開始し、効果が不十分な場合は 2 種類以上の薬剤を併用する。更に病期が進行し、2 種類以上の薬剤でも効果が不十分な場合には、強化インスリン療法を導入する（日本糖尿病学会 2014）。

これらの種々の治療方法があるにもかかわらず、血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者は依然として多い。診療所や病院に通院している日本人 2 型糖尿病患者で、HbA1c 値の治療目標値である NGSP 値の 6.9%未満[1]に到達している患者の割合は約 30%～50%である（金塚 et al. 2006、滋賀県医師会糖尿病実態調査委員会 2008、藤田 et al. 2012、岸本 et al. 2013）。

また、糖尿病治療薬は、それぞれの薬剤の特性によって禁忌や副作用が異なり、注意が必要である。例えば、ビグアナイドによる胃腸障害及び乳酸アシドーシス、スルホニル尿素薬（SU）、速効型インスリン分泌促進薬（グリニド）及びインスリンによる体重増加及び低血糖のリスク、チアゾリジン誘導薬（TZD）による体重増加、水分貯留及び心不全のリスク、並びにα-グルコシダーゼ阻害薬（α−GI）による胃腸障害が挙げられる（日本糖尿病学会 2014）。このように、すべての患者に対して有効かつ安全な薬剤はなく、依然として新たな糖尿病治療のメディカルニーズがある。

上記の薬剤に加えて、近年単剤使用では低血糖の発現リスクが低く、体重増加をきたしにくい薬剤としてインクレチン関連薬［ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬及び GLP-1 受容体作動薬］が使用されるようになり、DPP-4 阻害薬は経口薬という利便性の高さから急速に使用が広がっている。一方の GLP-1 受容体作動薬は、より確実な血糖降下作用や体重減少作用というメリットがあるものの（稲垣 2011、原島 et al. 2012、小野 et al. 2013）、注射薬であるために DPP-4 阻害薬ほど使用が広まっていない。また、現在日本で上市されている GLP-1 受容体作動薬には、注射薬であること以外にも、以下のような解決すべき課題が残されている。

- 1 日 1～2 回投与の薬剤では、投与量の漸増が必要で、投与頻度が多い。
- 週 1 回投与の薬剤では、投与時に薬剤を溶解させる必要があり、また注射針が太い（23 ゲージ）。
- Exendin-4 [2]由来の薬剤では、胃腸障害、抗体産生及び注射部位反応の発現頻度が高い。
- Exendin-4 由来の薬剤では単独療法が承認されておらず、併用療法に関しても併用可能な血糖降下薬が限られている。

[1] 2013 年 5 月、HbA1c の目標値は 6.9%未満から 7.0%未満に変更された（日本糖尿病学会 2013）。
[2] トカゲの一種（*Helodema suspectum*）の唾液から単離されたアミノ酸から構成されるペプチド。

1.5.2.3　開発の経緯図

製造販売承認申請に係る、品質、非臨床及び臨床（評価資料）の開発の経緯図を図1.5-1 に示す。

図 1.5-1 開発経緯図

[redacted]

1.5.2.4　品質の開発の経緯

2007 年より、デュラグルチドについての物理化学的及び生物学的性質を含む特性の解明及び製造方法の検討を開始した。長期保存試験で、承認申請時までに原薬で 36 ヵ月、製剤で 24 ヵ月のデータが得られており、いずれも規格に適合したことから、原薬及び製剤の有効期間をそれぞれ 3 年（保存温度：-65°C 以下）及び 2 年（保存温度：2～8°C）と設定した。原薬では、承認申請中に 48 ヵ月の長期保存試験結果を提出し、有効期間を 4 年に延長した。また、製剤では、2～8°C での保存後に 30°C での使用時安定性試験も追加で実施しており、この試験結果に基づき、本剤の処方後、使用までに合計 14 日間までは室温での保存も可能とした。

1.5.2.5　非臨床試験の開発の経緯

デュラグルチドの非臨床試験は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに従って実施し、長期間臨床適応されるバイオテクノロジー応用医薬品に求められる事項を満たしている。主要な毒性試験、トキシコキネティクス（TK）試験及び安全性薬理試験は、試験実施時に有効であった医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。薬効薬理試験は、適切な科学的基準及び社内の科学的ガイドラインに則って実施した。

1.5.2.5.1　薬理試験

安全性薬理試験を含む一連の薬理試験は、20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月にかけて実施された。

薬理試験では、デュラグルチドの GLP-1 受容体に対する特異性、in vitro 及び in vivo におけるインスリン分泌作用並びに in vivo における作用持続性を検討した。

デュラグルチドはラット、カニクイザル及びヒトの GLP-1 受容体に選択的に結合し、活性化させた。また、ラット及びサル膵島細胞を用いた in vitro 試験において、デュラグルチドは高濃度グルコース存在下で濃度依存的にインスリン分泌を亢進させた。さらに、ラット又はサルを用いたグルコース負荷試験（静脈内グルコース負荷及びグルコースの段階的注入試験）において、グルコース濃度依存的なインスリン分泌の亢進が認められた。また、デュラグルチドは、ヒト GLP-1 受容体を安定的に発現したヒト胎児腎臓由来（HEK）293 細胞株及びヒト末梢血単核球細胞を用いた in vitro 試験において抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性を示さなかった。

サルを用いた単回投与心血管系安全性薬理試験及び安全性薬理評価（心血管系、呼吸器系及び中枢神経系）を組み込んだ反復投与毒性試験において、デュラグルチド投与による散発的な心拍数の上昇及び補正 QT（QTc）間隔の延長が認められたが、試験間で一貫した結果は得られなかった。外国 QT/QTc 評価試験（第 2.7.4.5.9.7 項）及び国内の第 II 相及び第 III 相臨床試験（第 2.7.4.4.2 項）では、臨床的に問題となる QT/QTc 間隔の延長は認められていない。これらの試験成績を踏まえると、サルにデュラグルチドを投与したときに認められた散発的な QTc 間隔の延長はヒトにおけるリスクを示唆するものでは

ないと考えられた。サルを用いた 1 ヵ月間反復投与毒性試験において、呼吸器系並びに中枢神経系、行動及び体温に対するデュラグルチド投与の影響は認められなかった。

1.5.2.5.2　薬物動態試験

薬物動態の試験は、20[redacted]年[redacted]月までに実施された。

デュラグルチドの薬物動態は、反復皮下投与したときの TK 試験成績に基づいて評価した。マウス、ラット、ウサギ及びサルにデュラグルチドを週 2 回反復皮下投与したとき、全身曝露量は用量依存的に増加した。曝露量に明らかな性差は認められなかった。反復皮下投与時の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）はラットで 12～48 時間、サルで 6～25 時間であった。消失半減期はサルで約 7 日であった。ラット及びサルでは、投与期間の延長に伴って曝露量が増加し、反復投与による蓄積が認められた。

デュラグルチドは天然型アミノ酸で構成されるタンパク質で、一般的なタンパク質の異化経路により低分子のペプチドになり、最終的にアミノ酸まで分解されると考えられる。したがって、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用に関する試験は実施しなかった。

1.5.2.5.3　毒性試験

毒性試験は 20[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月にかけて実施された。

デュラグルチドの毒性は、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験（マウスは 1 ヵ月間、ラットは最長 6 ヵ月間、サルは最長 9 ヵ月間）、ラット及び rasH2 トランスジェニックマウスを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた一連の生殖発生毒性試験並びに新生児ラットを用いた毒性試験において評価した。また、GLP-1 受容体作動薬の安全性リスクとして懸念されている甲状腺 C 細胞（以下、C 細胞）腫瘍及び膵炎/膵癌の発現に対するデュラグルチドの影響を評価するため、上述の毒性試験に加えて正常動物（ラット及びサル）並びに糖尿病モデルラットを用いた補足的毒性試験を実施した。なお、デュラグルチドの構造的特性及び種々の毒性試験結果や投与される対象集団を踏まえ、遺伝毒性試験、光安全性試験並びに薬物依存性試験、免疫毒性試験、組織交差反応性試験及び幼若動物を用いた毒性試験は実施していない。

ラットを用いた最長 6 ヵ月間及びサルを用いた最長 9 ヵ月間の反復投与毒性試験において、デュラグルチド投与による主要な変化は薬理作用に関連した摂餌量減少及びそれに伴う体重低下であった。

ラットを用いた長期がん原性試験（投与期間 93 週間）において、C 細胞の過形成及び腫瘍の発現頻度の上昇が認められたが、他の GLP-1 受容体作動薬で報告されている変化と類似したものであった。膵臓を含む他の組織では、腫瘍の発現頻度の上昇は認められなかった。また、rasH2 トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験（投与期間 26 週間）を実施した結果、薬理作用に関連した摂餌量減少及び体重低下が認められた。病理組織学的検査において、がん原性を示唆する所見は認められなかった。C 細胞の過形成及び腫瘍は認められず、膵臓の壊死、炎症及び増殖性変化は認められなかった。

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、薬理作用に関連した摂餌量減少及び体重低下が認められたが、交尾率、精子形態、受精率、受胎率及び胚生存率に対する影響が認められなかった。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、母動物の摂餌量減少及び体重低下に関連して、胎児の体重低下、生存率のわずかな低下及び骨化変異が認められた。また、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、母動物の摂餌量減少及び体重低下に関連して、胎児骨格に対する影響が認められた。他の GLP-1 受容体作動薬と同様に（EMA 2006; FDA 2010; EMA 2012; FDA 2012）、デュラグルチドのラット及びウサギ胎児骨格に対する影響は母動物の摂餌量減少及び体重低下に関連して認められたことから、胎児発生に対する直接的な作用を示唆する所見ではないと考えられた。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、Biel 型水迷路を用いて出生児の記憶評価を実施した結果、2 試行のうち試行 2 回目にのみ雌出生児に記憶障害が認められた。一方、新生児ラットを用いた毒性試験における Biel 型水迷路での評価において記憶障害は認められなかった。また、同試験において、最高用量で雌に膣開口時期及び春機発動の早期化と成長ホルモン濃度の上昇が認められたほか、雄に黄体形成ホルモン及び成長ホルモン濃度の上昇（性成熟個体）並びにエストロゲン濃度の上昇（未成熟及び性成熟個体）が認められたが、これらの変化は最高用量においてのみ認められ、関連する器官重量の変化、病理組織学的変化並びに雌雄の生殖機能や胚生存率に対する影響は認められなかったことから、毒性学的な重要性は低いと考えられた。

補足的毒性試験として C 細胞量及び血中カルシトニン濃度の測定を組み込んだ 1 年間反復投与毒性試験を実施し、ラット及びサルの C 細胞に対するデュラグルチドの影響を評価した。その結果、ラットでは試験 52 週にのみ C 細胞の限局性過形成の発現頻度の上昇が認められたが、C 細胞量のびまん性増加はいずれの評価時点においても認められなかった。サルでは C 細胞に対する影響は認められず、サルと比較してラット C 細胞はデュラグルチドに対する反応性が高い可能性が考えられた。

また、GLP-1 受容体作動薬の安全性リスクとして膵炎/膵癌が懸念されているが、糖尿病モデルラット及びサルを用いた補足的毒性試験を含むデュラグルチドの毒性試験成績並びに他の GLP-1 受容体作動薬に関する報告を踏まえると、デュラグルチドはラット及びサルにおいて膵炎/膵癌を誘発しないと考えられた。デュラグルチド投与により、糖尿病モデルラットでは膵管上皮の増加が、サルでは小葉間膵管における杯細胞の増加が認められたが、長期投与により膵管の異形成や膵癌が発生する可能性は低いと考えられた。

1.5.2.6　臨床開発の経緯

各臨床試験名を試験番号の末尾 4 文字により略記する（例：H9X-JE-GBCB 試験を GBCB 試験と記載する）。

1.5.2.6.1　国内における臨床開発の経緯

20[redacted]年より日本人 2 型糖尿病患者を対象に第 I 相単回投与試験（GBCB 試験）を開始した。その後、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相反復投与試験（GBCL 試験）及び第 II 相用量反応試験（GBCZ 試験）を実施した。「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発 0709 第 1 号：平成 22 年 7 月 9 日）が発出されたため、ガイドラインに基づく第 III 相試験を計画し、実施した。製造販売承認申請における臨床的有効性及び安全性に係る評価資料は本ガイドラインを満たすように構成したが、国内臨床試験に加え、外国で実施した QT/QTc 評価試験である GBCC 試験及び 2 つの注入器（予め薬液充填済みのプレフィルドシリンジを注入器に装填したシングルユースペン及び薬液充填済みのプレフィルドシリンジ）を使用したときの生物学的同等性を評価した GBDT 試験も評価資料とした。参考資料は、GBCC 及び GBDT 試験を除く、外国で実施した臨床試験とした。また、外国における第 II 相及び第 III 相試験 8 試験並びに日本で実施した GBCZ 試験を含む合計 9 試験の安全性の併合解析を安全性評価の参考資料とした。

1.5.2.6.1.1　第 I 相試験（GBCB 及び GBCL 試験）

GBCB 試験は、第 I 相、単施設、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、用量漸増、単回投与試験である。日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.3、1.0、3.0 及び 6.0 mg 単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。単回投与時では、デュラグルチド 6.0 mg まで概して忍容性が認められた。しかし、デュラグルチドを 1.0 mg 以上の用量で単回投与したときの拡張期血圧及び脈拍数、並びにデュラグルチド 3.0 mg を単回投与したときの収縮期血圧は、プラセボ投与時と比べて統計学的に有意に上昇した。また、デュラグルチドを単回皮下投与したときの、半減期（平均値）は 88 時間、t_{max}（中央値）は 48 時間と循環血液中に緩徐に吸収され、消失も緩やかであった。血糖降下作用も投与後 7 日間にわたる血糖コントロールの持続が示され、週 1 回投与に適した薬物動態及び薬力学プロファイルを示した。

GBCL 試験は、第 I 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、並行群間比較、反復投与試験である。日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 1.0 及び 1.5 mg の週 1 回 5 週間反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。デュラグルチド 1.0 及び 1.5 mg 週 1 回 5 週間反復投与により、安全性上の重大な問題は認められず、おおむね良好な忍容性が示された。しかし、デュラグルチド 1.0 mg を反復投与したときの脈拍数、及びデュラグルチド 1.5 mg を反復投与したときの収縮期血圧は、プラセボ投与時と比べて統計学的に有意に上昇した。

これらの結果から、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした試験では、デュラグルチド 1.0 mg 未満の用量が適切であることが示唆されたため、GBCZ 試験では最大用量を 0.75 mg とした。

1.5.2.6.1.2　第 II 相試験（GBCZ 試験）

GBCZ 試験は、第 II 相、12 週間、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験である。食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与にて治療中の 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.25、0.5 又は 0.75 mg もしくはプラセボを週 1 回投与し、単独療法時の血糖コントロールに関する用量反応関係を評価した。なお、経口血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。

主要評価項目である投与 12 週時（最終観察時点）での HbA1c 値のベースラインからの変化量には、統計学的に有意な用量反応性が認められた（p<0.001）。また、HbA1c 値の変化量はプラセボ投与群と比べてデュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。

デュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg を週 1 回 12 週間投与したときの忍容性は全般的に良好であった。有害事象を発現した被験者の割合は、いずれのデュラグルチド投与群もプラセボ投与群と比べて統計学的有意差は認められなかった。臨床検査値（総アミラーゼ値及びリパーゼ値）、バイタルサイン（脈拍数）及び心電図（PR 間隔）は、デュラグルチド投与群でプラセボ投与群に比べて統計学的有意な変化が認められたが、臨床的に問題ないと考えられた。その他の安全性評価項目も臨床的に問題となる変化は見られなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg までの用量で、HbA1c 値及び空腹時血糖値の低下に対する用量反応性が認められ、かつ良好な忍容性を示した。この結果から、日本人を対象とした第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）ではデュラグルチド 0.75 mg の用量を評価した。

1.5.2.6.1.3　第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）

GBDP 試験は、第 III 相、52 週間（主要評価時点は投与 26 週時）、多施設共同、無作為化、二重盲検プラセボ対照、非盲検実薬（リラグルチド）対照、並行群間比較試験である。食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与にて治療中の 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与、プラセボ週 1 回投与又はリラグルチド 1 日 1 回投与による単独療法時の有効性及び安全性を評価した。なお、経口血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。主要評価時点以降はプラセボ週 1 回投与をデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与に切り替えた。

主要評価項目である投与 26 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.43% ± 0.05%、プラセボ投与群で 0.14% ± 0.10%、リラグルチド投与群で−1.33% ± 0.07%であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は−1.57%（−1.79%、−1.35%）（p<0.001）であり、プラセボに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性が結論付けられた。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は−0.10%（−0.27%、0.07%）であり、95%信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの 0.4%未満であったため、リラグル

チドに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性が結論付けられたが、95%信頼区間の上限が 0 未満ではなかったため、優越性は示されなかった。

デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、統計学的に有意なベースラインからの HbA1c 値の低下が、投与 4 週時から投与 52 週時まで持続して認められた（いずれも p<0.001）。投与 52 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.39%±0.06%、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.55%±0.12%、リラグルチド投与群で−1.19%±0.08%であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は−0.20%（−0.39%、−0.01%）であり、リラグルチド投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（p=0.040）。

有害事象の発現割合（26 週間）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 56.1%（157/280 例）、リラグルチド投与群で 55.5%（76/137 例）、プラセボ投与群で 55.7%（39/70 例）であった。また、有害事象の発現割合（52 週間）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群、リラグルチド投与群及びプラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群でそれぞれ 66.1%（185/280 例）、68.6%（94/137 例）、75.7%（53/70 例）［うちデュラグルチド投与期間のみは 56.5%（35/62 例）］であった。26 週間及び 52 週間のいずれの期間においても、最も多く認められた有害事象［器官別大分類（SOC）］は胃腸障害で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群は同様の頻度であり、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回 52 週間投与したときの忍容性は全般的に良好であった。

GBDY 試験は、第 III 相、26 週間、多施設共同、無作為化、実薬対照（インスリン グラルギン）、非盲検、並行群間比較試験である。SU 及び／又はビグアナイドを使用しても血糖コントロールが不十分であった 2 型糖尿病患者を対象に、試験実施前から服用していた経口血糖降下薬（SU 及び／又はビグアナイド）とデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与又はインスリン グラルギン 1 日 1 回投与を併用したときの有効性及び安全性を評価した。

主要評価項目である投与 26 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.44±0.05%、インスリン グラルギン投与群で−0.90±0.05%であった。投与 26 週時でのデュラグルチド 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は−0.54%（−0.67%、−0.41%）であり、95%信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの 0.4%未満であったことから、インスリン グラルギン投与群に対するデュラグルチド 0.75 mg 投与群の非劣性が示された。さらにインスリン グラルギン投与群に対するデュラグルチド 0.75 mg 投与群の優越性も示された（p<0.001）。

投与 26 週時までに発現した有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 75.1%（136/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 61.7%（111/180 例）であり、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かったが、忍容性は全般的に良好であった。

GBDQ 試験は、第 III 相、52 週間、多施設共同、非無作為化、非盲検試験である。経口血糖降下薬単独療法で血糖コントロールが不十分であった 2 型糖尿病患者を対象に、

試験実施前から服用していた経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 又はグリニド）単剤とデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与を併用したときの長期投与時の安全性及び有効性を評価した。

いずれの併用群でも、HbA1c 値の統計学的に有意なベースラインからの低下が投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF）まで認められた（いずれも p<0.001）。ベースラインからの HbA1c 値の変化量（平均値±標準誤差）は、投与 26 週時（LOCF）では−1.93%±0.09%（SU 併用群）から−1.58%±0.11%（ビグアナイド併用群）の範囲、投与 52 週時（LOCF）では−1.69%±0.13%（TZD 併用群）から−1.57%±0.11%（ビグアナイド併用群）の範囲であった。

有害事象の発現割合は、SU 併用群で 85.5%（112/131 例）、ビグアナイド併用群で 83.6%（51/61 例）、α−GI 併用群で 70.8%（46/65 例）、TZD 併用群で 80.3%（53/66 例）、グリニド併用群で 73.2%（52/71 例）であった。最も多く認められた有害事象（SOC）は、感染症および寄生虫症、ついで胃腸障害であり、大部分は軽度又は中等度であった。

1.5.2.6.1.4　治験相談

本剤の開発にあたり、医薬品医療機器総合機構との相談を 2 回実施した（第 1.13 項）。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した医薬品[redacted]相談において、リラグルチドを対照薬とした第 III 相試験[redacted]について、[redacted]との意見や対照薬及びそのプラセボを[redacted]との助言を得た。その後、対照薬のリラグルチドの[redacted]、再度、医薬品医療機器総合機構に医薬品[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）にて、第 III 相単独療法試験である GBDP 試験の[redacted]について相談した。

GBDP 試験の試験計画では、[redacted]とのことであった。一方、[redacted]との見解であったが、[redacted]ことで最終的に合意を得た。また、臨床データパッケージについては[redacted]との意見を得た。製造販売承認申請時期については、[redacted]との意見であった。さらに、GBDQ 試験に関して、[redacted]

[redacted]との助言を得た。[redacted]

1.5.2.6.1.5　臨床データパッケージ

本剤の製造販売承認申請に含まれる有効性評価及び安全性評価に用いた臨床試験一覧（評価資料）を表 1.5-1 に示す。なお、参考資料を含む試験一覧は第 2.5.1 項に示した。

表 1.5-1 臨床試験の一覧（評価資料）

試験名	試験の相及びデザイン	対象被験者
H9X-JE-GBCB 試験（日本）	第 I 相、単施設、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、用量漸増、単回投与試験	2 型糖尿病患者
H9X-JE-GBCL 試験（日本）	第 I 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、並行群間比較、反復投与試験	2 型糖尿病患者
H9X-MC-GBCC 試験（外国）	第 I 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、ダブルダミー、3 期クロスオーバー試験	健康被験者
H9X-MC-GBDT 試験（外国）	第 I 相、単施設、無作為化、非盲検、2 期、2 投与順序、クロスオーバー試験	健康被験者
H9X-JE-GBCZ 試験（日本）	第 II 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験	2 型糖尿病患者
H9X-JE-GBDP 試験（日本）	第 III 相、多施設共同、無作為化、二重盲検プラセボ対照、非盲検実薬対照、並行群間比較試験	2 型糖尿病患者
H9X-JE-GBDY 試験（日本）	第 III 相、多施設共同、無作為化、実薬対照、非盲検、並行群間比較試験	2 型糖尿病患者
H9X-JE-GBDQ 試験（日本）	第 III 相、多施設共同、非無作為化、非盲検試験	2 型糖尿病患者

1.5.2.6.2　外国における臨床開発の経緯

外国では 20[redacted]年から臨床試験を開始した。

臨床薬理試験では、健康成人、2 型糖尿病患者及び特殊集団を対象に、デュラグルチドの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼす内因性及び外因性要因（薬物相互作用の検討）を複数の試験で評価した（第 2.7.2.2.2.2 項）。また、第 1 相及び第 2 相インスリン分泌、胃内容排出に対するデュラグルチドの影響を評価する薬力学試験、デュラグルチドの QTc に対する影響を評価する QT/QTc 評価試験も実施した。臨床薬理試験では、デュラグルチドを 0.1～12.0 mg の用量範囲で単回投与、0.05～8.0 mg の用量範囲で最長 6 週間の反復投与を行った。

臨床試験では、第 II 相試験 3 試験（投与期間：12～26 週間）、第 II/III 相試験 1 試験及び第 III 相試験 4 試験（投与期間：52～104 週間）を実施した（第 2.7.3.2.2 項）。

第 II 相試験のうち、GBCJ 試験は用量漸増試験、GBCK 試験は単独療法用量反応試験として実施した。さらに、GBDN 試験は、2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg を 26 週間投与時の 24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring：ABPM）を用いた血圧及び脈拍数への影響を評価した。

第 II/III 相試験（GBCF 試験）及び第 III 相試験（GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）は、薬物療法を受けていない早期 2 型糖尿病患者、試験開始前にインスリンの使用の有無にかかわらず経口血糖降下薬を 1～3 種類使用している 2 型糖尿病患者を対象とし、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg を週 1 回投与（単独療法、経口血糖降下薬との併用療法、インスリン リスプロとの併用療法）したときの有効性及び安全性に関して、プラセボ又は実薬対照と比較した。GBCF、GBDA 及び GBDB 試験では、デュラグルチドと経口血糖降下薬を併用投与した。GBDD 試験は、血糖コントロールに対するデュラグルチドとインスリン グラルギンの効果を直接比較した試験である。GBDD 試験では、1 日 3 回投与のインスリン リスプロを併用し、必要に応じてメトホルミン（Met）を併用した。また、GBCF 試験は、試験期間中 7 用量から 2 用量（1.5 及び 0.75 mg）を選択し、さらに選択した用量での有効性及び安全性を検証するアダプティブデザイン（inferentially seamless）の試験である。本試験の用量選択の目的は、事前に特定した有効性（HbA1c 値及び体重）及び安全性（拡張期血圧及び脈拍数）の評価項目を用いた Clinical Utility Index に基づいて至適用量を決定することであった。

以上の試験成績に基づき、2013 年 9 月に米国及び欧州に承認申請を行った（第 1.6 項）。

1.5.3　特徴及び有用性

本剤は、現在日本で上市されている GLP-1 受容体作動薬での課題を解決し得る以下の特徴を有する（第 2.5.6 項）。

- 投与開始時に漸増投与が必要なく、投与頻度は週 1 回である。
- 注入器には、あらかじめ注射溶液が充填されているシングルユースペンを用いており、投与に際して薬剤を溶解させる必要がない。さらに、シングルユースペンは、注射針が既に装填されており、ボタンを押すだけで自動的にデュラグルチド

が投与でき、投与が簡便である。また、シングルユースペンには既存の週 1 回投与製剤の注射針よりも細い 29 ゲージ針を使用している。

- 安全性プロファイルは、リラグルチドと同様であり、Exendin-4 由来の GLP-1 受容体作動薬に比べて、胃腸障害、免疫原性及び注射部位反応の発現リスクが低い。
- 単独療法が可能であり、既に上市されている GLP-1 受容体作動薬と比べて、併用できる血糖降下薬の制限が少ない。

さらに、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験成績において、以下に示すデュラグルチド 0.75 mg の有用性が確認されている（第 2.5.6 項）。

- 単独療法及び併用療法のいずれでも、強力な血糖降下作用を示し、TZD 併用療法時を除いて、体重を増加させない。
- 単独療法時又は SU 以外の経口血糖降下薬との併用療法時の低血糖発現のリスクが低い。

以上の特徴及び有用性から、本剤は 2 型糖尿病患者の新たな治療選択肢となり、幅広い患者での使用が期待されることから、本剤を提供することは、臨床的に意義があると考える。

1.5.4　予定される販売名、効能・効果、用法・用量

これまでに得られた臨床薬理試験及び臨床試験の結果に基づき、以下の効能・効果、用法・用量で製造販売承認申請を行うこととした。

一般名	デュラグルチド（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス
成分・含量［1 キット（0.5 mL）中］	デュラグルチド（遺伝子組換え）0.75 mg
効能・効果	2 型糖尿病
用法・用量	通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。
剤形	注射剤
投与経路	皮下投与
製造販売業者の名称	日本イーライリリー株式会社

1.5.5　参考文献

· [EMA] European Medicines Agency. 2006. Scientific discussion: BYETTA (exenatide). Available at: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000698/WC500051842.pdf. Accessed August 6, 2013.

· [EMA] European Medicines Agency. 2012. Summary of Product Characteristics: LYXUMIA (lixisenatide). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002445/WC500140401.pdf . Accessed August 14, 2013.

· [FDA] United States Food and Drug Administration. 2010. Summary basis of approval: VICTOZA (liraglutide [rDNA]) injection, NDA 022341, Pharmacology Review, Parts 1-3. Available at:

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/022341s000TOC.cfm. Accessed August 6, 2013.

- [FDA] United States Food and Drug Administration. 2012. Summary basis of approval: BYDUREON (exenatide), extended-release for injectable suspension, NDA 022200, pharmacology review. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/022200Orig1s000TOC.cfm. Accessed August 6, 2013.
- Glaesner W, Vick AM, Millican R, Ellis B, Tschang SH, Tian Y, et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. Diabetes Metab Res Rev. 2010;26:287-296.
- [IDF] International Diabetes Federation 2013. IDF Diabetes Atlas, sixth edition. Introduction. Available at: http://www.idf.org/diabetesatlas/introduction. Accessed June 27, 2014.
- 稲垣暢也編. インクレチン療法実践ブラッシュアップ-インクレチン関連薬を上手に使いこなす-. 東京: 診断と治療社. 2011:21-27.
- 小野恵子, 下田誠也, 荒木栄一. インクレチンと血糖管理⑧GLP-1 受容体作動薬の位置づけ～DPP-4 阻害薬との類似点と相違点～. *Diabetes Frontier*. 2013; 24(6): 695-701.
- 加来 浩平編. 糖尿病治療の基礎と実践. 東京: 医薬ジャーナル社; 2011:37-50.
- 金塚東, 川井紘一, 平尾紘一, 大石まり子, 高木廣文, 小林正, 糖尿病データマネジメント研究会（JDDM）. 2 型糖尿病患者における薬物療法に関する実態調査（II）－薬物療法と血糖コントロール－（JDDM7）. 糖尿病. 2006;49(12):919-927.
- 岸本一郎, 芦田康宏, 大森洋子, 西洋壽, 萩原泰子, 藤本年朗, 槇野久士, 大畑洋子, 岩根光子, 飯沼恵子, 前田和恵, 佐藤滋. 大阪府豊能医療圏における糖尿病実態と連携手帳所持率調査. 糖尿病. 2013; 56(8): 543-550.
- 厚生労働省　健康局がん対策・健康増進課　平成 24 年国民健康・栄養調査結果の概要. Available at: http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000032813.pdf. 2013. Accessed June 27, 2014.
- 滋賀県医師会糖尿病実態調査委員会. 滋賀県内全医療機関を対象にした糖尿病実態調査−平成 12 年と 18 年の比較から−. 日本医事新報. 2008; 4399: 71-74.
- 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2014-2015. 東京: 文光堂; 2014.
- 日本糖尿病学会. 熊本宣言 2013. Available at: http://www.jds.or.jp/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/uid000025_6B756D616D6F746F323031332E706466. Accessed June 27, 2014.
- 原島伸一, 稲垣暢也. 糖尿病治療戦略の新たな潮流と課題-インクレチン関連薬を中心に-.薬局 2012;63(13):15-22.
- 藤田正俊, 寺本民生, 河盛隆造, 松岡博昭, 篠山重威. わが国の生活習慣病患者治療の実態と新しい患者指導プログラムの有用性の検討. 心臓. 2012;44(4):425-435.

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6　外国における使用状況等に関する資料 1

1.6　外国における使用状況等に関する資料

本剤は、米国及び欧州（EU）において承認されている。主な国又は地域の承認申請又は承認状況を表 1.6-1 に示す。主要な外国として、米国及び EU における効能又は効果、用法及び用量を以下に示す。なお、すべての国で販売名は Trulicity を予定している。

- 効能又は効果
  - 米国：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、食事及び運動療法の補助療法として適用される。
  - EU：本剤は、成人 2 型糖尿病患者の血糖コントロールの改善を目的として使用する。

    単剤療法　食事及び運動療法で血糖が十分にコントロールされない患者において、メトホルミンに対する過敏症又は禁忌に該当するためメトホルミンの使用が不適切であると考えられる患者に使用する。

    併用療法　食事及び運動療法に加えてインスリンを含む他の血糖降下薬による治療で血糖が十分にコントロールされない患者において、これら血糖降下薬と併用して使用する。

- 用法及び用量
  - 米国：

    本剤開始時の推奨用量は 0.75 mg の週 1 回投与である。さらなる血糖コントロール改善のため 1.5 mg の週 1 回投与まで増量可能である。最大推奨用量は 1.5 mg の週 1 回投与である。

    本剤は週 1 回、食事に関係なく 1 日のいつの時点でも投与してよい。本剤は腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射する。

  - EU：

    単剤療法　推奨用量は 0.75 mg/週である。

    併用療法　推奨用量は 1.5 mg/週である。高齢者（75 歳以上）など、身体機能が低下している患者に対しては、0.75 mg/週を開始用量として考慮してもよい。

    本剤は腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射する。静脈内又は筋肉内へ投与しないこと。食事に関係なく 1 日のいつの時点でも投与してよい。

表 1.6-1 外国における状況（2015 年 2 月調査）

国又は地域	申請年月	承認年月
米国	2013 年 9 月	2014 年 9 月
EU	2013 年 9 月	2014 年 11 月
アイスランド	2013 年 9 月	2014 年 11 月
ノルウェー	2013 年 9 月	2014 年 11 月
アラブ首長国連邦	2013 年 11 月	2014 年 11 月
スイス連邦	20[redacted]年[redacted]月	-
オーストラリア	2013 年 12 月	2014 年 12 月
カナダ	20[redacted]年[redacted]月	-
台湾	20[redacted]年[redacted]月	-
南アフリカ	20[redacted]年[redacted]月	-
インド	20[redacted]年[redacted]月	-
ブラジル	20[redacted]年[redacted]月	-

-：承認されていない

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use TRULICITY safely and effectively. See full prescribing information for TRULICITY.

TRULICITY (dulaglutide) injection, for subcutaneous use

Initial U.S. Approval: 2014

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

See full prescribing information for complete boxed warning.

- **Dulaglutide causes thyroid C-cell tumors in rats. It is unknown whether TRULICITY causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as the human relevance of dulaglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined (5.1, 13.1).**
- **TRULICITY is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC and in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2). Counsel patients regarding the potential risk of MTC and symptoms of thyroid tumors (4.1, 5.1).**

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

BOXED WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS	03/2015
INDICATIONS AND USAGE	
Limitations of Use (1.1)	03/2015
WARNINGS AND PRECAUTIONS	
Risk of Thyroid C-cell Tumors (5.1)	03/2015

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

TRULICITY™ is a glucagon-like peptide (GLP-1) receptor agonist indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

Limitations of Use:
- Not recommended as first-line therapy for patients inadequately controlled on diet and exercise (1, 5.1).
- Has not been studied in patients with a history of pancreatitis. Consider another antidiabetic therapy (1, 5.2).
- Not for treatment of type 1 diabetes mellitus or diabetic ketoacidosis.
- Not for patients with pre-existing severe gastrointestinal disease.
- Has not been studied in combination with basal insulin.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Administer once weekly at any time of day (2.1).
- Inject subcutaneously in the abdomen, thigh, or upper arm (2.1).
- Initiate at 0.75 mg subcutaneously once weekly. Dose can be increased to 1.5 mg once weekly for additional glycemic control (2.1).
- If a dose is missed administer within 3 days of missed dose (2.1).

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
- Injection: 0.75 mg/0.5 mL solution in a single-dose pen (3)
- Injection: 1.5 mg/0.5 mL solution in a single-dose pen (3)
- Injection: 0.75 mg/0.5 mL solution in a single-dose prefilled syringe (3)
- Injection: 1.5 mg/0.5 mL solution in a single-dose prefilled syringe (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------
- TRULICITY is contraindicated in patients with a personal or family history of medullary thyroid carcinoma or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (4.1, 5.1, 13.1).
- TRULICITY is contraindicated in patients with a prior serious hypersensitivity reaction to TRULICITY or any of the product components (4.2, 5.4).

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- *Thyroid C-cell Tumors:* See Boxed Warning (5.1).
- *Pancreatitis:* Has been reported in clinical trials. Discontinue promptly if pancreatitis is suspected. Do not restart if pancreatitis is confirmed. Consider other antidiabetic therapies in patients with history of pancreatitis (5.2).
- *Hypoglycemia:* When TRULICITY is used with an insulin secretagogue (e.g., a sulfonylurea) or insulin, consider lowering the dose of the sulfonylurea or insulin to reduce the risk of hypoglycemia (5.3).
- *Hypersensitivity Reactions:* Discontinue TRULICITY if suspected. Monitor and treat promptly per standard of care until signs and symptoms resolve (5.4).
- *Renal Impairment:* Monitor renal function in patients with renal impairment reporting severe adverse gastrointestinal reactions (5.5).
- *Macrovascular outcomes:* There have been no studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with TRULICITY or any other antidiabetic drug (5.7).

----------ADVERSE REACTIONS----------

The most common adverse reactions, reported in ≥5% of patients treated with TRULICITY are: nausea, diarrhea, vomiting, abdominal pain, and decreased appetite (6.1).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-LillyRx (1-800-545-5979) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

---------- DRUG INTERACTIONS ----------

Dulaglutide slows gastric emptying and may impact absorption of concomitantly administered oral medications (7.1, 12.3).

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Pregnancy: TRULICITY may cause fetal harm; only use if potential benefit justifies potential risk to fetus (8.1).
- Nursing Mothers: Discontinue nursing or discontinue TRULICITY (8.3).
- Renal Impairment: No dosage adjustment recommended. Monitor renal function in patients with renal impairment reporting severe adverse gastrointestinal reactions (5.5, 8.7).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved Medication Guide

Revised: 03/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Limitations of Use

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Dosage
- 2.2 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin
- 2.3 Dosage in Patients with Renal Impairment
- 2.4 Important Administration Instructions

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS
- 4.1 Medullary Thyroid Carcinoma
- 4.2 Hypersensitivity

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Risk of Thyroid C-cell Tumors
- 5.2 Pancreatitis
- 5.3 Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin
- 5.4 Hypersensitivity Reactions
- 5.5 Renal Impairment
- 5.6 Severe Gastrointestinal Disease
- 5.7 Macrovascular Outcomes

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Studies Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Oral Medications

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
8.8 Gastroparesis
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Monotherapy
14.2 Combination Therapy
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: RISK OF THYROID C-CELL TUMORS

- **In male and female rats, dulaglutide causes a dose-related and treatment-duration-dependent increase in the incidence of thyroid C-cell tumors (adenomas and carcinomas) after lifetime exposure. It is unknown whether TRULICITY causes thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans as human relevance of dulaglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined *[see Warnings and Precautions (5.1), and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.**
- **TRULICITY is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC and in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2). Counsel patients regarding the potential risk of MTC with use of TRULICITY and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g., mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness). Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with TRULICITY *[see Contraindications (4.1) and Warnings and Precautions (5.1)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

TRULICITY™ is indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.

1.1 Limitations of Use

- TRULICITY is not recommended as a first-line therapy for patients who have inadequate glycemic control on diet and exercise because of the uncertain relevance of rodent C-cell tumor findings to humans. Prescribe TRULICITY only to patients for whom the potential benefits outweigh the potential risk *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- TRULICITY has not been studied in patients with a history of pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. Consider other antidiabetic therapies in patients with a history of pancreatitis.
- TRULICITY should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis. TRULICITY is not a substitute for insulin.
- TRULICITY has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including severe gastroparesis. The use of TRULICITY is not recommended in patients with pre-existing severe gastrointestinal disease *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- The concurrent use of TRULICITY and basal insulin has not been studied.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

The recommended initiating dose of TRULICITY is 0.75 mg once weekly. The dose may be increased to 1.5 mg once weekly for additional glycemic control. The maximum recommended dose is 1.5 mg once weekly.

Administer TRULICITY once weekly, any time of day, with or without food. TRULICITY should be injected subcutaneously in the abdomen, thigh, or upper arm.

If a dose is missed, instruct patients to administer as soon as possible if there are at least 3 days (72 hours) until the next scheduled dose. If less than 3 days remain before the next scheduled dose, skip the missed dose and administer the next dose on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once weekly dosing schedule.

The day of weekly administration can be changed if necessary as long as the last dose was administered 3 or more days before.

2.2 Concomitant Use with an Insulin Secretagogue (e.g., Sulfonylurea) or with Insulin

When initiating TRULICITY, consider reducing the dosage of concomitantly administered insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas) or insulin to reduce the risk of hypoglycemia *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

2.3 Dosage in Patients with Renal Impairment

No dose adjustment is recommended in patients with renal impairment including end-stage renal disease (ESRD). Monitor renal function in patients with renal impairment reporting severe adverse gastrointestinal reactions. *[see Warning and Precautions (5.5), Use in Specific Populations (8.7), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

2.4 Important Administration Instructions

Prior to initiation of TRULICITY, patients should be trained by their healthcare professional on proper injection technique. Training reduces the risk of administration errors such as improper injection site, needle sticks, and incomplete dosing. Refer to the accompanying Instructions for Use for complete administration instructions with illustrations. The instructions can also be found at www.trulicity.com.

When using TRULICITY with insulin, instruct patients to administer as separate injections and to never mix the products. It is acceptable to inject TRULICITY and insulin in the same body region but the injections should not be adjacent to each other.

When injecting in the same body region, advise patients to use a different injection site each week. TRULICITY must not be administered intravenously or intramuscularly.

TRULICITY solution should be visually inspected for particulate matter and discoloration prior to administration.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Injection: 0.75 mg/0.5 mL or solution in a single-dose pen
- Injection: 1.5 mg/0.5 mL solution in a single-dose pen
- Injection: 0.75 mg/0.5 mL solution in a single-dose prefilled syringe
- Injection: 1.5 mg/0.5 mL solution in a single-dose prefilled syringe

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Medullary Thyroid Carcinoma

TRULICITY is contraindicated in patients with a personal or family history of medullary thyroid carcinoma (MTC) or in patients with Multiple Endocrine Neoplasia syndrome type 2 (MEN 2) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

4.2 Hypersensitivity

TRULICITY is contraindicated in patients with a prior serious hypersensitivity reaction to dulaglutide or to any of the product components *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risk of Thyroid C-cell Tumors

In male and female rats, dulaglutide causes a dose-related and treatment-duration-dependent increase in the incidence of thyroid C-cell tumors (adenomas and carcinomas) after lifetime exposure *[see Nonclinical Toxicology (13.1)]*. Glucagon-like peptide (GLP-1) receptor agonists have induced thyroid C-cell adenomas and carcinomas in mice and rats at clinically relevant exposures. It is unknown whether TRULICITY will cause thyroid C-cell tumors, including medullary thyroid carcinoma (MTC), in humans, as the human relevance of dulaglutide-induced rodent thyroid C-cell tumors has not been determined.

One case of MTC was reported in a patient treated with TRULICITY. This patient had pretreatment calcitonin levels approximately 8 times the upper limit of normal (ULN). Cases of MTC in patients treated with liraglutide, another GLP-1 receptor agonist, have been reported in the postmarketing period; the data in these reports are insufficient to establish or exclude a causal relationship between MTC and GLP-1 receptor agonist use in humans.

TRULICITY is contraindicated in patients with a personal or family history of MTC or in patients with MEN 2. Counsel patients regarding the potential risk for MTC with the use of TRULICITY and inform them of symptoms of thyroid tumors (e.g. a mass in the neck, dysphagia, dyspnea, persistent hoarseness).

Routine monitoring of serum calcitonin or using thyroid ultrasound is of uncertain value for early detection of MTC in patients treated with TRULICITY. Such monitoring may increase the risk of unnecessary procedures, due to the low test specificity for serum calcitonin and a high background incidence of thyroid disease. Significantly elevated serum calcitonin value may indicate MTC and patients with MTC usually have calcitonin values >50 ng/L. If serum calcitonin is measured and found to be elevated, the patient should be further evaluated. Patients with thyroid nodules noted on physical examination or neck imaging should also be further evaluated.

5.2 Pancreatitis

In Phase 2 and Phase 3 clinical studies, 12 (3.4 cases per 1000 patient years) pancreatitis related adverse reactions were reported in patients exposed to TRULICITY versus 3 in non-incretin comparators (2.7 cases per 1000 patient years). An analyses of adjudicated events revealed 5 cases of confirmed pancreatitis in patients exposed to TRULICITY (1.4 cases per 1000 patient years) versus 1 case in non-incretin comparators (0.88 cases per 1000 patient years).

After initiation of TRULICITY, observe patients carefully for signs and symptoms of pancreatitis, including persistent severe abdominal pain. If pancreatitis is suspected, promptly discontinue TRULICITY. If pancreatitis is confirmed, TRULICITY should not be restarted. TRULICITY has not been evaluated in patients with a prior history of pancreatitis. Consider other antidiabetic therapies in patients with a history of pancreatitis.

5.3 Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin

The risk of hypoglycemia is increased when TRULICITY is used in combination with insulin secretagogues (e.g., sulfonylureas) or insulin. Patients may require a lower dose of sulfonylurea or insulin to reduce the risk of hypoglycemia in this setting *[see Adverse Reactions (6.1)]*.

5.4 Hypersensitivity Reactions

Systemic hypersensitivity reactions were observed in patients receiving TRULICITY in clinical trials *[see Adverse Reactions (6.1)]*. If a hypersensitivity reaction occurs, the patient should discontinue TRULICITY and promptly seek medical advice.

5.5 Renal Impairment

In patients treated with GLP-1 receptor agonists, there have been postmarketing reports of acute renal failure and worsening of chronic renal failure, which may sometimes require hemodialysis. Some of these events were reported in

patients without known underlying renal disease. A majority of reported events occurred in patients who had experienced nausea, vomiting, diarrhea, or dehydration. Because these reactions may worsen renal function, use caution when initiating or escalating doses of TRULICITY in patients with renal impairment. Monitor renal function in patients with renal impairment reporting severe adverse gastrointestinal reactions *[see Dosage and Administration (2.3), Use in Specific Populations (8.7)]*.

5.6 Severe Gastrointestinal Disease

Use of TRULICITY may be associated with gastrointestinal adverse reactions, sometimes severe *[see Adverse Reactions (6.1)]*. TRULICITY has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including severe gastroparesis, and is therefore not recommended in these patients.

5.7 Macrovascular Outcomes

There have been no clinical studies establishing conclusive evidence of macrovascular risk reduction with TRULICITY or any other antidiabetic drug.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious reactions are described below or elsewhere in the prescribing information:

- Risk of Thyroid C-cell Tumors *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Pancreatitis *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Hypoglycemia with Concomitant Use of Insulin Secretagogues or Insulin *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Hypersensitivity reactions *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Renal impairment *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Severe Gastrointestinal Disease *[see Warnings and Precautions (5.6)]*

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Pool of Placebo-controlled Trials

The data in Table 1 are derived from the placebo-controlled trials *[see Clinical Studies (14)]*.

These data reflect exposure of 1670 patients to TRULICITY and a mean duration of exposure to TRULICITY of 23.8 weeks. Across the treatment arms, the mean age of patients was 56 years, 1% were 75 years or older and 53% were male. The population in these studies was 69% White, 7% Black or African American, 13% Asian; 30% were of Hispanic or Latino ethnicity. At baseline, the population had diabetes for an average of 8.0 years and had a mean HbA1c of 8.0%. At baseline, 2.5% of the population reported retinopathy. Baseline estimated renal function was normal or mildly impaired (eGFR ≥60mL/min/1.73 m^2) in 96.0% of the pooled study populations.

Table 1 shows common adverse reactions, excluding hypoglycemia, associated with the use of TRULICITY in the pool of placebo-controlled trials. These adverse reactions were not present at baseline, occurred more commonly on TRULICITY than on placebo, and occurred in at least 5% of patients treated with TRULICITY.

Table 1: Adverse Reactions in Placebo-Controlled Trials Reported in ≥5% of TRULICITY-Treated Patients

Adverse Reaction	Placebo (N=568) %	Trulicity 0.75 mg (N=836) %	Trulicity 1.5 mg (N=834) %
Nausea	5.3	12.4	21.1
Diarrhea[a]	6.7	8.9	12.6
Vomiting[b]	2.3	6.0	12.7
Abdominal Pain[c]	4.9	6.5	9.4
Decreased Appetite	1.6	4.9	8.6
Dyspepsia	2.3	4.1	5.8
Fatigue[d]	2.6	4.2	5.6

[a] Includes diarrhea, fecal volume increased, frequent bowel movements.
[b] Includes retching, vomiting, vomiting projectile.
[c] Includes abdominal discomfort, abdominal pain, abdominal pain lower, abdominal pain upper, abdominal tenderness, gastrointestinal pain.
[d] Includes fatigue, asthenia, malaise.
Note: Percentages reflect the number of patients that reported at least 1 treatment- emergent occurrence of the adverse reaction.

Gastrointestinal Adverse Reactions

In the pool of placebo-controlled trials, gastrointestinal adverse reactions occurred more frequently among patients receiving TRULICITY than placebo (placebo 21.3%, 0.75 mg 31.6%, 1.5 mg 41.0%). More patients receiving TRULICITY 0.75 mg (1.3%) and TRULICITY 1.5 mg (3.5%) discontinued treatment due to gastrointestinal adverse reactions than patients receiving placebo (0.2%). Investigators graded the severity of gastrointestinal adverse reactions occurring on 0.75 mg and 1.5 mg of TRULICITY as “mild” in 58% and 48% of cases, respectively, “moderate” in 35% and 42% of cases, respectively, or “severe” in 7% and 11% of cases, respectively.

In addition to the reactions in Table 1, the following adverse reactions were reported more frequently in TRULICITY-treated patients than placebo (frequencies listed, respectively, as: placebo; 0.75 mg; 1.5 mg): constipation (0.7%, 3.9%, 3.7%), flatulence (1.4%, 1.4%, 3.4%), abdominal distension (0.7%, 2.9%, 2.3%), gastroesophageal reflux disease (0.5%, 1.7%, 2.0%), and eructation (0.2%, 0.6%, 1.6%).

Pool of Placebo- and Active-Controlled Trials

The occurrence of adverse reactions was also evaluated in a larger pool of patients with type 2 diabetes participating in 6 placebo- and active-controlled trials evaluating the use of TRULICITY as monotherapy and add-on therapy to oral medications or insulin.*[see Clinical Studies (14)]*. In this pool, a total of 3342 patients with type 2 diabetes were treated with TRULICITY for a mean duration of 52 weeks. The mean age of patients was 56 years, 2% were 75 years or older and 51% were male. The population in these studies was 71% White, 7% Black or African American, 11% Asian; 32% were of Hispanic or Latino ethnicity. At baseline, the population had diabetes for an average of 8.2 years and had a mean HbA1c of 7.6-8.5%. At baseline, 5.2% of the population reported retinopathy. Baseline estimated renal function was normal or mildly impaired (eGFR ≥60 ml/min/1.73 m^2) in 95.7% of the TRULICITY population.

In the pool of placebo- and active-controlled trials, the types and frequency of common adverse reactions, excluding hypoglycemia, were similar to those listed in Table 1.

Other Adverse Reactions

Hypoglycemia

Table 2 summarizes the incidence of documented symptomatic (≤70 mg/dL glucose threshold) and severe hypoglycemia in the placebo-controlled clinical studies.

Table 2: Incidence (%) of Documented Symptomatic and Severe Hypoglycemia Adverse Reactions in Placebo-Controlled Trials

	Placebo	**TRULICITY 0.75 mg**	**TRULICITY 1.5 mg**
Add-on to Metformin			
(26 weeks)	**N=177**	**N=302**	**N=304**
Documented symptomatic	1.1%	2.6%	5.6%
Severe	0	0	0
Add-on to Metformin + Pioglitazone			
(26 weeks)	**N=141**	**N=280**	**N=279**
Documented symptomatic	1.4%	4.6%	5.0%
Severe	0	0	0

Hypoglycemia was more frequent when TRULICITY was used in combination with a sulfonylurea or insulin *[see Warnings and Precautions (5.3)]*. Documented symptomatic hypoglycemia occurred in 39% and 40% of patients when TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, was co-administered with a sulfonylurea. Severe hypoglycemia occurred in 0% and 0.7% of patients when TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, was co-administered with a sulfonylurea. Documented symptomatic hypoglycemia occurred in 85% and 80% of patients when TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, was co-administered with prandial insulin. Severe hypoglycemia occurred in 2.4% and 3.4% of patients when TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, was co-administered with prandial insulin.

Heart Rate Increase and Tachycardia Related Adverse Reactions.

TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg resulted in a mean increase in heart rate (HR) of 2-4 beats per minute (bpm). The long-term clinical effects of the increase in HR have not been established *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

Adverse reactions of sinus tachycardia were reported more frequently in patients exposed to TRULICITY. Sinus tachycardia was reported in 3.0%, 2.8%, and 5.6% of patient treated with placebo, TRULICITY 0.75 mg and TRULICITY 1.5 mg, respectively. Persistence of sinus tachycardia (reported at more than 2 visits) was reported in 0.2%, 0.4% and 1.6% of patients treated with placebo, TRULICITY 0.75 mg and TRULICITY 1.5 mg, respectively. Episodes of sinus tachycardia, associated with a concomitant increase from baseline in heart rate of ≥15 beats per minute, were reported in 0.7%, 1.3% and 2.2% of patient treated with placebo, TRULICITY 0.75 mg and TRULICITY 1.5 mg, respectively.

Immunogenicity

Across four Phase 2 and five Phase 3 clinical studies, 64 (1.6%) TRULICITY treated patients developed anti-drug antibodies (ADAs) to the active ingredient in TRULICITY (i.e., dulaglutide).

Of the 64 dulaglutide-treated patients that developed dulaglutide ADAs, 34 patients (0.9% of the overall population) had dulaglutide-neutralizing antibodies, and 36 patients (0.9% of the overall population) developed antibodies against native GLP-1.

The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody (including neutralizing antibody) positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, the incidence of antibodies to dulaglutide cannot be directly compared with the incidence of antibodies of other products.

Hypersensitivity

Systemic hypersensitivity adverse reactions sometimes severe (e.g., severe urticaria, systemic rash, facial edema, lip swelling) occurred in 0.5% of patients on TRULICITY in the four Phase 2 and five Phase 3 studies.

Injection-site Reactions

In the placebo-controlled studies, injection-site reactions (e.g., injection-site rash, erythema) were reported in 0.5% of TRULICITY-treated patients and in 0.0% of placebo-treated patients.

PR Interval Prolongation and Adverse Reactions of First Degree Atrioventricular (AV) Block

A mean increase from baseline in PR interval of 2-3 milliseconds was observed in TRULICITY-treated patients in contrast to a mean decrease of 0.9 millisecond in placebo-treated patients. The adverse reaction of first degree AV block occurred more frequently in patients treated with TRULICITY than placebo (0.9%, 1.7% and 2.3% for placebo, TRULICITY 0.75 mg and TRULICITY 1.5 mg, respectively). On electrocardiograms, a PR interval increase to at least 220 milliseconds was observed in 0.7%, 2.5% and 3.2% of patients treated with placebo, TRULICITY 0.75 mg and TRULICITY 1.5 mg, respectively.

Amylase and Lipase Increase

Patients exposed to TRULICITY had mean increases from baseline in lipase and/or pancreatic amylase of 14% to 20%, while placebo-treated patients had mean increases of up to 3%.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Oral Medications

TRULICITY slows gastric emptying and thus has the potential to reduce the rate of absorption of concomitantly administered oral medications. Caution should be exercised when oral medications are concomitantly administered with TRULICITY. Drug levels of oral medications with a narrow therapeutic index should be adequately monitored when concomitantly administered with TRULICITY. In clinical pharmacology studies, TRULICITY did not affect the absorption of the tested, orally administered medications to a clinically relevant degree *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

There are no adequate and well-controlled studies of TRULICITY in pregnant women. The risk of birth defects, loss, or other adverse outcomes is increased in pregnancies complicated by hyperglycemia and may be decreased with good metabolic control. It is essential for patients with diabetes to maintain good metabolic control before conception and throughout pregnancy.

TRULICITY should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. In rats and rabbits, dulaglutide administered during the major period of organogenesis produced fetal growth reductions and/or skeletal anomalies and ossification deficits in association with decreased maternal weight and food consumption attributed to the pharmacology of dulaglutide.

In pregnant rats given subcutaneous doses of 0.49, 1.63, or 4.89 mg/kg dulaglutide on Gestation Days 6, 9, 12, and 15 (organogenesis), reduced fetal weights associated with decreased maternal food intake and decreased weight gain attributed to the pharmacology of dulaglutide were observed at ≥1.63 mg/kg, a systemic exposure ≥14-fold the MRHD based on AUC. Irregular skeletal ossifications and increases in post implantation loss also were observed at 4.89 mg/kg, a systemic exposure 44-fold the MRHD based on AUC. No developmental adverse effects were observed at 4-fold the MRHD based on AUC.

In pregnant rabbits given subcutaneous doses of 0.04, 0.12, or 0.41 mg/kg dulaglutide on Gestation Days 7, 10, 13, 16, and 19 (organogenesis), fetal skeletal malformations of the vertebrae and/or ribs were observed in conjunction with decreased maternal food intake and decreased weight gain attributed to the pharmacology of dulaglutide at 0.41 mg/kg, a systemic exposure 13-fold the MRHD based on AUC. No developmental adverse effects were observed at 4-fold the MRHD based on AUC.

In a prenatal-postnatal study in F_0 maternal rats given subcutaneous doses of 0.2, 0.49, or 1.63 mg/kg every third day from implantation through lactation, F_1 pups from F_0 maternal rats given 1.63 mg/kg dulaglutide had statistically significantly lower mean body weight from birth through post-natal day 63 for males and post-natal day 84 for females. F_1 offspring from F_0 maternal rats receiving 1.63 mg/kg dulaglutide had decreased forelimb and hindlimb grip strength and males had delayed balano-preputial separation. Females had decreased startle response. These physical findings may relate to the decreased size of the offspring relative to controls as they appeared at early postnatal assessments but were not observed at a later assessment. F_1 female offspring of the F_0 maternal rats given 1.63 mg/kg of dulaglutide had a longer mean escape time and a higher mean number of errors relative to concurrent control during 1 of 2 trials in the memory evaluation portion of the Biel water maze. These findings occurred in conjunction with decreased F_0 maternal food intake and decreased weight gain attributed to the pharmacologic activity at 1.63 mg/kg, a systemic exposure 16-fold the MRHD based on AUC. The human relevance of these memory deficits in the F_1 female rats is not known.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether TRULICITY is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for clinical adverse reactions from TRULICITY in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue TRULICITY, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of TRULICITY have not been established in pediatric patients. TRULICITY is not recommended for use in pediatric patients younger than 18 years.

8.5 Geriatric Use

In the pool of placebo- and active-controlled trials *[see Adverse Reactions (6.1)]*, 620 (18.6%) TRULICITY-treated patients were 65 years of age and over and 65 TRULICITY-treated patients (1.9%) patients were 75 years of age and over. No overall differences in safety or efficacy were detected between these patients and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Hepatic Impairment

There is limited clinical experience in patients with mild, moderate, or severe hepatic impairment. Therefore, TRULICITY should be used with caution in these patient populations.

In a clinical pharmacology study in subjects with varying degrees of hepatic impairment, no clinically relevant change in dulaglutide pharmacokinetics (PK) was observed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

In the four Phase 2 and five Phase 3 randomized clinical studies, at baseline, 50 (1.2%) TRULICITY-treated patients had mild renal impairment (eGFR ≥60 but <90 mL/min/1.73 m^2), 171 (4.3%) TRULICITY-treated patients had moderate renal impairment (eGFR ≥30 but <60 mL/min/1.73 m^2) and no TRULICITY-treated patients had severe renal impairment (eGFR <30 mL/min/1.73 m^2). No overall differences in safety or effectiveness were observed relative to patients with normal renal function, though conclusions are limited due to small numbers. In a clinical pharmacology study in subjects with renal impairment including end-stage renal disease (ESRD), no clinically relevant change in dulaglutide PK was observed *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

There is limited clinical experience in patients with severe renal impairment or ESRD. TRULICITY should be used with caution, and if these patients experience adverse gastrointestinal side effects, renal function should be closely monitored *[see Dosage and Administration (2.3), Warning and Precautions (5.5), Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.8 Gastroparesis

Dulaglutide slows gastric emptying. TRULICITY has not been studied in patients with preexisting gastroparesis.

10 OVERDOSAGE

Overdoses have been reported in clinical studies. Effects associated with these overdoses were primarily mild or moderate gastrointestinal events (e.g., nausea, vomiting) and non-severe hypoglycemia. In the event of overdose, appropriate supportive care (including frequent plasma glucose monitoring) should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms.

11 DESCRIPTION

TRULICITY contains dulaglutide, a human GLP-1 receptor agonist. The molecule is a fusion protein that consists of 2 identical, disulfide-linked chains, each containing an N-terminal GLP-1 analog sequence covalently linked to the Fc portion of a modified human immunoglobulin G4 (IgG4) heavy chain by a small peptide linker and is produced using mammalian cell culture. The GLP-1 analog portion of dulaglutide is 90% homologous to native human GLP-1 (7-37). Structural modifications were introduced in the GLP-1 part of the molecule responsible for interaction with the enzyme dipeptidyl-peptidase IV (DPP-4). Additional modifications were made in an area with a potential T-cell epitope and in the areas of the IgG4 Fc part of the molecule responsible for binding the high-affinity Fc receptors and half-antibody formation. The overall molecular weight of dulaglutide is approximately 63 kilodaltons.

TRULICITY is a clear, colorless, sterile solution. Each 0.5 mL of TRULICITY solution contains 0.75 mg or 1.5 mg of dulaglutide. Each single-dose pen or prefilled syringe contains 0.5 mL of solution and the following excipients: citric acid anhydrous (0.07 mg), mannitol (23.2 mg), polysorbate 80 (0.10 mg), trisodium citrate dihydrate (1.37 mg), in water for injection.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

TRULICITY contains dulaglutide, which is a human GLP-1 receptor agonist with 90% amino acid sequence homology to endogenous human GLP-1 (7-37). Dulaglutide activates the GLP-1 receptor, a membrane-bound cell-surface receptor coupled to adenylyl cyclase in pancreatic beta cells. Dulaglutide increases intracellular cyclic AMP (cAMP) in beta cells leading to glucose-dependent insulin release. Dulaglutide also decreases glucagon secretion and slows gastric emptying.

12.2 Pharmacodynamics

TRULICITY lowers fasting glucose and reduces postprandial glucose (PPG) concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus. The reduction in fasting and postprandial glucose can be observed after a single dose.

Fasting and Postprandial Glucose

In a clinical pharmacology study in adults with type 2 diabetes mellitus, treatment with once weekly TRULICITY resulted in a reduction of fasting and 2-hour PPG concentrations, and postprandial serum glucose incremental AUC, when compared to placebo (-25.6 mg/dL,-59.5 mg/dL, and -197 mg h/dL, respectively); these effects were sustained after 6 weeks of dosing with the 1.5 mg dose.

First- and Second-Phase Insulin Secretion

Both first-and second-phase insulin secretion were increased in patients with type 2 diabetes treated with TRULICITY compared with placebo.

Insulin and Glucagon Secretion

TRULICITY stimulates glucose-dependent insulin secretion and reduces glucagon secretion. Treatment with TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg once weekly increased fasting insulin from baseline at Week 26 by 35.38 and 17.50 pmol/L, respectively, and C-peptide concentration by 0.09 and 0.07 nmol/L, respectively, in a Phase 3 monotherapy study. In the same study, fasting glucagon concentration was reduced by 1.71 and 2.05 pmol/L from baseline with TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg, respectively.

Gastric Motility

Dulaglutide causes a delay of gastric emptying. The delay is largest after the first dose and diminishes with subsequent doses.

Cardiac Electrophysiology (QTc)

The effect of dulaglutide on cardiac repolarization was tested in a thorough QTc study. Dulaglutide did not produce QTc prolongation at supratherapeutic doses of 4 and 7 mg.

12.3 Pharmacokinetics

The pharmacokinetics of dulaglutide is similar between healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus. Following subcutaneous administration, the time to maximum plasma concentration of dulaglutide at steady-state ranges from 24 to 72 hours, with a median of 48 hours. After multiple-dose administration of 1.5 mg to steady state, the mean peak plasma concentration (C_{max}) and total systemic exposure (AUC) of dulaglutide were 114 ng/mL (range 56 to 231 ng/mL) and 14,000 ng*h/mL (range 6940 to 26,000 ng*h/mL), respectively; accumulation ratio was approximately 1.56. Steady-state plasma dulaglutide concentrations were achieved between 2 and 4 weeks following once weekly administration. Site of subcutaneous administration (abdomen, upper arm, and thigh) had no statistically significant effect on the exposure to dulaglutide.

Absorption – The mean absolute bioavailability of dulaglutide following subcutaneous administration of single 0.75 mg and 1.5 mg doses was 65% and 47%, respectively.

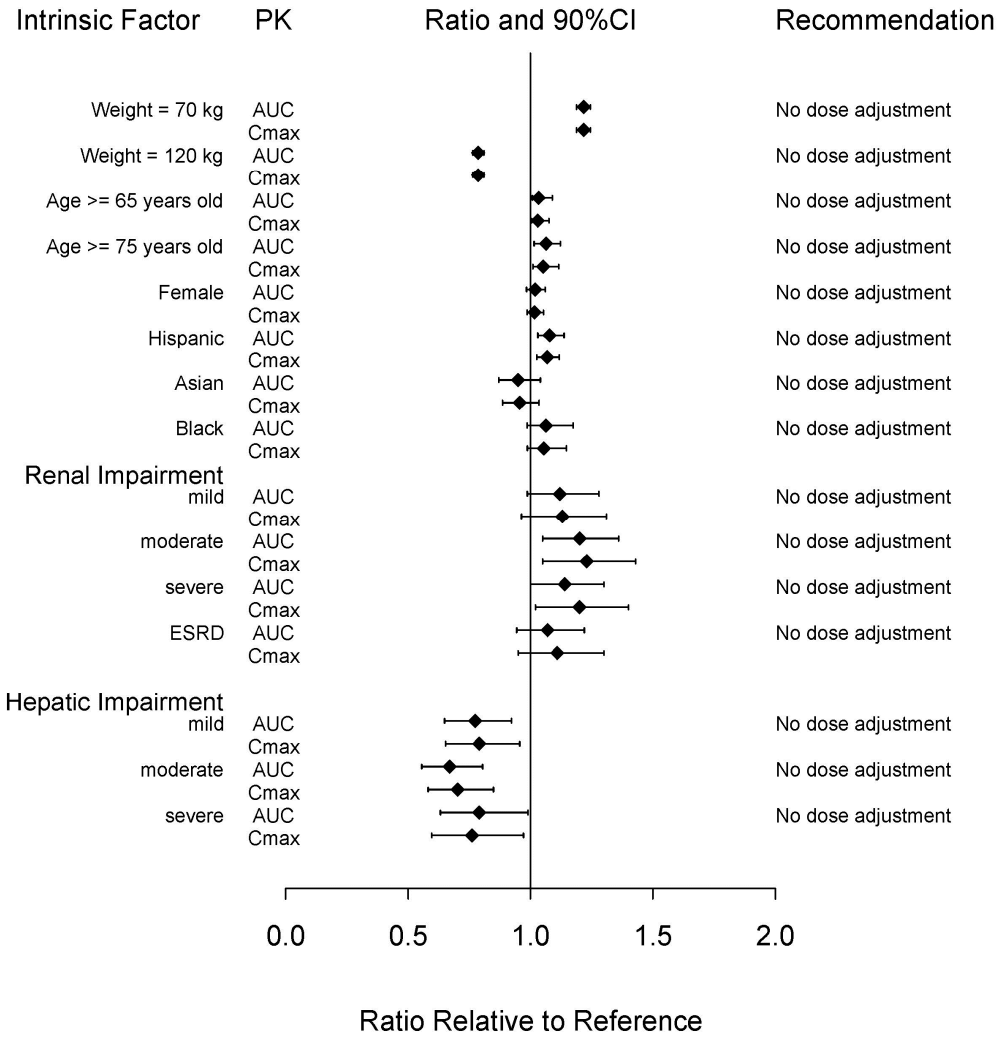
Distribution – The mean volumes of distribution after subcutaneous administration of TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg to steady state were approximately 19.2 L (range 14.3 to 26.4 L) and 17.4 L (range 9.3 to 33 L), respectively.

Metabolism – Dulaglutide is presumed to be degraded into its component amino acids by general protein catabolism pathways.

Elimination – The mean apparent clearance at steady state of dulaglutide is approximately 0.111 L/h for the 0.75 mg dose, and 0.107 L/h for the 1.5 mg dose. The elimination half-life of dulaglutide for both doses is approximately 5 days.

Specific Populations

No dose adjustment of dulaglutide is needed based on age, gender, race, ethnicity, body weight, or renal or hepatic impairment. The effects of intrinsic factors on the PK of dulaglutide are shown in Figure 1.



Abbreviations: AUC = area under the time-concentration curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration; ESRD = end-stage renal disease; PK = pharmacokinetics.

Note: Reference values for weight, age, gender, and race comparisons are 93 kg, 56 years old, male, and white, respectively; reference groups for renal and hepatic impairment data are subjects with normal renal and hepatic function from the respective clinical pharmacology studies. The weight values shown in the plot (70 and 120 kg) are the 10th and 90th percentiles of weight in the Phase 3 PK population.

Figure 1: Impact of intrinsic factors on dulaglutide pharmacokinetics.

Renal – Dulaglutide systemic exposure was increased by 20, 28, 14 and 12% for mild, moderate, severe, and ESRD renal impairment sub-groups, respectively, compared to subjects with normal renal function. The corresponding values for increase in C_{max} were 13, 23, 20 and 11%, respectively (Figure 1). *[see Dosage and Administration (2.3), Warning and Precautions (5.5), Use in Specific Population (8.7)]*.

Hepatic - Dulaglutide systemic exposure decreased by 23, 33 and 21% for mild, moderate and severe hepatic impairment groups, respectively, compared to subjects with normal hepatic function, and C_{max} was decreased by a similar magnitude (Figure 1). *[see Use in Specific Population (8.6)]*.

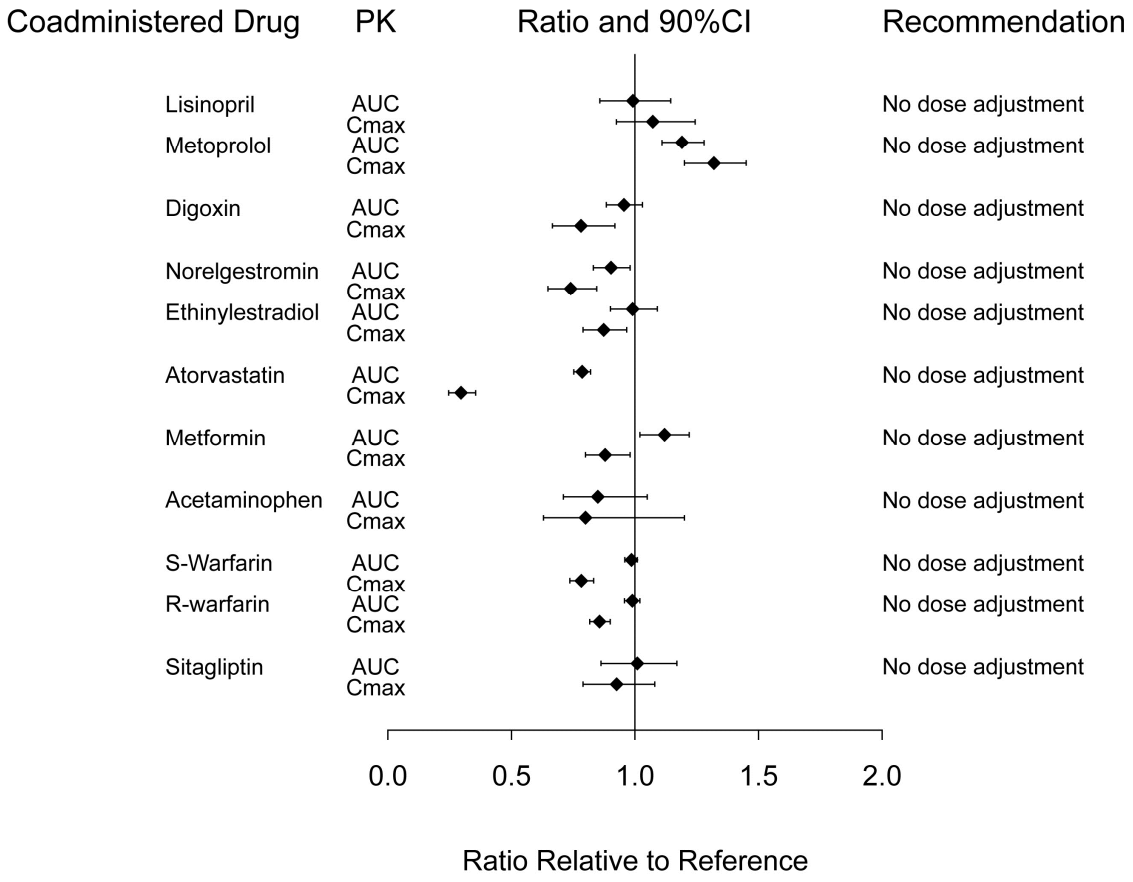
Drug Interactions

The potential effect of co-administered medications on the PK of dulaglutide and vice-versa was studied in several single- and multiple-dose studies in healthy subjects, patients with type 2 diabetes mellitus, and patients with hypertension.

Potential for Dulaglutide to Influence the Pharmacokinetics of Other Drugs

Dulaglutide slows gastric emptying and, as a result, may reduce the extent and rate of absorption of orally co-administered medications. In clinical pharmacology studies, dulaglutide did not affect the absorption of the tested orally administered medications to any clinically relevant degree.

Pharmacokinetic (PK) measures indicating the magnitude of these interactions are presented in Figure 2. No dose adjustment is recommended for any of the evaluated co-administered medications.



Abbreviations: AUC = area under the time-concentration curve; CI = confidence interval; C_{max} = maximum concentration; PK = pharmacokinetics.
Note: Reference group is co-administered medication given alone.

Figure 2: Impact of dulaglutide on the pharmacokinetics of co-administered medications.

Potential for Co-administered Drugs to Influence the Pharmacokinetics of Dulaglutide

In a clinical pharmacology study, the coadministration of a single dose of dulaglutide (1.5 mg) with steady-state sitagliptin (100 mg) caused an increase in dulaglutide AUC and C_{max} of approximately 38% and 27%, which is not considered clinically relevant.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

A 2-year carcinogenicity study was conducted with dulaglutide in male and female rats at doses of 0.05, 0.5, 1.5, and 5.0 mg/kg (0.5-, 7-, 20-, and 58-fold the MRHD of 1.5 mg once weekly based on AUC) administered by subcutaneous injection twice weekly. In rats, dulaglutide caused a dose-related and treatment-duration-dependent increase in the incidence of thyroid C-cell tumors (adenomas and/or carcinomas) compared to controls, at ≥7-fold the MRHD based on AUC. A statistically significant increase in C-cell adenomas was observed in rats receiving dulaglutide at ≥0.5 mg/kg). Numerical increases in thyroid C-cell carcinomas occurred at 5 mg/kg (58 times the MRHD based on AUC) and were considered to be treatment-related despite the absence of statistical significance.

A 6-month carcinogenicity study was conducted with dulaglutide in rasH2 transgenic mice at doses of 0.3, 1.0, and 3.0 mg/kg administered by subcutaneous injection twice weekly. Dulaglutide did not produce increased incidences of thyroid C-cell hyperplasia or neoplasia at any dose.

Dulaglutide is a recombinant protein; no genotoxicity studies have been conducted.

Human relevance of thyroid C-cell tumors in rats is unknown and could not be determined by clinical studies or nonclinical studies *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.

In fertility and early embryonic development studies in male and female rats, no adverse effects of dulaglutide on sperm morphology, mating, fertility, conception, and embryonic survival were observed at up to 16.3 mg/kg (130-fold the MRHD based on AUC). In female rats, an increase in the number of females with prolonged diestrus and a dose-related decrease in the mean number of corpora lutea, implantation sites, and viable embryos were observed at ≥4.9 mg/kg (≥32-fold the MRHD based on AUC), which occurred in the presence of decreased maternal food consumption and body weight gain.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Zucker diabetic fatty (ZDF) rats were given 0.5, 1.5, or 5.0 mg/kg/twice weekly of dulaglutide (3-, 8-, and 30-fold the MRHD based on AUC) for 3 months. Increases of 12% to 33% in total and pancreatic amylase, but not lipase, were observed at all doses without microscopic pancreatic inflammatory correlates in individual animals. Other changes in the dulaglutide-treated animals included increased interlobular ductal epithelium without active ductal cell proliferation (≥0.5 mg/kg), increased acinar atrophy with/without inflammation (≥1.5 mg/kg), and increased neutrophilic inflammation of the acinar pancreas (5 mg/kg).

Treatment of monkeys for 12 months with 8.15 mg/kg/twice weekly of dulaglutide (nearly 500-fold the MRHD based on AUC) demonstrated no evidence of pancreatic inflammation or pancreatic intraepithelial neoplasia. In 4 of 19 monkeys on dulaglutide treatment, there was an increase in goblet cells within the pancreatic ducts, but no differences from the control group in total amylase or lipase at study termination. There were no proliferative changes in the thyroid C-cells.

14 CLINICAL STUDIES

TRULICITY has been studied as monotherapy and in combination with metformin, metformin and sulfonylurea, metformin and thiazolidinedione, and prandial insulin with or without metformin.

The studies evaluated the use of TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg. Uptitration was not performed in any of the trials; patients were initiated and maintained on either 0.75 mg or 1.5 mg for the duration of the trials.

In patients with type 2 diabetes mellitus, TRULICITY produced reductions from baseline in HbA1c compared to placebo. No overall differences in glycemic effectiveness were observed across demographic subgroups (age, gender, race/ethnicity, duration of diabetes).

14.1 Monotherapy

In a 52-week double-blind study (26 week primary endpoint), 807 patients inadequately treated with diet and exercise, or with diet and exercise and one anti-diabetic agent used at submaximal dose, were randomized to TRULICITY 0.75 mg once weekly, TRULICITY 1.5 mg once weekly, or metformin 1500 to 2000 mg/day following a two week washout. Seventy-five percent (75%) of the randomized population were treated with one antidiabetic agent at the screening visit. Most patients previously treated with an antidiabetic agent were receiving metformin (~90%) at a median dose of 1000 mg daily and approximately 10% were receiving a sulfonylurea.

Patients had a mean age of 56 years and a mean duration of type 2 diabetes of 3 years. Forty-four percent were male. The White, Black and Asian race accounted for 74%, 7% and 8% of the population, respectively. Twenty-nine percent of the study population were from the US.

Treatment with TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg once weekly resulted in reduction in HbA1c from baseline at the 26 week primary timepoint (Table 3). The difference in observed effect size between TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, and metformin excluded the pre-specified non-inferiority margin of 0.4%.

Table 3: Results at Week 26 in a Trial of TRULICITY as Monotherapy[a]

	26-Week Primary Time Point		
	TRULICITY 0.75 mg	**TRULICITY 1.5 mg**	**Metformin 1500-2000 mg**
Intent-to-Treat (ITT) Population (N)[‡]	270	269	268
HbA1c (%) (Mean)			
Baseline HbA1c	7.6	7.6	7.6
Change from baseline (adjusted mean)	-0.7	-0.8	-0.6
Fasting Serum Glucose (mg/dL) (Mean)			
Baseline	161	164	161
Change from baseline (adjusted mean)	-26	-29	-24
Body Weight (kg) (Mean)			
Baseline (mean)	91.8	92.7	92.4
Change from baseline (adjusted mean)	-1.4	-2.3	-2.2

Abbreviation: HbA1c = hemoglobin A1c.

‡ Subjects included in the analysis are a subset of the ITT population that had at least one post-baseline assessment. The primary analysis included 265 individuals in each of the treatment arms.

[a] Intent-to-treat population. Last observation carried forward (LOCF) was used to impute missing data. Data post-onset of rescue therapy are treated as missing. At Week 26, primary efficacy was missing for 10%, 12% and 14% of individuals randomized to TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg and metformin, respectively.

14.2 Combination Therapy

Add-on to Metformin

In this 104-week placebo-controlled, double-blind study (52-week primary endpoint), 972 patients were randomized to placebo, TRULICITY 0.75 mg once weekly, TRULICITY 1.5 mg once weekly, or sitagliptin 100 mg/day (after 26 weeks, patients in the placebo treatment group received blinded sitagliptin 100 mg/day for the remainder of the study), all as add-on to metformin. Randomization occurred after an 11-week lead-in period to allow for a metformin titration period, followed by a 6-week glycemic stabilization period. Patients had a mean age of 54 years; mean duration of type 2 diabetes of 7 years; 48% were male; race: White, Black and Asian were 53%, 4% and 27%, respectively; and 24% of the study population were in the US.

At the 26 week placebo-controlled time point, the HbA1c change was 0.1%, -1.0%, -1.2%, and -0.6% for placebo, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg, and sitagliptin, respectively. The percentage of patients who achieved HbA1c <7.0% was 22%, 56%, 62%, 39% for placebo, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg, and sitagliptin, respectively. At 26 weeks, there was a mean weight reduction of 1.4 kg, 2.7 kg, 3.0 kg, and 1.4 kg for placebo, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg, and sitagliptin, respectively. There was a mean reduction of fasting glucose of 9 mg/dL, 35 mg/dL, 41 mg/dL, and 18 mg/dL for placebo, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg, and sitagliptin, respectively.

Treatment with TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg once weekly resulted in a statistically significant reduction in HbA1c compared to placebo (at 26 weeks) and compared to sitagliptin (at 26 and 52), all in combination with metformin (Table 4 and Figure 4).

Table 4: Results at Week 52 of TRULICITY Compared to Sitagliptin used as Add-On to Metformin[a]

	52-Week Primary Time Point		
	TRULICITY 0.75 mg	**TRULICITY 1.5 mg**	**Sitagliptin 100 mg**
Intent-to-Treat (ITT) Population (N)[‡]	281	279	273
HbA1c (%) (Mean)[b]			
Baseline	8.2	8.1	8.0
Change from baseline (adjusted mean)	-0.9	-1.1	-0.4
Difference from sitagliptin (95% CI)	-0.5 (-0.7, -0.3)[††]	-0.7 (-0.9, -0.5)[††]	-
Percentage of patients HbA1c <7.0%	49[##]	59[##]	33
Fasting Plasma Glucose (mg/dL) (Mean)[b]			
Baseline	174	173	171
Change from baseline (adjusted mean)	-30	-41	-14
Difference from sitagliptin (95% CI)	-15 (-22, -9)	-27 (-33, -20)	-
Body Weight (kg) (Mean)[b]			
Baseline (mean)	85.5	86.5	85.8
Change from baseline (adjusted mean)	-2.7	-3.1	-1.5
Difference from sitagliptin (95% CI)	-1.2 (-1.8, -0.6)	-1.5 (-2.1, -0.9)	-

Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c.

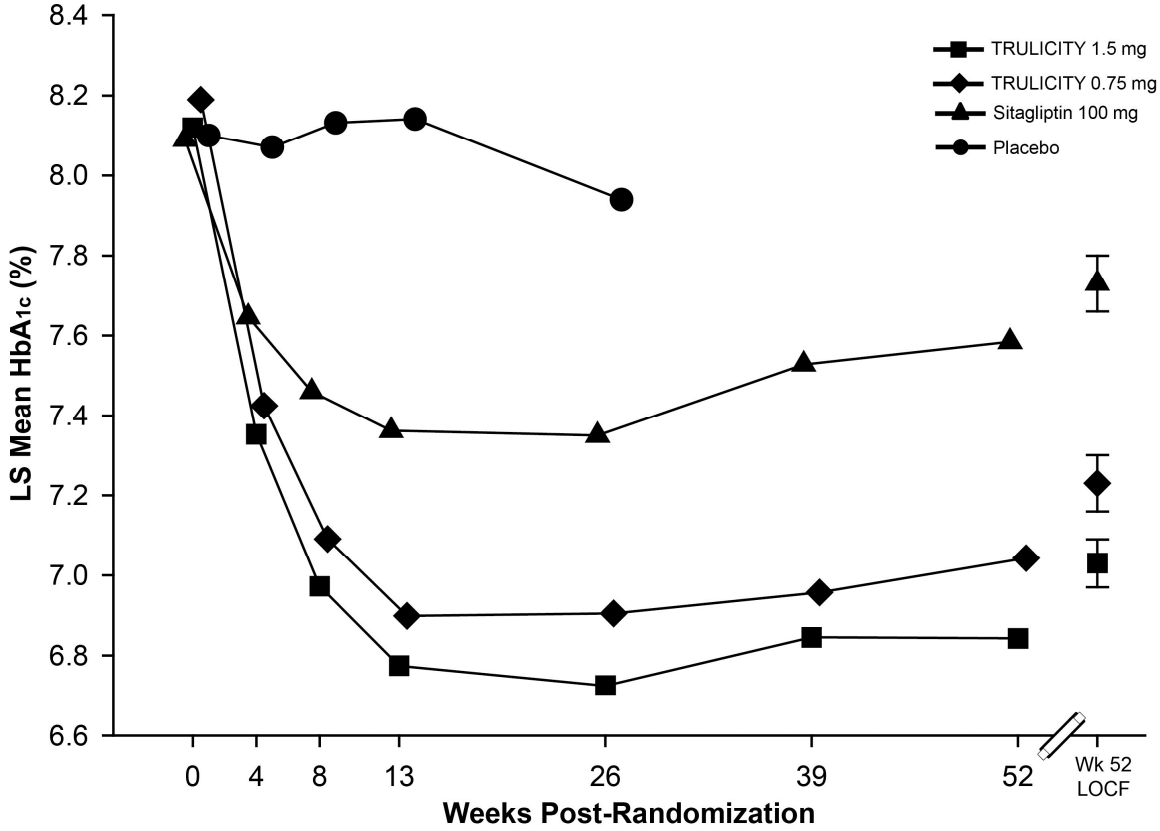
[a] All ITT patients randomized after the dose-finding portion of the study. Last observation carried forward (LOCF) was used to impute missing data. At Week 52 primary efficacy was missing for 15%, 19%, and 20% of individuals randomized to TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg and sitagliptin, respectively.

[b] Least-squares (LS) mean adjusted for baseline value and other stratification factors.

‡ Subjects included in the analysis are a subset of the ITT population that had at least one post-baseline assessment. The primary analysis included 276, 277, and 270 individuals randomized to TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg and sitagliptin, respectively.

†† Multiplicity adjusted 1-sided p-value <0.001, for superiority of TRULICITY compared to sitagliptin, assessed only for HbA1c.

p<0.001 TRULICITY compared to sitagliptin, assessed only for HbA1c <7.0%.



Number of subjects with observed data

Placebo	139	108	
TRULICITY 0.75 mg	281	258	238
TRULICITY 1.5 mg	279	249	225
Sitagliptin	273	241	219

Mean change from baseline adjusted for baseline HbA1c and country.

Figure 3: Adjusted Mean HbA1c Change at each Time Point (ITT, MMRM) and at Week 52 (ITT, LOCF)

Add-on to Metformin and Thiazolidinedione

In this 52-week placebo-controlled study (26-week primary endpoint), 976 patients were randomized to placebo, TRULICITY 0.75 mg once weekly, TRULICITY 1.5 mg once weekly, or exenatide 10 mcg BID, all as add-on to maximally tolerated doses of metformin (≥1500 mg per day) and pioglitazone (up to 45 mg per day). Exenatide treatment group assignment was open-label while the treatment assignments to placebo, TRULICITY 0.75 mg, and TRULICITY 1.5 mg were blinded. After 26 weeks, patients in the placebo treatment group were randomized to either TRULICITY 0.75 mg once weekly or TRULICITY 1.5 mg once weekly to maintain study blind. Randomization occurred after a 12-week lead-in period; during the initial 4 weeks of the lead-in period, patients were titrated to maximally tolerated doses of metformin and pioglitazone; this was followed by an 8-week glycemic stabilization period prior to randomization. Patients randomized to exenatide started at a dose of 5 mcg BID for 4 weeks and then were escalated to 10 mcg BID. Patients had a mean age of 56 years; mean duration of type 2 diabetes of 9 years; 58% were male; race: White, Black and Asian were 74%, 8% and 3%, respectively; and 81% of the study population were in the US.

Treatment with TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg once weekly resulted in a statistically significant reduction in HbA1c compared to placebo (at 26 weeks) and compared to exenatide at 26 weeks (Table 5 and Figure 4). Over the 52-week study period, the percentage of patients who required glycemic rescue was 8.9% in the TRULICITY 0.75 mg once weekly + metformin and pioglitazone treatment group, 3.2% in the TRULICITY 1.5 mg once weekly + metformin and pioglitazone treatment group, and 8.7% in the exenatide BID + metformin and pioglitazone treatment group.

Table 5: Results at Week 26 of TRULICITY Compared to Placebo and Exenatide, All as Add-On to Metformin and Thiazolidinedione[a]

	26-Week Primary Time Point			
	Placebo	**TRULICITY 0.75 mg**	**TRULICITY 1.5 mg**	**Exenatide 10 mcg BID**
Intent-to-Treat (ITT) Population (N)[‡]	141	280	279	276
HbA1c (%) (Mean)[b]				
Baseline	8.1	8.1	8.1	8.1
Change from baseline (adjusted mean)	-0.5	-1.3	-1.5	-1.0
Difference from placebo (95% CI)	-	-0.8 (-1.0, -0.7)[‡‡]	-1.1 (-1.2, -0.9)[‡‡]	-
Difference from exenatide (95% CI)	-	-0.3 (-0.4, -0.2)[††]	-0.5 (-0.7, -0.4)[††]	-
Percentage of patients HbA1c <7.0%	43	66[**, ##]	78[**, ##]	52
Fasting Serum Glucose (mg/dL) (Mean)[b]				
Baseline	166	159	162	164
Change from baseline (adjusted mean)	-5	-34	-42	-24
Difference from placebo (95% CI)	-	-30 (-36, -23)	-38 (-45, -31)	-
Difference from exenatide (95% CI)	-	-10 (-15, -5)	-18 (-24, -13)	-
Body Weight (kg) (Mean)[b]				
Baseline (mean)	94.1	95.5	96.2	97.4
Change from baseline (adjusted mean)	1.2	0.2	-1.3	-1.1
Difference from placebo (95% CI)	-	-1.0 (-1.8, -0.3)	-2.5 (-3.3, -1.8)	-
Difference from exenatide (95% CI)	-	1.3 (0.6, 1.9)	-0.2 (-0.9, 0.4)	-

Abbreviations: BID = twice daily; HbA1c = hemoglobin A1c.

[a] Intent-to-treat population. Last observation carried forward (LOCF) was used to impute missing data. Data post-onset of rescue therapy are treated as missing. At Week 26, primary efficacy was missing for 23%, 10%, 7% and 12% of individuals randomized to placebo, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg, and exenatide, respectively.

[b] Least-squares (LS) mean adjusted for baseline value and other stratification factors.

[‡] Subjects included in the analysis are a subset of the ITT population that had at least one post-baseline assessment.

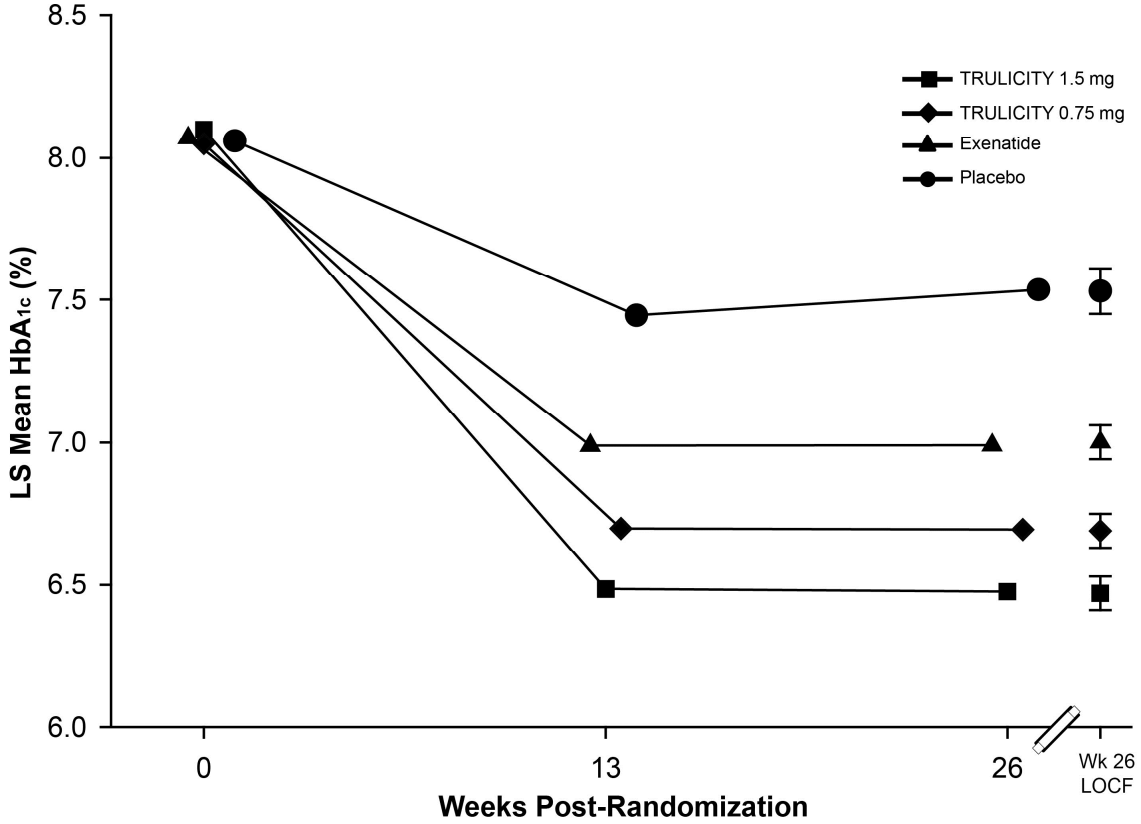
[‡‡] Multiplicity adjusted 1-sided p-value <0.001, for superiority of TRULICITY compared to placebo, assessed only for HbA1c.

[††] Multiplicity adjusted 1-sided p-value <0.001, for superiority of TRULICITY compared to exenatide, assessed only for HbA1c.

[‡] Subjects included in the analysis are a subset of the ITT population that had at least one post-baseline assessment. The primary analysis included 119, 269, 271 and 266 individuals randomized to placebo, TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg, and exenatide, respectively.

[**] p<0.001 TRULICITY compared to placebo, assessed only for HbA1c <7.0%.

[##] p<0.001 TRULICITY compared to exenatide, assessed only for HbA1c <7.0%.



Number of subjects with observed data

Placebo	141	108
TRULICITY 0.75 mg	280	251
TRULICITY 1.5 mg	279	259
Exenatide	276	242

Mean change from baseline adjusted for baseline HbA1c and country.

Figure 4: Adjusted Mean HbA1c Change at Each Time Point (ITT) and at Week 26 (ITT) - LOCF

Add-on to Metformin and Sulfonylurea

In this 78-week (52-week primary endpoint) open-label comparator study (double-blind with respect to TRULICITY dose assignment), 807 patients were randomized to TRULICITY 0.75 mg once weekly, TRULICITY 1.5 mg once weekly, or insulin glargine once daily, all as add-on to maximally tolerated doses of metformin and glimepiride. Randomization occurred after a 10-week lead-in period; during the initial 2 weeks of the lead-in period, patients were titrated to maximally tolerated doses of metformin and glimepiride. This was followed by a 6- to 8-week glycemic stabilization period prior to randomization.

Patients randomized to insulin glargine were started on a dose of 10 U once daily. Insulin glargine dose adjustments occurred twice weekly for the first 4 weeks of treatment based on self-measured fasting plasma glucose (FPG), followed by once weekly titration through Week 8 of study treatment, utilizing an algorithm that targeted a fasting plasma glucose of <100 mg/dL. Only 24% of patients were titrated to goal at the 52 week primary endpoint. The dose of glimepiride could be reduced or discontinued after randomization (at the discretion of the investigator) in the event of persistent hypoglycemia. The dose of glimepiride was reduced or discontinued in 28%, 32%, and 29% of patients randomized to TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg, and glargine.

Patients had a mean age of 57 years; mean duration of type 2 diabetes of 9 years; 51% were male; race: White, Black and Asian were 71%, 1% and 17%, respectively; and 0% of the study population were in the US.

Treatment with TRULICITY once weekly resulted in a reduction in HbA1c from baseline at 52 weeks when used in combination with metformin and sulfonylurea (Table 6). The difference in observed effect size between TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, and glargine in this trial excluded the pre-specified non-inferiority margin of 0.4%.

Table 6: Results at Week 52 of TRULICITY Compared to Insulin Glargine, Both as Add-on to Metformin and Sulfonylurea[a]

	52-Week Primary Time Point		
	TRULICITY 0.75 mg	**TRULICITY 1.5 mg**	**Insulin Glargine**
Intent-to-Treat (ITT) Population (N)[‡]	272	273	262
HbA1c (%) (Mean)[b]			
Baseline	8.1	8.2	8.1
Change from baseline (adjusted mean)	-0.8	-1.1	-0.6
Fasting Serum Glucose (mg/dL) (Mean)[b]			
Baseline	161	165	163
Change from baseline (adjusted mean)	-16	-27	-32
Difference from insulin glargine. Adjusted mean (95% CI)	16 (9, 23)	5 (-2, 12)	-
Body Weight (kg) (Mean)[b]			
Baseline (mean)	86.4	85.2	87.6
Change from baseline (adjusted mean)	-1.3	-1.9	1.4
Difference from insulin. Adjusted mean (95% CI)	-2.8 (-3.4, -2.2)	-3.3 (-3.9, -2.7)	-

Abbreviations: HbA1c = hemoglobin A1c.

[a] Intent-to-treat population. Last observation carried forward (LOCF) was used to impute missing data. Data post-onset of rescue therapy are treated as missing. At Week 52, primary efficacy was missing for 17%, 13% and 12% of individuals randomized to TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg and glargine, respectively.

[b] Least-squares (LS) mean adjusted for baseline value and other stratification factors.

[‡] Subjects included in the analysis are a subset of the ITT population that had at least one post-baseline assessment. The primary analysis included 267, 263 and 259 individuals randomized to TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg, and glargine, respectively.

Add-on to Prandial Insulin, with or without Metformin

In this 52-week (26-week primary endpoint) open-label comparator study (double-blind with respect to TRULICITY dose assignment), 884 patients on 1 or 2 insulin injections per day were enrolled. Randomization occurred after a 9-week lead-in period; during the initial 2 weeks of the lead-in period, patients continued their pre-study insulin regimen but could be initiated and/or up-titrated on metformin, based on investigator discretion; this was followed by a 7-week glycemic stabilization period prior to randomization.

At randomization, patients discontinued their pre-study insulin regimen and were randomized to TRULICITY 0.75 mg once weekly, TRULICITY 1.5 mg once weekly, or insulin glargine once daily, all in combination with prandial insulin lispro 3 times daily, with or without metformin. Insulin lispro was titrated in each arm based on preprandial and bedtime glucose, and insulin glargine was titrated to a fasting plasma glucose goal of <100 mg/dL. Only 36% of patients randomized to glargine were titrated to the fasting glucose goal at the 26 week primary timepoint.

Patients had a mean age of 59 years; mean duration of type 2 diabetes of 13 years; 54% were male; race: White, Black and Asian were 79%, 10% and 4%, respectively; and 33% of the study population were in the US.

Treatment with TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg once weekly resulted in a reduction in HbA1c from baseline. The difference in observed effect size between TRULICITY 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, and glargine in this trial excluded the pre-specified non-inferiority margin of 0.4%.

Table 7: Results at Week 26 of TRULICITY Compared to Insulin Glargine, Both in Combination with Insulin Lispro[a]

	26-Week Primary Time Point		
	TRULICITY 0.75 mg	**TRULICITY 1.5 mg**	**Insulin Glargine**
Intent-to-Treat (ITT) Population (N)[‡]	293	295	296
HbA1c (%) (Mean)[b]			
Baseline	8.4	8.5	8.5
Change from baseline (adjusted mean)	-1.6	-1.6	-1.4

Fasting Serum Glucose (mg/dL) (Mean) [b]			
Baseline	150	157	154
Change from baseline (adjusted mean)	4	-5	-28
Difference from insulin glargine. Adjusted mean (95% CI)	32 (24, 41)	24 (15, 32)	-
Body Weight (kg) (Mean) [b]			
Baseline (mean)	91.7	91.0	90.8
Change from baseline (adjusted mean)	0.2	-0.9	2.3
Difference from insulin glargine. Adjusted mean (95% CI)	-2.2 (-2.8, -1.5)	-3.2 (-3.8, -2.6)	-

[a] Intent-to-treat population. Last observation carried forward (LOCF) was used to impute missing data. Data post-onset of rescue therapy are treated as missing. At Week 26, primary efficacy was missing for 14%, 15%, and 14% of individuals randomized to TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg and glargine, respectively.

[b] Least-squares (LS) mean adjusted for baseline value and other stratification factors.

‡ Subjects included in the analysis are a subset of the ITT population that had at least one post-baseline assessment. The primary analysis included 275, 273 and 276 individuals randomized to TRULICITY 0.75 mg, TRULICITY 1.5 mg, and glargine, respectively.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

Each TRULICITY single-dose pen or prefilled syringe is packaged in a cardboard outer carton.

Carton of 4 Single-Dose Pens

- 0.75 mg/0.5 mL solution in a single-dose pen (NDC 0002-1433-80)
- 1.5 mg/0.5 mL solution in a single-dose pen (NDC 0002-1434-80)

Carton of 4 Prefilled Syringes

- 0.75 mg/0.5 mL solution in a single-dose prefilled syringe (NDC 0002-1431-80)
- 1.5 mg/0.5 mL solution in a single-dose prefilled syringe (NDC 0002-1432-80)

16.2 Storage and Handling

- Store TRULICITY in the refrigerator at 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Do not use TRULICITY beyond the expiration date.
- If needed, each single-dose pen or prefilled syringe can be kept at room temperature, not to exceed 86°F (30°C) for a total of 14 days.
- Do not freeze TRULICITY. Do not use TRULICITY if it has been frozen.
- TRULICITY must be protected from light. Storage of TRULICITY in the original carton is recommended until time of administration.
- Discard the TRULICITY single-dose pen or prefilled syringe after use in a puncture-resistant container.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved Medication Guide

- Inform patients that TRULICITY causes benign and malignant thyroid C-cell tumors in rats and that the human relevance of this finding has not been determined. Counsel patients to report symptoms of thyroid tumors (e.g., a lump in the neck, persistent hoarseness, dysphagia, or dyspnea) to their physician *[see Boxed Warning and Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Inform patients that persistent severe abdominal pain, that may radiate to the back and which may (or may not) be accompanied by vomiting, is the hallmark symptom of acute pancreatitis. Instruct patients to discontinue TRULICITY promptly, and to contact their physician, if persistent severe abdominal pain occurs *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- The risk of hypoglycemia may be increased when TRULICITY is used in combination with a medicine that can cause hypoglycemia, such as a sulfonylurea or insulin. Review and reinforce instructions for hypoglycemia management when initiating TRULICITY therapy, particularly when concomitantly administered with a sulfonylurea or insulin *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Patients treated with TRULICITY should be advised of the potential risk of dehydration due to gastrointestinal adverse reactions and take precautions to avoid fluid depletion, Inform patients treated with TRULICITY of the potential risk for worsening renal function and explain the associated signs and symptoms of renal impairment, as well as the possibility of dialysis as a medical intervention if renal failure occurs.

- Inform patients that serious hypersensitivity reactions have been reported during postmarketing use of GLP-1 receptor agonists. If symptoms of hypersensitivity reactions occur, patients must stop taking TRULICITY and seek medical advice promptly.
- Advise patients to inform their healthcare provider if they are pregnant or intend to become pregnant.
- Prior to initiation of TRULICITY, train patients on proper injection technique to ensure a full dose is delivered. Refer to the accompanying Instructions for Use for complete administration instructions with illustrations.
- Inform patients of the potential risks and benefits of TRULICITY and of alternative modes of therapy. Inform patients about the importance of adherence to dietary instructions, regular physical activity, periodic blood glucose monitoring and HbA1c testing, recognition and management of hypoglycemia and hyperglycemia, and assessment for diabetes complications. During periods of stress such as fever, trauma, infection, or surgery, medication requirements may change and advise patients to seek medical advice promptly.
- Each weekly dose of TRULICITY can be administered at any time of day, with or without food. The day of once weekly administration can be changed if necessary, as long as the last dose was administered 3 or more days before. If a dose is missed and there are at least 3 days (72 hours) until the next scheduled dose, it should be administered as soon as possible. Thereafter, patients can resume their usual once weekly dosing schedule. If a dose is missed and the next regularly scheduled dose is due in 1 or 2 days, the patient should not administer the missed dose and instead resume TRULICITY with the next regularly scheduled dose *[see Dosage and Administration (2)]*.
- Advise patients treated with TRULICITY of the potential risk of gastrointestinal side effects *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
- Instruct patients to read the Medication Guide and the Instructions for Use before starting TRULICITY therapy and review them each time the prescription is refilled. Instruct patients to inform their doctor or pharmacist if they develop any unusual symptom, or if any known symptom persists or worsens.
- Inform patients that response to all diabetic therapies should be monitored by periodic measurements of blood glucose and HbA1c levels, with a goal of decreasing these levels towards the normal range. HbA1c is especially useful for evaluating long-term glycemic control.

Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46285, USA

US License Number 1891

Copyright © 2014, 2015, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

TRU-0003-USPI-20150309

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Trulicity 0.75 mg solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled pen contains 0.75 mg of dulaglutide* in 0.5 ml solution.

*Produced in CHO cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).
Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Trulicity is indicated in adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as:

Monotherapy
When diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom the use of metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications.

Add-on therapy
In combination with other glucose-lowering medicinal products including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see section 5.1 for data with respect to different combinations).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Monotherapy
The recommended dose is 0.75 mg once weekly.

Add-on therapy
The recommended dose is 1.5 mg once weekly.
For potentially vulnerable populations, such as patients ≥ 75 years, 0.75 mg once weekly can be considered as a starting dose.

When Trulicity is added to existing metformin and/or pioglitazone therapy, the current dose of metformin and/or pioglitazone can be continued. When it is added to existing therapy of a sulphonylurea or prandial insulin, a reduction in the dose of sulphonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.4 and 4.8).

The use of Trulicity does not require blood glucose self-monitoring. Self-monitoring may be necessary to adjust the dose of sulphonylurea or prandial insulin.

Elderly patients (> 65 years old)
No dose adjustment is required based on age (see section 5.2). However, the therapeutic experience in patients ≥ 75 years is very limited (see section 5.1), and in these patients 0.75 mg once weekly can be considered as a starting dose.

Patients with renal impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment.
There is very limited experience in patients with severe renal impairment (eGFR [by CKD-EPI] < 30 ml/min/1.73 m^2) or end stage renal disease, therefore Trulicity is not recommended in this population (see section 5.2).

Patients with hepatic impairment
No dosage adjustment is required in patients with hepatic impairment.

Paediatric population
The safety and efficacy of dulaglutide in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Trulicity is to be injected subcutaneously in the abdomen, thigh or upper arm. It should not be administered intravenously or intramuscularly.

The dose can be administered at any time of day, with or without meals.

If a dose is missed, it should be administered as soon as possible if there are at least 3 days (72 hours) until the next scheduled dose. If less than 3 days (72 hours) remain before the next scheduled dose, the missed dose should be skipped and the next dose should be administered on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once weekly dosing schedule.

The day of weekly administration can be changed if necessary, as long as the last dose was administered 3 or more days (72 hours) before.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Dulaglutide should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Use of GLP-1 receptor agonists may be associated with gastrointestinal adverse reactions. This should be considered when treating patients with impaired renal function since these events, i.e. nausea, vomiting, and/or diarrhoea, may cause dehydration which could cause a deterioration of renal function. Dulaglutide has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including severe gastroparesis, and is therefore not recommended in these patients.

Acute pancreatitis
Use of GLP-1 receptor agonists has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. In clinical trials, acute pancreatitis has been reported in association with dulaglutide (see section 4.8).

Patients should be informed of the characteristic symptoms of acute pancreatitis. If pancreatitis is suspected, dulaglutide should be discontinued. If pancreatitis is confirmed, dulaglutide should not be

restarted. In the absence of other signs and symptoms of acute pancreatitis, elevations in pancreatic enzymes alone are not predictive of acute pancreatitis (see section 4.8).

Hypoglycaemia
Patients receiving dulaglutide in combination with sulphonylurea or insulin may have an increased risk of hypoglycaemia. The risk of hypoglycaemia may be lowered by a reduction in the dose of sulphonylurea or insulin (see sections 4.2 and 4.8).

Populations not studied
There is limited experience in patients with congestive heart failure.

Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 1.5 mg dose, i.e. essentially 'sodium- free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Dulaglutide delays gastric emptying and has the potential to impact the rate of absorption of concomitantly administered oral medicinal products. Dulaglutide should be used with caution in patients receiving oral medicinal products that require rapid gastrointestinal absorption.. For some prolonged release formulations, an increased release due to an extended gastric residence time may slightly increase drug exposure.

Paracetamol
Following a first dose of 1 and 3 mg dulaglutide, paracetamol C_{max} was reduced by 36 % and 50 %, respectively, and the median t_{max} occurred later (3 and 4 hours, respectively). After coadministration with up to 3 mg of dulaglutide at steady state, there were no statistically significant differences on $AUC_{(0-12)}$, C_{max} or t_{max} of paracetamol. No dose adjustment of paracetamol is necessary when administered with dulaglutide.

Atorvastatin
Coadministration of dulaglutide with atorvastatin decreased C_{max} and $AUC_{(0-\infty)}$ up to 70 % and 21 %, respectively, for atorvastatin and its major metabolite *o*-hydroxyatorvastatin. The mean $t_{1/2}$ of atorvastatin and *o*-hydroxyatorvastatin were increased by 17 % and 41 %, respectively, following dulaglutide administration. These observations are not clinically relevant. No dose adjustment of atorvastatin is necessary when administered with dulaglutide.

Digoxin
After coadministration of steady state digoxin with 2 consecutive doses of dulaglutide, overall exposure (AUC_{τ}) and t_{max} of digoxin were unchanged; and C_{max} decreased by up to 22 %. This change is not expected to have clinical consequences. No dose adjustment is required for digoxin when administered with dulaglutide.

Anti-hypertensives
Coadministration of multiple dulaglutide doses with steady state lisinopril caused no clinically relevant changes in the AUC or C_{max} of lisinopril. Statistically significant delays in lisinopril t_{max} of approximately 1 hour were observed on Days 3 and 24 of the study. When a single dose of dulaglutide and metoprolol were coadministered, the AUC and C_{max} of metoprolol increased by19 % and 32 %, respectively. While metoprolol t_{max} was delayed by 1 hour, this change was not statistically significant. These changes were not clinically relevant; therefore no dose adjustment of lisinopril or metoprolol is necessary when administered with dulaglutide.

Warfarin
Following dulaglutide coadministration, S- and R-warfarin exposure and R-warfarin C_{max} were unaffected, and S-warfarin C_{max} decreased by 22 %. AUC_{INR} increased by 2 %, which is unlikely to be clinically significant, and there was no effect on maximum international normalised ratio response (INR_{max}). The time of international normalised ratio response ($tINR_{max}$) was delayed by 6 hours,

consistent with delays in t_{max} of approximately 4 and 6 hours for S- and R-warfarin, respectively. These changes are not clinically relevant. No dose adjustment for warfarin is necessary when given together with dulaglutide.

Oral contraceptives
Coadministration of dulaglutide with an oral contraceptive (norgestimate 0.18 mg/ethinyl estradiol 0.025 mg) did not affect the overall exposure to norelgestromin and ethinyl estradiol. Statistically significant reductions in C_{max} of 26 % and 13 % and delays in t_{max} of 2 and 0.30 hours were observed for norelgestromin and ethinyl estradiol, respectively. These observations are not clinically relevant. No dose adjustment for oral contraceptives is required when given together with dulaglutide.

Metformin
Following coadministration of multiple dose dulaglutide with steady state metformin (immediate release formula [IR]), metformin AUC_{τ} increased up to 15 % and C_{max} decreased up to 12 %, respectively, with no changes in t_{max}. These changes are consistent with the gastric emptying delay of dulaglutide and within the pharmacokinetic variability of metformin and thus are not clinically relevant. No dose adjustment for metformin IR is recommended when given with dulaglutide.

Sitagliptin
Sitagliptin exposure was unaffected when coadministered with a single dose of dulaglutide. Following coadministration with 2 consecutive doses of dulaglutide, sitagliptin $AUC_{(0-\tau)}$ and C_{max} decreased by approximately 7.4 % and 23.1 %, respectively. Sitagliptin t_{max} increased approximately 0.5 hours following coadministration with dulaglutide compared to sitagliptin alone.

Sitagliptin can produce up to 80 % inhibition of DPP-4 over a 24-hour period. Dulaglutide coadministration with sitagliptin increased dulaglutide exposure and C_{max} by approximately 38 % and 27 %, respectively, and median t_{max} increased approximately 24 hours. Therefore, dulaglutide does have a high degree of protection against DPP-4 inactivation (see section 5.1). The increased exposure may enhance the effects of dulaglutide on blood glucose levels.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no or limited amount of data from the use of dulaglutide in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Therefore, the use of dulaglutide is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding
It is unknown whether dulaglutide is excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded. Dulaglutide should not be used during breast-feeding.

Fertility
The effect of dulaglutide on fertility in humans is unknown. In the rat, there was no direct effect on mating or fertility following treatment with dulaglutide (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Trulicity has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. When it is used in combination with a sulphonylurea or prandial insulin, patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

In the phase II and phase III studies conducted, 4,006 patients were exposed to dulaglutide alone or in combination with other glucose lowering medicinal products. The most frequently reported adverse reactions in clinical trials were gastrointestinal, including nausea, vomiting and diarrhoea. In general these reactions were mild or moderate in severity and transient in nature.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified based on evaluation of the full duration of the phase II and phase III clinical studies and are listed in Table 1 as MedDRA preferred term by system organ class and in order of decreasing incidence (very common: ≥ 1/10; common: ≥ 1/100 to < 1/10; uncommon: ≥ 1/1,000 to < 1/100; rare: ≥ 1/10,000 to < 1/1,000; very rare: < 1/10,000 and not known: cannot be estimated from available data). Within each incidence grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing frequency.

Table 1: The frequency of adverse reactions of dulaglutide

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia* (when used in combination with prandial insulin, metformin† or metformin plus glimepiride)	Hypoglycaemia* (when used as monotherapy or in combination with metformin plus pioglitazone)		
Gastrointestinal disorders	Nausea, diarrhoea, vomiting†, abdominal pain†	Decreased appetite, dyspepsia, constipation, flatulence, abdominal distention, gastroesophageal reflux disease, eructation		Acute pancreatitis
General disorders and administration site conditions		Fatigue	Injection site reactions	
Investigations		Sinus tachycardia, first degree atrioventricular block (AVB)		

* Documented, symptomatic hypoglycaemia and blood glucose ≤ to 3.9 mmol/L

† Dulaglutide 1.5 mg dose only. For dulaglutide 0.75 mg, adverse reaction met frequency for next lower incidence grouping.

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia

When dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg were used as monotherapy or in combination with metformin alone or metformin and pioglitazone, the incidences of documented symptomatic hypoglycaemia were 5.9% to 10.9% and the rates were 0.14 to 0.62 events/patient/year, and no episodes of severe hypoglycaemia were reported.

The incidences of documented symptomatic hypoglycaemia when dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, were used in combination with a sulphonylurea (plus metformin) were 39.0% and 40.3% and the rates were 1.67 and 1.67 events/patient/year. The severe hypoglycaemia event incidences were 0% and 0.7%, and rates were 0.00 and 0.01 events/patient/year.

The incidences when dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, were used in combination with prandial insulin were 85.3% and 80.0% and rates were 35.66 and 31.06 events/patient/year. The severe hypoglycaemia event incidences were 2.4% and 3.4%, and rates were 0.05 and 0.06 events/patient/year.

Gastrointestinal adverse reactions
Cumulative reporting of gastrointestinal events up to 104 weeks with dulaglutide 0.75mg and 1.5 mg, respectively, included nausea (12.9% and 21.2 %), diarrhoea (10.7% and 13.7 %) and vomiting (6.9% and 11.5 %). These were typically mild or moderate in severity and were reported to peak during the first 2 weeks of treatment and rapidly declined over the next 4 weeks, after which the rate remained relatively constant.

In clinical pharmacology studies conducted in patients with type 2 diabetes mellitus up to 6 weeks, the majority of gastrointestinal events were reported during the first 2-3 days after the initial dose and declined with subsequent doses.

Acute pancreatitis
The incidence of acute pancreatitis in Phase II and III clinical studies was 0.07% for dulaglutide compared to 0.14% for placebo and 0.19% for comparators with or without additional background antidiabetic therapy.

Pancreatic enzymes
Dulaglutide is associated with mean increases from baseline in pancreatic enzymes (lipase and/or pancreatic amylase) of 11 % to 21 % (see section 4.4). In the absence of other signs and symptoms of acute pancreatitis, elevations in pancreatic enzymes alone are not predictive of acute pancreatitis.

Heart rate increase
Small mean increases in heart rate of 2 to 4 beats per minute (bpm) and a 1.3% and 1.4 % incidence of sinus tachycardia, with a concomitant increase from baseline ≥ 15 bpm, were observed with dulaglutide 0.75mg and 1.5 mg, respectively.

First degree AV block/PR interval prolongation
Small mean increases from baseline in PR interval of 2 to 3 msec and a 1.5% and 2.4 % incidence of first-degree AV block were observed with dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg, respectively.

Immunogenicity
In clinical studies, treatment with dulaglutide was associated with a 1.6 % incidence of treatment emergent dulaglutide anti-drug antibodies, indicating that the structural modifications in the GLP-1 and modified IgG4 parts of the dulaglutide molecule, together with high homology with native GLP-1 and native IgG4, minimise the risk of immune response against dulaglutide. Patients with dulaglutide anti-drug antibodies generally had low titres, and although the number of patients developing dulaglutide anti-drug antibodies was low, examination of the phase III data revealed no clear impact of dulaglutide anti-drug antibodies on changes in HbA1c.

Hypersensitivity
In the phase II and phase III clinical studies, systemic hypersensitivity events (e.g., urticaria, edema) were reported in 0.5 % of patients receiving dulaglutide. None of the patients with systemic hypersensitivity developed dulaglutide anti-drug antibodies.

Injection site reactions
Injection site adverse events were reported in 1.9 % of patients receiving dulaglutide. Potentially immune-mediated injection site adverse events (e.g., rash, erythema) were reported in 0.7 % of patients and were usually mild.

Discontinuation due to an adverse event
In studies of 26 weeks duration, the incidence of discontinuation due to adverse events was 2.6% (0.75 mg) and 6.1% (1.5 mg) for dulaglutide versus 3.7 % for placebo. Through the full study duration (up to 104 weeks), the incidence of discontinuation due to adverse events was 5.1% (0.75 mg) and 8.4 % (1.5 mg) for dulaglutide. The most frequent adverse reactions leading to discontinuation for 0.75 mg and 1.5 mg dulaglutide, respectively, were nausea (1.0%, 1.9 %), diarrhoea (0.5%, 0.6 %), and vomiting (0.4%, 0.6 %), and were generally reported within the first 4-6 weeks.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Effects of overdose with dulaglutide in clinical studies have included gastrointestinal disorders and hypoglycaemia. In the event of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: {not yet assigned}, ATC code: {not yet assigned}.

Mechanism of action
Dulaglutide is a long-acting glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist. The molecule consists of 2 identical disulfide-linked chains, each containing a modified human GLP-1 analogue sequence covalently linked to a modified human immunoglobulin G4 (IgG4) heavy chain fragment (Fc) by a small peptide linker. The GLP-1 analog portion of dulaglutide is approximately 90 % homologous to native human GLP-1 (7-37). Native GLP-1 has a half-life of 1.5-2 minutes due to degradation by DPP-4 and renal clearance. In contrast to native GLP-1, dulaglutide is resistant to degradation by DPP-4, and has a large size that slows absorption and reduces renal clearance. These engineering features result in a soluble formulation and a prolonged half-life of 4.7 days, which makes it suitable for once-weekly subcutaneous administration. In addition, the dulaglutide molecule was engineered to prevent the Fcγ receptor-dependent immune response and to reduce its immunogenic potential.

Dulaglutide exhibits several antihyperglycaemic actions of GLP-1. In the presence of elevated glucose concentrations, dulaglutide increases intracellular cyclic AMP (cAMP) in pancreatic beta cells leading to insulin release. Dulaglutide suppresses glucagon secretion which is known to be inappropriately elevated in patients with type 2 diabetes. Lower glucagon concentrations lead to decreased hepatic glucose output. Dulaglutide also slows gastric emptying.

Pharmacodynamic effects
Dulaglutide improves glycaemic control through the sustained effects of lowering fasting, pre-meal and postprandial glucose concentrations in patients with type 2 diabetes starting after the first dulaglutide administration and is sustained throughout the once weekly dosing interval.

A pharmacodynamic study with dulaglutide demonstrated, in patients with type 2 diabetes, a restoration of first phase insulin secretion to a level that exceeded levels observed in healthy subjects

on placebo, and improved second phase insulin secretion in response to an intravenous bolus of glucose. In the same study, a single 1.5 mg dose of dulaglutide appeared to increase maximal insulin secretion from the β-cells, and to enhance β-cell function in subjects with type 2 diabetes mellitus as compared with placebo.

Consistent with the pharmacokinetic profile, dulaglutide has a pharmacodynamic profile suitable for once weekly administration (see section 5.2).

Clinical efficacy and safety

Glycaemic control
The safety and efficacy of dulaglutide was evaluated in six randomised, controlled, phase III trials involving 5,171 patients with type 2 diabetes. Of these, 958 were ≥ 65 years of which 93 were ≥ 75 years. These studies included 3,136 dulaglutide-treated patients, of whom 1,719 were treated with Trulicity 1.5 mg weekly and 1,417 were treated with Trulicity 0.75 mg weekly. In all studies, dulaglutide produced clinically significant improvements in glycaemic control as measured by glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c).

Monotherapy
Dulaglutide was studied in a 52 week active controlled monotherapy study in comparison to metformin. Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg were superior to metformin (1500-2000 mg/day) in the reduction in HbA1c and a significantly greater proportion of patients reached an HbA1c target of < 7.0 % and ≤ 6.5 % with Trulicity 1.5 mg and Trulicity 0.75 mg compared to metformin at 26 weeks.

Table 2: Results of a 52 week active controlled monotherapy study with two doses of dulaglutide in comparison to metformin

	Baseline HbA1c (%)	**Mean change in HbA1c (%)**	**Patients at target HbA1c <7.0% (%)**	**Patients at target HbA1c ≤6.5% (%)**	**Change in FBG (mmol/L)**	**Change in body weight (kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=269)	7.63	-0.78††	61.5#	46.0##	-1.61	-2.29
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=270)	7.58	-0.71††	62.6#	40.0#	-1.46	-1.36#
Metformin 1500-2000 mg/day (n=268)	7.60	-0.56	53.6	29.8	-1.34	-2.22
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=269)	7.63	-0.70††	60.0#	42.3##	-1.56#	-1.93
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=270)	7.58	-0.55†	53.2	34.7	-1.00	-1.09#
Metformin 1500-2000 mg/day (n=268)	7.60	-0.51	48.3	28.3	-1.15	-2.20

† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for noninferiority; †† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to metformin, assessed for HbA1c only
# $p < 0.05$, ## $p < 0.001$ dulaglutide treatment group compared to metformin

The rate of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and metformin were 0.62, 0.15, and 0.09 episodes/patient/year, respectively. No cases of severe hypoglycaemia were observed.

Combination therapy with metformin
The safety and efficacy of dulaglutide was investigated in a placebo and active controlled (sitagliptin 100 mg daily) study of 104 weeks duration, all in combination with metformin. Treatment with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg resulted in a superior reduction in HbA1c compared to sitagliptin at

52 weeks, accompanied by a significantly greater proportion of patients achieving HbA1c targets of < 7.0 % and ≤ 6.5 %. These effects were sustained to the end of the study (104 weeks).

Table 3: Results of a 104 week placebo and active controlled study with two doses of dulaglutide in comparison to sitagliptin

	Baseline HbA1c	**Mean change in HbA1c**	**Patients at target HbA1c**		**Change in FBG**	**Change in body weight**
	(%)	**(%)**	**<7.0 %(%)**	**≤6.5 %(%)**	**(mmol/L)**	**(kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=304)	8.12	-1.22[‡‡,##]	60.9**[,##]	46.7**[,##]	-2.38**[,##]	-3.18**[,##]
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=302)	8.19	-1.01[‡‡,##]	55.2**[,##]	31.0**[,##]	-1.97**[,##]	-2.63**[,##]
Placebo (n= 177)	8.10	0.03	21.0	12.5	-0.49	-1.47
Sitagliptin 100 mg once daily (n=315)	8.09	-0.61	37.8	21.8	-0.97	-1.46
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=304)	8.12	-1.10[††]	57.6[##]	41.7[##]	-2.38[##]	-3.03[##]
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=302)	8.19	-0.87[††]	48.8[##]	29.0[##]	-1.63[##]	-2.60[##]
Sitagliptin 100 mg once daily (n=315)	8.09	-0.39	33.0	19.2	-0.90	-1.53
104 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=304)	8.12	-0.99[††]	54.3[##]	39.1[##]	-1.99[##]	-2.88[##]
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=302)	8.19	-0.71[††]	44.8[##]	24.2[##]	-1.39[##]	-2.39
Sitagliptin 100 mg once daily (n=315)	8.09	-0.32	31.1	14.1	-0.47	-1.75

†† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide compared to sitagliptin, assessed only for HbA1c at 52 and 104 weeks

‡‡ multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.001 for superiority of dulaglutide compared to placebo, assessed for HbA1c only

** p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to placebo

p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to sitagliptin

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and sitagliptin were 0.19, 0.18, and 0.17 episodes/patient/year, respectively. No cases of severe hypoglycaemia with dulaglutide were observed.

The safety and efficacy of dulaglutide was also investigated in an active controlled study (liraglutide 1.8 mg daily) of 26 weeks duration, both in combination with metformin. Treatment with Trulicity 1.5 mg resulted in similar lowering of HbA1c and patients achieving HbA1c targets of < 7.0 % and ≤ 6.5 % compared to liraglutide.

Table 4: Results of a 26 week active controlled study of one dose of dulaglutide in comparison to liraglutide

	Baseline HbA1c (%)	Mean change in HbA1c (%)	Patients at target HbA1c <7.0 %(%)	Patients at target HbA1c ≤6.5 %(%)	Change in FBG (mmol/L)	Change in body weight (kg)
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=299)	8.06	-1.42[‡]	68.3	54.6	-1.93	-2.90[#]
Liraglutide[+] 1.8 mg daily (n=300)	8.05	-1.36	67.9	50.9	-1.90	-3.61

[‡] 1-sided p-value p < 0.001, for noninferiority of dulaglutide compared to liraglutide, assessed only for HbA1c.
[#] p < 0.05 dulaglutide treatment group compared to liraglutide.
[+] Patients randomised to liraglutide were initiated at a dose of 0.6 mg/day. After Week 1, patients were up-titrated to 1.2 mg/day and then at Week 2 to 1.8 mg/day.

The rate of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg was 0.12 episodes/patient/year and with liraglutide was 0.29 episodes/patient/year. No cases of severe hypoglycaemia were observed

Combination therapy with metformin and sulphonylurea
In an active controlled study of 78 weeks duration, dulaglutide was compared to insulin glargine, both on a background of metformin and a sulphonylurea. At 52 weeks, Trulicity 1.5 mg demonstrated superior lowering in HbA1c to insulin glargine which was maintained at 78 weeks; whereas lowering in HbA1c with Trulicity 0.75 mg was non-inferior to insulin glargine. With Trulicity 1.5 mg a significantly higher percentage of patients reached a target HbA1c of < 7.0 % or ≤ 6.5 % at 52 and 78 weeks compared to insulin glargine.

Table 5: Results of a 78 week active controlled study with two doses of dulaglutide in comparison to insulin glargine

	Baseline HbA1c (%)	Mean change in HbA1c (%)	Patients at target HbA1c <7.0% (%)	Patients at target HbA1c ≤6.5% (%)	Change in FBG (mmol/L)	Change in body weight (kg)
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=273)	8.18	-1.08[††]	53.2[##]	27.0[##]	-1.50	-1.87[##]
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=272)	8.13	-0.76[†]	37.1	22.5[#]	-0.87[##]	-1.33[##]
Insulin glargine[+] once daily (n=262)	8.10	-0.63	30.9	13.5	-1.76	1.44
78 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=273)	8.18	-0.90[††]	49.0[##]	28.1[##]	-1.10[#]	-1.96[##]
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=272)	8.13	-0.62†	34.1	22.1	-0.58[##]	-1.54[##]
Insulin glargine[+] once daily (n=262)	8.10	-0.59	30.5	16.6	-1.58	1.28

† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for noninferiority; †† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to insulin glargine, assessed for HbA1c only
[#] p < 0.05, [##] p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to insulin glargine
[+] Insulin glargine doses were adjusted utilising an algorithm with a fasting plasma glucose target of < 5.6 mmol/L

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and insulin glargine were 1.67, 1.67, and 3.02 episodes/patient/year, respectively. Two cases of severe hypoglycaemia were observed with Trulicity 1.5mg and two cases of severe hypoglycaemia were observed with insulin glargine.

Combination therapy with metformin and pioglitazone
In a placebo and active (exenatide twice daily) controlled study, both in combination with metformin and pioglitazone, Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg demonstrated superiority for HbA1c reduction in comparison to placebo and exenatide,, accompanied by a significantly a greater percentage of patients achieving HbA1c targets of < 7.0 % or ≤ 6.5 %

Table 6: Results of a 52 week active controlled study with two doses of dulagltuide in comparison to exenatide

	Baseline HbA1c	**Mean change in HbA1c**	**Patients at target HbA1c**		**Change in FBG**	**Change in body weight**
	(%)	**(%)**	**<7.0% (%)**	**≤6.5% (%)**	**(mmol/L)**	**(kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=279)	8.10	-1.51‡‡,††	78.2**,##	62.7**,##	-2.36**,##	-1.30**
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=280)	8.05	-1.30‡‡/††	65.8**/##	53.2**/##	-1.90**/##	0.20 */##
Placebo (n=141)	8.06	-0.46	42.9	24.4	-0.26	1.24
Exenatide+ 10 mcg twice daily (n=276)	8.07	-0.99	52.3	38.0	-1.35	-1.07
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=279)	8.10	-1.36††	70.8##	57.2##	-2.04##	-1.10
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=280)	8.05	-1.07††	59.1#	48.3##	-1.58#	0.44#
Exenatide+ 10 mcg twice daily (n=276)	8.07	-0.80	49.2	34.6	-1.03	-0.80

†† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to exenatide, assessed for HbA1c only
‡‡ multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.001 for superiority of dulaglutide compared to placebo, assessed for HbA1c only
* p < 0.05, **p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to placebo
\# p < 0.05, ##p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to exenatide
\+ Exenatide dose was 5 mcg twice daily for first 4 weeks and 10 mcg twice daily thereafter

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and exenatide twice daily were 0.19, 0.14, and 0.75 episodes/patient/year, respectively. No cases of severe hypoglycaemia were observed for dulaglutide and two cases of severe hypoglycaemia were observed with exenatide twice daily.

Combination therapy with prandial insulin with or without metformin
In this study, patients on 1 or 2 insulin injections per day prior to study entry, discontinued their prestudy insulin regimen and were randomised to dulaglutide once weekly or insulin glargine once daily, both in combination with prandial insulin lispro three times daily, with or without metformin. At 26 weeks, both Trulicity 1.5 mg and 0.75mg were superior to insulin glargine in lowering of HbA1c and this effect was sustained at 52 weeks. . A greater percentage of patients achieved HbA1c targets of < 7.0 % or ≤ 6.5 % at 26 weeks and < 7.0 % at 52 weeks than with insulin glargine.

Table 7: Results of a 52 week active controlled study with two doses of dulaglutide in comparison to insulin glargine

	Baseline HbA1c	**Mean change in HbA1c**	**Patients at target HbA1c**		**Change in FBG**	**Change in body weight**
	(%)	**(%)**	**<7.0% (%)**	**≤6.5% (%)**	**(mmol/L)**	**(kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=295)	8.46	-1.64††	67.6#	48.0#	-0.27##	-0.87##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=293)	8.40	-1.59††	69.0#	43.0	0.22##	0.18##
Insulin glargine+ once daily (n=296)	8.53	-1.41	56.8	37.5	-1.58	2.33
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=295)	8.46	-1.48††	58.5#	36.7	0.08##	-0.35##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=293)	8.40	-1.42††	56.3	34.7	0.41##	0.86##
Insulin glargine+ once daily (n=296)	8.53	-1.23	49.3	30.4	-1.01	2.89

†† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to insulin glargine, assessed for HbA1c only

# $p < 0.05$, ## $p < 0.001$ dulaglutide treatment group compared to insulin glargine

+ Insulin glargine doses were adjusted utilizing an algorithm with a fasting plasma glucose target of < 5.6 mmol/L

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and insulin glargine were 31.06, 35.66, and 40.95 episodes/patient/year, respectively. Ten patients reported severe hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg, seven with Trulicity 0.75 mg, and fifteen with insulin glargine.

Fasting blood glucose
Treatment with dulaglutide resulted in significant reductions from baseline in fasting blood glucose. The majority of the effect on fasting blood glucose concentrations occurred by 2 weeks. The improvement in fasting glucose was sustained through the longest study duration of 104 weeks.

Postprandial glucose
Treatment with dulaglutide resulted in significant reductions in mean post prandial glucose from baseline (changes from baseline to primary time point -1.95 mmol/L to -4.23 mmol/L).

Beta-cell function
Clinical studies with dulaglutide have indicated enhanced beta-cell function as measured by homeostasis model assessment (HOMA2-%B). The durability of effect on beta-cell function was maintained through the longest study duration of 104 weeks.

Body weight
Trulicity 1.5 mg was associated with sustained weight reduction over the duration of studies (from baseline to final time point -0.35 kg to -2.90 kg). Changes in body weight with Trulicity 0.75 mg ranged from 0.86 kg to -2.63 kg. Reduction in body weight was observed in patients treated with dulaglutide irrespective of nausea, though the reduction was numerically larger in the group with nausea.

Patient reported outcomes
Dulaglutide significantly improved total treatment satisfaction compared to exenatide twice daily. In addition, there was significantly lower perceived frequency of hyperglycaemia and hypoglycaemia compared to exenatide twice daily.

Blood pressure
The effect of dulaglutide on blood pressure as assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring was evaluated in a study of 755 patients with type 2 diabetes. Treatment with dulglutide provided reductions in systolic blood pressure (SBP) (-2.8 mmHg difference compared to placebo) at 16 weeks. There was no difference in diastolic blood pressure (DBP). Similar results for SBP and DBP were demonstrated at the final 26 week time point of the study.

Cardiovascular Evaluation
In a meta-analysis of phase II and III studies, a total of 51 patients (dulaglutide: 26 [N = 3,885]; all comparators: 25 [N = 2,125]) experienced at least one cardiovascular (CV) event (death due to CV causes, nonfatal MI, nonfatal stroke, or hospitalisation for unstable angina). The results showed that there was no increase in CV risk with dulaglutide compared with control therapies (HR: 0.57; CI: [0.30, 1.10**]**).

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with dulaglutide in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Following subcutaneous administration to patients with type 2 diabetes, dulaglutide reaches peak plasma concentrations in 48 hours. The mean peak (C_{max}) and total (AUC) exposures were approximately 114 ng/ml and 14,000 ngh/ml, respectively, after multiple subcutaneous 1.5 mg doses of dulaglutide in patients with type 2 diabetes. Steady-state plasma concentrations were achieved between 2 to 4 weeks of once-weekly administration of dulaglutide (1.5 mg). Exposures after subcutaneous administration of single dulaglutide (1.5 mg) doses in the abdomen, thigh, or upper arm were comparable. The mean absolute bioavailability of dulaglutide following single-dose subcutaneous administration of single 1.5 mg and 0.75 mg doses was 47 % and 65%, respectively.

Distribution
The mean volume of distribution after subcutaneous administration of dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg at steady state in patients with type 2 diabetes mellitus were approximately 19.2 L and 17.4 L.

Biotransformation
Dulaglutide is presumed to be degraded into its component amino acids by general protein catabolism pathways.

Elimination
The mean apparent clearance of dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg at steady state was 0.073 L/h and 0.107 L/h with an elimination half-life of 4.5 and 4.7 days, respectively.

Special populations

Elderly patients (> 65 years old)
Age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of dulaglutide.

Gender and race
Gender and race had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of dulaglutide.

Body weight or body mass index
Pharmacokinetic analyses have demonstrated a statistically significant inverse relationship between body weight or body mass index (BMI) and dulaglutide exposure, although there was no clinically relevant impact of weight or BMI on glycaemic control.

Patients with renal impairment
The pharmacokinetics of dulaglutide were evaluated in a clinical pharmacology study and were generally similar between healthy subjects and patients with mild to severe renal impairment (CrCl < 30 ml/min), including end stage renal disease (requiring dialysis). In clinical studies, the dulaglutide safety profile in patients with moderate renal impairment was similar to the overall T2DM population. These studies did not include patients with severe renal impairment or end stage renal disease.

Patients with hepatic impairment
The pharmacokinetics of dulaglutide were evaluated in a clinical pharmacology study, where subjects with hepatic impairment had statistically significant decreases in dulaglutide exposure of up to 30 % to 33 % for mean C_{max} and AUC, respectively, compared to healthy controls. There was a general increase in t_{max} of dulaglutide with increased hepatic impairment. However, no trend in dulaglutide exposure was observed relative to the degree of hepatic impairment. These effects were not considered to be clinically relevant.

Paediatric population
Studies characterising the pharmacokinetics of dulaglutide in paediatric patients have not been performed.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of safety pharmacology or repeat-dose toxicity.

In a 6-month carcinogenicity study in transgenic mice, there was no tumorigenic response. In a 2-year carcinogenicity study in rats, at ≥ 7 times the human clinical exposure following 1.5 mg dulaglutide per week, dulaglutide caused statistically significant, dose-related increases in the incidence of thyroid C-cell tumours (adenomas and carcinomas combined). The clinical relevance of these findings is currently unknown.

During the fertility studies, a reduction in the number of corpora lutea and prolonged oestrous cycle were observed at dose levels that were associated with decreased food intake and body weight gain in maternal animals; however, no effects on indices of fertility and conception or embryonic development were observed. In reproductive toxicology studies, skeletal effects and a reduction in foetal growth were observed in the rat and rabbit at exposures of dulaglutide 11- to 44-fold higher than those proposed clinically, but no foetal malformations were observed. Treatment of rats throughout pregnancy and lactation produced memory deficits in female offspring at exposures that were 16-fold higher than those proposed clinically.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Citric acid, anhydrous
Mannitol
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2ºC – 8ºC).
Do not freeze.
Store in original package in order to protect from light.

In use:
Trulicity may be stored unrefrigerated for up to 14 days at a temperature not above 30ºC.

6.5 Nature and contents of container

Glass syringe (type I) encased in a disposable pen.
Each pre-filled pen contains 0.5 ml of solution.
Packs of 2 and 4 pre-filled pens and multipack of 12 (3 packs of 4) pre-filled pens. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for use
The pre-filled pen is for single-use only.
The instructions for using the pen, included with the package leaflet, must be followed carefully.
Trulicity should not be used if particles appear or if the solution is cloudy and/or coloured.
Trulicity that has been frozen must not be used.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/14/956/001
EU/1/14/956/002
EU/1/14/956/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Trulicity 1.5 mg solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled pen contains 1.5 mg of dulaglutide* in 0.5 ml solution.

*Produced in CHO cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).
Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Trulicity is indicated in adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as:

Monotherapy
When diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom the use of metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications.

Add-on therapy
In combination with other glucose-lowering medicinal products including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see section 5.1 for data with respect to different combinations).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Monotherapy
The recommended dose is 0.75 mg once weekly.

Add-on therapy
The recommended dose is 1.5 mg once weekly.
For potentially vulnerable populations, such as patients ≥ 75 years, 0.75 mg once weekly can be considered as a starting dose.

When Trulicity is added to existing metformin and/or pioglitazone therapy, the current dose of metformin and/or pioglitazone can be continued. When it is added to existing therapy of a sulphonylurea or prandial insulin, a reduction in the dose of sulphonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.4 and 4.8).

The use of Trulicity does not require blood glucose self-monitoring. Self-monitoring may be necessary to adjust the dose of sulphonylurea or prandial insulin.

Elderly patients (> 65 years old)
No dose adjustment is required based on age (see section 5.2). However, the therapeutic experience in patients ≥ 75 years is very limited (see section 5.1), and in these patients 0.75 mg once weekly can be considered as a starting dose.

Patients with renal impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment.
There is very limited experience in patients with severe renal impairment (eGFR [by CKD-EPI] < 30 ml/min/1.73 m^2) or end stage renal disease, therefore Trulicity is not recommended in this population (see section 5.2).

Patients with hepatic impairment
No dosage adjustment is required in patients with hepatic impairment.

Paediatric population
The safety and efficacy of dulaglutide in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Trulicity is to be injected subcutaneously in the abdomen, thigh or upper arm. It should not be administered intravenously or intramuscularly.

The dose can be administered at any time of day, with or without meals.

If a dose is missed, it should be administered as soon as possible if there are at least 3 days (72 hours) until the next scheduled dose. If less than 3 days (72 hours) remain before the next scheduled dose, the missed dose should be skipped and the next dose should be administered on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once weekly dosing schedule.

The day of weekly administration can be changed if necessary, as long as the last dose was administered 3 or more days (72 hours) before.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Dulaglutide should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Use of GLP-1 receptor agonists may be associated with gastrointestinal adverse reactions. This should be considered when treating patients with impaired renal function since these events, i.e. nausea, vomiting, and/or diarrhoea, may cause dehydration which could cause a deterioration of renal function. Dulaglutide has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including severe gastroparesis, and is therefore not recommended in these patients.

Acute pancreatitis
Use of GLP-1 receptor agonists has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. In clinical trials, acute pancreatitis has been reported in association with dulaglutide (see section 4.8).

Patients should be informed of the characteristic symptoms of acute pancreatitis. If pancreatitis is suspected, dulaglutide should be discontinued. If pancreatitis is confirmed, dulaglutide should not be

restarted. In the absence of other signs and symptoms of acute pancreatitis, elevations in pancreatic enzymes alone are not predictive of acute pancreatitis (see section 4.8).

Hypoglycaemia
Patients receiving dulaglutide in combination with sulphonylurea or insulin may have an increased risk of hypoglycaemia. The risk of hypoglycaemia may be lowered by a reduction in the dose of sulphonylurea or insulin (see sections 4.2 and 4.8).

Populations not studied
There is limited experience in patients with congestive heart failure.

Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 1.5 mg dose, i.e. essentially 'sodium- free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Dulaglutide delays gastric emptying and has the potential to impact the rate of absorption of concomitantly administered oral medicinal products. Dulaglutide should be used with caution in patients receiving oral medicinal products that require rapid gastrointestinal absorption.. For some prolonged release formulations, an increased release due to an extended gastric residence time may slightly increase drug exposure.

Paracetamol
Following a first dose of 1 and 3 mg dulaglutide, paracetamol C_{max} was reduced by 36 % and 50 %, respectively, and the median t_{max} occurred later (3 and 4 hours, respectively). After coadministration with up to 3 mg of dulaglutide at steady state, there were no statistically significant differences on $AUC_{(0-12)}$, C_{max} or t_{max} of paracetamol. No dose adjustment of paracetamol is necessary when administered with dulaglutide.

Atorvastatin
Coadministration of dulaglutide with atorvastatin decreased C_{max} and $AUC_{(0-\infty)}$ up to 70 % and 21 %, respectively, for atorvastatin and its major metabolite *o*-hydroxyatorvastatin. The mean $t_{1/2}$ of atorvastatin and *o*-hydroxyatorvastatin were increased by 17 % and 41 %, respectively, following dulaglutide administration. These observations are not clinically relevant. No dose adjustment of atorvastatin is necessary when administered with dulaglutide.

Digoxin
After coadministration of steady state digoxin with 2 consecutive doses of dulaglutide, overall exposure (AUC_{τ}) and t_{max} of digoxin were unchanged; and C_{max} decreased by up to 22 %. This change is not expected to have clinical consequences. No dose adjustment is required for digoxin when administered with dulaglutide.

Anti-hypertensives
Coadministration of multiple dulaglutide doses with steady state lisinopril caused no clinically relevant changes in the AUC or C_{max} of lisinopril. Statistically significant delays in lisinopril t_{max} of approximately 1 hour were observed on Days 3 and 24 of the study. When a single dose of dulaglutide and metoprolol were coadministered, the AUC and C_{max} of metoprolol increased by19 % and 32 %, respectively. While metoprolol t_{max} was delayed by 1 hour, this change was not statistically significant. These changes were not clinically relevant; therefore no dose adjustment of lisinopril or metoprolol is necessary when administered with dulaglutide.

Warfarin
Following dulaglutide coadministration, S- and R-warfarin exposure and R-warfarin C_{max} were unaffected, and S-warfarin C_{max} decreased by 22 %. AUC_{INR} increased by 2 %, which is unlikely to be clinically significant, and there was no effect on maximum international normalised ratio response (INR_{max}). The time of international normalised ratio response ($tINR_{max}$) was delayed by 6 hours,

consistent with delays in t_{max} of approximately 4 and 6 hours for S- and R-warfarin, respectively. These changes are not clinically relevant. No dose adjustment for warfarin is necessary when given together with dulaglutide.

Oral contraceptives
Coadministration of dulaglutide with an oral contraceptive (norgestimate 0.18 mg/ethinyl estradiol 0.025 mg) did not affect the overall exposure to norelgestromin and ethinyl estradiol. Statistically significant reductions in C_{max} of 26 % and 13 % and delays in t_{max} of 2 and 0.30 hours were observed for norelgestromin and ethinyl estradiol, respectively. These observations are not clinically relevant. No dose adjustment for oral contraceptives is required when given together with dulaglutide.

Metformin
Following coadministration of multiple dose dulaglutide with steady state metformin (immediate release formula [IR]), metformin AUC_{τ} increased up to 15 % and C_{max} decreased up to 12 %, respectively, with no changes in t_{max}. These changes are consistent with the gastric emptying delay of dulaglutide and within the pharmacokinetic variability of metformin and thus are not clinically relevant. No dose adjustment for metformin IR is recommended when given with dulaglutide.

Sitagliptin
Sitagliptin exposure was unaffected when coadministered with a single dose of dulaglutide. Following coadministration with 2 consecutive doses of dulaglutide, sitagliptin $AUC_{(0-\tau)}$ and C_{max} decreased by approximately 7.4 % and 23.1 %, respectively. Sitagliptin t_{max} increased approximately 0.5 hours following coadministration with dulaglutide compared to sitagliptin alone.

Sitagliptin can produce up to 80 % inhibition of DPP-4 over a 24-hour period. Dulaglutide coadministration with sitagliptin increased dulaglutide exposure and C_{max} by approximately 38 % and 27 %, respectively, and median t_{max} increased approximately 24 hours. Therefore, dulaglutide does have a high degree of protection against DPP-4 inactivation (see section 5.1). The increased exposure may enhance the effects of dulaglutide on blood glucose levels.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no or limited amount of data from the use of dulaglutide in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Therefore, the use of dulaglutide is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding
It is unknown whether dulaglutide is excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded. Dulaglutide should not be used during breast-feeding.

Fertility
The effect of dulaglutide on fertility in humans is unknown. In the rat, there was no direct effect on mating or fertility following treatment with dulaglutide (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Trulicity has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. When it is used in combination with a sulphonylurea or prandial insulin, patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

In the phase II and phase III studies conducted, 4,006 patients were exposed to dulaglutide alone or in combination with other glucose lowering medicinal products. The most frequently reported adverse reactions in clinical trials were gastrointestinal, including nausea, vomiting and diarrhoea. In general these reactions were mild or moderate in severity and transient in nature.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified based on evaluation of the full duration of the phase II and phase III clinical studies and are listed in Table 1 as MedDRA preferred term by system organ class and in order of decreasing incidence (very common: ≥ 1/10; common: ≥ 1/100 to < 1/10; uncommon: ≥ 1/1,000 to < 1/100; rare: ≥ 1/10,000 to < 1/1,000; very rare: < 1/10,000 and not known: cannot be estimated from available data). Within each incidence grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing frequency.

Table 1: The frequency of adverse reactions of dulaglutide

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia* (when used in combination with prandial insulin, metformin† or metformin plus glimepiride)	Hypoglycaemia* (when used as monotherapy or in combination with metformin plus pioglitazone)		
Gastrointestinal disorders	Nausea, diarrhoea, vomiting†, abdominal pain†	Decreased appetite, dyspepsia, constipation, flatulence, abdominal distention, gastroesophageal reflux disease, eructation		Acute pancreatitis
General disorders and administration site conditions		Fatigue	Injection site reactions	
Investigations		Sinus tachycardia, first degree atrioventricular block (AVB)		

* Documented, symptomatic hypoglycaemia and blood glucose ≤ to 3.9 mmol/L

† Dulaglutide 1.5 mg dose only. For dulaglutide 0.75 mg, adverse reaction met frequency for next lower incidence grouping.

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia

When dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg were used as monotherapy or in combination with metformin alone or metformin and pioglitazone, the incidences of documented symptomatic hypoglycaemia were 5.9% to 10.9% and the rates were 0.14 to 0.62 events/patient/year, and no episodes of severe hypoglycaemia were reported.

The incidences of documented symptomatic hypoglycaemia when dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, were used in combination with a sulphonylurea (plus metformin) were 39.0% and 40.3% and the rates were 1.67 and 1.67 events/patient/year. The severe hypoglycaemia event incidences were 0% and 0.7%, and rates were 0.00 and 0.01 events/patient/year.

The incidences when dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, were used in combination with prandial insulin were 85.3% and 80.0% and rates were 35.66 and 31.06 events/patient/year. The severe hypoglycaemia event incidences were 2.4% and 3.4%, and rates were 0.05 and 0.06 events/patient/year.

Gastrointestinal adverse reactions
Cumulative reporting of gastrointestinal events up to 104 weeks with dulaglutide 0.75mg and 1.5 mg, respectively, included nausea (12.9% and 21.2 %), diarrhoea (10.7% and 13.7 %) and vomiting (6.9% and 11.5 %). These were typically mild or moderate in severity and were reported to peak during the first 2 weeks of treatment and rapidly declined over the next 4 weeks, after which the rate remained relatively constant.

In clinical pharmacology studies conducted in patients with type 2 diabetes mellitus up to 6 weeks, the majority of gastrointestinal events were reported during the first 2-3 days after the initial dose and declined with subsequent doses.

Acute pancreatitis
The incidence of acute pancreatitis in Phase II and III clinical studies was 0.07% for dulaglutide compared to 0.14% for placebo and 0.19% for comparators with or without additional background antidiabetic therapy.

Pancreatic enzymes
Dulaglutide is associated with mean increases from baseline in pancreatic enzymes (lipase and/or pancreatic amylase) of 11 % to 21 % (see section 4.4). In the absence of other signs and symptoms of acute pancreatitis, elevations in pancreatic enzymes alone are not predictive of acute pancreatitis.

Heart rate increase
Small mean increases in heart rate of 2 to 4 beats per minute (bpm) and a 1.3% and 1.4 % incidence of sinus tachycardia, with a concomitant increase from baseline ≥ 15 bpm, were observed with dulaglutide 0.75mg and 1.5 mg, respectively.

First degree AV block/PR interval prolongation
Small mean increases from baseline in PR interval of 2 to 3 msec and a 1.5% and 2.4 % incidence of first-degree AV block were observed with dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg, respectively.

Immunogenicity
In clinical studies, treatment with dulaglutide was associated with a 1.6 % incidence of treatment emergent dulaglutide anti-drug antibodies, indicating that the structural modifications in the GLP-1 and modified IgG4 parts of the dulaglutide molecule, together with high homology with native GLP-1 and native IgG4, minimise the risk of immune response against dulaglutide. Patients with dulaglutide anti-drug antibodies generally had low titres, and although the number of patients developing dulaglutide anti-drug antibodies was low, examination of the phase III data revealed no clear impact of dulaglutide anti-drug antibodies on changes in HbA1c.

Hypersensitivity
In the phase II and phase III clinical studies, systemic hypersensitivity events (e.g., urticaria, edema) were reported in 0.5 % of patients receiving dulaglutide. None of the patients with systemic hypersensitivity developed dulaglutide anti-drug antibodies.

Injection site reactions
Injection site adverse events were reported in 1.9 % of patients receiving dulaglutide. Potentially immune-mediated injection site adverse events (e.g., rash, erythema) were reported in 0.7 % of patients and were usually mild.

Discontinuation due to an adverse event
In studies of 26 weeks duration, the incidence of discontinuation due to adverse events was 2.6% (0.75 mg) and 6.1% (1.5 mg) for dulaglutide versus 3.7 % for placebo. Through the full study duration (up to 104 weeks), the incidence of discontinuation due to adverse events was 5.1% (0.75 mg) and 8.4 % (1.5 mg) for dulaglutide. The most frequent adverse reactions leading to discontinuation for 0.75 mg and 1.5 mg dulaglutide, respectively, were nausea (1.0%, 1.9 %), diarrhoea (0.5%, 0.6 %), and vomiting (0.4%, 0.6 %), and were generally reported within the first 4-6 weeks.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Effects of overdose with dulaglutide in clinical studies have included gastrointestinal disorders and hypoglycaemia. In the event of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: {not yet assigned}, ATC code: {not yet assigned}.

Mechanism of action
Dulaglutide is a long-acting glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist. The molecule consists of 2 identical disulfide-linked chains, each containing a modified human GLP-1 analogue sequence covalently linked to a modified human immunoglobulin G4 (IgG4) heavy chain fragment (Fc) by a small peptide linker. The GLP-1 analog portion of dulaglutide is approximately 90 % homologous to native human GLP-1 (7-37). Native GLP-1 has a half-life of 1.5-2 minutes due to degradation by DPP-4 and renal clearance. In contrast to native GLP-1, dulaglutide is resistant to degradation by DPP-4, and has a large size that slows absorption and reduces renal clearance. These engineering features result in a soluble formulation and a prolonged half-life of 4.7 days, which makes it suitable for once-weekly subcutaneous administration. In addition, the dulaglutide molecule was engineered to prevent the Fcγ receptor-dependent immune response and to reduce its immunogenic potential.

Dulaglutide exhibits several antihyperglycaemic actions of GLP-1. In the presence of elevated glucose concentrations, dulaglutide increases intracellular cyclic AMP (cAMP) in pancreatic beta cells leading to insulin release. Dulaglutide suppresses glucagon secretion which is known to be inappropriately elevated in patients with type 2 diabetes. Lower glucagon concentrations lead to decreased hepatic glucose output. Dulaglutide also slows gastric emptying.

Pharmacodynamic effects
Dulaglutide improves glycaemic control through the sustained effects of lowering fasting, pre-meal and postprandial glucose concentrations in patients with type 2 diabetes starting after the first dulaglutide administration and is sustained throughout the once weekly dosing interval.

A pharmacodynamic study with dulaglutide demonstrated, in patients with type 2 diabetes, a restoration of first phase insulin secretion to a level that exceeded levels observed in healthy subjects

on placebo, and improved second phase insulin secretion in response to an intravenous bolus of glucose. In the same study, a single 1.5 mg dose of dulaglutide appeared to increase maximal insulin secretion from the β-cells, and to enhance β-cell function in subjects with type 2 diabetes mellitus as compared with placebo.

Consistent with the pharmacokinetic profile, dulaglutide has a pharmacodynamic profile suitable for once weekly administration (see section 5.2).

Clinical efficacy and safety

Glycaemic control
The safety and efficacy of dulaglutide was evaluated in six randomised, controlled, phase III trials involving 5,171 patients with type 2 diabetes. Of these, 958 were ≥ 65 years of which 93 were ≥ 75 years. These studies included 3,136 dulaglutide-treated patients, of whom 1,719 were treated with Trulicity 1.5 mg weekly and 1,417 were treated with Trulicity 0.75 mg weekly. In all studies, dulaglutide produced clinically significant improvements in glycaemic control as measured by glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c).

Monotherapy
Dulaglutide was studied in a 52 week active controlled monotherapy study in comparison to metformin. Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg were superior to metformin (1500-2000 mg/day) in the reduction in HbA1c and a significantly greater proportion of patients reached an HbA1c target of < 7.0 % and ≤ 6.5 % with Trulicity 1.5 mg and Trulicity 0.75 mg compared to metformin at 26 weeks.

Table 2: Results of a 52 week active controlled monotherapy study with two doses of dulaglutide in comparison to metformin

	Baseline HbA1c (%)	**Mean change in HbA1c (%)**	**Patients at target HbA1c <7.0% (%)**	**Patients at target HbA1c ≤6.5% (%)**	**Change in FBG (mmol/L)**	**Change in body weight (kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=269)	7.63	-0.78††	61.5#	46.0##	-1.61	-2.29
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=270)	7.58	-0.71††	62.6#	40.0#	-1.46	-1.36#
Metformin 1500-2000 mg/day (n=268)	7.60	-0.56	53.6	29.8	-1.34	-2.22
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=269)	7.63	-0.70††	60.0#	42.3##	-1.56#	-1.93
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=270)	7.58	-0.55†	53.2	34.7	-1.00	-1.09#
Metformin 1500-2000 mg/day (n=268)	7.60	-0.51	48.3	28.3	-1.15	-2.20

† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for noninferiority; †† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to metformin, assessed for HbA1c only
# $p < 0.05$, ## $p < 0.001$ dulaglutide treatment group compared to metformin

The rate of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and metformin were 0.62, 0.15, and 0.09 episodes/patient/year, respectively. No cases of severe hypoglycaemia were observed.

Combination therapy with metformin
The safety and efficacy of dulaglutide was investigated in a placebo and active controlled (sitagliptin 100 mg daily) study of 104 weeks duration, all in combination with metformin. Treatment with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg resulted in a superior reduction in HbA1c compared to sitagliptin at

52 weeks, accompanied by a significantly greater proportion of patients achieving HbA1c targets of < 7.0 % and ≤ 6.5 %. These effects were sustained to the end of the study (104 weeks).

Table 3: Results of a 104 week placebo and active controlled study with two doses of dulaglutide in comparison to sitagliptin

	Baseline HbA1c	**Mean change in HbA1c**	**Patients at target HbA1c**		**Change in FBG**	**Change in body weight**
	(%)	**(%)**	**<7.0 %(%)**	**≤6.5 %(%)**	**(mmol/L)**	**(kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=304)	8.12	-1.22[‡‡,##]	60.9**[,##]	46.7**[,##]	-2.38**[,##]	-3.18**[,##]
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=302)	8.19	-1.01[‡‡,##]	55.2**[,##]	31.0**[,##]	-1.97**[,##]	-2.63**[,##]
Placebo (n= 177)	8.10	0.03	21.0	12.5	-0.49	-1.47
Sitagliptin 100 mg once daily (n=315)	8.09	-0.61	37.8	21.8	-0.97	-1.46
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=304)	8.12	-1.10[††]	57.6[##]	41.7[##]	-2.38[##]	-3.03[##]
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=302)	8.19	-0.87[††]	48.8[##]	29.0[##]	-1.63[##]	-2.60[##]
Sitagliptin 100 mg once daily (n=315)	8.09	-0.39	33.0	19.2	-0.90	-1.53
104 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=304)	8.12	-0.99[††]	54.3[##]	39.1[##]	-1.99[##]	-2.88[##]
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=302)	8.19	-0.71[††]	44.8[##]	24.2[##]	-1.39[##]	-2.39
Sitagliptin 100 mg once daily (n=315)	8.09	-0.32	31.1	14.1	-0.47	-1.75

†† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide compared to sitagliptin, assessed only for HbA1c at 52 and 104 weeks

‡‡ multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.001 for superiority of dulaglutide compared to placebo, assessed for HbA1c only

** p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to placebo

p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to sitagliptin

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and sitagliptin were 0.19, 0.18, and 0.17 episodes/patient/year, respectively. No cases of severe hypoglycaemia with dulaglutide were observed.

The safety and efficacy of dulaglutide was also investigated in an active controlled study (liraglutide 1.8 mg daily) of 26 weeks duration, both in combination with metformin. Treatment with Trulicity 1.5 mg resulted in similar lowering of HbA1c and patients achieving HbA1c targets of < 7.0 % and ≤ 6.5 % compared to liraglutide.

Table 4: Results of a 26 week active controlled study of one dose of dulaglutide in comparison to liraglutide

	Baseline HbA1c (%)	Mean change in HbA1c (%)	Patients at target HbA1c <7.0 %(%)	Patients at target HbA1c ≤6.5 %(%)	Change in FBG (mmol/L)	Change in body weight (kg)
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=299)	8.06	-1.42‡	68.3	54.6	-1.93	-2.90#
Liraglutide+ 1.8 mg daily (n=300)	8.05	-1.36	67.9	50.9	-1.90	-3.61

‡ 1-sided p-value p < 0.001, for noninferiority of dulaglutide compared to liraglutide, assessed only for HbA1c.
# p < 0.05 dulaglutide treatment group compared to liraglutide.
+ Patients randomised to liraglutide were initiated at a dose of 0.6 mg/day. After Week 1, patients were up-titrated to 1.2 mg/day and then at Week 2 to 1.8 mg/day.

The rate of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg was 0.12 episodes/patient/year and with liraglutide was 0.29 episodes/patient/year. No cases of severe hypoglycaemia were observed

Combination therapy with metformin and sulphonylurea
In an active controlled study of 78 weeks duration, dulaglutide was compared to insulin glargine, both on a background of metformin and a sulphonylurea. At 52 weeks, Trulicity 1.5 mg demonstrated superior lowering in HbA1c to insulin glargine which was maintained at 78 weeks; whereas lowering in HbA1c with Trulicity 0.75 mg was non-inferior to insulin glargine. With Trulicity 1.5 mg a significantly higher percentage of patients reached a target HbA1c of < 7.0 % or ≤ 6.5 % at 52 and 78 weeks compared to insulin glargine.

Table 5: Results of a 78 week active controlled study with two doses of dulaglutide in comparison to insulin glargine

	Baseline HbA1c (%)	Mean change in HbA1c (%)	Patients at target HbA1c <7.0% (%)	Patients at target HbA1c ≤6.5% (%)	Change in FBG (mmol/L)	Change in body weight (kg)
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=273)	8.18	-1.08††	53.2##	27.0##	-1.50	-1.87##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=272)	8.13	-0.76†	37.1	22.5#	-0.87##	-1.33##
Insulin glargine+ once daily (n=262)	8.10	-0.63	30.9	13.5	-1.76	1.44
78 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=273)	8.18	-0.90††	49.0##	28.1##	-1.10#	-1.96##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=272)	8.13	-0.62†	34.1	22.1	-0.58##	-1.54##
Insulin glargine+ once daily (n=262)	8.10	-0.59	30.5	16.6	-1.58	1.28

† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for noninferiority; †† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to insulin glargine, assessed for HbA1c only
# p < 0.05, ## p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to insulin glargine
+ Insulin glargine doses were adjusted utilising an algorithm with a fasting plasma glucose target of < 5.6 mmol/L

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and insulin glargine were 1.67, 1.67, and 3.02 episodes/patient/year, respectively. Two cases of severe hypoglycaemia were observed with Trulicity 1.5mg and two cases of severe hypoglycaemia were observed with insulin glargine.

Combination therapy with metformin and pioglitazone
In a placebo and active (exenatide twice daily) controlled study, both in combination with metformin and pioglitazone, Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg demonstrated superiority for HbA1c reduction in comparison to placebo and exenatide,, accompanied by a significantly a greater percentage of patients achieving HbA1c targets of < 7.0 % or ≤ 6.5 %

Table 6: Results of a 52 week active controlled study with two doses of dulagltuide in comparison to exenatide

	Baseline HbA1c	**Mean change in HbA1c**	**Patients at target HbA1c**		**Change in FBG**	**Change in body weight**
	(%)	**(%)**	**<7.0% (%)**	**≤6.5% (%)**	**(mmol/L)**	**(kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=279)	8.10	-1.51‡‡,††	78.2**,##	62.7**,##	-2.36**,##	-1.30**
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=280)	8.05	-1.30‡‡/††	65.8**/##	53.2**/##	-1.90**/##	0.20 */##
Placebo (n=141)	8.06	-0.46	42.9	24.4	-0.26	1.24
Exenatide+ 10 mcg twice daily (n=276)	8.07	-0.99	52.3	38.0	-1.35	-1.07
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=279)	8.10	-1.36††	70.8##	57.2##	-2.04##	-1.10
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=280)	8.05	-1.07††	59.1#	48.3##	-1.58#	0.44#
Exenatide+ 10 mcg twice daily (n=276)	8.07	-0.80	49.2	34.6	-1.03	-0.80

†† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to exenatide, assessed for HbA1c only
‡‡ multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.001 for superiority of dulaglutide compared to placebo, assessed for HbA1c only
* p < 0.05, **p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to placebo
\# p < 0.05, ##p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to exenatide
\+ Exenatide dose was 5 mcg twice daily for first 4 weeks and 10 mcg twice daily thereafter

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and exenatide twice daily were 0.19, 0.14, and 0.75 episodes/patient/year, respectively. No cases of severe hypoglycaemia were observed for dulaglutide and two cases of severe hypoglycaemia were observed with exenatide twice daily.

Combination therapy with prandial insulin with or without metformin
In this study, patients on 1 or 2 insulin injections per day prior to study entry, discontinued their prestudy insulin regimen and were randomised to dulaglutide once weekly or insulin glargine once daily, both in combination with prandial insulin lispro three times daily, with or without metformin. At 26 weeks, both Trulicity 1.5 mg and 0.75mg were superior to insulin glargine in lowering of HbA1c and this effect was sustained at 52 weeks. . A greater percentage of patients achieved HbA1c targets of < 7.0 % or ≤ 6.5 % at 26 weeks and < 7.0 % at 52 weeks than with insulin glargine.

Table 7: Results of a 52 week active controlled study with two doses of dulaglutide in comparison to insulin glargine

	Baseline HbA1c	**Mean change in HbA1c**	**Patients at target HbA1c**		**Change in FBG**	**Change in body weight**
	(%)	**(%)**	**<7.0% (%)**	**≤6.5% (%)**	**(mmol/L)**	**(kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=295)	8.46	-1.64††	67.6#	48.0#	-0.27##	-0.87##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=293)	8.40	-1.59††	69.0#	43.0	0.22##	0.18##
Insulin glargine+ once daily (n=296)	8.53	-1.41	56.8	37.5	-1.58	2.33
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=295)	8.46	-1.48††	58.5#	36.7	0.08##	-0.35##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=293)	8.40	-1.42††	56.3	34.7	0.41##	0.86##
Insulin glargine+ once daily (n=296)	8.53	-1.23	49.3	30.4	-1.01	2.89

†† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to insulin glargine, assessed for HbA1c only

# $p < 0.05$, ## $p < 0.001$ dulaglutide treatment group compared to insulin glargine

+ Insulin glargine doses were adjusted utilizing an algorithm with a fasting plasma glucose target of < 5.6 mmol/L

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and insulin glargine were 31.06, 35.66, and 40.95 episodes/patient/year, respectively. Ten patients reported severe hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg, seven with Trulicity 0.75 mg, and fifteen with insulin glargine.

Fasting blood glucose
Treatment with dulaglutide resulted in significant reductions from baseline in fasting blood glucose. The majority of the effect on fasting blood glucose concentrations occurred by 2 weeks. The improvement in fasting glucose was sustained through the longest study duration of 104 weeks.

Postprandial glucose
Treatment with dulaglutide resulted in significant reductions in mean post prandial glucose from baseline (changes from baseline to primary time point -1.95 mmol/L to -4.23 mmol/L).

Beta-cell function
Clinical studies with dulaglutide have indicated enhanced beta-cell function as measured by homeostasis model assessment (HOMA2-%B). The durability of effect on beta-cell function was maintained through the longest study duration of 104 weeks.

Body weight
Trulicity 1.5 mg was associated with sustained weight reduction over the duration of studies (from baseline to final time point -0.35 kg to -2.90 kg). Changes in body weight with Trulicity 0.75 mg ranged from 0.86 kg to -2.63 kg. Reduction in body weight was observed in patients treated with dulaglutide irrespective of nausea, though the reduction was numerically larger in the group with nausea.

Patient reported outcomes
Dulaglutide significantly improved total treatment satisfaction compared to exenatide twice daily. In addition, there was significantly lower perceived frequency of hyperglycaemia and hypoglycaemia compared to exenatide twice daily.

Blood pressure
The effect of dulaglutide on blood pressure as assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring was evaluated in a study of 755 patients with type 2 diabetes. Treatment with dulglutide provided reductions in systolic blood pressure (SBP) (-2.8 mmHg difference compared to placebo) at 16 weeks. There was no difference in diastolic blood pressure (DBP). Similar results for SBP and DBP were demonstrated at the final 26 week time point of the study.

Cardiovascular Evaluation
In a meta-analysis of phase II and III studies, a total of 51 patients (dulaglutide: 26 [N = 3,885]; all comparators: 25 [N = 2,125]) experienced at least one cardiovascular (CV) event (death due to CV causes, nonfatal MI, nonfatal stroke, or hospitalisation for unstable angina). The results showed that there was no increase in CV risk with dulaglutide compared with control therapies (HR: 0.57; CI: [0.30, 1.10**]**).

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with dulaglutide in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Following subcutaneous administration to patients with type 2 diabetes, dulaglutide reaches peak plasma concentrations in 48 hours. The mean peak (C_{max}) and total (AUC) exposures were approximately 114 ng/ml and 14,000 ngh/ml, respectively, after multiple subcutaneous 1.5 mg doses of dulaglutide in patients with type 2 diabetes. Steady-state plasma concentrations were achieved between 2 to 4 weeks of once-weekly administration of dulaglutide (1.5 mg). Exposures after subcutaneous administration of single dulaglutide (1.5 mg) doses in the abdomen, thigh, or upper arm were comparable. The mean absolute bioavailability of dulaglutide following single-dose subcutaneous administration of single 1.5 mg and 0.75 mg doses was 47 % and 65%, respectively.

Distribution
The mean volume of distribution after subcutaneous administration of dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg at steady state in patients with type 2 diabetes mellitus were approximately 19.2 L and 17.4 L.

Biotransformation
Dulaglutide is presumed to be degraded into its component amino acids by general protein catabolism pathways.

Elimination
The mean apparent clearance of dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg at steady state was 0.073 L/h and 0.107 L/h with an elimination half-life of 4.5 and 4.7 days, respectively.

Special populations

Elderly patients (> 65 years old)
Age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of dulaglutide.

Gender and race
Gender and race had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of dulaglutide.

Body weight or body mass index
Pharmacokinetic analyses have demonstrated a statistically significant inverse relationship between body weight or body mass index (BMI) and dulaglutide exposure, although there was no clinically relevant impact of weight or BMI on glycaemic control.

Patients with renal impairment
The pharmacokinetics of dulaglutide were evaluated in a clinical pharmacology study and were generally similar between healthy subjects and patients with mild to severe renal impairment (CrCl < 30 ml/min), including end stage renal disease (requiring dialysis). In clinical studies, the dulaglutide safety profile in patients with moderate renal impairment was similar to the overall T2DM population. These studies did not include patients with severe renal impairment or end stage renal disease.

Patients with hepatic impairment
The pharmacokinetics of dulaglutide were evaluated in a clinical pharmacology study, where subjects with hepatic impairment had statistically significant decreases in dulaglutide exposure of up to 30 % to 33 % for mean C_{max} and AUC, respectively, compared to healthy controls. There was a general increase in t_{max} of dulaglutide with increased hepatic impairment. However, no trend in dulaglutide exposure was observed relative to the degree of hepatic impairment. These effects were not considered to be clinically relevant.

Paediatric population
Studies characterising the pharmacokinetics of dulaglutide in paediatric patients have not been performed.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of safety pharmacology or repeat-dose toxicity.

In a 6-month carcinogenicity study in transgenic mice, there was no tumorigenic response. In a 2-year carcinogenicity study in rats, at ≥ 7 times the human clinical exposure following 1.5 mg dulaglutide per week, dulaglutide caused statistically significant, dose-related increases in the incidence of thyroid C-cell tumours (adenomas and carcinomas combined). The clinical relevance of these findings is currently unknown.

During the fertility studies, a reduction in the number of corpora lutea and prolonged oestrous cycle were observed at dose levels that were associated with decreased food intake and body weight gain in maternal animals; however, no effects on indices of fertility and conception or embryonic development were observed. In reproductive toxicology studies, skeletal effects and a reduction in foetal growth were observed in the rat and rabbit at exposures of dulaglutide 11- to 44-fold higher than those proposed clinically, but no foetal malformations were observed. Treatment of rats throughout pregnancy and lactation produced memory deficits in female offspring at exposures that were 16-fold higher than those proposed clinically.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Citric acid, anhydrous
Mannitol
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2ºC – 8ºC).
Do not freeze.
Store in original package in order to protect from light.

In use:
Trulicity may be stored unrefrigerated for up to 14 days at a temperature not above 30ºC.

6.5 Nature and contents of container

Glass syringe (type I) encased in a disposable pen.
Each pre-filled pen contains 0.5 ml of solution.
Packs of 2 and 4 pre-filled pens and multipack of 12 (3 packs of 4) pre-filled pens. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for use
The pre-filled pen is for single-use only.
The instructions for using the pen, included with the package leaflet, must be followed carefully.
Trulicity should not be used if particles appear or if the solution is cloudy and/or coloured.
Trulicity that has been frozen must not be used.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/14/956/006
EU/1/14/956/007
EU/1/14/956/008

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Trulicity 0.75 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 0.75 mg of dulaglutide* in 0.5 ml solution.

*Produced in CHO cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).
Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Trulicity is indicated in adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as:

Monotherapy
When diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom the use of metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications.

Add-on therapy
In combination with other glucose-lowering medicinal products including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see section 5.1 for data with respect to different combinations).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Monotherapy
The recommended dose is 0.75 mg once weekly.

Add-on therapy
The recommended dose is 1.5 mg once weekly.
For potentially vulnerable populations, such as patients ≥ 75 years, 0.75 mg once weekly can be considered as a starting dose.

When Trulicity is added to existing metformin and/or pioglitazone therapy, the current dose of metformin and/or pioglitazone can be continued. When it is added to existing therapy of a sulphonylurea or prandial insulin, a reduction in the dose of sulphonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.4 and 4.8).

The use of Trulicity does not require blood glucose self-monitoring. Self-monitoring may be necessary to adjust the dose of sulphonylurea or prandial insulin.

Elderly patients (> 65 years old)
No dose adjustment is required based on age (see section 5.2). However, the therapeutic experience in patients ≥ 75 years is very limited (see section 5.1), and in these patients 0.75 mg once weekly can be considered as a starting dose.

Patients with renal impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment.
There is very limited experience in patients with severe renal impairment (eGFR [by CKD-EPI] < 30 ml/min/1.73 m^2) or end stage renal disease, therefore Trulicity is not recommended in this population (see section 5.2).

Patients with hepatic impairment
No dosage adjustment is required in patients with hepatic impairment.

Paediatric population
The safety and efficacy of dulaglutide in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Trulicity is to be injected subcutaneously in the abdomen, thigh or upper arm. It should not be administered intravenously or intramuscularly.

The dose can be administered at any time of day, with or without meals.

If a dose is missed, it should be administered as soon as possible if there are at least 3 days (72 hours) until the next scheduled dose. If less than 3 days (72 hours) remain before the next scheduled dose, the missed dose should be skipped and the next dose should be administered on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once weekly dosing schedule.

The day of weekly administration can be changed if necessary, as long as the last dose was administered 3 or more days (72 hours) before.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Dulaglutide should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Use of GLP-1 receptor agonists may be associated with gastrointestinal adverse reactions. This should be considered when treating patients with impaired renal function since these events, i.e. nausea, vomiting, and/or diarrhoea, may cause dehydration which could cause a deterioration of renal function. Dulaglutide has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including severe gastroparesis, and is therefore not recommended in these patients.

Acute pancreatitis
Use of GLP-1 receptor agonists has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. In clinical trials, acute pancreatitis has been reported in association with dulaglutide (see section 4.8).

Patients should be informed of the characteristic symptoms of acute pancreatitis. If pancreatitis is suspected, dulaglutide should be discontinued. If pancreatitis is confirmed, dulaglutide should not be

restarted. In the absence of other signs and symptoms of acute pancreatitis, elevations in pancreatic enzymes alone are not predictive of acute pancreatitis (see section 4.8).

Hypoglycaemia
Patients receiving dulaglutide in combination with sulphonylurea or insulin may have an increased risk of hypoglycaemia. The risk of hypoglycaemia may be lowered by a reduction in the dose of sulphonylurea or insulin (see sections 4.2 and 4.8).

Populations not studied
There is limited experience in patients with congestive heart failure.

Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 1.5 mg dose, i.e. essentially 'sodium- free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Dulaglutide delays gastric emptying and has the potential to impact the rate of absorption of concomitantly administered oral medicinal products. Dulaglutide should be used with caution in patients receiving oral medicinal products that require rapid gastrointestinal absorption.. For some prolonged release formulations, an increased release due to an extended gastric residence time may slightly increase drug exposure.

Paracetamol
Following a first dose of 1 and 3 mg dulaglutide, paracetamol C_{max} was reduced by 36 % and 50 %, respectively, and the median t_{max} occurred later (3 and 4 hours, respectively). After coadministration with up to 3 mg of dulaglutide at steady state, there were no statistically significant differences on $AUC_{(0-12)}$, C_{max} or t_{max} of paracetamol. No dose adjustment of paracetamol is necessary when administered with dulaglutide.

Atorvastatin
Coadministration of dulaglutide with atorvastatin decreased C_{max} and $AUC_{(0-\infty)}$ up to 70 % and 21 %, respectively, for atorvastatin and its major metabolite *o*-hydroxyatorvastatin. The mean $t_{1/2}$ of atorvastatin and *o*-hydroxyatorvastatin were increased by 17 % and 41 %, respectively, following dulaglutide administration. These observations are not clinically relevant. No dose adjustment of atorvastatin is necessary when administered with dulaglutide.

Digoxin
After coadministration of steady state digoxin with 2 consecutive doses of dulaglutide, overall exposure (AUC_{τ}) and t_{max} of digoxin were unchanged; and C_{max} decreased by up to 22 %. This change is not expected to have clinical consequences. No dose adjustment is required for digoxin when administered with dulaglutide.

Anti-hypertensives
Coadministration of multiple dulaglutide doses with steady state lisinopril caused no clinically relevant changes in the AUC or C_{max} of lisinopril. Statistically significant delays in lisinopril t_{max} of approximately 1 hour were observed on Days 3 and 24 of the study. When a single dose of dulaglutide and metoprolol were coadministered, the AUC and C_{max} of metoprolol increased by19 % and 32 %, respectively. While metoprolol t_{max} was delayed by 1 hour, this change was not statistically significant. These changes were not clinically relevant; therefore no dose adjustment of lisinopril or metoprolol is necessary when administered with dulaglutide.

Warfarin
Following dulaglutide coadministration, S- and R-warfarin exposure and R-warfarin C_{max} were unaffected, and S-warfarin C_{max} decreased by 22 %. AUC_{INR} increased by 2 %, which is unlikely to be clinically significant, and there was no effect on maximum international normalised ratio response (INR_{max}). The time of international normalised ratio response ($tINR_{max}$) was delayed by 6 hours,

consistent with delays in t_{max} of approximately 4 and 6 hours for S- and R-warfarin, respectively. These changes are not clinically relevant. No dose adjustment for warfarin is necessary when given together with dulaglutide.

Oral contraceptives
Coadministration of dulaglutide with an oral contraceptive (norgestimate 0.18 mg/ethinyl estradiol 0.025 mg) did not affect the overall exposure to norelgestromin and ethinyl estradiol. Statistically significant reductions in C_{max} of 26 % and 13 % and delays in t_{max} of 2 and 0.30 hours were observed for norelgestromin and ethinyl estradiol, respectively. These observations are not clinically relevant. No dose adjustment for oral contraceptives is required when given together with dulaglutide.

Metformin
Following coadministration of multiple dose dulaglutide with steady state metformin (immediate release formula [IR]), metformin AUC_{τ} increased up to 15 % and C_{max} decreased up to 12 %, respectively, with no changes in t_{max}. These changes are consistent with the gastric emptying delay of dulaglutide and within the pharmacokinetic variability of metformin and thus are not clinically relevant. No dose adjustment for metformin IR is recommended when given with dulaglutide.

Sitagliptin
Sitagliptin exposure was unaffected when coadministered with a single dose of dulaglutide. Following coadministration with 2 consecutive doses of dulaglutide, sitagliptin $AUC_{(0-\tau)}$ and C_{max} decreased by approximately 7.4 % and 23.1 %, respectively. Sitagliptin t_{max} increased approximately 0.5 hours following coadministration with dulaglutide compared to sitagliptin alone.

Sitagliptin can produce up to 80 % inhibition of DPP-4 over a 24-hour period. Dulaglutide coadministration with sitagliptin increased dulaglutide exposure and C_{max} by approximately 38 % and 27 %, respectively, and median t_{max} increased approximately 24 hours. Therefore, dulaglutide does have a high degree of protection against DPP-4 inactivation (see section 5.1). The increased exposure may enhance the effects of dulaglutide on blood glucose levels.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no or limited amount of data from the use of dulaglutide in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Therefore, the use of dulaglutide is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding
It is unknown whether dulaglutide is excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded. Dulaglutide should not be used during breast-feeding.

Fertility
The effect of dulaglutide on fertility in humans is unknown. In the rat, there was no direct effect on mating or fertility following treatment with dulaglutide (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Trulicity has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. When it is used in combination with a sulphonylurea or prandial insulin, patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

In the phase II and phase III studies conducted, 4,006 patients were exposed to dulaglutide alone or in combination with other glucose lowering medicinal products. The most frequently reported adverse reactions in clinical trials were gastrointestinal, including nausea, vomiting and diarrhoea. In general these reactions were mild or moderate in severity and transient in nature.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified based on evaluation of the full duration of the phase II and phase III clinical studies and are listed in Table 1 as MedDRA preferred term by system organ class and in order of decreasing incidence (very common: ≥ 1/10; common: ≥ 1/100 to < 1/10; uncommon: ≥ 1/1,000 to < 1/100; rare: ≥ 1/10,000 to < 1/1,000; very rare: < 1/10,000 and not known: cannot be estimated from available data). Within each incidence grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing frequency.

Table 1: The frequency of adverse reactions of dulaglutide

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia* (when used in combination with prandial insulin, metformin† or metformin plus glimepiride)	Hypoglycaemia* (when used as monotherapy or in combination with metformin plus pioglitazone)		
Gastrointestinal disorders	Nausea, diarrhoea, vomiting†, abdominal pain†	Decreased appetite, dyspepsia, constipation, flatulence, abdominal distention, gastroesophageal reflux disease, eructation		Acute pancreatitis
General disorders and administration site conditions		Fatigue	Injection site reactions	
Investigations		Sinus tachycardia, first degree atrioventricular block (AVB)		

* Documented, symptomatic hypoglycaemia and blood glucose ≤ to 3.9 mmol/L

† Dulaglutide 1.5 mg dose only. For dulaglutide 0.75 mg, adverse reaction met frequency for next lower incidence grouping.

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia

When dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg were used as monotherapy or in combination with metformin alone or metformin and pioglitazone, the incidences of documented symptomatic hypoglycaemia were 5.9% to 10.9% and the rates were 0.14 to 0.62 events/patient/year, and no episodes of severe hypoglycaemia were reported.

The incidences of documented symptomatic hypoglycaemia when dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, were used in combination with a sulphonylurea (plus metformin) were 39.0% and 40.3% and the rates were 1.67 and 1.67 events/patient/year. The severe hypoglycaemia event incidences were 0% and 0.7%, and rates were 0.00 and 0.01 events/patient/year.

The incidences when dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, were used in combination with prandial insulin were 85.3% and 80.0% and rates were 35.66 and 31.06 events/patient/year. The severe hypoglycaemia event incidences were 2.4% and 3.4%, and rates were 0.05 and 0.06 events/patient/year.

Gastrointestinal adverse reactions
Cumulative reporting of gastrointestinal events up to 104 weeks with dulaglutide 0.75mg and 1.5 mg, respectively, included nausea (12.9% and 21.2 %), diarrhoea (10.7% and 13.7 %) and vomiting (6.9% and 11.5 %). These were typically mild or moderate in severity and were reported to peak during the first 2 weeks of treatment and rapidly declined over the next 4 weeks, after which the rate remained relatively constant.

In clinical pharmacology studies conducted in patients with type 2 diabetes mellitus up to 6 weeks, the majority of gastrointestinal events were reported during the first 2-3 days after the initial dose and declined with subsequent doses.

Acute pancreatitis
The incidence of acute pancreatitis in Phase II and III clinical studies was 0.07% for dulaglutide compared to 0.14% for placebo and 0.19% for comparators with or without additional background antidiabetic therapy.

Pancreatic enzymes
Dulaglutide is associated with mean increases from baseline in pancreatic enzymes (lipase and/or pancreatic amylase) of 11 % to 21 % (see section 4.4). In the absence of other signs and symptoms of acute pancreatitis, elevations in pancreatic enzymes alone are not predictive of acute pancreatitis.

Heart rate increase
Small mean increases in heart rate of 2 to 4 beats per minute (bpm) and a 1.3% and 1.4 % incidence of sinus tachycardia, with a concomitant increase from baseline ≥ 15 bpm, were observed with dulaglutide 0.75mg and 1.5 mg, respectively.

First degree AV block/PR interval prolongation
Small mean increases from baseline in PR interval of 2 to 3 msec and a 1.5% and 2.4 % incidence of first-degree AV block were observed with dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg, respectively.

Immunogenicity
In clinical studies, treatment with dulaglutide was associated with a 1.6 % incidence of treatment emergent dulaglutide anti-drug antibodies, indicating that the structural modifications in the GLP-1 and modified IgG4 parts of the dulaglutide molecule, together with high homology with native GLP-1 and native IgG4, minimise the risk of immune response against dulaglutide. Patients with dulaglutide anti-drug antibodies generally had low titres, and although the number of patients developing dulaglutide anti-drug antibodies was low, examination of the phase III data revealed no clear impact of dulaglutide anti-drug antibodies on changes in HbA1c.

Hypersensitivity
In the phase II and phase III clinical studies, systemic hypersensitivity events (e.g., urticaria, edema) were reported in 0.5 % of patients receiving dulaglutide. None of the patients with systemic hypersensitivity developed dulaglutide anti-drug antibodies.

Injection site reactions
Injection site adverse events were reported in 1.9 % of patients receiving dulaglutide. Potentially immune-mediated injection site adverse events (e.g., rash, erythema) were reported in 0.7 % of patients and were usually mild.

Discontinuation due to an adverse event
In studies of 26 weeks duration, the incidence of discontinuation due to adverse events was 2.6% (0.75 mg) and 6.1% (1.5 mg) for dulaglutide versus 3.7 % for placebo. Through the full study duration (up to 104 weeks), the incidence of discontinuation due to adverse events was 5.1% (0.75 mg) and 8.4 % (1.5 mg) for dulaglutide. The most frequent adverse reactions leading to discontinuation for 0.75 mg and 1.5 mg dulaglutide, respectively, were nausea (1.0%, 1.9 %), diarrhoea (0.5%, 0.6 %), and vomiting (0.4%, 0.6 %), and were generally reported within the first 4-6 weeks.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Effects of overdose with dulaglutide in clinical studies have included gastrointestinal disorders and hypoglycaemia. In the event of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: {not yet assigned}, ATC code: {not yet assigned}.

Mechanism of action
Dulaglutide is a long-acting glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist. The molecule consists of 2 identical disulfide-linked chains, each containing a modified human GLP-1 analogue sequence covalently linked to a modified human immunoglobulin G4 (IgG4) heavy chain fragment (Fc) by a small peptide linker. The GLP-1 analog portion of dulaglutide is approximately 90 % homologous to native human GLP-1 (7-37). Native GLP-1 has a half-life of 1.5-2 minutes due to degradation by DPP-4 and renal clearance. In contrast to native GLP-1, dulaglutide is resistant to degradation by DPP-4, and has a large size that slows absorption and reduces renal clearance. These engineering features result in a soluble formulation and a prolonged half-life of 4.7 days, which makes it suitable for once-weekly subcutaneous administration. In addition, the dulaglutide molecule was engineered to prevent the Fcγ receptor-dependent immune response and to reduce its immunogenic potential.

Dulaglutide exhibits several antihyperglycaemic actions of GLP-1. In the presence of elevated glucose concentrations, dulaglutide increases intracellular cyclic AMP (cAMP) in pancreatic beta cells leading to insulin release. Dulaglutide suppresses glucagon secretion which is known to be inappropriately elevated in patients with type 2 diabetes. Lower glucagon concentrations lead to decreased hepatic glucose output. Dulaglutide also slows gastric emptying.

Pharmacodynamic effects
Dulaglutide improves glycaemic control through the sustained effects of lowering fasting, pre-meal and postprandial glucose concentrations in patients with type 2 diabetes starting after the first dulaglutide administration and is sustained throughout the once weekly dosing interval.

A pharmacodynamic study with dulaglutide demonstrated, in patients with type 2 diabetes, a restoration of first phase insulin secretion to a level that exceeded levels observed in healthy subjects

on placebo, and improved second phase insulin secretion in response to an intravenous bolus of glucose. In the same study, a single 1.5 mg dose of dulaglutide appeared to increase maximal insulin secretion from the β-cells, and to enhance β-cell function in subjects with type 2 diabetes mellitus as compared with placebo.

Consistent with the pharmacokinetic profile, dulaglutide has a pharmacodynamic profile suitable for once weekly administration (see section 5.2).

Clinical efficacy and safety

Glycaemic control
The safety and efficacy of dulaglutide was evaluated in six randomised, controlled, phase III trials involving 5,171 patients with type 2 diabetes. Of these, 958 were ≥ 65 years of which 93 were ≥ 75 years. These studies included 3,136 dulaglutide-treated patients, of whom 1,719 were treated with Trulicity 1.5 mg weekly and 1,417 were treated with Trulicity 0.75 mg weekly. In all studies, dulaglutide produced clinically significant improvements in glycaemic control as measured by glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c).

Monotherapy
Dulaglutide was studied in a 52 week active controlled monotherapy study in comparison to metformin. Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg were superior to metformin (1500-2000 mg/day) in the reduction in HbA1c and a significantly greater proportion of patients reached an HbA1c target of < 7.0 % and ≤ 6.5 % with Trulicity 1.5 mg and Trulicity 0.75 mg compared to metformin at 26 weeks.

Table 2: Results of a 52 week active controlled monotherapy study with two doses of dulaglutide in comparison to metformin

	Baseline HbA1c (%)	**Mean change in HbA1c (%)**	**Patients at target HbA1c <7.0% (%)**	**Patients at target HbA1c ≤6.5% (%)**	**Change in FBG (mmol/L)**	**Change in body weight (kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=269)	7.63	-0.78††	61.5#	46.0##	-1.61	-2.29
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=270)	7.58	-0.71††	62.6#	40.0#	-1.46	-1.36#
Metformin 1500-2000 mg/day (n=268)	7.60	-0.56	53.6	29.8	-1.34	-2.22
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=269)	7.63	-0.70††	60.0#	42.3##	-1.56#	-1.93
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=270)	7.58	-0.55†	53.2	34.7	-1.00	-1.09#
Metformin 1500-2000 mg/day (n=268)	7.60	-0.51	48.3	28.3	-1.15	-2.20

† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for noninferiority; †† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to metformin, assessed for HbA1c only
# $p < 0.05$, ## $p < 0.001$ dulaglutide treatment group compared to metformin

The rate of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and metformin were 0.62, 0.15, and 0.09 episodes/patient/year, respectively. No cases of severe hypoglycaemia were observed.

Combination therapy with metformin
The safety and efficacy of dulaglutide was investigated in a placebo and active controlled (sitagliptin 100 mg daily) study of 104 weeks duration, all in combination with metformin. Treatment with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg resulted in a superior reduction in HbA1c compared to sitagliptin at

52 weeks, accompanied by a significantly greater proportion of patients achieving HbA1c targets of < 7.0 % and ≤ 6.5 %. These effects were sustained to the end of the study (104 weeks).

Table 3: Results of a 104 week placebo and active controlled study with two doses of dulaglutide in comparison to sitagliptin

	Baseline HbA1c (%)	**Mean change in HbA1c (%)**	**Patients at target HbA1c <7.0 %(%)**	**Patients at target HbA1c ≤6.5 %(%)**	**Change in FBG (mmol/L)**	**Change in body weight (kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=304)	8.12	-1.22‡‡,##	60.9**,##	46.7**,##	-2.38**,##	-3.18**,##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=302)	8.19	-1.01‡‡,##	55.2**,##	31.0**,##	-1.97**,##	-2.63**,##
Placebo (n= 177)	8.10	0.03	21.0	12.5	-0.49	-1.47
Sitagliptin 100 mg once daily (n=315)	8.09	-0.61	37.8	21.8	-0.97	-1.46
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=304)	8.12	-1.10††	57.6##	41.7##	-2.38##	-3.03##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=302)	8.19	-0.87††	48.8##	29.0##	-1.63##	-2.60##
Sitagliptin 100 mg once daily (n=315)	8.09	-0.39	33.0	19.2	-0.90	-1.53
104 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=304)	8.12	-0.99††	54.3##	39.1##	-1.99##	-2.88##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=302)	8.19	-0.71††	44.8##	24.2##	-1.39##	-2.39
Sitagliptin 100 mg once daily (n=315)	8.09	-0.32	31.1	14.1	-0.47	-1.75

†† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide compared to sitagliptin, assessed only for HbA1c at 52 and 104 weeks

‡‡ multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.001 for superiority of dulaglutide compared to placebo, assessed for HbA1c only

** p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to placebo

p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to sitagliptin

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and sitagliptin were 0.19, 0.18, and 0.17 episodes/patient/year, respectively. No cases of severe hypoglycaemia with dulaglutide were observed.

The safety and efficacy of dulaglutide was also investigated in an active controlled study (liraglutide 1.8 mg daily) of 26 weeks duration, both in combination with metformin. Treatment with Trulicity 1.5 mg resulted in similar lowering of HbA1c and patients achieving HbA1c targets of < 7.0 % and ≤ 6.5 % compared to liraglutide.

Table 4: Results of a 26 week active controlled study of one dose of dulaglutide in comparison to liraglutide

	Baseline HbA1c (%)	Mean change in HbA1c (%)	Patients at target HbA1c <7.0 %(%)	Patients at target HbA1c ≤6.5 %(%)	Change in FBG (mmol/L)	Change in body weight (kg)
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=299)	8.06	-1.42[‡]	68.3	54.6	-1.93	-2.90[#]
Liraglutide[+] 1.8 mg daily (n=300)	8.05	-1.36	67.9	50.9	-1.90	-3.61

[‡] 1-sided p-value p < 0.001, for noninferiority of dulaglutide compared to liraglutide, assessed only for HbA1c.
[#] p < 0.05 dulaglutide treatment group compared to liraglutide.
[+] Patients randomised to liraglutide were initiated at a dose of 0.6 mg/day. After Week 1, patients were up-titrated to 1.2 mg/day and then at Week 2 to 1.8 mg/day.

The rate of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg was 0.12 episodes/patient/year and with liraglutide was 0.29 episodes/patient/year. No cases of severe hypoglycaemia were observed

Combination therapy with metformin and sulphonylurea
In an active controlled study of 78 weeks duration, dulaglutide was compared to insulin glargine, both on a background of metformin and a sulphonylurea. At 52 weeks, Trulicity 1.5 mg demonstrated superior lowering in HbA1c to insulin glargine which was maintained at 78 weeks; whereas lowering in HbA1c with Trulicity 0.75 mg was non-inferior to insulin glargine. With Trulicity 1.5 mg a significantly higher percentage of patients reached a target HbA1c of < 7.0 % or ≤ 6.5 % at 52 and 78 weeks compared to insulin glargine.

Table 5: Results of a 78 week active controlled study with two doses of dulaglutide in comparison to insulin glargine

	Baseline HbA1c (%)	Mean change in HbA1c (%)	Patients at target HbA1c <7.0% (%)	Patients at target HbA1c ≤6.5% (%)	Change in FBG (mmol/L)	Change in body weight (kg)
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=273)	8.18	-1.08[††]	53.2[##]	27.0[##]	-1.50	-1.87[##]
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=272)	8.13	-0.76[†]	37.1	22.5[#]	-0.87[##]	-1.33[##]
Insulin glargine[+] once daily (n=262)	8.10	-0.63	30.9	13.5	-1.76	1.44
78 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=273)	8.18	-0.90[††]	49.0[##]	28.1[##]	-1.10[#]	-1.96[##]
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=272)	8.13	-0.62†	34.1	22.1	-0.58[##]	-1.54[##]
Insulin glargine[+] once daily (n=262)	8.10	-0.59	30.5	16.6	-1.58	1.28

† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for noninferiority; †† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to insulin glargine, assessed for HbA1c only
[#] p < 0.05, [##] p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to insulin glargine
[+] Insulin glargine doses were adjusted utilising an algorithm with a fasting plasma glucose target of < 5.6 mmol/L

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and insulin glargine were 1.67, 1.67, and 3.02 episodes/patient/year, respectively. Two cases of severe hypoglycaemia were observed with Trulicity 1.5mg and two cases of severe hypoglycaemia were observed with insulin glargine.

Combination therapy with metformin and pioglitazone
In a placebo and active (exenatide twice daily) controlled study, both in combination with metformin and pioglitazone, Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg demonstrated superiority for HbA1c reduction in comparison to placebo and exenatide,, accompanied by a significantly a greater percentage of patients achieving HbA1c targets of < 7.0 % or ≤ 6.5 %

Table 6: Results of a 52 week active controlled study with two doses of dulagltuide in comparison to exenatide

	Baseline HbA1c	**Mean change in HbA1c**	**Patients at target HbA1c**		**Change in FBG**	**Change in body weight**
	(%)	**(%)**	**<7.0% (%)**	**≤6.5% (%)**	**(mmol/L)**	**(kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=279)	8.10	-1.51‡‡,††	78.2**,##	62.7**,##	-2.36**,##	-1.30**
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=280)	8.05	-1.30‡‡/††	65.8**/##	53.2**/##	-1.90**/##	0.20 */##
Placebo (n=141)	8.06	-0.46	42.9	24.4	-0.26	1.24
Exenatide+ 10 mcg twice daily (n=276)	8.07	-0.99	52.3	38.0	-1.35	-1.07
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=279)	8.10	-1.36††	70.8##	57.2##	-2.04##	-1.10
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=280)	8.05	-1.07††	59.1#	48.3##	-1.58#	0.44#
Exenatide+ 10 mcg twice daily (n=276)	8.07	-0.80	49.2	34.6	-1.03	-0.80

†† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to exenatide, assessed for HbA1c only
‡‡ multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.001 for superiority of dulaglutide compared to placebo, assessed for HbA1c only
* p < 0.05, **p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to placebo
\# p < 0.05, ##p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to exenatide
\+ Exenatide dose was 5 mcg twice daily for first 4 weeks and 10 mcg twice daily thereafter

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and exenatide twice daily were 0.19, 0.14, and 0.75 episodes/patient/year, respectively. No cases of severe hypoglycaemia were observed for dulaglutide and two cases of severe hypoglycaemia were observed with exenatide twice daily.

Combination therapy with prandial insulin with or without metformin
In this study, patients on 1 or 2 insulin injections per day prior to study entry, discontinued their prestudy insulin regimen and were randomised to dulaglutide once weekly or insulin glargine once daily, both in combination with prandial insulin lispro three times daily, with or without metformin. At 26 weeks, both Trulicity 1.5 mg and 0.75mg were superior to insulin glargine in lowering of HbA1c and this effect was sustained at 52 weeks. . A greater percentage of patients achieved HbA1c targets of < 7.0 % or ≤ 6.5 % at 26 weeks and < 7.0 % at 52 weeks than with insulin glargine.

Table 7: Results of a 52 week active controlled study with two doses of dulaglutide in comparison to insulin glargine

	Baseline HbA1c	**Mean change in HbA1c**	**Patients at target HbA1c**		**Change in FBG**	**Change in body weight**
	(%)	**(%)**	**<7.0% (%)**	**≤6.5% (%)**	**(mmol/L)**	**(kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=295)	8.46	-1.64[††]	67.6[#]	48.0[#]	-0.27[##]	-0.87[##]
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=293)	8.40	-1.59[††]	69.0[#]	43.0	0.22[##]	0.18[##]
Insulin glargine[+] once daily (n=296)	8.53	-1.41	56.8	37.5	-1.58	2.33
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=295)	8.46	-1.48[††]	58.5[#]	36.7	0.08[##]	-0.35[##]
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=293)	8.40	-1.42[††]	56.3	34.7	0.41[##]	0.86[##]
Insulin glargine[+] once daily (n=296)	8.53	-1.23	49.3	30.4	-1.01	2.89

†† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to insulin glargine, assessed for HbA1c only

[#] $p < 0.05$, [##] $p < 0.001$ dulaglutide treatment group compared to insulin glargine

[+] Insulin glargine doses were adjusted utilizing an algorithm with a fasting plasma glucose target of < 5.6 mmol/L

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and insulin glargine were 31.06, 35.66, and 40.95 episodes/patient/year, respectively. Ten patients reported severe hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg, seven with Trulicity 0.75 mg, and fifteen with insulin glargine.

Fasting blood glucose
Treatment with dulaglutide resulted in significant reductions from baseline in fasting blood glucose. The majority of the effect on fasting blood glucose concentrations occurred by 2 weeks. The improvement in fasting glucose was sustained through the longest study duration of 104 weeks.

Postprandial glucose
Treatment with dulaglutide resulted in significant reductions in mean post prandial glucose from baseline (changes from baseline to primary time point -1.95 mmol/L to -4.23 mmol/L).

Beta-cell function
Clinical studies with dulaglutide have indicated enhanced beta-cell function as measured by homeostasis model assessment (HOMA2-%B). The durability of effect on beta-cell function was maintained through the longest study duration of 104 weeks.

Body weight
Trulicity 1.5 mg was associated with sustained weight reduction over the duration of studies (from baseline to final time point -0.35 kg to -2.90 kg). Changes in body weight with Trulicity 0.75 mg ranged from 0.86 kg to -2.63 kg. Reduction in body weight was observed in patients treated with dulaglutide irrespective of nausea, though the reduction was numerically larger in the group with nausea.

Patient reported outcomes
Dulaglutide significantly improved total treatment satisfaction compared to exenatide twice daily. In addition, there was significantly lower perceived frequency of hyperglycaemia and hypoglycaemia compared to exenatide twice daily.

Blood pressure
The effect of dulaglutide on blood pressure as assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring was evaluated in a study of 755 patients with type 2 diabetes. Treatment with dulglutide provided reductions in systolic blood pressure (SBP) (-2.8 mmHg difference compared to placebo) at 16 weeks. There was no difference in diastolic blood pressure (DBP). Similar results for SBP and DBP were demonstrated at the final 26 week time point of the study.

Cardiovascular Evaluation
In a meta-analysis of phase II and III studies, a total of 51 patients (dulaglutide: 26 [N = 3,885]; all comparators: 25 [N = 2,125]) experienced at least one cardiovascular (CV) event (death due to CV causes, nonfatal MI, nonfatal stroke, or hospitalisation for unstable angina). The results showed that there was no increase in CV risk with dulaglutide compared with control therapies (HR: 0.57; CI: [0.30, 1.10**]**).

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with dulaglutide in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Following subcutaneous administration to patients with type 2 diabetes, dulaglutide reaches peak plasma concentrations in 48 hours. The mean peak (C_{max}) and total (AUC) exposures were approximately 114 ng/ml and 14,000 ngh/ml, respectively, after multiple subcutaneous 1.5 mg doses of dulaglutide in patients with type 2 diabetes. Steady-state plasma concentrations were achieved between 2 to 4 weeks of once-weekly administration of dulaglutide (1.5 mg). Exposures after subcutaneous administration of single dulaglutide (1.5 mg) doses in the abdomen, thigh, or upper arm were comparable. The mean absolute bioavailability of dulaglutide following single-dose subcutaneous administration of single 1.5 mg and 0.75 mg doses was 47 % and 65%, respectively.

Distribution
The mean volume of distribution after subcutaneous administration of dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg at steady state in patients with type 2 diabetes mellitus were approximately 19.2 L and 17.4 L.

Biotransformation
Dulaglutide is presumed to be degraded into its component amino acids by general protein catabolism pathways.

Elimination
The mean apparent clearance of dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg at steady state was 0.073 L/h and 0.107 L/h with an elimination half-life of 4.5 and 4.7 days, respectively.

Special populations

Elderly patients (> 65 years old)
Age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of dulaglutide.

Gender and race
Gender and race had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of dulaglutide.

Body weight or body mass index
Pharmacokinetic analyses have demonstrated a statistically significant inverse relationship between body weight or body mass index (BMI) and dulaglutide exposure, although there was no clinically relevant impact of weight or BMI on glycaemic control.

Patients with renal impairment
The pharmacokinetics of dulaglutide were evaluated in a clinical pharmacology study and were generally similar between healthy subjects and patients with mild to severe renal impairment (CrCl < 30 ml/min), including end stage renal disease (requiring dialysis). In clinical studies, the dulaglutide safety profile in patients with moderate renal impairment was similar to the overall T2DM population. These studies did not include patients with severe renal impairment or end stage renal disease.

Patients with hepatic impairment
The pharmacokinetics of dulaglutide were evaluated in a clinical pharmacology study, where subjects with hepatic impairment had statistically significant decreases in dulaglutide exposure of up to 30 % to 33 % for mean C_{max} and AUC, respectively, compared to healthy controls. There was a general increase in t_{max} of dulaglutide with increased hepatic impairment. However, no trend in dulaglutide exposure was observed relative to the degree of hepatic impairment. These effects were not considered to be clinically relevant.

Paediatric population
Studies characterising the pharmacokinetics of dulaglutide in paediatric patients have not been performed.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of safety pharmacology or repeat-dose toxicity.

In a 6-month carcinogenicity study in transgenic mice, there was no tumorigenic response. In a 2-year carcinogenicity study in rats, at ≥ 7 times the human clinical exposure following 1.5 mg dulaglutide per week, dulaglutide caused statistically significant, dose-related increases in the incidence of thyroid C-cell tumours (adenomas and carcinomas combined). The clinical relevance of these findings is currently unknown.

During the fertility studies, a reduction in the number of corpora lutea and prolonged oestrous cycle were observed at dose levels that were associated with decreased food intake and body weight gain in maternal animals; however, no effects on indices of fertility and conception or embryonic development were observed. In reproductive toxicology studies, skeletal effects and a reduction in foetal growth were observed in the rat and rabbit at exposures of dulaglutide 11- to 44-fold higher than those proposed clinically, but no foetal malformations were observed. Treatment of rats throughout pregnancy and lactation produced memory deficits in female offspring at exposures that were 16-fold higher than those proposed clinically.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Citric acid, anhydrous
Mannitol
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2ºC – 8ºC).
Do not freeze.
Store in original package in order to protect from light.

In use:
Trulicity may be stored unrefrigerated for up to 14 days at a temperature not above 30ºC.

6.5 Nature and contents of container

Glass syringe (type I).
Each pre-filled syringe contains 0.5 ml of solution.
Packs of 4 pre-filled syringes and multipack of 12 (3 packs of 4) pre-filled syringes. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for use
The pre-filled syringe is for single-use only.
The instructions for using the syringe, included with the package leaflet, must be followed carefully.
Trulicity should not be used if particles appear or if the solution is cloudy and/or coloured.
Trulicity that has been frozen must not be used.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/14/956/004
EU/1/14/956/005

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Trulicity 1.5 mg solution for injection in pre-filled syringe

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each pre-filled syringe contains 1.5 mg of dulaglutide* in 0.5 ml solution.

*Produced in CHO cells by recombinant DNA technology.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection (injection).
Clear, colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Trulicity is indicated in adults with type 2 diabetes mellitus to improve glycaemic control as:

Monotherapy
When diet and exercise alone do not provide adequate glycaemic control in patients for whom the use of metformin is considered inappropriate due to intolerance or contraindications.

Add-on therapy
In combination with other glucose-lowering medicinal products including insulin, when these, together with diet and exercise, do not provide adequate glycaemic control (see section 5.1 for data with respect to different combinations).

4.2 Posology and method of administration

Posology

Monotherapy
The recommended dose is 0.75 mg once weekly.

Add-on therapy
The recommended dose is 1.5 mg once weekly.
For potentially vulnerable populations, such as patients ≥ 75 years, 0.75 mg once weekly can be considered as a starting dose.

When Trulicity is added to existing metformin and/or pioglitazone therapy, the current dose of metformin and/or pioglitazone can be continued. When it is added to existing therapy of a sulphonylurea or prandial insulin, a reduction in the dose of sulphonylurea or insulin may be considered to reduce the risk of hypoglycaemia (see sections 4.4 and 4.8).

The use of Trulicity does not require blood glucose self-monitoring. Self-monitoring may be necessary to adjust the dose of sulphonylurea or prandial insulin.

Elderly patients (> 65 years old)
No dose adjustment is required based on age (see section 5.2). However, the therapeutic experience in patients ≥ 75 years is very limited (see section 5.1), and in these patients 0.75 mg once weekly can be considered as a starting dose.

Patients with renal impairment
No dosage adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment.
There is very limited experience in patients with severe renal impairment (eGFR [by CKD-EPI] < 30 ml/min/1.73 m^2) or end stage renal disease, therefore Trulicity is not recommended in this population (see section 5.2).

Patients with hepatic impairment
No dosage adjustment is required in patients with hepatic impairment.

Paediatric population
The safety and efficacy of dulaglutide in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

Method of administration

Trulicity is to be injected subcutaneously in the abdomen, thigh or upper arm. It should not be administered intravenously or intramuscularly.

The dose can be administered at any time of day, with or without meals.

If a dose is missed, it should be administered as soon as possible if there are at least 3 days (72 hours) until the next scheduled dose. If less than 3 days (72 hours) remain before the next scheduled dose, the missed dose should be skipped and the next dose should be administered on the regularly scheduled day. In each case, patients can then resume their regular once weekly dosing schedule.

The day of weekly administration can be changed if necessary, as long as the last dose was administered 3 or more days (72 hours) before.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

Dulaglutide should not be used in patients with type 1 diabetes mellitus or for the treatment of diabetic ketoacidosis.

Use of GLP-1 receptor agonists may be associated with gastrointestinal adverse reactions. This should be considered when treating patients with impaired renal function since these events, i.e. nausea, vomiting, and/or diarrhoea, may cause dehydration which could cause a deterioration of renal function. Dulaglutide has not been studied in patients with severe gastrointestinal disease, including severe gastroparesis, and is therefore not recommended in these patients.

Acute pancreatitis
Use of GLP-1 receptor agonists has been associated with a risk of developing acute pancreatitis. In clinical trials, acute pancreatitis has been reported in association with dulaglutide (see section 4.8).

Patients should be informed of the characteristic symptoms of acute pancreatitis. If pancreatitis is suspected, dulaglutide should be discontinued. If pancreatitis is confirmed, dulaglutide should not be

restarted. In the absence of other signs and symptoms of acute pancreatitis, elevations in pancreatic enzymes alone are not predictive of acute pancreatitis (see section 4.8).

Hypoglycaemia
Patients receiving dulaglutide in combination with sulphonylurea or insulin may have an increased risk of hypoglycaemia. The risk of hypoglycaemia may be lowered by a reduction in the dose of sulphonylurea or insulin (see sections 4.2 and 4.8).

Populations not studied
There is limited experience in patients with congestive heart failure.

Sodium content
This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per 1.5 mg dose, i.e. essentially 'sodium- free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Dulaglutide delays gastric emptying and has the potential to impact the rate of absorption of concomitantly administered oral medicinal products. Dulaglutide should be used with caution in patients receiving oral medicinal products that require rapid gastrointestinal absorption.. For some prolonged release formulations, an increased release due to an extended gastric residence time may slightly increase drug exposure.

Paracetamol
Following a first dose of 1 and 3 mg dulaglutide, paracetamol C_{max} was reduced by 36 % and 50 %, respectively, and the median t_{max} occurred later (3 and 4 hours, respectively). After coadministration with up to 3 mg of dulaglutide at steady state, there were no statistically significant differences on $AUC_{(0-12)}$, C_{max} or t_{max} of paracetamol. No dose adjustment of paracetamol is necessary when administered with dulaglutide.

Atorvastatin
Coadministration of dulaglutide with atorvastatin decreased C_{max} and $AUC_{(0-\infty)}$ up to 70 % and 21 %, respectively, for atorvastatin and its major metabolite *o*-hydroxyatorvastatin. The mean $t_{1/2}$ of atorvastatin and *o*-hydroxyatorvastatin were increased by 17 % and 41 %, respectively, following dulaglutide administration. These observations are not clinically relevant. No dose adjustment of atorvastatin is necessary when administered with dulaglutide.

Digoxin
After coadministration of steady state digoxin with 2 consecutive doses of dulaglutide, overall exposure (AUC_{τ}) and t_{max} of digoxin were unchanged; and C_{max} decreased by up to 22 %. This change is not expected to have clinical consequences. No dose adjustment is required for digoxin when administered with dulaglutide.

Anti-hypertensives
Coadministration of multiple dulaglutide doses with steady state lisinopril caused no clinically relevant changes in the AUC or C_{max} of lisinopril. Statistically significant delays in lisinopril t_{max} of approximately 1 hour were observed on Days 3 and 24 of the study. When a single dose of dulaglutide and metoprolol were coadministered, the AUC and C_{max} of metoprolol increased by19 % and 32 %, respectively. While metoprolol t_{max} was delayed by 1 hour, this change was not statistically significant. These changes were not clinically relevant; therefore no dose adjustment of lisinopril or metoprolol is necessary when administered with dulaglutide.

Warfarin
Following dulaglutide coadministration, S- and R-warfarin exposure and R-warfarin C_{max} were unaffected, and S-warfarin C_{max} decreased by 22 %. AUC_{INR} increased by 2 %, which is unlikely to be clinically significant, and there was no effect on maximum international normalised ratio response (INR_{max}). The time of international normalised ratio response ($tINR_{max}$) was delayed by 6 hours,

consistent with delays in t_{max} of approximately 4 and 6 hours for S- and R-warfarin, respectively. These changes are not clinically relevant. No dose adjustment for warfarin is necessary when given together with dulaglutide.

Oral contraceptives
Coadministration of dulaglutide with an oral contraceptive (norgestimate 0.18 mg/ethinyl estradiol 0.025 mg) did not affect the overall exposure to norelgestromin and ethinyl estradiol. Statistically significant reductions in C_{max} of 26 % and 13 % and delays in t_{max} of 2 and 0.30 hours were observed for norelgestromin and ethinyl estradiol, respectively. These observations are not clinically relevant. No dose adjustment for oral contraceptives is required when given together with dulaglutide.

Metformin
Following coadministration of multiple dose dulaglutide with steady state metformin (immediate release formula [IR]), metformin AUC_{τ} increased up to 15 % and C_{max} decreased up to 12 %, respectively, with no changes in t_{max}. These changes are consistent with the gastric emptying delay of dulaglutide and within the pharmacokinetic variability of metformin and thus are not clinically relevant. No dose adjustment for metformin IR is recommended when given with dulaglutide.

Sitagliptin
Sitagliptin exposure was unaffected when coadministered with a single dose of dulaglutide. Following coadministration with 2 consecutive doses of dulaglutide, sitagliptin $AUC_{(0-\tau)}$ and C_{max} decreased by approximately 7.4 % and 23.1 %, respectively. Sitagliptin t_{max} increased approximately 0.5 hours following coadministration with dulaglutide compared to sitagliptin alone.

Sitagliptin can produce up to 80 % inhibition of DPP-4 over a 24-hour period. Dulaglutide coadministration with sitagliptin increased dulaglutide exposure and C_{max} by approximately 38 % and 27 %, respectively, and median t_{max} increased approximately 24 hours. Therefore, dulaglutide does have a high degree of protection against DPP-4 inactivation (see section 5.1). The increased exposure may enhance the effects of dulaglutide on blood glucose levels.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are no or limited amount of data from the use of dulaglutide in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). Therefore, the use of dulaglutide is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding
It is unknown whether dulaglutide is excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded. Dulaglutide should not be used during breast-feeding.

Fertility
The effect of dulaglutide on fertility in humans is unknown. In the rat, there was no direct effect on mating or fertility following treatment with dulaglutide (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Trulicity has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. When it is used in combination with a sulphonylurea or prandial insulin, patients should be advised to take precautions to avoid hypoglycaemia while driving and using machines (see section 4.4).

4.8 Undesirable effects

Summary of safety profile

In the phase II and phase III studies conducted, 4,006 patients were exposed to dulaglutide alone or in combination with other glucose lowering medicinal products. The most frequently reported adverse reactions in clinical trials were gastrointestinal, including nausea, vomiting and diarrhoea. In general these reactions were mild or moderate in severity and transient in nature.

Tabulated list of adverse reactions

The following adverse reactions have been identified based on evaluation of the full duration of the phase II and phase III clinical studies and are listed in Table 1 as MedDRA preferred term by system organ class and in order of decreasing incidence (very common: ≥ 1/10; common: ≥ 1/100 to < 1/10; uncommon: ≥ 1/1,000 to < 1/100; rare: ≥ 1/10,000 to < 1/1,000; very rare: < 1/10,000 and not known: cannot be estimated from available data). Within each incidence grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing frequency.

Table 1: The frequency of adverse reactions of dulaglutide

System Organ Class	Very common	Common	Uncommon	Rare
Metabolism and nutrition disorders	Hypoglycaemia* (when used in combination with prandial insulin, metformin† or metformin plus glimepiride)	Hypoglycaemia* (when used as monotherapy or in combination with metformin plus pioglitazone)		
Gastrointestinal disorders	Nausea, diarrhoea, vomiting†, abdominal pain†	Decreased appetite, dyspepsia, constipation, flatulence, abdominal distention, gastroesophageal reflux disease, eructation		Acute pancreatitis
General disorders and administration site conditions		Fatigue	Injection site reactions	
Investigations		Sinus tachycardia, first degree atrioventricular block (AVB)		

* Documented, symptomatic hypoglycaemia and blood glucose ≤ to 3.9 mmol/L

† Dulaglutide 1.5 mg dose only. For dulaglutide 0.75 mg, adverse reaction met frequency for next lower incidence grouping.

Description of selected adverse reactions

Hypoglycaemia

When dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg were used as monotherapy or in combination with metformin alone or metformin and pioglitazone, the incidences of documented symptomatic hypoglycaemia were 5.9% to 10.9% and the rates were 0.14 to 0.62 events/patient/year, and no episodes of severe hypoglycaemia were reported.

The incidences of documented symptomatic hypoglycaemia when dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, were used in combination with a sulphonylurea (plus metformin) were 39.0% and 40.3% and the rates were 1.67 and 1.67 events/patient/year. The severe hypoglycaemia event incidences were 0% and 0.7%, and rates were 0.00 and 0.01 events/patient/year.

The incidences when dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg, respectively, were used in combination with prandial insulin were 85.3% and 80.0% and rates were 35.66 and 31.06 events/patient/year. The severe hypoglycaemia event incidences were 2.4% and 3.4%, and rates were 0.05 and 0.06 events/patient/year.

Gastrointestinal adverse reactions
Cumulative reporting of gastrointestinal events up to 104 weeks with dulaglutide 0.75mg and 1.5 mg, respectively, included nausea (12.9% and 21.2 %), diarrhoea (10.7% and 13.7 %) and vomiting (6.9% and 11.5 %). These were typically mild or moderate in severity and were reported to peak during the first 2 weeks of treatment and rapidly declined over the next 4 weeks, after which the rate remained relatively constant.

In clinical pharmacology studies conducted in patients with type 2 diabetes mellitus up to 6 weeks, the majority of gastrointestinal events were reported during the first 2-3 days after the initial dose and declined with subsequent doses.

Acute pancreatitis
The incidence of acute pancreatitis in Phase II and III clinical studies was 0.07% for dulaglutide compared to 0.14% for placebo and 0.19% for comparators with or without additional background antidiabetic therapy.

Pancreatic enzymes
Dulaglutide is associated with mean increases from baseline in pancreatic enzymes (lipase and/or pancreatic amylase) of 11 % to 21 % (see section 4.4). In the absence of other signs and symptoms of acute pancreatitis, elevations in pancreatic enzymes alone are not predictive of acute pancreatitis.

Heart rate increase
Small mean increases in heart rate of 2 to 4 beats per minute (bpm) and a 1.3% and 1.4 % incidence of sinus tachycardia, with a concomitant increase from baseline ≥ 15 bpm, were observed with dulaglutide 0.75mg and 1.5 mg, respectively.

First degree AV block/PR interval prolongation
Small mean increases from baseline in PR interval of 2 to 3 msec and a 1.5% and 2.4 % incidence of first-degree AV block were observed with dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg, respectively.

Immunogenicity
In clinical studies, treatment with dulaglutide was associated with a 1.6 % incidence of treatment emergent dulaglutide anti-drug antibodies, indicating that the structural modifications in the GLP-1 and modified IgG4 parts of the dulaglutide molecule, together with high homology with native GLP-1 and native IgG4, minimise the risk of immune response against dulaglutide. Patients with dulaglutide anti-drug antibodies generally had low titres, and although the number of patients developing dulaglutide anti-drug antibodies was low, examination of the phase III data revealed no clear impact of dulaglutide anti-drug antibodies on changes in HbA1c.

Hypersensitivity
In the phase II and phase III clinical studies, systemic hypersensitivity events (e.g., urticaria, edema) were reported in 0.5 % of patients receiving dulaglutide. None of the patients with systemic hypersensitivity developed dulaglutide anti-drug antibodies.

Injection site reactions
Injection site adverse events were reported in 1.9 % of patients receiving dulaglutide. Potentially immune-mediated injection site adverse events (e.g., rash, erythema) were reported in 0.7 % of patients and were usually mild.

Discontinuation due to an adverse event
In studies of 26 weeks duration, the incidence of discontinuation due to adverse events was 2.6% (0.75 mg) and 6.1% (1.5 mg) for dulaglutide versus 3.7 % for placebo. Through the full study duration (up to 104 weeks), the incidence of discontinuation due to adverse events was 5.1% (0.75 mg) and 8.4 % (1.5 mg) for dulaglutide. The most frequent adverse reactions leading to discontinuation for 0.75 mg and 1.5 mg dulaglutide, respectively, were nausea (1.0%, 1.9 %), diarrhoea (0.5%, 0.6 %), and vomiting (0.4%, 0.6 %), and were generally reported within the first 4-6 weeks.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Effects of overdose with dulaglutide in clinical studies have included gastrointestinal disorders and hypoglycaemia. In the event of overdose, appropriate supportive treatment should be initiated according to the patient's clinical signs and symptoms.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: {not yet assigned}, ATC code: {not yet assigned}.

Mechanism of action
Dulaglutide is a long-acting glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonist. The molecule consists of 2 identical disulfide-linked chains, each containing a modified human GLP-1 analogue sequence covalently linked to a modified human immunoglobulin G4 (IgG4) heavy chain fragment (Fc) by a small peptide linker. The GLP-1 analog portion of dulaglutide is approximately 90 % homologous to native human GLP-1 (7-37). Native GLP-1 has a half-life of 1.5-2 minutes due to degradation by DPP-4 and renal clearance. In contrast to native GLP-1, dulaglutide is resistant to degradation by DPP-4, and has a large size that slows absorption and reduces renal clearance. These engineering features result in a soluble formulation and a prolonged half-life of 4.7 days, which makes it suitable for once-weekly subcutaneous administration. In addition, the dulaglutide molecule was engineered to prevent the Fcγ receptor-dependent immune response and to reduce its immunogenic potential.

Dulaglutide exhibits several antihyperglycaemic actions of GLP-1. In the presence of elevated glucose concentrations, dulaglutide increases intracellular cyclic AMP (cAMP) in pancreatic beta cells leading to insulin release. Dulaglutide suppresses glucagon secretion which is known to be inappropriately elevated in patients with type 2 diabetes. Lower glucagon concentrations lead to decreased hepatic glucose output. Dulaglutide also slows gastric emptying.

Pharmacodynamic effects
Dulaglutide improves glycaemic control through the sustained effects of lowering fasting, pre-meal and postprandial glucose concentrations in patients with type 2 diabetes starting after the first dulaglutide administration and is sustained throughout the once weekly dosing interval.

A pharmacodynamic study with dulaglutide demonstrated, in patients with type 2 diabetes, a restoration of first phase insulin secretion to a level that exceeded levels observed in healthy subjects

on placebo, and improved second phase insulin secretion in response to an intravenous bolus of glucose. In the same study, a single 1.5 mg dose of dulaglutide appeared to increase maximal insulin secretion from the β-cells, and to enhance β-cell function in subjects with type 2 diabetes mellitus as compared with placebo.

Consistent with the pharmacokinetic profile, dulaglutide has a pharmacodynamic profile suitable for once weekly administration (see section 5.2).

Clinical efficacy and safety

Glycaemic control
The safety and efficacy of dulaglutide was evaluated in six randomised, controlled, phase III trials involving 5,171 patients with type 2 diabetes. Of these, 958 were ≥ 65 years of which 93 were ≥ 75 years. These studies included 3,136 dulaglutide-treated patients, of whom 1,719 were treated with Trulicity 1.5 mg weekly and 1,417 were treated with Trulicity 0.75 mg weekly. In all studies, dulaglutide produced clinically significant improvements in glycaemic control as measured by glycosylated haemoglobin A1c (HbA1c).

Monotherapy
Dulaglutide was studied in a 52 week active controlled monotherapy study in comparison to metformin. Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg were superior to metformin (1500-2000 mg/day) in the reduction in HbA1c and a significantly greater proportion of patients reached an HbA1c target of < 7.0 % and ≤ 6.5 % with Trulicity 1.5 mg and Trulicity 0.75 mg compared to metformin at 26 weeks.

Table 2: Results of a 52 week active controlled monotherapy study with two doses of dulaglutide in comparison to metformin

	Baseline HbA1c (%)	**Mean change in HbA1c (%)**	**Patients at target HbA1c <7.0% (%)**	**Patients at target HbA1c ≤6.5% (%)**	**Change in FBG (mmol/L)**	**Change in body weight (kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=269)	7.63	-0.78††	61.5#	46.0##	-1.61	-2.29
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=270)	7.58	-0.71††	62.6#	40.0#	-1.46	-1.36#
Metformin 1500-2000 mg/day (n=268)	7.60	-0.56	53.6	29.8	-1.34	-2.22
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=269)	7.63	-0.70††	60.0#	42.3##	-1.56#	-1.93
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=270)	7.58	-0.55†	53.2	34.7	-1.00	-1.09#
Metformin 1500-2000 mg/day (n=268)	7.60	-0.51	48.3	28.3	-1.15	-2.20

† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for noninferiority; †† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to metformin, assessed for HbA1c only
# $p < 0.05$, ## $p < 0.001$ dulaglutide treatment group compared to metformin

The rate of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and metformin were 0.62, 0.15, and 0.09 episodes/patient/year, respectively. No cases of severe hypoglycaemia were observed.

Combination therapy with metformin
The safety and efficacy of dulaglutide was investigated in a placebo and active controlled (sitagliptin 100 mg daily) study of 104 weeks duration, all in combination with metformin. Treatment with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg resulted in a superior reduction in HbA1c compared to sitagliptin at

52 weeks, accompanied by a significantly greater proportion of patients achieving HbA1c targets of < 7.0 % and ≤ 6.5 %. These effects were sustained to the end of the study (104 weeks).

Table 3: Results of a 104 week placebo and active controlled study with two doses of dulaglutide in comparison to sitagliptin

	Baseline HbA1c (%)	**Mean change in HbA1c (%)**	**Patients at target HbA1c <7.0 %(%)**	**Patients at target HbA1c ≤6.5 %(%)**	**Change in FBG (mmol/L)**	**Change in body weight (kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=304)	8.12	-1.22‡‡,##	60.9**,##	46.7**,##	-2.38**,##	-3.18**,##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=302)	8.19	-1.01‡‡,##	55.2**,##	31.0**,##	-1.97**,##	-2.63**,##
Placebo (n= 177)	8.10	0.03	21.0	12.5	-0.49	-1.47
Sitagliptin 100 mg once daily (n=315)	8.09	-0.61	37.8	21.8	-0.97	-1.46
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=304)	8.12	-1.10††	57.6##	41.7##	-2.38##	-3.03##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=302)	8.19	-0.87††	48.8##	29.0##	-1.63##	-2.60##
Sitagliptin 100 mg once daily (n=315)	8.09	-0.39	33.0	19.2	-0.90	-1.53
104 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=304)	8.12	-0.99††	54.3##	39.1##	-1.99##	-2.88##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=302)	8.19	-0.71††	44.8##	24.2##	-1.39##	-2.39
Sitagliptin 100 mg once daily (n=315)	8.09	-0.32	31.1	14.1	-0.47	-1.75

†† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide compared to sitagliptin, assessed only for HbA1c at 52 and 104 weeks

‡‡ multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.001 for superiority of dulaglutide compared to placebo, assessed for HbA1c only

** p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to placebo

p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to sitagliptin

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and sitagliptin were 0.19, 0.18, and 0.17 episodes/patient/year, respectively. No cases of severe hypoglycaemia with dulaglutide were observed.

The safety and efficacy of dulaglutide was also investigated in an active controlled study (liraglutide 1.8 mg daily) of 26 weeks duration, both in combination with metformin. Treatment with Trulicity 1.5 mg resulted in similar lowering of HbA1c and patients achieving HbA1c targets of < 7.0 % and ≤ 6.5 % compared to liraglutide.

Table 4: Results of a 26 week active controlled study of one dose of dulaglutide in comparison to liraglutide

	Baseline HbA1c (%)	Mean change in HbA1c (%)	Patients at target HbA1c <7.0 %(%)	Patients at target HbA1c ≤6.5 %(%)	Change in FBG (mmol/L)	Change in body weight (kg)
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=299)	8.06	-1.42‡	68.3	54.6	-1.93	-2.90#
Liraglutide+ 1.8 mg daily (n=300)	8.05	-1.36	67.9	50.9	-1.90	-3.61

‡ 1-sided p-value p < 0.001, for noninferiority of dulaglutide compared to liraglutide, assessed only for HbA1c.
# p < 0.05 dulaglutide treatment group compared to liraglutide.
+ Patients randomised to liraglutide were initiated at a dose of 0.6 mg/day. After Week 1, patients were up-titrated to 1.2 mg/day and then at Week 2 to 1.8 mg/day.

The rate of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg was 0.12 episodes/patient/year and with liraglutide was 0.29 episodes/patient/year. No cases of severe hypoglycaemia were observed

Combination therapy with metformin and sulphonylurea
In an active controlled study of 78 weeks duration, dulaglutide was compared to insulin glargine, both on a background of metformin and a sulphonylurea. At 52 weeks, Trulicity 1.5 mg demonstrated superior lowering in HbA1c to insulin glargine which was maintained at 78 weeks; whereas lowering in HbA1c with Trulicity 0.75 mg was non-inferior to insulin glargine. With Trulicity 1.5 mg a significantly higher percentage of patients reached a target HbA1c of < 7.0 % or ≤ 6.5 % at 52 and 78 weeks compared to insulin glargine.

Table 5: Results of a 78 week active controlled study with two doses of dulaglutide in comparison to insulin glargine

	Baseline HbA1c (%)	Mean change in HbA1c (%)	Patients at target HbA1c <7.0% (%)	Patients at target HbA1c ≤6.5% (%)	Change in FBG (mmol/L)	Change in body weight (kg)
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=273)	8.18	-1.08††	53.2##	27.0##	-1.50	-1.87##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=272)	8.13	-0.76†	37.1	22.5#	-0.87##	-1.33##
Insulin glargine+ once daily (n=262)	8.10	-0.63	30.9	13.5	-1.76	1.44
78 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=273)	8.18	-0.90††	49.0##	28.1##	-1.10#	-1.96##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=272)	8.13	-0.62†	34.1	22.1	-0.58##	-1.54##
Insulin glargine+ once daily (n=262)	8.10	-0.59	30.5	16.6	-1.58	1.28

† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for noninferiority; †† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to insulin glargine, assessed for HbA1c only
# p < 0.05, ## p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to insulin glargine
+ Insulin glargine doses were adjusted utilising an algorithm with a fasting plasma glucose target of < 5.6 mmol/L

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and insulin glargine were 1.67, 1.67, and 3.02 episodes/patient/year, respectively. Two cases of severe hypoglycaemia were observed with Trulicity 1.5mg and two cases of severe hypoglycaemia were observed with insulin glargine.

Combination therapy with metformin and pioglitazone
In a placebo and active (exenatide twice daily) controlled study, both in combination with metformin and pioglitazone, Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg demonstrated superiority for HbA1c reduction in comparison to placebo and exenatide,, accompanied by a significantly a greater percentage of patients achieving HbA1c targets of < 7.0 % or ≤ 6.5 %

Table 6: Results of a 52 week active controlled study with two doses of dulagltuide in comparison to exenatide

	Baseline HbA1c	**Mean change in HbA1c**	**Patients at target HbA1c**		**Change in FBG**	**Change in body weight**
	(%)	**(%)**	**<7.0% (%)**	**≤6.5% (%)**	**(mmol/L)**	**(kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=279)	8.10	-1.51‡‡,††	78.2**,##	62.7**,##	-2.36**,##	-1.30**
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=280)	8.05	-1.30‡‡/††	65.8**/##	53.2**/##	-1.90**/##	0.20 */##
Placebo (n=141)	8.06	-0.46	42.9	24.4	-0.26	1.24
Exenatide+ 10 mcg twice daily (n=276)	8.07	-0.99	52.3	38.0	-1.35	-1.07
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=279)	8.10	-1.36††	70.8##	57.2##	-2.04##	-1.10
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=280)	8.05	-1.07††	59.1#	48.3##	-1.58#	0.44#
Exenatide+ 10 mcg twice daily (n=276)	8.07	-0.80	49.2	34.6	-1.03	-0.80

†† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to exenatide, assessed for HbA1c only
‡‡ multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.001 for superiority of dulaglutide compared to placebo, assessed for HbA1c only
* p < 0.05, **p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to placebo
\# p < 0.05, ##p < 0.001 dulaglutide treatment group compared to exenatide
\+ Exenatide dose was 5 mcg twice daily for first 4 weeks and 10 mcg twice daily thereafter

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and exenatide twice daily were 0.19, 0.14, and 0.75 episodes/patient/year, respectively. No cases of severe hypoglycaemia were observed for dulaglutide and two cases of severe hypoglycaemia were observed with exenatide twice daily.

Combination therapy with prandial insulin with or without metformin
In this study, patients on 1 or 2 insulin injections per day prior to study entry, discontinued their prestudy insulin regimen and were randomised to dulaglutide once weekly or insulin glargine once daily, both in combination with prandial insulin lispro three times daily, with or without metformin. At 26 weeks, both Trulicity 1.5 mg and 0.75mg were superior to insulin glargine in lowering of HbA1c and this effect was sustained at 52 weeks. . A greater percentage of patients achieved HbA1c targets of < 7.0 % or ≤ 6.5 % at 26 weeks and < 7.0 % at 52 weeks than with insulin glargine.

Table 7: Results of a 52 week active controlled study with two doses of dulaglutide in comparison to insulin glargine

	Baseline HbA1c	**Mean change in HbA1c**	**Patients at target HbA1c**		**Change in FBG**	**Change in body weight**
	(%)	**(%)**	**<7.0% (%)**	**≤6.5% (%)**	**(mmol/L)**	**(kg)**
26 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=295)	8.46	-1.64††	67.6#	48.0#	-0.27##	-0.87##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=293)	8.40	-1.59††	69.0#	43.0	0.22##	0.18##
Insulin glargine+ once daily (n=296)	8.53	-1.41	56.8	37.5	-1.58	2.33
52 weeks						
Dulaglutide 1.5 mg once weekly (n=295)	8.46	-1.48††	58.5#	36.7	0.08##	-0.35##
Dulaglutide 0.75 mg once weekly (n=293)	8.40	-1.42††	56.3	34.7	0.41##	0.86##
Insulin glargine+ once daily (n=296)	8.53	-1.23	49.3	30.4	-1.01	2.89

†† multiplicity adjusted 1-sided p-value < 0.025, for superiority of dulaglutide to insulin glargine, assessed for HbA1c only

# $p < 0.05$, ## $p < 0.001$ dulaglutide treatment group compared to insulin glargine

+ Insulin glargine doses were adjusted utilizing an algorithm with a fasting plasma glucose target of < 5.6 mmol/L

The rates of documented symptomatic hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg and 0.75 mg, and insulin glargine were 31.06, 35.66, and 40.95 episodes/patient/year, respectively. Ten patients reported severe hypoglycaemia with Trulicity 1.5 mg, seven with Trulicity 0.75 mg, and fifteen with insulin glargine.

Fasting blood glucose
Treatment with dulaglutide resulted in significant reductions from baseline in fasting blood glucose. The majority of the effect on fasting blood glucose concentrations occurred by 2 weeks. The improvement in fasting glucose was sustained through the longest study duration of 104 weeks.

Postprandial glucose
Treatment with dulaglutide resulted in significant reductions in mean post prandial glucose from baseline (changes from baseline to primary time point -1.95 mmol/L to -4.23 mmol/L).

Beta-cell function
Clinical studies with dulaglutide have indicated enhanced beta-cell function as measured by homeostasis model assessment (HOMA2-%B). The durability of effect on beta-cell function was maintained through the longest study duration of 104 weeks.

Body weight
Trulicity 1.5 mg was associated with sustained weight reduction over the duration of studies (from baseline to final time point -0.35 kg to -2.90 kg). Changes in body weight with Trulicity 0.75 mg ranged from 0.86 kg to -2.63 kg. Reduction in body weight was observed in patients treated with dulaglutide irrespective of nausea, though the reduction was numerically larger in the group with nausea.

Patient reported outcomes
Dulaglutide significantly improved total treatment satisfaction compared to exenatide twice daily. In addition, there was significantly lower perceived frequency of hyperglycaemia and hypoglycaemia compared to exenatide twice daily.

Blood pressure
The effect of dulaglutide on blood pressure as assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring was evaluated in a study of 755 patients with type 2 diabetes. Treatment with dulglutide provided reductions in systolic blood pressure (SBP) (-2.8 mmHg difference compared to placebo) at 16 weeks. There was no difference in diastolic blood pressure (DBP). Similar results for SBP and DBP were demonstrated at the final 26 week time point of the study.

Cardiovascular Evaluation
In a meta-analysis of phase II and III studies, a total of 51 patients (dulaglutide: 26 [N = 3,885]; all comparators: 25 [N = 2,125]) experienced at least one cardiovascular (CV) event (death due to CV causes, nonfatal MI, nonfatal stroke, or hospitalisation for unstable angina). The results showed that there was no increase in CV risk with dulaglutide compared with control therapies (HR: 0.57; CI: [0.30, 1.10**]**).

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with dulaglutide in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of type 2 diabetes mellitus (see section 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption
Following subcutaneous administration to patients with type 2 diabetes, dulaglutide reaches peak plasma concentrations in 48 hours. The mean peak (C_{max}) and total (AUC) exposures were approximately 114 ng/ml and 14,000 ngh/ml, respectively, after multiple subcutaneous 1.5 mg doses of dulaglutide in patients with type 2 diabetes. Steady-state plasma concentrations were achieved between 2 to 4 weeks of once-weekly administration of dulaglutide (1.5 mg). Exposures after subcutaneous administration of single dulaglutide (1.5 mg) doses in the abdomen, thigh, or upper arm were comparable. The mean absolute bioavailability of dulaglutide following single-dose subcutaneous administration of single 1.5 mg and 0.75 mg doses was 47 % and 65%, respectively.

Distribution
The mean volume of distribution after subcutaneous administration of dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg at steady state in patients with type 2 diabetes mellitus were approximately 19.2 L and 17.4 L.

Biotransformation
Dulaglutide is presumed to be degraded into its component amino acids by general protein catabolism pathways.

Elimination
The mean apparent clearance of dulaglutide 0.75 mg and 1.5 mg at steady state was 0.073 L/h and 0.107 L/h with an elimination half-life of 4.5 and 4.7 days, respectively.

Special populations

Elderly patients (> 65 years old)
Age had no clinically relevant effect on the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of dulaglutide.

Gender and race
Gender and race had no clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of dulaglutide.

Body weight or body mass index
Pharmacokinetic analyses have demonstrated a statistically significant inverse relationship between body weight or body mass index (BMI) and dulaglutide exposure, although there was no clinically relevant impact of weight or BMI on glycaemic control.

Patients with renal impairment
The pharmacokinetics of dulaglutide were evaluated in a clinical pharmacology study and were generally similar between healthy subjects and patients with mild to severe renal impairment (CrCl < 30 ml/min), including end stage renal disease (requiring dialysis). In clinical studies, the dulaglutide safety profile in patients with moderate renal impairment was similar to the overall T2DM population. These studies did not include patients with severe renal impairment or end stage renal disease.

Patients with hepatic impairment
The pharmacokinetics of dulaglutide were evaluated in a clinical pharmacology study, where subjects with hepatic impairment had statistically significant decreases in dulaglutide exposure of up to 30 % to 33 % for mean C_{max} and AUC, respectively, compared to healthy controls. There was a general increase in t_{max} of dulaglutide with increased hepatic impairment. However, no trend in dulaglutide exposure was observed relative to the degree of hepatic impairment. These effects were not considered to be clinically relevant.

Paediatric population
Studies characterising the pharmacokinetics of dulaglutide in paediatric patients have not been performed.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazards for humans based on conventional studies of safety pharmacology or repeat-dose toxicity.

In a 6-month carcinogenicity study in transgenic mice, there was no tumorigenic response. In a 2-year carcinogenicity study in rats, at ≥ 7 times the human clinical exposure following 1.5 mg dulaglutide per week, dulaglutide caused statistically significant, dose-related increases in the incidence of thyroid C-cell tumours (adenomas and carcinomas combined). The clinical relevance of these findings is currently unknown.

During the fertility studies, a reduction in the number of corpora lutea and prolonged oestrous cycle were observed at dose levels that were associated with decreased food intake and body weight gain in maternal animals; however, no effects on indices of fertility and conception or embryonic development were observed. In reproductive toxicology studies, skeletal effects and a reduction in foetal growth were observed in the rat and rabbit at exposures of dulaglutide 11- to 44-fold higher than those proposed clinically, but no foetal malformations were observed. Treatment of rats throughout pregnancy and lactation produced memory deficits in female offspring at exposures that were 16-fold higher than those proposed clinically.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium citrate
Citric acid, anhydrous
Mannitol
Polysorbate 80
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2ºC – 8ºC).
Do not freeze.
Store in original package in order to protect from light.

In use:
Trulicity may be stored unrefrigerated for up to 14 days at a temperature not above 30ºC.

6.5 Nature and contents of container

Glass syringe (type I).
Each pre-filled syringe contains 0.5 ml of solution.
Packs of 4 pre-filled syringes and multipack of 12 (3 packs of 4) pre-filled syringes. Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Instructions for use
The pre-filled syringe is for single-use only.
The instructions for using the syringe, included with the package leaflet, must be followed carefully.
Trulicity should not be used if particles appear or if the solution is cloudy and/or coloured.
Trulicity that has been frozen must not be used.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands.

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

EU/1/14/956/009
EU/1/14/956/010

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation:

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

Dulaglutide: Core Data Sheet

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 1

最新の添付文書を参照すること

1.7　同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

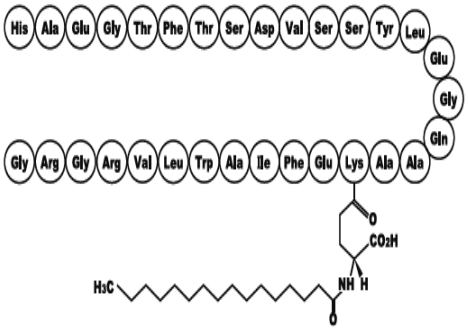
一般的名称	デュラグルチド（遺伝子組換え）	リラグルチド（遺伝子組換え）
販売名	トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス	ビクトーザ皮下注 18 mg
会社名	日本イーライリリー株式会社	ノボノルディスクファーマ株式会社
承認年月日	－	2010 年 1 月 20 日
再評価年月日 再審査年月日	－	－
規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 （注意－医師等の処方箋により使用すること）	劇薬 処方箋医薬品注） 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
化学構造式	デュラグルチドは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～31 番目は改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1、また 48～275 番目は改変型ヒト IgG4 の Fc ドメインからなり、2、16、30、57、63 及び 64 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Gly、Glu、Gly、Pro、Ala 及び Ala に置換されている。デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。デュラグルチドは、275 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 63,000）である。	
剤形・含量	注射剤 1 キット中：デュラグルチド（遺伝子組換え）0.75 mg	注射剤 1 筒（3 mL）中：リラグルチド（遺伝子組換え）18.0 mg
効能・効果	2 型糖尿病	2 型糖尿病
効能・効果に関連する使用上の注意	－	2 型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。
用法・用量	通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。	通常、成人には、リラグルチド（遺伝子組換え）として、0.9 mg を 1 日 1 回朝又は夕に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 0.3 mg から開始し、1 週間以上の間隔で 0.3 mg ずつ増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 0.9 mg を超えないこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	デュラグルチド（遺伝子組換え）	リラグルチド（遺伝子組換え）
用法・用量に関連する使用上の注意	本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。［「重要な基本的注意」（13）の項参照］	(1) 本剤は、1 日 1 回朝又は夕に投与するが、投与は可能な限り同じ時刻に行うこと。 (2) 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。 本剤 0.9 mg で良好な忍容性が得られない患者には、0.6 mg への減量を考慮すること。さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。 1～2 日間の減量又は休薬で症状が消失すれば、0.9 mg の投与を再開できる。
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］ 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。］	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡、1 型糖尿病患者［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］ 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。］

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	デュラグルチド（遺伝子組換え）	リラグルチド（遺伝子組換え）
使用上の注意	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者［使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。］ (2) 膵炎の既往歴のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］ (4) 高齢者［「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照］ (5) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］ 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) スルホニルウレア剤又はインスリン製剤を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある（「**2.重要な基本的注意**」、「**3.相互作用**」、「**4.副作用**」の項参照）。］ (2) 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者［腸閉塞を起こすおそれがある（「**4.副作用**」の項参照）。］ (3) 肝機能障害又は腎機能障害のある患者 ［十分な使用経験がない（**【薬物動態】**の項参照）。］ (4) 高齢者（「**5.高齢者への投与**」、**【薬物動態】**の項参照） (5) 膵炎の既往歴のある患者（「**4.副作用**」の項参照） (6) 糖尿病胃不全麻痺、炎症性腸疾患等の胃腸障害のある患者［十分な使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。］ (7) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全［低血糖を起こすおそれがある。］ (8) 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［低血糖を起こすおそれがある。］ (9) 激しい筋肉運動［低血糖を起こすおそれがある。］ (10) 過度のアルコール摂取者［低血糖を起こすおそれがある。］

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	デュラグルチド（遺伝子組換え）	リラグルチド（遺伝子組換え）
使用上の注意	2.　重要な基本的注意 (1)　2 型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。 (2)　本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (3)　本剤はインスリンの代替薬ではない。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。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、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。 (4)　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、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 (5)　投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。 (6)　本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。［「薬物動態」の項参照］ (7)　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。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。［「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照］	2.　重要な基本的注意 (1)　本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法､運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (2)　本剤はインスリンの代替薬ではない。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、インスリンから本剤に切り替え、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。 (3)　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。 (4)　投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。 (5)　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。糖尿病用薬と併用した場合、低血糖の発現頻度が単独の場合より高くなるおそれがあるので、定期的な血糖測定を行うこと。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。（「**3.相互作用**」、「**4.副作用**」、**【臨床成績】**の項参照）

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	デュラグルチド（遺伝子組換え）	リラグルチド（遺伝子組換え）
使用上の注意	(8) 低血糖があらわれることがあるので、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。［「副作用」の項参照］ (9) 急性膵炎が発現した場合、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。 (10) 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など、慎重に対応すること。 (11) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［「その他の注意」の項参照］ (12) 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、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実施すること。また、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。 (13) 本剤は週 1 回、同一曜日に投与する薬剤である。投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日間（72 時間）以上間隔を空けること。 (14) 本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。 (15) 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。	(6) 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。（「**4.副作用**」の項参照） (7) 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。（「**4.副作用**」の項参照） (8) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。（「**10.その他の注意**」の項参照） (9) 低血糖症状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。 (10) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。 1) 投与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。 2) すべ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。 3) 添付されている使用説明書を必ず読むよう指導すること。 (11) 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>デュラグルチド（遺伝子組換え）</th><th>リラグルチド（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3.　相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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
DPP-4 阻害剤
インスリン製剤
SGLT2 阻害剤 等</td><td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」、「副作用」、「臨床成績」の項参照］</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
<tr><td>血糖降下作用が増強される薬剤
β-遮断剤
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤等</td><td>血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。［「副作用」の項参照］</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>血糖降下作用が減弱されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。</td><td>血糖降下作用が減弱される。</td></tr>
<tr><td>クマリン系薬剤
ワルファリンカリウム</td><td>ワルファリンの t_{max} が 4～5.5 時間遅延したとの報告がある。［「薬物動態」の項参照］類薬（エキセナチド）で出血を伴う INR 増加が報告されている。</td><td>本剤の胃内容物排出遅延作用による。</td></tr>
</table></td><td>3.　相互作用
［併用注意］併用に注意すること
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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
DPP-4 阻害剤
SGLT2 阻害剤
インスリン製剤等</td><td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特に、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。スルホニルウレア剤又はインスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤又はインスリン製剤の減量を検討すること。スルホニルウレア剤と本剤の併用時に両剤の投与タイミングを朝とした場合は、低血糖が発現する可能性が高くなることがある。
低血糖症状が認められた場合には、適切に処置を行うこと。（「4.副作用」の項参照）</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	デュラグルチド（遺伝子組換え）	リラグルチド（遺伝子組換え）
使用上の注意	4.　**副作用** 国内臨床試験において、安全性評価対象 917 例中 272 例（29.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、便秘 57 例（6.2%）、悪心 56 例（6.1%）、下痢 53 例（5.8%）であった。（承認時） (1)　**重大な副作用** **低血糖**：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）があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、多く発現するおそれがある。［「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照］ また、DPP-4 阻害剤で、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。本剤をスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。	4.　**副作用** 国内において実施された臨床試験において、総症例 1,002 例中､本剤との関連性が疑われる副作用（臨床検査値異常を含む）が 379 例 699 件（発現症例率 37.8%）認められた。 このうち主なものは便秘 85 例 95 件（発現症例率 8.5%）及び悪心 63 例 74 件（発現症例率 6.3%）であった。（効能又は効果の一変承認時） (1) **重大な副作用** 1)　**低血糖**（頻度不明）：低血糖及び低血糖症状（脱力感、倦怠感、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）があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤又はインスリン製剤と併用した場合には、多く発現することが報告されている（「**2.重要な基本的注意**」、「**3.相互作用**」、**【臨床成績】**の項参照）。 また、重篤な低血糖症状があらわれ意識消失を来す例も報告されている。 低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。また、患者の状態に応じて、本剤あるいは併用している糖尿病用薬を減量するなど適切な処置を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	デュラグルチド（遺伝子組換え）	リラグルチド（遺伝子組換え）
使用上の注意		2) **膵炎**（頻度不明）：急性膵炎があらわれることがあるので､嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等、異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。 また、急性膵炎と診断された場合は、本剤の投与を中止し、再投与は行わないこと。なお海外にて、非常にまれであるが壊死性膵炎の報告がある。（「**2.重要な基本的注意**」の項参照） 3) **腸閉塞**（頻度不明）：腸閉塞があらわれることがあるので､観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。（「**1.慎重投与**」の項参照）

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>デュラグルチド（遺伝子組換え）</th><th>リラグルチド（遺伝子組換え）</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
(2)　**重大な副作用（類薬）**
急性膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。
腸閉塞：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(3)　**その他の副作用**
副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>副作用分類</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注 1)</th></tr>
<tr><td>**循環器**</td><td></td><td></td><td>心拍数増加注 2)</td><td>洞性頻脈、PR間隔延長／第一度房室ブロック注 3)</td></tr>
<tr><td>**消化器**</td><td>便秘、悪心、下痢</td><td>食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満</td><td>胃食道逆流性疾患、おくび、胃炎</td><td></td></tr>
<tr><td>**注射部位**</td><td></td><td>注射部位反応（紅斑、炎症、そう痒感、腫脹、発疹等）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>**過敏症**</td><td></td><td></td><td>過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）</td><td></td></tr>
<tr><td>**その他**</td><td></td><td></td><td>疲労</td><td></td></tr>
</table>
注 1）外国臨床試験において報告された事象
注 2）心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
注 3）房室ブロックを有する患者等に投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
</td><td>
(2)　**その他の副作用**
次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止する等適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th colspan="4">副作用発現頻度</th></tr>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1~5%未満</th><th>0.3~1%未満</th><th>頻度不明</th></tr>
<tr><td>過敏症</td><td></td><td></td><td>蕁麻疹、そう痒症</td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘、悪心</td><td>下痢、胃不快感、食欲減退、消化不良、腹部膨満、嘔吐</td><td>上腹部痛、逆流性食道炎、胃炎、食欲不振、胃腸炎</td><td></td></tr>
<tr><td>神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、感覚鈍麻、味覚異常</td><td></td></tr>
<tr><td>内分泌</td><td></td><td>甲状腺結節</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>糖尿病性網膜症</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td></td><td>注射部位反応（紅斑、発疹等）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td></td><td>咳嗽</td><td></td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>心室性期外収縮、高血圧</td><td>心拍数増加注 1)</td></tr>
<tr><td>臨床検査注 2)</td><td></td><td>ALT(GPT)増加</td><td>AST(GOT)増加、リパーゼ増加、アミラーゼ増加</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>胸痛、倦怠感、肝機能異常、高脂血症、貧血</td><td>体重減少、脱水</td></tr>
</table>
注 1）心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
注 2）これらの臨床検査値の変動に関連した症状は認められなかった。
</td></tr>
<tr><td></td><td>
5.　**高齢者への投与**
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
</td><td>
5.　**高齢者への投与**
高齢者では生理機能が低下していることが多く、胃腸障害及び低血糖が発現しやすいため、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。特に糖尿病用薬との併用時には低血糖発現リスクが高くなるおそれがあるため、注意すること。（「**1. 慎重投与**」、**【薬物動態】**の項参照）
</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	デュラグルチド（遺伝子組換え）	リラグルチド（遺伝子組換え）
使用上の注意	6.　**妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラット又はウサギに本剤（ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 71 又は 21 倍以上）を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた。妊娠及び授乳期のラットに本剤（ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 27 倍）を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが、新生児ラットに本剤（ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 149 倍）を投与した場合、記憶障害は認められなかった。］ (2)　授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。 ［本剤の乳汁中への移行は不明である。］	6.　**妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリンを使用すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットにおいて最大推奨臨床用量の約 21 倍の曝露量に相当する 1.0 mg/kg/日で早期胚死亡の増加、ウサギにおいて最大推奨臨床用量の約 1.7 倍の曝露量に相当する 0.05 mg/kg/日で母動物の摂餌量減少に起因するものと推測される胎児の軽度の骨格異常が認められている。］ (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。］
	7.　**小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	7.　**小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	8.　**過量投与** (1)　**徴候、症状**：過量投与により胃腸障害、低血糖症が報告されている。 (2)　**処置**：過量投与となった場合には、徴候、症状に応じて適切な処置を行うこと。	8.　**過量投与** (1) 徴候・症状 重度の悪心、嘔吐が起こることがある。 (2) 処置 経過を観察し、適切な処置を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	デュラグルチド（遺伝子組換え）	リラグルチド（遺伝子組換え）
使用上の注意	**9.　適用上の注意** **(1)　投与時** 投与前に、注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。 **(2)　投与部位** 皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。 **(3)　投与経路** 本剤は希釈せずに皮下投与すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。 **(4)　保存時** 1)　凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。 2)　室温で保存する場合は、14 日以内に使用すること。その際には、遮光にて保存し、また 30℃を超える場所で保存しないこと。	**9.　適用上の注意** (1) 投与時 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ペンニードルで行っている。］ 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。 3)　本剤は他の製剤との混合により、成分が分解するおそれがあるため、本剤と他の製剤を混合しないこと。 (2) 保存時 使用開始後は室温に保管し、30 日以内に使用すること。 (3) 投与経路 静脈内及び筋肉内に投与しないこと。 (4) 投与部位 皮下注射は、腹部、大腿、上腕に行う。 注射場所は毎回変更し、前回の注射場所より 2～3 cm 離すこと。 (5) その他 1)　カートリッジに薬液を補充してはならない。 2)　注射後は必ず注射針を外すこと。注射針は毎回新しいものを、必ず注射直前に取り付けること。［針を付けたままにすると、液漏れや針詰まりにより正常に注射できないおそれがある。また、薬剤の濃度変化や感染症の原因となることがある。］ 3)　カートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられることがある。また、使用中に液が変色することがある。これらのような場合は使用しないこと。 4)　カートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 5)　1 本の本剤を複数の患者に使用しないこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	デュラグルチド（遺伝子組換え）	リラグルチド（遺伝子組換え）
使用上の注意	10.　**その他の注意** (1)　ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺 C 細胞腺腫及び腫瘍（腺腫及び癌の合算）の発生頻度の増加が認められた（ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 12 倍以上）。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった。 (2)　国内第 III 相臨床試験における抗デュラグルチド抗体（ADA）の発現率は 1.4%（13/910 例）であった。	10.　**その他の注意** (1) ラット及びマウスにおける 2 年間がん原性試験において、非致死性の甲状腺 C 細胞腫瘍が認められた。 血中カルシトニン値上昇、甲状腺腫、甲状腺新生物等の甲状腺関連の有害事象が臨床試験において報告されている。 なお、国内外で実施された臨床試験プログラムにおいて、甲状腺に関連する有害事象の発現頻度は、本剤投与群（3.3 件/100 人・年）及びプラセボ群（3.0 件/100 人・年）で同程度であった。 （「**2. 重要な基本的注意**」の項参照） (2) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。 (3) 本剤とワルファリンとの薬物相互作用は検討していない。 併用する際には PT-INR 等のモニタリングの実施等を考慮すること。［類薬でワルファリンとの併用時に PT-INR 増加の報告がある。］
作成日	2015 年 5 月作成	2014 年 8 月改訂（第 8 版）
備考		対照薬

表 1.7-2 同種同効品一覧表

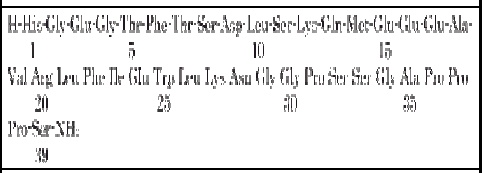
一般的名称	リキシセナチド	エキセナチド
販売名	リキスミア皮下注 300 μg	ビデュリオン皮下注用 2 mg ビデュリオン皮下注用 2 mg ペン
会社名	サノフィ株式会社	アストラゼネカ株式会社
承認年月日	2013 年 6 月 28 日	2012 年 3 月 30 日（ビデュリオン皮下注用 2 mg） 2015 年 3 月 10 日（ビデュリオン皮下注用 2 mg ペン）
再評価年月日 再審査年月日	－	－
規制区分	劇薬 処方せん医薬品： 注意－医師等の処方せんにより使用すること	劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
化学構造式	His-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-Pro-Pro-Ser-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-Lys-NH_2	
剤形・含量	注射剤 1 キット（3 mL）中：リキシセナチド 300 μg	注射剤 1 バイアル中：エキセナチド 2.6 mg 注）本剤 1 バイアルに添付専用懸濁用液を加え懸濁した薬液を投与する場合、投与される薬液はエキセナチドとして 2 mg を含む。
効能・効果	2 型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ① 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との併用を含む）を使用 ② 食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤（スルホニルウレア剤との併用を含む）を使用	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。
効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 2 型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 (2) 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。 (3) 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、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤単独療法、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤とスルホニルウレア剤と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。	本剤は、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、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤と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。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	リキシセナチド	エキセナチド
用法・用量	通常、成人には、リキシセナチドとして、20 μg を 1 日 1 回朝食前に皮下注射する。ただし、1 日 1 回 10 μg から開始し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 15 μg に増量し、1 週間以上投与した後 1 日 1 回 20 μg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 20 μg を超えないこと。	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。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 本剤の投与は朝食前 1 時間以内に行い、食後の投与は行わないこと。 (2) 胃腸障害の発現を軽減するため、低用量より投与を開始し、用量の漸増を行うこと。本剤 20 μg で良好な忍容性が得られない患者には、減量を考慮すること。さらに症状が持続する場合は、休薬を考慮すること。減量又は休薬で症状が消失すれば、患者の状態を十分観察しながら再度増量又は投与を再開する。	－
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］ 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。］	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。］ 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。］ 4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者［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。］（「薬物動態」の項参照）

表 1.7-2 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	リキシセナチド	エキセナチド
使用上の注意	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者［使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。］ (2) 重度腎機能障害（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 未満）又は末期腎不全の患者［使用経験がない。**【薬物動態】**の項参照］ (3) 膵炎の既往歴のある患者［「**4. 副作用**」の項参照］ (4) 高齢者［「**5. 高齢者への投与**」の項参照］ (5) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態［低血糖をおこすおそれがある。］ 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者 5) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用［「**3. 相互作用**」の項参照］	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者［十分な使用経験がなく、これらの症状が悪化するおそれがある。］ (2) 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者［十分な使用経験がない。］（「薬物動態」の項参照） (3) 肝機能障害のある患者［十分な使用経験がない。］ (4) 膵炎の既往歴のある患者（「副作用」の項参照） (5) 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。］（「副作用」の項参照） (6) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照） (7) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］ 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者

表 1.7-2 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	リキシセナチド	エキセナチド
使用上の注意	2.　重要な基本的注意 (1) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (2) 本剤はインスリンの代替薬ではない。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。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、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。 (3) 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。 (4) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。 (5) 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。特にスルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、定期的な血糖測定を行うこと。これらの薬剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤による低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。［「**3. 相互作用**」、「**4. 副作用**」、**【臨床成績】**の項参照］	2.　重要な基本的注意 (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。 (2) 本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで、スルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤、チアゾリジン系薬剤の各薬剤の単独療法、又はスルホニルウレア剤とビグアナイド系薬剤、スルホニルウレア剤とチアゾリジン系薬剤、ビグアナイド系薬剤とチアゾリジン系薬剤と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考慮すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照） (3) 本剤からバイエッタ皮下注に切り替える際には、本剤とバイエッタ皮下注では併用可能な薬剤が異なることに留意すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照） (4) 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。 (5) 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、適切に他の治療薬への切り替えを行うこと。 (6) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	リキシセナチド	エキセナチド
使用上の注意	(6) 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。［「**4. 副作用**」の項参照］ (7) 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。［「**4. 副作用**」の項参照］ (8) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。 1) 投与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。 2) すべ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。 3) 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) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［「**10. その他の注意**」の項参照］ (10)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阻害剤又は持効型溶解及び中間型を除くインスリン製剤との併用については、検討が行われていない。 (11)低血糖症状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。	(7) 本剤の投与を新たに開始する際には効果発現までの期間を考慮すること。空腹時血糖が低下し安定するまでに約 3 週間かかる場合がある。 (8) 本剤中止後も効果が持続する可能性を考慮し、本剤中止後も血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。本剤は持続性製剤であるため、本剤中止後も有効血中濃度が持続する。（「薬物動態」の項参照） (9) バイエッタ皮下注から切り替える際には一時的に血糖値が上昇することがあるので留意すること。なお、一般的に血糖値は投与 2 週間以内に改善がみられる。 (10) 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おそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照） (11) 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。（「重大な副作用」の項参照） (12) 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など、慎重に対応すること。（「重大な副作用」の項参照） (13) 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。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	リキシセナチド	エキセナチド
使用上の注意		(14) 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。また、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。（「重大な副作用」の項参照） (15) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。（「その他の注意」の項参照） (16) 本剤の臨床試験において心拍数の増加がみられている。心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 (17) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。 1) 投与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。 2) 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。 3) 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。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リキシセナチド</th><th>エキセナチド</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>3.　相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>糖尿病用薬
ビグアナイド系薬剤
スルホニルウレア系薬剤
速効型インスリン分泌促進剤注)
α-グルコシダーゼ阻害剤注)
チアゾリジン系薬剤注)
DPP-4 阻害薬注)
インスリン製剤注)　等</td><td>糖尿病用薬と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがあるため、併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。［「2.重要な基本的注意」、「4.副作用」、【臨床成績】の項参照］</td><td rowspan="2">血糖降下作用が増強される。</td></tr>
<tr><td>血糖降下作用が増強される薬剤
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤
サリチル酸誘導体　等</td><td>血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれるおそれがある。併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。
［「4.副作用」の項参照］</td></tr>
<tr><td>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</td><td>血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれるおそれがある。
併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</td><td>血糖降下作用が減弱される。</td></tr>
<tr><td>血糖降下作用が増強又は減弱される薬剤
β-遮断剤　等</td><td>血糖降下作用の増強による低血糖症状［「4.副作用」の項参照］、又は減弱による高血糖症状があらわれるおそれがある。
併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</td><td>血糖降下作用が増強又は減弱される。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>本剤の胃内容排出遅延作用が、併用する経口剤の吸収に影響を与えるおそれがある。
血中濃度が一定の閾値に達することにより有効性を示す経口剤を併用する場合は、本剤投与の 1 時間以上前、又は 11 時間以上後にそれらの薬剤を服用すること。</td><td rowspan="2">本剤の胃内容排出遅延作用による。</td></tr>
<tr><td>クマリン系化合物
ワルファリンカリウム</td><td>プロトロンビン時間国際標準比（INR）の延長が類薬（エキセナチド）で報告されている。
本剤と併用する場合には、併用開始時あるいは終了時に INR 値を測定するなど、観察を十分に行うこと。［【薬物動態】の項参照］</td></tr>
</table>
注）「2. 重要な基本的注意」の項（10）参照</td><td>3.　相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td>糖尿病用薬との併用時には、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。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>血糖降下作用を減弱させ、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、血糖値モニター、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。</td><td>血糖降下作用が減弱される。</td></tr>
<tr><td>クマリン系薬剤
ワルファリンカリウム</td><td>バイエッタ皮下注においてワルファリンの t_{max} が約 2 時間遅延したとの報告がある。（「薬物動態」の項参照）
ときに出血をともなう INR 増加が報告されている。</td><td rowspan="2">エキセナチドの胃内容物排出遅延作用による。</td></tr>
<tr><td>HMG-CoA 還元酵素阻害剤</td><td>バイエッタ皮下注においてロバスタチン（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。（「薬物動態」の項参照）</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	リキシセナチド	エキセナチド
使用上の注意	4.　**副作用** 国内外で実施された 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験において、日本人 250 例を含む 2,672 例に本剤が投与された。2,672 例中、副作用が報告された症例は 1,225 例（45.8%）であった。主な副作用は、悪心 635 例（23.8%）、低血糖症 293 例（11.0%）、嘔吐 231 例（8.6%）であった。 日本人 250 例中、副作用が報告された症例は 175 例（70.0%）であった。主な副作用は、悪心 88 例（35.2%）、低血糖症 41 例（16.4%）、食欲不振 31 例（12.4%）、嘔吐 27 例（10.8%）であった。（承認時） (1) **重大な副作用** 1) **低血糖**…低血糖（脱力感、倦怠感、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、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。 特にスルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用した場合、症候性低血糖が多く発現することが報告されている。［**【臨床成績】**の項参照］ また、DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤又はインスリン製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ことから、本剤とスルホニルウレア剤、持効型溶解インスリン又は中間型インスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。 低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。	4.　**副作用** 日本人及びアジア人を対象とした第 III 相臨床試験［スルホニルウレア剤、ビ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）］において、安全性評価対象 818 例（うち日本人患者 556 例）中 426 例（52.1%）に副作用が認められ、主なものは、注射部位硬結 161 例（19.7%）、悪心 104 例（12.7%）、嘔吐 62 例（7.6%）、注射部位そう痒感 55 例（6.7%）、便秘 49 例（6.0%）、下痢 43 例（5.3%）等であった。（ビデュリオン皮下注用 2 mg 承認時） (1) **重大な副作用** 1) **低血糖**：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。特にスルホニルウレア剤との併用により、多く発現することが報告されている。（「臨床成績」の項参照） 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ことから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	リキシセナチド	エキセナチド
使用上の注意	2) **急性膵炎（頻度不明**注）**）**…急性膵炎があらわれることがある。GLP-1 受容体作動薬の使用は、急性膵炎のリスクの増加に関連している。急性膵炎に特徴的な症状（嘔吐を伴う持続的な腹痛等）が認められた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また急性膵炎と診断された場合には、本剤の再投与は行わないこと。［「**2. 重要な基本的注意**」の項参照］ 3) **アナフィラキシー反応、血管浮腫（頻度不明**注）**）**…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。 注）海外において認められている副作用のため頻度不明	2) **腎不全**：腎不全が報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。特に、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、急性腎不全、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。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。 3) **急性膵炎**（0.2%）：急性膵炎があらわれることがあるので、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）に注意し、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。また、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。 4) **アナフィラキシー反応、血管浮腫**：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。 5) **腸閉塞**：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>リキシセナチド</th><th>エキセナチド</th></tr>
<tr>
<td rowspan="2">使用上の注意</td>
<td>
(2) **重大な副作用（類薬）**
腸閉塞…腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(3) **その他の副作用**
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>**消化器**</td><td>悪心注）、食欲不振、嘔吐注）、腹部不快感、便秘、消化不良</td><td>腹部膨満、下痢、胃腸炎、腹痛、おくび</td><td>逆流性食道炎</td></tr>
<tr><td>**精神神経系**</td><td></td><td>めまい、頭痛、傾眠、振戦</td><td>注意力障害</td></tr>
<tr><td>**注射部位**</td><td></td><td>注射部位そう痒感、注射部位紅斑</td><td>注射部位疼痛、注射部位炎症、注射部位硬結、注射部位出血、注射部位発疹、注射部位反応</td></tr>
<tr><td>**感覚器**</td><td></td><td>糖尿病性網膜症</td><td>味覚異常、霧視</td></tr>
<tr><td>**循環器**</td><td></td><td>動悸</td><td>上室性期外収縮</td></tr>
<tr><td>**皮膚**</td><td></td><td>冷汗</td><td>多汗症</td></tr>
<tr><td>**過敏症**</td><td></td><td></td><td>発疹、蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>**血液**</td><td></td><td>好中球減少</td><td></td></tr>
<tr><td>**その他**</td><td></td><td>疲労、倦怠感、あくび、悪寒、異常感、空腹感</td><td></td></tr>
</table>
注）ほとんどが投与 12 週までに認められた。
</td>
<td>
(2) **その他の副作用**
次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明※</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>浮動性めまい</td><td>頭痛、味覚異常、傾眠</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、下痢、嘔吐、便秘、食欲減退</td><td>消化不良、腹部不快感、腹部膨満</td><td>鼓腸、腹痛、逆流性食道炎、上腹部痛、胃炎</td><td>おくび</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td></td><td>肝機能異常</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td></td><td>血中クレアチニン増加</td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td></td><td></td><td>体重減少</td><td>脱水</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹、そう痒症、紅斑、脱毛症、蕁麻疹</td><td>全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹</td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td>注射部位硬結、注射部位そう痒感</td><td>注射部位結節注）、注射部位紅斑</td><td>注射部位疼痛</td><td>注射部位発疹、その他の注射部位反応</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>疲労</td><td></td></tr>
</table>
※：エキセナチドにおける外国での市販後報告による。
注）注射部位結節の発現は重合体マイクロスフェア（*d,l*-ラクチド・グリコリド共重合体）製剤による特徴として知られている。外国での臨床試験における報告では、ほとんどの結節は無症候性であり、投与の中止に至らず、4～8 週間で改善した。
</td>
</tr>
<tr>
<td>
5.　**高齢者への投与**
一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多く、胃腸障害や低血糖が起こりやすいので、経過を十分に観察し、慎重に投与すること。
</td>
<td>
5.　**高齢者への投与**
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（十分な使用経験がない。）
（「薬物動態」の項参照）
</td>
</tr>
</table>

表 1.7-2 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	リキシセナチド	エキセナチド
使用上の注意	6.　**妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対しては本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。［ヒトにおける潜在的なリスクは不明である。動物実験では、生殖発生毒性が報告されている。胚・胎児発生に関する試験において、ラットではヒトに1回20 μg、1日1回投与時の血漿中曝露量（AUC）の少なくとも約4.6倍で胎児の成長遅延、骨格異常及び骨化遅延、ウサギでは約32倍で骨化遅延が認められた。］ (2) 授乳中の婦人には投与することを避け、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。［動物実験（ラット）において、微量のリキシセナチドが乳汁中へ移行することが認められている。］	6.　**妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ウサギにエキセナチド22 μg/kg/日（ヒトに本剤の2 mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の49.5倍）以上又は妊娠マウスにエキセナチド68 μg/kg/日（ヒトに本剤の2 mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の5.4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。また、妊娠ラットに本剤0.3 mg/kg（ヒトに本剤の2 mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の1.7倍）以上を3日に1回皮下投与した場合、胎児の体重低下が認められたが、3 mg/kg（ヒトに本剤の2 mgを1週間に1回皮下投与した場合の血漿中曝露量の10.9倍）まで催奇形性は認められなかった。］ (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［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。］
	7.　**小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	7.　**小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）
	8.　**過量投与** (1) 徴候、症状：2型糖尿病患者に対し13週間、最大30 μgを1日2回まで投与された海外臨床試験において、胃腸障害の発現頻度の増加が報告されている。 (2) 処置：過量投与となった場合は、指示された用量まで減量するとともに、徴候、症状に応じた適切な支持療法を行うこと。	8.　**過量投与** **症状**：バイエッタ皮下注の外国臨床試験において1回100 μg（バイエッタ皮下注の最大推奨用量の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。 **処置**：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。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	リキシセナチド	エキセナチド
使用上の注意	9.　適用上の注意 (1) 投与時 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。 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。 3) 本剤と他の製剤を混合しないこと。 4) 本剤は無色澄明な液である。液に濁りがある場合、又は変色や粒子を認める場合には使用しないこと。 5) 本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 6) 1 本を複数の患者に使用しないこと。 (2) 投与部位 皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より 2～3 cm 離して注射すること。 (3) 投与経路 静脈内及び筋肉内に投与しないこと。 (4) 保存時 1) 使用前は凍結を避け、2～8°C で遮光保存すること。 2) 使用開始後は本剤を冷蔵庫に保存せず、遮光保存すること。 (5) その他 使用開始後 30 日以内に使用すること。［使用時の安定性試験（25°C）に基づく。］	9.　適用上の注意 (1) 投与時 1) 使用前に専用懸濁用液に濁りが無く浮遊物が無いか確認を行うこと。懸濁後、白色から白濁色になっているのを確認できたときのみ使用すること。 2) 本剤は専用懸濁用液と懸濁後すぐに投与すること。 (2) 投与方法 1) 専用懸濁用液及び注射針は付属のものを用いること。 2) 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。 3) 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。 (3) 保存時 1) 使用前は凍結を避け、2～8°C の冷蔵で遮光保存すること。 2) 冷蔵から取出し室温で保存した場合、4 週間以内に使用すること。なお、その際には、遮光にて保存し、また、30°C を超える場所で保存しないこと。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	リキシセナチド	エキセナチド
使用上の注意	10.　その他の注意 (1) 潜在的な免疫原性を有する他のタンパク質もしくはペプチドを含む製剤と同様に、本剤の投与による抗リキシセナチド抗体の発現が国内外で実施された臨床試験において認められている。日本人での抗リキシセナチド抗体陽性患者と陰性患者の間の全般的な安全性プロファイルに差はなく、注射部位反応の発生頻度については抗リキシセナチド抗体陽性患者で 8.2%（15/184 例）であったのに対し、抗体陰性患者では 3.3%（2/61 例）と差がみられた。 (2) ラット及びマウスにおける 2 年間のがん原性試験において、ヒトでの治療用量に比べ高用量の投与により非致死性の甲状腺 C 細胞腫瘍が認められた。 国際共同第 III 相臨床試験においては甲状腺 C 細胞増殖との関連が疑われる有害事象はリキシセナチド投与群とプラセボ群で同程度であった。 (3) ラットでの生殖試験では影響は認められなかったが、イヌを用いた反復投与毒性試験において、ヒトに本剤 1 回 20 μg、1 日 1 回投与したときの血漿中曝露量（AUC）の 117 倍で精巣及び精巣上体への影響（精細管の拡張、精子低形成、無精子症及び上皮変性等）がみられた。健康成人男性に投与した試験では精子形成に影響は認められなかった。 (4) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。	10.　その他の注意 (1) エキセナチド量として 0.3、1.0、3.0 mg/kg/回の用量で本剤を 2 週に 1 回投与したがん原性試験において、全投与群のラットで甲状腺 C 細胞腫瘍（腺腫及び C 細胞癌の合計）の発生頻度が増加した（ヒトに本剤の 2 mg を週 1 回投与した場合の血漿中曝露量の 1.1～16.2 倍に相当）。 (2) 甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する、本剤の安全性は確立していない。 (3) タンパク製剤及びペプチド製剤では免疫原性を示すことが知られており、本剤投与により抗体が発現する可能性がある。高抗体価の患者で有効性が減弱する可能性が示唆されている。 なお、ほとんどの患者で、抗体価の程度は時間がたつにつれて低下する。海外の臨床試験では、試験終了時点で低抗体価の患者は約 45%で認められたが、血糖コントロールは抗体陰性の患者と同様であった。一方、高抗体価の患者は約 5%で認められたが、各々の患者の血糖コントロールにはばらつきがあり有効性を予測できるものではなかった。また、注射部位反応は抗体陰性の患者において発現率が低く、高抗体価の患者において発現率が高い傾向が認められた。
作成日	2014 年 1 月改訂（第 3 版）	2015 年 3 月改訂（第 5 版）
備考		2015 年 3 月改訂（第 5 版） ビデュリオン皮下注用 2 mg の添付文書に基づき記載

表 1.7-3 同種同効品一覧表

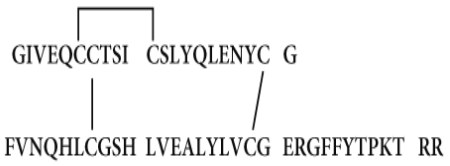
一般的名称	エキセナチド	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
販売名	バイエッタ皮下注 5 μg ペン 300 バイエッタ皮下注 10 μg ペン 300	ランタス注ソロスター ランタス注カート ランタス注 100 単位/mL
会社名	アストラゼネカ株式会社	サノフィ株式会社
承認年月日	2010 年 10 月 27 日	2008 年 1 月 30 日（ランタス注ソロスター） 2008 年 9 月 25 日（ランタス注カート、ランタス注 100 単位/mL）
再評価年月日 再審査年月日	－	2014 年 6 月 27 日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品： 注意－医師等の処方箋により使用すること	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
化学構造式	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-NH2 39	
剤形・含量	注射剤 1 キット中：エキセナチド 300 μg	注射剤 1 キット（3 mL）中：日局インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）300 単位
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。	インスリン療法が適応となる糖尿病
効能・効果に関連する使用上の注意	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。］（「臨床成績」の項参照）	糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。 糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。
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。	通常、成人では、初期は 1 日 1 回 4～20 単位を皮下注射するが、ときに他のインスリン製剤を併用することがある。注射時刻は朝食前又は就寝前のいずれでもよいが、毎日一定とする。投与量は、患者の症状及び検査所見に応じて増減する。なお、その他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 日 4～80 単位である。 ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	エキセナチド	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
用法・用量に関連する使用上の注意	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。 2.　本剤の投与は1回5 μg、1日2回より開始すること。1回5 μgから10 μg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 μg、1日2回への増量の可否を慎重に判断すること。	(1)　適用にあたっては本剤の作用時間、1 mLあたりのインスリン含有単位と患者の病状に留意し、その製剤的特徴に適する場合に投与すること。 (2)　糖尿病性昏睡、急性感染症、手術等緊急の場合は、本剤のみで処置することは適当でなく、速効型インスリン製剤を使用すること。 (3)　中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合： 1）以下を参考に本剤の投与を開始し、その後の患者の状態に応じて用量を増減するなど、本剤の作用特性［**【薬物動態】**の項参照］を考慮の上慎重に行うこと。 ①　1日1回投与の中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、通常初期用量は、中間型又は持続型インスリン製剤の1日投与量と同単位を目安として投与を開始する。 ②　1日2回投与の中間型インスリン製剤から本剤への切り替えに関しては、国内では使用経験がない。［**【臨床成績】**の項3．参照］ 2）中間型インスリン製剤から本剤への切り替え直後に低血糖があらわれたので［**【臨床成績】**の項1．参照］、中間型又は持続型インスリン製剤から本剤に変更する場合、併用している速効型インスリン製剤、超速効型インスリンアナログ製剤又は経口血糖降下剤の投与量及び投与スケジュールの調整が必要となることがあるので注意すること。 (4)　経口血糖降下剤から本剤に変更する場合： 投与にあたっては低用量から開始するなど、本剤の作用特性［**【薬物動態】**の項参照］を考慮の上慎重に行うこと。 (5)　ヒトインスリンに対する獲得抗体を有し、高用量のインスリンを必要としている患者では、他のインスリン製剤から本剤に変更することによって、本剤の需要量が急激に変化することがあるので、経過を観察しながら慎重に投与すること。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	エキセナチド	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
禁忌	1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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。］ 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。］ 4. 透析患者を含む重度腎機能障害のある患者［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。］（「薬物動態」の項参照）	1. 低血糖症状を呈している患者 2. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 糖尿病胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者［十分な使用経験がなく、これらの症状が悪化するおそれがある。］ (2) 中等度又は軽度の腎機能障害のある患者［十分な使用経験がない。］（「薬物動態」の項参照） (3) 肝機能障害のある患者［十分な使用経験がない。］ (4) 膵炎の既往歴のある患者（「副作用」の項参照） (5) 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。］（「副作用」の項参照） (6) 高齢者（「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照） (7) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］ 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) インスリン需要の変動が激しい患者 1) 手術、外傷、感染症等の患者 2) 妊婦［「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照］ (2) 次に掲げる低血糖を起こしやすい患者又は状態 1) 重篤な肝又は腎機能障害 2) 下垂体機能不全又は副腎機能不全 3) 下痢、嘔吐等の胃腸障害 4) 飢餓状態、不規則な食事摂取 5) 激しい筋肉運動 6) 過度のアルコール摂取者 7) 高齢者［「**5. 高齢者への投与**」の項参照］ 8) 血糖降下作用を増強する薬剤との併用［「**3. 相互作用**」の項参照］ (3) 低血糖を起こすと事故につながるおそれがある患者（高所作業、自動車の運転等の作業に従事している患者等） (4) 自律神経障害のある患者［低血糖の自覚症状が明確でないことがある。］

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	エキセナチド	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
使用上の注意	2.　重要な基本的注意 (1) 糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常・尿糖陽性等、糖尿病類似の症状を有する疾患（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。 (2) 本剤の適用はあらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行ったうえで、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考慮すること。（「効能・効果に関連する使用上の注意」の項参照） (3) 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本剤に切り替え、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。 (4) 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。 (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合や、減量する必要がある場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意のうえ、常に投与継続の可否、投与量、薬剤の選択等に注意すること。 (6) 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おそれがある。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。（「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照）	2.　重要な基本的注意 (1) インスリン製剤の使用上最も重要なことは、適応の決定と患者教育である。日常の糖尿病治療のためにインスリンを使用する場合、その注射法及び低血糖に対して患者自らも対処できるように十分指導すること。また、皮下からの吸収及び作用の発現時間は、血流、体温、運動量等により異なるため、適切な注射法についても患者教育を十分行うこと。さらに、本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むよう指導すること。また、すべての器具の安全な廃棄方法についても十分指導すること。 (2) 2型糖尿病においては、急を要する場合以外は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分行ったうえで適用を考慮すること。 (3) 低血糖を起こすことがあるので、注意すること。特に、食事を摂取しなかったり、予定外の激しい運動を行った場合、低血糖を引き起こしやすい。低血糖が無処置の状態で続くと重篤な転帰（死亡等）をとるおそれがある。また、低血糖に関する注意について、患者及びその家族に十分徹底させること。［「**4. 副作用**」の項参照］ (4) 本剤の作用は皮下に注射することにより、明らかなピークを示さず、ほぼ24時間持続する特徴を有することから、特に他のインスリン製剤からの切り替え時など、低血糖発現状態の変化に十分注意すること。［**【薬物動態】**及び**【薬効薬理】**の項参照］ (5) インスリンの用量が不足した場合、高血糖を起こすことがあるので、注意すること。 高血糖が無処置の状態で続くと悪心、嘔吐、眠気、潮紅、口渇、頻尿、脱水、食欲減退、呼気のアセトン臭、ケトアシドーシス、昏睡等を起こし、重篤な転帰をとるおそれがあるので、適切な処置を行うこと。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	エキセナチド	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
使用上の注意	(7) 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。（「重大な副作用」の項参照） (8) 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。（「重大な副作用」の項参照） (9) 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。 (10) 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。また、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。（「重大な副作用」の項参照） (11) 本剤の自己注射にあたっては、患者に投与法及び安全な廃棄方法の指導を行うこと。 1) 投与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。 2) 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。 3) 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。	(6) 急激な血糖コントロールに伴い、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪、眼の屈折異常、治療後神経障害（主として有痛性）があらわれることがあるので注意すること。 (7) 本剤は無色澄明な液剤であるため、速効型インスリン製剤又は超速効型インスリンアナログ製剤と間違えないよう患者に十分な指導を行うこと。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	エキセナチド	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
使用上の注意	3.　相互作用 併用注意（併用に注意すること）	3.　相互作用 併用注意（併用に注意すること）

エキセナチド

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 インスリン製剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症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。スルホニルウレア剤による低血糖のリスクを軽減するため、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」及び「臨床成績」の項参照）	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	血糖降下作用が増強されることがあるので、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。
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	血糖降下作用を減弱させ、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。
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	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。（「薬物動態」の項参照）	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	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。（「薬物動態」の項参照） 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	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。（「薬物動態」の項参照）	

インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）

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 スルホニルウレア系薬剤 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 DPP-4阻害薬 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤　等	血糖降下作用の増強による低血糖症状があらわれることがある。 併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。 ［「4. 副作用」の項参照］	血糖降下作用が増強される。
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤		インスリン分泌促進、糖新生抑制作用による血糖降下作用を有する。
三環系抗うつ剤 ノルトリプチリン塩酸塩等		機序は不明であるが、インスリン感受性を増強するなどの報告がある。
サリチル酸誘導体 アスピリン エテンザミド		糖に対するβ細胞の感受性の亢進やインスリン利用率の増加等による血糖降下作用を有する。また、末梢で弱いインスリン様作用を有する。
抗腫瘍剤 シクロホスファミド水和物		インスリンが結合する抗体の生成を抑制し、その結合部位からインスリンを遊離させる可能性がある。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム		機序不明
クロラムフェニコール		
サルファ剤		膵臓でのインスリン分泌を増加させることにより、低血糖を起こすと考えられている。腎機能低下、空腹状態の遷延、栄養不良、過量投与が危険因子となる。
シベンゾリンコハク酸塩 ジソピラミド ピルメノール塩酸塩水和物		インスリン分泌作用を認めたとの報告がある。
フィブラート系薬剤		インスリン感受性増強等の作用により、本剤の作用を増強する。
レセルピン		低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エキセナチド</td><td>インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>チアジド系利尿剤
トリクロルメチアジド
ループ利尿剤
フロセミド</td><td rowspan="9">血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。
［「2. 重要な基本的注意」の項参照］
併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</td><td>カリウム喪失が関与すると考えられている。カリウム欠乏時には、血糖上昇反応に対するβ細胞のインスリン分泌能が低下する可能性がある。</td></tr>
<tr><td>副腎皮質ステロイド
プレドニゾロン
トリアムシノロン</td><td>糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。</td></tr>
<tr><td>ACTH
テトラコサクチド酢酸塩</td><td>副腎皮質刺激作用により糖質コルチコイドの分泌が増加する。糖質コルチコイドは、糖新生亢進、筋肉組織・脂肪組織からのアミノ酸や脂肪酸の遊離促進、末梢組織でのインスリン感受性低下等による血糖上昇作用を有する。</td></tr>
<tr><td>アドレナリン</td><td>糖新生亢進、末梢での糖利用抑制、インスリン分泌抑制による血糖上昇作用を有する。</td></tr>
<tr><td>グルカゴン</td><td rowspan="2">糖新生亢進、肝グリコーゲン分解促進による血糖上昇作用を有する。</td></tr>
<tr><td>甲状腺ホルモン
レボチロキシンナトリウム水和物
乾燥甲状腺</td></tr>
<tr><td>成長ホルモン
ソマトロピン</td><td>抗インスリン様作用による血糖上昇作用を有する。</td></tr>
<tr><td>卵胞ホルモン
エチニルエストラジオール
結合型エストロゲン</td><td rowspan="2">末梢組織でインスリンの作用に拮抗する。</td></tr>
<tr><td>経口避妊薬</td></tr>
<tr><td>ニコチン酸</td><td>末梢組織でのインスリン感受性を低下させるため耐糖能障害を起こす。</td></tr>
<tr><td>濃グリセリン</td><td>代謝されて糖になるため、血糖値が上昇する。</td></tr>
<tr><td>イソニアジド</td><td>炭水化物代謝を阻害することによる血糖上昇作用を有する。</td></tr>
<tr><td>ダナゾール</td><td>インスリン抵抗性を増強するおそれがある。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エキセナチド</td><td>インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td></td><td>
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>フェニトイン</td><td rowspan="5">血糖降下作用の減弱による高血糖症状があらわれることがある。
［「2. 重要な基本的注意」の項参照］
併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</td><td>インスリン分泌抑制作用を有する。</td></tr>
<tr><td>ブセレリン酢酸塩</td><td>機序不明
耐糖能を悪化させることがある。</td></tr>
<tr><td>フェノチアジン誘導体</td><td>機序不明であるが、動物実験（ラット）において、インスリン分泌が低下したとの報告がある。</td></tr>
<tr><td>蛋白同化ステロイド
メスタノロン</td><td rowspan="5">血糖降下作用の増強による低血糖症状
［「4. 副作用」の項参照］、又は減弱による高血糖症状［「2. 重要な基本的注意」の項参照］があらわれることがある。
併用する場合は血糖値その他患者の状態を十分観察しながら投与すること。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>ソマトスタチンアナログ製剤
オクトレオチド酢酸塩等</td><td>インスリン、グルカゴン及び成長ホルモン等互いに拮抗的に調節作用をもつホルモン間のバランスが変化することがある。</td></tr>
<tr><td>ペンタミジンイセチオン酸塩</td><td>膵臓のβ細胞に作用し、初期に低血糖、それに引き続いて高血糖を起こすことがある。</td></tr>
<tr><td>β-遮断剤
プロプラノロール塩酸塩
アテノロール
ピンドロール
セリプロロール塩酸塩等</td><td>アドレナリンによる低血糖からの回復反応を抑制する。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。また、インスリン感受性は薬剤により増強あるいは減弱することが報告されている。</td></tr>
<tr><td>炭酸リチウム</td><td>機序不明
インスリン分泌が減少したとの報告、逆に低血糖が発現したとの報告がある。</td></tr>
<tr><td>クロニジン</td><td>機序不明
血糖値が低下したとの報告、逆に血糖値を上昇させたとの報告がある。また、低血糖に対する交感神経系の症状（振戦、動悸等）をマスクし、低血糖を遷延させる可能性がある。</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	エキセナチド	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
使用上の注意	4.　副作用 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） (1) 重大な副作用 1)　低血糖：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、ジペプチジルペプチダーゼ-4 阻害剤で、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ことから、スルホニルウレア剤と併用する場合には、スルホニルウレア剤の減量を検討すること。 低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。	4.　副作用 国内における長期投与試験を含む臨床試験での安全性評価対象症例 296 例中 33 例（11.1%）に 48 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、糖尿病網膜症の顕在化又は増悪 7 例（2.4%）、重篤な低血糖 2 例（0.7%）、注射部位疼痛 2 例（0.7%）であった。 副作用の発現頻度は比較試験対照薬群と同程度であった。（承認時） 使用成績調査及び特定使用成績調査（経口血糖降下薬との併用、成人 1 型糖尿病、長期使用、小児 1 型糖尿病）において、安全性解析対象総症例 6,135 例中 160 例（2.6%）に 180 件の副作用が認められた。主な副作用は、低血糖症 84 例（1.4%）、体重増加 30 例（0.5%）等であった。そのうち小児 1 型糖尿病（16 歳未満）に対する特定使用成績調査では、24 週間の観察期間において安全性解析対象症例 73 例中 5 例（6.8%）に 5 件の副作用が認められた。副作用の内訳は低血糖症 3 例（4.1%）、無力症及び血中ブドウ糖増加が各 1 例（1.4%）であった。（再審査終了時） (1) 重大な副作用 1)　低血糖（0.7%）…低血糖（脱力感、倦怠感、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、不安、興奮、神経過敏、集中力低下、精神障害、痙攣、意識障害（意識混濁、昏睡）等）があらわれることがある。 なお、徐々に進行する低血糖では、精神障害、意識障害等が主である場合があるので注意すること。 また、長期にわたる糖尿病、糖尿病性神経障害、β-遮断剤投与あるいは強化インスリン療法が行われている場合では、低血糖の初期の自覚症状（冷汗、振戦等）が通常と異なる場合や、自覚症状があらわれないまま、低血糖あるいは低血糖性昏睡に陥ることがある。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	エキセナチド	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
使用上の注意	2) **腎不全**：腎不全が報告されているので、患者の状態を注意深く観察しながら投与すること。特に、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、急性腎不全、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。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。 3) **急性膵炎**（0.7%）：急性膵炎があらわれることがあるので、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）に注意し、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。また、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。 4) **アナフィラキシー反応、血管浮腫**：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。 5) **腸閉塞**：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	低血糖症状が認められた場合には通常はショ糖を経口摂取し、α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース等）との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を経口摂取すること。経口摂取が不可能な場合はブドウ糖を静脈内に投与するか、グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与すること。 低血糖は臨床的にいったん回復したと思われる場合にも後で再発することがある。また、本剤の作用は持続的であるため、経過観察を継続して行うことが必要である。 2) **ショック、アナフィラキシー（頻度不明**注））…ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、全身性皮膚反応、血管神経性浮腫、気管支痙攣、低血圧等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 注）海外で自発報告されている副作用のため頻度不明。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>エキセナチド</td><td>インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）</td></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意</td><td>(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td></td><td>5%以上</td><td>1～5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明</td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、味覚異常</td><td>傾眠</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、便秘、食欲減退、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満、下痢</td><td>消化不良、上腹部痛、下腹部痛、胃炎、十二指腸炎、逆流性食道炎</td><td>鼓腸、おくび</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td></td><td>血中クレアチニン増加</td><td></td></tr>
<tr><td>代謝異常</td><td>血糖値低下</td><td>体重減少</td><td></td><td>脱水</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹、蕁麻疹</td><td>多汗症、全身性そう痒症、斑状皮疹、丘疹、脱毛症</td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td></td><td>注射部位紅斑、注射部位そう痒感</td><td>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</td><td>その他の注射部位反応</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td>倦怠感、冷感、胸部不快感、CK（CPK）上昇</td><td>脱力感</td><td>神経過敏・緊張</td></tr>
</table></td><td>(2) その他の副作用
<table>
<tr><td></td><td>頻度不明注)</td><td>0.1～5%未満</td><td>0.1%未満</td></tr>
<tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td></td><td>蕁麻疹、そう痒感</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常（AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇等）</td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>糖尿病網膜症の顕在化又は増悪</td><td></td></tr>
<tr><td>注射部位</td><td>発赤、腫脹、炎症、リポディストロフィー（皮下脂肪の萎縮・肥厚等）</td><td></td><td>浮腫、疼痛、そう痒感、硬結、蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>ナトリウム貯留</td><td></td><td>浮腫</td></tr>
</table>
注）自発報告を含む副作用のため頻度不明。
発現頻度は、承認時までの臨床試験、使用成績調査及び特定使用成績調査の結果を合わせて算出した。</td></tr>
<tr><td>5.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。（「薬物動態」の項参照）</td><td>5.　高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多く、低血糖が起こりやすいので、用量に留意し、定期的に検査を行うなど慎重に投与すること。</td></tr>
</table>

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	エキセナチド	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
使用上の注意	6.　**妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験では、妊娠ウサギに 22 μg/kg/日（ヒトに 1 回 10 μg 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 μg/kg/日（ヒトに 1 回 10 μg 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。］ (2) 授乳婦に投与する場合には、授乳を中止させること。［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。］	6.　**妊婦、産婦、授乳婦等への投与** 妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 妊娠した場合、あるいは妊娠が予測される場合には医師に知らせるよう指導すること。妊娠中、周産期、授乳期等にはインスリンの需要量が変化しやすいため、用量に留意し、定期的に検査を行い投与量を調整すること。通常インスリン需要量は、妊娠初期は減少し、中期及び後期は増加する。
	7.　**小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。（使用経験がない。）	7.　**小児等への投与** 成長及び活動性に応じてインスリンの需要量が変化するので、定期的に検査を行うなどして投与すること。 ［「**4. 副作用**」の項及び**【臨床成績】**の項 4. 参照］
	8.　**過量投与** **症状**：外国臨床試験において 1 回 100 μg（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。 **処置**：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。	8.　**過量投与** (1) 徴候・症状 低血糖が起こることがある。 ［「**2. 重要な基本的注意**」の項（3）及び「**4. 副作用**」の項参照］ (2) 処置 以下を参考に、速やかに適切な処置を行うこと。［「**4. 副作用**」の項参照］ 1) ショ糖を経口摂取する。ただし、α-グルコシダーゼ阻害剤を併用中の場合は、必ずブドウ糖を経口摂取すること。 2) ブドウ糖を静脈内投与する。 3) グルカゴンを筋肉内又は静脈内投与する。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	エキセナチド	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
使用上の注意	9.　**適用上の注意** (1) **投与時** 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。 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。 3)　本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。 4)　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。］ 5)　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。 6)　1 本を複数の患者に使用しないこと。 (2) **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。 (3) **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。 (4) **保存時** 1)　使用前は凍結を避け、2～8°C で遮光保存すること。 2)　使用中は 25°C 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。	9.　**適用上の注意** (1) 投与時 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。 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。 3)　本剤は他のインスリン製剤との混合により、濁りが生じたり、本剤の作用時間や効果が変化する可能性があるので、本剤のカートリッジにインスリン製剤を補充したり、他のインスリン製剤と混合しないこと。 4)　本剤のカートリッジの内壁に付着物がみられたり、液中に塊や薄片がみられた場合、又は液が変色した場合は使用しないこと。 5)　本剤のカートリッジにひびが入っている場合は使用しないこと。 6)　1 本を複数の患者に使用しないこと。 (2) 投与部位 皮下注射は、上腕部、大腿部、腹部、腰部等に行うが、同一部位内で投与する場合は前回の注射場所より 2～3 cm 離して注射すること。 (3) 投与経路 静脈内に投与しないこと。ただし、皮下注射したとき、まれに注射針が血管内に入り、注射後直ちに低血糖があらわれることがあるので注意すること。 (4) 保存時 1)　使用前は凍結を避け、2～8°C で遮光保存すること。 2)　使用中は本剤を冷蔵庫に保存しないこと。 3)　使用開始後は、遮光して室温保存すること。 (5) 使用開始後の使用期限 使用開始後 4 週間を超えたものは使用しないこと。［使用時の安定性試験に基づく。］

表 1.7-3 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	エキセナチド	インスリン　グラルギン（遺伝子組換え）
使用上の注意	10.　その他の注意 2 年間のがん原性試験で、250 μg/kg/日（ヒトに 1 回 10 μg 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 細胞腺腫の増加はなかった。また、甲状腺 C 細胞癌の発生は認めなかった。	10.　その他の注意 (1) インスリン又は経口血糖降下剤の投与中にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与することにより、低血糖が起こりやすいとの報告がある。 (2) ピオグリタゾンと併用した場合、浮腫が多く報告されている。併用する場合には、浮腫及び心不全の徴候を十分観察しながら投与すること。
作成日	2015 年 1 月改訂（第 7 版）	2015 年 2 月改訂（第 8 版、日本薬局方収載に伴う改訂） ランタス注ソロスターの添付文書に基づき記載
備考		対照薬

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8　添付文書（案） 1
1.8.1　添付文書（案） 1
1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠 8
1.8.2.1　効能・効果（案） 8
1.8.2.2　設定根拠 8
1.8.2.2.1　国内第 II 相試験（GBCZ 試験） 8
1.8.2.2.2　国内第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験） 9
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠 11
1.8.3.1　用法・用量（案） 11
1.8.3.2　設定根拠 12
1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠 13

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスの添付文書（案）を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

20xx 年 xx 月作成（第 1 版）

日本標準商品分類番号
87 2499

持効型 GLP–1 受容体作動薬

トルリシティ® 皮下注 0.75mg アテオス®

生物由来製品
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）

TRULICITY®ATEOS®

デュラグルチド（遺伝子組換え）注射液

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

貯　　法：遮光、2～8°C で保存
使用期限：外箱等に表示

【禁忌（次の患者には投与しないこと）**】**
1. **本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者**
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［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］**
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。］**

【組成・性状】

販売名		トルリシティ 皮下注 0.75 mg アテオス	
形態		下記成分を充填した固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたキット製剤	
成分・含量（1 キット中）		デュラグルチド（遺伝子組換え）	0.75 mg
	添加物	クエン酸ナトリウム水和物	1.37 mg
		無水クエン酸	0.07 mg
		D–マンニトール	23.2 mg
		ポリソルベート 80	0.10 mg
性状・剤形		無色澄明の液（注射剤）	
pH		6.0～7.0	
浸透圧比（生理食塩液に対する比）		約 1	

本剤はチャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

【効能・効果】

2 型糖尿病

【用法・用量】

通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。［「重要な基本的注意」（13）の項参照］

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者［使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。］
(2) 膵炎の既往歴のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］
(3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］
(4) 高齢者［「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照］
(5) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］
1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
2) 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
3) 激しい筋肉運動
4) 過度のアルコール摂取者

2. 重要な基本的注意

(1) 2 型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。
(2) 本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。
(3) 本剤はインスリンの代替薬ではない。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。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP–1 受容体作動薬に切り替え、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。
(4) 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、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。
(5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。
(6) 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。［「薬物動態」の項参照］
(7) 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。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。［「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照］
(8) 低血糖があらわれることがあるので、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。［「副作用」の項参照］
(9) 急性膵炎が発現した場合、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。
(10) 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など、慎重に対応すること。
(11) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［「その他の注意」の項参照］
(12) 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、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実施すること。また、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。
(13) 本剤は週 1 回、同一曜日に投与する薬剤である。投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が 3 日間（72 時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日間（72 時間）以上間隔を空けること。

(14) 本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。
(15) 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

3. 相互作用
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 DPP-4 阻害剤 インスリン製剤 SGLT2 阻害剤等	糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。［「重要な基本的注意」、「副作用」、「臨床成績」の項参照］	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 モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤等	血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。［「副作用」の項参照］	血糖降下作用が増強される。
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	血糖降下作用が減弱されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム	ワルファリンの t_{max} が 4～5.5 時間遅延したとの報告がある。［「薬物動態」の項参照］ 類薬（エキセナチド）で出血を伴う 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。

4. 副作用
国内臨床試験において、安全性評価対象 917 例中 272 例（29.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、便秘 57 例（6.2%）、悪心 56 例（6.1%）、下痢 53 例（5.8%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用
低血糖：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）があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、多く発現するおそれがある。［「重要な基本的注意」、「臨床成績」の項参照］
また、DPP-4 阻害剤で、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。本剤をスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。

(2) 重大な副作用（類薬）
急性膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。
腸閉塞：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(3) その他の副作用
副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明[注1]
循環器			心拍数増加[注2]	洞性頻脈、PR 間隔延長／第一度房室ブロック[注3]
消化器	便秘、悪心、下痢	食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、おくび、胃炎	
注射部位		注射部位反応（紅斑、炎症、そう痒感、腫脹、発疹等）		
過敏症			過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）	
その他			疲労	

注１）外国臨床試験において報告された事象
注２）心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
注３）房室ブロックを有する患者等に投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与
(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラット又はウサギに本剤（ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 71 又は 21 倍以上）を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた [1), 2)]。妊娠及び授乳期のラットに本剤（ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 27 倍）を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが [3)]、新生児ラットに本剤（ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 149 倍）を投与した場合、記憶障害は認められなかった [4)]。］
(2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。［本剤の乳汁中への移行は不明である。］

7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］

8. 過量投与
(1) **徴候、症状**：過量投与により胃腸障害、低血糖症が報告されている。
(2) **処置**：過量投与となった場合には、徴候、症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意
(1) **投与時**
投与前に、注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。
(2) **投与部位**
皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。

(3) **投与経路**
本剤は希釈せずに皮下投与すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

(4) **保存時**
1) 凍結を避け、2～8°C で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。
2) 室温で保存する場合は、14 日以内に使用すること。その際には、遮光にて保存し、また 30°C を超える場所で保存しないこと。

10. その他の注意

(1) ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺 C 細胞腺腫及び腫瘍（腺腫及び癌の合算）の発生頻度の増加が認められた（ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 12 倍以上）[5]。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった[6]。

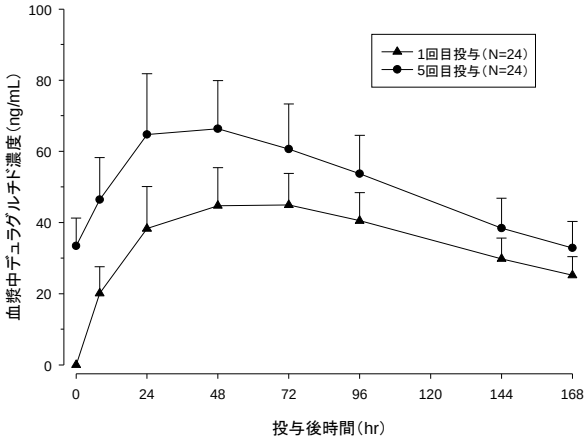
(2) 国内第 III 相臨床試験における抗デュラグルチド抗体（ADA）の発現率は 1.4%（13/910 例）であった。

【薬物動態】

1. **血漿中濃度**
日本人 2 型糖尿病患者 24 例に本剤 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したとき、1 回目及び 5 回目投与後の薬物動態を評価した。デュラグルチドの半減期（$t_{1/2}$）は 4.5 日（108 時間）であり、投与 5 回目における $AUC_{0-168hr}$ の累積係数は 1.45 であった。
薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移を以下に示す[7]。

本剤投与	N	$AUC_{0-168hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} 注1) (hr)	$t_{1/2}$ 注2) (hr)	CL/F (L/hr)	V_Z/F (L)
1 回目	24	5860 (21)	46.3 (22)	50.33 (45.87–94.67)	108 (71.3–145)	0.0764 (22)	11.9 (24)
5 回目	24	8570 注3) (21)	67.7 (24)	48.00 (22.67–96.48)	108 注3) (71.7–167)	0.0875 注3) (21)	13.6 注3) (35)

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%）
注1）中央値（範囲）
注2）幾何平均値（範囲）
注3）N=23



≪日本人 2 型糖尿病患者に本剤 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したときの 1 回目及び 5 回目投与後の血漿中デュラグルチド濃度推移（平均値+標準偏差）≫

日本人 2 型糖尿病患者 14 例に本剤 1 注) 又は 1.5 mg 注) を週 1 回 5 週間反復皮下投与した試験で、血漿中デュラグルチド濃度は本剤 2 回目投与後に定常状態に到達した[8]。

2. **吸収（外国人での成績）**
健康成人 45 例に 3 つの異なる投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）に本剤 1.5 mg 注) を単回皮下投与したとき、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティ［$AUC_{0-\infty}$比（90%信頼区間）］は、上腕部で 0.973（0.941、1.01）、大腿部で 0.989（0.956、1.02）であった[9]。
健康成人に本剤 0.75 mg を単回皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティの推定値は 65%であった[10]。

3. **代謝**
本剤は、一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。

4. **腎機能障害患者（外国人での成績）**
腎機能正常被験者（クレアチニンクリアランス>80 mL/min）16 例、軽度腎機能障害患者（50<クレアチニンクリアランス≤80 mL/min）8 例、中等度腎機能障害患者（30≤クレアチニンクリアランス≤50 mL/min）8 例、高度腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス<30 mL/min）8 例及び血液透析を受けている末期腎疾患患者（3 ヵ月以上血液透析を受けている）8 例に本剤 1.5 mg 注) を単回皮下投与した試験において、腎機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度腎機能障害患者、血液透析を受けている末期腎疾患患者の本剤の $AUC_{0-\infty}$の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.20（1.06、1.35）、1.28（1.13、1.44）、1.14（1.00、1.29）及び 1.12（0.995、1.26）であった。また、C_{max} の比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.13（0.963、1.31）、1.23（1.05、1.43）、1.20（1.02、1.40）及び 1.11（0.950、1.30）であった[11]。

5. **肝機能障害患者（外国人での成績）**
肝機能正常被験者 11 例、軽度肝機能障害患者（Child–Pugh 分類 A）6 例、中等度肝機能障害患者（Child–Pugh 分類 B）6 例、高度肝機能障害患者（Child–Pugh 分類 C）3 例に本剤 1.5 mg 注) を単回皮下投与した試験において、肝機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度肝機能障害患者の本剤の $AUC_{0-\infty}$の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.774（0.649、0.922）、0.669（0.556、0.805）及び 0.791（0.632、0.989）であった。また、C_{max} の比（90%信頼区間）は、それぞれ 0.791（0.654、0.957）、0.703（0.582、0.849）及び 0.761（0.597、0.971）であった[12]。

6. **高齢者（外国人での成績）**
高齢 2 型糖尿病患者（29 例、65～76 歳）に本剤 0.5 注)、0.75 又は 1.5 mg 注) を週 1 回 6 週間反復皮下投与した試験を行った。
高齢 2 型糖尿病患者に本剤 0.75 mg を投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータを以下に示す[13]。

本剤投与	N	$AUC_{0-168hr}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} 注1) (hr)	$t_{1/2}$ 注2) (hr)	CL/F (L/hr)	V_Z/F (L)
1 回目	11	4630 (31)	37.7 (33)	71.7 (12.0–95.2)	–	–	–
6 回目	11	6730 (32)	51.6 (30)	48.0 (24.0–72.5)	131 注3) (107–189)	0.111 (32)	19.2 注3) (19)

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%）
注1）中央値（範囲）
注2）幾何平均値（範囲）
注3）N=9

母集団薬物動態解析（2 型糖尿病患者 487 例、うち日本人 152 例）において、65 歳未満及び 65 歳以上の患者の薬物動態の間に大きな違いは認められないものと推定された[13]。

7. **薬物相互作用（外国人での成績）**
本剤とアセトアミノフェン[14]、リシノプリル[15]、メトプロロール[15]、ワルファリン[16]、メトホルミン[17]、ジゴキシン[18]、アトルバスタチン[19]、経口避妊薬[20]及びシタグリプチン[21]を併用した薬物相互作用試験の結果を下表に示す。

併用薬	本剤投与	N	併用薬に対する影響 AUC 比 [90%信頼区間]	C_{max} 比 [90%信頼区間]	t_{max} 差（hr） [90%信頼区間]
本剤 1 mg 注) を週 1 回反復皮下投与					
アセトアミノフェン 1000 mg 注1)	1 回目	22/22	0.88 [0.85, 0.92]	0.64 [0.59, 0.70]	1.00 [0.73, 1.73]
	4 回目	22/21	1.05 [1.01, 1.08]	0.94 [0.87, 1.03]	0.02 [–0.50, 0.53]
	4 回目 2 週後	22/21	1.00 [0.96, 1.03]	1.04 [0.96, 1.14]	–0.02 [–0.50, 0.09]
本剤 3 mg 注) を週 1 回反復皮下投与					
アセトアミノフェン 1000 mg 注1)	1 回目	8/8	0.89 [0.83, 0.95]	0.50 [0.43, 0.59]	2.15 [1.02, 3.97]
	4 回目	8/6	1.13 [1.05, 1.23]	0.96 [0.82, 1.14]	0.97 [0.00, 1.48]
	4 回目 2 週後	8/6	1.05 [0.97, 1.14]	0.97 [0.82, 1.14]	0.49 [–0.03, 1.02]
本剤 1.5 mg 注) を単回皮下投与又は週 1 回反復皮下投与					
リシノプリル 5～40 mg	1 回目	23/22	1.06 [0.91, 1.24]	0.95 [0.81, 1.12]	–0.50 [–1.00, 0.00]
	4 回目	23/18	1.05 [0.89, 1.24]	1.02 [0.86, 1.21]	1.00 [1.00, 1.00]
メトプロロール 100 mg	単回	20/19	1.19 [1.11, 1.28]	1.32 [1.20, 1.45]	1.00 [0.00, 3.00]
ワルファリン 10 mg	単回				
S–ワルファリン		28/25	0.99 [0.96, 1.01]	0.78 [0.74, 0.83]	4.02 [3.00, 5.00]
R–ワルファリン		28/25	0.99 [0.96, 1.02]	0.86 [0.82, 0.90]	5.50 [4.00, 8.00]
メトホルミン速放性製剤	2 回目	12/12	1.12 [1.02, 1.22]	0.88 [0.80, 0.98]	0.02 [–0.05, 1.03]
	4 回目	12/11	1.15 [1.05, 1.26]	0.99 [0.89, 1.10]	–0.02 [–1.03, 1.02]
ジゴキシン 0.25 mg	1 回目	21/21	0.96 [0.88, 1.03]	0.78 [0.67, 0.92]	0.50 [0.00, 1.50]
	2 回目	21/20	0.96 [0.89, 1.04]	0.83 [0.71, 0.98]	0.50 [0.00, 0.50]
アトルバスタチン 40 mg	単回	27/27	0.79 [0.75, 0.82]	0.30 [0.25, 0.36]	–
経口避妊薬注2)	単回				
ノルエルゲストロミン注3)		19/14	0.90 [0.83, 0.98]	0.74 [0.65, 0.85]	2.00 [0.00, 2.00]
エチニルエストラジオール		19/14	0.99 [0.90, 1.09]	0.87 [0.79, 0.97]	0.30 [0.00, 2.00]
シタグリプチン 100 mg	1 回目	28/29	1.01 [0.86, 1.17]	0.89 [0.73, 1.08]	0.50 [0.00, 1.02]
	2 回目	28/27	0.93 [0.79, 1.09]	0.77 [0.63, 0.94]	0.50 [0.00, 1.00]

本剤投与：アセトアミノフェンとシタグリプチン以外の併用薬の薬物動態は、本剤単回皮下投与又は週 1 回反復皮下投与 2 日後（約 48 時間後：本剤 t_{max} に相当）に評価した。アセトアミノフェンは注 1）参照。シタグリプチンは本剤投与 1 日後に評価した。

N：本剤非投与時／本剤併用投与時
AUC：AUC_{0-24hr}（ワルファリンとアトルバスタチンは $AUC_{0-\infty}$）、AUC 比、C_{max} 比：本剤併用投与時／本剤非投与時
t_{max} 差：本剤併用投与時–本剤非投与時
注1）アセトアミノフェンの薬物動態は、本剤週 1 回 4 週間反復皮下投与時の初回及び最終投与の 2 日後（約 48 時間後：本剤 t_{max} に相当）、さらに本剤最終投与の 2 週間後に評価した。
注2）ノルゲスチメート 0.25 mg（国内未発売）、エチニルエストラジオール 0.035 mg
注3）ノルゲスチメートの活性代謝物

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

【臨床成績】

1.　**単独療法**

(1)　用量反応試験 [22]

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与（試験開始前にウォッシュアウト）にて治療中の 2 型糖尿病患者 145 例を対象に、本剤 0.25 [注)]、0.5 [注)]、0.75 mg 又はプラセボを週 1 回 12 週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤 0.75 mg 群–1.35 ± 0.09%、プラセボ群–0.18 ± 0.09%であり、本剤 0.75mg 群でより低下した（p<0.001、t 検定）。

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

(2)　プラセボ対照二重盲検比較試験（実薬対照非盲検比較試験）[7]

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与（試験開始前にウォッシュアウト）にて治療中の 2 型糖尿病患者 487 例（本剤群：280 例、プラセボ群：70 例、リラグルチド群：137 例）を対象とし、本剤 0.75 mg 又はプラセボを週 1 回（二重盲検）、又はリラグルチド 0.9 mg を 1 日 1 回（非盲検）26 週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤群–1.43 ± 0.05%、プラセボ群 0.14 ± 0.10%、群間差–1.57%（95%信頼区間：–1.79%、–1.35%）であった。また HbA1c 変化量のリラグルチド群との群間差は–0.10%（95%信頼区間：–0.27%、0.07%）であり、群間差の 95%信頼区間の上限が 0.4%未満であることから、本剤のリラグルチドに対する非劣性が示された。

なお、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤群–1.39 ± 0.06%、リラグルチド群–1.19 ± 0.08%、群間差–0.20%（95%信頼区間：–0.39%、–0.01%）であった。

低血糖症（症候性低血糖症又は血糖値が 70 mg/dL 以下）は 52 週までに、本剤群 8/280 例（2.9%）、リラグルチド群 4/137 例（2.9%）に認められたが、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった。

2.　**併用療法**

(1)　実薬対照非盲検比較試験 [23]

食事・運動療法に加えスルホニルウレア剤、ビグアナイド系薬剤の単剤又は両剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者 361 例（本剤群：181 例、インスリングラルギン群：180 例）を対象に、本剤 0.75 mg を週 1 回又はインスリングラルギンを 1 日 1 回 26 週間皮下投与した。主要評価項目のベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、本剤群–1.44 ± 0.05%、インスリングラルギン群–0.90 ± 0.05%であった。HbA1c 変化量の群間差は–0.54%（95%信頼区間：–0.67%、–0.41%）であり、群間差の 95%信頼区間の上限が 0.4%未満であることから、本剤のインスリングラルギンに対する非劣性が示された。

低血糖症（症候性低血糖症又は血糖値が 70 mg/dL 以下）は本剤群 47/181 例（26.0%）、インスリングラルギン群 86/180 例（47.8%）に認められた。第三者の手助けを必要とした低血糖症は両群とも認められなかった。

体重のベースラインから 26 週までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は本剤群–0.48 ± 0.17 kg、インスリングラルギン群 0.94 ± 0.17 kg であった。

(2)　非盲検併用療法長期投与試験 [24]

食事・運動療法に加えて、経口血糖降下薬単剤で血糖コントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、本剤 0.75 mg を週 1 回 52 週間併用投与した。いずれの併用療法においても、投与開始初期から HbA1c 及び空腹時血糖が低下し始め、52 週間にわたって効果が持続した。

低血糖症（症候性低血糖症又は血糖値が 70 mg/dL 以下）は、スルホニルウレア剤併用時に増加する傾向が認められたが、第三者の手助けを必要とした低血糖症は認められなかった。

非盲検併用療法長期投与試験の結果

併用薬	N	HbA1c [注 1)]	低血糖症 [注 2)]
スルホニルウレア剤	131	–1.67 ± 0.09%	33.6%
α–グルコシダーゼ阻害剤	65	–1.65 ± 0.11%	6.2%
ビグアナイド系薬剤	61	–1.57 ± 0.11%	3.3%
チアゾリジン系薬剤	66	–1.69 ± 0.13%	6.1%
速効型インスリン分泌促進剤	71	–1.65 ± 0.13%	9.9%

注1）ベースラインから 52 週までの変化量（平均値 ± 標準誤差）
注2）52 週間の発現割合

体重のベースラインから 52 週までの変化量（平均値±標準誤差）は、スルホニルウレア剤併用群 0.10 ± 0.24 kg、α-グルコシダーゼ阻害剤併用群-1.24 ± 0.42 kg、ビグアナイド系薬剤併用群-0.87 ± 0.40 kg、チアゾリジン系薬剤併用群 1.02 ± 0.35 kg、速効型インスリン分泌促進剤併用群 0.04 ± 0.26 kg であった。

【薬効薬理】

1.　**作用機序**

本剤はアミノ酸を置換したヒト GLP-1 アナログと改変ヒト IgG4 Fc 領域との融合タンパク質であり、アミノ酸置換により DPP-4 による分解に抵抗性を示し、分子量の増加により吸収速度及び腎クリアランスが低下することで作用が持続する [25]。本剤は膵β細胞の GLP–1 受容体に結合し、細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を亢進する [26]。

2.　**薬理作用**

(1)　血糖降下作用

2 型糖尿病患者に本剤 0.3、1.0、3.0 及び 6.0 mg [注)] を単回皮下投与したとき、いずれの用量においてもプラセボ群に対して投与 3 日目の空腹時及び食後血糖値が統計学的に有意に低下した [27]。

また、2 型糖尿病患者に本剤 0.75 mg を週 1 回皮下投与したとき、投与 26 週時の 7 ポイント自己測定血糖値（毎食前及び食後 2 時間並びに就寝前）がすべてのポイントでベースラインから低下し、その低下は投与間隔である 7 日間持続した [7]。

(2)　グルコース応答性インスリン分泌作用

ラットインスリノーマ細胞株並びにラット及びカニクイザル由来の膵島細胞を用いた in vitro インスリン分泌能試験において、本剤はグルコース低濃度条件下ではインスリン分泌作用を示さず、高濃度条件下でインスリン分泌を亢進させた。また、GLP–1 受容体拮抗薬によりこのインスリン分泌亢進作用は阻害された [28]。ラット [29]及びカニクイザル [30]を用いた in vivo グルコース負荷試験において、本剤はグルコース濃度に依存的なインスリン分泌作用を示した。

2 型糖尿病患者に本剤 1.5 mg [注)] を単回皮下投与したとき、グルコース急速投与によりインスリンの第 1 相分泌（グルコース投与直後から 10 分後）及び第 2 相分泌（グルコース投与 10 分後から 180 分後）における血中インスリン濃度 AUC は、プラセボ投与時に対して増加した [31]。（外国人での成績）

(3)　グルカゴン分泌抑制作用

2 型糖尿病患者に本剤 0.75 mg を週 1 回皮下投与したとき、投与 26 週時の空腹時血中グルカゴン濃度及び食事負荷後の血中グルカゴン濃度の AUC（食後 0～3 時間）は、ベースラインから低下した。（外国人での成績 [32]）

(4)　胃内容排出遅延作用

2 型糖尿病患者に本剤 1.5 mg [注)] を週 1 回 4 週間皮下投与したシンチグラフィーを用いた試験において、胃内の残留放射能が 50%減少するのにかかる時間（t_{50}）が約 2 時間遅延した。胃内容排出に対する影響（t_{50}）は、初回投与後が最も大きく、本剤の 2、3 及び 4 回目投与の 2 日後では初回投与に対してそれぞれ 88%、87%及び 84%に短縮した。（外国人での成績 [17]）［アセトアミノフェンによる評価は「薬物動態」の「7. 薬物相互作用」の項参照］

注）本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：　デュラグルチド（遺伝子組換え）（JAN）
Dulaglutide （Genetical Recombination）

本 質 ：　デュラグルチドは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1～31 番目は改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1、また 48～275 番目は改変型ヒト IgG4 の Fc ドメインからなり、2、16、30、57、63 及び 64 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Gly、Glu、Gly、Pro、Ala 及び Ala に置換されている。デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。デュラグルチドは、275 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 63,000）である。

【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。

【包装】

注射剤 0.75 mg/0.5 mL：2 キット

【主要文献及び文献請求先】

1) 社内資料：ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験
2) 社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験
3) 社内資料：ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験
4) 社内資料：新生児ラットを用いた毒性試験
5) 社内資料：ラットを用いた長期がん原性試験
6) 社内資料：rasH2 トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験
7) 社内資料：日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験（GBDP 試験）
8) 社内資料：日本人 2 型糖尿病患者における第 I 相反復投与試験
9) 社内資料：投与部位の影響を評価した試験
10) 社内資料：絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験
11) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態試験
12) 社内資料：肝機能障害患者における薬物動態試験
13) 社内資料：高齢 2 型糖尿病患者における薬物動態試験
14) 社内資料：アセトアミノフェンを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験

15) 社内資料：リシノプリル及びメトプロロールとの薬物相互作用試験
16) 社内資料：ワルファリンとの薬物相互作用試験
17) 社内資料：シンチグラフィーを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験
18) 社内資料：ジゴキシンとの薬物相互作用試験
19) 社内資料：アトルバスタチンとの薬物相互作用試験
20) 社内資料：経口避妊薬との薬物相互作用試験
21) 社内資料：シタグリプチンとの薬物相互作用試験
22) Terauchi et al.: Endocrine Journal 61 (10), 949 (2014)
23) 社内資料：日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験（GBDY 試験）
24) 社内資料：日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験（GBDQ 試験）
25) Glaesner, W. et al.: Diabetes Metab. Res. Rev.,26, 287（2010）
26) 社内資料：in vitro における LY2189265 の活性
27) 社内資料：日本人 2 型糖尿病患者における第 I 相単回投与試験
28) 社内資料：ラット及びカニクイザル由来膵島細胞におけるグルコース依存性インスリン分泌
29) 社内資料：ラットの SGI 試験におけるインスリン分泌作用
30) 社内資料：カニクイザルの SGI 試験におけるインスリン分泌作用
31) 社内資料：第 1 相及び第 2 相インスリン分泌に対するデュラグルチドの影響を評価した試験
32) 社内資料：外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086　神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号

Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120−360−605（医療関係者向け）
受付時間：月～金 8:45～17:30
www.lillyanswers.jp

®：登録商標

製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通7丁目1番5号

1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　効能・効果（案）

2 型糖尿病

1.8.2.2　設定根拠

2 型糖尿病の効能・効果の取得を目指し、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発 0709 第 1 号：平成 22 年 7 月 9 日）を満たすようにデュラグルチドの国内における臨床開発を計画した。日本人 2 型糖尿病患者を対象に用量反応関係を評価した国内第 II 相試験（H9X-JE-GBCZ 試験）、日本人 2 型糖尿病患者を対象に単独療法又は他の経口血糖降下薬との併用療法における有効性及び安全性を評価した国内第 III 相試験（H9X-JE-GBDP、H9X-JE-GBDY 及び H9X-JE-GBDQ 試験）の結果に基づき、効能・効果（案）を設定した。

なお、各臨床試験名を試験番号の末尾 4 文字により略記する（例：H9X-JE-GBCZ 試験を GBCZ 試験と記載する）。

1.8.2.2.1　国内第 II 相試験（GBCZ 試験）

GBCZ 試験は、第 II 相、12 週間、多施設共同、無作為化、並行群間比較、二重盲検、プラセボ対照試験である。食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与にて治療中の 2 型糖尿病患者を対象に、ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 値の変化量を指標として、デュラグルチド 0.25、0.5 又は 0.75 mg もしくはプラセボを週 1 回投与し、単独療法時の血糖コントロールに関する用量反応関係を評価した。なお、経口血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。

主要評価項目である投与 12 週時（最終観察時点）での HbA1c 値のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に大きく（いずれも $p<0.001$）、統計学的に有意な用量反応性が認められた（$p<0.001$）。

治験薬投与期間中に発現した有害事象の発現割合は、プラセボ投与群、デュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg 投与群で、それぞれ 43.2%（16/37 例）、47.2%（17/36 例）、48.6%（18/37 例）及び 42.9%（15/35 例）であり、プラセボ投与群とデュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群、デュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg 投与群で、5.4%（2/37 例）、8.3%（3/36 例）、24.3%（9/37 例）及び 14.3%（5/35 例）であり、プラセボ投与群とデュラグルチド 0.5 mg 投与群との間に統計学的有意差が認められたが（$p=0.046$）、プラセボ投与群とデュラグルチド 0.25 及び 0.75 mg 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。デュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg 投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、悪心、季節性アレルギー、頭痛、便秘、上腹部痛、血中トリグリセリド増加であった。プラセボ投与群との間に統計学的有意差が認められた有害事象は、デュラグルチド 0.5 mg 投与群で認められた悪心のみであった（$p=0.025$）。

以上、本試験で有効性と安全性を検討した結果、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与は、最も血糖降下作用が強く、かつ安全性の懸念が認められなかったことから、以降に実施した日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の用量として 0.75 mg を選択した。

1.8.2.2.2　国内第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）

GBDP 試験は、第 III 相、52 週間（主要評価時点は投与 26 週時）、多施設共同、無作為化、二重盲検プラセボ対照、非盲検実薬（リラグルチド）対照、並行群間比較試験である。食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与にて治療中の 2 型糖尿病患者を対象に、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量を主要評価項目として、デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与、プラセボ週 1 回投与又はリラグルチド 1 日 1 回投与による単独療法時のプラセボに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性、並びにリラグルチドに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性及び優越性を評価した。なお、経口血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。主要評価時点以降はプラセボ週 1 回投与をデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与に切り替えた。

主要評価項目である投与 26 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.43% ± 0.05%、プラセボ投与群で 0.14% ± 0.10%、リラグルチド投与群で−1.33% ± 0.07%であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は−1.57%（−1.79%、−1.35%）（p<0.001）であり、プラセボに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性が結論付けられた。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は−0.10%（−0.27%、0.07%）であり、95%信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの 0.4%未満であったため、リラグルチドに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性が結論付けられたが、95%信頼区間の上限が 0 未満ではなかったため、優越性は示されなかった。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で、HbA1c 値のベースラインからの統計学的に有意な低下が投与 4 週時から投与 52 週時まで認められ、投与 52 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量は、リラグルチド投与群に比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった。

治験薬投与期間中に発現した有害事象の発現割合（26 週間）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群、プラセボ投与群及びリラグルチド投与群で、それぞれ 56.1%（157/280 例）、55.7%（39/70 例）及び 55.5%（76/137 例）であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群との間及びデュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群、プラセボ投与群及びリラグルチド投与群で、それぞれ 20.4%（57/280 例）、8.6%（6/70 例）及び 27.7%（38/137 例）であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群対リラグルチド投与群で統計学的有意差は認められなかった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、便秘、悪心、下痢であった。プラセボ投与群及びリラグルチド投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で発現割合が統計学的に有意に高い有害事象はなかった。

治験薬投与期間中に発現した有害事象の発現割合（52 週間）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群、リラグルチド投与群及びプラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群でそれぞれ 66.1%（185/280 例）、68.6%（94/137 例）、75.7%（53/70 例）［うちデュラグルチド投与期間のみは 56.5%（35/62 例）］であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 5%以上に発現した事象は、鼻咽頭炎、便秘、下痢、悪心であった。リラグルチド投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で発現割合が統計学的に有意に高かった事象はなかった。

デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグルチド投与群共に、有害事象の多くは投与開始後 3 ヵ月までに発現し、投与 4 ヵ月以降に新たに発現した有害事象は少なく、安全性上問題となる新たな有害事象も認められなかった。また、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群でも、投与開始後 6 ヵ月以降のデュラグルチド投与期間に、安全性上問題となる新たな有害事象は認められなかった（第 2.7.4.2.1.1.1 項）。

GBDY 試験は、第 III 相、26 週間、多施設共同、無作為化、実薬対照（インスリン グラルギン）、非盲検、並行群間比較試験である。スルホニル尿素薬（SU）及び／又はビグアナイドを使用して血糖コントロールが不十分であった 2 型糖尿病患者を対象に、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量を主要評価項目として、試験実施前から服用していた経口血糖降下薬（SU 及び／又はビグアナイド）とデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与又はインスリン グラルギン 1 日 1 回投与を併用したときのインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性及び優越性を評価した。

主要評価項目である投与 26 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.44 ± 0.05%、インスリン グラルギン投与群で−0.90 ± 0.05%であった。投与 26 週時でのデュラグルチド 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差（95%信頼区間）は−0.54%（−0.67%、−0.41%）であり、95%信頼区間の上限が事前に定めた非劣性マージンの 0.4%未満であったことから、インスリン グラルギン投与群に対するデュラグルチド 0.75 mg 投与群の非劣性が示された。さらにインスリン グラルギン投与群に対するデュラグルチド 0.75 mg 投与群の優越性も示された（p<0.001）。

治験薬投与期間中に発現した有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びインスリン グラルギン投与群で、それぞれ 75.1%（136/181 例）及び 61.7%（111/180 例）であり、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.007）。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びインスリン グラルギン投与群で、それぞれ 29.8%（54/181 例）及び 2.2%（4/180 例）であり、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、鼻咽頭炎、下痢、便秘、悪心、嘔吐、リパーゼ増加であった。インスリン グラルギン投与群と比べてデュ

ラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に発現割合が高かったのは、下痢、悪心、便秘及びリパーゼ増加であった（いずれも p<0.05）。

GBDQ 試験は、第 III 相、52 週間、多施設共同、非無作為化、非盲検試験である。経口血糖降下薬単独療法で血糖コントロールが不十分であった 2 型糖尿病患者を対象に、試験実施前から服用していた経口血糖降下薬［SU、ビグアナイド、α−グルコシダーゼ阻害薬（α−GI）、チアゾリジン誘導薬（TZD）又はグリニド］単剤とデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与を併用したときの 52 週間長期投与時のデュラグルチド 0.75 mg の安全性及び有効性を評価した。

いずれの併用群でも、HbA1c 値の統計学的に有意なベースラインからの低下が投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF）まで認められた（いずれも p<0.001）。ベースラインからの HbA1c 値の変化量（平均値 ± 標準誤差）は、投与 26 週時（LOCF）では −1.93% ± 0.09%（SU 併用群）から−1.58% ± 0.11%（ビグアナイド併用群）の範囲、投与 52 週時（LOCF）では−1.69% ± 0.13%（TZD 併用群）から−1.57% ± 0.11%（ビグアナイド併用群）の範囲であった。

治験薬投与期間中に発現した有害事象の発現割合は、SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 及びグリニド併用群で、それぞれ 85.5%（112/131 例）、83.6%（51/61 例）、70.8%（46/65 例）、80.3%（53/66 例）及び 73.2%（52/71 例）であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 及びグリニド併用群で、それぞれ 44.3%（58/131 例）、23.0%（14/61 例）、32.3%（21/65 例）、25.8%（17/66 例）及び 36.6%（26/71 例）であった。全体で、最も発現割合が高かった有害事象は鼻咽頭炎 22.8%（90/394 例）であり、次いで便秘 9.9%（39/394 例）、下痢 9.4%（37/394 例）及び悪心 7.9%（31/394 例）であった。いずれの併用群でも鼻咽頭炎のほか、便秘、下痢、悪心などの器官別大分類（SOC）の胃腸障害に分類される有害事象の発現割合が高かった。

以上の結果から、日本人 2 型糖尿病患者では、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び経口血糖降下薬との併用療法のいずれでも、HbA1c 値が低下し、その HbA1c 値の低下作用は単独療法及び経口血糖降下薬単剤との併用療法で投与 52 週時まで持続した。安全性については、認められた有害事象の多くは軽度から中等度であり、概して安全で忍容性は良好であった。

したがって、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」における効能・効果の記載に従い、本剤［注入器（シングルユースペン、一般的名称：医薬品・ワクチン用注入器）の内部に、1 回分の薬液が充填されたプレフィルドシリンジをあらかじめ装填したキット製品］の効能・効果（案）を「2 型糖尿病」と設定した。

1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1　用法・用量（案）

通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。

1.8.3.2　設定根拠

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 I 相試験（GBCB 及び GBCL 試験）及び第 II 相試験（GBCZ 試験）並びに第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の結果に基づき、用法･用量（案）を設定した。なお、いずれの臨床試験も国内において実施された。

1.　用法（週 1 回投与）

第 III 相試験である GBDP 試験で、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を皮下投与したときの薬物動態を検討した。その結果、最高血漿中濃度到達時間は約 48 時間であり、消失半減期は約 4.5 日と長かった（第 2.7.2.3.1 項）。このデュラグルチドの持続的な薬物動態プロファイルから、週 1 回投与は適切であると考えられる。

定常状態でのデュラグルチド 0.75 mg の投与間隔の 1 週間を通した血糖コントロールの持続性については、GBDP 試験の 7 ポイント自己測定血糖値を用いて検討した。その結果、定常状態で血糖降下作用が 7 日間にわたって持続することが示された（第 2.7.2.3.6.1.2 項）。

以上、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与により、定常状態で血糖コントロールが投与間隔である 7 日間持続していることが示され、本剤の週 1 回投与の妥当性が支持された。

2.　用法（開始時の漸増不要）

1 日 1～2 回投与の GLP-1 受容体作動薬では、胃腸障害の軽減のために、投与開始時に漸増投与が必要であるが、本剤は投与開始時の漸増は不要である。国内第 II 相試験及び第 III 相試験では、用量漸増を用いず、デュラグルチド 0.75 mg の固定用量で投与した。認められた胃腸障害のほとんどは軽度から中等度であり、重篤な胃腸障害の発現はなかった。また、胃腸障害で試験を中止した被験者はわずかであった（第 2.7.4.2 項）。したがって、用量漸増することなく、固定用量で投与が可能と考えられた。

3.　用量

第 I 相試験である GBCB 試験では、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.3～6.0 mg を単回投与した。その結果、デュラグルチド 0.3 mg から血糖降下作用が認められ、安全性上の重大な問題は認められず、概して忍容性が認められた。しかし、デュラグルチドを 1.0 mg 以上の用量で単回投与したときの拡張期血圧及び脈拍数、並びにデュラグルチド 3.0 mg を単回投与したときの収縮期血圧は、プラセボ投与時と比べて統計学的に有意に上昇した（第 2.7.4.5.9.6.1 項）。第 I 相試験である GBCL 試験では、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 1.0 及び 1.5 mg を週 1 回 5 週間反復投与した。その結果、安全性上の重大な問題は認められず、おおむね良好な忍容性が示された。しかし、デュラグルチド 1.0 mg を反復投与したときの脈拍数、及びデュラグルチド 1.5 mg を反復投与したときの収縮期血圧は、プラセボ投与時と比べて統計学的に有意に上昇した（第 2.7.4.5.9.6.1 項）。これらの結果から、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした試験では、デュラグルチド 1.0 mg 未満の用量が適切であると考え、以降に実施した日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験（GBCZ 試験）では最大用量を 0.75 mg とした（第 2.7.3.1.3.1 項）。

用量反応試験である GBCZ 試験では、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg もしくはプラセボを週 1 回 12 週間投与した。その結果、デュラグルチド 0.75 mg までの用量で、HbA1c 値及び空腹時血糖値の用量依存的な低下が認められ、かつ検討したデュラグルチド 3 用量のいずれでも良好な忍容性が認められた。デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与は、最も血糖降下作用が強く、かつ安全性の懸念が認められなかったことから、以降に実施した日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の用量として 0.75 mg を選択した。

単独療法を評価した GBDP 試験では、投与 26 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量を指標として、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与のプラセボに対する優越性が結論付けられ、さらに、リラグルチドに対する非劣性が示された。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で、HbA1c 値のベースラインからの統計学的に有意な低下が投与 4 週時から投与 52 週時まで認められ、投与 52 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量は、リラグルチド投与群に比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった。

デュラグルチドと経口血糖降下薬（SU 及び／又はビグアナイド）の併用療法を評価した GBDY 試験では、投与 26 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量を指標として、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与のインスリン グラルギンに対する非劣性及び優越性が結論付けられた。デュラグルチド 0.75 mg と経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 又はグリニド）単剤の併用療法を評価した GBDQ 試験では、いずれの投与群でも、HbA1c 値のベースラインからの統計学的に有意な低下が投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF）まで認められた。GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験で、各デュラグルチド 0.75 mg 投与群（GBDP 試験のプラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群を除く）での 1 件以上の有害事象の発現割合は 66.1%～85.5%であり、認められた有害事象の多くは軽度から中等度であった。さらに、臨床的に問題となる血圧の上昇は認められず、脈拍数の増加は 3～4 bpm 程度であり、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び併用療法時の忍容性及び安全性は、概して良好であった（第 2.7.4 項）。

以上の結果から、日本人 2 型糖尿病患者でのデュラグルチド 0.75 mg の用量の妥当性が確認された。

以上、得られた検討結果を踏まえ、本剤の用法・用量（案）を「通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。」と設定した。

1.8.4　使用上の注意（案）及びその設定根拠

本剤の使用上の注意（案）は、国内外の臨床試験及び Company Core Data Sheet（企業中核データシート、CCDS）並びに医薬品リスク管理計画書（案）（第 1.11 項）に基づき、既承認の糖尿病用薬の使用上の注意を参考に「医療用医薬品添付文書の記載要領について」（薬発第 606 号、薬安第 59 号、平成 9 年 4 月 25 日付）及び「医療用医薬品の

使用上の注意記載要領について」（薬発第 607 号、平成 9 年 4 月 25 日付）に準拠し設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 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［インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。］ 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。］	1. 本剤の医薬品リスク管理計画書（案）を基に、また既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の添付文書において禁忌に指定されていることを参考に設定した。 2. 医学的にインスリン製剤による治療をすべき対象者であること、また既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の添付文書において禁忌に指定されていることを参考に設定した。 3. 医学的にインスリン製剤による治療をすべきであること、また既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の添付文書において禁忌に指定されていることを参考に設定した。
＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ 本剤は週1回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。［「重要な基本的注意」（13）の項参照］	本剤の用法は週 1 回であることから設定した。
【使用上の注意】 **1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者［使用経験がなく、症状が悪化するおそれがある。］ (2) 膵炎の既往歴のある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ (3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤を投与中の患者［低血糖のリスクが増加するおそれがある。］ (4) 高齢者［「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照］ (5) 次に掲げる患者又は状態［低血糖を起こすおそれがある。］ 1) 脳下垂体機能不全又は副腎機能不全 2) 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 3) 激しい筋肉運動 4) 過度のアルコール摂取者	(1) 重度の胃腸障害のある患者における臨床試験成績が得られていないこと、また既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の添付文書において慎重投与に指定されていることを参考に設定した。 (2) 膵炎の既往歴のある患者における臨床試験成績が得られていないこと、また既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の添付文書において慎重投与に指定されていることを参考に設定した。 (3) スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により低血糖のリスクが増加するおそれがあるため設定した。 (4) 既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の添付文書において慎重投与に指定されていることを参考に設定した。 (5) 本剤の医薬品リスク管理計画書（案）を基に、また既承認の他の GLP-1 受容体作動薬の添付文書において慎重投与に指定されていることを参考に設定した。
2. 重要な基本的注意 (1) 2型糖尿病の診断が確立した患者に対してのみ適用を考慮すること。糖尿病以外にも耐糖能異常や尿糖陽性を呈する糖尿病類似の病態（腎性糖尿、甲状腺機能異常等）があることに留意すること。 (2) 本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。 (3) 本剤はインスリンの代替薬ではない。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。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンから	(1)、(2) 既承認の他の GLP-1 受容体作動薬に共通の注意事項として設定した。 (3) 既承認の他の GLP-1 受容体作動薬に対する薬食安発 1012 第 1 号（平成 22 年 10 月 12 日）に基づき設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
GLP-1受容体作動薬に切り替え、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。 (4) 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、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。 (5) 投与の継続中に、投与の必要がなくなる場合があり、また、患者の不養生、感染症の合併等により効果がなくなったり、不十分となる場合があるので、食事摂取量、血糖値、感染症の有無等に留意の上、常に投与継続の可否、薬剤の選択等に注意すること。 (6) 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。［「薬物動態」の項参照］ (7) 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。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。［「相互作用」、「副作用」、「臨床成績」の項参照］ (8) 低血糖があらわれることがあるので、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。［「副作用」の項参照］ (9) 急性膵炎が発現した場合、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。 (10) 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など、慎重に対応すること。 (11) 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。［「その他の注意」の項参照］ (12) 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、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実施すること。また、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。 (13) 本剤は週1回、同一曜日に投与する薬剤である。投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が3日間（72時間）以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が3日間（72時間）未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週1回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも3日間（72時間）以上間隔を空けること。 (14) 本剤とインスリン製剤との併用における有効性及び安全性は検討されていない。 (15) 本剤とDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認	(4) 効果不十分な治療を漫然と継続しないよう注意喚起するため、また既承認の他の GLP-1 受容体作動薬に共通の注意事項であることを参考に設定した。 (5) 糖尿病用薬共通の一般的な注意事項として設定した。 (6) 本剤は持効型 GLP-1 受容体作動薬であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため設定した。 (7)、(8) GLP-1 受容体作動薬は単独療法においてほとんど低血糖を起こすことはないが、インスリンまたはスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤といった血糖非依存性のインスリン分泌促進剤との併用により低血糖の発現リスクを増加させる可能性がある。本剤の医薬品リスク管理計画書（案）に基づき、また国内で市販されている GLP-1 受容体作動薬に対する薬食安発 0107 第 1 号（平成 26 年 1 月 7 日）を参考に設定した。 (9)、(10) 本剤の医薬品リスク管理計画書（案）を基に、また既承認の他の GLP-1 受容体作動薬に共通の注意事項であることを参考に設定した。 (11) 既承認の他の GLP-1 受容体作動薬に共通の注意事項であることを参考に設定した。 (12) 自己注射に関する一般的注意として設定した。 (13) 国内外の臨床試験成績並びに CCDS に基づき設定した。 (14) インスリン製剤とこれら薬剤と本剤との併用について日本人では検討されていないため設定した。 (15) DDP-4 阻害剤とこれら薬剤と本剤との併用について検討されていないため設

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>されていない。</td><td>定した。</td></tr>
<tr><td>3.　相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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
DPP-4阻害剤
インスリン製剤
SGLT2阻害剤
等</td><td>糖尿病用薬との併用時には、低血糖症の発現に注意すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。
［「重要な基本的注意」、「副作用」、「臨床成績」の項参照］</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
<tr><td>血糖降下作用が増強される薬剤
β-遮断剤
モノアミン酸化酵素（MAO）阻害剤等</td><td>血糖降下作用が増強されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。［「副作用」の項参照］</td><td>血糖降下作用が増強される。</td></tr>
<tr><td>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</td><td>血糖降下作用が減弱されることがあるので、血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。</td><td>血糖降下作用が減弱される。</td></tr>
<tr><td>クマリン系薬剤
ワルファリンカリウム</td><td>ワルファリンのt_{max}が4～5.5時間遅延したとの報告がある。
［「薬物動態」の項参照］
類薬（エキセナチド）で出血を伴うINR増加が報告されている。</td><td>本剤の胃内容物排出遅延作用による。</td></tr>
</table></td><td>本剤の医薬品リスク管理計画書（案）を基に、また既承認の他の GLP-1 受容体作動薬に共通の注意事項であることを参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>4.　副作用
国内臨床試験において、安全性評価対象917例中272例（29.7%）に副作用が認められ、主な副作用は、便秘57例（6.2%）、悪心56例（6.1%）、下痢53例（5.8%）であった。（承認時）
(1)　重大な副作用
低血糖：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）があらわれることがある。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、多く発現するおそれがある。［「重要な基本的注意」、</td><td>本剤の国内で実施された 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験成績の結果に基づき設定した。

(1) 本剤の医薬品リスク管理計画書（案）に基づき、また国内で市販されている GLP-1 受容体作動薬に対する薬食安発 0427 第 1 号（平成 22 年 4 月 27 日）を参考に設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
「臨床成績」の項参照］
また、DPP-4阻害剤で、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。本剤をスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合には、これらの薬剤の減量を検討すること。低血糖症状が認められた場合には通常ショ糖を投与し、α-グルコシダーゼ阻害剤との併用により低血糖症状が認められた場合にはブドウ糖を投与すること。
(2) **重大な副作用（類薬）**
急性膵炎：急性膵炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。
腸閉塞：腸閉塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い、高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(3) **その他の副作用**
副作用が認められた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>副作用分類</th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明注1)</th></tr>
<tr><td>**循環器**</td><td></td><td></td><td>心拍数増加注2)</td><td>洞性頻脈、PR間隔延長／第一度房室ブロック注3)</td></tr>
<tr><td>**消化器**</td><td>便秘、悪心、下痢</td><td>食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満</td><td>胃食道逆流性疾患、おくび、胃炎</td><td></td></tr>
<tr><td>**注射部位**</td><td></td><td>注射部位反応（紅斑、炎症、そう痒感、腫脹、発疹等）</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>**過敏症**</td><td></td><td></td><td>過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）</td><td></td></tr>
<tr><td>**その他**</td><td></td><td></td><td>疲労</td><td></td></tr>
</table>
注1）外国臨床試験において報告された事象
注2）心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
注3）房室ブロックを有する患者等に投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
</td><td>
(2) 類薬で急性膵炎、腸閉塞が報告されていることから設定した。

(3) 本剤の国内第 III 相臨床試験成績並びに CCDS に基づき設定した。
</td></tr>
<tr><td>
5.　**高齢者への投与**
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
</td><td>
高齢者における一般的な注意事項として設定した。
</td></tr>
<tr><td>
6.　**妊婦、産婦、授乳婦等への投与**
(1)　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。
［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。妊娠ラット又はウサギに本剤（ヒトに週1回本
</td><td>
本剤の生殖発生毒性試験成績に基づき設定した。
</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
剤0.75 mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の71又は21倍以上）を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた。妊娠及び授乳期のラットに本剤（ヒトに週1回本剤0.75 mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の27倍）を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが、新生児ラットに本剤（ヒトに週1回本剤0.75 mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の149倍）を投与した場合、記憶障害は認められなかった。］ (2) 授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。 ［本剤の乳汁中への移行は不明である。］	
7. **小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児、又は小児に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］	小児等における臨床試験は実施されていないため設定した。
8. **過量投与** (1) **徴候、症状**：過量投与により胃腸障害、低血糖症が報告されている。 (2) **処置**：過量投与となった場合には、徴候、症状に応じて適切な処置を行うこと。	本剤の医薬品リスク管理計画書（案）並びに本剤の外国臨床試験成績に基づき設定した。
9. **適用上の注意** (1) **投与時** 投与前に、注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。 (2) **投与部位** 皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。 (3) **投与経路** 本剤は希釈せずに皮下投与すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。 (4) **保存時** 1) 凍結を避け、2～8°Cで遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。 2) 室温で保存する場合は、14日以内に使用すること。その際には、遮光にて保存し、また30°Cを超える場所で保存しないこと。	(1) 本剤の注入器に関連する注意事項として設定した。 (2)、(3) 本剤の外国臨床試験成績並びにCCDS に基づき設定した。 (4) 本剤の規格・安定性試験成績に基づき設定した。
10. **その他の注意** (1) ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺C細胞腺腫及び腫瘍（腺腫及び癌の合算）の発生頻度の増加が認められた（ヒトに週1回本剤0.75 mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の12倍以上）。rasH2トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった。 (2) 国内第III相臨床試験における抗デュラグルチド抗体（ADA）の発現率は1.4%（13/910例）であった。	(1) 本剤のがん原性試験成績に基づき設定した。 (2) 本剤の医薬品リスク管理計画書（案）並びに本剤の国内で実施された 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験成績の結果に基づき設定した。

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

1.9　一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書 1
1.9.1　一般的名称（JAN） 1
1.9.2　国際一般的名称（INN） 1

1.9　一般的名称に係る文書

1.9.1　一般的名称（JAN）

薬食審査発 0917 第 2 号（平成 26 年 9 月 17 日）にて通知された。

（日本名）　デュラグルチド（遺伝子組換え）

（英名）　Dulaglutide (Genetical Recombination)

1.9.2　国際一般的名称（INN）

INN：dulaglutide

（r-INN List 65，WHO Drug Information Vol.25, No.1 2011）

WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011 **Recommended** INN: List **65**

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 65

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–101) and Recommended (1–62) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 13, 2009* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 65

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–101) et recommandées (1–62) dans la *Liste récapitulative No. 13, 2009* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 65

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–101) y Recomendadas (1–62) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 13, 2009* (disponible sólo en CD-ROM).

drozitumab

inmunoglobulina G1-lambda, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF10B (miembro 10B de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, DR5, receptor de muerte 5, TRAIL-R2, receptor 2 del ligando inductor de la apoptosis de la familiaTNF, TR-2, CD262)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens* ;
cadena pesada gamma1 (1-451) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-20*01 (91.80%) -(IGHD)-IGHJ2*01 R120>K, L123>T) [8.8.14] (1-121) -IGHG1*03 CH1 R120>K (122-451)], (224-212')-disulfuro con la cadena ligera lambda (1'-213') [*Homo sapiens* V-LAMBDA (IGLV3-19*01 (96.80%) -IGLJ3*01) [6.3.11] (1'-107') -IGLC3*03 (108'-213')]; dímero (230-230":233-233")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada
```
EVQLVQSGGG VERPGGSLRL SCAASGFTFD DYAMSWVRQA PGKGLEWVSG  50
INWQGGSTGY ADSVKGRVTI SRDNAKNSLY LQMNSLRAED TAVYYCAKIL 100
GAGRGWYFDY WGKGTTVTVS SASTKGPSVF PLAPSSKSTS GGTAALGCLV 150
KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSSLGTQ 200
TYICNVNHKP SNTKVDKKVE PKSCDKTHTC PPCPAPELLG GPSVFLFPPK 250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVKFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQY 300
NSTYRVVSVL TVLHQDWLNG KEYKCKVSNK ALPAPIEKTI SKAKGQPREP 350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP 400
VLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG 450
K                                                      451
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera
```
SELTQDPAVS VALGQTVRIT CSGDSLRSYY ASWYQQKPGQ APVLVIYGAN  50
NRPSGIPDRF SGSSSGNTAS LTITGAQAED EADYYCNSAD SSGNHVVFGG 100
GTKLTVLGQP KAAPSVTLFP PSSEELQANK ATLVCLISDF YPGAVTVAWK 150
ADSSPVKAGV ETTTPSKQSN NKYAASSYLS LTPEQWKSHK SYSCQVTHEG 200
STVEKTVAPT ECS                                         213
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
Intra-H 22-96 148-204 265-325 371-429
22"-96" 148"-204" 265"-325" 371"-429"
Intra-L 21'-86' 135'-194'
21'"-86'" 135'"-194'"
Inter-H-L 224-212' 224"-212'"
Inter-H-H 230-230" 233-233"

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
301, 301"

dulaglutidum #
dulaglutide

glucagon-like peptide-1-immunoglobulin G4 fusion protein, [2-glycyl,16-L-glutamyl,30-glycyl][human glucagon-like peptide 1-(7-37)-peptide] {(8-A>G,22-G>E,36-R>G)-GLP-1(7-37)} fusion protein with tris(tetraglycyl-L-seryl)-L-alanine (linker) fusion protein with des-276-lysine-[57-L-proline,63-L-alanine,64-L-alanine]human immunoglobulin G4 Fc region {(10-S>P)-H-(4-F>A,5-L>A)-CH2-(107-K>-)-CH3 of IGHG4*01}, dimer (55-55':58-58')-bisdisulfide

dulaglutide

protéine de fusion entre le peptide 1 semblable au glucagon et l'immunoglobuline G4, [2-glycyl,16-L-glutamyl,30-glycyl][peptide 1 semblable au glucagon humain-(7-37)-peptide] {(8-A>G,22-G>E,36-R>G)GLP-1(7-37)} protéine de fusion avec le tris(tétraglycyl-L-séryl)-L-alanine (lien) protéine de fusion avec la dès-276-lysine-[57-L-proline,63-L-alanine,64-L-alanine]région Fc de l'immunoglobuline G4 humaine {(10-S>P)H-(4-F>A,5-L>A)CH2-(107-K>-)CH3 du IGHG4*01}, (55-55':58-58')-bisdisulfure du dimère

WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011 **Recommended** INN: List **65**

dulaglutida

proteína de fusión entre el péptido similar al glucagón 1 y la inmunoglobulina G4,
[2-glicil,16-L-glutamil,30-glicil][péptido similar al glucagón humano 1-(7-37)-péptido] {(8-A>G,22-G>E,36-R>G)GLP-1(7-37)} proteína de fusión con el tris(tetraglicil-L-seril)-L-alanina (vínculo) proteína de fusión con la des-276-lisina-[57-L-prolina, 63-L-alanina,64-L-alanina]región Fc de la inmunoglobulina G4 humana {(10-S>P)H-(4-F>A,5-L>A)CH2-(107-K>-)CH3 del IGHG4*01}, (55-55':58-58')-bisdisulfuro del dímero

$C_{2646}H_{4044}N_{704}O_{836}S_{18}$

Monomer / Monomère / Monomero

```
HGEGTFTSDV  SSYLEEQAAK  EFIAWLVKGG  GGGGGSGGGG  SGGGGSAESK  50
YGPPCPPCPA  PEAAGGPSVF  LFPPKPKDTL  MISRTPEVTC  VVVDVSQEDP  100
EVQFNWYVDG  VEVHNAKTKP  REEQFNSTYR  VVSVLTVLHQ  DWLNGKEYKC  150
KVSNKGLPSS  IEKTISKAKG  QPREPQVYTL  PPSQEEMTKN  QVSLTCLVKG  200
FYPSDIAVEW  ESNGQPENNY  KTTPPVLDSD  GSFFLYSRLT  VDKSRWQEGN  250
VFSCSVMHEA  LHNHYTQKSL  SLSLG                               275
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro
55-55' 58-58' 90-150 90'-150' 196-254 196'-254'

eliglustatum

eliglustat

N-{(1*R*,2*R*)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl}octanamide

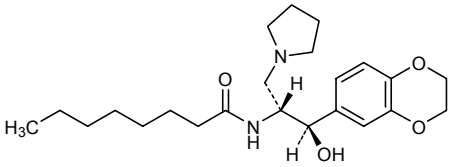
éliglustat

N-{(1*R*,2*R*)-1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1-hydroxy-3-(pyrrolidin-1-yl)propan-2-yl}octanamide

eliglustat

N-{(1*R*,2*R*)-1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-1-hidroxi-3-(pirrolidin-1-il)propan-2-il}octanamida

$C_{23}H_{36}N_2O_4$



elpamotidum

elpamotide

L-arginyl-L-phenylalanyl-L-valyl-L-prolyl-L-α-aspartylglycyl-L-asparaginyl-L-arginyl-L-isoleucine
human soluble (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) VEGFR2-(169-177)-peptide

elpamotide

L-arginyl-L-phénylalanyl-L-valyl-L-prolyl-L-α-aspartylglycyl-L-asparaginyl-L-arginyl-L-isoleucine
(Récepteur du Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire) RFCEV2 soluble humain-(169-177)-peptide

elpamotida

L-arginil-L-fenilalanil-L-valil-L-prolil-L-α-aspartilglicil-L-asparaginil-L-arginil-L-isoleucina
(receptor del factor de crecimiento endotelial vascular) RFCEV2 soluble humano-(169-177)-péptido

$C_{47}H_{76}N_{16}O_{13}$

H−Arg—Phe—Val—Pro—Asp—Gly—Asn—Arg—Ile−OH
9

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本イーライリリー株式会社

目次

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>デュラグルチド及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>HGEGTFTSDV SSYLEEQAAK EFIAWLVKGG GGGGSGGGG SGGGGSAESK
YGPPCPPCPA PEAAGGPSVF LFPPKPKDTL MISRTPEVTC VVVDVSQEDP
EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC
KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG
FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN
VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG 2
N126：糖鎖結合
C55－C55，C58－C58：ジスルフィド結合
二重下線：改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>2 型糖尿病</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、
0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：デュラグルチド（遺伝子組換え）
製剤：トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス（1 キット中 0.75 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性（反復投与毒性試験における初回投与後の成績）
マウス（皮下投与）：100 mg/kg まで死亡なし
ラット（皮下投与）：20 mg/kg まで死亡なし
サ　ル（皮下投与）：10 mg/kg まで死亡なし

反復投与毒性
亜急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与頻度
投与経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>約4週間</td><td>週2回
皮下</td><td>1
10
100</td><td>100</td><td>薬理作用に関連した用量依存的な摂餌量及び体重の減少</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>約5週間</td><td>週2回
皮下</td><td>2
6
20</td><td>20</td><td>薬理作用に関連した用量依存的な摂餌量及び体重の減少</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>13週間</td><td>週2回
皮下</td><td>1.63
4.89
16.29</td><td>16.29</td><td>薬理作用に関連した用量依存的な摂餌量及び体重の減少</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>4週間</td><td>週2回
皮下</td><td>1
3
10</td><td>10</td><td>薬理作用に関連した用量依存的な摂餌量及び体重の減少、嘔吐</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>13週間</td><td>週2回
皮下</td><td>0.41
1.63
8.15</td><td>8.15</td><td>薬理作用に関連した用量依存的な摂餌量及び体重の減少</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>慢性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与頻度
投与経路</th><th>投与量
(mg/kg)</th><th>無毒性量
(mg/kg)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>約6ヵ月間</td><td>週2回
皮下</td><td>1.63
4.89
16.29</td><td>16.29</td><td>薬理作用に関連した用量依存的な摂餌量及び体重の減少、糞排泄量減少、削痩</td></tr>
<tr><td>サル</td><td>約9ヵ月間</td><td>週2回
皮下</td><td>0.41
1.63
8.15</td><td>8.15</td><td>薬理作用に関連した用量依存的な摂餌量及び体重の減少、糞排泄量減少</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>2 型糖尿病患者を対象として実施した国内臨床試験の安全性評価対象 917 例中 272 例（29.7%）に認められた副作用（臨床検査値異常を含む）を以下に示す。

副作用の種類　例数
便秘　57
悪心　56
下痢　53
食欲減退　23
消化不良　20
嘔吐　20
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本イーライリリー株式会社
製剤：輸入</td></tr>
</table>

別紙様式 1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	デュラグルチド（遺伝子組換え）
販売名：	トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス
申請者：	日本イーライリリー株式会社
効能・効果：	2 型糖尿病
用法・用量：	通常、成人には、デュラグルチド（遺伝子組換え）として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。
生物由来原料又は材料の使用の有無注 1)	■使用注 2) □不使用
指定の案＊	□該当せず・□生物由来製品・□特定生物由来製品
備考欄＊	

注 1）動物由来原料基準（1）において細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものは除く。反芻動物においては、脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他反芻動物由来原料基準（1）に規定する高温及びアルカリ処理により製造するものを除く。

注 2）生物由来原料又は材料を使用している場合には、詳細を別紙様式 2 に記載する。

＊ 事務局記入欄

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称注 1）,注 2）	チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、□人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、■動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、■宿主細胞、□培地添加物、□その他の製造原料又は材料（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容注 3）	宿主細胞株の特性解析が行われ、CHO 細胞株で通常認められる A 型粒子及び C 型レトロウイルス様粒子以外に、ウイルスは検出されなかった。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容注 4）	宿主細胞自身のウイルス等の不活化や除去は行っていない。
製造工程の概要（フローチャート）注 5）注 6） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要注 7）	別紙 2 参照

注 1）複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式 2 は当該原料又は材料毎に作成する。

注 2）動物種、使用部位も記載する。

注 3）合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注 4）生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注 5）滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○（共通となる原料又は材料名）と同じ」と記載してもよい。

注 6）生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注 7）ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙 1

本宿主細胞から構築したセル・バンクを用いたデュラグルチド（遺伝子組換え）の製造工程の概要（下線部：ウイルスの不活化及び除去処理ステップ）

1. 培養工程

2. 初期回収

3. [redacted]処理によるウイルス不活化

前ステップで得られた液に、[redacted] を [redacted] w/v%以上の濃度となるように加え、この液を [redacted]～[redacted]℃ で [redacted] 分以上インキュベーションする。

4. [redacted] クロマトグラフィー

前ステップで得られた液を[redacted] 担体カラムにロードし、[redacted]緩衝液を用いて一連の洗浄操作を行った後、[redacted]緩衝液を用いて溶出を行う。

5. [redacted] によるウイルス不活化

前ステップで得られた液を、pH [redacted]～[redacted] に調整し、[redacted]～[redacted]℃ で [redacted]～[redacted] 分間インキュベーションする。

6. [redacted]による[redacted]不活化

7. [redacted]クロマトグラフィー

8. [redacted]クロマトグラフィー

9. [redacted]ろ過

前ステップで得られた液に[redacted]緩衝液（[redacted]を含む）を加えて濃度を調整した液をフィルター（孔径 [redacted]）にロードし、ろ過を行う。

10. [redacted]ろ過

11. 分注、凍結及び保存

別紙 2

ウイルスクリアランス試験結果の概要

4 種類のモデルウイルス［マウス白血病ウイルス（MuLV）、マウス微小ウイルス（MMV）、仮性狂犬病ウイルス（PRV）、レオウイルス 3 型（Reo 3）］を用いて、デュラグルチド製造工程のウイルスクリアランス能を評価した。結果を下表に示す。

不活化／除去工程	MuLV	MMV	PRV	Reo 3
[redacted]処理	[redacted] [1)]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]クロマトグラフィー	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]処理	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]ろ過	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
総ウイルスクリアランス指数	> 15.9	> 10.1	> 8.8	> 9.5

試験結果のうち、最低値を示した。

1) [redacted]マウス白血病ウイルス（[redacted]-MuLV 及び [redacted]-MuLV）を用いたウイルスクリアランス試験の結果から算出されたウイルスクリアランス指数

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称注 1）,注 2）	[redacted]（[redacted]由来）
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、□人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、■動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、■その他の製造原料又は材料（セル・バンクの構築工程で使用される[redacted]の製造に用いられる酵素）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容注 3）	生物由来原料基準
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容注 4）	セル・バンク及び CAL の純度試験において、CHO 細胞で通常認められる A 型粒子及び C 型レトロウイルス様粒子以外に、ウイルスは検出されなかった。
製造工程の概要（フローチャート）注 5）注 6） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	CHO 細胞の別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要注 7）	CHO 細胞の別紙 2 参照

別紙様式 2

使用した生物由来原料又は材料の名称注 1）,注 2）	[redacted]（[redacted]産[redacted]由来）
使用した生物由来原料又は材料の分類	□人血液由来成分、□人細胞組織、□人尿由来成分、□人由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の使用目的	□製剤有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、■その他の製造原料又は材料（セル・バンクの構築工程で使用される[redacted]の製造に用いられる酵素）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容注 3）	生物由来原料基準
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容注 4）	セル・バンク及び CAL の純度試験において、CHO 細胞で通常認められる A 型粒子及び C 型レトロウイルス様粒子以外に、ウイルスは検出されなかった。
製造工程の概要（フローチャート）注 5）注 6） （不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載）	CHO 細胞の別紙 1 参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要注 7）	CHO 細胞の別紙 2 参照

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.2　データ又は報告書
3.2.S　原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.2.S.1	General Information	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.2	Manufacture	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, Lilly Kinsale Ireland	国外	社内報	評価資料
3.2.S.3	Characterisation	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.4	Control of Drug Substance	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, Lilly Kinsale Ireland	国外	社内報	評価資料
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.7	Stability	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, Lilly Kinsale Ireland	国外	社内報	評価資料

3.2.P　製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.3	Manufacture	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.4	Control of Excipients	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.5	Control of Drug Product	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.7	Container Closure System	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.8	Stability	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.2.A　その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.2.A.1	Facilities and Equipment	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company, Lilly Kinsale Ireland	国外	社内報	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.2.R　各極の要求資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.2.R	Regional Information	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書
4.2　試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.1.1.1	bTDR225: In Vitro Binding Activity of Dulaglutide, LY2189265	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.2	bTDR01: In Vitro Activity of LY2189265	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.3	DBT56: LY2189265 Glucose-Dependently Stimulates Insulin Secretion from Rodent and Primate Pancreatic Islets Through Interaction with the GLP-1 Receptor	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.4	bTDR04: In Vitro Evaluation of ADCC Effector Functions of LY2189265 and Related Proteins	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.5	bTDR224: In Silico Evaluation of T-cell Epitopes for Dulaglutide, LY2189265	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company (Lilly Biotechnology Center)	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.6	bTDR02: Assessment of the Time Action of Insulinotropic Activity of LY2189265 in an Intravenous Glucose Tolerance Test (IVGTT) in Sprague Dawley Rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.1.1.7	OAAX03: Evaluation of the Activity of Subcutaneously Administered 2189265 (G8E22-L-IgG4mEIK) in Normal, Cynomolgus Monkeys in the Fasting State and During an Intravenous Glucose Tolerance Test (IVGTT)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.8	bTDR03: Assessment of the Dose-Dependency of Insulinotropic Activity of LY2189265 in a Stepped Glucose Infusion (SGI) Model in Sprague Dawley Rats	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.9	6180-702: Effect of LY2189265 on Glucodynamics/Insulinotropics in Normal Cynomolgus Monkeys Subjected to Repeat Graded Intravenous Glucose Infusions	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.10	6180-773: Repeat-Dose Effect of LY2189265 on Glucodynamics/Insulinotropics in Normal Cynomolgus Monkeys Subjected to Graded Intravenous Glucose Infusions	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.1.3.1	LLY05_07: LY2189265: In Vitro Effect on hERG Current (I_{Kr}) Expressed in Human Embryonic Kidney (HEK) Cells	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.2	[redacted].010.08: Cardiovascular Telemetry Study in Conscious Cynomolgus Monkeys Administered LY2189265 by Subcutaneous Injection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1　分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.1.1	09-131: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Quantitative Determination of LY2189265 in Mouse EDTA Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.2	0002294: Quantification of LY2189265 in Rat Plasma by Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.3	06-034: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Quantitative Determination of Immunoreactive LY2189265 in Rat EDTA Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.4	ICD 373.2: ELISA Method for Analysis of LY2189265 in K3 EDTA Rat Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.5	06-070: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Quantitative Determination of Immunoreactive LY2189265 in Rabbit EDTA Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.6	06-033: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) for the Quantitative Determination of Immunoreactive LY2189265 in Cynomolgus Monkey EDTA Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.7	0002299: Quantification of LY2189265 in Cynomolgus Monkey Plasma by Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA)	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.1.8	MJW4: ELISA Method for Analysis of LY2189265 in K3 EDTA Monkey Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.2　反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.2.1	8224143: A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in 001178-W (wild type) Mice Given LY2189265 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for 4 Weeks	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.2	R00359: Repeat-Dose Toxicology and Toxicokinetic Studies in Fischer 344 Rats Given LY2189265 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for a Total of 10 Doses	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.3	7608-191: A Repeat-Dose Toxicology and Toxicokinetic Study in Sprague Dawley Rats Given LY2189265 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for a Total of 27 Doses	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.4	7608-236 : A Repeat-Dose Toxicity and Toxicokinetic Study in Rats Given LY2189265 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for 6 Months with a 1 Month Recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.5	P00054: A Repeat-Dose Toxicology Study in Cynomolgus Monkeys Given LY2189265 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for a Total of 9 Doses	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.6	7608-192 : A Repeat-Dose Toxicology Study in Cynomolgus Monkeys Given LY2189265 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for a Total of 27 Doses	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.7	7608-235: A Repeat-Dose Toxicity, Toxicokinetic and Immunotoxicology Study in Cynomolgus Monkeys Given LY2189265 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for 9 Months with a 2 Month Recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.4.1.1	8203405: 104-Week Subcutaneous Injection Carcinogenicity and Toxicokinetic Study with LY2189265 (Compound 2189265) in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.4.2.1	8224144: A Carcinogenicity and Toxicokinetic Study in 001178-T (hemizygous) Mice Given LY2189265 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for 26 Weeks	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.5.1.1	[redacted]-353113: A Male Fertility Study In Sprague Dawley Rats of LY2189265 Administered Via Subcutaneous Injection Every Third Day	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.1.2	[redacted]-353112: A Female Fertility and Early Embryonic Development Study in Sprague Dawley Rats of LY2189265 Administered Via Subcutaneous Injection Every Third Day	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5.2 胚･胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.5.2.1	[redacted]-353116: An Embryo-Fetal Development and Toxicokinetic Study in Sprague Dawley Rats of LY2189265 Administered Via Subcutaneous Injection Every Third Day	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.2.2	[redacted]-353119: Embryo-Fetal Development and Toxicokinetic Study in New Zealand White Rabbits of LY2189265 Administered Via Subcutaneous Injection Every Third Day	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.5.3.1	[redacted]-353253: A Prenatal and Postnatal Development and Toxicokinetic Study, Including Maternal Function, of LY2189265 Administered via Subcutaneous Injection Every Third Day	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.5.4.1	[redacted]-353304: A Juvenile Toxicity and Toxicokinetic Study of LY2189265 Administered via Subcutaneous Injection Every Third Day in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.7.3.1	8236888: An Investigational Time Course Study of Thyroid C-Cell Mass in Rats Treated with LY2189265 (Compound 2189265) for up to 12 Months	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
4.2.3.7.3.2	504758: An Investigative Study of Pancreatic Exocrine Biomarkers, Histology, and Histomorphometry in Male Zucker Diabetic Fatty (ZDF) Rats Given LY2189265 by Subcutaneous Injection Twice Weekly for 13 Weeks	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.7.3.3	8252199: An Investigational Timecourse Study of Calcitonin Responses and Thyroid C-Cell Mass and Terminal Evaluation of Pancreatic Structure in Male Cynomolgus Monkeys Treated with LY2189265 Twice Weekly by Subcutaneous Injection for 12 Months	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.3　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.1	Exenatide and rare adverse events.	S.R. Ahmad, et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2008;358: 1969-1972.	参考文献
4.3.2	Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7-36) amide in rats.	J.M. Barragán, et al.	－	－	－	Am J Physiol. 1994;266: E459-466.	参考文献
4.3.3	Comparison of the effector functions of human immunoglobulins using a matched set of chimeric antibodies.	M. Brüggemann, et al.	－	－	－	J Exp Med. 1987;166: 1351-1361.	参考文献
4.3.4	Human antibody effector function.	D.R. Burton, et al.	－	－	－	Adv Immunol. 1992;51:1-84.	参考文献
4.3.5	Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors.	A.E. Butler, et al.	－	－	－	Diabetes. 2013;62: 2595-2604.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.3.6	Occurrence of Spontaneous Pancreatic Lesions in Normal and Diabetic Rats May Confound the Nonclinical Assessment of Glucagon-like Peptide (GLP)-1-Elevating Therapies.	K. D. Chadwick, et al.	－	－	－	Poster presentation at the NIDDK-NCI Workshop on Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer, June 12-13, 2013, Bethesda, MD, USA.	参考文献
4.3.7	The effects of feed restriction on reproductive function in Sprague-Dawley rats.	R. E. Chapin, et al.	－	－	－	Fundam Appl Toxicol. 1993;20:23-29.	参考文献
4.3.8	From genome to vaccine: in silico predictions, ex vivo verification.	A. S. De Groot, et al.	－	－	－	Vaccine. 2001;19: 4385-4395.	参考文献
4.3.9	A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use.	D. D. Dore, et al.	－	－	－	Diabetes Obes Metab. 2011;13:559-566.	参考文献
4.3.10	Glucagon-like peptides.	D. J. Drucker	－	－	－	Diabetes. 1998;47:159-169.	参考文献
4.3.11	The biology of incretin hormones.	D. J. Drucker	－	－	－	Cell Metab. 2006;3:153-165.	参考文献
4.3.12	Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment.	A. G. Egan	－	－	－	N Engl J Med. 2014;370: 794-797.	参考文献
4.3.13	Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies.	M. Elashoff, et al.	－	－	－	Gastroenterology. 2011;141: 150-156.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.3.14	Characterization of the Exocrine Pancreas in the Zucker Diabetic Fatty Rat Model of Type 2 Diabetes Treated with Sitagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor.	T. Forest, et al.	－	－	－	Poster presentation at the NIDDK-NCI Workshop on Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer, June 12-13, 2013, Bethesda, MD, USA.	参考文献
4.3.15	Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis.	R. Garg, et al.	－	－	－	Diabetes Care. 2010;33: 2349-2354.	参考文献
4.3.16	Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland.	B. Gier, et al.	－	－	－	J Clin Endocrinol Metab. 2012a;97: 121-131.	参考文献
4.3.17	Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the $Kras^{G12D}$ mouse model.	B. Gier, et al.	－	－	－	Diabetes. 2012b;61: 1250-1262.	参考文献
4.3.18	Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes.	C. J. Girman, et al.	－	－	－	Diabetes Obes Metab. 2010;12:766-771.	参考文献
4.3.19	In vitro Activity of LY2119402. [redacted]		－	－	－	Internal Report: BTDR07. [redacted] 20[redacted].	参考文献
4.3.20	Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein.	W. Glaesner, et al.	－	－	－	Diabetes Metab Res Rev. 2010;26:287-296.	参考文献
4.3.21	The human GLP-1 analogs liraglutide and semaglutide: Absence of histopathological effects on the pancreas in nonhuman primates.	C. F. Gotfredsen, et al.	－	－	－	Diabetes. 2014; 63:2486-2497.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.3.22	Reciprocal cellular distribution of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) immunoreactivity and GLP-1 receptor mRNA in pancreatic islets of rat.	D. Hörsch, et al.	－	－	－	Pancreas. 1997;14:290-294.	参考文献
4.3.23	FDA surveillance of adverse drug effects.	B. T. Hummer	－	－	－	Platform presentation at the NIDDK-NCI Workshop on Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer, June 12-13, 2013, Bethesda, MD, USA.	参考文献
4.3.24	Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial.	A. Keech, et al.	－	－	－	Lancet. 2005;366: 1849-1861.	参考文献
4.3.25	The effects of diet, overfeeding and moderate dietary restriction on Sprague-Dawley rat survival, disease and toxicology.	K. P. Keenan, et al.	－	－	－	J Nutr. 1997;127(5 Suppl):851S-856S.	参考文献
4.3.26	Glucagon-like Peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation.	L. B. Knudsen, et al.	－	－	－	Endocrinology. 2010;151: 1473-1486.	参考文献
4.3.27	Glucagon-like peptide-1 receptor activation modulates pancreatitis-associated gene expression but does not modify the susceptibility to experimental pancreatitis in mice.	J. A. Koehler, et al.	－	－	－	Diabetes. 2009;58: 2148-2161.	参考文献
4.3.28	GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting.	M. Körner, et al.	－	－	－	J Nucl Med. 2007;48:736-743.	参考文献
4.3.29	Glucagon-like peptide 1(GLP-1) in biology and pathology.	J. J. Meier, et al.	－	－	－	Diabetes Metab Res Rev. 2005;21:91-117.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.3.30	Stereologic Methods to Estimate Cell Number and Compartment Volume of Acini, Ducts, and Islets in Pancreas of Cynomolgus Monkey Given Albiglutide, a Glucagon like Peptide-1 Receptor Agonist.	R. Mirabile, et al.	－	－	－	Poster presentation at the NIDDK-NCI Workshop on Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer, June 12-13, 2013, Bethesda, MD, USA.	参考文献
4.3.31	Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas.	J. S. Nachnani, et al.	－	－	－	Diabetologia. 2010;53:153-159.	参考文献
4.3.32	Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study.	R. A. Noel, et al.	－	－	－	Diabetes Care. 2009;32:834-838.	参考文献
4.3.33	The human GLP-1 analog liraglutide and the pancreas: evidence for the absence of structural pancreatic changes in three species.	N. C. B. Nyborg, et al.	－	－	－	Diabetes. 2012;61: 1243-1249.	参考文献
4.3.34	Evaluation of a Tier 1 screening battery for detecting endocrine-active compounds (EACs) using the positive controls testosterone, coumestrol, progesterone and RU486.	J. C. O' Connor, et al.	－	－	－	Toxicol Sci. 2000;54:338-354.	参考文献
4.3.35	GLP-1 receptor activation indirectly reduces hepatic lipid accumulation but does not attenuate development of atherosclerosis in diabetic male *ApoE*$^{(-/-)}$ mice.	N. Panjwani, et al.	－	－	－	Endocrinology. 2013;154: 127-139.	参考文献
4.3.36	Development and validation of an antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity-reporter gene assay.	B. S. Parekh, et al.	－	－	－	mAbs. 2012;4:310-318.	参考文献
4.3.37	Weighing risks and benefits of liraglutide—the FDA's review of a new antidiabetic therapy.	M. Parks, et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2010;362: 774-777.	参考文献
4.3.38	Zucker diabetic fatty rat as a model for non-insulin-dependent diabetes mellitus.	R. G. Peterson, et al.	－	－	－	ILAR News. 1990;32:16-19.	参考文献
4.3.39	The glucagon-like peptide-1 receptor—or not?	C. Pyke, et al.	－	－	－	Endocrinology. 2013;154:4-8.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.3.40	Liraglutide in type 2 diabetes: from pharmacological development to clinical practice.	M. C. Rossi, et al.	−	−	−	Acta Biomed. 2009;80:93-101.	参考文献
4.3.41	Extended exenatide treatment causes pancreatic stress and injury in a rodent model of insulin resistance.	R. L. Rouse, et al.	−	−	−	The Toxicologist. 2013;132: 156. Abstract 725.	参考文献
4.3.42	Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study.	S. Singh, et al.	−	−	−	JAMA Intern Med. 2013;173: 534-539.	参考文献
4.3.43	An industry perspective on the utility of short-term carcinogenicity testing in transgenic mice in pharmaceutical development.	R. D. Storer, et al.	−	−	−	Toxicol Pathol. 2010;38:51-61.	参考文献
4.3.44	Thyroid calcitonin cells and parathyroid gland of the Indian rhesus monkey *Macaca mulatta* in response to experimental hypercalcaemia.	K. Swarup, et al.	−	−	−	Ann Endocrinol (Paris). 1979;40:403-412.	参考文献
4.3.45	No evidence of drug-induced pancreatitis in rats treated with exenatide for 13 weeks.	K. Tatarkiewicz, et al.	−	−	−	Diabetes Obes Metab. 2013;15:417-426.	参考文献
4.3.46	Exenatide does not evoke pancreatitis and attenuates chemically induced pancreatitis in normal and diabetic rodents.	K. Tatarkiewicz, et al.	−	−	−	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2010;299: E1076-1086.	参考文献
4.3.47	The effect of external pH on the delayed rectifying K^+ current in cardiac ventricular myocytes.	J. Vereecke, et al.	−	−	−	Pflügers Arch. 2000;439: 739-751.	参考文献
4.3.48	Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide receptors of types I and II and glucagon-like peptide-I receptors are expressed in the rat medullary carcinoma of the thyroid cell line 6/23.	P. Vertongen, et al.	−	−	−	Endocrinology. 1994;135: 1537-1542.	参考文献
4.3.49	The effects of 13 wk of liraglutide treatment on endocrine and exocrine pancreas in male and female ZDF rats: a quantitative and qualitative analysis revealing no evidence of drug-induced pancreatitis.	N. Vrang, et al.	−	−	−	Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;303: E253-264.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.3.50	*In vitro* characterization of five humanized OKT3 effector function variant antibodies.	D. Xu, et al.	−	−	−	Cell Immunol. 2000;200:16-26.	参考文献
4.3.51	GLP-1/exendin-4 facilitates β-cell neogenesis in rat and human pancreatic ducts.	G. Xu, et al.	−	−	−	Diabetes Res Clin Pract. 2006;73:107-110.	参考文献
4.3.52	Exendin-4 stimulates both β-cell replication and neogenesis, resulting in increased β-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats.	G. Xu, et al.	−	−	−	Diabetes. 1999;48: 2270-2276.	参考文献
4.3.53	Exenatide-induced chronic damage of pancreatic tissue in rats.	X. Yu, et al.	−	−	−	Pancreas. 2012;41: 1235-1240.	参考文献
4.3.54	Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and β-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study.	M. Zander, et al.	−	−	−	Lancet. 2002;359: 824-830.	参考文献
4.3.55	Extended exenatide treatment causes pancreatic stress and injury in a rodent model of insulin resistance.	J. Zhang, et al.	−	−	−	Poster presentation at the 52nd Annual Meeting of the Society of Toxicology, March 10-14, 2013, San Antonio, TX, USA.	参考文献
4.3.56	The physiology of glucagon-like peptide 1.	J. Holst	−	−	−	Physiol Rev. 2007;87:1409-1439.	参考文献
4.3.57	Functional importance of GLP-1 receptor species and expression levels in cell lines.	L. Knudsen et al.	−	−	−	Regul Pept. 2012;175:21-29.	参考文献
4.3.58	Neonatal Fc receptor and IgG-based therapeutics.	T. Kuo et al.	−	−	−	MAbs. 2011;3:422-430.	参考文献
4.3.59	Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats.	P. J. Larsen et al.	−	−	−	Diabetes. 2001;50:2530-2539.	参考文献
4.3.60	Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics.	E. Lobo et al.	−	−	−	J Pharm Sci. 2004;93:2645-2668.	参考文献
4.3.61	Correlation between gender and spontaneous C-cell tumors in the thyroid gland of the Wistar rat.	I. Martín-Lacave et al.	−	−	−	Cell Tissue Res. 1999;297:451-457.	参考文献

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書
5.2　全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－

5.3　臨床試験報告書
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.1.1	治験総括報告書H9X-MC-GBCN試験： The Effect of Injection Site on the Relative Bioavailability of LY2189265 in Subjects with Low and High Body Mass Index	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.1.2	治験総括報告書H9X-MC-GBDR試験： A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Absolute Bioavailability of Subcutaneous Dulaglutide	[redacted]	2011年2月 ～ 2011年8月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.2.1	治験総括報告書H9X-MC-GBDT試験： Comparative Pharmacokinetics of Dulaglutide after Administration via an Auto-injector and a Manual Syringe in Healthy Subjects	[redacted]	2012年3月 ～ 2012年6月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.4.1	Radioimmunoassay for the Quantitative Determination of Concentrations of Immunoreactive LY2189265 in Human EDTA Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.2	RIA Analysis of LY2189265 in K3 EDTA Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.3	Summary Report of Statistical Analysis Results for Cross-Validation of RIA Methods for the Determination of LY2189265 in Human Plasma between Originating and Destination Laboratories	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.4	Electrochemiluminescence (ECL) Immunosorbent Assay for Detection of Human Antibodies against LY2189265	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.4.5	Addendum for the Electrochemiluminescence (ECL) Immunosorbent Assay for Detection of Human Antibodies against LY2189265	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.6	Anti-LY2189265 Antibodies: Confirmatory Validation of an Electrochemiluminescence (ECL) Immunosorbent Assay for Detection of Human Antibodies against LY2189265 (GLP-Fc) in Human Serum	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.7	Validation of an Immunoassay for the Detection of Anti-GLP-1 Neutralizing Antibodies in Human Serum	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.8	Validation of an Immunoassay for the Detection of Anti-LY2189265 (Anti-GLP-Fc) Neutralizing Antibodies in Human Serum	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.9	LC/MS/MS Method Validation for the Determination of Acetaminophen, Hydrocodone, and Hydromorphone in Human Plasma	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.10	Method Validation for the Quantitation of Atorvastatin, o-Hydroxyatorvastatin, and p-Hydroxyatorvastatin in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.11	Method Validation for the Quantitation of Digoxin in Human Serum by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.12	Validation of a Method for the Determination of Ethinyl Estradiol and Norelgestromin in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.13	Bioanalytical Method Validation Report Quantification of Lisinopril in Sodium Heparinized Human Plasma by LC-MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.14	Quantitation of Metformin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.4.15	Validation of a Method for the Determination of Metoprolol and Omeprazole in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.16	Partial Method Validation for the Quantitation of Total (R)- and (S)-Warfarin in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.17	Method Validation for the Quantitation of Moxifloxacin in Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.18	Validation of a Method for the Determination of Sitagliptin in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.2.3.1	LY2189265 Metabolism	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company Lilly Corporate Center	国外	社内報	参考資料

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.2.1	治験総括報告書H9X-JE-GBCB試験：Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY2189265 after Single Subcutaneous Dose in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内報	評価資料
5.3.3.2.2	治験総括報告書H9X-JE-GBCL試験：Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2189265 after Multiple Subcutaneous Doses in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	社内報	評価資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.3.1	治験総括報告書H9X-MC-GBCM試験：Pharmacokinetics of Dulaglutide in Subjects with Impaired Renal Function	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.3.2	治験総括報告書H9X-MC-GBCT試験：A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Tolerability of LY2189265 in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.3.3	治験総括報告書H9X-EW-GBDO試験：A Single Dose Pharmacokinetic Study of Dulaglutide in Subjects with Varying Degrees of Hepatic Impairment	[redacted]	2010年11月～2011年11月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.4.1	治験総括報告書H9X-MC-GBCR試験：Effect of Dulaglutide (LY2189265) on the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects	[redacted]	2011年9月～2011年11月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.2	治験総括報告書H9X-MC-GBCO試験：Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effect of Dulaglutide on Lisinopril in Subjects with Hypertension and Metoprolol in Healthy Subjects	[redacted]	2011年3月～2011年8月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.3	治験総括報告書H9X-MC-GBCP試験：Effect of LY2189265 on the Pharmacokinetics of Atorvastatin in Healthy Subjects	[redacted]	2010年12月～2011年3月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.4	治験総括報告書H9X-MC-GBCQ試験：Effect of Dulaglutide (LY2189265) on Oral Contraceptive Pharmacokinetics in Healthy Female Subjects	[redacted]	2011年10月～2012年2月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.4.5	治験総括報告書H9X-MC-GBCS試験： The Effect of Dulaglutide (LY2189265) on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Single Dose Warfarin in Healthy Subjects	[redacted]	2011年9月 ～ 2011年12月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.3.4.6	治験総括報告書H9X-MC-GBDW試験： Study to Evaluate the Effect of Dulaglutide (LY2189265) on Sitagliptin Pharmacokinetics in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	[redacted]	2011年8月 ～ 2012年4月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.5.1	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Studies in Japanese and Global Patients with T2DM: GBCB, GBCD, GBCL, GBCF, GBCJ, GBCK, GBCZ, and GBDN	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	社内報	参考資料
5.3.3.5.2	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Studies: GBCF, GBCJ, GBCK, GBCZ, and GBDN	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	社内報	参考資料
5.3.3.5.3	Population Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analyses of Studies: GBCF, GBDA, and GBDC	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	社内報	参考資料

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.4.1.1	治験総括報告書H9X-MC-GBCC試験： A Placebo-Controlled Study of the Electrophysiological Effects on QT Interval of a Single Supratherapeutic Dose of LY2189265 with a Positive-Assay Control in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.4.1.2	治験総括報告書H9X-MC-GBCA試験： Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of LY2189265 after Single Subcutaneous Dose in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.4.1.3	治験総括報告書H9X-MC-GBCH試験： The Effect of LY2189265 on Gastric Emptying Based on the Pharmacokinetics of Acetaminophen in Healthy Subjects	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.4.1.4	治験総括報告書H9X-MC-GBCI試験： The Effect of Dulaglutide (LY2189265) on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose Infusion	[redacted]	2011年2月 ～ 2011年8月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.4.2.1	治験総括報告書H9X-MC-GBCD試験： Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of LY2189265 after Multiple Subcutaneous Doses in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.4.2.2	治験総括報告書H9X-EW-GBDM試験： A Study to Evaluate the Effect of Dulaglutide on Gastric Emptying Using Scintigraphy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	[redacted]	2010年9月 ～ 2011年7月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.1.1	治験総括報告書H9X-JE-GBCZ試験： Assessment of Dose-Dependent Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Japanese Patients with Type 2 Diabetes	[redacted]	2009年12月 ～ 2010年12月	[redacted]	国内	社内報	評価資料
5.3.5.1.2	治験総括報告書［中間報告書：（26週）］H9X-JE-GBDP試験： A Phase 3 Study of LY2189265 Monotherapy Compared to Placebo and Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	[redacted]	2012年4月 ～ 2014年5月 （26週 Data cutoff 20[redacted]年[redacted]月）	[redacted]	国内	社内報	評価資料
5.3.5.1.2.1	治験総括報告書［最終報告書：（52週）］H9X-JE-GBDP試験： A Phase 3 Study of LY2189265 Monotherapy Compared to Placebo and Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	[redacted]	2012年4月 ～ 2014年5月	[redacted]	国内	社内報	評価資料
5.3.5.1.3	治験総括報告書H9X-JE-GBDY試験： A Phase 3 Study of LY2189265 Compared to Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on a Sulfonylurea and/or Biguanide	[redacted]	2012年6月 ～ 2013年7月	[redacted]	国内	社内報	評価資料
5.3.5.1.4	治験総括報告書H9X-MC-GBCJ試験： The Effect of Dose Titration of LY2189265 (GLP-1 analog IV–Fc) in Overweight and Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (The EGO Study)	[redacted]	2008年4月 ～ 2009年1月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.5	治験総括報告書H9X-MC-GBCK試験： Assessment of Dose-Dependent Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Treated only with Lifestyle Interventions	[redacted]	2008年11月 ～ 2010年1月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.6	治験総括報告書H9X-MC-GBDN試験： The Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	[redacted]	2010年6月 ～ 2012年1月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.1.7	治験総括報告書H9X-MC-GBCF試験： A Phase 2/3, Placebo-Controlled, Efficacy and Safety Study of Once-Weekly, Subcutaneous LY2189265 Compared to Sitagliptin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin	[redacted]	2008年10月 ～ 2012年7月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.8	治験総括報告書H9X-MC-GBDA試験： A Randomized, Placebo-Controlled Comparison of the Effects of Two Doses of LY2189265 or Exenatide on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Stable Doses of Metformin and Pioglitazone (AWARD-1: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes-1)	[redacted]	2010年2月 ～ 2012年5月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.9	治験総括報告書H9X-MC-GBDB試験： A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm, Noninferiority Comparison of the Effects of Two Doses of LY2189265 and Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Stable Doses of Metformin and Glimepiride (AWARD-2: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes-2)	[redacted]	2010年5月 ～ 2012年11月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.10	治験総括報告書H9X-MC-GBDC試験： The Impact of LY2189265 versus Metformin on Glycemic Control in Early Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3: Assessment of Weekly AdministRation of LY2189265 in Diabetes-3)	[redacted]	2010年5月 ～ 2012年6月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.11	治験総括報告書H9X-MC-GBDD試験： The Impact of LY2189265 versus Insulin Glargine Both in Combination with Insulin Lispro for the Treatment to Target of Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4: Assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes - 4)	[redacted]	2010年10月 ～ 2012年9月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.2.1	治験総括報告書H9X-JE-GBDQ試験： A 52-Week, Open-Label, Long-Term Safety Study of LY2189265 in Combination with Monotherapy of Oral Antihyperglycemic Medications in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	[redacted]	2011年12月 ～ 2013年12月	[redacted]	国内	社内報	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.3.1.1	Patient Narrative Report for GBDQ	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	社内報	評価資料
5.3.5.3.1.2	Patient Narrative Report for GBDY	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	社内報	評価資料
5.3.5.3.1.3	Patient Narrative Report for interim GBDP	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	社内報	評価資料
5.3.5.3.1.3.1	Patient Narrative Report for final GBDP	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国内	社内報	評価資料
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Safety Information	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	社内報	参考資料
5.3.5.3.3	Dulaglutide Cardiovascular Event Risk Assessment Cardiovascular Meta-Analysis	[redacted]	（20[redacted]年[redacted]月）	－	国外	社内報	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.3.7.1 症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.1.1	症例一覧表 H9X-MC-GBCN試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.2	症例一覧表 H9X-MC-GBDR試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.3	症例一覧表 H9X-MC-GBDT試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料
5.3.7.1.4	症例一覧表 H9X-JE-GBCB試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.1.5	症例一覧表 H9X-JE-GBCL試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.1.6	症例一覧表 H9X-MC-GBCM試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.7	症例一覧表 H9X-MC-GBCT試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.8	症例一覧表 H9X-EW-GBDO試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.1.9	症例一覧表 H9X-MC-GBCR試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.10	症例一覧表 H9X-MC-GBCO試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.11	症例一覧表 H9X-MC-GBCP試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.12	症例一覧表 H9X-MC-GBCQ試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.13	症例一覧表 H9X-MC-GBCS試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.14	症例一覧表 H9X-MC-GBDW試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.15	症例一覧表 H9X-MC-GBCC試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料
5.3.7.1.16	症例一覧表 H9X-MC-GBCA試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.17	症例一覧表 H9X-MC-GBCH試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.18	症例一覧表 H9X-MC-GBCI試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.19	症例一覧表 H9X-MC-GBCD試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.20	症例一覧表 H9X-EW-GBDM試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.21	症例一覧表 H9X-JE-GBCZ試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.1.22	症例一覧表 H9X-JE-GBDP試験（26週）	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.1.22.1	症例一覧表 H9X-JE-GBDP試験（52週）	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.1.23	症例一覧表 H9X-JE-GBDY試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.1.24	症例一覧表 H9X-MC-GBCJ試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.25	症例一覧表 H9X-MC-GBCK試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.26	症例一覧表 H9X-MC-GBDN試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.27	症例一覧表 H9X-MC-GBCF試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.28	症例一覧表 H9X-MC-GBDA試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.29	症例一覧表 H9X-MC-GBDB試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.1.30	症例一覧表 H9X-MC-GBDC試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.31	症例一覧表 H9X-MC-GBDD試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.1.32	症例一覧表 H9X-JE-GBDQ試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料

5.3.7.2 有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.2.1	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCN試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.2	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDR試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.3	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDT試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料
5.3.7.2.4	有害事象発現症例一覧表 H9X-JE-GBCB試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2.5	有害事象発現症例一覧表 H9X-JE-GBCL試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2.6	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCM試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.7	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCT試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.8	有害事象発現症例一覧表 H9X-EW-GBDO試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.9	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCR試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.10	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCO試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.11	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCP試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.12	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCQ試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.13	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCS試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.14	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDW試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.15	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCC試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料
5.3.7.2.16	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCA試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.17	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCH試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.2.18	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCI試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.19	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCD試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.20	有害事象発現症例一覧表 H9X-EW-GBDM試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.21	有害事象発現症例一覧表 H9X-JE-GBCZ試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2.22	有害事象発現症例一覧表 H9X-JE-GBDP試験（26週）	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2.22.1	有害事象発現症例一覧表 H9X-JE-GBDP試験（52週）	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2.23	有害事象発現症例一覧表 H9X-JE-GBDY試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.2.24	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCJ試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.25	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCK試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.26	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDN試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.27	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCF試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.28	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDA試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.29	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDB試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.30	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDC試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.31	有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDD試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.2.32	有害事象発現症例一覧表 H9X-JE-GBDQ試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料

5.3.7.3 重篤な有害事象発現症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.3.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCM試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.3.2	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-EW-GBDO試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.3.3	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDW試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.3.4	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCC試験	－	－	－	国外	社内報	評価資料
5.3.7.3.5	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCA試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.3.6	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCD試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.3.7	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-JE-GBCZ試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.3.8	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-JE-GBDP試験（26週）	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.3.8.1	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-JE-GBDP試験（52週）	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.3.9	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-JE-GBDY試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.3.10	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCJ試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.3.11	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCK試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.3.12	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDN試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.3.13	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBCF試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.3.14	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDA試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.3.15	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDB試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.3.16	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDC試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.3.17	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-MC-GBDD試験	－	－	－	国外	社内報	参考資料
5.3.7.3.18	重篤な有害事象発現症例一覧表 H9X-JE-GBDQ試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料

5.3.7.4　臨床検査値異常症例一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 H9X-JE-GBCB試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.4.2	臨床検査値異常症例一覧表 H9X-JE-GBCL試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.4.3	臨床検査値異常症例一覧表 H9X-JE-GBCZ試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.4.4	臨床検査値異常症例一覧表 H9X-JE-GBDP試験（26週）	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.4.4.1	臨床検査値異常症例一覧表 H9X-JE-GBDP試験（52週）	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.4.5	臨床検査値異常症例一覧表 H9X-JE-GBDY試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料
5.3.7.4.6	臨床検査値異常症例一覧表 H9X-JE-GBDQ試験	－	－	－	国内	社内報	評価資料

5.4　参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.1	Exenatide and rare adverse events.	Ahmad SR, et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2008;358(18):1969-1972.	参考文献
5.4.2	A 5-week study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of LY2189265, a novel, long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in patients with type 2 diabetes.	Barrington P, et al.	－	－	－	Diabetes Obes Metab. 2011a;13(5):426-433.	参考文献
5.4.3	LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects.	Barrington P, et al.	－	－	－	Diabetes Obes Metab. 2011b;13(5):434-438.	参考文献
5.4.4	Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide.	Dore DD, et al.	－	－	－	Curr Med Res Opin. 2009;25(4):1019-1027 .	参考文献
5.4.5	Pancreatic safety of incretin-based drugs-FDA and EMA assessment.	Egan AG, et al.	－	－	－	N Engl J Med. 2014;370(9):794-797.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.6	Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes.	Girman CJ, et al.	−	−	−	Diabetes Obes Metab. 2010;12(9): 766-771.	参考文献
5.4.7	Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein.	Glaesner W, et al.	−	−	−	Diabetes Metab Res Rev. 2010;26(4): 287-296.	参考文献
5.4.8	Perceptions about medications-diabetes: further revision and validation.	Hayes RP, et al.	−	−	−	International Society for Quality of Life Research. 2009;A-83. Abstract 104/1252.	参考文献
5.4.9	Efficacy and safety profile of exenatide once weekly compared with insulin once daily in Japanese patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetes drug(s): results from a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, multicenter, noninferiority study.	Inagaki N, et al.	−	−	−	Clin Ther. 2012;34(9): 1892-1908.	参考文献
5.4.10	Development and psychometric validation of the Diabetes Therapy-Related QOL (DTR-QOL) questionnaire.	Ishii H, et al.	−	−	−	J Med Econ. 2012;15(3): 556-563.	参考文献
5.4.11	Efficacy and safety of exenatide once-weekly vs exenatide twice-daily in Asian patients with type 2 diabetes mellitus.	Ji L, et al.	−	−	−	J Diabetes Investig. 2013; 4(1):53-61.	参考文献
5.4.12	Improved glycemic control and reduced bodyweight with exenatide: a double-blind, randomized, phase 3 study in Japanese patients with suboptimally controlled type 2 diabetes over 24 weeks.	Kadowaki T, et al.	−	−	−	J Diabetes Investig. 2011;2(3): 210-217.	参考文献
5.4.13	Improved glycaemic control with minimal hypoglycaemia and no weight change with the once-daily human glucagon-like peptide-1 analogue liraglutide as add-on to sulphonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes.	Kaku K, et al.	−	−	−	Diabetes Obes Metab. 2010;12(4): 341-347.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.14	Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial.	Keech A, et al.	－	－	－	Lancet. 2005;366(9500):1849-1861.	参考文献
5.4.15	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation.	Knudsen LB, et al.	－	－	－	Endocrinology. 2010;151(4): 1473-1486.	参考文献
5.4.16	Effect of exenatide on the steady-state pharmacokinetics of digoxin.	Kothare PA, et al.	－	－	－	J Clin Pharmacol. 2005;45(9): 1032-1037.	参考文献
5.4.17	Effect of exenatide on the pharmacokinetics of a combination oral contraceptive in healthy women: an open-label, randomised, crossover trial.	Kothare PA, et al.	－	－	－	BMC Clin Pharmacol. 2012;12(8): 1-9.	参考文献
5.4.18	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials.	Monami M, et al.	－	－	－	Diabetes Obes Metab. 2014;16(1): 48-56.	参考文献
5.4.19	Development of a population pharmacokinetic model for atorvastatin acid and its lactone metabolite.	Narwal R, et al.	－	－	－	Clin Pharmacokinet. 2010;49(10): 693-702.	参考文献
5.4.20	Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study.	Noel RA, et al.	－	－	－	Diabetes Care. 2009; 32(5): 834-838.	参考文献
5.4.21	The Novacode criteria for classification of ECG abnormalities and their clinically significant progression and regression.	Rautaharju PM, et al.	－	－	－	J Electrocardiol. 1998;31(3): 157-187.	参考文献
5.4.22	Efficacy and safety of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide, vs glibenclamide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes.	Seino Y, et al.	－	－	－	Curr Med Res Opin. 2010;26(5): 1013-1022.	参考文献
5.4.23	Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once-daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia).	Seino Y, et al.	－	－	－	Diabetes Obes Metab. 2012 ;14(10):910-917.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.24	Possible interethnic differences in quinidine-induced QT prolongation between healthy Caucasian and Korean subjects.	Shin JG, et al.	−	−	−	Br J Clin Pharmacol. 2007;63(2): 206-215.	参考文献
5.4.25	Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database.	Urushihara H, et al.	−	−	−	PLoS One. 2012;7(12): e53224.	参考文献
5.4.26	インクレチン療法実践ブラッシュアップ-インクレチン関連薬を上手に使いこなす-	稲垣 暢也 編	−	−	−	東京: 診断と治療社. 2011:21-27.	参考文献
5.4.27	インクレチンと血糖管理⑧ GLP-1受容体作動薬の位置づけ～DPP-4阻害薬との類似点と相違点～	小野 恵子 他	−	−	−	Diabetes Frontier 2013; 24(6): 695-701.	参考文献
5.4.28	糖尿病治療の基礎と実践	加来 浩平 編	−	−	−	東京: 医薬ジャーナル社; 2011:37-50.	参考文献
5.4.29	2型糖尿病患者における薬物療法に関する実態調査（II）－薬物療法と血糖コントロール－（JDDM7）	金塚 東 他	−	−	−	糖尿病. 2006;49(12): 919-927.	参考文献
5.4.30	大阪府豊能医療圏における糖尿病実態と連携手帳所持率調査	岸本 一郎 他	−	−	−	糖尿病. 2013; 56(8): 543-550.	参考文献
5.4.31	滋賀県内全医療機関を対象にした糖尿病実態調査−平成12年と18年の比較から−	滋賀県医師会糖尿病実態調査委員会	−	−	−	日本医事新報. 2008;4399: 71-74.	参考文献
5.4.32	糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告	清野 裕 他	−	−	−	糖尿病. 2012;55(7): 485-504.	参考文献
5.4.33	糖尿病治療戦略の新たな潮流と課題-インクレチン関連薬を中心に-	原島 伸一 他	−	−	−	薬局. 2012;63(13): 15-22.	参考文献
5.4.34	わが国の生活習慣病患者治療の実態と新しい患者指導プログラムの有用性の検討	藤田 正俊 他	−	−	−	心臓. 2012;44(4): 425-435.	参考文献

提出すべき資料がない項目リスト

[redacted]

[redacted]