

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

2.5 臨床に関する概括評価

日本イーライリリー株式会社

目次

2.5	臨床に関する概括評価	1
2.5.1	製品開発の根拠	3
2.5.1.1	薬理学的分類	3
2.5.1.2	糖尿病の背景情報及び臨床的ニーズ	3
2.5.1.2.1	疫学	3
2.5.1.2.2	病態生理学	3
2.5.1.2.3	診断	3
2.5.1.2.4	日本での治療の現状及び臨床的ニーズ	4
2.5.1.3	開発の科学的根拠	5
2.5.1.4	臨床開発	6
2.5.1.4.1	国内臨床試験	6
2.5.1.4.1.1	第 I 相試験 (GBCB 及び GBCL 試験)	6
2.5.1.4.1.2	第 II 相試験 (GBCZ 試験)	6
2.5.1.4.1.3	第 III 相試験 (GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験)	6
2.5.1.4.2	外国臨床試験	7
2.5.1.5	承認申請に用いる臨床データパッケージ	8
2.5.1.6	医薬品の臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice) の遵守及び臨床試験の適切性	19
2.5.1.7	治験相談	19
2.5.1.7.1	医薬品 ██████████ 相談 (20██ 年 █ 月 █ 日実施)	19
2.5.1.7.2	医薬品 ██████████ 相談 (20██ 年 █ 月 █ 日実施)	19
2.5.1.8	申請する適応症と用法	20
2.5.2	生物薬剤学に関する概括評価	21
2.5.2.1	製剤開発の経緯	21
2.5.2.2	注入器開発の経緯	21
2.5.2.3	生物薬剤学試験の概要	21
2.5.3	臨床薬理に関する概括評価	23
2.5.3.1	薬物動態	23
2.5.3.1.1	薬物動態の概要	23
2.5.3.1.2	内因性要因の影響	25
2.5.3.1.3	薬物相互作用試験	26
2.5.3.1.3.1	他剤の薬物動態に対するデュラグルチドの影響	26
2.5.3.1.3.1.1	リシノプリル (GBCO 試験、外国人高血圧被験者)	26
2.5.3.1.3.1.2	メトプロロール (GBCO 試験、外国人健康被験者)	26
2.5.3.1.3.1.3	アトルバスタチン (GBCP 試験、外国人健康被験者)	27
2.5.3.1.3.1.4	経口避妊薬 (GBCQ 試験、外国人健康女性被験者)	27
2.5.3.1.3.1.5	ジゴキシン (GBCR 試験、外国人健康被験者)	28
2.5.3.1.3.1.6	ワルファリン (GBCS 試験、外国人健康被験者)	28
2.5.3.1.3.1.7	シタグリプチン (GBDW 試験、外国人 2 型糖尿病患者)	28
2.5.3.1.3.1.8	アセトアミノフェン (GBCH 試験、外国人健康被験者)	29
2.5.3.1.3.1.9	メトホルミン (GBDM 試験、外国人 2 型糖尿病患者)	29
2.5.3.1.3.2	デュラグルチドの薬物動態に対する併用薬 (DPP-4 阻害薬) の影響 (GBDW 試験、外国人 2 型糖尿病患者)	29
2.5.3.2	薬力学及び作用機序	30
2.5.3.2.1	空腹時及び食後グルコース濃度	30
2.5.3.2.2	第 1 相及び第 2 相インスリン分泌	31
2.5.3.2.3	グルコース濃度依存性インスリン分泌	32
2.5.3.2.4	グルカゴン分泌	32
2.5.3.2.5	胃内容排出	32

2.5.3.3	曝露量-反応関係	33
2.5.3.4	用法・用量	34
2.5.3.4.1	用量選択	34
2.5.3.4.2	週 1 回投与	34
2.5.3.4.3	投与部位	35
2.5.3.4.4	投与日	35
2.5.3.5	QT/QTc 間隔	36
2.5.3.6	免疫原性	37
2.5.4	有効性の概括評価	38
2.5.4.1	試験デザイン	39
2.5.4.2	盲検化	40
2.5.4.3	解析方法	40
2.5.4.4	被験者の内訳	41
2.5.4.5	人口統計学的特性	42
2.5.4.6	有効性の結果の要約	42
2.5.4.6.1	HbA1c 値	48
2.5.4.6.2	空腹時血糖値	50
2.5.4.6.3	自己測定血糖値 (Self-monitored blood glucose : SMBG)	51
2.5.4.6.4	HOMA2	56
2.5.4.6.4.1	β細胞機能 (HOMA2-%B)	56
2.5.4.6.4.2	インスリン感受性 (HOMA2-%S)	57
2.5.4.6.5	体重	57
2.5.4.6.6	効果の持続性	58
2.5.4.6.7	有効性に影響する可能性のある因子	58
2.5.4.6.7.1	ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量	59
2.5.4.6.7.2	ベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量	59
2.5.4.6.8	QOL	60
2.5.4.6.8.1	PAM-D21-J	60
2.5.4.6.8.2	IDMQ-J	61
2.5.4.6.8.3	ALBSS	61
2.5.4.6.8.4	EQ-5D	61
2.5.4.7	用法・用量	62
2.5.4.8	有効性の結論	62
2.5.5	安全性の概括評価	64
2.5.5.1	安全性データパッケージ	64
2.5.5.2	曝露状況	65
2.5.5.3	有害事象	66
2.5.5.3.1	比較的良好に見られる有害事象	66
2.5.5.3.2	注目すべき有害事象	69
2.5.5.3.2.1	胃腸障害	69
2.5.5.3.2.2	膵外分泌の安全性	71
2.5.5.3.2.3	甲状腺関連の安全性	72
2.5.5.3.2.4	低血糖症	72
2.5.5.3.2.4.1	国内臨床試験	72
2.5.5.3.2.4.2	外国臨床試験	74
2.5.5.3.2.5	免疫原性、過敏症及び注射部位反応	74
2.5.5.3.2.5.1	免疫原性	74
2.5.5.3.2.5.2	過敏症	74
2.5.5.3.2.5.3	注射部位反応	75
2.5.5.3.2.6	心血管系の安全性	75
2.5.5.3.2.7	肝機能関連の安全性	76
2.5.5.3.2.8	腎機能関連の安全性	77
2.5.5.3.2.9	悪性腫瘍	77

2.5.5.3.3	死亡	78
2.5.5.3.3.1	国内臨床試験	78
2.5.5.3.3.2	外国臨床試験	78
2.5.5.3.4	その他の重篤な有害事象	79
2.5.5.3.4.1	国内臨床試験	79
2.5.5.3.4.2	外国臨床試験	80
2.5.5.3.5	その他の重要な有害事象	80
2.5.5.3.5.1	国内臨床試験	80
2.5.5.3.5.2	外国臨床試験	82
2.5.5.4	臨床検査値	83
2.5.5.5	バイタルサイン及び心電図	84
2.5.5.5.1	バイタルサイン	84
2.5.5.5.1.1	国内臨床試験	84
2.5.5.5.1.2	外国臨床試験	85
2.5.5.5.2	心電図	86
2.5.5.5.2.1	国内臨床試験	86
2.5.5.5.2.2	外国臨床薬理試験	87
2.5.5.6	特別な患者集団及び状況下における安全性	87
2.5.5.6.1	内因性要因	87
2.5.5.6.2	外因性要因	87
2.5.5.6.3	過量投与	87
2.5.5.6.4	薬物乱用	88
2.5.5.6.5	離脱症状及び反跳現象	88
2.5.5.6.6	市販後データ	88
2.5.5.7	安全性の結論	88
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	89
2.5.6.1	デュラグルチドのベネフィット	89
2.5.6.1.1	単独療法及び併用療法時の血糖コントロールが改善し、効果が持続する	89
2.5.6.1.1.1	HbA1c 値	89
2.5.6.1.1.2	空腹時血糖値	90
2.5.6.1.1.3	自己測定血糖値	90
2.5.6.1.2	体重は単独療法、SU 又はグリニドとの併用療法時には増加せず、ビッグアニド又は α -GI との併用療法時には減少する	92
2.5.6.1.3	β 細胞機能が改善する	92
2.5.6.1.4	免疫原性のリスクは低い	93
2.5.6.1.5	注射部位反応が少ない	93
2.5.6.1.6	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は低い	93
2.5.6.1.7	Exendin-4 由来の GLP-1 受容体作動薬と比べて胃腸障害の発現が少ない	94
2.5.6.1.8	投与が簡便である	94
2.5.6.1.9	併用薬の制限が少ない	94
2.5.6.1.10	腎機能障害患者及び肝機能障害患者での用量調整は不要である	95
2.5.6.2	デュラグルチドのリスク	95
2.5.6.2.1	SU との併用療法時の低血糖	95
2.5.6.2.2	TZD との併用療法時の体重増加	95
2.5.6.2.3	脈拍数の増加	96
2.5.6.2.4	房室ブロック及び PR 間隔延長	96
2.5.6.2.5	膵酵素の増加	96
2.5.6.2.6	その他の重要な事象	96
2.5.6.3	結論	97

2.5.6.3.1	デュラグルチド 0.75 mg の特徴	97
2.5.6.3.2	臨床的位置付け	97
2.5.7	参考文献	99

2.5 臨床に関する概括評価

略語一覧

ABPM	24 時間自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring)
ALBSS	Adult Low Blood Sugar Survey
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
α -GI	α -グルコシダーゼ阻害薬
ANCOVA	共分散分析 (analysis of covariance)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AS1	Analysis Set 1
AS2	Analysis Set 2
AS3	Analysis Set 3
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ} 又は $AUC_{0-\tau}$	投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	0 時間から t 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	0 時間から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	体格指数
$C_{ave,ss}$	定常状態における平均血漿中濃度
CF	利便性/融通性 (Convenience/Flexibility)
CIOMS	国際医学団体協議会 (Council for International Organizations of Medical Science)
CL/F	見かけのクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CYP	チロクロム P450
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
EE	感情に対する影響 (Emotional Effects)
eGFR	推算糸球体濾過量
ESRD	末期腎疾患 (end-stage renal disease)
FAS	最大の解析対象集団 (full analysis set)
FDA	米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
γ -GTP	γ -グルタミルトランスフェラーゼ
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準 (Good Clinical Practice)
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	hemoglobin A1c
HOMA	Homeostasis Model Assessment
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (International Conference on Harmonisation)
IDF	国際糖尿病連合 (International Diabetes Federation)
IDMQ-J	Injectable Diabetes Medication Questionnaire 日本語版
IgG4	ヒト免疫グロブリン G4
INR	プロトロンビン時間の国際標準化比 (International normalized ratio)
IU	単位 (International Unit)
LOCF	Last observation carried forward
Met	メトホルミン
MMRM	繰り返し測定に関する混合効果モデル (mixed effects model with repeated measurements)
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
PAM-D21-J	Perceptions About Medications-Diabetes 21 Questionnaire 日本語版
PE	身体に対する影響 (Physical Effects)

LY2189265
dulaglutide

2.5 臨床に関する概括評価
2.5.1 製品開発の根拠

Peff	知覚できる効果 (Perceived effectiveness)
PP	治験実施計画書に適合した対象集団 (Per protocol)
QOL	Quality of life
SMBG	自己測定血糖値 (self-monitored blood glucose)
SOC	器官別大分類 (System Organ Class)
SU	スルホニル尿素薬
t_{\max}	最高血漿中濃度到達時間
TZD	チアゾリジン誘導薬
$t_{1/2}$	消失半減期
UACR	尿アルブミン/クレアチニン比
VAS	Visual Analogue Scale

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類

デュラグルチドは、2型糖尿病患者の血糖コントロール改善を目的に、週1回皮下投与する長時間作用型ヒトグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬である。

2.5.1.2 糖尿病の背景情報及び臨床的ニーズ

2.5.1.2.1 疫学

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。

2.5.1.2.2 病態生理学

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。

2.5.1.2.3 診断

日本糖尿病学会が発表した糖尿病の診断基準を以下に示す (清野 et al. 2012)。

1. 初回検査で、下記の①～④のいずれかを認めた場合は、「糖尿病型」と判定する。

- ①空腹時血糖値 ≥ 126 mg/dL
- ②経口ブドウ糖負荷試験 (Oral Glucose Tolerance Test : OGTT) 2時間値 ≥ 200 mg/dL
- ③随時血糖値 ≥ 200 mg/dL
- ④ヘモグロビン A1c (HbA1c) 値 [National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) 値] $\geq 6.5\%$

別の日に再検査を行い、再び「糖尿病型」が確認されれば糖尿病と診断する。ただし、HbA1c 値のみの反復検査による診断は不可とする。また、血糖値と HbA1c 値が同一採血で糖尿病型を示すこと (①～③のいずれかと④) が確認されれば、初回検査だけでも糖尿病と診断する。HbA1c 値を利用する場合には、血糖値が糖尿病型を示すこと (①～③のいずれか) が糖尿病の診断に必須である。糖

尿病が疑われる場合には、血糖値による検査と同時に HbA1c 値を測定することを原則とする。

2. 血糖値が糖尿病型（①～③のいずれか）を示し、かつ次のいずれかの条件が満たされた場合は、初回検査だけでも糖尿病と診断できる。
 - 糖尿病の典型的症状（口渇、多飲、多尿、体重減少）の存在
 - 確実な糖尿病網膜症の存在

2.5.1.2.4 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、用量の漸増が必要で、投与頻度が多い。

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）。

- 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-4²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に限られている。

デュラグルチドは、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利点があり、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。

- 投与開始時に漸増投与の必要はなく、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。
- デュラグルチド 0.75 mg の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。
- 「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) に準拠し、臨床試験を実施した。その結果、単独療法及び他の血糖降下薬との併用療法時の有効性及び安全性が確認されたため、「2 型糖尿病」を適応症として申請した。そのため、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。

2.5.1.3 開発の科学的根拠

デュラグルチドは、長時間作用型ヒト GLP-1 受容体作動薬である。デュラグルチドは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、そのサブユニット 2 分子がジスルフィド結合した融合タンパク質である (第 2.2 項)。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)。臨床試験の結果、デュラグルチドの血漿中の消失半減期 ($t_{1/2}$) は約 4.5 日となり、週 1 回投与に適した薬物動態プロファイルが確認された。

² トカゲの一種 (*Heloderma 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。

In vitro 試験で、デュラグルチドは、ヒト GLP-1 受容体を強力に活性化させた（第 2.6.2.2 項）。さらに、非臨床試験及び臨床試験の結果から、デュラグルチドの皮下投与によりグルコース濃度依存的なインスリン分泌促進作用が示された（Glaesner et al. 2010、Barrington et al. 2011a、Barrington et al. 2011b）。

デュラグルチドは、グルコース濃度依存性のインスリン分泌促進に加え、GLP-1 受容体作動薬が有するグルカゴン濃度の低下、胃内容排出の遅延及び体重減少等の作用を示すと考えられる。これらの作用により、グルコース動態（胃内容排出の遅延、グルカゴン濃度の低下）とグルコース代謝（ β 細胞機能）を調節し、空腹時及び食後血漿中グルコース濃度を低下する。その結果、全体的な血糖コントロールを改善する。

2.5.1.4 臨床開発

デュラグルチドの国内の臨床開発は、「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）を満たすように計画された。

なお、第 2.5 項では、外国で実施した試験に参加した被験者を外国人と定義した。また、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）。

2.5.1.4.1 国内臨床試験

2.5.1.4.1.1 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 0.3～6.0 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

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 を週 1 回 5 週間投与したときの安全性及び忍容性を評価した。

2.5.1.4.1.2 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。

2.5.1.4.1.3 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。経口

血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。主要評価時点の 26 週時以降はプラセボ週 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。

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／又はビッ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／又はビッグアナイド）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。

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、ビッグアナイド、 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。

2.5.1.4.2 外国臨床試験

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。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 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 試験では、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。

2.5.1.5 承認申請に用いる臨床データパッケージ

評価資料とした臨床試験の一覧を表 2.5.1.5-1 に、参考資料とした臨床試験の一覧を表 2.5.1.5-2 に示す。評価資料は、日本で実施した臨床試験に加え、外国で実施した QT/QTc 評価試験である GBCC 試験及び 2 つの注入器を使用したときの薬物動態を比較した 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。

臨床データパッケージには、既に完了した 32 試験（臨床薬理試験 20 試験、第 II 相試験 4 試験、第 II/III 相試験 1 試験、第 III 相試験 7 試験）を含めた。臨床データパッケージに含まれる試験では、国内外の臨床薬理試験の 20 試験で 680 例にデュラグルチドが投与された。国内外の第 II 相及び第 III 相試験では、デュラグルチドが 4923 例、プラセボが 773 例、対照薬（実薬）が 1858 例に投与された。このうち、日本人 2 型糖尿病患者には、臨床薬理試験でデュラグルチドが 46 例に投与された。また、第 II 相及び第 III 相試験では、日本人 2 型糖尿病患者にはデュラグルチドが 1025 例、プラセボが 107 例、リラグルチドが 137 例、インスリン グラルギンが 180 例に投与された。

表 2.5.1.5-1. 臨床試験の一覧（評価資料）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量
臨床薬理試験			
H9X-JE-GBCB 試験 (日本)	日本人 2 型糖尿病患者に、デュラグルチドを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	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	デュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg を皮下投与 プラセボを皮下投与
H9X-JE-GBCL 試験 (日本)	日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチドを反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	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	デュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg を週 1 回皮下投与 プラセボを週 1 回皮下投与
H9X-MC-GBCC 試験 (外国)	治療用量を超える用量のデュラグルチドを健康被験者に単回投与したとき、12 誘導心電図の QTc 間隔のベースラインからの平均変化量がプラセボと差がないことを検証する（片側 95%信頼区間の上限値が 10 msec 未満）。	第 I 相、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、陽性対照、ダブルダミー、3 期クロスオーバー試験	デュラグルチド投与： デュラグルチド 4.0 又は 7.0 mg を皮下投与 プラセボ錠剤を経口投与 モキシフロキサシン投与： モキシフロキサシン 400 mg を経口投与 プラセボ注射剤を皮下投与 プラセボ投与： プラセボ注射剤を皮下投与 プラセボ錠剤を経口投与
H9X-MC-GBDT 試験 (外国)	健康被験者にシングルユースペン及びプレフィルドシリンジを用いてデュラグルチドを投与したときの同等性を、薬物動態により評価する。	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	デュラグルチド 1.5 mg/0.5 mL をシングルユースペン又はプレフィルドシリンジを用いて皮下投与
第 II 相試験			
H9X-JE-GBCZ 試験 (日本)	ベースラインからの HbA1c 値の変化量を指標として、デュラグルチド単独療法での用量反応関係の評価する。	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	デュラグルチド 0.25、0.5 又は 0.75 mg を週 1 回皮下投与 プラセボを週 1 回皮下投与 経口血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量
第 III 相試験			
H9X-JE-GBDP 試験 (日本)	ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量を指標として、プラセボに対するデュラグルチド単独療法の優越性を示す。	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	デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 プラセボを週 1 回皮下投与 (26 週間、それ以降は非盲検でデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与) リラグルチドを 1 週目は 0.3 mg、2 週目は 0.6 mg、残りの期間は 0.9 mg を 1 日 1 回皮下投与 (非盲検) 経口血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。
H9X-JE-GBDY 試験 (日本)	ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量を指標として、経口血糖降下薬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の非劣性を示す (非劣性マージンは 0.4%)。	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	デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 インスリン グラルギンを 1 日 1 回就寝前に皮下投与。4～8 IU から開始し、目標とする空腹時血糖値に合わせて用量を調整。 通常使用している経口血糖降下薬 (SU 及び/又はビッグアナイド) は、同一の用法・用量で継続した。
H9X-JE-GBDQ 試験 (日本)	経口血糖降下薬 (SU、ビッグアナイド、TZD、 α -GI、グリニド) で治療中の 2 型糖尿病患者に対し、デュラグルチドを 1 年間追加投与した際の安全性について、有害事象、重篤な有害事象、低血糖及び高血糖、中止割合を用いて評価する。	第 III 相、多施設共同、非無作為化、非盲検試験	デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 通常使用している経口血糖降下薬 (SU、ビッグアナイド、TZD、 α -GI 又はグリニド) は、同一の用法・用量で継続した。

α -GI : α -グルコシダーゼ阻害薬、IU : 単位 (International Unit)、SU : スルホニル尿素薬、TZD : チアゾリジン誘導薬

表 2.5.1.5-2. 臨床試験の一覧（参考資料）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量
臨床薬理試験			
H9X-MC-GBCA 試験 (外国)	健康被験者を対象にデュラグルチドを単回皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	第I相、単施設、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増、3期クロスオーバー試験	グループ1 デュラグルチド 0.1、1.0、6.0 mg 又はプラセボを皮下投与 グループ2 デュラグルチド 0.3、3.0、12.0 mg 又はプラセボを皮下投与
H9X-MC-GBCD 試験 (外国)	2型糖尿病患者を対象にデュラグルチドを反復皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	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、用量漸増、反復投与試験	デュラグルチド 0.05、0.3、1.0、3.0、5.0 又は 8.0 mg を皮下投与 プラセボを皮下投与
H9X-MC-GBCM 試験 (外国)	軽度、中等度、高度腎機能障害又は末期腎疾患（ESRD）を有する被験者と腎機能が正常な被験者を対象に、デュラグルチド単回皮下投与後の薬物動態を評価する。	第I相、多施設共同、非盲検、並行群間比較、単回投与試験	デュラグルチド 1.5 mg を皮下投与
H9X-MC-GBCT 試験 (外国)	高齢（65歳以上）の2型糖尿病患者にデュラグルチド 0.5、0.75 及び 1.5 mg を週1回、6週間皮下投与したときの安全性及び忍容性を評価する。	第I相、多施設共同、部分無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較、反復投与試験	デュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg を週1回皮下投与 プラセボを週1回皮下投与
H9X-EW-GBDO 試験 (外国)	軽度、中等度及び高度の肝機能障害を有する被験者にデュラグルチドを単回皮下投与したときの薬物動態を肝機能が正常な被験者と比較し、評価する。	第I相、単施設、非盲検、単回投与試験	デュラグルチド 1.5 mg を皮下投与

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量
H9X-MC-GBCN 試験 (外国)	腹部に皮下投与したときに対する上腕部及び大腿部に皮下投与したときのデュラグルチド 1.5 mg の相対的バイオアベイラビリティを評価する。	第 I 相、単施設、無作為化、非盲検、3 期クロスオーバー試験	デュラグルチド 1.5 mg を上腕部、大腿部又は腹部に皮下投与
H9X-MC-GBCO 試験 (外国)	Part 1 : リシノプリルで治療中の高血圧患者を対象として、リシノプリルの薬物動態に対するデュラグルチドの影響を評価する。 Part 2 : 健康被験者にデュラグルチドとメトプロロールを併用投与したときの心拍数及び血行動態に対するデュラグルチドの影響を評価する。	第 I 相、多施設共同、無作為化、2-part 試験 Part 1 : 単盲検、プラセボ対照デザイン Part 2 : 非盲検、2 期クロスオーバーデザイン	Part 1 : デュラグルチド 1.5 mg を週 1 回皮下投与 プラセボを週 1 回皮下投与 リシノプリルは、各被験者が使用していた製剤及び用量を継続して、試験期間中 1 日 1 回経口投与 Part 2 : Treatment 1 : Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg を皮下投与 Treatment 2 : Day 1～7 にメトプロロール 100 mg を 1 日 1 回経口投与、Day 5 にデュラグルチド 1.5 mg を皮下投与
H9X-MC-GBCP 試験 (外国)	アトルバスタチンの薬物動態に対するデュラグルチド単回投与の影響を評価する。	第 I 相、単施設、非盲検、2 期、固定投与順序試験	デュラグルチド 1.5 mg を第 2 期の Day 1 に皮下投与 アトルバスタチン 40 mg 錠を第 1 期の Day 1 及び第 2 期の Day 3 に経口投与
H9X-MC-GBCQ 試験 (外国)	健康女性被験者を対象としてデュラグルチド 1.5 mg を単回投与したときの経口避妊薬（ノルゲステマト及びエチニルエストラジオールの配合剤）の薬物動態に及ぼす影響を評価する。	第 I 相、単施設、非盲検、2 期、固定投与順序試験	デュラグルチド 1.5 mg 単回皮下投与 経口避妊薬（ノルゲステマト 0.25 mg 及びエチニルエストラジオール 0.035 mg を含有する実薬錠）を 1 日 1 回 21 日間、その後プラセボ錠を 1 日 1 回 7 日間経口投与
H9X-MC-GBCR 試験 (外国)	健康被験者を対象にジゴキシンの薬物動態に対するデュラグルチドの影響を評価する。	第 I 相、単施設、非盲検、固定投与順序試験	デュラグルチド 1.5 mg を Day 8 及び 15 に皮下投与 ジゴキシンの 0.5 mg を Day 1 に 1 日 2 回経口投与後、0.25 mg を Day 2～17 に 1 日 1 回経口投与

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量
H9X-MC-GBCS 試験 (外国)	健康被験者を対象にワルファリン単回投与後の S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態に対するデュラグルチドの影響を評価する。	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	Treatment 1 : ワルファリン 10 mg 錠を Day 1 に経口投与 Treatment 2 : デュラグルチド 1.5 mg を Day 1 に皮下投与及びワルファリン 10 mg 錠を Day 3 に経口投与
H9X-MC-GBDW 試験 (外国)	2 型糖尿病患者を対象としてシタグリプチンの薬物動態に対するデュラグルチドの影響を評価する。	第 I 相、多施設共同、非盲検、2 期、2 投与順序、クロスオーバー試験	Treatment 1 : デュラグルチド 1.5 mg を Day 1 に皮下投与 Treatment 2 : シタグリプチン 100 mg 錠を Day 1～18 に 1 日 1 回経口投与及びデュラグルチド 1.5 mg を Day 5 及び 12 に皮下投与
H9X-MC-GBCI 試験 (外国)	2 型糖尿病患者を対象に、経静脈グルコース負荷後の第 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する。	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、単回投与、2 期クロスオーバー試験	デュラグルチド 1.5 mg を皮下投与 プラセボを皮下投与
H9X-MC-GBCH 試験 (外国)	代替マーカーのアセトアミノフェンの薬物動態を用いて、胃内容排出に対する定常状態のデュラグルチドの影響を評価する。	第 I 相、単施設、無作為化、非盲検、並行群間比較試験	グループ 1 デュラグルチド 1.0 mg を Day 1、8、15 及び 22 に皮下投与 アセトアミノフェン 1 g を経口投与 (Day -1、3、24 及び 36) グループ 2 デュラグルチド 3.0 mg を Day 1、8、15 及び 22 に皮下投与 アセトアミノフェン 1 g を経口投与 (Day -1、3、24 及び 36)
H9X-EW-GBDM 試験 (外国)	2 型糖尿病患者を対象にデュラグルチドを週 1 回 4 週間皮下投与したときの胃内容排出に対する影響についてシンチグラフィを用いて評価する。	第 I 相、単施設、一部無作為化、プラセボ対照、被験者盲検 (Week 1)、被験者及び評価者盲検 (Week 2～5)、反復投与試験	Week 1 にすべての被験者にプラセボを皮下投与、Week 2～5 までデュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボを週 1 回皮下投与

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量
H9X-MC-GBDR 試験 (外国)	デュラグルチド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を評価する。	第 I 相、単施設、非盲検、3-part 試験 Part A 非無作為化 Part B 及び C 無作為化、2 期、2 投与順序、クロスオーバー	Part A : デュラグルチド 0.1 mg を静脈内投与 (30 分間) Part B : デュラグルチド 0.1 mg を静脈内投与 (30 分間) 又は 1.5 mg を皮下投与 Part C : デュラグルチド 0.75 mg を皮下又は筋肉内投与
第 II 相試験			
H9X-MC-GBCJ 試験 (外国)	ベースラインからの HbA1c 値の変化量を指標として、デュラグルチドとプラセボを比較する。	第 II 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、反復投与 (用量漸増及び固定用量)、並行群間比較試験	いずれの投与群も週 1 回皮下投与 <u>デュラグルチド 0.5/1.0 mg 投与群 :</u> デュラグルチド 0.5 mg を 4 週間投与後、1.0 mg を 12 週間投与 <u>デュラグルチド 1.0/1.0 mg 投与群 :</u> デュラグルチド 1.0 mg を 16 週間投与 <u>デュラグルチド 1.0/2.0 mg 投与群 :</u> デュラグルチド 1.0 mg を 4 週間投与後、2.0 mg を 12 週間投与 <u>プラセボ投与群 :</u> プラセボを 16 週間投与 いずれの投与群も経口血糖降下薬 [ビグアナイド (Met)、SU、TZD 又は DPP-4 阻害薬] のうち、2 分類を併用した。

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量
H9X-MC-GBCK 試験 (外国)	ベースラインからの HbA1c 値の変化量を指標として、デュラグルチド単独療法の用量反応関係を示す。	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	デュラグルチド 0.1、0.5、1.0 又は 1.5 mg*を週 1 回皮下投与 プラセボを週 1 回皮下投与 *当初試験にデュラグルチド 3.0 mg 投与群が含まれていたが、GBCF 試験の結果に基づき、3.0 mg の投与を中止し、1.5 mg に変更した。 Met は導入期にウォッシュアウトした。
H9X-MC-GBDN 試験 (外国)	ABPM による 24 時間平均収縮期血圧のベースラインから投与 16 週時までの変化量を指標として、デュラグルチドのプラセボに対する非劣性を示す（非劣性マージンは 3 mmHg）。	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	デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg を週 1 回皮下投与 プラセボを週 1 回皮下投与 いずれの投与群も 1 剤以上の経口血糖降下薬を併用した。

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量
第 II/III 相試験			
H9X-MC-GBCF 試験 (外国)	ベースラインから投与 12 ヶ月 (投与 52 週) 時までの HbA1c 値 の変化量を指標として、Met を使用 している 2 型糖尿病患者での血糖 コントロールに対する効果を、 Decision Point (Stage 1) で選択し たデュラグルチド高用量のシタグ リプチンに対する非劣性を検証す る (非劣性マージンは 0.25%)。	第 II/III 相、アダプティブデザイン (inferentially seamless)、多施設共 同、無作為化、プラセボ対照、実薬 対照、二重盲検、ダブルダミー、並 行群間比較試験	以下のいずれの投与群も 1500 mg 以上の Met を 1 日 1 回併 用した。 Stage 1 : <u>デュラグルチド投与群 :</u> デュラグルチド 0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0 又は 3.0 mg を週 1 回皮下投与 プラセボ錠剤を 1 日 1 回経口投与 <u>シタグリプチン投与群 :</u> シタグリプチン 100 mg を 1 日 1 回経口投与 プラセボ注射剤を週 1 回皮下投与 <u>プラセボ投与群 :</u> プラセボ注射剤を週 1 回皮下投与 プラセボ錠剤を 1 日 1 回経口投与 (26 週間、それ以降は、 盲検性を維持したままシタグリプチン 100 mg を 1 日 1 回 経口投与) Stage 2 : <u>デュラグルチド投与群 :</u> デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg を週 1 回皮下投与 プラセボ錠剤を 1 日 1 回経口投与 <u>シタグリプチン投与群及びプラセボ/シタグリプチン投与 群 :</u> シタグリプチン 100 mg を 1 日 1 回経口投与 プラセボ注射剤を週 1 回皮下投与

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量
第 III 相試験			
H9X-MC-GBDC 試験 (外国)	ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量を指標として、デュラグルチド 1.5 mg 単独療法時の Met に対する非劣性を示す (非劣性マージンは 0.4%)。	第 III 相、多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験	<p><u>デュラグルチド投与群：</u> デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg を週 1 回皮下投与 プラセボを 1 日 2 回経口投与</p> <p><u>Met 投与群：</u> Met 1000 mg を 1 日 2 回経口投与 (2000 mg/day)。なお、忍容性がない被験者は 1500 mg/day。 プラセボを週 1 回皮下投与</p>
H9X-MC-GBDA 試験 (外国)	ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量を指標として、Met 及びピオグリタゾンを用いたときのプラセボに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性を示す。	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	<p><u>デュラグルチド投与群：</u> デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg を週 1 回皮下投与 <u>プラセボ/デュラグルチド投与群：</u> プラセボを週 1 回皮下投与 (26 週間、それ以降は盲検性を維持したままデュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg を週 1 回皮下投与) <u>エキセナチド投与群：</u> エキセナチド 5 µg を 1 日 2 回 4 週間皮下投与し、その後 10 µg を 1 日 2 回皮下投与 (非盲検)</p> <p>いずれの投与群も Met (最大 2550 mg/day 又は各試験実施国の添付文書上の最大耐用量) 及びピオグリタゾン (最大 45 mg/day 又は各試験実施国の添付文書上の最大耐用量) を併用した。</p>

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量
H9X-MC-GBDB 試験 (外国)	ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 値の変化量を指標として、Met 及びグリメピリドと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 1.5 mg の非劣性を示す（非劣性マージンは 0.4%）。	第 III 相、多施設共同、無作為化、非盲検実薬対照、二重盲検（デュラグルチド）、並行群間比較試験	デュラグルチド投与群： デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg を週 1 回皮下投与 インスリン グラルギン投与群： インスリン グラルギン 10 IU を 1 日 1 回通常就寝前皮下投与。その後、用量は目標とする空腹時血糖値に合わせて調整。 いずれの投与群も 1500 mg/day 以上の Met 及び 4 mg/day 以上のグリメピリドを併用した。
H9X-MC-GBDD 試験 (外国)	ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量を指標として、インスリン リスプロと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 1.5 mg の非劣性を示す（非劣性マージンは 0.4%）。	第 III 相、多施設共同、無作為化、非盲検実薬対照、二重盲検（デュラグルチド）、並行群間比較試験	デュラグルチド投与群： デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg を週 1 回皮下投与 インスリン グラルギン投与群： インスリン グラルギンは割付前の 1 日用量の 50%の用量を 1 日 1 回就寝前に皮下投与。その後、用量は目標とする空腹時血糖値に合わせて調整。 いずれの投与群も毎食前のインスリン リスプロ（割付前の 1 日用量の 50%の用量より開始し、目標とする空腹時血糖値に合わせて調整）を併用した。また Met の併用も可能とした。

ABPM : 24 時間自由行動下血圧測定 (ambulatory blood pressure monitoring)、DPP-4 : ジペプチジルペプチダーゼ-4、ESRD : 末期腎疾患 (end-stage renal disease)、IU : 単位 (International Unit)、Met : メトホルミン、SU : スルホニル尿素薬、TZD : チアゾリジン誘導薬

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発の経緯

デュラグルチドの臨床試験には、XXXXXXXXXX製剤と市販用溶液製剤の 2 種類が用いられた (表 2.7.1.1-1)。XXXXXXXXXX製剤は、開発初期の外国第 I 相単回投与試験 (GBCA 試験) 及び反復投与試験 (GBCD 試験) でのみ使用した。市販用溶液製剤は、上記試験を除く、以降の外国第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験、並びに国内第 I 相、第 II 相及び第 III 相試験で使用した。2 製剤の物理化学的特性を詳細に検討し、両製剤の同等性を確認した (第 3.2.P.2.3.5 項)。

2.5.2.2 注入器開発の経緯

デュラグルチドの臨床開発では、容器施栓/注入器としてバイアル (シリンジを用いた投与)、プレフィルドシリンジ及びシングルユースペンを用いた。国内第 I 相 (GBCB 及び GBCL 試験) 並びに第 II 相試験 (GBCZ 試験)、外国第 I 相 (GBCC、GBCH 及び GBCT 試験)、第 II 相試験 (GBCJ 及び GBCK 試験) 及び第 II/III 相試験 (GBCF 試験) では、デュラグルチドはガラスバイアルで供給した。

国内外の第 III 相試験での投与を容易にするために、プレフィルドシリンジを導入した。国内第 III 相試験 (GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験) では、デュラグルチドの市販用溶液製剤 (0.75 mg/0.5 mL) を充填したプレフィルドシリンジを用いた。バイアルからプレフィルドシリンジへの変更に伴い、同等性を確保するため、デュラグルチド製剤とプレフィルドシリンジシステムの適合性の確認を行った (第 3.2.P.2.4 項)。

プレフィルドシリンジに加え、薬液の投与を容易にする市販用の自動注入器 (オートインジェクター) として、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」に分類される医療機器の内部に、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使い捨て型キット) を開発した。両注入器 (プレフィルドシリンジ及びシングルユースペン) とともに、1 回の注入で全容量が投与されるように設計され、容器施栓系として、同一のガラス製プレフィルドシリンジが用いられている (第 3.2.P.7 項)。プレフィルドシリンジ及びシングルユースペンは、同一の容器施栓系を用いていること、またプレフィルドシリンジ以外で薬液と接触する部分はないことから、シングルユースペンとデュラグルチド製剤の適合性を確認するための新たな検討を実施しなかった。

国内外のXXXXXXXXXX試験ではシングルユースペンを使用しなかったが、外国臨床薬理試験 (GBDT 試験) でシングルユースペン使用時及びプレフィルドシリンジ使用時のデュラグルチドの薬物動態の同等性が示された (第 2.7.1.2.3 項)。

2.5.2.3 生物薬剤学試験の概要

外国人健康被験者を対象として実施した臨床薬理試験 (GBDR、GBCN 及び GBDT 試験) で、デュラグルチド皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ、及び投与経路、投与部位、注入器がバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価した。

- デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg を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、それぞれ 65%及び 47%であった（GBDR 試験、第 2.7.1.2.1 項）。
- デュラグルチド 0.75 mg 皮下投与に対するデュラグルチド 0.75 mg 筋肉内投与の相対的バイオアベイラビリティは、約 96%であった（GBDR 試験、第 2.7.1.2.1 項）。
- デュラグルチドの曝露量 [血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）] に対して投与部位の影響は認められなかった。そのため、用量を調整することなく、腹部、上腕部及び大腿部への投与が可能である（GBCN 試験、第 2.7.1.2.2 項）。
- デュラグルチドの曝露量並びに最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）は、シングルユースペン使用時及びプレフィルドシリンジ使用時で同等であった（GBDT 試験、第 2.7.1.2.3 項）。

以上、デュラグルチドの市販用溶液製剤は、国内臨床試験並びに外国第 II 相、第 III 相試験及び多くの臨床薬理試験で使用されている。また、シングルユースペン使用時及びプレフィルドシリンジ使用時のデュラグルチドの薬物動態の同等性が示された。なお、デュラグルチド 0.75 mg/0.5 mL 溶液製剤を充填したプレフィルドシリンジを組み込んだシングルユースペンの上市を予定している。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

デュラグルチドの臨床薬理学的検討を臨床薬理試験 20 試験で実施した。このうち、2 試験は日本人を対象に実施し、残りの 18 試験は外国人を対象に実施した。臨床薬理試験では、デュラグルチド 0.1~12.0 mg の単回投与（日本人では 0.3~6.0 mg）、及びデュラグルチド 0.05~8.0 mg の最長 6 週間の反復投与（日本人では 1.0 又は 1.5 mg の 5 週間の反復投与）を実施した。対象とした被験者は、健康被験者 480 例、2 型糖尿病患者 229 例（高齢被験者 37 例含む）であった。さらに、特殊集団試験では、腎機能障害被験者 32 例（2 型糖尿病患者 2 例含む）、肝機能障害被験者 15 例（2 型糖尿病患者 2 例含む）、及び高血圧被験者 31 例（2 型糖尿病患者 4 例含む）を対象とした。このうち 680 例にデュラグルチドが投与された。特殊集団試験では、腎機能障害被験者、肝機能障害被験者、高齢者及び高血圧被験者を対象とした。デュラグルチドの薬物動態及び薬力学に影響を及ぼす可能性がある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。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、QT/QTc 評価試験も実施した。

健康被験者又は 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 8 試験の併合解析を行い、単回投与後及び反復投与後のデュラグルチドの薬物動態パラメータを算出した（第 2.7.2.3.1.2 項）。さらに、国内第 III 相試験の部分集団で日本人 2 型糖尿病患者に市販用製剤のデュラグルチド 0.75 mg を投与したときの薬物動態を評価した。

また、母集団薬物動態解析、薬物動態/薬力学解析を行い、次の項目を検討した（第 2.7.2.3 項）。

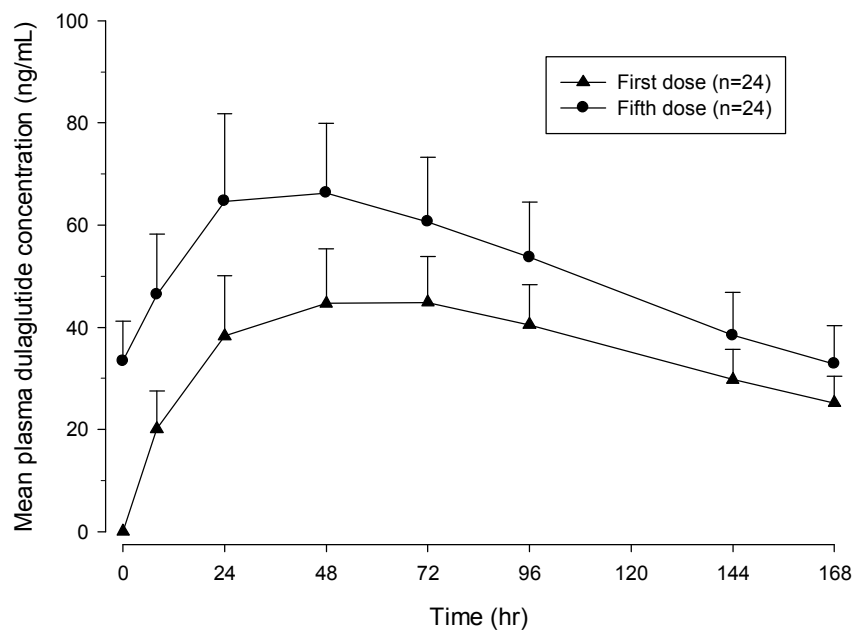
- 2 型糖尿病患者でのデュラグルチドの薬物動態及び薬力学の評価
- デュラグルチドの薬物動態及び薬力学に重要な影響を及ぼす要因の評価
- 有効性（空腹時血漿中グルコース濃度及び HbA1c 値）並びに安全性（心拍数、総アミラーゼ値及びリパーゼ値）に関するデュラグルチドの曝露量-反応関係の評価

2.5.3.1 薬物動態

2.5.3.1.1 薬物動態の概要

国内第 III 相試験（GBDP 試験）の一部の被験者で、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回反復皮下投与したときの初回及び 5 回目投与後の平均血漿中デュラグルチド濃度の推移を図 2.5.3.1-1 に示す。デュラグルチドは皮下投与後、循環血液中に徐々に吸収され、消失も緩やかであった。日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を反復投与したときの定常状態での t_{max} （中央値）は 48 時間であった。また、定常状態での C_{max} 及び 0 時間から 168 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（ AUC_{0-168} ）（いずれも幾何平均値）は、それぞれ 67.7 ng/mL 及び 8570 ng•h/mL であった。累積係数（幾何平均値）は 1.45 であり、単回投与試験である GBCB 試験から推定した値と一致していた（第 2.7.2.2.1.2.2 項）。

薬物動態の併合解析及び母集団薬物動態解析の結果は、各試験でのノンコンパートメント法で推定した薬物動態パラメータと類似していた。



Source: CSR GBDP, Figure GBDP.11.7

図 2.5.3.1-1.デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したときの初回及び 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）（GBDP 試験）

吸収：

外国人健康被験者にデュラグルチド 0.75 mg 及び 1.5 mg を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、それぞれ 65% 及び 47% であった（GBDR 試験、表 2.7.1.2-2）。

分布：

日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を単回皮下投与したときの見かけの分布容積 (V_z/F)（幾何平均値）は 11.9 L であった（GBDP 試験、表 2.7.2.2-12）。

外国人健康被験者にデュラグルチド 0.1 mg 静脈内投与したときの分布容積 (V_z)（幾何平均値）は 5.32 L であり（GBDR 試験、表 2.7.1.4-8）、デュラグルチドは主に血液中に分布することが示された。

代謝：

デュラグルチドは一般的なタンパク質の異化作用により、リソソーム内でペプチド及びアミノ酸に分解されると推定された（第 2.7.2.2.1 項）。

排泄：

日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を反復皮下投与したときの見かけのクリアランス (CL/F) (幾何平均値) は 0.0875 L/h、 $t_{1/2}$ (幾何平均値) は 4.5 日 (108 時間) であった (GBDP 試験、表 2.7.2.2-12)。

2.5.3.1.2 内因性要因の影響

体重、年齢、性別、民族、腎機能障害又は肝機能障害に基づく、デュラグルチドの用量調整は不要と考えられた。薬物動態パラメータ (AUC 及び C_{max}) に対する内因性要因の影響は、全般的にデュラグルチドの薬物動態の個体間変動の範囲内であった。曝露量-反応関係の解析及び各試験の結果から、これらの内因性要因がデュラグルチドの曝露量 (AUC 及び C_{max}) に及ぼす影響は、臨床的に問題とならない程度であると考えられた (第 2.7.2.2.2.3 項及び第 2.7.2.3.4 項)。

体重に関しては、国内臨床試験を含む母集団薬物動態解析から、デュラグルチドの薬物動態に対し統計学的に有意な影響を及ぼす要因として特定された (第 2.7.2.3.1.4.1 項)。GBCB、GBCL、GBCZ 及び GBDP 試験を併合したデータセット (日本人集団) で、体重の最も軽い患者 (44 kg) 及び体重の最も重い患者 (115 kg) と 70 kg の患者 (日本人集団の中央値) の CL/F を比較した。その結果、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回投与したときの定常状態での CL/F は、70 kg の患者と比べ、44 kg の患者で約 35%低下、115 kg の患者で約 60%上昇すると推定された。

母集団薬物動態モデルを用い、日本人患者の体重の中央値である 70 kg 及び 95 パーセントイル値である 95 kg の患者に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回投与したときの定常状態での血漿中デュラグルチド濃度を推定し比較した。母集団薬物動態モデルから推定した 95 kg の患者での血漿中デュラグルチド濃度の 90%予測区間の大部分は、70 kg の患者の 90%予測区間に含まれていた。そのため、体重が重い患者でも、ほとんどの患者で効果が期待されるデュラグルチド濃度が得られると考えられる。また、70 及び 95 kg の患者にデュラグルチド 0.75 mg を投与したときのデュラグルチドの定常状態における平均血漿中濃度 ($C_{ave,ss}$) の推定値は、それぞれ 49.2 及び 36.9 ng/mL であり、モデルから推定した臨床的意義があるとされる HbA1c 値を 0.4%低下させるために必要なデュラグルチドの $C_{ave,ss}$ (8.7 ng/mL) を超えていた。さらに、国内第 III 相試験 (GBDP 及び GBDY 試験) で、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量に関して、体重の影響は認められなかった。以上より、デュラグルチド 0.75 mg を投与したときの有効性に対して、体重は臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。

また、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg 投与時のベースラインからの心拍数の変化量と体重の関係を図示したとき、両者に関連は認められなかった (GBCZ 及び GBDP 試験、第 2.7.2.3.4.2.3 項)。さらに、国内第 III 相試験 (GBDP 及び GBDY 試験) で、ベースラインの体重が中央値未満及び中央値以上の被験者で安全性を比較した。その結果、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の有害事象の発現割合に関して、GBDP 及び GBDY 試験で体重による明らかな影響は見られなかった。また、GBDY 試験で低血糖症の発現率には、ベースラインの体重が中央値未満と中央値以上の被験者で大きな違いは

なかった（第 2.7.4.5.1.3 項）。以上より、心拍数及び有害事象に対する臨床的に問題となる体重の影響は認められず、体重に基づく用量調整は不要と考えられた。

以上、デュラグルチド 0.75 mg を投与したとき、有効性及び安全性に対して臨床的に問題となる体重の影響はないと考えられた（第 2.7.2.3.4.2 項）。

2.5.3.1.3 薬物相互作用試験

2.5.3.1.3.1 他剤の薬物動態に対するデュラグルチドの影響

デュラグルチドは、異化経路によりアミノ酸に分解されると想定されており、未変化体として尿中に排泄されること又はチトクロム P450 (CYP) による代謝を受けることはないと考えられている。そのため、腎で排泄される薬剤又は CYP で代謝される薬剤との薬物相互作用はないと考えられる。しかし、デュラグルチドは胃内容排出を遅延させるため、併用する経口剤の薬物動態を変化させる可能性がある。したがって、デュラグルチドでは、リシノプリル、メトプロロール、アトルバスタチン、経口避妊薬、ジゴキシン、ワルファリン、シタグリプチン、アセトアミノフェン及びメトホルミン (Met) との薬物相互作用試験を実施した（第 2.7.2.2.2.4.1 項及び第 2.7.2.2.2.5 項）。

2.5.3.1.3.1.1 リシノプリル (GBCO 試験、外国人高血圧被験者)

リシノプリルの反復投与下、デュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボを週 1 回 4 週間 (Day 1、8、15 及び 22) 皮下投与し、Day -1 (デュラグルチド投与前)、Day 3 及び 24 (デュラグルチド初回投与後及び 4 回目投与後の t_{max} 時点) のリシノプリルの薬物動態を検討した。その結果、リシノプリルの投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{τ})、 AUC_{0-12} 及び C_{max} の比 (最小二乗幾何平均値) (Day 3/Day -1、Day 24/Day -1 及び Day 24/Day 3) の 90%信頼区間は 1 を含んでおり、0.8~1.25 の範囲内にあったこと、 AUC_{τ} 、 AUC_{0-12} 及び C_{max} の比 (最小二乗幾何平均値) (Day 3/Day -1 及び Day 24/Day -1) の変動は 10%未満であったことから、デュラグルチドの反復投与により、リシノプリルの薬物動態に臨床的に問題となる変化は認められないと考えられた。リシノプリルの t_{max} (中央値) には、Day 3 及び 24 で 1 時間の遅延が認められ、この遅延は Day -1 と比べて統計学的に有意であった (いずれも $p < 0.001$)。これは、デュラグルチド投与による胃内容排出の遅延に一致しており、臨床的に問題ないと考えられた。以上の結果から、デュラグルチドを併用する際に、リシノプリルの用量調整は不要と考えられた (第 2.7.2.2.2.4.1.1 項)。

2.5.3.1.3.1.2 メトプロロール (GBCO 試験、外国人健康被験者)

メトプロロールの反復投与下、デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与した。デュラグルチドの単回併用投与により、メトプロロールの曝露量は統計学的に有意に増加した [AUC_{τ} (最小二乗幾何平均値) : 19%増加、 C_{max} (最小二乗幾何平均値) : 32%上昇]。メトプロロールの曝露量の増加は、メトプロロールの薬物動態の変動係数 (最大 69%) と比べて小さかった。デュラグルチドとの併用投与によりメトプロロールの t_{max} に統計学的に有意な変化は認められなかった。

本試験で対象とした健康被験者で、デュラグルチドとメトプロロールを併用投与したとき、24時間自由行動下血圧測定（ABPM）による脈拍数の24時間平均値がベースラインから統計学的に有意に増加したが（ $p < 0.001$ ）、この増加量はデュラグルチドを単独投与したときと比べて小さかった。

以上の薬物動態の結果から、デュラグルチドを併用する際に、メトプロロールの用量調整は不要と考えられた（第2.7.2.2.2.4.1.1項）。

2.5.3.1.3.1.3 アトルバスタチン（GBCP試験、外国人健康被験者）

デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与後、デュラグルチドの t_{max} に相当する Day 3 にアトルバスタチンを単回投与した。デュラグルチド併用投与により、アトルバスタチンの吸収速度は低下し、アトルバスタチンの t_{max} （中央値）は約 2.5 時間遅延した。アトルバスタチン及びその主要活性代謝物 *o*-hydroxyatorvastatin の曝露量は、デュラグルチド併用投与により、 C_{max} （最小二乗幾何平均値）が最大 70% 低下、 $AUC_{0-\infty}$ （最小二乗幾何平均値）が最大で 21% 減少した。このアトルバスタチン及び *o*-hydroxyatorvastatin の薬物動態の変化は、デュラグルチド投与による胃内容排出の遅延に起因したものと考えられた。アトルバスタチンの薬物動態の変動は 30% を超えることが知られており（Narwal et al. 2010）、アトルバスタチンの主要なパラメータである AUC の変動は 30% 未満であったことから、臨床的に問題ないと考えられた。以上の結果から、デュラグルチドを併用する際に、アトルバスタチンの用量調整は不要と考えられた（第 2.7.2.2.2.4.1.2 項）。

2.5.3.1.3.1.4 経口避妊薬（GBCQ試験、外国人健康女性被験者）

ノルゲステマト（国内未発売）及びエチニルエストラジオールを含有する経口避妊薬の反復投与下、デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与した。ノルエルゲストロミン及びエチニルエストラジオールの投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積（ $AUC_{0-\tau}$ ）及び $AUC_{0-\infty}$ に対するデュラグルチド併用投与の影響は認められなかった。デュラグルチド併用投与により、ノルエルゲストロミン及びエチニルエストラジオールの C_{max} （最小二乗幾何平均値）はそれぞれ 26% 及び 13% 低下し、その変化は統計学的に有意であった。また、 t_{max} （中央値）はそれぞれ 2 及び 0.3 時間遅延した。これらの結果は、デュラグルチド投与による胃内容排出の遅延に一致していた。血液中薬物濃度の個体間変動が大きいことが経口避妊薬の特徴であり、エチニルエストラジオールの AUC は 4 倍近く変動することが報告されている（Kothare et al. 2012）。経口避妊薬の薬物動態に対する食事の影響を評価した試験では、AUC が変化することなく C_{max} が最大 40% 低下することが知られているが、経口避妊薬は通常食事を考慮することなく使用される。デュラグルチド併用による薬物動態の変化は食事による影響よりも小さく、臨床的に問題ないと考えられ、デュラグルチドを併用する際に、経口避妊薬の用量調整は不要と考えられた（第 2.7.2.2.2.4.1.3 項）。

2.5.3.1.3.1.5 ジゴキシシ (GBCR 試験、外国人健康被験者)

ジゴキシシの反復投与下、デュラグルチド 1.5 mg を週 1 回 2 週間皮下投与した。デュラグルチドとジゴキシシを併用投与したとき、ジゴキシシの C_{max} (最小二乗幾何平均値) は最大 22% (90%信頼区間: 8%、33%) 低下したが、定常状態でのジゴキシシの AUC_{τ} 及び t_{max} に対するデュラグルチドの影響は認められなかった。ジゴキシシ単独投与時と比較してデュラグルチド併用投与時にジゴキシシの C_{max} の低下が認められたが、単独投与時と併用投与時の血清中ジゴキシシ濃度の違いは、投与後 4 時間までであり、その後の 4~24 時間では血清中ジゴキシシ濃度の推移は一致していたことから、 C_{max} の低下は有効性に影響を及ぼさないと考えられた。さらに、この結果は、他の GLP-1 受容体作動薬であるエキセナチドとジゴキシシを併用したときと一致しており (Kothare et al. 2005)、エキセナチドはジゴキシシとの併用時に用量調整は不要である (バイエッタ添付文書 2014、ビデュリオン添付文書 2014)。以上の結果から、デュラグルチドを併用する際に、ジゴキシシの用量調整は不要と考えられた (第 2.7.2.2.2.4.1.4 項)。

2.5.3.1.3.1.6 ワルファリン (GBCS 試験、外国人健康被験者)

デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与後、デュラグルチドの t_{max} に相当する Day 3 にワルファリンを単回投与した。S-ワルファリン及び R-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$ 、R-ワルファリンの C_{max} (最小二乗幾何平均値) の比 (デュラグルチド+ワルファリン併用投与時/ワルファリン単独投与時) の 90%信頼区間は、事前に定めた 0.80~1.25 の範囲内となり、デュラグルチド併用投与の影響は認められなかった。S-ワルファリンの C_{max} (最小二乗幾何平均値) はデュラグルチド併用投与により約 22% (90%信頼区間: 17%、26%) 低下したが、この変化によるプロトンピン時間の国際標準化比 (International normalized ratio: INR) の最大値 (INR_{max}) の変化はなかった。 INR_{max} 到達時間 ($tINR_{max}$) は、デュラグルチド併用投与により中央値が 6 時間遅延した。これは、デュラグルチド併用投与による S-ワルファリンの t_{max} の 4 時間の遅延及び R-ワルファリンの t_{max} の 6 時間の遅延と一致していた。S-ワルファリン及び R-ワルファリンの t_{max} の遅延は、デュラグルチド投与による胃内容排出の遅延に一致していた。また、デュラグルチド併用投与により、統計学的に有意な INR の AUC (AUC_{INR}) の増加 (約 2%) が認められたが、その変化は小さいため、臨床的に重要ではないと考えられた。以上の結果から、デュラグルチドを併用する際に、ワルファリンの用量調整は不要と考えられた (第 2.7.2.2.2.4.1.5 項)。

2.5.3.1.3.1.7 シタグリプチン (GBDW 試験、外国人 2 型糖尿病患者)

シタグリプチンの反復投与下、デュラグルチド 1.5 mg を週 1 回 2 週間皮下投与した。1 回目のデュラグルチド併用投与では、シタグリプチンの $AUC_{0-\tau}$ に対するデュラグルチドの影響は認められなかった。2 回目のデュラグルチド併用投与では、シタグリプチン単独投与時と比べてシタグリプチンの $AUC_{0-\tau}$ (最小二乗幾何平均値) は 7.4%減少し、 C_{max} (最小二乗幾何平均値) は 23.1%低下した。デュラグルチド併用投与により、シタグリプチン単独投与時と比べてシタグリプチンの t_{max} (中央値) は約 0.5 時間遅延した。

シタグリプチンの AUC の減少及び C_{max} の低下は変動の範囲内（変動係数は最大 77%）であったため、シタグリプチンの薬物動態パラメータの変化は臨床的に問題ないと考えられた。以上の結果から、初回併用投与時又は定常状態でのシタグリプチンの薬物動態に対して、デュラグルチドは重要な影響を及ぼさないと考えられた（第 2.7.2.2.2.2.4.1.6 項）。

2.5.3.1.3.1.8 アセトアミノフェン（GBCH 試験、外国人健康被験者）

デュラグルチド 1.0 又は 3.0 mg を週 1 回 4 週間（Day 1、8、15 及び 22）皮下投与し、アセトアミノフェンを、Day -1（デュラグルチド投与前）、Day 3 及び 24（デュラグルチドの初回投与後及び最終投与後の t_{max} 付近）、Day 36（デュラグルチドの最終投与約 2 週間後）に投与した。Day -1（アセトアミノフェン単独投与時）に対する Day 24（デュラグルチド 1.0 及び 3.0 mg の最終投与後の t_{max} 付近）のアセトアミノフェンの AUC₀₋₂₄ 及び C_{max} （いずれも最小二乗幾何平均値）の比の 90%信頼区間は、0.8~1.25 の範囲内であった。Day 24 ではアセトアミノフェンの t_{max} に対してデュラグルチド投与による統計学的に有意な影響は認められなかった。この結果より、定常状態のデュラグルチドがアセトアミノフェンの薬物動態に対して、臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた。以上の結果から、デュラグルチドを併用する際に、アセトアミノフェンの用量調整は不要と考えられた（第 2.7.2.2.2.2.5.2 項）。

2.5.3.1.3.1.9 メトホルミン（GBDM 試験、外国人 2 型糖尿病患者）

Met を使用している被験者を対象に、Day 1 にプラセボを、Day 8、15、22 及び 29 にデュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボを皮下投与した。デュラグルチド併用投与により、Met 速放性製剤の AUC_t（最小二乗幾何平均値）は最大で 15%増加し、 C_{max} （最小二乗幾何平均値）は最大で 12%低下した。Met 速放性製剤の薬物動態の変化は変動係数（約 50%）の範囲内であり、プラセボ投与後でも同程度の変化が認められたことから、臨床的に問題ないと考えられた。また、Met 速放性製剤の t_{max} に対するデュラグルチドの影響はなかった。以上の結果から、デュラグルチドを併用する際に、Met の用量調整は不要と考えられた（第 2.7.2.2.2.2.5.3 項）。

以上の結果から、デュラグルチドはリシノプリル、メトプロロール、アトルバスタチン、経口避妊薬、ジゴキシン、ワルファリン、シタグリプチン、アセトアミノフェン又は Met の曝露量に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。デュラグルチドを併用する際に、これらの薬剤の用量調整は不要と考えられた。

2.5.3.1.3.2 デュラグルチドの薬物動態に対する併用薬（DPP-4 阻害薬）の影響 （GBDW 試験、外国人 2 型糖尿病患者）

GLP-1 を含むインクレチンホルモンの活性は、GLP-1 を急速に加水分解し不活化する DPP-4 により制限されている。GLP-1 受容体作動薬であるデュラグルチドは、DPP-4 に

より分解されにくいようデザインされ、デュラグルチドの薬理作用の持続時間は延長した。

デュラグルチドの代謝経路から、CYP やトランスポーターを介した従来の薬物相互作用はないと推定される。一方、デュラグルチドと DPP-4 阻害薬との薬物相互作用が考えられ、代表的な DPP-4 阻害薬であるシタグリプチンとの薬物相互試験を実施した（第 2.7.2.2.2.4.1.6 項）。

シタグリプチン 100 mg の反復投与下、デュラグルチド 1.5 mg を併用投与した結果、デュラグルチドの AUC がデュラグルチド単独投与時に比べて 38%増加、 C_{max} が 27%上昇した。しかし、この変化はデュラグルチドの薬物動態の変動と同程度であった。

2.5.3.2 薬力学及び作用機序

デュラグルチドは膵β細胞膜上の G タンパク質共役受容体である GLP-1 受容体を介してアデニル酸シクラーゼを活性化させ、膵β細胞内の環状アデノシンーリン酸 (cAMP) 濃度を増加させる。その結果、高濃度グルコース存在下でインスリン分泌を亢進させる。血中グルコース濃度が低下するとインスリン分泌は減弱する。さらに、デュラグルチドは、胃内容排出を遅延させる。デュラグルチドの主な作用を第 2.5.1.3 項に示す。また、詳細を第 2.7.2.3.2 項に示す。

以降に、デュラグルチドの薬力学及び作用機序を示す。

2.5.3.2.1 空腹時及び食後グルコース濃度

デュラグルチドは空腹時及び食後グルコース濃度を低下させることにより、血糖コントロールを改善した。

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 GBCB 試験では、デュラグルチド 1.0~6.0 mg 単回投与後に、プラセボ投与後と比べて統計学的に有意な、かつ臨床的に意義のある空腹時及び食後血漿中グルコース濃度の低下が投与後 7 日間認められた。血糖コントロールに対する効果は、初回投与後に速やかに認められ、いずれの用量でもプラセボ投与群と比べて Day 3 で統計学的に有意な空腹時血漿中グルコース濃度の低下が認められた（プラセボ投与群との最小二乗平均値の差：-38~-22 mg/dL、いずれも $p<0.05$ ）。その効果は投与後 1 週間持続し、デュラグルチド 0.3 mg を除くすべての用量で、プラセボ投与群と比べて Day 8 で統計学的に有意な空腹時血漿中グルコース濃度の低下が認められた（プラセボ投与群との最小二乗平均値の差：-36~-23 mg/dL、いずれも $p<0.05$ ）（第 2.7.2.2.1.1.1 項）。

外国人 2 型糖尿病患者を対象に実施した GBCT 試験では、デュラグルチド 0.75 mg を初回投与したときの空腹時血清中グルコース濃度、食後 2 時間血清中グルコース濃度及び食後血清グルコース AUC は、デュラグルチド投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に低下し（ベースラインからの変化量のプラセボ投与群との最小二乗平均値の差はそれぞれ、-18.8 mg/dL、-39.8 mg/dL 及び-124 mg•h/dL）、この効果は 6 週間を通して持続した（第 2.7.2.2.2.3.1 項）。

血糖コントロールの改善は、デュラグルチド初回投与後から認められ、投与期間中持続した。

2.5.3.2.2 第1相及び第2相インスリン分泌

外国人健康被験者 10 例及び外国人 2 型糖尿病患者 22 例を対象に実施した GBCI 試験では、デュラグルチド 1.5 mg 投与後に第 1 相インスリン分泌が回復した（第 2.7.2.2.2.5.1 項）。2 型糖尿病患者にデュラグルチド 1.5 mg 投与したときの第 1 相インスリン分泌は、健康被験者にプラセボ投与したときの第 1 相インスリン分泌を上回るレベルまで回復した（図 2.5.3.2-1）。また、2 型糖尿病患者及び健康被験者のいずれでも、デュラグルチド投与によりグルコース急速投与に应答した第 2 相インスリン分泌は増加した。

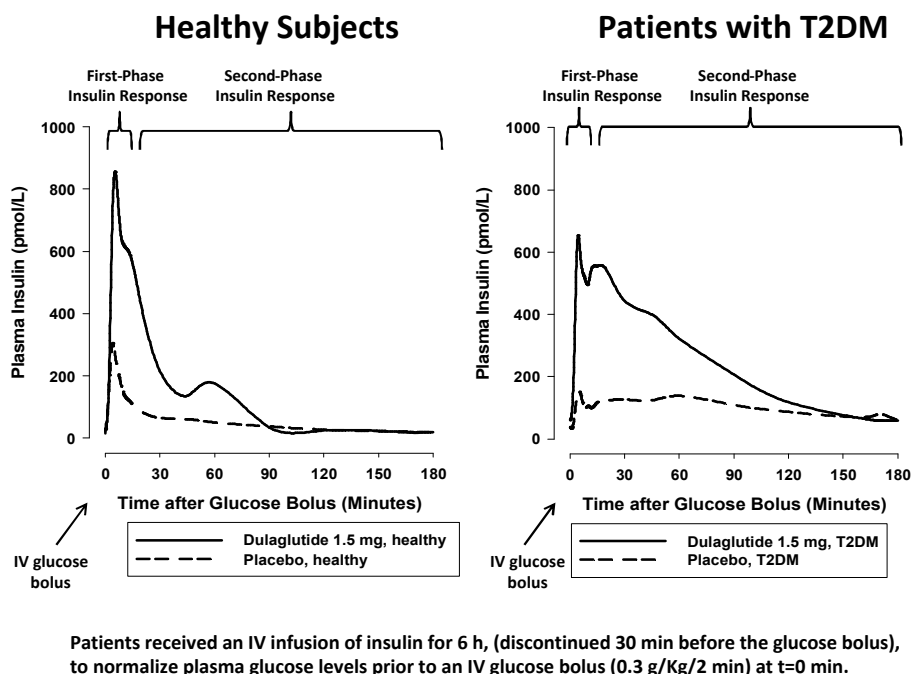


図 2.5.3.2-1. 健康被験者（左図）及び 2 型糖尿病患者（右図）にデュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボを皮下投与したときの平均血漿中インスリン濃度（GBCI 試験）

また、2 型糖尿病患者では、デュラグルチド 1.5 mg 投与時でプラセボ投与時と比べて、グルカゴン 1 mg 急速投与後にβ細胞からの最大インスリン分泌量が増加し、β細胞機能の改善が示唆された。2 型糖尿病患者では、プラセボ投与時と比べてデュラグルチド投与時に、グルカゴン急速投与 2 分前から 20 分後までのインスリンの AUC 及び C-ペプチドの AUC がそれぞれ 75%及び 48%増加し、いずれも統計学的に有意であった（いずれも $p < 0.001$ ）。2 型糖尿病患者では、Homeostasis Model Assessment-β-Cell Function (HOMA2-%B)（最小二乗幾何平均値）の比（デュラグルチド投与時/プラセボ投与時）は 1.30 と、プラセボ投与時と比べてデュラグルチド投与時で統計学的に有意に高く

($p < 0.001$)、デュラグルチドが β 細胞機能を改善するという仮説を支持する結果であった。さらに本試験では、健康被験者及び 2 型糖尿病患者とも、平均血漿中インスリン濃度及び平均血漿中 C-ペプチド濃度は、プラセボ投与時と比べてデュラグルチド投与時で高かった (第 2.7.2.2.2.2.5.1 項)。

以上、デュラグルチドのインスリン分泌能の改善効果が示唆された。

2.5.3.2.3 グルコース濃度依存性インスリン分泌

外国人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回 6 週間投与した GBCT 試験では、プラセボ投与群と比べて、Day 38 (6 回目投与後 t_{\max} 付近) の空腹時インスリン濃度 [ベースラインからの変化量のプラセボ投与群との最小二乗平均値の差 (以下同様) : 33.7 pmol/L]、空腹時 C-ペプチド濃度 (229 pmol/L)、標準食摂取後 2 時間インスリン濃度 (186 pmol/L)、食後 2 時間 C-ペプチド濃度 (764 pmol/L) の上昇が認められた。また、Day 38 の空腹時及び食後 2 時間グルコース濃度 (いずれも最小二乗平均値) は、それぞれ 114 mg/dL 及び 176 mg/dL であった (第 2.7.2.2.2.2.3.1 項)。

インスリン濃度及び C-ペプチド濃度のベースラインからの変化量の投与群間差 (デュラグルチド 0.75 mg 群とプラセボ群) は、空腹時に比べて食後 2 時間で大きかったことから、グルコース濃度依存性インスリン分泌が示唆された。

2.5.3.2.4 グルカゴン分泌

外国人 2 型糖尿病患者を対象に実施した第 III 相試験である GBDC 試験では、デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与により、投与 26 週時に空腹時グルカゴン濃度 (最小二乗平均値) がベースラインから 1.71 pmol/L 低下した。さらに、デュラグルチド 0.75 mg 投与により、標準食摂取後の食後グルカゴン AUC (食後 0~3 時間、最小二乗平均値) は、ベースラインから投与 26 週時に 6.89 pmol·h/L、投与 52 週時に 9.19 pmol·h/L 低下した (第 2.7.2.3.2.4 項)。

2.5.3.2.5 胃内容排出

GBCH 試験では、外国人健康被験者 30 例を対象に、デュラグルチド 1.0 及び 3.0 mg 投与の胃内容排出に対する影響を評価した (第 2.7.2.2.2.2.5.2 項)。アセトアミノフェンの薬物動態から、投与 4 回目の定常状態のデュラグルチドは、胃内容排出速度及び胃内容排出の程度に対して臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた。しかし、デュラグルチド 1.0 及び 3.0 mg 初回投与後 (Day 3) には、アセトアミノフェンの C_{\max} はそれぞれ 36% 及び 50% 統計学的に有意に低下し、 t_{\max} はそれぞれ 1 及び 2 時間の統計学的に有意な遅延が認められたことから、胃内容排出速度の低下が示された。

GBDM 試験では、外国人 2 型糖尿病患者 38 例を対象に、シンチグラフィを用いて胃内容排出に対するデュラグルチドの影響を評価した (第 2.7.2.2.2.2.5.3 項)。Day 1 にプラセボを、Day 8、15、22 及び 29 にデュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボを皮下投与した。シンチグラフィでの評価は、Day 3 (ベースライン) 及びデュラグルチドの t_{\max} に相当する Day 10、17、24 及び 31 に実施した。デュラグルチド 1.5 mg を 4 回投与したと

き、いずれの投与時も胃内容排出速度がベースラインから統計学的に有意に低下した。 t_{50} (50%の残留放射能が胃内から消失するまでの時間)は、Day 3 (デュラグルチド投与前)に比べて Day 10 (デュラグルチド初回投与 2 日後)で約 2 時間遅延し、AUC (残留放射能)は 2.4 倍増加した。プラセボ投与群では同様の変化は認められなかった。デュラグルチドの 2 回目投与以降 (Day 17、24 及び 31)の t_{50} は初回投与 (Day 10)に対してそれぞれ 88%、87%及び 84%に減少した。

以上、デュラグルチド投与により、胃内容排出が約 2 時間遅延し、その影響は初回投与後が最も大きく、その後の投与により減弱した (第 2.7.2.3.2.5 項)。

2.5.3.3 曝露量-反応関係

国内外の第 I 相試験 (GBCB、GBCL 及び GBCD 試験)、国内外の第 II 相試験 (GBCZ、GBCJ、GBCK 及び GBDN 試験) 及び外国第 II/III 試験 (GBCF 試験) の用量選択期 (Stage 1) を併合したデータセットを用いた母集団薬物動態/薬力学モデルの解析で、デュラグルチドの有効性 (HbA1c 値及び空腹時血漿中グルコース濃度) 並びに安全性 (心拍数) の特徴を十分に表すことができた (第 2.7.2.3.3 項)。有効性の母集団薬物動態/薬力学モデルから、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回投与したとき、投与 26 週時でのベースラインからの変化量 (中央値) は、空腹時血漿中グルコース濃度が -38 mg/dL、HbA1c 値が -1.3% と推定され、日本人 2 型糖尿病患者に対するデュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与の妥当性を支持する結果であった。心拍数の母集団薬物動態/薬力学モデルから、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回投与したとき、投与 26 週時にベースラインから心拍数が 2.8 bpm 増加すると推定された。これらの解析結果から、薬剤の効果又は心拍数への作用に影響を及ぼす要因は認められなかった。

また、安全性の評価のため、日本人 2 型糖尿病患者での総アミラーゼ値及びリパーゼ値の曝露量-反応関係の解析を行った (第 2.7.2.3.3.2.2 項)。国内臨床試験 (GBCL、GBCZ 及び GBDP 試験で薬物動態を評価した集団) の総アミラーゼ値及びリパーゼ値と曝露量の関係に、わずかな正の相関が認められたものの、その値の多くは基準値範囲内であり、臨床的に問題となる総アミラーゼ値及びリパーゼ値の変動はないと考えられた。さらに、国内臨床試験 (GBCZ 及び GBDP 試験) で、デュラグルチド 0.75 mg 投与時のベースラインからの心拍数の変化量と体重の関係を図示したとき、両者に明らかな関連は認められなかった (第 2.7.2.3.4.2.3 項)。

以上、有効性及び安全性の曝露量-反応関係の解析で臨床的に重要な変化を及ぼす要因はなく、検討した要因に基づく用量調整は不要と考えられた。

なお、デュラグルチド 0.75 mg の有効性及び安全性は、第 III 相試験 (GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験) で確認された。

2.5.3.4 用法・用量

2.5.3.4.1 用量選択

国内第 I 相試験（GBCB 及び GBCL 試験）の結果に基づき、国内第 II 相試験（GBCZ 試験）の用量を、デュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg の週 1 回投与と設定した。GBCZ 試験の結果、用量依存的な HbA1c 値及び空腹時血漿中グルコース濃度の低下が認められ、すべての用量で、デュラグルチドの忍容性は良好で、安全性上の問題は認められなかった。したがって、以降の国内第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）では、デュラグルチド 0.75 mg を選択した。その結果、国内第 III 相試験でデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与の有効性及び安全性が確認された。

また、日本人 2 型糖尿病患者に対するデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与の妥当性は、有効性及び安全性の曝露量-反応関係の解析からも裏付けられた（第 2.5.3.3 項）。

2.5.3.4.2 週 1 回投与

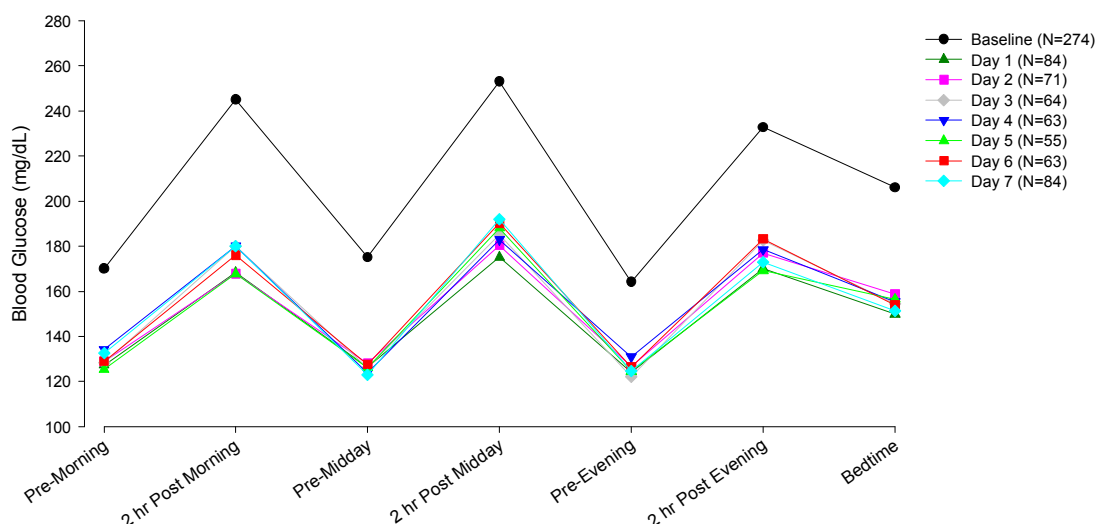
デュラグルチドの薬物動態は、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与を支持する結果であった。デュラグルチド 0.75 mg 反復皮下投与後、 t_{max} （中央値）は約 48 時間であり、 $t_{1/2}$ （幾何平均値）は約 4.5 日と長く、CL/F（幾何平均値）は 0.0875 L/h であった（第 2.7.2.3.1 項）。このデュラグルチドの持続的な薬物動態プロファイルから、週 1 回投与は適切であると考えられる。また、デュラグルチド投与 2~4 回目でデュラグルチドの薬物動態が定常状態に到達した（第 2.7.2.2.2 項）。

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 GBCB 試験では、デュラグルチド 0.3 mg 投与により、 t_{max} に相当する約 48 時間後（Day 3）及び投与 7 日目（Day 8）の両観察時点で、食後血漿中グルコース濃度の低下が認められた。さらに、空腹時及び食後血漿中グルコース濃度は、血漿中デュラグルチド濃度の変動にかかわらず、Day 3 及び 8 で同程度であった。これらの結果から、デュラグルチド 0.75 mg 未満でも投与後 1 週間、血糖降下作用が持続していることが示唆され、デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与が可能であることが裏付けられた（第 2.7.2.2.2.1.1.1 項）。さらに、国内外の臨床薬理試験（GBCL 及び GBCT 試験）でも、初回投与後から空腹時及び食後グルコース濃度の低下が認められ、投与後 1 週間、効果の持続が示唆された（第 2.7.2.3.2.1 項）。薬物動態プロファイルと同様に、週 1 回投与に適切な薬力学プロファイルが示された。

さらに、日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施した第 III 相試験（GBDP 試験）では、7 ポイント自己測定血糖値を用いて、定常状態におけるデュラグルチドの投与間隔の 1 週間を通して血糖コントロールの持続性を検討した。解析には、ベースライン、投与 26 週及び中止時 Visit の直前 2 週間の間、1 日以上間隔を開けて 2 回収集した 7 ポイント自己測定血糖値を用いた。各 7 ポイント自己測定血糖値について、直前の投与からの日数（以下、日数）を算出し（翌日を 1 日後とした）、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びプラセボ投与群での、直前の投与から 7 日間の自己測定血糖値の平均を日数別に投与群ごとに推定した。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、プラセボ投与群に比べて朝食前の自己測定血糖値が低く（図 2.7.2.3-12）、この差は 7 日間にわたって持続した。同様の

傾向がその他のポイントの自己測定血糖値でも認められた。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群での投与 26 週時 (Last observation carried forward : LOCF) の直前の投与から 7 日間の 7 ポイント自己測定血糖値 (毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前) の平均値の推移を図 2.5.3.4-1 に示す。ベースラインと比較し、デュラグルチド 0.75 mg 投与群ではすべてのポイントで低下が認められた。直前の投与から 7 日間の 7 ポイント自己測定血糖値の推移が重なっているため、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。さらに、定常状態でデュラグルチドの t_{max} 付近 (2 日後) とトラフ付近で同様の血糖降下作用が得られ、血漿中デュラグルチド濃度の変動範囲で、一定の血糖降下作用が得られることが確認された。

以上の結果から、定常状態でのデュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与により投与間隔の 1 週間を通して血糖コントロールが持続していることが示され、デュラグルチドの週 1 回投与の妥当性が支持された。



Note: Mean SMBG values are shown.

Source: CSR GBDP, Figure GBDP.11.4., Table GBDP.14.27.

図 2.5.3.4-1. デュラグルチド 0.75 mg 投与群での投与 26 週時 (LOCF) の直前の投与から 7 日間の 7 ポイント自己測定血糖値の推移 (GBDP 試験)

2.5.3.4.3 投与部位

相対的バイオアベイラビリティ試験の結果から、腹部、上腕部及び大腿部に皮下投与可能であることが示された (GBCN 試験、第 2.7.1.2.2 項)。

2.5.3.4.4 投与日

投与予定日に投与しなかった場合の血漿中デュラグルチド濃度のシミュレーションの結果に基づき、以下のように投与することを推奨する。

- 次回投与までの期間が 3 日（72 時間）以上の場合、気づいた時点で直ちに投与する。その次の投与は通常の投与予定日に投与する。
- 次回投与までの期間が 3 日未満の場合、デュラグルチドの投与をせず、次回投与予定日に投与する。

いずれの場合も、次回以降の投与は、以前と同じ曜日に投与することとなる。

週 1 回投与の曜日を変更したい場合は、前回投与から少なくとも 3 日以上間隔を空ければ、必要に応じて曜日を変更することが可能である（第 2.7.2.3.6.1.4 項）

2.5.3.5 QT/QTc 間隔

外国人健康被験者を対象とした QT/QTc 評価試験である GBCC 試験で、デュラグルチド 4.0 及び 7.0 mg を投与した。その結果、ベースラインからの QTc 間隔の変化量のデュラグルチド投与時とプラセボ投与時の差（最小二乗平均値）の両側 90%信頼区間の上限は ICH ガイドライン E14 の基準である 10 msec 未満であり、デュラグルチド投与による QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。デュラグルチド 4.0 又は 7.0 mg もしくはプラセボ投与後に、QTc 間隔の絶対値が 480 msec を超えた被験者、又はベースラインからの QTc 間隔の延長が 30 msec を超えた被験者は認められなかった。血漿中デュラグルチド濃度とベースラインからの QTc 間隔の変化量の間、正の相関は認められなかった。

したがって、治療用量を超える用量であるデュラグルチド 4.0 及び 7.0 mg を投与したとき、QTc 間隔延長は認められなかった（第 2.7.2.2.2.6.1 項）

民族差に関するデータは限られているが、民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられていると記載されており（ICH ガイドライン E14）、韓国人でキニジン誘導性の QT 間隔延長の感受性が白人より低いと報告されている（Shin et al. 2007）。

GBCC 試験でのデュラグルチド 4.0 及び 7.0 mg 単回投与後の C_{max} （幾何平均値）は、GBDP 試験で日本人にデュラグルチド 0.75 mg 反復投与したときの定常状態の C_{max} と比べて、約 5~7 倍高かった。一方、デュラグルチドの曝露量を増加させると考えられる要因には、日本人での低い BMI や体重、腎機能障害、薬物相互作用などがあるが、これらの要因を有する被験者での曝露量の増加は、最大でも 1.5 倍に満たないと考えられる。GBCC 試験での曝露量は、前述した曝露量を増加させる要因を有する日本人被験者にデュラグルチド 0.75 mg を投与したときに推定される曝露量と比べた場合でも十分に高かった。

以上、薬剤性の QT/QTc 間隔延長の感受性に対する民族差が存在する可能性が低いこと、及び QT/QTc 評価試験（GBCC 試験）のデュラグルチド曝露量が、日本人にデュラグルチド 0.75 mg を投与したときの定常状態の曝露量に比べて高かったことから、日本人被験者での QT/QTc 間隔に対するデュラグルチドの影響は、外国人健康被験者を対象に実施した QT/QTc 評価試験から評価可能であり、GBCC 試験の結果は日本人に外挿可能と考えられた。

したがって、日本人においても、デュラグルチドによる QT/QTc 間隔の延長のリスクは低いと考えられる。

2.5.3.6 免疫原性

臨床薬理試験、第 II 相及び第 III 相試験でデュラグルチドを投与されたすべての被験者で、抗デュラグルチド抗体を測定した。本項では、臨床薬理試験の結果及び第 II 相及び第 III 相試験を併合した母集団薬物動態／薬力学解析の結果を示し、各試験の結果は、第 2.7.6 項に示す。

国内外の臨床薬理試験では、抗デュラグルチド抗体測定のための血液検体をデュラグルチド又はプラセボ初回投与前及び最終投与から 3 週間以上経過した後に採取した。多くの被験者で、抗デュラグルチド抗体は陰性であった。抗デュラグルチド抗体が陽性であった数例では、後観察期と同様にデュラグルチド投与前でも陽性であり、デュラグルチド投与との関連はないと考えられた（第 2.7.4.5.9.4.5.3.3 項）。臨床薬理試験では、治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（抗体価がベースラインから 4 倍以上に上昇した場合と定義した）が認められた被験者はなかった。他のタンパク質と同様に、デュラグルチドの臨床開発で使用した測定法は、抗原を投与されることがない被験者でも抗デュラグルチド抗体を検出することがあり、これは自然に発現した抗デュラグルチド抗体や血清中の非特異的な夾雑物の影響による可能性が考えられる [米国食品医薬品局 (FDA) 2009]。

国内第 II 相試験 (GBCZ 試験) では、デュラグルチド投与後の抗デュラグルチド抗体発現はなかった。国内第 III 相試験 (GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験) で、デュラグルチド投与後の抗デュラグルチド抗体発現が認められた被験者の割合は、1.4%であった。

母集団解析で用いたすべての国内外の第 II 相試験 (GBCZ 試験含む) 及び外国第 III 相試験 (GBCF、GBDA 及び GBDC 試験) のデータを用いて、デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg 投与例のうち、抗デュラグルチド抗体の陽性例を検討した。治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（抗体価がベースラインから 4 倍以上に上昇）を評価した安全性解析と異なり、本解析では抗体価が陽性であった検体を抗体陽性とした。国内外の第 II 相試験及び外国第 III 相試験でのデュラグルチド濃度の全測定検体のうち、抗デュラグルチド抗体陽性例の検体は 4%未満と少なかった。さらに、外国第 III 相試験集団の抗デュラグルチド抗体の陽性例及び陰性例の定常状態の血漿中デュラグルチド濃度を視覚的に比較した結果、抗デュラグルチド抗体陽性例と抗デュラグルチド抗体陰性例でデュラグルチド濃度は同程度であり、抗デュラグルチド抗体陽性例とデュラグルチド濃度に一定の傾向は認められなかった（第 2.7.2.4.1.2 項）。したがって、更なる薬物動態／薬力学解析は実施しなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

日本人 2 型糖尿病患者を対象に有効性を評価した国内第 II 相試験（GBCZ 試験）及び第 III 相試験 3 試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）を評価資料とした。2014 年 1 月までに完了していた外国第 II 相試験 3 試験（GBCJ、GBCK 及び GBDN 試験）、外国第 II/III 相試験 1 試験（GBCF 試験）及び第 III 相試験 4 試験（GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）を参考資料とした。評価資料の国内第 II 相及び第 III 相試験の一覧並びに参考資料の外国第 III 相試験の一覧を表 2.5.4.1-1 及び表 2.5.4.1-2 に示す。

本項では国内臨床試験の結果を要約した。外国臨床試験の試験デザイン及び結果は、第 2.7.3.2 項及び第 2.7.6 項に示した。

表 2.5.4.1-1. 国内第 II 相及び第 III 相試験の一覧（評価資料）

試験名	相	背景治療	プラセボ 対照期間	実薬対照 (用量)	投与期間 (主要評価時点)
GBCZ	II	食事・運動療法	12 週間	NA	12 週間
GBDP	III	食事・運動療法	26 週間	リラグルチド ^a (0.9 mg 1 日 1 回)	52 週間 (投与 26 週時)
GBDY	III	SU 及び/又は ビグアナイド	NA	インスリン グラルギン ^b	26 週間
GBDQ	III	SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又は グリニド	NA	NA	52 週間

α -GI： α -グルコシダーゼ阻害薬、NA = not applicable、SU：スルホニル尿素薬、TZD：チアゾリジン誘導薬

a リラグルチドを 1 週目は 0.3 mg、2 週目は 0.6 mg、残りの期間は 0.9 mg を 1 日 1 回皮下投与した。

b インスリン グラルギンは目標とする空腹時血糖値に合わせて用量を調整し、1 日 1 回皮下投与した。

表 2.5.4.1-2. 外国第 III 相試験の一覧（参考資料）

試験名	背景治療	プラセボ 対照期間	実薬対照 (用量)	投与期間 (主要評価時点)
GBDC	食事・運動療法	NA	Met (1000 mg 1 日 2 回 忍容性がない被験者は 1500 mg/day)	52 週間 (投与 26 週時)
GBCF	Met	26 週間	シタグリプチン (100 mg 1 日 1 回)	104 週間 (投与 52 週時)
GBDA	Met 及び TZD	26 週間	エキセナチド (10 µg 1 日 2 回)	52 週間 (投与 26 週時)
GBDB	Met 及び SU	NA	インスリン グラルギン ^a	78 週間 (投与 52 週時)
GBDD	インスリン リスプロ 及び Met	NA	インスリン グラルギン ^a	52 週間 (投与 26 週時)

Met：メトホルミン、NA = not applicable、SU：スルホニル尿素薬、TZD：チアゾリジン誘導薬

a インスリン グラルギンは目標とする空腹時血糖値に合わせて用量を調整し、1 日 1 回皮下投与した。

上記の臨床試験での有効性の主要評価項目は HbA1c 値のベースラインからの変化量とした。HbA1c 値は過去 1～2 ヶ月間の平均血糖値を反映しており、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日、薬食審査発 0709 第 1 号）で推奨されている有効性の評価項目である。

国内臨床試験の投与期間に関しても、上記ガイドラインに準じて、第 II 相試験は 12 週間、第 III 相試験は 26 又は 52 週間とした

2.5.4.1 試験デザイン

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、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。

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。本試験では、実薬

対照群は非盲検（52 週間）、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びプラセボ投与群は二重盲検（26 週間）であった。プラセボを投与されていた被験者は、投与 26 週時以降、投与 52 週時までデュラグルチド 0.75 mg に切り替えて投与された。

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。

GBDP 及び GBDY 試験では、日本で実施される血糖降下薬（注射剤）の非劣性試験で一般的に使用されている非劣性マージン 0.4%を設定した。

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 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。

2.5.4.2 盲検化

プラセボ対照を設定した GBCZ 及び GBDP 試験では、プラセボに対して二重盲検を行った。試験の盲検性を保つため、治験依頼者に所属する最小限の担当者のみが、試験終了時点までに被験者への割付表と割付投与群を知り得ることができると規定した。割付投与群は被験者及び治験責任医師又は治験分担医師に対して、試験終了時までの盲検化を規定した。

実薬対照を設定した GBDP 及び GBDY 試験では、リラグルチド及びインスリン グラルギンに対して非盲検で実施した。GBDP 試験をリラグルチドに対して二重盲検で行うには、デュラグルチドとリラグルチドの投与回数異なるなどの理由から、ダブルダミーデザインを用いる必要があったが、リラグルチドのプラセボ製剤を入手できなかったため、非盲検で実施した。GBDY 試験では、インスリン グラルギン投与群で被験者ごとの用量調整が必要であったため、非盲検で実施した。

2.5.4.3 解析方法

GBCZ、GBDP 及び GBDY 試験では、主要評価項目はベースラインから投与 12 週時又は 26 週時までの HbA1c 値の変化量であった。有効性の主解析は、最大の解析対象集団（Full analysis set : FAS）を対象とし、繰り返し測定に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements : MMRM）を用いて解析を行った。GBCZ 試験では、投与 12 週時での用量反応を評価し、GBDP 及び GBDY 試験では、投与 26 週時での最小二乗平均値の投与群間の差の 95%信頼区間を用いて主要目的を評価した。また、感度分析の目的で、最終観測時点でのベースラインからの変化量に関して、FAS を対象と

した、共分散分析 (analysis of covariance : ANCOVA) による解析も行った。さらに、治験実施計画書に適合した対象集団 (Per protocol 集団 : PP 集団) を対象に主解析と同様の MMRM を用いた解析も行った。PP 集団は、GBCZ 試験では FAS のうち 12 週間の試験期間を完了し、治験実施計画書から重大な逸脱のないすべての被験者とした。GBDP 試験 (26 週間) 及び GBDY 試験では、FAS のうち 26 週間の試験期間を完了し、治験薬の投薬遵守割合が 75%以上であり、かつ治験実施計画書から重大な逸脱のないすべての被験者とした。GBDP 試験 (52 週間) では、52 週時までの HbA1c 値の変化量について、FAS を対象とし、MMRM を用いて解析を行った。投与 52 週時でのデュラグルチドとリラグルチドとの間の最小二乗平均値、投与群間の差及び差の 95%信頼区間を算出した。

GBDQ 試験では、投与群ごとに HbA1c 値の実測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を投与 52 週時までの各 Visit に関して算出した。

2.5.4.4 被験者の内訳

単独療法の GBCZ 試験では、145 例が各投与群に割り付けられ、プラセボ投与群 91.9% (34/37 例)、デュラグルチド 0.25 mg 投与群 97.2% (35/36 例)、デュラグルチド 0.5 mg 投与群 97.3% (36/37 例)、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 94.3% (33/35 例) の被験者が試験を完了した。最も多かった中止理由は、プラセボ投与群では被験者の判断 5.4% (2/37 例)、デュラグルチド投与群では有害事象 2.8% (3/108 例) であった。

単独療法の GBDP 試験では、492 例が各投与群に割り付けられ、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 96.4% (271/281 例)、プラセボ投与群 90.0% (63/70 例)、リラグルチド投与群 90.8% (128/141 例) の被験者が 26 週間の主要評価期間を完了した。26 週間の主要評価期間で最も多かった中止理由は、いずれの投与群でも被験者の判断であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 2.1% (6/281 例)、プラセボ投与群で 7.1% (5/70 例)、リラグルチド投与群で 7.8% (11/141 例) であった。プラセボ投与群の被験者は、継続投与期間にデュラグルチド 0.75 mg を投与された (以下、プラセボ/デュラグルチド 0.75 mg 投与群)。デュラグルチド 0.75 mg 投与群、プラセボ/デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグルチド投与群のそれぞれ 93.6% (263/281 例)、84.3% (59/70 例) 及び 87.9% (124/141 例) の被験者が 52 週間の試験を完了した。52 週間の試験期間中で最も多かった中止理由は、被験者の判断であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 3.6% (10/281 例)、プラセボ/デュラグルチド 0.75 mg 投与群 8.6% (6/70 例)、リラグルチド投与群 8.5% (12/141 例) であった。なお、投与 26 週間の中間解析時に報告した試験中止理由に関して、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 2 例の中止理由が治験担当医師の判断で変更となった。2 例中 1 例は有害事象 (注射部位発疹) から被験者の判断による中止に、残りの 1 例は治験担当医師の判断から有害事象 (結腸癌) による中止に変更となった。

SU 及び/又はビッグアナイドとの併用療法の GBDY 試験では、361 例が各投与群に割り付けられ、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 95.6% (173/181 例)、インスリン グラルギン投与群 98.3% (177/180 例) の被験者が試験を完了した。最も多かった中止理由は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では有害事象 1.7% (3/181 例) であり、インスリン グラルギ

ン投与群では有害事象、被験者の判断及び治験担当医師の判断がいずれも 0.6% (1/180 例) であった。

経口血糖降下薬 (SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド) 単剤との併用療法の GBDQ 試験では、全体で 394 例に治験薬が投与され、366 例 (92.9%) の被験者が試験を完了した [SU 併用群 92.4% (121/131 例)、ビグアナイド併用群 96.7% (59/61 例)、 α -GI 併用群 87.7% (57/65 例)、TZD 併用群 95.5% (63/66 例) 又はグリニド併用群 93.0% (66/71 例)]。全体で最も多かった中止理由は、有害事象 4.8% [19/394 例、SU 併用群 6.1% (8/131 例)、ビグアナイド併用群 1.6% (1/61 例)、 α -GI 併用群 9.2% (6/65 例)、TZD 併用群 3.0% (2/66 例)、グリニド併用群 2.8% (2/71 例)] であり、次いで、治験実施計画書からの逸脱 1.0% [4/394 例、SU 併用群 1.5% (2/131 例)、 α -GI 併用群 1.5% (1/65 例)、グリニド併用群 1.4% (1/71 例)] であった。

2.5.4.5 人口統計学的特性

GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験で、男性の割合はそれぞれ 73.8%、81.3%、71.5%及び 75.1%であり、全体の年齢 (平均値) は 52.17、57.44、56.83 及び 57.35 歳であった (表 2.7.3.3-4)。GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験で、糖尿病罹病期間 (平均値) はそれぞれ 4.62、6.57、8.84 及び 7.69 年、HbA1c 値 (平均値) は、8.00%、8.14%、8.02%及び 8.51%、BMI (平均値) は、26.98、25.54、25.97 及び 25.92 kg/m²、65 歳以上の被験者の割合は、5.5%、24.6%、25.5%及び 25.6%、75 歳以上の被験者の割合は、0、2.5%、3.0%及び 4.1%であった (表 2.7.3.3-4 及び表 2.7.3.3-5)。国内臨床試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性及び疾患特性は、一般的な日本人 2 型糖尿病患者の特性と大きな差は認められなかった。

また、無作為化を行った GBCZ、GBDP 及び GBDY 試験では、GBDP 試験で臥位収縮期血圧及び拡張期血圧、GBDY 試験で臥位拡張期血圧及び臥位脈拍数に投与群間で統計学的有意差が認められたが、その他のベースラインの人口統計学的及び他の疾患特性に、各試験の投与群間で統計学的有意差は認められず、各投与群間に大きな違いはなかった。

2.5.4.6 有効性の結果の要約

GBCZ、GBDP (26 週間)、GBDP (52 週間)、GBDY 及び GBDQ 試験の有効性の結果の要約を表 2.5.4.6-1、表 2.5.4.6-2、表 A 2.5.4.6-1、表 2.5.4.6-3 及び表 2.5.4.6-4 に示す。

表 2.5.4.6-1. 投与 12 週時での有効性の結果の要約 (FAS) (GBCZ 試験)

Treatment	N	HbA1c (%)			Patients at HbA1c Target (%) ^a				Fasting Blood Glucose (mg/dL)		Body Weight (kg)	
		mean baseline (SD)	LS mean Δ (SE) ^b	vs Placebo p-value ^b	<7.0%	vs Placebo p-value ^c	<6.5%	vs Placebo p-value ^c	LS mean Δ (SE) ^b	vs Placebo p-value ^b	LS mean Δ (SE) ^b	vs Placebo p-value ^b
Dula 0.75 mg	35	7.98 (0.61)	-1.35 (0.09)	<0.001	77.1	<0.001	34.3	<0.001	-37.48 (4.81)	<0.001	-0.58 (0.32)	0.556
Dula 0.5 mg	37	7.98 (0.66)	-1.15 (0.08)	<0.001	59.5	<0.001	24.3	0.014	-28.55 (4.62)	0.003	-0.40 (0.31)	0.311
Dula 0.25 mg	36	8.05 (0.66)	-0.90 (0.09)	<0.001	47.2	<0.001	8.3	0.358	-29.21 (4.67)	0.003	0.41 (0.31)	0.005
Placebo	37	7.96 (0.65)	-0.18 (0.09)	-	10.8	-	2.7	-	-9.00 (4.75)	-	-0.84 (0.31)	-
Dose Response	-	p<0.001 ^b			p<0.001 ^d		p<0.001 ^d		p<0.001 ^b		p=0.987 ^b	

Abbreviations: Δ = change from baseline; Dula = Dulaglutide; HbA1c = hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; LS mean = least-squares mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients in FAS; SD = standard deviation; SE = standard error.

^a percentages of patients achieving HbA1c targets at Week 12 (LOCF)

^b LS means, p-values from pairwise comparison and dose response of LS means are from REML based MMRM model.

^c p-value from Fisher's exact test.

^d p-value from Cochran-Armitage trend test.

(GBCZ CSR Amendment Table GBCZ.11.6.; Table GBCZ.11.10.; Table GBCZ.11.12.; Table GBCZ.11.13.; Table GBCZ.11.16.)

表 2.5.4.6-2. 投与 26 週時での有効性の結果の要約 (FAS) (GBDP 試験 : 26 週間)

Treatment	N	HbA1c (%)			Patients at HbA1c Target (%) ^a				Fasting Blood Glucose(mg/dL)		Body Weight (kg)	
		mean baseline (SD)	LS mean Δ (SE) ^b	vs Dula p-value ^b	<7.0%	vs Dula p-value ^c	\leq 6.5%	vs Dula p-value ^c	LS mean Δ (SE) ^b	vs Dula p-value ^b	LS mean Δ (SE) ^b	vs Dula p-value ^b
Dula 0.75 mg	280	8.15 (0.77)	-1.43 (0.05)	-	71.4	-	50.0	-	-39.18 (1.60)	-	-0.02 (0.14)	-
Lira 0.9 mg	137	8.08 (0.88)	-1.33 (0.07)	0.248	69.1	0.608	49.3	0.844	-39.75 (2.27)	0.835	-0.36 (0.20)	0.168
Placebo	70	8.18 (0.81)	0.14 (0.10)	<0.001	5.9	<0.001	1.5	<0.001	1.03 (3.30)	<0.001	-0.63 (0.29)	0.057

Abbreviations: Δ = change from baseline; Dula = Dulaglutide; HbA1c = hemoglobin A1c; Lira = Liraglutide; LOCF = last observation carried forward; LS mean = least-squares mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients in FAS; SD = standard deviation; SE = standard error.

^a percentages of patients achieving HbA1c targets at Week 26 (LOCF).

^b LS means and p-values from pairwise comparison of LS means are from REML based MMRM model.

^c pairwise comparison p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel test.

(GBDP CSR Table GBDP.11.5.; Table GBDP.11.6.; Table GBDP.11.7.; Table GBDP.11.9.)

表 A 2.5.4.6-1. 投与 52 週時での有効性の結果の要約 (FAS) (GBDP 試験 : 52 週間)

Treatment	N	HbA1c (%)			Patients at HbA1c Target (%) ^a				Fasting Blood Glucose(mg/dL)		Body Weight (kg)	
		mean baseline (SD)	LS mean Δ (SE) ^b	vs Dula p-value ^b	<7.0%	vs Dula p-value ^c	\leq 6.5%	vs Dula p-value ^c	LS mean Δ (SE) ^b	vs Dula p-value ^b	LS mean Δ (SE) ^b	vs Dula p-value ^b
Dula 0.75 mg	280	8.15 (0.77)	-1.39 (0.06)	-	67.9	-	49.3	-	-38.93 (1.72)	-	-0.17 (0.18)	-
Lira 0.9 mg	137	8.08 (0.88)	-1.19 (0.08)	0.040	60.3	0.112	41.2	0.103	-37.15 (2.47)	0.553	-0.13 (0.26)	0.911
Pla/Dula	70	8.18 (0.81)	-1.55 (0.12)	-	70.6	-	52.9	-	-40.93 (3.62)	-	-1.03 (0.37)	-

Abbreviations: Δ = change from baseline; Dula = Dulaglutide; HbA1c = hemoglobin A1c; Lira = Liraglutide; LOCF = last observation carried forward; LS mean = least-squares mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients in FAS; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); SD = standard deviation; SE = standard error.

^a percentages of patients achieving HbA1c targets at Week 52 (LOCF).

^b LS means and p-values from pairwise comparison of LS means are from REML based MMRM model.

^c pairwise comparison p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel test.

(GBDP Final CSR Table GBDP.11.5.; Table GBDP.11.6.; Table GBDP.11.7.; Table GBDP.11.9.)

表 2.5.4.6-3. 投与 26 週時での有効性の結果の要約 (FAS) (GBDY 試験)

Treatment	N	HbA1c (%)			Patients at HbA1c Target (%) ^a				Fasting Blood Glucose (mg/dL)		Body Weight (kg)	
		mean baseline (SD)	LS mean Δ (SE) ^b	vs Insulin Glargine p-value ^b	<7.0%	vs Insulin Glargine p-value ^c	$\leq 6.5\%$	vs Insulin Glargine p-value ^c	LS mean Δ (SE) ^b	vs Insulin Glargine p-value ^b	LS mean Δ (SE) ^b	vs Insulin Glargine p-value ^b
Dula 0.75 mg	181	8.06 (0.82)	-1.44 (0.05)	<0.001	71.3	<0.001	51.1	<0.001	-34.3 (1.9)	0.183	-0.48 (0.17)	<0.001
Insulin Glargine	180	7.99 (0.87)	-0.90 (0.05)	-	45.8	-	24.0	-	-37.8 (1.9)	-	0.94 (0.17)	-

Abbreviations: Δ = change from baseline; Dula = Dulaglutide; HbA1c = hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; LS mean = least-squares mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients in FAS; SD = standard deviation; SE = standard error.

^a percentages of patients achieving HbA1c targets at Week 26 (LOCF).

^b LS means and p-values from pairwise comparison of LS means are from REML based MMRM model

^c p-values from pairwise comparison at Week 26 from repeated logistic regression model (GEE model).
(GBDY CSR Table GBDY.11.5.; Table GBDY.11.6.; Table GBDY.11.7.; Table GBDY.11.9.)

表 2.5.4.6-4. 投与 26 及び 52 週時 (LOCF) での有効性の結果の要約 (FAS) (GBDQ 試験)

Treatment	N	HbA1c (%)		Patients at HbA1c Target (%) ^a		Fasting Blood Glucose (mg/dL)	Body Weight (kg)
		mean baseline (SD)	mean Δ (SE)	<7.0%	\leq 6.5%	mean Δ (SE)	mean Δ (SE)
26 weeks (LOCF)							
Dulaglutide 0.75 mg + SU	131	8.87 (1.10)	-1.93 (0.09)	61.8	35.1	-46.8 (4.2)	0.02 (0.22)
Dulaglutide 0.75 mg + Biguanide	61	8.22 (0.91)	-1.58 (0.11)	73.8	54.1	-37.9 (4.0)	-0.74 (0.39)
Dulaglutide 0.75 mg + α -GI	65	8.10 (0.95)	-1.67 (0.10)	81.5	72.3	-46.8 (4.7)	-1.22 (0.33)
Dulaglutide 0.75 mg + TZD	66	8.35 (1.20)	-1.71 (0.13)	72.7	60.6	-42.1 (4.5)	0.78 (0.30)
Dulaglutide 0.75 mg + Glinide	71	8.59 (1.16)	-1.80 (0.12)	69.0	53.5	-42.7 (3.9)	0.19 (0.25)
52 weeks (LOCF)							
Dulaglutide 0.75 mg + SU	131	8.87 (1.10)	-1.67 (0.09)	48.9	31.3	-43.2 (3.8)	0.10 (0.24)
Dulaglutide 0.75 mg + Biguanide	61	8.22 (0.91)	-1.57 (0.11)	73.8	57.4	-36.0 (4.2)	-0.87 (0.40)
Dulaglutide 0.75 mg + α -GI	65	8.10 (0.95)	-1.65 (0.11)	83.1	70.8	-47.0 (4.7)	-1.24 (0.42)
Dulaglutide 0.75 mg + TZD	66	8.35 (1.20)	-1.69 (0.13)	77.3	57.6	-39.6 (5.0)	1.02 (0.35)
Dulaglutide 0.75 mg + Glinide	71	8.59 (1.16)	-1.65 (0.13)	62.0	47.9	-45.8 (4.0)	0.04 (0.26)

Abbreviations: α -GI = alpha-glucosidase inhibitor; Δ = change from baseline; HbA1c = hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; N = number of patients in FAS; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

^a percentages of patients achieving HbA1c targets at Week 26 and 52 (LOCF).
(GBDQ CSR Table GBDQ.11.5.; Table GBDQ.11.6.; Table GBDQ.11.7.; Table GBDQ.11.9.)

2.5.4.6.1 HbA1c 値

単独療法の用量反応性を評価した GBCZ 試験では、2 型糖尿病の罹病期間が比較的短い日本人 2 型糖尿病患者が組み入れられ [糖尿病罹病期間 (平均値) が 4.62 年、ベースラインの HbA1c 値 (平均値) が 8.00%]、スクリーニング時には 27.6%の被験者が経口血糖降下薬を 1 剤使用していた。経口血糖降下薬を使用していた被験者は、8 週間 (TZD の場合のみ 12 週間) の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 $p < 0.001$)。

副次的評価項目である投与 12 週時 (LOCF) に HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%未満に到達した被験者の割合はプラセボ投与群 (10.8%及び 2.7%) と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群 (77.1%及び 34.3%) で統計学的に有意に高かった (いずれも $p < 0.001$)。

単独療法の GBDP 試験では、2 型糖尿病の罹病期間が比較的短い日本人 2 型糖尿病患者 [糖尿病罹病期間 (平均値) が 6.57 年、ベースラインの HbA1c 値 (平均値) が 8.14%] が組み入れられ、スクリーニング時には 33.7%の被験者が経口血糖降下薬を 1 剤使用していた。経口血糖降下薬を使用していた被験者は、8 週間の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 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 \pm 標準誤差) は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で $-1.43\% \pm 0.05\%$ 、プラセボ投与群で $0.14\% \pm 0.10\%$ 、リラグルチド投与群で $-1.33\% \pm 0.07\%$ 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。

感度分析として実施した、FAS での ANCOVA を用いた解析及び PP 集団での MMRM を用いた解析の結果は、主解析の結果と同様であった。

副次的評価項目である投与 26 週時 (LOCF) に HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合は、プラセボ投与群 (5.9%及び 1.5%) と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群 (71.4%及び 50.0%) で統計学的に有意に高かった (いずれも $p < 0.001$)。一方、リラグルチド投与群 (69.1%及び 49.3%) とデュラグルチド 0.75 mg 投与群 (71.4%及び 50.0%) 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 \pm 標準誤差) は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で $-1.39\% \pm 0.06\%$ 、プラセボ/デュラグルチド

0.75 mg 投与群で $-1.55\% \pm 0.12\%$ 、リラグルチド投与群で $-1.19\% \pm 0.08\%$ 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 HbA1c 値の変化量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 ($p=0.040$)。

投与 52 週時 (LOCF) に HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合に、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 (67.9%及び 49.3%) とリラグルチド投与群 (60.3%及び 41.2%) の間に統計学的有意差は認められなかった。

SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験では、2 型糖尿病の罹病期間が比較的長い日本人 2 型糖尿病患者 [糖尿病罹病期間 (平均値) は 8.84 年、ベースラインの HbA1c 値 (平均値) は 8.02%] が組み入れられた。

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 \pm 標準誤差) は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で $-1.44 \pm 0.05\%$ 、インスリン グラルギン投与群で $-0.90 \pm 0.05\%$ 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 ($p<0.001$)。

感度分析として実施した、FAS での ANCOVA を用いた解析及び PP 集団での MMRM を用いた解析の結果は、主解析の結果と同様であった。

副次的評価項目である投与 26 週時 (LOCF) に HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合はインスリン グラルギン投与群 (45.8%及び 24.0%) と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群 (71.3%及び 51.1%) で統計学的に有意に高かった (いずれも $p<0.001$)。

経口血糖降下薬 (SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド) 単剤との併用療法の GBDQ 試験では、2 型糖尿病の罹病期間が比較的長い日本人 2 型糖尿病患者 [糖尿病罹病期間 (平均値) は 7.69 年、ベースラインの HbA1c 値 (平均値) は 8.51%] が組み入れられた。

本試験の主要目的はデュラグルチドの安全性の評価であったが、副次的目的としてデュラグルチドの有効性も評価した。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 \pm 標準誤差) は、投与 26 週時 (LOCF) では $-1.93\% \pm 0.09\%$ (SU 併用群) から $-1.58\% \pm 0.11\%$ (ビグアナイド併用群) の範囲、投与 52 週時 (LOCF) では $-1.69\% \pm 0.13\%$ (TZD 併用群) から $-1.57\% \pm 0.11\%$ (ビグアナイド併用群) の範囲であった。

HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、投与 26 週時 (LOCF) では 61.8% (SU 併用群) から 81.5% (α -GI 併用群)、投与 52 週時 (LOCF) では 48.9% (SU 併用群) から 83.1% (α -GI 併用群) であった。また、HbA1c 値が 6.5%以下に到達した被験者の割合は、投与 26 週時 (LOCF) では 35.1% (SU 併用群) から 72.3% (α -GI 併用

群)、投与 52 週時 (LOCF) では 31.3% (SU 併用群) から 70.8% (α -GI 併用群) であった。

以上、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、投与 26 週時に各投与群で 61.8% ~81.5%の被験者が HbA1c 値 7.0%未満に到達した (GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験)。さらに、デュラグルチド 0.75 mg 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のいずれでも投与 52 週時まで持続した (GBDP 及び GBDQ 試験)。デュラグルチド 0.75 mg は、2 型糖尿病患者の血糖コントロールを改善し、臨床的ベネフィットを示した。

2.5.4.6.2 空腹時血糖値

単独療法の用量反応性を評価した GBCZ 試験で、投与 12 週時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量に、統計学的に有意な用量反応性が認められた ($p<0.001$)。さらに、投与 2、4、8 及び 12 週時での空腹時血糖値のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値 \pm 標準誤差) は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びプラセボ投与群でそれぞれ投与 2 週時に -31.00 ± 3.41 mg/dL 及び 1.74 ± 3.32 mg/dL、投与 4 週時に -39.23 ± 3.20 mg/dL 及び -6.30 ± 3.13 mg/dL、投与 8 週時に -39.73 ± 3.91 mg/dL 及び -8.29 ± 3.86 mg/dL、投与 12 週時に -37.48 ± 4.81 mg/dL 及び -9.00 ± 4.75 mg/dL であり、投与 2 週目以降のいずれの観察時点でもプラセボ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大きかった (いずれも $p<0.001$)。

単独療法の GBDP 試験で、投与 26 週時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値 \pm 標準誤差) は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で -39.18 ± 1.60 mg/dL、プラセボ投与群で 1.03 ± 3.30 mg/dL、リラグルチド投与群で -39.75 ± 2.27 mg/dL であり、プラセボ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大きかった ($p<0.001$) が、リラグルチド投与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。投与 52 週時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で -38.93 ± 1.72 mg/dL、プラセボ/デュラグルチド 0.75 mg 投与群で -40.93 ± 3.62 mg/dL、リラグルチド投与群で -37.15 ± 2.47 mg/dL 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。

SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験で、投与 26 週時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値 \pm 標準誤差) は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で -34.3 ± 1.9 mg/dL、インスリン グラルギン投与群で -37.8 ± 1.9 mg/dL であり、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間に統計学的有意差は認められなかった。

経口血糖降下薬 (SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド) 単剤との併用療法の GBDQ 試験で、いずれの併用群でもベースラインからの統計学的に有意な空腹時血糖値の低下が、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空腹時血糖値の変化量（平均値±標準誤差）は、投与 26 週時（LOCF）では -46.8 ± 4.7 mg/dL（ α -GI 併用群）及び -46.8 ± 4.2 mg/dL（SU 併用群）から -37.9 ± 4.0 mg/dL（ビグアナイド併用群）の範囲、投与 52 週時（LOCF）では -47.0 ± 4.7 mg/dL（ α -GI 併用群）から -36.0 ± 4.2 mg/dL（ビグアナイド併用群）の範囲であった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg による空腹時血糖値の低下は、投与開始 2~4 週間後から認められた（GBCZ 試験）。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、空腹時血糖値が低下した（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）。さらに、デュラグルチド 0.75 mg の空腹時血糖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のいずれでも 52 週間持続することが示された（GBDP 及び GBDQ 試験）。

2.5.4.6.3 自己測定血糖値（Self-monitored blood glucose : SMBG）

GBCZ、GBDP 及び GBDQ 試験では、自己血糖測定は、7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前）で行った。GBDY 試験では、上記の 7 ポイントに加えて、翌朝の朝食前でも測定した。

単独療法の用量反応性を評価した GBCZ 試験で、投与 12 週時の 7 ポイントの自己測定血糖値の平均値のベースラインからの変化量に、統計学的に有意な用量反応性が認められた（p<0.001）。

単独療法の GBDP 試験で、投与 26 及び 52 週時の 7 ポイントの全ポイント、7 ポイントの平均値、毎食前後の変動幅（食後 2 時間値-食前値）及び日内変動（測定日内での最大値-最小値）を比較した。GBDP 試験でのベースライン及び投与 26 週時（LOCF）並びにベースライン及び投与 52 週時（LOCF）の自己測定血糖値の推移をそれぞれ図 2.5.4.6-1 及び図 A 2.5.4.6-1 に示す。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 及び 52 週時（LOCF）の自己測定血糖値は、検討した全項目でベースラインから低下し、1 日を通して血糖降下作用が認められた。ベースラインから投与 26 週時までの変化量は、夕食前後の変動幅を除くすべての項目で、プラセボ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大きく（いずれも p<0.05）、夕食前後の変動幅を含むすべての項目で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群と同程度であった。ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量は、7 ポイントの平均値、食後 2 時間値の平均値、夕食前値、夕食後 2 時間値で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大きく（いずれも p<0.05）、リラグルチド投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群でより低下した。さらに、日内変動の変化量も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大きく（p=0.009）、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、日内変動がより小さくなることが示された。その他の項目にはデュラグルチド 0.75 mg 投与群と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 投与群では、投与 26 週時（LOCF）及び投与 52 週時（LOCF）に 1 日を通して血糖降下作

用が認められたのに対し、リラグルチド投与群では、夕食前後でデュラグルチド 0.75 mg 投与群との間に統計学的有意差が認められた（いずれも $p<0.05$ ）。

SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験で、投与 26 週時の 8 ポイントの全ポイント、7 ポイントの平均値（翌日の朝食前を除く）、毎食前後の変動幅及び日内変動を比較した。GBDY 試験でのベースライン及び投与 26 週時（LOCF）の自己測定血糖値の推移を図 2.5.4.6-2 に示す。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時（LOCF）の自己測定血糖値は、検討した全項目でベースラインから低下した。インスリン グラルギン投与群では、これらの項目のうち、毎食前後の変動幅を除くすべての項目の値がベースラインから低下した。ベースラインからの投与 26 週時（LOCF）までの変化量は、朝食前及び翌日の朝食前のポイントで、デュラグルチド 0.75 mg 投与群と比べてインスリン グラルギン投与群で統計学的に有意に大きかったが（いずれも $p<0.05$ ）、その他の項目では、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大きかった（いずれも $p<0.05$ ）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、1 日を通して血糖降下作用が認められたのに対し、インスリン グラルギン投与群では、朝食前血糖値のベースラインからの変化量が最も大きく、投与後の時間の経過とともに血糖降下作用の減弱が認められた。

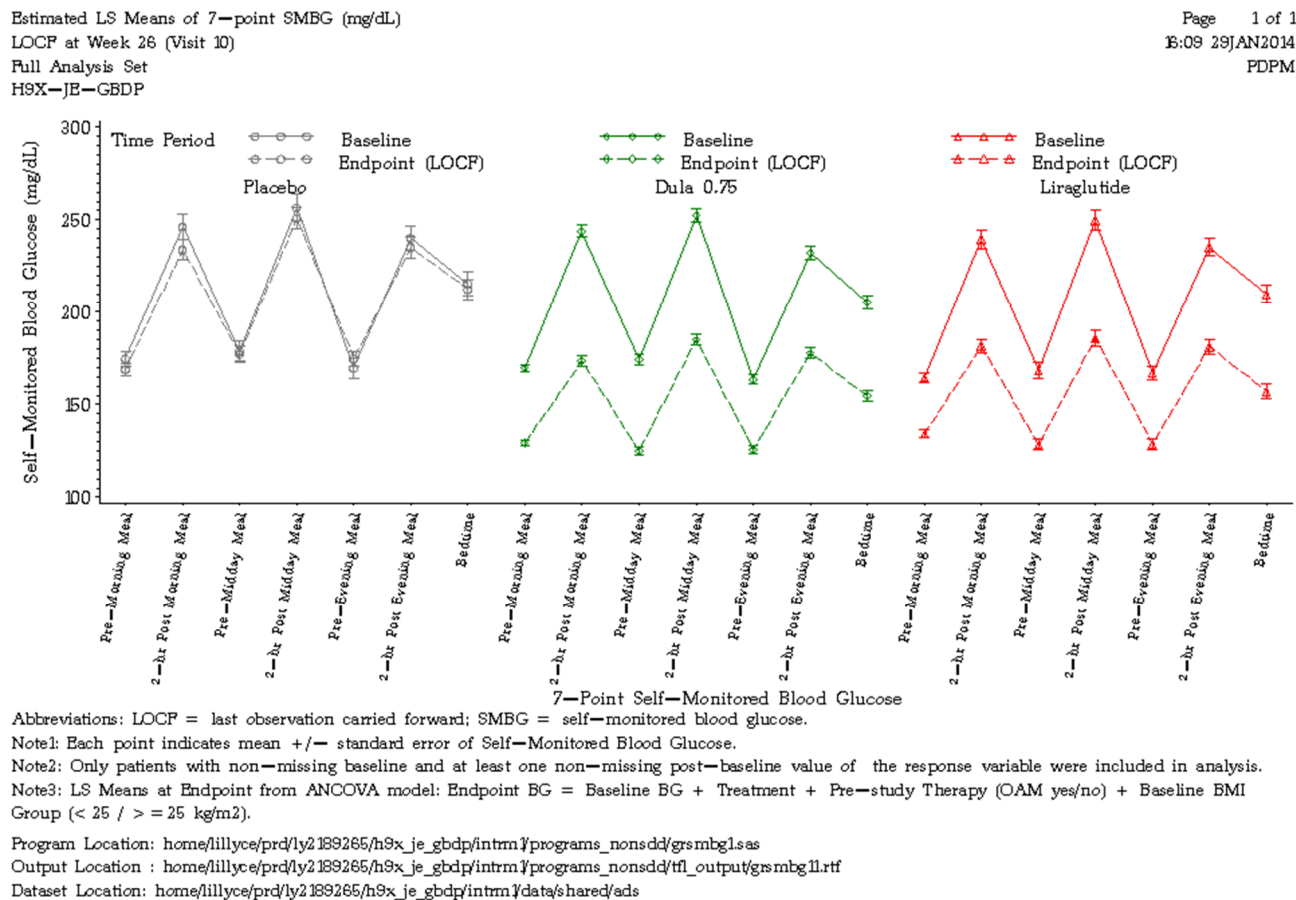
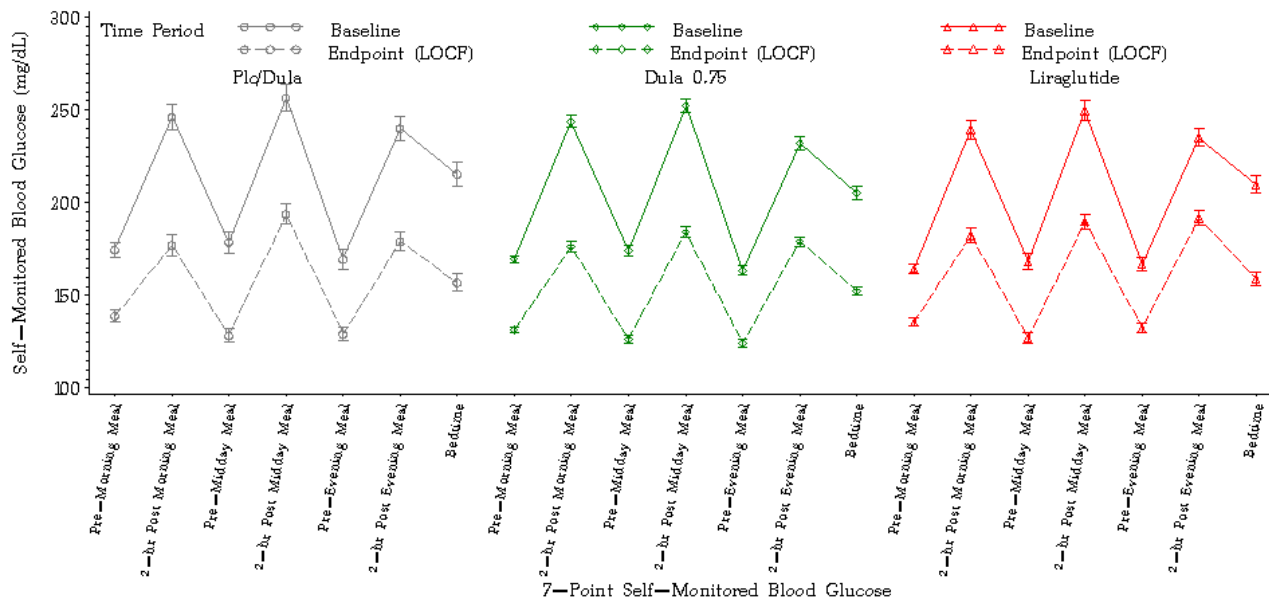


図 2.5.4.6-1. ベースライン及び投与 26 週時 (LOCF) の 7 ポイントの自己測定血糖値 (mg/dL) の推移 (最小二乗平均値) (FAS)
(GBDP 試験 : 26 週間)

(GBDP CSR Figure.GBDP.11.3.)

Estimated LS Means of 7-point SMBG (mg/dL)
LOCF at Week 52 (Visit 14)
Full Analysis Set
H9X-JE-GBDP

Page 1 of 1
11:32 07AUG2014
PDPM



Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); SMBG = self-monitored blood glucose.
Note1: Each point indicates mean +/- standard error of Self-Monitored Blood Glucose.
Note2: Only patients with non-missing baseline and at least one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note3: LS Means at Endpoint from ANCOVA model: Endpoint BG = Baseline BG + Treatment + Pre-study Therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group (< 25 / >= 25 kg/m²).

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/grsmbg1sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/grsmbg11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

図 A 2.5.4.6-1. ベースライン及び投与 52 週時 (LOCF) の 7 ポイントの自己測定血糖値 (mg/dL) の推移 (最小二乗平均値) (FAS)
(GBDP 試験 : 52 週間)

(GBDP Final CSR Figure.GBDP.11.3.)

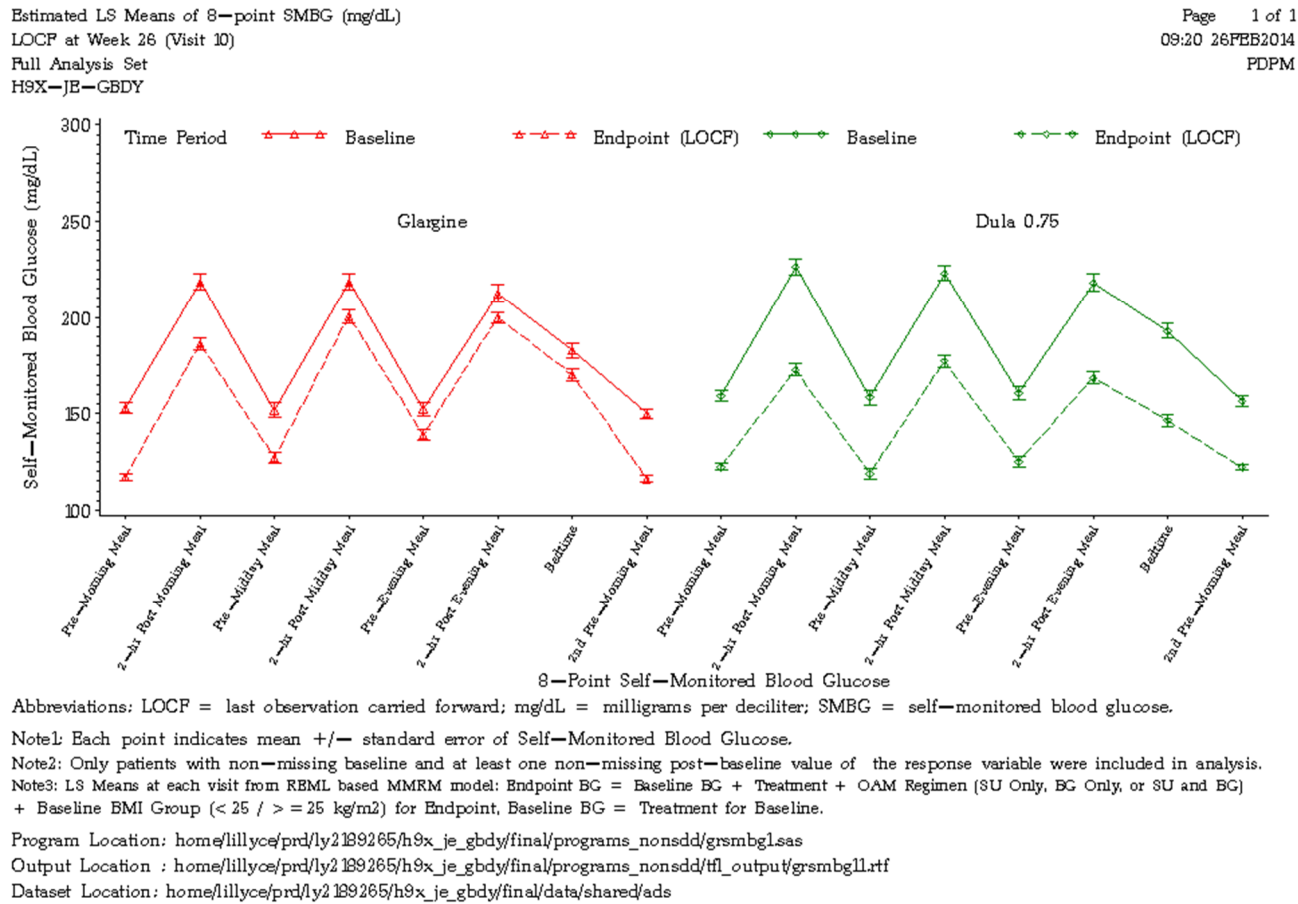


図 2.5.4.6-2. ベースライン及び投与 26 週時 (LOCF) の 8 ポイントの自己測定血糖値 (mg/dL) の推移 (最小二乗平均値) (FAS) (GBDY 試験)

(GBDY CSR Figure.GBDY.11.3.)

経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド）単剤との併用療法の GBDQ 試験で、いずれの併用群でも、7 ポイントの全ポイント、7 ポイントの平均値、毎食前後の変動幅（食後 2 時間値-食前値）の平均値及び日内変動（測定日内での最大値-最小値）の値が、投与 26 週時（LOCF）及び投与 52 週時（LOCF）にベースラインから統計学的に有意に低下した（いずれも $p<0.001$ ）。投与 26 週時（LOCF）と投与 52 週時（LOCF）でのベースラインからの変化量は、同程度であった。

以上、自己測定血糖値プロファイルから、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び併用療法のいずれでも、7 又は 8 ポイントの自己測定血糖値のベースラインからの低下が認められ、血糖降下作用は 1 日を通じて持続した（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）。さらに、デュラグルチド 0.75 mg 投与により、毎食前後の変動幅及び日内変動も小さくなった（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）。デュラグルチド 0.75 mg の血糖降下作用は、単独療法及び経口血糖降下薬単剤との併用療法のいずれでも 52 週間持続することが示された（GBDP 及び GBDQ 試験）。

2.5.4.6.4 HOMA2

2.5.4.6.4.1 β 細胞機能（HOMA2-%B）

単独療法の GBCZ 試験で、インスリン濃度を用いて算出した投与 12 週時の HOMA2-%B のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 \pm 標準誤差）は、プラセボ投与群で $6.94\% \pm 4.57\%$ 、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で $38.63\% \pm 4.68\%$ であり、プラセボ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大きかった（ $p<0.001$ ）。

単独療法の GBDP 試験で、インスリン濃度を用いて算出した投与 26 週時（LOCF）の HOMA2-%B のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 \pm 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で $28.42\% \pm 1.54\%$ 、プラセボ投与群で $0.08\% \pm 3.14\%$ 、リラグルチド投与群で $25.35\% \pm 2.23\%$ であり、プラセボ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大きかった（ $p<0.001$ ）が、リラグルチド投与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。C-ペプチド濃度を用いて算出した HOMA2-%B でも同様の結果であった。インスリン濃度を用いて算出した投与 52 週時（LOCF）の HOMA2-%B のベースラインからの変化量は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で $27.81\% \pm 1.39\%$ 、リラグルチド投与群で $25.89\% \pm 1.99\%$ 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。C-ペプチド濃度を用いて算出した HOMA2-%B でも同様の結果であった。

経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド）単剤との併用療法の GBDQ 試験で、インスリン濃度を用いて算出した各併用群での投与 26 週時（LOCF）の HOMA2-%B のベースラインからの変化量（平均値 \pm 標準誤差）は、 $26.93\% \pm 2.59\%$ （グリニド併用群）から $30.88\% \pm 3.25\%$ （ α -GI 併用群）の範囲であり、いずれの併用群でも統計学的に有意な上昇が認められた（いずれも $p<0.001$ ）。また、ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量（平均値 \pm 標準誤差）は、 $25.38\% \pm 2.53\%$ （TZD 併用群）から $33.51\% \pm 3.81\%$ （グリニド併用群）の範囲であり、いずれの併用群でも統計

学的に有意な上昇が認められた（いずれも $p < 0.001$ ）。C-ペプチド濃度を用いて算出した HOMA2-%B でも同様の結果であった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び経口血糖降下薬単剤との併用療法のいずれでも、投与 12 週又は 26 週時にベースラインに比べて HOMA2-%B が上昇し、 β 細胞機能が改善することが示唆された（GBCZ、GBDP 及び GBDQ 試験）。さらに、デュラグルチド 0.75 mg の β 細胞機能に対する効果は、単独療法及び経口血糖降下薬単剤との併用療法のいずれでも 52 週間持続することが示された（GBDP 及び GBDQ 試験）。

2.5.4.6.4.2 インスリン感受性（HOMA2-%S）

単独療法の GBCZ 試験で、インスリン濃度を用いて算出した投与 12 週時の HOMA2-%S のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 \pm 標準誤差）は、プラセボ投与群で $3.74\% \pm 6.38\%$ 、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で $-4.66\% \pm 6.56\%$ であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

単独療法の GBDP 試験で、インスリン濃度を用いて算出した投与 26 週時（LOCF）の HOMA2-%S のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 \pm 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で $-4.83\% \pm 2.34\%$ 、プラセボ投与群で $-2.97\% \pm 4.83\%$ 、リラグルチド投与群で $-4.82\% \pm 3.43\%$ であり、プラセボ投与群及びリラグルチド投与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。C-ペプチド濃度を用いて算出した HOMA2-%S でも同様の結果であった。インスリン濃度を用いて算出した投与 52 週時（LOCF）の HOMA2-%S のベースラインからの変化量は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で $-7.75\% \pm 2.34\%$ 、リラグルチド投与群で $-5.26\% \pm 3.38\%$ 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。C-ペプチド濃度を用いて算出した HOMA2-%S でも同様の結果であった。

経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド）単剤との併用療法の GBDQ 試験で、インスリン濃度を用いて算出した HOMA2-%S は、いずれの併用群でも、ベースラインから投与 26 週時（LOCF）及び投与 52 週時（LOCF）までに統計学的に有意な変化は認められなかった。C-ペプチド濃度を用いて算出した HOMA2-%S では、投与 52 週時（LOCF）に α -GI 投与群（ $6.86\% \pm 2.90\%$ ）のみでベースラインからの統計学的に有意な上昇が認められたが（ $p = 0.021$ ）、その他の評価時点及び投与群では、統計学的に有意なベースラインからの変化は認められなかった。

以上、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によって、インスリン感受性に対する臨床的意義のある影響は認められなかった。

2.5.4.6.5 体重

単独療法の GBCZ 試験で、投与 12 週時の体重のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 \pm 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で -0.58 ± 0.32 kg、プラセボ投与群で -0.84 ± 0.31 kg であり、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

単独療法の GBDP 試験で、投与 26 週時の体重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 -0.02 ± 0.14 kg、プラセボ投与群で -0.63 ± 0.29 kg、リラグルチド投与群で -0.36 ± 0.20 kg であり、リラグルチド投与群及びプラセボ投与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。投与 52 週時の体重のベースラインからの変化量は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で -0.17 ± 0.18 kg、プラセボ/デュラグルチド 0.75 mg 投与群で -1.03 ± 0.37 kg、リラグルチド投与群で -0.13 ± 0.26 kg 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間に統計学的有意差は認められなかった。

SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験で、投与 26 週時の体重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 -0.48 ± 0.17 kg、インスリン グラルギン投与群で 0.94 ± 0.17 kg であり、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間に統計学的有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群での併用薬別の体重のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、SU で 0.20 kg、ビグアナイドで -1.02 kg、SU 及びビグアナイド薬で -0.37 kg であった（第 2.7.3.3.2.2 項）。

経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド）単剤との併用療法の GBDQ 試験で、投与 52 週時（LOCF）の体重のベースラインからの変化量（平均値±標準誤差）は、SU 併用群で 0.10 ± 0.24 kg、ビグアナイド併用群で -0.87 ± 0.40 kg、 α -GI 併用群で -1.24 ± 0.42 kg、TZD 併用群で 1.02 ± 0.35 kg、グリニド併用群で 0.04 ± 0.26 kg であり、ビグアナイド併用群及び α -GI 併用群ではベースラインから統計学的に有意な体重減少（いずれも $p < 0.05$ ）、TZD 併用群ではベースラインからの統計学的に有意な体重増加が認められ（ $p = 0.005$ ）、SU 併用群及びグリニド併用群ではベースラインからの統計学的に有意な体重変化は認められなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法、SU 又はグリニドとの併用療法時には明らかな体重の変化はなく、ビグアナイド又は α -GI との併用療法時には体重は減少した。一方、TZD との併用療法時には体重が増加した。

2.5.4.6.6 効果の持続性

単独療法の GBDP 試験及び経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド）単剤との併用療法の GBDQ 試験で、投与 26 週時で認められた HbA1c 値の低下作用（ベースラインからの変化量及び HbA1c 値が目標値に到達した被験者の割合）は、投与 52 週時まで持続した（表 A 2.5.4.6-1 及び表 2.5.4.6-4）。デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び経口血糖降下薬単剤との併用療法のいずれでも、52 週までの効果の持続が示された。

2.5.4.6.7 有効性に影響する可能性のある因子

GBDP 及び GBDY 試験で、ベースラインから各試験の主要評価時点までの HbA1c 値及び体重の変化量に関して、部分集団解析を実施した。

GBDP 及び GBDY 試験では、HbA1c 値及び体重の変化量に関しては、患者背景（性別及び年齢）、その他の内因性要因（体重、BMI、2 型糖尿病の罹病期間、ベースラインでの HbA1c 値、腎機能）を因子とした。さらに、GBDP 試験では、ベースラインの空腹時 C-ペプチド及び HOMA2-%B も因子とした。外因性要因として、GBDP 試験では試験開始前の経口血糖降下薬使用の有無、GBDY 試験では併用薬を因子とした。投与群と層別因子の交互作用の検定では両側有意水準を 0.10 として評価した。

さらに、GBDP 及び GBDY 試験で治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現が認められた被験者が少なかったため、HbA1c 値の変化量に関して、抗デュラグルチド抗体の影響を個別に検討した。

2.5.4.6.7.1 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量

ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量に関して、GBDP 試験では、ベースラインでの HbA1c 値、試験開始前の経口血糖降下薬使用の有無による有意な影響が認められ、投与群とベースラインの HbA1c 値の交互作用、投与群とベースラインの HOMA2-%B 値の交互作用は統計学的に有意であった。GBDY 試験では、ベースラインでの HbA1c 値による有意な影響が認められたが、投与群との交互作用が統計学的に有意であった因子はなかった。GBDP 及び GBDY 試験では、デュラグルチド 0.75 mg 投与群での HbA1c 値は、ベースラインの HbA1c 値が 8.5%以下の被験者と比べて 8.5%を超える被験者で低下した。GBDP 試験では、デュラグルチド 0.75 mg 投与群での HbA1c 値は、試験開始前に経口血糖降下薬を使用していた被験者と比べて使用していなかった被験者で低下したが、部分集団間の変化量の差は小さかった。GBDP 試験では、デュラグルチド 0.75 mg 投与群での HbA1c 値は、ベースラインの HOMA2-%B 値が高い被験者に比べて低い被験者で低下したが、部分集団間の変化量の差は小さく、两部分集団で HbA1c 値の低下が認められた。したがって、試験開始前の経口血糖降下薬使用の有無及びベースラインの HOMA2-%B 値に関して、HbA1c 値のベースラインからの変化量との明確な関連は認められなかった。

さらに、その他の因子でも HbA1c 値のベースラインからの変化量との明確な関連は認められなかった。また、GBDP 及び GBDY 試験では、治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現が認められた被験者は少なく、抗デュラグルチド抗体発現と HbA1c 値のベースラインからの変化量との関連を明確にすることができなかったが、抗デュラグルチド抗体が発現した被験者で HbA1c 値の変化量がベースラインより悪化した被験者はいなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与により、ベースラインの HbA1c 値が 8.5%を超える患者でより HbA1c 値が減少する可能性が示された。しかしながら、その他の因子と HbA1c 値のベースラインからの変化量の明確な関連は認められなかった。

2.5.4.6.7.2 ベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量

ベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量に関して、GBDP 試験では、有意な影響が認められた因子はなかったが、投与群とベースラインの体重の交互作用、投与群

とベースラインの HbA1c 値の交互作用は統計学的に有意であった。GBDY 試験では、性別、ベースラインの HbA1c 値、併用薬による有意な影響が認められ、投与群とベースラインの腎機能の交互作用は統計学的に有意であった。GBDP 及び GBDY 試験では、デュラグルチド 0.75 mg 投与群での体重は、男性と比べて女性で減少する傾向が認められた。また、ベースラインの HbA1c 値が 8.5%を超える被験者と比べて 8.5%以下の被験者で減少した。GBDY 試験では、デュラグルチド 0.75 mg 投与群での体重は、SU 併用時に比べ、ビッグアナイド併用時で減少した。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与により、女性、ビッグアナイド併用、ベースラインの HbA1c 値が 8.5%以下の患者でより体重が減少する可能性が示された。しかしながら、デュラグルチド 0.75 mg 投与による体重のベースラインからの変化量は小さく、その他の因子と体重のベースラインからの変化量の明確な関連は認められなかった。

2.5.4.6.8 QOL

糖尿病治療の効果は、血糖値や合併症の程度などの生化学的あるいは生理学的結果のみで評価できるものではなく、患者の治療満足度や精神的な充実度を含む心理学的な結果による評価も重要である。実際に、患者の治療満足度が低く、治療の結果として QOL が低下すると、治療に対するモチベーション及びアドヒアランスが低下するため、たとえ有効な治療が施されたとしても、患者の理解が不足し、治療効果は得られない。一方、患者が治療に満足すれば、アドヒアランスが上昇し、身体的及び精神的に良い健康状態が維持される。そのため、血糖コントロールだけでなく、患者の QOL を多角的に評価することは重要である (Ishii 2012)。

GBDP 及び GBDY 試験では、探索的目的として質問票を用いて患者の QOL を評価した。質問票は GBDP 試験では Perceptions About Medications-Diabetes 21 Questionnaire 日本語版 (PAM-D21-J)、Injectable Diabetes Medication Questionnaire 日本語版 (IDMQ-J) 及び European Quality of Life-5 Dimensions (EQ-5D) を、GBDY 試験では PAM-D21-J、IDMQ-J 及び Adult Low Blood Sugar Survey (ALBSS) を用いた。PAM-D21-J、IDMQ-J 並びに EQ-5D の日本人集団に基づく指標/効用スコア及び視覚アナログ尺度 (Visual Analogue Scale : VAS) ではスコアが高いほど好ましい状態を示し、ALBSS 及び EQ-5D の各 5 項目ではスコアが低いほど好ましい状態を示す。

2.5.4.6.8.1 PAM-D21-J

単独療法の GBDP 試験で、投与 26 週時 (LOCF) の利便性/融通性 (Convenience/flexibility : CF) のスコア (平均値) は、リラグルチド投与群及びプラセボ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 (それぞれ $p=0.026$ 及び $p=0.040$)。知覚できる効果 (Perceived effectiveness : Peff) 及び感情に対する影響 (Emotional Effects : EE) のスコアはプラセボ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 (それぞれ $p<0.001$ 及び $p=0.029$) が、リラグルチド投与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。身体に対する影響 (Physical Effects : PE) のスコアは、リラグルチド投与群及び

プラセボ投与群とデュラグルチド 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。投与 52 週時 (LOCF) の EE のスコアは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高かった ($p=0.022$) が、CF、Peff 及び PE のスコアに、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で統計学的有意差は認められなかった。

SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験で、投与 26 週時 (LOCF) の CF、Peff 及び EE のスコア (最小二乗平均値) はインスリン 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 (CF : $p<0.001$ 、Peff : $p<0.001$ 及び EE : $p=0.017$)、PE のスコアでは投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

2.5.4.6.8.2 IDMQ-J

単独療法の GBDP 試験で、投与 26 週時 (LOCF) の満足度スコア (平均値) は、リラグルチド投与群及びプラセボ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 (それぞれ $p=0.012$ 及び $p<0.001$)。扱いやすさ、日常生活への影響及び血糖コントロールのスコアはプラセボ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 (いずれも $p<0.001$) が、リラグルチド投与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。投与 52 週時 (LOCF) の満足度スコア及び血糖コントロールスコアは、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高かった (それぞれ $p=0.002$ 及び $p=0.015$)。扱いやすさ及び日常生活への影響スコアには、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。

SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験で、投与 26 週時 (LOCF) の満足度及び血糖コントロールのスコア (最小二乗平均値) はインスリン 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 (いずれも $p<0.001$)、扱いやすさ及び日常生活への影響のスコアでは投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

2.5.4.6.8.3 ALBSS

SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験で、投与 26 週時 (LOCF) での ALBSS の総スコアは、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改善した ($p=0.015$)。行動に関する項目のスコアはインスリン 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な改善が認められたが ($p=0.030$)、不安に関する項目では投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

2.5.4.6.8.4 EQ-5D

単独療法の GBDP 試験で、投与 52 週時のベースラインからの変化量に関して、日本人集団に基づく指標/効用スコアにはデュラグルチド 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。日常活動スコアにはデュラグルチド 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が認められたが (p=0.035)、その他の 4 項目及び VAS には、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。

以上、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び併用療法のいずれでも、日本人 2 型糖尿病患者で対照群に比べて全般的に良好な QOL が示された。

2.5.4.7 用法・用量

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。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。さらに、GBDP 試験の 7 ポイント自己測定血糖値の解析から、定常状態でのデュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与により投与間隔の 1 週間を通して血糖コントロールが持続していることが示された (第 2.5.3.4.2 項)。

2. 用量

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした用量反応試験である GBCZ 試験で、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、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、かつ安全性の問題が認められなかった。したがって、以降の日本人 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) で 0.75 mg の用量を選択した。

GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験では、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与は、単独療法及び併用療法のいずれでも、日本人 2 型糖尿病患者で、強力な血糖降下作用を示した。さらに、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び経口血糖降下薬単剤との併用療法のいずれでも HbA1c 値の低下は、52 週間にわたり持続していた。また、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 2.7.3.4 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。

2.5.4.8 有効性の結論

日本人 2 型糖糖尿病患者を対象に 12~52 週間、デュラグルチド 0.75 mg 単独療法並びに 1 又は 2 剤の経口血糖降下薬を併用療法したときのデュラグルチド 0.75 mg の有効性を評価した (GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験)。これらの試験では、デュラグルチド 0.75 mg とプラセボ及び実薬 (リラグルチド及びインスリン グラルギン) を比較した。

HbA1c 値のベースラインからの変化量を指標として、GBCZ 試験では投与 12 週時までの統計学的に有意な用量反応性が認められた。また、GBDP 試験では、投与 26 週時にプラセボに対するデュラグルチド 0.75 mg 単独療法の優越性が示され、投与 26 週時にリラグルチドに対する非劣性も示された。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で、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、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。GBDY 試験では、投与 26 週時にインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg と経口血糖降下薬の併用療法の非劣性及び優越性が示された。また、GBDQ 試験では、いずれの併用群でも、デュラグルチド 0.75 mg と経口血糖降下薬の併用療法による HbA1c 値のベースラインからの改善は 52 週間持続した。さらに、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、投与 26 週時に HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は各投与群で 61.8%~81.5%であった（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）。

体重に関しては、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法、SU 又はグリニドとの併用療法時には明らかな体重の変化はなく、ビグアナイド又は α -GI との併用療法時には体重は減少した。一方、TZD との併用療法時には体重が増加した（GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）。

なお、これら国内第 II 相及び第 III 相試験で得られた有効性の結論は、外国第 III 相試験（第 2.7.3.2.2.2 項）と同様であった。

有効性の結果及び安全性の結果（第 2.5.5 項）から、2 型糖尿病患者に対するデュラグルチドの用法・用量（案）を以下の通りとした。

<用法・用量（案）>

通常、成人には、デュラグルチドとして、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。

2.5.5 安全性の概括評価

デュラグルチドの安全性は、死亡及びその他の重篤な有害事象を含む有害事象に加え、以下の注目すべき有害事象について評価した。また、その他、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図についても評価した。

- GLP-1 受容体作動薬で報告されている事象
胃腸障害、膵外分泌（膵炎及び膵酵素）、甲状腺関連、悪性腫瘍、心拍数及び PR 間隔への影響
- 糖尿病疾患で重要な安全性評価項目
腎機能、低血糖症及び心血管アウトカム
- 一般的な安全性評価項目
肝機能、免疫原性、過敏症及び注射部位反応

2.5.5.1 安全性データパッケージ

デュラグルチドの安全性は、主に国内第 II 相及び第 III 相試験 4 試験（GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）により評価した。また、外国第 II 相及び第 III 相試験 8 試験（GBCJ、GBCK、GBDN、GBCF、GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）及び国内外の臨床薬理試験 20 試験（GBCB、GBCL、GBCA、GBCN、GBCP、GBCQ、GBCR、GBCS、GBCH、GBCC、GBDR、GBDT、GBCD、GBDW、GBCO、GBDM、GBCI、GBCT、GBCM 及び GBDO 試験）に関しても評価に含めた。各試験の要約を表 2.7.4.1-1（評価資料）及び表 2.7.4.1-2（参考資料）に示す。

デュラグルチドの単独療法を評価した国内第 II 相試験（GBCZ 試験：12 週間）及び第 III 相試験（GBDP 試験：主要評価期間 26 週間、継続投与期間 26 週間の合計 52 週間）並びに他の経口血糖降下薬との併用療法を評価した国内第 III 相試験（GBDY 試験：26 週間、GBDQ 試験：52 週間）に関して、試験ごとに評価した。

外国臨床試験は、第 II 相試験 3 試験（GBCJ、GBCK 及び GBDN 試験）、第 II/III 相試験 1 試験（GBCF 試験）及び第 III 相試験 4 試験（GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）を併合解析で評価し、項目によっては試験ごとにも評価した。併合解析の対象集団は、2014 年 1 月までに完了した外国第 II 相及び第 III 相試験 8 試験及び国内第 II 相試験（GBCZ 試験）の合計 9 試験のうち、すべての第 II 相及び第 III 相試験を併合した集団、投与期間 26 週以上のプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験（投与 26 週時までのデータ）を併合した Analysis Set 1（AS1）、すべてのプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験を併合した Analysis Set 2（AS2）及び投与期間 26 週以上のすべての第 II 相及び第 III 相試験を併合した Analysis Set 3（AS3）を用いた。併合解析の対象集団の詳細は、第 2.7.4.1.1.3.2.1 項に示す。

臨床薬理試験は、国内臨床薬理試験 2 試験（日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験：GBCB 試験、5 週間反復投与試験：GBCL 試験）及び外国臨床薬理試験 18 試験（GBCA、GBCN、GBCP、GBCQ、GBCR、GBCS、GBCH、GBCC、GBDR、GBDT、GBCD、GBDW、GBCO、GBDM、GBCI、GBCT、GBCM 及び GBDO 試験）を併合解析

又は試験ごとに評価した。なお、GBCC 試験は、健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験で、主に心電図の評価に用いた。また、GBCT 試験（65 歳以上の高齢の 2 型糖尿病患者）、GBCO 試験（高血圧被験者）、GBCM 試験（腎機能障害被験者）及び GBDO 試験（肝機能障害被験者）は、特殊集団を対象に安全性を評価した。

2.5.5.2 曝露状況

デュラグルチドの国内臨床試験は、「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）」に準じてデザインした。

GBCZ 試験（単独療法の第 II 相試験）で、108 例の被験者にデュラグルチドが投与された（デュラグルチド 0.25 mg 投与群 36 例、0.5 mg 投与群 37 例、0.75 mg 投与群 35 例）。治験薬投与期間は 12 週間であり、デュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg 並びにプラセボ投与群での平均曝露期間は 73.81～77.53 日であった（第 2.7.4.1.2.1 項）。

GBDP 試験（単独療法の第 III 相試験）の主要評価期間（26 週間）に、280 例の被験者にデュラグルチド 0.75 mg が投与された。投与 26 週までのデュラグルチド 0.75 mg、プラセボ及びリラグチド投与群での平均曝露期間は 164.6～174.6 日であった。プラセボ投与群（164.6 日）と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群（174.2 日）で統計学的に有意に長かった（ $p=0.012$ ）。一方で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグチド投与群との間には統計学的有意差は認められなかった（第 2.7.4.1.2.1 項）。

また、主要評価期間にデュラグルチド 0.75 mg を投与された 280 例に加え、プラセボを投与された被験者のうち 62 例が継続投与期間でデュラグルチド 0.75 mg を投与された。投与 52 週までのデュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグチド投与群の平均曝露期間は、それぞれ 346.3 日及び 339.3 日であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグチド投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。プラセボ/デュラグルチド 0.75 mg 投与群の投与 52 週までの平均曝露期間は 321.0 日であり、このうち継続投与期間でのデュラグルチド 0.75 mg の平均曝露期間は 170.5 日であった（第 2.7.4.1.2.1 項）。

GBDY 試験（SU 及び/又はビッグアナイドとの併用療法の第 III 相試験）で、181 例の被験者にデュラグルチド 0.75 mg が投与された。治験薬投与期間は 26 週間であり、デュラグルチド 0.75 mg（週 1 回）及びインスリン グラルギン（1 日 1 回）投与群での平均曝露期間は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群（173.5 日）と比べてインスリン グラルギン投与群（180.0 日）で統計学的に有意に長かったが（ $p=0.006$ ）、この違いは主に両投与群の投与間隔の違いによるものと考えられる（第 2.7.4.1.2.1 項）。

GBDQ 試験（SU、ビッグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニドとの併用療法の第 III 相試験）で、394 例の被験者にデュラグルチド 0.75 mg が投与された [デュラグルチド 0.75 mg 及び SU 投与群（SU 併用群）、デュラグルチド 0.75 mg 及びビッグアナイド投与群（ビッグアナイド併用群）、デュラグルチド 0.75 mg 及び α -GI 投与群（ α -GI 併用群）、デュラグルチド 0.75 mg 及び TZD 投与群（TZD 併用群）、デュラグルチド 0.75 mg 及びグリニド投与群（グリニド併用群）で、それぞれ 131、61、65、66 及び 71 例]。治験薬投与期間は 52 週間であり、各併用群での平均曝露期間は 330.0～352.8 日であった（第 2.7.4.1.2.1 項）。

2014年1月までに完了した外国第II相及び第III相試験8試験（GBCF、GBCJ、GBCK、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD及びGBDN試験）に、国内第II相試験のGBCZ試験を加えた合計9試験で、合計4006例の被験者にデュラグルチド（0.1～3.0 mg）が投与された。3045例は24週間以上デュラグルチドが投与され、そのうち2279例は50週間以上投与を継続し、369例は約2年間デュラグルチドの投与を継続した（第2.7.4.1.2.2項）。

国内外の臨床薬理試験は、健康被験者、2型糖尿病患者、特殊集団被験者（腎機能障害被験者、肝機能障害被験者及び高血圧被験者）を対象に実施した。このうち、デュラグルチドを少なくとも1回投与された被験者は680例で、そのうち日本人2型糖尿病患者は46例であった（第2.7.4.5.9.2項）。

2.5.5.3 有害事象

2.5.5.3.1 比較的良好に見られる有害事象

デュラグルチド単独療法

日本人2型糖尿病患者を対象としたGBCZ試験（第II相試験）で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。

いずれかの投与群で5%以上の被験者に発現した有害事象は、鼻咽頭炎〔プラセボ投与群、デュラグルチド0.25、0.5及び0.75 mg投与群の順に（以下同様）、16.2%（6/37例）、8.3%（3/36例）、8.1%（3/37例）、8.6%（3/35例）〕、悪心〔0（0/37例）、0（0/36例）、16.2%（6/37例）、5.7%（2/35例）〕、下痢〔5.4%（2/37例）、2.8%（1/36例）、2.7%（1/37例）、2.9%（1/35例）〕、季節性アレルギー〔2.7%（1/37例）、5.6%（2/36例）、0（0/37例）、5.7%（2/35例）〕、頭痛〔2.7%（1/37例）、0（0/36例）、8.1%（3/37例）、0（0/35例）〕、便秘〔0（0/37例）、0（0/36例）、0（0/37例）、8.6%（3/35例）〕、上腹部痛〔0（0/37例）、0（0/36例）、5.4%（2/37例）、0（0/35例）〕、血中トリグリセリド増加〔0（0/37例）、5.6%（2/36例）、0（0/37例）、0（0/35例）〕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（ $p=0.025$ ）（第2.7.4.2.1.1.1項）。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした GBDP 試験（第 III 相試験）の 26 週間の主要評価期間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、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 投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高かった（ $p=0.023$ ）が、リラグルチド投与群と比べて統計学的有意差は認められなかった。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、鼻咽頭炎 [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の順に（以下同様）、13.2%（37/280 例）、5.7%（4/70 例）、11.7%（16/137 例）]、便秘 [6.8%（19/280 例）、4.3%（3/70 例）、5.8%（8/137 例）]、悪心 [5.4%（15/280 例）、1.4%（1/70 例）、8.0%（11/137 例）]、下痢 [5.7%（16/280 例）、1.4%（1/70 例）、3.6%（5/137 例）]、腹部膨満 [2.1%（6/280 例）、0（0/70 例）、5.1%（7/137 例）]、食欲減退 [0.7%（2/280 例）、0（0/70 例）、5.8%（8/137 例）] 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（第 2.7.4.2.1.1.1 項）。

また、52 週間の全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、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。

いずれかの投与群で 5%以上に発現した事象は、鼻咽頭炎 [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 投与群の順に（以下同様）、18.6%（52/280 例）、17.5%（24/137 例）、10.0%（7/70 例、うちデュラグルチド投与期間では 3 例）]、便秘 [7.9%（22/280 例）、8.0%（11/137 例）、5.7%（4/70 例、うちデュラグルチド投与期間では 1 例）]、下痢 [7.1%（20/280 例）、4.4%（6/137 例）、8.6%（6/70 例、うちデュラグルチド投与期間では 5 例）]、悪心 [6.1%（17/280 例）、8.0%（11/137 例）、2.9%（2/70 例、うちデュラグルチド投与期間では 1 例）]、腹部膨満 [4.3%（12/280 例）、5.1%（7/137 例）、0（0/70 例）]、食欲減退 [0.7%（2/280 例）、5.8%（8/137 例）、2.9（2/70 例、いずれもデュラグルチド投与期間に発現）]、感覚鈍麻 [0.7%（2/280 例）、0.7%（1/137 例）、7.1%（5/70 例、うちデュラグルチド投与期間では 2 例）] 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、投与 3 ヶ月までに多くの有害事象が発現し、投与 4 ヶ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 6 ヶ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）。

デュラグルチド併用療法

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした GBDY 試験（SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の第 III 相試験）で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（ $p<0.001$ ）。

いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象は、鼻咽頭炎 [デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びインスリン グラルギン投与群の順に（以下同様）、27.1%（49/181 例）、25.6%（46/180 例）]、下痢 [12.2%（22/181 例）、2.2%（4/180 例）]、便秘 [8.8%（16/181 例）、3.3%（6/180 例）]、悪心 [9.4%（17/181 例）、1.1%（2/180 例）]、嘔吐 [5.0%（9/181 例）、1.1%（2/180 例）]、リパーゼ増加 [5.0%（9/181 例）、0.6%（1/180 例）] 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 $p<0.05$ ）（第 2.7.4.2.1.1.1 項）。

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした GBDQ 試験（SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニドとの併用療法の第 III 相試験）で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 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（第 2.7.4.2.1.1.1 項）。

日本人 2 型糖尿病患者を対象としたデュラグルチド単独療法及び他の経口血糖降下薬との併用療法のいずれでも、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で多く認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、悪心、下痢及び便秘といった SOC の胃腸障害に分類される有害事象であった。また、最悪重症度で評価した有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、デュラグルチド 0.75 mg は、概して、安全で忍容性は良好であった。また、デュラグルチド 0.75 mg を 52 週間長期投与したときの安全性の懸念についても認められなかった（第 2.7.4.2.1.1.1 項）。

なお、外国第 II 相及び第 III 相試験（第 2.7.4.2.1.1.2 項）及び国内外の臨床薬理試験（第 2.7.4.5.9.4.5 項）での安全性プロファイルも、国内第 II 相及び第 III 相試験の結果と同様であった。

2.5.5.3.2 注目すべき有害事象

2.5.5.3.2.1 胃腸障害

胃腸障害は、GLP-1 受容体作動薬で最もよく見られる有害事象である。そのため、デュラグルチド投与時に発現頻度の高い胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢及び便秘）を評価した。

デュラグルチド単独療法

GBCZ 試験（第 II 相試験）では、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、悪心がそれぞれ 0（0/37 例）、0（0/36 例）、16.2%（6/37 例）及び 5.7%（2/35 例）、嘔吐がそれぞれ 0（0/37 例）、0（0/36 例）、2.7%（1/37 例）及び 0（0/35 例）、下痢がそれぞれ 5.4%（2/37 例）、2.8%（1/36 例）、2.7%（1/37 例）及び 2.9%（1/35 例）、便秘がそれぞれ 0（0/37 例）、0（0/36 例）、0（0/37 例）及び 8.6%（3/35 例）であった。デュラグルチド 0.5 mg 投与群の悪心の発現割合はプラセボ投与群に比べて統計学的に有意に高かった（ $p=0.025$ ）。重症度は、多くの有害事象が軽度であり、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はなかった（第 2.7.4.2.1.2.1.1 項）。

GBDP 試験（第 III 相試験）の 26 週間の主要評価期間では、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、悪心がそれぞれ 5.4%（15/280 例）、1.4%（1/70 例）及び 8.0%（11/137 例）、嘔吐がそれぞれ 1.8%（5/280 例）、0（0/70 例）及び 0.7%（1/137 例）、下痢がそれぞれ 5.7%（16/280 例）、1.4%（1/70 例）及び 3.6%（5/137 例）、便秘がそれぞれ 6.8%（19/280 例）、4.3%（3/70 例）及び 5.8%（8/137 例）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の間で統計学的に有意な群間差は認められなかった。これらの有害事象の重症度は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の便秘 1 例が高度であったことを除き、いずれも軽度又は中等度であった。また、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はなかったが、治験薬投与中止に至った有害事象として、便秘及び悪心がリラグルチド投与群の各 1 例で認められた。

悪心の発現割合は、投与初期にプラセボ投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグルチド投与群で高く、その後の発現割合は低下した。嘔吐及び下痢の発現割合は 26 週間を通して低く、便秘の発現割合は 26 週間を通してプラセボ投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグルチド投与群で高かった（第 2.7.4.2.1.2.1.1 項）。

また、52 週間の全投与期間では、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、悪心がそれぞれ 6.1% (17/280 例)、8.0% (11/137 例) 及び 2.9% (2/70 例) [うちデュラグルチド投与期間のみは 1.6% (1/62 例)]、嘔吐がそれぞれ 1.8% (5/280 例)、0.7% (1/137 例) 及び 0 (0/70 例)、下痢がそれぞれ 7.1% (20/280 例)、4.4% (6/137 例) 及び 8.6% (6/70 例) [うちデュラグルチド投与期間のみは 8.1% (5/62 例)]、便秘がそれぞれ 7.9% (22/280 例)、8.0% (11/137 例) 及び 5.7% (4/70 例) [うちデュラグルチド投与期間のみは 1.6% (1/62 例)] 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間で統計学的に有意な群間差は認められなかった。重症度は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の便秘 1 例が高度であったことを除き、いずれも軽度又は中等度であった。また、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はなかったが、治験薬投与中止に至った有害事象として、便秘及び悪心がリラグルチド投与群で各 1 例認められた。

悪心の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群で同程度であり、多くが投与初期に認められ、その後、発現割合は低下し、投与 52 週時まで大きな変化はなかった。嘔吐及び下痢の発現割合は、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 52 週間を通して低く、便秘の発現割合は 52 週間を通してデュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群で大きな違いはなかった（第 2.7.4.2.1.2.1.1 項）。

デュラグルチド併用療法

GBDY 試験 (SU 及び/又はビッグアナイドとの併用療法の第 III 相試験) では、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、悪心がそれぞれ 9.4% (17/181 例) 及び 1.1% (2/180 例)、嘔吐がそれぞれ 5.0% (9/181 例) 及び 1.1% (2/180 例)、下痢がそれぞれ 12.2% (22/181 例) 及び 2.2% (4/180 例)、便秘がそれぞれ 8.8% (16/181 例) 及び 3.3% (6/180 例) であった。悪心、下痢及び便秘の発現割合は、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 (いずれも $p < 0.05$)。重症度は、いずれも軽度であった。重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はなかったが、治験薬投与中止に至った有害事象として嘔吐がデュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例に認められた。

デュラグルチド投与群で認められた悪心、嘔吐、下痢及び便秘は、治験薬投与期間を通して発現割合に顕著な変動は認められなかった (第 2.7.4.2.1.2.1.1 項)。

GBDQ 試験 (SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニドとの併用療法の第 III 相試験) では、SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 及びグリニド併用群の順に、悪心が 13.0% (17/131 例)、3.3% (2/61 例)、6.2% (4/65 例)、7.6% (5/66 例)、4.2% (3/71 例)、嘔吐が 6.1% (8/131 例)、1.6% (1/61 例)、4.6% (3/65 例)、4.5% (3/66 例)、1.4% (1/71 例)、下痢が 9.9% (13/131 例)、14.8% (9/61 例)、4.6% (3/65 例)、7.6% (5/66 例)、9.9% (7/71 例)、便秘が 15.3% (20/131 例)、4.9% (3/61 例)、12.3% (8/65 例)、4.5% (3/66 例)、7.0% (5/71 例) に認められた。理由は不明であるが、悪心、嘔吐及び便秘の発現割合が、他の併用群と比べて SU 併用群で高かった。認められた有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、また、重篤と判断された有害事象はなかった。試験中止に至った有害事象として、悪心が SU 併用群 1 例及び α -GI 併用群 2 例、嘔吐が α -GI 併用群 1 例、便秘がビグアナイド併用群 1 例に認められたが、胃腸障害により試験中止に至った被験者はわずかであった。

悪心は、治験薬投与開始後の数週間以内に一過性に発現しており、その後の発現割合は減少した。嘔吐の発現割合は、治験薬投与期間を通して低かった。また、下痢及び便秘の発現割合は、治験薬投与期間を通して顕著な変動は認められなかった。概して、悪心、嘔吐、下痢及び便秘の発現割合は低かった (第 2.7.4.2.1.2.1.1 項)。

臨床薬理試験で、デュラグルチド投与により多く認められた有害事象は、悪心、嘔吐、食欲減退及び食欲不振並びに下痢といった胃腸障害であった。胃腸障害は、健康被験者又は 2 型糖尿病患者を対象とした単回投与試験及び反復投与試験のいずれの試験でも認められた。また、胃腸障害の重症度の多くは軽度から中等度であった。日本で実施した GBCB 及び GBCL 試験で最も多く発現した有害事象は、胃腸障害であった (第 2.7.4.5.9.4.5.3.1 項)。

2.5.5.3.2.2 膵外分泌の安全性

2 型糖尿病患者では、一般集団と比べて急性膵炎の発現リスクが高いことが報告されている (Keech et al. 2005、Noel et al. 2009、Girman et al. 2010、Urushihara et al. 2012)。GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害薬を投与された患者での急性膵炎の発現が、主に市販後の自発報告やレトロスペクティブな研究で報告されている (Ahmad and Swann 2008、Dore et al. 2009、Monami et al. 2014、バイエッタ添付文書 2014、ビデュリオン添付文書 2014、リキスミア添付文書 2014、ジャヌビア添付文書 2014、オングリザ添付文書 2014、Egan et al. 2014)。これらの所見は、GLP-1 受容体を介した作用によるものと示唆されるが、ヒトではその関連性に関して未だ結論がでない。

国内第 II 相及び III 相試験では、GBDQ 試験のデュラグルチド 0.75 mg と SU の併用群の 2 例のみが外部判定委員会により膵炎と判定された (第 2.7.4.2.1.2.2.1.1 項)。国内臨床薬理試験でも、膵炎の有害事象は認められなかった (第 2.7.4.5.9.4.5.3.2 項)。

外国第 II 相及び III 相試験では、19 例 (デュラグルチド投与群 12 例、プラセボ又は実薬対照群 7 例) は、治験担当医師により膵炎と診断された。また、9 例 [デュラグルチド投与群 5 例 (急性 2 例、慢性 2 例、不明 1 例) 1.416 件/1000 人・年、プラセボ投与群

1 例（急性）3.523 件／1000 人・年、シタグリプチン投与群 3 例（急性 3 例）4.707 件／1000 人・年] は、外部判定委員会によって膵炎と判定された（第 2.7.4.2.1.2.2.1.2 項）。外国臨床薬理試験では、外部判定委員会により 2 例が軽度又は中等度の急性膵炎と判定された（第 2.7.4.5.9.4.5.3.2 項）。

国内第 II 相及び第 III 相臨床試験では、デュラグルチド投与後にリパーゼ値及び総アミラーゼ値の増加が認められたが、関連する徴候又は症状は認められなかった（第 2.7.4.2.1.2.2.2.1 項）。また、外国第 II 相及び第 III 相試験でも同様に、リパーゼ値及び総アミラーゼ値の増加が認められたが、これら膵酵素の増加は急性膵炎を予測するものではなかった（第 2.7.4.2.1.2.2.2.2 項）。

以上の結果は、他の GLP-1 受容体作動薬の結果（NIDDK-NCI 2013）と同様であり、デュラグルチド投与による膵炎発現の明らかなリスク増加は示唆されなかった。

2.5.5.3.2.3 甲状腺関連の安全性

ラット長期がん原性試験では、他の GLP-1 受容体作動薬と同様に、雌雄のラットで甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍の発現頻度の増加が認められた。しかし、デュラグルチドをサルに 9 ヶ月及びトランスジェニックマウスに 6 ヶ月間投与した試験では、ラットで認められた甲状腺 C 細胞の過形成及び腫瘍の増加は認められなかった。これらの増殖性変化には種差があり、ヒトでのリスクが増加する根拠は得られていない。

国内第 II 相及び第 III 相試験で、甲状腺 C 細胞に特異的な血清中カルシトニン測定で評価した結果、カルシトニン値（平均値）の増加は認められなかった。また、カルシトニン値が 20 pg/mL を超えた被験者もいなかった（第 2.7.4.2.1.2.3.1.1 項）。

外国第 II 相及び第 III 相試験では、カルシトニン値（平均値）の変化量は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群で同程度であった。また、カルシトニン値がスクリーニングとベースラインの値の平均値の 50%以上に上昇し、かつ治験薬投与後の最大値が 20 pg/mL 以上となった被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg、1.5 mg 及び 1.5 mg を超える投与群並びに対照薬（プラセボ及び実薬）投与群で同程度であった（第 2.7.4.2.1.2.3.1.2 項）。

以上、国内外の第 II 相及び第 III 相試験では、デュラグルチド投与により、甲状腺乳頭癌、甲状腺 C 細胞過形成又は甲状腺髄様癌などの甲状腺腫瘍の発現リスクが増加することを示すデータは認められなかった。

2.5.5.3.2.4 低血糖症

2.5.5.3.2.4.1 国内臨床試験

デュラグルチド単独療法

GBCZ 試験（第 II 相試験）では、血糖値が 70 mg/dL 以下の無症候性低血糖症が 3 例 5 件（デュラグルチド 0.5 mg 投与群 1 例 3 件、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 2 例 2 件）に認められたが、重症低血糖症及び夜間低血糖症は認められなかった。低血糖症の発現

割合は、プラセボ投与群とデュ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（第 2.7.4.2.1.2.4.1 項）。

GBDP 試験（第 III 相試験）では、主要評価期間である投与 26 週時までの低血糖症の発現割合は、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チド投与群で、それぞれ 2.1% (6/280 例)、1.4% (1/70 例) 及び 1.5% (2/137 例) と低く、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群及びデュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグチド投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。夜間低血糖症は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.7% (2/280 例) に発現したのみであり、プラセボ投与群及びリラグチド投与群には発現しなかった。いずれの投与群でも重症低血糖症は発現しなかった（第 2.7.4.2.1.2.4.1 項）。

また、全投与期間である投与 52 週時までの低血糖症の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群、リラグ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 2.9% (8/280 例)、2.9% (4/137 例) 及び 2.9% (2/70 例) と低く、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグ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。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグチド投与群共に、投与 26 週時以降に低血糖症の発現割合が上昇することはなかった。さらに、プラセボ/デュラグルチド 0.75 mg 投与群でも、投与 26 週時以降のデュラグルチド 0.75 mg 投与期間中の低血糖症は少なく、これまでに得られた結果と同様であった（第 2.7.4.2.1.2.4.1 項）。

デュラグルチド併用療法

GBDY 試験（SU 及び/又はビッグアナイドとの併用療法の第 III 相試験）では、投与 26 週時までの低血糖症の発現割合は、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 26.0% (47/181 例) 及び 47.8% (86/180 例) であった。また、夜間低血糖症を発現した被験者の割合は、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 8.8% (16/181 例) 及び 26.7% (48/180 例) であり、低血糖症及び夜間低血糖症共に、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は低かった（いずれも $p < 0.001$ ）。重症低血糖症はいずれの投与群でも認められなかった。併用薬の種類にかかわらず、低血糖症の発現率は、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 投与群で低かった。また、いずれの投与群でもビッグアナイド併用時と比べて、SU 併用時で低血糖症の発現率が高かった（第 2.7.4.2.1.2.4.1 項）。

GBDQ 試験（SU、ビッグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニドとの併用療法の第 III 相試験）では、投与 52 週時までの低血糖症の発現割合は、SU、ビッグアナイド、 α -GI、TZD 及びグリニド併用群で、それぞれ 33.6% (44/131 例)、3.3% (2/61 例)、6.2% (4/65 例)、6.1% (4/66 例) 及び 9.9% (7/71 例) であった。夜間低血糖症の発現割合は、SU

併用群 6.9% (9/131 例) 及びグリニド併用群 1.4% (1/71 例) のみであった。重症低血糖症はいずれの併用群でも認められなかった (第 2.7.4.2.1.2.4.1 項)。

以上、デュラグルチドの単独療法時ではリラグルチド投与時と同様に低血糖症の発現割合は低く、SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法時では、インスリン グラルギン投与群と比べて、統計学的に有意に低血糖症の発現割合は低かった。SU との併用療法時では、他の経口血糖降下薬 (ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド) 単剤との併用療法時と比べて低血糖症の発現割合は高かった。いずれの試験でも重症低血糖症は発現しなかった。

2.5.5.3.2.4.2 外国臨床試験

外国第 II/III 相試験 (GBCF 試験) 及び第 III 相試験 (GBDA 試験) で、いずれの試験でも低血糖症の発現割合及び発現率は、プラセボ投与群と比べてすべてのデュラグルチド投与群で高かったが、その発現割合及び発現率は低かった。両試験とも、26 週間の治験薬投与期に重症低血糖症は認められなかった (第 2.7.4.2.1.2.4.2 項)。

2.5.5.3.2.5 免疫原性、過敏症及び注射部位反応

2.5.5.3.2.5.1 免疫原性

国内第 II 相及び第 III 相試験で、デュラグルチド 0.75 mg 投与後に抗デュラグルチド抗体発現が認められた被験者の割合は、GBCZ 試験 (単独療法の第 II 相試験) では 0、GBDP 試験 (単独療法の第 III 相試験) では 52 週間の全投与期間で 1.1% (3/279 例、いずれも主要評価期間に発現)、GBDY 試験 (SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の第 III 相試験) では 0.6% (1/181 例)、GBDQ 試験 (SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニドとの併用療法の第 III 相試験) では 2.3% (9/394 例) と低かった (第 2.7.4.2.1.2.5.1.1 項)。外国第 II 相及び第 III 相試験でも、治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現が認められた被験者の割合は 0~3.7%と低かった (第 2.7.4.2.1.2.5.2.1 項)。

2.5.5.3.2.5.2 過敏症

国内第 II 相及び第 III 相試験のうち、GBCZ 試験 (単独療法の第 II 相試験) 及び GBDY 試験 (SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の第 III 相試験) では、デュラグルチド 0.75 mg 投与群に過敏症の可能性のある有害事象は認められなかった。GBDP 試験 (単独療法の第 III 相試験) では、52 週間の全投与期間で、過敏症の可能性のある有害事象として、デュラグルチド 0.75 mg 投与群に中等度の眼瞼浮腫 1 例 (0.4%) 及び軽度の蕁麻疹 1 例 (0.4%) が認められた。また、GBDQ 試験 (SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニドとの併用療法の第 III 相試験) では、過敏症の可能性のある有害事象が全体で 6 例 (1.5%) に認められ、その内訳は、蕁麻疹が 5 例 (SU 併用群 1 例、ビグアナイド併用群 1 例、 α -GI 併用群 2 例、TZD 併用群 1 例)、顔面腫脹が 1 例 (ビグアナイド併用群) であった。いずれの有害事象も重症度は軽度であった。国内第 II 相及び第 III 相試験での過敏症の可能性のある有害事象の発現割合は低かった (第 2.7.4.2.1.2.5.1.2

項)。外国第 II 相及び第 III 相試験でも過敏症の可能性のある有害事象の発現割合は低く、デュラグルチド投与群 (0.3%) とプラセボ投与群 (0.7%) で同程度であった (第 2.7.4.2.1.2.5.2.2 項)。

2.5.5.3.2.5.3 注射部位反応

国内第 II 相及び第 III 相試験で、注射部位反応に関連する有害事象は、GBDP 試験 (単独療法の第 III 相試験) の 26 週間の主要評価期間で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 6 例 (2.1%)、リラグルチド投与群 6 例 (4.4%)、52 週間の全投与期間で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 13 例 (4.6%)、リラグルチド投与群 7 例 (5.1%)、GBDY 試験 (SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の第 III 相試験) で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 3 例 (1.7%)、インスリン グラルギン投与群 1 例 (0.6%)、GBDQ 試験 (SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニドとの併用療法の第 III 相試験) で、全体で 19 例 (4.8%) に認められ、発現割合は低かった。なお、GBCZ 試験 (単独療法の第 II 相試験) では、注射部位反応に関連する有害事象は認められなかった (第 2.7.4.2.1.2.5.1.3 項)。また、外国第 II 相及び第 III 相試験での注射部位関連の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 (0.9%) と比べてデュラグルチド投与群 (1.7%) で高かったが、統計学的有意差は認められなかった (第 2.7.4.2.1.2.5.2.3 項)。

2.5.5.3.2.6 心血管系の安全性

デュラグルチドの臨床試験では、死亡及び肺炎に加え、非致死的な心血管系及び脳血管系の有害事象を、外部判定委員会で評価した。対象となる心血管及び脳血管関連の有害事象は、心筋梗塞、入院を要する不安定狭心症、入院を要する心不全、冠状動脈インターベンション (冠動脈バイパス・グラフト又は経皮冠動脈インターベンションなど)、脳血管障害及び一過性脳虚血発作を含む脳血管イベントであった。

GBCZ 試験 (単独療法の第 II 相試験) では、SOC の心臓障害に分類される有害事象は認められず、外部判定委員会で評価対象となる症例もなかった (第 2.7.4.2.1.2.6.1 項)。

GBDP 試験 (単独療法の第 III 相試験) では、投与 26 週時までに SOC の心臓障害に分類される有害事象がデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 4 例 (いずれも動悸)、リラグルチド投与群で 1 例 (心室性期外収縮) に認められたが、いずれの事象もデュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群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の間に統計学的有意差は認められなかった。また、外部判定委員会で心血管イベントと判定された事象はなかった (第 2.7.4.2.1.2.6.1 項)。投与 52 週間の全投与期間で、SOC の心臓障害に分類される有害事象は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 5 例 (いずれも動悸)、リラグルチド投与群で 1 例 (心室性期外収縮) に認められた。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、動悸 1 例を除き治験薬との因果関係は否定された。外部判定委員会で心血管イベントと判定された事象はなかった (第 2.7.4.2.1.2.6.1 項)。

GBDY 試験 (SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の第 III 相試験) では、投与 26 週時までに SOC の心臓障害に分類される有害事象が、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 2 例 (急性心筋梗塞及び狭心症が各 1 例)、インスリン グラルギン投与群で 3 例 (右脚

ブロック、動悸及び上室性頻脈が各 1 例) に認められたが、いずれの事象もデュラグルチド 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。また、外部判定委員会で、心血管イベントとして 5 例 7 件 [デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、4 例 5 件 (脳梗塞が 2 例各 1 件、急性心筋梗塞及び経皮的冠インターベンションが 1 例各 1 件、狭心症が 1 例 1 件)、インスリン グラルギン投与群では、1 例 2 件 (脊髄梗塞及び頭蓋内動脈瘤)] が評価され、いずれの事象も、脳卒中又は冠動脈血行再建術と判定された (第 2.7.4.2.1.2.6.1 項)。

GBDQ 試験 (SU、ビッグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニドとの併用療法の第 III 相試験) では、試験期間中、SOC の心臓障害に分類される有害事象が 12 例 [SU 併用群: 頻脈 3 例、動悸、急性心筋梗塞、不安定狭心症、心房細動及びうっ血性心不全各 1 例 (重複あり)、 α -GI 併用群: 頻脈、動悸、冠動脈狭窄及び心筋虚血各 1 例、グリニド併用群: 動悸及び不整脈各 1 例] に認められたが、致命的な心血管の有害事象はなかった。また、外部判定委員会で、心血管イベントとして 6 例 10 件 (SU 併用群で冠動脈形成、うっ血性心不全及び急性心筋梗塞 1 例各 1 件、脳梗塞 1 例 1 件、冠動脈ステント挿入及び不安定狭心症が 1 例各 1 件、 α -GI 併用群で冠動脈バイパス及び心筋虚血 1 例各 1 件、経皮的冠インターベンション 1 例 1 件、ラクナ梗塞 1 例 1 件) が評価され、ラクナ梗塞を除いて、いずれの事象も脳卒中、冠動脈血行再建術、心筋梗塞又は不安定狭心症と判定された (第 2.7.4.2.1.2.6.1 項)。

外国第 II 相及び第 III 相試験では、4 種類の主要な心血管イベント (MACE: 心血管系死亡、非致死性心筋梗塞、非致死性脳血管障害又は入院を要する不安定狭心症) に関して、全デュラグルチド投与群 (全試験の併合解析) と対照群の推定ハザード比 (調整済みの 98.02%信頼区間) は 0.57 (0.30、1.10) であり、対照群と比べて全デュラグルチド投与群で MACE の発現リスクは増加しなかった (第 2.7.4.2.1.2.6.2 項)。

2.5.5.3.2.7 肝機能関連の安全性

肝機能パラメータとして、アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、ビリルビン、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (γ -GTP) 及びアルカリフォスファターゼを用いて評価した。

国内第 II 相及び第 III 相試験では、デュラグルチド 0.75 mg 投与群でいずれの肝機能パラメータ (ALT、AST、ビリルビン、 γ -GTP 及びアルカリフォスファターゼ) の平均値についてベースラインからの増加は認められなかった。また、薬剤性肝障害は認められず、Hy's Law の基準 (ALT 値及び/又は AST 値が基準値上限の 3 倍以上、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上) に合致する被験者もいなかった。また、その他の肝臓に関連する重篤な事象は認められなかった (第 2.7.4.2.1.2.7.1 項)。

外国第 II 相及び第 III 相試験では、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与により、肝機能パラメータ (平均値) の増加は認められなかった。また、治験薬投与後に、事前に規定した基準値上限を超えた被験者の割合は、デュラグルチド投与群とプラセボ投与群で

同程度であった。また、デュラグルチドと関連があると考えられる薬剤性肝障害も認められなかった（第 2.7.4.2.1.2.7.2 項）。

外国臨床薬理試験（GBDO 試験）で、肝機能障害を有する被験者にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であり、肝機能正常群と肝機能障害群の間に顕著な違いはなかった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象と肝機能障害の程度に関連は認められなかった（第 2.7.4.5.9.4.5.2.2 項）。

2.5.5.3.2.8 腎機能関連の安全性

腎機能パラメータとして、クレアチニン値、推算糸球体濾過量（eGFR）及び尿アルブミン/クレアチニン比（UACR）を評価した。

国内第 II 相及び第 III 相試験では、クレアチニン値、eGFR 値に臨床的に問題となる変化は認められなかった。国内第 III 相試験で eGFR 値及び UACR の変動についてカテゴリカル解析した結果、eGFR 値及び UACR 共に、いずれの投与群でもベースラインからの悪化傾向は認められなかった。GBDP（単独療法の第 III 相試験）の 26 週間の主要評価期間及び GBDY 試験（SU 及び／又はビッグアナイドとの併用療法の第 III 相試験）では、プラセボ投与群及びインスリン グラルギン投与群に対してデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意な UACR 値の減少が認められ、改善が認められた。また、GBDP 試験の投与 26 及び 52 週時（LOCF）のいずれの UACR 値も、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（第 2.7.4.2.1.2.8.1 項）。

外国第 II 相及び第 III 相試験も同様に、血清クレアチニン値及び eGFR に臨床的に問題となる変化は認められず、UACR に関してもデュラグルチド投与群（AS1）でわずかではあるが、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な減少が認められた（第 2.7.4.2.1.2.8.2 項）。

外国臨床薬理試験（GBCM 試験）で、腎機能障害を有する被験者にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したときの忍容性はおおむね良好であり、腎機能正常群と腎機能障害群の間に顕著な違いはなかった。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象と腎機能障害の程度に関連は認められなかった（第 2.7.4.5.9.4.5.2.1 項）。

2.5.5.3.2.9 悪性腫瘍

デュラグルチド及び他の GLP-1 受容体作動薬で特に注目すべき 2 種類の事象は、膵及び甲状腺の悪性腫瘍であった。膵癌がデュラグルチドを投与された 3 例（日本人 2 例及び白人 1 例）に認められた。日本人被験者 2 例のうち 1 例（GBCZ 試験）では、デュラグルチド 0.75 mg の 1 回目投与前に実施した臨床検査で、アミラーゼ値及びリパーゼ値が高値であったことが判明した。再検査を実施した結果、1 回目投与から約 2 週間後に、切除不能の膵癌と診断された。治験担当医師は、この腫瘍はデュラグルチド投与前から存在していたと推定されることから、治験薬との関連性はないと判断した。残りの 1 例（GBDP 試験）は、26 週間の主要評価期間にプラセボを投与された後、継続投与期間の 26 週間にデュラグルチド 0.75 mg を投与された。後観察期終了時に実施した臨床検査で、

アミラーゼ値及びリパーゼ値が高値であったことが判明した。再検査を実施した結果、膵癌と診断された。治験担当医師は、膵癌が突然発現したとは考えにくく、治験薬との因果関係が否定できないと判断した（第 2.7.4.2.1.2.9.1 項）。その他の 1 例は、白人被験者（GBDA 試験）であり、デュラグルチド 1.5 mg 投与約 5 ヶ月後に膵体部及び膵尾部の大部分を占拠する大きな腫瘍が認められ、局所進行性の切除不能膵癌であると診断された。治験依頼者は、治験薬投与期間が短かったことから、膵癌は治験薬投与開始前から存在していたと考えた（第 2.7.4.2.1.2.9.2 項）。また、リラグルチド投与群でも 1 例（GBDP 試験）に膵癌が認められた（表 2.7.6.22A-13）。

甲状腺腫瘍又は甲状腺新生物が、国内第 II 相及び第 III 相試験では、リラグルチド投与群の 1 例のみ（GBDP 試験）に認められた（第 2.7.4.2.1.2.3.2.1 項）。外国第 II 相及び第 III 相試験では、全デュラグルチド投与群で 7 例（0.2%）、シタグリプチン投与群で 1 例（0.2%）、エキセナチド 1 日 2 回投与群で 1 例（0.4%）、インスリン グラルギン投与群で 2 例（0.4%）に認められた。プラセボ投与群及び Met 投与群には認められなかった（表 2.7.4.2-47）。デュラグルチド投与群はプラセボ投与群又は実薬対照群と比べて甲状腺腫瘍及び新生物の発現割合を上昇させることはないと考えられたが、デュラグルチドと癌の発生・促進の関係を評価するのに十分な期間の投与を受けた被験者は少ない。したがって、複数の製薬会社で構成する甲状腺髄様癌登録 [medullary thyroid cancer (MTC) registry] に参加することを計画しており、現在実施中の試験でもこれらの評価を継続する予定である。

2.5.5.3.3 死亡

2.5.5.3.3.1 国内臨床試験

国内臨床試験（臨床薬理試験を含む）では、治験薬投与期間中及び後観察期の死亡例はなかった。しかしながら、GBCZ 試験（第 II 相試験）のデュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例が 1 回目の治験薬投与後に治験を中止し、治験中止から約 5 ヶ月後に膵癌で死亡した。治験担当医師は、当該事象は被験者の試験組入前から発現していた事象であるとし、治験薬及び治験手順との関連性はないと判断した。また、GBDP 試験で、スクリーニング期間中（割付前）に 1 例が交通事故により死亡したが、治験担当医師は治験手順との関連性はないと判断した（第 2.7.4.2.1.3.1 項）。

2.5.5.3.3.2 外国臨床試験

外国臨床試験（臨床薬理試験を含む）では 18 例が死亡し、その内訳は、第 II 相及び第 III 相試験で 17 例、臨床薬理試験で 1 例であった（第 2.7.4.2.1.3.2 項）。第 II 相及び第 III 相試験の死亡例 17 例中 2 例は、スクリーニング後から割付又は治験薬投与前までに心臓死又は感染性皮膚潰瘍により死亡した。残りの 15 例は治験薬を少なくとも 1 回投与後に、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3 例（0.17%）、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 4 例（0.23%）、シタグリプチン投与群で 3 例（0.68%）、インスリン グラルギン投与群

で 5 例 (0.90%) が死亡した。臨床薬理試験では、GBDO 試験でデュラグルチド 1.5 mg を投与された高度肝機能障害被験者 1 例が急性肝不全により死亡した。

主な死因は心疾患 (突然死、心肺停止、心筋梗塞、脳血管発作、心原性ショック、心不全、心室細動) であり、2 型糖尿病患者で想定されるものであった。死因が心疾患と判定された被験者は、デュラグルチド投与群で 3 例 (0.08%)、実薬対照群で 5 例 (0.24%) であり、明らかな差は認められなかった。なお、いずれの死亡も治験担当医師により治験薬及び治験手順との関連性はないと判断された。

2.5.5.3.4 その他の重篤な有害事象

2.5.5.3.4.1 国内臨床試験

デュラグルチド単独療法

GBCZ 試験 (第 II 相試験) では、重篤な有害事象は 2 例 (デュラグルチド 0.25 mg 投与群 1 例、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 1 例) に認められ、いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された (第 2.7.4.2.1.4.1 項)。

GBDP 試験 (第 III 相試験) の 26 週間の主要評価期間では、重篤な有害事象はデュラグルチド 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 1.1% (3/280 例)、2.9% (2/70 例) 及び 1.5% (2/137 例) に発現した。また、2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。いずれも治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された (第 2.7.4.2.1.4.1 項)。

また、52 週間の全投与期間中に重篤な有害事象は、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 3.2% (9/280 例)、5.1% (7/137 例) 及び 7.1% (5/70 例、うちデュラグルチド投与期間では 4 例) に発現した。重篤な有害事象のうち、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の胆管結石、結腸癌各 1 例、リラグルチド投与群のニューモシスチス・イロベチイ肺炎 1 例及びプラセボ/デュラグルチド 0.75 mg 投与群の前立腺癌 1 例は治験担当医師により治験薬との因果関係を否定されなかった。また、2 例以上に発現した重篤な有害事象は、結腸癌、大腸ポリープ、腰部脊柱管狭窄症 (いずれもデュラグルチド 0.75 mg 投与群) であった。

デュラグルチド併用療法

GBDY 試験 (SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の第 III 相試験) では、治験薬投与期間中に重篤な有害事象は、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 5.0% (9/181 例) 及び 1.7% (3/180 例) に発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は脳梗塞のみであった (デュラグルチド 0.75 mg 投与群 2 例)。いずれの重篤な有害事象も治験担当医師により治験薬との因果関係を否定された (第 2.7.4.2.1.4.1 項)。

GBDQ 試験 (SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニドとの併用療法の第 III 相試験) では、治験薬投与期間中に重篤な有害事象は、SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 及

びグリニド併用群で、それぞれ 6.9% (9/131 例)、4.9% (3/61 例)、6.2% (4/65 例)、1.5% (1/66 例) 及び 2.8% (2/71 例) に発現した。2 例以上に発現した重篤な有害事象は大腸ポリープのみであった (ビグアナイド併用群 1 例、グリニド併用群 1 例)。治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、胆管結石、浮腫及び胃腺癌 (いずれも SU 併用群) であった (第 2.7.4.2.1.4.1 項)。

2.5.5.3.4.2 外国臨床試験

投与期間 26 週以上のプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験の併合解析 (AS1) での重篤な有害事象の発現割合は、デュラグルチド投与群 (AS1) 及びプラセボ投与群で、それぞれ 4.2% 及び 4.4% と同程度であった。デュラグルチド投与群 (AS1) 及びプラセボ投与群で発現した主な重篤な有害事象は、虫垂炎 (0.3% 及び 0)、胆石症 (0.2% 及び 0)、心房細動 (0.2% 及び 0.4%)、冠動脈疾患 (0.1% 及び 0.4%) であった (第 2.7.4.2.1.4.2.1 項)。

投与期間 26 週以上のすべての第 II 相及び第 III 相試験の併合解析 (AS3) での重篤な有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 及び 1.5 mg 投与群で、それぞれ 8.7% 及び 8.0% と同程度であった。デュラグルチド 0.75 mg 及び 1.5 mg 投与群で比較的発現割合が高かった重篤な有害事象は、低血糖症 (0.5% 及び 0.7%)、肺炎 (0.5% 及び 0.1%)、虫垂炎 (いずれも 0.2%)、胆石症 (0.1% 及び 0.4%) であった (第 2.7.4.2.1.4.2.2 項)。

臨床薬理試験では、12 例 22 件の重篤な有害事象が認められた。これらの重篤な有害事象のうち、6 例 11 件の重篤な有害事象が、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断された。なお、日本で実施した GBCB 及び GBCL 試験では重篤な有害事象は認められなかった (第 2.7.4.5.9.4.3 項)。

2.5.5.3.5 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象として、本項では試験中止に至った有害事象に関して記載した。また、治験薬投与中止後も試験継続可能なデザインの実験については、治験薬投与中止に至った有害事象に関する記載も行った。

2.5.5.3.5.1 国内臨床試験

デュラグルチド単独療法

GBCZ 試験 (第 II 相試験) では、被験者 4 例が有害事象により試験を中止した。試験中止に至った有害事象は、デュラグルチド 0.25 mg 投与群で第 7 脳神経麻痺、デュラグルチド 0.5 mg 投与群で心電図異常、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で膵癌及び末梢血管障害 (各 1 例) であった (第 2.7.4.2.1.5.1 項)。

GBDP 試験 (第 III 相試験) の 26 週間の主要評価期間では、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.8% (5/280 例)、リラグルチド投与群で 4.4% (6/137 例) の被験者が、有害事象のために治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止に至った有害事象は、デュラグル

チド 0.75 mg 投与群で胃腸炎、甲状腺機能亢進症、注射部位発疹、薬疹及び細菌感染（各 1 例）、リラグルチド投与群で腹部不快感（2 例）並びに腓膵癌、悪心、便秘及び食欲減退（各 1 例）であった。2 例以上に認められた有害事象は、リラグルチド投与群の腹部不快感以外は認められなかった。

26 週間の主要評価期間で試験中止に至った有害事象は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で胃腸炎、甲状腺機能亢進症及び注射部位発疹（各 1 例）及びリラグルチド投与群で腓膵癌（1 例）であった。胃腸炎の重症度は中等度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。重症度が高度と判断された事象はなかったが、リラグルチド投与群の腓膵癌が重篤な有害事象と判断された（第 2.7.4.2.1.5.1 項）。

また、52 週間の全投与期間中に治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、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 3.9%（11/280 例）、7.3%（10/137 例）及び 5.7%（4/70 例）であった。治験薬投与中止に至った有害事象は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の注射部位発疹（2 例）、細菌感染、胆管結石、結腸癌、薬疹、胃腸炎、甲状腺機能亢進症、ラクナ梗塞、肝機能検査異常及び突発難聴（各 1 例）、リラグルチド投与群の腹部不快感（2 例）、便秘、食欲減退、好酸球増加症、脳内動脈瘤手術、悪心、腓膵癌、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎及び蕁麻疹（各 1 例）、プラセボ/デュラグルチド 0.75 mg 投与群の腹部不快感、浸潤性乳管癌、卵巣癌及び前立腺癌（各 1 例）であった。

52 週間の全投与期間中に試験中止に至った有害事象は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の甲状腺機能亢進症、突発難聴、胃腸炎、結腸癌及びラクナ梗塞（各 1 例）、リラグルチド投与群の好酸球増加症、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、腓膵癌、肺腺癌（各 1 例）、プラセボ/デュラグルチド 0.75 mg 投与群の浸潤性乳管癌、前立腺癌、卵巣癌（各 1 例）であった。重症度が高度と判断された有害事象はリラグルチド投与群のニューモシスチス・イロベチイ肺炎、肺腺癌各 1 例及びプラセボ/デュラグルチド 0.75 mg 投与群の浸潤性乳管癌、前立腺癌、卵巣癌各 1 例であった。なお、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例では、投与 26 週間の間解析時は、試験中止理由を「有害事象（注射部位発疹）」として報告したが、その後、治験担当医師の判断で、「被験者の判断による中止」に変更となった。

治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合が、投与 26 週時までと比べて、その後投与 52 週時までの期間に顕著に増加することはなかった。

デュラグルチド併用療法

GBDY 試験（SU 及び/又はビッグアナイドとの併用療法の第 III 相試験）では、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 3.3%（6/181 例）及び 1.1%（2/180 例）の被験者が、有害事象のために治験薬の投与を中止した。治験薬投与中止に至った有害事象は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で急性心筋梗塞、脳梗塞、肝癌破裂、体重減少、嘔吐及び湿疹（各 1 例）、インスリン グラルギン投与群で第 7 脳神経麻痺及び湿疹（各 1 例）であった。2 例以上に認められた有害事象はなかった。

試験中止に至った有害事象は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で急性心筋梗塞、脳梗塞及び肝臓破裂（各 1 例）、インスリン グラルギン投与群で湿疹（1 例）であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で認められた急性心筋梗塞、脳梗塞及び肝臓破裂の重症度はすべて高度であり、いずれも治験担当医師により重篤な有害事象と判断された。インスリン グラルギン投与群で認められた湿疹は非重篤であり、スクリーニング時からその後のすべての来院時で報告され、投与 6 週時に重症度が軽度から中等度に悪化した事象であった（第 2.7.4.2.1.5.1 項）。

GBDQ 試験（SU、ビッグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニドとの併用療法の第 III 相試験）では、治験薬投与期間中に全体で 4.6%（18/394 例）の被験者が有害事象のために試験を中止した。試験中止に至った有害事象は、SU 併用群で急性心筋梗塞、注射部位反応、興味の減少、急性膵炎、黄疸浮腫、浮腫、悪心及び胃腺癌（各 1 例）、ビッグアナイド併用群で便秘（1 例）、 α -GI 併用群で動悸、卵巣新生物、嘔吐及び胆管炎（各 1 例）並びに悪心（2 例）、TZD 併用群で背部痛及び胆道仙痛（各 1 例）、グリニド併用群で不安（1 例）であった。2 例以上に認められた有害事象は悪心のみであった（SU 併用群 1 例、 α -GI 併用群 2 例）。試験中止に至った有害事象のうち、浮腫、卵巣新生物及び胆管炎は、重篤な有害事象として報告された。

その他、後観察期間中に 1 例（グリニド併用群）が慢性甲状腺炎により試験を中止した（第 2.7.4.2.1.5.1 項）。

2.5.5.3.5.2 外国臨床試験

投与期間 26 週以上のプラセボ対照の第 II 相及び第 III 相試験の併合解析（AS1）での治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、デュラグルチド投与群（AS1）（4.7%）と比べてプラセボ投与群（7.0%）で高かった。多く認められた治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は、胃腸障害（SOC）並びに代謝および栄養障害（SOC）であった。この胃腸障害の発現割合は、プラセボ投与群（0.2%）と比べてデュラグルチド投与群（AS1）（2.4%）が高く、特に悪心で差が見られた [デュラグルチド投与群（AS1）（1.1%）、プラセボ投与群（0）]。一方で、代謝および栄養障害（SOC）の発現割合は、デュラグルチド投与群（AS1）（0.5%）と比べてプラセボ投与群（3.3%）で高かった。これは主に高血糖 [デュラグルチド投与群（AS1）0.3%、プラセボ投与群 3.2%] の結果に起因したものであった（第 2.7.4.2.1.5.2.1 項）。

投与期間 26 週以上のすべての第 II 相及び第 III 相試験の併合解析（AS3）での治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群（7.7%）と比べてデュラグルチド 1.5 mg 投与群（10.4%）で高かった。これには胃腸障害（SOC）の発現割合が寄与しており（デュラグルチド 0.75 mg 投与群 2.5%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群 4.8%）、そのうち悪心の寄与度が高かった（デュラグルチド 0.75 mg 投与群 1.0%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群 1.9%）（第 2.7.4.2.1.5.2.2 項）。

臨床薬理試験では、計 36 例 (4.6%) の被験者が有害事象により試験を中止した。36 例中 12 例は、治験担当医師により治験薬との因果関係を否定できないと判断され、そのうち 4 例は 2 型糖尿病患者であった。6 例は、プラセボ投与後の有害事象による中止であった。なお、日本で実施した GBCB 及び GBCL 試験では有害事象により試験を中止した被験者はいなかった (第 2.7.4.5.9.4.4 項)。

2.5.5.4 臨床検査値

デュラグルチド単独療法

GBCZ 試験 (第 II 相試験) でベースラインから投与 12 週時 (LOCF) までに、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド 0.25 mg 投与群で統計学的に有意な直接ビリルビンの減少 ($p=0.007$) 及び総ビリルビンの減少 ($p=0.018$)、デュラグルチド 0.5 mg 投与群で統計学的に有意な直接ビリルビンの減少 ($p=0.029$)、総ビリルビンの減少 ($p=0.028$)、総コレステロールの減少 ($p=0.008$) 及び Non-HDL コレステロールの減少 ($p=0.011$)、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意なアルカリフォスファターゼの減少 ($p=0.038$)、総アミラーゼの増加 ($p=0.023$)、直接ビリルビンの減少 ($p=0.025$)、好酸球の増加 ($p=0.037$) 及びリパーゼの増加 ($p=0.018$) が認められたが、いずれも臨床的に問題となる変化ではなかった (第 2.7.4.3.1 項)。

GBDP 試験 (第 III 相試験) でベースラインから投与 26 週時 (LOCF) までに、プラセボ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なアルカリフォスファターゼの減少 ($p=0.002$)、総アミラーゼの増加 ($p<0.001$)、クロライドの増加 ($p=0.002$)、総コレステロールの減少 ($p=0.037$)、リパーゼの増加 ($p<0.001$)、血小板数の増加 ($p=0.017$)、尿酸の増加 ($p=0.002$)、尿アルブミンの減少 ($p=0.002$)、UACR の減少 ($p<0.001$) が認められたが、いずれも臨床的に問題となる変化ではなかった (第 2.7.4.3.1 項)。

ベースラインから投与 52 週時 (LOCF) まででは、デュラグルチド 0.75 mg 投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意なリパーゼの増加 ($p<0.001$) が認められた (第 2.7.4.3.1 項)。

デュラグルチド併用療法

GBDY 試験 (SU 及び/又はビッグアナイドとの併用療法の第 III 相試験) でベースラインから投与 26 週時 (LOCF) までに、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な総アミラーゼの増加 ($p<0.001$)、クロライドの増加 ($p=0.034$)、総コレステロールの減少 ($p<0.001$)、クレアチンホスホキナーゼの減少 ($p=0.004$)、赤血球数の減少 ($p=0.040$)、LDL コレステロールの減少 ($p<0.001$)、リパーゼの増加 ($p<0.001$)、好中球の減少 ($p=0.048$) 及び UACR の減少 ($p=0.040$) が認められたが、いずれも臨床的に問題となる変化ではなかった (第 2.7.4.3.1 項)。

GBDQ 試験 (SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニドとの併用療法の第 III 相試験) で、ベースラインから投与 52 週時 (LOCF) までに統計学的に有意な変化が認められた項目は以下のとおりであった。

SU 併用群：アルカリフォスファターゼの減少 ($p=0.022$)、膵アミラーゼの増加 ($p<0.001$)、総アミラーゼの増加 ($p=0.007$)、好酸球の増加 ($p=0.032$)、白血球数の増加 ($p=0.006$)、リパーゼの増加 ($p<0.001$)、リンパ球の増加 ($p=0.016$)、単球の増加 ($p=0.005$)、血小板数の増加 ($p<0.001$)、ナトリウムの増加 ($p<0.001$)、尿酸の増加 ($p<0.001$)

ビグアナイド併用群：アルカリフォスファターゼの減少 ($p<0.001$)、膵アミラーゼの増加 ($p<0.001$)、総アミラーゼの増加 ($p=0.001$)、総コレステロールの減少 ($p=0.033$)、クレアチニンの減少 ($p=0.047$)、HDL コレステロールの増加 ($p=0.039$)、ヘモグロビンの減少 ($p=0.047$)、LDL コレステロールの減少 ($p=0.045$)、リパーゼの増加 ($p<0.001$)、平均赤血球容積の減少 ($p=0.009$)、血小板数の増加 ($p=0.001$)、ナトリウムの増加 ($p=0.004$)、トリグリセリドの減少 ($p=0.009$)

α -GI 併用群：アルカリフォスファターゼの減少 ($p=0.007$)、膵アミラーゼの増加 ($p=0.015$)、総アミラーゼの増加 ($p<0.001$)、総コレステロールの減少 ($p=0.004$)、LDL コレステロールの減少 ($p=0.014$)、血小板数の増加 ($p=0.008$)、カリウムの増加 ($p=0.018$)、ナトリウムの増加 ($p<0.001$)、尿酸の増加 ($p<0.001$)

TZD 併用群：膵アミラーゼの増加 ($p<0.001$)、総アミラーゼの増加 ($p=0.002$)、総コレステロールの減少 ($p<0.001$)、クレアチニンの減少 ($p=0.031$)、クレアチニンクリアランスの増加 ($p=0.014$)、ヘモグロビンの減少 ($p=0.001$)、LDL コレステロールの減少 ($p<0.001$)、リパーゼの増加 ($p<0.001$)、平均赤血球色素濃度の減少 ($p=0.001$)、平均赤血球容積の減少 ($p=0.045$)、血小板数の増加 ($p<0.001$)、ナトリウムの増加 ($p<0.001$)、eGFR の増加 ($p=0.004$)

グリニド併用群：アルカリフォスファターゼの減少 ($p=0.032$)、膵アミラーゼの増加 ($p<0.001$)、重炭酸塩 ($p=0.033$)、総コレステロールの減少 ($p=0.035$)、ヘモグロビンの減少 ($p=0.002$)、LDL コレステロールの減少 ($p=0.022$)、平均赤血球容積の減少 ($p=0.019$)、血小板数の増加 ($p=0.003$)、ナトリウムの増加 ($p=0.002$)、尿酸の増加 ($p<0.001$)

いずれの変化も、臨床的に問題となる変化ではなかった (第 2.7.4.3.1 項)。

2.5.5.5 バイタルサイン及び心電図

2.5.5.5.1 バイタルサイン

2.5.5.5.1.1 国内臨床試験

国内第 II 相及び第 III 相試験では、収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量に関して、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の間で統計学的有意差は認められなかった。また、収縮期血圧低下に関連する失神及び意識消失は認められなかった。一方、脈拍数に関しては、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で、プラセボ及びインスリン グラルギン投与群と比べて統計学的に有意な増加が認められたが、その程度は

ースラインからのわずかな増加（3～4 bpm）であり、リラグルチド投与群と比べて統計学的に有意に小さかった。また、脈拍数増加に関連する上室性不整脈又は心室性頻脈性不整脈などの有害事象が増加することもなかった（第 2.7.4.4.1.1 項）。

臨床薬理試験の GBCB 試験（単回投与試験）では、デュラグルチド 1.0～6.0 mg の用量の投与群の拡張期血圧及びデュラグルチド 3.0 mg 投与群の収縮期血圧は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な上昇が認められた。また、GBCL 試験（反復投与試験）では、デュラグルチド 1.5 mg 投与群の収縮期血圧でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な上昇が認められた。しかしながら、有害事象として報告された臨床的に問題となる血圧上昇はなかった。一方、GBCB 試験ではデュラグルチド 1.0～6.0 mg 投与群に、GBCL 試験ではデュラグルチド 1.0 mg 投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な脈拍数の増加が認められたが、明らかな用量依存性は認められなかった（第 2.7.4.5.9.6.1 項）。

2.5.5.5.1.2 外国臨床試験

ABPM を実施した GBDN 試験（第 II 相試験）では、投与 16 及び 26 週時での 24 時間平均収縮期血圧のベースラインからの変化量に関して、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群共にプラセボ投与群に対する非劣性が示された（非劣性マージン：3 mmHg）。また、デュラグルチド 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群との間に統計学的有意差が認められた [ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の差（デュラグルチド 1.5 mg 投与群-プラセボ投与群）：投与 16 週時は-2.79 mmHg、投与 26 週時は-2.66 mmHg]。

投与 16 及び 26 週時での 24 時間平均拡張期血圧のベースラインからの変化量に関して、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群共にプラセボ投与群に対する非劣性が示された（非劣性マージン：2.5 mmHg）。また、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

投与 16 及び 26 週時での 24 時間平均脈拍数のベースラインからの変化量に関して、デュラグルチド 0.75 mg 投与群ではプラセボ投与群に対する非劣性が示されたが、デュラグルチド 1.5 mg 投与群では非劣性は示されなかった（非劣性マージン：3 bpm）。デュラグルチド 1.5 mg 投与群では、プラセボ投与群と比べて投与 16 週時 [ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の差（デュラグルチド 1.5 mg 投与群-プラセボ投与群）は 2.84 bpm] 及び 26 週時 [ベースラインからの変化量（最小二乗平均値）の差（デュラグルチド 1.5 mg 投与群-プラセボ投与群）は 3.50 bpm] の変化量がわずかに大きかった（第 2.7.4.4.1.2.1.1 項）。

投与期間 26 週以上のプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験の併合解析（AS1）で、デュラグルチド投与群（AS1）では、座位収縮期血圧のベースラインからの変化量に関して、投与 2～4 週時ではデュラグルチド投与群（AS1）とプラセボ投与群との間に統計学的有意差が認められ [最小二乗平均値の差（デュラグルチド投与群-プラセボ投与群）（95%信頼区間）：-2.19 mmHg（-3.24、-1.14）]、その差は投与 26 週時まで持続した

[-2.31 mmHg (-3.48, -1.15)]。また、収縮期血圧が 20 mmHg 以上低下し、かつ絶対値が 90 mmHg 以下となった被験者はわずかであった。

拡張期血圧に関しては、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与による明らかな変化は認められなかった。

デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で脈拍数のベースラインからの増加 (2~4 bpm) が認められた。デュラグルチド投与群 (AS1) とプラセボ投与群のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) の差 (デュラグルチド投与群-プラセボ投与群) (95%信頼区間) は、投与 2~4 週時で 3.58 bpm (2.89, 4.27) と最大になり、投与 26 週時では 2.75 bpm (1.97, 3.52) であった (第 2.7.4.4.1.2.1.2 項)。

AS1 及び投与期間 26 週以上のすべての第 II 相及び第 III 相試験の併合解析 (AS3) から、収縮期血圧低下に関連する失神又は意識消失の発現割合が増加することはなかった。また、脈拍数増加に関連する特定の頻脈性不整脈の発現割合が増加することはなかった (第 2.7.4.4.1.2.2 項)。

2.5.5.5.2 心電図

本項では、国内第 II 相及び第 III 相試験の心電図の結果及び外国臨床薬理試験の QT/QTc 評価試験を中心に評価した。QT 間隔のカテゴリカル解析は、ICH ガイドライン E14 の基準に基づいた。第 III 相試験の PR 間隔については、Novacode 基準 (Rautaharju et al. 1998) を参考に、基準値を 220 msec としてカテゴリカル解析を実施した。臨床的に問題となる PR 間隔延長及び不整脈に関しては、国内第 II 相及び第 III 相試験に加えて、外国第 II 相及び第 III 相試験の結果を用いて評価した。

2.5.5.5.2.1 国内臨床試験

国内第 II 相及び第 III 相試験 (GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験) の心電図の検討では、デュラグルチド 0.75 mg 投与による QT/QTc 間隔の延長は認められなかった。PR 間隔に関しては、デュラグルチド 0.75 mg 投与群でベースラインからのわずかな延長 (2~3 msec) が認められたが、GBCZ 試験で評価した血漿中デュラグルチド濃度と PR 間隔のベースラインからの変化量に明確な相関は認められなかった。また、最終評価時 (LOCF) に、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で PR 間隔が 220 msec を超えた被験者の割合は 7.7%以下であり、ベースラインからの変化率は 25%以下であった。心拍数は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意なベースラインからの増加が認められた (3~4 bpm)。

いずれのデュラグルチド投与群でも、有害事象として上室性頻脈及び房室ブロックは報告されず、関連するイベントリスク増加は認められなかった (第 2.7.4.4.2 項)。

国内臨床薬理試験 (GBCB 及び GBCL 試験) でも、第 II 相及び第 III 相試験と同様に、QT/QTc 間隔の延長は認められなかった (第 2.7.4.5.9.7.1.2 項)。また、PR 間隔の延長が認められたが、臨床的に問題となる変動は認められなかった (第 2.7.4.5.9.7.2.2 項)。

2.5.5.5.2.2 外国臨床薬理試験

外国で実施した QT/QTc 評価試験 (GBCC 試験) で、健康被験者を対象に治療用量を超えるデュラグルチド 4.0 又は 7.0 mg を投与したときに QTc 間隔の延長は認められなかった (第 2.7.4.5.9.7.1.1 項)。PR 間隔に関しては、プラセボ投与時と比べて統計学的に有意なベースラインからの延長が認められ (第 2.7.4.5.9.7.2.1 項)、QRS 間隔は、プラセボ投与時と比べて統計学的に有意なベースラインからの短縮が認められたが (第 2.7.4.5.9.7.3 項)、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.6.1 内因性要因

有害事象の発現割合及び低血糖症の発現率に関して、年齢、性別、体重、BMI、糖尿病の罹病期間並びに腎機能及び肝機能の程度別に評価した。

有害事象の発現割合について、GBDP 試験 (単独療法) 及び GBDY 試験 (SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法) の各部分集団間で大きな違いはなかった。

また、低血糖症の発現率は、GBDY 試験のデュラグルチド 0.75 mg 投与群及びインスリン グラルギン投与群共に、65 歳以上の高齢被験者及び糖尿病の罹病期間が長い被験者で高かった。それ以外の性別、体重、BMI、腎機能及び肝機能の程度別の各部分集団間で低血糖の発現率に大きな違いはなかった。なお、単独療法の GBDP 試験では低血糖症の発現割合が低く、部分集団による評価はできなかった (第 2.7.4.5.1 項)。

2.5.5.6.2 外因性要因

併用薬別の有害事象の発現割合及び低血糖症の発現率 (30 日調整) を評価した。国内第 III 相試験の GBDY 試験 (SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法) 及び GBDQ 試験 (SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニドとの併用療法) の結果、有害事象の発現割合に関して併用薬による大きな違いはなかった。一方、SU 併用時の低血糖症の発現率 (30 日調整) (0.10~0.19 件/人・30 日) は、SU 以外の薬剤と併用したとき (0.00~0.03 件/人・30 日) と比べて高かった。いずれの併用療法時も重症低血糖症は認められなかった (第 2.7.4.5.2 項)。

2.5.5.6.3 過量投与

国内第 II 相及び第 III 相試験では過量投与の報告はなかった。

外国第 II 相及び第 III 相試験 (GBDN、GBCF、GBDB、GBDC 及び GBDD 試験) で過量投与 (デュラグルチド 1.5 mg/週を超える投与量又は投与回数の超過) が報告された。計画された用量を超えるデュラグルチドを投与された被験者は 23 例であり、そのうち 1 例は 13 日連続でデュラグルチド 1.5 mg が投与された。過量投与によって発現したと考えられる事象は、主に軽度又は中等度の胃腸障害 (悪心、嘔吐及び鼓腸など)、重症ではない低血糖症、膵及び肝機能パラメータの増加 (基準値上限の 3 倍未満) であった (第 2.7.4.5.5 項)。

2.5.5.6.4 薬物乱用

薬物依存性に関する動物実験は実施しなかった。国内外の臨床試験では、デュラグルチド投与による身体的又は精神的依存は認められなかった。

2.5.5.6.5 離脱症状及び反跳現象

国内外の臨床試験では、離脱症状及び反跳現象は認められなかった。

2.5.5.6.6 市販後データ

2014年6月現在、いずれの国でもデュラグルチドは承認前のため、市販後データはない。

2.5.5.7 安全性の結論

デュラグルチド単独療法及び他の経口血糖降下薬との併用療法のいずれでも新たな安全性の懸念は認められず、デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与の安全性及び忍容性が確認された。また、特殊集団に対して安全性上考慮すべき措置は特に必要ないと考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 デュラグルチドのベネフィット

2.5.6.1.1 単独療法及び併用療法時の血糖コントロールが改善し、効果が持続する

2.5.6.1.1.1 HbA1c 値

単独療法の GBCZ 試験（第 II 相試験）で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 12 週時での HbA1c 値がベースラインから低下し、その変化量はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（ $p < 0.001$ ）。

単独療法の GBDP 試験（第 III 相試験）で、投与 26 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量に関して、デュラグルチド 0.75 mg 投与群のプラセボ投与群に対する優越性、及びリラグルチド投与群に対する非劣性が結論付けられた。また、投与 52 週時での 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大きく、デュラグルチド 0.75 mg 投与による HbA1c 値のベースラインからの低下作用は 52 週間持続した。

SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験（第 III 相試験）で、投与 26 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量に関して、デュラグルチド 0.75 mg 投与群のインスリン グラルギン投与群に対する非劣性及び優越性が結論付けられた。

経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド）単剤との併用療法の GBDQ 試験（第 III 相試験）で、デュラグルチド 0.75 mg 投与により、HbA1c 値のベースラインからの低下作用は 52 週間持続した。

単独療法の GBCZ 試験で、投与 12 週時（LOCF）に HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 77.1%であり、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

単独療法の GBDP 試験で、投与 26 週時（LOCF）に HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 71.4%であり、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に高く（ $p < 0.001$ ）、リラグルチド投与群と同程度であった。また、投与 52 週時（LOCF）に HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 67.9%であり、HbA1c 値の低下作用の持続が示された。なお、リラグルチド投与群では、60.3%であった。

SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験で、投与 26 週時（LOCF）に HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 71.3%であり、インスリン グラルギン投与群と比べて統計学的に有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。

経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド）単剤との併用療法の GBDQ 試験で、HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、投与 26 週時（LOCF）では 61.8%（SU 併用群）から 81.5%（ α -GI 併用群）、投与 52 週時（LOCF）では 48.9%（SU 併用群）から 83.1%（ α -GI 併用群）であり、HbA1c 値の低下作用の持続が示された。

以上、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 値を指標とした血糖コントロールの改善が認められ、投与 26 週時に各投与群で 61.8%~81.5%の被験者の HbA1c 値が 7.0%未満に到達した。さらに、デュラグルチド 0.75 mg の HbA1c 値の低下作用は、単独療法及び併用療法のいずれでも投与 52 週時まで持続した。

2.5.6.1.1.2 空腹時血糖値

単独療法の GBCZ 試験（第 II 相試験）で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 2、4、8 及び 12 週時での空腹時血糖値がベースラインから低下し、その変化量はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（いずれも $p < 0.001$ ）。

単独療法の GBDP 試験（第 III 相試験）で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時での空腹時血糖値がベースラインから低下し、その変化量はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きく（ $p < 0.001$ ）、リラグルチド投与群と同程度であった。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 52 週時の空腹時血糖値もベースラインからの低下が認められ、その変化量はリラグルチド投与群と同程度であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与により、空腹時血糖値の低下作用が投与 52 週時まで持続した。

SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験（第 III 相試験）で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時での空腹時血糖値がベースラインから低下し、その変化量はインスリン グラルギン投与群と同程度であった。

経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド）単剤との併用療法の GBDQ 試験（第 III 相試験）で、いずれの併用群でもデュラグルチド 0.75 mg 投与により、ベースラインからの統計学的に有意な空腹時血糖値の低下が、投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF）まで認められた（いずれも $p < 0.001$ ）。

以上、デュラグルチド 0.75 mg による空腹時血糖値の低下は、投与開始 2~4 週間後から認められた（GBCZ 試験）。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、空腹時血糖値が低下した（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）。さらに、デュラグルチド 0.75 mg の空腹時血糖値の低下作用は単独療法及び併用療法のいずれでも 52 週間持続することが示された（GBDQ 試験）。

2.5.6.1.1.3 自己測定血糖値

GBCZ（第 II 相試験）、GBDP 及び GBDQ 試験（第 III 相試験）では、自己血糖測定は、7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前）で行った。GBDY 試験（第 III 相試験）では、上記の 7 ポイントに加えて、翌朝の朝食前も測定した。

単独療法の GBCZ 試験で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、7 ポイントの自己測定血糖値の平均値が、投与 12 週時にベースラインから低下し、その変化量はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（ $p < 0.001$ ）。

単独療法の GBDP 試験で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、自己測定血糖値のすべての項目 [7 ポイントの全ポイント、7 ポイントの平均値、毎食前後の変動幅（食後 2

時間値-食前値) 及び日内変動 (測定日内での最大値-最小値)] の値が、投与 26 及び 52 週時にベースラインから低下し、1 日を通して血糖降下作用が認められた。ベースラインから投与 26 週時 (LOCF) までの変化量は、夕食前後の変動幅を除くすべての項目で、プラセボ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大きく (いずれも $p<0.05$)、夕食前後の変動幅を含むすべての項目で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群で同程度であった。ベースラインから投与 52 週時 (LOCF) までの変化量は、7 ポイントの平均値、食後 2 時間値の平均値、夕食前値、夕食後 2 時間値で、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大きく (いずれも $p<0.05$)、リラグルチド投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群でより低下した。さらに、日内変動の変化量も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大きく ($p=0.009$)、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、日内変動がより小さくなることが示された。その他の項目にはデュラグルチド 0.75 mg 投与群と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 投与群では、投与 26 週時 (LOCF) 及び投与 52 週時 (LOCF) に 1 日を通して血糖降下作用が認められたのに対し、リラグルチド投与群では、夕食前後でデュラグルチド 0.75 mg 投与群との間に統計学的有意差が認められた (いずれも $p<0.05$)。

SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、自己測定血糖値のすべての項目 [8 ポイントの全ポイント、7 ポイントの平均値 (翌日の朝食前を除く)、毎食前後の変動幅及び日内変動] の値が、投与 26 週時 (LOCF) にベースラインから低下した。インスリン グラルギン投与群では、これらの項目のうち、毎食前後の変動幅を除くすべての項目の値が、ベースラインから低下した。ベースラインからの投与 26 週時 (LOCF) までの変化量は、朝食前及び翌日の朝食前のポイントで、デュラグルチド 0.75 mg 投与群と比べてインスリン グラルギン投与群で統計学的に有意に大きかったが (いずれも $p<0.05$)、その他の項目では、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大きかった (いずれも $p<0.05$)。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、1 日を通して血糖降下作用が認められたのに対し、インスリン グラルギン投与群では、朝食前血糖値のベースラインからの変化量が最も大きく、投与後の時間の経過とともに血糖降下作用の減弱が認められた。

経口血糖降下薬 (SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド) 単剤との併用療法の GBDQ 試験では、いずれの併用群でもデュラグルチド 0.75 mg 投与により、7 ポイントの全ポイント、7 ポイントの平均値、毎食前後の変動幅 (食後 2 時間値-食前値) の平均値及び日内変動 (測定日内での最大値-最小値) の値が、投与 26 週時 (LOCF) 及び投与 52 週時 (LOCF) にベースラインから統計学的に有意に低下した (いずれも $p<0.001$)。

以上、自己測定血糖値プロファイルから、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び併用療法のいずれでも、7 又は 8 ポイントの自己測定血糖値のベースラインからの低下が

認められ、血糖降下作用は 1 日を通して持続した (GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験)。さらに、デュラグルチド 0.75 mg 投与により、毎食前後の変動幅及び日内変動も小さくなった (GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験)。これらの血糖降下作用は、単独療法及び経口血糖降下薬単剤との併用療法のいずれでも 52 週間持続することが示された (GBDP 及び GBDQ 試験)。

2.5.6.1.2 体重は単独療法、SU 又はグリニドとの併用療法時には増加せず、ビッグアナイド又は α -GI との併用療法時には減少する

単独療法の GBCZ (第 II 相試験) で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 12 週時での体重のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は -0.58 kg であり、プラセボ投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

単独療法の GBDP 試験 (第 III 相試験) で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時での体重のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は -0.02 kg であり、プラセボ投与群及び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。また、投与 52 週時でのベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で -0.17 kg であり、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。

SU 及び/又はビッグアナイドとの併用療法の GBDY 試験 (第 III 相試験) で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時での体重のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は -0.48 kg であり、インスリン グラルギン投与群 (0.94 kg) との間に統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$)。デュラグルチド 0.75 mg 投与群での併用薬別の体重のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は、SU で 0.20 kg、ビッグアナイドで -1.02 kg、SU 及びビッグアナイドで -0.37 kg であった。

経口血糖降下薬 (SU、ビッグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド) 単剤との併用療法の GBDQ 試験 (第 III 相試験) で、デュラグルチド 0.75 mg をビッグアナイド又は α -GI と併用したとき、投与 52 週時にベースラインから統計学的に有意な体重減少が認められ [変化量 (平均値) はそれぞれ -0.87 及び -1.24 kg] (いずれも $p < 0.05$)、SU 又はグリニドと併用したとき、投与 52 週時にベースラインからの統計学的に有意な体重変化は認められなかった [変化量 (平均値) はそれぞれ 0.10 及び 0.04 kg]。

以上、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法、SU 又はグリニドとの併用療法時には明らかな体重の変化はなく、ビッグアナイド又は α -GI との併用療法時には体重は減少した。

2.5.6.1.3 β 細胞機能が改善する

単独療法の GBCZ 試験 (第 II 相試験) で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 12 週時での HOMA2-%B はベースラインから上昇し、その変化量は、プラセボ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大きかった ($p < 0.001$)。

単独療法の GBDP 試験 (第 III 相試験) で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時での HOMA2-%B はベースラインから上昇し、その変化量は、プラセボ投与群と

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大きかった ($p < 0.001$) が、リラグルチド投与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。また、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、投与 52 週時 (LOCF) に HOMA2-%B がベースラインから上昇し、その変化量に、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。

経口血糖降下薬 (SU、ビッグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド) 単剤との併用療法の GBDQ 試験 (第 III 相試験) では、いずれの併用群でも、投与 26 及び 52 週時での HOMA2-%B はベースラインから統計学的に有意に上昇した (いずれも $p < 0.001$) 。

以上、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び併用療法のいずれでも、統計学的に有意な HOMA2-%B の上昇が認められ、 β 細胞機能の改善が示唆された (GBCZ、GBDP 及び GBDQ 試験)。さらに、デュラグルチド 0.75 mg の β 細胞機能に対する効果は単独療法及び経口血糖降下薬単剤との併用療法のいずれでも 52 週間持続することが示された (GBDP 及び GBDQ 試験)。

2.5.6.1.4 免疫原性のリスクは低い

デュラグルチド投与後に抗デュラグルチド抗体を発現した被験者の割合は、0.6%~2.3% (GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験) と低かった (第 2.7.4.2.1.2.5.1.1 項)。なお、既に上市されている GLP-1 受容体作動薬で報告されている発現率と比べて低かった [エキセナチド 1 日 2 回投与 : 44.4%及び 59.7%、エキセナチド週 1 回投与 : 61.3%及び 68.1%、リキシセナチド : 68.9%、リラグルチド : 14.7%及び 16.9% (Kadowaki et al. 2011、ビデュリオン医薬品インタビューフォーム 2014、リクスマア申請資料概要 2013、ビクトーザ医薬品インタビューフォーム 2014)] 。

2.5.6.1.5 注射部位反応が少ない

デュラグルチド投与群での注射部位反応の発現割合は 1.7%~4.8% (GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験) であった (第 2.7.4.2.1.2.5.1.3 項)。この発現割合は、エキセナチド週 1 回投与で報告されている発現割合 [21.8% (Ji et al. 2013)] と比べて低く、その他の上市されている GLP-1 受容体作動薬での発現割合と同程度であった (エキセナチド 1 日 2 回投与 : 3.3%、リキシセナチド : 1.3%、リラグルチド : 5.7%~6.8%) (Ji et al. 2013、Seino et al. 2012、ビクトーザ審議結果報告書 2009) 。

2.5.6.1.6 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は低い

単独療法での投与 12 週時 (GBCZ 試験) 及び投与 26 週時 [GBDP 試験 (主要評価期間 26 週間)] までの低血糖症の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群で同程度であった。また、投与 52 週時 [GBDP 試験 (全投与期間 52 週間)] までの低血糖症の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群で同

程度であり、その発現割合は低かった。SU 以外の薬剤との併用療法でも、投与 52 週時までの低血糖症の発現割合は 10%未満であった (GBDQ 試験) (第 2.7.4.2.1.2.4.1 項)。

2.5.6.1.7 Exendin-4 由来の GLP-1 受容体作動薬と比べて胃腸障害の発現が少ない

単独療法の GBDP 試験 (第 III 相試験) の投与 26 週時までの、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群の悪心の発現割合はそれぞれ 5.4%及び 8.0%、嘔吐の発現割合はそれぞれ 1.8%及び 0.7%、便秘の発現割合はそれぞれ 6.8%及び 5.8%、下痢の発現割合はそれぞれ 5.7%及び 3.6%であった。また、投与 52 週時までの、悪心の発現割合はそれぞれ 6.1%及び 8.0%、嘔吐の発現割合はそれぞれ 1.8%及び 0.7%、下痢の発現割合はそれぞれ 7.1%及び 4.4%、便秘の発現割合はそれぞれ 7.9%及び 8.0%であり、投与 52 週時までに、投与群間で臨床的に問題となる差はなかった (第 2.7.4.2.1.2.1.1 項)。

GBDP 試験並びに併用療法の GBDY 及び GBDQ 試験 (第 III 相試験) で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群に認められた悪心 (3.3%~13.0%)、嘔吐 (1.4%~6.1%)、便秘 (4.5%~15.3%) 及び下痢 (4.6%~14.8%) の発現割合は (第 2.7.4.2.1.2.1.1 項)、エキセナチド (5 及び 10 µg) 1 日 2 回投与 [悪心 25.0%及び 36.1%、嘔吐 4.2%及び 16.7%、便秘 13.9%及び 15.3%、下痢 11.1%及び 5.6% (Kadowaki et al. 2011)]、エキセナチド週 1 回投与 [悪心 10.9%及び 12.6%、嘔吐 8.2%及び 8.4%、便秘 5.9%及び 11.2%、下痢 8.8%及び 9.7% (Inagaki et al. 2012、Ji et al. 2013)] 及びリキシセナチド [悪心 39.6%、嘔吐 18.2%、便秘 5.2%、下痢 6.5% (Seino et al. 2012)] の臨床試験での発現割合と比べて低かった。

2.5.6.1.8 投与が簡便である

デュラグルチドは、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には、既存の週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬で使用されている注射針よりも細い 29 ゲージ針を使用しており、ボタンを押すだけで、針の皮下への穿刺、薬剤の投与、針の皮下からの引き抜きが自動的に行われる。デュラグルチドを簡便に投与できるため、2 型糖尿病患者及び医療従事者にとって使いやすい薬剤となることが期待される。

2.5.6.1.9 併用薬の制限が少ない

デュラグルチドは、「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)」に準拠し、臨床試験を実施した。その結果、単独投与及び他の血糖降下薬との併用療法時の有効性及び安全性が確認されたため、「2 型糖尿病」を適応症として申請した。そのため、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ことが期待される。

2.5.6.1.10 腎機能障害患者及び肝機能障害患者での用量調整は不要である

外国臨床薬理試験で、腎機能障害被験者を対象とした GBCM 試験の結果、デュラグルチドの薬物動態に対して臨床的に問題となる腎機能障害の影響は認められなかった（第 2.7.2.2.2.3.2 項）。また、肝機能障害被験者を対象とした GBDO 試験の結果、曝露量に関して肝機能正常群と肝機能障害群の間に統計学的有意差が認められたが、肝機能障害の程度とデュラグルチドの曝露量の間には一定の傾向はなく、その差は臨床的に問題ない範囲と考えられた（第 2.7.2.2.2.3.3 項）。腎機能障害群及び肝機能障害群の安全性について、デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したときの忍容性は良好であり、有害事象の種類と腎機能障害及び肝機能障害の程度の間には臨床的に問題となる傾向はなかった（第 2.7.4.5.9.4.5.2.1 項及び第 2.7.4.5.9.4.5.2.2 項）。

国内第 III 相試験（GBDP 及び GBDY 試験）における腎機能及び肝機能の程度別の部分集団解析の結果、有害事象の発現割合及び低血糖症の発現率に関して、ベースラインの腎機能及び肝機能の程度別で大きな違いはなく（第 2.7.4.5.1.6 項及び第 2.7.4.5.1.7 項）、腎機能障害及び肝機能障害の程度による用量調整は不要と考えられた。

2.5.6.2 デュラグルチドのリスク

デュラグルチドのリスクプロファイルは、日本で実施した試験を評価資料とし、外国で実施した試験を参考資料として評価した。

2.5.6.2.1 SU との併用療法時の低血糖

SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験及び経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド）単剤との併用療法の GBDQ 試験（第 III 相試験）では、いずれの併用療法時も重症低血糖症は報告されなかったが、デュラグルチド 0.75 mg を SU と併用したときの低血糖症の発現率（30 日調整）は、0.10～0.19 件／人・30 日で、SU 以外の薬剤と併用したときの 0.00～0.03 件／人・30 日と比べて高かった（第 2.7.4.5.2 項）。

2.5.6.2.2 TZD との併用療法時の体重増加

経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、 α -GI、TZD 又はグリニド）単剤との併用療法の GBDQ 試験（第 III 相試験）で、デュラグルチド 0.75 mg を TZD と併用したとき、投与 52 週時にベースラインから統計学的に有意な体重増加が認められた [変化量（平均値）は 1.02 kg]（ $p=0.005$ ）。なお、既に上市されている GLP-1 受容体作動薬では、実施した国内臨床試験で TZD を併用したときの体重への影響は公表されていない。デュラグルチド 0.75 mg と TZD を併用したときの体重の増加量と、上市されている DPP-4 阻害薬（GLP-1 受容体作動薬と同じインクレチン関連薬剤）と TZD を併用したときの体重増加量 [0.76～2.11 kg 増加（ジャヌビア／グラクティブ審議結果報告書 2009、エクア審査報告書 2013、ネシーナ審査報告書 2010、トラゼンタ審査報告書 2013、テネリア審査報告書 2013、オングリザ審議結果報告書 2013）] は同程度であった。

2.5.6.2.3 脈拍数の増加

国内第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）では、デュラグルチド 0.75 mg 投与時に脈拍数のベースラインからのわずかな増加（3～4 bpm）が認められた（第 2.7.4.4.1.1.1 項）。なお、デュラグルチド 0.75 mg を投与したときの脈拍数の増加は、上市されている他の GLP-1 受容体作動薬で報告されている結果と同程度であった [エキセナチド週 1 回投与 (Ji et al. 2013)、リラグルチド (Seino et al. 2010 及び Kaku et al. 2010)]。

2.5.6.2.4 房室ブロック及び PR 間隔延長

国内第 II 相及び第 III 相試験（GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の心電図評価では、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で PR 間隔のベースラインからのわずかな延長（2～3 msec）が認められたが、GBCZ 試験で評価した血漿中デュラグルチド濃度と PR 間隔のベースラインからの変化量に明確な相関は認められなかった。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で、最終評価時（LOCF）に PR 間隔が第一度房室ブロックを示唆する 220 msec (Rautaharju et al. 1998) を超えた被験者の割合は 7.7%以下であり、その大部分の被験者のベースラインからの変化率は 25%以下であった。関連するイベントのリスク増加は認められなかった。

2.5.6.2.5 膵酵素の増加

国内第 II 相及び第 III 相試験（GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）では、デュラグルチド投与後にリパーゼ値及び総アミラーゼ値の増加が認められたが、関連する徴候又は症状は認められなかった。また、GBDQ 試験のデュラグルチド 0.75 mg と SU の併用群の 2 例のみが外部判定委員会により膵炎と判定されたが、いずれも急性膵炎の特徴である腹痛の自覚症状は認められなかった。デュラグルチド投与による膵炎発現の明らかなリスク増加は示唆されなかった。

2.5.6.2.6 その他の重要な事象

デュラグルチドを含む GLP-1 受容体作動薬を投与したげっ歯類で、甲状腺 C 細胞過形成及び腫瘍が見られていることから (Knudsen et al. 2010、ビクトーザ添付文書 2014、バイエッタ添付文書 2014、リキスミア添付文書 2014、ビデュリオン添付文書 2014)、臨床試験でも甲状腺 C 細胞過形成や腫瘍の評価を行った。

デュラグルチド投与群では、対照薬投与群（プラセボ又は実薬）と比べてカルシトニン値は増加せず、甲状腺 C 細胞過形成や腫瘍の発現リスクが増加することを示唆するデータは認められなかった。

しかしながら、一般的に予測される甲状腺腫瘍の潜伏期間と比べて臨床試験の期間は短いことから、引き続き評価を継続する予定である。

2.5.6.3 結論

2.5.6.3.1 デュラグルチド 0.75 mg の特徴

- 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。
- 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。
- デュラグルチド 0.75 mg の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。

2.5.6.3.2 臨床的位置付け

GLP-1 受容体作動薬は、糖尿病治療ガイドで、経口血糖降下薬及びインスリンと同様に、2 型糖尿病に対する単独療法及び他剤との併用療法のための治療選択肢の一つとされている（日本糖尿病学会 2014）。国内第 III 相試験では、単独療法の GBDP 試験で、現在最も使用されている GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチド 1 日 1 回投与とデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与を比較した。また、併用療法の GBDY 試験では、SU 及び／又はビッグアナイドで治療中の 2 型糖尿病患者を対象に、最初の糖尿病用注射剤としてよく用いられるインスリン グラルギン 1 日 1 回投与とデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与を比較した。その結果、デュラグルチド 0.75 mg の有効性はリラグルチドに対して非劣性、インスリン グラルギンに対して優越性が結論付けられた。デュラグルチド 0.75 mg の安全性は、リラグルチドと同様であり、インスリン グラルギンと比べて胃腸障害の発現割合が高かったが、低血糖症の発現割合が低いことが確認された。さらに、GBDP 及び GBDQ 試験では、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法時及び経口血糖降下薬単剤との併用療法時の安全性が確認され、血糖降下作用は 52 週間持続した。

結論として、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした単独療法及び経口血糖降下薬との併用療法の試験で、投与 26 週時に各デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 61.8%～81.5%の被験者で、投与 52 週時に各デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 48.9%～83.1%の被験者で HbA1c 値が 7.0%未満に到達したことから、デュラグルチド 0.75 mg は、様々な治療を行っている日本人 2 型糖尿病患者で、強力な血糖降下作用が期待できる。デュラグルチドの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。また、単独療法及び併用療法のいずれにも用いることができ、他の 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、投与開始時に漸増投与が必要なく、既に上市されている 1 日 1~2 回投与の GLP-1 受容体作動薬と比べて投与頻度は少なく、投与方法も簡便であり、利便性が高いと考えられる。

したがって、デュラグルチド 0.75 mg によるベネフィットはリスクを上回ると考えられ、単独療法又は他の血糖降下薬との併用療法のいずれでも 2 型糖尿病の新たな治療の選択肢として期待できる。よって、デュラグルチド 0.75 mg を新たな治療選択肢として提供することは、臨床的に意義があると考ええる。

2.5.7 参考文献

参考文献	文献添付の有無
Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. <i>N Engl J Med.</i> 2008;358(18):1969-1972.	有
Barrington P, Chien JY, Showalter HDH, Schneck K, Cui S, Tibaldi F, Ellis B, Hardy TA. 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. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2011a;13(5):426-433.	有
Barrington P, Chien JY, Tibaldi F, Showalter HDH, Schneck K, Ellis B. LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, showed a dose-dependent effect on insulin secretion in healthy subjects. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2011b;13(5):434-438.	有
Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. 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. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2009;25(4):1019-1027.	有
Egan AG, Blind E, Dunder K, de Graeff PA, Hummer BT, Bourcier T, Rosebraugh C. Pancreatic safety of incretin-based drugs-FDA and EMA assessment. <i>N Engl J Med.</i> 2014;370(9):794-797.	有
[FDA] Food and Drug Administration. 2009. Guidance for industry assay development for immunogenicity testing of therapeutic proteins. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). December 2009. CMC. Available at: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM192750.pdf . Accessed June 27, 2014.	無
Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE, Katz L. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2010;12(9):766-771.	有
Glaesner W, Vick AM, Millican R, Ellis B, Tschang SH, Tian Y, Bokvist K, Brenner M, Koester A, Porksen N, Etgen G, Bumol T. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2010;26(4):287-296.	有
[IDF] International Diabetes Federation 2013. IDF Diabetes Atlas, sixth edition. Introduction. Available at: http://www.idf.org/diabetesatlas/introduction . Accessed June 27, 2014.	無
Inagaki N, Atsumi Y, Oura T, Saito H, Imaoka T. 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. <i>Clin Ther.</i> 2012;34(9):1892-1908.	有
Ishii H. Development and psychometric validation of the Diabetes Therapy-Related QOL (DTR-QOL) questionnaire. <i>J Med Econ.</i> 2012;15(3):556-563.	有
Ji L, Onishi Y, Ahn CW, Agarwal P, Chou CW, Haber H, Guerrettaz K, Boardman MK. Efficacy and safety of exenatide once-weekly vs exenatide twice-daily in Asian patients with type 2 diabetes mellitus. <i>J Diabetes Investig.</i> 2013; 4(1):53-61.	有
Kadowaki T, Namba M, Imaoka T, Yamamura A, Goto W, Boardman MK, Sowa H. 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. <i>J Diabetes Investig.</i> 2011;2(3):210-217.	有

参考文献	文献添付の有無
Kaku K, Rasmussen MF, Clauson P, Seino Y. 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. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2010;12(4):341-347.	有
Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M, the FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. <i>Lancet.</i> 2005;366(9500):1849-1861.	有
Knudsen LB, Madsen LW, Andersen S, Almholt K, de Boer AS, Drucker DJ, Gotfredsen C, Egerod FL, Hegelund AC, Jacobsen H, Jacobsen SD, Moses AC, Mølck AM, Nielsen HS, Nowak J, Solberg H, Thi TDL, Zdravkovic M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists activate rodent thyroid C-cells causing calcitonin release and C-cell proliferation. <i>Endocrinology.</i> 2010;151(4):1473-1486.	有
Kothare PA, Soon DKW, Linnebjerg H, Park S, Chan C, Yeo A, Lim M, Mace KF, Wise SD. Effect of exenatide on the steady-state pharmacokinetics of digoxin. <i>J Clin Pharmacol.</i> 2005;45(9):1032-1037.	有
Kothare PA, Seger ME, Northrup J, Mace K, Mitchell MI, Linnebjerg H. Effect of exenatide on the pharmacokinetics of a combination oral contraceptive in healthy women: an open-label, randomised, crossover trial. <i>BMC Clin Pharmacol.</i> 2012;12(8):1-9.	有
Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014;16(1):48-56.	有
Narwal R, Akhlaghi F, Asberg A, Hermann M, Rosenbaum SE. Development of a population pharmacokinetic model for atorvastatin acid and its lactone metabolite. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2010;49(10):693-702.	有
[NIDDK-NCI] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases National Cancer Institute. 2013. Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer Workshop. June 12-13, 2013. Bethesda, MD, USA. Available at: http://www.niddk.nih.gov/news/events-calendar/Pages/niddknci-workshop-on-pancreatitisdiabetespancreatic-cancer.aspx . Accessed June 27, 2014.	無
Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. <i>Diabetes Care.</i> 2009; 32(5): 834-838.	有
Rautaharju PM, Park LP, Chaitman BR, Rautaharju F, Zhang ZM. The Novacode criteria for classification of ECG abnormalities and their clinically significant progression and regression. <i>J Electrocardiol.</i> 1998;31(3):157-187.	有
Seino Y, Rasmussen MF, Nishida T, Kaku K. Efficacy and safety of the once-daily human GLP-1 analogue, liraglutide, vs glibenclamide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2010;26(5):1013-1022.	有
Seino Y, Min KW, Niemoeller E, Takami A; EFC10887 GETGOAL-L Asia Study Investigators. 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 sulphonylurea (GetGoal-L-Asia). <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2012;14(10):910-917.	有
Shin JG, Kang WK, Shon JH, Arefayene M, Yoon YR, Kim KA, Kim DI, Kim DS, Cho KH, Woosley RL, Flockhart DA. Possible interethnic differences in quinidine-induced QT prolongation between healthy Caucasian and Korean subjects. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2007;63(2):206-215.	有

参考文献	文献添付の有無
Urushihara H, Taketsuna M, Liu Y, Oda E, Nakamura M, Nishiuma S, Maeda R. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database. <i>PLoS One</i> . 2012;7(12):e53224.	有
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.	有
エクア審査報告書. 2013. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300011/300242000_22200AMX00233000_A100_5.pdf . Accessed June 27, 2014.	無
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～. <i>Diabetes Frontier</i> . 2013; 24(6): 695-701.	有
オングリザ審議結果報告書. 2013. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300036/180078000_22500AMX00877_A100_2.pdf . Accessed June 27, 2014.	無
オングリザ錠 2.5 mg, オングリザ錠 5 mg [添付文書]. 協和発酵キリン株式会社; 2014年6月改訂. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/230124_3969017F1028_1_03.pdf . Accessed July 9, 2014.	無
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.	有
金塚東, 川井絃一, 平尾絃一, 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ラー (JDDM7). 糖尿病. 2006;49(12):919-927.	有
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.	有
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. 2013. Available at: http://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000032813.pdf . 2013. Accessed June 27, 2014.	無
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.	有
ジャヌビア/グラクティブ審議結果報告書. 2009. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P200900043/63015300_22100AMX02257_A100_1.pdf . Accessed June 27, 2014.	無
ジャヌビア錠 12.5 mg, ジャヌビア錠 25 mg, ジャヌビア錠 50 mg, ジャヌビア錠 100 mg [添付文書] MSD 株式会社; 2014年5月改訂. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/170050_3969010F1034_2_19.pdf . Accessed June 27, 2014.	無
清野裕, 南條輝志男, 田嶋尚子, 門脇孝, 柏木厚典, 荒木栄一, 伊藤千賀子, 稲垣暢也, 岩本安彦, 春日雅人, 花房俊昭, 羽田勝計, 植木浩二郎. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告. 糖尿病. 2012;55(7):485-504.	有
テネリア審査報告書. 2013. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300161/400315000_22400AMX00728_A100_1.pdf . Accessed June 27, 2014.	無

参考文献	文献添付の有無
トラゼンタ審査報告書. 2013. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300024/530353000_22300AMX00605_A100_1.pdf . Accessed June 27, 2014.	無
日本糖尿病学会. 熊本宣言 2013. 2013. Available at: http://www.jds.or.jp/common/fckeditor/editor/filemanager/connectors/php/transfer.php?file=/uid000025_6B756D616D6F746F323031332E706466 . Accessed June 27, 2014.	無
日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2014-2015. 東京: 文光堂; 2014.	無
ネシーナ審査報告書. 2010. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000077/400256000_22200AMX00309_A100_3.pdf . Accessed June 27, 2014.	無
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 [添付文書]. アストラゼネカ株式会社; 2014年3月改訂. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/670227_2499411G1026_2_02.pdf . Accessed June 27, 2014.	無
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.	有
ビクトーザ皮下注 18 mg [医薬品インタビューフォーム]. ノボ ノルディスク ファーマ株式会社; 2014年1月. Available at: http://www.novonordisk.co.jp/Images/PDF_IF/140108_IF/Victoza_IF.pdf . Accessed June 27, 2014.	無
ビクトーザ審議結果報告書. 2009. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201000012/62002300_22200AMX00236_A100_1.pdf . Accessed June 27, 2014.	無
ビクトーザ皮下注用 18 mg [添付文書]. ノボ ノルディスクファーマ株式会社; 2014年1月改訂. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/620023_2499410G1021_1_07.pdf . Accessed June 27, 2014.	無
ビデュリオン皮下注用 2 mg [医薬品インタビューフォーム]. アストラゼネカ株式会社; 2014年3月改訂. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/670227_2499411G3029_1_022_1F.pdf . Accessed July 3, 2014.	無
ビデュリオン皮下注用 2 mg [添付文書]. アストラゼネカ株式会社; 2014年3月改訂. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/670227_2499411G3029_1_05.pdf . Accessed June 27, 2014.	無
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.	有
リクスマア 申請資料概要. 2013. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300098/ . Accessed July 7, 2014.	無
リクスマア皮下注 300 µg [添付文書]. サノフィ社; 2014年1月改訂. Available at: http://www.info.pmda.go.jp/downloadfiles/ph/PDF/780069_2499415G1024_1_04.pdf . Accessed June 27, 2014.	無