トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 1
2.7.1.1　背景及び概観 1
2.7.1.1.1　製剤開発の概要 4
2.7.1.1.1.1　臨床試験に使用した製剤 4
2.7.1.1.1.1.1　[redacted]製剤 4
2.7.1.1.1.1.2　溶液製剤 4
2.7.1.1.2　生物薬剤学試験の概要 5
2.7.1.1.3　注入器開発の概要 5
2.7.1.1.4　生物学的分析法の概観 7
2.7.1.1.4.1　血漿中デュラグルチド濃度の分析方法 7
2.7.1.1.4.2　免疫原性の分析法 7
2.7.1.1.4.2.1　抗薬物抗体の分析方法 8
2.7.1.1.4.2.2　デュラグルチド／GLP-1 中和抗体の分析方法 8
2.7.1.1.5　In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観 9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.1.2.1　GBDR 試験（外国） 10
2.7.1.2.2　GBCN 試験（外国） 14
2.7.1.2.3　GBDT 試験（外国） 16
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 17
2.7.1.4　付録 18
2.7.1.4.1　製剤 18
2.7.1.4.2　生物学的分析法 18
2.7.1.4.3　生物薬剤学試験の要約 29

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

略語一覧

AUC	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
Auto-injector	シングルユースペン
BMI	体格指数
C_{max}	最高血漿中濃度
CRE	cAMP 応答配列
CREB	CRE 結合蛋白
DOE	実験計画法
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
ELISA	酵素免疫測定法
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
IgG4	ヒト免疫グロブリン G4
ISR	Incurred sample reanalysis
Manual syringe	プレフィルドシリンジ
MRD	最小希釈倍率
MSD	メソスケールディスカバリー
RIA	放射免疫測定法
SPEAD	酸解離による固相抽出
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期

2.7.1.1　背景及び概観

デュラグルチドは、哺乳類細胞培養系を用いて生合成され、2 本の同一ポリペプチド鎖がジスルフィド結合した融合タンパク質分子である。各ポリペプチド鎖の N 末端側には、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）アナログ配列が存在し、短いペプチドリンカーを介して、改変型ヒト免疫グロブリン G4（IgG4）の H 鎖と共有結合している。ペプチド分子の改変の目的は以下のとおりである。

（1）ペプチドの溶解性の向上

（2）免疫原性の低下

（3）薬理活性持続時間の延長

- ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）による不活化の抑制
- Fc との融合によるクリアランスの低下

臨床試験で使用した製剤及び注入器を表 2.7.1.1-1 に示す。デュラグルチドの臨床試験には、[redacted]製剤と市販用溶液製剤の 2 種類が用いられた。[redacted]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）。

なお、本 2.7 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）。

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 相試験（GBCB 及び GBCL 試験）並びに第 II 相試験（GBCZ 試験）、外国第 I 相試験（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 [redacted] mL 容量のガラスバイアルで供給した（表 2.7.1.1-1）。

表 2.7.1.1-1. 臨床試験で使用した製剤及び注入器

製剤		[redacted]**製剤**	**溶液製剤**			**変更理由**
剤形		注射剤、注射用に溶解する粉末	注射剤、注射液			簡便性の向上のために粉末から溶液へ変更
容器施栓／注入器		バイアル	バイアル	[redacted]	[redacted]	簡便性の向上のためにバイアルからプレフィルドシリンジ及びシングルユースペンへ変更
臨床試験	日本	NA	第 I 相試験（GBCB 及び GBCL 試験）並びに第 II 相試験（GBCZ 試験）	第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）	NA	NA
	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）	第 I 相試験（GBCC、GBCH 及び GBCT 試験）、第 II 相試験（GBCJ 及び GBCK 試験）並びに第 II/III 相試験（GBCF 試験）	第 I 相試験 [a]、第 II 相試験（GBDN 試験）、第 III 相試験	第 I 相試験（GBDT 試験）	

Abbreviations: NA = not applicable.
[a] GBCB、GBCL、GBCA、GBCD、GBCC、GBCH、GBCT、GBDT 試験以外の第 I 相試験
Source: Table 3.2.P.2.2.1.1-1, section 3.2.P.2.2. Drug Product

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。

バイアルからプレフィルドシリンジへの変更に伴い、同等性を確認するため、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）。

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。なお、GBDP 試験では、本製剤の薬物動態を評価した（第 2.7.2.2.2.1.2.2 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（第 2.7.1.1.3 項）。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）とも、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。

日本での市販予定製剤は、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である。

国内外の[redacted]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。

外国人健康被験者を対象として実施した臨床薬理試験で、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（表 2.7.1.1-2）。

- 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及び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）。

表 2.7.1.1-2. デュラグルチドの生物薬剤学試験一覧（外国）

試験名	内容	対象	デュラグルチドの用法・用量
GBDR 試験（参考資料）	皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ及び皮下投与に対する筋肉内投与の相対的バイオアベイラビリティ	健康被験者	0.1 mg 単回静脈内投与、0.75 及び 1.5 mg 単回皮下投与 0.75 mg 単回筋肉内投与
GBCN 試験（参考資料）	投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）がバイオアベイラビリティに及ぼす影響	体格指数（BMI）が低値及び高値の健康被験者	1.5 mg 単回皮下投与
GBDT 試験（評価資料）	シングルユースペン使用時とプレフィルドシリンジ使用時の薬物動態の比較	健康被験者	1.5 mg 単回皮下投与

Abbreviations: BMI = body mass index.

2.7.1.1.1 製剤開発の概要

デュラグルチドの臨床試験には、2 種類の製剤を用いた。初期の[redacted]製剤は、外国で実施した安全性を評価する単回投与試験（GBCA 試験）及び反復投与試験（GBCD 試験）でのみ使用した。その後、臨床試験及び市販用に溶液製剤を開発した。この変更に伴い、物理化学的特性の検討を行い、同等性を評価した。臨床試験で使用した製剤及び容器施栓系の要約を付録表 2.7.1.4-1 に示す。なお、臨床試験で使用した製剤の一覧を第 3.2.P.2.2.1.4 項、製剤開発の概要を第 3.2.P.2.2 項、これらの製剤の詳細を第 3.2.P.2.2.1.1 項、同等性評価結果を第 3.2.P.2.3.5 項に示す。

2.7.1.1.1.1 臨床試験に使用した製剤

2.7.1.1.1.1.1 [redacted]製剤

[redacted]製剤は、ゴム栓付のタイプ I ガラス容器に 1 バイアル当たり [redacted] mg を含有するデュラグルチド製剤を充填して提供した。本製剤は、予備検討（第 3.2.P.2.2.1.2 項）及び臨床開発初期での製剤設計の検討結果を基に開発した。ポリソルベート 80（安定化剤）及び [redacted] mmol/L [redacted]（[redacted]時に原薬を安定化する）を含む [redacted] mmol/L [redacted] 緩衝液を用いた検討の結果、デュラグルチドを安定的に保存できる最適の pH は [redacted] であった。[redacted]製剤は、長期安定性試験の結果、2～8°C の保存条件で [redacted] 年間の安定性が確認された。

広範囲の用量に対応するため、使用時にデュラグルチドの濃度が [redacted] 又は [redacted] mg/mL となるように[redacted]製剤を[redacted]で溶解した。低用量の薬剤を投与する際は、溶解後のデュラグルチド溶液を[redacted]で更に希釈した。

2.7.1.1.1.1.2 溶液製剤

[redacted]製剤から、10 mmol/L クエン酸緩衝液（pH 6.5）、255 mmol/L マンニトール及び 0.02%ポリソルベート 80 を構成成分とする溶液製剤への変更を目的として、製剤の予備検討及び医薬品開発経験を通して蓄積された知識並びに実験計画法（DOE）に基づきデュラグルチドの溶液製剤を開発し、最適化した（第 3.2.P.2 項）。

デュラグルチドの物理化学的安定性の特性（第 3.2.P.2.2.1.2 項）に関する主要製剤パラメータを最適化するため、また臨床試験及び製造販売のいずれにも適した溶液製剤を開発するために DOE に基づく検討を実施した。DOE では、広範囲の用量に対応するデュラグルチド濃度を用い、pH、ポリソルベート 80 及び等張化剤の影響を検討した。製剤の予備検討及び DOE の結果に基づき、バイアルに充填するデュラグルチド[redacted]製剤の処方を決定した。バイアルにデュラグルチド濃度が [redacted]、[redacted]、[redacted] 及び [redacted] mg/mL となるようにこの[redacted]製剤を充填し、第 II 相試験用の治験薬として供給した。第 III 相試験用には 1.5 及び 3.0 mg/mL の 2 種類の濃度の製剤を選択した（薬液 0.5 mL 中にデュラグルチドとして 0.75 及び 1.5 mg を含む）。なお、これらの 2 製剤については、物理化学的特性の検討結果から、同等性が示されている（第 3.2.P.2.3.5 項）。臨床試験で使用した製剤の組成を第 3.2.P.2.2.1.1 項に示す。

2.7.1.1.2 生物薬剤学試験の概要

デュラグルチドの臨床開発過程で、2 種類のデュラグルチド皮下投与製剤を使用した。[redacted]製剤は、外国で実施した初期の単回投与試験（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。そのため、[redacted]製剤と溶液製剤の[redacted]試験は実施しなかった。

GBDR 試験では、投与経路による違いを評価した（第 2.7.1.2.1 項）。その結果、皮下投与時及び筋肉内投与時でデュラグルチドの曝露量は同等であり、いずれの投与経路でもデュラグルチドは安全で、忍容性は良好であった。

GBCN 試験では、投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）がバイオアベイラビリティに及ぼす影響を評価した（第 2.7.1.2.2 項）。その結果、用量を調整することなく、3 つの投与部位（腹部、上腕部及び又は大腿部）への投与が可能であることが示された。

GBDT 試験では、シングルユースペン及びプレフィルドシリンジの 2 つの注入器で皮下投与したときの薬物動態を評価した（第 2.7.1.2.3 項）。その結果、デュラグルチドの曝露量は、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。

2.7.1.1.3 注入器開発の概要

本項では、注入器開発の過程を要約した。国内第 I 相試験（GBCB 及び GBCL 試験）及び第 II 相試験（GBCZ 試験）、外国第 I 相試験（GBCC、GBCH 及び GBCT 試験）、第 II 相試験（GBCJ 及び GBCK 試験）並びに第 II/III 相試験（GBCF 試験）では、単回投与分のデュラグルチド[redacted]製剤を充填したガラスバイアル（ゴム栓付）が治験薬として供給され、シリンジを用いて投与された。国内外の第 III 相試験では、投与を容易にするため、プレフィルドシリンジを導入した。第 III 相試験には、ゴム製プランジャーで栓をした 1 mL 容量の針付ガラス製プレフィルドシリンジに単回投与分の溶液製剤（0.75 mg/0.5 mL 及び 1.5 mg/0.5 mL）を充填し、治験薬として供給した。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中の製剤の特性及び安定性を評価するため、残留の可能性がある不純物（[redacted]、[redacted]及び[redacted]）の影響の評価、用量及びプレフィルドシリンジの機能性評価を含む追加の検討を行った（第 3.2.P.2.2.1 項及び第 3.2.P.2.4 項）。

その後、市販用に、薬液の投与を容易にするための自動注入器として、シングルユースペンを開発した。日本では、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（図 2.7.1.1-1）。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）とも、1 回の注入で全容量が投与されるように設計されている。いずれの注入器にも、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（第 3.2.P.7 項）を用いている。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。



注: シングルユースペン（左）の内部には、プレフィルドシリンジ（右）があらかじめ装填されている。

図 2.7.1.1-1. シングルユースペン（左）とプレフィルドシリンジ（右）の外観

2.7.1.1.4　生物学的分析法の概観

血漿中デュラグルチド濃度及び薬物相互作用試験で使用する他の薬剤の血漿中濃度を定量化するために、生物学的分析法の開発及びバリデーションを行った。各臨床試験で用いた分析法を付録表 2.7.1.4-2 に示す。

抗デュラグルチド抗体、デュラグルチド／GLP-1 中和抗体、GLP-1 交差反応性を検出及び評価するため、免疫原性の分析法を開発した。

臨床試験で用いた分析方法を以下に要約する。詳細は第 5.3.1.4 項に示す。

2.7.1.1.4.1　血漿中デュラグルチド濃度の分析方法

臨床試験で採取したデュラグルチドの血漿検体は、バリデーションされた放射免疫測定法（RIA 法）を用いて分析した。デュラグルチドの分析法は、[redacted] 社で開発及びバリデーションされた。なお、[redacted] 社は、その後社名が [redacted] に変更となり、さらに [redacted] に変更された。その後、本分析法は [redacted] 社に移行され、[redacted] 社でバリデーションされた。

各臨床試験で用いた血漿中薬物濃度の分析法の一覧を付録表 2.7.1.4-2 に示す。デュラグルチドの分析バリデーション結果を付録表 2.7.1.4-3 に示す。デュラグルチドとの薬物相互作用を検討した薬剤の分析バリデーション結果を付録表 2.7.1.4-4 に示す。

ヒト血漿中のデュラグルチドを定量するため、RIA 法を開発した。本方法では、血漿検体、^{125}I-GLP-1 トレーサー及び活性型 GLP-1 抗体を一晩インキュベーションした。本方法は、活性抗体の限られた結合部位に対する標識トレーサーと非標識抗原の間の競合法である。遊離トレーサーと抗体に結合したトレーサーを分離した後、結合 ^{125}I-GLP-1 をガンマカウンターで測定した。検体濃度は、1/ratio^2 で重みづけした 4 パラメータのアルゴリズムでフィッティングした検量線からの内挿によって決定した。抗体に結合するトレーサーの量は、非標識抗原濃度の上昇に伴い減少する。検量線の範囲は 1.0～50.0 ng/mL、定量範囲は 5.0～50.0 ng/mL であった。バリデーション時の測定間の真度（相対誤差）は−6.72%～2.86%、測定間の精度（相対標準偏差）は 6.73%～22.2%であった。検量線の範囲全体にわたる Quality control 検体を、各検体の分析用バッチに含めた。この分析法で使用した活性型 GLP-1 抗体は、活性型 GLP-1 及びデュラグルチドの N-末端に特異的に結合し、GLP-1 代謝物［GLP-1（9-36）又は GLP-1（9-37）］には反応しない。デュラグルチド濃度が定量上限を超える血漿検体は、最大 250 倍まで希釈して測定した。

デュラグルチドのいくつかの臨床試験では Incurred sample reanalysis（ISR）が行われており、その結果から確立された ISR の規準に従って分析が行われたことが示された。

2.7.1.1.4.2　免疫原性の分析法

免疫原性の分析法は、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）の免疫原性評価に関するガイダンス（FDA 2009、CHMP 2007）に従って開発した。

2.7.1.1.4.2.1 抗薬物抗体の分析方法

臨床試験では、抗デュラグルチド抗体のスクリーニング方法として、酸解離による固相抽出（SPEAD）を用いた酵素免疫測定法（ELISA 法）を開発した。本方法は、抗デュラグルチド抗体を捕捉する抗ヒト IgG に依存しないため、抗薬物抗体のすべてのアイソタイプを検出できる。本分析方法は、[redacted]社でバリデーションされた。なお、[redacted]社は、その後社名が[redacted]に変更となり、さらに[redacted]に変更になった。2009 年の FDA ガイダンスに明記された標準化のバリデーションが、[redacted]で実施された。

本分析方法では、被験者から採取した血清検体及び適切な対照検体（抗 GLP-1 モノクローナル抗体 HYB147-12 を添加した正常ヒト血清）を、まず分析用緩衝液を用いて最小希釈倍率（MRD）1:2 に希釈した。この検体とビオチン標識したデュラグルチドを一晩インキュベーションした。インキュベーション中、ビオチン標識したデュラグルチドは、被験者の血清中抗デュラグルチド抗体と結合する。インキュベーション後、ビオチン標識したデュラグルチドとビオチン標識したデュラグルチドに結合した抗デュラグルチド抗体を、ストレプトアビジンプレートに捕捉した。血清中の遊離型薬物及び他の非結合成分は、この捕捉段階後に洗い流した。結合した抗デュラグルチド抗体は、その後、プレートに結合したストレプトアビジン–ビオチン–デュラグルチド複合体から、酸で溶出し、新しいメソスケールディスカバリー（MSD）プレートに移した。MSD プレートで酸を中和し、プレート表面への抗デュラグルチド抗体の結合のために pH を最適化した。ブロッキング後、ルテニウムで標識したデュラグルチド、MSD Read Buffer の順に追加し、MSD Plate Reader によって、MSD プレートに結合した抗デュラグルチド抗体を検出した。

分析感度は、アフィニティー精製ポリクローナル抗体では 93.7 ng/mL、マウスモノクローナル抗体（HYB147-12）では 14.1 ng/mL であった（付録表 2.7.1.4-5）。この分析方法により、500 ng/mL のアフィニティー精製ポリクローナル抗体存在下でデュラグルチド濃度 461 ng/mL まで、250 ng/mL の HYB147-12 抗 GLP-1 抗体存在下ではデュラグルチド濃度 3200 ng/mL を超える濃度まで許容されることが示された。この濃度は、予測されるデュラグルチドの C_{max}（約 50 ng/mL）を十分に超える値であった。また、500 ng/mL のアフィニティー精製ポリクローナル抗体存在下で GLP-1 濃度 10 ng/mL まで、70 ng/mL の HYB147-12 抗 GLP-1 抗体存在下では GLP-1 濃度 10 ng/mL まで許容されることが示された。測定内及び測定間の精度の変動係数は、それぞれ 2.3%～11.4%及び 7.4%～14.8%であった。分析方法の特異性は、ルテニウムで標識したデュラグルチドに過剰の非標識デュラグルチドを加え、低濃度、中濃度及び高濃度の陽性対照検体に対する阻害率を評価することで確認した。

2.7.1.1.4.2.2 デュラグルチド／GLP-1 中和抗体の分析方法

細胞を用いたデュラグルチドの中和抗体の分析法を開発した。用いた細胞株はヒト胎児腎 HEK293 細胞であり、ヒト GLP-1 受容体及び cAMP 応答配列（CRE）–ルシフェラーゼエンハンサー配列を発現させた。細胞をデュラグルチドに曝露すると、GLP-1 受容体がアデニル酸シクラーゼを活性化し、cAMP が産生される。cAMP の産生により、プ

ロテインキナーゼ A が活性化し、さらに CRE 結合蛋白（CREB）が活性化する。CREB はルシフェラーゼ遺伝子の転写活性化を誘導し、ルシフェリン存在下で測定可能な光を放出するため、これらの細胞にデュラグルチドを曝露すると、発光シグナルが増強する。デュラグルチドに結合して、デュラグルチドの受容体への結合を阻害する抗体は、この過程を阻害するため、発光シグナルは減弱する。

デュラグルチドの中和抗体の分析方法の最初のバリデーションは、2007 年に [redacted] 社で実施された。2011 年に 2 つ目の委託先である [redacted] 社に分析を委託することが決定した際、分析方法の再バリデーションが実施された。GLP-1 の中和抗体の分析方法は、前述した方法と同様の手法でバリデーションされた。治験薬投与後に認められたすべての抗デュラグルチド抗体をデュラグルチドの中和抗体の分析方法で測定し、デュラグルチドに対する中和活性が認められた場合、GLP-1 中和抗体の分析方法で測定した（付録図 2.7.1.4-1）。

デュラグルチドの中和抗体の分析感度は、モノクローナル抗体である HYB147-12 を用いて評価した結果、0.391 µg/mL であった（付録表 2.7.1.4-6）。HYB147-12 が中濃度の対照レベルである 2.5 µg/mL のとき、許容されるデュラグルチド濃度は 0.047 µg/mL であった。測定内及び測定間の精度の変動係数は、いずれも 18%未満であった。無関係なアイソタイプを適合させた抗体は、この分析方法ではシグナルの抑制を示さなかった。添加回収率は、HYB147-12 を低、中、高濃度の対照と同等の濃度で正常ヒト血清 10 検体に添加することによって評価した。すべての検体及び対照レベルは、ベースライン値の 70%～130%の範囲内であった。検体の安定性は、標準の保存条件下で評価し、凍結融解を 8 サイクル実施し、すべての検体の安定性（凍結融解、室温及び 4°C）を確認した（参照検体の 30%以内）。

GLP-1 中和抗体の分析方法は、デュラグルチド中和抗体の分析方法と同じパラメータでバリデーションした。抗 GLP-1 抗体である IBA003 で評価した分析感度は 1.4 µg/mL であった（付録表 2.7.1.4-7）。この分析方法では、IBA003 が 5 µg/mL のとき、許容されるデュラグルチド濃度は 0.75 µg/mL であった。測定内及び測定間の精度の変動係数は、いずれも 18%未満であった。無関係なアイソタイプを適合させた抗体は、この分析方法ではシグナルの抑制を示さなかった。添加回収率は、IBA003 を低、中、高濃度の対照と同等の濃度で正常ヒト血清 10 検体に添加することによって評価した。すべての検体及び対照レベルは、ベースライン値の 70%～130%の範囲内であった。検体の安定性は、標準の保存条件下で評価し、凍結融解を 8 サイクル実施し、すべての検体の安定性（凍結融解、室温及び 4°C）を確認した（参照検体の 30%以内）。

2.7.1.1.5 In vitro 及び in vivo での製剤特性の概観

該当なし。

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

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バイオアベイラビリティに影響を及ぼす要因を、外国臨床薬理試験 3 試験で評価した。各試験の薬物動態の

結果を付録第 2.7.1.4.3 項に示す。また、これらの試験結果を第 2.7.6 項に、これらの試験の総括報告書を第 5.3 項に添付する。

2.7.1.2.1　GBDR 試験（外国）

試験概要：

外国人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絶対的バイオアベイラビリティ、安全性及び忍容性を評価した。自己注射の際に、患者が誤って皮下投与ではなく筋肉内投与する可能性があるため、本試験では、皮下投与に対する筋肉内投与の相対的バイオアベイラビリティも評価した。本試験は、第 I 相、3 つのパートからなる非盲検試験である。パート A では、絶対的バイオアベイラビリティを評価するための、適切で安全かつ忍容性のある用量を決定するため、被験者 6 例（男性 3 例、女性 3 例）にデュラグルチド 0.1 mg を 30 分間にわたって静脈内投与した。絶対的バイオアベイラビリティを評価したパート B は、2 期クロスオーバーデザインであり、被験者 16 例（男性 12 例、女性 4 例）が 2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられ、デュラグルチド 0.1 mg 単回静脈内投与（パート A の結果に基づき決定した用量）及びデュラグルチド 1.5 mg 単回皮下投与された。投与間のウォッシュアウト期間は 28 日以上であった。相対的バイオアベイラビリティを評価したパート C は、2 期クロスオーバーデザインであり、被験者 8 例（男性 5 例、女性 3 例）が 2 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられ、デュラグルチド 0.75 mg を単回皮下投与及び単回筋肉内投与された。投与間のウォッシュアウト期間は 28 日以上であった。筋肉内投与及び静脈内投与には、0.75 mg プレフィルドシリンジを用いた。各期でデュラグルチドの薬物動態を評価するため、投与前、投与後 1、2、4、8、12、24、36、48、72、120、168 及び 336 時間（静脈内投与時では加えて投与開始後 5、15 及び 30 分）に採血を行った。

結果及び結論：

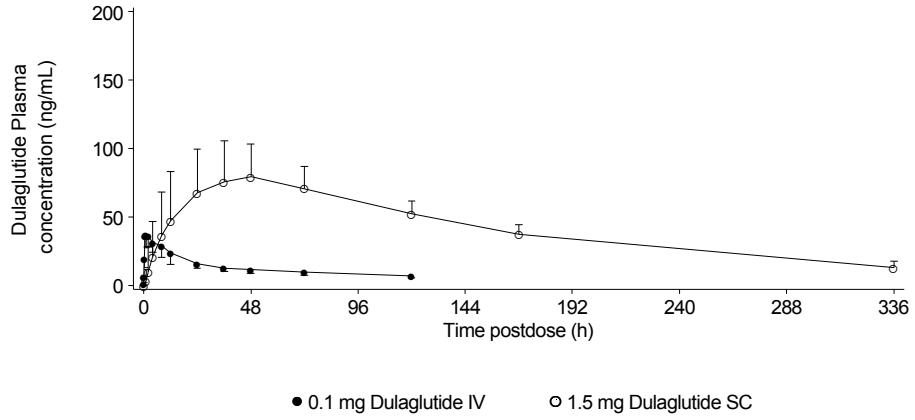
パート A では、0.1 mg を 30 分間にわたって静脈内投与したときの忍容性は良好であり、薬物動態解析が可能な薬物濃度が得られた。そのため、パート B での静脈内投与時の用量は、0.1 mg となった。

パート B のデュラグルチド 0.1 mg 静脈内投与及びデュラグルチド 1.5 mg 皮下投与したときの薬物動態パラメータの比較を表 2.7.1.2-1 に、平均血漿中デュラグルチド濃度の推移を図 2.7.1.2-1 に示す。パート B では、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（$AUC_{0-\infty}$）に基づいて算出したデュラグルチド 0.1 mg 静脈内投与に対するデュラグルチド 1.5 mg 皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティの推定値及びその 90%信頼区間は 44.3%（39.5%、49.7%）であった。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}）に基づいて算出した平均絶対的バイオアベイラビリティは 37.1%と、$AUC_{0-\infty}$に基づいて算出された絶対的バイオアベイラビリティと比べて低かった（表 2.7.1.2-1）。

表 2.7.1.2-1. デュラグルチド静脈内投与に対するデュラグルチド皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティ（GBDR 試験）

Parameter [a] (units)	Geometric LS Means (90% CI)[a]		Absolute Bioavailability
	1.5 mg Dulaglutide SC (N=16)	0.1 mg Dulaglutide IV (N=16)	Ratio of Geometric LS Means; SC: IV [b] (90% CI)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)/(mg)	10256 (8964, 11734)	23150 (20234, 26485)	0.443 (0.395, 0.497)
AUC(0-168) (ng·h/mL)/(mg)	6287 (5667, 6975)	16956 (15283, 18813)	0.371 (0.335, 0.410)

Abbreviations: AUC(0-168) = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero to 168 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from zero to infinity; CI = confidence interval; IV = intravenous; LS = least squares; N = number of subjects; SC = subcutaneous.
Model: Log(PK) = Subject(Sequence) + Sequence + Treatment + Period + Random error.
a Parameters are shown dose normalized by the respective doses; ratio is the ratio of dose-normalized AUCs
b Includes data for subjects from Part B only.
Source: CSR GBDR, Table GBDR.7.2.



0.1 mg dulaglutide IV includes data combined from Parts A and B
Source: CSR GBDR, Figure GBDR.7.1.

図 2.7.1.2-1. デュラグルチド 0.1 mg 静脈内投与及びデュラグルチド 1.5 mg 皮下投与したときの血漿中デュラグルチド濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（GBDR 試験）

ノンコンパートメント解析に加え、静脈内投与、皮下投与及び筋肉内投与のデータを用いて母集団薬物動態モデルを構築し、血漿中デュラグルチド濃度のプロファイル、バイオアベイラビリティ、吸収速度に対する用量（0.75 及び 1.5 mg の比較）及び投与方法（皮下投与と筋肉内投与の比較）の影響を評価した。データセットには、30 例から得られた血漿中デュラグルチド濃度 627 点を含めた。母集団薬物動態モデルから、デュラグルチドの用量が絶対的バイオアベイラビリティに有意に影響を及ぼすことが示された。

デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg の絶対的バイオアベイラビリティの推定値はそれぞれ64.7%及び47.0%であった（表 2.7.1.2-2）。

パート C では、デュラグルチドの皮下投与に対する筋肉内投与の $AUC_{0-\infty}$に基づく相対的バイオアベイラビリティの推定値及びその 90%信頼区間は 96.2%（85.8%、108%）であり、デュラグルチドの曝露量は皮下投与及び筋肉内投与で同程度であった（表 2.7.1.2-3）。また、t_{max} の中央値及び消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値も、皮下投与及び筋肉内投与で同程度であった。そのため、皮下投与の代わりに筋肉内投与しても、デュラグルチドの吸収速度及び排泄速度に影響を及ぼさないことが示唆された（図 2.7.1.2-2）。母集団薬物動態モデルでも、皮下投与と筋肉内投与のバイオアベイラビリティ及び吸収速度に違いがないことが確認された。

表 2.7.1.2-2. デュラグルチドの最終モデルの母集団薬物動態パラメータ（GBDR 試験）

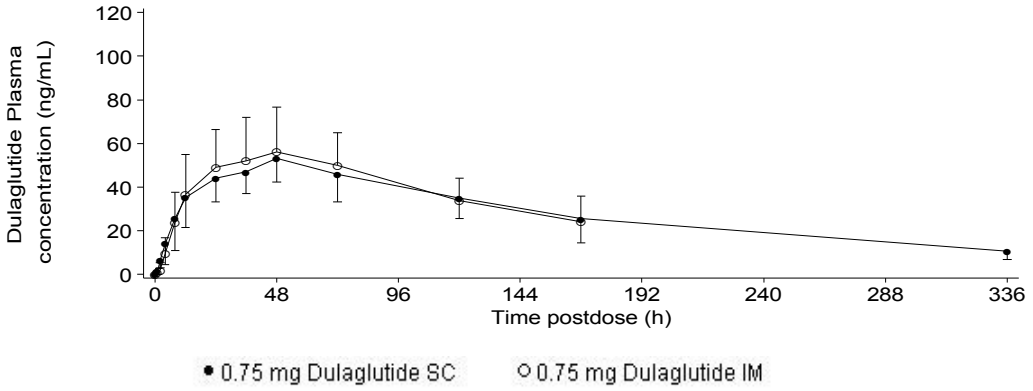
Parameter Description	Population Estimate (%SEE)	Inter-Subject Variability (%SEE)
Absolute bioavailability		
Bioavailability of 0.75 mg dose	0.647 (12.2)	---
Absolute bioavailability		
Bioavailability of 1.5 mg dose	0.470 (4.15)	---
Rate of absorption		
Parameter for KA (1/hr)	0.0224 (12.0)	56.6% (35.9)
Clearance		
Parameter for CL (L/hr)	0.0444 (5.90)	26.3% (33.7)
Volume of central compartment		
Parameter for V2 (L)	3.00 (5.23)	22.6% (36.2)
Inter-compartmental clearance		
Parameter for Q (L/hr)	0.0616 (10.6)	---
Volume of peripheral compartment		
Parameter for V3 (L)	2.74 (12.0)	---
Parameter Description	Values (%SEE)	
Inter-Subject Variability		
Correlation between CL and V2	0.772 (33.8)	
Proportional Residual Error (%)	19.6 (15.4)	
Additive Residual Error (ng/mL)	1.10 (28.2)	

Abbreviations: CL = clearance; KA = rate of absorption; Q = inter-compartmental clearance; %SEE = standard error of estimation; V2 = volume of central compartment; V3 = volume of peripheral compartment.
Source: CSR GBDR, Table GBDR.7.7.

表 2.7.1.2-3. デュラグルチド皮下投与に対するデュラグルチド筋肉内投与の相対的バイオアベイラビリティ（GBDR 試験）

Parameter (units)	Geometric LS Means (90% CI)		
	0.75 mg Dulaglutide IM (N=7)	0.75 mg Dulaglutide SC (N=8)	Ratio of Geometric LS Means IM:SC (90% CI)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	9828 (7525, 12837)	10215 (7832, 13323)	0.962[a] (0.858, 1.08)
C_{max} (ng/mL)	56.9 (48.4, 67.0)	54.2 (46.3, 63.5)	1.05 (0.924, 1.19)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the plasma concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; IM = intramuscular; LS = least squares; N = number of subjects; SC = subcutaneous.
Model: Log(PK) = Subject(Sequence) + Sequence + Treatment + Period + Random error.
[a] This value is the relative bioavailability of dulaglutide.
Source: CSR GBDR, Table GBDR.7.5.



Subject 3006 excluded from 0.75 mg dulaglutide IM.
Source: CSR GBDR, Figure GBDR.7.2.

図 2.7.1.2-2. デュラグルチド 0.75 mg 皮下投与及びデュラグルチド 0.75 mg 筋肉内投与したときの血漿中デュラグルチド濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（GBDR 試験）

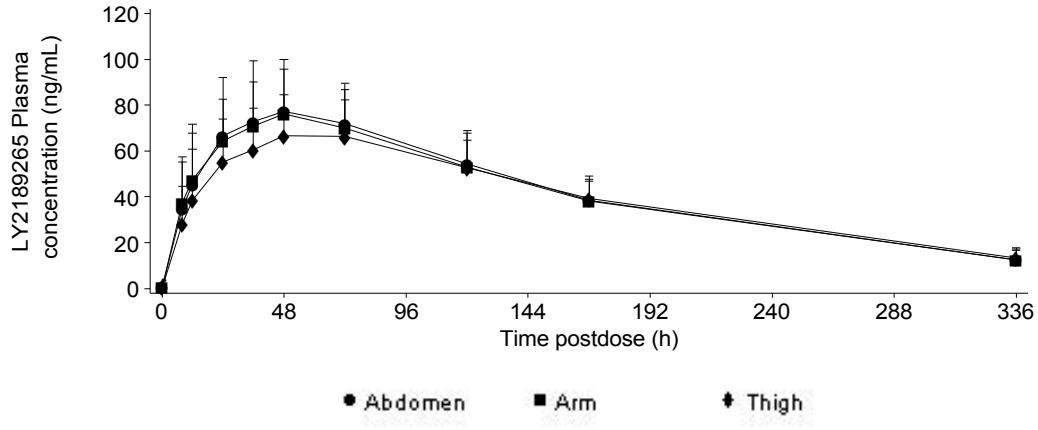
2.7.1.2.2　GBCN 試験（外国）

試験概要：

外国人健康被験者を対象に、デュラグルチドを単回皮下投与し、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の相対的バイオアベイラビリティ（結果は本項に示す）、BMI が低値及び高値の被験者でのデュラグルチドの相対的バイオアベイラビリティ（結果は第 2.7.2.2.2.2.3.4 項に示す）、安全性及び忍容性を評価した。本試験は、第 I 相、非盲検、3 期クロスオーバー試験である。低 BMI 群を BMI が 18.0～27.0 kg/m^2 の被験者、高 BMI 群を BMI が 30.0～45.0 kg/m^2 の被験者とした。2 つの BMI 群の被験者 45 例（男性 29 例、女性 16 例）を 6 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付け、上腕部（試験部位）、大腿部（試験部位）及び腹部（標準部位）にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与した。各デュラグルチド投与の間に 28 日間以上のウォッシュアウト期間を設けた。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、投与前、投与後 8、12、24、36、48、72、120、168 及び 336 時間に採血を行った。

結果及び結論：

各投与部位に皮下投与したときの曝露量（C_{max} 及び AUC）並びに薬物動態プロファイルは同様であり（図 2.7.1.2-3、表 2.7.1.2-4）、投与部位の違いはデュラグルチド 1.5 mg の曝露量又はデュラグルチドの吸収速度及び排泄速度に対して、臨床的に問題となるような影響を及ぼさないと考えられる。本試験の結果から、用量を調整することなく、3 つの投与部位（腹部、上腕部及び大腿部）への投与が可能である。



LY2189265 = デュラグルチド
Source: CSR GBCN, Figure GBCN.7.1.

図 2.7.1.2-3. デュラグルチド 1.5 mg 単回皮下投与したときの全 BMI 群での投与部位別の血漿中デュラグルチド濃度推移（平均値 + 標準偏差）（GBCN 試験）

表 2.7.1.2-4. デュラグルチド 1.5 mg 単回皮下投与後の全 BMI 群での投与部位別の相対的バイオアベイラビリティ（GBCN 試験）

BMI Group	Parameter (units)	Location of Administration	Geometric LS Means (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means (vs. Abdomen) (90% CI)
Overall	AUC(0-∞)	Abdomen (N=43)	14959 (14225, 15730)	
	(ng·h/mL)	Arm (N=40)	14557 (13834, 15319)	0.973 (0.941, 1.01)
		Thigh (N=39)	14800 (14064, 15574)	0.989 (0.956, 1.02)
	AUC(0-168)	Abdomen (N=43)	9317 (8869, 9788)	
	(ng·h/mL)	Arm (N=40)	9129 (8678, 9605)	0.980 (0.934, 1.03)
		Thigh (N=44)	8580 (8169, 9010)	0.921 (0.879, 0.964)
	C_{max}	Abdomen (N=43)	76.0 (71.8, 80.5)	
	(ng/mL)	Arm (N=40)	74.8 (70.5, 79.4)	0.984 (0.925, 1.05)
		Thigh (N=44)	67.7 (63.9, 71.6)	0.890 (0.838, 0.944)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(0-168) = area under the plasma concentration-time curve from time zero up to 168 hours postdose; BMI = body mass index; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed plasma concentration; LS = least squares; N = number of subjects.
Model: Log(PK) = Subject within Sequence and BMI Group + Sequence + BMI Group + Period + Location + BMI Group*Location + Random Error.
Analysis included the entire range of body mass index.
Source: CSR GBCN, Table GBCN.7.2.

2.7.1.2.3　GBDT 試験（外国）

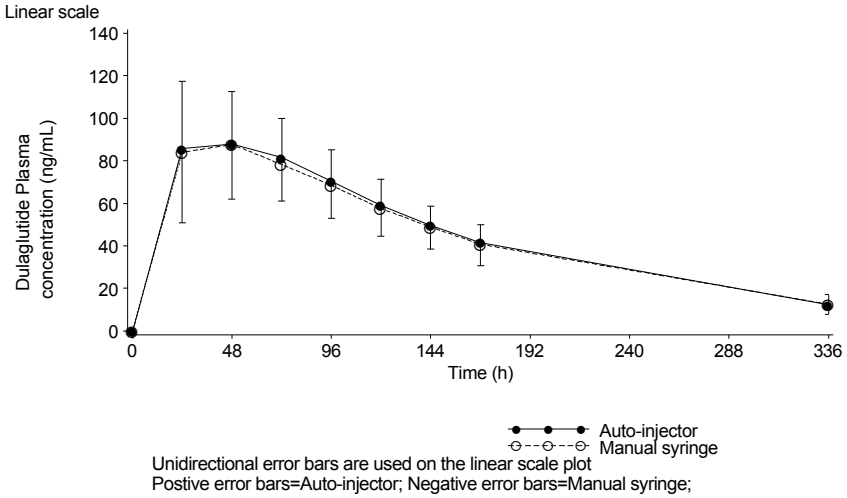
試験概要：

外国人健康被験者を対象に、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単回皮下投与したときの薬物動態を比較した。本試験は、第 I 相、非盲検、2 期クロスオーバー試験である。被験者 50 例（男性 40 例、女性 10 例）は、2 シークエンスのいずれかに無作為に割り付けられ、各投与期で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デュラグルチド 1.5 mg の単回皮下投与を受けた。各デュラグルチド投与の間には 28 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、投与前、投与後 24、48、72、96、120、144、168 及び 336 時間に採血を行った。

2 つの注入器の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の比の 90%信頼区間が 0.8～1.25 に完全に含まれたとき、2 つの注入器が同等であると結論付けることとした。

結果及び結論：

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曝露量は同程度であり、プレフィルドシリンジ使用時に対するシングルユースペン使用時のデュラグルチドの AUC 及び C_{max} の比はいずれも 1.02 であり、その 90%信頼区間は 0.80～1.25 の範囲内に含まれた（表 2.7.1.2-5、図 2.7.1.2-4）。また、デュラグルチドの t_{max} の中央値はいずれの注入器使用時も 48.0 時間であった。したがって、両注入器を用いたときの薬物動態の同等性が確認された。



Auto-injector = シングルユースペン、Manual syringe = プレフィルドシリンジ
Source: CSR GBDT, Figure GBDT.7.1.

図 2.7.1.2-4. 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デュラグルチド 1.5 mg を投与したときの血漿中デュラグルチド濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（GBDT 試験）

表 2.7.1.2-5. プレフィルドシリンジ使用時に対するシングルユースペン使用時のデュラグルチド 1.5 mg の薬物動態パラメータの比較（GBDT 試験）

Parameter (units)	Device	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means AI:Manual Syringe (90% CI for the ratio)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Auto-injector	47	16483	1.02 (0.998, 1.04)
	Manual Syringe	47	16150	
AUC(0-336) (ng·h/mL)	Auto-injector	47	14717	1.02 (1.00, 1.05)
	Manual Syringe	47	14379	
C_{max} (ng/mL)	Auto-injector	47	90.8	1.02 (0.983, 1.06)
	Manual Syringe	48	88.8	
Parameter (units)	Device	N	Median	Median difference AI - Manual Syringe (90% CI for the difference)
t_{max} (h)	Auto-injector	45	48.0	0 (0, 12.0)
	Manual Syringe	45	48.0	

Abbreviations: AUC(0-336) = area under the concentration versus time curve from time zero to 336 hours postdose; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; BMI = body mass index; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; h = hours; LS = least squares; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; t_{max} = time of C_{max}, Auto-injector (AI) = シングルユースペン, Manual syringe = プレフィルドシリンジ.

Model for AUC(0-∞) and C_{max}: Log(PK) = Subject(Sequence) + Sequence + Device + Period + BMI + Random Error.

t_{max} was analyzed using the method outlined by Hauschke et al. 1990.

Source: CSR GBDT, Table GBDT.7.2.

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

2.7.1.4　付録

2.7.1.4.1　製剤

表 2.7.1.4-1. 臨床試験で使用した製剤及び容器施栓系の要約

Formulation Used	**Study Identifier**
Lyophilized in vial	GBCA, GBCD
Solution in vial	GBCB, GBCL, GBCZ, GBCC, GBCF, GBCH, GBCJ, GBCK, GBCT,
Solution in prefilled syringe	GBDP, GBDY, GBDQ, GBDM, GBDO, GBCG, GBCI, GBCM, GBCN, GBCO, GBCP, GBCQ, GBCR, GBCS, GBDA, GBDB, GBDC, GBDD, GBDE, GBDJ, GBDL, GBDN, GBDX, GBDK, GBDT [a]

[a] also provided in the single-use pen (auto-injector)

2.7.1.4.2　生物学的分析法

表 2.7.1.4-2. 血漿中薬物濃度の分析法の一覧

Study Identifier	Analytical Laboratory (Method Report ID)	Sensitivity of Method/Range	Analytes
H9X-JE-GBCB	[redacted]	5.0 to 40.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-JE-GBCL	[redacted]	5.0 to 40.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-JE-GBCZ	[redacted]	5.0 to 40.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-JE-GBDP	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-MC-GBCA	[redacted]	5.0 to 40.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-MC-GBCD	[redacted]	5.0 to 40.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-MC-GBCM	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-MC-GBCT	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-EW-GBDO	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-MC-GBCN	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-MC-GBCO	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL 1 to 500 ng/mL 5.0 to 2500.0 ng/mL	Dulaglutide Lisinopril Metoprolol

Study Identifier	Analytical Laboratory (Method Report ID)	Sensitivity of Method/Range	Analytes
H9X-MC-GBCP	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL 0.25 to 25 ng/mL 0.25 to 25 ng/mL 0.25 to 25 ng/mL	Dulaglutide Atorvastatin *o*-hydroxyatorvastatin *p*-hydroxyatorvastatin
H9X-MC-GBCQ	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL 0.01 to 0.5 ng/mL 0.05 to 25 ng/mL	Dulaglutide Ethinyl Estradiol Norelgestromin
H9X-MC-GBCR	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL 0.1 to 20 ng/mL	Dulaglutide Digoxin
H9X-MC-GBCS	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL 1 to 2500 ng/mL	Dulaglutide Total S- and R-warfarin
H9X-MC-GBDW	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL 0.500 to 1000 ng/mL	Dulaglutide Sitagliptin
H9X-MC-GBCI	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL	Dulaglutide

Study Identifier	Analytical Laboratory (Method Report ID)	Sensitivity of Method/Range	Analytes
H9X-MC-GBCH	[redacted]	5.0 to 40.0 ng/mL 5.00 to 10000 ng/mL	Dulaglutide Acetaminophen
H9X-EW-GBDM	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL 2.00 to 1000.00 ng/mL	Dulaglutide Metformin
H9X-MC-GBCC	[redacted]	5.0 to 40.0 ng/mL 25 to 5000 ng/mL	Dulaglutide Moxifloxacin
H9X-MC-GBDR	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-MC-GBDT	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-MC-GBCF	[redacted]	5.0 to 40.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-MC-GBCJ	[redacted]	5.0 to 40.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-MC-GBCK	[redacted]	5.0 to 40.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-MC-GBDN	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL	Dulaglutide
H9X-MC-GBDA	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL	Dulaglutide

Study Identifier	Analytical Laboratory (Method Report ID)	Sensitivity of Method/Range	Analytes
H9X-MC-GBDC	[redacted]	5.0 to 50.0 ng/mL	Dulaglutide

[a] Currently known as EMD Millipore Corporation
[b] Currently known as Advion Bioanalytical Labs
[c] Currently known as ICON Development Solutions

表 2.7.1.4-3. デュラグルチドの分析バリデーション結果

Method Doc ID/Validation Method Date	Matrix	Compound	Validation Range (ng/mL)	Inter-Assay Precision (%RSD)	Inter-Assay Accuracy (%RE)	Stability data
05-001-R August 2005	Plasma	Dulaglutide	5 to 40	9.2 to 10.2	7.7 to 15.1	24 hours RT 5 F/T cycles [a] 12 months at -20˚C [a]
FSU2 March 2010	Plasma	Dulaglutide	5.00 to 50.0 [b]	6.73 to 22.2	-6.72 to 2.86	363 days at -25˚C and 735 days -80˚C 24 hours RT 5 F/T cycles

Abbreviations: Doc = document; ID = identification; F/T = freeze/thaw; RE = relative error; RT = room temperature; RSD = relative standard deviation
[a] 05-001 February 2008
[b] Original validation range was 2.50 to 50.0 ng/mL, the lower limit was changed to 5.00 ng/mL cited in one day validation FSU5 (intra assay RSD = 1.4 to 3.6% and intra assay RE = 0.1 to 3.3%).

表 2.7.1.4-4. デュラグルチドとの相互作用を検討した薬剤の分析バリデーション結果

Compounds	Method DocID/ Validation Method	Validation Range (ng/mL)	Inter-Assay Precision (%RSD)	Inter-Assay Accuracy (%RE)	Stability data
Acetaminophen	162325	5.00 to 10000	2.41 to 3.98	4.71 to 7.60	1060 days at -20˚C 97 hours RT 8 F/T cycles
Atorvastatin	06167VJJW-AIN	0.25 to 25	2.2 to 7.1 2.7 to 12.2 (*o*-Ator) 1.8 to 9.6 (*p*-Ator)	-4.7 to 2.0 -7.7 to 1.2 (*o*-Ator) -6.4 to -0.2 (*p*-Ator)	291 days at -20˚C and -70˚C 72 hours Ice Bath 5 F/T cycles
Digoxin (serum)	04265VBTH-AD-R4	0.1 to 20	4.1 to 10.3	-5.3 to 3.8	401 days at -20˚C 24 hours RT 5 F/T cycles
Ethinyl Estradiol (EE) Norelgestromin (NE)	2100-808 [a]	0.01 to 0.5 0.05 to 25	3.5 to 8.5 3.1 to 10.2	-5.3 to -0.6 -1.7 to 2.5	EE: 25 days at -10 to -30˚C and 146 days at -60 to -80˚C NE: 186 days at -10 to -30˚C and -60 to -80˚C EE and NE: 16 hours RT [b] 7 F/T cycles [b]
Lisinopril	1000-111603	1 to 500	1.5 to 8.9	-4.9 to 0.3	623 days at -20˚C and 598 days at -80˚C 25 hours RT 5 F/T cycles
Metformin	LCMS 153.5	2.00 to 1000	3.03 to 7.21	-4.04 to 2.47	370 days at -20˚C 306 days at -70˚C 28 hours RT 3 F/T cycles
Metoprolol	8242225	5.00 to 2500	3.3 to 6.1	3.7 to 9.6	110 days at -10 to 30˚C and -60 to -80˚C 24 hours RT 7 F/T cycles

Compounds	Method DocID/ Validation Method	Validation Range (ng/mL)	Inter-Assay Precision (%RSD)	Inter-Assay Accuracy (%RE)	Stability data
Total (R)- and (S)- Warfarin	110058PVRLC-AIN-R1	1.00 to 2500	(R) 2.5 to 15.6 (S) 3.0 to 14.7	(R) -2.1 to -0.1 (S) -3.5 to 2.0	343 days at -20˚C 24 hours RT 4 F/T cycles
Moxifloxacin	06568VGPH-AIN-R1	25 to 5000	1.9 to 3.8	-11.6 to -1.9	685 days at -20˚C and -70˚C 24 hours RT 3 F/T cycles
Sitagliptin	2100-861	0.500 to 1000	7.0 to 9.5	-3.6 to 0.00	1483 days at -10 to -30˚C 1365 days at -60 to -80˚C 25 hours RT 10 F/T cycles

Abbreviations: Doc = document; ID = identification; F/T = freeze/thaw; RE = relative error; RT = room temperature; RSD = relative standard deviation

o-Ator = *o*-Hydroxyatorvastatin; *p*-Ator = *p*-Hydroxyatorvastatin

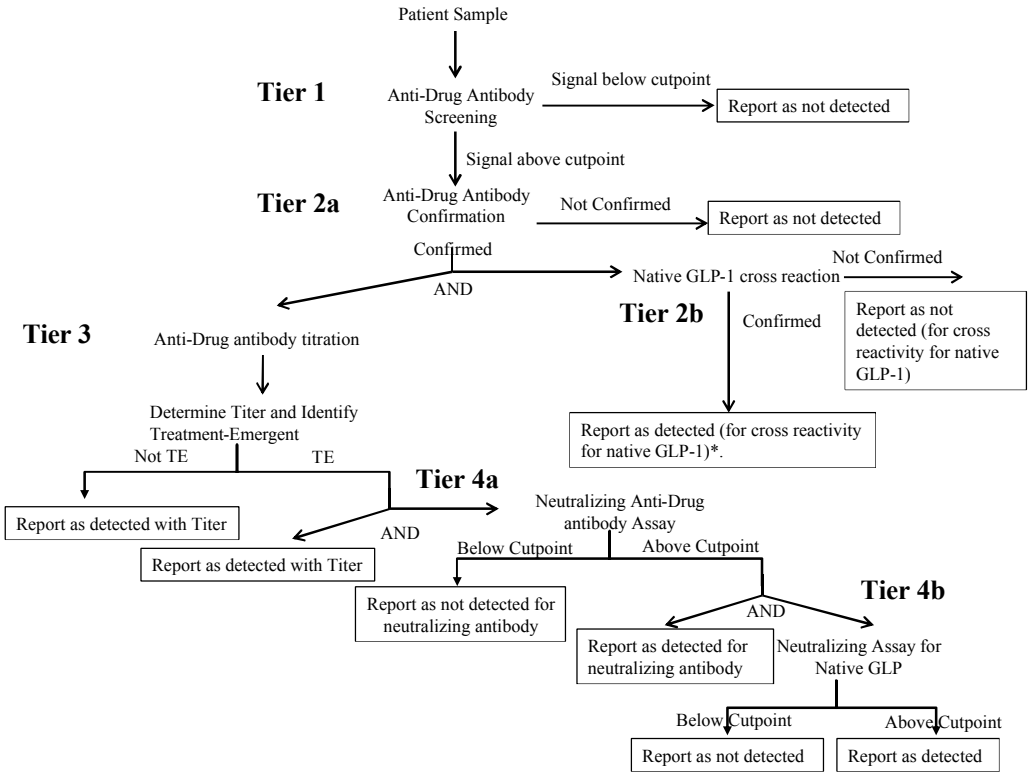
[a] K_3EDTA used as anticoagulant

[b] Sodium Fluoride/Potassium Oxalate used as anticoagulant

表 2.7.1.4-5. デュラグルチドの免疫原性の分析バリデーションの事前の許容基準及び結果

Assay Parameter	*a priori* Acceptance Criteria	Validation Results Dulaglutide Affinity-purified polyclonal	Validation Results Monoclonal anti-GLP-1 HYB 147-12
Minimum Required Dilution:	No evidence of hook effect as indicated by no single matrix dilution >30% difference than proceeding dilution	MRD was evaluated using monoclonal antibody as per the validation plan	No evidence of hook effect observed. The validation results support selection of 1:2 dilution as MRD
Sensitivity:	≤500 ng/mL	93.7 ng/mL	14.1ng/mL
Precision: Intra-assay (repeatability) Inter-assay (intermediate precision)	≤20% CV at all concentration levels ≤20% CV at all concentration levels	Range 2.3% to 11.4% for the positive samples Range 7.4% to 14.8% for the positive samples	Range 6.4% to 10.0% for the positive samples Range 9.9% to 14.4% for the positive samples
Stability: Freeze/Thaw Short-term	Within ±20% of the reference sample Within ±20% of the reference sample	Stable through at least 8 freeze/thaw cycles Stable for at least 48 hours at both 2-8°C and 20-25°C	Stable through at least 8 freeze/thaw cycles Stable for at least 48 hours at both 2-8°C and 20-25°C
Interference from GLP-1	Demonstrate tolerance to GLP-1 at ≤100 pg/mL GLP-1 in the presence of 500 ng/mL anti-LY2189265	Tolerant to >10 ng/mL GLP-1 in the presence of 500 ng/ml affinity-purified anti-LY2189265	Tolerant to >10 ng/mL GLP-1 in the presence of 500 ng/ml anti-GLP-1 HYB147-12
Drug Tolerance to dulaglutide	Demonstrate tolerance to dulaglutide at ≥50 ng/mL in the presence of 500 ng/mL Affinity-purified anti-dulaglutide	Tolerant to 461 ng/mL of dulaglutide in the presence of 500 ng/ml affinity-purified anti-dulaglutide	Tolerant to >3200 ng/mL of dulaglutide in the presence of 500 ng/ml anti-GLP-1 HYB147-12
Robustness	Assays will pass QC acceptance criteria at each parameter tested.	Assays passed at all parameters	Assays passed at all parameters

Abbreviations: °C = degree centigrade; CV = coefficient of variation; MRD = minimum required dilution; NHS = normal human serum.



* When a sample was found to be TE, GLP-1 cross reactive and dulaglutide neutralizing antibody negative, GLP-1 neutralizing antibody testing was performed

図 2.7.1.4-1. 抗デュラグルチド抗体の分析の概略

表 2.7.1.4-6. デュラグルチドの中和抗体の分析バリデーションの事前の許容基準及び結果

Assay Parameter	*a priori* Acceptance Criteria	Validation Results Monoclonal anti-GLP-1 HYB 147-12
Minimum Required Dilution:	Acceptable values will demonstrate equal to or less than 30% difference from buffer only antibody control.	The validation results support selection of 20% MRD
Sensitivity:	The assay was designed to have sensitivity better than 1 mcg/ml of relevant antibody	0.391 mcg/mL
Precision: Intra-assay (repeatability) Inter-assay (intermediate precision)	≤50% CV at all concentration levels ≤50% CV at all concentration levels	Range 0.3% to 13.8% for the positive samples Range 1.6% to 17.9% for the positive samples
Stability: Freeze/Thaw Short-term	Within ±30% of the reference sample Within ±30% of the reference sample	Stable through at least 8 freeze/thaw cycles Stable for at least 48 hours at both 2-8°C and 20-25°C
Drug Tolerance to dulaglutide	The assay was optimized to achieve maximum sensitivity to relevant antibody in the presence of a set concentration dulaglutide, with drug tolerance established accordingly.	Tolerant to 0.188 µg/mL of dulaglutide in the presence of 10 mcg/ml anti-GLP-1 HYB147-12
Robustness	Assays will pass QC acceptance criteria at each parameter tested.	Assays passed at all parameters
Specificity	The assay was designed to detect only relevant antibody.	There was no demonstrated activity with an irrelevant isotype matched antibody

Abbreviations: °C = degree centigrade; CV = coefficient of variation; MRD = minimum required dilution; NHS = normal human serum.

表 2.7.1.4-7. GLP-1 の中和抗体の分析バリデーションの事前の許容基準及び結果

Assay Parameter	*a priori* Acceptance Criteria	Validation Results Monoclonal anti-GLP-1
Minimum Required Dilution:	Acceptable values will demonstrate equal to or less than 30% difference from buffer only antibody control.	The validation results support selection of 20% MRD
Sensitivity:	The assay was designed to have sensitivity better than 1-2 mcg/ml of relevant antibody	1.4 mcg/mL of IBA003
Precision: Intra-assay (repeatability) Inter-assay (intermediate precision)	≤30% CV at all concentration levels ≤30% CV at all concentration levels	Range 5.1% to 16.1% for the positive samples Range 6.4% to 8.6% for the positive samples
Stability: Freeze/Thaw Short-term	Within ±30% of the reference sample Within ±30% of the reference sample	Mid and High controls were stable through at least 8 freeze/thaw cycles Mid and High controls were stable for at least 48 hours at both 2-8°C and 20-25°C
Drug Tolerance to LY2189265	The assay was optimized to achieve maximum sensitivity to relevant antibody in the presence of a set concentration of native GLP-1, with drug tolerance established accordingly.	Tolerant to 1 mcg/mL of LY2189265 in the presence of 5 mcg/ml anti-GLP-1 IBA003
Robustness	Assays will pass QC acceptance criteria at each parameter tested.	Assays passed at all parameters
Specificity	The assay was designed to detect only relevant antibody.	There was no demonstrated activity with an irrelevant isotype matched antibody

Abbreviations: °C = degree centigrade; CV = coefficient of variation; MRD = minimum required dilution

2.7.1.4.3　生物薬剤学試験の要約

表 2.7.1.4-8. デュラグルチドの薬物動態の要約（GBDR 試験）

Objectives	Absolute bioavailability of SC dulaglutide and relative bioavailability of IM to SC dulaglutide	**No. Subjects Analyzed** **Age: mean (range)** **Weight: mean (range)** **Race/ethnicity**	30 (Female: 10; Male: 20) 44 (19-74) years 83.84 (68.0-113.5) kg 25 Caucasian; 5 Black or African American	
Design	Open-label, randomized, 3-part			
Identifier **Country**	H9X-MC-GBDR United States	**Part A Test Drug(s), Dose, Route, Regimen**	Dulaglutide Reference: 0.1 mg IV infusion Single dose	
		Part B Test Drug(s), Dose, Route, Regimen	Dulaglutide Reference: 0.1 mg IV infusion Single dose	Dulaglutide Test: 1.5 mg, SC injection Single dose
		Part C Test Drug(s), Dose, Route, Regimen	Dulaglutide Reference: 0.75 mg SC injection Single dose	Dulaglutide Test: 0.75 mg, IM injection Single dose

Geometric Mean (%CV)				
Parameter (units)	**Dulaglutide**			
Dulaglutide Regimen	**1.5 mg SC (test)**	**0.1 mg IV[a] (reference)**	**0.75 mg IM (test)**	**0.75 mg SC (reference)**
N	16	22	7	8
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	15400 (21)	2350[b] (41)	9730 (44)	10200 (36)
AUC(0-168) (ng•h/mL)	9430 (22)	1740 (27)	6370 (30)	6220 (25)
C_{max} (ng/mL)	80.7 (32)	NA	57.2 (30)	54.2 (18)
t_{max}[c] (h)	48.0 (24.0-72.0)	NA	48.0 (12.0-72.0)	48.0 (12.0-48.0)
$t_{1/2}$[d,e] (h)	107 (87.3-153)	86.6[e] (37.9-229)	95.5 (54.8-138)	107 (49.1-150)
CL or CL/F (L/h)	0.0975 (21)	0.0426 (41)	0.0771 (44)	0.0734 (36)
V_z or V_z/F (L)	15.1 (17)	5.32 (17)	10.6 (19)	11.3 (24)
$F_{absolute}$[AUC(0-∞)]	0.443 (33)	NA	NA	NA
$F_{relative}$ [AUC(0-∞)]	NA	NA	0.958 (14)	NA

Abbreviations: AUC(0-168) = area under the concentration versus time curve (AUC) from time zero up to 168 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from zero to infinity; CL = total body clearance of drug after intravenous administration; CL/F = apparent total body clearance of drug calculated after extra-vascular administration; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; $F_{absolute}$[AUC(0-∞)] = absolute bioavailability based on AUC(0-∞); $F_{relative}$[AUC0-∞] = relative bioavailability (IM versus SC dose routes) based on AUC(0-∞); IM = intramuscular; IV = intravenous; N = number of subjects; NA = not applicable; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time of C_{max}; V_z = volume of distribution calculated after intravenous administration; V_z/F = apparent volume of distribution calculated after extra-vascular administration.

a Includes data from Parts A and B combined; b For individual AUC(0-∞) values for all subjects the percentage of extrapolation was greater than 20%; c Reported as median (range); d Reported as geometric mean (range); e Individual $t_{1/2}$ values for all subjects were estimated over less than 2 half-lives.

Source: H9X-MC-GBDR Clinical Study Report Table GBDR.6.1, Table GBDR.7.1, and Table GBDR.7.4.

表 2.7.1.4-9. デュラグルチドの薬物動態の要約（GBCN 試験）

Objectives **Design**	Effect of injection site on the relative bioavailability of dulaglutide in subjects with low and high body mass indices: Comparison of the PK of dulaglutide injections into the abdomen, arm, or thigh for all subjects Open-label, 3-period, randomized crossover	**No. Subjects Analyzed** **Age: mean (range)** **Weight: mean (range)** **Race/ethnicity**	45 (Female: 16; Male: 29) 45 (19-71) years 84.53 (52.2-123.3) kg 43 Caucasian; 2 Black or African American
Identifier **Country**	H9X-MC-GBCN United Kingdom	**Test Drug(s),** **Dose, Route,** **Regimen**	Dulaglutide 1.5 mg SC injection Single dose in each of the abdomen, arm, or thigh

Geometric Mean (%CV)			
Parameter (units)	**Dulaglutide**		
Injection Site	**Abdomen**	**Arm**	**Thigh**
N	43	40	44
AUC(0-t_{last}) (ng•h/mL)	13200 (24)	13000 (24)	12600 (21)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	15100 (24)	14800 (25)	14600 (18)
AUC(0-168) (ng•h/mL)	9410 (26)	9270 (24)	8660 (24)
C_{max} (ng/mL)	76.9 (30)	76.1 (25)	68.5 (27)
t_{max}[a] (h)	48.0 (24.0-72.0)	48.0 (12.0-72.0)	48.0 (12.0-120)
$t_{1/2}$[b] (h)	102 (80.7-155)	103 (75.0-146)	107[c] (75.6-194)
CL/F (L/h)	0.0996 (24)	0.101 (25)	0.101[c] (20)
V_z/F (L)	14.6 (28)	15.0 (26)	15.5[c] (25)
$F_{rel\ (Arm/Abdomen)}$	NA	96.6[d] (14)	NA
$F_{rel\ (Thigh/Abdomen)}$	NA	NA	99.0[e] (13)

Abbreviations: AUC(0-t_{last}) = area under the plasma concentration versus time curve (AUC) from time zero to the last quantifiable concentration; AUC(0-168) = AUC from time zero up to 168 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from zero to infinity; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; $F_{rel(X/Y)}$ = relative bioavailability of dulaglutide after subcutaneous injection at X compared to Y; N = number of subjects; NA = not applicable; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

a Reported as median (range); b Reported as geometric mean (range); c N = 41; d N = 39; e N = 40.

Source: H9X-MC-GBCN Clinical Study Report Table GBCN.6.1 and Table GBCN.7.1.

表 2.7.1.4-10. デュラグルチドの薬物動態の要約（GBDT 試験）

Objectives	Comparative PK of dulaglutide when administered via an auto-injector and a manual syringe in healthy subjects.	**No. Subjects Analyzed** **Age: mean (range)** **Weight: mean (range)** **Race/ethnicity**	50 (Female: 10; Male: 40) 42 (19-77) years 80.87 (62.2-103.3) kg 12 Black or African American; 35 Caucasian; 1 Multiple
Design	Open-label, randomized, 2-period, 2-sequence crossover study		
Identifier **Country**	H9X-MC-GBDT United States	**Test Drug(s), Dose, Route, Regimen**	Dulaglutide 1.5 mg SC injections 2 single doses (1 each with the manual syringe and auto-injector)

Geometric Mean (%CV)		
Parameter (units)	**Dulaglutide**	
Injection Method	**Auto-injector**	**Manual Syringe**
N	47	48
AUC(0-168) (ng•h/mL)	10700 (24)	10300[c] (26)
AUC(0-336) (ng•h/mL)	14700 (22)	14300[c] (24)
AUC(0-∞) (ng•h/mL)	16400 (22)	16000[c] (25)
C_{max} (ng/mL)	91.1 (31)	88.2 (32)
t_{max}[a] (h)	48.0 (24.0-96.0)	48.0 (24.0-96.0)
$t_{1/2}$[b] (h)	94.2 (71.0-157)	95.7[c] (59.0-174)
CL/F (L/h)	0.0913 (22)	0.0936[c] (25)
V_z/F (L)	12.4 (25)	12.9[c] (25)

Abbreviations: AUC(0-168) = area under the plasma concentration versus time curve (AUC) from time zero to 168 hours postdose; AUC(0-336) = AUC from time zero to 336 hours postdose; AUC(0-∞) = AUC from zero to infinity; Auto-injector = シングルユースペン; CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; Manual syringe = プレフィルドシリンジ; N = number of subjects; PK = pharmacokinetics; SC = subcutaneous; $t_{1/2}$ = half-life; t_{max} = time of C_{max}; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

a Reported as median (range); b Reported as geometric mean (range); c N = 47.

Source: H9X-MC-GBDT Clinical Study Report Table GBDT.6.1 and Table GBDT.7.1.

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

2.7.2　臨床薬理試験

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.2　臨床薬理試験 1
2.7.2.1　背景及び概観 2
2.7.2.1.1　臨床薬理学的検討の目的 2
2.7.2.1.2　臨床薬理学的検討の結論 3
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1　代謝の探索的評価 8
2.7.2.2.2　臨床薬理試験及び臨床試験 9
2.7.2.2.2.1　国内試験 11
2.7.2.2.2.1.1　単回投与試験 11
2.7.2.2.2.1.1.1　GBCB 試験（日本） 11
2.7.2.2.2.1.2　反復投与試験 18
2.7.2.2.2.1.2.1　GBCL 試験（日本） 18
2.7.2.2.2.1.2.2　GBDP 試験（日本） 26
2.7.2.2.2.1.3　母集団薬物動態／薬力学を評価した試験 28
2.7.2.2.2.1.3.1　GBCZ 試験（日本） 28
2.7.2.2.2.2　外国試験 29
2.7.2.2.2.2.1　単回投与試験 29
2.7.2.2.2.2.1.1　GBCA 試験（外国） 29
2.7.2.2.2.2.2　反復投与試験 32
2.7.2.2.2.2.2.1　GBCD 試験（外国） 32
2.7.2.2.2.2.3　内因性要因 39
2.7.2.2.2.2.3.1　GBCT 試験（外国） 39
2.7.2.2.2.2.3.2　GBCM 試験（外国） 44
2.7.2.2.2.2.3.3　GBDO 試験（外国） 46
2.7.2.2.2.2.3.4　GBCN 試験（外国） 49
2.7.2.2.2.2.4　外因性要因 53
2.7.2.2.2.2.4.1　他剤の薬物動態又は薬力学に対するデュラグルチドの影響 53
2.7.2.2.2.2.4.1.1　GBCO 試験（外国） 53
2.7.2.2.2.2.4.1.2　GBCP 試験（外国） 58
2.7.2.2.2.2.4.1.3　GBCQ 試験（外国） 60
2.7.2.2.2.2.4.1.4　GBCR 試験（外国） 63
2.7.2.2.2.2.4.1.5　GBCS 試験（外国） 66
2.7.2.2.2.2.4.1.6　GBDW 試験（外国） 69
2.7.2.2.2.2.5　薬力学試験 74
2.7.2.2.2.2.5.1　GBCI 試験（外国） 74
2.7.2.2.2.2.5.2　GBCH 試験（外国） 80
2.7.2.2.2.2.5.3　GBDM 試験（外国） 83
2.7.2.2.2.2.6　QT/QTc 評価試験 88
2.7.2.2.2.2.6.1　GBCC 試験（外国） 88
2.7.2.2.2.2.7　母集団薬物動態／薬力学を評価した試験 90
2.7.2.2.2.2.7.1　GBCJ 試験（外国） 90
2.7.2.2.2.2.7.2　GBCK 試験（外国） 91
2.7.2.2.2.2.7.3　GBDN 試験（外国） 91
2.7.2.2.2.2.7.4　GBCF 試験（外国） 94
2.7.2.2.2.2.7.5　GBDA 試験（外国） 95
2.7.2.2.2.2.7.6　GBDC 試験（外国） 95
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 96
2.7.2.3.1　全般的な薬物動態 97

2.7.2.3.1.1　日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施した試験での薬物動態 97
2.7.2.3.1.2　臨床薬理試験の薬物動態データの併合解析 98
2.7.2.3.1.3　吸収、分布、代謝及び排泄 100
2.7.2.3.1.3.1　吸収 100
2.7.2.3.1.3.2　分布 101
2.7.2.3.1.3.3　代謝 101
2.7.2.3.1.3.4　排泄 101
2.7.2.3.1.4　母集団薬物動態解析 101
2.7.2.3.1.4.1　国内臨床試験を含む母集団薬物動態解析 101
2.7.2.3.1.4.2　日本人 2 型糖尿病患者の薬物動態 103
2.7.2.3.1.4.3　外国人 2 型糖尿病患者（外国第 III 相試験の併合）の母集団薬物動態 104
2.7.2.3.1.5　日本人と外国人の薬物動態の比較 104
2.7.2.3.2　薬力学及び作用機序 105
2.7.2.3.2.1　空腹時及び食後グルコース濃度 105
2.7.2.3.2.2　第 1 相及び第 2 相インスリン分泌 106
2.7.2.3.2.3　グルコース濃度依存性インスリン分泌 107
2.7.2.3.2.4　グルカゴン分泌 107
2.7.2.3.2.5　胃内容排出 107
2.7.2.3.3　曝露量−反応関係 108
2.7.2.3.3.1　曝露量と有効性の関係 108
2.7.2.3.3.1.1　国内臨床試験を含む空腹時血漿中グルコース濃度−HbA1c モデル 108
2.7.2.3.3.1.1.1　日本人 2 型糖尿病患者の空腹時血漿中グルコース濃度−HbA1c 110
2.7.2.3.3.2　曝露量と安全性の関係 111
2.7.2.3.3.2.1　心拍数 111
2.7.2.3.3.2.2　アミラーゼ及びリパーゼ 113
2.7.2.3.4　内因性要因の影響 115
2.7.2.3.4.1　デュラグルチドの薬物動態に対する民族の影響 115
2.7.2.3.4.2　体重 115
2.7.2.3.4.2.1　デュラグルチドの薬物動態に対する体格の影響 115
2.7.2.3.4.2.2　血糖コントロールに対する体重の影響 116
2.7.2.3.4.2.3　安全性に対する体重の影響 117
2.7.2.3.4.3　デュラグルチドの薬物動態に対する年齢の影響 118
2.7.2.3.4.4　デュラグルチドの薬物動態に対する性別の影響 119
2.7.2.3.4.5　デュラグルチドの薬物動態に対する腎機能障害の影響 119
2.7.2.3.4.6　デュラグルチドの薬物動態に対する肝機能障害の影響 119
2.7.2.3.5　外因性要因の影響 120
2.7.2.3.5.1　他剤の薬物動態に対するデュラグルチドの影響 120
2.7.2.3.5.2　デュラグルチドの薬物動態に対する併用薬の影響 121
2.7.2.3.6　用法・用量 122
2.7.2.3.6.1　投与方法 122
2.7.2.3.6.1.1　用量選択 122
2.7.2.3.6.1.2　週 1 回投与 123
2.7.2.3.6.1.3　投与部位 125
2.7.2.3.6.1.4　投与日 125
2.7.2.4　特別な試験 126
2.7.2.4.1　免疫原性 126
2.7.2.4.1.1　臨床薬理試験での免疫原性の結果 126
2.7.2.4.1.2　第 II 相試験及び第 III 相試験での免疫原性の結果 127
2.7.2.4.2　QT/QTc 評価試験（GBCC 試験）結果の日本人への外挿の妥当性 128

2.7.2　臨床薬理試験

略語一覧

ABPM	24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring）
ACE 阻害薬	アンジオテンシン変換酵素阻害薬
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{τ}	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
CL	クリアランス
CL/F	見かけのクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CrCL	クレアチニンクリアランス
%CV	変動係数
CYP	チロクロム P450
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
ECG	心電図
eGFR	推算糸球体濾過量
EM	extensive metabolizer
ESRD	末期腎疾患（end-stage renal disease）
FcRn	胎児 Fc 受容体
FDA	米国食品医薬品局（Food and Drug Administration）
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 of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）
IgG	ヒト免疫グロブリン G
IgG4	ヒト免疫グロブリン G4
IM	intermediate metabolizer
INR	プロトロンビン時間の国際標準化比（International normalized ratio）
JDS	Japan Diabetes Society
Ka	吸収速度定数
LC/MS/MS	液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析法
LOCF	Last observation carried forward
Q	コンパートメント間のクリアランス
SMBG	血糖自己測定（Self-monitored blood glucose）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
$t_{1/2}$	消失半減期
V_z	分布容積
V_z/F 又は V/F	見かけの分布容積
V2	中央コンパートメントの分布容積
V3	末梢コンパートメントの分布容積

2.7.2.1 背景及び概観

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グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬である。

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、グルカゴン濃度の低下及び胃内容排出の遅延を含む GLP-1 様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が低下する。その結果、全体的な血糖コントロールを改善する。

なお、本項では、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。

2.7.2.1.1 臨床薬理学的検討の目的

臨床薬理学的検討の目的は以下のとおりであった。

1. 健康被験者及び 2 型糖尿病患者でのデュラグルチドの薬物動態を評価する。
2. デュラグルチドの薬物動態又は薬力学に影響を及ぼす可能性がある要因を特定する。
3. デュラグルチドと併用薬との相互作用の可能性を確認する。
4. デュラグルチドの薬力学の特性と作用機序を明らかにする。
    a. 2 型糖尿病患者の血糖変動に対するデュラグルチドの効果
    b. 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
    c. 胃内容排出に対するデュラグルチドの影響
5. 有効性パラメータ（空腹時血漿中グルコース濃度及び HbA1c 値）並びに安全性パラメータ（心拍数、総アミラーゼ値及びリパーゼ値等）に関するデュラグルチドの曝露量–反応関係を評価する。
6. デュラグルチドの用法・用量を検討する。
7. デュラグルチドの薬物動態に対する免疫原性の影響を評価する。
8. QT/QTc 間隔に対するデュラグルチドの影響を確認する。

臨床薬理試験 20 試験で上記の目的を検討した。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）を行い、最小用量から最大用量まで 240 倍の範囲の用量を評価した。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。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

臨床薬理試験、第 II 相及び第 III 相試験で得られた主要な結果及び結論を第 2.7.2.1.2 項に示す。個々の試験結果は第 2.7.2.2 項に、母集団解析及び用法・用量を含む試験間の結果の比較及び解析は第 2.7.2.3 項に、免疫原性の結果は第 2.7.2.4.1 項に示す。すべての臨床薬理試験で評価した安全性及び忍容性の結果は第 2.7.4.5.9 項に示す。デュラグルチド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試験の結果は、第 2.7.1 項に示す。

2.7.2.1.2 臨床薬理学的検討の結論

臨床薬理試験、第 II 相及び第 III 相試験で得られた主要な結果及び結論を以下に示す。

1. 薬物動態の概要

デュラグルチドは皮下投与後、循環血液中に緩徐に吸収され、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最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）（中央値）は 48 時間であった。また、定常状態での最高血漿中濃度（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（GBDP 試験、第 2.7.2.2.2.1.2.2 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。

吸収：

外国人健康被験者にデュラグルチド 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、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 を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：

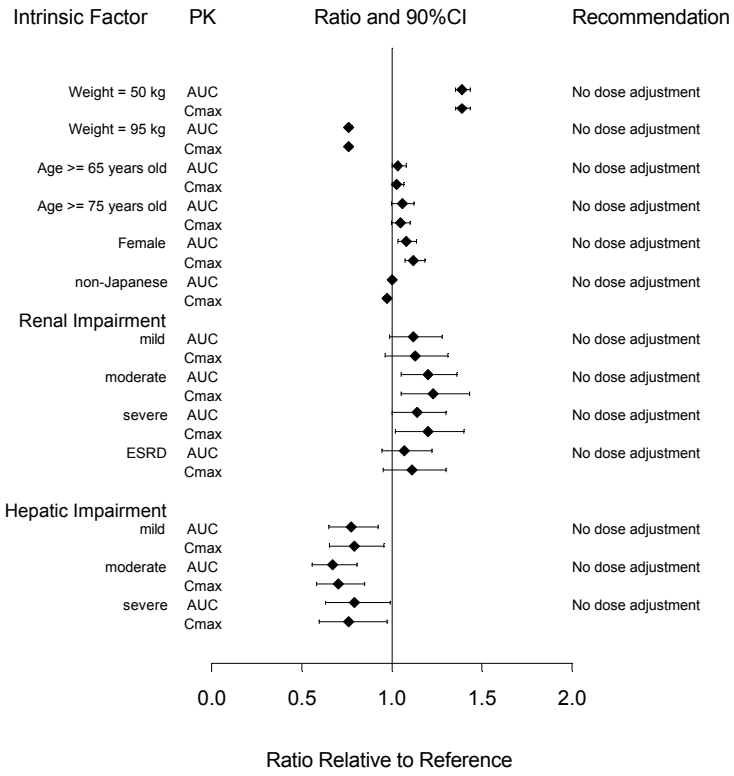
デュラグルチドは一般的なタンパク質の異化作用により、リソソーム内でペプチド及びアミノ酸に分解されると推定された（第 2.7.2.2.1 項）。

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、消失半減期（$t_{1/2}$）（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. デュラグルチドの薬物動態に対する内因性要因の影響

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（図 2.7.2.1-1）（第 2.7.2.2.2.2.3 項及び第 2.7.2.3.4 項）。



Note: Reference values for weight, age, gender, and non-Japanese comparisons are 71 kg, 56 years old, male, Japanese, respectively; reference groups for renal and hepatic impairment data are subjects with normal renal and hepatic function from the respective clinical pharmacology studies.

図 2.7.2.1-1. デュラグルチドの薬物動態に対する内因性要因の影響

3. 他剤に対するデュラグルチド併用投与の影響（薬物相互作用）

アセトアミノフェン、リシノプリル、メトプロロール、ジゴキシン、経口避妊薬、アトルバスタチン、シタグリプチン、メトホルミン又はワルファリンの薬物動態に対して、臨床的に問題となるデュラグルチド併用投与の影響はなかった。併用投与時と単独投与時の薬物動態パラメータの比は、ほぼ 1 であったか、併用した薬剤（リシノプリル、シタグリプチン、メトホルミン、アトルバスタチン、アセトアミノフェン、経口避妊薬）の薬物動態パラメータの変動の範囲内、又は薬剤（ジゴキシン、ワルファリン、メトプロロール）の治療濃度の範囲内であった。これらの結果は、概して他の GLP-1 受容体作動薬の結果と一致していた。したがって、デュラグルチドと併用する際に、前述した薬剤の用量調整は不要と考えられた（第 2.7.2.2.2.2.4 項）。

4. デュラグルチドの薬物動態に対する DPP-4 阻害薬の影響（薬物相互作用）

デュラグルチドの薬物動態に対するジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬であるシタグリプチンの影響を評価した結果、デュラグルチドが DPP-4 により分解されにくいことが示唆された（GBDW 試験、第 2.7.2.2.2.2.4.1.6 項）。

5. 薬力学及び作用機序

空腹時及び食後血漿中グルコース濃度：

デュラグルチドは空腹時及び食後血漿中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。初回投与後から血糖コントロールの改善が認められ、その効果は投与間隔の 1 週間を通して持続した。空腹時血漿中グルコース濃度に対する効果は、初回投与時から認められた（第 2.7.2.3.2.1 項）。

インスリン分泌：

外国人 2 型糖尿病患者及び健康被験者での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した。デュラグルチド 1.5 mg 投与により、2 型糖尿病患者での第 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。また、デュラグルチド投与により、グルコース急速投与に応答した第 2 相インスリン分泌が回復した（GBCI 試験、第 2.7.2.2.2.2.5.1 項）。

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 週間投与後、食後インスリン AUC 及び C-ペプチド AUC（最小二乗平均値）がプラセボ投与群と比べてそれぞれ 467 及び 2110 pmol•h/L 増加し、いずれもデュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差が認められた（いずれも $p<0.05$）（GBCT 試験、第 2.7.2.2.2.2.3.1 項）。さらに、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、空腹時と食後 2 時間の血漿中インスリン濃度及び血清中 C-ペプチド濃度も、プラセボ投与群と比べて増加した。

グルカゴン分泌：

外国人 2 型糖尿病患者では、デュラグルチド 0.75 mg 投与により、投与 26 週時の空腹時グルカゴン値が低下した。さらに、食事負荷試験でも、デュラグルチド 0.75 mg を 26 週間投与後に、食後グルカゴン AUC（食後 0～3 時間）が減少した（第 2.7.2.3.2.4 項）。

胃内容排出：

デュラグルチド 1.5 mg 投与により、胃内容排出が約 2 時間遅延した。胃内容排出に対する影響は、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）。

6. 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 相試験（GBCF 試験）の用量選択期（Stage 1）のデータを用いた曝露量–反応モデルの解析で、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）。デュラグルチドの薬

物動態を反映して、空腹時血漿中グルコース濃度の低下作用は持続しており、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。

7. 用法・用量

a. 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 2.7.2.3.6.1.1 項）。

b. 投与部位

相対的バイオアベイラビリティ試験（GBCN 試験、第 2.7.1.2.2 項）の結果、デュラグルチドの曝露量に対して投与部位の影響は認められなかったことから、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。

c. 投与日

デュラグルチドは週 1 回投与である。原則同一曜日に投与する。

- 投与予定日に投与しなかった場合

投与予定日に投与しなかった場合、薬物動態のシミュレーションに基づき、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になる。

- 投与日を変更する場合

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）。

8. 免疫原性

国内外の臨床薬理試験では、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 週間以上経過後に、抗デュラグルチド抗体測定のための血液検体を採

取した。大多数の被験者では、抗デュラグルチド抗体が陰性であった。少数の被験者で抗デュラグルチド抗体陽性であったが、デュラグルチド投与前から陽性であり、デュラグルチド投与と関連ないと考えられた。

国内外の第 II 相及び外国第 III 相試験では、デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg 投与例で抗デュラグルチド抗体陽性例のデュラグルチド濃度は、抗デュラグルチド抗体陰性例のデュラグルチド濃度と同程度であった（第 2.7.2.4.1.2 項）。

9. QT/QTc 間隔に対する影響

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、いずれの観察時点でも、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 間隔の変化量の間に、正の相関は認められなかった（第 2.7.2.2.2.2.6.1 項）。

GBCC 試験の陽性対照のモキシフロキサシン投与時に、QTc 間隔の変化が見られ、本試験は QT/QTc 間隔延長の検出能力を有することが確認された（第 2.7.2.2.2.2.6.1 項）。

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。

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 5～7 倍高かったことから、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（第 2.7.2.4.2 項）。

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。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 代謝の探索的評価

デュラグルチドは、2 本の同一ポリペプチド鎖がジスルフィド結合した融合タンパク質分子である。各ポリペプチド鎖の N 末端側には、GLP-1 アナログ配列が存在し、短いペプチドリンカーを介して、改変型ヒト免疫グロブリン G4（IgG4）の H 鎖と共有結合している。ヒト免疫グロブリン G（IgG）の Fc 部分と胎児 Fc 受容体（FcRn）との相互作用により、細胞内のサルベージ経路を供給し、血液循環中の IgG の持続が延長することが知られている（Lobo et al. 2004）。デュラグルチドの構造は修飾したアミノ酸を含ん

でおり、天然型 GLP-1 と比べて DPP-4 による不活化に対する安定性を高めた GLP-1 アナログとすることで薬理活性持続時間を延長させた。さらに、IgG と FcRn の相互作用を利用し、IgG4 の Fc 部分に GLP-1 アナログを融合させることで、クリアランスが低下した。

天然型 GLP-1（アミノ酸配列 7-37）は、DPP-4 及び他の酵素によるタンパク質分解を受けやすい（Holst 2007）。DPP-4 により天然型 GLP-1 が切断された結果、N 末端からジペプチドが遊離し、不活性型 GLP-1（アミノ酸配列 9-36 又は 9-37）が生成される（Holst 2007）。デュラグルチドは、DPP-4 により切断されにくいようにデザインされているが、in vivo では半減期が長いため、N 末端が切断された GLP-Fc（9-37GLP-Fc）を形成する可能性がある。デュラグルチド投与後の血液循環中の 9-37GLP-Fc を確認するため、ヒト血漿中デュラグルチド及び 9-37GLP-Fc を検出するための液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析法（LC/MS/MS）（未バリデーション）を開発した。本分析法により GBCT 試験でデュラグルチド 1.5 mg を皮下投与された被験者の血漿検体を探索的に分析した。その結果、デュラグルチド単回投与後及び週 1 回 6 週間投与後のいずれでも 9-37GLP-Fc が検出された（第 5.3.2.3.1 項）。9-37GLP-Fc は、内因性の免疫グロブリンと同様に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。

2.7.2.2.2　臨床薬理試験及び臨床試験

本項では、デュラグルチドの薬物動態及び薬力学の結果を記載した。主要な結論を支持する重要な図表は本文中に掲載した。その他の薬物動態及び薬力学の結果は付録第 2.7.2.5 項に示す。これらの試験結果を第 2.7.6 項に示し、これらの試験の総括報告書を第 5.3 項に添付する。

さらに、開発初期段階の国内外の第 I 相及び第 II 相試験 6 試験（GBCD、GBCJ、GBCK、GBCB、GBCL 及び GBCZ 試験）を用いて母集団薬物動態解析（以下、初期の母集団薬物動態解析）を行った（第 2.7.2.2.2.1.3.1 項）。一部の臨床薬理試験では、この初期の母集団薬物動態解析の結果を臨床薬理試験の結果の考察に用いた。したがって、本項では、各臨床試験結果の要約に、初期の母集団薬物動態解析の結果も合わせて記載した。なお、初期の母集団薬物動態解析の詳細は第 2.7.6.21 項 GBCZ 試験に記載した。

臨床試験の一覧を表 2.7.2.2-1 に示す。

表 2.7.2.2-1.デュラグルチドの臨床薬理学的検討に用いた臨床薬理試験及び臨床試験の一覧

試験名	内容	対象	デュラグルチドの用法・用量（すべて皮下投与）
薬物動態又は薬力学（日本）；評価資料			
GBCB	単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学	2 型糖尿病患者	0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg を単回投与
GBCL	反復投与時の安全性、薬物動態、薬力学	2 型糖尿病患者	1.0 又は 1.5 mg を週 1 回 5 週間投与
GBDP	反復投与時の有効性、安全性、薬物動態、第 III 相	2 型糖尿病患者	0.75 mg を週 1 回 52 週間投与
母集団薬物動態／薬力学を評価した試験（日本）：評価資料			
GBCZ	母集団薬物動態／薬力学、第 II 相	2 型糖尿病患者	0.25、0.5 又は 0.75 mg を週 1 回 12 週間投与
健康被験者での薬物動態、薬力学及び忍容性（外国）：参考資料			
GBCA	単回投与時の安全性、薬物動態、薬力学	健康被験者	0.1、0.3、1.0、3.0、6.0 又は 12.0 mg を単回投与
患者での薬物動態又は薬力学（外国）：参考資料			
GBCD	反復投与時の安全性、薬物動態、薬力学	2 型糖尿病患者	0.05、0.3、1.0、3.0、5.0 又は 8.0 mg を週 1 回 5 週間投与
内因性要因（外国）：参考資料			
GBCT	年齢の影響	65 歳以上の高齢の 2 型糖尿病患者	0.5、0.75 又は 1.5 mg を週 1 回 6 週間投与
GBCM	腎機能障害の影響	腎機能正常又は腎機能障害被験者	1.5 mg を単回投与
GBDO	肝機能障害の影響	肝機能正常又は肝機能障害被験者	1.5 mg を単回投与
GBCN	BMI の影響	BMI が低値及び高値の健康被験者	1.5 mg を単回投与
他剤の薬物動態又は薬力学に対するデュラグルチドの影響（外国）：参考資料			
GBCO	リシノプリル及びメトプロロールに対する影響	2 型糖尿病を罹患している又は罹患していない高血圧被験者、健康被験者	1.5 mg を週 1 回 4 週間投与又は 1.5 mg の単回投与を 2 回
GBCP	アトルバスタチンに対する影響	健康被験者	1.5 mg を単回投与
GBCQ	経口避妊薬に対する影響	経口避妊薬を使用している健康女性被験者	1.5 mg を単回投与
GBCR	ジゴキシンに対する影響	健康被験者	1.5 mg の単回投与を 2 回
GBCS	ワルファリンに対する影響	健康被験者	1.5 mg を単回投与
GBDW	シタグリプチンに対する影響及びデュラグルチドに対するシタグリプチンの影響	2 型糖尿病患者	1.5 mg の単回投与を 3 回
薬力学試験（外国）：参考資料			
GBCI	第 1 相及び第 2 相インスリンに対する影響	健康被験者、2 型糖尿病患者	1.5 mg を単回投与
GBCH	アセトアミノフェンを用いて評価した胃内容排出に対する影響	健康被験者	1.0 又は 3.0 mg を週 1 回 4 週間投与

試験名	内容	対象	デュラグルチドの用法・用量（すべて皮下投与）
GBDM	シンチグラフィーを用いて評価した胃内容排出に対する影響及びメトホルミンの薬物動態に対する影響	2 型糖尿病患者	1.5 mg を週 1 回 4 週間投与
母集団薬物動態／薬力学を評価した試験（外国）：参考資料			
GBCJ	母集団薬物動態／薬力学、第 II 相	過体重及び肥満の 2 型糖尿病患者	1.0 mg 及び用量漸増（0.5 から 1.0 mg、1.0 から 2.0 mg）を週 1 回 16 週間投与
GBCK	母集団薬物動態／薬力学、第 II 相	2 型糖尿病患者	0.1、0.5、1.0 又は 1.5 mg を週 1 回 12 週間投与
GBDN	母集団薬物動態／薬力学、第 II 相	2 型糖尿病患者	0.75 又は 1.5 mg を週 1 回 26 週間投与
GBCF	母集団薬物動態／薬力学、第 II/III 相	2 型糖尿病患者	0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0 又は 3.0 mg を週 1 回 104 週間投与
GBDA	母集団薬物動態／薬力学、第 III 相	2 型糖尿病患者	0.75 又は 1.5 mg を週 1 回 52 週間投与
GBDC	母集団薬物動態／薬力学、第 III 相	2 型糖尿病患者	0.75 又は 1.5 mg を週 1 回 52 週間投与
QT/QTc 評価試験（外国）：評価資料			
GBCC	QT/QTc 評価	健康被験者	4.0 又は 7.0 mg を単回投与

Abbreviations: BMI = body mass index.

2.7.2.2.2.1 国内試験

2.7.2.2.2.1.1 単回投与試験

2.7.2.2.2.1.1.1 GBCB 試験（日本）

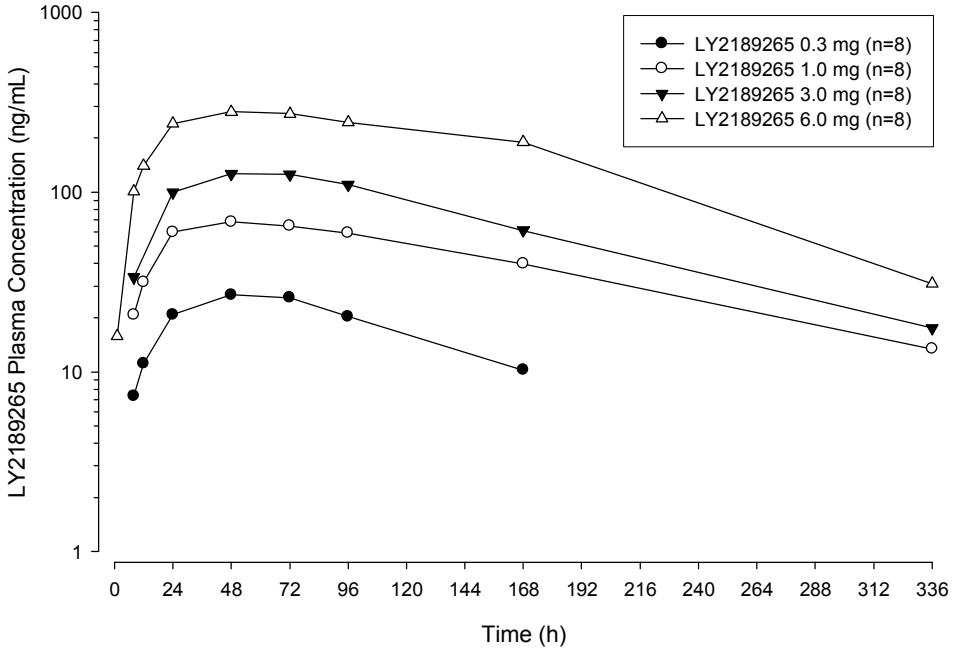
試験概要：

日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドを単回皮下投与し、デュラグルチドの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。本試験は、第 I 相、被験者及び評価者盲検、用量漸増試験である。被験者 40 例（男性 27 例、女性 13 例）は、各コホートでデュラグルチド投与が 8 例、プラセボ投与が 2 例になるように無作為に割り付けられた。各コホートのデュラグルチドの用量は、0.3、1.0、3.0 及び 6.0 mg とした。被験者は、10 時間以上絶食し、朝食摂取の約 15 分前にデュラグルチド又はプラセボを皮下投与された。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、投与前、投与後 1、8、12、24、48、72、96、168 及び 336 時間に採血を行った。デュラグルチドの薬力学（グルコース濃度及びインスリン濃度）を評価するため、Day −1、1、3 及び 8 に規定された食事を摂取し、Day −1 及び 3 の食前 0.5 及び 0.25 時間、食後 0.25、0.5、1、2、3 及び 4 時間、Day 1 の食前及び食後 2 時間、Day 8 の食前及び食後 2 時間に採血を行った。

結果及び結論：

血漿中デュラグルチド濃度は、デュラグルチド 1.0 mg 以上の用量で投与したとき、投与後 336 時間（14 日間）まで定量可能であった（図 2.7.2.2-1）。デュラグルチドの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 88 時間（範囲：66～213 時間）、t_{max}（中央値）は 48 時間（範囲：24～96 時間）であった（表 2.7.2.2-2）。デュラグルチド 0.3 mg から 6.0 mg の用量範囲内で

用量を 2 倍にしたときの C_{max} の上昇及び 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（$AUC_{0-\infty}$）の増加は、それぞれ 1.68 倍及び 1.59 倍であり、用量の増加より小さかった（表 2.7.2.2-3）。



LY2189265 = デュラグルチド.
Source: CSR GBCB, Figure GBCB.7.1.

図 2.7.2.2-1. デュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg を単回皮下投与したときの平均血漿中デュラグルチド濃度推移（GBCB 試験）

表 2.7.2.2-2.デュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg を単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータ（GBCB 試験）

LY2189265 Dose					
Parameter	0.3 mg (n=8)	1 mg (n=7) [e]	3 mg (n=7) [e]	6 mg (n=8)	Overall (n=30)
C_{max} (ng/mL) [a]	28.3 (29.1)	75.8 (47.3)	140 (35.3)	289 (21.7)	-- [d]
t_{max} (h) [b]	60 (48-72)	48 (24-96)	72 (48-96)	48 (24-72)	48 (24-96)
$t_{1/2}$ (h) [c]	-- [d]	115 (74.9-213) [f]	85.0 (70.9-102) [g]	77.8 (65.8-84.7)	87.6 (65.8-213) [h]
AUC(0-168) (ng·h/mL) [a]	2990 (23.6)	8470 (31.3)	15500 (43.5)	36900 (20.4)	-- [d]
AUC(0-∞) (ng·h/mL) [a]	-- [d]	17100 (56.7) [f]	26000 (17.0) [g]	55400 (17.3)	-- [d]
CL/F (L/h) [a]	-- [d]	0.0586 (56.7) [f]	0.116 (17.0) [g]	0.108 (17.3)	0.0955 (40.4) [h]
V_z/F (L) [a]	-- [d]	9.74 (9.37) [f]	14.2 (14.9) [g]	12.2 (23.8)	12.1 (22.8) [h]

Abbreviations: AUC(0-168) = area under the concentration-time curve from zero to 168 hours after dose, which is calculated using plasma concentrations at pre-dose, 12, 24, 72, 96 and 168 hours post-dose; AUC(0-∞) = area under the concentration-time curve from zero to infinity; CL/F = apparent total body clearance of drug; C_{max} = observed maximum concentration; LY2189265 = デュラグルチド; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (lambda z) in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase.

a. Geometric mean (CV%)
b. Median (range)
c. Geometric mean (range)
d. Parameter was not calculated.
e. Parameters in Patient [redacted] (1 mg) and [redacted] (3 mg) were not calculated due to insufficient data.
f. n=4
g. n=5
h. n=17

Source: CSR GBCB, Table GBCB.7.1.

表 2.7.2.2-3. デュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg を単回皮下投与したときの用量比例性に関する統計解析の結果（GBCB 試験）

PK Parameter (unit)	Power Model Equation	Rdnm and 90% C.I.	Increase per doubling the dose and 90% C.I.
C_{max} (ng/mL)	70.6*Dose^0.7	0.36 (0.25, 0.51)	1.68 (1.58, 1.79)
AUC(0-inf) (ng*h/mL)	15396.5*Dose^0.7	0.26 (0.12, 0.56)	1.59 (1.40, 1.81)
AUC(0-168) (ng*h/mL)	7858.2*Dose^0.8	0.45 (0.32, 0.63)	1.74 (1.65, 1.85)

Abbreviation: C.I.=Confidence Interval, Rdnm=Ratio of Dose Normalized Geometric Means
Source: CSR GBCB, Table GBCB.7.2.

空腹時及び食後 2 時間血漿中グルコース濃度並びにグルコース AUC は、Day 3 では、すべての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な低下が認められた（表 2.7.2.2-4、表 2.7.2.2-5 及び表 2.7.2.2-6）。空腹時血漿中グルコース濃度は、Day 3 では、すべての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な低下が［プラセボ投与群との差（最小二乗平均値）：−38～−22 mg/dL、いずれも $p<0.05$］、Day 8 では、デュラグルチド 1.0 mg 以上の投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な低下が認められた［プラセボ投与群との差（最小二乗平均値）：−36～−23 mg/dL、いずれも $p<0.05$］。いずれの観察時点でも、デュラグルチド 3.0 mg 投与群で、プラセボ投与群との差が最も大きかった。空腹時及び食後血漿中グルコース濃度の低下は、Day 3 及び 8 でも持続しており（図 2.7.2.2-2）、単回投与後 7 日間、血糖コントロールの持続が示唆された。

デュラグルチドを 1.0 mg 以上の用量で単回投与したときの拡張期血圧及び脈拍数、並びにデュラグルチド 3.0 mg を単回投与したときの収縮期血圧は、プラセボ投与時と比べて統計学的に有意に上昇した（いずれも $p<0.05$、第 2.7.4.5.9.6.1 項）。しかし、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.3～6.0 mg を単回投与したとき、安全性上の重大な問題は認められず、概して忍容性が認められた。

以上、本試験の結果は、デュラグルチドの週 1 回投与を支持する結果であった。

表 2.7.2.2-4. デュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg 投与群とプラセボ投与群の空腹時血漿中グルコース濃度（mg/dL）の比較（GBCB 試験）

Test Day	Treatment	Number of Patients	LS Mean (SE)	Comparison to Placebo		
				Difference	90% C.I.	p-value
Day 1	Placebo	8	157.35 (6.01)			
	0.3 mg LY	8	153.31 (6.04)	-4.04	(-18.09, 10.00)	0.633
	1 mg LY	8	151.53 (5.98)	-5.82	(-19.87, 8.24)	0.493
	3 mg LY	8	164.50 (6.07)	7.15	(-7.20, 21.50)	0.410
	6 mg LY	8	160.31 (6.02)	2.96	(-11.28, 17.20)	0.730
Day 3	Placebo	8	154.85 (6.01)			
	0.3 mg LY	8	127.12 (6.04)	-27.73	(-41.78, -13.69)	0.001
	1 mg LY	8	125.53 (5.98)	-29.32	(-43.37, -15.26)	<0.001
	3 mg LY	8	117.19 (6.07)	-37.66	(-52.01, -23.31)	<0.001
	6 mg LY	8	132.50 (6.02)	-22.35	(-36.59, -8.12)	0.011
Day 8	Placebo	8	143.73 (6.01)			
	0.3 mg LY	8	130.93 (6.04)	-12.79	(-26.84, 1.25)	0.134
	1 mg LY	8	120.16 (5.98)	-23.57	(-37.62, -9.51)	0.007
	3 mg LY	8	108.00 (6.07)	-35.72	(-50.07, -21.38)	<0.001
	6 mg LY	8	120.81 (6.02)	-22.91	(-37.15, -8.68)	0.009

Abbreviation: C.I.=Confidence Interval, LS=Least Squares, LY=dulaglutide, SE=Standard Error
Model: Value = Dose + Baseline + Day + Dose*Day + Patient + error
Source: CSR GBCB, Table GBCB.7.3.

表 2.7.2.2-5. デュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg 投与群とプラセボ投与群の食後 2 時間血漿中グルコース濃度（mg/dL）の比較（GBCB 試験）

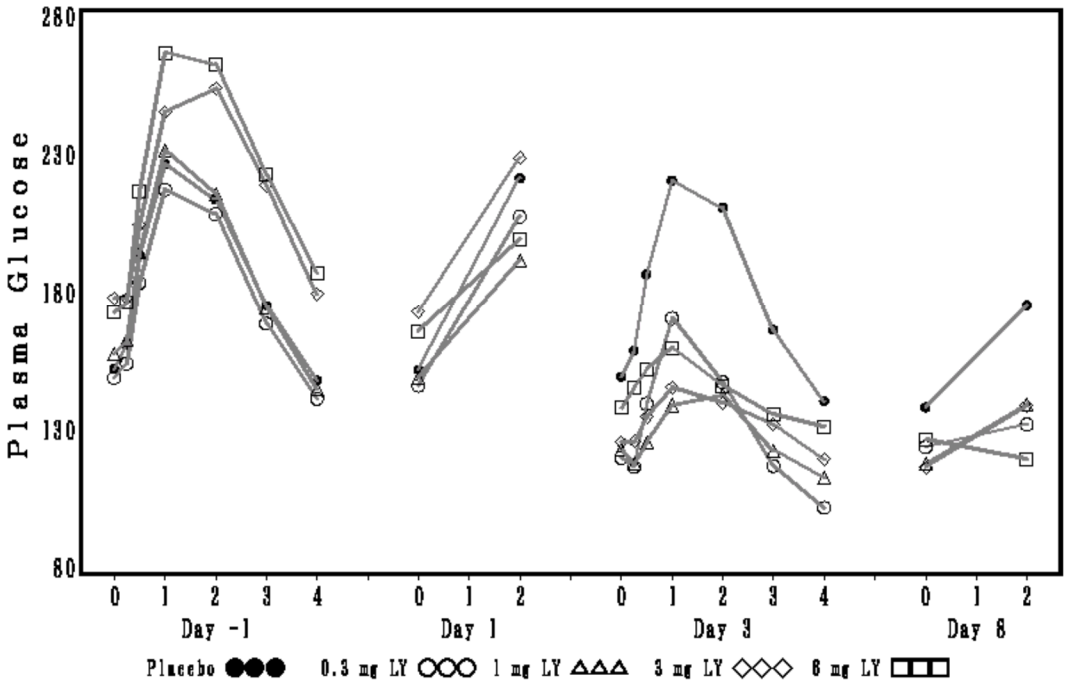
Test Day	Treatment	Number of Patients	LS Mean (SE)	Comparison to Placebo: Difference	90% C.I.	p-value
Day 1	Placebo	8	231.26 (9.52)			
	0.3 mg LY	8	220.69 (9.60)	-10.57	(-32.82, 11.68)	0.431
	1 mg LY	8	200.04 (9.50)	-31.21	(-53.45, -8.98)	0.022
	3 mg LY	8	213.23 (9.70)	-18.03	(-41.09, 5.02)	0.197
	6 mg LY	8	178.21 (9.91)	-53.04	(-76.48, -29.60)	<0.001
Day 3	Placebo	8	220.51 (9.52)			
	0.3 mg LY	8	160.32 (9.60)	-60.19	(-82.44, -37.94)	<0.001
	1 mg LY	8	150.92 (9.50)	-69.59	(-91.83, -47.35)	<0.001
	3 mg LY	7	124.99 (10.12)	-95.51	(-119.02, -72.00)	<0.001
	6 mg LY	6	127.61 (10.96)	-92.90	(-117.52, -68.28)	<0.001
Day 8	Placebo	8	185.13 (9.52)			
	0.3 mg LY	8	144.94 (9.60)	-40.19	(-62.44, -17.94)	0.004
	1 mg LY	8	147.67 (9.50)	-37.46	(-59.70, -15.23)	0.006
	3 mg LY	8	122.98 (9.70)	-62.16	(-85.21, -39.10)	<0.001
	6 mg LY	6	100.78 (10.96)	-84.36	(-108.98, -59.74)	<0.001

Abbreviation: C.I.=Confidence Interval, LS=Least Squares, LY=dulaglutide, SE=Standard Error
Model: Value = Dose + Baseline + Day + Dose*Day + Patient + error
Note: For the analysis of post-prandial plasma glucose, Patient [redacted] (3 mg), Patient [redacted] and [redacted](6 mg) on Day 3, and Patient [redacted] and [redacted] on Day 8 were excluded for insufficient meal.
Source: CSR GBCB, Table GBCB.7.4.

表 2.7.2.2-6. Day 3 でのデュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg 投与群と
プラセボ投与群のグルコース AUC（mg•h/dL）の比較（GBCB 試験）

Treatment	Number of Patients	LS Mean (SE)	Comparison to Placebo Difference	90% C.I.	p-value
Placebo	8	764.37 (29.65)			
0.3 mg LY	8	578.12 (30.16)	-186.26	(-256.86, -115.66)	<0.001
1 mg LY	8	537.55 (29.58)	-226.82	(-297.27, -156.38)	<0.001
3 mg LY	7	498.74 (32.26)	-265.63	(-341.06, -190.21)	<0.001
6 mg LY	6	523.12 (35.48)	-241.26	(-321.15, -161.36)	<0.001

Abbreviation: C.I.=Confidence Interval, LS=Least Squares, LY=dulaglutide, SE=Standard Error
Model: Value = Dose + Baseline + error
Note: For the analysis of gAUC, one patient at 3 mg and two patients at 6 mg on Day 3 were excluded for insufficient meal.
Source: CSR GBCB, Table GBCB.7.5.



LY = デュラグルチド.
Note: For the plots of mean fasting plasma glucose, all patients (40 patients) were included in the plots. For the plots of post-prandial plasma glucose, one patient at 3 mg and two patients at 6 mg on Day 3, and two patients at 6 mg on Day 8 were excluded for insufficient meal.
Source: CSR GBCB, Figure GBCB.7.4.

図 2.7.2.2-2. デュラグルチド 0.3、1.0、3.0 及び 6.0 mg 並びにプラセボを
単回皮下投与したときの平均血漿中グルコース濃度推移（GBCB 試験）

2.7.2.2.2.1.2 反復投与試験

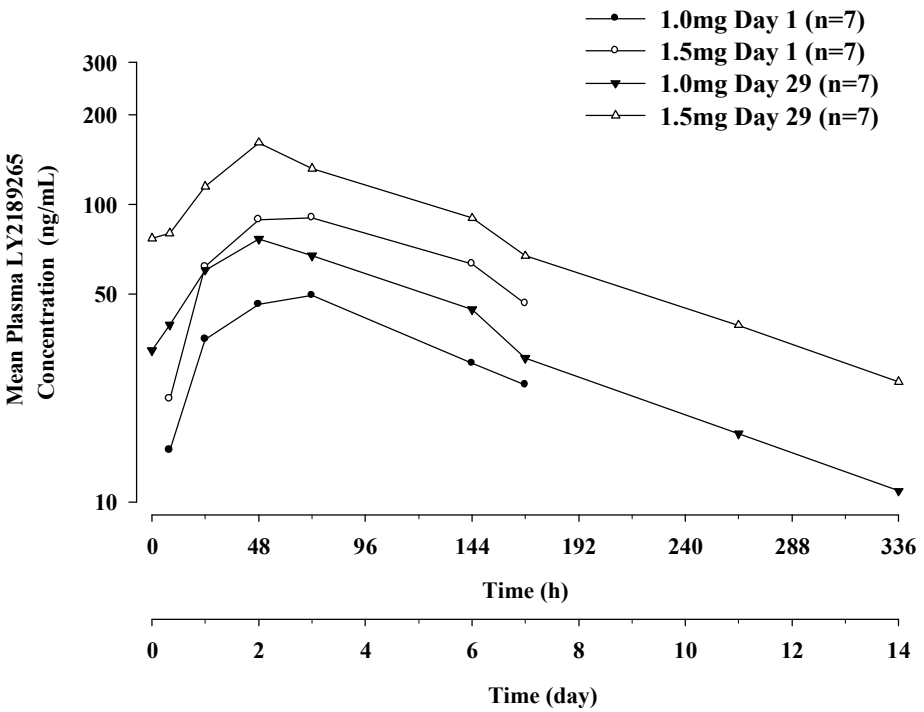
2.7.2.2.2.1.2.1 GBCL 試験（日本）

試験概要：

日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドを週 1 回 5 週間反復皮下投与（Day 1、8、15、22 及び 29）し、デュラグルチドの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。本試験は、第 I 相、被験者及び評価者盲検、並行群間試験である。被験者 20 例（男性 18 例、女性 2 例）は、各コホートでデュラグルチド投与が 7 例、プラセボ投与が 3 例になるように無作為に割り付けられた。各コホートのデュラグルチドの用量は 1.0 及び 1.5 mg とした。被験者は、各来院日の前日の夜から 8 時間以上の絶食後に治験薬を投与された。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、Day 1 の投与前、投与後 8、24、72、144 及び 168 時間、Day 15 及び 22 の投与前、Day 29 の投与前、投与後 8、24、48、72、144、168、264 及び 336 時間に採血を行った。デュラグルチドの薬力学（グルコース濃度及びインスリン濃度）を評価するため、Day −1、3、31 及び 36 に規定された食事を摂取し、同日の食前 0.5 及び 0.25 時間、食後 0.25、0.5、1、2、3 及び 4 時間に採血を行った。HbA1c 値［Japan Diabetes Society（JDS）値］を Day 1 及び 36 の投与前に測定した。

結果及び結論：

デュラグルチドの t_{max}（中央値）は 48～72 時間、最終投与後の $t_{1/2}$（幾何平均値）は 109 時間（範囲：86.5～221 時間）であった。週 1 回投与の 2 回目投与後に定常状態に到達し、AUC に基づく累積係数（幾何平均値）は約 1.6 であった（図 2.7.2.2-3、表 2.7.2.2-7）。



LY2189265 = デュラグルチド.
Source: CSR GBCL, Figure GBCL.7.1

図 2.7.2.2-3. デュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与したときの初回投与（Day 1）及び最終投与（Day 29）後の平均血漿中デュラグルチド濃度推移（GBCL 試験）

表 2.7.2.2-7. デュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与したときの初回投与（Day 1）及び最終投与（Day 29）後のデュラグルチドの薬物動態パラメータ（GBCL 試験）

Geometric Mean (CV%)						
	LY2189265 1.0mg		LY2189265 1.5mg		Overall	
	Day 1	Day 29	Day 1	Day 29	Day 1	Day 29
N	7	7	7	7	14	14
C_{max} (ng/mL)	52.4 (43)	71.8 (43)	87.8 (39)	152 (40)	NC	NC
t_{max} [a] (h)	72.00 (48.00 - 144.00)	48.00 (48.00 - 144.00)	72.00 (48.00 - 72.00)	48.00 (48.00 - 72.00)	72.00 (48.00 - 144.00)	48.00 (48.00 - 144.00)
$t_{1/2,ss}$ [b] (h)	NC	110 (86.5 - 221)	NC	108 (94.3 - 131)	NC	109 (86.5 - 221)
AUC (0-168h) (ng•h/mL)	5750 (28)	8690 (41)	10900 (33)[c]	18000 (31)	NC	NC
$AUC_{(0-\infty)}$ (ng•h/mL)	NC	13700 (33)	NC	28900 (30)	NC	NC
CL_{ss}/F (L/h)	NC	0.115 (41)	NC	0.0834 (31)	NC	0.0979 (39)
V_{ss}/F (L)	NC	20.1 (63)	NC	15.0 (38)	NC	17.4 (52)
R_A	NC	1.51 29	NC	1.64 (18)[c]	NC	1.57 (24)[d]

Abbreviations: $AUC_{(0-168h)}$ = area under the concentration-time curve from time zero to 168 hours (one dosing interval) after dose, which is calculated using plasma concentrations at pre-dose, 8, 24, 48, 72, 144 and 168 hours post-dose; $AUC_{(0-\infty)}$ = area under the concentration-time curve from zero to infinity; CL_{ss}/F = apparent total body clearance of drug at steady state; C_{max} = observed maximum concentration; LY2189265 = デュラグルチド; NC = parameter not calculated; R_A = accumulation ratio calculated using AUC(0-168h)Week 5/AUC(0-168h)Week 1; $t_{1/2ss}$ = half-life associated with the terminal rate constant (lambda z) in non-compartmental analysis at steady state; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_{ss}/F = apparent volume of distribution during the terminal phase at steady state.

[a] Median (range)

[b] Geometric mean (range)

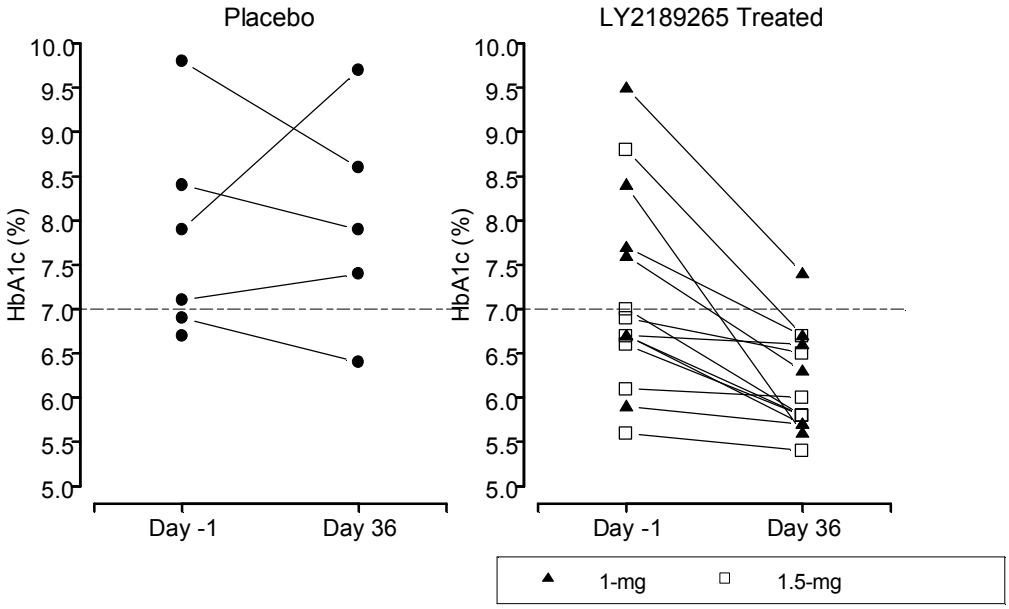
[c] n = 6. AUC for Subject [redacted] was not calculated because t_{last} was at 144h.

[d] n = 13. AUC for Subject [redacted] was not calculated because t_{last} was at 144h.

Source: CSR GBCL, Table GBCL.7.1

HbA1c 値（JDS 値）（Day 36）、空腹時血漿中グルコース濃度、食後 2 時間血漿中グルコース濃度及びグルコース AUC は、デュラグルチド 1.0 及び 1.5 mg 投与群共にプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に低下し（いずれも $p<0.05$）、血糖コントロールの改善が認められた（図 2.7.2.2-4、表 2.7.2.2-8、表 2.7.2.2-9、表 2.7.2.2-10、表 2.7.2.2-11）。体重（最小二乗平均値）は Day 36 に、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド 1.0 mg 投与群で 1.04 kg、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 1.26 kg 減少したが、プラセボ投与群と比べて統計学的有意差は認められなかった。

デュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg の週 1 回 5 週間反復皮下投与で、デュラグルチド 1.0 mg 投与群の脈拍数、及びデュラグルチド 1.5 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に上昇した（それぞれ p=0.050 及び p=0.032、第 2.7.4.5.9.6.1 項）。しかし、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 1.0 及び 1.5 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与したとき、安全性上の重大な問題は認められず、おおむね忍容性は良好であった。



LY2189265 = デュラグルチド.
Note: The horizontal reference line indicates 7% HbA1c mark.
Source: CSR GBCL, Figure GBCL.7.10

図 2.7.2.2-4. プラセボ（左図）又はデュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg（右図）を週 1 回 5 週間反復皮下投与したときの各被験者でのベースライン（Day −1）から Day 36 の HbA1c 値（JDS 値）の変化（GBCL 試験）

表 2.7.2.2-8. デュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群のベースラインからの HbA1c 値（JDS 値）（%）の変化量の比較（GBCL 試験）

Test Day	Treatment	Number of Patients	LS Mean (SE)	Comparison to Placebo: Difference	95% C.I.	p-value
Day 36	Placebo	5	0.17 (0.29)			
	1 mg LY	7	-1.21 (0.23)	-1.38	(-2.16, -0.61)	0.002
	1.5 mg LY	7	-1.06 (0.25)	-1.23	(-2.11, -0.36)	0.009

Abbreviation: C.I.=Confidence Interval, LS=Least Squares, LY = dulaglutide; SE=Standard Error.
Model: Change = Dose + Baseline + error
Source: CSR GBCL, Table GBCL.7.9

表 2.7.2.2-9. デュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群のベースラインからの空腹時血漿中グルコース濃度（mg/dL）の変化量の比較（GBCL 試験）

Test Day	Treatment	Number of Patients	LS Mean (SE)	Comparison to Placebo: Difference	95% C.I.	p-value
Day 3	Placebo	6	-6.50 (7.53)			
	1 mg LY	7	-43.48 (6.99)	-36.98	(-58.23, -15.73)	0.002
	1.5 mg LY	7	-32.89 (7.29)	-26.39	(-48.73, -4.05)	0.023
Day 31	Placebo	5	-17.23 (7.77)			
	1 mg LY	7	-57.84 (6.99)	-40.61	(-62.12, -19.10)	<0.001
	1.5 mg LY	7	-41.96 (7.29)	-24.73	(-47.42, -2.04)	0.034
Day 36	Placebo	5	-8.53 (7.77)			
	1 mg LY	7	-54.55 (6.99)	-46.02	(-67.53, -24.51)	<0.001
	1.5 mg LY	7	-38.46 (7.29)	-29.93	(-52.62, -7.24)	0.012

Abbreviation: C.I.=Confidence Interval, LS=Least Squares, LY = dulaglutide, SE=Standard Error.
Model: Change = Dose + Baseline + Day + Dose*Day + Subject + error
Program name: rmpd01.SAS
Output Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcl/final/programs_stat/tfl_output/table_pd_fpg_change.txt
Source: CSR GBCL, Table GBCL.7.3.

表 2.7.2.2-10. デュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群のベースラインからの食後 2 時間血漿中グルコース濃度（mg/dL）の変化量の比較（GBCL 試験）

Test Day	Treatment	Number of Patients	LS Mean (SE)	Comparison to Placebo: Difference	95% C.I.	p-value
Day 3	Placebo	6	-12.44 (12.99)			
	1 mg LY	7	-90.52 (12.14)	-78.09	(-114.36, -41.81)	<0.001
	1.5 mg LY	7	-91.58 (12.87)	-79.14	(-117.87, -40.42)	<0.001
Day 31	Placebo	5	-10.11 (13.76)			
	1 mg LY	7	-100.81 (12.14)	-90.70	(-127.81, -53.59)	<0.001
	1.5 mg LY	7	-83.15 (12.87)	-73.04	(-113.10, -32.98)	<0.001
Day 36	Placebo	5	-19.91 (13.76)			
	1 mg LY	7	-88.09 (12.14)	-68.18	(-105.29, -31.07)	<0.001
	1.5 mg LY	7	-71.15 (12.87)	-51.24	(-91.30, -11.18)	0.014

Abbreviation: C.I.=Confidence Interval, LS=Least Squares, LY = dulaglutide, SE=Standard Error.
Model: Change = Dose + Baseline + Day + Dose*Day + Subject + error
Program name: rmpd01.SAS
Output Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcl/final/programs_stat/tfl_output/table_pd_ppg_change.txt
Source: CSR GBCL, Table GBCL.7.4.

表 2.7.2.2-11. デュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群のベースラインからのグルコース AUC（mg•h/dL）の変化量の比較（GBCL 試験）

Test Day	Treatment	Number of Patients	LS Mean (SE)	Comparison to Placebo: Difference	95% C.I.	p-value
Day 3	Placebo	6	-42.01 (34.11)			
	1 mg LY	7	-304.17 (31.98)	-262.16	(-358.05,-166.28)	<0.001
	1.5 mg LY	7	-272.95 (33.94)	-230.94	(-334.61,-127.28)	<0.001
Day 31	Placebo	5	-67.78 (35.68)			
	1 mg LY	7	-360.08 (31.98)	-292.30	(-389.86,-194.75)	<0.001
	1.5 mg LY	7	-266.85 (33.94)	-199.07	(-305.19, -92.94)	<0.001

Abbreviation: C.I.=Confidence Interval, LS=Least Squares, LY = dulaglutide, SE=Standard Error.
Model: Change = Dose + Baseline + Day + Dose*Day + Subject + error
Program name: rmpd02.SAS
Output Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcl/final/programs_stat/tfl_output/table_pd_gauc_change.txt
Source: CSR GBCL, Table GBCL.7.5.

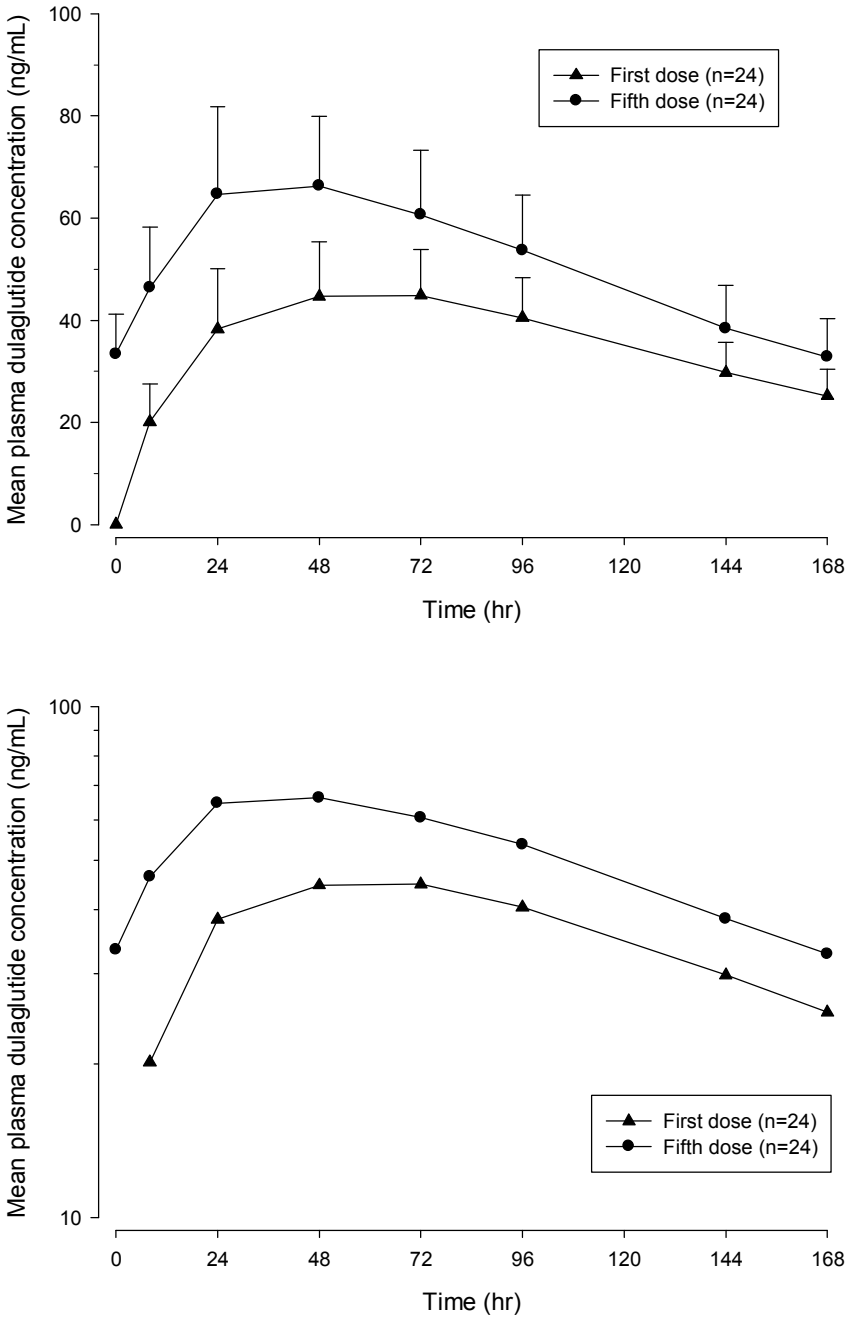
2.7.2.2.2.1.2.2　GBDP 試験（日本）

試験概要：

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日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回皮下投与、プラセボ週 1 回皮下投与又はリラグルチド 0.9 mg 1 日 1 回皮下投与による単独療法時の有効性及び安全性を評価した。なお、経口血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。本試験は、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。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、一部の被験者で初回及び 5 回目投与の投与前、投与後 8、24、48、72、96、144 及び 168 時間に採血を行った。

結果及び結論：

デュラグルチド 0.75 mg 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推移を図 2.7.2.2-5 に、薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-12 に示す。デュラグルチド 0.75 mg の初回及び 5 回目投与後の t_{max}（中央値）は約 48 時間であった。5 回目投与後の定常状態での $t_{1/2}$（幾何平均値）は 4.5 日であった。定常状態での CL/F 及び V_z/F（いずれも幾何平均値）はそれぞれ 0.0875 L/h 及び 13.6 L であった。$AUC_{0\text{-}168}$ に基づく累積係数（幾何平均値）は 1.45 であった。これらの結果は、他の臨床試験の結果と全般的に一致していた。



Source: CSR GBDP, Figure GBDP.11.7.

図 2.7.2.2-5. 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 回目投与後の平均血漿中デュラグルチド濃度推移
［上図：線形目盛（平均値 + 標準偏差）、下図：片対数目盛］（GBDP 試験）

表 2.7.2.2-12. 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 回目投与後のデュラグルチドの薬物動態パラメータ（GBDP 試験）

	Geometric Mean (CV%)	
	First dose	**Fifth dose**
N	24	24
C_{max} (ng/mL)	46.3 (22)	67.7 (24)
t_{max} [a] (hr)	50.33 (45.87 - 94.67)	48.00 (22.67 - 96.48)
$t_{1/2}$ [b] (hr)	108 (71.3 - 145)	108 [c] (71.7 - 167)
AUC(0-168h) (ng•hr/mL)	5860 (21)	8570 [c] (21)
CL/F or CL_{ss}/F (L/hr)	0.0764 (22)	0.0875 [c] (21)
V_z/F or $V_{z,ss}$/F (L)	11.9 (24)	13.6 [c] (35)
R_A	NC	1.45 [c] (11)

Abbreviations: AUC(0-168h) = area under the plasma concentration versus time curve from zero to 168 hours after dose; CL/F = apparent total body clearance; CL_{ss}/F = apparent total body clearance at steady state; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variance; NC = not calculated; R_A = accumulation ratio; $t_{1/2}$ = half-life associated with the terminal rate constant (lambda z) in non-compartmental analysis; t_{max} = time of maximum observed plasma concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase; $V_{z,ss}$/F = apparent volume of distribution at steady state during the terminal phase.

[a] Median (range).

[b] Geometric mean (range).

[c] N=23.

Source: CSR GBDP, Table GBDP.11.12

2.7.2.2.2.1.3 母集団薬物動態／薬力学を評価した試験

2.7.2.2.2.1.3.1 GBCZ 試験（日本）

試験概要：

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日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.25、0.5 又は 0.75 mg を週 1 回皮下投与し、HbA1c 値を指標としてデュラグルチド単独療法の血糖コントロールに関する用量反応関係を評価した。本試験は、第 II 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験である。なお、経口血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。被験者 145 例は、プラセボ投与群、デュラグルチド 0.25、0.5 又は 0.75 mg 投与群のいずれかの投与群に無作為に割り付けられた。デュラグルチドの有効性及び安全性の評価を補足するため、デュラグルチドの薬物動態を評価するためのスパースサンプリング法による採血を行った。本項には薬物動態の結果を示す。

結果及び結論：

薬物動態の解析には、106 例から得られた定量可能な血漿中濃度を用いた。デュラグルチド 0.25～0.75 mg の用量範囲で血漿中デュラグルチド濃度は用量の増加に伴い上昇したが、定常状態の AUC_{0-168} の増加は用量の増加よりわずかに小さかった。

日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施した臨床試験（GBCB、GBCL 及び GBCZ 試験）並びに外国人 2 型糖尿病患者を対象に実施した臨床試験（GBCD、GBCJ 及び GBCK 試験）のデータを用いて初期の母集団薬物動態モデル及び薬物動態／薬力学モデルを構築した。その結果、日本人 2 型糖尿病患者と外国人 2 型糖尿病患者の間に、薬物動態の違いは認められなかった。薬物動態に最も影響を与える要因は体格指数（BMI）であり、BMI が 18 kg/m^2 の被験者では BMI が 40 kg/m^2 の被験者に比べて、C_{max} 及び AUC が共に約 2 倍高くなるとモデルから推定された。年齢及び性別は薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼす要因であったが、BMI の影響や個体間変動と比べて、影響は小さかった。また、BMI を含むモデルに民族（日本人）を加えたとき、統計学的に有意な影響（$p<0.001$）は認められず、BMI の影響を考慮したとき民族の影響は示されなかった。

なお、本結果は、初期の母集団薬物動態解析（第 2.7.2.2.2 項）である。日本人 2 型糖尿病患者でのデュラグルチド 0.75 mg の薬物動態及び曝露量–反応関係を特徴付けるために新たに行った母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析の結果を、第 2.7.2.3 項に示す。

2.7.2.2.2.2　外国試験

2.7.2.2.2.2.1　単回投与試験

2.7.2.2.2.2.1.1　GBCA 試験（外国）

試験概要：

外国人健康被験者を対象に、デュラグルチドを単回皮下投与し、デュラグルチドの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。本試験は、第 I 相、被験者及び評価者盲検、用量漸増試験である。被験者 20 例（男性 19 例、女性 1 例）は、デュラグルチド 0.1、1.0、6.0 mg 又はプラセボを投与するコホート、デュラグルチド 0.3、3.0、12.0 mg 又はプラセボを投与するコホートに割り付けられた。用量は無作為に決定し、各単回投与の間に 19 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。各投与時にデュラグルチドの薬物動態を評価するため、投与前、投与後 1、8、12、24、48、72、120、168 及び 336 時間に採血を行った。デュラグルチドの薬力学（グルコース濃度及びインスリン濃度）を評価するため、Day 3 の朝食前 0.5 及び 0.25 時間、朝食後 0.25、0.5、1、2、3 及び 4 時間に採血を行った。薬力学の評価は、デュラグルチドの t_{max} 付近である Day 3 に実施した。

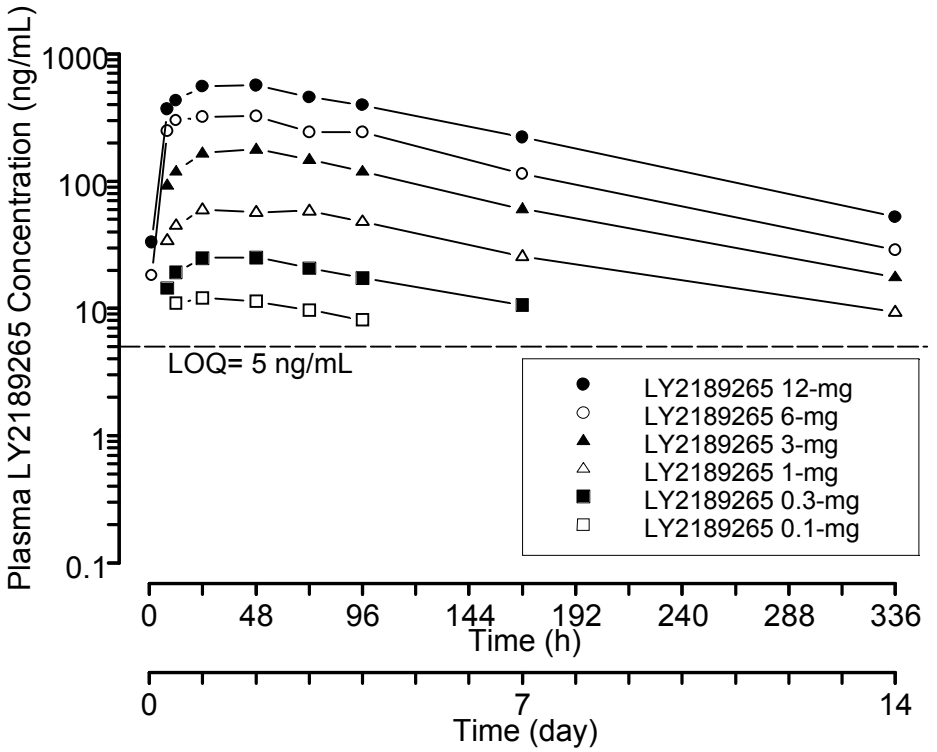
結果及び結論：

デュラグルチドの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 90 時間（範囲：70～139 時間）であり、週 1 回皮下投与を支持する結果であった。デュラグルチド 1.0 mg 以上を投与された被験者では、投与後 336 時間まで血漿中デュラグルチド濃度が定量可能であった（図 2.7.2.2-6、表 2.7.2.2-13）。t_{max} は多くの被験者で、投与後 24～48 時間であった。デュラグルチド

1.0～12.0 mg の範囲で、C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の増加が用量の増加を下回っていた。この用量範囲内で、用量を 2 倍にしたとき、C_{max} は 1.88 倍（90%信頼区間：1.76、2.01）上昇、$AUC_{0-\infty}$は 1.84 倍（90%信頼区間：1.76、1.93）増加した。C_{max} 並びに $AUC_{0-\infty}$の個体間及び個体内変動係数は 20%以下であった。

経口ブドウ糖負荷試験後、すべてのデュラグルチド用量でプラセボ投与時と比べて血清中グルコース濃度の上昇抑制が認められた（表 2.7.2.2-14）。

臥位拡張期血圧はデュラグルチド 1.0 mg 以上の投与時にプラセボ投与時と比べて統計学的に有意な上昇が（p<0.01）、臥位脈拍数はデュラグルチド 0.3 mg 以上の投与時にプラセボ投与時と比べて統計学的に有意な増加が認められた（p<0.01）。本試験では、デュラグルチド 6.0 mg までの忍容性は良好であった。



LY2189265 = デュラグルチド.
Source: CSR GBCA, Figure GBCA.7.1.

図 2.7.2.2-6. デュラグルチド 0.1、0.3、1.0、3.0、6.0 又は 12.0 mg を単回皮下投与したときの平均血漿中デュラグルチド濃度推移（GBCA 試験）

表 2.7.2.2-13.デュラグルチド 0.1、0.3、1.0、3.0、6.0 又は 12.0 mg を単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータ（GBCA 試験）

	LY2189265 Dose						
Parameter	**0.1-mg [n = 6] [b]**	**0.3-mg [n = 6] [b]**	**1-mg [n = 6]**	**3-mg [n = 4]**	**6-mg [n = 6]**	**12-mg [n = 6] [c]**	**Overall [n = 22] [d]**
C_{max} (ng/mL) [a]	11.6 (35.1)	26.2 (12.0)	62.7 (32.3)	180 (25.6)	341 (26.5)	571 (21.4)	--
t_{max} (h) [e]	24.03 (24.00 – 48.00)	36.04 (24.00 – 48.17)	48.00 (24.00 – 72.00)	36.03 (24.00 – 48.03)	36.00 (12.00 – 95.83)	36.00 (12.35 – 72.00)	47.99 (12.00 – 95.83)
$t_{1/2}$ (h) [f]	--	--	102 (90.4 – 139)	88.4 (80.9 – 94.2)	80.4 (70.1 – 94.1)	89.2 (77.8 – 110)	89.9 (70.1 – 139)
AUC (0-t_{last}) (ng*h/mL) [a]	1240 (89.8)	3010 (34.7)	10000 (23.9)	25400 (25.0)	48400 (22.0)	83200 (20.2)	--
AUC (0-∞) (ng*h/mL) [a]	--	--	11300 (26.5)	27500 (26.1)	51700 (20.5)	97600 (9.00)	--
CL/F (L/h) [a]	--	--	0.0881 (26.5)	0.109 (26.1)	0.116 (20.5)	0.123 (9.01)	0.107 (24.2)
V_z/F (L) [a]	--	--	13.0 (21.1)	13.9 (19.7)	13.4 (29.6)	15.8 (10.6)	13.9 (21.6)

Abbreviations: C_{max} = observed maximum concentration, t_{max} = time of observed maximum concentration, $t_{1/2}$ = LY2189265 half-life, AUC(0-t_{last}) = area under the curve from 0 to time of last quantifiable concentration, AUC(0-∞) = area under the curve from 0 to infinity, CL/F = apparent clearance, LY2189265 = デュラグルチド, V_z/F = apparent volume.

a. Geometric mean (CV%).

b. Parameters ($t_{1/2}$, $AUC_{(0-\infty)}$, CL/F, and V_z/F) could not be estimated in the 0.1-mg and 0.3-mg dose groups due to insufficient quantifiable concentrations in terminal phase for all subjects, except for Subject [redacted] and Subject [redacted]. C_{max} could be identified for all subjects in the 0.1 and 0.3 mg dose groups.

c. Parameters ($t_{1/2}$, $AUC_{(0-\infty)}$, CL/F, and V_z/F) are based on n=5 since the parameters for Subject [redacted] could not be estimated due to insufficient quantifiable concentrations in terminal phase.

d. Summary statistics exclude dose groups 0.1- and 0.3-mg.

e. Median (range).

f. Geometric mean (range).

Source: CSR GBCA, Table GBCA.7.1.

表 2.7.2.2-14. デュラグルチドの用量ごとのグルコースパラメータ（GBCA 試験）

				Comparison to Placebo		
Pharmacodynamic Parameter	Treatment	n	Geometric Mean	Ratio	90% C.I.	p-Value
gAUC (mg*h/dL)	Placebo	18	274.58			
	0.1 mg LY	6	270.21	0.98	(0.90, 1.07)	0.75
	0.3 mg LY	6	270.57	0.99	(0.90, 1.08)	0.79
	1 mg LY	6	269.01	0.98	(0.90, 1.07)	0.69
	3 mg LY	4	226.27	0.82	(0.74, 0.91)	<.01
	6 mg LY	6	223.07	0.81	(0.74, 0.89)	<.01
	12 mg LY	5	214.70	0.78	(0.71, 0.86)	<.01
Glucose (2 hr) (mg/dL)	Placebo	18	110.07			
	0.1 mg LY	6	104.29	0.95	(0.78, 1.15)	0.63
	0.3 mg LY	6	101.77	0.92	(0.76, 1.13)	0.51
	1 mg LY	6	90.71	0.82	(0.68, 1.00)	0.10
	3 mg LY	4	103.68	0.94	(0.75, 1.19)	0.66
	6 mg LY	6	81.91	0.74	(0.60, 0.92)	0.02
	12 mg LY	5	80.92	0.74	(0.59, 0.91)	0.02
R_{max} (mg/dL)	Placebo	18	160.60			
	0.1 mg LY	6	156.65	0.98	(0.88, 1.08)	0.68
	0.3 mg LY	6	155.48	0.97	(0.87, 1.08)	0.61
	1 mg LY	6	166.48	1.04	(0.94, 1.15)	0.56
	3 mg LY	4	138.23	0.86	(0.76, 0.97)	0.05
	6 mg LY	6	140.79	0.88	(0.78, 0.98)	0.05
	12 mg LY	5	122.44	0.76	(0.68, 0.85)	<.01

Abbreviations: CI = confidence interval, gAUC = area under the glucose concentration-time curve, LY = dulaglutide; n = sample size, R_{max} = maximum observed glucose concentration.
Source: CSR GBCA, Table GBCA.7.4.

2.7.2.2.2.2 反復投与試験

2.7.2.2.2.2.1 GBCD 試験（外国）

試験概要：

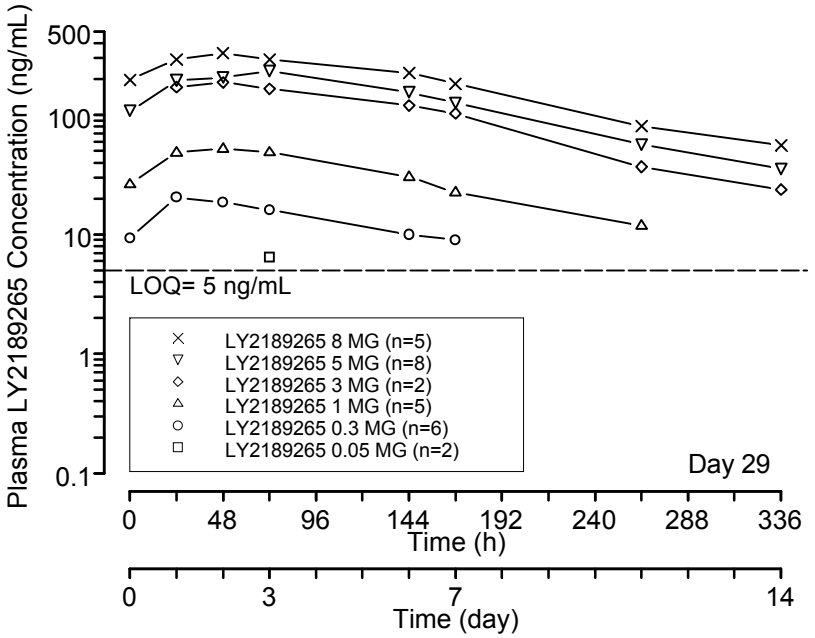
外国人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドを週 1 回 5 週間反復皮下投与し、デュラグルチドの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。本試験は、第 I 相、被験者及び評価者盲検、並行群間、用量漸増試験である。被験者 43 例（男性 15 例、女性 28 例）は無作為に割り付けられ、Day 1、8、15、22 及び 29 にデュラグルチド 0.05、0.3、1.0、3.0、5.0 又は 8.0 mg もしくはプラセボを投与された。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、Day 1 の投与前、投与後 12、24、48 及び 72 時間、Day 8、15 及び 22 の投与前、Day 29 の投与前、投与後 24、48、72、144、168、264 及び 336 時間に採血を行った。

デュラグルチドの薬力学（グルコース濃度、インスリン濃度及び C-ペプチド濃度）を評価するため、Day −1、3、31 及び 36 に標準食を摂取し、同日の食前 0.5 及び 0.25 時間、食後 0.25、0.5、1、2、3 及び 4 時間に採血を行った。HbA1c 値を Day 1 及び 36 の投与前に測定した。胃内容排出に対するデュラグルチドの影響を評価するため、アセトアミノフェンを Day −1 及び 3 の朝食後に経口投与した。アセトアミノフェンの薬物動態を評価

するため、Day −1 及び 3 の朝食前 0.25 時間、朝食後 0.5、0.75、1、2、3、4、6、9 及び 12 時間に採血を行った。

結果及び結論：

週 1 回 5 週間反復皮下投与したときのデュラグルチドの $t_{1/2}$（幾何平均値）は 95 時間（範囲：62～156 時間）であり、t_{max}（中央値）は 24～72 時間であった（図 2.7.2.2-7、表 2.7.2.2-15）。C_{max} は 0.05～8.0 mg の用量範囲で、AUC は 0.3～8.0 mg の用量範囲で、それぞれの増加が用量の増加を下回っていた（表 2.7.2.2-16）。週 1 回投与の 2 回目投与後に定常状態に到達し、消失速度定数から推定した累積係数（幾何平均値）は約 1.4 であった。



LY2189265 = デュラグルチド.
Source: CSR GBCD, Figure GBCD.7.1

図 2.7.2.2-7.デュラグルチド 0.05、0.3、1.0、3.0、5.0 又は 8.0 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与したときの最終投与後（Day 29）の平均血漿中デュラグルチド濃度推移（GBCD 試験）

表 2.7.2.2-15. デュラグルチド 0.05、0.3、1.0、3.0、5.0 又は 8.0 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与したときの最終投与後（Day 29）の薬物動態パラメータ（GBCD 試験）

Week 5 LY2189265 Geometric mean (CV%)							
Dose (mg)	**C_{max} (ng/mL)**	**t_{max} [a] (h)**	**$t_{1/2}$ [b] (h)**	**CL_{ss}/F (L/h)**	**$V_{z,ss}/F$ (L)**	**AUC(0-168) (ng•h/mL)**	**Accum. Index**
0.05 (n=2) [c]	7.47 (32)	58.89 (48.00 – 69.78)	NC	NC	NC	NC	NC
0.30 (n=6)	19.7 (34)	24.00 (24.00 – 72.05)	108 (85.2 – 156)	0.13 (27)	20.3 (25)	2310 (27)	1.53 (15)
1.00 (n=5)	51.7 (37)	48.00 (24.00 – 72.00)	97.2 (83.8 – 121)	0.154 (32)	21.7 (44)	6480 (32)	1.44 (8)
3.00 (n=2)	176 (59)	36.04 (24.00 – 48.08)	82.9 (71.3 – 96.4)	0.131 (57)	15.7 (86)	22900 (57)	1.33 (10)
5.00 (n=8)	234 (29)	71.94 (24.00 – 72.00)	95.4 (79.6 – 117)	0.166 (23)	22.8 (23)	30100 (23)	1.42 (7)
8.00 (n=5) [d]	330 (44)	48.00 (47.92 – 48.00)	82.4 (62.1 – 99.1)	0.204 (54)	24.3 (36)	39100 (54)	1.33 (9)
Overall (n=28) [e]	NC	48.00 (24.00 – 72.05)	95.4 (62.1 – 156)	0.157 (35)	21.5 (34)	NC	1.43 (11)

Abbreviations: AUC(0-168) = area under the curve during one dosing interval, i.e. the interval from time of dose to 168 hours post dose, Accum. Index = accumulation index, CLss/F = steady-state apparent clearance, Cmax = observed maximum concentration, CV% = coefficient of variation, h = hour, LY2189265 = デュラグルチド, tmax = time of observed maximum concentration, $t_{1/2}$ = LY2189265 half-life, $V_{z,ss}/F$ = steady-state apparent volume, NC = not calculated.

[a] Median (minimum – maximum).

[b] Geometric mean (minimum – maximum).

[c] Parameters ($t_{1/2}$, CL_{ss}/F, $V_{z,ss}/F$, AUC(0-168), and Accum. Index) could not be estimated in the 0.05-mg dose group due to insufficient quantifiable concentrations in terminal phase for all subjects.

[d] n=4. The tmax from Patient #[redacted] was excluded because no samples were available between time of dose and 144 hours postdose. The parameters ($t_{1/2}$, CL_{ss}/F, $V_{z,ss}/F$, AUC(0-168), and Accum. Index) for Patient #[redacted] were excluded due to insufficient quantifiable concentrations in terminal phase.

[e] n=27 for tmax; n = 25 for parameters t1/2, CLss/F, Vz,ss/F, and Accum. Index.

Source: CSR GBCD, Table GBCD.7.2.

表 2.7.2.2-16. デュラグルチド 0.05、0.3、1.0、3.0、5.0 又は 8.0 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与したときの最終投与後（Day 29）での用量比例性の評価（GBCD 試験）

Parameter (unit)	Power Model Equation	Ratio of Dose Normalized Geometric Means (90% CI)	Increase per doubling the dose (90% CI)	Conclusion over Dose Range[c]
C_{max} (ng/mL)[a]	59.9×dose^0.8	0.39 (0.27, 0.57)	1.76 (1.67, 1.85)	No
AUC (0-last) (ng*h/mL)[b]	8768.4×dose^0.9	0.95 (0.69, 1.31)	1.98 (1.85, 2.12)	Inconclusive
AUC(0-168) (ng*h/mL)[b]	6820.9×dose^0.9	0.72 (0.54, 0.96)	1.86 (1.75, 1.98)	Inconclusive

Abbreviations: AUC(0-last) = area under the concentration versus time curve from time zero to the last time point with a measurable concentration time, AUC(0-168) = area under the concentration versus time curve from time zero to 168 h, CI = confidence interval, C_{max} = observed maximum concentration.

[a] Over the dulaglutide dose range 0.05 mg to 8 mg.

[b] Over the dulaglutide dose range 0.3 mg to 8 mg.

[c] 'Proportionality' was concluded over the dose range 0.05 to 8 mg if the 90% CI for the ratio of dose normalized geometric means was entirely contained within (0.7, 1.43). If the 90% CI was completely outside of this interval, 'Not proportional' was concluded. In other cases, the result was 'Inconclusive'.

Source: CSR GBCD, Table GBCD.7.3

デュラグルチドの初回投与後、速やかに血漿中グルコース濃度の低下が認められ、デュラグルチドの 5 週間投与後、空腹時及び食後 2 時間血漿中グルコース濃度並びにグルコース AUC は、デュラグルチド 1.0 mg 以上の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た（表 2.7.2.2-17、表 2.7.2.2-18：いずれも $p<0.01$）。

デュラグルチド週 1 回反復投与後に、投与間隔の 1 週間を通して血糖コントロールが維持された。デュラグルチド 5 回目投与後の Day 31（t_{max} 付近）と Day 36（トラフ付近）の空腹時及び食後 2 時間の血漿中グルコースの比（Day 36/Day 31）は約 1 であった（表 2.7.2.2-19）。さらに、空腹時血漿中グルコース及び食後 2 時間血漿中グルコース濃度のベースライン（Day −1）からの変化量は Day 31 及び 36 で同程度であった（図 2.7.2.2-8）。

デュラグルチド初回投与後にアセトアミノフェンを併用投与したとき（Day 3）の平均血漿中アセトアミノフェン濃度の推移から、デュラグルチド投与による胃内容排出の遅延が示唆された。デュラグルチド 5.0 mg 投与群ではアセトアミノフェンの AUC の減少及び C_{max} の低下が、デュラグルチド 8.0 mg 投与群では t_{max} の遅延が認められ、いずれもプラセボ投与群と比べて統計学的に有意であった（いずれも $p<0.05$）。しかし、デュラグルチド 3.0 mg 以下の投与群では、統計学的に有意な又は臨床的に問題となる胃内容排出の遅延は認められなかった。胃内容排出に対する影響をより詳細に確認する追加試験を実施した（GBCH 及び GBDM 試験、第 2.7.2.2.2.2.5.2 項及び第 2.7.2.2.2.2.5.3 項）。

また、デュラグルチド 8.0 mg までの忍容性は良好であり、最大耐用量は 8.0 mg と考えられた。

表 2.7.2.2-17. デュラグルチド 0.05、0.3、1.0、3.0、5.0 又は 8.0 mg 投与群とプラセボ投与群の空腹時血漿中グルコース濃度（食直前）の比較（GBCD 試験）

				Comparison to Placebo		
Day	Treatment	n	LS Mean	Diff.	90% C.I.	P-value
3	Placebo	11	171.46			
	0.05 mg LY	3	169.47	-1.99	(-25.42, 21.44)	0.89
	0.3 mg LY	6	161.60	-9.85	(-29.29, 9.58)	0.40
	1 mg LY	5	144.59	-26.87	(-47.21, -6.53)	0.03
	3 mg LY	3	138.49	-32.97	(-57.57, -8.37)	0.03
	5 mg LY	8	149.77	-21.68	(-39.07, -4.29)	0.04
	8 mg LY	6	120.56	-50.90	(-70.17, -31.62)	<.01
31	Placebo	11	168.46			
	0.05 mg LY	2	133.38	-35.08	(-62.65, -7.51)	0.04
	0.3 mg LY	6	151.60	-16.85	(-36.29, 2.58)	0.15
	1 mg LY	5	116.90	-51.56	(-71.94, -31.18)	<.01
	3 mg LY	2	114.55	-53.91	(-81.67, -26.15)	<.01
	5 mg LY	8	119.78	-48.68	(-66.13, -31.23)	<.01
	8 mg LY	4	94.64	-73.82	(-95.05, -52.59)	<.01
36	Placebo	11	170.69			
	0.05 mg LY	2	147.38	-23.31	(-50.87, 4.26)	0.16
	0.3 mg LY	6	156.44	-14.25	(-33.69, 5.19)	0.23
	1 mg LY	5	133.30	-37.39	(-57.77, -17.01)	<.01
	3 mg LY	2	116.80	-53.89	(-81.65, -26.13)	<.01
	5 mg LY	8	127.34	-43.34	(-60.79, -25.90)	<.01
	8 mg LY	4	96.63	-74.05	(-95.34, -52.77)	<.01

Abbreviation: C.I.=Confidence Interval, Diff.=difference, LS=Least Squares, LY = dulaglutide.
Model: Value = Baseline + Day + Dose + Day*Dose + (Subject) + (error)
Source: Home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbcd/final/programs_stat/tfl_output/legacy

表 2.7.2.2-18. 週 1 回 5 週間反復皮下投与したときの
デュラグルチド 0.05、0.3、1.0、3.0、5.0 又は 8.0 mg 投与群とプラセボ投与群の
空腹時及び食後血漿中グルコース濃度（mg/dL）並びに
グルコース AUC（mg•h/dL）の比較（GBCD 試験）

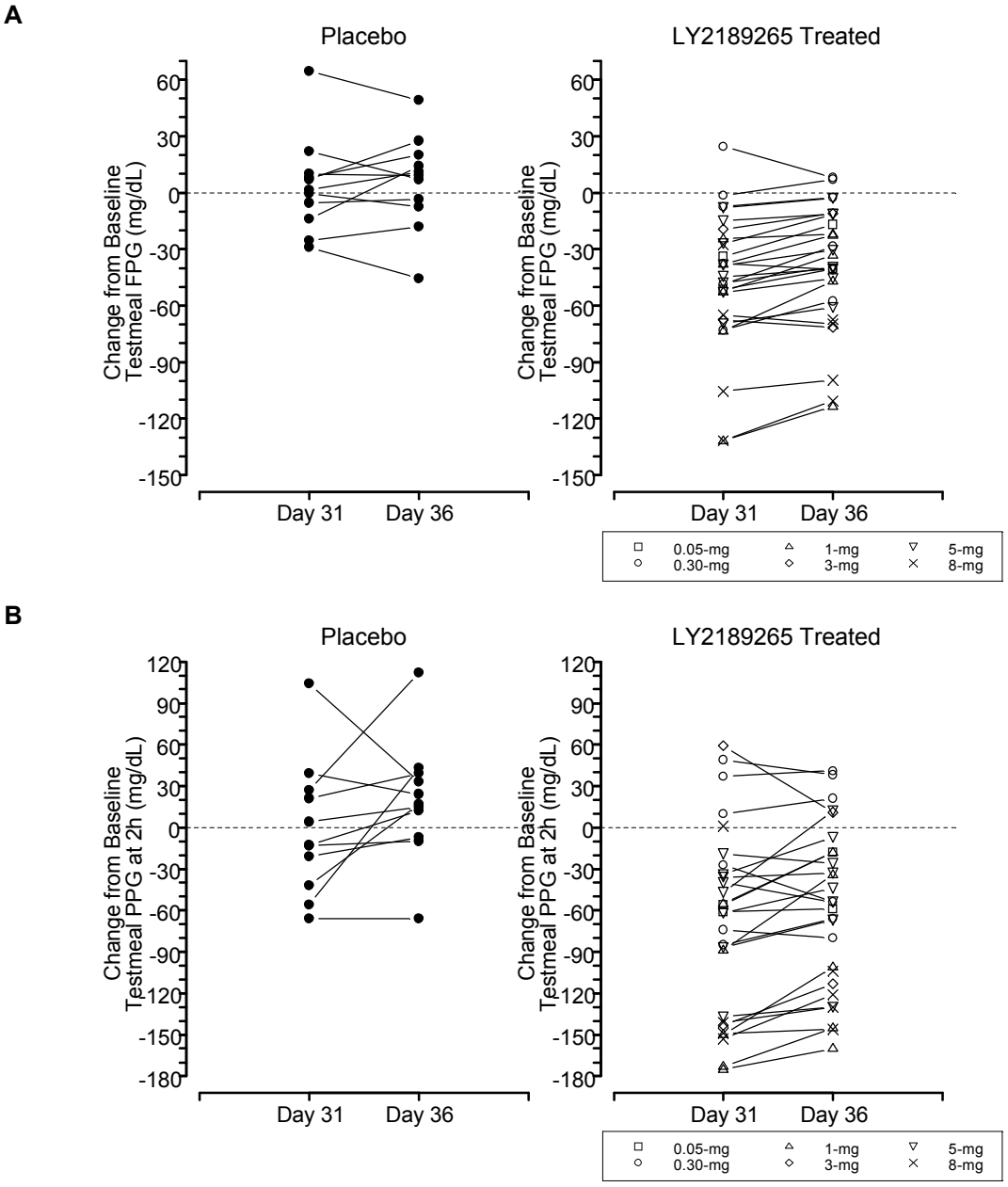
Fasting Plasma Glucose			Comparison to Placebo		
Treatment	N	Week 5 Estimate	Diff.	90% CI	p-Value
Placebo	22	169.57			
0.05 mg LY	4	140.38	-29.19	(-53.19, -5.20)	0.05
0.3 mg LY	12	154.02	-15.55	(-32.86, 1.75)	0.14
1 mg LY	10	125.10	-44.47	(-62.52, -26.43)	<.01
3 mg LY	4	115.67	-53.90	(-78.15, -29.65)	<.01
5 mg LY	16	123.56	-46.01	(-61.45, -30.57)	<.01
8 mg LY	8	95.64	-73.93	(-92.33, -55.54)	<.01
Postprandial Glucose at 2 h			Comparison to Placebo		
Treatment	N	Week 5 Estimate	Diff.	90% CI	p-Value
Placebo	22	245.59			
0.05 mg LY	4	198.90	-46.68	(-90.24, -3.13)	0.08
0.3 mg LY	12	225.67	-19.91	(-50.58, 10.76)	0.28
1 mg LY	10	152.76	-92.83	(-124.7, -60.94)	<.01
3 mg LY	4	163.65	-81.94	(-126.1, -37.75)	<.01
5 mg LY	16	173.54	-72.05	(-99.94, -44.16)	<.01
8 mg LY	8	138.04	-107.5	(-140.5, -74.59)	<.01
Glucose AUC			Comparison to Placebo		
Treatment	N	Week 5 Estimate	Diff.	90% CI	p-Value
Placebo	22	880.45			
0.05 mg LY	4	729.89	-150.56	(-282.38, -18.74)	0.06
0.3 mg LY	12	782.46	-97.99	(-190.74, -5.24)	0.08
1 mg LY	10	575.04	-305.42	(-401.84, -208.99)	<.01
3 mg LY	4	594.14	-286.32	(-420.39, -152.24)	<.01
5 mg LY	16	612.39	-268.07	(-352.59, -183.54)	<.01
8 mg LY	8	469.05	-411.40	(-511.23, -311.58)	<.01
Model: Value = Baseline + Day + Dose + Day*Dose + (Subject) + (error)					

Abbreviations: AUC = area under the concentration versus time curve; CI = confidence interval; Diff. = difference; LY = dulaglutide; N = number of observations from all patients in a treatment group.
Source: CSR GBCD, Table GBCD.7.7

表 2.7.2.2-19. 血糖コントロールの持続の評価：デュラグルチド 0.05、0.3、1.0、3.0、5.0 又は 8.0 mg とプラセボ投与群の空腹時及び食後血漿中グルコース濃度の Day 31 及び 36 の比の比較（GBCD 試験）

Fasting Plasma Glucose			Day 36 / Day 31			Comparison to Placebo		
Treatment	Day 31 Geo. Mean	Day 36 Geo. Mean	Ratio	90% CI	p-Value	Ratio	90% CI	p-Value
Placebo	1.01	1.03	1.02	(0.95, 1.09)	0.67			
0.05 mg LY	0.78	0.86	1.11	(0.94, 1.31)	0.29	1.09	(0.91, 1.30)	0.41
0.3 mg LY	0.90	0.93	1.04	(0.94, 1.14)	0.53	1.02	(0.91, 1.14)	0.80
1 mg LY	0.73	0.81	1.11	(1.00, 1.23)	0.09	1.09	(0.96, 1.23)	0.24
3 mg LY	0.67	0.68	1.02	(0.86, 1.19)	0.87	1.00	(0.84, 1.19)	0.98
5 mg LY	0.70	0.75	1.07	(0.99, 1.17)	0.14	1.06	(0.95, 1.17)	0.40
8 mg LY	0.59	0.60	1.02	(0.90, 1.15)	0.82	1.00	(0.87, 1.15)	0.99
Postprandial Glucose at 2 h			Day 36 / Day 31			Comparison to Placebo		
Treatment	Day 31 Geo. Mean	Day 36 Geo. Mean	Ratio	90% CI	p-Value	Ratio	90% CI	p-Value
Placebo	0.99	1.08	1.10	(0.99, 1.21)	0.13			
0.05 mg LY	0.81	0.89	1.10	(0.87, 1.39)	0.51	1.00	(0.78, 1.29)	0.99
0.3 mg LY	0.96	0.96	1.00	(0.87, 1.15)	0.99	0.91	(0.77, 1.08)	0.37
1 mg LY	0.60	0.74	1.23	(1.06, 1.42)	0.03	1.12	(0.94, 1.34)	0.30
3 mg LY	0.72	0.67	0.93	(0.74, 1.18)	0.62	0.85	(0.66, 1.10)	0.29
5 mg LY	0.69	0.74	1.08	(0.96, 1.22)	0.25	0.99	(0.85, 1.16)	0.91
8 mg LY	0.60	0.62	1.03	(0.86, 1.22)	0.81	0.94	(0.77, 1.15)	0.59
Model: log(Value) - log(Baseline) = log(Baseline) + Day + Dose + Day*Dose + (Subject) + (error)								

Abbreviations: CI = confidence interval; Geo. = geometric; LY = dulaglutide.
Source: CSR GBCD, Table GBCD.7.8



LY2189265 = デュラグルチド.
Source: CSR GBCD, Figure GBCD.7.4

図 2.7.2.2-8. プラセボ（左図）又はデュラグルチド 0.05、0.3、1.0、3.0、5.0 又は 8.0 mg（右図）を週 1 回 5 週間反復皮下投与したときの各被験者でのベースライン（Day −1）から Day 31 及び 36 までの空腹時（A）及び食後 2 時間（B）血漿中グルコース濃度の変化量（GBCD 試験）

2.7.2.2.2.2.3 内因性要因

2.7.2.2.2.2.3.1 GBCT 試験（外国）

試験概要：

65 歳以上（高齢）の外国人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドを週 1 回 6 週間反復皮下投与し、デュラグルチドの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。

本試験は、第 I 相、二重盲検、反復投与、並行群間試験である。被験者 37 例（男性 25 例、女性 12 例）のうち、65～69 歳が 26 例、70～75 歳が 10 例、76 歳以上が 1 例であった。ベースラインの HbA1c 値の平均値は 7%、罹病期間の平均値は 11 年、BMI の平均値は 29 kg/m^2 であった。被験者は、デュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg もしくはプラセボを週 1 回 6 週間（Day 1、8、15、22、29 及び 36）投与される投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、Day 1 の投与前、投与後 12、24、48、72、96 及び 168 時間、Day 36 の投与前、投与後 12、24、48、72、96、168 及び 336 時間に採血を行った。デュラグルチドの薬力学（グルコース濃度、インスリン濃度及び C-ペプチド濃度）を評価するため、Day −1、3 及び 38 の朝食前 0.5 及び 0.25 時間、朝食後 0.25、0.5、1、2、3 及び 4 時間に採血を行った。HbA1c 値は Day −1 及び 36 の投与前に測定した。また、初期の母集団薬物動態モデル（第 2.7.2.2.2 項）で推定した 65 歳未満及び 65 歳以上の 2 型糖尿病患者と本試験の結果を比較した。

結果及び結論：

65 歳以上の 2 型糖尿病患者に週 1 回 6 週間反復皮下投与したとき、初回（Day 1）及び最終投与（Day 36）後の t_{max}（中央値）は 48～72 時間、最終投与後の $t_{1/2}$（幾何平均値）は 117～131 時間であった。Day 36 の累積係数（幾何平均値）は、約 1.5 であった（表 2.7.2.2-20）。

さらに、本試験の 65 歳以上の 2 型糖尿病患者でのデュラグルチドの薬物動態は、初期の母集団薬物動態モデルを用いて推定した 65 歳未満の 2 型糖尿病患者の薬物動態と一致していた（図 2.7.2.2-9）。

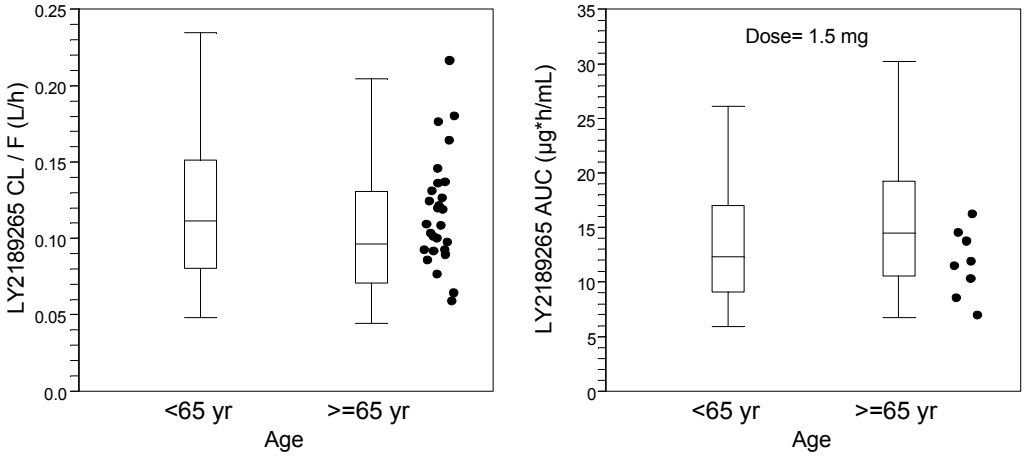
表 2.7.2.2-20. 65 歳以上の 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg を週 1 回 6 週間反復皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータ（GBCT 試験）

	Geometric Mean (CV%)					
	0.5 mg LY2189265		0.75 mg LY2189265		1.5 mg LY2189265	
Parameter	Day 1 (N=9)	Day 36 (N=9)	Day 1 (N=11)	Day 36 (N=11)	Day 1 (N=9)	Day 36 (N=8)
AUC_τ (ng·h/mL)	3160 (41)	4680 (42)	4630 (31)	6730 (32)	7700 (22)	11300 (29)
C_{max} (ng/mL)	24.8 (44)	34.6 (37)	37.7 (33)	51.6 (30)	62.2 (23)	89.4 (30)
t_{max}[a] (h)	72.0 (48.0, 95.5)	48.0 (12.0, 72.0)	71.7 (12.0, 95.2)	48.0 (24.0, 72.5)	48.0 (24.0, 95.8)	48.0 (24.0, 72.0)
$t_{1/2}$[b] (h)	NC	123[c] (113, 134)	NC	131[d] (107, 189)	NC	117 (98.1, 147)
CL/F (L/h)	NC	0.107 (42)	NC	0.111 (32)	NC	0.133 (29)
V_z/F (L)	NC	18.0[c] (21)	NC	19.2[d] (19)	NC	22.5 (24)
RA_{Obs}	NC	1.48 (17)	NC	1.45 (17)	NC	1.51 (19)

Abbreviations: AUC_τ = area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval (for this study, the dosing interval τ is 168 hours [1 week]); CL/F = apparent total plasma clearance; C_{max} = maximum observed drug concentration; CV = coefficient of variation; LY2189265 = デュラグルチド, N = number of patients; NC = not calculated; RA_{Obs} = observed accumulation ratio; $t_{1/2}$ = apparent plasma terminal elimination half-life; t_{max} = time of maximum observed drug concentration; V_z/F = apparent volume of distribution during the terminal phase

[a] Median (range); [b] Geometric mean (range); [c] N=7; [d] N=9

Source: CSR GBCT, Table GBCT.7.1.



LY2189265 = デュラグルチド.
Note: Solid circles represent apparent clearance (CL/F) and area under the concentration versus time curve (AUC) calculated by noncompartmental methods in Study GBCT. Left plot includes subjects in all dulaglutide dose groups; right plot includes subjects in the 1.5 mg dose group only.
Source: CSR GBCT, Figure GBCT.11.2.

図 2.7.2.2-9. 年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の初期の母集団薬物動態モデルからの CL/F の推定値（左図）及びデュラグルチド 1.5 mg 週 1 回皮下投与後の定常状態での AUC の推定値（右図）と GBCT 試験の実測値（シンボル）との比較（GBCT 試験）

65 歳以上の 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg を週 1 回 6 週間反復皮下投与したとき、HbA1c 値はベースラインから低下し、その変化量はすべての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大きかった（いずれも $p<0.05$、表 2.7.2.2-21）。

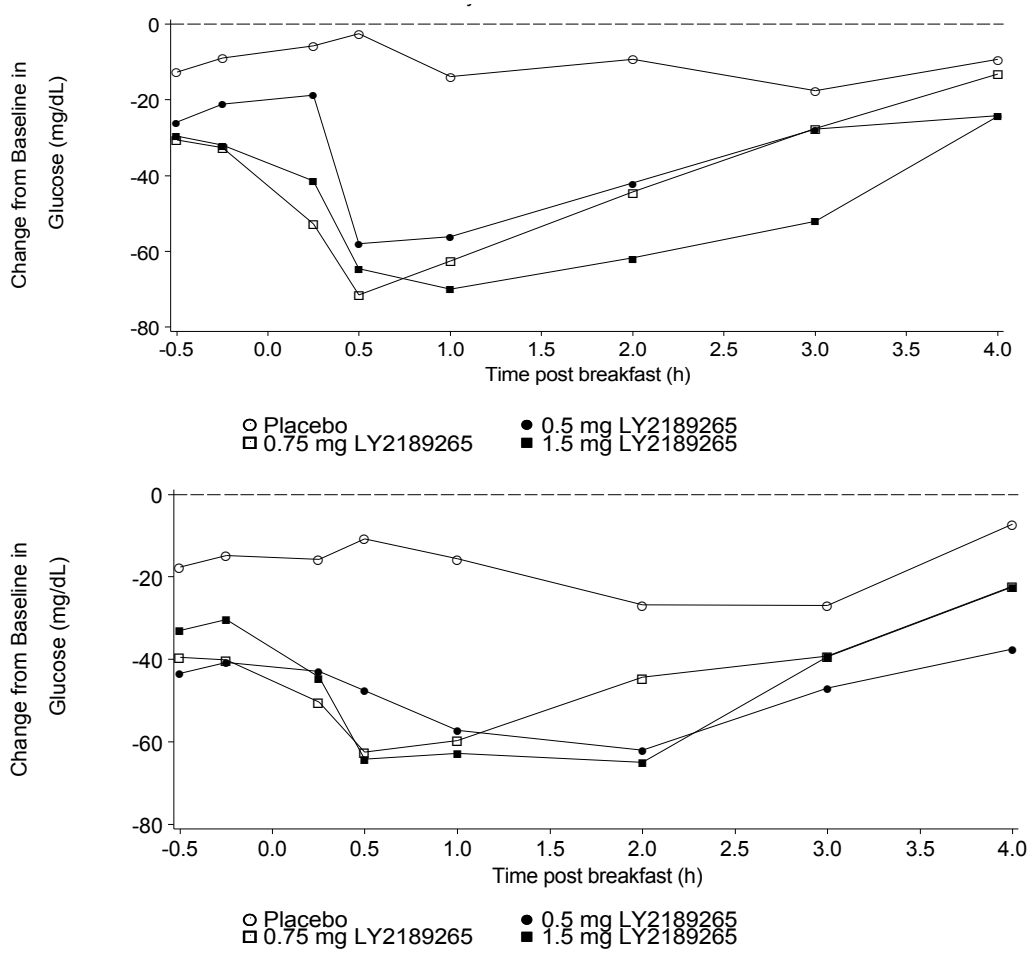
表 2.7.2.2-21. デュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群のベースラインから Day 36 までの HbA1c 値（%）の変化量の比較（GBCT 試験）

		Dulaglutide-Placebo	
Treatment	LS Mean (90% CI)	LS Mean Difference (90% CI)	p-Value
Placebo (N=8)	-0.102 (-0.266, 0.0620)		
0.5 mg Dulaglutide (N=9)	-0.521 (-0.681, -0.361)	-0.419 (-0.654, -0.184)	0.005
0.75 mg Dulaglutide (N=11)	-0.482 (-0.620, -0.344)	-0.380 (-0.594, -0.166)	0.005
1.5 mg Dulaglutide (N=8)	-0.649 (-0.813, -0.485)	-0.547 (-0.775, -0.318)	<0.001

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of patients
Baseline is defined as Day -1
Model: Response = Baseline + Treatment + Random Error
Source: CSR GBCT, Table GBCT.7.10

Day 3（1 回目投与後 t_{max} 付近）及び 38（6 回目投与後 t_{max} 付近）でのベースラインからの変化量に関して、デュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群の

差（最小二乗平均値）は、血清中グルコース AUC が−197～−98.0 mg•h/dL（付録表 2.7.2.5-20）、空腹時血清中グルコース濃度が−27.7～−18.8 mg/dL（Day 3 のデュラグルチド 0.5 mg 投与群を除く）（付録表 2.7.2.5-21）及び食後 2 時間血清中グルコース濃度が−59.5～−35.6 mg/dL（Day 3 のデュラグルチド 0.5 mg 投与群及び Day 38 のデュラグルチド 0.75 mg 投与群を除く）（付録表 2.7.2.5-22）であり、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な低下が認められた（いずれも $p<0.05$）。デュラグルチド又はプラセボ投与後の Day 3 及び 38 での時間を一致させたベースラインからのグルコース濃度の変化量を図 2.7.2.2-10 に示す。



LY2189265 = デュラグルチド.
Source: CSR GBCT, Figure GBCT.7.3, Figure GBCT.7.4

図 2.7.2.2-10. デュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg もしくはプラセボを反復皮下投与したときの Day 3（上図）及び 38（下図）での時間を一致させたベースラインからの平均血清中グルコース濃度の変化量（GBCT 試験）

Day 3（1 回目投与後 t_{max} 付近）及び 38（6 回目投与後 t_{max} 付近）でのベースラインからの変化量に関して、デュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群の差（最小二乗平均値）は、血漿中インスリン AUC が 179～517 pmol•h/L（付録表 2.7.2.5-

23）、空腹時血漿中インスリン濃度が 2.00～44.6 pmol/L（付録表 2.7.2.5-24）、食後 2 時間血漿中インスリン濃度が 15.4～186 pmol/L（付録表 2.7.2.5-25）であった。また Day 3 及び 38 でのベースラインからの変化量に関して、デュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群の差（最小二乗平均値）は、血清中 C-ペプチド AUC が 459～2305 pmol•h/L（付録表 2.7.2.5-26）、空腹時血清中 C-ペプチド濃度が 174～329 pmol/L（付録表 2.7.2.5-27）、食後 2 時間血清中 C-ペプチド濃度が 72.3～764 pmol/L（付録表 2.7.2.5-28）であった。また、デュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg 投与群の Day 38 の空腹時及び食後 2 時間グルコース濃度（最小二乗平均値）は、それぞれ 108～114 mg/dL 及び 149～176 mg/dL であった。

Day 22（4 回目投与前）及び 36（6 回目投与前）に、すべてのデュラグルチド投与群で体重減少が認められた。デュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg 投与群でベースラインから最大 2.89 kg（最小二乗平均値）の体重減少が認められたが、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。

GBCT 試験で対象とした 65 歳以上の高齢の 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学は、他の臨床試験の 65 歳未満の 2 型糖尿病患者の薬物動態及び薬力学と比べて大きな差は認められなかった。本試験結果から、65 歳以上の患者にデュラグルチドを投与する際の用量調整は不要と考えられた。

2.7.2.2.2.2.3.2 GBCM 試験（外国）

試験概要：

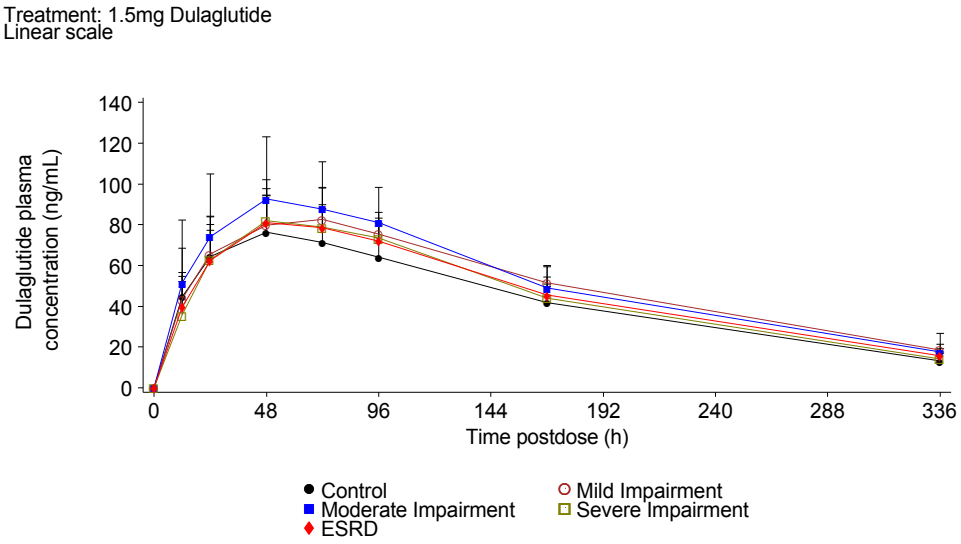
軽度腎機能障害、中等度腎機能障害、高度腎機能障害又は透析を必要とする末期腎疾患（ESRD）を有する、もしくは腎機能が正常な外国人被験者を対象に、デュラグルチドを単回皮下投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。本試験は、第 I 相、非盲検、並行群間試験である。腎機能の分類には、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）ガイダンス（FDA 1998）に基づき、Cockcroft-Gault 式により算出したクレアチニンクリアランス（CrCL）の推定値を用い、被験者 48 例（男性 30 例、女性 18 例）を腎機能正常群（CrCL：>80 mL/min）16 例（男性 10 例、女性 6 例）、軽度腎機能障害群（CrCL：>50～80 mL/min）8 例（男性 5 例、女性 3 例）、中等度腎機能障害群（CrCL：30～50 mL/min）8 例（男性 5 例、女性 3 例）、高度腎機能障害群（CrCL：<30 mL/min）8 例（男性 5 例、女性 3 例）又は ESRD 群（3 ヵ月以上血液透析を受けている）8 例（男性 5 例、女性 3 例）に分類した。また、本試験には、2 型糖尿病患者も組み入れ可能とし、組み入れられた 2 型糖尿病患者は 2 例（軽度腎機能障害群 1 例、高度腎機能障害群 1 例）であった。被験者はデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与された。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、投与前、投与後 12、24、48、72、96、168 及び 336 時間に採血を行った。

結果及び結論：

腎機能障害を有する被験者又は腎機能が正常な被験者にデュラグルチドを投与したとき、腎機能障害の程度によりデュラグルチドの t_{max} に明らかな違いはなく、$t_{1/2}$ にも一

定の傾向は認められなかった（図 2.7.2.2-11）。$AUC_{0–168}$、$AUC_{0–\infty}$及び C_{max} の腎機能正常群に対する腎機能障害群の最小二乗幾何平均値の比は 1.3 未満であり、いずれのパラメータも比の 90%信頼区間の上限は 1.45 未満であった（表 2.7.2.2-22）。デュラグルチドの曝露量（$AUC_{0–\infty}$及び C_{max}）と CrCL の間に統計学的に有意な線形関係はなかった。CrCL と CL/F との間には統計学的に有意な線形関係が認められた（傾き p=0.0133）が、適合度（r^2）が低かったことから、関連性が低いと考えられた。CrCL が 0 のとき CL/F は約 0.075 L/h と推定され、この推定値は本試験の腎機能障害群の CL/F の範囲内であった。さらに、デュラグルチドの薬物動態パラメータと CL/F よりも腎機能の指標として広く認められている推算糸球体濾過量（eGFR）に基づいた腎機能との間に関連性はなかった。以上より、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。

本試験結果から、腎機能障害を有する患者に対してデュラグルチドを投与する際の用量調整は不要と考えられた。



Abbreviations: ESRD = end-stage renal disease.
Source: CSR GBCM, Figure GBCM.7.1

図 2.7.2.2-11. デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したときの腎機能障害の程度別の血漿中デュラグルチド濃度推移（平均値 + 標準偏差）（GBCM 試験）

表 2.7.2.2-22. デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータに対する腎機能障害の影響（GBCM 試験）

Parameter (unit)	Renal Group	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio (90% CI) versus Control
AUC(0-168) (ng·h/mL)	Control	16	9470 (8792, 10200)	-
	Mild Impairment	8	10634 (9566, 11821)	1.12 (0.987, 1.28)
	Moderate Impairment	8	11355 (10222, 12613)	1.20 (1.05, 1.36)
	Severe Impairment	8	10835 (9722, 12074)	1.14 (1.00, 1.30)
	ESRD	8	10174 (9154, 11307)	1.07 (0.944, 1.22)
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Control	15	15951 (14867, 17114)	-
	Mild Impairment	8	19148 (17376, 21100)	1.20 (1.06, 1.35)
	Moderate Impairment	8	20383 (18509, 22446)	1.28 (1.13, 1.44)
	Severe Impairment	7	18167 (16323, 20218)	1.14 (1.00, 1.29)
	ESRD	8	17891 (16238, 19711)	1.12 (0.995, 1.26)
C_{max} (ng/mL)	Control	16	74.7 (68.3, 81.7)	-
	Mild Impairment	8	84.1 (74.0, 95.5)	1.13 (0.963, 1.31)
	Moderate Impairment	8	91.7 (80.8, 104)	1.23 (1.05, 1.43)
	Severe Impairment	8	89.4 (78.5, 102)	1.20 (1.02, 1.40)
	ESRD	8	82.9 (73.0, 94.1)	1.11 (0.950, 1.30)

Abbreviations: AUC(0-168) = area under the plasma concentration versus time curve (AUC) from time zero to 168 hours; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CI = confidence interval; ESRD = end-stage renal disease; LS = least squares; N = number of subjects.
Source: CSR GBCM, Table GBCM.7.2

2.7.2.2.2.2.3.3 GBDO 試験（外国）

試験概要：

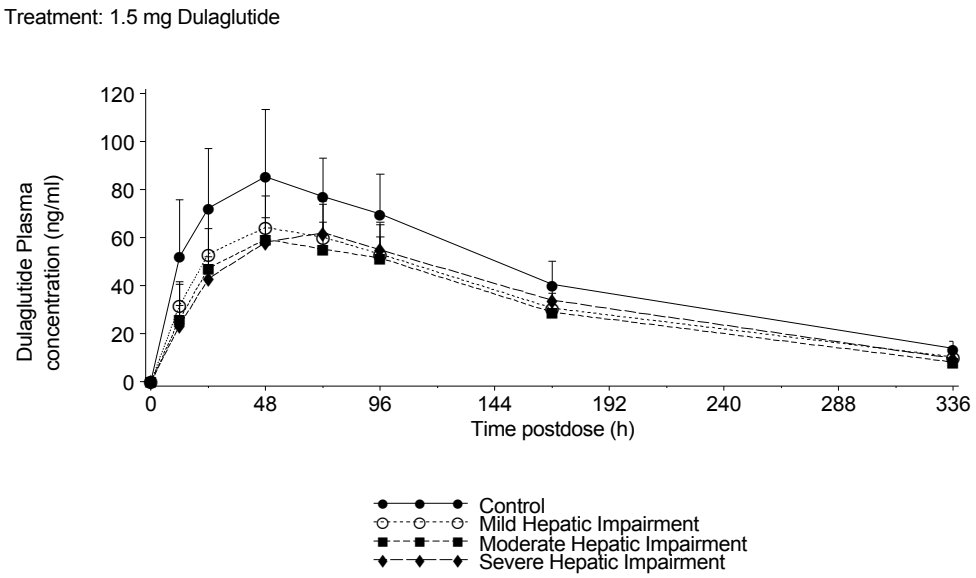
軽度、中等度又は高度肝機能障害を有するもしくは肝機能が正常な外国人被験者を対象に、デュラグルチドを単回皮下投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を評価した。本試験は、第 I 相、非盲検試験である。肝機能の分類には、Child-Pugh 分類を用いて、被験者 26 例（男性 11 例、女性 15 例）を肝機能正常群 11 例（男性 5 例、女性 6 例）、軽

度肝機能障害群 6 例（男性 2 例、女性 4 例）、中等度肝機能障害群 6 例（男性 2 例、女性 4 例）及び高度肝機能障害群 3 例（男性 2 例、女性 1 例）に分類した。また、本試験には、2 型糖尿病患者も組み入れ可能とし、組み入れられた 2 型糖尿病患者は、高度肝機能障害群の 2 例であった。被験者は、デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与された。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、投与前、投与後 12、24、48、72、96、168 及び 336 時間に採血を行った。

結果及び結論：

肝機能正常群と比べて肝機能障害群では、デュラグルチドの曝露量の減少が認められた（図 2.7.2.2-12）。肝機能障害群では肝機能正常群と比べて統計学的に有意な C_{max} の低下及び $AUC_{0-\infty}$の減少が認められた。しかし、肝機能障害の程度とデュラグルチドの曝露量の間に一定の傾向は認められなかった。C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$（いずれも最小二乗幾何平均値）は中等度肝機能障害群で最も低く、その値は、肝機能正常群の C_{max} の約 70%、$AUC_{0-\infty}$の約 67%であった（表 2.7.2.2-23）。デュラグルチドの t_{max} は肝機能の悪化に伴い遅延した。肝機能障害群でデュラグルチド濃度が低下したことから、肝機能障害を有する患者では低血糖症を含む安全性上の懸念事項は増加しないと考えられた。さらに、肝機能障害群で認められた低いデュラグルチド濃度は、概して初期の母集団薬物動態モデル（第 2.7.2.2.2 項）で推定した 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 1.5 mg を投与したときのデュラグルチド濃度の範囲内であった。したがって、デュラグルチドの薬物動態に対する肝機能障害の影響は、臨床的に問題ないと考えられた。

本試験結果から、肝機能障害を有する患者に対してデュラグルチドを投与する際の用量調整は不要と考えられた。



Source: CSR GBDO, Figure GBDO.7.1

図 2.7.2.2-12. デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したときの肝機能障害の程度別の血漿中デュラグルチド濃度推移（平均値 + 標準偏差）（GBDO 試験）

表 2.7.2.2-23. デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータに対する肝機能障害の影響（GBDO 試験）

Parameter (unit)	Hepatic Group	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio (90% CI) versus Control
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Control	11	16084 (14501, 17840)	
	Mild Hepatic Impairment	6	12446 (10815, 14323)	0.774 (0.649, 0.922)
	Moderate Hepatic Impairment	5	10763 (9215, 12572)	0.669 (0.556, 0.805)
	Severe Hepatic Impairment	3	12722 (10441, 15503)	0.791 (0.632, 0.989)
C_{max} (ng/mL)	Control	11	82.5 (73.7, 92.3)	
	Mild Hepatic Impairment	6	65.2 (56.0, 76.0)	0.791 (0.654, 0.957)
	Moderate Hepatic Impairment	6	57.9 (49.8, 67.5)	0.703 (0.582, 0.849)
	Severe Hepatic Impairment	3	62.8 (50.6, 77.8)	0.761 (0.597, 0.971)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the plasma concentration versus time curve (AUC) from time zero to infinity; C_{max} = maximum observed drug concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects.
Model: Log(PK) = group + weight + random error.
Source: CSR GBDO, Table GBDO.7.2

2.7.2.2.2.2.3.4 GBCN 試験（外国）

試験概要：

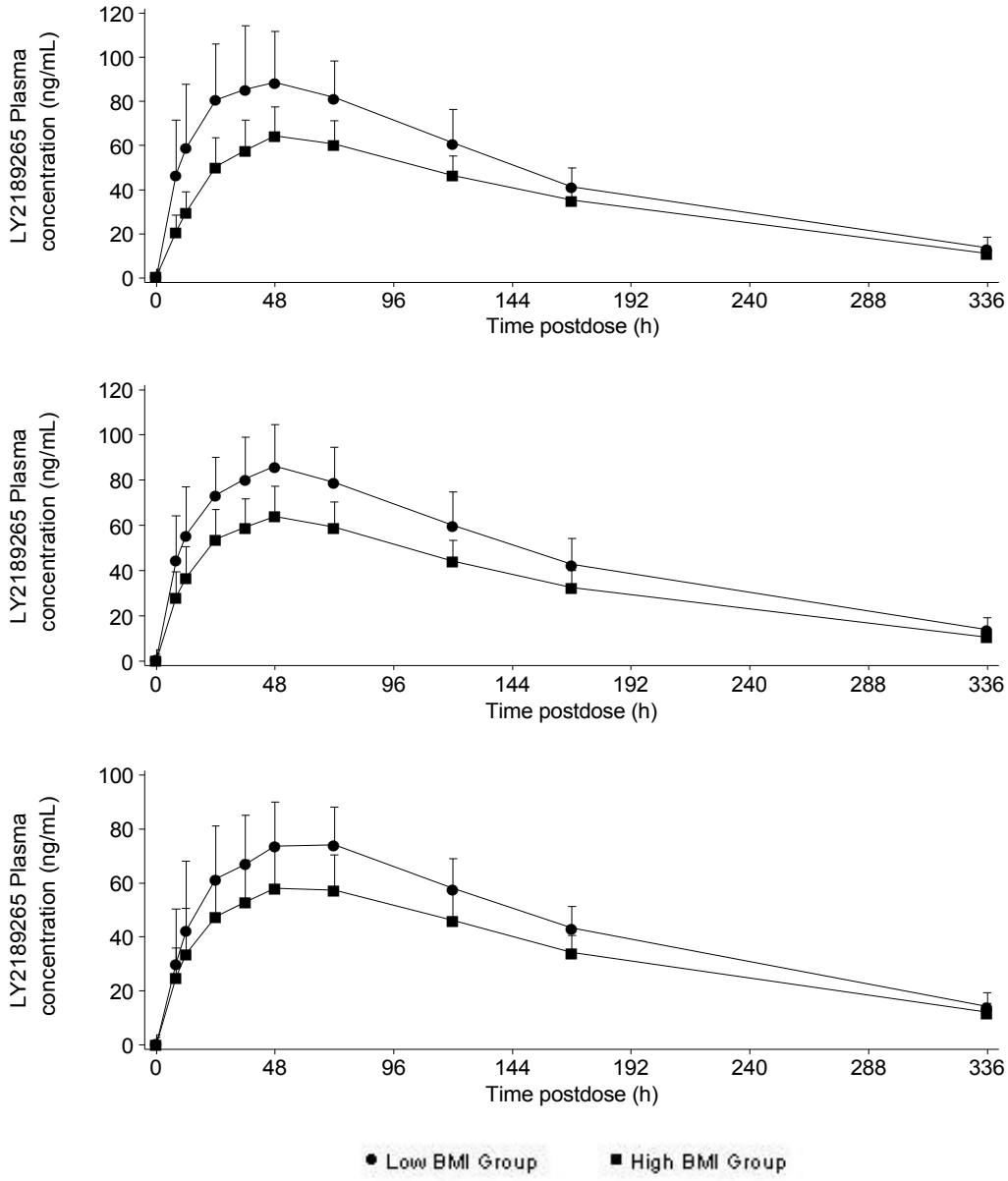
外国人健康被験者を対象に、デュラグルチドを単回皮下投与し、BMI が低値及び高値の被験者でのデュラグルチドの相対的バイオアベイラビリティ（結果は本項に示す）、腹部に皮下投与したときに対する上腕部及び大腿部に皮下投与したときのデュラグルチドの相対的バイオアベイラビリティ（第 2.7.1.2.2 項）、安全性及び忍容性を評価した。本試験は、第 I 相、非盲検、3 期クロスオーバー試験である。低 BMI 群を BMI が 18.0～27.0 kg/m^2 の被験者、高 BMI 群を BMI が 30.0～45.0 kg/m^2 の被験者とした。2 つの BMI 群の被験者 45 例（男性 29 例、女性 16 例）は 6 つの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられ、上腕部（試験部位）、大腿部（試験部位）及び腹部（標準部位）にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与された。各デュラグルチド投与の間に 28 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、投与前、投与後 8、12、24、36、48、72、120、168 及び 336 時間に採血を行った。

結果及び結論：

BMI のデュラグルチドの曝露量に対する統計学的に有意な影響が認められた（表 2.7.2.2-24）。いずれの投与部位でもデュラグルチドの曝露量は低 BMI 群と比べて高 BMI 群で低く、最大で $AUC_{0-\infty}$が 24%、C_{max} が 29%低かった。いずれの投与部位でも

t_{max}（中央値）及び $t_{1/2}$（幾何平均値）は低 BMI 群及び高 BMI 群間で類似しており、BMI はデュラグルチドの吸収速度及び消失速度に影響を与えないと考えられる（図 2.7.2.2-13）。

デュラグルチドの薬物動態に対する体格の影響を評価するため、母集団薬物動態解析を行った。体重、BMI、組織脂肪率及び胴囲は、薬物動態に対して統計学的に有意に影響を及ぼす要因として特定された。組織脂肪率及び胴囲と体重及び BMI との関連性が高いことから、BMI 又は体重で、デュラグルチドの薬物動態に対する体格の影響を適切に推定できることが示唆された。



LY2189265 = デュラグルチド.
Source: CSR GBCN, Figure GBCN.7.3

図 2.7.2.2-13. デュラグルチド 1.5 mg を各投与部位（上図：腹部、中図：上腕部、下図：大腿部）に単回皮下投与したときの BMI 別の血漿中デュラグルチド濃度推移（平均値 + 標準偏差）（GBCN 試験）

表 2.7.2.2-24. デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータに対する BMI（低値及び高値）の影響
（GBCN 試験）

BMI Group	Parameter (unit)	Location of Administration	Geometric LS Means (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means (vs. Abdomen) (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means (vs. Low BMI) (90% CI)
Low BMI (18～27 kg/m²)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Abdomen (N=23)	17146 (16025, 18344)		
		Arm (N=22)	16620 (15528, 17789)	0.969 (0.926, 1.01)	
		Thigh (N=21)	16490 (15398, 17659)	0.962 (0.918, 1.01)	
	AUC(0-168) (ng·h/mL)	Abdomen (N=23)	10958 (10250, 11715)		
		Arm (N=22)	10566 (9875, 11306)	0.964 (0.903, 1.03)	
		Thigh (N=24)	9722 (9102, 10385)	0.887 (0.833, 0.945)	
	C_{max} (ng/mL)	Abdomen (N=23)	90.5 (83.8, 97.8)		
		Arm (N=22)	86.6 (80.0, 93.7)	0.956 (0.880, 1.04)	
		Thigh (N=24)	77.1 (71.5, 83.2)	0.852 (0.785, 0.924)	
High BMI (30～45 kg/m²)	AUC(0-∞) (ng·h/mL)	Abdomen (N=20)	13051 (12113, 14061)		0.761 (0.688, 0.842)
		Arm (N=18)	12750 (11818, 13755)	0.977 (0.930, 1.03)	0.767 (0.693, 0.849)
		Thigh (N=18)	13283 (12315, 14327)	1.02 (0.969, 1.07)	0.806 (0.727, 0.892)
	AUC(0-168) (ng·h/mL)	Abdomen (N=20)	7922 (7367, 8520)		0.723 (0.655, 0.798)
		Arm (N=18)	7888 (7316, 8505)	0.996 (0.928, 1.07)	0.747 (0.675, 0.826)
		Thigh (N=20)	7571 (7040, 8142)	0.956 (0.893, 1.02)	0.779 (0.706, 0.859)
	C_{max} (ng/mL)	Abdomen (N=20)	63.9 (58.7, 69.4)		0.705 (0.629, 0.791)
		Arm (N=18)	64.7 (59.3, 70.6)	1.01 (0.925, 1.11)	0.747 (0.664, 0.840)
		Thigh (N=20)	59.4 (54.6, 64.6)	0.930 (0.852, 1.01)	0.770 (0.687, 0.862)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; AUC(0-168) = area under the plasma concentration-time curve from time zero up to 168 hours postdose; BMI = body mass index; C_{max} = maximum observed plasma concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects.
Source: CSR GBCN, Table GBCN.7.4

2.7.2.2.2.2.4 外因性要因

2.7.2.2.2.2.4.1 他剤の薬物動態又は薬力学に対するデュラグルチドの影響

本項では、リシノプリル（GBCO 試験）、メトプロロール（GBCO 試験）、アトルバスタチン（GBCP 試験）、経口避妊薬（GBCQ 試験）、ジゴキシン（GBCR 試験）、ワルファリン（GBCS 試験）及びシタグリプチン（GBDW 試験）に対するデュラグルチドの影響を評価した試験結果を示す。GBDW 試験では、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に加え、デュラグルチドの薬物動態に対するシタグリプチンの影響も評価した。

アセトアミノフェンの薬物動態に対するデュラグルチドの影響は、GBCD 試験（第 2.7.2.2.2.2.2.1 項）及び GBCH 試験（第 2.7.2.2.2.2.5.2 項）の要約の項に示した。なお、メトホルミンの薬物動態に対するデュラグルチドの影響は GBDM 試験（第 2.7.2.2.2.2.5.3 項）の要約の項に示した。

2.7.2.2.2.2.4.1.1 GBCO 試験（外国）

試験概要：

本試験は、2 つの part から成る第 I 相試験である。

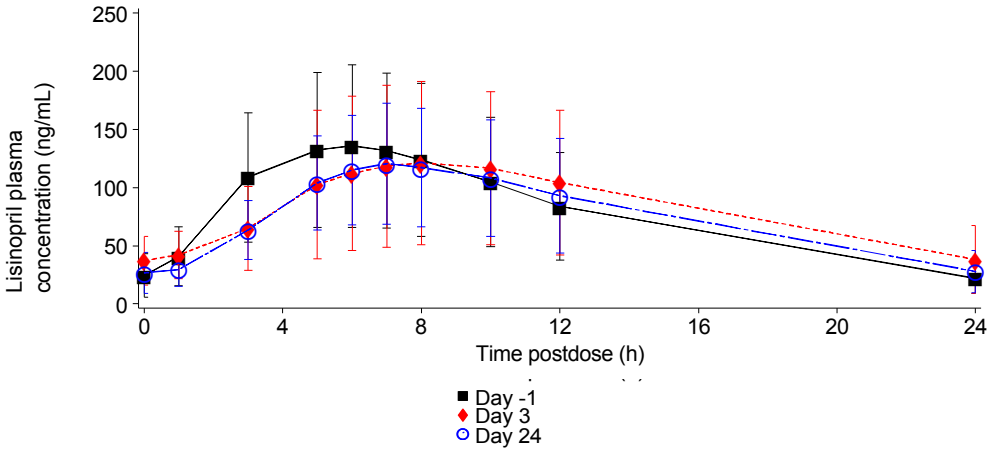
Part 1 では、リシノプリルで治療中の外国人高血圧被験者を対象に、リシノプリルの薬物動態及び薬力学に対するデュラグルチドの影響並びにデュラグルチドとリシノプリルを併用投与したときの忍容性を評価した。Part 1 は、固定投与順序、プラセボ対照、被験者盲検デザインである。高血圧被験者 31 例（男性 19 例、女性 12 例）は、デュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボを週 1 回 4 週間皮下投与（Day 1、8、15 及び 22）及びリシノプリルを試験期間中 1 日 1 回経口投与された。リシノプリルは、各被験者が使用していた製剤及び用量を継続して投与された。本試験には、2 型糖尿病患者も組み入れ可能とし、組み入れられた 2 型糖尿病患者は 4 例（デュラグルチド投与群 2 例、プラセボ投与群 2 例）であった。リシノプリルの薬物動態を評価するため、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）のリシノプリル投与前、リシノプリル投与後 1、3、5、6、7、8、12 及び 24 時間に採血を行った。リシノプリルの血圧及び脈拍数に及ぼすデュラグルチドの影響を評価するため、Day −1、3 及び 24 に、24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）を行った。Day 3 及び 24 のデュラグルチドの t_{max} 時点（48 時間）のデュラグルチド濃度を測定するため、採血を行った。

Part 2 では、外国人健康被験者を対象に、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脈拍数、血圧及びメトプロロールの薬物動態に対するデュラグルチドの影響並び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忍容性を評価した。Part 2 は、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバーデザインである。被験者 20 例（男性 14 例、女性 6 例）は、2 つの投与順序のうちいずれかに無作為に割り付けられた。被験者は、1 つの投与期ではデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与され、もう 1 つの投与期ではメトプロロール 100 mg を Day 1～7 に 1 日 1 回経口投与及びメトプロロールの 5 回目の投与直前にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与された。各投与期のデュラグルチ

ド投与とメトプロロールの初回投与の間に 21 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。メトプロロールの薬物動態の評価のため、Day 4 及び 7 のメトプロロール投与前、メトプロロール投与後 2、3、4、5、6、8、10、12 及び 24 時間に採血を行った。メトプロロールは主にチトクロム P450（CYP）2D6 で代謝されることから、CYP2D6 表現型を探索的に評価するための採血を 1 回行い、メトプロロール濃度を測定したが、スクリーニング目的では使用しなかった。さらに、デュラグルチドの血圧及び脈拍数に対する影響のメカニズムを検討するために、血圧及び脈拍数へのメトプロロールの作用に対するデュラグルチドの影響を探索的に評価した。Treatment 1（デュラグルチド単独投与時）の Day −1 及び 3、Treatment 2（デュラグルチド＋メトプロロール併用投与時）の Day −1、4 及び 7 に、ABPM を行った。Treatment 1 の Day 3 及び Treatment 2 の Day 7 のデュラグルチドの t_{max} 時点（48 時間）でデュラグルチド濃度を測定するため、採血を行った。

結果及び結論：

Part 1 で 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。リシノプリル単独投与及びデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときのリシノプリル 20 mg に基準化した血漿中リシノプリル濃度推移を図 2.7.2.2-14 に示す。リシノプリルの AUC_{τ}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（表 2.7.2.2-25）。リシノプリルの t_{max} の中央値には、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 $p<0.001$）（表 2.7.2.2-26）。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。



Source: CSR GBCO, Figure GBCO.7.1
Note: Day -1: baseline (prior to dulaglutide administration), Day 3: at the dulaglutide C_{max} after 1st dulaglutide dose, Day 24: at the dulaglutide C_{max} after 4th dulaglutide doses

図 2.7.2.2-14. リシノプリル単独投与及びデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときのリシノプリル 20 mg に基準化した血漿中リシノプリル濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（GBCO 試験）

表 2.7.2.2-25. リシノプリルの薬物動態パラメータに対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBCO 試験）

Parameter (unit)	Geometric LS means ratio to Day -1 (90% CI)				Geometric LS means ratio Day 24:Day 3 (90% CI)
	N	Day 3	N	Day 24	
AUC_{τ} (ng·h/mL)	22	1.0632 (0.9107, 1.2412)	18	1.0539 (0.8942, 1.2421)	0.9912 (0.8582, 1.1449)
AUC(0-12) (ng·h/mL)	22	0.9225 (0.7907, 1.0762)	18	0.9726 (0.8266, 1.1444)	1.0543 (0.9206, 1.2074)
C_{max} (ng/mL)	22	0.9538 (0.8116, 1.1211)	18	1.0230 (0.8621, 1.2139)	1.0725 (0.9251, 1.2434)

Abbreviations: AUC_{τ} = area under the plasma concentration versus time curve (AUC) during one dosing interval; AUC(0-12) = AUC from time zero to 12 hours; C_{max} = maximum observed drug concentration; CI = confidence interval; LS = least squares.
Source: CSR GBCO, Table GBCO.7.2

表 2.7.2.2-26. リシノプリルの t_{max}（時間）に対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBCO 試験）

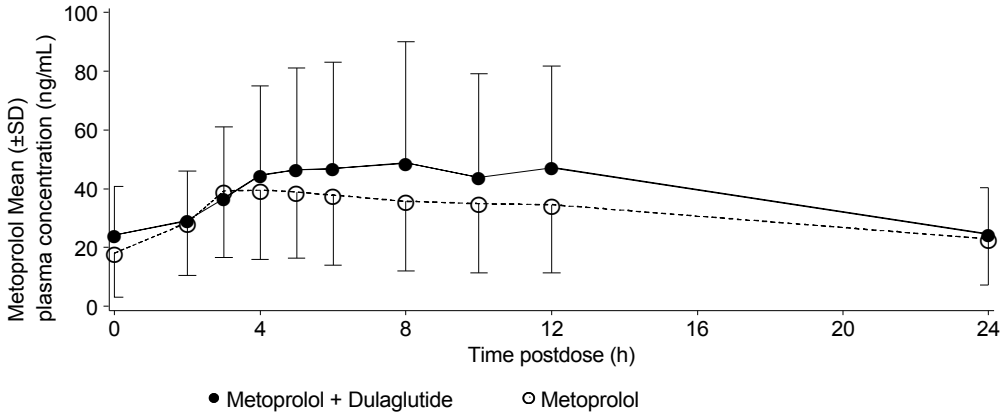
Day	N	Median	Comparison	Median differences (90% CI)	p-Value
-1	23	6.00	Day 3 – Day -1	2.00 (1.00, 2.00)	<.001
3	22	7.00	Day 24 – Day 3	-0.500 (-1.00, 0.00)	.101
24	18	7.00	Day 24 – Day -1	1.00 (1.00, 1.00)	<.001

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
For the Day 24 comparisons against Day -1 and Day 3, only 18 subjects with complete data were included.
Source: CSR GBCO, Table GBCO.7.3

リシノプリルを使用中の高血圧被験者での ABPM による脈拍数は、デュラグルチド投与群及びプラセボ投与群のいずれも、単回投与後（Day 3）及び反復投与後（Day 24）にベースライン（Day −1）からの増加が認められた。デュラグルチド投与群では、ABPM による脈拍数の 24 時間平均値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、Day 3 で 8.10 bpm、Day 24 で 6.87 bpm であり、いずれも統計学的に有意な増加が認められた（いずれも $p<0.001$）。プラセボ投与群では、いずれの ABPM パラメータも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。Day 3 では、24 時間平均値、日中平均値及び夜間平均値のベースラインからの変化量に、デュラグルチド投与群とプラセボ投与群の間で統計学的有意差が認められたが（いずれも $p<0.05$）、Day 24 では認められなかった。血圧に対するデュラグルチドの臨床的に問題となる影響は認められなかった。

以上の結果から、薬物動態の結果に基づき、デュラグルチドを併用投与する際に、リシノプリルの用量調整は不要と考えられた。

Part 2 のメトプロロール単独投与及びデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときの血漿中メトプロロール濃度推移を図 2.7.2.2-15 に示す。デュラグルチド 1.5 mg の単回併用投与により、メトプロロールの AUC_{τ}（最小二乗幾何平均値）は 19%増加、C_{max} は 32%上昇した（表 2.7.2.2-27）。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（付録表 2.7.2.5-10）。デュラグルチド投与によりメトプロロールの t_{max}（中央値）は 1 時間遅延したが、この遅延は統計学的に有意ではなかった。メトプロロールの曝露量を同じ投与期で比べたとき、CYP2D6 の遺伝子表現型が extensive metabolizer（EM）の被験者と比べて intermediate metabolizer（IM）の被験者で高かった（付録表 2.7.2.5-10）。



Source: CSR GBCO, Figure GBCO.7.2

図 2.7.2.2-15. メトプロロール単独投与及びデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときの血漿中メトプロロール濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（GBCO 試験）

表 2.7.2.2-27. メトプロロールの薬物動態パラメータに対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBCO 試験）

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS means (90% CI)	Ratio of geometric LS means Metoprolol + dulaglutide: metoprolol (90%CI)
AUC_τ (ng·h/mL)	Metoprolol + dulaglutide	17	735 (576, 937)	1.19 (1.11, 1.28)
	Metoprolol	20	617 (484, 786)	
AUC(0-12) (ng·h/mL)	Metoprolol + dulaglutide	19	404 (319, 512)	1.18 (1.06, 1.31)
	Metoprolol	20	344 (271, 435)	
C_{max} (ng/mL)	Metoprolol + dulaglutide	19	47.2 (37.7, 59.2)	1.32 (1.20, 1.45)
	Metoprolol	20	35.7 (28.5, 44.7)	
			Median	Median Difference Metoprolol + Dulaglutide – Metoprolol
t_{max} (h)	Metoprolol + dulaglutide	19	5	1.00 (0, 3.00)
	Metoprolol	19	4	

Abbreviations: AUC_τ = area under the plasma concentration versus time curve (AUC) during one dosing interval; AUC(0-12) = AUC from time zero to 12 hours; C_{max} = maximum observed drug concentration; CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

Source: CSR GBCO, Table GBCO.7.6, Table GBCO.7.7

Part 2 で対象とした健康被験者で、デュラグルチド単独投与時に、ABPM による脈拍数の 24 時間平均値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は 9.67 bpm であり、統計学的に有意な増加が認められた（$p<0.001$）。一方、メトプロロール単独投与時の 24 時間平均値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は−7.74 bpm であった。デュラグルチド＋メトプロロール併用投与時の 24 時間平均値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は 5.72 bpm であり、デュラグルチド単独投与時と比べて小さいものの増加が認められた。

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。

2.7.2.2.2.2.4.1.2 GBCP 試験（外国）

試験概要：

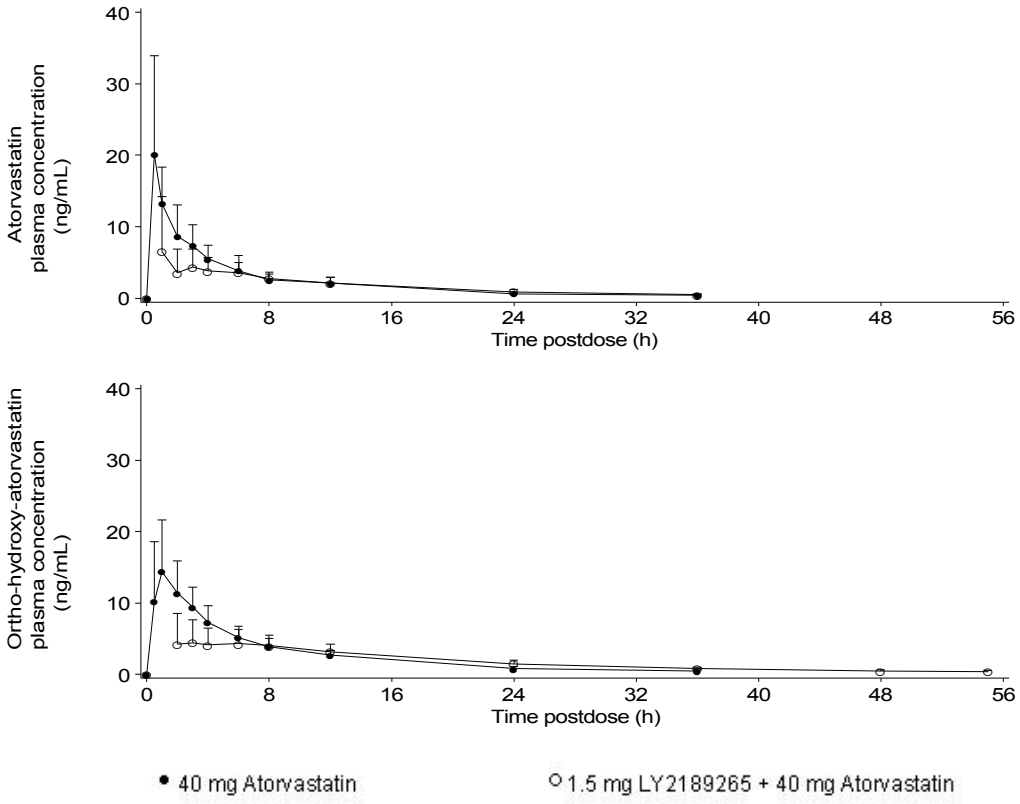
外国人健康被験者を対象に、アトルバスタチンの薬物動態に対するデュラグルチドの影響及びアトルバスタチンとデュラグルチドを併用投与したときの安全性、忍容性を評価した。本試験は、第 I 相、非盲検、固定投与順序試験である。被験者 27 例（男性 15 例、女性 12 例）は、第 1 期でアトルバスタチン 40 mg を単回投与され、第 2 期の Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与され、デュラグルチドの t_{max} に相当する Day 3 にアトルバスタチン 40 mg を単回投与された。第 1 期の Day 1 と第 2 期の Day 1 の間に、ウォッシュアウト期間を 7〜10 日間設定した。アトルバスタチン、主要活性代謝物である *o*-hydroxyatorvastatin 及び *p*-hydroxyatorvastatin の薬物動態を評価するため、第 1 期及び第 2 期とも、アトルバスタチン投与前、アトルバスタチン投与後 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48 及び 56 時間に採血を行った。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、デュラグルチド投与前、デュラグルチド投与後 12、24、48、72、96 及び 168 時間に採血を行った。

結果及び結論：

アトルバスタチン単独投与及びデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときのアトルバスタチン及び *o*-hydroxyatorvastatin の血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-16 に示す。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た。アトルバスタチンの t_{max}（中央値）は、デュラグルチド併用投与により約 2.5 時間遅延した。アトルバスタチン及び *o*-hydroxyatorvastatin の曝露量は、デュラグルチド投与後に 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（表 2.7.2.2-28）。これらの変化は、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。アトルバスタチン及び *o*-hydroxyatorvastatin の $t_{1/2}$（最小二乗幾何平均値）は、デュラグルチド投与によりそれぞれ 17%及び 41%延長した。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）、主要な薬物動態パラメータである AUC の減少はアトルバスタチン及び *o*-hydroxyatorvastatin とも 30%未満であったため、アトルバスタチン及び *o*-hydroxyatorvastatin の薬物動態の変化は、臨床的に問題ないと考えられた。アトルバスタチン及び *o*-hydroxyatorvastatin の $t_{1/2}$（最

小二乗幾何平均値）はデュラグルチド投与により延長したが、アトルバスタチンの $t_{1/2}$（最小二乗幾何平均値）はアトルバスタチン単独投与時で 9.12 時間、デュラグルチド併用投与時で 10.7 時間、*o*-hydroxyatorvastatin の $t_{1/2}$（最小二乗幾何平均値）はアトルバスタチン単独投与時で 9.76 時間、デュラグルチド併用投与時で 13.7 時間といずれも単独投与時と併用投与時での差は小さかった。*p*-hydroxyatorvastatin の血漿中濃度は多くの時点で定量下限未満であったため、*p*-hydroxyatorvastatin の薬物動態に関する結論は得られなかった。

以上の結果から、デュラグルチドを併用する際に、アトルバスタチンの用量調整は不要と考えられた。



LY2189265=デュラグルチド
Source: CSR GBCP, Figure GBCP.7.1, Figure GBCP.7.2

図 2.7.2.2-16. アトルバスタチン単独投与及びデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときのアトルバスタチン（上図）及び *o*-hydroxyatorvastatin（下図）の血漿中濃度推移（平均値 + 標準偏差）（GBCP 試験）

表 2.7.2.2-28. アトルバスタチン及び *o*-hydroxyatorvastatin の薬物動態パラメータに対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBCP 試験）

Parameter (unit)	Geometric LS Means (90% CI)		Ratio of Geometric LS Means
	40 mg Atorvastatin alone (N=27)	1.5 mg Dulaglutide + 40 mg Atorvastatin (N=27)	1.5 mg Dulaglutide + 40 mg Atorvastatin: 40 mg Atorvastatin alone (90% CI)
Atorvastatin			
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	82.8 (74.3, 92.4)	65.1[a] (58.4, 72.6)	0.786 (0.752, 0.821)
C_{max} (ng/mL)	19.5 (15.8, 24.2)	5.78 (4.67, 7.16)	0.296 (0.246, 0.355)
$t_{1/2}$ (h)	9.12 (8.36, 9.96)	10.7[a] (9.82, 11.7)	1.17 (1.10, 1.25)
o-Hydroxyatorvastatin			
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	102 (93.2, 112)	95.9 (87.4, 105)	0.937 (0.887, 0.990)
C_{max} (ng/mL)	14.4 (12.3, 16.9)	5.66 (4.81, 6.65)	0.393 (0.330, 0.467)
$t_{1/2}$ (h)	9.76 (9.05, 10.5)	13.7 (12.7, 14.8)	1.41 (1.31, 1.51)

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity; CI = confidence interval; Cmax = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; $t_{1/2}$ = apparent plasma terminal elimination half-life.
Model: Log(PK) = Subject + Treatment + Random error.
[a] N=26.
Source: CSR GBCP, Table GBCP.7.2, Table GBCP.7.5

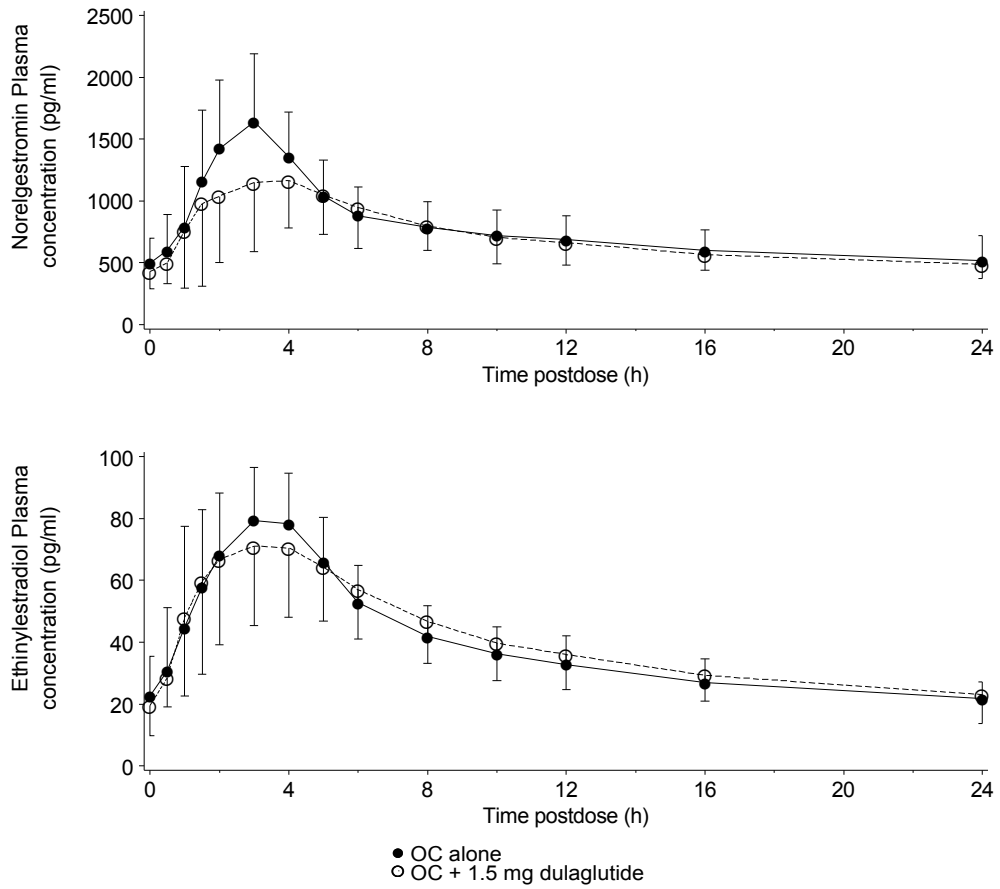
2.7.2.2.2.2.4.1.3 GBCQ 試験（外国）

試験概要：

外国人健康女性被験者を対象に、経口避妊薬の薬物動態に対するデュラグルチドの影響及びデュラグルチドと経口避妊薬を併用投与したときの安全性、忍容性を評価した。本試験は、第 I 相、非盲検、固定投与順序試験である。被験者 22 例は、導入期、第 1 期及び第 2 期の各期に、経口避妊薬を 1 日 1 回 28 日間経口投与された。第 2 期の Day 19 にデュラグルチド 1.5 mg を皮下投与された。なお、経口避妊薬は、ノルゲスチメート 0.25 mg（国内未発売）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 21 錠及びプラセボ錠 7 錠であった。ノルゲスチメート濃度は一般的に定量化できないため、ノルゲスチメートの活性代謝物である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薬物動態を評価した。いずれの投与期も、経口避妊薬の薬物動態を評価するため、Day 21 の経口避妊薬投与前、経口避妊薬投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10、12、16 及び 24 時間に採血を行った。第 2 期では、デュラグルチドの薬物動態を評価するため、経口避妊薬の薬物動態と同時に、デュラグルチド投与後 48 及び 72 時間に採血を行った。

結果及び結論：

経口避妊薬単独投与及びデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときの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血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-17 に示す。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 $AUC_{0-\tau}$及び $AUC_{0-\infty}$（いずれも最小二乗幾何平均値）の比（経口避妊薬＋デュラグルチド併用投与時／経口避妊薬単独投与時）の 90%信頼区間は、いずれも 0.80～1.25 の範囲内に含まれており、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 $AUC_{0-\tau}$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（表 2.7.2.2-29）。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。



Abbreviations: OC = oral contraceptive (Ortho-Cyclen).
Source: CSR GBCQ, Figure GBCQ.7.1, Figure GBCQ.7.3

図 2.7.2.2-17. 経口避妊薬単独投与及びデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときの
ノルエルゲストロミン（上図）及びエチニルエストラジオール（下図）の
血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（GBCQ 試験）

表 2.7.2.2-29. 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
薬物動態パラメータに対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBCQ 試験）

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means Test: Reference (90% CI)
		Norelgestromin		
AUC(0-τ) (pg·h/mL)	OC + 1.5 mg dulaglutide (test)	14[a]	16171	0.903 (0.832, 0.980)
	OC alone (reference)	19	17916	
AUC(0-∞) (pg·h/mL)	OC + 1.5 mg dulaglutide (test)	14[a]	32044	0.970 (0.874, 1.08)
	OC alone (reference)	19	33031	
C_{max} (pg/mL)	OC + 1.5 mg dulaglutide (test)	14[a]	1308	0.740 (0.648, 0.845)
	OC alone (reference)	19	1767	
		Ethinyl Estradiol		
AUC(0-τ) (pg·h/mL)	OC + 1.5 mg dulaglutide (test)	14[a]	893	0.991 (0.901, 1.09)
	OC alone (reference)	19	901	
AUC(0-∞) (pg·h/mL)	OC + 1.5 mg dulaglutide (test)	14[a]	1367	1.03 (0.918, 1.15)
	OC alone (reference)	19	1328	
C_{max} (pg/mL)	OC + 1.5 mg dulaglutide (test)	14[a]	76.0	0.874 (0.790, 0.967)
	OC alone (reference)	19	86.9	
			Median	Median Difference Test – Reference (Approx 90% CI)
		Norelgestromin		
t_{max} (h)	OC + 1.5 mg dulaglutide (test)	14[a]	4.00	2.00 (0.00, 2.00)
	OC alone (reference)	14[b]	2.00	
		Ethinyl Estradiol		
t_{max} (h)	OC + 1.5 mg dulaglutide (test)	14[a]	4.00	0.30 (0.00, 2.00)
	OC alone (reference)	14[b]	3.00	

Abbreviations: Approx = approximately; AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; AUC(0-τ) = area under the concentration versus time curve during one dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; OC = Ortho-Cyclen; t_{max} = time of C_{max}.

Model for AUC(0-τ), AUC(0-∞) and C_{max}: Log(PK) = Subject + Treatment + Random Error.

[a] Subject [redacted], was withdrawn after Treatment Period 1. Subjects [redacted] and [redacted] were withdrawn after Treatment Period 2. Data for Subjects [redacted] and [redacted] were excluded due to a missed dose on Day 20.

Source: CSR GBCQ, Table GBCQ.7.2, Table GBCQ.7.4

2.7.2.2.2.2.4.1.4 GBCR 試験（外国）

試験概要：

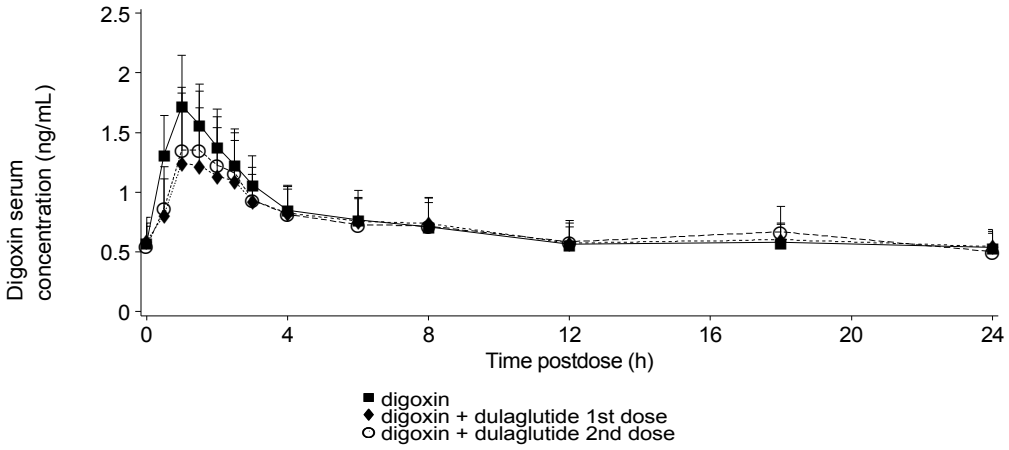
外国人健康被験者を対象に、ジゴキシンの薬物動態に対するデュラグルチドの影響及びデュラグルチドとジゴキシンを併用投与したときの安全性、忍容性を評価した。本試験は、第 I 相、非盲検、固定投与順序試験である。被験者 24 例（男性 16 例、女性 8 例）は、Day 1 にジゴキシン 0.5 mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与され、その後 Day 2～17 に 0.25 mg を 1 日 1 回経口投与された。デュラグルチドは Day 8（デュラグルチド 1 回目投与）及び 15（デュラグルチド 2 回目投与）に 1.5 mg を皮下投与された。トラフ時のジゴ

キシン濃度を測定するため、Day 2、4、6、12 及び 14 のジゴキシン投与前に採血を行った。また、ジゴキシンの薬物動態を評価するため、Day 7（デュラグルチド投与前）、10（デュラグルチド 1 回目投与後の t_{max} 付近）及び 17（デュラグルチド 2 回目投与後の t_{max} 付近）のジゴキシン投与前、ジゴキシン投与後 0.5、1、1.5、2、2.5、3、4、6、8、12、18 及び 24 時間に採血を行った。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、各デュラグルチド投与後 48 及び 72 時間に採血を行った。

結果及び結論：

デュラグルチド 1.5 mg の投与前、1 回目及び 2 回目投与したときの定常状態の血清中ジゴキシン濃度推移を図 2.7.2.2-18 に示す。薬物動態パラメータの解析結果より、定常状態でのジゴキシンの 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（表 2.7.2.2-30）。ジゴキシンの C_{max}（最小二乗幾何平均値）は、デュラグルチドの 1 回目投与（Day 10）及び 2 回目投与（Day 17）後に、それぞれ 22%及び 17%低下した。ジゴキシンの薬物動態の変動を考慮すると、デュラグルチドの投与はジゴキシンの薬物動態に臨床的に重要な変化を及ぼさないと考えられた。ジゴキシン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ンの 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ン濃度の違いは、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ン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ンを併用したときと一致していた（Kothare et al. 2005）。

以上の結果から、デュラグルチドを併用する際に、ジゴキシンの用量調整は不要と考えられた。



Source: CSR GBCR, Figure GBCR.7.1

図 2.7.2.2-18. デュラグルチド 1.5 mg の投与前、1 回目及び 2 回目投与したときの定常状態の血清中ジゴキシン濃度推移（平均値 + 標準偏差）（GBCR 試験）

表 2.7.2.2-30. 定常状態でのジゴキシンの薬物動態パラメータに対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBCR 試験）

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio of Geometric LS Means (90% CI)[a]	
				Digoxin + 1.5 mg Dulaglutide relative to digoxin alone	Digoxin + 1.5 mg Dulaglutide 2nd dose/1st dose
AUC_τ (ng·h/mL)	Digoxin	21	16.8		
	Digoxin + 1.5 mg Dulaglutide 1st dose[b]	21	16.1	0.955 (0.884, 1.03)	
	Digoxin + 1.5 mg Dulaglutide 2nd dose[b,c]	20	16.2	0.963 (0.890, 1.04)	1.01 (0.932, 1.09)
C_{max} (ng/mL)	Digoxin	21	1.71		
	Digoxin + 1.5 mg Dulaglutide 1st dose[b]	21	1.34	0.782 (0.666, 0.919)	
	Digoxin + 1.5 mg Dulaglutide 2nd dose[b,c]	20	1.42	0.830 (0.705, 0.977)	1.06 (0.901, 1.25)
			Median	Median Difference (90% CI)[d]	
t_{max} (h)	Digoxin	21	1.00		
	Digoxin + 1.5 mg Dulaglutide 1st dose[b]	21	1.50	0.500 (0.00, 1.50)	
	Digoxin + 1.5 mg Dulaglutide 2nd dose[b,c]	20	1.50	0.500 (0.00, 0.500)	0 .00 (-1.00, 0.00)

Abbreviations: AUC_τ = area under the concentration versus time curve during one dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; t_{max} = time of C_{max}.

[a] Model: Log(PK) = Subject + Treatment + Random Error for AUC_τ and C_{max}.

[b] 1.5 mg dulaglutide (Days 8 and 15) and 0.25 mg digoxin QD (Days 8 through 17).

[c] Subject [redacted] withdrawn after first dose of 1.5 mg dulaglutide.

[d] t_{max} analyzed using a Wilcoxon signed rank test.

Source: CSR GBCR, Table GBCR.7.2

2.7.2.2.2.2.4.1.5 GBCS 試験（外国）

試験概要：

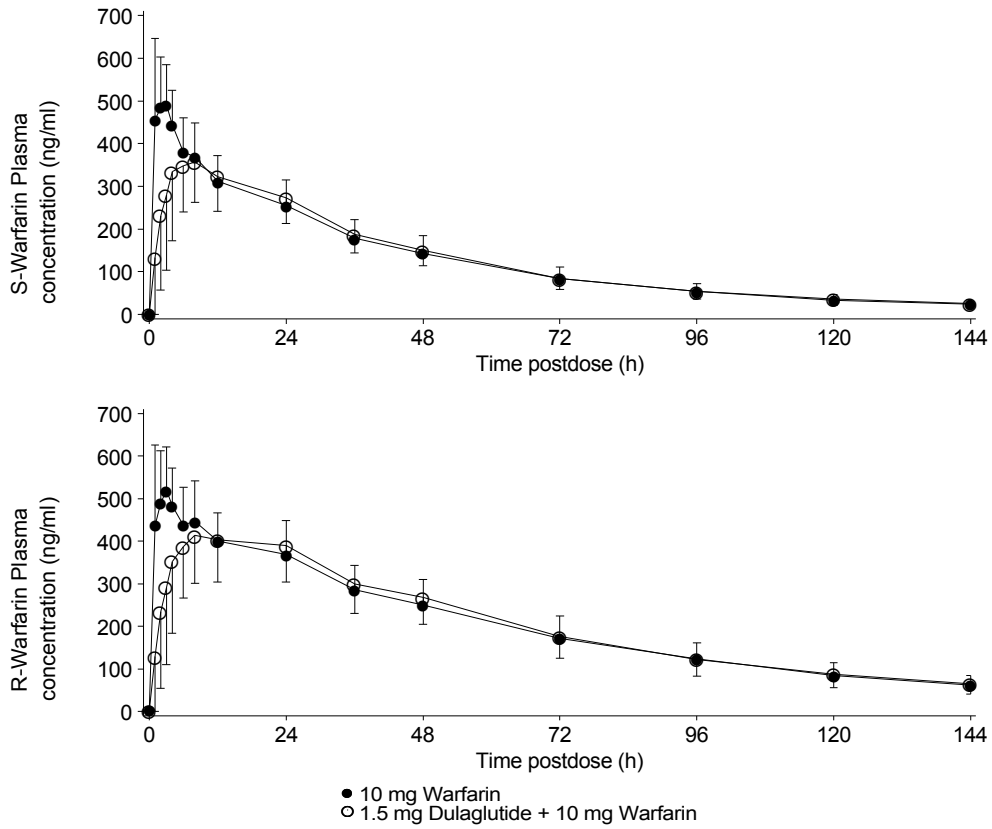
外国人健康被験者を対象に、S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態、薬力学に対するデュラグルチドの影響並びにデュラグルチドとワルファリンを併用投与したときの忍容性を評価した。本試験は、第 I 相、非盲検、2 治療、2 期クロスオーバー試験である。被験者 28 例（男性 24 例、女性 4 例）は、Treatment 1 ではワルファリン 10 mg を単回投与され、Treatment 2 では Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与され、その後デュラグルチドの t_{max} に相当する Day 3 にワルファリン 10 mg を単回投与された。被験者は Treatment 1 が先か、Treatment 2 が先か、のいずれかの投与順序に無作為に割り付けられた。第 1 期の最終投与と第 2 期の初回投与の間に、24 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。ワルファリンの薬物動態及びプロトロンビン時間の国際標準化比（International normalized ratio、INR）を評価するため、Treatment 1 の Day 1 及び Treatment 2 の Day 3 のワルファリン投与前、ワルファリン投与後 1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120 及び 144 時間に採血を行った。また、デュラグルチド濃度を測定するため、Treatment 2 のデュラグルチド投与後 48 及び 72 時間に採血を行った。

結果及び結論：

ワルファリン単独投与又はデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときの S-ワルファリン及び R-ワルファリンの血漿中濃度推移を図 2.7.2.2-19 に示す。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（表 2.7.2.2-31）。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%低下したが、INR の最大値（INR_{max}）の変化はなかった。

ワルファリン単独投与又はデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときの INR の推移を図 2.7.2.2-20 に示す。ワルファリンの INR_{max} に対するデュラグルチド併用投与の統計学的に有意な影響は認められなかった（表 2.7.2.2-32）。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。



Source: CSR GBCS, Figure GBCS.7.1, Figure.GBCS.7.2

図 2.7.2.2-19. ワルファリン 10 mg 単独投与又はデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときの S-ワルファリン（上図）及び R-ワルファリン（下図）の血漿中濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（GBCS 試験）

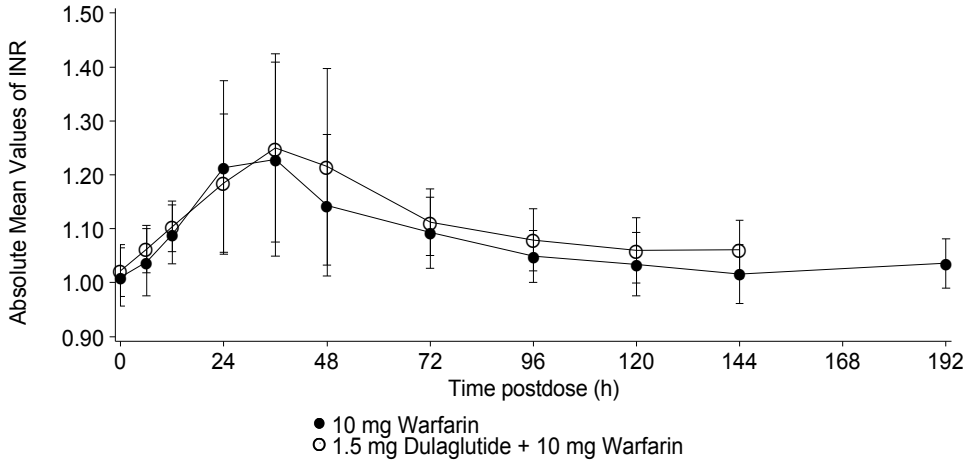
表 2.7.2.2-31. S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態パラメータに対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBCS 試験）

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Means	Ratio of Geometric LS Means Test: Reference (90% CI)
S-warfarin				
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	1.5 mg Dulaglutide + 10 mg Warfarin[a]	25	18966	0.986 (0.959, 1.01)
	10 mg Warfarin	28	19228	
C_{max} (ng/mL)	1.5 mg Dulaglutide + 10 mg Warfarin[a]	25	415	0.783 (0.737, 0.833)
	10 mg Warfarin	28	530	
R-warfarin				
AUC(0-∞) (ng·h/mL)	1.5 mg Dulaglutide + 10 mg Warfarin[a]	25	32665	0.989 (0.958, 1.02)
	10 mg Warfarin	28	33029	
C_{max} (ng/mL)	1.5 mg Dulaglutide + 10 mg Warfarin[a]	25	455	0.857 (0.817, 0.900)
	10 mg Warfarin	28	530	
			Median (Min, Max)	Median Difference Test – Reference (Approximate 90%CI)
S-warfarin				
t_{max} (h)	1.5 mg Dulaglutide + 10 mg Warfarin[a]	25	4.00 (1.00, 24.02)	4.02 (3.00, 5.00)
	10 mg Warfarin	25	2.00 (1.00 , 4.00)	
R-warfarin				
t_{max} (h)	1.5 mg Dulaglutide + 10 mg Warfarin[a]	25	8.00 (2.00, 24.02)	5.50 (4.00, 8.00)
	10 mg Warfarin	25	2.00 (1.00 , 4.00)	

Abbreviations: AUC(0-∞) = area under the concentration versus time curve from zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of subjects; Reference = 10 mg Warfarin; Test = 1.5 mg Dulaglutide + 10 mg Warfarin; t_{max} = time of C_{max}.

[a] Subjects [redacted], [redacted], and [redacted] withdrawn after completion of Treatment 1.

Source: CSR GBCS, Table GBCS.7.2, Table.GBCS.7.4



Source: CSR GBCS, Figure GBCS.7.3

図 2.7.2.2-20. ワルファリン 10 mg 単独投与又はデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときの INR の推移（平均値 ± 標準偏差）（GBCS 試験）

表 2.7.2.2-32. ワルファリン投与下の INR パラメータに対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBCS 試験）

	Geometric LS Means				
Parameter (unit)	10 mg Warfarin (Reference)	N	1.5 mg Dulaglutide + 10 mg Warfarin[a] (Test)	N	Ratio of Geometric LS Means Test: Reference (90% CI for the ratio)
AUC_{INR}	157	28	161	25	1.02 (1.01, 1.03)
INR_{max}	1.24	28	1.27	25	1.02 (0.977, 1.07)
	Medians				Median Difference Test - Reference (90% CI)[b]
$tINR_{max}$	24.0	25	36.0	25	6.0 (0.0, 12.0)

Abbreviations: AUC_{INR} = area under the INR curve; CI = confidence interval; INR = international normalized ratio; INR_{max} = maximum observed INR response; LS = least squares; N = number of observations; $tINR_{max}$ = time of maximum observed INR response.

Model for AUC_{INR} and INR_{max}: Log(PD) = Subject (Sequence) + Baseline + Sequence + Treatment + Period
+ Random Error.

[a] Subjects [redacted], [redacted], and [redacted] withdrawn after completion of Treatment 1.

[b] Approximate 90% CI for median difference.

Source: CSR GBCS, Table GBCS.7.8

2.7.2.2.2.2.4.1.6 GBDW 試験（外国）

試験概要：

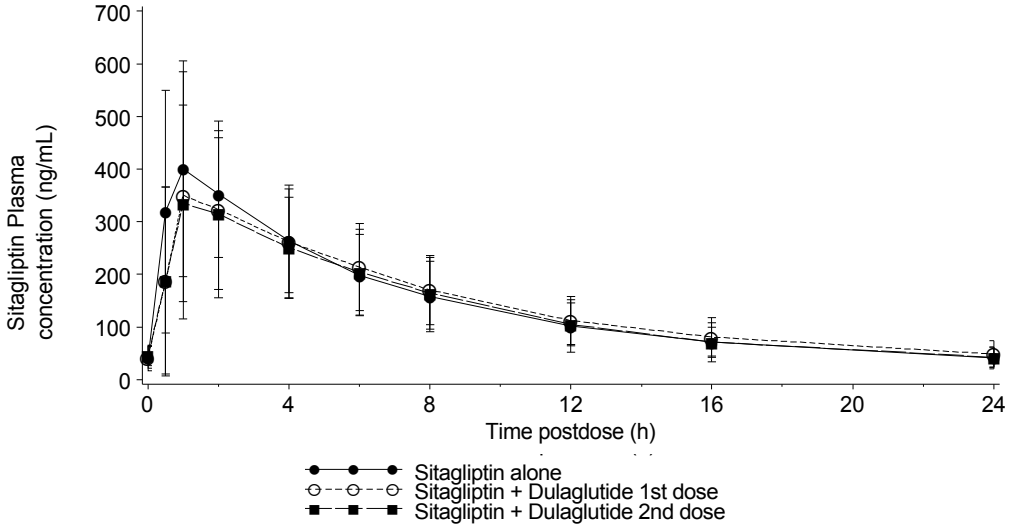
外国人 2 型糖尿病患者を対象に、シタグリプチンの薬物動態に対するデュラグルチドの影響、デュラグルチドの薬物動態に対するシタグリプチンの影響及びデュラグルチドとシタグリプチンを併用投与したときの安全性、忍容性を評価した。シタグリプチンは

DPP-4 阻害薬に分類される経口血糖降下薬である。天然型 GLP-1 は DPP-4 による分解を受けやすい（Holst 2007）（第 2.7.2.2.1 項）。デュラグルチドの構造は、天然型 GLP-1 と比べて DPP-4 による不活化に対する安定性を高めるようにデザインされた。デュラグルチドの薬物動態に対するシタグリプチンの影響を、デュラグルチドの DPP-4 による不活化に対する安定性を確認するために評価した。本試験は、第 I 相、非盲検、2 期クロスオーバー試験である。被験者 29 例（男性 19 例、女性 10 例）はデュラグルチド単独が先かデュラグルチドとの併用が先かに割り付けた。1 つの投与期では、Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与され、もう 1 つの投与期ではシタグリプチン 100 mg を 1 日 1 回 18 日間経口投与並びに Day 5（1 回目のデュラグルチド併用投与）及び 12（2 回目のデュラグルチド併用投与）にデュラグルチド 1.5 mg を皮下投与された。各投与期の間に、21 日のウォッシュアウト期間を設けた。いずれの投与期でもデュラグルチドの薬物動態を評価するため、デュラグルチド投与前、デュラグルチド投与後 12、24、48、72、120、144 及び 168 時間に採血を行った。シタグリプチンを投与する投与期では、シタグリプチンの薬物動態を評価するため、Day 4、6 及び 13 のシタグリプチン投与前、シタグリプチン投与後 0.5、1、2、4、6、8、12、16 及び 24 時間に採血を行った。

結果及び結論：

シタグリプチン単独投与及びデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときの血漿中シタグリプチン濃度推移を図 2.7.2.2-21 に示す。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（表 2.7.2.2-33）。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。1 回目及び 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 t_{max}（中央値）は約 0.5 時間遅延した（表 2.7.2.2-34）。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、デュラグルチドは臨床的に重要な影響を及ぼさないと考えられた。



Source: CSR GBDW, Figure GBDW.7.1

図 2.7.2.2-21. シタグリプチン 100 mg 単独投与及びデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときの血漿中シタグリプチン濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（GBDW 試験）

表 2.7.2.2-33. シタグリプチンの薬物動態パラメータに対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBDW 試験）

Parameter (unit)	Treatment[a]	N	Geometric LS Means (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means (90% CI) versus Sitagliptin Alone	Ratio of Geometric LS Means (90% CI) versus Sitagliptin + Dulaglutide-1
AUC(0-τ) (ng·h/mL)	Sitagliptin	28	3359 (3002, 3758)	--	--
	Sitagliptin + Dulaglutide-1	29	3378 (3027, 3770)	1.01 (0.862, 1.17)	--
	Sitagliptin + Dulaglutide-2	26	3111 (2771, 3494)	0.926 (0.791, 1.09)	0.921 (0.787, 1.08)
C_{max} (ng/mL)	Sitagliptin	28	454 (383, 538)	--	--
	Sitagliptin + Dulaglutide-1	29	404 (342, 476)	0.889 (0.729, 1.08)	--
	Sitagliptin + Dulaglutide-2	27	349 (294, 414)	0.768 (0.627, 0.941)	0.865 (0.708, 1.06)

Abbreviations: AUC(0-τ) = area under the concentration versus time curve during one dosing interval (24 hours); CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of patients studied; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; SC = subcutaneous.

[a] sitagliptin + dulaglutide-1 = 100 mg sitagliptin QD + 1.5 mg SC dulaglutide first dose; sitagliptin + dulaglutide-2 = 100 mg sitagliptin QD + 1.5 mg SC dulaglutide second dose.

AUC(0-τ) model: Log (PK) = Patient + Age + Gender (Sex) + Treatment + Random Error.

C_{max} model: Log (PK) = Patient + Gender (Sex) + Treatment + Random Error.

Source: CSR GBDW, Table GBDW.7.2

表 2.7.2.2-34. シタグリプチンの t_{max}（時間）に対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBDW 試験）

Parameter (unit)	Comparison[a]	Medians (N)		Median Difference (Approximate 90% CI) [p-value]
		Test	Reference	
t_{max} (h)	Sitagliptin + Dulaglutide-1 – Sitagliptin	1.53 (28)	1.00 (28)	0.500 (0, 1.02) [.005]
	Sitagliptin + Dulaglutide-2 – Sitagliptin	2.00 (26)	1.00 (26)	0.500 (0, 1.00) [.039]
	Sitagliptin + Dulaglutide-2 – Sitagliptin + Dulaglutide-1	2.00 (27)	2.00 (27)	-0.066 (-1.02, 0) [.272]

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of patients studied; QD = once daily; SC = subcutaneous; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] Sitagliptin + dulaglutide-1 = 100 mg sitagliptin QD + 1.5 mg SC dulaglutide first dose; sitagliptin + dulaglutide-2 = 100 mg sitagliptin QD + 1.5 mg SC dulaglutide second dose.

Note: t_{max} analyzed using a Wilcoxon signed rank test.

Source: CSR GBDW, Table GBDW.7.3

シタグリプチン 100 mg を投与したとき、シタグリプチン濃度が 100 nM（約 50 ng/mL）以上で、血漿中 DPP-4 活性が 80%以上阻害されることが報告されており（Herman et al. 2005）、本試験でのシタグリプチン濃度は、24 時間通して大部分の観察時点で、この濃度（約 50 ng/mL）を超えていた。本試験で、シタグリプチン 100 mg 及びデュラグルチド 1.5 mg の 1 回目併用投与により、デュラグルチド単独投与時と比べてデュラグルチドの AUC（最小二乗幾何平均値）は約 38%増加し、C_{max}（最小二乗幾何平均値）は約 27%上昇した。また、t_{max}（中央値）は 24 時間遅延した（表 2.7.2.2-35）。デュラグルチド単独投与時と比べ、シタグリプチン併用投与でデュラグルチドの曝露量が増加したが、その増加は約 30%～40%と小さかった。このことから、デュラグルチドの DPP-4 による分解を完全に回避できたわけではないが、DPP-4 により分解されにくいことが示唆された。

デュラグルチドの反復投与による蓄積により曝露量が増加するため、単回投与と比較すると、シタグリプチン併用投与の影響を過大評価すると考えられたことから、デュラグルチド単独投与時とシタグリプチン＋デュラグルチド 2 回併用投与時のデュラグルチドの薬物動態の比較は実施しなかった。代わりとして、初期の母集団薬物動態モデル（第 2.7.2.2.2 項）を用いて、本試験の 2 型糖尿病患者にデュラグルチドを 2 回単独投与したときのデュラグルチド濃度を推定し、シタグリプチン＋デュラグルチド 2 回併用投与時の各被験者の血漿中デュラグルチド濃度と比較した。本試験のデータは、母集団薬物動態モデルに基づく 90%予測区間の範囲内にほぼ含まれており、2 型糖尿病患者では、このデュラグルチドの曝露量の増加は臨床的に重要ではないことが支持された（図 2.7.2.2-22）。さらに、デュラグルチドとシタグリプチンを併用投与したとき、本試験で対象とした 2 型糖尿病患者での忍容性は良好であった。

以上の結果から、デュラグルチドは DPP-4 により分解されにくいと考えられた。

表 2.7.2.2-35. デュラグルチドの薬物動態パラメータに対するシタグリプチンの影響
（GBDW 試験）

Parameter (unit)	Treatment[a]	N	Geometric LS Means (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means (90% CI) versus Dulaglutide Alone
AUC(0-τ) (ng·h/mL)	Dulaglutide	26	6539 (5953, 7183)	--
	Sitagliptin + dulaglutide-1	27	9005 (8251, 9828)	1.38 (1.24, 1.53)
C_{max} (ng/mL)	Dulaglutide	26	56.0 (51.4, 61.0)	--
	Sitagliptin + dulaglutide-1	29	71.3 (65.9, 77.2)	1.27 (1.16, 1.40)

		N	Medians		Median Difference (Approximate 90% CI)
			Test	Reference	
t_{max} (h)	Sitagliptin + dulaglutide-1 – dulaglutide	26	72.0	72.0	24.0 (12.0, 36.0)

Abbreviations: AUC(0-τ) = area under the concentration versus time curve during one dosing interval (168 hours); BMI = body mass index; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; LS = least squares; N = number of patients studied; PK = pharmacokinetics; QD = once daily; Reference = dulaglutide alone; SC = subcutaneous; Test = sitagliptin + dulaglutide first dose; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

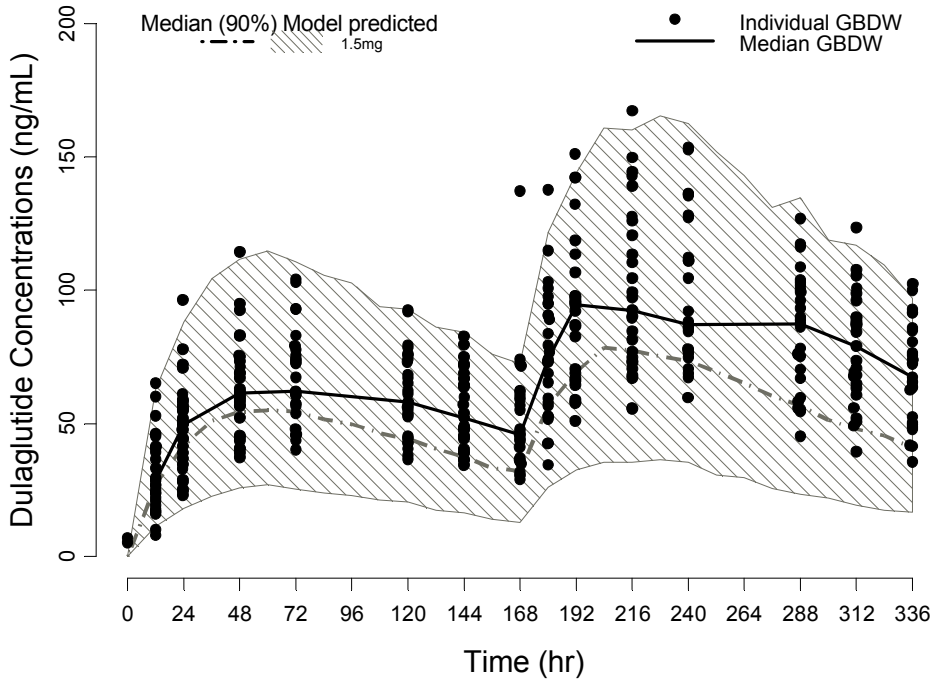
[a] Dulaglutide = 1.5 mg SC dulaglutide alone (Treatment 1); sitagliptin + dulaglutide-1 = 100 mg sitagliptin QD + 1.5 mg SC dulaglutide first dose (Day 5, Treatment 2).

AUC(0-τ) model: Log (PK) = Patient (Sequence) + Treatment + Period + Sequence + BMI + Random Error.

C_{max} model: Log (PK) = Patient (Sequence) + Treatment + Period + Sequence + BMI + Gender (Sex) + Random Error.

Note: tmax analyzed using Hauschke method.

Source: CSR GBDW, Table GBDW.7.5, Table GBDW.7.6



The solid circles and the solid line represent individual data points and median concentrations of 1.5 mg dulaglutide coadministered with sitagliptin, respectively. The dashed line and shaded area represent the median model-estimated concentrations of dulaglutide and the 90% prediction interval, respectively, after administration of 1.5 mg dulaglutide without sitagliptin.
Source: CSR GBDW, Figure GBDW.7.3

図 2.7.2.2-22. 母集団薬物動態モデルを用いたデュラグルチド単独投与時の血漿中デュラグルチド濃度（推定値）とシタグリプチンと併用投与後の各被験者の血漿中デュラグルチド濃度（実測値）の比較（GBDW 試験）

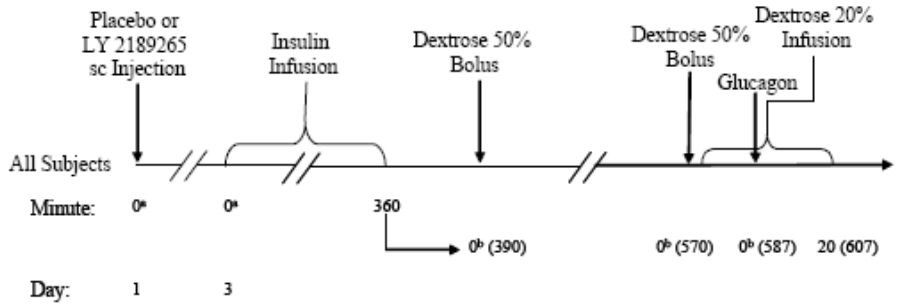
2.7.2.2.2.2.5 薬力学試験

2.7.2.2.2.2.5.1 GBCI 試験（外国）

試験概要：

外国人 2 型糖尿病患者及び健康被験者を対象に、デュラグルチドを単回皮下投与し、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、β 細胞機能に対するデュラグルチドの影響及びデュラグルチドの安全性、忍容性を評価した。本試験は、第 I 相、被験者及び評価者盲検、2 期クロスオーバー試験である。2 型糖尿病患者 22 例（男性 15 例、女性 7 例）及び健康被験者 10 例（男性 7 例、女性 3 例）は、各投与期の Day 1 に、デュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボを単回皮下投与された。各投与の間に 28 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。被験者は、各投与期の Day 3 に血糖値を標準化するためインスリンを 6 時間（360 分）静脈内投与された（図 2.7.2.2-23）。その 30 分後（インスリン投与開始 390 分後）、第 1 相及び第 2 相インスリン分泌を促進するため 50%グルコースが静脈内急速投与された。その 3 時間後（インスリン投与開始 570 分後）、2 回目の 50%グルコースの静脈内急速投与が行われ、その後

すぐに 20%グルコースが静脈内投与された。20%グルコース投与開始から 15 分後（インスリン投与開始 587 分後）に、グルカゴンを急速投与し、グルカゴン刺激によるβ細胞のインスリン分泌に対するデュラグルチドの影響をプラセボと比較した。



Abbreviations: sc = subcutaneous

a Time 0 on Day 3 relates to the start of the insulin infusion and should be at approximately the same time of day as dosing on Day 1 for that Study Period.

b After each dextrose bolus and glucagon bolus, the time will be reset to Time 0 so that all downstream PD samples will be collected relative to each new time point, respectively (time in brackets refers to approximate time since start of insulin infusion).

Dextrose＝グルコース, LY2189265=デュラグルチド

図 2.7.2.2-23. 試験デザイン（GBCI 試験）

デュラグルチドの薬物動態を評価するため、デュラグルチド投与前及びデュラグルチド投与後 48 時間に採血を行った。Day 3 にインスリン投与前及びインスリン投与後の特定の時点で血漿中のグルコース濃度、インスリン濃度、C-ペプチド濃度、GLP-1 濃度及びグルカゴン濃度を評価するために採血を行った。また、初回の 50%グルコース急速投与後に血漿中のグルコース濃度、インスリン濃度及び C-ペプチド濃度を測定するため、2 回目の 50%グルコース急速投与後及びグルカゴン急速投与後に血漿中のグルコース濃度、インスリン濃度、C-ペプチド濃度及びグルカゴン濃度を測定するために採血を行った。

インスリン濃度のベースライン値は、初回グルコース急速投与開始 30 分前及び投与直前（インスリン投与開始 360 分後及び 390 分後）の平均値とした。

Day 3 の第 1 相インスリン分泌は、ベースライン値で補正した初回グルコース急速投与直後から 10 分後（インスリン投与開始 390 分後から 400 分後）までのインスリンの AUC（$INSAUC_{390–400}$）で評価した。また、ベースライン値で補正した初回グルコース急速投与直後から 10 分後までの C-ペプチド及びグルコースの AUC（$CpepAUC_{390–400}$ 及び $GluAUC_{390–400}$）も評価した。

第 2 相インスリン分泌は、ベースライン値で補正した初回グルコース急速投与 10 分後から 180 分後（インスリン投与開始 400 分後から 570 分後）までのインスリンの AUC（$INSAUC_{400–570}$）で評価した。副次的評価項目に、ベースライン値で補正した初回グルコース急速投与 10 分後から 180 分後までの C-ペプチド及びグルコースの AUC（$CpepAUC_{400–570}$ 及び $GluAUC_{400–570}$）を含めた。2 回目のグルコース急速投与（グル

カゴン刺激も含む）後に、グルカゴン急速投与 2 分前から 20 分後（インスリン投与開始 585 分後から 607 分後）までの、インスリン及び C-ペプチドの AUC（$INSAUC_{585–607}$ 及び $CpepAUC_{585–607}$）により、β細胞機能を評価した。Homeostasis Model Assessment – β-Cell Function（HOMA2-%B）は、空腹時グルコース濃度（連続した 3 回の測定値の平均値）及び空腹時 C-ペプチド濃度から算出した。

結果及び結論：

プラセボ投与時に対するデュラグルチド投与時の $INSAUC_{390–400}$ の増加の程度は、健康被験者で 3.09 倍であったのに対し、2 型糖尿病患者で 7.92 倍と大きく、2 型糖尿病患者でのグルコース急速投与に応答した第 1 相インスリン分泌は、デュラグルチド投与により、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（表 2.7.2.2-36）。また、2 型糖尿病患者では、プラセボ投与時に対してデュラグルチド投与時で $INSAUC_{400–570}$ が 2.44 倍増加し、グルコース急速投与に応答した第 2 相インスリン分泌は、デュラグルチド投与により回復した（表 2.7.2.2-36）。さらに、2 型糖尿病患者の $CpepAUC_{390–400}$ 及び $CpepAUC_{400–570}$ は、プラセボ投与時に対してデュラグルチド投与時でそれぞれ 5.09 倍及び 1.88 倍増加した（表 2.7.2.2-37）。

表 2.7.2.2-36. 第 1 相及び第 2 相インスリン値に対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBCI 試験）

Subject Group	Insulin Secretion Phase	Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Means (95% CI)	Ratio of Geometric LS Means versus Placebo (95% CI)	p-Value[a]
Healthy	First	$INSC_{max390-400}$ (pmol/L)	1.5 mg Dulaglutide	10	689 (455, 1041)	2.96 (2.41, 3.64)	<.001
			Placebo	10	233 (154, 352)		
		$INSAUC_{390-400}$ (pmol·h/L)	1.5 mg Dulaglutide	10	70.7 (46.3, 108)	3.09 (2.66, 3.59)	<.001
			Placebo	10	22.9 (15.0, 34.9)		
	Second	$INSC_{max400-570}$ (pmol/L)	1.5 mg Dulaglutide	8	370 (269, 511)	4.15 (3.45, 5.00)	<.001
			Placebo	8	89.2 (64.7, 123)		
		$INSAUC_{400-570}$ (pmol·h/L)	1.5 mg Dulaglutide	8	141 (85.3, 232)	2.04 (1.26, 3.31)	.011
			Placebo	8	68.8 (41.7, 114)		
T2DM	First	$INSC_{max390-400}$ (pmol/L)	1.5 mg Dulaglutide	20	401 (252, 637)	5.40 (4.09, 7.13)	<.001
			Placebo	21	74.3 (46.8, 118)		
		$INSAUC_{390-400}$ (pmol·h/L)	1.5 mg Dulaglutide	20	40.1 (22.8, 70.3)	7.92 (4.82, 13.0)	<.001
			Placebo	21	5.06 (2.90, 8.83)		
	Second	$INSC_{max400-570}$ (pmol/L)	1.5 mg Dulaglutide	20	363 (250, 526)	3.78 (2.99, 4.78)	<.001
			Placebo	21	95.9 (66.3, 139)		
		$INSAUC_{400-570}$ (pmol·h/L)	1.5 mg Dulaglutide	20	357 (250, 511)	2.44 (1.71, 3.47)	<.001
			Placebo	21	147 (103, 209)		

Abbreviations: CI = confidence interval; $INSAUC_{390-400}$ = baseline-corrected area under the plasma insulin concentration-time curve from 0 to 10 minutes following the first dextrose bolus; $INSAUC_{400-570}$ = baseline-corrected area under the plasma insulin concentration-time curve from 10 to 180 minutes following the first dextrose bolus; $INSC_{max390-400}$ = baseline-corrected maximum insulin concentration from 0 to 10 minutes following the first dextrose bolus; $INSC_{max400-570}$ = baseline-corrected maximum insulin concentration from 10 to 180 minutes following the first dextrose bolus; LS = least squares; N = number of subjects studied; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

[a] Presented p-values are 2-sided p-values.

Note: All pharmacodynamic parameters presented in this table were baseline corrected, where baseline was the mean of the insulin concentrations obtained between -30 and 0 minutes relative to the first dextrose bolus (ie. at 360 and 390 minutes post the start of the insulin infusion).

Model: Log(PD) = Subject (Sequence) + Treatment + Period + Sequence + Random Error.

Source: GBCI CSR, Table GBCI.7.1

表 2.7.2.2-37. 第 1 相及び第 2 相 C-ペプチド値に対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBCI 試験）

Subject Group	Insulin Secretion Phase	Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Means (95% CI)	Ratio of Geometric LS Means versus Placebo (95% CI)	p-Value[a]
Healthy	First	$CpepC_{max390-400}$ (pmol/L)	1.5 mg Dulaglutide	10	1699 (1250, 2309)	2.48 (2.13, 2.89)	<.001
			Placebo	10	684 (504, 930)		
		$CpepAUC_{390-400}$ (pmol·h/L)	1.5 mg Dulaglutide	10	187 (134, 262)	2.50 (2.14, 2.92)	<.001
			Placebo	10	74.9 (53.5, 105)		
	Second	$CpepC_{max400-570}$ (pmol/L)	1.5 mg Dulaglutide	8	1506 (1231, 1842)	2.42 (1.97, 2.97)	<.001
			Placebo	8	622 (508, 761)		
		$CpepAUC_{400-570}$ (pmol·h/L)	1.5 mg Dulaglutide	8	1377 (947, 2002)	1.28 (0.811, 2.03)	.231
			Placebo	8	1072 (738, 1559)		
T2DM	First	$CpepC_{max390-400}$ (pmol/L)	1.5 mg Dulaglutide	20	1024 (680, 1544)	4.06 (3.03, 5.45)	<.001
			Placebo	21	252 (168, 379)		
		$CpepAUC_{390-400}$ (pmol·h/L)	1.5 mg Dulaglutide	20	101 (61.8, 166)	5.09 (3.58, 7.23)	<.001
			Placebo	21	19.9 (12.2, 32.5)		
	Second	$CpepC_{max400-570}$ (pmol/L)	1.5 mg Dulaglutide	20	1779 (1476, 2145)	2.38 (2.12, 2.67)	<.001
			Placebo	21	747 (620, 899)		
		$CpepAUC_{400-570}$ (pmol·h/L)	1.5 mg Dulaglutide	20	2811 (2321, 3404)	1.88 (1.49, 2.36)	<.001
			Placebo	21	1499 (1241, 1811)		

Abbreviations: CI = confidence interval; $CpepAUC_{390-400}$ = baseline-corrected area under the plasma C-peptide concentration-time curve from 0 to 10 minutes following the first dextrose bolus; $CpepAUC_{400-570}$ = baseline-corrected area under the plasma C-peptide concentration-time curve from 10 to 180 minutes following the first dextrose bolus; $CpepC_{max390-400}$ = baseline-corrected maximum C-peptide concentration from 0 to 10 minutes following the first dextrose bolus; $CpepC_{max400-570}$ = baseline-corrected maximum C-peptide concentration from 10 to 180 minutes following the first dextrose bolus; LS = least squares; N = number of subjects studied; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

[a] Presented p-values are 2-sided p-values.

Note: All pharmacodynamic parameters presented in this table were baseline corrected, where baseline was the mean of the C-peptide concentrations obtained between -30 and 0 minutes relative to the first dextrose bolus (ie. at 360 and 390 minutes post the start of the insulin infusion).

Model: Log(PD) = Subject (Sequence) + Treatment + Period + Sequence + Random Error.

Source: GBCI CSR, Table GBCI.7.3

高血糖状態の 2 型糖尿病患者でグルカゴン 1 mg 急速投与後にβ細胞からの最大インスリン分泌量は、デュラグルチド投与により増加した。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で $INSAUC_{585–607}$ が 75%、$CpepAUC_{585–607}$ が 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）（表 2.7.2.2-38、表 2.7.2.2-39）。デュラグルチド単回投与によりβ細胞の総体積が増加するとは考えにくいため、本試験で認められた最大インスリン分泌量の増加は、β細胞の機能に対するデュラグルチドの影響によるものと考えられた。

デュラグルチド投与によるインスリン分泌の増加は、グルコースの消失定数（Kg）の上昇を反映しており、2 型糖尿病患者にデュラグルチド 1.5 mg を投与したときの Kg の最小二乗平均値が、健康被験者にプラセボを投与したときと同程度になるまで、グルコース代謝能が改善されることが示唆された。なお Kg は、初回グルコース急速投与 10 分後から 30 分後までのグルコース濃度を自然対数に変換し、回帰直線を当てはめたときの傾きを 100 倍した値として算出した。

デュラグルチド投与時では、プラセボ投与時と比べて 2 型糖尿病患者のβ細胞機能が増強した。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 であり、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かった（p<0.001）。

表 2.7.2.2-38.グルカゴン急速投与後のインスリン分泌に対するデュラグルチド 1.5 mg の影響（GBCI 試験）

Subject Group	Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Means (95% CI)	Ratio of Geometric LS Means versus Placebo (95% CI)	p-Value[a]
Healthy	$INSC_{max585-607}$ (pmol/L)	1.5 mg Dulaglutide	8	1215 (874, 1690)	1.22 (1.04, 1.43)	.021
		Placebo	8	996 (716, 1386)		
	$INSAUC_{585-607}$ (pmol·h/L)	1.5 mg Dulaglutide	8	341 (239, 486)	1.43 (1.14, 1.80)	.009
		Placebo	8	239 (167, 340)		
T2DM	$INSC_{max585-607}$ (pmol/L)	1.5 mg Dulaglutide	20	1514 (1151, 1991)	1.39 (1.27, 1.53)	<.001
		Placebo	20	1088 (827, 1431)		
	$INSAUC_{585-607}$ (pmol·h/L)	1.5 mg Dulaglutide	20	414 (310, 554)	1.75 (1.59, 1.94)	<.001
		Placebo	20	236 (177, 316)		

Abbreviations: CI = confidence interval; $INSAUC_{585-607}$ = area under the plasma insulin concentration-time curve from -2 to 20 minutes following the glucagon bolus; $INSC_{max585-607}$ = maximum insulin concentration from -2 to 20 minutes following the glucagon bolus; LS = least squares; N = number of subjects studied; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

[a] Presented p-values are 2-sided p-values.

Model: Log(PD) = Subject (Sequence) + Treatment + Period + Sequence + Random Error.

Source: GBCI CSR, Table GBCI.7.12

表 2.7.2.2-39. グルカゴン急速投与後の C-ペプチド分泌に対する
デュラグルチド 1.5 mg の影響（GBCI 試験）

Subject Group	Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Means (95% CI)	Ratio of Geometric LS Means versus Placebo (95% CI)	p-Value[a]
Healthy	$CpepC_{max585-607}$ (pmol/L)	1.5 mg Dulaglutide	8	3911 (3155, 4848)	1.35 (1.06, 1.71)	.024
		Placebo	8	2908 (2346, 3604)		
	$CpepAUC_{585-607}$ (pmol·h/L)	1.5 mg Dulaglutide	8	1063 (840, 1345)	1.33 (1.13, 1.56)	.005
		Placebo	8	801 (633, 1014)		
T2DM	$CpepC_{max585-607}$ (pmol/L)	1.5 mg Dulaglutide	20	4264 (3671, 4953)	1.34 (1.27, 1.43)	<.001
		Placebo	20	3174 (2732, 3687)		
	$CpepAUC_{585-607}$ (pmol·h/L)	1.5 mg Dulaglutide	20	1237 (1052, 1455)	1.48 (1.38, 1.59)	<.001
		Placebo	20	837 (711, 984)		

Abbreviations: CI = confidence interval; $CpepAUC_{585-607}$ = area under the plasma C-peptide concentration-time curve from -2 to 20 minutes following the glucagon bolus; $CpepC_{max585-607}$ = maximum C-peptide concentration from -2 to 20 minutes following the glucagon bolus; LS = least squares; N = number of subjects studied; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

[a] Presented p-values are 2-sided p-values.

Model: Log(PD) = Subject (Sequence) + Treatment + Period + Sequence + Random Error.

Source: GBCI CSR, Table GBCI.7.14

2.7.2.2.2.2.5.2 GBCH 試験（外国）

試験概要：

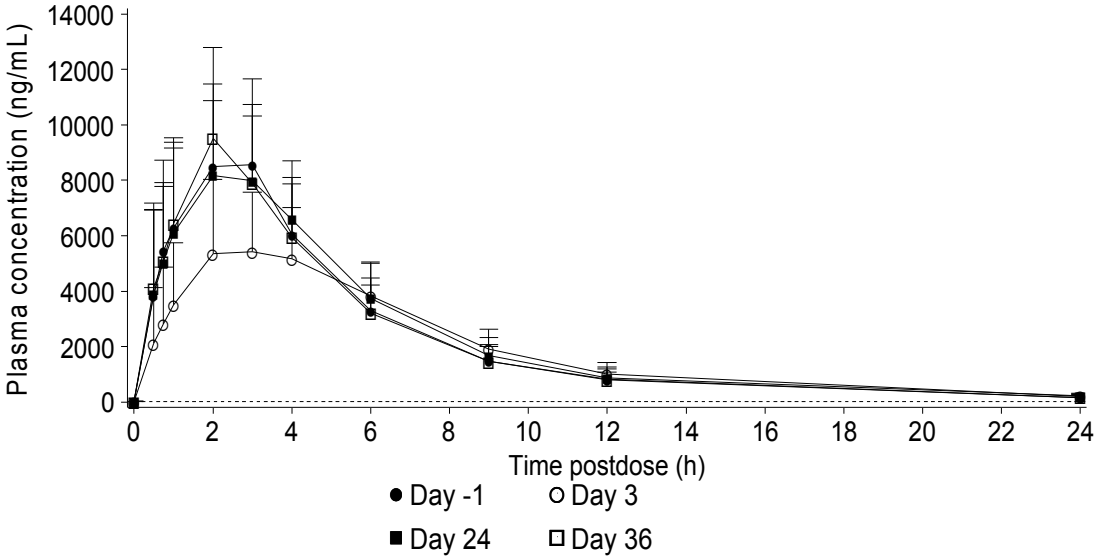
外国人健康被験者を対象に、デュラグルチドを反復皮下投与し、胃内容排出に対する定常状態のデュラグルチドの影響、デュラグルチド初回投与後の t_{max} 及び最終投与 2 週後の胃内容排出に対するデュラグルチドの影響並びにデュラグルチドを反復投与したときの安全性、忍容性を評価した。本試験は、第 I 相、非盲検、並行群間試験である。被験者 30 例（男性 22 例、女性 8 例）のうち、22 例はデュラグルチド 1.0 mg 投与群に、8 例はデュラグルチド 3.0 mg 投与群に無作為に割り付けられ、週 1 回 4 週間（Day 1、8、15 及び 22）皮下投与された。また、アセトアミノフェン 1.0 g 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 週後）に投与した。アセトアミノフェンは、胃内容排出への影響を評価するための代替マーカーとして用いた。アセトアミノフェンの薬物動態を評価するため、Day −1、3、24 及び 36 のアセトアミノフェン投与前及びアセトアミノフェン投与後 0.5、0.75、1、2、3、4、6、9、12 及び 24 時間に採血を行った。デュラグルチドの薬物動態を評価するため、Day 1 及び 22 のデュラグルチド投与前、デュラグルチド投与後 12（Day 1 のみ）、24、48、72、96、168（Day 1 のみ）及び 336 時間に採血を行った。ベースライン（Day −1）に対する Day 24 のアセトアミノフェンの AUC 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比並びにその 90%信頼区間を算出し、90%

信頼区間が 0.70～1.43 の範囲内となった場合、胃内容排出に対する影響はないと結論付けることとした。

結果及び結論：

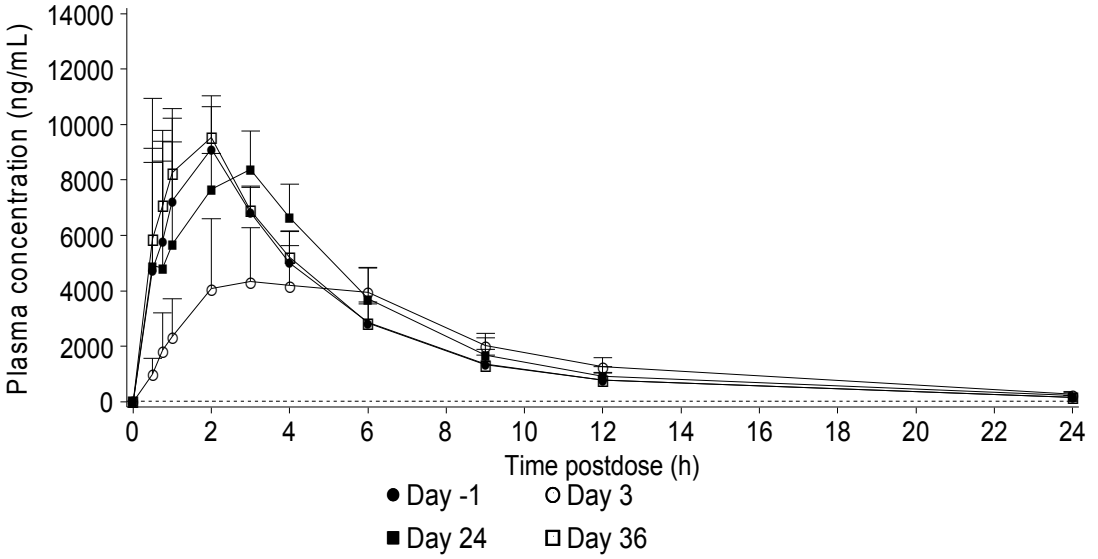
Day −1（アセトアミノフェン単独投与時）に対する Day 24（デュラグルチド 1.0 及び 3.0 mg の最終投与後の t_{max} 付近）及び Day 36（デュラグルチドの最終投与約 2 週後）のアセトアミノフェンの AUC_{0-24} 及び C_{max}（いずれも最小二乗幾何平均値）の比の 90%信頼区間は、0.80～1.25 の範囲内であった。Day 24 及び Day 36 では t_{max} に対してデュラグルチド投与による統計学的に有意な影響は認められなかった（表 2.7.2.2-40）。これらの結果より、定常状態のデュラグルチドがアセトアミノフェンの薬物動態に対して、臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた。しかし、Day 3（デュラグルチド初回投与後の t_{max} 付近）では、デュラグルチド 1.0 及び 3.0 mg 投与群で、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}（中央値）は Day −1 ではデュラグルチド 1.0 mg 及び 3.0 mg 投与群共に 2 時間であったが、Day 3 ではデュラグルチド 1.0 mg 投与群は 3 時間、デュラグルチド 3.0 mg 投与群は 4 時間であり、統計学的に有意な遅延が認められ（デュラグルチド 1.0 mg 投与群：p=0.003、3.0 mg 投与群：p=0.031）、胃内容排出速度はデュラグルチド 1.0 及び 3.0 mg 初回投与後に低下した。アセトアミノフェンの薬物動態に基づいて評価したとき、胃内容排出速度に対する影響は、デュラグルチド初回投与後が最も大きかったが、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臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.2-24、図 2.7.2.2-25）。

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。



Source: CSR GBCH, Figure GBCH.7.1.

図 2.7.2.2-24. アセトアミノフェンを単独投与したとき及びデュラグルチド 1.0 mg 皮下投与後にアセトアミノフェンを投与したときの血漿中アセトアミノフェン濃度推移（平均値 + 標準偏差）（GBCH 試験）



Source: CSR GBCH, Figure GBCH.7.2.

図 2.7.2.2-25. アセトアミノフェンを単独投与したとき及びデュラグルチド 3.0 mg 皮下投与後にアセトアミノフェンを投与したときの血漿中アセトアミノフェン濃度推移（平均値 + 標準偏差）（GBCH 試験）

表 2.7.2.2-40. アセトアミノフェンの薬物動態パラメータに対する
デュラグルチドの影響：Day 3、24 及び 36 と Day −1 の比較（GBCH 試験）

Treatment	Parameter (unit)	Day	Geometric LS means (90% CI)	Ratio of geometric LS means to Day -1 (90% CI)
1 mg dulaglutide	AUC(0-24) (ng.h/mL)	-1	48500 (44000, 53600)	
		3	42900 (38900, 47400)	0.884 (0.854, 0.915)
		24	50800 (46000, 56100)	1.05 (1.01, 1.08)
		36	48400 (43900, 53500)	0.998 (0.964, 1.03)
	C_{max} (ng/mL)	-1	9340 (8340, 10500)	
		3	6020 (5370, 6740)	0.644 (0.591, 0.702)
		24	8810 (7860, 9880)	0.943 (0.865, 1.03)
		36	9760 (8710, 10900)	1.04 (0.957, 1.14)
3 mg dulaglutide	AUC(0-24) (ng.h/mL)	-1	46500 (41100, 52600)	
		3	41100 (36300, 46500)	0.885 (0.825, 0.949)
		24	52700 (46400, 59800)	1.13 (1.05, 1.23)
		36	48800 (43000, 55400)	1.05 (0.971, 1.14)
	C_{max} (ng/mL)	-1	9480 (7980, 11300)	
		3	4770 (4010, 5670)	0.503 (0.433, 0.585)
		24	9140 (7590, 11000)	0.964 (0.816, 1.14)
		36	9180 (7620, 11100)	0.968 (0.819, 1.14)
			Median	Median difference relative to Day -1 (90% CI)
1 mg dulaglutide	t_{max} (h)	-1	2.00	
		3	3.00	1.00 (0.733, 1.73)
		24	2.07	0.016 (-0.500, 0.533)
		36	2.00	-0.016 (-0.500, 0.091)
3 mg dulaglutide	t_{max} (h)	-1	2.00	
		3	4.00	2.15 (1.02, 3.97)
		24	3.00	0.967 (0, 1.48)
		36	2.00	0.492 (-0.033, 1.02)

Abbreviations: AUC(0-24) = area under the curve from time zero up to 24 hours postdose, CI = confidence interval, C_{max} = maximum observed concentration, LS = least squares; t_{max} = time to maximum observed concentration.
Source: CSR GBCH, Table GBCH.7.2, Table GBCH.7.3

2.7.2.2.2.2.5.3 GBDM 試験（外国）

試験概要：

外国人 2 型糖尿病患者を対象に、胃内容排出及びメトホルミンの薬物動態に対するデュラグルチドの影響、デュラグルチドの安全性及び忍容性を評価した。本試験は、第 I 相、被験者及び評価者盲検、プラセボ対照試験である。被験者 38 例（男性 31 例、女性 7 例）は 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された。シンチグラフィーでの評価は、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。被験者は、放射性標識された朝食を 15 分以内に摂取し、朝食摂取開始後 15 分からシンチグラフィーでの評価を開始した。ガンマカメラを用いて正面及び背面のシンチグラム画像を、朝食摂取開

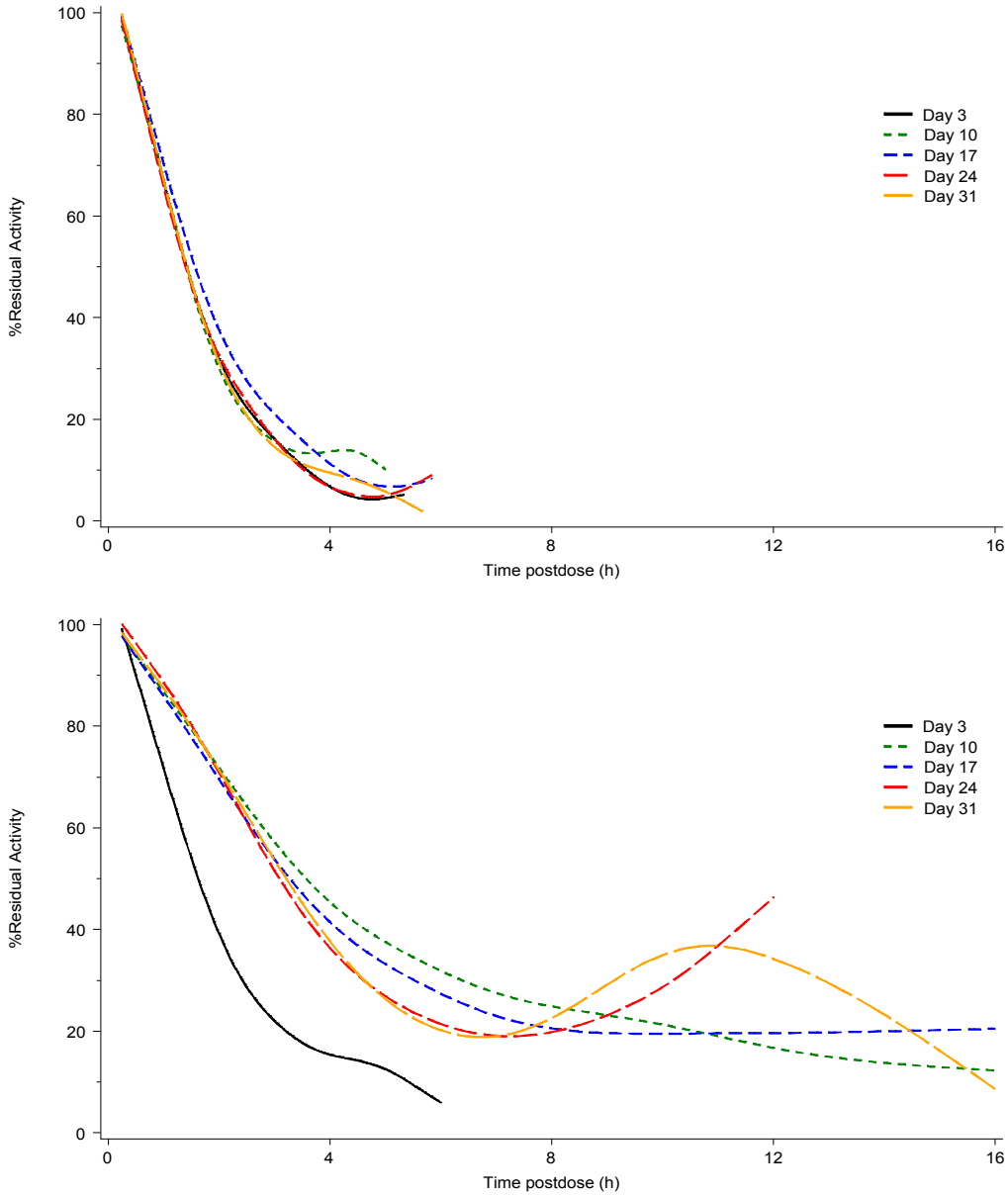
始後 15 分から 3 時間は 5 分間隔で、朝食摂取開始後 3～6 時間は 10 分間隔で、朝食摂取開始後 6～12 時間は 30 分間隔で撮影した。

各観察時点での正面及び背面のシンチグラム画像のカウントを幾何平均値として記録した。各被験者に、放射性標識された朝食摂取後の残留放射能-時間曲線を作成した。各観察時点でのカウントを最大カウントで標準化し、胃内の残留放射能を%表示した。以下のパラメータを用いて、デュラグルチドを投与した場合としない場合での放射性標識された朝食の胃内容排出速度を評価した。すなわち、残留放射能の AUC、50%の残留放射能が胃内から消失するまでの時間（t_{50}）、90%の残留放射能が胃内から消失するまでの時間（t_{90}）、及びラグタイム（10%の残留放射能が胃内から消失するまでの時間：t_{10}）を残留放射能-時間曲線から求めた。主要評価項目は t_{50} とした。

副次的目的として、メトホルミ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ため、速放性製剤を使用している 18 例及び徐放性製剤を使用している 1 例を対象とした。被験者は試験期間中もメトホルミンを継続して使用した。メトホルミンの薬物動態を評価するため、Day 3、17 及び 31 のメトホルミン投与前、メトホルミン投与後 1、2、4、8、12 及び 24 時間に採血を行った。

結果及び結論：

プラセボ又はデュラグルチド 1.5 mg を皮下投与したときの各測定日の残留放射能の推移を図 2.7.2.2-26 に示す。デュラグルチド 1.5 mg を 4 回投与したとき、Day 3 と比べてすべてのシンチグラフィーパラメータが増加し、胃内容排出速度が統計学的に有意に低下した（いずれも $p \leq 0.001$）（表 2.7.2.2-41）。胃内容排出に対する影響は、デュラグルチド初回投与後が最も大きかった。主要評価項目である t_{50}（最小二乗幾何平均値）は、1.72 時間（Day 3：デュラグルチド投与前）に対して、3.77 時間（Day 10：デュラグルチド初回投与後）と、約 2 時間遅延した。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%であった。以上の結果から、デュラグルチド 1.5 mg を 4 回投与したとき、ベースラインと比べて胃内容排出の遅延が認められた。初回投与後に最も遅延し、その後の投与で遅延の程度が小さくなる傾向が認められた（表 2.7.2.2-41）。



Source: CSR GBDM, Figure GBDM.7.4, Figure GBDM.7.5

図 2.7.2.2-26. プラセボ又はデュラグルチド 1.5 mg を皮下投与したときの各測定日（ベースラインの Day 3 及びデュラグルチドの t_{max} に相当する Day 10、17、24 及び 31）の残留放射能（平均値）の推移（上図：プラセボ投与群、下図：デュラグルチド投与群）（GBDM 試験）

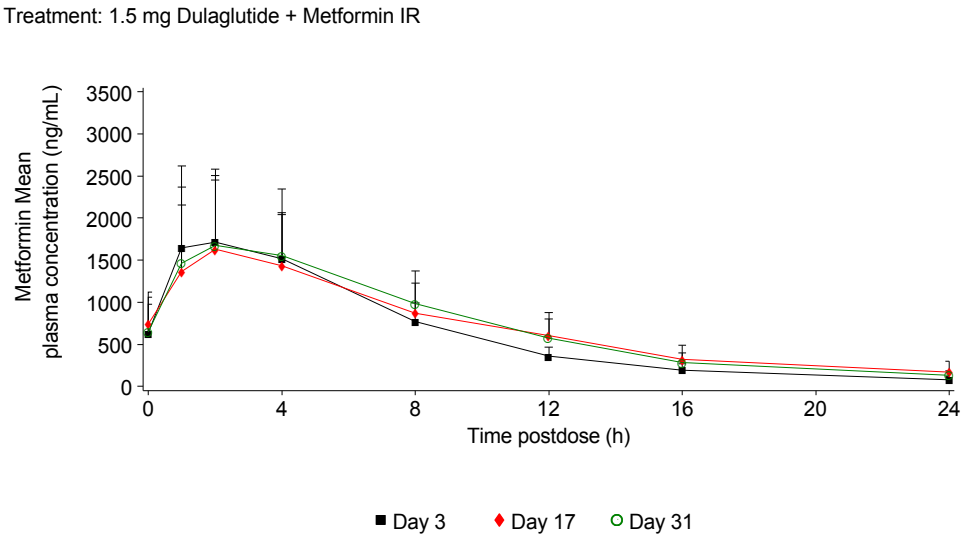
表 2.7.2.2-41. 胃内容排出に対するデュラグルチドの影響：デュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボを皮下投与したときの t_{10}、t_{50} 及び t_{90} の Day 3 と Day 10、17、24 及び 31 の比較（GBDM 試験）

Treatment	Parameter (unit)	Day	N	Geometric LS Mean (90% CI)	Ratio of Geometric LS Means: Day 3 (90% CI) [p-value]
Placebo	t_{10} (h)	3	10	0.54 (0.45, 0.64)	
		10	10	0.54 (0.45, 0.65)	1.01 (0.84, 1.21) [0.928]
		17	9	0.59 (0.50, 0.71)	1.11 (0.92, 1.34) [0.359]
		24	9	0.51 (0.42, 0.61)	0.95 (0.79, 1.15) [0.654]
		31	10	0.59 (0.49, 0.70)	1.09 (0.91, 1.31) [0.420]
Placebo	t_{50} (h)	3	10	1.44 (1.22, 1.69)	
		10	10	1.41 (1.20, 1.66)	0.98 (0.86, 1.13) [0.852]
		17	9	1.60 (1.36, 1.89)	1.12 (0.97, 1.29) [0.204]
		24	9	1.47 (1.25, 1.73)	1.02 (0.89, 1.18) [0.783]
		31	10	1.46 (1.24, 1.71)	1.01 (0.88, 1.17) [0.867]
Placebo	t_{90} (h)	3	10	2.87 (2.48, 3.32)	
		10	9	2.71 (2.34, 3.14)	0.94 (0.87, 1.02) [0.227]
		17	9	3.05 (2.63, 3.53)	1.06 (0.98, 1.15) [0.201]
		24	9	2.80 (2.42, 3.25)	0.98 (0.90, 1.06) [0.631]
		31	10	2.93 (2.53, 3.38)	1.02 (0.95, 1.10) [0.665]
1.5 mg Dulaglutide	t_{10} (h)	3	15	0.59 (0.46, 0.76)	
		10	15	1.13 (0.88, 1.46)	1.93 (1.40, 2.65) [0.001]
		17	14	1.18 (0.91, 1.52)	2.00 (1.44, 2.77) [<0.001]
		24	14	1.28 (0.99, 1.66)	2.18 (1.57, 3.02) [<0.001]
		31	13	1.32 (1.01, 1.72)	2.24 (1.60, 3.12) [<0.001]
1.5 mg Dulaglutide	t_{50} (h)	3	15	1.72 (1.43, 2.06)	
		10	15	3.77 (3.15, 4.51)	2.19 (1.83, 2.62) [<0.001]
		17	14	3.32 (2.76, 4.00)	1.94 (1.61, 2.33) [<0.001]
		24	14	3.28 (2.72, 3.94)	1.91 (1.59, 2.29) [<0.001]
		31	13	3.15 (2.61, 3.81)	1.84 (1.52, 2.22) [<0.001]
1.5 mg Dulaglutide	t_{90} (h)	3	15	3.50 (2.99, 4.11)	
		10	11	6.57 (5.53, 7.81)	1.88 (1.59, 2.21) [<0.001]
		17	12	6.68 (5.64, 7.91)	1.91 (1.63, 2.24) [<0.001]
		24	13	6.19 (5.25, 7.31)	1.77 (1.51, 2.06) [<0.001]
		31	13	6.13 (5.20, 7.23)	1.75 (1.50, 2.04) [<0.001]

Abbreviations: CI = confidence interval; LS = least squares; N = number of patients; t_{10} = time required for 10% of activity to empty from the stomach; t_{50} = time required for 50% of activity to empty from the stomach; t_{90} = time required for 90% of activity to empty from the stomach.
Source: CSR GBDM, Table GBDM.7.8

メトホルミン速放性製剤を単独投与及びデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移を図 2.7.2.2-27 に示す。メトホルミン速放性製剤の AUC_τ（最小二乗幾何平均値）は、Day 3（メトホルミン速放性製剤単独投与）と比べて Day 17 及び 31（デュラグルチド併用投与）で最大 15%増加した（表 2.7.2.2-42）。しかし、いずれの観察時点（Day 17 及び 31）でも、メトホルミン速放性製剤の AUC_τ又は t_{max} に対し、デュラグルチド投与により、プラセボ投与群に比べて統計学的に有意な影

響は認められなかった。メトホルミン速放性製剤の C_{max}（最小二乗幾何平均値）は、デュラグルチド投与により Day 3 と比べて Day 17 で 12%低下した。この低下は、メトホルミン速放性製剤の薬物動態の変動係数（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、メトホルミン速放性製剤の t_{max} に対するデュラグルチドの影響はなかった（表 2.7.2.2-43）。薬物動態解析対象集団のうち、メトホルミン徐放性製剤を使用していた評価可能例は 1 例のみであったため、メトホルミン徐放性製剤に関する結論を導き出すことは困難であった。以上の結果から、メトホルミン速放性製剤とデュラグルチド 1.5 mg を反復併用投与したとき、メトホルミンの曝露量に臨床的に問題となる変化は認められなかった。薬物動態の結果に基づき、デュラグルチドを併用する際に、メトホルミンの用量調整は不要と考えられた。



Source: CSR GBDM, Figure GBDM.7.2

図 2.7.2.2-27. メトホルミン速放性製剤を単独投与及びデュラグルチド 1.5 mg を併用投与したときの血漿中メトホルミン濃度推移（平均値 + 標準偏差）（GBDM 試験）

表 2.7.2.2-42. メトホルミン速放性製剤の薬物動態パラメータに対するデュラグルチド 1.5 mg の影響：Day 3 と Day 17 及び 31 の比較（GBDM 試験）

Parameter (unit)	Study Day	N	Geometric LS Means (90% CI)	Ratio (90% CI) versus Day 3
AUCτ	3	12	13744 (11228, 16824)	
	17	12	15330 (12523, 18766)	1.12 (1.02, 1.22)
	31	11	15857 (12941, 19429)	1.15 (1.05, 1.26)
C_{max}	3	12	1694 (1342, 2139)	
	17	12	1498 (1186, 1891)	0.88 (0.80, 0.98)
	31	11	1677 (1326, 2119)	0.99 (0.89, 1.10)

Abbreviations: AUCτ = area under the concentration versus time curve during one dosing interval; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration; IR = immediate release; LS = least squares; N = number of patients.
Source: CSR GBDM, Table GBDM.7.2

表 2.7.2.2-43. メトホルミン速放性製剤の t_{max}（時間）に対するデュラグルチド 1.5 mg の影響：Day 3 と Day 17 及び 31 の比較（GBDM 試験）

Study Day	N	Wilcoxon Signed Rank Median	Differences (90% CI) versus Day 3	p-value
3	12	2.02		
17	12	2.05	0.02 (-0.05, 1.03)	[0.748]
31	11	2.02	-0.02 (-1.03, 1.02)	[0.941]

Abbreviations: CI = confidence interval; IR = immediate release; N = number of patients; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.
Source: CSR GBDM, Table GBDM.7.3.

2.7.2.2.2.2.6 QT/QTc 評価試験

2.7.2.2.2.2.6.1 GBCC 試験（外国）

試験概要：

外国人健康被験者を対象に、治療用量を超える用量のデュラグルチドを単回皮下投与したときの QT/QTc 間隔への電気生理学的作用を評価するため、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した。またデュラグルチド濃度と QTc 間隔の投与前からの変化量の関係を評価した。さらにデュラグルチドの薬物動態、治療用量を超える用量のデュラグルチドを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価した。本試験は、第 I 相、二重盲検、試験の分析感度確認のための陽性対照を含む、プラセボ対照試験である。被験者 147 例（男性 83 例、女性 64 例）は、6 通りの投与順序のいずれかに無作為に割り付けられ、3 つの投与期でデュラグルチド、モキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボの単回投与を 1 回ずつ受けた。各投与の間に 21 日以上のウォッシュアウト期間を設けた。第 1 期の前に、各投与期で計画された心電図測定と同じタイミングの 5 時点（投与前、投与後 2、4、8 及び 12 時間）で心電図を 3 回繰り返して記録した。また、各投与期に投与前、投与後 2、4、8、12、24、48、72 及び

168 時間に心電図を 3 回繰り返して記録した。薬物動態の評価のため、各投与期の投与前、投与後 2、4、8、12、24、48、72 及び 168 時間に採血を行った。このうち、投与後 2、4、8 及び 12 時間の検体でモキシフロキサシン、投与後 24、48、72 及び 168 時間の検体でデュラグルチドの薬物動態評価のため血漿中濃度を測定した。

当初計画したデュラグルチドの用量は 7.0 mg であり 54 例に投与されたが、悪心（70%超）及び嘔吐（60%超）が高頻度で発現し、忍容性が不良であった。そのため、用量を 4.0 mg に減量したが、4.0 mg の忍容性も不良で、悪心及び嘔吐が高頻度に発現した（第 2.7.6.15 項）。

忍容性の不良及び膵炎関連事象（第 2.7.4.5.9.4.5.3.2 項）のため、55 例にデュラグルチド 4.0 mg が投与された後、投与は一時的に中断され、その 2 ヵ月後に正式に試験中止となった。

デュラグルチド 4.0 mg 単回投与時の曝露量は、外国第 II/III 相試験である GBCF 試験の用量選択期（Stage 1）で評価した最大用量であるデュラグルチド 3.0 mg 投与時の定常状態の曝露量と同程度であり、さらに GBCC 試験実施時に臨床用量として予定していたデュラグルチド 0.75～1.5 mg の定常状態の曝露量の 3～5 倍であると推定されていた。

結果及び結論：

投与中断時点で、147 例が少なくとも 1 つの投与期を完了し、このうち 54 例がデュラグルチド 7.0 mg を投与され、55 例がデュラグルチド 4.0 mg を投与されており、その 2 ヵ月後に試験は正式に中止された。試験中止の時点で、147 例中 81 例が全 3 期の投与を受け（投与完了例）、このうち 1 例は第 3 期の投与後に試験を中止し、80 例が試験を完了した。

デュラグルチド 4.0 及び 7.0 mg 投与後 48 時間の平均血漿中デュラグルチド濃度はそれぞれ 294 及び 430 ng/mL であり、治療濃度を超えていた。

全 3 期の投与を受け、投与完了例として評価可能な QT データを有していた 81 例を解析対象として、以下に結果を要約した。投与完了例の詳細な結果は第 2.7.4.5.9.7.1.1 項に、治験薬を投与された全被験者を用いて解析した結果は第 2.7.6.15 項に示す。

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との差（最小二乗平均値）の両側 90%信頼区間の上限は、投与後 24，48 及び 72 時間のいずれの観察時点でも ICH ガイドライン E14 の基準である 10 msec 未満であり、治療用量を超える曝露量でも 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プラセボで補正したベースラインからの QTc 間隔の変化量との間に正の相関はなかった。

試験の分析感度は、投与後 2 又は 4 時間時点のいずれかで、時間を一致させたベースラインからの QTc 間隔の変化量に関して、モキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の差（最小二乗平均値）の片側 95%信頼区間の下限が 5 msec を超えた場合に、確立されると計画した。分析感度及び主解析のいずれも、デュラグルチド 4.0 mg を投与された被

験者のデータを用いることとしていた。投与完了例のうち、デュラグルチド 4.0 mg を投与された被験者のデータを用いたとき、いずれの QT 補正方法でも投与後 2 及び 4 時間でのベースラインからの QTc 間隔の変化量のモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の差（最小二乗平均値）の両側 90%信頼区間の下限（片側 95%信頼区間の下限と同等）は 3.02～3.83 msec と 5 msec 未満であり、解析計画書に規定した基準では、試験の分析感度を確立することができなかった。

さらに、投与完了例のうち、デュラグルチド 4.0 又は 7.0 mg を投与された被験者のデータを用いて解析を行ったところ、いずれの QT 補正方法でも、投与後 4 時間でのベースラインからの QTc 間隔の変化量のモキシフロキサシン投与時とプラセボ投与時の差（最小二乗平均値）の両側 90%信頼区間の下限は、5.04～5.51 msec と 5 msec を超えており、試験の分析感度は確立された。これらの解析では、多重性の調整を行った。投与完了例では、すべての補正方法で、時間を一致させたベースラインからの QTc 間隔の変化量はプラセボ投与時と比べてモキシフロキサシン投与時で統計学的に有意に大きかった（最小二乗平均値の差の範囲：5.85～8.16 msec）。

2.7.2.2.2.2.7 母集団薬物動態／薬力学を評価した試験

本項では、第 2.7.2.3.1.4 項に示した母集団薬物動態／薬力学解析に用いた外国臨床試験の薬物動態の結果を示す。さらに、GBDN 試験では ABPM による血圧及び脈拍数のデータも示す。

2.7.2.2.2.2.7.1 GBCJ 試験（外国）

試験概要：

経口血糖降下薬を使用中の過体重及び肥満（BMI が 27～40 kg/m^2）の外国人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドを用量漸増法で週 1 回皮下投与し、血糖コントロールに対するデュラグルチド週 1 回投与（用量漸増及び固定用量）の効果をプラセボ投与と比較し評価した。本試験は、第 II 相、並行群間、二重盲検試験である。被験者 262 例は、プラセボ投与群又は 3 つのデュラグルチド投与群（1.0 mg の固定用量群、0.5 mg から 1.0 mg への用量漸増群又は 1.0 mg から 2.0 mg への用量漸増群）のうちいずれかに無作為に割り付けられた。用量漸増群では、低用量を 4 週間投与後に高用量に漸増した。デュラグルチドの薬力学及び安全性の評価を補足する目的で、デュラグルチドの薬物動態を評価するための採血を行った。

結果及び結論：

母集団薬物動態解析には 182 例から得られた定量可能な血漿中濃度を用いた。デュラグルチドの用量を 0.5 mg から 1.0 mg 及び 1.0 mg から 2.0 mg へ漸増した際に、血漿中デュラグルチド濃度が上昇した。BMI はデュラグルチド曝露量に対し影響を及ぼす要因であり、第 I 相試験の結果と一致していた。BMI が 24～48 kg/m^2 の範囲内で、血漿中デュラグルチド濃度は BMI の上昇に伴い低下した。

2.7.2.2.2.2.7.2 GBCK 試験（外国）

試験概要：

血糖降下薬による治療を受けていない、又はメトホルミン単剤での治療を中止した外国人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドを週 1 回皮下投与し、デュラグルチド投与 12 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量を指標として、血糖コントロールに関するデュラグルチドの用量反応関係を評価した。本試験は、第 II 相、並行群間、二重盲検試験である。被験者 167 例は、デュラグルチド 0.1、0.5、1.0 又は 1.5 mg 投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。デュラグルチドの有効性及び安全性の評価を補足する目的で、デュラグルチドの薬物動態を評価するためのスパースサンプリング法による採血を行った。

結果及び結論：

母集団薬物動態解析には、121 例から得られた定量可能な血漿中濃度を用いた。デュラグルチド 0.5～1.5 mg の用量範囲で、定常状態でのデュラグルチドの AUC_{0-168} の増加は、用量に比例した増加を下回った。また、やせ型（BMI：最小 23 kg/m^2）では肥満型（BMI：最大 42 kg/m^2）と比べ、C_{max} 及び AUC とも約 2 倍上昇すると推定された。

2.7.2.2.2.2.7.3 GBDN 試験（外国）

試験概要：

経口血糖降下薬を使用している外国人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドを週 1 回皮下投与し、投与開始 1 週間前、投与開始後 4、16 及び 26 週に ABPM による血圧及び脈拍数に対するデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg の投与の影響を評価した。本試験は、第 II 相、二重盲検、並行群間試験である。被験者 755 例はプラセボ投与群、デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg 投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。デュラグルチドの有効性及び安全性の評価を補足する目的で、一部の被験者でデュラグルチドの薬物動態を評価するためのスパースサンプリング法による採血を行った。

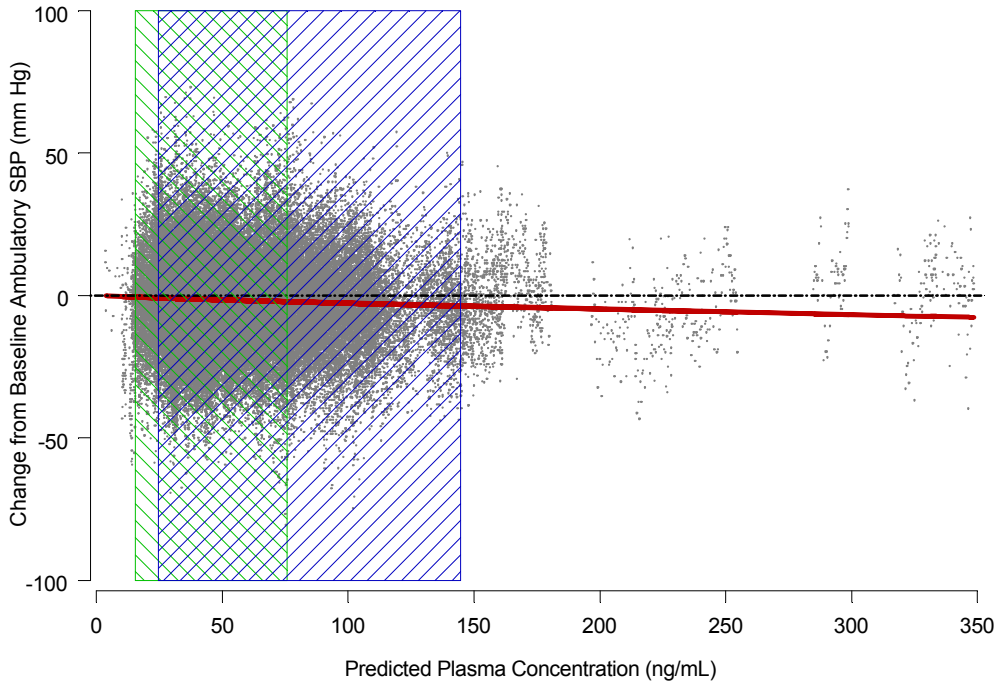
結果及び結論：

母集団薬物動態解析には、462 例から得られた定量可能な血漿中濃度を用いた。薬物動態モデルからデュラグルチド 0.75 mg 投与群でのバイオアベイラビリティは約 50%であり、デュラグルチド 1.5 mg 投与群と比べて約 3%高いと推定された。このバイオアベイラビリティの差は、絶対的バイオアベイラビリティを評価した GBDR 試験を含む、本試験以前に実施した解析でも認められた。また、体重がデュラグルチドの絶対的バイオアベイラビリティに対して影響を及ぼし、体重が軽い患者と比べて体重が重い患者ではバイオアベイラビリティが低いと推定された。

本試験のプラセボ投与群のデータを用いて、各 ABPM 項目（収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数）の日内変動のモデルを構築した。

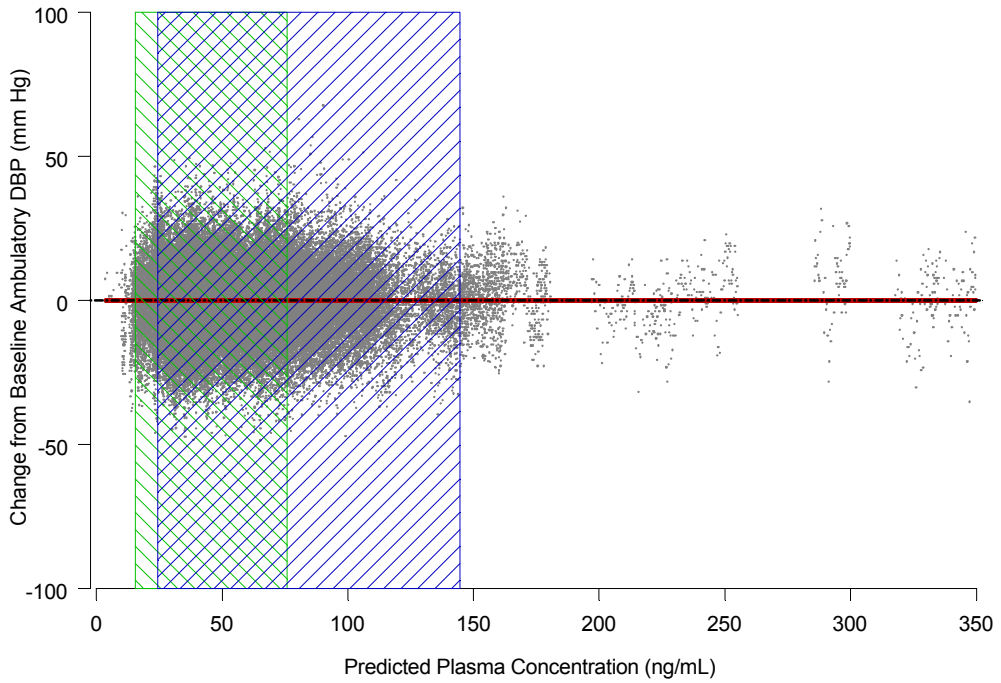
血漿中デュラグルチド濃度の上昇に伴い、ABPM による 24 時間平均収縮期血圧は低下した（図 2.7.2.2-28）。血漿中デュラグルチド濃度と ABPM による収縮期血圧の関係に

影響を及ぼす可能性のある要因として年齢、体重、BMI、性別、民族、喫煙状況、高血圧の状態、ABPM のベースライン値、降圧薬の使用［アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACE 阻害薬）、アンジオテンシン受容体拮抗薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬又は利尿薬］及び地域を検討したが、影響を及ぼす要因は特定されなかった。デュラグルチド濃度と ABPM による 24 時間平均拡張期血圧のベースラインからの変化量の間には関連はなかった（図 2.7.2.2-29）。



Data points are model predicted dulaglutide plasma concentration versus observed change from baseline 24-hour average ambulatory systolic blood pressure, excluding placebo. The green and blue shaded areas represent the observed 5th to 95th percentile of steady-state dulaglutide concentration following 0.75 mg and 1.5 mg, respectively. The solid red line is the model predicted change in ambulatory SBP; the dashed black line represents no change.
Source: CSR GBDN, Figure GBDN.12.29.

図 2.7.2.2-28. 血漿中デュラグルチド濃度（推定値）と ABPM による 24 時間平均収縮期血圧のベースラインからの変化量（実測値）との関係（GBDN 試験）



Data points are model predicted dulaglutide plasma concentration versus observed change from baseline 24-hour average ambulatory diastolic blood pressure, excluding placebo. The green and blue shaded areas represent the observed 5th to 95th percentile of steady-state dulaglutide concentration following 0.75 mg and 1.5 mg, respectively. The solid red line is the model predicted change in ambulatory DBP; the dashed black line represents no change.
Source: CSR GBDN, Figure GBDN.12.30.

図 2.7.2.2-29. 血漿中デュラグルチド濃度（推定値）と ABPM による 24 時間平均拡張期血圧のベースラインからの変化量（実測値）との関係（GBDN 試験）

血漿中デュラグルチド濃度の上昇に伴い、ABPM による脈拍数は増加した。血漿中デュラグルチド濃度と ABPM による脈拍数の関係に影響を及ぼす可能性のある要因として年齢、性別、体重、BMI 又は民族を検討したが、影響を及ぼす要因は特定されなかった。評価された降圧薬（ACE 阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬又は利尿薬）のうち、β遮断薬のみが濃度反応関係の傾きに対して影響を及ぼすことが明らかとなった（表 2.7.2.2-44）。β遮断薬を併用している被験者では、血漿中デュラグルチド濃度と ABPM による脈拍数の関係の傾きがわずかに大きくなった。β遮断薬を共変量とした場合、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では ABPM による 24 時間平均脈拍数（中央値）が、デュラグルチドの定常状態時にβ遮断薬を併用していない被験者で 1.7 bpm 増加するのに対して、β遮断薬を併用している被験者では 3.0 bpm 増加することが、モデルから推定された。デュラグルチド 1.5 mg 投与群では、β遮断薬を併用している被験者で 5.3 bpm、併用していない被験者で 2.9 bpm 増加すると推定された（表 2.7.2.2-45）。

表 2.7.2.2-44. ABPM による脈拍数のモデルのパラメータの推定値（GBDN 試験）

Parameter Description	Population Estimate (%SEE)	Intersubject Variability (%SEE)	Interoccasion Variability (%SEE)
Circadian rhythm BP model			
Baseline heart rate (bpm)	**78.5 (0.433)**	**10.9% (7.39)**	**5.51% (9.57)**
24-hour amplitude (fraction)	**0.0867**	**41.1% (10.1)**	**37.6% (17.2)**
24- and 12-hour amplitudes (correlation coefficient)	**---**	**0.460 (18.4)**	**---**
12-hour amplitude (fraction)	**0.0359**	**37.4% (13.7)**	**44.5% (27.0)**
24-hour phase shift (hour)	**15.4 (0.567)**	**12.7% (19.1)**	**12.7% (13.5)**
12-hour phase shift (hour)	**9.36 (0.685)**	**14.1% (20.9)**	**24.5% (23.4)**
Covariate effects			
Effect of age on baseline (bpm/year)[a]	**-0.00347**	**---**	**---**
Effect compartment rate (1/hour)	**0.0450**	**15.1% (FIXED)**	**---**
Concentration-response relationship			
Slope of concentration-response	**0.0662**	**40.5% (36.5)**	**---**
Scaling exponent for concentration	**0.879 (3.21)**	**15.1% (FIXED)**	**---**
Effect of beta-blocker usage on slope	**0.871 (23.2)**	**---**	**---**
Residual error - proportional			
Heart rate (%)		**9.25 (3.77)**	

Abbreviations: SEE=standard error of the estimation.

[a] (1 - 0.000347*(AGE-56)).

Source: CSR GBDN, Table GBDN.12.27.

表 2.7.2.2-45. デュラグルチド単独投与及びβ遮断薬を併用投与したときの脈拍数（推定値）（GBDN 試験）

	Maximum Effect (Day 3) Median (5^{th} – 95^{th} Percentile)	**Minimum Effect (Day 7)** Median (5^{th} – 95^{th} Percentile)
Placebo (bpm)	0.0 (-10.2 – 10.2)	
Dulaglutide Alone		
0.75 mg Dulaglutide (bpm)	2.3 (-8.2 – 13.2)	1.7 (-8.7 – 12.3)
1.5 mg Dulaglutide (bpm)	3.8 (-7.2 – 17.0)	2.9 (-7.7 – 14.8)
Dulaglutide with Beta Blocker		
0.75 mg Dulaglutide (bpm)	4.1 (-6.9 – 16.8)	3.0 (-7.6 – 14.9)
1.5 mg Dulaglutide (bpm)	6.9 (-5.2 – 25.7)	5.3 (-6.3 – 20.0)

Source: CSR GBDN, Table GBDN.12.28.

2.7.2.2.2.2.7.4 GBCF 試験（外国）

試験概要：

メトホルミンを使用している外国人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドを週 1 回皮下投与し、本試験及び外国の他の第 III 相試験で用いる用量の選択並びにデュラグルチドのプラセボ又はシタグリプチンに対する血糖コントロール効果を比較した。本試験

は、第 II/III 相、プラセボ対照、二重盲検試験である。本試験の用量選択期（Stage 1）の目的は clinical utility index に基づき、最適なベネフィット及びリスクプロファイルの Maximum Utility Dose を確認することであった。Clinical utility index は事前に特定した有効性（HbA1c 値及び体重）並びに安全性（拡張期血圧及び脈拍数）の結果から算出した。Maximum Utility Dose で予期しない安全性所見が認められた場合のリスクを軽減するため、デュラグルチドの曝露量に最小限の重なりがあるが、clinical utility index が許容される値であった低用量群も選択した。結果として、最適な用量としてデュラグルチド 1.5 mg を選択し、低用量としてデュラグルチド 0.75 mg を選択した。デュラグルチドの有効性及び安全性の評価を補足し、曝露量–反応関係の解析及び推奨用量を支持する目的で、一部の被験者でデュラグルチドの薬物動態を評価するための採血を行った。

結果及び結論：

母集団薬物動態／薬力学解析には、202 例から得られた定量可能な血漿中濃度、及び 345 例の薬力学データを用いた。薬物動態データは、1 次吸収を伴う 2 コンパートメントモデルで適切に表され、パラメータの推定値は、本試験以前に実施したデュラグルチドの母集団薬物動態解析の結果と一致していた。以前の試験と同様に、体重及び用量がデュラグルチドの薬物動態に有意な影響を及ぼした。

2.7.2.2.2.2.7.5 GBDA 試験（外国）

試験概要：

一定用量のメトホルミン及びピオグリタゾンを使用している外国人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドを週 1 回皮下投与し、デュラグルチドの有効性及び安全性をプラセボ（盲検）及びエキセナチド（非盲検）と比較した。本試験は、第 III 相、無作為化、並行群間、プラセボ対照、実薬対照試験である。被験者 978 例はプラセボ投与群、エキセナチド 1 日 2 回投与群、デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与群又はデュラグルチド 1.5 mg 週 1 回投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。デュラグルチドの有効性及び安全性の評価を補足する目的で、デュラグルチドの薬物動態を評価するための採血を行った。

結果及び結論：

母集団薬物動態解析には、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 326 例、デュラグルチド 1.5 mg 投与群の 328 例から得られた定量可能な血漿中濃度を用いた。血漿中デュラグルチド濃度は、本試験以前の薬物動態の結果から予測される範囲内であり、52 週間の投与期間を通して一定であった。

2.7.2.2.2.2.7.6 GBDC 試験（外国）

試験概要：

経口血糖降下薬による治療を受けていない又は 1 剤の経口血糖降下薬（チアゾリジン誘導薬を除く）を使用している外国人早期 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドを

週 1 回皮下投与し、ベースラインからの HbA1c 値変化量を指標として、血糖コントロールに対するメトホルミンとデュラグルチドの影響を比較した。本試験は、第 III 相、二重盲検、ダブルダミー、並行群間試験である。被験者 807 例はデュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg 週 1 回投与群もしくはメトホルミン（2000 mg/day、忍容性がない被験者は 1500 mg/day）投与群に無作為に割り付けられた。デュラグルチドの有効性及び安全性の評価を補足する目的で、一部の被験者でデュラグルチドの薬物動態を評価するための採血を行った。

薬力学的パラメータ（グルコース濃度、インスリン濃度、C-ペプチド濃度及びグルカゴン濃度）に対するメトホルミンの影響とデュラグルチドの影響を比較し、評価するため、一部の被験者で、ベースライン（投与開始前）、投与後 26 及び 52 週に食事負荷試験を実施した。被験者はベースライン、投与後 26 及び 52 週に朝食として標準食を摂取した。ベースラインでは治験薬投与前かつ血糖降下薬中止後 2 週間以上又は半減期の 5 倍以上の期間が経過した後に標準食を摂取した。投与後 26 及び 52 週では、治験薬投与のタイミングに関係なく標準食を摂取した。薬力学的パラメータの測定のため、食前 15 分及び直前、食後 15、30、60、90、120 及び 180 分に採血を行った。食事負荷試験の主要目的は、デュラグルチド投与群とメトホルミン投与群の食後グルコース AUC のベースラインからの変化量を比較することであった。

結果及び結論：

デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 154 例、デュラグルチド 1.5 mg 投与群の 153 例から得られた定量可能な血漿中濃度を薬物動態解析に用いた。血漿中デュラグルチド濃度は、52 週間の投与期間を通して一定であった。

食事負荷試験の結果、いずれのデュラグルチド投与群でも、ベースラインからのグルコース AUC の減少、インスリン AUC 及び C-ペプチド AUC の増加が認められた。また、いずれのデュラグルチド投与群でも、グルコース AUC に対するインスリン AUC の比は上昇し、グルカゴン AUC は減少した。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、デュラグルチドの薬物動態及び薬力学の全試験を通しての結果の比較と解析を行った。また、併合解析や母集団薬物動態解析及び薬物動態／薬力学解析を行い、次の項目を検討した。

- 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、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

本項に記載した併合解析及び母集団解析を以下に示す。

- 臨床薬理試験 8 試験［GBCL、GBCT、GBCN、GBCM、GBDR、GBDO、GBDW 及び GBDT 試験（第 2.7.1.2.3 項）］での、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 単回又は反復投与後の薬物動態の併合解析

- 国内第 I 相及び第 II 相試験（GBCB、GBCL 及び GBCZ 試験）、外国第 I 相及び第 II 相試験（GBCD、GBCJ、GBCK 及び GBDN 試験）並びに外国第 II/III 試験（GBCF 試験）の用量選択期（Stage 1）を併合した母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析
- 外国第 III 相試験（GBDA 及び GBDC 試験）及び第 II/III 試験（GBCF 試験）の母集団薬物動態解析

併合解析の詳細な結果は付録第 2.7.2.5.2 項に示す。国内臨床試験を含む母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析は第 2.7.2.3.1.4 項に、詳細なデータは第 5.3.3.5.1 項に示す。この薬物動態及び薬物動態／薬力学モデルは、外国第 II 相試験モデル（第 5.3.3.5.2 項）に基づき、構築された。外国第 III 相試験の母集団薬物動態／薬力学の報告書を第 5.3.3.5.3 項に示す。

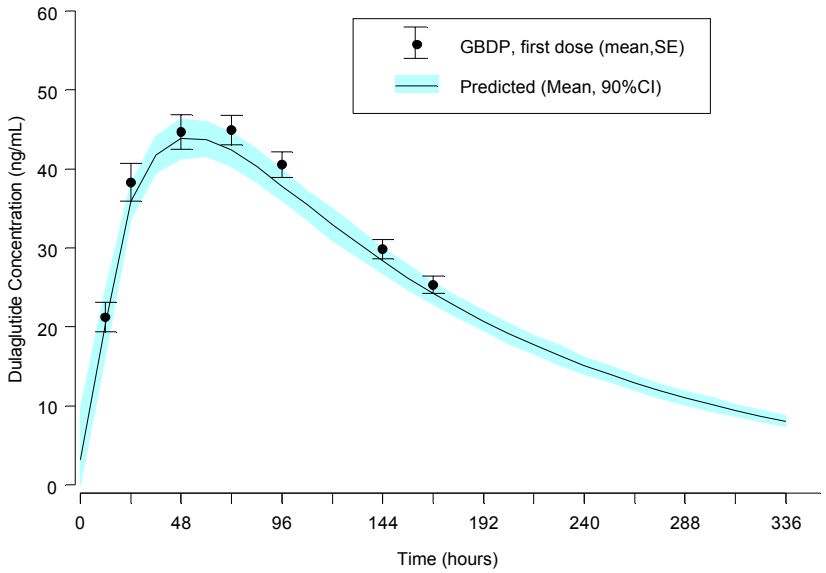
2.7.2.3.1 全般的な薬物動態

2.7.2.3.1.1 日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施した試験での薬物動態

国内第 III 相試験（GBDP 試験、第 2.7.2.2.2.1.2.2 項）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 回反復皮下投与後のデュラグルチドの薬物動態を初回投与及び 5 回目投与後に評価した。5 回目投与後の定常状態での t_{max}（中央値）は 48 時間、C_{max}（幾何平均値）は 67.7 ng/mL であった。全体での $t_{1/2}$（幾何平均値）は約 4.5 日であった。$AUC_{0\text{-}168}$ に基づく定常状態での累積係数（幾何平均値）は 1.45 であり、初回投与及び 5 回目投与後での $AUC_{0\text{-}168}$（幾何平均値）は、それぞれ 5860 及び 8570 ng•h/mL であった。投与量は異なるものの、薬物動態の特徴は国内第 I 相試験（GBCB 及び GBCL 試験）の結果と一致していた。また、図 2.7.2.3-1 に示すとおり、モデルから推定したデュラグルチド 0.75 mg 単回皮下投与時のデュラグルチド濃度と GBDP 試験の実測値は、一致していた（第 2.7.2.3.1.4.1 項）。

デュラグルチド 0.3～6.0 mg の範囲で、用量比例性の解析を行った。用量を 2 倍にしたとき、C_{max} は 1.68 倍（90%信頼区間：1.58、1.79）及び $AUC_{0-\infty}$は 1.59 倍（90%信頼区間：1.40、1.81）であり、用量の増加より小さかった（GBCB 試験、第 2.7.2.2.2.1.1.1 項）。

デュラグルチド週 1 回反復投与後のトラフ濃度の解析結果から、2 回目投与後に定常状態に到達することが示され（GBCL 試験、第 2.7.2.2.2.1.2.1 項）、$t_{1/2}$ から推定した定常状態到達時間（消失半減期の 3～5 倍）と一致していた。



Black line and blue shaded area represent model-estimated mean plasma dulaglutide concentrations and 90% CI of the mean of 200 replicates of 200 patients ; symbols are mean observed data from Study GBDP; whiskers represent ±standard error

図 2.7.2.3-1. デュラグルチド 0.75 mg を単回投与したときのモデルから推定した血漿中デュラグルチド濃度及び GBDP 試験の実測値（平均値 ± 標準誤差）の推移

2.7.2.3.1.2　臨床薬理試験の薬物動態データの併合解析

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験（GBCL 試験）を含む臨床薬理試験 8 試験（糖尿病を罹患していない被験者 189 例及び 2 型糖尿病患者 73 例）の併合解析を行い、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 単回及び反復投与後の薬物動態パラメータを要約し、その変動を評価した（付録第 2.7.2.5.2 項）。併合解析に含めた試験は、外国第 III 相試験で用いた用量の 0.75 及び 1.5 mg が含まれ、デュラグルチド単独投与のデータがあり、市販用溶液製剤を使用した試験とした。また、これらの条件を満たし、薬物動態に臨床的に問題となる違いがなかった特殊集団試験も含めた。デュラグルチド 0.75 mg 反復投与時の薬物動態データは GBCT 試験のみを用いた。

併合解析により得られた主要な薬物動態パラメータを表 2.7.2.3-1 に示す。

薬物動態の併合解析では、デュラグルチド 0.5～1.5 mg の範囲でのデュラグルチドの薬物動態の用量比例性を評価し、デュラグルチド単回投与後の糖尿病を罹患していない被験者と 2 型糖尿病患者の薬物動態パラメータも比較した。各試験結果と同様に、デュラグルチドの曝露量は、用量を 2 倍にしたとき、用量比例性を約 20%下回って増加したが（付録第 2.7.2.5.2.2.3 項）、デュラグルチドの薬物動態の変動の範囲内であり、臨床的に問題ないと考えられた。

デュラグルチド 1.5 mg 単回投与後の薬物動態は、t_{max} を除き糖尿病を罹患していない被験者と 2 型糖尿病患者で類似していた（表 2.7.2.3-2）。t_{max}（中央値）は 2 型糖尿病患者では約 72 時間（範囲：12～120 時間）、糖尿病を罹患していない被験者では約 48 時間（範囲：12～120 時間）であった（表 2.7.2.3-3、付録表 2.7.2.5-35）。

表 2.7.2.3-1. 臨床薬理試験の併合解析から算出したデュラグルチドの薬物動態パラメータ

	Mean (Inter-subject CV%)			
Parameter	**0.75 mg single dose**	**1.5 mg single dose**	**0.75 mg multiple dose***	**1.5 mg multiple dose**
Number of subjects	19	227	11	15
$AUC_{(0-168)}$	5240 ng.hr/mL (28.8%)	10500 ng.hr/mL (22.9%) [a]	6730 ng.hr/mL (32%)	14000 ng.hr/mL (30%)
C_{max}	43.9 ng/mL (27.5%)	76.9 ng/mL (24.7%)	51.6 ng/mL (30%)	114 ng/mL (35%)
t_{max} (hr) median (range)	71.9 hr (12 – 120) [b,c,d]		48 hr (24 – 72)[b,c,e]	
$t_{½}$ (hr)	107 hr (36.7%)[f]	103 hr (21.2%) [g]	131 hr (18%) [h]	113 hr (13.8%)

*The multiple dose data for 0.75 mg were only available from Study GBCT.

Abbreviations: $AUC_{[0-168]}$ = area under the plasma concentration versus time curve [AUC] from time zero to 168 hours; C_{max} = maximum observed drug concentration; t_{max} = time of maximum observed drug concentration.

[a] number of subjects = 225
[b] data from patients with T2DM only
[c] combined data from 0.75 mg and 1.5 mg
[d] number of observations = 57
[e] number of observations = 26
[f] number of subjects = 8
[g] number of subjects = 206
[h] number of subjects = 9

表 2.7.2.3-2. デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したときの
薬物動態パラメータに対する糖尿病の有無の影響

				T2DM vs. Nondiabetic		
PK Parameter	Diabetic Status	N	Least-Square Geometric Mean	Geometric Mean Ratio	95% CI	P-value
AUC(0-168) (ng.hr/mL)	T2DM	45	8910	0.896	(0.722, 1.11)	0.314
	Nondiabetic	308	9950			
AUC(0- ∞) (ng.hr/mL)	T2DM	30	12700	0.923	(0.723, 1.18)	0.514
	Nondiabetic	302	13700			
C_{max} (ng/mL)	T2DM	46	66.9	0.857	(0.713, 1.03)	0.101
	Nondiabetic	309	78.0			

Abbreviations: AUC(0-168) = area under the plasma concentration versus time curve [AUC] from time zero to 168 hours; AUC(0-∞) = AUC from time zero to infinity; CI = confidence interval; C_{max} = maximum observed drug concentration;N = number of subjects; T2DM = CI = confidence interval.
PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE
Program: Home / lillyce / prd / ly2189265 / integrations / pk_meta / programs_stat / meta_analysis.sas
Output: Home / lillyce / prd / ly2189265 / integrations / pk_meta / programs_stat / tfl_output / pklsm_s.rtf
Date/Time Report Produced: 19OCT12 16:40

表 2.7.2.3-3. デュラグルチド単回皮下投与したときの t_{max} に対する
糖尿病の有無の影響

				T2DM vs. Non-Diabetic		
Dulaglutide Dose	Diabetic Status	N	Median (hours)	Median Difference (hours)	95% CI	P-value
0.75 mg	Non-Diabetic	8	48.0			
	T2DM	11	71.7	24.0	(0.000,36.0)	0.0371
1.5 mg	Non-Diabetic	181	48.0			
	T2DM	46	71.9	5.99	(0.000,16.0)	0.00691
Both	Non-Diabetic	189	48.0			
	T2DM	57	71.9	11.6	(0.0667,22.3)	0.00137

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; T2DM = type 2 diabetes mellitus; t_{max} = time to maximum observed drug concentration.
PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE
Program: Home / lillyce / prd / ly2189265 / integrations / pk_meta / programs_stat / tmaxwilcox.sas
Output: Home / lillyce / prd / ly2189265 / integrations / pk_meta / programs_stat / tfl_output / tmaxwilcox_sd.rtf
Date/Time Report Produced: 19OCT2012 15:20

2.7.2.3.1.3 吸収、分布、代謝及び排泄

2.7.2.3.1.3.1 吸収

外国人健康被験者にデュラグルチド 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、表 2.7.1.2-2）。

2.7.2.3.1.3.2 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 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 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。

2.7.2.3.1.3.3 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）。

2.7.2.3.1.3.4 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 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）。

2.7.2.3.1.4 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.1.4.1 国内臨床試験を含む母集団薬物動態解析

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 相試験（GBCF 試験）の用量選択期（Stage 1）の利用可能なすべてのデータを用いて母集団薬物動態モデルを構築した。データセットには、1065 例の 4388 個のデータが含まれた。そのうち、152 例の 797 個のデータが GBCB、GBCL 及び GBCZ 試験から得られた日本人のデータであった。

デュラグルチドの薬物動態は、1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルによって十分に表すことができ、バイオアベイラビリティ（F1）、吸収速度定数（Ka）、クリアランス（CL）、中央及び末梢コンパートメントの分布容積（V2 及び V3）、コンパートメント間のクリアランス（Q）をモデルパラメータとして用いた。年齢、体重、BMI、性別、民族（日本人／外国人）、血清クレアチニン、用量、喫煙及び腎機能を薬物動態に影響を及ぼす可能性のある要因として検討した。その結果、最終モデルで、F1 に対しベースラインの体重、CL に対し喫煙、Ka に対し日本人が統計学的に有意に影響を及ぼす要因として特定された。F1 に対し BMI も統計学的に有意に影響を及ぼしたが、BMI は体重と強い相関があり、目的関数を指標としたとき、BMI に比べて体重でより大きな影響が認められたことから、最終モデルでは体重を共変量として残した。

母集団薬物動態解析のベースモデル及び最終モデルでのパラメータの推定値を表 2.7.2.3-4 に示す。モデルから推定した血漿中デュラグルチド濃度推移は、実測値とよく一致しており、モデルによる薬物動態パラメータの推定値は、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るものと考えられた（図 2.7.2.3-2）。詳細は第 5.3.3.5.1 項に示す。

表 2.7.2.3-4. デュラグルチドの母集団薬物動態パラメータの推定値

Parameter Description	Base Model		Final Model	
	Population Estimate (%SEE)[a]	Inter-Patient Variability (%SEE) [a]	Population - Estimate (%SEE)[a]	Inter-Patient Variability (%SEE) [a]
Relative Bioavailability				
F0 (fraction)	1.00 (Fixed)		1.00 (Fixed)	
Absorption Rate Constant				
Ka (hour^{-1})	0.0213 (12.3)	40.2 (26.3)	0.0186 (13.3)	36.2 (19.1)
Clearance				
CL (L/hour)	0.0598 (1.59)	47.6 (7.11)	0.0600 (1.48)	42.1 (8.34)
Central Volume				
V2 (L)	5.60 (9.29)	46.4 (12.9)	5.15 (10.8)	34.4 (16.9)
Intercompartment Clearance				
Q (L/hour)	0.0349 (31.5)	--	0.0426 (19.5)	--
Peripheral Volume				
V3 (L)	1.40 (16.4)	--	2.06 (12.4)	--
Covariance Between CL and V2				
Covariance	0.190 (9.21)	--	0.126 (12.0)	--
Covariates				
Dose effect on F1[b]				
Median dose to FMAX (FD_{50})	0.223 (8.80)		0.208 (8.34)	
WT effect on F1[c]			-0.942 (5.73)	
Japanese on Ka [d]			0.176 (35.3)	
Smoking effect on CL[e]			0.132 (23.9)	
Residual Error				
Proportional (%)	25.4 (5.37)		25.4 (5.15)	

Abbreviations: CL = clearance; F0=bioavailability without dose effect; F1 = bioavailability; FD50=dose which produced a decrease in bioavailability 50% of FMAX; Ka = absorption rate constant; Q = intercompartment clearance; SEE = standard error of the estimate; V2= central volume of the central compartment; V3 = volume of the peripheral compartment; WT = baseline weight (kg).

a %SEE: standard error of the estimate as % of the parameter estimate.

b Dose effect was described as F1 = F0 – ((0.530/1.5)*(FD50+1.5)) *Dose/(FD50+Dose).

c WT effect was described as = F1 * ((WT/89) ^ $EFFECT_{WT}$).

d Japanese effect was described as = Ka * (1 + Japanese * $EFFECT_{JAPANESE}$), where Japanese=1 for Japanese and 0 for non-Japanese.

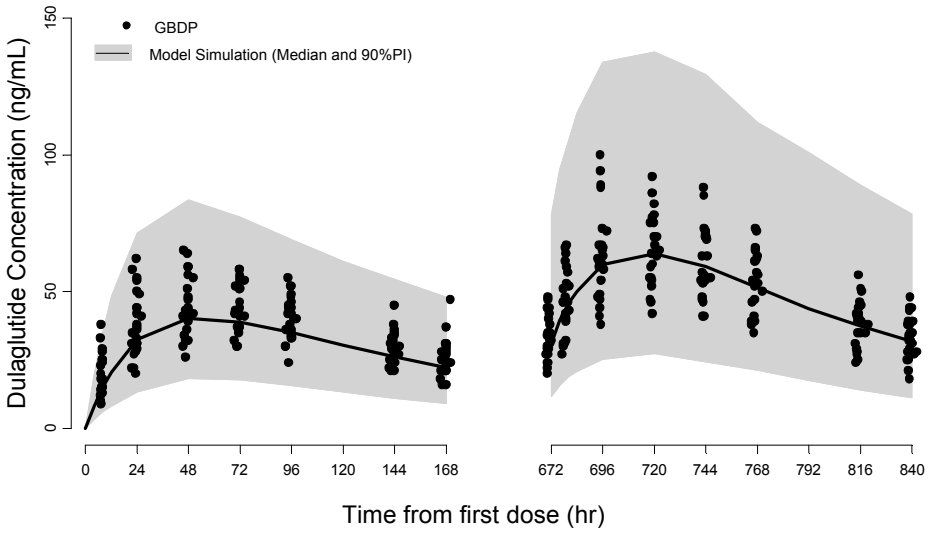
e Smoking effect was described as = CL * (1 + SMK * $EFFECT_{SMOKING}$), where SMK=1 for smoker and 0 for non-smoker.

Source: Japan combined popPK/PD analysis

母集団薬物動態解析から、体重と F1 の間には強い相関があることが示された。CL/F 及び V2/F も F1 との相関があるため、体重の影響を受ける。一方、最終モデルで CL に対し喫煙は影響を及ぼす要因であったが、その影響は体重の影響に比べて小さく（CL が 13.2%上昇）、臨床的に問題となる変化ではないと考えられた。また、民族（日本人）の影響は Ka に対してのみ認められた。外国人及び日本人の Ka はそれぞれ 0.0186 h^{-1} 及び 0.0219 h^{-1} と推定され、日本人でわずかに高値を示した（Ka が 17.6%上昇）が、その影響は小さかった。

2.7.2.3.1.4.2 日本人 2 型糖尿病患者の薬物動態

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした GBDP 試験の血漿中デュラグルチド濃度（実測値）は、母集団薬物動態モデルに基づいてシミュレーションした日本人 2 型糖尿病患者（体重 70 kg：日本人集団の中央値）の血漿中デュラグルチド濃度の 90%予測区間の範囲内に含まれていた（図 2.7.2.3-2）。この結果から、母集団薬物動態モデルを用いて、日本人におけるデュラグルチドの薬物動態を十分に予測できることが示された。



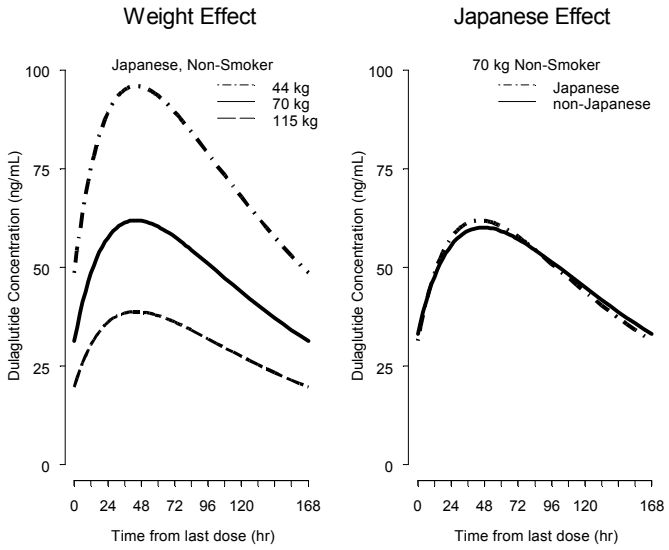
The solid lines represents median model-estimated dulaglutide concentrations; shaded regions represents the model-estimated 5th to 95th prediction intervals; the symbols represent individual (n=25) observed dulaglutide concentrations from Study GBDP.
Source: Japan combined popPK/PD analysis

図 2.7.2.3-2. 日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与したときの血漿中デュラグルチド濃度の実測値（GBDP 試験）と母集団薬物動態モデルによるシミュレーション（中央値及び 90%予測区間）

体重 70 kg の日本人患者に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回投与したときの CL/F 及び V2/F は、それぞれ 0.091 L/h 及び 7.8 L と推定された。これらの結果は、日本人及び外国人患者を対象とした第 I 相試験で得られた推定値と同程度であった。

GBCB、GBCL、GBCZ 及び GBDP 試験を併合したデータセットから得られた日本人集団の体重を用いて、母集団薬物動態モデルから予測したデュラグルチド 0.75 mg 投与時の定常状態での血漿中デュラグルチド濃度を推定した。異なる体重及び民族（日本人／外国人）でシミュレーションした血漿中デュラグルチド濃度推移を図 2.7.2.3-3 に示す。日本人患者にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回投与したとき、体重の増加に伴い、定常状態の CL/F は増加した。CL/F（中央値）は、体重が 70 kg（中央値）の患者と比べ、併合データセットで体重が最も軽い患者（44 kg）で約 35%低下、体重が最も重い患者（115 kg）では約 60%上昇すると推定された。モデルから、体重が 1 kg 増加すると AUC

が約 1%低下すると予測された。F1 の共変量として体重を加えたとき、CL の個体間変動は 47.6%から 42.1%に低下した。これらの結果は、他の臨床試験で得られた薬物動態の結論と同様であった。また、体重を同じと仮定したとき、日本人と外国人の薬物動態に違いはないと推定された（図 2.7.2.3-3）。



Source: Japan combined popPK/PD analysis

図 2.7.2.3-3. 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を投与したときの定常状態でのデュラグルチドの薬物動態に対する体重（左図）又は民族（右図）の影響

2.7.2.3.1.4.3 外国人 2 型糖尿病患者（外国第 III 相試験の併合）の母集団薬物動態

外国第 III 相試験（GBDA 及び GBDC 試験）と第 II/III 相試験（GBCF 試験）のデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群のデータを併合して母集団薬物動態モデルを構築した。データセットには 1067 例の 3317 個のデータが含まれた。母集団薬物動態モデルで、年齢、体重、BMI、性別、民族、血清クレアチニン、用量、喫煙、DPP-4 阻害薬の併用、腎機能及び顕性アルブミン尿を薬物動態に影響を及ぼす可能性のある要因として検討した。この母集団薬物動態解析の最終モデルでは、体重がバイオアベイラビリティに対する統計学的に有意な共変量であった。詳細は、第 5.3.3.5.3 項に示す。

2.7.2.3.1.5 日本人と外国人の薬物動態の比較

国内臨床試験を含む母集団薬物動態解析の結果、体重を同じと仮定したとき、日本人と外国人の薬物動態に違いは認められなかった（第 2.7.2.3.1.4.2 項）。この母集団薬物動態解析では、体重が薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼす要因として特定され、体重の軽い患者でデュラグルチドの曝露量が高くなることが示された。さらに、外国で実施した GBCN 試験では、体重又は BMI が高値の被験者と比べて低値の被験者で、デュラグルチドの曝露量が高いことが示された（第 2.7.2.2.2.3.4 項）。これら結果から、体

重の重い外国人 2 型糖尿病患者と比べて、体重の軽い日本人 2 型糖尿病患者ではデュラグルチドの曝露量が高くなる傾向があることが示された。

2.7.2.3.2 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一リン酸（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。

以降に、デュラグルチドの薬力学及び作用機序を示す。

2.7.2.3.2.1 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。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。また、グルコース低下作用は、投与間隔の 1 週間を通して持続した。

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 2.7.2.2.2.1.1.1 項）。

日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施した GBCL 試験でも、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、空腹時及び食後血漿中グルコース濃度の低下が認められた。血漿中グルコース濃度の低下は、Day 3（初回投与後約 48 時間）で認められ、最終投与後約 48 時間である Day 31 及び最終投与後約 168 時間である Day 36 では、効果の持続又は更なる血漿中グルコース濃度の低下が認められた。5 週間投与後、デュラグルチド投与群では、プラセボ投与群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血漿中グルコース濃度［Day 31 での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）：−41～−25 mg/dL］、食後血漿中グルコース濃度（−91～−73 mg/dL）及びグルコース AUC（−292～−199 mg•h/dL）の低下が認められた（第 2.7.2.2.2.1.2.1 項）。

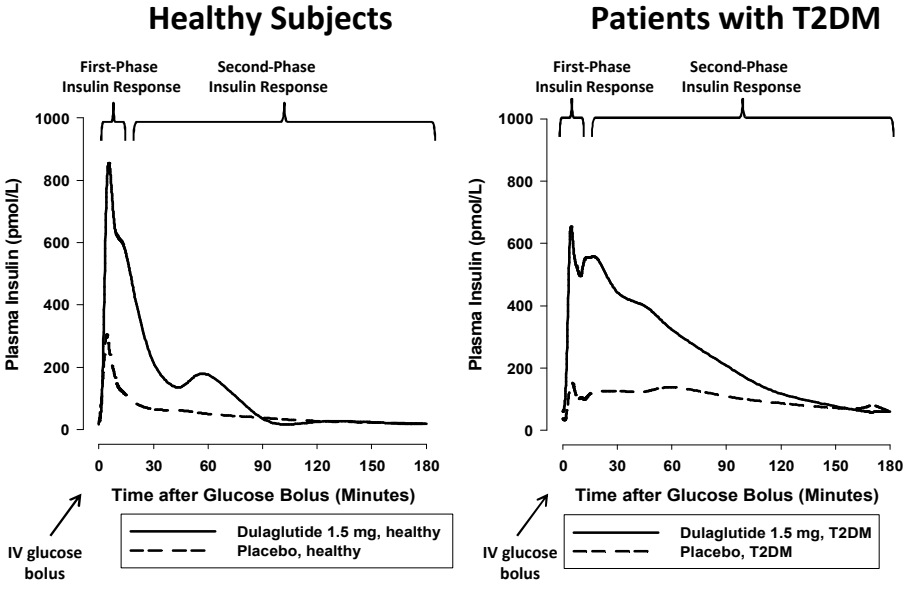
外国人 2 型糖尿病患者を対象に実施した GBCT 試験では、デュラグルチド 0.75 mg を初回投与したときの空腹時血清中グルコース濃度、食後 2 時間血清中グルコース濃度及び食後血清グルコース AUC は、デュラグルチド投与群でプラセボ投与群と比べて統計

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 2.7.2.2.2.2.3.1 項）。

以上より、2 型糖尿病患者では、プラセボ投与後と比べてデュラグルチド投与後に統計学的に有意な、かつ臨床的に意義のある空腹時グルコース濃度及び食後グルコース濃度の低下が認められた。

2.7.2.3.2.2 第 1 相及び第 2 相インスリン分泌

外国人健康被験者及び 2 型糖尿病患者を対象に実施した 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 2.7.2.2.2.2.5.1 項）。2 型糖尿病患者にデュラグルチド 1.5 mg を投与にしたときの第 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 2.7.2.3-4）。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応答した第 2 相インスリン分泌は増加した。



Patients received an IV infusion of insulin for 6 h, (discontinued 30 min before the glucose bolus), to normalize plasma glucose levels prior to an IV glucose bolus (0.3 g/Kg/2 min) at t=0 min.

図 2.7.2.3-4. 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、デュラグルチド投与時でプラセボ投与時と

比べて、グルカゴン急速投与後に $INSAUC_{585–607}$ が 75%、$CpepAUC_{585–607}$ が 48%増加し、いずれも統計学的に有意であった（いずれも $p<0.001$）（表 2.7.2.2-38、表 2.7.2.2-39）。2 型糖尿病患者では、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。

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。

2.7.2.3.2.3 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、標準食摂取後に薬力学を評価した（第 2.7.2.2.2.2.3.1 項）。Day 38（6 回目投与後 t_{max} 付近）で、ベースラインからの変化量のデュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の差は、空腹時インスリン濃度及び C-ペプチド濃度［最小二乗平均値の差（90%信頼区間）］でそれぞれ 33.7 pmol/L（6.88 pmol/L、60.6 pmol/L）及び 229 pmol/L（91.2 pmol/L、366 pmol/L）であり、食後 2 時間インスリン濃度及び C-ペプチド濃度で、それぞれ 186 pmol/L（55.0 pmol/L、317 pmol/L）及び 764 pmol/L（224 pmol/L、1303 pmol/L）であった（付録表 2.7.2.5-24、付録表 2.7.2.5-25、付録表 2.7.2.5-27 及び付録表 2.7.2.5-28）。また、Day 38 の空腹時及び食後 2 時間のグルコース濃度［最小二乗平均値（90%信頼区間）］は、それぞれ 114 mg/dL（107 mg/dL、122 mg/dL）及び 176 mg/dL（159 mg/dL、194 mg/dL）であった。

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 投与群とプラセボ投与群）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。

2.7.2.3.2.4 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（付録表 2.7.2.5-18）。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（付録表 2.7.2.5-19）。

2.7.2.3.2.5 胃内容排出

GLP-1 受容体作動薬の投与により胃内容排出が遅延することが一般的に知られている。この作用は、GLP-1 受容体作動薬の作用機序の一つとして、全般的な血糖降下作用に寄与していると考えられている。さらに、体重減少の要因の一つとしての可能性も示唆されている。したがって、デュラグルチドの胃内容排出への影響を検討した。

GBCH 試験では、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するため、外国人健康被験者を対象にアセトアミノフェンを経口投与した。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（第 2.7.2.2.2.2.5.2 項）。

さらに GBDM 試験では、外国人 2 型糖尿病患者を対象にシンチグラフィーを用いて、胃内容排出に対するデュラグルチドの影響を評価した。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。胃内容排出に対する影響は、デュラグルチド初回投与後が最も大きく、主要評価項目である t_{50}（最小二乗幾何平均値）は、1.72 時間（Day 3：デュラグルチド投与前）から 3.77 時間（Day 10：デュラグルチド初回投与 2 日後）となり、AUC（残留放射能）は 2.4 倍増加した。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（第 2.7.2.2.2.2.5.3 項）。

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。

なお、デュラグルチドは胃内容排出を遅延させることから、併用する経口剤の吸収を遅らせる可能性がある。デュラグルチドとの薬物相互作用を検討した結果は第 2.7.2.3.5 項に示す。

2.7.2.3.3 曝露量−反応関係

空腹時血漿中グルコース濃度−HbA1c 値及び心拍数に関して、外国第 III 相試験の併合解析及び外国第 II 相試験の併合解析に用いたモデルを基に、曝露量−反応関係を表す母集団薬物動態／薬力学モデルを構築した。母集団薬物動態／薬力学解析は、母集団薬物動態パラメータの最終モデルの推定値を用いた逐次解析手法で行った。これらの解析の詳細は、それぞれの母集団薬物動態／薬力学報告書に示す（第 5.3.3.5 項）。

さらに、総アミラーゼ値及びリパーゼ値についても、図を用いて曝露量−反応関係を評価した。

2.7.2.3.3.1 曝露量と有効性の関係

2.7.2.3.3.1.1 国内臨床試験を含む空腹時血漿中グルコース濃度−HbA1c モデル

空腹時血漿中グルコース濃度−HbA1c 値と関連付けた血漿中デュラグルチド濃度−反応モデル（以下、空腹時血漿中グルコース濃度−HbA1c モデル）には、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。このデータセットには、1537 例の 7949 個の空腹時血漿中グルコース濃度及び 5278 個の HbA1c 値のデータが含まれた。そのうち、203 例の 1114 個の空

腹時血漿中グルコース濃度及び 640 個の HbA1c 値のデータが、GBCB、GBCL 及び GBCZ 試験から得られた日本人のデータであった。また、このモデルには最長 1 年までのデータが含まれた。

経時的な血漿中グルコース濃度変化が、長期間の HbA1c 値に反映されるように、空腹時血漿中グルコース濃度及び HbA1c 値のデータを同時にフィッティングできるモデルを構築した。年齢、体重、性別、BMI、民族（日本人／外国人）、併用薬、過去の治療、ベースラインの空腹時血漿中グルコース濃度及びベースラインの HbA1c 値の薬力学パラメータに対する影響を、空腹時血漿中グルコース濃度−HbA1c モデルで評価した。その結果、薬剤の効果に影響を及ぼす要因は特定されなかった。ベースモデル及び最終モデルの空腹時血漿中グルコース濃度−HbA1c モデルでの母集団パラメータの推定値を表 2.7.2.3-5 に示す。

表 2.7.2.3-5. デュラグルチドの空腹時血漿中グルコース濃度−HbA1c モデルの母集団パラメータの推定値

Parameter Description	Base Model		Final Model	
	Population Estimate (%SEE)	Inter-Patient Variability (%SEE)	Population Estimate (%SEE)	Inter-Patient Variability (%SEE)
Response Rate				
Koff (hour $^{-1}$)	0.0153 (9.07)	600% (20.6)	0.0146 (4.42)	558% (9.54)
Interaction Koff and Kout	0.266 (21.8)		0.252 (28.1)	
Kout (hour $^{-1}$)	0.00105 (0.825)	25.6% (25.4)	0.00104 (1.34)	25.0% (24.7)
Kdis (hour $^{-1}$)	0.000123 (1.72)	15.1% Fixed	0.000125 (2.05)	15.1% Fixed
Baselines				
Baseline FPG (mM)	8.80 (0.615)	19.9% (4.55)	8.80 (0.607)	19.7% (4.72)
Weight effect on Baseline FPG [b]			0.00115 (17.7)	
Interaction FPG and HbA1c	0.0153 (4.92)		0.0149 (5.01)	
Baseline HbA1c (%)	7.94 (0.275)	10.1% (4.44)	7.83 (0.415)	9.96% (4.42)
Age effect on Baseline HbA1c [c]			-0.000737 (26.6)	
MET effect on Baseline HbA1c [d]			0.0184 (23.7)	
Placebo	0.0433 (25.9)	0.0203 [a] (11.5)	0.0432 (21.5)	0.0200 [a] (9.90)
Dose Response				
Limit for HbA1c-Emax (%)	5.61 (1.42)	15.1% Fixed	5.60 (1.39)	15.1% Fixed
Baseline FPG on disease progression rate	0.663 (2.62)	15.1% Fixed	0.666 (3.21)	15.1% Fixed
Potency				
EC50 (ng/mL)	25.0 (4.88)	58.7% (21.0)	25.3 (5.79)	56.8% (20.6)
Hill	0.656 (11.6)	15.1% Fixed	0.654 (3.96)	15.1% Fixed
Residual Error				
Proportional FPG	15.0 (4.24)		15.1% (4.35)	
Proportional HbA1c	4.01 (6.18)		4.04% (6.87)	

Abbreviations: EC50 = dulaglutide concentration which produces an increase of 50% of the possible maximum effect; Emax = maximum increase from the effect of dulaglutide; FPG = fasting plasma glucose; HbA1c = hemoglobin A1c; Kdis = disease progression rate; Koff = offset rate; Kout = turnover rate for HbA1c.

[a] Additive effect.

[b] Weight effect was described as: FPG(Baseline) * (1+(WT-89)*$EFFECT_{WT}$).

[c] Age effect was described as: HbA1c(Baseline) * (1+(AGE-57)*$EFFECT_{AGE}$).

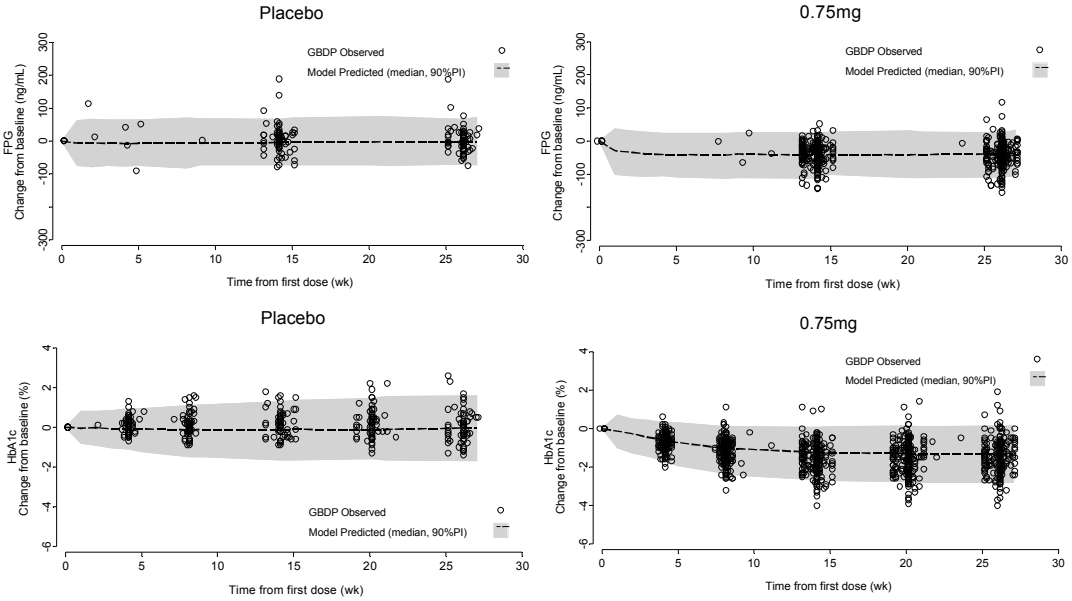
[d] MET effect was described as: HbA1c(Baseline) * (1+MET*$EFFECT_{METFORMIN}$), where MET=0 for non-user and 1 for metformin user.

Source: Japan combined popPK/PD analysis

2.7.2.3.3.1.1.1 日本人 2 型糖尿病患者の空腹時血漿中グルコース濃度−HbA1c

GBDP 試験で日本人 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、空腹時血漿中グルコース濃度及び HbA1c 値の 90%を超える実測値がモデル推定値（90%予測区間）と重なっていた（図 2.7.2.3-5）。したがって、日本人 2 型糖尿病患者での空腹時血漿中グルコース濃度及び HbA1c 値は、上述したモデルで十分に推定できると考えられる。GBDP 試験の日本人集団（体重 70 kg：日本人集団の中央値）にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回投与したとき、モデルから、投与 26 週時でのベースラインからの空腹

時血漿中グルコース濃度及び HbA1c 値の変化量（中央値）は、それぞれ−38 mg/dL 及び−1.3%と推定された。



The dashed line represents the median model-estimated change from baseline; the shaded region represents the model-estimated 5th to 95th prediction interval; the symbols represent the individual observed change from baseline in FPG or HbA1c from Study GBDP.
Source: Japan combined popPK/PD analysis

図 2.7.2.3-5. 日本人 2 型糖尿病患者にプラセボ（左図）及びデュラグルチド 0.75 mg（右図）を週 1 回 26 週間投与したときの、ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血漿中グルコース濃度（上図）及び HbA1c 値（下図）の変化量の実測値とモデルによるシミュレーション

2.7.2.3.3.2 曝露量と安全性の関係

心拍数に関する曝露量−反応関係は、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）のデータを併合した母集団薬物動態／薬力学解析で評価した。総アミラーゼ値及びリパーゼ値は国内臨床試験（GBCL、GBCZ 及び GBDP 試験）で薬物動態を評価した集団のデータを併合して評価した。

2.7.2.3.3.2.1 心拍数

初期の臨床試験で健康被験者及び 2 型糖尿病患者にデュラグルチドを投与したとき、用量及び濃度依存的な脈拍数／心拍数の増加が認められた。そこで本項では、血漿中デュラグルチド濃度と心拍数の関係を更に検討した結果を示す。

国内臨床試験を含む解析（付録第 2.7.2.5.3.2 項）には、GBDN 試験で構築したモデルを用いた。GBDN 試験では、ABPM による脈拍数を用いて構築したモデルを基に解析した。GBDN 試験で構築したモデルは、日内変動を 24 時間及び 12 時間の 2 つの余弦関数

を組み合わせて表した。さらに、デュラグルチドの C_{max} と脈拍数の最大反応の間に遅れが認められたため、デュラグルチド投与に対する薬効コンパートメントをモデルに組み込んだ。

GBDN 試験のモデル構築には脈拍数を用いたが、国内臨床試験を含む母集団薬物動態／薬力学解析には、測定時刻が記録されること、また機器による測定のため正確であることから、脈拍数ではなく、心電図で測定した心拍数を用いた。心拍数のベースモデル及び最終モデルで推定された母集団パラメータを表 2.7.2.3-6 に示す。

最終モデルでは、デュラグルチドを投与したとき、心拍数に影響を与える要因として、年齢、体重、BMI、性別、ベースラインの心拍数、併用薬（ACE 阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、β遮断薬、カルシウム拮抗薬又は利尿薬）の使用、民族（日本人／外国人）、飲酒及び喫煙を評価したが、心拍数に影響を及ぼす要因はなかった。なお、併用薬は中断することなく、試験期間の 75%以上使用していた場合、解析に含めた。

年齢がベースラインの心拍数にわずかに影響を及ぼすと予測されたが、その程度は小さく、臨床的に問題ないと考えられた。

表 2.7.2.3-6. デュラグルチドの心拍数モデルの母集団パラメータの推定値

	Base Model		Final Model	
Parameter Description	**Population Estimate (%SEE)**	**Inter-Patient Variability (%SEE)**	**Population Estimate (%SEE)**	**Inter-Patient Variability (%SEE)**
Effect Compartment Rate				
KE_0 (hr^{-1})	0.0596 (2.81)	15.1% Fixed	0.0602 (5.52)	15.1% Fixed
Baseline Heart Rate				
E_0 (bpm)	67.7 (0.600)	12.5% (4.51)	68.2 (0.408)	12.2% (4.44)
AGE effect on E_0 [b]			-0.124 (14.3)	
Circadian Rhythm				
Amplitude-24(bpm)	0.0867 Fixed	41.1% Fixed	0.0867 Fixed	41.1% Fixed
Covariance between Amplitudes	0.0658 Fixed		0.0658 Fixed	
Amplitude-12(bpm)	0.0359 Fixed	37.4% Fixed	0.0359 Fixed	37.4% Fixed
Phase-24 (hr)	15.4 Fixed	12.7% Fixed	15.4 Fixed	12.7% Fixed
Phase-12 (hr)	9.36 Fixed	14.1% Fixed	9.36 Fixed	14.1% Fixed
Placebo Response				
Placebo (bpm)	0.974 (32.1)	0.584 (45.9) [a]	0.118 (204)	0.0123 (152) [a]
Concentration Response				
Slope (ng/mL)	0.224 (19.4)	50.7% (56.3)	0.235 (43.0)	48.8% (30.6)
Sigmoidicity (γ)	0.678 (4.87)	15.1% Fixed	0.670 (14.9)	15.1% Fixed
Residual Error				
Proportional (%)	6.99 (3.87)		6.99 (3.80)	

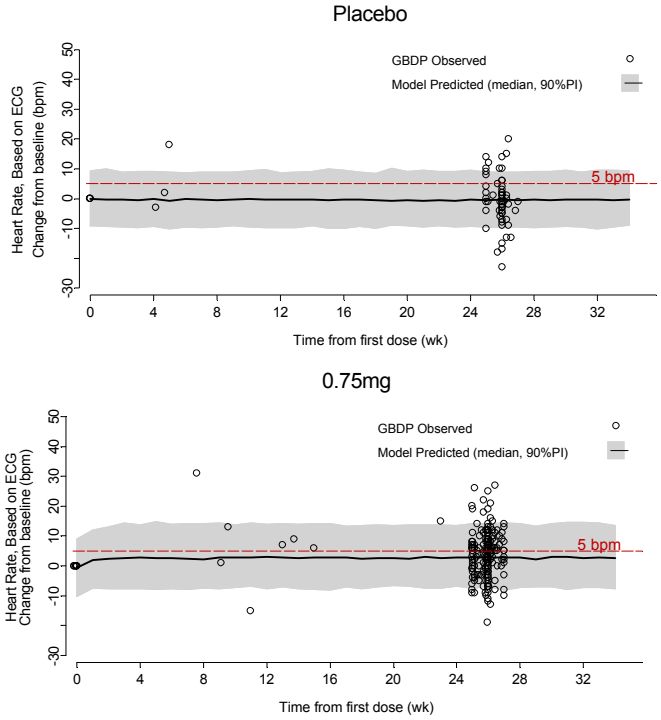
Abbreviations: E_0 = the baseline heart rate (based on ECG); ECG = electrocardiogram; hr = hour; K_{E0} = rate constant for the effect compartment; SEE = standard error of the estimate.

a Inter-patient variability described by an additive effect.

b AGE effect was described as: E0 * ((AGE/57)^$EFFECT_{AGE}$).

Source: Japan combined popPK/PD analysis

日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回投与したときの心拍数のベースラインからの変化量の経時変化［GBDP 試験の実測値及びモデル推定値（中央値及び 90%予測区間）］を図 2.7.2.3-6 に示す。GBDP 試験の日本人 2 型糖尿病患者での心拍数の実測値を、このモデルで表すことができた。モデルからデュラグルチド 0.75 mg を投与したときの投与 26 週時のベースライン（68 bpm）からの変化量は 2.8 bpm と推定された。



Solid circles are observed data from Study GBDP. Solid black line and shaded band are model-estimated median and 90% prediction interval. Red line represents a 5 bpm increase in heart rate.
Source: Japan combined poPK/PD analysis

図 2.7.2.3-6. プラセボ（上図）及びデュラグルチド 0.75 mg（下図）を週 1 回投与したときの心拍数のベースラインからの変化量の推移

2.7.2.3.3.2.2　アミラーゼ及びリパーゼ

2 型糖尿病患者での膵酵素の生理学的変動の理解及び膵外分泌腺に対するデュラグルチドの影響を評価するため、総アミラーゼ値及びリパーゼ値を測定した。

日本人患者（GBCL、GBCZ 及び GBDP 試験）での総アミラーゼ値及びリパーゼ値の実測値と血漿中デュラグルチド濃度の関係を図示し、日本人患者にデュラグルチド 0.75 mg 投与したときの血漿中デュラグルチド濃度の中央値を合わせて示した（図 2.7.2.3-7）。なお、GBDP 試験では、薬物動態を評価した一部の被験者のデータを解析に用いた。

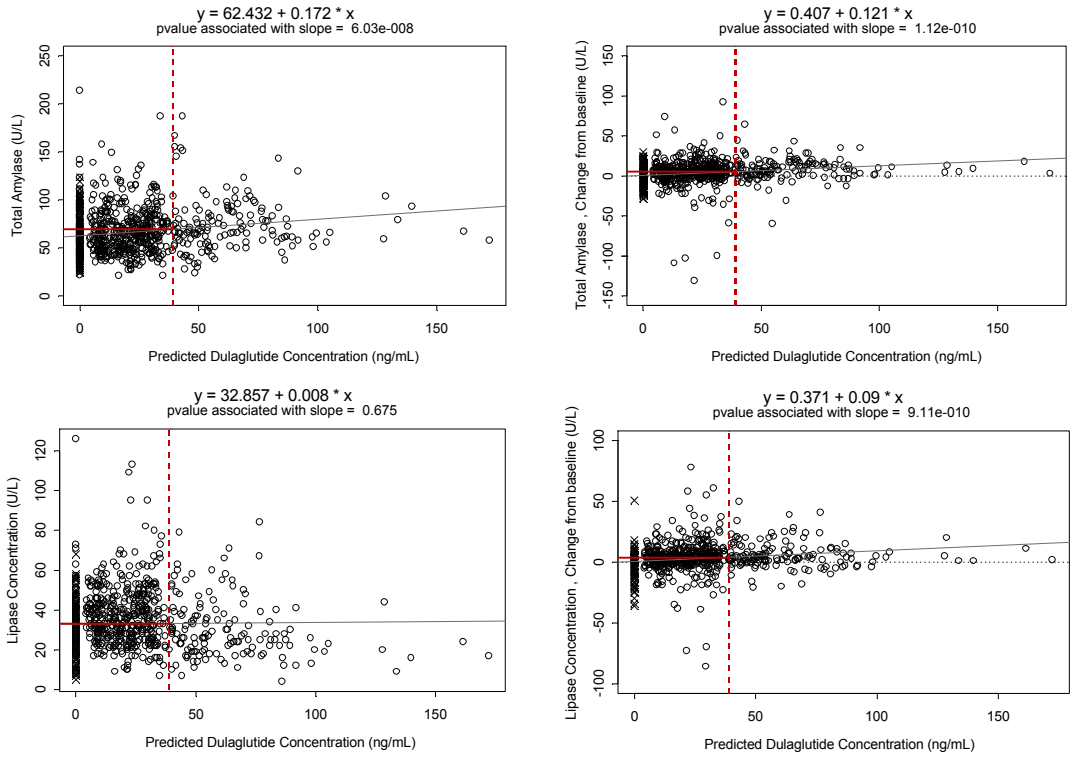
検討された血漿中デュラグルチド濃度の範囲で、総アミラーゼ値の絶対値及びベースラインからの変化量のいずれも正の相関を示した。しかし、その傾きは小さく、デュラ

グルチド 0.75 mg 投与時の血漿中デュラグルチド濃度の中央値で、総アミラーゼ値は約 70 U/L と基準値範囲内（20～112 U/L）であった（図 2.7.2.3-7）。

リパーゼの絶対値に関してデュラグルチド濃度との間に相関は認められなかったが、ベースラインからの変化量に関しては、わずかな正の傾きが認められた。デュラグルチド 0.75 mg 投与時の血漿中デュラグルチド濃度の中央値で、リパーゼ値は約 33 U/L と基準値範囲内（0～60 U/L）であった（図 2.7.2.3-7）。

デュラグルチド 0.75 mg 投与により、総アミラーゼ値及びリパーゼ値にわずかな変化が認められたが、その値の多くは基準値範囲内であった。しかし、総アミラーゼ値及びリパーゼ値が顕著に高い値を示した場合でも、デュラグルチド濃度は高値ではなく、明らかな関連性は認められなかった。

総アミラーゼ値及びリパーゼ値の評価は、第 2.7.4.2.1.2.2.2 項及び第 2.7.4.5.9.4.5.3.2 項に示す。



Open circles are individual data points from Studies GBCL, GBCZ and patients with PK data from Study GBDP; X's represent data from placebo patients. Red lines represent the observed median concentration from the PK data of Studies GBCL, GBCZ and GBDP and magnitude of the effect for the combined Japan population for the 0.75 mg dose. The grey line represents the slope of the exposure-response relationship. The black dotted line represents no change from baseline.

図 2.7.2.3-7. 日本人 2 型糖尿病患者での総アミラーゼ値（上図）及びリパーゼ値（下図）の絶対値（左図）及びベースラインからの変化量（右図）と血漿中デュラグルチド濃度の関係

2.7.2.3.4 内因性要因の影響

デュラグルチドの薬物動態に対する内因性要因の影響及び特殊集団でのデュラグルチドの薬物動態又は薬力学を臨床薬理試験で評価した。特殊集団でのデュラグルチドの薬物動態は、前述したノンコンパートメント法及び母集団解析の結果に基づいて考察した。

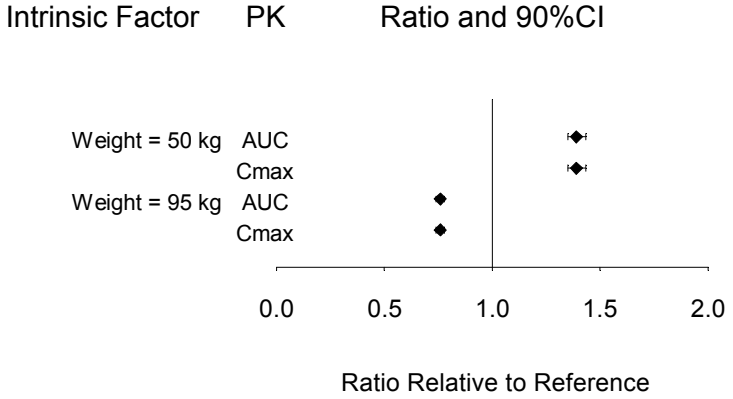
2.7.2.3.4.1 デュラグルチドの薬物動態に対する民族の影響

母集団薬物動態解析及び母集団薬物動態／薬力学解析で民族（日本人／外国人）の影響を評価した。母集団薬物動態解析で、Ka に対し日本人が統計学的に有意に影響を及ぼす要因として特定されたが、その影響は小さかった。体重を同じと仮定したとき、日本人と外国人の薬物動態に違いは認められなかった（第 2.7.2.3.1.5 項）。そのため、デュラグルチドの薬物動態又は薬力学に臨床的に問題となる民族の影響はないと考えられた。

2.7.2.3.4.2 体重

2.7.2.3.4.2.1 デュラグルチドの薬物動態に対する体格の影響

BMI が低値及び高値の外国人健康被験者を対象に、デュラグルチドの薬物動態を評価した結果、デュラグルチドの曝露量に対する体格（体重及び BMI）の影響が認められた（GBCN 試験、第 2.7.2.2.2.2.3.4 項）。国内臨床試験を含む母集団薬物動態解析の結果でも、体重又は BMI とデュラグルチドの薬物動態の間に、体重が軽いほど、曝露量が高くなるという統計学的に有意な逆相関が認められた（図 2.7.2.3-8）。体重及び BMI が高いほど曝露量が低く、体重が 1 kg 増加すると曝露量が約 1%低下すると予測された。体格（体重及び BMI）の影響は民族に関係なく一貫していた。



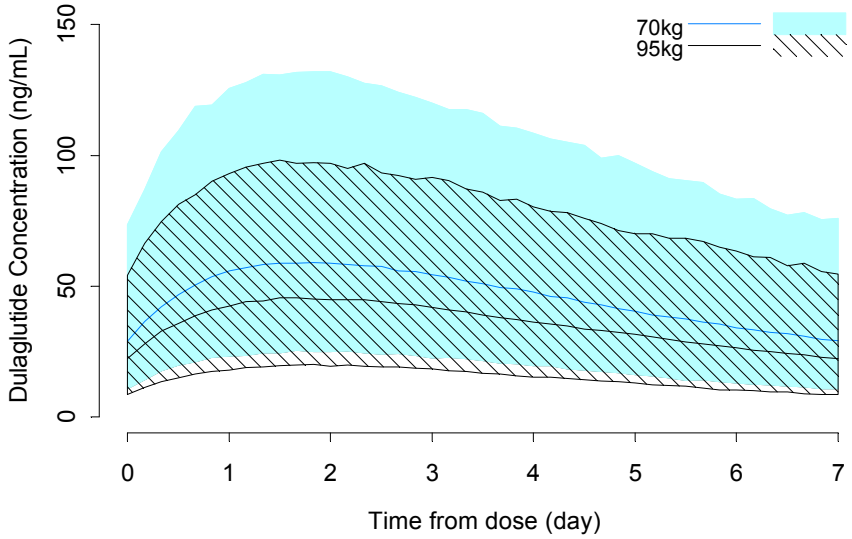
The reference for the ratios was the population median (weight =70 kg). The weight values chosen (50 and 95 kg) represent the 5th and 95th percentiles of weight in Japanese patients in the population PK/PD analysis population.
Source: Japan combined popPK/PD report

図 2.7.2.3-8.デュラグルチドの薬物動態に対する体重の影響

2.7.2.3.4.2.2　　血糖コントロールに対する体重の影響

体重が重い患者では、デュラグルチドの曝露量が低下し、効果の期待できる濃度に到達しない可能性がある。しかし、体重が重い患者で認められた曝露量の低下は、以下の理由から臨床的に問題ないと考えられた。

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 パーセンタイル値である 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（図 2.7.2.3-9）。そのため、体重が重い患者のほとんど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。



Blue line and shaded area represent the median and 90% prediction interval for concentrations, respectively, after dosing of 0.75 mg dulaglutide at steady state in patients with T2DM and a mean body weight of 70 kg (represents population median). The black middle line and the hashed area represent the median concentrations and the 90% prediction interval, respectively, for patients with diabetes and mean body weight of 95 kg.

図 2.7.2.3-9. モデルから推定した 95 kg 及び 70 kg の日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を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（中央値及び 90%予測区間）

空腹時血漿中グルコース濃度–HbA1c モデル（第 2.7.2.3.3.1 項）から、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定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ave,ss}$）は、8.7 ng/mL であると推定された。日本人患者の体重の中央値である 70 kg 及び 95 パーセンタイル値である 95 kg の患者にデュラグルチド 0.75 mg を投与したときの $C_{ave,ss}$ の推定値は、それぞれ 49.2 及び 36.9 ng/mL であり、いずれも 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、ベースラインの体重が中央値未満及び中央値以上の部分集団別に、デュラグルチド 0.75 mg を投与したときの有効性を検討した（体重の中央値、GBDP 試験：70.00 kg、GBDY 試験：69.60 kg）。その結果、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で、体重が中央値未満及び中央値以上の被験者集団のいずれでも HbA1c 値の低下が認められた。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ず、投与群と体重の交互作用は統計学的に有意ではなかった（第 2.7.3.3.3.1.3 項）。

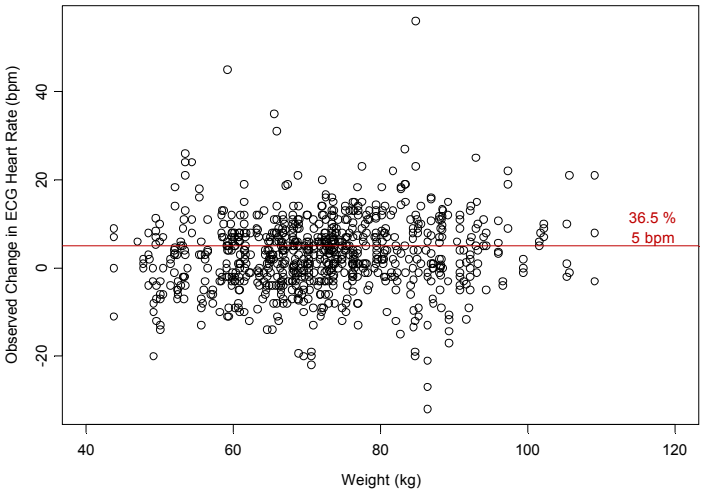
以上より、デュラグルチドの薬物動態に対する体重の影響が認められたが、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を投与したときの有効性に対して、体重は臨床的に問題となる影響は及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.4.2.3 安全性に対する体重の影響

体重が軽い患者では、デュラグルチドの曝露量が高く、血漿中デュラグルチド濃度の上昇に伴い心拍数が更に増加するなど安全性に対する影響がある可能性がある。

母集団薬物動態／薬力学モデルでは、デュラグルチドの曝露により心拍数の上昇が認められ、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回投与したとき投与 26 週時の心拍数の増加量は 2.8 bpm と推定された。この解析から心拍数に対する体重の影響は認められなかった（第 2.7.2.3.3.2.1 項）。

さらに、国内臨床試験（GBCZ 及び GBDP 試験）で、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間に関連は認められなかった（図 2.7.2.3-10）。



For the 0.75 mg dose, 36.5% of the data were above the 5 bpm threshold for heart rate change from baseline. Source: Japan combined pop PK/PD report

図 2.7.2.3-10.日本人 2 型糖尿病患者におけるベースラインからの心拍数の変化量と体重の関係（GBCZ 及び GBDP 試験）

また、国内第 III 相試験（GBDP 及び GBDY 試験）で体重が中央値未満及び中央値以上の部分集団別に、デュラグルチド 0.75 mg を投与したときの安全性を検討した（体重の中央値、GBDP 試験：70.00 kg、GBDY 試験：69.60 kg）。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。

2.7.2.3.4.3　デュラグルチドの薬物動態に対する年齢の影響

GBCT 試験では、外国人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドの薬物動態に対する年齢の影響を検討した。本試験で対象とした高齢（65 歳以上）の 2 型糖尿病患者の薬物動態は、他の臨床試験で得られた非高齢者（65 歳未満）の薬物動態と類似していた（第 2.7.2.2.2.2.3.1 項）。

また、国内臨床試験を含む母集団薬物動態解析でも、デュラグルチドの薬物動態又は薬力学パラメータ（空腹時血漿中グルコース濃度−HbA1c 値、心拍数）に対するデュラグルチドの反応に関して、臨床的に問題となる年齢の影響は認められなかった（第 2.7.2.3.1.4.1 項及び第 2.7.2.3.3 項）。

2.7.2.3.4.4 デュラグルチドの薬物動態に対する性別の影響

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する統計学的に有意な性別の影響は認められなかった（第 2.7.2.3.1.4.1 項）。また、空腹時血漿中グルコース濃度−HbA1c モデルでも、統計学的に有意な性別の影響は認められなかった（第 2.7.2.3.3 項）。

2.7.2.3.4.5 デュラグルチドの薬物動態に対する腎機能障害の影響

デュラグルチドは、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ているため、デュラグルチドの薬物動態に対する腎機能障害の影響はないと考えられた。しかし、対象とする 2 型糖尿病患者は腎機能障害を合併していることが多いため、デュラグルチドの薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価した。

外国人の軽度から ESRD の腎機能障害被験者を対象にデュラグルチドを単回投与した GBCM 試験の結果、腎機能障害別のデュラグルチドの薬物動態に顕著な差はなく、臨床的に問題となる影響は認められなかった（第 2.7.2.2.2.2.3.2 項）。本試験の各被験者の血漿中デュラグルチド濃度を、初期の母集団薬物動態モデル（第 2.7.2.2.2 項）を用いて推定したデュラグルチド濃度と比較した。腎機能正常群又は腎機能障害群の血漿中デュラグルチド濃度は、シミュレーションの 90%予測区間にほぼ含まれ、デュラグルチドの薬物動態に腎機能障害の影響がないことが示された（図 2.7.6.6-2）。

GBCM 試験の各被験者の結果と同様に、国内臨床試験を含む母集団薬物動態解析及び外国第 III 相試験の母集団薬物動態解析でも、デュラグルチドの薬物動態に対する腎機能障害の影響は認められなかった（第 2.7.2.3.1.4 項）。

また、国内第 III 相試験（GBDP 及び GBDY 試験）で腎機能障害の程度の部分集団別に有効性及び安全性を検討した。ベースライン時の eGFR（Stage 1、2 及び 3）を用いて、腎機能障害の程度による HbA1c 値の変化量、有害事象の発現割合及び低血糖症の発現率（GBDY 試験のみで評価）を比較した結果、腎機能の程度別で大きな違いはなかった（第 2.7.3.3.3.1.7 項及び 2.7.4.5.1.6 項）。

以上の結果から、デュラグルチドが腎排泄ではないことと一致して、デュラグルチドの薬物動態、安全性又は有効性に対する腎機能障害の影響は認められず、腎機能の状態に基づく用量調整は不要と考えられた。

2.7.2.3.4.6 デュラグルチドの薬物動態に対する肝機能障害の影響

デュラグルチドは、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ているため、デュラグルチドの薬物動態に肝機能障害の影響はないと考えられた。しかし、2 型糖尿病患者では肝機能障害を合併することがあり、デュラグルチドの薬物動態に対して肝機能障害の程度別の影響を検討する必要があると考えた。

外国人の軽度から高度の肝機能障害被験者を対象にデュラグルチドを単回投与した GBDO 試験の結果、肝機能正常群と比べ肝機能障害群で統計学的に有意な AUC 及び

C_{max} の低下が認められたが、その低下は最大 33%であった。肝機能障害群では血漿中デュラグルチド濃度が低下したことから、肝機能障害を有する患者で低血糖症を含む安全性上の懸念事項は増加しないと考えられた（第 2.7.2.2.2.2.3.3 項）。本試験の各被験者の血漿中デュラグルチド濃度を、初期の母集団薬物動態モデル（第 2.7.2.2.2 項）を用いて推定したデュラグルチド濃度と比較した。肝機能正常群又は肝機能障害群の血漿中デュラグルチド濃度は、シミュレーションの 90%予測区間にほぼ含まれ、デュラグルチドの薬物動態に肝機能障害の影響がないことが示された（図 2.7.6.8-2）。

また、国内第 III 相試験（GBDP 及び GBDY 試験）で肝機能障害の程度の部分集団別に安全性を検討した。ベースライン時の AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）及び ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）がいずれも基準値上限以下であった被験者、AST 又は ALT が基準値上限を超える被験者で発現した有害事象の発現割合及び低血糖症の発現率（GBDY 試験のみで評価）を比較した結果、肝機能の程度別で大きな違いはなかった（第 2.7.4.5.1.7 項）。

以上の結果から、デュラグルチドの薬物動態に対する肝機能障害の影響は認められず、肝機能障害の程度に基づく用量調整は不要と考えられた。

2.7.2.3.5 外因性要因の影響

外国人健康被験者、2 型糖尿病患者及び高血圧被験者を対象に、併用薬の薬物動態に対するデュラグルチドの影響及びデュラグルチドの薬物動態に対する併用薬の影響を単回及び反復投与試験で評価した。

2.7.2.3.5.1 他剤の薬物動態に対するデュラグルチドの影響

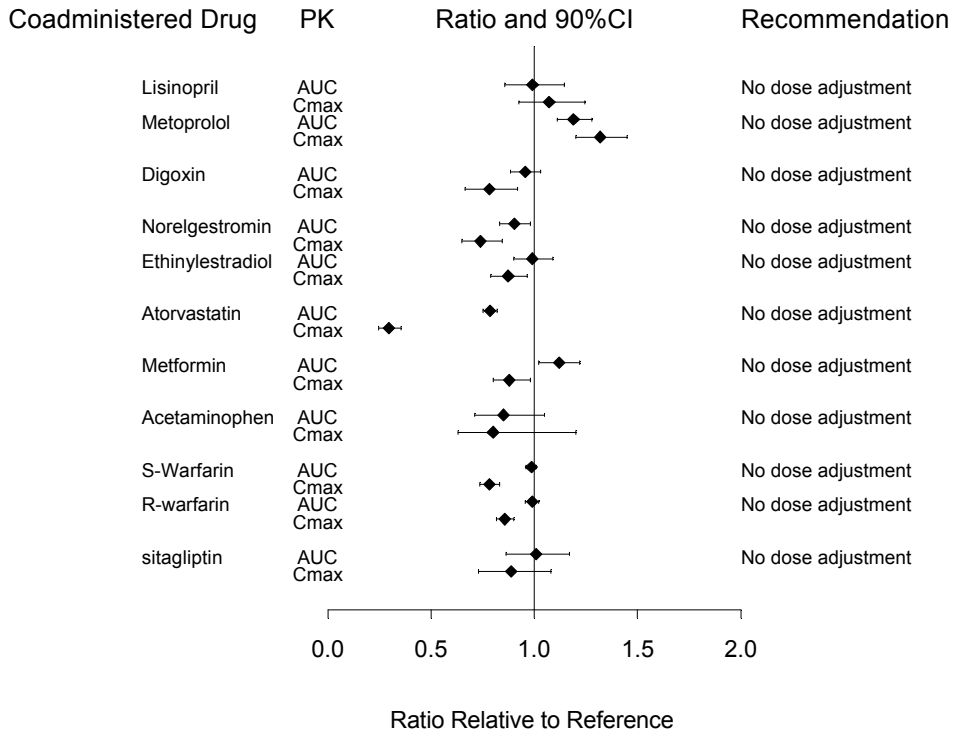
デュラグルチドは、異化経路によりアミノ酸に分解されると想定されており、未変化体として尿中に排泄されること又は CYP による代謝を受けることはないと考えられている。そのため、腎で排泄される薬剤又は CYP で代謝される薬剤との薬物相互作用はないと考えられる。しかし、デュラグルチドは胃内容排出を遅延させるため、併用する経口剤の薬物動態を変化させる可能性がある。したがって、デュラグルチドでは、アセトアミノフェン、リシノプリル、メトプロロール、ワルファリン、メトホルミン、ジゴキシン、アトルバスタチン、経口避妊薬及びシタグリプチンとの薬物相互作用試験を実施した（第 2.7.2.2.2.2.4.1 項及び第 2.7.2.2.2.2.5 項）。

薬物動態パラメータ（AUC 及び C_{max}）の比（併用投与／単独投与）は、ほぼ 1 であったか、併用薬剤（リシノプリル、アトルバスタチン、シタグリプチン、メトホルミン、アセトアミノフェン及び経口避妊薬）の薬物動態パラメータの変動の範囲内、又は薬剤（ジゴキシン、ワルファリン及びメトプロロール）の治療濃度の範囲内であった（図 2.7.2.3-11）。これらの結果は、他の GLP-1 受容体作動薬の結果と概して一致していた。

アトルバスタチン及びその主要活性代謝物 *o*-hydroxyatorvastatin は、デュラグルチド併用投与したとき、t_{max}（中央値）が約 2.5 時間遅延し、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。

以上のように、デュラグルチドは、アセトアミノフェン、リシノプリル、メトプロロール、ジゴキシン、経口避妊薬、アトルバスタチン、シタグリプチン、メトホルミン又はワルファリン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。したがって、デュラグルチドと併用する際の用量調整は不要と考えられた。



Note: Reference group is administration of co-administered medication alone. The dulaglutide dose was 1.5 mg in all the studies except for GBCH (DDI/acetaminophen), where dulaglutide doses were 1mg and 3 mg.

図 2.7.2.3-11. 併用薬の曝露量（AUC 又は C_{max}）に対するデュラグルチドの影響

2.7.2.3.5.2 デュラグルチドの薬物動態に対する併用薬の影響

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 2.7.2.2.2.2.4.1.6 項）。

シタグリプチン 100 mg の反復投与時にデュラグルチド 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。

2.7.2.3.6 用法・用量

臨床推奨用量及び投与方法を裏付ける薬物動態及び薬力学の結果を示す。

2.7.2.3.6.1 投与方法

日本での推奨用法・用量はデュラグルチド 0.75 mg の週 1 回皮下投与とした。腹部、上腕部及び大腿部のいずれの部位にも、用量を調整することなく投与可能とした。投与予定日に投与しなかった場合を含めた詳細について、以下に示す。

2.7.2.3.6.1.1 用量選択

日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施した単回投与試験（GBCB 試験）及び反復投与試験（GBCL 試験）での安全性、薬物動態及び薬力学の結果から、国内第 II 相試験（GBCZ 試験）では、デュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg の週 1 回投与を選択した。これらの用量で、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、最も血糖コントロールが改善した用量は 0.75 mg であった。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（第 2.7.6.21.2 項）。したがって、国内第 III 相試験では、0.75 mg を選択した。デュラグルチド 0.75 mg の有効性及び安全性は、国内第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）で確認された（第 2.7.6.22 項、第 2.7.6.23 項、第 2.7.6.32 項）。

さらに、有効性及び安全性の曝露量−反応関係の解析を行った。有効性及び安全性の母集団解析には、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）を併合したデータを用い、母集団薬物動態／薬力学モデルを構築した。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。

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、両者に関連性は認められなかった。

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、日本人 2 型糖尿病患者でのデュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与は、有効かつ許容される安全性プロファイルを示す用量であることが裏付けられた。

2.7.2.3.6.1.2 週 1 回投与

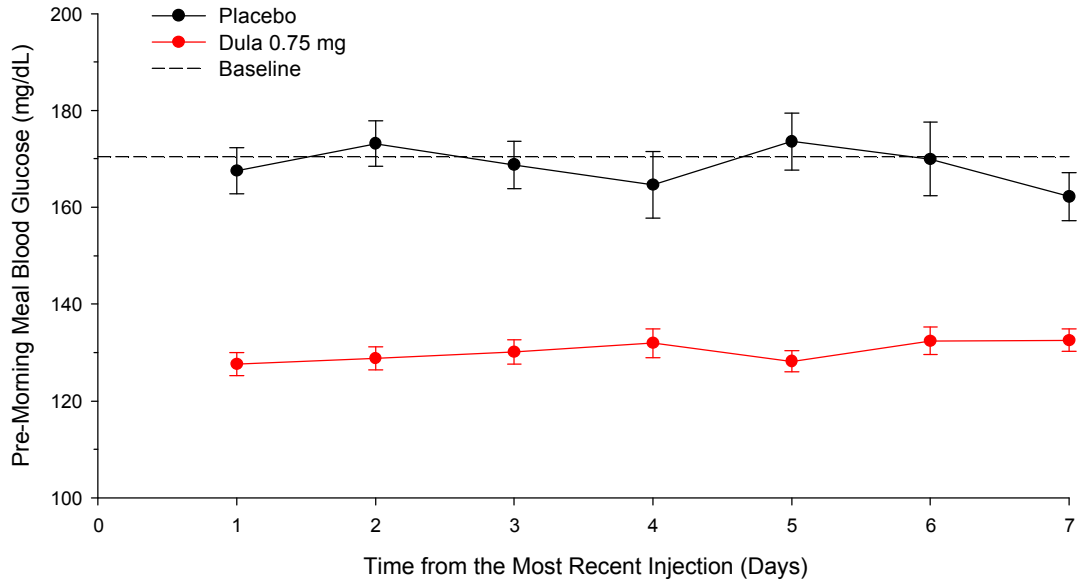
デュラグルチドの薬物動態は、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与を支持する結果であった。デュラグルチド 0.75 mg 反復皮下投与後、t_{max}（中央値）は約 48 時間であり、$t_{1/2}$（幾何平均値）は約 4.5 日と長く、CL/F（幾何平均値）は 0.0875 L/h であった（第 2.7.2.3.1 項）。このデュラグルチドの持続的な薬物動態プロファイルから、週 1 回投与は適切であると考えられる。また、デュラグルチド投与 2～4 回目でデュラグルチドの薬物動態が定常状態に到達した（第 2.7.2.2.2 項）。

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 週間の間に、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）、ベースライン値を共変量、投与群、日数、投与群と日数の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とした混合効果モデルを用いて、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。投与 26 週時（Last observation carried forward : LOCF）の直前の投与から 7 日間の朝食前の 7 ポイント自己測定血糖値の推移を図 2.7.2.3-12 に示す。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、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（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 2.7.2.3-13 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。

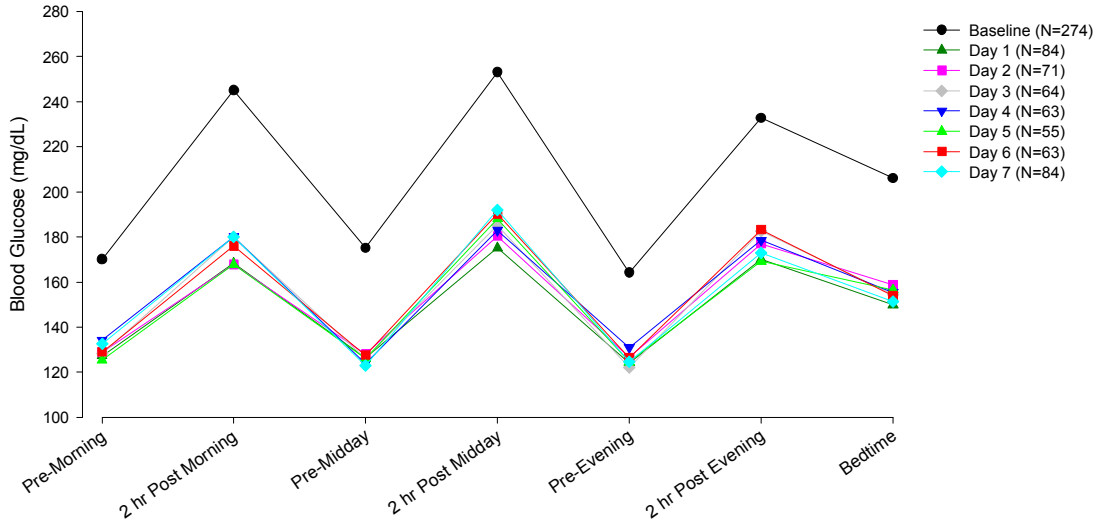


Note1: The table shows the number of observations.

	Days	1	2	3	4	5	6	7
Placebo	N	22	21	18	11	8	11	18
Dula 0.75 mg	N	84	71	64	63	55	63	84

Note2: Each point indicates mean±standartd error of Self-Monitored Blood Glucose.
Note3: Only patients with non-missing baseline and at last one non-missing post-baseline value of the response variable were included in analysis.
Note4: MMRM Model for SMBG values at Endopoint (Week 26): SMBG value = Baseline BG + Treatment + Day + Treatment *Day.
Source: CSR GBDP, Figure GBDP.14.1., Table GBDP.14.27.
各投与群の推定値はベースライン値の影響を調整した値であるため、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群を統合したベースライン値を示した。

図 2.7.2.3-12. 投与 26 週時（LOCF）の直前の投与から 7 日間の朝食前の自己測定血糖値の推移（GBDP 試験）



Note: Mean SMBG values are shown.
Source: CSR GBDP, Figure GBDP.11.4., Table GBDP.14.27.

図 2.7.2.3-13. 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）

2.7.2.3.6.1.3　　投与部位

GBCN 試験で、外国人健康被験者を対象に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した（第 2.7.1.2.2 項）。デュラグルチドの曝露量に対する投与部位の影響はなかった。したがって、用量を調整することなく、3 つの部位（腹部、上腕部及び大腿部）への投与が可能である。

2.7.2.3.6.1.4　　投与日

<u>投与予定日に投与しなかった場合</u>

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を図 2.7.2.3-14 の（A）に示す。投与予定日から 4 日遅れて投与した場合、すなわち、次回投与の 3 日前に投与した場合（点線）、次回投与までの間隔が短くなるため、次回投与後にデュラグルチド濃度は一時的に 23%高くなると予測された。この投与パターンで長期的に安全性の問題はないと考えられる。一方、1 回分投与をしなかった場合（破線）、デュラグルチド濃度は一時的に治療濃度以下となる可能性がある。

以上のシミュレーションの結果に基づき、投与予定日に投与しなかった場合、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。
- 次回投与日までの期間が 3 日未満の場合、デュラグルチドの投与をせず、次の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になる。

投与日を変更する場合

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。投与日を前回投与から 3 日後（次の投与予定日の 4 日前）に変更し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を図 2.7.2.3-14 の（B）に示す。

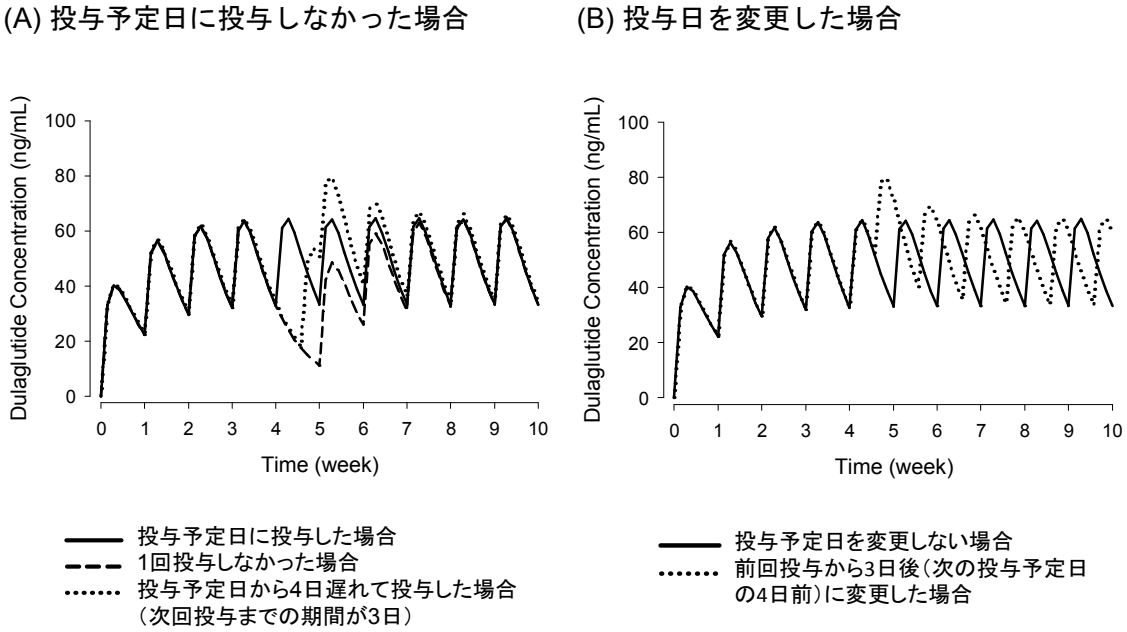


図 2.7.2.3-14. デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回の Week 4 の投与予定日に投与しなかったとき（A）及び Week 5 から投与日を変更したとき（B）の定常状態での血漿中デュラグルチド濃度のシミュレーション

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 免疫原性

デュラグルチドは、免疫原性反応の可能性があるため、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。

2.7.2.4.1.1 臨床薬理試験での免疫原性の結果

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）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、抗原を投与された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（FDA 2009）。

2.7.2.4.1.2 第 II 相試験及び第 III 相試験での免疫原性の結果

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 試験、GBDA 試験及び 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（表 2.7.2.4-1）。

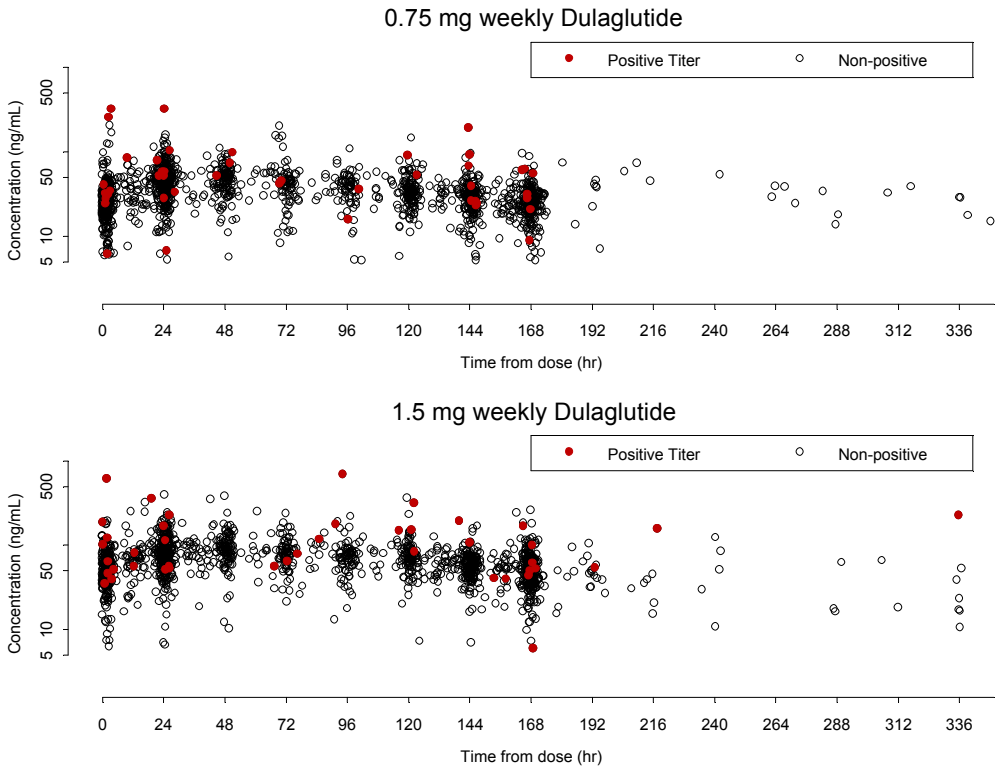
表 2.7.2.4-1. 国内外の第 II 相試験及び外国第 III 相試験の用量ごとの抗デュラグルチド抗体が陽性であった検体の割合

Database	Dulaglutide Doses	% of concentration samples with positive ADA titers
Phase 2	0.75 mg	1.8
	1.5 mg	3.8
Phase 3	0.75 mg	2.6
	1.5 mg	2.5

Abbreviations: ADA = anti-dulaglutide antibody.
Source: Phase 2 and Phase 3 population PK/PD reports

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（図 2.7.2.4-1）。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。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。

国内外の第 II 相試験の抗デュラグルチド抗体と血漿中デュラグルチド濃度の関係は、母集団薬物動態／薬力学の報告書（第 5.3.3.5 項）に示す。さらに、安全性に関連する免疫原性の結果は、第 2.7.4.2.1.2.5 項に示す。



Data points in red represent concentrations with positive titers

図 2.7.2.4-1. 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

2.7.2.4.2　QT/QTc 評価試験（GBCC 試験）結果の日本人への外挿の妥当性

非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価のガイドライン（ICH ガイドライン E14）では、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いる。また、薬剤性の QT/QTc 間隔延長の感受性については、韓国人でキニジン誘導性の QTc 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）。この報告のみから、薬剤性の QT/QTc 間隔延長の感受性に民族差があると結論付けることはできないが、少なくとも韓国人では白人より薬剤性の QT/QTc 間隔延長に対するリスクが高くないことが予想され、日本人でも同様の傾向が予想される。そのため、GBCC 試験（被験者のうち白人 45%、ヒスパニック 27%）の結果を日本人へ外挿することは、少なくとも過小評価にはならず、可能であると考えた。

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（表 2.7.2.4-2）。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（図 2.7.2.1-1 及び図 2.7.2.2-11）。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 5～7 倍高かったことから、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 GBCC 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。

表 2.7.2.4-2. デュラグルチド 0.75 mg 反復皮下投与後の C_{max}（GBDP 試験）とデュラグルチド 4.0 及び 7.0 mg 単回皮下投与後の C_{max}（GBCC 試験）

	GBDP 0.75 mg (N=24)	GBCC 4 mg (N=45)	GBCC 7 mg (N=45)
	Geometric Mean (CV%)		
C_{max}	67.7 (24)	347 (29)	476 (31)

Source: CSR GBCC, Table GBCC.7.1. and CSR GBDP, Table GBDP.11.12

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

2.7.3　臨床的有効性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.3　臨床的有効性 1
2.7.3.1　背景及び概観 2
2.7.3.1.1　国内臨床試験 2
2.7.3.1.2　外国臨床試験 2
2.7.3.1.3　試験デザイン 3
2.7.3.1.3.1　国内臨床試験 3
2.7.3.1.3.2　外国臨床試験 4
2.7.3.1.4　有効性の評価項目 20
2.7.3.1.4.1　HbA1c 値 20
2.7.3.1.4.2　血糖値 20
2.7.3.1.4.2.1　空腹時血糖値 20
2.7.3.1.4.2.2　自己測定血糖値（Self-monitored blood glucose：SMBG） 20
2.7.3.1.4.3　β細胞機能（HOMA2-%B）及びインスリン感受性（HOMA2-%S） 21
2.7.3.1.4.4　体重 21
2.7.3.1.4.5　Quality of life（QOL） 21
2.7.3.1.4.5.1　Perceptions About Medications-Diabetes 21 Questionnaire 日本語版（PAM-D21-J） 21
2.7.3.1.4.5.2　Injectable Diabetes Medication Questionnaire 日本語版（IDMQ-J） 22
2.7.3.1.4.5.3　Adult Low Blood Sugar Survey（ALBSS） 22
2.7.3.1.4.5.4　European Quality of Life-5 Dimensions（EQ-5D） 22
2.7.3.1.5　有効性の統計的評価手法 23
2.7.3.1.5.1　解析対象集団 23
2.7.3.1.5.1.1　国内臨床試験 23
2.7.3.1.5.1.2　外国臨床試験 23
2.7.3.1.5.2　有効性の解析方法 24
2.7.3.1.5.2.1　個々の試験の解析方法 24
2.7.3.1.5.2.1.1　国内臨床試験 24
2.7.3.1.5.2.1.1.1　GBCZ 試験 24
2.7.3.1.5.2.1.1.2　GBDP 試験 25
2.7.3.1.5.2.1.1.3　GBDY 試験 28
2.7.3.1.5.2.1.1.4　GBDQ 試験 29
2.7.3.1.5.2.1.2　外国臨床試験 29
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 31
2.7.3.2.1　国内臨床試験 31
2.7.3.2.1.1　第 II 相試験 31
2.7.3.2.1.1.1　GBCZ 試験（日本） 31
2.7.3.2.1.2　第 III 相試験 32
2.7.3.2.1.2.1　GBDP 試験（日本） 32
2.7.3.2.1.2.2　GBDY 試験（日本） 38
2.7.3.2.1.2.3　GBDQ 試験（日本） 42
2.7.3.2.2　外国臨床試験 46
2.7.3.2.2.1　第 II 相試験 46
2.7.3.2.2.1.1　GBCF 試験（外国）（Stage 1：用量選択期） 46
2.7.3.2.2.1.2　GBCJ 試験（外国） 47
2.7.3.2.2.1.3　GBCK 試験（外国） 48
2.7.3.2.2.1.4　GBDN 試験（外国） 49
2.7.3.2.2.2　第 III 相試験 51

2.7.3.2.2.2.1 GBDC 試験（外国） 51
2.7.3.2.2.2.2 GBCF 試験（外国）（Stage 1 及び Stage 2） 56
2.7.3.2.2.2.3 GBDA 試験（外国） 62
2.7.3.2.2.2.4 GBDB 試験（外国） 67
2.7.3.2.2.2.5 GBDD 試験（外国） 72
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 78
2.7.3.3.1 試験対象集団 78
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳 78
2.7.3.3.1.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 81
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 84
2.7.3.3.2.1 HbA1c 値 84
2.7.3.3.2.2 目標とする HbA1c 値に到達した被験者の割合 89
2.7.3.3.2.3 空腹時血糖値 92
2.7.3.3.2.4 7 又は 8 ポイント自己測定血糖値 97
2.7.3.3.2.5 HOMA2 107
2.7.3.3.2.5.1 β細胞機能（HOMA2-%B） 108
2.7.3.3.2.5.2 インスリン感受性（HOMA2-%S） 109
2.7.3.3.2.6 体重 113
2.7.3.3.2.6.1 各試験の体重の変化量 113
2.7.3.3.2.6.2 下痢、便秘並びに悪心又は嘔吐の発現有無別の体重の変化量 117
2.7.3.3.2.7 QOL 120
2.7.3.3.2.7.1 PAM-D21-J 120
2.7.3.3.2.7.2 IDMQ-J 123
2.7.3.3.2.7.3 ALBSS 127
2.7.3.3.2.7.4 EQ-5D 128
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 130
2.7.3.3.3.1 内因性要因 132
2.7.3.3.3.1.1 性別 132
2.7.3.3.3.1.2 年齢 133
2.7.3.3.3.1.3 体重 133
2.7.3.3.3.1.4 BMI 134
2.7.3.3.3.1.5 2 型糖尿病の罹病期間 134
2.7.3.3.3.1.6 HbA1c 値 135
2.7.3.3.3.1.7 腎機能：eGFR に基づく Chronic Kidney Disease（CKD）ステージ 136
2.7.3.3.3.1.8 C-ペプチド濃度 137
2.7.3.3.3.1.9 β細胞機能 137
2.7.3.3.3.1.10 抗デュラグルチド抗体 138
2.7.3.3.3.2 外因性要因 139
2.7.3.3.3.2.1 試験開始前の経口血糖降下薬 139
2.7.3.3.3.2.2 併用薬 140
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 141
2.7.3.4.1 用法・用量 141
2.7.3.4.2 用法・用量の設定根拠 141
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 144
2.7.3.5.1 曝露状況 144
2.7.3.5.2 HbA1c 値 144

2.7.3　臨床的有効性

略語一覧

AACE	米国臨床内分泌学会（American Association of Clinical Endocrinologists）
ABPM	24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring）
ADA	米国糖尿病協会（American Diabetes Association）
ALBSS	Adult Low Blood Sugar Survey
α−GI	α−グルコシダーゼ阻害薬
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
ANOVA	分散分析（analysis of variance）
BMI	体格指数
CF	利便性／融通性（Convenience/Flexibility）
CKD	Chronic Kidney Disease
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
EMA	欧州医薬品庁（European Medicines Agency）
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
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）
GEE	一般化推定方程式（generalized estimating equation）
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	hemoglobin A1c
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IDF	国際糖尿病連合（International Diabetes Federation）
IDMQ-J	Injectable Diabetes Medication Questionnaire 日本語版
ITT	intent-to-treat
IU	単位（International Unit）
JDS	Japan Diabetes Society
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）
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）
SU	スルホニル尿素薬
TDI	1 日総用量
TZD	チアゾリジン誘導薬
VAS	Visual Analogue Scale

2.7.3.1　背景及び概観

デュラグルチドは、長時間作用型、週 1 回投与のグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬であり、2 型糖尿病患者の血糖コントロール改善を目的として開発された。

有効性の評価は、国内第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 3 試験並びに外国第 II 相試験 3 試験、第 II/III 相試験 1 試験及び第 III 相試験 4 試験を対象とした。これらの試験では、2 型糖尿病患者を対象とし、デュラグルチド単独療法時の有効性及び安全性の評価、並びに、デュラグルチドと 1 又は 2 剤の経口血糖降下薬、又は頻回インスリン療法を併用したときの有効性及び安全性を評価した。

2.7.3.1.1　国内臨床試験

評価資料の一覧を表 2.7.3.1-1 に示す。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）を有効性評価の評価資料とした。

GBCZ 試験では、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、単独療法時の用量反応関係を評価した。その結果、デュラグルチド 0.75 mg を臨床用量として選択し、以降の国内第 III 相試験では 0.75 mg の用量を評価した。

GBDP 試験では、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非劣性及び優越性を評価した。また、デュラグルチド 0.75 mg を 52 週時まで長期単独投与したときの有効性及び安全性を評価した。

GBDY 試験では、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、経口血糖降下薬［スルホニル尿素薬（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。

GBDQ 試験では、経口血糖降下薬［SU、ビグアナイド、α−グルコシダーゼ阻害薬（α−GI）、チアゾリジン誘導薬（TZD）又は速効型インスリン分泌促進薬（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 週間の長期投与時の安全性及び有効性を評価した。

2.7.3.1.2　外国臨床試験

参考資料の一覧を表 2.7.3.1-2 に示す。外国第 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）を有効性評価の参考資料とした。

第 II 相試験である GBCJ 試験は用量漸増試験、GBCK 試験は用量反応試験、GBDN 試験は 24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring : ABPM）試験として実施した。第 II/III 相及び第 III 相試験である GBCF、GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験は、投与期間が 52～104 週間の長期比較試験であり、プラセボに対するデュ

ラグルチドの優越性、並びに対照薬［メトホルミン（Met）、シタグリプチン、エキセナチド（1 日 2 回投与）又はインスリン グラルギン］に対する非劣性及び優越性を検証した。5 試験すべての主要評価項目は、投与 26 又は 52 週時のベースラインからの HbA1c 値の変化量であり、副次的に安全性及び他の有効性項目を評価した。さらに、試験期間（52、78 又は 104 週間）を通して長期投与時の実薬対照の有効性及び安全性データを収集した。

GBCF 試験は Met との併用療法で、複数の用量から至適用量を選択し、さらに選択した用量での有効性及び安全性を検証する第 II/III 相アダプティブデザイン（inferentially seamless）試験である。本試験の目的は、有効性及び安全性の結果を用いて至適用量を同定すること、また、同定した至適用量で安全性の懸念がみられた場合の潜在的リスクを軽減するために、低用量も 1 用量選択することであった。その結果、至適用量としてデュラグルチド 1.5 mg、低用量としてデュラグルチド 0.75 mg がそれぞれ選択され、52 週間以上投与したときの有効性及び安全性を確認するために、用量選択後も試験を継続した。

第 II 相試験である GBDN 試験、その後の第 III 相試験（GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）でもデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg を用いた。これら第 III 相試験のうち、GBDC 試験は単独療法、GBDA 試験は Met 及び TZD との併用療法、GBDB 試験は Met 及び SU との併用療法、GBDD 試験は Met 及び食前のインスリン又は食前のインスリンのいずれかとの併用療法での有効性及び安全性を評価した。

2.7.3.1.3　試験デザイン

本剤の有効性評価に用いた臨床試験のデザインを表 2.7.3.1-1（評価資料）及び表 2.7.3.1-2（参考資料）に示す。

2.7.3.1.3.1　国内臨床試験

第 I 相試験（GBCB 及び GBCL 試験）が終了した後に、第 II 相試験（GBCZ 試験）及び第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）を実施した。

GBCB 試験は、第 I 相、単施設、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、用量漸増、単回投与試験である。日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.3、1.0、3.0 及び 6.0 mg 単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。デュラグルチド単回投与時では、6.0 mg まで概して忍容性が認められた。しかし、デュラグルチドを 1.0 mg 以上の用量で単回投与したときの拡張期血圧及び脈拍数、並びにデュラグルチド 3.0 mg を単回投与したときの収縮期血圧は、プラセボ投与時と比べて統計学的に有意に上昇した。

GBCL 試験は、第 I 相、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、並行群間比較、反復投与試験である。日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 1.0 及び 1.5 mg の 5 週間反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価した。デュラグルチド 1.0 及び 1.5 mg 週 1 回 5 週間反復投与により、安全性上の重大な問題は認められず、おおむね良好な忍容性が示された。しかし、デュラグルチド 1.0 mg

を反復投与したときの脈拍数、及びデュラグルチド 1.5 mg を反復投与したときの収縮期血圧は、プラセボ投与時と比べて統計学的に有意に上昇した。

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

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

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、デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与、プラセボ週 1 回投与又はリラグルチド 1 日 1 回投与による単独療法時の有効性及び安全性を評価した。なお、経口血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。 主要評価時点の 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／又はビグアナイドを使用しても血糖コントロールが不十分であった 2 型糖尿病患者を対象に、試験実施前から服用していた経口血糖降下薬（SU 及び／又はビグアナイド）とデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与又はインスリン グラルギン 1 日 1 回投与を併用したときの有効性及び安全性を評価した。

GBDQ 試験は、第 III 相、52 週間、多施設共同、非無作為化、非盲検試験である。経口血糖降下薬単独療法で血糖コントロールが不十分であった 2 型糖尿病患者を対象に、試験実施前から服用していた経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 又はグリニド）単剤とデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与を併用したときの長期投与時の安全性及び有効性を評価した。

2.7.3.1.3.2　外国臨床試験

第 II 相試験である GBCJ、GBCK 及び GBDN 試験を実施した。

GBCJ 試験は、第 II 相、16 週間、多施設共同、無作為化、用量漸増及び固定用量、並行群間比較、二重盲検、プラセボ対照試験である。2 型糖尿病患者を対象に、経口血糖降下薬［ビグアナイド（Met）、SU、TZD 又はジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬］のうち 2 分類との併用療法時のデュラグルチド 0.5、1.0、2.0 mg 週 1 回投与とプラセボ週 1 回投与の有効性及び安全性を評価した。

GBCK 試験は、第 II 相、12 週間、多施設共同、無作為化、並行群間比較、二重盲検、プラセボ対照試験である。2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.1～3.0 mg 週 1 回投与又はプラセボ週 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。

GBDN 試験は、第 II 相、26 週間（主要評価時点は投与 16 週時）、多施設共同、無作為化、並行群間比較、二重盲検、プラセボ対照試験である。2 型糖尿病患者を対象に、1 剤以上の経口血糖降下薬との併用療法時のデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 週 1 回投与又はプラセボ週 1 回投与時の ABPM を用いた血圧及び脈拍数への影響を評価した。

第 II/III 相試験である GBCF 試験及び第 III 相試験である GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験は、2 型糖尿病の治療を継続している様々な患者集団を対象とした長期（投与期間が 52～104 週間）、無作為化、並行群間比較、実薬及び／又はプラセボ対照試験である。GBDC 及び GBCF 試験では全投与群が盲検下で、GBDA 試験ではデュラグルチド投与群及びプラセボ投与群が盲検下、エキセナチドが非盲検下で、GBDB 及び GBDD 試験ではデュラグルチド投与群が盲検下、インスリン グラルギン投与群が非盲検下で、治験薬を投与された。デュラグルチドと経口血糖降下薬を併用した試験では、導入期に経口血糖降下薬を適切に調整し、用量を安定させた。導入期間は、ベースライン時の HbA1c 値測定前の経口血糖降下薬の用量を安定させる期間（6～8 週間）を含めて 9～12 週間とした。各試験デザインの詳細を以下に示す。

GBCF 試験は、複数の用量から至適用量を選択し、さらに選択した用量での効果を検証する、第 II/III 相アダプティブデザイン（inferentially seamless）、無作為化、並行群間比較、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、実薬（シタグリプチン）対照試験である。2 型糖尿病患者を対象に Met との併用療法時のデュラグルチドとシタグリプチンの有効性及び安全性を 104 週間評価した。最初の用量選択期（Stage 1）に、7 用量のデュラグルチド（0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0 及び 3.0 mg）、シタグリプチン、及びプラセボを評価した。その結果、デュラグルチドの 2 用量（0.75 及び 1.5 mg）を選択した。Stage 1 で割り付けられた被験者は、選択したデュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg、シタグリプチンもしくはプラセボを投与された被験者はそのままの投与群で Stage 2 を継続し 104 週まで投与され、選択されなかった用量に組み入れられた被験者は Stage 2 開始前に試験を中止した。Stage 2 開始以降は、デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg、シタグリプチンもしくはプラセボ投与群に割り付けられ 104 週間まで投与された。Stage 1 又は Stage 2 の割付時期にかかわらず、プラセボ群に割り付けられた被験者は 26 週以降にシタグリプチンに切り替えられた。

GBDC 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、並行群間比較、二重盲検、ダブルダミー、実薬（Met）対照試験である。早期 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg、Met もしくはプラセボの単独療法時の有効性及び安全性を評価した。

GBDA 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、並行群間比較、二重盲検プラセボ対照、非盲検実薬（エキセナチド）対照試験である。2 型糖尿病患者を対象に、一定用量の Met 及びピオグリタゾンとの併用療法時のデュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg、プラセボ及びエキセナチドの有効性及び安全性を評価

した。デュラグルチド 0.75、1.5 mg 又はプラセボを 26 週時まで二重盲検下で投与した。プラセボに割り付けられ、26 週以降にデュラグルチドに切り替えられた被験者では、デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg を 26～52 週まで二重盲検下で投与した。

GBDB 試験は、第 III 相、78 週間（主要評価時点は投与 52 週時）、多施設共同、無作為化、並行群間比較、二重盲検（デュラグルチド）、非盲検実薬（インスリン グラルギン）対照試験であり、デュラグルチドは二重盲検下で投与した。2 型糖尿病患者を対象に、一定用量の Met 及びグリメピリドとの併用療法時のデュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg、及びインスリン グラルギンの有効性及び安全性を評価した。

GBDD 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、並行群間比較、非盲検実薬（インスリン グラルギン）対照試験であり、デュラグルチドは二重盲検下で投与した。少なくとも 3 ヵ月以上前から、一定して 1 日 1～2 回投与のインスリン療法（インスリン リスプロ）を受けている 2 型糖尿病患者を対象に、インスリン リスプロとの併用療法時のデュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg、及びインスリン グラルギンの有効性及び安全性を評価した。なお、Met は併用可能とした。

各試験デザインを第 2.7.3.2 項に示す。なお、GBCF 試験は、第 II 相及び第 III 相試験に分けて第 2.7.3.2 項に示す。

表 2.7.3.1-1. 国内第 II 相及び第 III 相臨床試験の一覧（評価資料）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
第 II 相試験						
H9X-JE-GBCZ 試験	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を評価する。	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。	145 例（FAS）（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、プラセボ投与群：37 例）	経口血糖降下薬の治療を受けていない又は経口血糖降下薬単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者（試験開始前に食事・運動療法のみを受けていた場合は、スクリーニング時及びベースラインの HbA1c 値が 7.0%以上 9.5%以下、経口血糖降下薬単独療法を受けていた場合は、スクリーニング時の HbA1c 値が 6.0%以上 8.5%以下、ベースラインの HbA1c 値が 7.0%以上 9.5%以下の者）	12 週間

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
第 III 相試験						
H9X-JE-GBDP 試験	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。	487 例（FAS）（デュラグルチド投与群：280 例、プラセボ投与群：70 例、リラグルチド投与群：137 例）	経口血糖降下薬の治療を受けていない又は経口血糖降下薬単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者（試験開始前に食事・運動療法のみを受けていた場合は、スクリーニング時及び治験薬投与開始 1 週間前の HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%以下、経口血糖降下薬単独療法を受けていた場合はスクリーニング時の HbA1c 値が 6.5%以上 9.0%以下、投与開始 1 週間前の HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%以下の者）	52 週間（主要評価時点：投与 26 週、最終観察時点：投与 52 週）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
H9X-JE-GBDY 試験	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／又はビグアナイド）は、同一の用法・用量で継続した。	361 例（FAS） （デュラグルチド投与群：181 例、インスリン グラルギン投与群：180 例）	SU 及び／又はビグアナイドで効果不十分な 2 型糖尿病患者 （スクリーニング時の HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%以下の者）	26 週間

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
H9X-JE-GBDQ 試験	経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 又はグリニド）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、高血糖及び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、ビグアナイド、α−GI、TZD 又はグリニド）は、同一の用法・用量で継続した。	394 例（FAS） デュラグルチド +SU 併用群：131 例 +ビグアナイド併用群：61 例 +α−GI 併用群：65 例 +TZD 併用群：66 例 +グリニド併用群：71 例	経口血糖降下薬 1 剤（SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 又はグリニド）で効果不十分な 2 型糖尿病患者（スクリーニング時の HbA1c 値が 7.0%以上 11.0%以下の者）	52 週間

FAS：最大の解析対象集団（full analysis set）、SU：スルホニル尿素薬、TZD：チアゾリジン誘導薬、α-GI：α-グルコシダーゼ阻害薬

表 2.7.3.1-2. 外国第 II 相及び第 III 相臨床試験の一覧（参考資料）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
第 II 相試験						
H9X-MC-GBCJ 試験	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	いずれの群も週 1 回皮下投与 デュラグルチド 0.5/1.0 mg 投与群： 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 デュラグルチド 1.0/1.0 mg 投与群： デュラグルチド 1.0 mg を 16 週間投与 デュラグルチド 1.0/2.0 mg 投与群： 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 プラセボ投与群： 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。	262 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.5/1.0 mg 投与群：66 例、デュラグルチド 1.0/1.0 mg 投与群：65 例、デュラグルチド 1.0/2.0 mg 投与群：65 例、プラセボ投与群：66 例）	2 分類の経口血糖降下薬［ビグアナイド（Met）、SU、TZD 又は DPP-4 阻害薬］で効果不十分な 2 型糖尿病患者（スクリーニング時の HbA1c 値が 7.0%を超え 10.5%以下の者）	16 週間（最終観察時点：投与 16 週）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
H9X-MC-GBCK 試験	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。	164 例（ITT 集団） （デュラグルチド 0.1 mg 投与群：35 例、0.5 mg 投与群：34 例、1.0 mg 投与群：34 例、1.5 mg 投与群：29 例、3.0 mg 投与群：3 例、プラセボ投与群：32 例）	経口血糖降下薬の治療を受けていない又は Met で効果不十分な 2 型糖尿病患者 （スクリーニング時の HbA1c 値が、試験開始前に食事・運動療法のみを受けていた場合は 7.0%以上 9.5%以下、Met を使用していた場合は 6.5%を超え 9.0%以下の者）	12 週間（最終観察時点：投与 12 週）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
H9X-MC-GBDN 試験	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。	755 例（ITT 集団） （デュラグルチド 0.75 mg 投与群：254 例、1.5 mg 投与群：251 例、プラセボ投与群：250 例）	1 剤以上の経口血糖降下薬を使用している 2 型糖尿病患者 （スクリーニング時の HbA1c 値が 7.0%以上 9.5%以下、かつ Visit 1 の血圧が 90/60 mmHg を超え 140/90 mmHg 未満で、高血圧の治療を受けている場合、降圧薬は 3 剤以下の者）	26 週間 （主要評価時点：投与 16 週、最終観察時点：投与 26 週）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
第 II/III 相試験						
H9X-MC-GBCF 試験	ベースラインから投与 12 ヵ月（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： デュラグルチド投与群： 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 シタグリプチン投与群： 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 プラセボ投与群： 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 1： 230 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.25～3.0 mg 投与群：150 例、シタグリプチン投与群：42 例、プラセボ投与群：38 例） Stage 1 及び Stage 2： 主要投与群：1098 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：302 例、1.5 mg 投与群：304 例、シタグリプチン投与群：315 例、プラセボ／シタグリプチン投与群：	経口血糖降下薬の治療を受けていない、Met、Met 以外の経口血糖降下薬、又は Met 及びその他の経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者（スクリーニング時の HbA1c 値が 7.0%以上 9.5%以下）	104 週間 主要評価時点：52 週、最終観察時点：投与 104 週） プラセボ投与は投与 26 週まで

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
			Stage 2： 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 プラセボ錠剤を 1 日 1 回経口投与 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： 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	177 例）		

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
第 III 相試験						
H9X-MC-GBDC 試験	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	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 プラセボを 1 日 2 回経口投与 Met 投与群： 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	807 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：270 例、1.5 mg 投与群：269 例、Met 投与群：268 例）	経口血糖降下薬の治療を受けていない又は経口血糖降下薬単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者	52 週間（主要評価時点：投与 26 週、最終観察時点：投与 52 週）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
H9X-MC-GBDA 試験	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併用し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	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 プラセボ／デュラグルチド投与群： 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、1.5 mg を週 1 回皮下投与） エキセナチド投与群： 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） 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。	976 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：280 例、1.5 mg 投与群：279 例、プラセボ投与群：141 例、エキセナチド投与群：276 例）	最大 3 剤の経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者（スクリーニング時の HbA1c 値が、試験開始前に経口血糖降下薬単独療法を受けていた場合は 7.0%以上 11.0%以下、2 剤以上の経口血糖降下薬を使用していた場合は 7.0%以上 10.0%以下の者）	52 週間（主要評価時点：投与 26 週、最終観察時点：投与 52 週）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
H9X-MC-GBDB 試験	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。	807 例（ITT 集団） （デュラグルチド 0.75 mg 投与群：272 例、1.5 mg 投与群：273 例、インスリン グラルギン投与群：262 例）	Met 又は SU を必ず 1 剤含む最大 3 剤の経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者 （スクリーニング時の HbA1c 値が、試験開始前に経口血糖降下薬単独療法を受けていた場合は 7.0%以上 11.0%以下、2 剤以上の経口血糖降下薬を使用していた場合は 7.0%以上 10.0%以下の者）	78 週間 （主要評価時点：投与 52 週、最終観察時点：投与 78 週）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象患者	投与期間
H9X-MC-GBDD 試験	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。	884 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：293 例、1.5 mg 投与群：295 例、インスリン グラルギン投与群：296 例）	1 日 1～2 回投与のインスリン療法又は 1 日 1～2 回投与のインスリン療法と経口血糖降下薬との併用で効果不十分な 2 型糖尿病患者（スクリーニング時の HbA1c 値が 7.0%以上 11.0%以下の者）	52 週間（主要評価時点：投与 26 週、最終観察時点：投与 52 週）

ABPM：24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring）、ITT：intent-to-treat、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、DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ-4

2.7.3.1.4 有効性の評価項目

2.7.3.1.4.1 HbA1c 値

HbA1c 値は、糖尿病患者の過去 1～2 ヵ月間の平均血糖値を反映する指標で、1 人の患者での値のバラツキが少なく、血糖コントロール状態の最も重要な指標であり（日本糖尿病学会 2014）、「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）、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドラインで測定することが推奨されている（FDA 2008a、CHMP 2012）。

このような状況を踏まえ、国内臨床試験では、長期安全性の検討を主要目的とした GBDQ 試験を除く、GBCZ、GBDP 及び GBDY 試験で HbA1c 値を主要評価項目として設定した。また、外国臨床試験でも、血圧及び脈拍数に対する影響の検討を主要目的とした GBDN 試験を除くすべての第 II 相及び第 III 相試験で HbA1c 値を主要評価項目として設定した。

副次的評価項目として、GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験では、米国糖尿病協会（American Diabetes Association：ADA）（ADA 2011）及び国際糖尿病連合（International Diabetes Federation：IDF）（IDF 2011）が推奨する HbA1c 値 7.0%未満に到達した被験者の割合を検討した。さらに、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験では、米国臨床内分泌学会（American Association of Clinical Endocrinologists：AACE）（Handelsman et al. 2011）が推奨する HbA1c 値 6.5%以下に到達した被験者の割合を検討した。GBCZ 試験では、計画当時、日本糖尿病学会（日本糖尿病学会 2008）及び国際糖尿病連合（IDF 2005）が HbA1c 値 6.5%未満を推奨していたため、6.5%未満に到達した被験者の割合を検討した。

HbA1c には、国内第 I 相試験（GBCB 及び GBCL 試験）では Japan Diabetes Society（JDS）値を、その他の国内外の臨床試験では National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値を用いた。

2.7.3.1.4.2 血糖値

2.7.3.1.4.2.1 空腹時血糖値

HbA1c 値では日常の細かい血糖値の変動を把握することが難しいため、国内外の臨床試験では、空腹時血糖値（朝食前）を副次的評価項目として設定した。空腹時血糖値は、安定した血糖コントロール指標であり、血糖降下薬の臨床評価においては重要な指標である。

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

空腹時血糖値のみでなく、食後血糖値を含め 1 日を通じて血糖をコントロールすることが糖尿病合併症の発症又は進展を阻止する上で重要であることはよく知られている。一般的には毎食前及び毎食後の 6 ポイント（場合によっては就寝前も含めて 7 ポイント）の測定で血糖日内変動の特徴を捉えることが可能である（日本糖尿病学会 2014）。具体的には、日本で実施した GBCZ 試験、GBDP 試験及び GBDQ 試験では、自己測定血糖値

を 7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前）で測定した。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。

2.7.3.1.4.3　β細胞機能（HOMA2-%B）及びインスリン感受性（HOMA2-%S）

一般臨床において、膵β細胞機能に対する作用を検討する指標として、HOMA（Homeostasis Model Assessment）は広く使用されている。しかし、高血糖状態では糖毒性のためにインスリン分泌量が低下し、適切にβ細胞機能及びインスリン感受性を評価できないという問題点があった（Matthews et al. 1985）。この問題点を解決するために、オリジナルの HOMA をモデルで補正したものが HOMA2 である（Wallece et al. 2004）。HOMA2-%B 及び HOMA2-%S は、それぞれインスリン分泌能、インスリン感受性低下の簡便な指標として用いられている。HOMA2-%B 及び HOMA2-%S は、どちらも空腹時の血中インスリン値又は血中 C-ペプチド濃度と血糖値から計算した。

2.7.3.1.4.4　体重

糖尿病患者は、体重を適切にコントロールすることが推奨されているが（日本糖尿病学会 2014）、SU、TZD などの経口血糖降下薬を服用している患者又はインスリン療法を行っている患者では、しばしば体重増加が認められ、この体重増加が血糖コントロールの悪化の原因となる可能性がある。また、体重増加は、心血管系疾患発症の危険因子であり、特に肥満の糖尿病患者での体重コントロールは重要となる。「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン（日本糖尿病学会 2013）」によると、体重コントロールの目標は体格指数（BMI）が 22 kg/m^2 を推奨している。

2.7.3.1.4.5　Quality of life（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又は生理学的結果のみではなく、糖尿病治療の結果の評価として、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。デュラグルチドの臨床試験（GBDP 及び GBDY 試験）では、以下の 4 種類の質問票を用いて、QOL の探索的な評価を行った。

2.7.3.1.4.5.1　Perceptions About Medications-Diabetes 21 Questionnaire 日本語版（PAM-D21-J）

PAM-D21-J は、薬剤投与の頻度、量、時間及び効果、身体的副作用並びに感情的副作用に焦点を当てた糖尿病の薬剤投与に対する感じ方を評価するために、Perception About Medications-Diabetes（PAM-D）（Hayes and Meldahl 2009）を基に開発された。この尺度は 4 つのサブスケール［利便性／融通性（Convenience/Flexibility：CF）（3 項目）、知覚できる効果（Perceived effectiveness：Peff）（3 項目）、感情に対する影響（Emotional Effects：EE）（5 項目）及び身体に対する影響（Physical Effects：PE）（10 項目）］の 21 の項目から構成される。CF、Peff 及び EE 項目のスコアは 1～4 であり、PE 項目のスコアは 1～5 である。EE 項目ではスコアが高いほどより好ましい状態であり、CF、Peff

及び PE 項目では、スコアが高いほどより好ましい状態を示すよう、スコアを逆転させて解析し評価に用いた。

2.7.3.1.4.5.2　Injectable Diabetes Medication Questionnaire 日本語版（IDMQ-J）

IDMQ-J は、GLP-1 受容体作動薬などの注射剤の糖尿病治療薬による満足度、扱いやすさ、日常生活への影響及び血糖コントロールを評価するために、Insulin Delivery System Questionnaire 日本版（石井 et al. 2009）を基に開発された。この尺度は 11 の質問から構成されている。項目 1 及び 2a～2f のスコアは 1～7、項目 3a～3c は 1～6 及び項目 4 は 1～5 である。満足度スコア（項目 1）、扱いやすさスコア（項目 2a 及び 2e）、日常生活への影響スコア（項目 2c、2d 及び 2f）及び血糖コントロールスコア［項目 2b、3a（逆転）及び 3b］は、それぞれの項目スコアの合計により得られた。各項目のスコアは、スコアが高いほどより好ましい状態を示すように、0～100 のスケールで線形変換された。

2.7.3.1.4.5.3　Adult Low Blood Sugar Survey（ALBSS）

ALBSS は、Hypoglycemia Fear Survey-II（Gonder-Frederick et al. 2011）を基に開発された、低血糖を予防するために患者がとった行動（又は回避）及び低血糖発症への患者の不安（又は情動）を評価するための質問票であり、各項目は 5 段階のリッカート尺度で評価した。行動（又は回避）に関するサブスケールは 15 項目、不安（又は情動）に関するサブスケールは 18 項目であり、行動に関する項目では、被験者は過去 1 ヵ月間の日常活動で各項目の行動をとった頻度を評価し、不安に関する項目では過去 1 ヵ月間に低血糖関連の事象を懸念した頻度を評価した。各項目では、スコアが低いほど好ましい状態であることを示す。

2.7.3.1.4.5.4　European Quality of Life-5 Dimensions（EQ-5D）

糖尿病では、低血糖、高血糖又は合併症が存在することで、健康を害することや、患者の健康及び QOL の評価に影響する可能性がある（患者の健康及び QOL の評価は医療関係者による患者の健康状態及び QOL の報告と比べて、糖尿病の生理学的指標とはあまり相関がないことが知られている）。そこで、一般的な健康状態に関連する QOL を評価するため広く用いられ、健康関連 QOL を評価する一般的な質問票である EQ-5D を用いた（Herdman et al. 2011）。EQ-5D は 2 パートで構成されており、1 つ目のパートは 5 項目（動作、セルフケア、日常活動、痛み／不快感、不安／ふさぎこみ）を評価し、すべてを組み合わせて日本人集団に基づく指標／効用スコアを算出する。日本人集団に基づく指標／効用スコア（0～1）は、0 が最も悪く、1 が最も良い状態を示し、各 5 項目のスコア（1～5）はスコアが低いほど好ましい状態を示す。2 つ目のパートは自覚する健康状態を、視覚アナログ尺度［Visual Analogue Scale（VAS）：0 mm（最も悪い健康状態）～100 mm（最も良い健康状態）］により評価する。

2.7.3.1.5　有効性の統計的評価手法

2.7.3.1.5.1　解析対象集団

2.7.3.1.5.1.1　国内臨床試験

評価資料である国内臨床試験の解析対象集団を表 2.7.3.1-3 に示す。

本項で、GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験の最大解析対象集団（Full analysis set：FAS）の定義は、各試験での総括報告書の定義と同一である。また、GBCZ、GBDP 及び GBDY 試験の治験実施計画書に適合した対象集団（Per protocol 集団：PP 集団）の定義は、各試験での総括報告書の定義と同一である。

表 2.7.3.1-3. 有効性の解析対象集団（国内臨床試験）

集団	定義
FAS	対象試験：GBCZ、GBDP 及び GBDY 試験 無作為割り付けされ治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者が含まれ、被験者が実際に投与を受けた治験薬を問わず、割り付けられた投与群に基づき解析を行う。なお、治験薬以外の糖尿病治療薬開始後の有効性データは解析に用いない。
PP 集団	対象試験：GBCZ、GBDP 及び GBDY 試験 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（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。なお、治験薬以外の糖尿病治療薬開始後の有効性データは解析に用いない。
FAS	対象試験：GBDQ 試験 治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とした。

2.7.3.1.5.1.2　外国臨床試験

参考資料である外国臨床試験の解析対象集団を表 2.7.3.1-4 に示す。

本項で、第 II 相及び第 III 相試験の intent-to-treat 集団（ITT 集団）の定義は、各試験での総括報告書の定義と同一である。また、第 III 相試験の PP 集団の定義は、各試験での総括報告書の定義と同一である。

表 2.7.3.1-4. 有効性の解析対象集団（外国臨床試験）

集団	定義
ITT 集団	対象試験：GBCJ、GBCK、GBDN、GBCF、GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験 GBCF 試験を除くすべての試験では、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者とした。GBCF 試験では、割り付けられたすべての被験者とした。GBCF 試験に割り付けられたすべての被験者は、治験薬を少なくとも 1 回投与された。一部の解析項目では、ベースライン後に、少なくとも 1 回観測値が得られた被験者のデータのみを含めた。 GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験では、レスキュー治療開始後のデータは、有効性の解析から除外した。
PP 集団	対象試験：GBCF、GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験 ITT 集団のうち、特定の観測時点までを完了し、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。 GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験では、レスキュー治療開始後のデータは、有効性の解析から除外した。

2.7.3.1.5.2 有効性の解析方法

2.7.3.1.5.2.1 個々の試験の解析方法

個々の試験の解析方法は、各試験の解析計画書に定義した。データ固定前に解析計画書を最終化した。

2.7.3.1.5.2.1.1 国内臨床試験

日本で実施した GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験の有効性の解析方法を以下に示す。

2.7.3.1.5.2.1.1.1 GBCZ 試験

GBCZ 試験の有効性の主要評価項目はベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 値の変化量であり、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（mixed effects model with repeated measurements：MMRM）を用いて用量反応関係を評価した。MMRM は投与群、試験開始前の治療（経口血糖降下薬の有無）、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上）、Visit 及び投与群と Visit の交互作用を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量、被験者を変量効果とした。このモデルから用量の線形対比を推定し、その有意性を評価した。また、デュラグルチド各用量の投与群とプラセボ投与群との対比較を主要解析と同じモデルを用いて実施し、p 値と差の推定値及び差の 95%信頼区間を算出した。この対比較は、多重性の調整を目的として Gate-keeping 法に従い、プラセボ投

与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群の比較から開始し、各用量の投与群とプラセボ投与群の比較結果が両側有意水準 5%で有意であった場合に限り、プラセボ群と次の用量群との検定を逐次的に実施した。主要解析の他、感度分析の目的で、ベースラインから最終観察時点までの変化量の解析を、投与群、試験開始前の治療（経口血糖降下薬の有無）、ベースラインの BMI 値（25 kg/m2 未満／25 kg/m2 以上）を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いて実施した。最終観察時点の値が欠測の場合には、Last observation carried forward（LOCF：投与後のデータが欠測の場合は、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法）を用いて補完した。

他の有効性評価項目でも、特に指定しない限り上記の同様の MMRM（HbA1c 値の代わりに該当する評価項目のベースライン値を共変量とした）を用いて解析した。他の有効性評価項目は以下のとおりである。

- HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%未満に到達した被験者の割合
- 空腹時血糖値
- 体重
- HOMA2 によるβ細胞機能（HOMA2-%B）及びインスリン感受性（HOMA2-%S）
- 7 ポイント自己測定血糖値（朝食前、昼食前、夕食前、食後 2 時間及び就寝前）

空腹時血糖値、体重、HOMA2-%B 及び HOMA2-%S、自己測定血糖値は投与群別、Visit 別に実測値及びベースラインからの変化量を要約した。

HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%未満に達した被験者の割合の各用量の投与群とプラセボ投与群の比較には Fisher の直接確率計算を用い、プラセボも含めた用量反応性の検討には Cochran-Armitage 検定を用いた。

2.7.3.1.5.2.1.1.2 GBDP 試験

<u>26 週間</u>

GBDP 試験の有効性の主要評価項目は、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量とした。主要解析は、HbA1c 値の変化量を従属変数とし、投与群、試験開始前の治療（経口血糖降下薬の有無）、ベースラインの BMI 値（25 kg/m2 未満/25 kg/m2 以上）、Visit 及び投与群と Visit の交互作用を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量、被験者を変量効果とした MMRM を用いた。分散共分散構造により欠測値を調整した。投与 26 週時での投与群間の差（デュラグルチド–プラセボ）の最小二乗平均値及びその 95%信頼区間を用いて主要目的を評価した。95%信頼区間の上限が 0.0%未満の場合、プラセボに対するデュラグルチドの優越性が結論付けられるとした。

ファミリーワイズの第 1 種の過誤確率を制御するために、Gate-keeping 法を用いて 3 つの仮説（プラセボに対するデュラグルチドの優越性、リラグルチドに対するデュラグルチドの非劣性及び優越性）を検証した。

- 手順 1：投与 26 週時でのプラセボに対するデュラグルチドの優越性が示された場合、投与 26 週時でのリラグルチドに対するデュラグルチドの非劣性を検証した。

95%信頼区間の上限が 0.4%未満の場合、リラグルチドに対するデュラグルチドの非劣性が結論付けられる。

- 手順 2：投与 26 週時でのリラグルチドに対するデュラグルチドの非劣性が示された場合、投与 26 週時でのリラグルチドに対するデュラグルチドの優越性を検証した。95%信頼区間の上限が 0.0%未満の場合、リラグルチドに対するデュラグルチドの優越性が結論付けられる。

主要評価項目の副次的解析として、投与後 26 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量について、投与群、試験開始前の治療、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上）を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とする ANCOVA モデルを用いた。投与 26 週時の測定値が欠測した場合、LOCF を用いて補完した。

投与 26 週時までのその他の有効性の副次的評価項目を以下のとおり設定した。

- HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合
- 空腹時血糖値
- 7 ポイント自己測定血糖値
- HOMA2-%B 及び HOMA2-%S
- 体重

投与 26 週時での 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ついて、投与群間の比較には、試験開始前の治療、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。空腹時血糖値、7 ポイント自己測定血糖値、HOMA2-%B、HOMA2-%S 及び体重については、主要評価項目の解析と同様に、該当する評価項目のベースライン値を共変量とした MMRM 又は ANCOVA を用いた。

ヘルスアウトカムは、PAM-D21-J 及び IDMQ-J を設定した。

- PAM-D21-J 及び IDMQ-J：投与 26 週時の PAM-D21-J 及び IDMQ-J のサブスケールのスコアを要約し、投与群、試験開始前の治療、ベースラインの BMI 値を固定効果とする分散分析（analysis of variance：ANOVA）モデルを用いて投与群間を比較した。

特定の胃腸障害（下痢、便秘並びに悪心又は嘔吐）の発現の有無別での体重のベースラインからの変化量を要約した。

体重の変化量と HbA1c 値の変化量の関係を検討し、特定の胃腸障害（下痢、便秘並びに悪心又は嘔吐）の発現の有無別での体重のベースラインからの変化量を要約した。

HbA1c 値及び体重に関して、性別、年齢、ベースラインでの体重及び BMI、ベースラインでの 2 型糖尿病の罹病期間、ベースラインでの HbA1c 値、ベースラインでの推算糸球体濾過量（eGFR）に基づく腎機能、ベースラインの C-ペプチド値並びにベースラインの HOMA2-%B 値、試験開始前の経口血糖降下薬の有無別の部分集団解析を実施した。

52 週間

GBDP 試験の 52 週間の解析では、投与 52 週時までの有効性及び安全性の結果を投与群（デュラグルチド、プラセボ／デュラグルチド及びリラグルチド）ごとに示し、26 週間の解析と同じ統計モデルを用いた。ただし、統計学的検定、投与群間差、その信頼区間などの統計学的比較は、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の比較のみ行った。プラセボ／デュラグルチド群に割り付けられた被験者では、継続投与期間（デュラグルチド投与開始以降）の安全性の評価として、有害事象及び低血糖症の発現率を算出した。

GBDP 試験の 52 週間の解析での、有効性の主要評価項目は、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 値の変化量とした。HbA1c 値の変化量を従属変数とし、投与群、試験開始前の治療（経口血糖降下薬の有無）、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上）、Visit 及び投与群と Visit の交互作用を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量、被験者を変量効果とした MMRM を用いた。分散共分散構造により欠測値を調整した。投与 52 週時での投与群間の差（デュラグルチド–リラグルチド）の最小二乗平均値及びその 95%信頼区間を用いて評価した。また、投与後 52 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量について、投与群、試験開始前の治療、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上）を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とする ANCOVA モデルを用いた。投与 52 週時の測定値が欠測した場合、LOCF を用いて補完した。

投与 52 週時までのその他の有効性の副次的評価項目を以下のとおり設定した。

- HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合
- 空腹時血糖値
- 7 ポイント自己測定血糖値
- HOMA2-%B 及び HOMA2-%S
- 体重

投与 52 週時での 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ついて、投与群間の比較には、試験開始前の治療、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上）を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いた。空腹時血糖値、7 ポイント自己測定血糖値、HOMA2-%B、HOMA2-%S 及び体重については、主要評価項目の解析と同様に、該当する評価項目のベースライン値を共変量とした MMRM 又は ANCOVA を用いた。

ヘルスアウトカムは、PAM-D21-J、IDMQ-J 及び EQ-5D を設定した。

- PAM-D21-J 及び IDMQ-J：投与 52 週時の PAM-D21-J 及び IDMQ-J のサブスケールのスコアを要約し、投与群、試験開始前の治療、ベースラインの BMI 値を固定効果とする ANOVA モデルを用いて投与群間を比較した。
- EQ-5D：ベースライン及び投与 52 週時の EQ-5D のサブスケールのスコアを要約し、投与群、試験開始前の治療、ベースラインの BMI 値を固定効果、ベースライン値を共変量とする共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）モデルを用いて投与群間を比較した。

2.7.3.1.5.2.1.1.3 GBDY 試験

GBDY 試験の有効性の主要評価項目は、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量とした。主要な有効性解析は、HbA1c 値の変化量を従属変数とし、投与群、併用薬（SU、ビグアナイド、SU 及びビグアナイド）、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上）、Visit 及び投与群と Visit の交互作用を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量、被験者を変量効果とした MMRM を用いた。分散共分散構造により欠測値を調整した。

投与 26 週時での投与群間の差（デュラグルチド–インスリン グラルギン）の最小二乗平均値及びその 95%信頼区間を用いて主要目的を評価した。95%信頼区間の上限が 0.4%未満の場合、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が結論付けられるとした。

主要目的であるインスリン グラルギンに対するデュラグルチドの非劣性が結論付けられた場合、インスリン グラルギンに対するデュラグルチドの優越性を検証した。95%信頼区間の上限が 0.0%未満の場合、インスリン グラルギンに対するデュラグルチドの優越性が結論付けられる。この解析は、第 1 種の過誤の確率を増大させることなく主要目的の評価とともに実施することが可能である。

副次的解析として、投与群、併用薬、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上）を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて解析した。投与 26 週時の測定値が欠測した場合、LOCF を用いて補完した。

その他の有効性の副次的評価項目を以下のとおり設定した。

- HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合
- 空腹時血糖値
- 8 ポイント自己測定血糖値
- 体重

投与 26 週時での HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合の投与群間の比較は、投与群、併用薬、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上）、Visit 及び投与群と Visit の交互作用を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とした一般化推定方程式（generalized estimating equation：GEE）モデルを用いた。

空腹時血糖値は、投与群別、Visit 別に実測値及びベースラインからの変化量を要約した。さらに、ベースラインからの変化量の解析には、主要解析と同様に、該当する評価項目のベースライン値を共変量とした MMRM を用いた。

8 ポイント自己測定血糖値は ANCOVA モデルを用いて解析した。

体重の解析は、多重性の調整をしないことを除き、主要評価項目と同様に MMRM 及び ANCOVA を用いてベースラインからの変化量を解析した。このとき、ベースラインの体重を共変量とした。

ヘルスアウトカムは、IDMQ-J、PAM-D21-J 及び ALBSS を設定した。IDMQ-J 及び PAM-D21-J は GBDP 試験と同様に解析した。

- ALBSS：各サブスケール［行動（又は回避）及び心配（又は情動）］、Visit ごとの総スコア、ベースラインからの変化を投与群別に要約した。個々の被験者のドメインスコアは、50%以上の項目が欠測でない場合、欠測でない項目のスコアを用いて算出した。欠測が 50%以上ある場合には、当該被験者の当該ドメインスコアは欠測とした。ベースラインから投与 26 週時までの行動、心配及び総スコアの変化量では、ベースライン値を共変量、投与群、併用薬、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満／25 kg/m^2 以上）を固定効果とする ANCOVA モデルを用いて投与群間を比較した。

体重の変化量と HbA1c 値の変化量の関係を検討し、特定の胃腸障害（下痢、便秘並びに悪心又は嘔吐）の発現の有無別での体重のベースラインからの変化量を要約した。

HbA1c 値及び体重に関して、性別、年齢、ベースラインでの体重及び BMI、ベースラインでの 2 型糖尿病の罹病期間、ベースラインでの HbA1c 値、ベースラインでの eGFR に基づく腎機能、併用薬別の部分集団解析を実施した。

2.7.3.1.5.2.1.1.4　GBDQ 試験

GBDQ 試験の投与 26 及び 52 週時までの有効性評価項目を以下の通り設定した。

- ベースラインからの HbA1c 値の変化量
- HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合
- 空腹時血糖値
- 7 ポイント自己測定血糖値
- HOMA2-%B 及び HOMA2-%S
- 体重

HbA1c 値の実測値及びベースラインからの変化量は Visit ごと、全体及び併用薬（SU、ビグアナイド、TZD、α−GI 又はグリニド）ごとに以下の要約統計量を算出した（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）。HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の頻度及び割合を算出した。空腹時血糖値、HOMA2-%B、HOMA2-%S 及び体重に関しては Visit ごと、全体及び併用薬ごとに要約し、さらに 7 ポイント自己測定血糖値も要約した。

2.7.3.1.5.2.1.2　外国臨床試験

外国臨床試験の有効性の主要評価項目の解析方法を以下に示す。詳細は、第 2.7.6 項に示す。

第 III 相試験で、主要評価項目であるベースラインからの HbA1c 値の変化量の解析は、主要評価時点及び最終観察時点で、プラセボに対するデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg の優越性、実薬対照に対するデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg の非劣性及び優越性を検証した。この検証では、ファミリーワイズの第 1 種の過誤確率を制御するために Tree-gatekeeping 法を用いた。

実薬対照に対する非劣性を検証した GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験では、事前に定めた非劣性マージンは 0.4%であった。GBCF 試験では、52 週又はより長期間での

シタグリプチンの明確な有効性が確立していなかったため、事前に定めた非劣性マージンを 0.25%とした。Gate-keeping 法による解析結果は、多重性の調整を行った片側 p 値を用いて要約した（Dmitrienko et al. 2008）。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内臨床試験

2.7.3.2.1.1 第 II 相試験

2.7.3.2.1.1.1 GBCZ 試験（日本）

本試験は、第 II 相、12 週間、多施設共同、プラセボ対照、無作為化、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日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド単独療法の安全性及び有効性を評価した。なお、経口血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。主要目的は、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 回投与時の単独療法時の用量反応関係を評価することであった。被験者はデュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg 並びにプラセボのいずれかに割り付けられた。

145 例が割り付られ、少なくとも 1 回治験薬が投与された。145 例全例が FAS に含まれた。ベースラインでの全体の HbA1c 値の平均値は 8.0%、空腹時血糖値の平均値は 156.45 mg/dL、体重の平均値は 74.6 kg であった（第 2.7.3.3.1.2 項）。

FAS でのベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 値、空腹時血糖値及び体重の変化量を表 2.7.3.2-1 に示す。

最終観察時点である投与 12 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.25 mg 投与群で−0.90% ± 0.09%、デュラグルチド 0.50 mg 投与群で−1.15% ± 0.08%、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.35% ± 0.09% であり、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（−0.18% ± 0.09%）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 $p<0.001$）。空腹時血糖値は、いずれの投与群でもベースラインから低下し、その変化量に統計学的に有意な用量反応性が認められ（$p<0.001$）、かつ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 $p<0.05$）。体重は、プラセボ投与群、デュラグルチド 0.5 及び 0.75 mg 投与群でベースラインから低下し、その変化量には、デュラグルチド 0.5 及び 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。デュラグルチド 0.25 mg 投与群では、体重はベースラインから増加し、プラセボ投与群の間に統計学的有意差が認められた（$p<0.05$）。

表 2.7.3.2-1. ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 値、空腹時血糖値及び体重の変化量（FAS）（GBCZ 試験）

	LS Mean (SE) Change from Baseline				
Outcome Measure (units)	Dula_0.75 N=35	Dula_0.50 N=37	Dula_0.25 N=36	Placebo N=37	Dose Response p-value [a]
ΔHbA1c (%)	-1.35 (0.09)**	-1.15 (0.08)**	-0.90 (0.09)**	-0.18 (0.09)	<0.001
ΔFBG (mg/dL)	-37.48 (4.81)**	-28.55 (4.62)*	-29.21 (4.67)*	-9.00 (4.75)	<0.001
ΔWeight (kg)	-0.58 (0.32)	-0.40 (0.31)	0.41 (0.31)*	-0.84 (0.31)	0.987

Abbreviations: Δ = change from baseline; FBG = fasting blood glucose (central laboratory); HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; FAS = full analysis set; LS = least square; N = number of patients; SE = standard error.
Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.
Note: Analyses methods: change in HbA1c, FBG and weight (MMRM).
*p<0.05, **p<0.001 dulaglutide treatment group compared to placebo.
[a]: p-value from Mixed Model Repeated measurements (MMRM)
（GBCZ CSR Table GBCZ.11.6., Table GBCZ.11.10., Table GBCZ.11.16.）

2.7.3.2.1.2 第 III 相試験

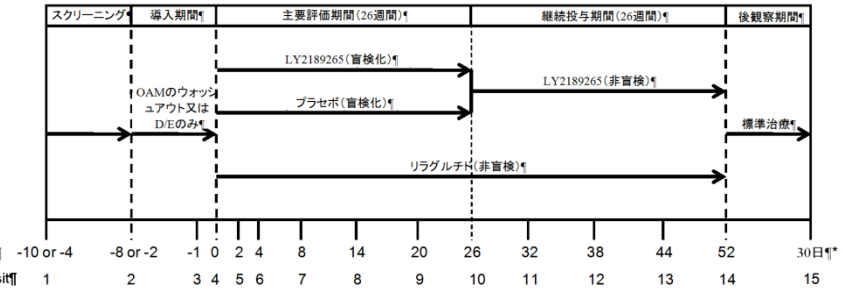
2.7.3.2.1.2.1 GBDP 試験（日本）

本試験の試験デザインを図 2.7.3.2-1 に示す。

本試験は、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 0.9 mg 1 日 1 回投与による単独療法時の有効性及び安全性を評価した。なお、経口血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。主要目的は、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 0.75 mg の優越性を示すことであった。副次的目的は、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示すことであった。また、デュラグルチド 0.75 mg を 52 週時まで長期単独投与したときの有効性及び安全性を評価した。

被験者はデュラグルチド 0.75 mg、プラセボ又はリラグルチドのいずれかに割り付けられた。主要評価期間にプラセボを投与された被験者は、継続投与期間にはデュラグルチド 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）。なお、リラグルチドは 1 週目に 0.3 mg、2 週目に 0.6 mg、残りの期間は 0.9 mg を 1 日 1 回皮下投与された。

・ 20 歳以上
・ 2 型糖尿病患者
・ HbA1c 値
・ 経口血糖降下薬による治療を受けていない患者：Visit 1 及び 3 で 7.0%以上 10.0%以下
・ 経口血糖降下薬の単独療法を受けている患者：Visit 1 で 6.5%以上 9.0%以下、Visit 3 で 7.0%以上 10.0%以下
・ BMI が 18.5 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 未満



LY2189265 = デュラグルチド; OAM = 経口血糖降下薬; D/E = 食事／運動療法
*: Visit 15 は、Visit 14 又は試験中止を決定した日から 30 日後とする。

図 2.7.3.2-1. 試験デザイン（GBDP 試験）

被験者の内訳：

26 週間

492 例が割り付けられ、このうち 487 例が少なくとも 1 回治験薬を投与され、FAS に含まれた（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：280 例、プラセボ投与群：70 例、リラグルチド投与群：137 例）。26 週間の主要評価期間を完了した被験者はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 96.4%、プラセボ投与群で 90.0%、リラグルチド投与群で 90.8%であった（第 2.7.3.3.1.1 項）。

52 週間

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。割り付けられた 492 例のうち 52 週間の試験を完了した被験者の割合はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 93.6%、リラグルチド投与群で 87.9%、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 84.3%であった（第 2.7.3.3.1.1 項）。

結果：

ベースラインでの全体の年齢の平均値は 57.4 歳、性別の内訳は男性が 81.3%であった。2 型糖尿病の罹病期間の平均値は 6.6 年であった。HbA1c 値の平均値は 8.1%、空腹時血糖値の平均値は 167.5 mg/dL、体重の平均値は 70.7 kg であった（第 2.7.3.3.1.2 項）。

26 週間

FAS でのベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値（実測値）及び体重（変化量）の推移をそれぞれ図 2.7.3.2-2 及び図 2.7.3.2-3 に示す。

投与 26 週時でのベースラインからの HbA1c 値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.43% ± 0.05%、プラセボ投与群で 0.14% ± 0.10%、リラグルチド投与群で−1.33% ± 0.07%であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の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、主要目的である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、副次的目的であるリラグルチドに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性は結論付けられたが、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。

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%、プラセボ投与群で 5.9%、リラグルチド投与群で 69.1%であった。HbA1c 値が 6.5%以下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 50.0%、プラセボ投与群で 1.5%、リラグルチド投与群で 49.3%であった。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、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群でいずれも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 投与群の間にいずれも統計学的有意差は認められなかった。空腹時血糖値の投与 26 週時で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−39.2 mg/dL、プラセボ投与群で 1.0 mg/dL、リラグルチド投与群で−39.8 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。体重の投与 26 週時で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−0.02 kg、プラセボ投与群で−0.63 kg、リラグルチド投与群で−0.36 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。

感度分析として、HbA1c 値に関して、解析手法による方法（LOCF により補完した ANCOVA を用いた解析）及び解析集団による方法（PP 集団）を実施した結果を、それぞれ付録表 2.7.3.6-1 及び付録表 2.7.3.6-2 に示す。いずれの方法でも、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は、投与 26 週時に HbA1c 値のベースラインからの低下、プラセボ投与群ではベースラインからの上昇が認められ、その変化量は、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。これらの結果は、FAS での MMRM の結果と同様であった。

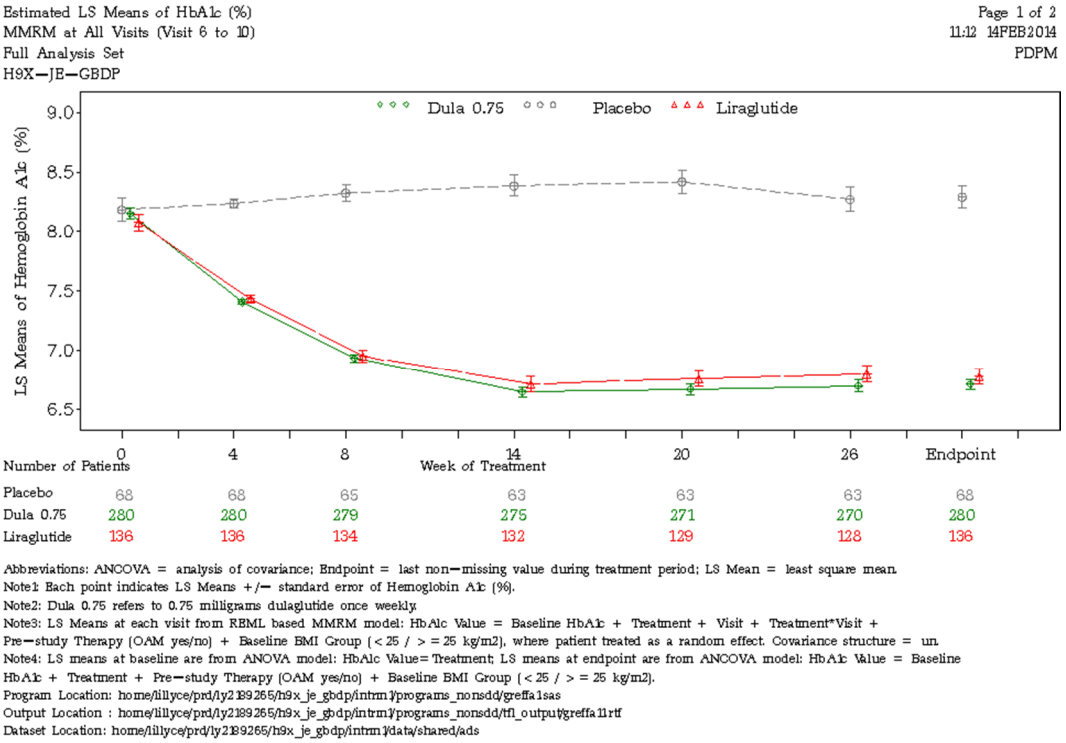
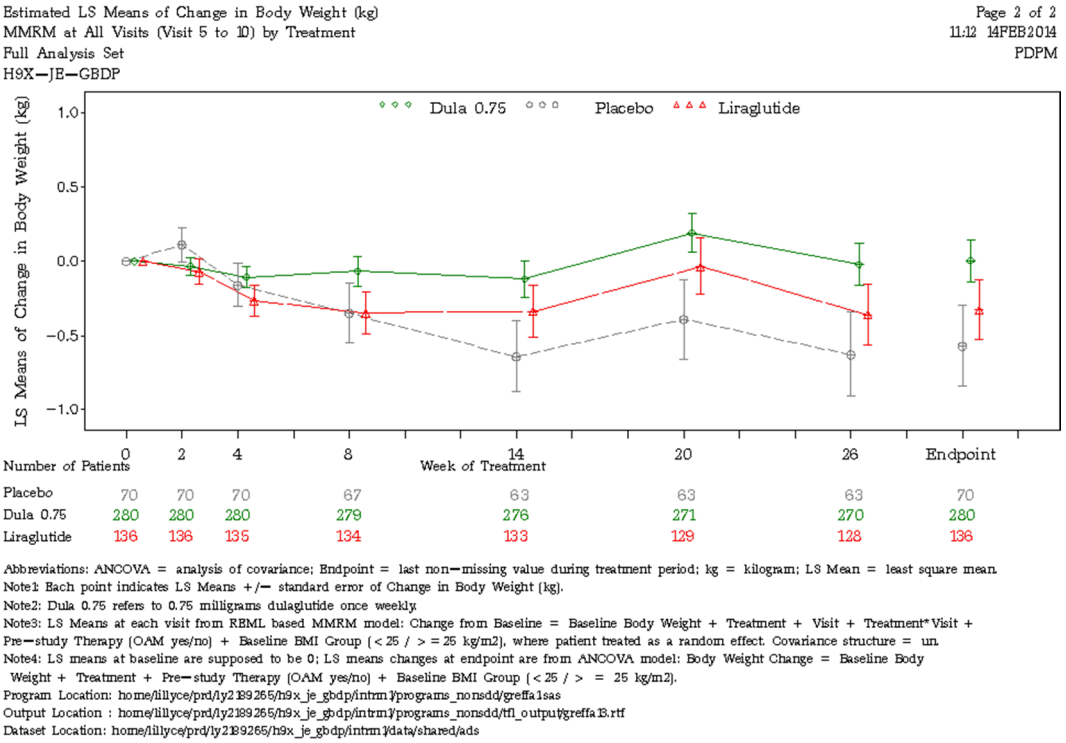


図 2.7.3.2-2. ベースラインから主要評価時点である投与 26 週時まで（MMRM）及び投与 26 週時（LOCF、ANCOVA）の HbA1c 値（%）の推移
（最小二乗平均値 ± 標準誤差）（FAS）（GBDP 試験：26 週間）

（GBDP CSR Figure GBDP.11.1.）



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; Endpoint = last non-missing value during treatment period; kg = kilogram; LS Mean = least square mean.
Note1: Each point indicates LS Means +/- standard error of Change in Body Weight (kg).
Note2: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note3: LS Means at each visit from REML based MMRM model: Change from Baseline = Baseline Body Weight + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study Therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group (< 25 / > = 25 kg/m2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = un.
Note4: LS means at baseline are supposed to be 0; LS means changes at endpoint are from ANCOVA model: Body Weight Change = Baseline Body Weight + Treatment + Pre-study Therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group (< 25 / > = 25 kg/m2).
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/greffa1sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/greffa13.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

図 2.7.3.2-3. ベースラインから主要評価時点である投与 26 週時まで（MMRM）及び投与 26 週時（LOCF、ANCOVA）の体重（kg）の変化量の推移（最小二乗平均値 ± 標準誤差）（FAS）（GBDP 試験：26 週間）

（GBDP CSR Figure GBDP.11.5.）

52 週間

FAS でのベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 値（実測値）及び体重（変化量）の推移をそれぞれ図 A 2.7.3.2-1 及び図 A 2.7.3.2-2 に示す。

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 週時のベースラインからの HbA1c 値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.39% ± 0.06%、リラグルチド投与群で−1.19% ± 0.08%、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.55% ± 0.12%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%、リラグルチド投与群で 60.3%、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 70.6%であった。HbA1c 値が 6.5%以下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 49.3%、リラグルチド投与群で 41.2%、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 52.9%であった。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。

空腹時血糖値の投与 52 週時で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 mg/dL、リラグルチド投与群で−37.15 mg/dL、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−40.93 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。

体重の投与 52 週時で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 kg、リラグルチド投与群で−0.13 kg、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.03 kg 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。

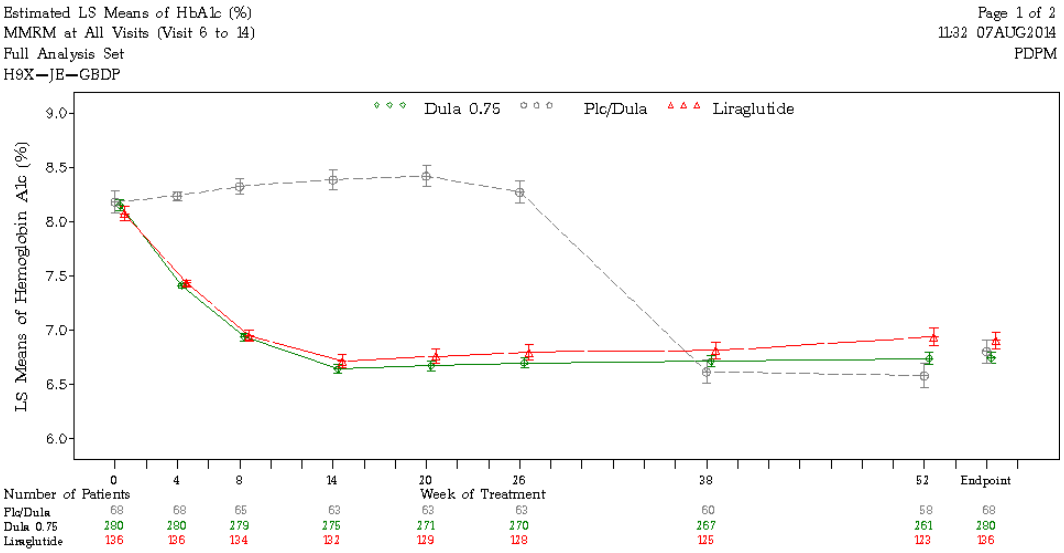


図 A 2.7.3.2-1. ベースラインから投与 52 週時まで（MMRM）及び投与 52 週時（LOCF、ANCOVA）の HbA1c 値（%）の推移（最小二乗平均値 ± 標準誤差）（FAS）（GBDP 試験：52 週間）

（GBDP Final CSR Figure GBDP.11.1.）

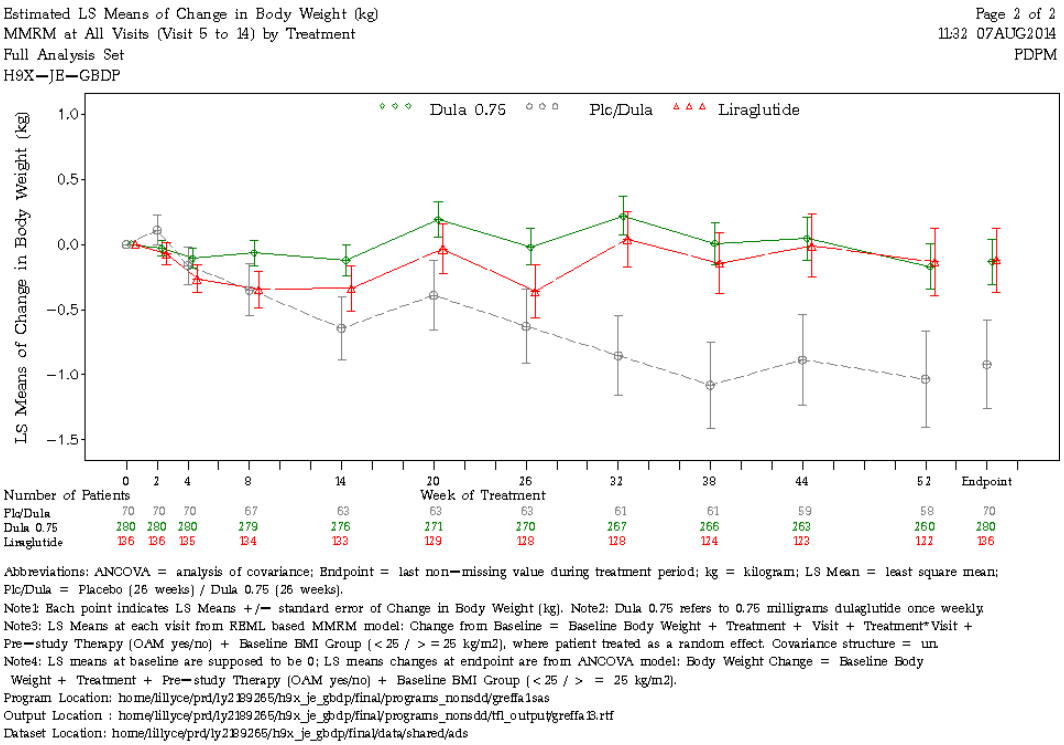


図 A 2.7.3.2-2. ベースラインから投与 52 週時まで（MMRM）及び投与 52 週時（LOCF、ANCOVA）の体重（kg）の推移（最小二乗平均値 ± 標準誤差）（FAS）（GBDP 試験：52 週間）

（GBDP Final CSR Figure GBDP.11.5.）

2.7.3.2.1.2.2　GBDY 試験（日本）

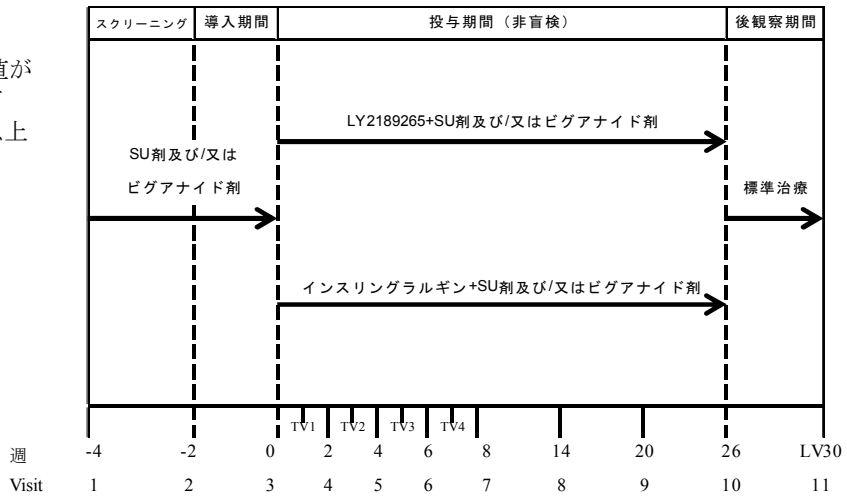
本試験の試験デザインを図 2.7.3.2-4 に示す。

本試験は、第 III 相、26 週間、多施設共同、無作為化、実薬対照（インスリン グラルギン）、非盲検、並行群間比較試験である。SU 及び／又はビグアナイドを使用しても血糖コントロールが不十分であった 2 型糖尿病患者を対象に、試験開始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 回を併用したときの有効性及び安全性を評価した。主要目的は、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 グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性を示すことであった。主な副次的目的は、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 グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性を示すことであった。

被験者は、デュラグルチド 0.75 mg 又はインスリン グラルギンのいずれかに割り付けられた。また試験開始前より使用していた経口血糖降下薬は、試験期間を通して一定用量で継続した。なお、インスリン グラルギンは 1 日 1 回就寝前皮下投与を行い、4〜8 単位/日から開始し、目標とする空腹時血糖値（70 mg/dL 超 110 mg/dL 以下）に合わせて用量を調整した。インスリン グラルギンの用量調整は、治験担当医師が前 3 日間の自己測

定空腹時血糖値の平均値に基づき、原則として週 1 回、8 週間まで Visit スケジュールに従って行い、以降は必要に応じて行った。

・20 歳以上
・2 型糖尿病患者
・Visit 1 での HbA1c 値が 7.0%以上 10.0%以下
・BMI が 18.5 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 未満



LY2189265 = デュラグルチド; SU = スルホニル尿素薬; TV = 電話問診.
Visit 11 は、Visit 10 又は試験中止を決定した日から 30 日後とする。

図 2.7.3.2-4. 試験デザイン（GBDY 試験）

被験者の内訳：

361 例が割り付けられ、全例が少なくとも 1 回治験薬を投与され、FAS に含まれた（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：181 例、インスリン グラルギン投与群：180 例）。26 週間の投与期を完了した被験者はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 95.6%、インスリン グラルギン投与群で 98.3%であった（第 2.7.3.3.1.1 項）。

結果：

ベースラインでの全体の年齢の平均値は 56.8 歳、性別の内訳は男性が 71.5%であった。2 型糖尿病の罹病期間の平均値は 8.8 年であった。HbA1c 値の平均値は 8.0%、空腹時血糖値の平均値は 157.4 mg/dL、体重の平均値は 71.0 kg であった（第 2.7.3.3.1.2 項）。

FAS でのベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値（実測値）及び体重（変化量）の推移を図 2.7.3.2-5 及び図 2.7.3.2-6 に示す。

投与 26 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で–1.44% ± 0.05%、インスリン グラルギン投与群で –0.90% ± 0.05%であった。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 投与群の非劣性が結論付けられた。さらに 95%信頼区間の上限が 0.0%未満であったため、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 投与群の優越性も結論付けられた（p<0.001）。

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%、インスリン グラルギン投与群で 45.8%であった。6.5%以下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 51.1%、インスリン グラルギン投与群で 24.0%であった。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 $p<0.001$）。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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で–34.3 mg/dL、インスリン グラルギン投与群で–37.8 mg/dL であり、両投与群で同程度であった。体重の変化量（最小二乗平均値）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で–0.48 kg、インスリン グラルギン投与群で 0.94 kg であり、体重の変化量には投与群間で統計学的有意差が認められた（$p<0.001$）。

感度分析として、HbA1c 値に関して、解析手法による方法（LOCF により補完した ANCOVA を用いた解析）及び解析集団による方法（PP 集団）を実施した結果を、それぞれ付録表 2.7.3.6-3 及び付録表 2.7.3.6-4 に示す。いずれの方法でも、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は、投与 26 週時に HbA1c 値のベースラインからの低下が認められ、その変化量はインスリン 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（$p<0.001$）。これらの結果は、FAS での MMRM の結果と同様であった。

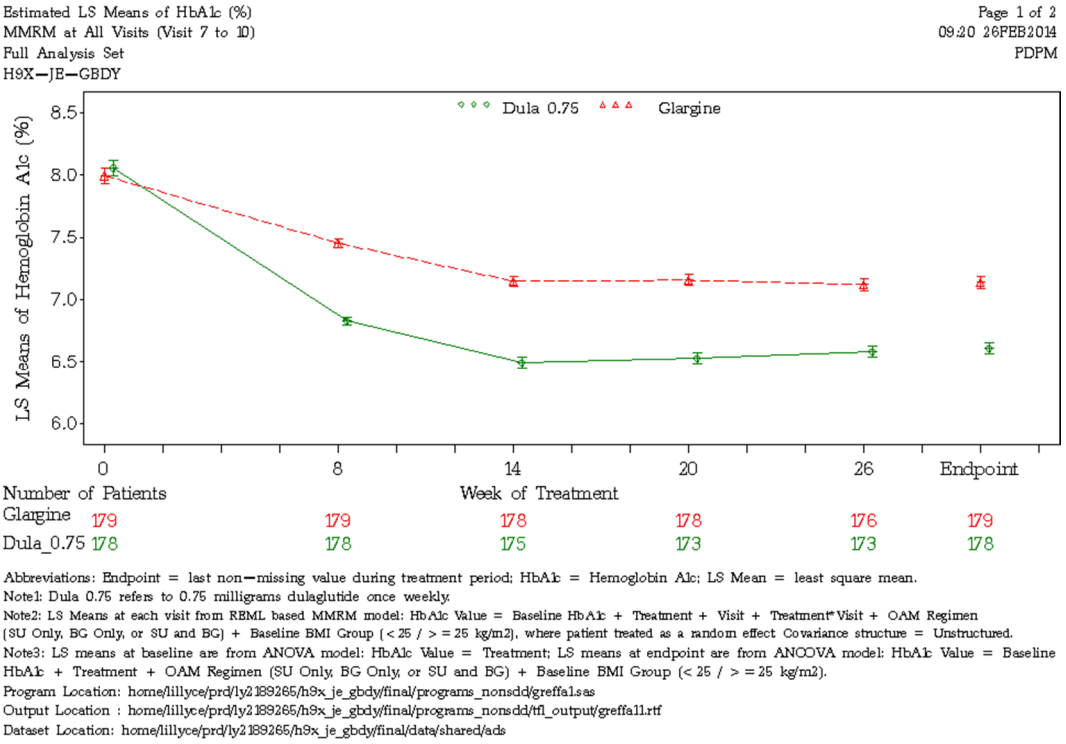
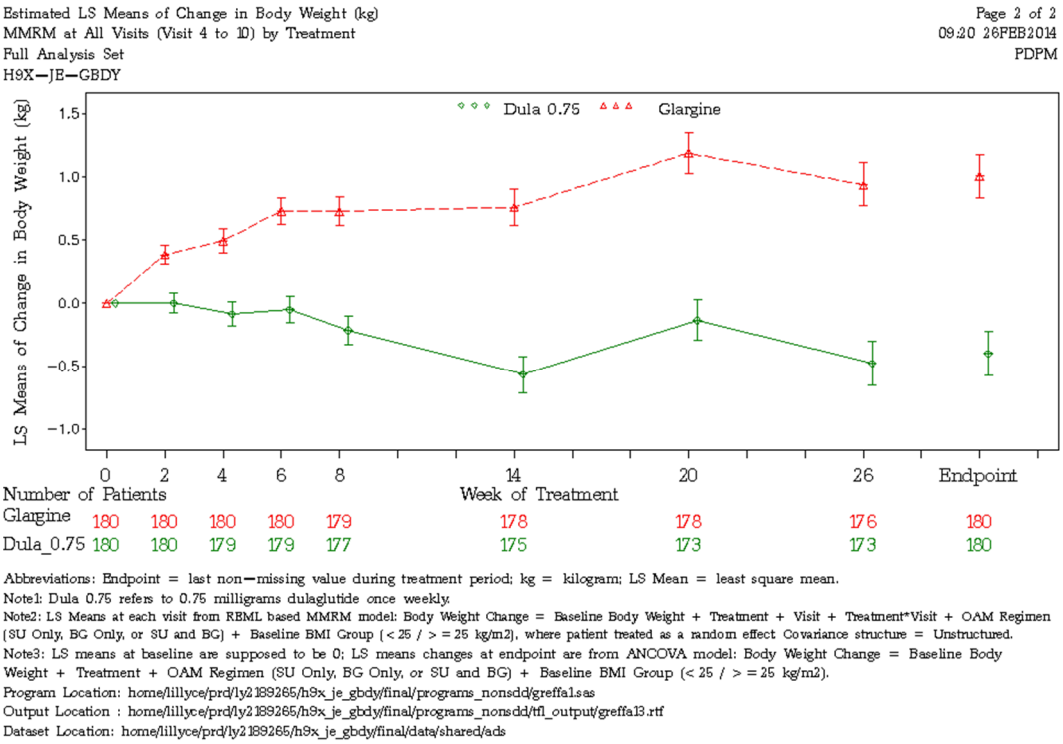


図 2.7.3.2-5. ベースラインから投与 26 週時まで（MMRM）及び投与 26 週時（LOCF、ANCOVA）の HbA1c 値（%）の推移（最小二乗平均値 ± 標準誤差）（FAS）（GBDY 試験）

（GBDY CSR Figure GBDY.11.1.）



Abbreviations: Endpoint = last non-missing value during treatment period; kg = kilogram; LS Mean = least square mean.
Note1: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note2: LS Means at each visit from REML based MMRM model: Body Weight Change = Baseline Body Weight + Treatment + Visit + Treatment*Visit + OAM Regimen (SU Only, BG Only, or SU and BG) + Baseline BMI Group (< 25 / > = 25 kg/m2), where patient treated as a random effect Covariance structure = Unstructured.
Note3: LS means at baseline are supposed to be 0; LS means changes at endpoint are from ANCOVA model: Body Weight Change = Baseline Body Weight + Treatment + OAM Regimen (SU Only, BG Only, or SU and BG) + Baseline BMI Group (< 25 / > = 25 kg/m2).
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/greffa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/greffa13.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

図 2.7.3.2-6. ベースラインから投与 26 週時まで（MMRM）及び投与 26 週時（LOCF、ANCOVA）の体重（kg）の変化量の推移（最小二乗平均値 ± 標準誤差）（FAS）（GBDY 試験）

（GBDY CSR Figure GBDY.11.4.）

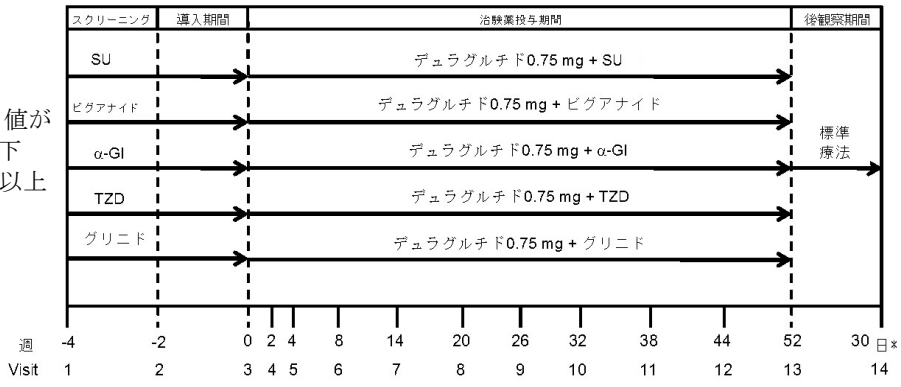
2.7.3.2.1.2.3　GBDQ 試験（日本）

本試験の試験デザインを図 2.7.3.2-7 に示す。

本試験は、第 III 相、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 を長期併用投与したときの安全性及び有効性を評価した。主要目的は、経口血糖降下薬単剤とデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回を 1 年間併用投与したときの、有害事象、重篤な有害事象、低血糖症、高血糖症及び中止割合を評価することであった。副次的目的は、投与 26 及び 52 週時の有効性を評価することであった。

被験者は、試験開始前より使用していた経口血糖降下薬は試験期間を通して一定用量で継続し、デュラグルチド 0.75 mg を追加投与された。

・20 歳以上
・2 型糖尿病患者
・Visit 1 での HbA1c 値が 7.0%以上 11.0%以下
・BMI が 18.5 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 未満



α-GI = α-グルコシダーゼ阻害薬; SU = スルホニル尿素薬: TZD = チアゾリジン誘導薬.
*: Visit 14 は、Visit 13 又は治験中止を決定した日から 30 日後とする。

図 2.7.3.2-7. 試験デザイン（GBDQ 試験）

被験者の内訳：

394 例が少なくとも 1 回治験薬を投与され、FAS に含まれた［デュラグルチド 0.75 mg 及び SU 投与群（以下、SU 併用群）：131 例、デュラグルチド 0.75 mg 及びビグアナイド投与群（以下、ビグアナイド併用群）：61 例、デュラグルチド 0.75 mg 及び α−GI 投与群（以下、α−GI 併用群）：65 例、デュラグルチド 0.75 mg 及び TZD 投与群（以下、TZD 併用群）：66 例、デュラグルチド 0.75 mg 及びグリニド投与群（以下、グリニド併用群）：71 例］。52 週間の投与期を完了した被験者は、SU 併用群で 92.4%、ビグアナイド併用群で 96.7%、α−GI 併用群で 87.7%、TZD 併用群で 95.5%、グリニド併用群で 93.0%であった（第 2.7.3.3.1.1 項）。

結果：

ベースラインでの全体の年齢の平均値は 57.35 歳、性別の内訳は男性が 75.1%であった。2 型糖尿病の罹病期間の平均値は 7.69 年であった。HbA1c 値の平均値は 8.51%、空腹時血糖値の平均値は 172.8 mg/dL、体重の平均値は 71.38 kg であった（第 2.7.3.3.1.2 項）。

FAS でのベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 値（実測値）及び体重（変化量）の推移を図 2.7.3.2-8 及び図 2.7.3.2-9 に示す。

HbA1c 値は、いずれの投与群でもベースラインからの統計学的に有意な低下が投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF）まで認められた（いずれも $p<0.001$）。ベースラインからの HbA1c 値の変化量（平均値 ± 標準誤差）は、投与 52 週時（LOCF）では、SU 併用群で −1.67% ± 0.09%、ビグアナイド併用群で −1.57% ± 0.11%、α−GI 併用群で −1.65% ± 0.11%、TZD 併用群で−1.69% ± 0.13%、グリニド併用群で−1.65% ± 0.13%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 52 週時（LOCF）に、SU 併用群で 48.9%、ビグアナイド併用群で 73.8%、α−GI 併用群で 83.1%、TZD 併用群で 77.3%、

グリニド併用群で 62.0%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 52 週時（LOCF）に、SU 併用群で 31.3%、ビグアナイド併用群で 57.4%、α−GI 併用群で 70.8%、TZD 併用群で 57.6%、グリニド併用群で 47.9%であった。

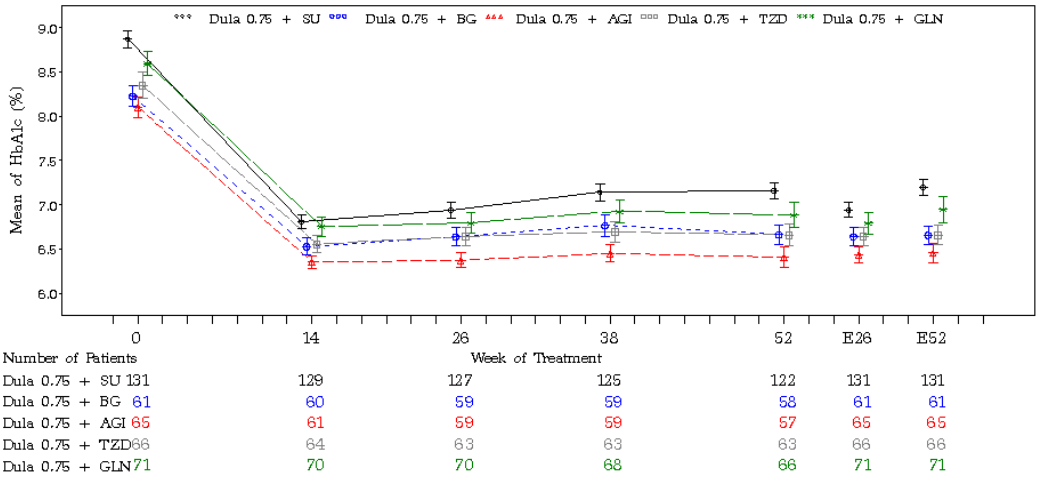
空腹時血糖値は、いずれの投与群でもベースラインからの統計学的に有意な低下が投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF）まで認められた（いずれも $p<0.001$）。ベースラインからの空腹時血糖値の変化量（平均値 ± 標準誤差）は、投与 52 週時（LOCF）では、SU 併用群で−43.2 ± 3.8 mg/dL、ビグアナイド併用群で−36.0 ± 4.2 mg/dL、α−GI 併用群で−47.0 ± 4.7 mg/dL、TZD 併用群で−39.6 ± 5.0 mg/dL、グリニド併用群で−45.8 ± 4.0 mg/dL であった。

ベースラインからの体重の変化量（平均値 ± 標準誤差）は、投与 52 週時（LOCF）で、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 併用群では統計学的に有意な体重増加が認められた（$p=0.005$）。

試験期間中に死亡例は認められなかった。治験薬投与期間中の各併用群での重篤な有害事象の発現割合は 1.5%～6.9%、有害事象の発現割合は 70.8%～85.5%、試験中止に至った有害事象の発現割合は 1.6%～9.2%であった。治験薬投与期間中の低血糖症の発現割合は 3.3%～33.6%であった（第 2.7.4.2 項）。

Summary of HbA1c (%) Change from Baseline
By Combination Therapy and Visits
Full Analysis Set
H9X−JE−GBDQ

Page 1 of 2
14:15 28MAR2014
PDPM



Number of Patients						
Dula 0.75 + SU	131	129	127	125	122	131	131
Dula 0.75 + BG	61	60	59	59	58	61	61
Dula 0.75 + AGI	65	61	59	59	57	65	65
Dula 0.75 + TZD	66	64	63	63	63	66	66
Dula 0.75 + GLN	71	70	70	68	66	71	71

Abbreviations: AGI = alpha−glucosidase inhibitor; BG = biguanide; E26 = endpoint week 26 (LOCF); E52 = endpoint week 52 (LOCF); GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

The plot represents the mean +− SE.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

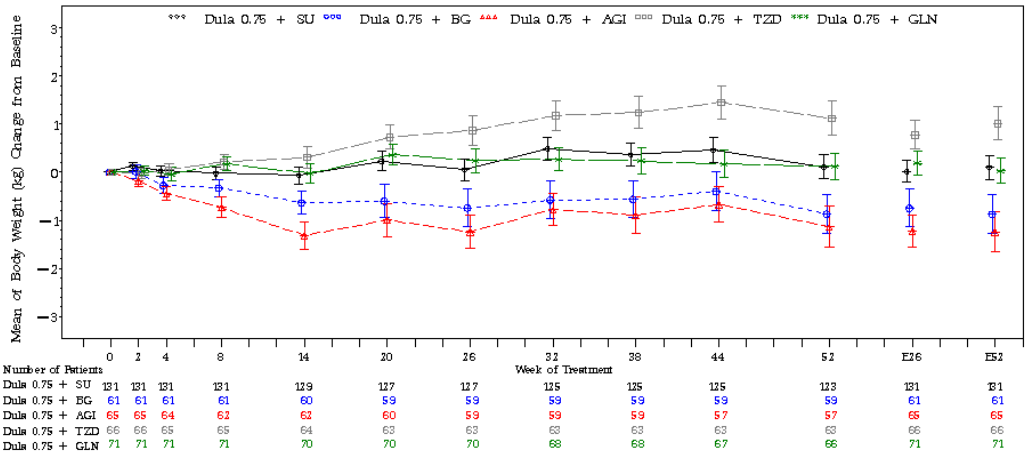
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/greffa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/greffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

図 2.7.3.2-8. ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの HbA1c 値（%）の推移（平均値 ± 標準誤差）（FAS）（GBDQ 試験）

（GBDQ CSR Figure GBDQ.11.1.）

Summary of Body Weight (kg) Change from Baseline
By Combination Therapy and Visits
Full Analysis Set
H9X−JE−GBDQ

Page 2 of 2
14:16 28MAR2014
PDPM



Number of Patients													
Dula 0.75 + SU	131	131	131	131	129	127	127	125	125	125	123	131	131
Dula 0.75 + BG	61	61	61	61	60	59	59	59	59	59	59	61	61
Dula 0.75 + AGI	65	65	64	62	62	60	59	59	59	57	57	65	65
Dula 0.75 + TZD	66	66	65	65	64	63	63	63	63	63	63	66	66
Dula 0.75 + GLN	71	71	71	71	70	70	70	68	68	67	66	71	71

Abbreviations: AGI = alpha−glucosidase inhibitor; BG = biguanide; E26 = endpoint week 26 (LOCF); E52 = endpoint week 52 (LOCF); GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; kg = kilogram; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

The plot represents the mean change from baseline +− SE.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/greffa6.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/greffa61.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

図 2.7.3.2-9. ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの体重（kg）の変化量の推移（平均値 ± 標準誤差）（FAS）（GBDQ 試験）

（GBDQ CSR Figure GBDQ.11.3.）

2.7.3.2.2　外国臨床試験

2.7.3.2.2.1　第 II 相試験

2.7.3.2.2.1.1　GBCF 試験（外国）（Stage 1：用量選択期）

本試験は、複数の用量から至適用量を選択し、さらに選択した用量での効果を検証する、第 II/III 相アダプティブデザイン（inferentially seamless）、104 週間、無作為化、並行群間、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、実薬（シタグリプチン）対照試験である。経口血糖降下薬による治療を受けていない、又は経口血糖降下薬（Met、Met 以外の経口血糖降下薬、又は Met 及びその他の経口血糖降下薬）で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、Met との併用療法で、有効性及び安全性を評価した。用量選択期（Stage 1）に、被験者はデュラグルチド 7 用量（0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0 及び 3.0 mg）、シタグリプチン及びプラセボのいずれかに組み入れられた。試験全体で割り付けられた 1202 例のうち、230 例は Stage 1 で割り付けられた。有効性（HbA1c 値及び体重）並びに安全性（拡張期血圧及び脈拍数）を複合して構築した Clinical Utility Index を用いて至適用量又は Maximum Utility Dose（Clinical Utility Index が最大の用量）を選択した。データモニタリング委員会により、デュラグルチド 3.0 mg 投与での胃腸障害の増加及び脈拍数の増加が懸念されると判断されたため、デュラグルチド 3.0 mg は用量選択の前に中止した。Stage 1 完了時に、至適用量としてデュラグルチド 1.5 mg を選択した。Maximum Utility Dose で予期しない安全性所見が認められた場合の潜在的リスクを軽減し、

Stage 2 へ試験を進めるための低用量としてデュラグルチド 0.75 mg を選択した。この用量は事前に定めた低用量選択のための規定（Clinical Utility Index が許容される値であること、かつデュラグルチド曝露量の重なりを最小とするために Clinical Utility Index が Maximum Utility Dose の 50%以下の用量であること）に基づき選択した。アダプティブアルゴリズムにより選択された用量は、外部のデータモニタリング委員会で承認された後、社内のプロジェクトチームから独立した Internal Review Committee で承認された。Stage 2 では選択したデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 週 1 回投与を継続し、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg、並びにプラセボも含む対照群を投与したときの安全性及び有効性を評価した。また、以後に実施された第 III 相試験では、本試験で選択したデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 週 1 回投与の 2 用量が用いられた。

Stage 1 及び Stage 2 を通しての主要投与群［デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群、プラセボ投与群（投与 26 週時まで）、並びにシタグリプチン投与群］の 104 週間の結果を第 2.7.3.2.2.2.2 項に示す。

2.7.3.2.2.1.2 GBCJ 試験（外国）

本試験は、第 II 相、多施設共同、用量漸増及び固定用量、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験である。過体重及び肥満で、2 種類の経口血糖降下薬を使用している 18 歳以上の 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドを用量漸増で投与したときの影響を評価した。本試験は 2 週間の導入期とそれに続く 16 週間の投与期から構成された。被験者は以下の 4 つの投与群のいずれかに割り付けられた。

（1） デュラグルチド 0.5 mg を 4 週間、その後 1.0 mg を 12 週間投与（0.5/1.0 mg 投与群）
（2） デュラグルチド 1.0 mg を 16 週間投与（1.0/1.0 mg 投与群）
（3） デュラグルチド 1.0 mg を 4 週間、その後 2.0 mg を 12 週間投与（1.0/2.0mg 投与群）
（4） プラセボ

被験者は試験期間を通して試験開始前から使用している経口血糖降下薬を治験薬と併用した。主要評価項目は、ベースラインから投与 16 週時までの HbA1c 値の変化量であった。

ベースラインでの全体の HbA1c 値の平均値は 8.2%、空腹時血糖値の平均値は 163.0 mg/dL、体重の平均値は 96.2 kg であった。

ITT 集団でのベースラインから投与 16 週時（LOCF）までの HbA1c 値、空腹時血糖値及び体重の変化量を表 2.7.3.2-2 に示す。

投与 16 週時（LOCF）での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.5/1.0 mg 投与群で−1.28% ± 0.12%、デュラグルチド 1.0/1.0 mg 投与群で −1.29% ± 0.12%、デュラグルチド 1.0/2.0 mg 投与群で −1.52% ± 0.12%、プラセボ投与群で−0.27% ± 0.12%であった。HbA1c 値の変化量は、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統計学的に有意に大きかった

（いずれも p<0.001）。空腹時血糖値及び体重は、いずれの投与群でも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すべてのデュラグルチド投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。

デュラグルチド投与により血糖コントロールに対する用量反応性が認められた。デュラグルチドを 4 週間で用量漸増した結果、有害事象の発現頻度の低下、及び胃腸障害の忍容性の改善は認められなかった。したがって、以後の臨床試験で用量漸増を実施しなかった。

表 2.7.3.2-2. ベースラインから投与 16 週時（LOCF）までの HbA1c 値、空腹時血糖値及び体重の変化量（ITT 集団）（GBCJ 試験）

	LS Mean (SE) Change from Baseline[a]			
Outcome Measure (units)	Dula_1.0/2.0 N=65	Dula_1.0/1.0 N=65	Dula_0.5/1.0 N=66	Placebo N=66
ΔHbA1c (%)	-1.52 (0.12)**	-1.29 (0.12)**	-1.28 (0.12)**	-0.27 (0.12)
ΔFPG (mg/dL)	-47.52 (5.94)**	-36.72 (6.12)**	-37.62 (6.12)**	-8.82 (5.76)
ΔWeight (kg)	-2.51 (0.38)**	-1.40 (0.38)**	-1.58 (0.37)**	-0.07 (0.38)

Abbreviations: Δ = change from baseline; Dula = dulaglutide; FPG = fasting plasma glucose (central laboratory); HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LS = least square; N = number of patients treated; OAM = oral antihyperglycemic medication; SE = standard error.

Note: Analyses methods: change in HbA1c, FPG and weight ANCOVA (LOCF).

[a] Patients on dulaglutide were administered either 1 mg for 16 weeks (1.0/1.0-mg group), or 1 of 2 titrated doses of dulaglutide (0.5 mg for 4 weeks then 1 mg for 12 weeks [0.5/1.0-mg group], or 1 mg for 4 weeks then 2 mg for 12 weeks [1.0/2.0-mg group]).

**p<0.001 dulaglutide treatment group compared to placebo.

2.7.3.2.2.1.3 GBCK 試験（外国）

他の第 III 相試験に用いるために GBCF 試験で選択した用量が至適用量であったことをさらに支持するため本試験を実施した。本試験は、第 II 相、12 週間、多施設共同、並行群間、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。経口血糖降下薬による治療を受けていない、又は Met 単独療法を受けている 2 型糖尿病患者 167 例を対象に、デュラグルチド単独療法での安全性及び有効性に対する用量反応関係を評価した。なお、試験開始前に Met を使用していた被験者は、導入期にウォッシュアウトした。本試験は 2 週間のスクリーニング期、8 週間の導入期、12 週間の投与期、4 週間の安全性の後観察期の 4 期から構成された。

主要目的は、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、血糖コントロールに対するデュラグルチド 0.1、0.5、1.0 及び 1.5 mg の週 1 回皮下投与での用量反応関係を評価することであった。本試験は当初、デュラグルチド 0.1、0.5、1.0 及び 3.0 mg を評価する試験であった。しかし、GBCF 試験でデータモニタリング委員会の勧告によりデュラグルチド 3.0 mg 投与群が試験中止となったため、本試験でも治験実施計画書を改訂し、デュラグルチド 3.0 mg の投与を中止し、デュラグルチド 1.5 mg へ切り

替えることにした。デュラグルチド 3.0 mg 投与群に割り付けられていた 3 例はいずれも試験を中止した。

ベースラインでの全体の HbA1c 値の平均値は 7.6%、空腹時血糖値の平均値は 156.0 mg/dL、体重の平均値は 88.2 kg であった。

ITT 集団でのベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 値、空腹時血糖値及び体重の変化量を表 2.7.3.2-3 に示す。

最終観察時点である投与 12 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.1 mg 投与群で−0.37% ± 0.11%、デュラグルチド 0.5 mg 投与群で−0.89% ± 0.12%、デュラグルチド 1.0 mg 投与群で−1.03% ± 0.11%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−1.04% ± 0.13%、プラセボ投与群で 0.01% ± 0.13%であり、ベースラインからの変化量は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、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 0.5、1.0 及び 1.5 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）。空腹時血糖値は、いずれの投与群でも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デュラグルチド 0.5、1.0 及び 1.5 mg 投与群でそれぞれ統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。体重は、いずれの投与群でもベースラインから低下したが、その変化量はいずれのデュラグルチド投与群も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。これはプラセボ投与群の 2 例で体重が大きく減少したためと考えられた。

本試験では、HbA1c 値及び血糖値に対するデュラグルチドの用量反応性及び高用量（デュラグルチド 0.5〜1.5 mg）での体重減少効果が確認された。これらの用量反応性は、GBCF 試験の用量選択期（Stage 1）の結果を支持するものであった。第 III 相試験ではデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg をさらに評価した。

表 2.7.3.2-3. ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 値、空腹時血糖値及び体重の変化量（ITT 集団）（GBCK 試験）

	LS Mean (SE) Change from Baseline				
Outcome Measure (units)	Dula_1.5 N=29	Dula_1.0 N=34	Dula_0.5 N=34	Dula_0.1 N=35	Placebo N=32
ΔHbA1c (%)	-1.04 (0.13)**	-1.03 (0.11)**	-0.89 (0.12)**	-0.37 (0.11)	0.01 (0.13)
ΔFPG (mg/dL)	-37.49 (4.78)**	-33.73 (4.18)**	-30.31 (4.26)**	-11.59 (4.09)	-3.78 (4.44)
ΔWeight (kg)	-1.49 (0.48)	-1.11 (0.42)	-0.34 (0.43)	-0.19 (0.42)	-1.38 (0.45)

Abbreviations: Δ = change from baseline; FPG = fasting plasma glucose (central laboratory); HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; N = number of patients treated; SE = standard error.
Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.
Note: Analyses methods: change in HbA1c, FPG and weight (MMRM).
**p<0.001 dulaglutide treatment group compared to placebo.

2.7.3.2.2.1.4 GBDN 試験（外国）

本試験は、第 II 相、26 週間、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験である。経口血糖降下薬を少なくとも 1 種類使用している 2 型糖尿病患者 755

例を対象に、ABPM による血圧及び脈拍数に対するデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg の影響を評価した。本試験は、2 週間のスクリーニング及び導入期、26 週間の投与期、4 週間の安全性の後観察期から構成された。被験者は試験期間を通して試験開始前から使用していた経口血糖降下薬を治験薬と併用した。主要目的は、投与 16 週時での ABPM による 24 時間平均収縮期血圧のベースラインからの変化量を指標としてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg のプラセボに対する非劣性を示すことであり、非劣性マージンを 3 mmHg とした。

本項では、副次的評価項目の有効性の結果を示し、主要評価項目の血圧及び脈拍の結果は第 2.7.4.4.1.2.1 項及び第 2.7.6.26 項に示す。

ベースラインでの全体の HbA1c 値の平均値は 7.9%、空腹時血糖値の平均値は 159.0 mg/dL、体重の平均値は 91.6 kg であった。

ITT 集団でのベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値、空腹時血糖値及び体重の変化量を表 2.7.3.2-4 に示す。

試験開始前から使用している経口血糖降下薬を併用したとき、最終観察時点である投与 26 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.89% ± 0.06%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−1.01% ± 0.07%、プラセボ投与群で−0.02% ± 0.06%であった。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 0.75 及び 1.5 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）。

空腹時血糖値は、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で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デュラグルチド 0.75 及び 1.5 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）。体重は、いずれの投与群でも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デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ p<0.05 及び p<0.001）。

表 2.7.3.2-4. ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値、空腹時血糖値及び体重の変化量（ITT 集団）（GBDN 試験）

	LS Mean (SE) Change from Baseline		
Outcome Measure (units)	Dula_1.5 N=251	Dula_0.75 N=254	Placebo N=250
ΔHbA1c (%)	-1.01 (0.07)**	-0.89 (0.06)**	-0.02 (0.06)
ΔFSG (mg/dL)	-30.06 (2.70)**	-29.88 (2.70)**	0.00 (2.70)
ΔWeight (kg)	-1.85 (0.23)**	-0.86 (0.22)*	-0.08 (0.22)

Abbreviations: Δ = change from baseline; FSG = fasting serum glucose (central laboratory); HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LS = least squares; N = number of patients; OAM = oral antihyperglycemic medication; SE = standard error.

Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.

Note: Analyses methods: change in HbA1c, FPG and weight (MMRM).

*p<0.05, **p<0.001 dulaglutide treatment group compared to placebo.

2.7.3.2.2.2　第 III 相試験

外国第 III 相試験（第 II/III 相試験含む）は、2014 年 1 月までに 5 試験（GBDC、GBCF、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）が完了した。これらの試験では、食事／運動療法、経口血糖降下薬による治療、又はインスリン療法といった異なる段階の治療を受けている 2 型糖尿病患者を対象に、有効性及び安全性を評価した。

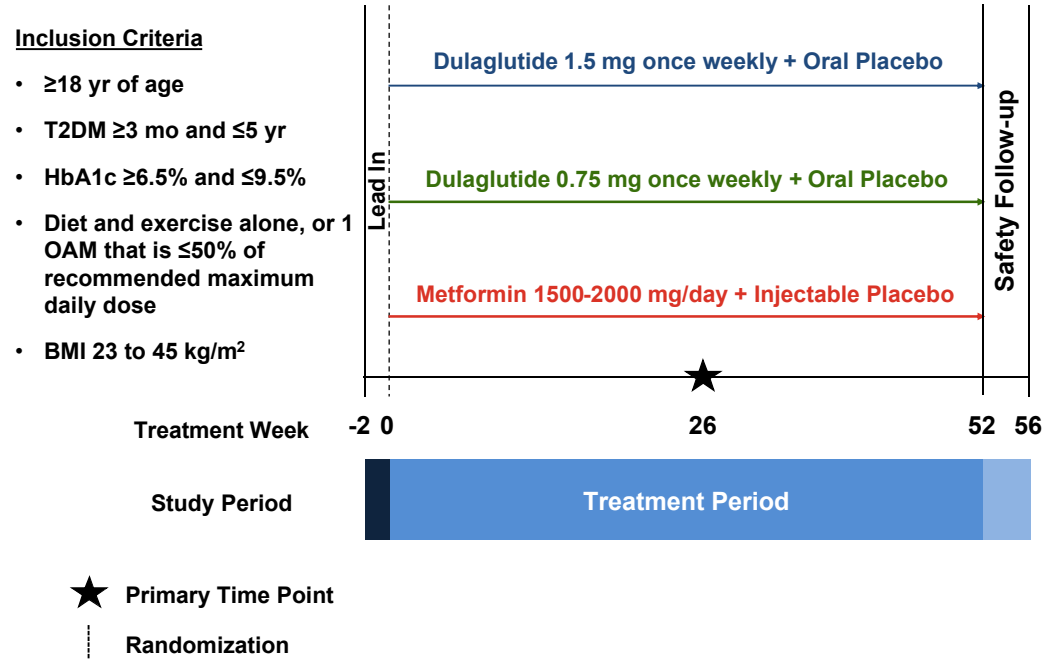
第 III 相試験のうち GBCF 及び GBDA 試験の 2 試験では、26 週間のプラセボ対照期間を設定した。これらの試験では、26 週間の投与期終了後に、すべての投与群での長期間の安全性データを収集する目的で、プラセボに割り付けられた被験者は、盲検性を維持したままで実薬投与へ切り替えられた。本項では、プラセボ投与群のデータは、プラセボ対照期間である 26 週までのデータを示す。

主要評価時点及び最終評価時点の ITT 集団での結果は、HbA1c 値及び体重は ANCOVA（LOCF）、目標とする HbA1c 値に到達した被験者の割合はロジスティック回帰分析（LOCF）、空腹時血糖値は MMRM の結果を示す。

2.7.3.2.2.2.1　GBDC 試験（外国）

本試験の試験デザインを図 2.7.3.2-10 に示す。

本試験は、第 III 相、52 週間、無作為化、並行群間、二重盲検、ダブルダミー、実薬（Met）対照試験である。経口血糖降下薬の治療を受けていない又は経口血糖降下薬単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg もしくは Met の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。被験者は、二重盲検、ダブルダミーでデュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg もしくは Met のいずれかへ無作為に割り付けられた。



Abbreviations: BMI = body mass index; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; OAM = oral antihyperglycemic medication; T2DM = type 2 diabetes mellitus.
Note: Patients initiated metformin at a dose of 500 mg and uptitrated weekly to a total dose of 2000 mg or at least 1500 mg based on ability to tolerate medication.

図 2.7.3.2-10. 試験デザイン（GBDC 試験）

被験者の内訳：

807 例が割り付けられ、全例が ITT 集団に含まれた（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：270 例、デュラグルチド 1.5 mg 投与群：269 例、Met 投与群：268 例）。

主要評価時点である 26 週間を完了した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 89.6%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 86.6%、Met 投与群で 84.3%であった。

最終観察時点である 52 週間を完了した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 80.7%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 81.8%、Met 投与群で 79.5%であった。

結果：

被験者の年齢の平均値は 55.6 歳、男性が 43.7%、白人が 74.3%であった。2 型糖尿病の罹病期間の平均値は 2.6 年であった。ベースラインでの全体の HbA1c 値の平均値は 7.6%、空腹時血糖値の平均値は 162.1 mg/dL、体重の平均値は 92.3 kg であった。Met の用量（平均値 ± 標準偏差）は、投与 26 週時が 1902 ± 286 mg、投与 52 週時が 1889 ± 320 mg であった。

ITT 集団での主要評価時点（投与 26 週）及び最終観察時点（投与 52 週）での有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-5 に、投与群別のベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの HbA1c 値及び体重の変化量の推移を図 2.7.3.2-11 に示す。

【主要評価時点（投与 26 週）の結果】

HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.71%±0.06%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−0.78%±0.06%、Met 投与群で−0.56%±0.06%であり、いずれの投与群でも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）。デュラグルチド 1.5 mg 投与群と Met 投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−0.22%であり、Met 投与群に対するデュラグルチド 1.5 mg 投与群の優越性が結論付けられた（調整済み p=0.002）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群と Met 投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−0.15%であり、Met 投与群に対するデュラグルチド 0.75 mg 投与群の優越性も結論付けられた（調整済み p=0.020）。

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 62.6%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 61.5%、Met 投与群で 53.6%であり、Met 投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高い割合であった（いずれも p<0.05）。HbA1c 値が 6.5%以下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 40.0%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 46.0%、Met 投与群で 29.8%であり、Met 投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.05 及び p<0.001）。空腹時血糖値は、いずれの投与群でもベースラインから低下したが、その変化量はデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群と Met 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。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−1.36±0.24 kg、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−2.29±0.24 kg、Met 投与群で−2.22±0.24 kg であり、デュラグルチド 1.5 mg 投与群と Met 投与群の間に統計学的有意差は認められなかったが、デュラグルチド 0.75 mg 投与群と比べて Met 投与群で統計学的に有意に大きかった（p<0.05）。

【最終観察時点（投与 52 週）の結果】

HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.55%±0.07%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−0.70%±0.07%、Met 投与群で−0.51%±0.07%であり、いずれの投与群でも統計学的に有意にベースラインから低下した（いずれも p<0.001）。デュラグルチド 1.5 mg 投与群と Met 投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−0.19%であり、Met 投与群に対するデュラグルチド 1.5 mg 投与群の優越性が結論付けられた（調整済み p=0.024）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群と Met 投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−0.04%であり、事前に定めた非劣性マージンの 0.4%に基づき Met 投与群に対するデュラグルチド 0.75 mg 投与群の非劣性が結論付けられた（調整済み p<0.001）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群と Met 投与群の HbA1c 値の差の名目 95%信頼区間（本試験で用いた Gate-keeping 法よる調整済み有意水準αに対応する）は（−0.20%、0.12%）であった。

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、Met 投与群と比べてデュラグルチド 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かったが（それぞれ p<0.05 及び p<0.001）、デュラグルチド 0.75 mg 投与群と Met 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。空腹時血糖値はいずれの投与群でもベースラインから低下し、その変化量

は Met 投与群と比べてデュラグルチド 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に大きかったが（$p<0.05$）、デュラグルチド 0.75 mg 投与群と Met 投与群の間で統計学的有意差は認められなかった。体重は、いずれの投与群でもベースラインから減少したが、その変化量は Met 投与群とデュラグルチド 1.5 mg 投与群との間に統計学的有意差は認められず、デュラグルチド 0.75 mg 投与群と比べて Met 投与群で統計学的に有意に大きかった（$p=0.001$）。

表 2.7.3.2-5. 主要評価時点（投与 26 週）及び最終観察時点（投与 52 週）での有効性の結果の要約（ITT 集団）（GBDC 試験）

Study	N	HbA1c (%)[a]	ΔHbA1c (%)[a]	ΔFBG (mg/dL)[a,b]	ΔFBG (mmol/L)[a,b]	Patients at Target <7.0% n (%)[c]	Patients at Target ≤6.5% n (%)[c]	ΔBody Weight (kg)[a]
H9X-MC-GBDC (Monotherapy) - [primary time point=26 weeks]								
Dula_1.5 mg	269	6.81 (0.06)††	-0.78 (0.06)††	-28.98 (2.34)	-1.61 (0.13)	163 (61.5)#	122 (46.0)##	-2.29 (0.24)+
Dula_0.75 mg	270	6.88 (0.06)††	-0.71 (0.06)††	-26.28 (2.34)	-1.46 (0.13)	166 (62.6)#	106 (40.0)#	-1.36 (0.24)#
Metformin[d]	268	7.03 (0.06)	-0.56 (0.06)	-24.12 (2.34)	-1.34 (0.13)	142 (53.6)	79 (29.8)	-2.22 (0.24)
H9X-MC-GBDC (Monotherapy) - [final time point=52 weeks]								
Dula_1.5 mg	269	6.89 (0.07)††	-0.70 (0.07)††	-28.08 (2.52)#,+	-1.56 (0.14)#,+	159 (60.0)#,+	112 (42.3)##,+	-1.93 (0.29)+
Dula_0.75 mg	270	7.03 (0.07)†	-0.55 (0.07)†	-18.00 (2.52)	-1.00 (0.14)	141 (53.2)	92 (34.7)	-1.09 (0.29)#
Metformin[d]	268	7.08 (0.07)	-0.51 (0.07)	-20.70 (2.52)	-1.15 (0.14)	128 (48.3)	75 (28.3)	-2.20 (0.29)

Abbreviations: Δ = change from baseline; ANCOVA = analysis of covariance; FBG = fasting blood glucose; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; N = number of patients.

Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.

Note: Total, controlled duration for studies: GBDC = 52 weeks.

Note: Analyses methods: change in HbA1c and weight ANCOVA (LOCF); percentages of patients achieving HbA1c targets logistic regression (LOCF); and change in FBG (MMRM).

[a] Data presented are LS mean (SE).

[b] Fasting blood glucose includes fasting serum glucose (GBDC), as measured by central laboratory.

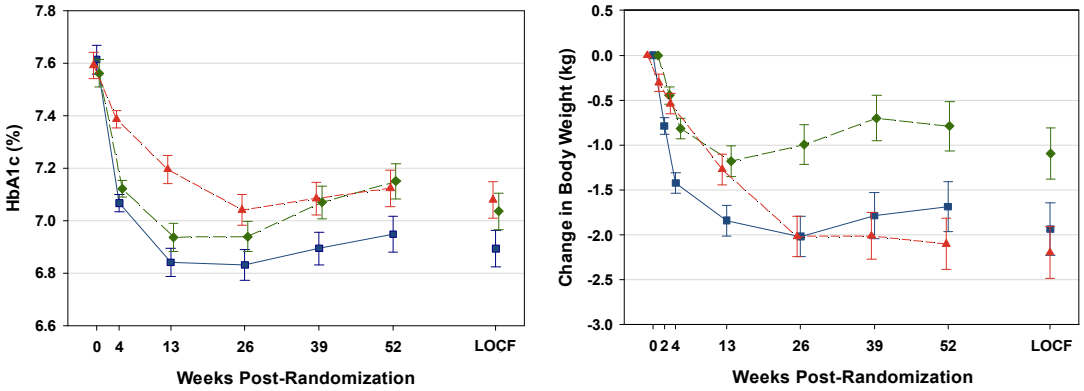
[c] Number of evaluable patients (that is, patients with LOCF data for the time point) was used as denominator for percent to target analyses of HbA1c.

[d] Metformin dose was 1500 to 2000 mg QD.

†multiplicity adjusted 1-sided p-value <.025, for noninferiority, ††multiplicity adjusted 1-sided p-value <.025, for superiority of dulaglutide compared to active comparator, assessed only for HbA1c.

#p<0.05, ##p<0.001 dulaglutide treatment group compared to active comparator.

+p<0.05 dulaglutide 1.5 mg compared to dulaglutide 0.75 mg.



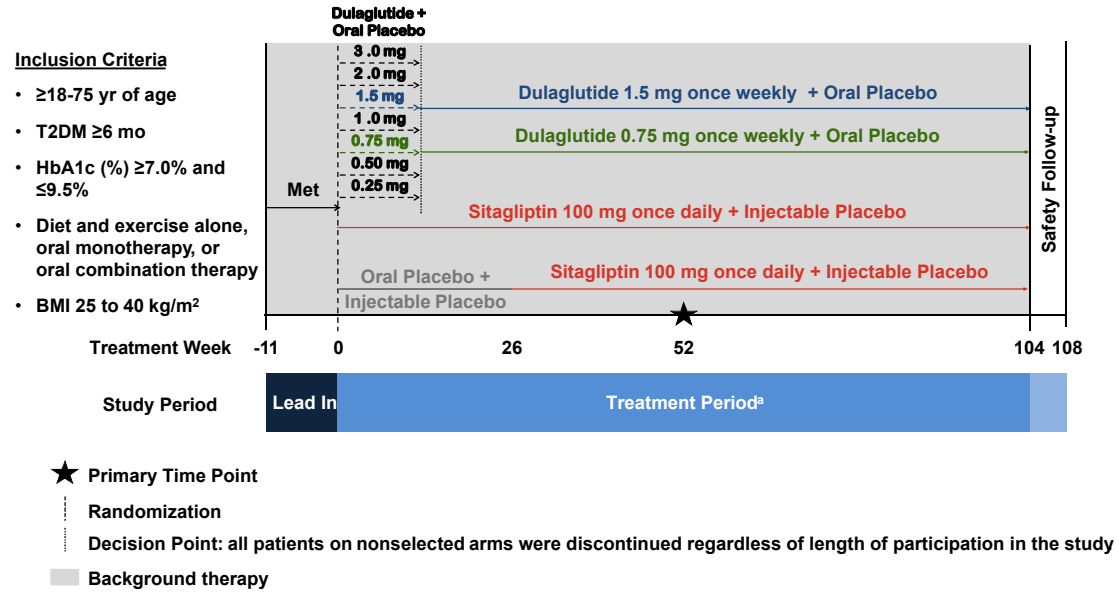
Abbreviations: HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; ANCOVA = analysis of covariance.
Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.
Note: Mean HbA1c values plotted at baseline.

図 2.7.3.2-11. ベースラインから投与 52 週時（MMRM）及び投与 52 週時（LOCF、ANCOVA）の HbA1c 値（実測値：左図）及び体重（変化量：右図）（最小二乗平均値 ± 標準誤差）の推移（ITT 集団）（GBDC 試験）

2.7.3.2.2.2.2　GBCF 試験（外国）（Stage 1 及び Stage 2）

本試験の試験デザインを図 2.7.3.2-12 に示した。

本試験は、第 II/III 相アダプティブデザイン（inferentially seamless）、104 週間、無作為化、並行群間、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ対照、実薬（シタグリプチン）対照試験である。経口血糖降下薬の治療を受けていない、又は経口血糖降下薬（Met、Met 以外の経口血糖降下薬、又は Met 及びその他の経口血糖降下薬）で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした。すべての被験者は、試験期間を通して Met を併用した。被験者はデュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg、プラセボもしくはシタグリプチン 100 mg のいずれかに無作為に割り付けられた。プラセボに組み入れられた被験者は、26 週間のプラセボ対照期間終了後に、盲検性を維持したままシタグリプチンへ切り替え、残りの試験期間を継続した。本項では、プラセボ投与群は 26 週間までのデータを示し、シタグリプチンへ切り替えた後のデータは示していない。また、本試験の用量選択期（Stage 1）の結果は第 2.7.3.2.2.1.1 項に示す。



Abbreviations: BMI = body mass index; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; Met = metformin; T2DM = type 2 diabetes mellitus.
All treatments were added to metformin ≥1500 mg/day.

図 2.7.3.2-12. 試験デザイン（GBCF 試験）

被験者の内訳：

1098 例が割り付けられ、全例が ITT 集団に含まれた（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：302 例、デュラグルチド 1.5 mg 投与群：304 例、プラセボ投与群：177 例、シタグリプチン投与群：315 例）。

26 週間のプラセボ対照期を完了した被験者は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 88.7%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 84.9%、プラセボ投与群で 70.1%、シタグリプチン投与群で 85.7%であった。主要評価時点である 52 週間を完了した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 80.5%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 78.3%、シタグリプチン投与群で 75.6%であった。最終観察時点である 104 週間を完了した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 60.9%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 63.2%、シタグリプチン投与群で 59.0%であった。

結果：

年齢の平均値は 54.1 歳、男性が 47.4%、白人が 51.7%であった。2 型糖尿病の罹病期間の平均値は 7.1 年であった。ベースラインでの全体の HbA1c 値の平均値は 8.1%、空腹時血糖値の平均値は 174.5 mg/dL、体重の平均値は 86.4 kg であった。

ITT 集団でのプラセボ対照期終了時点（投与 26 週）、主要評価時点（投与 52 週）及び最終観察時点（投与 104 週）での有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-6 に、投与群別のベースラインから投与 104 週時（LOCF）までの HbA1c 値及び体重の変化量の推移を図 2.7.3.2-13 に示す。

【プラセボ対照期終了時点（投与 26 週）の結果】

HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.01%±0.06%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−1.22%±0.05%、シタグリプチン投与群で−0.61%±0.05%、プラセボ投与群で 0.03%±0.07%であった。デュラグルチド 1.5 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は−1.26%であり、プラセボ投与群に対するデュラグルチド 1.5 mg 投与群の優越性が示された（調整済み p<0.001）。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は−1.05%であり、プラセボ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（調整済み p<0.001）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群とシタグリプチン投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−0.40%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群とシタグリプチン投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−0.62%であり、シタグリプチン投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（いずれも p<0.001、この比較は Gate-keeping 法による手順には含まれていない）。

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、プラセボ投与群及びシタグリプチン投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。空腹時血糖値及び体重は、いずれの投与群でもベースラインから低下し、その変化量は、プラセボ投与群及びシタグリプチン投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 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）。

【主要評価時点（投与 52 週）の結果】

HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.87%±0.06%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−1.10%±0.06%、シタグリプチン投与群で−0.39%±0.06%であり、いずれの投与群でも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）。デュラグルチド 1.5 mg 投与群とシタグリプチン投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−0.71%であり、シタグリプチン投与群に対するデュラグルチド 1.5 mg 投与群の優越性が結論付けられた（調整済み p<0.001）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群とシタグリプチン投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−0.47%であり、シタグリプチン投与群に対するデュラグルチド 0.75 mg 投与群の優越性も結論付けられた（調整済み p<0.001）。

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 48.8%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 57.6%、シタグリプチン投与群で 33.0%であり、シタグリプチン投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。HbA1c 値が 6.5%以下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 29.0%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 41.7%、シタグリプチン投与群で 19.2%であり、シタグリプチン投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。空腹時血糖値は、いずれの投与群でもベースラインから低下し、その変化量はシタグリプチン投与群と比

べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 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）。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−2.60 ± 0.23 kg、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−3.03 ± 0.22 kg、シタグリプチン投与群で−1.53 ± 0.22 kg であり、シタグリプチンと比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 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）。

【最終観察時点（投与 104 週）の結果】

HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.71% ± 0.07%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−0.99% ± 0.06%、シタグリプチン投与群で−0.32% ± 0.06%であり、いずれの投与群でも統計学的に有意にベースラインから低下した（いずれも p<0.001）。デュラグルチド 1.5 mg 投与群とシタグリプチン投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は–0.67%であり、シタグリプチン投与群に対するデュラグルチド 1.5 mg 投与群の優越性が結論付けられた（調整済み p<0.001）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群とシタグリプチン投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−0.39%であり、シタグリプチン投与群に対するデュラグルチド 0.75 mg 投与群の優越性も結論付けられた（調整済み p<0.001）。

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、シタグリプチン投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。空腹時血糖値は、いずれの投与群でもベースラインから低下し、その変化量はシタグリプチン投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 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）。体重は、シタグリプチン投与群に比べてデュラグルチド 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に減少した（p<0.001）。ベースラインからの体重変化量に関して、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とシタグリプチン投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。これらの結果より、デュラグルチドの 104 週間にわたる長期の有効性が示された。

表 2.7.3.2-6. プラセボ対照期終了時点（投与 26 週）、主要評価時点（投与 52 週）及び最終観察時点（投与 104 週）での有効性の結果の要約（ITT 集団）（GBCF 試験）

Study	N	HbA1c (%)[a]	ΔHbA1c (%)[a]	ΔFBG (mg/dL)[a, b]	ΔFBG (mmol/L)[a,b]	Patients at HbA1c Target <7.0% n (%)[c]	Patients at HbA1c Target ≤6.5% n (%)[c]	ΔBody Weight (kg)[a]
H9X-MC-GBCF (Metformin) - [primary time point=26 weeks]								
Dula_1.5 mg	304	6.90 (0.05)‡,##,+	-1.22 (0.05)‡,##,+	-42.84 (2.16)**,##,+	-2.38 (0.12)**, ##,+	184 (60.9)**,##	141 (46.7)**,##,++	-3.18 (0.18)**,##,+
Dula_0.75 mg	302	7.11 (0.06)‡,##	-1.01 (0.06)‡,##	-35.46 (2.16)**,##	-1.97 (0.12)**,##	164 (55.2)**,##	92 (31.0)**,##	-2.63 (0.19)**,##
Sitagliptin[d]	315	7.52 (0.05)	-0.61 (0.05)	-17.46 (1.98)*	-0.49 (0.16)*	118 (37.8)**	68 (21.8)*	-1.46 (0.18)
Placebo	177	8.16 (0.07)	0.03 (0.07)	-8.82 (2.88)	-0.97 (0.11)	37 (21.0)	22 (12.5)	-1.47 (0.24)
H9X-MC-GBCF (Metformin) - [primary time point=52 weeks]								
Dula_1.5 mg	304	7.02 (0.06)††, +	-1.10 (0.06)††,+	-42.84 (2.34)##,++	-2.38 (0.13)##,++	174 (57.6)##,+	126 (41.7)##,++	-3.03 (0.22)##
Dula_0.75 mg	302	7.26 (0.06)††	-0.87 (0.06)††	-29.34 (2.34)##	-1.63 (0.13)##	145 (48.8)##	86 (29.0)##	-2.60 (0.23)##
Sitagliptin[d]	315	7.73 (0.06)	-0.39 (0.06)	-16.20 (2.34)	-0.90 (0.13)	103 (33.0)	60 (19.2)	-1.53 (0.22)
H9X-MC-GBCF (Metformin) - [final time point=104 weeks]								
Dula_1.5 mg	304	7.13 (0.06)††, +	-0.99 (0.06)††, +	-35.82 (2.70)##,+	-1.99 (0.15)##,+	164 (54.3)##,+	118 (39.1)##,++	-2.88 (0.25)##
Dula_0.75 mg	302	7.41 (0.07)††	-0.71 (0.07)††	-25.02 (2.70)##	-1.39 (0.15)##	133 (44.8)##	72 (24.2)##	-2.39 (0.26)
Sitagliptin[d]	315	7.80 (0.06)	-0.32 (0.06)	-8.46 (2.70)	-0.47 (0.15)	97 (31.1)	44 (14.1)	-1.75 (0.25)

Abbreviations: Δ = change from baseline; ANCOVA = analysis of covariance; FBG = fasting blood glucose; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; N = number of patients.

Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.

Note: Total, controlled duration for studies: GBCF = 104 weeks.

Note: Analyses methods: change in HbA1c and weight ANCOVA (LOCF); percentages of patients achieving HbA1c targets logistic regression (LOCF); and change in FBG (MMRM).

[a] Data presented are LS mean (SE).
[b] Fasting plasma glucose (GBCF), as measured by central laboratory.
[c] Number of evaluable patients (that is, patients with LOCF data for the time point) was used as denominator for percent to target analyses of HbA1c.
[d] Sitagliptin dose was 100 mg QD.

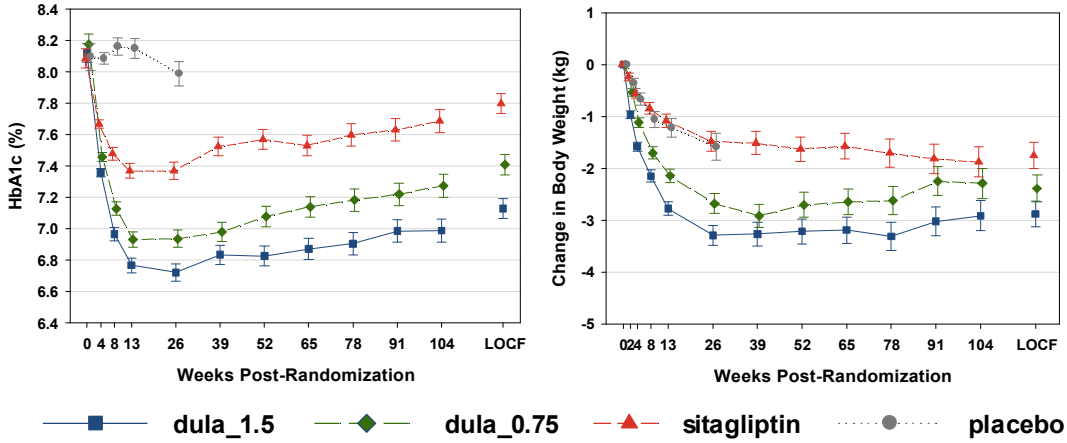
†multiplicity adjusted 1-sided p-value <.025, for noninferiority, ††multiplicity adjusted 1-sided p-value <.025, for superiority of dulaglutide compared to active comparator, assessed only for HbA1c.

‡multiplicity adjusted 1-sided p-value <.025 for superiority of dulaglutide compared to placebo, assessed only for HbA1c.

*p<0.05, **p<0.001 dulaglutide or active comparator treatment group compared to placebo.

##p<0.001 dulaglutide treatment group compared to active comparator.

+p<0.05, ++p<0.001 dulaglutide 1.5 mg compared to dulaglutide 0.75 mg.



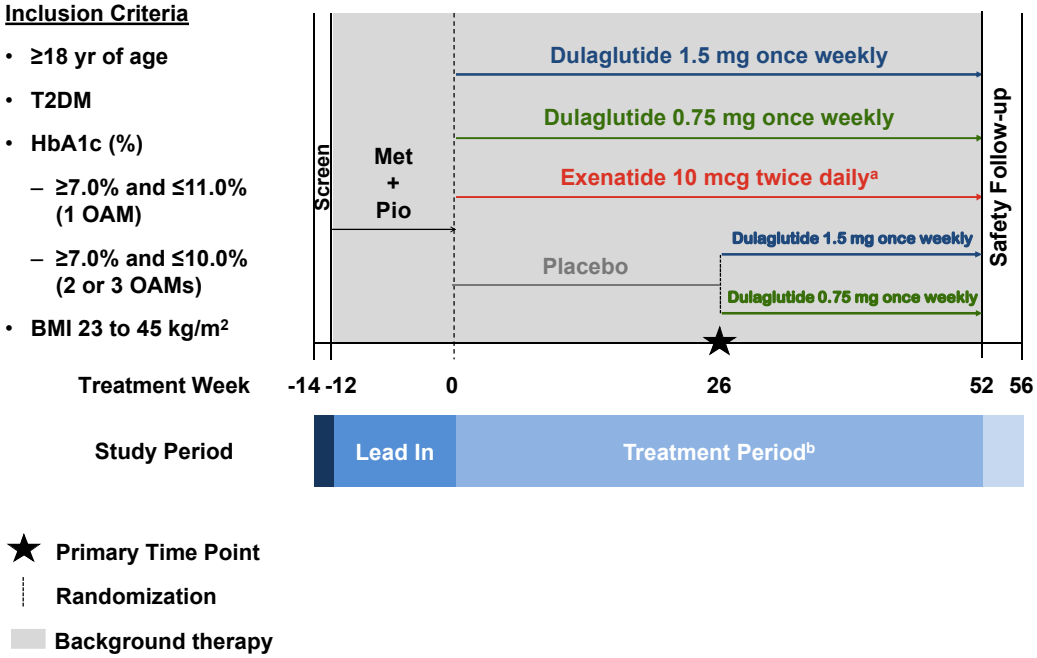
Abbreviations: HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; ANCOVA = analysis of covariance.
Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.
Note: Mean HbA1c values plotted at baseline.

図 2.7.3.2-13. ベースラインから投与 104 週時（MMRM）及び投与 104 週時（LOCF、ANCOVA）の HbA1c 値（実測値：左図）及び体重（変化量：右図）（最小二乗平均値 ± 標準誤差）の推移（ITT 集団）（GBCF 試験）

2.7.3.2.2.2.3　GBDA 試験（外国）

本試験の試験デザインを図 2.7.3.2-14 に示す。

本試験は、第 III 相、52 週間、無作為化、並行群間、二重盲検プラセボ対照、非盲検実薬（エキセナチド）対照試験であり、最大 3 剤の経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした。被験者は、試験期間を通して Met 及びピオグリタゾンを併用した。被験者は二重盲検下でデュラグルチド 0.75 mg、デュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボのいずれかに、もしくは非盲検下でエキセナチドに割り付けられた。プラセボに組み入れられた被験者は、主要評価時点（投与 26 週時）に二重盲検下でデュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg に切り替えられ、残りの試験期間を継続した。本項では、プラセボ投与群のデータは投与 26 週時までのデータを示した。



Abbreviations: BMI = body mass index; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; Met = metformin; OAM= oral antihyperglycemic medication(s); Pio = pioglitazone, T2DM = type 2 diabetes mellitus.
[a] Exenatide dose was 5 mcg twice daily for first 4 weeks and 10 mcg twice daily thereafter.
All treatments were added to maximally tolerated doses of metformin and pioglitazone.

図 2.7.3.2-14. 試験デザイン（GBDA 試験）

被験者の内訳：

978 例が割り付けられ、976 例が ITT 集団に含まれた（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：280 例、デュラグルチド 1.5 mg 投与群：279 例、プラセボ投与群：141 例、エキセナチド投与群：276 例）。

主要評価時点である 26 週間を完了した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 93.9%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 93.2%、プラセボ投与群で 87.9%、エキセナチド投与群で 91.3%であった。

最終観察時点である 52 週間を完了した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 90.7%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 87.8%、エキセナチド投与群で 85.9%であった。

結果：

被験者の年齢の平均値は 55.6 歳、男性が 58.4%、白人が 74.4%であった。2 型糖尿病の罹病期間の平均値は 8.8 年であった。ベースラインでの全体の HbA1c 値の平均値は 8.1%、空腹時血糖値の平均値は 162.3 mg/dL、体重の平均値は 96.0 kg であった。

ITT 集団での主要評価時点（投与 26 週時）及び最終観察時点（投与 52 週）での有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-7 に、投与群別のベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの HbA1c 値及び体重の変化量の推移を図 2.7.3.2-15 に示す。

【主要評価時点（投与 26 週時）の結果】

HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.30%±0.06%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−1.51%±0.06%、プラセボ投与群で−0.46%±0.08%、エキセナチド投与群で−0.99%±0.06%であり、すべての投与群で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）。デュラグルチド 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群及びエキセナチド投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−1.05%及び−0.52%であり、プラセボ投与群及びエキセナチド投与群に対するデュラグルチド 1.5 mg 投与群の優越性が結論付けられた（いずれも調整済み p<0.001）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群及びエキセナチド投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−0.84%及び−0.31%であり、プラセボ投与群及びエキセナチド投与群に対するデュラグルチド 0.75 mg 投与群の優越性が結論付けられた（いずれも調整済み p<0.001）。

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 65.8%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 78.2%、プラセボ投与群で 42.9%、エキセナチド投与群で 52.3%であり、プラセボ投与群及びエキセナチド投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。HbA1c 値が 6.5%以下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 53.2%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 62.7%、プラセボ投与群で 24.4%、エキセナチド投与群で 38.0%であり、プラセボ投与群及びエキセナチド投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）。空腹時血糖値は、いずれの投与群でもベースラインから低下し、その変化量はプラセボ投与群及びエキセナチド投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 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）。体重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 0.20 kg、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−1.30 kg、プラセボ投与群で 1.24 kg、エキセナチド投与群で−1.07 kg であり、プラセボ投与群とデュラグルチド 1.5 mg 投与群及びエキセナチド投与群の間に統計学的有意差が認められた（いずれも p<0.001）。また、デュラグルチド 1.5 mg 投与群とエキセナチド投与群の間に統計学的有意差は認められず、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とエキセナチド投与群の間に統計学的有意差が認められた（p<0.001）。

【最終観察時点（投与 52 週時）の結果】

HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.07%±0.08%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−1.36%±0.08%、エキセナチド投与群で−0.80%±0.08%であり、いずれの投与群でも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）。デュラグルチド 1.5 mg 投与群とエキセ

ナチド投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−0.56%であり、エキセナチド投与群に対するデュラグルチド 1.5 mg 投与群の優越性が結論付けられた（調整済み p<0.001）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群とエキセナチド投与群の HbA1c 値の最小二乗平均値の差は−0.27%であり、エキセナチド投与群に対するデュラグルチド 0.75 mg 投与群の優越性も結論付けられた（調整済み p<0.001）。

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、エキセナチド投与群と比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（7.0%未満：それぞれ p<0.05 及び p<0.001、6.5%以下：いずれも p<0.001）。空腹時血糖値は、いずれの投与群でもベースラインから低下し、その変化量はエキセナチドと比べてデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ p<0.05 及び p<0.001）。体重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 0.54 kg、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−1.01 kg、エキセナチド投与群で−0.71 kg であり、デュラグルチド 1.5 mg 投与群とエキセナチド投与群の間に統計学的有意差は認められず、エキセナ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が認められた（p<0.05）。これらの結果より、デュラグルチドの有効性が 52 週間持続していることが示された。

表 2.7.3.2-7. 主要評価時点（投与 26 週）及び最終観察時点（投与 52 週）での有効性の結果の要約（ITT 集団）（GBDA 試験）

Study	N	HbA1c (%)[a]	ΔHbA1c (%)[a]	ΔFBG (mg/dL)[a, b]	ΔFBG (mmol/L)[a,b]	Patients at HbA1c Target <7.0% n (%)[c]	Patients at HbA1c Target ≤6.5% n (%)[c]	ΔBody Weight (kg)[a]
H9X-MC-GBDA (Metformin + TZD) - [primary time point=26 weeks]								
Dula_1.5 mg	279	6.55 (0.89)††,‡‡,+	-1.51(0.06)††,‡‡,+	-42.48 (2.16)**,##,+	-2.36(0.12)**,##,+	212(78.2)**,##,++	170 (62.7)**,##,+	-1.30 (0.29)**,++
Dula_0.75 mg	280	6.73 (0.96)††,‡‡	-1.30 (0.06)††,‡‡	-34.20 (2.16)**,##	-1.90 (0.12)**,##	177 (65.8)**,##	143 (53.2)**,##	0.20 (0.29)*,##
Exenatide[d]	276	7.05 (1.03)**	-0.99 (0.06)**	-24.30 (2.16)**	-1.35 (0.12)**	139 (52.3)*	101 (38.0)**	-1.07 (0.29)**
Placebo	141	7.44 (1.16)	-0.46 (0.08)	-4.68 (3.06)	-0.26 (0.17)	51 (42.9)	29 (24.4)	1.24 (0.37)
H9X-MC-GBDA (Metformin + TZD) - [final time point=52 weeks]								
Dula_1.5 mg	279	6.66 (0.08)††,++	-1.36 (0.08)††,++	-36.72 (2.52)##,+	-2.04 (0.14)##,+	192 (70.8)##,++	155 (57.2)##,+	-1.10 (0.39)++
Dula_0.75 mg	280	6.95 (0.08)††	-1.07 (0.08)††	-28.44 (2.70)#	-1.58 (0.15)#	159 (59.1)#	130 (48.3)##	0.44 (0.39)#
Exenatide[d]	276	7.23 (0.08)	-0.80 (0.08)	-18.54 (2.70)	-1.03 (0.15)	131 (49.2)	92 (34.6)	-0.80 (0.39)

Abbreviations: Δ = change from baseline; ANCOVA = analysis of covariance; FBG = fasting blood glucose; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; N = number of patients; TZD = thiazolidinedione.

Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.

Note: Total, controlled duration for studies: GBDA = 52 weeks.

Note: Analyses methods: change in HbA1c and weight ANCOVA (LOCF); percentages of patients achieving HbA1c targets logistic regression (LOCF); and change in FBG (MMRM).

[a] Data presented are LS mean (SE).

[b] Fasting blood glucose includes fasting serum glucose (GBDA), as measured by central laboratory.

[c] Number of evaluable patients (that is, patients with LOCF data for the time point) was used as denominator for percent to target analyses of HbA1c.

[d] Exenatide dose was 10 mcg BID.

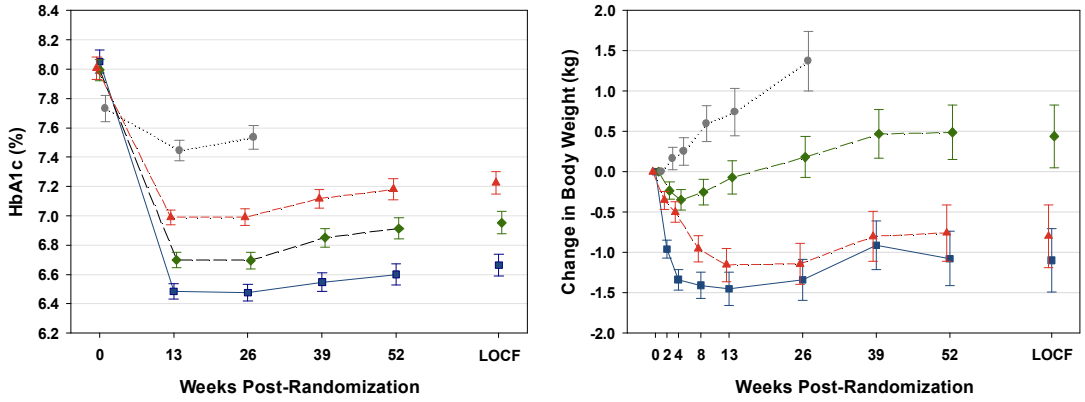
††multiplicity adjusted 1-sided p-value <.025, for superiority of dulaglutide compared to active comparator, assessed only for HbA1c.

‡‡multiplicity adjusted 1-sided p-value <.001 for superiority of dulaglutide compared to placebo, assessed only for HbA1c.

*p<0.05, **p<0.001 dulaglutide or active comparator treatment group compared to placebo.

#p<0.05, ##p<0.001 dulaglutide treatment group compared to active comparator.

+p<0.05, ++p<0.001 dulaglutide 1.5 mg compared to dulaglutide 0.75 mg.



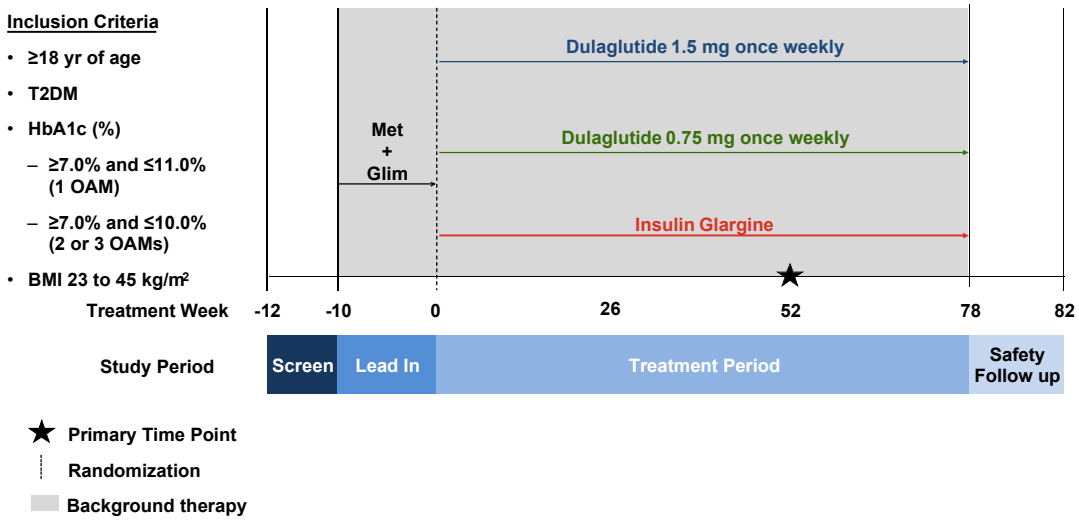
Abbreviations: HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; ANCOVA = analysis of covariance; TZD = thiazolidinedione.
Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.
Note: Mean HbA1c values plotted at baseline.

図 2.7.3.2-15. ベースラインから投与 52 週時（MMRM）及び投与 52 週時（LOCF、ANCOVA）までの HbA1c 値（実測値：左図）及び体重（変化量：右図）（最小二乗平均値 ± 標準誤差）の推移（ITT 集団）（GBDA 試験）

2.7.3.2.2.2.4　GBDB 試験（外国）

本試験の試験デザインを図 2.7.3.2-16 に示す。

本試験は、第 III 相、78 週間、無作為化、並行群間、二重盲検（デュラグルチド）、非盲検実薬（インスリン グラルギン）対照試験であり、Met 又は SU のいずれかを含む最大 3 剤の経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした。被験者は、試験期間を通して Met 及びグリメピリドを併用した。被験者は、二重盲検下でデュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg のいずれかに、もしくは非盲検下でインスリン グラルギンに無作為に割り付けられた。インスリン グラルギンに割り付けられた被験者は、10 IU 1 日 1 回投与（通常就寝前）（Kennedy et al. 2006）より開始した。インスリン グラルギンは、最初の 4 週間では自己測定空腹時血糖値に基づき週 2 回用量調整を行い、その後の 4 週間は Treat-to-target アルゴリズム［目標空腹時血糖値：100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満］（Kennedy et al. 2006）に基づき週 1 回用量調整を行った。さらに投与 8 週時から、被験者は目標空腹時血糖値に基づき自己調整を行い、各観察時点（投与 14、20、26、35、44、52、65 及び 78 週時）で必要に応じて用量を見直した。



Abbreviations: BMI = body mass index; Glim = glimepiride; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; Met = metformin; OAM= oral antihyperglycemic medication; SU = sulfonylurea; T2DM = type 2 diabetes mellitus.
All treatments were added to maximally tolerated doses of metformin and glimepiride.

図 2.7.3.2-16. 試験デザイン（GBDB 試験）

被験者の内訳：

810 例が割り付けられ、807 例が ITT 集団に含まれた（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：272 例、デュラグルチド 1.5 mg 投与群：273 例、インスリン グラルギン投与群：262 例）。

主要評価時点である 52 週間を完了した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 92.6%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 90.8%、インスリン グラルギン投与群で 91.6%であった。

最終観察時点である 78 週間を完了した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 89.3%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 88.6%、インスリン グラルギン投与群で 90.8%であった。

結果：

被験者の年齢の平均値は 56.7 歳、男性が 51.3%、白人が 70.6%であった。2 型糖尿病の罹病期間の平均値は 9.1 年であった。ベースラインでの全体の HbA1c 値の平均値は 8.1%、空腹時血糖値の平均値は 163.2 mg/dL、体重の平均値が 86.3 kg であった。

ITT 集団での主要評価時点（投与 52 週）及び最終観察時点（投与 78 週）での有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-8 に、投与群別のベースラインから投与 78 週時（LOCF）までの HbA1c 値及び体重の変化量の推移を図 2.7.3.2-17 に示す。

【主要評価時点（投与 52 週時）の結果】

HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.76%±0.06%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−1.08%±0.06%、インスリン グラルギン投与群で−0.63%±0.06%であり、いずれの投与群でも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）。デュラグルチド 1.5 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は−0.45%であり、インスリン グラルギン投与群に対するデュラグルチド 1.5 mg 投与群の優越性が示された（調整済み p<0.001）。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は−0.13%であり、事前に定めた非劣性マージンの 0.4%に基づき、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 投与群の非劣性が結論付けられた（調整済み p<0.001）。

インスリン グラルギン投与群で、自己測定血糖値に基づく投与 52 週時のインスリン グラルギンの 1 日用量の平均値は 30 IU であり、目標とする自己測定空腹時血糖値［100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満］に到達した被験者の割合は 23.5%であった。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 37.1%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 53.2%、インスリン グラルギン投与群で 30.9%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 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p<0.001）。HbA1c 値が 6.5%以下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 22.5%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 27.0%、インスリン グラルギン投与群で 13.5%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 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.05 及び p<0.001）。空腹時血糖値は、いずれの投与群でもベースラインから低下し、その変化量はデュラグルチド 1.5 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ず、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（p<0.001）。体重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−1.33 kg、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−1.87 kg、インスリン グラルギン投与群で 1.44 kg であり、インスリン グラルギン投与群とデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められた（いずれも p<0.001）。

【最終観察時点（投与 78 週時）の結果】

HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.62%±0.07%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−0.90%±0.07%、インスリン グラルギン投与群で−0.59%±0.07%であり、いずれの投与群でも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）。デュラグルチド 1.5 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は−0.31%であり、インスリン グラルギン投与群に対するデュラグルチド 1.5 mg 投与群の優越性が結論付けられた（調整済み p<0.001）。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は−0.03%であり、事前に定めた非劣性マージンの

0.4%に基づき、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 投与群の非劣性が結論付けられた（調整済み p<0.001）。

インスリン グラルギン投与群で、自己測定血糖値に基づく投与 78 週時のインスリン グラルギンの 1 日用量の平均値は 31 IU であり、目標とする自己測定空腹時血糖値［100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満］に到達した被験者の割合は 27.0%であった。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 グラルギン投与群と比べてデュラグルチド 1.5 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、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。空腹時血糖値は、いずれの投与群でもベースラインから低下し、その変化量はデュラグルチド 0.75 及び 1.5 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（それぞれ p<0.001 及び p<0.05）。体重は、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群でベースラインから減少し、その変化量はインスリン グラルギン投与群とデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められた（いずれも p<0.001）。これらの結果より、デュラグルチドの有効性は 78 週間持続することが示された。

表 2.7.3.2-8. 主要評価時点（投与 52 週）及び最終観察時点（投与 78 週）での有効性の結果の要約（ITT 集団）（GBDB 試験）

Study	N	HbA1c (%)[a]	ΔHbA1c (%)[a]	ΔFBG (mg/dL)[a, b]	ΔFBG (mmol/L)[a,b]	Patients at HbA1c Target <7.0% n (%)[c]	Patients at HbA1c Target ≤6.5% n (%)[c]	ΔBody Weight (kg)[a]
H9X-MC-GBDB (Metformin + SU) - [primary time point=52 weeks]								
Dula_1.5 mg	273	7.05 (0.06)†††,++	-1.08 (0.06)†††,++	-27.00 (2.52)+	-1.50 (0.14)+	140 (53.2)##,++	71 (27.0)##	-1.87 (0.24 ##
Dula_0.75 mg	272	7.37 (0.06)†	-0.76 (0.06)†	-15.66 (2.52)##	-0.87 (0.14)##	99 (37.1)	60 (22.5)#	-1.33 (0.24)##
Glargine[d]	262	7.50 (0.06)	-0.63 (0.06)	-31.68 (2.52)	-1.76 (0.14)	80 (30.9)	35 (13.5)	1.44 (0.24)
H9X-MC-GBDB (Metformin + SU) - [final time point=78 weeks]								
Dula_1.5 mg	273	7.23 (0.07)†††,+	-0.90 (0.07)†††,+	-19.80 (2.70)#,+	-1.10 (0.15)#,+	129 (49.0)##,++	74 (28.1)##	-1.96 (0.26)##
Dula_0.75 mg	272	7.51 (0.07)†	-0.62 (0.07)†	-10.44 (2.88)##	-0.58 (0.16)##	91 (34.1)	59 (22.1)	-1.54 (0.26)##
Glargine[d]	262	7.54 (0.07)	-0.59 (0.07)	-28.44 (2.70)	-1.58 (0.15)	79 (30.5)	43 (16.6)	1.28 (0.26)

Abbreviations: Δ = change from baseline; ANCOVA = analysis of covariance; FBG = fasting blood glucose; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; N = number of patients; SU = sulfonylurea.

Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.

Note: Total, controlled duration for studies: GBDB = 78 weeks.

Note: Analyses methods: change in HbA1c and weight ANCOVA (LOCF); percentages of patients achieving HbA1c targets logistic regression (LOCF); and change in FBG (MMRM).

[a] Data presented are LS mean (SE).

[b] Fasting blood glucose includes fasting serum glucose (GBDB), as measured by central laboratory.

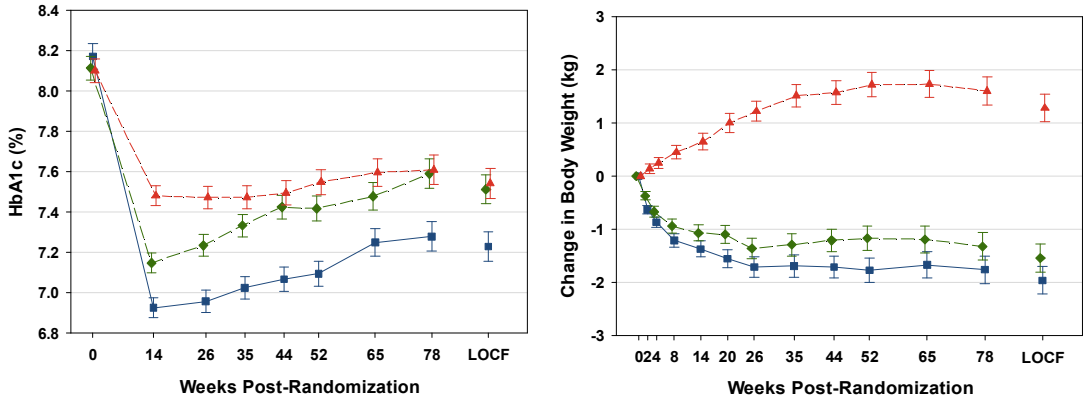
[c] Number of evaluable patients (that is, patients with LOCF data for the time point) was used as denominator for percent to target analyses of HbA1c.

[d] Insulin glargine dose was adjusted based on treat-to-target algorithm to maintain fasting plasma glucose <100 mg/dl (<5.6 mmol/L).

† multiplicity adjusted 1-sided p-value <.025, for noninferiority, ††multiplicity adjusted 1-sided p-value <.025, for superiority of dulaglutide compared to active comparator, assessed only for HbA1c.

#p<0.05, ##p<0.001 dulaglutide treatment group compared to active comparator.

+p<0.05, ++p<0.001 dulaglutide 1.5 mg compared to dulaglutide 0.75 mg.



Abbreviations: HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; ANCOVA = analysis of covariance; SU = sulfonylurea.
Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.
Note: Mean HbA1c values plotted at baseline.

図 2.7.3.2-17. ベースラインから投与 78 週時（MMRM）及び投与 78 週時（LOCF、ANCOVA）の HbA1c 値（実測値：左図）及び体重（変化量：右図）（最小二乗平均値 ± 標準誤差）の推移（ITT 集団）（GBDB 試験）

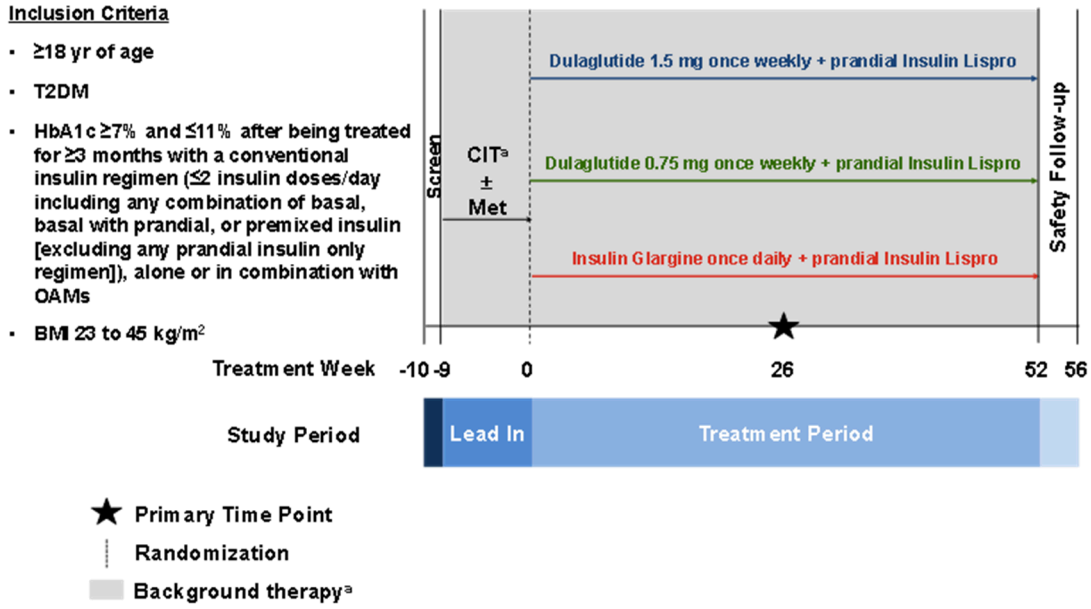
2.7.3.2.2.2.5　GBDD 試験（外国）

本試験の試験デザインを図 2.7.3.2-18 に示す。

本試験は、第 III 相、52 週間、無作為化、並行群間、二重盲検（デュラグルチド）、非盲検実薬（インスリン グラルギン）対照試験であり、1 日 1～2 回投与のインスリン単独療法又は 1 日 1～2 回投与のインスリン療法と経口血糖降下薬との併用で 3 ヵ月以上効果不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした。すべての被験者は食前にインスリン リスプロを併用し、その他 Met の併用も可能とした。被験者は二重盲検下でデュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg のいずれかに、もしくは非盲検下でインスリン グラルギンに割り付けられた。

インスリン グラルギン投与群で、インスリン グラルギン初回用量は割付前のインスリンの最終 1 日用量の 50%とし、最初の 4 週間では自己測定空腹時血糖値に基づき週 2 回用量調整を行い、その後は試験終了まで必要に応じて少なくとも週 1 回は Treat-to-target アルゴリズム［目標空腹時血糖値：70 mg/dL（3.9 mmol/L）を超え 100 mg/dL（5.6 mmol/L）未満］（Riddle et al. 2003）に基づき評価し、漸増した。

インスリン リスプロの初回用量は、割付前のインスリンの最終 1 日用量の 50%とし、3 回の食前に均等に投与した。インスリン リスプロの用量の調整は、目標食前血糖値［71～100 mg/dL（3.9～5.5 mmol/L）］及び目標就寝前血糖値［71～130 mg/dL（3.9～7.2 mmol/L）］（Bergenstal et al. 2008）でのアルゴリズムに基づきインスリン グラルギンの用量調整と同じ頻度で行った。



Abbreviations: BMI = body mass index; CIT = conventional insulin therapy; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; Met = metformin; OAM= oral antihyperglycemic medication; T2DM = type 2 diabetes mellitus.

[a] During lead-in and treatment period, metformin was allowed but not mandated. Conventional insulin therapy was continued through the lead-in period, and at randomization patients were switched to one of the three treatment arms.

図 2.7.3.2-18. 試験デザイン（GBDD 試験）

被験者の内訳：

884 例が割り付けられ、全例が ITT 集団に含まれた（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：293 例、デュラグルチド 1.5 mg 投与群：295 例、インスリン グラルギン投与群：296 例）。

主要評価時点である 26 週間を完了した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 87.0%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 84.1%、インスリン グラルギン投与群で 86.5%であった。

最終観察時点である 52 週間を完了した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 81.2%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 80.3%、インスリン グラルギン投与群で 82.4%であった。

結果：

被験者の年齢の平均値は 59.4 歳、男性が 53.5%、白人が 78.8%であった。2 型糖尿病の罹病期間の平均値は 12.7 年であった。ベースラインでの全体の HbA1c 値の平均値は 8.5%、空腹時血糖値の平均値は 153.9 mg/dL、体重の平均値は 91.1 kg であった。

ITT 集団での主要評価時点（投与 26 週）及び最終観察時点（投与 52 週）での有効性の結果の要約を表 2.7.3.2-9 に、投与群別のベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの HbA1c 値及び体重の変化量の推移を図 2.7.3.2-19 に示す。

【主要評価時点（投与 26 週時）の結果】

HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.59% ± 0.07%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−1.64% ± 0.07%、インスリン グラルギン投与群で−1.41% ± 0.07%であり、すべての投与群で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）。デュラグルチド 1.5 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は−0.22%であり、インスリン グラルギン投与群に対するデュラグルチド 1.5 mg 投与群の優越性が結論付けられた（調整済み p=0.005）。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は–0.17%であり、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 投与群の優越性も結論付けられた（調整済み p=0.015）。

インスリン グラルギン投与群で、投与 26 週時のインスリンの 1 日総用量（TDI）（平均値 ± 標準偏差）は 132 ± 79 IU であり、内訳はインスリン グラルギンが 64 ± 40 IU（TDI の 49.8%）、インスリン リスプロが 68 ± 45 IU であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で、インスリン リスプロの用量（平均値 ± 標準偏差）は 97 ± 62 IU、デュラグルチド 1.5 mg 投与群では 93 ± 78 IU であった。

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 69.0%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 67.6%、インスリン グラルギン投与群で 56.8%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 及び 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.05）。HbA1c 値が 6.5%以下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 43.0%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 48.0%、インスリン グラルギン投与群で 37.5%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 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p<0.05）。空腹時血糖値はデュラグルチド 1.5 mg 投与群及びインスリン グラルギン投与群で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デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められた（いずれも p<0.001）。体重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 0.18 kg、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−0.87 kg、インスリン グラルギン投与群で 2.33 kg であり、インスリン グラルギン投与群とデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められた（いずれも p<0.001）

【最終観察時点（投与 52 週時）の結果】

HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.42%±0.08%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−1.48%±0.08%、インスリン グラルギン投与群で−1.23%±0.08%であり、いずれの投与群でも統計学的に有意にベースラインから低下した（いずれも p<0.001）。デュラグルチド 1.5 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は−0.25%であり、インスリン グラルギン投与群に対するデュラグルチド 1.5 mg 投与群の優越性が結論付けられた（調整済み p=0.005）。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は−0.19%であり、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 投与群の優越性も結論付けられた（調整済み p=0.014）。

インスリン グラルギン投与群で、投与 52 週時の TDI（平均値±標準偏差）は 133±81 IU であり、内訳はインスリン グラルギンが 64±39 IU（TDI の 50.0%）、インスリン リスプロが 69±49 IU であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で、インスリン リスプロの用量（平均値±標準偏差）は 95±68 IU、デュラグルチド 1.5 mg 投与群では 88±63 IU であった。

HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に高かったが（p<0.05）、HbA1c 値が 6.5%以下に到達した被験者の割合では、デュラグルチド 1.5 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、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合でインスリン グラルギン投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。空腹血糖値は、インスリン グラルギン投与群でのみ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デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められた（いずれも p<0.001）。体重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 0.75mg 投与群で 0.86 kg、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で−0.35 kg、インスリン グラルギン投与群で 2.89 kg であり、インスリン グラルギン投与群とデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められた（いずれも p<0.001）。

表 2.7.3.2-9. 主要評価時点（投与 26 週）及び最終観察時点（投与 52 週）での有効性の結果の要約（ITT 集団）（GBDD 試験）

Study	N	HbA1c (%)[a]	ΔHbA1c (%)[a]	ΔFBG (mg/dL)[a, b]	ΔFBG (mmol/L)[a,b]	Patients at HbA1c Target <7.0% n (%)[c]	Patients at HbA1c Target ≤6.5% n (%)[c]	ΔBody Weight (kg)[a]
H9X-MC-GBDD (Lispro ± Metformin) - [primary time point=26 weeks]								
Dula_1.5 mg	295	6.83 (0.07)††	-1.64 (0.07)††	-4.86 (3.60)##,+	-0.27 (0.20)##,+	186 (67.6)#	132 (48.0)#	-0.87 (0.27)##,++
Dula_0.75 mg	293	6.88 (0.07)††	-1.59 (0.07)††	3.96 (3.60)##	0.22 (0.20)##	191 (69.0)#	119 (43.0)	0.18 (0.27)##
Glargine[d]	296	7.05 (0.07)	-1.41 (0.07)	-28.44 (3.60)	-1.58 (0.20)	159 (56.8)	105 (37.5)	2.33 (0.27)
H9X-MC-GBDD (Lispro ± Metformin) - [final time point=52 weeks]								
Dula_1.5 mg	295	6.99 (0.08)††	-1.48 (0.08)††	1.44 (3.96)##	0.08 (0.22)##	161 (58.5)#	101 (36.7)	-0.35 (0.34)##,+
Dula_0.75 mg	293	7.04 (0.08)††	-1.42 (0.08)††	7.38 (3.96)##	0.41 (0.22)##	156 (56.3)	96 (34.7)	0.86 (0.33)##
Glargine[d]	296	7.23 (0.08)	-1.23 (0.08)	-18.18 (3.96)	-1.01 (0.22)	138 (49.3)	85 (30.4)	2.89 (0.33)

Abbreviations: Δ = change from baseline; ANCOVA = analysis of covariance; FBG = fasting blood glucose; HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; LS = least squares; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; N = number of patients.

Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.

Note: Total, controlled duration for studies: GBDD = 52 weeks.

Note: Analyses methods: change in HbA1c and weight ANCOVA (LOCF); percentages of patients achieving HbA1c targets logistic regression (LOCF); and change in FBG (MMRM).

[a] Data presented are LS mean (SE).

[b] Fasting blood glucose includes fasting serum glucose (GBDD), as measured by central laboratory.

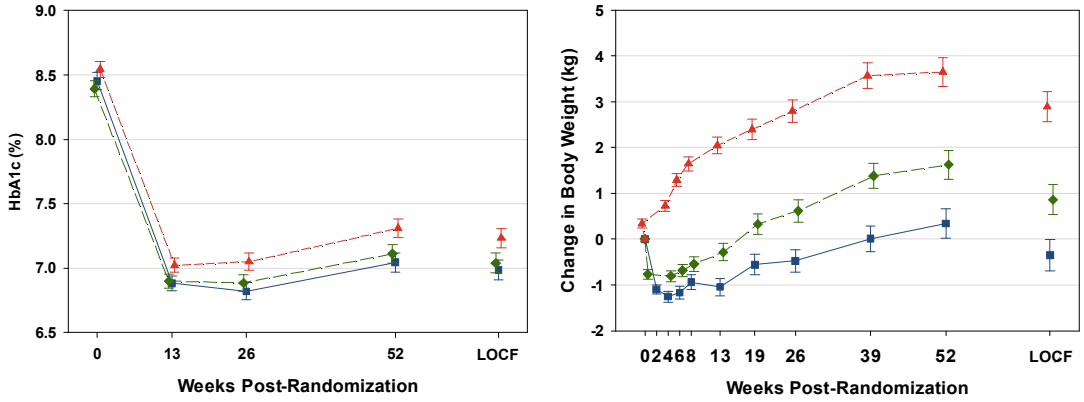
[c] Number of evaluable patients (that is, patients with LOCF data for the time point) was used as denominator for percent to target analyses of HbA1c.

[d] Insulin glargine dose was adjusted based on treat-to-target algorithm to maintain fasting plasma glucose <100 mg/dl (<5.6 mmol/L).

††multiplicity adjusted 1-sided p-value <.025, for superiority of dulaglutide compared to active comparator, assessed only for HbA1c.

#p<0.05, ##p<0.001 dulaglutide treatment group compared to active comparator.

+p<0.05, ++p<0.001 dulaglutide 1.5 mg compared to dulaglutide 0.75 mg.



Abbreviations: HbA1c = glycosylated hemoglobin A1c; ITT = intent-to-treat; LOCF = last observation carried forward; MMRM = mixed-effects model for repeated measures; ANCOVA = analysis of covariance.
Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.
Note: Mean HbA1c values plotted at baseline.

図 2.7.3.2-19. ベースラインから投与 52 週時（MMRM）及び投与 52 週時（LOCF、ANCOVA）の HbA1c 値（実測値：左図）及び体重（変化量：右図）（最小二乗平均値 ± 標準誤差）の推移（ITT 集団）（GBDD 試験）

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、国内臨床試験（GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の有効性の結果を要約した。

外国臨床試験（GBCJ、GBCK、GBDN、GBCF、GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）の結果は第 2.7.6 項に要約した。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験での被験者の内訳を表 2.7.3.3-1、表 2.7.3.3-2、表 A 2.7.3.3-1 及び表 2.7.3.3-3 に示す。

単独療法の GBCZ 試験では、145 例がプラセボ投与群、デュラグルチド 0.25、0.5 又は 0.75 mg 投与群のいずれかに割り付けられ、それぞれ 91.9%（34/37 例）、97.2%（35/36 例）、97.3%（36/37 例）、94.3%（33/35 例）の被験者が試験を完了した。プラセボ投与群で最も多かった中止理由は被験者の判断 5.4%（2/37 例）であり、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 例がデュラグルチド 0.75 mg 投与群、プラセボ投与群又はリラグルチド投与群に割り付けられ、それぞれ 96.4%（271/281 例）、90.0%（63/70 例）、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 2.1%（6/281 例）、プラセボ投与群 7.1%（5/70 例）、リラグルチド投与群 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。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／又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験では、361 例がデュラグルチド投与群又はインスリン グラルギン投与群に割り付けられ、それぞれ 95.6%（173/181 例）、98.3%（177/180 例）の被験者が試験を完了した。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で最も多かった中止理由は有害事象 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）、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。

GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験で、試験を完了した全体の被験者の割合は 90.7%～97.0%であった。また、各試験のデュラグルチド 0.75 mg を投与した群（GBDP 試験のプラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群を除く）で、試験を完了した被験者の割合は 87.7%～96.7%であった。中止理由は様々であるが、デュラグルチド投与群での主な中止理由は有害事象及び被験者の判断であり、対照薬群での主な中止理由は被験者の判断であった。中止理由及びその割合に、試験間を通して大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3-1. 割り付けられた被験者の内訳（投与 12 週間）（GBCZ 試験）

	GBCZ (N = 145)			
	Dula_0.75 (N = 35) n (%)	Dula_0.50 (N = 37) n (%)	Dula_0.25 (N = 36) n (%)	Placebo (N = 37) n (%)
Randomized	35	37	36	37
Completed	33 (94.3)	36 (97.3)	35 (97.2)	34 (91.9)
Discontinued	2 (5.7)	1 (2.7)	1 (2.8)	3 (8.1)
Adverse Event	2 (5.7)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow up	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)
Entry Criteria Not Met	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subject Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Sponsor Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lack of Efficacy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = total number of patients; n = number of patients in the specified category.
Note: Regarded as the completer for treatment period if patient discontinued at V8 (follow-up period).
Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.
（GBCZ CSR Table GBCZ.10.1., Figure GBCZ.10.1.）

表 2.7.3.3-2. 割り付けられた被験者の内訳（投与 26 週間）［GBDP 試験（26 週間）及び GBDY 試験］

	GBDP (N = 492)			GBDY (N = 361)	
	Dula_0.75 (N = 281) n (%)	Placebo (N = 70) n (%)	Liraglutide (N = 141) n (%)	Dula_0.75 + SU and/or Biguanide (N = 181) n (%)	Insulin Glargine + SU and/or Biguanide (N = 180) n (%)
Randomized	281	70	141	181	180
Treatment Completed	269 (95.7)	62 (88.6)	128 (90.8)	172 (95.0)	176 (97.8)
Treatment Discontinued	11 (3.9)	8 (11.4)	9 (6.4)	9 (5.0)	4 (2.2)
Study Completed	271 (96.4)	63 (90.0)	128 (90.8)	173 (95.6)	177 (98.3)
Study Discontinued	10 (3.6)	7 (10.0)	13 (9.2)	8 (4.4)	3 (1.7)
Adverse Event	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)	3 (1.7)	1 (0.6)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
Entry Criteria Not Met	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Violation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal By Subject	6 (2.1)	5 (7.1)	11 (7.8)	2 (1.1)	1 (0.6)
Physician Decision	1 (0.4)	2 (2.9)	1 (0.7)	2 (1.1)	1 (0.6)
Sponsor Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = total number of patients; n = number of patients in the specified category.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDP CSR Figure GBDP.10.1., Table GBDP.10.1., GBDY CSR Figure GBDY.10.1., Table GBDY.10.1.）

表 A 2.7.3.3-1. 割り付けられた被験者の内訳（投与 52 週間）（GBDP 試験：52 週間）

	GBDP (N = 492)		
	Dula_0.75 (N = 281) n (%)	Plc/Dula (N = 70) n (%)	Liraglutide (N = 141) n (%)
Randomized	281	70	141
Study Completed	263 (93.6)	59 (84.3)	124 (87.9)
Study Discontinued	18 (6.4)	11 (15.7)	17 (12.1)
Adverse Event	6 (2.1)	3 (4.3)	4 (2.8)
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow up	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Entry Criteria Not Met	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Protocol Violation	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal By Subject	10 (3.6)	6 (8.6)	12 (8.5)
Physician Decision	0 (0.0)	2 (2.9)	1 (0.7)
Sponsor Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category in specified treatment arm; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks).
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
（GBDP Final CSR Table GBDP.10.1.）

表 2.7.3.3-3. 登録された被験者の内訳（投与 52 週間）（GBDQ 試験）

	GBDQ (N=394)					
	Dula_0.75 +SU (N=131) n (%)	Dula_0.75 +biguanide (N=61) n (%)	Dula_0.75 +α-GI (N=65) n (%)	Dula_0.75 +TZD (N=66) n (%)	Dula_0.75 +glinide (N=71) n (%)	Total (N=394) n (%)
Enrolled	131	61	65	66	71	394
Study Completed	121 (92.4)	59 (96.7)	57 (87.7)	63 (95.5)	66 (93.0)	366 (92.9)
Study Discontinued	10 (7.6)	2 (3.3)	8 (12.3)	3 (4.5)	5 (7.0)	28 (7.1)
Adverse Event	8 (6.1)	1 (1.6)	6 (9.2)	2 (3.0)	2 (2.8)	19 (4.8)
Lost to Follow-Up	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.5)
Protocol Violation	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (1.0)
Subject Decision	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.4)	2 (0.5)

Abbreviations: α-GI = alpha-glucosidase inhibitor; N = total number of patients; n = number of patients in the specified category; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.
（GBDQ CSR Figure GBDQ.10.1., Table GBDQ.10.1.）

2.7.3.3.1.2 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験での FAS での人口統計学的特性を表 2.7.3.3-4 に、糖尿病の病態特性を表 2.7.3.3-5 に示す。

GBCZ 及び GBDP 試験で、デュラグルチド 0.75 mg 単独療法の効果の検討を行った。対象は、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患者とした。経口血糖降下薬は導入期にウォッシュアウトした。GBDY 及び GBDQ 試

験で、デュラグルチド 0.75 mg と経口血糖降下薬との併用療法の効果の検討を行った。対象は、GBDY 試験では SU 及び／又はビグアナイド、GBDQ 試験では経口血糖降下薬単剤で治療中の患者とした。

単独療法の GBCZ 試験では、性別の内訳は男性が 73.8%（107/145 例）、女性が 26.2%（38/145 例）、全体の年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 52.17 ± 8.82 歳、体重は 74.57 ± 13.63 kg、BMI は 26.98 ± 4.10 kg/m^2 であった。糖尿病罹病期間は 4.62 ± 4.10 年、HbA1c 値は 8.00% ± 0.64%、空腹時血糖値は 156.45 ± 31.26 mg/dL、試験開始前に経口血糖降下薬を使用していなかった被験者の割合は 72.4%（105/145 例）であった。

単独療法の GBDP 試験では、性別の内訳は男性が 81.3%（396/487 例）、女性が 18.7%（91/487 例）、全体の年齢は 57.44 ± 9.63 歳、体重は 70.70 ± 12.37 kg、BMI は 25.54 ± 3.49 kg/m^2 であった。糖尿病罹病期間は 6.57 ± 5.64 年、HbA1c 値は 8.14% ± 0.81%、空腹時血糖値は 167.5 ± 35.0 mg/dL、試験開始前に経口血糖降下薬を使用していなかった被験者の割合は 66.3%（323/487 例）であった。

SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験では、性別の内訳は男性が 71.5%（258/361 例）、女性が 28.5%（103/361 例）、全体の年齢は 56.83 ± 10.92 歳、体重は 71.00 ± 13.71 kg、BMI は 25.97 ± 3.72 kg/m^2 であった。糖尿病罹病期間は 8.84 ± 6.40 年、HbA1c 値は 8.02% ± 0.85%、空腹時血糖値は 157.4 ± 36.3 mg/dL、試験開始前に経口血糖降下薬を 1 剤（SU 又はビグアナイド）使用していた被験者の割合は 54.6%（197/361 例）、経口血糖降下薬を 2 剤（SU 及びビグアナイド）使用していた被験者の割合は 45.4%（164/361 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、性別の内訳は男性が 75.1%（296/394 例）、女性が 24.9%（98/394 例）、全体の年齢は 57.35 ± 10.96 歳、体重は 71.38 ± 13.26 kg、BMI は 25.92 ± 3.72 kg/m^2 であった。糖尿病罹病期間は 7.69 ± 6.29 年、HbA1c 値は 8.51% ± 1.11%、空腹時血糖値は 172.8 ± 41.55 mg/dL であった。

表 2.7.3.3-4. 人口統計学的特性（FAS）
（GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）

	GBCZ (Monotherapy)	GBDP (Monotherapy)	GBDY (SU and/or Biguanide)	GBDQ (1 OAM)
FAS, N	145	487	361	394
Gender, n (%)				
Male	107 (73.8)	396 (81.3)	258 (71.5)	296 (75.1)
Female	38 (26.2)	91 (18.7)	103 (28.5)	98 (24.9)
Age (years)				
Mean (SD)	52.17 (8.82)	57.44 (9.63)	56.83 (10.92)	57.35 (10.96)
Median	51.55	58.05	58.17	57.84
Min; Max	25.72; 71.64	33.9; 80.3	22.2; 80.1	25.1; 82.6
Age Group, n (%)				
<65 years	137 (94.5)	367 (75.4)	269 (74.5)	293 (74.4)
65≤, <75 years	8 (5.5)	108 (22.2)	81 (22.4)	85 (21.6)
≥75 years	0 (0.0)	12 (2.5)	11 (3.0)	16 (4.1)
Body Weight (kg)				
Mean (SD)	74.57 (13.63)	70.70 (12.37)	71.00 (13.71)	71.38 (13.26)
Median	73.70	70.00	69.60	70.30
Min; Max	43.90; 115.30	43.4; 109.1	36.5; 107.9	37.5; 120.5
Body Weight Group, n (%)				
<50 kg	4 (2.8)	17 (3.5)	14 (3.9)	13 (3.3)
50≤, <70 kg	51 (35.2)	226 (46.4)	169 (46.8)	177 (44.9)
70≤, <90 kg	72 (49.7)	207 (42.5)	145 (40.2)	170 (43.1)
≥90 kg	18 (12.4)	37 (7.6)	33 (9.1)	34 (8.6)
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	26.98 (4.10)	25.54 (3.49)	25.97 (3.72)	25.92 (3.72)
Median	26.33	25.35	25.59	25.32
Min; Max	18.72; 37.26	17.8; 34.9	18.2; 34.9	18.3; 35.1
BMI Group, n (%)				
<25 kg/m^2	53 (36.6)	226 (46.4)	157 (43.5)	184 (46.7)
≥25 kg/m^2	92 (63.4)	261 (53.6)	204 (56.5)	210 (53.3)

Abbreviations: N = number of patients; FAS = full analysis set; n = number of patients in category; SU = sulfonylurea; BMI = body mass index; SD = standard deviation; Max = maximum; Min = minimum; OAM = oral antihyperglycemic medication.

（GBCZ CSR Table GBCZ.11.3., GBDP CSR Table GBDP.11.2., GBDY CSR Table GBDY.11.2., GBDQ CSR Table GBDQ.11.2. ¥StatProg._G¥StatProg_D¥Single-Use-Statistical-Program¥LY2189265¥CTD¥programs_nonsdd¥tfl_output/cz_teae_sub_age_20131127.rtf; cz_teae_sub_weight_20131127.rtf.）

表 2.7.3.3-5. 糖尿病の病態特性（FAS）
（GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）

	GBCZ (Monotherapy)	GBDP (Monotherapy)	GBDY (SU and/or Biguanide)	GBDQ (1 OAM)
FAS, N	145	487	361	394
Duration of Diabetes (yrs)				
Mean (SD)	4.62 (4.10)	6.57 (5.64)	8.84 (6.40)	7.69 (6.29)
Median	3.00	5.00	7.00	6.15
Min; Max	1.00; 23.00	0.1; 39.0	0.5; 34.0	0.3; 39.0
Duration of Diabetes Group, n (%)				
<5 years	107 (73.8)	221 (45.4)	104 (28.8)	145 (36.8)
5≤, <10 years	22 (15.2)	154 (31.6)	123 (34.1)	128 (32.5)
≥10 years	16 (11.0)	112 (23.0)	134 (37.1)	121 (30.7)
Antidiabetic Treatment at Screening, n (%)				
No OAM	105 (72.4)	323 (66.3)	NA	NA
1 OAM	40 (27.6)	164 (33.7)	197 (54.6)	394 (100.0)
2 OAMs	NA	NA	164 (45.4)	NA
HbA1c (%) at Baseline				
Mean (SD)	8.00 (0.64)	8.14 (0.81)	8.02 (0.85)	8.51 (1.11)
Median	7.90	8.00	7.90	8.30
Min; Max	7.00; 9.50	6.6; 10.8	6.6; 10.4	6.7; 12.0
HbA1c (%) Group at Baseline, n (%)				
<8.0%	78 (53.8)	NA	NA	NA
≥8.0%	67 (46.2)	NA	NA	NA
≤8.5%	NA	330 (67.8)	275 (76.2)	231 (58.6)
>8.5%	NA	157 (32.2)	86 (23.8)	163 (41.4)
FBG (mg/dL) at Baseline[a]				
Mean (SD)	156.45 (31.26)	167.5 (35.0)	157.4 (36.3)	172.8 (41.55)
Median	151.00	162.0	151.0	168.5
Min; Max	103.00; 263.00	97; 348	85; 358	85; 333

Abbreviations: N = number of patients; FAS = full analysis set; SU = sulfonylurea; SD = standard deviation; FBG = fasting blood glucose; HbA1c = hemoglobin A1c; OAM = oral antihyperglycemic medication; NA = not applicable; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients in category.

[a] FBG as measured by central laboratory.

（GBCZ CSR Table GBCZ.11.3., GBDP CSR Table GBDP.11.2., GBDY CSR Table GBDY.11.2., GBDQ CSR Table GBDQ.11.2., ¥StatProg._G¥StatProg_D¥Single-Use-Statistical-Program¥LY2189265¥CTD¥programs_nonsdd¥tfl_output/ cz_teae_sub_diabetes_20131127.rtf.）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では、国内第 II 相及び第 III 相試験の解析計画書に規定した解析手法を用いて、各試験の有効性の結果を要約する。第 2.7.3.1 項に示したように、国内第 II 相及び第 III 相試験は、試験対象被験者、試験デザイン及び併用療法等が異なるため、併合解析は実施しなかった。なお、本項ではすべて FAS を対象とした結果を記載する。

2.7.3.3.2.1 HbA1c 値

GBCZ 試験でのベースラインの HbA1c 値及びベースラインから投与 12 週時までの変化量を表 2.7.3.3-6 に、GBDP 試験（26 週間）でのベースライン、投与 26 週時の HbA1c 値、並びにベースラインから投与 26 週時までの変化量を表 2.7.3.3-7 に、GBDP 試験（52

週間）でのベースライン、投与 52 週時の HbA1c 値、並びにベースラインから投与 52 週時までの変化量を表 A 2.7.3.3-2 に、GBDY 試験でのベースライン及び投与 26 週時の HbA1c 値、並びにベースラインから投与 26 週時までの変化量を表 2.7.3.3-8 に、GBDQ 試験でのベースライン、投与 26 及び 52 週時（LOCF）の HbA1c 値、並びにベースラインから投与 26 及び 52 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.3.3-9 に示す。

単独療法の GBCZ 試験で、投与 12 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−0.18% ± 0.09%、デュラグルチド 0.25 mg 投与群で−0.90% ± 0.09%、デュラグルチド 0.50 mg 投与群で−1.15% ± 0.08%、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.35% ± 0.09%であり、統計学的に有意な用量反応性が認められた（p<0.001）。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群での HbA1c 値のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群と比べて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、投与 26 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.43% ± 0.05%、プラセボ投与群で 0.14% ± 0.10%、リラグルチド投与群で−1.33% ± 0.07%であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の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、主要目的である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、副次的目的であるリラグルチドに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性は結論付けられたが、95%信頼区間の上限が 0 未満ではなかったため、優越性は示されなかった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、統計学的に有意なベースラインからの HbA1c 値の低下が、投与 4 週時から投与 52 週時まで持続して認められた（いずれも p<0.001）。投与 52 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.39% ± 0.06%、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.55% ± 0.12%、リラグルチド投与群で−1.19% ± 0.08%であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群の 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）。

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 週時での HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.44% ± 0.05%、インスリン グラルギン投与群で−0.90% ± 0.05%であった。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 投与群の非劣性が結論付けられた。さらに 95%信頼区間の上限が 0.0%未満であったため、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 投与群の優越性も結論付けられた（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、各併用群でのベースラインの HbA1c 値（平均値±標準偏差）は、8.10%±0.95%（α−GI 併用群）から 8.87%±1.10%（SU 併用群）の範囲であり、併用群間で違いがあった。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 HbA1c 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 HbA1c 値の変化量（平均値±標準誤差）は、投与 26 週時（LOCF）では、SU 併用群で−1.93%±0.09%、ビグアナイド併用群で−1.58%±0.11%、α−GI 併用群で−1.67%±0.10%、TZD 併用群で−1.71%±0.13%、グリニド併用群で−1.80%±0.12%、投与 52 週時（LOCF）では、SU 併用群で−1.67%±0.09%、ビグアナイド併用群で−1.57%±0.11%、α−GI 併用群で−1.65%±0.11%、TZD 併用群で−1.69%±0.13%、グリニド併用群で−1.65%±0.13%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 値を指標とした血糖コントロールの改善が認められた（GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）。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）。

表 2.7.3.3-6.ベースラインの HbA1c 値（%）及びベースラインから投与 12 週時までの変化量（FAS）（GBCZ 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=34	Dula_0.50 N=37	Dula_0.25 N=36	Placebo N=36
HbA1c (%)				
Baseline HbA1c, mean (SD)	7.98 (0.61)	7.98 (0.66)	8.05 (0.66)	7.96 (0.65)
ΔHbA1c, LS Mean (SE)	-1.35 (0.09)	-1.15 (0.08)	-0.90 (0.09)	-0.18 (0.09)
Comparison to Placebo [a]				
LS Mean Difference	-1.17	-0.97	-0.72	NA
(95% CI)	(-1.41, -0.93)	(-1.20, -0.73)	(-0.95, -0.48)	
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	NA
Dose Response With Placebo Linear (Estimate, SE, p-value) [a]	-3.76, 0.38, <0.001			

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; HbA1c = hemoglobin A1c; LS Mean = least-squares mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] LS means, p-values from pairwise comparison and dose response of LS means are from REML based MMRM model: Change = Dose + Pre-study Therapy + BMI Group at Baseline + Baseline Value + Visit + Dose*Visit; where patient is treated as a random effect. Type III sums of squares and Kenward-Roger approximation as denominator degrees of freedom will be used. Covariance structure with placebo = unstructured.

Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.

（GBCZ CSR Table GBCZ.11.6.）

表 2.7.3.3-7. ベースライン及び投与 26 週時の HbA1c 値（%）
並びにベースラインから投与 26 週時までの変化量（FAS）（GBDP 試験：26 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=280	Placebo N=68	Liraglutide N=136
HbA1c (%)			
Baseline HbA1c, mean (SD)	8.15 (0.77)	8.18 (0.81)	8.08 (0.88)
HbA1c at 26 wks, LS Mean (SE)	6.70 (0.05)	8.27 (0.10)	6.80 (0.07)
ΔHbA1c, LS Mean (SE)	-1.43 (0.05)	0.14 (0.10)	-1.33 (0.07)
Comparison to Placebo [a]			
LS Mean Difference (95% CI)	-1.57 (-1.79, -1.35)	NA	NA
p-value	<0.001	NA	NA
Comparison to Liraglutide [a]			
LS Mean Difference (95% CI)	-0.10 (-0.27, 0.07)	NA	NA
p-value	0.248	NA	NA

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; HbA1c = Hemoglobin A1c; LS Mean = least square mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] LS means and p-values from pairwise comparison of LS means are from REML based MMRM model: Change from Baseline = Baseline HbA1c + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study Therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group (<25 / >=25 kg/m^2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = Unstructured.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDP CSR Table GBDP.11.5.）

表 A 2.7.3.3-2. ベースライン及び投与 52 週時の HbA1c 値（%）
並びにベースラインから投与 52 週時までの変化量（FAS）（GBDP 試験：52 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=280	Plc/Dula N=68	Liraglutide N=136
HbA1c (%)			
Baseline HbA1c, mean (SD)	8.15 (0.77)	8.18 (0.81)	8.08 (0.88)
HbA1c at 52 wks, LS Mean (SE)	6.74 (0.06)	6.58 (0.12)	6.94 (0.08)
ΔHbA1c, LS Mean (SE)	-1.39 (0.06)	-1.55 (0.12)	-1.19 (0.08)
Comparison to Liraglutide [a]			
LS Mean Difference (95% CI)	-0.20 (-0.39, -0.01)	NA	NA
p-value	0.040	NA	NA

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δbbrehange from baseline; HbA1c = Hemoglobin A1c; LS Mean = least square mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); SD = standard deviation; SE = standard error.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

*a - p-values are from pairwise comparison of LS means at each visit from REML based MMRM model: Change from Baseline = Baseline HbA1c + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study Therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group (<25 / >=25 kg/m2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = un.

（GBDP Final CSR Table GBDP.11.5.）

表 2.7.3.3-8.ベースライン及び投与 26 週時の HbA1c 値（%）
並びにベースラインから投与 26 週時までの変化量（FAS）（GBDY 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=178	Insulin Glargine N=179
HbA1c (%)		
Baseline HbA1c, mean (SD)	8.06 (0.82)	7.99 (0.87)
HbA1c at 26 wks, LS Mean (SE)	6.58 (0.05)	7.12 (0.05)
ΔHbA1c, LS Mean (SE)	-1.44 (0.05)	-0.90 (0.05)
Comparison to Insulin Glargine [a]		
LS Mean Difference (95% CI)	-0.54 (-0.67, -0.41)	NA
p-value	<0.001	NA

Abbreviations: BG = biguanide; BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; HbA1c = Hemoglobin A1c; LS Mean = least square mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable, OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea.

[a] LS means and p-values from pairwise comparison of LS means are from REML based MMRM model: Change from Baseline = Baseline HbA1c + Treatment + Visit + Treatment*Visit + OAM Regimen (SU Only, BG Only, or SU and BG) + Baseline BMI Group (<25 / >=25 kg/m^2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = Unstructured.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDY CSR Table GBDY.11.5.）

表 2.7.3.3-9. ベースライン、投与 26 及び 52 週時（LOCF）の HbA1c 値（%）並びに
ベースラインから投与 26 及び 52 週時（LOCF）までの変化量（FAS）（GBDQ 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 +SU N=131	Dula_0.75 +biguanide N=61	Dula_0.75 +α-GI N=65	Dula_0.75 +TZD N=66	Dula_0.75 +glinide N=71
HbA1c (%)					
Baseline					
HbA1c, mean (SD)	8.87 (1.10)	8.22 (0.91)	8.10 (0.95)	8.35 (1.20)	8.59 (1.16)
26 weeks (LOCF)					
HbA1c at 26 wks, mean (SD)	6.94 (0.96)	6.64 (0.80)	6.44 (0.77)	6.64 (0.83)	6.79 (1.01)
ΔHbA1c, mean (SE)	-1.93 (0.09)	-1.58 (0.11)	-1.67 (0.10)	-1.71 (0.13)	-1.80 (0.12)
p-value [a]	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
52 weeks (LOCF)					
HbA1c at 52 wks, mean (SD)	7.20 (1.06)	6.66 (0.81)	6.46 (0.92)	6.66 (0.91)	6.95 (1.20)
ΔHbA1c, mean (SE)	-1.67 (0.09)	-1.57 (0.11)	-1.65 (0.11)	-1.69 (0.13)	-1.65 (0.13)
p-value [a]	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Abbreviations: α-GI = alpha-glucosidase inhibitor; Δ = Change from baseline; HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients who received at least one dose of study drug administration in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

[a] p-values are from within-group change t-test at the level of 0.05.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDQ CSR Table GBDQ.11.5.）

2.7.3.3.2.2　目標とするHbA1c値に到達した被験者の割合

GBCZ試験での投与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を表2.7.3.3-10に示す。GBDP試験（26週間）での投与26週時（LOCF）、GBDP試験（52週間）での投与52週時（LOCF）、GBDY試験での投与26週時（LOCF）並びにGBDQ試験での投与26及び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を、それぞれ表2.7.3.3-11、表A 2.7.3.3-3、表2.7.3.3-12及び表2.7.3.3-13に示す。

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、プラセボ投与群で10.8%、デュラグルチド0.25 mg投与群で47.2%、デュラグルチド0.5 mg投与群で59.5%、デュラグルチド0.75 mg投与群で77.1%であった。HbA1c値が6.5%未満に到達した被験者の割合は、プラセボ投与群で2.7%、デュラグルチド0.25 mg投与群で8.3%、デュラグルチド0.5 mg投与群で24.3%、デュラグルチド0.75 mg投与群で34.3%であった。HbA1c値が7.0%未満又は6.5%未満に到達した被験者の割合に、いずれも統計学的有意な用量反応性が認められ（いずれも$p<0.001$）、いずれの割合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高かった（いずれも$p<0.001$）。

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%、プラセボ投与群で5.9%、リラグルチド投与群で69.1%であった。HbA1c値が6.5%以下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50.0%、プラセボ投与群で1.5%、リラグルチド投与群で49.3%であった。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、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。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%、プラセボ／デュラグルチド0.75 mg投与群で70.6%、リラグルチド投与群で60.3%であった。HbA1c値が6.5%以下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49.3%、プラセボ／デュラグルチド0.75 mg投与群で52.9%、リラグルチド投与群で41.2%であった。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）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%、インスリン グラルギン投与群で45.8%であった。6.5%以下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51.1%、インスリン グラルギン投与群で24.0%であった。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$p<0.001$）。

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、SU 併用群で 61.8%、ビグアナイド併用群で 73.8%、α−GI 併用群で 81.5%、TZD 併用群で 72.7%、グリニド併用群で 69.0%、投与 52 週時（LOCF）では、SU 投与群で 48.9%、ビグアナイド併用群で 73.8%、α−GI 併用群で 83.1%、TZD 併用群で 77.3%、グリニド併用群で 62.0%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、SU 併用群で 35.1%、ビグアナイド併用群で 54.1%、α−GI 併用群で 72.3%、TZD 併用群で 60.6%、グリニド併用群で 53.5%、投与 52 週時（LOCF）では、SU 併用群で 31.3%、ビグアナイド併用群で 57.4%、α−GI 併用群で 70.8%、TZD 併用群で 57.6%、グリニド併用群で 47.9%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、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 週時に各投与群で 48.9%～83.1%の被験者が HbA1c 値 7.0%未満に到達し、HbA1c 値の低下作用の持続が示された（GBDP 及び GBDQ 試験）。

表 2.7.3.3-10. 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（FAS）（GBCZ 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N = 35	Dula_0.50 N = 37	Dula_0.25 N = 36	Placebo N = 37
HbA1c (%)				
HbA1c <7.0% n (%) [a]	27 (77.1)	22 (59.5)	17 (47.2)	4 (10.8)
p-value [b]	<0.001			
p-value vs Placebo [c]	<0.001	<0.001	<0.001	NA
HbA1c <6.5% n (%) [a]	12 (34.3)	9 (24.3)	3 (8.3)	1 (2.7)
p-value [b]	<0.001			
p-value vs Placebo [c]	<0.001	0.014	0.358	NA

Abbreviations: HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; N = number of patients at specified visit in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable.

[a] number and percentages of patients achieving HbA1c targets at Week 12 (LOCF).

[b] p-value from Cochran-Armitage trend test.

[c] p-value from Fisher's exact test.

Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.

（GBCZ CSR Table GBCZ.11.12., Table GBCZ.11.13.）

表 2.7.3.3-11. 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（FAS）（GBDP 試験：26 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=280	Placebo N=68	Liraglutide N=136
HbA1c (%)			
HbA1c <7.0% n (%) [a]	200 (71.4)	4 (5.9)	94 (69.1)
p-value vs Placebo [b]	<0.001	NA	NA
p-value vs Liraglutide [b]	0.608	NA	NA
HbA1c ≤6.5% n (%) [a]	140 (50.0)	1 (1.5)	67 (49.3)
p-value vs Placebo [b]	<0.001	NA	NA
p-value vs Liraglutide [b]	0.844	NA	NA

Abbreviations: BMI = body mass index; HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication.

[a] number and percentages of patients achieving HbA1c targets at Week 26 (LOCF).

[b] pairwise comparison p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusting for Pre-study therapy (OAM yes/no), baseline BMI group and baseline HbA1c group.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDP CSR Table GBDP.11.6.）

表 A 2.7.3.3-3. 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（FAS）（GBDP 試験：52 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=280	Plc/Dula N=68	Liraglutide N=136
HbA1c (%)			
HbA1c <7.0% n (%) [a]	190 (67.9)	48 (70.6)	82 (60.3)
p-value vs Liraglutide [b]	0.112	NA	NA
HbA1c ≤6.5% n (%) [a]	138 (49.3)	36 (52.9)	56 (41.2)
p-value vs Liraglutide [b]	0.103	NA	NA

Abbreviations: BMI = body mass index; HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks).

[a] number and percentages of patients achieving HbA1c targets at Week 52 (LOCF).

[b] pairwise comparison p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusting for Pre-study therapy (OAM yes/no), baseline BMI group and baseline HbA1c group.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDP Final CSR Table GBDP.11.6.）

表 2.7.3.3-12. 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（FAS）（GBDY 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N = 178	Insulin Glargine N = 179
HbA1c (%)		
HbA1c <7.0% n (%) [a]	127 (71.3)	82 (45.8)
p-value vs Insulin Glargine [b]	<0.001	NA
HbA1c ≤6.5% n (%) [a]	91 (51.1)	43 (24.0)
p-value vs Insulin Glargine [b]	<0.001	NA

Abbreviations: BG = biguanide; BMI = body mass index; HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; SU = sulfonylurea.

[a] number and percentages of patients achieving HbA1c targets at Week 26 (LOCF).

[b] p-values from pairwise comparison at Week 26 from repeated logistic regression model (GEE model): Achieving a specified HbA1c level = Treatment + Visit + Treatment*Visit + OAM Regimen (SU Only, BG Only, or SU and BG) + Baseline BMI Group (<25 / >=25 kg/m^2) + Baseline HbA1c.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDY CSR Table GBDY.11.6.）

表 2.7.3.3-13. 投与 26 及び投与 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（FAS）（GBDQ 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 +SU N=131	Dula_0.75 +biguanide N=61	Dula_0.75 +α-GI N=65	Dula_0.75 +TZD N=66	Dula_0.75 +glinide N=71
HbA1c (%)					
26 weeks (LOCF)					
HbA1c <7.0% n (%) [a]	81 (61.8)	45 (73.8)	53 (81.5)	48 (72.7)	49 (69.0)
HbA1c ≤6.5% n (%) [a]	46 (35.1)	33 (54.1)	47 (72.3)	40 (60.6)	38 (53.5)
52 weeks (LOCF)					
HbA1c <7.0% n (%) [a]	64 (48.9)	45 (73.8)	54 (83.1)	51 (77.3)	44 (62.0)
HbA1c ≤6.5% n (%) [a]	41 (31.3)	35 (57.4)	46 (70.8)	38 (57.6)	34 (47.9)

Abbreviations: α-GI = alpha-glucosidase inhibitor; HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients who received at least one dose of study drug administration in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

[a] number and percentages of patients achieving HbA1c targets at Week 26 and 52 (LOCF).

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDQ CSR Table GBDQ.11.6.）

2.7.3.3.2.3 空腹時血糖値

GBCZ 試験でのベースラインの空腹時血糖値及びベースラインから投与 12 週時までの変化量を表 2.7.3.3-14 に、投与 2、4、8 及び 12 週時での空腹時血糖値の変化量の推移を付録表 2.7.3.6-5 に示す。また、GBDP 試験（26 週間）でのベースラインの空腹時血糖値及びベースラインから投与 26 週時までの変化量を表 2.7.3.3-15 に、GBDP 試験（52 週間）でのベースラインの空腹時血糖値及びベースラインから投与 52 週時までの変化量を表 A 2.7.3.3-4 に、GBDY 試験でのベースラインの空腹時血糖値及びベースラインから投与 26

週時までの変化量を表 2.7.3.3-16 に、GBDQ 試験でのベースラインの空腹時血糖値並びにベースラインから投与 26 及び 52 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.3.3-17 に示す。

単独療法の 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（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−9.00 ± 4.75 mg/dL、デュラグルチド 0.25 mg 投与群で−29.21 ± 4.67 mg/dL、デュラグルチド 0.5 mg 投与群で−28.55 ± 4.62 mg/dL、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−37.48 ± 4.81 mg/dL であり、統計学的に有意な用量反応性が認められた（p<0.001）。また、投与 2、4 及び 8 週時で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 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 ± 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 ± 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、SU 併用群で−46.8 ± 4.2 mg/dL、ビグアナイド併用群で−37.9 ± 4.0 mg/dL、α−GI 併用群で−46.8 ± 4.7 mg/dL、TZD 併用群で−42.1 ± 4.5 mg/dL、グリニド併用群で−42.7 ± 3.9 mg/dL、投与 52 週時（LOCF）では、SU 併用群で−43.2 ± 3.8 mg/dL、ビグアナイド併用群で−36.0 ± 4.2 mg/dL、α−GI 併用群で−47.0 ± 4.7 mg/dL、TZD 併用群で−39.6 ± 5.0 mg/dL、グリニド併用群で−45.8 ± 4.0 mg/dL 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）。

表 2.7.3.3-14. ベースラインの空腹時血糖値（mg/dL）及びベースラインから投与 12 週時までの変化量（FAS）（GBCZ 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=35	Dula_0.50 N=37	Dula_0.25 N=36	Placebo N=37
Fasting Blood Glucose (mg/dL)				
Baseline FBG, mean (SD)	156.51 (26.43)	150.95 (29.31)	158.75 (35.62)	159.65 (33.29)
ΔFBG, LS Mean (SE)	-37.48 (4.81)	-28.55 (4.62)	-29.21 (4.67)	-9.00 (4.75)
Comparison to Placebo [a]				
LS Mean Difference (95% CI)	-28.48 (-41.67, -15.28)	-19.54 (-32.50, -6.59)	-20.20 (-33.21, -7.20)	NA
p-value	<0.001	0.003	0.003	NA
Dose Response With Placebo Linear (Estimate, SE, p-value) [a]	-84.77, 21.05, <0.001			

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; FBG = fasting blood glucose; LS Mean = least-squares mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] LS means, p-values from pairwise comparison and dose response of LS means are from REML based MMRM model: Change = Dose + Pre-study Therapy + BMI Group at Baseline + Baseline Value + Visit + Dose*Visit; where patient is treated as a random effect. Type III sums of squares and Kenward-Roger approximation as denominator degrees of freedom will be used. Covariance structure with placebo = unstructured.

Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.

（GBCZ CSR Table GBCZ.11.10.）

表 2.7.3.3-15. ベースラインの空腹時血糖値（mg/dL）及びベースラインから投与 26 週時までの変化量（FAS）（GBDP 試験：26 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=276	Placebo N=62	Liraglutide N=134
Fasting Blood Glucose (mg/dL)			
Baseline FBG, mean (SD)	168.63 (34.25)	167.65 (37.64)	161.31 (32.49)
ΔFBG at 26 wks, LS Mean (SE)	-39.18 (1.60)	1.03 (3.30)	-39.75 (2.27)
Comparison to Placebo [a]			
LS Mean Difference (95% CI)	-40.21 (-47.31, -33.11)	NA	NA
p-value	<0.001	NA	NA
Comparison to Liraglutide [a]			
LS Mean Difference (95% CI)	0.57 (-4.82, 5.96)	NA	NA
p-value	0.835	NA	NA

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; FBG = fasting blood glucose; LS Mean = least square mean; MMRM = Mixed effects model for repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] LS means and p-values from pairwise comparison of LS means are from REML based MMRM model: Change from Baseline = Baseline FBG + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group, where patient treated as a random effect. Covariance structure = Unstructured.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDP CSR Table GBDP.11.7.）

表 A 2.7.3.3-4. ベースラインの空腹時血糖値（mg/dL）及びベースラインから投与 52 週時までの変化量（FAS）（GBDP 試験：52 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=276	Plc/Dula N=62	Liraglutide N=134
Fasting Blood Glucose (mg/dL)			
Baseline FBG, mean (SD)	168.63 (34.25)	167.65 (37.64)	161.31 (32.49)
ΔFBG at 52 wks, LS Mean (SE)	-38.93 (1.72)	-40.93 (3.62)	-37.15 (2.47)
Comparison to Liraglutide [a]			
LS Mean Difference (95% CI)	-1.77 (-7.65, 4.10)	NA	NA
p-value	0.553	NA	NA

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; FBG = fasting blood glucose; LS Mean = least square mean; MMRM = Mixed effects model for repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] LS means and p-values from pairwise comparison of LS means are from REML based MMRM model: Change from Baseline = Baseline FBG + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group, where patient treated as a random effect. Covariance structure = Unstructured.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.
（GBDP Final CSR Table GBDP.11.7.）

表 2.7.3.3-16. ベースラインの空腹時血糖値（mg/dL）及びベースラインから投与 26 週時までの変化量（FAS）（GBDY 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=176	Insulin Glargine N=176
Fasting Blood Glucose (mg/dL)		
Baseline FBG, mean (SD)	159.3 (36.5)	155.6 (36.3)
ΔFBG, LS Mean (SE)	-34.3 (1.9)	-37.8 (1.9)
Comparison to Insulin Glargine [a]		
LS Mean Difference (95% CI)	3.5 (-1.7, 8.7)	NA
p-value	0.183	NA

Abbreviations: BG = biguanide; BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; FBG = fasting blood glucose; LS Mean = least square mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea.

[a] LS means and p-values from pairwise comparison of LS means are from REML based MMRM model: Change from Baseline = Baseline FBG + Treatment + Visit + Treatment*Visit + OAM Regimen (SU Only, BG Only, or SU and BG) + Baseline BMI Group (<25 / >=25 kg/m^2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = Unstructured.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.
（GBDY CSR Table GBDY.11.7.）

表 2.7.3.3-17. ベースラインの空腹時血糖値（mg/dL）並びにベースラインから投与 26 及び 52 週時（LOCF）までの変化量（FAS）（GBDQ 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 +SU N=131	Dula_0.75 +biguanide N=61	Dula_0.75 +α-GI N=65	Dula_0.75 +TZD N=66	Dula_0.75 +glinide N=71
Fasting Blood Glucose (mg/dL)					
Baseline FBG, mean (SD)	181.6 (43.6)	160.8 (35.8)	165.6 (40.0)	165.2 (43.2)	180.7 (37.8)
26 weeks (LOCF)					
ΔFBG, mean (SE)	-46.8 (4.2)	-37.9 (4.0)	-46.8 (4.7)	-42.1 (4.5)	-42.7 (3.9)
p-value[a]	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
52 weeks (LOCF)					
ΔFBG, mean (SE)	-43.2 (3.8)	-36.0 (4.2)	-47.0 (4.7)	-39.6 (5.0)	-45.8 (4.0)
p-value[a]	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Abbreviations: α-GI = alpha-glucosidase inhibitor; Δ = Change from baseline; FBG = fasting blood glucose; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients who received at least one dose of study drug administration in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

[a] p-values are from within-group change t-test at the level of 0.05.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDQ CSR Table GBDQ.11.7.）

2.7.3.3.2.4 7 又は 8 ポイント自己測定血糖値

GBCZ 試験での自己測定血糖値の 7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前）の平均値のベースライン値及びベースラインから投与 12 週時までの変化量を表 2.7.3.3-18 に、投与 2、4、8 及び 12 週時での 7 ポイントの平均値の変化量の推移を付録表 2.7.3.6-6 に示す。GBDP 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、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 2.7.3.3-1 及び図 A 2.7.3.3-1 に、7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前）、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）の自己測定血糖値のベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量、並びに投与 52 週時（LOCF）までの変化量をそれぞれ表 2.7.3.3-19 及び表 A 2.7.3.3-5 に示す。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 2.7.3.3-2 に、8 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間、就寝前及び翌日の朝食前）、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）の自己測定血糖値のベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.3.3-20 に示す。GBDQ 試験での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図 2.7.3.3-3 に、7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前）、毎食前後の変動幅（食後 2 時間値−食前）及び日内変動（測定日内での最大値−最小値）の自己測定血糖値のベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.3.3-21 に示す。

単独療法の GBCZ 試験で、投与 12 週時の 7 ポイントの平均値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−7.49 ± 5.02 mg/dL、デュラグルチド 0.25 mg 投与群で −40.70 ± 4.53 mg/dL、デュラグルチド 0.5 mg 投与群で −53.12 ± 4.40 mg/dL、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−48.99 ± 4.78 mg/dL であり、統計

学的に有意な用量反応性が認められた（p<0.001）。また、投与 2、4 及び 8 週時での 7 ポイントの平均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 投与群及びプラセボ投与群で、それぞれ投与 2 週時に−37.12 ± 5.02 mg/dL 及び 2.62 ± 5.01 mg/dL、投与 4 週時に−47.14 ± 4.24 mg/dL 及び 1.11 ± 4.13 mg/dL、投与 8 週時に−51.87 ± 4.93 mg/dL 及び−5.90 ± 4.93 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、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、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）が、投与 26 週時（LOCF）及び投与 52 週時（LOCF）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、8 ポイントの全ポイント、7 ポイントの平均値（翌朝の朝食前を除く）、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 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、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）。

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）。デュラグルチド 0.75 mg 投与により、自己測定血糖値の低下は、投与開始 2～4 週間後から認められ（GBCZ 試験）、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）。

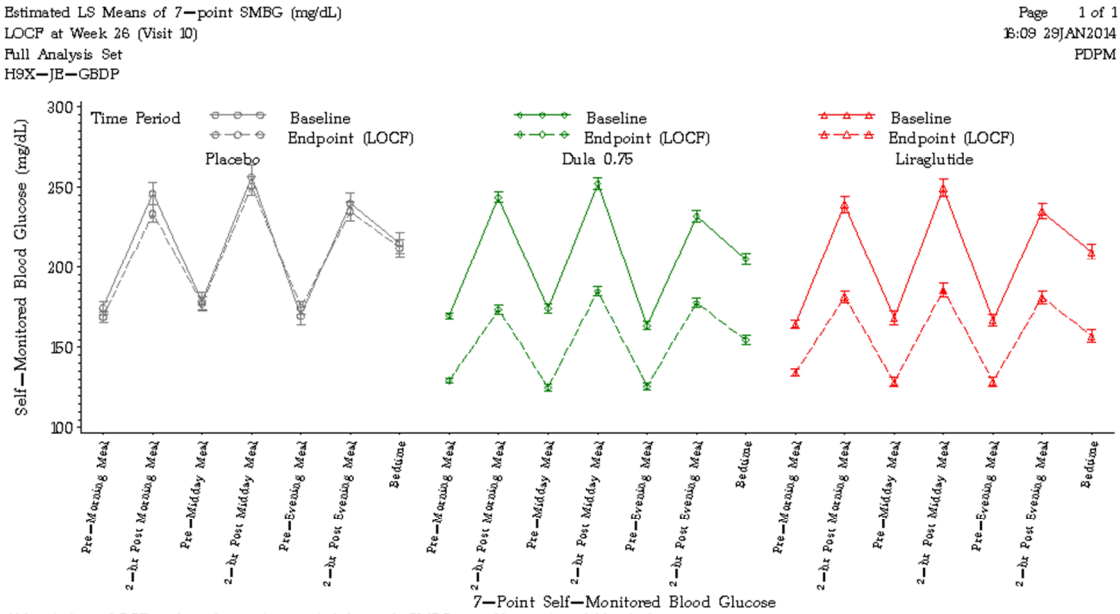
表 2.7.3.3-18. ベースラインの 7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前）の自己測定血糖値（mg/dL）の平均値並びにベースラインから投与 12 週時までの変化量（FAS）（GBCZ 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=29	Dula_0.50 N=35	Dula_0.25 N=33	Placebo N=30
Self Monitoring of Blood Glucose 7-Point Profile (mg/dL)				
Baseline BG, mean (SD)	184.94 (29.65)	199.98 (36.66)	206.36 (38.87)	201.66 (42.40)
ΔBG, LS Mean (SE)	-48.99 (4.78)	-53.12 (4.40)	-40.70 (4.53)	-7.49 (5.02)
Comparison to Placebo [a]				
LS Mean Difference	-41.49	-45.63	-33.20	NA
(95% CI)	(-55.00, -27.99)	(-58.56, -32.70)	(-46.31, -20.10)	
p-value	<0.001	<0.001	<0.001	NA
Dose Response With Placebo Linear (Estimate, SE, p-value) [a]	-136.91, 21.40, <0.001			

Abbreviations: BG = blood glucose; BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; LS Mean = least-squares mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] LS means, p-values from pairwise comparison and dose response of LS means are from REML based MMRM model: Change = Dose + Pre-study Therapy + BMI Group at Baseline + Baseline Value + Visit + Dose*Visit; where patient is treated as a random effect. Type III sums of squares and Kenward-Roger approximation as denominator degrees of freedom will be used. Covariance structure with placebo = unstructured.

Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.
（GBCZ CSR Table GBCZ.11.11.）



Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; 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/intrm1/programs_nonsdd/grsmbg1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/grsmbg11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

図 2.7.3.3-1. 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.）

表 2.7.3.3-19. 7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前）、7 ポイントの平均、毎食前値の平均、毎食後 2 時間値の平均、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）の自己測定血糖値（mg/dL）のベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）（FAS）（GBDP 試験：26 週間）

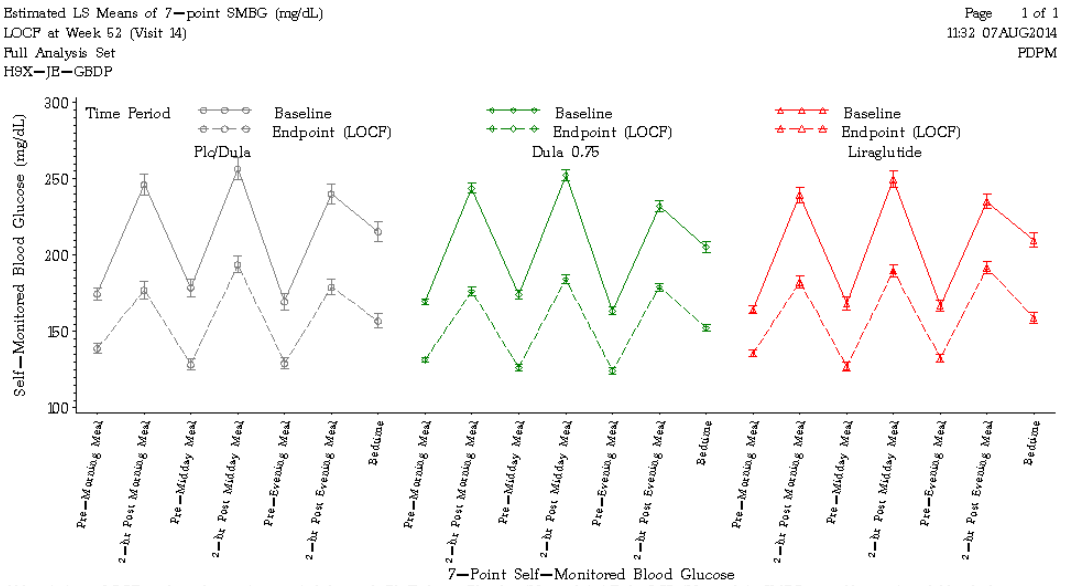
	Dula 0.75 N=280	Liraglutide N=137	Placebo N=70	p-value for Dula 0.75 vs Liraglutide[a]	p-value for Dula 0.75 vs Placebo[a]
Pre-breakfast BG	-39.65 ± 1.55	-34.93 ± 2.19	-0.15 ± 3.04	0.073	<0.001
Breakfast 2-hour PPBG	-69.64 ± 2.80	-61.67 ± 3.96	-9.29 ± 5.48	0.094	<0.001
Pre-lunch BG	-48.47 ± 2.05	-45.08 ± 2.91	3.91 ± 4.03	0.332	<0.001
Lunch 2-hour PPBG	-67.57 ± 2.94	-66.71 ± 4.16	-1.50 ± 5.77	0.864	<0.001
Pre-dinner BG	-39.64 ± 2.15	-36.62 ± 3.05	9.25 ± 4.22	0.407	<0.001
Dinner 2-hour PPBG	-56.70 ± 2.83	-53.14 ± 4.01	0.93 ± 5.56	0.459	<0.001
Bedtime BG	-53.39 ± 2.81	-51.07 ± 3.94	4.26 ± 5.51	0.624	<0.001
Mean 7-point BG	-53.67 ± 1.94	-50.00 ± 2.75	0.51 ± 3.82	0.265	<0.001
Mean of all pre-meals BG	-42.75 ± 1.66	-38.86 ± 2.34	3.93 ± 3.25	0.167	<0.001
Mean All PPBG	-64.87 ± 2.40	-60.62 ± 3.40	-3.11 ± 4.71	0.297	<0.001
Breakfast 2-hour excursion	-30.17 ± 2.34	-26.38 ± 3.32	-9.96 ± 4.59	0.341	<0.001
Lunch 2-hour excursion	-19.26 ± 2.57	-20.87 ± 3.65	-6.05 ± 5.03	0.712	0.018
Evening meal 2-hour excursion	-16.67 ± 2.55	-15.99 ± 3.60	-8.41 ± 4.98	0.875	0.134
All Meals 2-hour excursion	-22.03 ± 1.60	-21.69 ± 2.27	-7.23 ± 3.13	0.901	<0.001
Circadian variation	-40.14 ± 2.32	-35.25 ± 3.29	-8.18 ± 4.55	0.214	<0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BG = blood glucose; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; N = number of patients; PPBG = postprandial blood glucose.

[a] P-values are from pairwise comparison of LS means at 26 weeks (LOCF) by ANCOVA.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDP CSR Table GBDP.11.8.）



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 2.7.3.3-1. 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.）

表 A 2.7.3.3-5. 7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前）、7 ポイントの平均、毎食前値の平均、毎食後 2 時間値の平均、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）の自己測定血糖値（mg/dL）のベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）（FAS）（GBDP 試験：52 週間）

	Dula 0.75 N=277	Liraglutide N=133	Placebo/ Dula 0.75 N=69	p-value for Dula 0.75 vs Liraglutide[a]
Prebreakfast BG	-37.46 (1.58)	-33.41 (2.23)	-30.12 (3.10)	0.131
Breakfast 2-hour PPBG	-66.96 (2.87)	-60.69 (4.06)	-65.91 (5.62)	0.197
Prelunch BG	-47.03 (1.86)	-46.25 (2.63)	-45.15 (3.64)	0.804
Lunch 2-hour PPBG	-68.21 (2.74)	-62.57 (3.88)	-58.52 (5.38)	0.225
Predinner BG	-41.04 (1.88)	-32.86 (2.67)	-36.13 (3.70)	0.011
Dinner 2-hour PPBG	-55.01 (2.58)	-42.30 (3.65)	-55.26 (5.06)	0.004
Bedtime BG	-55.76 (2.39)	-49.10 (3.35)	-51.19 (4.69)	0.098
Mean 7-point BG	-53.14 (1.76)	-46.76 (2.49)	-50.17 (3.45)	0.033
Mean of all premeals BG	-41.98 (1.50)	-37.32 (2.12)	-37.56 (2.95)	0.068
Mean of all PPBG	-63.65 (2.31)	-55.42 (3.26)	-60.41 (4.52)	0.036
Breakfast 2-hour excursion	-29.61 (2.23)	-27.32 (3.15)	-36.37 (4.36)	0.545
Lunch 2-hour excursion	-21.61 (2.45)	-15.54 (3.48)	-12.29 (4.79)	0.145
Evening meal 2-hour excursion	-13.71 (2.48)	-9.71 (3.51)	-19.10 (4.85)	0.342
All meals 2-hour excursion	-21.67 (1.59)	-17.98 (2.25)	-22.62 (3.11)	0.171
Circadian variation	-42.93 (2.32)	-32.61 (3.28)	-38.03 (4.54)	0.009

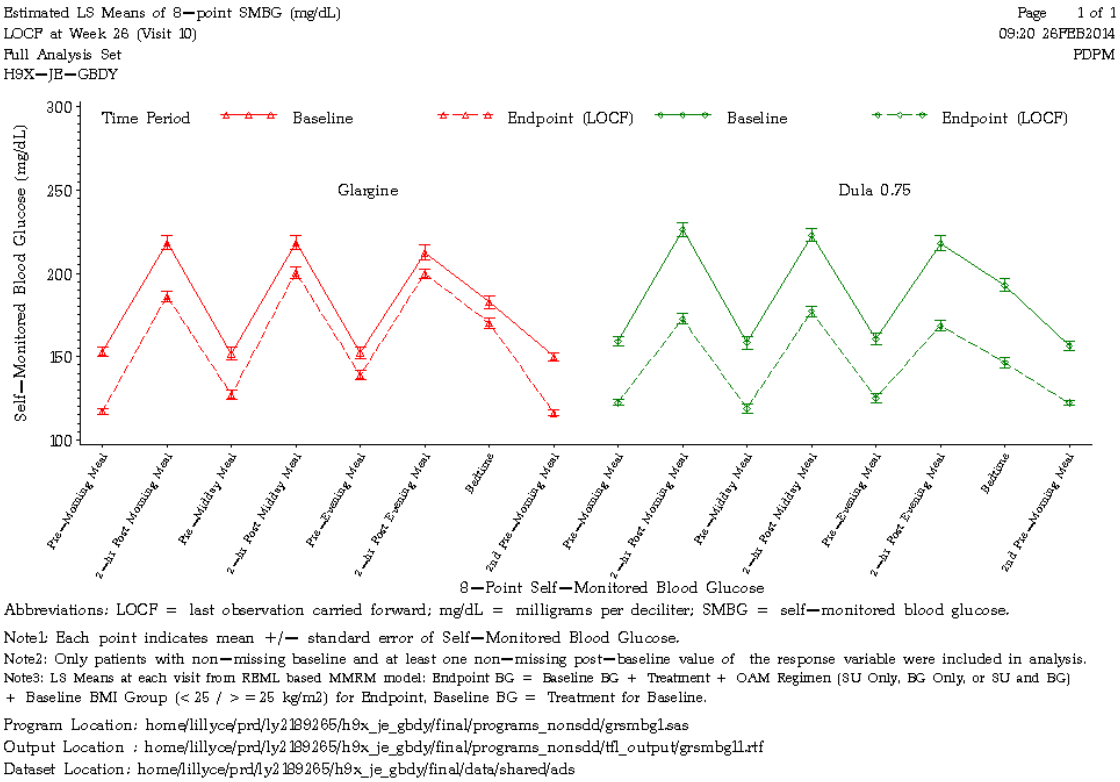
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BG = blood glucose; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; N = number of patients; PPBG = postprandial blood glucose; SE = standard error; SMBG = self-monitored blood glucose.

Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.

Patients in the Placebo/Dula 0.75 group received placebo for 26 weeks and dula 0.75 for 26 weeks.

[a] P-values are from pairwise comparison of LS means at 52 weeks (LOCF) by ANCOVA.

（GBDP Final CSR Table.GBDP.11.8.）



Abbreviations: LOCF = last observation carried forward; mg/dL = milligrams per deciliter; 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 each visit from REML based MMRM model: Endpoint BG = Baseline BG + Treatment + OAM Regimen (SU Only, BG Only, or SU and BG) + Baseline BMI Group (< 25 / > = 25 kg/m2) for Endpoint, Baseline BG = Treatment for Baseline.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/grsmbg1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/grsmbg11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

図 2.7.3.3-2. 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.）

表 2.7.3.3-20. 8 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間、就寝前及び翌日の朝食前）、
7 ポイントの平均、毎食前値の平均、毎食後 2 時間値の平均、
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）
の自己測定血糖値（mg/dL）のベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量
（最小二乗平均値 ± 標準誤差）（FAS）（GBDY 試験）

	Dula 0.75 N=181	Insulin Glargine N=180	p-value[a]
Pre-breakfast BG	-33.49 ± 1.65	-38.66 ± 1.64	0.022
Breakfast 2- hour PPBG	-49.54 ± 3.33	-36.14 ± 3.31	0.003
Pre-lunch BG	-36.16 ± 2.68	-27.94 ± 2.66	0.025
Lunch 2-hour PPBG	-43.51 ± 3.27	-20.30 ± 3.25	<0.001
Pre-dinner BG	-31.14 ± 2.77	-17.50 ± 2.75	<0.001
Dinner 2-hour PPBG	-46.68 ± 3.05	-15.55 ± 3.03	<0.001
Bedtime BG	-41.53 ± 2.95	-17.79 ± 2.96	<0.001
2nd pre-breakfast BG	-30.81 ± 1.60	-37.02 ± 1.59	0.005
Mean of 7-point BG	-41.02 ± 1.83	-25.21 ± 1.81	<0.001
Breakfast 2-hour excursion	-15.52 ± 3.21	2.26 ± 3.20	<0.001
Lunch 2-hour excursion	-8.11 ± 3.46	7.69 ± 3.45	<0.001
Dinner 2-hour excursion	-15.89 ± 3.73	1.42 ± 3.72	<0.001
Circadian variation[b]	-27.13 ± 3.01	-2.02 ± 2.99	<0.001

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BG = blood glucose; LOCF = last observation carried forward; N = number of patients; PPBG = postprandial blood glucose.

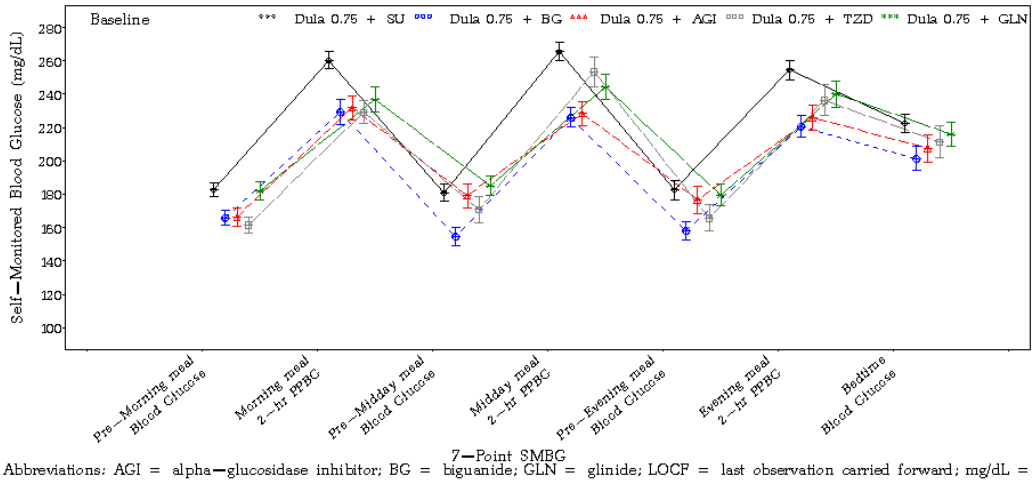
[a] P-values are from pairwise comparison of LS means changes from baseline at 26 Weeks (LOCF) by ANCOVA.

[b] The daily circadian variation is calculated as the difference between maximum and minimum (maximum − minimum) BG values collected on a particular day. The 2nd pre-breakfast BG is not included in calculating the circadian variation of 7-point BG.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

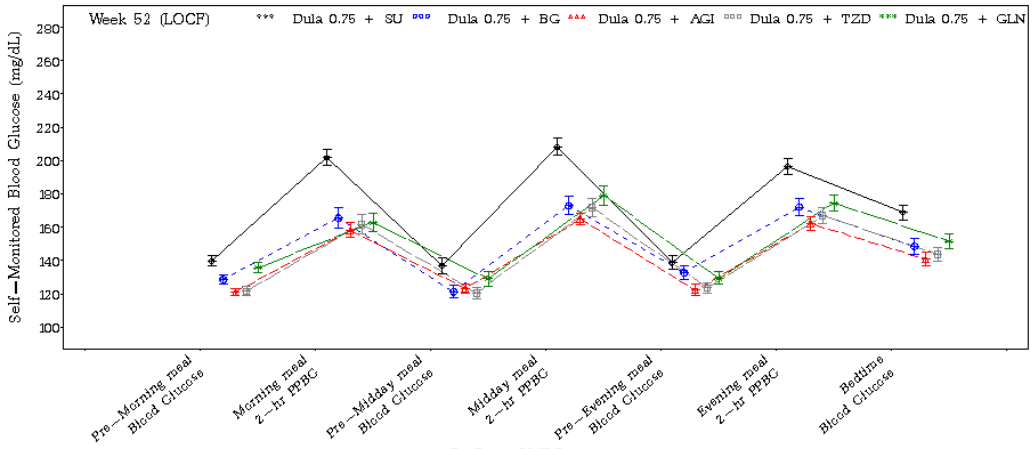
（GBDY CSR Table GBDY.11.8.）

Summary of 7−point SMBG (mg/dL) at Baseline and Week 52 (LOCF)
Full Analysis Set
H9X−JE−GBDQ
Page 1 of 2
19:38 28MAR2014
PDPM



Abbreviations: AGI = alpha−glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; mg/dL = milligrams per deciliter; PPBG = postprandial blood glucose; SE = standard error; SMBG = self−monitored blood glucose; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
Note1: The plot represents the mean + − SE.
Note2: Only patients with non−missing baseline and at least one non−missing post−baseline value of the response variable were included in the analysis.
Note3: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/greffa8.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/greffa81.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Summary of 7−point SMBG (mg/dL) at Baseline and Week 52 (LOCF)
Full Analysis Set
H9X−JE−GBDQ
Page 2 of 2
19:38 28MAR2014
PDPM



Abbreviations: AGI = alpha−glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; mg/dL = milligrams per deciliter; PPBG = postprandial blood glucose; SE = standard error; SMBG = self−monitored blood glucose; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
Note1: The plot represents the mean + − SE.
Note2: Only patients with non−missing baseline and at least one non−missing post−baseline value of the response variable were included in the analysis.
Note3: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/greffa8.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/greffa81.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

図 2.7.3.3-3. ベースライン（上図）及び投与 52 週時（LOCF）（下図）の 7 ポイントの自己測定血糖値（mg/dL）の推移（平均値 ± 標準偏差）（FAS）（GBDQ 試験）

（GBDQ CSR Figure GBDQ.14.1.）

表 2.7.3.3-21. 7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前）、7 ポイントの平均、毎食前値の平均、毎食後 2 時間値の平均、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）の自己測定血糖値（mg/dL）のベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量（平均値 ± 標準誤差）（FAS）（GBDQ 試験）

	Dula 0.75 + SU N[a]=131	Dula 0.75 + biguanide N[a]=61	Dula 0.75 + α-GI N[a]=65	Dula 0.75 + TZD N[a]=66	Dula 0.75 + glinide N[a]=71
Pre-breakfast blood glucose	-42.93 (3.89)	-37.19 (3.83)	-45.69 (5.05)	-39.83 (4.24)	-46.45 (4.30)
Breakfast 2-hour PPBG	-58.50 (5.63)	-63.81 (7.22)	-73.62 (7.27)	-67.51 (6.49)	-73.78 (7.95)
Pre-lunch blood glucose	-43.90 (5.15)	-33.34 (5.12)	-55.96 (6.42)	-50.21 (7.04)	-56.07 (5.60)
Lunch 2-hour PPBG	-57.27 (5.44)	-52.70 (5.26)	-63.47 (7.12)	-81.64 (8.68)	-65.46 (7.23)
Pre-dinner blood glucose	-43.90 (5.39)	-25.34 (5.55)	-54.66 (7.35)	-42.15 (7.44)	-51.64 (6.10)
Dinner 2-hour PPBG	-58.98 (5.71)	-48.61 (6.45)	-63.82 (7.00)	-69.30 (8.60)	-64.22 (7.07)
Bedtime blood glucose	-54.07 (5.24)	-52.70 (6.45)	-66.74 (7.31)	-68.42 (9.05)	-64.41 (6.21)
Mean of 7-point blood glucose	-51.12 (3.88)	-44.78 (4.43)	-60.39 (5.83)	-59.89 (6.00)	-60.32 (4.98)
Mean of all premeal blood glucose	-43.86 (4.00)	-31.87 (4.19)	-52.52 (5.65)	-44.16 (5.49)	-51.57 (4.57)
Mean of all PPBG	-58.32 (4.49)	-55.39 (5.14)	-66.94 (6.28)	-72.92 (6.76)	-67.84 (5.94)
Breakfast 2-hour excursion	-16.29 (4.53)	-26.68 (5.64)	-28.02 (4.85)	-27.36 (5.28)	-26.45 (6.84)
Lunch 2-hour excursion	-11.69 (5.53)	-19.29 (5.83)	-7.19 (5.83)	-30.35 (6.32)	-9.14 (6.66)
Dinner 2-hour excursion	-14.78 (6.56)	-22.97 (6.91)	-8.52 (6.52)	-25.92 (7.86)	-11.76 (5.63)
Mean of all meals 2-hour excursion	-14.74 (3.32)	-23.34 (3.68)	-13.94 (3.17)	-28.66 (3.79)	-16.33 (3.37)
Circadian variation[b]	-33.82 (4.40)	-41.68 (5.33)	-42.18 (4.06)	-58.17 (6.30)	-37.32 (6.08)

Abbreviations: α-GI = alpha glucosidase inhibitors; LOCF = last observation carried forward; PPBG = postprandial blood glucose; SU = sulfonylureas; TZD = thiazolidinediones.

[a] Number of patients enrolled and treated.

[b] The daily circadian variation is calculated as the difference between maximum and minimum (maximum − minimum) blood glucose values collected for dulaglutide on a particular day.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDQ CSR Table GBDQ.11.8.）

2.7.3.3.2.5 HOMA2

GBCZ、GBDP 及び GBDQ 試験では、β細胞機能とインスリン感受性の改善効果を評価するために HOMA2-%B 及び HOMA2-%S を有効性評価項目として事前に定めた。HOMA2 は、高血糖状態では糖毒性のためにインスリン分泌量が低下し、適切にβ細胞機能及びインスリン感受性を評価できないという問題点を解決するため、オリジナルの HOMA をモデルで補正したものである（Wallece et al. 2004）。GBCZ 試験では、インスリン濃度を用いて HOMA2-%B 及び HOMA2-%S を算出した。GBDP 及び GBDQ 試験では、インスリン濃度及び C-ペプチド濃度を用いて HOMA2-%B 及び HOMA2-%S を算出した。GBDY 試験では、インスリン グラルギンを対照薬としており、HOMA2-%B 及び HOMA2-%S の算出に必要な空腹時インスリン濃度に潜在的交絡因子として外因性インスリンが影響を及ぼすと考えられたため HOMA2-%B 及び HOMA2-%S を評価しなかった。

GBCZ 試験でのインスリン濃度を用いて算出したベースラインの HOMA2-%B 及び HOMA2-%S、並びにベースラインから投与 12 週時までの変化量を表 2.7.3.3-22 に、GBDP 試験（26 週間）でのインスリン濃度を用いて算出したベースラインの HOMA2-%B 及び HOMA2-%S、並びにベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.3.3-23 に、GBDP 試験（52 週間）でのインスリン濃度を用いて算出したベースラインの HOMA2-%B 及び HOMA2-%S、並びにベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量を表 A 2.7.3.3-6 に、GBDQ 試験でのインスリン濃度を用いて算出したベースラインの HOMA2-%B 及び HOMA2-%S、並びにベースラインから投与 26 及び 52 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.3.3-24 に示す。

2.7.3.3.2.5.1 β細胞機能（HOMA2-%B）

単独療法の GBCZ 試験で、投与 12 週時のインスリン濃度を用いて算出した HOMA2-%B 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、プラセボ投与群で 6.94%±4.57%、デュラグルチド 0.25 mg 投与群で 20.04%±4.47%、デュラグルチド 0.5 mg 投与群で 26.67%±4.51%、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 38.63%±4.68%であり、統計学的に有意な用量反応性が認められた（p<0.001）。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群での HOMA2-%B のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群と比べて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、投与 26 週時（LOCF）のインスリン濃度を用いて算出した HOMA2-%B 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 28.42%±1.54%、プラセボ投与群で 0.08%±3.14%、リラグルチド投与群で 25.35%±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。投与 52 週時（LOCF）のインスリン濃度を用いて算出した HOMA2-%B 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 27.81%±1.39%、リラグルチド投与群で 25.89%±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 HOMA2-%B のベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量（平均値±標準誤差）は、SU 併用群で 29.10%±2.75%、ビグアナイド併用群で 28.15%±2.79%、α−GI 併用群で 30.88%±3.25%、TZD 併用群で 27.34%±2.60%、グリニド併用群で 26.93%±2.59%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±標準誤差）は、SU 併用群で 26.06%±2.77%、ビグアナイド併用群で 26.05%±2.97%、α−GI 併用群で 28.06%±3.61%、TZD 併用群で 25.38%±2.53%、グリニド併用群で 33.51%±3.81%であり、いずれの併用群でもベース

ラインに比べて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）。

2.7.3.3.2.5.2　インスリン感受性（HOMA2-%S）

単独療法の GBCZ 試験で、投与 12 週時のインスリン濃度を用いて算出した HOMA2-%S 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、プラセボ投与群で 3.74% ± 6.38%、デュラグルチド 0.25 mg 投与群で 4.65% ± 6.23%、デュラグルチド 0.5 mg 投与群で−6.07% ± 6.33%、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−4.66% ± 6.56%であった。ベースラインからの変化量に用量反応性は認められず、またデュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差も認められなかった。

単独療法の GBDP 試験で、投与 26 週時（LOCF）のインスリン濃度を用いて算出した HOMA2-%S 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−4.83% ± 2.34%、プラセボ投与群で−2.97% ± 4.83%、リラグルチド投与群で−4.82% ± 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。投与 52 週時（LOCF）のインスリン濃度を用いて算出した HOMA2-%S 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−7.75% ± 2.34%、リラグルチド投与群で−5.26% ± 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 のベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量（平均値 ± 標準誤差）は、SU 併用群で−4.80% ± 3.40%、ビグアナイド併用群で−3.48% ± 4.39%、α−GI 併用群で 7.57% ± 5.60%、TZD 併用群で−5.50% ± 5.21%、グリニド併用群で−4.41% ± 4.05%であった。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 ± 標準誤差）は、SU 併用群で−3.99% ± 3.18%、ビグアナイド併用群で−3.83% ± 4.89%、α−GI 併用群で 6.86% ± 5.24%、TZD 併用群で 0.47% ± 5.87%、グリニド併用群で−5.51% ± 4.71%であった。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% ± 2.90%）のみでベースラインから統

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単剤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。

表 2.7.3.3-22.インスリン濃度を用いて算出したベースラインの HOMA2-%B 及び HOMA2-%S 並びにベースラインから投与 12 週時までの変化量（FAS）（GBCZ 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=32	Dula_0.50 N=32	Dula_0.25 N=33	Placebo N=33
Homeostatic Model Assessment				
Baseline HOMA2-%B, mean (SD)	42.84 (19.92)	50.18 (31.23)	45.02 (24.09)	50.49 (22.46)
ΔHOMA2-%B, LS Mean (SE)	38.63 (4.68)	26.67 (4.51)	20.04 (4.47)	6.94 (4.57)
Comparison to Placebo [a]				
LS Mean Difference (95% CI)	31.68 (19.17, 44.20)	19.73 (7.41, 32.05)	13.10 (0.85, 25.34)	NA
p-value	<0.001	0.002	0.036	NA
Dose Response With Placebo Linear (Estimate, SE, p-value) [a]	101.68, 19.91, <0.001			
Baseline HOMA2-%S, mean (SD)	83.30 (46.67)	85.42 (48.10)	81.04 (43.21)	70.33 (41.39)
ΔHOMA2-%S, LS Mean (SE)	-4.66 (6.56)	-6.07 (6.33)	4.65 (6.23)	3.74 (6.38)
Comparison to Placebo [a]				
LS Mean Difference (95% CI)	-8.40 (-25.96, 9.16)	-9.81 (-27.11, 7.49)	0.91 (-16.22, 18.03)	NA
p-value	0.346	0.264	0.917	NA
Dose Response With Placebo Linear (Estimate, SE, p-value) [a]	-35.91, 27.99, 0.202			

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; HOMA2-%B = updated homeostasis model assessment of beta cell function; HOMA2-%S = updated homeostasis model assessment of insulin sensitivity; LS Mean = least-squares mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] LS means, p-values from pairwise comparison and dose response of LS means are from REML based MMRM model: Change = Dose + Pre-study Therapy + BMI Group at Baseline + Baseline Value + Visit + Dose*Visit; where patient is treated as a random effect. Type III sums of squares and Kenward-Roger approximation as denominator degrees of freedom will be used. Covariance structure with placebo = unstructured.

Note: HOMA Version 2.2 was used.

Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.

（GBCZ CSR Table GBCZ.11.14., Table GBCZ.11.15.）

表 2.7.3.3-23. インスリン濃度を用いて算出したベースラインの HOMA2-%B 及び HOMA2-%S 並びにベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量（FAS）（GBDP 試験：26 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=254	Placebo N=57	Liraglutide N=115
Homeostatic Model Assessment			
Baseline HOMA2-%B, mean (SD)	34.69 (19.10)	35.62 (24.42)	37.96 (20.39)
ΔHOMA2-%B, LS Mean (SE)	28.42 (1.54)	0.08 (3.14)	25.35 (2.23)
Comparison to Placebo			
LS Mean Difference (95% CI)	28.35 (21.63, 35.07)	NA	NA
p-value[a]	<0.001	NA	NA
Comparison to Liraglutide			
LS Mean Difference (95% CI)	3.08 (-2.09, 8.24)	NA	NA
p-value[a]	0.242	NA	NA
Baseline HOMA2-%S, mean (SD)	97.73 (52.11)	108.04 (56.07)	97.68 (50.94)
ΔHOMA2-%S, LS Mean (SE)	-4.83 (2.34)	-2.97 (4.83)	-4.82 (3.43)
Comparison to Placebo			
LS Mean Difference (95% CI)	-1.86 (-12.20, 8.48)	NA	NA
p-value[a]	0.723	NA	NA
Comparison to Liraglutide			
LS Mean Difference (95% CI)	-0.01 (-7.92, 7.91)	NA	NA
p-value[a]	0.998	NA	NA

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; HOMA2-%B = updated homeostasis model assessment of beta cell function; HOMA2-%S = updated homeostasis model assessment of insulin sensitivity; LOCF = last observation carried forward; LS = least square; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] p-values are from pairwise comparison of LS Means for change from baseline at 26 Weeks (LOCF) by ANCOVA model.

Note: Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.
（GBDP CSR Table GBDP.14.32.）

表 A 2.7.3.3-6. インスリン濃度を用いて算出したベースラインの HOMA2-%B 及び HOMA2-%S 並びにベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量（FAS）（GBDP 試験：52 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=260	Plc/Dula N=60	Liraglutide N=120
Homeostatic Model Assessment			
Baseline HOMA2-%B, mean (SD)	34.69 (19.45)	34.52 (24.31)	37.72 (20.34)
ΔHOMA2-%B, LS Mean (SE)	27.81 (1.39)	NA	25.89 (1.99)
Comparison to Liraglutide			
LS Mean Difference (95% CI)	1.91 (-2.72, 6.54)	NA	NA
p-value[a]	0.417	NA	NA
Baseline HOMA2-%S, mean (SD)	98.06 (52.63)	111.33 (58.86)	98.84 (51.61)
ΔHOMA2-%S, LS Mean (SE)	-7.75 (2.34)	NA	-5.26 (3.38)
Comparison to Liraglutide			
LS Mean Difference (95% CI)	-2.49 (-10.35, 5.36)	NA	NA
p-value[a]	0.533	NA	NA

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; HOMA2-%B = updated homeostasis model assessment of beta cell function; HOMA2-%S = updated homeostasis model assessment of insulin sensitivity; LOCF = last observation carried forward; LS = least square; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] p-values are from pairwise comparison of LS Means for change from baseline at 52 Weeks (LOCF) by ANCOVA model.

Note: Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.
（GBDP Final CSR Table GBDP.14.33.）

表 2.7.3.3-24.インスリン濃度を用いて算出したベースラインの HOMA2-%B 及び HOMA2-%S 並びにベースラインから投与 26 及び 52 週時（LOCF）までの変化量（FAS）（GBDQ 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 +SU N=131	Dula_0.75 +biguanide N=61	Dula_0.75 +α-GI N=65	Dula_0.75 +TZD N=66	Dula_0.75 +glinide N=71
Homeostatic Model Assessment					
Baseline HOMA2-%B, mean (SD)	35.51 (25.34)	46.56 (31.25)	38.36 (22.97)	34.72 (18.38)	31.10 (18.19)
26 weeks (LOCF)					
ΔHOMA2-%B, mean (SE)	29.10 (2.75)	28.15 (2.79)	30.88 (3.25)	27.34 (2.60)	26.93 (2.59)
p-value [a]	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
52 weeks (LOCF)					
ΔHOMA2-%B, mean (SE)	26.06 (2.77)	26.05 (2.97)	28.06 (3.61)	25.38 (2.53)	33.51 (3.81)
p-value [a]	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
Baseline HOMA2-%S, mean (SD)	93.25 (56.41)	88.44 (55.17)	89.39 (46.97)	104.15 (52.12)	94.41 (50.37)
26 weeks (LOCF)					
ΔHOMA2-%S, mean (SE)	-4.80 (3.40)	-3.48 (4.39)	7.57 (5.60)	-5.50 (5.21)	-4.41 (4.05)
p-value [a]	0.160	0.432	0.181	0.295	0.280
52 weeks (LOCF)					
ΔHOMA2-%S, mean (SE)	-3.99 (3.18)	-3.83 (4.89)	6.86 (5.24)	0.47 (5.87)	-5.51 (4.71)
p-value [a]	0.211	0.437	0.195	0.937	0.247

Abbreviations: α-GI = alpha-glucosidase inhibitor; Δ = Change from baseline; HOMA2-%B = updated homeostasis model assessment of beta cell function; HOMA2-%S = updated homeostasis model assessment of insulin sensitivity; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients who received at least one dose of study drug administration in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

a p-values are from within-group change t-test at the level of 0.05.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDQ CSR Table GBDQ.14.14.）

2.7.3.3.2.6 体重

2.7.3.3.2.6.1 各試験の体重の変化量

GBCZ 試験でのベースラインの体重及びベースラインから投与 12 週時までの変化量を表 2.7.3.3-25 に、GBDP 試験（26 週間）でのベースラインの体重及びベースラインから投与 26 週時までの変化量を表 2.7.3.3-26 に、GBDP 試験（52 週間）でのベースラインの体重及びベースラインから投与 52 週時までの変化量を表 A 2.7.3.3-7 に、GBDY 試験でのベースラインの体重及びベースラインから投与 26 週時までの変化量を表 2.7.3.3-27 に、GBDQ 試験でのベースラインの体重並びにベースラインから投与 26 及び 52 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.3.3-28 に示す。

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 ± 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 であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群ではベースラインから統計学的に有意に体重が減少し（p=0.006）、インスリン グラルギン投与群ではベースラインから統計学的に有意に体重が増加し（p<0.001）、ベースラインからの変化量に投与群間で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 及びビグアナイドで−0.37 kg であった（第 2.7.3.3.3.2.2 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。

表 2.7.3.3-25. ベースラインの体重及びベースラインから投与 12 週時までの変化量（FAS）（GBCZ 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=35	Dula_0.50 N=37	Dula_0.25 N=36	Placebo N=37
Weight (kg)				
Baseline Weight, mean (SD)	75.78 (10.81)	72.12 (12.83)	74.03 (14.51)	76.38 (15.87)
ΔWeight, LS Mean (SE)	-0.58 (0.32)	-0.40 (0.31)	0.41 (0.31)	-0.84 (0.31)
Comparison to Placebo [a]				
LS Mean Difference (95% CI)	0.26 (-0.62, 1.14)	0.45 (-0.42, 1.31)	1.26 (0.39, 2.12)	NA
p-value	0.556	0.311	0.005	NA
Dose Response With Placebo Linear (Estimate, SE, p-value) [a]	-0.02, 1.40, 0.987			

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; LS Mean = least-squares mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] LS means, p-values from pairwise comparison and dose response of LS means are from REML based MMRM model: Change = Dose + Pre-study Therapy + BMI Group at Baseline + Baseline Value + Visit + Dose*Visit; where patient is treated as a random effect. Type III sums of squares and Kenward-Roger approximation as denominator degrees of freedom will be used. Covariance structure with placebo = unstructured.

Note: Dula_x.x refers to dulaglutide x.x mg once weekly.

（GBCZ CSR Table GBCZ.11.16.）

表 2.7.3.3-26. ベースラインの体重及びベースラインから投与 26 週時までの変化量（FAS）（GBDP 試験：26 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=280	Placebo N=70	Liraglutide N=136
Weight (kg)			
Baseline Weight, mean (SD)	71.32 (12.51)	69.30 (11.57)	70.19 (12.54)
Δ Weight at 26 wks, LS Mean (SE)	-0.02 (0.14)	-0.63 (0.29)	-0.36 (0.20)
Comparison to Placebo [a]			
LS Mean Difference (95% CI)	0.61 (-0.02, 1.23)	NA	NA
p-value	0.057	NA	NA
Comparison to Liraglutide [a]			
LS Mean Difference (95% CI)	0.34 (-0.14, 0.82)	NA	NA
p-value	0.168	NA	NA

Abbreviations: CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; LS = least square; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] LS means and p-values from pairwise comparison of LS means are from REML based MMRM model: Change from Baseline = Baseline Weight + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study Therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group (<25 />=25 kg/m^2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = Unstructured.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDP CSR Table GBDP.11.9.）

表 A 2.7.3.3-7. ベースラインの体重及びベースラインから投与 52 週時までの変化量（FAS）（GBDP 試験：52 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=280	Plc/Dula N=70	Liraglutide N=136
Weight (kg)			
Baseline Weight, mean (SD)	71.32 (12.51)	69.30 (11.57)	70.19 (12.54)
Δ Weight at 52 wks, LS Mean (SE)	-0.17 (0.18)	-1.03 (0.37)	-0.13 (0.26)
Comparison to Liraglutide [a]			
LS Mean Difference (95% CI)	-0.03 (-0.64, 0.57)	NA	NA
p-value	0.911	NA	NA

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; LS = least square; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] LS means and p-values from pairwise comparison of LS means are from REML based MMRM model: Change from Baseline = Baseline Weight + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study Therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group (<25 />=25 kg/m^2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = Unstructured.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.
（GBDP Final CSR Table GBDP.11.9.）

表 2.7.3.3-27. ベースラインの体重及びベースラインから投与 26 週時までの変化量（FAS）（GBDY 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=180	Insulin Glargine N=180
Weight (kg)		
Baseline Weight, mean (SD)	71.00 (13.71)	71.08 (13.75)
Δ Weight, LS Mean (SE)	-0.48 (0.17)	0.94 (0.17)
p-value vs Baseline [a]	0.006	<0.001
Comparison to Insulin Glargine [b]		
LS Mean Difference (95% CI)	-1.42 (-1.89, -0.94)	NA
p-value	<0.001	NA

Abbreviations: BG = biguanide; BMI = body mass index; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; LS Mean = least square mean; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea.

[a] p-values are from within group t-test of LS means for change from baseline value.

[b] LS means and p-values from pairwise comparison of LS means are from REML based MMRM model: Change from Baseline = Baseline Body Weight + Treatment + Visit + Treatment*Visit + OAM Regimen (SU Only, BG Only, or SU and BG) + Baseline BMI Group (<25 / >=25 kg/m^2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = Unstructured.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.
（GBDY CSR Table GBDY.11.9.）

表 2.7.3.3-28. ベースラインの体重並びにベースラインから投与 26 及び 52 週時までの変化量（FAS）（GBDQ 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 +SU N=131	Dula_0.75 +biguanide N=61	Dula_0.75 +α-GI N=65	Dula_0.75 +TZD N=66	Dula_0.75 +glinide N=71
Weight (kg)					
Baseline Weight, mean (SD)	70.02 (12.61)	74.53 (11.96)	70.21 (12.50)	75.15 (15.64)	68.73 (12.87)
26 weeks (LOCF)					
ΔWeight, mean (SE)	0.02 (0.22)	-0.74 (0.39)	-1.22 (0.33)	0.78 (0.30)	0.19 (0.25)
p-value [a]	0.918	0.061	<0.001	0.011	0.445
52 weeks (LOCF)					
ΔWeight, mean (SE)	0.10 (0.24)	-0.87 (0.40)	-1.24 (0.42)	1.02 (0.35)	0.04 (0.26)
p-value [a]	0.684	0.034	0.005	0.005	0.894

Abbreviations: α-GI = alpha-glucosidase inhibitor; Δ = Change from baseline; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients who received at least one dose of study drug administration in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

[a] p-values are from within-group change t-test at the level of 0.05.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDQ CSR Table GBDQ.11.9.）

2.7.3.3.2.6.2 下痢、便秘並びに悪心又は嘔吐の発現有無別の体重の変化量

GLP-1 受容体作動薬では胃腸障害の発現が知られており、デュラグルチド 0.75 mg 投与による体重変化への胃腸障害の影響を評価した。本項では胃腸障害のうち下痢、便秘並びに悪心又は嘔吐を発現した被験者を評価対象とした。

GBDP 及び GBDY 試験での投与 26 週時（LOCF）の下痢、便秘並びに悪心又は嘔吐の発現有無別による体重のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.3.3-29 及び表 2.7.3.3-30 に示す。

単独療法の GBDP 試験では、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、胃腸障害が発現しなかった被験者と比べて胃腸障害が発現した被験者で、体重減少が大きかった。

SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験では、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、胃腸障害の有無と体重減少との間に明確な関連性は認めらなかった。

以上、胃腸障害が発現した被験者数が少なかったため、結果の解釈に限界はあるが、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法では胃腸障害が発現した被験者で体重減少が大きく、併用療法では明確な関連性は認められなかった。

表 2.7.3.3-29. 投与 26 週時（LOCF）での下痢、便秘並びに悪心又は嘔吐の発現有無別による体重のベースラインからの変化量（FAS）

（GBDP 試験：26 週間）

Treatment	Status	N	Mean	SD	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
Placebo	Diarrhoea	1	-0.40		-0.4	-0.40	-0.40	-0.40	-0.4
	No Diarrhoea	69	-0.64	2.10	-13.2	-1.20	-0.40	0.60	2.3
Dula 0.75	Diarrhoea	16	-0.77	3.05	-9.3	-2.30	0.05	0.70	4.1
	No Diarrhoea	264	0.00	2.31	-9.5	-1.20	0.30	1.40	7.2
Liraglutide	Diarrhoea	5	-1.24	1.88	-3.4	-2.60	-1.20	-0.40	1.4
	No Diarrhoea	131	-0.34	2.25	-6.6	-1.60	-0.40	1.00	6.1
Placebo	Constipation	3	0.40	1.35	-0.7	-0.70	0.00	1.90	1.9
	No Constipation	67	-0.69	2.11	-13.2	-1.90	-0.40	0.60	2.3
Dula 0.75	Constipation	19	-1.46	3.04	-9.5	-3.20	-0.60	0.60	3.5
	No Constipation	261	0.06	2.27	-9.3	-1.10	0.30	1.40	7.2
Liraglutide	Constipation	8	-2.00	1.71	-4.5	-3.40	-1.85	-0.80	0.6
	No Constipation	128	-0.28	2.23	-6.6	-1.55	-0.40	1.00	6.1
Placebo	Nausea and/or Vomiting	1	-3.30		-3.3	-3.30	-3.30	-3.30	-3.3
	No Nausea or Vomiting	69	-0.60	2.07	-13.2	-1.10	-0.40	0.60	2.3
Dula 0.75	Nausea and/or Vomiting	17	-1.46	3.60	-9.5	-3.20	-1.20	1.10	3.5
	No Nausea or Vomiting	263	0.05	2.23	-9.3	-1.10	0.30	1.40	7.2
Liraglutide	Nausea and/or Vomiting	11	-0.85	2.23	-4.5	-2.60	-0.50	1.30	2.5
	No Nausea or Vomiting	125	-0.34	2.24	-6.6	-1.60	-0.40	1.00	6.1

Abbreviations: kg = kilograms; LOCF = last observation carried forward; N = number of patients in specified category with at least one post-baseline measurement; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/smwgta2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/smwgta21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

（GBDP CSR Table GBDP.11.10.）

表 2.7.3.3-30. 投与 26 週時（LOCF）での下痢、便秘並びに悪心又は嘔吐の発現有無別による体重のベースラインからの変化量（FAS）（GBDY 試験）

Treatment	Status	N	Mean	SD	Minimum	Q1	Median	Q3	Maximum
Dula 0.75	Diarrhoea	22	-0.35	3.30	-10.0	-2.00	0.10	2.10	4.0
	No Diarrhoea	158	-0.51	2.06	-7.2	-1.90	-0.50	0.90	5.9
Glargine	Diarrhoea	4	-1.85	3.01	-5.8	-4.20	-1.10	0.50	0.6
	No Diarrhoea	176	0.97	2.23	-8.3	-0.40	0.75	2.15	7.8
Dula 0.75	Constipation	16	-0.31	1.86	-3.9	-1.80	0.25	0.95	2.8
	No Constipation	164	-0.51	2.27	-10.0	-2.00	-0.50	0.90	5.9
Glargine	Constipation	6	-0.25	2.86	-4.6	-2.40	0.15	2.40	2.8
	No Constipation	174	0.94	2.25	-8.3	-0.40	0.70	2.10	7.8
Dula 0.75	Nausea and/or Vomiting	22	0.00	2.25	-3.7	-1.50	-0.10	1.00	5.9
	No Nausea or Vomiting	158	-0.56	2.23	-10.0	-2.10	-0.50	0.90	4.7
Glargine	Nausea and/or Vomiting	3	1.73	1.03	0.6	0.60	2.00	2.60	2.6
	No Nausea or Vomiting	177	0.89	2.29	-8.3	-0.40	0.70	2.10	7.8

Abbreviations: kg = kilograms; LOCF = last observation carried forward; N = number of patients in specified category with at least one post-baseline measurement; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; SD = standard deviation.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/smwgta2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/smwgta21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

（GBDY CSR Table GBDY.11.10.）

2.7.3.3.2.7　QOL

2.7.3.3.2.7.1　PAM-D21-J

PAM-D21-J は、感情に対する影響（EE）ではスコアが高いほどより好ましい状態であり、利便性／融通性（CF）、知覚できる効果（Peff）及び身体に対する影響（PE）では、スコアが高いほどより好ましい状態を示すよう、スコアを逆転させて解析し評価に用いた。PAM-D21-J の詳細は第 2.7.3.1.4.5.1 項に示す。

GBDP 試験（26 週間）での投与 26 週時（LOCF）及び GBDP 試験（52 週間）での投与 52 週時（LOCF）の PAM-D21-J のスコアをそれぞれ表 2.7.3.3-31 及び表 A 2.7.3.3-8 に、GBDY 試験での投与 26 週時（LOCF）の PAM-D21-J のスコアを表 2.7.3.3-32 に示す。

単独療法の GBDP 試験では、投与 26 週時（LOCF）の CF のスコア（平均値 ± 標準偏差）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 84.40 ± 22.05、77.61 ± 26.77 及び 78.78 ± 26.07、Peff のスコアはそれぞれ 70.12 ± 26.61、19.57 ± 21.80 及び 69.59 ± 25.95、EE のスコアはそれぞれ 93.74 ± 11.57、90.05 ± 12.99 及び 91.38 ± 13.70、PE のスコアはそれぞれ 96.85 ± 6.82、97.85 ± 4.87 及び 96.17 ± 6.76 であった。CF、Peff 及び 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（CF：p=0.040、Peff：p<0.001 及び EE：p=0.029）。CF 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=0.026）。投与 52 週時（LOCF）の CF のスコアは、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 86.20 ± 22.21、リラグルチド投与群で 82.46 ± 24.74、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 86.24 ± 23.06 であった。Peff のスコアはそれぞれ 68.87 ± 26.14、67.67 ± 27.61、66.67 ± 25.59、EE のスコアはそれぞれ 93.91 ± 11.90、90.88 ± 15.07、92.54 ± 10.86 であり、PE のスコアはそれぞれ 96.97 ± 6.99、96.32 ± 6.94、97.16 ± 5.41 であった。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 試験では、投与 26 週時（LOCF）の CF のスコア（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びインスリン グラルギン投与群で、それぞれ 87.89 ± 1.83 及び 79.22 ± 1.81、Peff のスコアはそれぞれ 77.61 ± 2.11 及び 67.22 ± 2.09、EE のスコアはそれぞれ 93.02 ± 1.07 及び 89.55 ± 1.06、PE のスコアはそれぞれ 94.79 ± 0.67 及び 95.02 ± 0.67 であった。CF、Peff 及び EE 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。

表 2.7.3.3-31. 投与 26 週時（LOCF）の PAM-D21-J のスコア（FAS）
（GBDP 試験：26 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=277	Placebo N=67	Liraglutide N=133
PAM-D21-J			
Convenience/Flexibility (CF)			
Mean (SD)	84.40 (22.05)	77.61 (26.77)	78.78 (26.07)
p-value vs. Placebo [a]	0.040	NA	NA
p-value vs. Liraglutide [a]	0.026	NA	NA
Perceived effectiveness (Peff)			
Mean (SD)	70.12 (26.61)	19.57 (21.80)	69.59 (25.95)
p-value vs. Placebo [a]	<0.001	NA	NA
p-value vs. Liraglutide [a]	0.874	NA	NA
Emotional effects (EE)			
Mean (SD)	93.74 (11.57)	90.05 (12.99)	91.38 (13.70)
p-value vs. Placebo [a]	0.029	NA	NA
p-value vs. Liraglutide [a]	0.073	NA	NA
Physical effects (PE)			
Mean (SD)	96.85 (6.82)	97.85 (4.87)	96.17 (6.76)
p-value vs. Placebo [a]	0.290	NA	NA
p-value vs. Liraglutide [a]	0.336	NA	NA

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; N = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; PAM-D21-J = the Perceptions About Medications-Diabetes 21 Questionnaire Japanese version; SD = standard deviation.

[a] p-value was from analysis of variance (ANOVA) model: Value = Treatment + Pre-study Therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDP CSR Table GBDP.14.57.）

表 A 2.7.3.3-8. 投与 52 週時（LOCF）の PAM-D21-J のスコア（FAS）
（GBDP 試験：52 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=277	Plc/Dula N=67	Liraglutide N=133
PAM-D21-J			
Convenience/Flexibility (CF)			
Mean (SD)	86.20 (22.21)	86.24 (23.06)	82.46 (24.74)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.119	NA	NA
Perceived effectiveness (Peff)			
Mean (SD)	68.87 (26.14)	66.67 (25.59)	67.67 (27.61)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.680	NA	NA
Emotional effects (EE)			
Mean (SD)	93.91 (11.90)	92.54 (10.86)	90.88 (15.07)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.022	NA	NA
Physical effects (PE)			
Mean (SD)	96.97 (6.99)	97.16 (5.41)	96.32 (6.94)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.378	NA	NA

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; N = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; PAM-D21-J = the Perceptions About Medications-Diabetes 21 Questionnaire Japanese version; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); SD = standard deviation.

[a] p-value was from analysis of variance (ANOVA) model: Value = Treatment + Pre-study Therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDP Final CSR Table GBDP.14.59.）

表 2.7.3.3-32. 投与 26 週時（LOCF）の PAM-D21-J のスコア（FAS）（GBDY 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=176	Insulin Glargine N=178
PAM-D21-J		
Convenience/Flexibility (CF)		
Endpoint LS Mean (SE)	87.89 (1.83)	79.22 (1.81)
Comparison to Insulin Glargine[a]		
LS Mean Difference (95% CI)	8.67 (3.81, 13.54)	NA
p-value	<0.001	NA
Perceived effectiveness (Peff)		
Endpoint LS Mean (SE)	77.61 (2.11)	67.22 (2.09)
Comparison to Insulin Glargine[a]		
LS Mean Difference (95% CI)	10.38 (4.78, 15.98)	NA
p-value	<0.001	NA
Emotional effects (EE)		
Endpoint LS Mean (SE)	93.02 (1.07)	89.55 (1.06)
Comparison to Insulin Glargine[a]		
LS Mean Difference (95% CI)	3.47 (0.62, 6.31)	NA
p-value	0.017	NA
Physical effects (PE)		
Endpoint LS Mean (SE)	94.79 (0.67)	95.02 (0.67)
Comparison to Insulin Glargine[a]		
LS Mean Difference (95% CI)	-0.23 (-2.02, 1.56)	NA
p-value	0.798	NA

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; CI = confidence interval; LS Mean = least squares mean; N = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm, NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; PAM-D21-J = the Perceptions About Medications-Diabetes 21 Questionnaire Japanese version; SE = standard error.

[a] LS means and p-values from pairwise comparison of LS means are from pairwise comparison of LS Means from analysis of variance (ANOVA) model: Value = Treatment + OAM Regimen + Baseline BMI Group.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.
（GBDY CSR Table GBDY.14.52.）

2.7.3.3.2.7.2 IDMQ-J

IDMQ-J ではいずれの項目もスコアが高いほど好ましい状態であることを示す。IDMQ-J の詳細は第 2.7.3.1.4.5.2 項に示す。

GBDP 試験の投与 26 及び投与 52 週時（LOCF）の IDMQ-J のスコアをそれぞれ表 2.7.3.3-33 及び表 A 2.7.3.3-9 に、GBDY 試験での投与 26 週時（LOCF）の IDMQ-J のスコアを 表 2.7.3.3-34 に示す。

単独療法の GBDP 試験では、投与 26 週時（LOCF）の満足度スコア（平均値 ± 標準偏差）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 75.69 ± 19.98、43.78 ± 23.90 及び 69.92 ± 22.89、扱いやすさスコアはそれぞれ 74.97 ± 17.63、62.06 ± 21.04 及び 75.69 ± 17.83、日常生活への影響スコアはそれぞれ 65.10 ± 20.04、55.14 ± 22.42 及び 69.26 ± 20.86、血糖コントロールスコアはそれぞれ 70.92 ± 18.49、36.66 ± 20.61 及び 68.80 ± 18.52 であった。いずれの項目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高かった（いずれも p<0.001）。また、満足度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=0.012）。投与 52 週時（LOCF）の満足度スコアは、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 78.04 ± 18.93、リラグルチド投与群で 70.93 ± 24.84、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 75.37 ± 22.54、扱いやすさスコアはそれぞれ 77.38 ± 17.51、78.82 ± 18.48、74.38 ± 16.62 であり、日常生活への影響スコアはそれぞれ 67.71 ± 19.96、71.80 ± 21.53、65.42 ± 18.47 であり、血糖コントロールスコアはそれぞれ 72.41 ± 17.65、67.67 ± 19.19、69.68 ± 18.92 であった。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 試験では、投与 26 週時（LOCF）の満足度スコア（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びインスリン グラルギン投与群でそれぞれ 78.86 ± 1.65 及び 69.66 ± 1.64、扱いやすさスコアはそれぞれ 75.77 ± 1.37 及び 78.93 ± 1.36、日常生活への影響スコアはそれぞれ 68.00 ± 1.64 及び 71.58 ± 1.63、血糖コントロールスコアはそれぞれ 76.33 ± 1.27 及び 67.57 ± 1.26 であった。満足度及び血糖コントロール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。

表 2.7.3.3-33. 投与 26 週時（LOCF）の IDMQ-J のスコア（FAS）
（GBDP 試験：26 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=277	Placebo N=67	Liraglutide N=133
IDMQ-J			
Satisfaction			
Mean (SD)	75.69 (19.98)	43.78 (23.90)	69.92 (22.89)
p-value vs. Placebo [a]	<0.001	NA	NA
p-value vs. Liraglutide [a]	0.012	NA	NA
Ease of Use			
Mean (SD)	74.97 (17.63)	62.06 (21.04)	75.69 (17.83)
p-value vs. Placebo [a]	<0.001	NA	NA
p-value vs. Liraglutide [a]	0.704	NA	NA
Lifecycle Impact			
Mean (SD)	65.10 (20.04)	55.14 (22.42)	69.26 (20.86)
p-value vs. Placebo [a]	<0.001	NA	NA
p-value vs. Liraglutide [a]	0.053	NA	NA
Blood Glucose Control			
Mean (SD)	70.92 (18.49)	36.66 (20.61)	68.80 (18.52)
p-value vs. Placebo [a]	<0.001	NA	NA
p-value vs. Liraglutide [a]	0.300	NA	NA

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; IDMQ-J = the Injectable Diabetes Medication Questionnaire Japanese version; N = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation.

[a] p-value was from analysis of variance (ANOVA) model: Value = Treatment + Pre-study Therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.
（GBDP CSR Table GBDP.14.54.）

表 A 2.7.3.3-9. 投与 52 週時（LOCF）の IDMQ-J のスコア（FAS）
（GBDP 試験：52 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=277	Plc/Dula N=67	Liraglutide N=133
IDMQ-J			
Satisfaction			
Mean (SD)	78.04 (18.93)	75.37 (22.54)	70.93 (24.84)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.002	NA	NA
Ease of Use			
Mean (SD)	77.38 (17.51)	74.38 (16.62)	78.82 (18.48)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.441	NA	NA
Lifecycle Impact			
Mean (SD)	67.71 (19.96)	65.42 (18.47)	71.80 (21.53)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.054	NA	NA
Blood Glucose Control			
Mean (SD)	72.41 (17.65)	69.68 (18.92)	67.67 (19.19)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.015	NA	NA

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; IDMQ-J = the Injectable Diabetes Medication Questionnaire Japanese version; N = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); SD = standard deviation.

[a] p-value was from analysis of variance (ANOVA) model: Value = Treatment + Pre-study Therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDP Final CSR Table GBDP.14.57.）

表 2.7.3.3-34. 投与 26 週時（LOCF）の IDMQ-J のスコア（FAS）（GBDY 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N = 176	Insulin Glargine N = 178
IDMQ-J		
Satisfaction		
Endpoint LS Mean (SE)	78.86 (1.65)	69.66 (1.64)
Comparison to Insulin Glargine[a]		
LS Mean Difference (95% CI)	9.20 (4.81, 13.59)	NA
p-value	<0.001	NA
Ease of Use		
Endpoint LS Mean (SE)	75.77 (1.37)	78.93 (1.36)
Comparison to Insulin Glargine[a]		
LS Mean Difference (95% CI)	-3.16 (-6.81, 0.50)	NA
p-value	0.090	NA
Lifecycle Impact		
Endpoint LS Mean (SE)	68.00 (1.64)	71.58 (1.63)
Comparison to Insulin Glargine[a]		
LS Mean Difference (95% CI)	-3.58 (-7.94, 0.79)	NA
p-value	0.108	NA
Blood Glucose Control		
Endpoint LS Mean (SE)	76.33 (1.27)	67.57 (1.26)
Comparison to Insulin Glargine[a]		
LS Mean Difference (95% CI)	8.76 (5.37, 12.15)	NA
p-value	<0.001	NA

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; BMI = body mass index; CI = confidence interval; IDMQ-J = the Injectable Diabetes Medication Questionnaire Japanese version; LS Mean = least squares mean; N = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; OAM = oral antihyperglycemic medication; SE = standard error.

[a] LS means and p-values from pairwise comparison of LS mean are from pairwise comparison of LS Means from analysis of variance (ANOVA) model: Value = Treatment + OAM Regimen + Baseline BMI Group.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDY CSR Table GBDY.14.49.）

2.7.3.3.2.7.3 ALBSS

ALBSS ではいずれの項目でもスコアが低いほど好ましい状態であることを示す。ALBSS の詳細は第 2.7.3.1.4.5.3 項に示す。

GBDY 試験でのベースラインの ALBSS スコア及びベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.3.3-35 に示す。

SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法の GBDY 試験では、投与 26 週時（LOCF）での ALBSS の総スコア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−0.80 ± 0.46、インスリン グラルギン投与群で 0.72 ± 0.46 であり、総スコアは、デュラグルチド 0.75 mg 投与群でベースラインから減少し、インスリン グラルギン投与群で増加した。総スコアでは、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改善した（p=0.015）。行動に関するスコアの変化量は、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−0.76 ± 0.29 及び 0.08 ± 0.28、不安に関するスコアの変化量はそれぞれ−0.19 ± 0.29 及び 0.57 ± 0.29 であった。行動及び不安に関する項目のスコアは、デュ

ラグルチド 0.75 mg 投与群でベースラインから減少し、インスリン グラルギン投与群で増加した。行動に関する項目のスコアではインスリン 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。

表 2.7.3.3-35. ベースラインの ALBSS スコア及びベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量（FAS）（GBDY 試験）

Outcome Measure	Dula_0.75 N = 176	Insulin Glargine N = 179
ALBSS		
Behavior		
Baseline Mean (SD)	1.86 (4.04)	2.60 (5.33)
Δ, LS Mean (SE)	-0.76 (0.29)	0.08 (0.28)
p-value vs baseline[a]	0.008	0.771
Comparison to Insulin Glargine		
LS Mean Difference (95% CI)	-0.85 (-1.61, -0.08)	NA
p-value[b]	0.030	NA
Worry		
Baseline Mean (SD)	2.33 (4.58)	2.40 (4.77)
Δ, LS Mean (SE)	-0.19 (0.29)	0.57 (0.29)
p-value vs baseline[a]	0.529	0.052
Comparison to Insulin Glargine		
LS Mean Difference (95% CI)	-0.75 (-1.53, 0.03)	NA
p-value[b]	0.059	NA
Total		
Baseline Mean (SD)	4.20 (6.95)	4.87 (8.56)
Δ, LS Mean (SE)	-0.80 (0.46)	0.72 (0.46)
p-value vs baseline[a]	0.085	0.116
Comparison to Insulin Glargine		
LS Mean Difference (95% CI)	-1.52 (-2.74, -0.29)	NA
p-value[b]	0.015	NA

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; ALBSS = Adult Low Blood Sugar Survey; CI = confidence interval; Δ = Change from baseline; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least square mean; N = number of patients with baseline and at least one non-missing value at specified visit in specified treatment arm; NA = not applicable; SD = standard deviation; SE = standard error.

a T-tests of LS Mean change within treatment group.

b p-values are from pairwise comparison of LS Means for change from baseline at 26 Weeks (LOCF) by ANCOVA model.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDY CSR Table GBDY.14.55.）

2.7.3.3.2.7.4 EQ-5D

EQ-5D に関して、5 項目を組み合わせた日本人集団に基づく指標／効用スコアは、スコアが高いほど、各 5 項目はスコアが低いほど好ましい状態を示す。また、EQ-5D では自覚する健康状態を、VAS［0 mm（最も悪い健康状態）～100 mm（最も良い健康状態）］により評価する。EQ-5D の詳細は第 2.7.3.1.4.5.4 項に示す。

GBDP 試験でのベースラインの EQ-5D 及びベースラインから投与 52 週時までの変化量を表 A 2.7.3.3-10 に示す。

投与 52 週時の、日本人集団に基づく指標／効用スコアのベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.00±0.09、リラグルチド投与群で 0.00±0.11、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.02±0.10 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。動作スコアはそれぞれ 0.01±0.24、0.05±0.33、−0.05±0.22、セルフケアスコアはそれぞれ 0.00±0.00、0.01±0.20、−0.02±0.13、日常活動スコアはそれぞれ 0.00±0.20、0.06±0.37、−0.07±0.31、痛み／不快感スコアはそれぞれ−0.03±0.46、0.05±0.65、−0.03±0.52、不安／ふさぎこみスコアはそれぞれ 0.02±0.29、0.02±0.37、−0.05±0.29、VAS はそれぞれ−1.29±13.53、−0.02±12.84、3.95±13.58 であった。日常活動スコアに関して、リラグルチド投与群では投与 52 週時にベースラインからの日常活動スコアの悪化［統計学的に有意な上昇（p=0.035）］が認められたが、デュラグルチド 0.75 mg 投与群ではベースラインからの変化は認められなかった。日常活動スコア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（p=0.048）。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。

表 A 2.7.3.3-10. ベースラインの EQ-5D スコア及びベースラインから投与 52 週時までの変化量（FAS）（GBDP 試験：52 週間）

Outcome Measure	Dula_0.75 N=263	Plc/Dula N=59	Liraglutide N=124
EQ-5D			
Mobility			
Baseline Mean (SD)	1.03 (0.17)	1.08 (0.34)	1.05 (0.25)
Δ, Mean (SD)	0.01 (0.24)	-0.05 (0.22)	0.05 (0.33)
Δ, LS Mean (SE)	0.00 (0.02)	NA	0.04 (0.02)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.142	NA	NA
Self-Care			
Baseline Mean (SD)	1.00 (0.00)	1.03 (0.18)	1.02 (0.13)
Δ, Mean (SD)	0.00 (0.00)	-0.02 (0.13)	0.01 (0.20)
Δ, LS Mean (SE)	-0.00 (0.01)	NA	0.01 (0.01)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.167	NA	NA
Usual Activities			
Baseline Mean (SD)	1.02 (0.14)	1.08 (0.38)	1.02 (0.15)
Δ, Mean (SD)	0.00 (0.20)	-0.07 (0.31)	0.06 (0.37)
Δ, LS Mean (SE)	-0.01 (0.02)	NA	0.05 (0.02)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.048	NA	NA
Pain/Discomfort			
Baseline Mean (SD)	1.17 (0.41)	1.20 (0.48)	1.17 (0.38)
Δ, Mean (SD)	-0.03 (0.46)	-0.03 (0.52)	0.05 (0.65)
Δ, LS Mean (SE)	-0.04 (0.03)	NA	0.04 (0.04)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.109	NA	NA
Anxiety/Depression			
Baseline Mean (SD)	1.05 (0.26)	1.06 (0.23)	1.08 (0.28)
Δ, Mean (SD)	0.02 (0.29)	-0.05 (0.29)	0.02 (0.37)
Δ, LS Mean (SE)	0.01 (0.02)	NA	0.02 (0.03)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.678	NA	NA
Visual Analog Scale Score (mm)			
Baseline Mean (SD)	82.61 (12.65)	79.71 (14.26)	81.68 (11.01)
Δ, Mean (SD)	-1.29 (13.53)	3.95 (13.58)	-0.02 (12.84)
Δ, LS Mean (SE)	-0.62 (0.70)	NA	0.20 (1.00)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.492	NA	NA
Japan population-based Index Score			
Baseline Mean (SD)	0.96 (0.08)	0.95 (0.11)	0.95 (0.09)
Δ, Mean (SD)	0.00 (0.09)	0.02 (0.10)	-0.00 (0.11)
Δ, LS Mean (SE)	0.01 (0.01)	NA	0.00 (0.01)
p-value vs. Liraglutide [a]	0.182	NA	NA

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; LS Mean = least square mean; mm = millimeter; N = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); SD = standard deviation; SE = standard error.

[a] p-values are from pairwise comparison of LS Means for change from baseline at 52 Weeks by ANCOVA model.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDP Final CSR Table GBDP.14.55.）

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。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

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。層別因子及び層別因子と投与群の交

互作用項を含む MMRM を用いて、層別因子の影響、投与群と層別因子の交互作用を評価し、また各層別因子内での治療効果を比較した。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。GBDP 及び GBDY 試験での HbA1c 値及び体重の変化量に関する層別解析結果の要約をそれぞれ表 2.7.3.3-36 及び表 2.7.3.3-37 に示す。

表 2.7.3.3-36. HbA1c 値及び体重の変化量に関する層別解析結果の要約（FAS）（GBDP 試験）

Subgroup Category	Interaction[a]	Subgroup Effect[b]
HbA1c		
Sex	NS	NS
Age at baseline (<65 years vs. ≥65 years)	NS	NS
Body weight at baseline (<median vs. ≥median)	NS	NS
BMI at baseline (<25.0 kg/m^2 vs. ≥25.0 kg/m^2)	NS	NS
Duration of diabetes at baseline (<median vs. ≥median)	NS	NS
Baseline HbA1c (≤8.5% vs. >8.5%)	S	S
OAM at baseline (yes vs. no)	NS	S
Baseline renal status (chronic kidney disease stage based on eGFR)	NS	NS
Baseline fasting C-peptide (<median vs. ≥median)	NS	NS
Baseline HOMA2-%B (<median vs. ≥median)	S	NS
Body Weight		
Sex	NS	NS
Age at baseline (<65 years vs. ≥65 years)	NS	NS
Body weight at baseline (<median vs. ≥median)	S	NS
BMI at baseline (<25 kg/m^2 vs. ≥25 kg/m^2)	NS	NS
Duration of diabetes at baseline (<median vs. ≥median)	NS	NS
Baseline HbA1c (≤8.5% vs. >8.5%)	S	NS
OAM at baseline (yes vs. no)	NS	NS
Baseline renal status (chronic kidney disease stage based on eGFR)	NS	NS
Baseline fasting C-peptide (<median vs. ≥median)	NS	NS
Baseline HOMA2-%B (<median vs. ≥median)	NS	NS

Abbreviations: BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbA1c = glycosylated hemoglobin; NS = not significant; OAM = oral antihyperglycemic medication; S = significant.

a. Significant at p<0.100.

b. Significant at p<0.050.

Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.

（GBDP CSR Table GBDP.11.11.）

表 2.7.3.3-37. HbA1c 値及び体重の変化量に関する層別解析結果の要約（FAS）
（GBDY 試験）

Subgroup Category	Interaction[a]	Subgroup Effect[b]
HbA1c		
Sex	NS	NS
Age at baseline (<65 years vs. ≥65 years)	NS	NS
Body weight at baseline (<median vs. ≥median)	NS	NS
BMI at baseline (<25.0 kg/m^2 vs. ≥25.0 kg/m^2)	NS	NS
Duration of diabetes at baseline (<median vs. ≥median)	NS	NS
Baseline HbA1c (≤8.5% vs. >8.5%)	NS	S
Concomitant OAM (SU, BG, SU+BG)	NS	NS
Baseline renal status (chronic kidney disease stage based on eGFR)	NS	NS
Body Weight		
Sex	NS	S
Age at baseline (<65 years vs. ≥65 years)	NS	NS
Body weight at baseline (<median vs. ≥median)	NS	NS
BMI at baseline (<25 kg/m^2 vs. ≥25 kg/m^2)	NS	NS
Duration of diabetes at baseline (<median vs. ≥median)	NS	NS
Baseline HbA1c (≤8.5% vs. >8.5%)	NS	S
Concomitant OAM (SU, BG, SU+BG)	NS	S
Baseline renal status (chronic kidney disease stage based on eGFR)	S	NS

Abbreviations: BG = biguanides; BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbA1c = glycosylated hemoglobin; NS = not significant; OAM = oral antihyperglycemic medication; S = significant; SU = sulfonylurea.
[a] Significant at p<0.100.
[b] Significant at p<0.050.
Note: Dula_0.75 refers to dulaglutide 0.75 mg once weekly.
（GBDY CSR Table GBDY.11.11.）

2.7.3.3.3.1 内因性要因

2.7.3.3.3.1.1 性別

GBDP 及び GBDY 試験での、HbA1c 値及び体重の性別ごとの各観察時点の値及びベースラインからの変化量を付録表 2.7.3.6-7～付録表 2.7.3.6-10 に示す。

ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量

GBDP 及び GBDY 試験では、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、性別による有意な影響は認められず、また、投与群と性別の交互作用は統計学的に有意ではなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、性別とベースラインからの HbA1c 値の変化量との明確な関連は認められなかった。

ベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量

GBDP 試験では、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、性別による有意な影響は認められず、また、投与群と性別の交互作用は統計学的に有意ではなかった。しかし、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、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）は、男性で 0.13 kg、女性で−0.71 kg であり、男性と比べて女性で体重が減少する傾向が認められた。

GBDY 試験では、性別の有意な影響が認められたが（p=0.003）、投与群と性別の交互作用は統計学的に有意ではなかった（p=0.845）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、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）は、男性で−0.21 kg、女性で−1.13 kg であり、男性と比べて女性で体重が減少した。一方、インスリン グラルギン投与群では、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）は、男性で 1.07 kg、女性で 0.53 kg であり、女性と比べて男性で体重が増加した。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、男性と比べて女性で体重がベースラインから減少する傾向が認められた。

2.7.3.3.3.1.2　年齢

GBDP 及び GBDY 試験での、HbA1c 値及び体重のベースラインの年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の各観察時点の値及びベースラインからの変化量を付録表 2.7.3.6-11～付録表 2.7.3.6-14 に示す。

GBDP 及び GBDY 試験では、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値及び体重の変化量に関して、ベースラインの年齢の有意な影響は認められず、また、投与群とベースラインの年齢の交互作用は統計学的に有意ではなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群でのベースラインの年齢とベースラインからの HbA1c 値及び体重の変化量との明確な関連は認められなかった。

2.7.3.3.3.1.3　体重

GBDP 試験（全投与群のベースラインの体重の中央値：70.00 kg）及び GBDY 試験（全投与群のベースラインの体重の中央値：69.60 kg）での、HbA1c 値及び体重のベースラインの体重別（中央値未満、中央値以上）の各観察時点の値及びベースラインからの変化量を付録表 2.7.3.6-15～付録表 2.7.3.6-18 に示す。

ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量

GBDP 及び GBDY 試験では、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、ベースラインの体重の有意な影響は認められず、また、投与群とベースラインの体重の交互作用は統計学的に有意ではなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、ベースラインの体重とベースラインからの HbA1c 値の変化量との明確な関連は認められなかった。

ベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量

GBDP 試験では、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、ベースラインの体重の有意な影響は認められなかったが（p=0.905）、投与群とベースラインの体重の交互作用は統計学的に有意であった（p=0.096）。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は、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）は、それぞれベースラインの体重が中央値以上の被験者で 0.24 kg 及び−0.11 kg、中央値未満の被験者で−0.30 kg 及び−0.62 kg であり、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、ベースラインの体重が中央値以上の被験者と比べて中央値未満の被験者で体重が減少した。一方、プラセボ投与群では、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）は、ベースラインの体重が中央値以上の被験者で−1.20 kg、中央値未満の被験者で−0.17 kg であり、ベースラインの体重が中央値未満の被験者と比べて中央値以上の被験者で、体重が減少した。

GBDY 試験では、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、ベースラインの体重の有意な影響は認められず、また、投与群とベースラインの体重の交互作用は統計学的に有意ではなかった。

以上、GBDP 試験で、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、投与群とベースラインの体重の交互作用は統計学的に有意であったが、デュラグルチド 0.75 mg 投与群での体重のベースラインからの変化量が小さく、明確な関連は認められなかった。したがって、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、ベースラインの体重とベースラインからの体重の変化量との明確な関連は認められなかった。

2.7.3.3.3.1.4　BMI

GBDP 及び GBDY 試験での、HbA1c 値及び体重のベースラインの BMI 別（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上）の各観察時点の値及びベースラインからの変化量を付録表 2.7.3.6-19～付録表 2.7.3.6-22 に示す。

GBDP 及び GBDY 試験では、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値及び体重の変化量に関して、ベースラインの BMI の有意な影響は認められず、また、投与群とベースラインの BMI の交互作用は統計学的に有意ではなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、ベースラインの BMI とベースラインからの HbA1c 値及び体重の変化量との明確な関連は認められなかった。

2.7.3.3.3.1.5　2 型糖尿病の罹病期間

GBDP 試験（全投与群のベースラインの 2 型糖尿病の罹病期間の中央値：5.00 年）及び GBDY 試験全投与群のベースラインの 2 型糖尿病の罹病期間の中央値：7.00 年）での、HbA1c 値及び体重のベースラインの 2 型糖尿病の罹病期間別（中央値未満、中央値以上）の各観察時点の値及びベースラインからの変化量を付録表 2.7.3.6-23～付録表 2.7.3.6-26 に示す。

GBDP 及び GBDY 試験では、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値及び体重の変化量に関して、ベースラインの 2 型糖尿病の罹病期間の有意な影響は認められず、また、投与群とベースラインの 2 型糖尿病の罹病期間の交互作用は統計学的に有意ではなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、ベースラインの 2 型糖尿病の罹病期間とベースラインからの HbA1c 値及び体重の変化量との明確な関連は認められなかった。

2.7.3.3.3.1.6 HbA1c 値

GBDP 及び GBDY 試験での、HbA1c 値及び体重のベースラインの HbA1c 値別（8.5%以下、8.5%超）の各観察時点の値及びベースラインからの変化量を付録表 2.7.3.6-27～付録表 2.7.3.6-30 に示す。

ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量

GBDP 試験では、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、ベースラインの HbA1c 値の有意な影響が認められ、また、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（いずれも $p<0.001$）。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は、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）は、それぞれベースラインの HbA1c 値が 8.5%以下の被験者で−1.22%及び−0.99%、8.5%を超える被験者で−1.91%及び−2.12%であり、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、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 HbA1c 値が低下した。一方、プラセボ投与群では、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）は、ベースラインの HbA1c 値が 8.5%以下の被験者で 0.19%、8.5%を超える被験者で 0.02%であり、ベースラインの HbA1c 値が 8.5%以下及び 8.5%を超える被験者のいずれでも、ベースラインからの HbA1c 値の上昇が認められた。

GBDY 試験では、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、ベースラインの HbA1c 値の有意な影響が認められたが（$p<0.001$）、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はなかった（$p=0.503$）。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は、投与 26 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、それぞれベースラインの HbA1c 値が 8.5%以下の被験者で−1.27%及び−0.72%、8.5%を超える被験者で−2.04%及び−1.47%であり、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、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 HbA1c 値が低下した。

以上、GBDP 及び GBDY 試験では、ベースラインの HbA1c 値にかかわらずデュラグルチド 0.75 mg 投与群の HbA1c 値のベースラインからの統計学的に有意な低下が認められたが、その効果はベースラインの HbA1c 値が 8.5%以下の集団と比べて 8.5%を超える集団で大きかった。ベースラインの HbA1c 値が高い被験者では、効果的な治療を行うことで HbA1c 値が大きく低下することが知られており（Raskin et al. 2001、Garber et al. 2003）、上記の結果と一致していた。

ベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量

GBDP 試験では、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、ベースラインの HbA1c 値の有意な影響は認められなかったが（$p=0.249$）、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（$p=0.005$）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ベースラインの HbA1c 値が 8.5%以下の被験者で−0.43 kg、8.5%を超える被験者で

0.84 kg であり、8.5%を超える被験者では体重が増加したが、8.5%以下の被験者では体重が減少した。リラグルチド投与群では、投与 26 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、8.5%以下の被験者で−0.45 kg、8.5%を超える被験者で−0.15 kg であり、8.5%を超える被験者と比べて 8.5%以下の被験者で体重が減少した。一方、プラセボ群では、投与 26 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、8.5%以下の被験者で−0.31 kg、8.5%を超える被験者で−1.27 kg であり、8.5%以下の被験者と比べて 8.5%を超える被験者で体重が減少した。

GBDY 試験では、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、ベースラインの HbA1c 値の有意な影響が認められたが（p=0.031）、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はなかった（p=0.595）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ベースラインの HbA1c 値が 8.5%以下の被験者で−0.57 kg、8.5%を超える被験者で−0.20 kg であり、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%以下の被験者で体重が減少した。インスリン グラルギン投与群では、投与 26 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、8.5%以下の被験者で 0.80 kg、8.5%を超える被験者で 1.38 kg であり、ベースラインの HbA1c 値が 8.5%以下の被験者と比べて 8.5%を超える被験者で体重が増加した。

以上、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、ベースラインでの 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。

2.7.3.3.3.1.7 腎機能：eGFR に基づく Chronic Kidney Disease（CKD）ステージ

腎機能に関する層別因子として eGFR に基づく Chronic Kidney Disease（CKD）のステージ分類を用いた。eGFR は日本人用に調整した Modification of Diet in Renal Disease 計算式（Matsuo et al. 2009）を用いて算出した。ステージ分類は CKD 診療ガイド 2012 に基づいた。

GBDP 及び GBDY 試験での、HbA1c 値及び体重の eGFR に基づく CKD ステージ別の各観察時点の値及びベースラインからの変化量を付録表 2.7.3.6-31～付録表 2.7.3.6-34 に示す。

ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量

GBDP 及び GBDY 試験では、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、ベースラインの腎機能の有意な影響は認められず、また、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はなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、ベースラインの腎機能とベースラインからの HbA1c 値の変化量との明確な関連は認められなかった。

ベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量

GBDP 試験では、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、ベースラインの腎機能の有意な影響は認められず、また、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はなかった。

GBDY 試験では、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、ベースラインの腎機能の有意な影響は認められなかったが（p=0.103）、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（p=0.004）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ステージ 1、2 及び 3 の被験者でそれぞれ−1.03 kg、−0.29 kg 及び−0.80 kg であり、ステージ 2 及び 3 の被験者と比べて、ステージ 1 の被験者で体重が減少した。インスリン グラルギン投与群では、投与 26 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ステージ 1、2 及び 3 の被験者でそれぞれ 1.90 kg、0.82 kg 及び−0.18 kg であり、ステージ 3 の被験者では体重が減少したが、ステージ 1 及び 2 の被験者では体重が増加した。

以上、GBDY 試験では、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、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が、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、腎機能と体重減少の程度に一定の傾向は認められなかった。したがって、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、ベースラインの腎機能とベースラインからの体重の変化量との明確な関連は認められなかった。

2.7.3.3.3.1.8 C-ペプチド濃度

GBDP 試験（全投与群のベースラインの C-ペプチド濃度の中央値：1.225 ng/mL）での、HbA1c 値及び体重のベースラインの空腹時 C-ペプチド濃度別（中央値未満、中央値以上）の各観察時点の値及びベースラインからの変化量を付録表 2.7.3.6-35 及び付録表 2.7.3.6-36 に示す。

ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値及び体重の変化量に関して、ベースラインの空腹時 C-ペプチド濃度の有意な影響は認められず、また、投与群とベースラインの空腹時 C-ペプチド濃度の交互作用は統計学的に有意ではなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、ベースラインの空腹時 C-ペプチド濃度とベースラインからの HbA1c 値及び体重の変化量との明確な関連は認められなかった。

2.7.3.3.3.1.9 β細胞機能

GBDP 試験（全投与群のベースラインの HOMA2-%B 値の中央値：29.4%）での、HbA1c 値及び体重のベースラインの空腹時インスリン濃度を用いて算出した HOMA2-%B 値別（中央値未満、中央値以上）の各観察時点の値及びベースラインからの変化量を付録表 2.7.3.6-37 及び付録表 2.7.3.6-38 に示す。

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、ベースラインの HOMA2-%B 値の有意な影響は認められなかったが（p=0.411）、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（p=0.060）。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は、投与 26 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、それぞれベースラインの HOMA2-%B 値が中央値以上の被験者で−1.29%及び−1.32%、中央値未満の被験者で−1.61%及び−1.34%であり、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、HOMA2-%B 値が中央値以上の被験者と比べて中央値未満の被験者で HbA1c 値が低下した。一方、プラセボ群での投与 26 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ベースラインの HOMA2-%B 値が中央値以上の被験者で 0.23%、中央値未満の被験者で 0.05%であり、HOMA2-%B 値が中央値未満の被験者と比べて中央値以上の被験者で HbA1c 値が上昇した。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、HbA1c 値がベースラインの 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、両部分集団で HbA1c 値の低下が認められた。したがって、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、ベースラインの HOMA2-%B 値とベースラインからの HbA1c 値の変化量との明確な関連は認められなかった。

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、ベースラインの HOMA2-%B の有意な影響は認められず、また、投与群とベースラインの HOMA2-%B の交互作用は統計学的に有意ではなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、ベースラインの HOMA2-%B 値とベースラインからの体重の変化量との明確な関連は認められなかった。

2.7.3.3.3.1.10 抗デュラグルチド抗体

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、統計学的な解析を行わず、抗体発現が認められた個別の症例を検討した。

GBDP 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はデュラグルチド 0.75 mg 投与群の 3 例であった。各被験者のベースライン及び投与 26 週時の HbA1c 値は 8.0%及び 7.0%、7.8%及び 7.3%、いずれの観察時点も 7.6%、空腹時血糖値は 177.0 及び 128.0 mg/dL、139.0 及び 142.0 mg/dL、166.0 及び 135.0 mg/dL であり、HbA1c 値及び空腹時血糖値がベースラインより悪化した被験者はいなかった。

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はデュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例であり、当該被験者は後観察期を含む試験期間を完了した。当該被験者のベースライン及び投与 26 週時の HbA1c 値は 9.0%及び 8.3%、空腹時

血糖値は 261 及び 198 mg/dL であり、HbA1c 値及び空腹時血糖値がベースラインより悪化しなかった。

以上、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は少なく、抗デュラグルチド抗体発現と HbA1c 値の変化量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。

2.7.3.3.3.2 外因性要因

2.7.3.3.3.2.1 試験開始前の経口血糖降下薬

GBDP 試験での、HbA1c 値及び体重の各観察時点の値及びベースラインからの変化量に関して、試験開始前の経口血糖降下薬使用有無別の結果を付録表 2.7.3.6-39 及び付録表 2.7.3.6-40 に示す。

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、試験開始前の経口血糖降下薬使用の有無の影響は統計学的に有意であったが（p=0.026）、投与群と試験開始前の経口血糖降下薬使用の有無の交互作用は統計学的に有意ではなかった（p=0.211）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時のベースラインからの HbA1c 値の変化量（最小二乗平均値）は、試験開始前に経口血糖降下薬を使用していた被験者で−1.37%、使用していなかった被験者で−1.50%であり、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 HbA1c 値が低下した。リラグルチド投与群では、投与 26 週時のベースラインからの HbA1c 値の変化量（最小二乗平均値）は、試験開始前に経口血糖降下薬を使用していた被験者で−1.40%、使用していなかった被験者で−1.35%であり、試験開始前に経口血糖降下薬を使用していなかった被験者と比べて使用していた被験者で低下した。プラセボ投与群では、投与 26 週時のベースラインからの HbA1c 値の変化量（最小二乗平均値）は、試験開始前に経口血糖降下薬を使用していなかった被験者で 0.06%、使用していた被験者で 0.20%であり、いずれの集団でも HbA1c 値が上昇した。

以上、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経口血糖降下薬を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く、HbA1c 値の変化量と試験開始前の経口血糖降下薬の有無の明確な関連は認められなかった。したがって、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、試験開始前の経口血糖降下薬の有無とベースラインからの HbA1c 値の変化量との明確な関連は認められなかった。

ベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量

試験開始前の経口血糖降下薬使用の有無の有意な影響は認められず、また、投与群と試験開始前の経口血糖降下薬の有無の交互作用は統計学的に有意ではなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、試験開始前の経口血糖降下薬使用の有無とベースラインからの体重の変化量との明確な関連は認められなかった。

2.7.3.3.3.2.2　　併用薬

GBDY 試験での HbA1c 値及び体重の併用薬別の各観察時点の値及びベースラインからの変化量を付録表 2.7.3.6-41 及び付録表 2.7.3.6-42 に示す。

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、併用薬による有意な影響は認められず、また、投与群と併用薬の交互作用は統計学的に有意ではなかった。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、併用薬とベースラインからの HbA1c 値の変化量との明確な関連は認められなかった。

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、併用薬による有意な影響が認められたが（p=0.008）、投与群と併用薬の交互作用は統計学的有意ではなかった（p=0.833）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、SU 併用時で 0.20 kg、ビグアナイド併用時で−1.02 kg、SU 及びビグアナイド併用時で−0.37 kg であり、併用薬によりばらつきがあった。インスリン グラルギン投与群では、投与 26 週時のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、SU 併用時で 1.34 kg、ビグアナイド併用時で 0.59 kg、SU 及びビグアナイド併用時で 1.02 kg であり、いずれの併用薬でも体重が増加した。

以上、デュラグルチド 0.75 mg 投与群での体重は、SU 併用時と比べてビグアナイド併用時で体重が減少した。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　用法・用量

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。

2.7.3.4.2　用法・用量の設定根拠

1.　用法（週 1 回投与）

第 III 相試験である GBDP 試験で、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を皮下投与したときの薬物動態を検討した。その結果、最高血漿中濃度到達時間は約 48 時間であり、消失半減期は約 4.5 日と長かった（第 2.7.2.3.1 項）。このデュラグルチドの持続的な薬物動態プロファイルから、週 1 回投与は適切であると考えられる。

定常状態でのデュラグルチド 0.75 mg の投与間隔の 1 週間を通した血糖コントロールの持続性については、GBDP 試験の 7 ポイント自己測定血糖値を用いて検討した。解析には、ベースライン、投与 26 週及び中止時 Visit の直前 2 週間の間に、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。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群での投与 26 週時の直前の投与から 7 日間の 7 ポイント自己測定血糖値（毎食前、毎食後 2 時間、就寝前）の平均値は、ベースラインと比べてすべてのポイントで低下が認められた（図 2.7.2.3-13）。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（第 2.7.2.3.6.1.2 項）。

以上、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。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。

2.　用法（開始時の漸増不要）

1 日 1～2 回投与の GLP-1 受容体作動薬では、胃腸障害の軽減のために、投与開始時に漸増投与が必要であるが、デュラグルチドは、投与開始時の漸増は不要である。

デュラグルチドの吸収は緩徐で、消失半減期が長いため、週 1 回投与で血漿中デュラグルチド濃度は徐々に上昇し、定常状態に到達する。このようなデュラグルチドの薬物動態の特徴から、胃腸障害の発現に対する漸増投与の効果は大きくないと考えられる。国内第 II 相及び第 III 相試験では、用量漸増を用いず、デュラグルチド 0.75 mg の固定用量で投与した。認められた胃腸障害のほとんどは軽度から中等度であり、重篤な胃腸障

害の発現はなかった。また、胃腸障害で試験を中止した被験者はわずかであった（第2.7.4.2 項）。したがって、用量漸増することなく、固定用量で投与が可能と考えられた。

3. 用量

第 I 相試験である GBCB 試験では、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.3～6.0 mg を単回投与した。その結果、デュラグルチド 0.3 mg から血糖降下作用が認められ、安全性上の重大な問題は認められず、概して忍容性が認められた。しかし、デュラグルチドを 1.0 mg 以上の用量で単回投与したときの拡張期血圧及び脈拍数、並びにデュラグルチド 3.0 mg を単回投与したときの収縮期血圧は、プラセボ投与時と比べて統計学的に有意に上昇した（第 2.7.4.5.9.6.1 項）。

第 I 相試験である GBCL 試験では、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 1.0 及び 1.5 mg を週 1 回 5 週間反復投与した。その結果、安全性上の重大な問題は認められず、おおむね良好な忍容性が示された。しかし、デュラグルチド 1.0 mg を反復投与したときの脈拍数、及びデュラグルチド 1.5 mg を反復投与したときの収縮期血圧は、プラセボ投与時と比べて統計学的に有意に上昇した（第 2.7.4.5.9.6.1 項）。

これらの結果から、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした試験では、デュラグルチド 1.0 mg 未満の用量が適切であると考え、以降に実施した日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験（GBCZ 試験）では最大用量を 0.75 mg とした（第 2.7.3.1.3.1 項）。

用量反応試験である GBCZ 試験では、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.25、0.5 又は 0.75 mg もしくはプラセボを週 1 回 12 週間投与した。その結果、デュラグルチド 0.75 mg までの用量で、HbA1c 値及び空腹時血糖値の用量依存的な低下が認められ、かつ検討したデュラグルチド 3 用量のいずれでも良好な忍容性が認められた。デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与は、最も血糖降下作用が強く、かつ安全性の懸念が認められなかったことから、以降に実施した日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の用量として 0.75 mg を選択した。

デュラグルチド単独療法を評価した GBDP 試験では、投与 26 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量を指標として、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与のプラセボに対する優越性が結論付けられ、さらに、リラグルチドに対する非劣性が示された。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で、HbA1c 値のベースラインからの統計学的に有意な低下が投与 4 週時から投与 52 週時まで認められ、投与 52 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量は、リラグルチド投与群に比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった。

デュラグルチドと経口血糖降下薬（SU 及び／又はビグアナイド）の併用療法を評価した GBDY 試験では、投与 26 週時の HbA1c 値のベースラインからの変化量を指標として、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与のインスリン グラルギンに対する非劣性及び優越性が結論付けられた。

デュラグルチド 0.75 mg と経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 又はグリニド）単剤の併用療法を評価した GBDQ 試験では、いずれの併用群でも、HbA1c 値のベ

ースラインからの統計学的に有意な低下が投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF）まで認められた。

GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験で、各デュラグルチド 0.75 mg 投与群（GBDP 試験のプラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群を除く）での 1 件以上の有害事象の発現割合は 66.1%～85.5%であり、認められた有害事象の多くは軽度から中等度であった。さらに、臨床的に問題となる血圧の上昇は認められず、脈拍数の増加は 3～4 bpm 程度であり、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び併用療法時の忍容性及び安全性は、概して良好であった（第 2.7.4 項）。

以上の結果から、日本人 2 型糖尿病患者でのデュラグルチド 0.75 mg の用量の妥当性が確認された。

4.　投与部位

外国人健康被験者を対象に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した（第 2.7.1.2.2 項、GBCN 試験）。デュラグルチドの曝露量に対する投与部位の影響はなかった。したがって、用量を調整することなく、3 つの部位（腹部、上腕部及び大腿部）への投与が可能である。

以上、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回単独投与及び他の血糖降下薬と併用投与したときのデュラグルチドの薬物動態及び薬力学、並びに有効性及び安全性を検討した結果、本用法・用量の妥当性が確認された。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

国内第 III 相試験の GBDP 試験では、デュラグルチド 0.75 mg を 52 週時まで長期単独投与したときの有効性及び安全性を評価した。

国内第 III 相試験の GBDQ 試験では、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 を長期併用投与したときの安全性及び有効性を評価した。なお、本試験の主要目的は安全性評価であったが、52 週間のデュラグルチド 0.75 mg の効果の持続性を評価した。

2.7.3.5.1 曝露状況

GBDP 試験では、26 週間の主要評価期間に 280 例が少なくとも 1 回デュラグルチド 0.75 mg を投与され、263 例（93.6%）が 52 週間の試験を完了した。

GBDQ 試験では、394 例が少なくとも 1 回デュラグルチド 0.75 mg を投与された（SU 併用群：131 例、ビグアナイド併用群：61 例、α−GI 併用群：65 例、TZD 併用群：66 例、グリニド併用群：71 例）。このうち、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）］（第 2.7.3.3.1.1 項）。

2.7.3.5.2 HbA1c 値

GBDP 試験では、FAS を対象としたとき、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 $p<0.001$）（図 A2.7.3.2-1）。投与 52 週時のベースラインからの HbA1c 値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.39% ± 0.06%、リラグルチド投与群で−1.19% ± 0.08%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（$p=0.040$）（表 A2.7.3.3-2）。

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。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で、投与 26 週時及び投与 52 週時（LOCF）に HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合はそれぞれ 71.5%及び 67.9%、HbA1c 値が 6.5%以下に到達した被験者の割合はそれぞれ 50.7%及び 49.3%であった。

GBDQ 試験では、FAS を対象としたとき、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 $p<0.001$）（図 2.7.3.2-8）。ベースラインからの HbA1c 値の変化量（平均値 ± 標準誤差）は、投与 26 週時（LOCF）では、SU 併用群で−1.93% ± 0.09%、ビグアナイド併用群で−1.58% ± 0.11%、α−GI 併用群で−1.67% ± 0.10%、TZD 併用群で−1.71% ± 0.13%、グリニド併用群で−1.80% ± 0.12%、投与 52 週時（LOCF）では、SU 併用群で−1.67% ± 0.09%、ビグアナイド併用群で−1.57% ± 0.11%、α−GI 併用群で−1.65% ± 0.11%、TZD 併用群で−1.69% ± 0.13%、グリニド併用群で−1.65% ± 0.13%であった（表 2.7.3.3-9）。

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、SU 併用群で 61.8%、ビグアナイド併用群で 73.8%、α−GI 併用群で 81.5%、TZD 併用群で 72.7%、グリニド併用群で 69.0%、投与 52 週時（LOCF）では、SU 併用群で 48.9%、ビグアナイド併用群で 73.8%、α−GI 併用群で 83.1%、TZD 併用群で 77.3%、グリニド併用群で 62.0%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、SU 併用群で 35.1%、ビグアナイド併用群で 54.1%、α−GI 併用群で 72.3%、TZD 併用群で 60.6%、グリニド併用群で 53.5%、投与 52 週時（LOCF）では、SU 併用群で 31.3%、ビグアナイド併用群で 57.4%、α−GI 併用群で 70.8%、TZD 併用群で 57.6%、グリニド併用群で 47.9%であった（表 2.7.3.3-13）。

以上、ベースラインからの HbA1c 値の変化量及び HbA1c 値が目標値に到達した被験者の割合を指標としたとき、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 52 週時までの効果の持続が示された。

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス

2.7.4　臨床的安全性

日本イーライリリー株式会社

目次

2.7.4　臨床的安全性 1
2.7.4.1　医薬品への曝露 1
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 1
2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概略 1
2.7.4.1.1.2　安全性評価に影響を及ぼす第 II 相及び第 III 相試験の重要な特性 . 21
2.7.4.1.1.3　解析の概要 21
2.7.4.1.1.3.1　国内臨床試験 21
2.7.4.1.1.3.2　外国臨床試験 21
2.7.4.1.1.3.2.1　併合解析 21
2.7.4.1.1.4　安全性評価項目 23
2.7.4.1.1.4.1　有害事象 23
2.7.4.1.1.4.2　臨床検査値 25
2.7.4.1.1.4.3　バイタルサイン 25
2.7.4.1.1.4.4　心電図 25
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 26
2.7.4.1.2.1　国内臨床試験 26
2.7.4.1.2.2　外国臨床試験（国内第 II 相試験の GBCZ 試験を含む） 29
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 33
2.7.4.1.3.1　国内臨床試験 33
2.7.4.1.3.1.1　被験者の内訳 33
2.7.4.1.3.1.2　人口統計学的特性及びその他の特性 33
2.7.4.1.3.2　外国臨床試験 33
2.7.4.1.3.2.1　被験者の内訳 33
2.7.4.1.3.2.2　人口統計学的特性及びその他の特性 36
2.7.4.2　有害事象 42
2.7.4.2.1　有害事象の解析 42
2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象 42
2.7.4.2.1.1.1　国内臨床試験 42
2.7.4.2.1.1.2　外国臨床試験 101
2.7.4.2.1.1.3　比較的よく見られる有害事象の結論 101
2.7.4.2.1.2　注目すべき有害事象 102
2.7.4.2.1.2.1　胃腸障害 102
2.7.4.2.1.2.1.1　悪心、嘔吐、下痢及び便秘 102
2.7.4.2.1.2.1.2　その他の注目すべき胃腸障害 119
2.7.4.2.1.2.1.2.1　国内臨床試験 119
2.7.4.2.1.2.1.2.2　外国臨床試験 119
2.7.4.2.1.2.1.3　胃腸障害の結論 121
2.7.4.2.1.2.2　膵外分泌の安全性 122
2.7.4.2.1.2.2.1　膵炎 123
2.7.4.2.1.2.2.1.1　国内臨床試験 123
2.7.4.2.1.2.2.1.2　外国臨床試験 125
2.7.4.2.1.2.2.2　膵酵素 130
2.7.4.2.1.2.2.2.1　国内臨床試験 131
2.7.4.2.1.2.2.2.2　外国臨床試験 139
2.7.4.2.1.2.2.3　膵外分泌の結論 146
2.7.4.2.1.2.3　甲状腺関連の安全性 146
2.7.4.2.1.2.3.1　カルシトニン 146
2.7.4.2.1.2.3.1.1　国内臨床試験 146
2.7.4.2.1.2.3.1.2　外国臨床試験 148

2.7.4.2.1.2.3.2 甲状腺新生物（悪性腫瘍を含む） 150
2.7.4.2.1.2.3.2.1 国内臨床試験 150
2.7.4.2.1.2.3.2.2 外国臨床試験 151
2.7.4.2.1.2.3.3 甲状腺関連の安全性の結論 157
2.7.4.2.1.2.4 低血糖症 157
2.7.4.2.1.2.4.1 国内臨床試験 157
2.7.4.2.1.2.4.2 外国臨床試験 161
2.7.4.2.1.2.4.3 低血糖症の結論 162
2.7.4.2.1.2.5 免疫原性、過敏症及び注射部位反応 162
2.7.4.2.1.2.5.1 国内臨床試験 162
2.7.4.2.1.2.5.1.1 免疫原性 162
2.7.4.2.1.2.5.1.2 過敏症 164
2.7.4.2.1.2.5.1.3 注射部位反応 165
2.7.4.2.1.2.5.2 外国臨床試験 166
2.7.4.2.1.2.5.2.1 免疫原性 166
2.7.4.2.1.2.5.2.2 過敏症 171
2.7.4.2.1.2.5.2.3 注射部位反応 176
2.7.4.2.1.2.5.3 免疫原性、過敏症及び注射部位反応の結論 183
2.7.4.2.1.2.6 心血管系の安全性 183
2.7.4.2.1.2.6.1 国内臨床試験 183
2.7.4.2.1.2.6.2 外国臨床試験 185
2.7.4.2.1.2.6.3 心血管系の安全性の結論 186
2.7.4.2.1.2.7 肝機能関連の安全性 186
2.7.4.2.1.2.7.1 国内臨床試験 186
2.7.4.2.1.2.7.2 外国臨床試験 191
2.7.4.2.1.2.7.2.1 ベースラインから最終観察時点までの肝機能パラメータの変化量 191
2.7.4.2.1.2.7.2.2 治験薬投与後の肝機能パラメータの異常値 193
2.7.4.2.1.2.7.3 肝機能関連の安全性の結論 197
2.7.4.2.1.2.8 腎機能関連の安全性 198
2.7.4.2.1.2.8.1 国内臨床試験 198
2.7.4.2.1.2.8.2 外国臨床試験 218
2.7.4.2.1.2.8.3 腎機能関連の安全性の結論 222
2.7.4.2.1.2.9 悪性腫瘍 222
2.7.4.2.1.2.9.1 国内臨床試験 222
2.7.4.2.1.2.9.2 外国臨床試験 225
2.7.4.2.1.2.9.3 悪性腫瘍の結論 229
2.7.4.2.1.3 死亡 229
2.7.4.2.1.3.1 国内臨床試験 229
2.7.4.2.1.3.2 外国臨床試験 230
2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象 230
2.7.4.2.1.4.1 国内臨床試験 231
2.7.4.2.1.4.2 外国臨床試験 242
2.7.4.2.1.4.2.1 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） 242
2.7.4.2.1.4.2.2 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） 242
2.7.4.2.1.5 その他の重要な有害事象 243
2.7.4.2.1.5.1 国内臨床試験 243
2.7.4.2.1.5.2 外国臨床試験 245
2.7.4.2.1.5.2.1 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） 245

2.7.4.2.1.5.2.2 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） 246
2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 246
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 263
2.7.4.3 臨床検査値の評価 264
2.7.4.3.1 血液学的検査、生化学的検査、尿検査 264
2.7.4.3.2 結論 266
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 267
2.7.4.4.1 バイタルサイン 267
2.7.4.4.1.1 国内臨床試験 268
2.7.4.4.1.1.1 収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数 268
2.7.4.4.1.1.2 バイタルサインに関連する有害事象 278
2.7.4.4.1.1.2.1 収縮期血圧低下に関連する有害事象（失神及び意識消失） 278
2.7.4.4.1.1.2.2 脈拍数増加に関連する有害事象（上室性不整脈及び心室性頻脈性不整脈） 278
2.7.4.4.1.2 外国臨床試験 279
2.7.4.4.1.2.1 収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数 279
2.7.4.4.1.2.1.1 GBDN 試験 279
2.7.4.4.1.2.1.2 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） 282
2.7.4.4.1.2.2 バイタルサインに関連する有害事象 285
2.7.4.4.1.2.2.1 収縮期血圧低下に関連する有害事象（失神及び意識消失） 285
2.7.4.4.1.2.2.2 脈拍数増加に関連する有害事象（上室性不整脈及び心室性頻脈性不整脈） 286
2.7.4.4.1.2.2.3 治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象 287
2.7.4.4.1.3 バイタルサインの結論 287
2.7.4.4.2 心電図 288
2.7.4.4.2.1 デュラグルチド単独療法 288
2.7.4.4.2.1.1 GBCZ 試験（第 II 相試験） 288
2.7.4.4.2.1.1.1 QT 間隔 288
2.7.4.4.2.1.1.2 PR 間隔 291
2.7.4.4.2.1.1.3 心拍数 292
2.7.4.4.2.1.2 GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間） 292
2.7.4.4.2.1.2.1 QT 間隔 292
2.7.4.4.2.1.2.2 PR 間隔 295
2.7.4.4.2.1.2.3 心拍数 295
2.7.4.4.2.1.3 GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間） 296
2.7.4.4.2.1.3.1 QT 間隔 296
2.7.4.4.2.1.3.2 PR 間隔 298
2.7.4.4.2.1.3.3 心拍数 298
2.7.4.4.2.2 デュラグルチド併用療法 298
2.7.4.4.2.2.1 GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法） 298
2.7.4.4.2.2.1.1 QT 間隔 298
2.7.4.4.2.2.1.2 PR 間隔 301
2.7.4.4.2.2.1.3 心拍数 301
2.7.4.4.2.2.2 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） 301
2.7.4.4.2.2.2.1 QT 間隔 301
2.7.4.4.2.2.2.2 PR 間隔 304
2.7.4.4.2.2.2.3 心拍数 304

2.7.4.4.2.3　心電図に関連する評価 304
2.7.4.4.2.3.1　臨床的に問題となる PR 間隔の変化 304
2.7.4.4.2.3.1.1　国内臨床試験 304
2.7.4.4.2.3.1.1.1　房室ブロック及び心電図所見 304
2.7.4.4.2.3.1.2　外国臨床試験 307
2.7.4.4.2.3.1.2.1　房室ブロック及び心電図所見 307
2.7.4.4.2.3.2　不整脈の心電図評価 309
2.7.4.4.2.3.2.1　国内臨床試験 309
2.7.4.4.2.3.2.2　外国臨床試験 311
2.7.4.4.2.4　心電図の結論 311
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 312
2.7.4.5.1　内因性要因 312
2.7.4.5.1.1　年齢 312
2.7.4.5.1.2　性別 314
2.7.4.5.1.3　体重 316
2.7.4.5.1.4　BMI 318
2.7.4.5.1.5　糖尿病の罹病期間 320
2.7.4.5.1.6　腎機能 322
2.7.4.5.1.7　肝機能 324
2.7.4.5.2　外因性要因（併用薬） 327
2.7.4.5.3　薬物相互作用 330
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 331
2.7.4.5.5　過量投与 335
2.7.4.5.6　薬物乱用 335
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 335
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 335
2.7.4.5.9　臨床薬理試験の安全性の要約 335
2.7.4.5.9.1　安全性評価方法及び安全性試験の叙述 336
2.7.4.5.9.2　曝露状況 337
2.7.4.5.9.3　人口統計学的特性及びその他の特性 341
2.7.4.5.9.4　有害事象 345
2.7.4.5.9.4.1　有害事象の報告 345
2.7.4.5.9.4.2　死亡 345
2.7.4.5.9.4.3　その他の重篤な有害事象 345
2.7.4.5.9.4.4　その他の重要な有害事象（試験中止例） 346
2.7.4.5.9.4.5　有害事象の要約 346
2.7.4.5.9.4.5.1　健康被験者又は日本人を含む 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験での安全性 346
2.7.4.5.9.4.5.2　特殊集団を対象とした臨床薬理試験での安全性 349
2.7.4.5.9.4.5.2.1　腎機能障害被験者 349
2.7.4.5.9.4.5.2.2　肝機能障害被験者 350
2.7.4.5.9.4.5.2.3　高齢者 351
2.7.4.5.9.4.5.2.4　リシノプリルで治療中の高血圧被験者 352
2.7.4.5.9.4.5.3　注目すべき有害事象 353
2.7.4.5.9.4.5.3.1　胃腸障害 353
2.7.4.5.9.4.5.3.2　膵炎 355
2.7.4.5.9.4.5.3.3　免疫原性 356
2.7.4.5.9.4.5.3.4　注射部位反応 357
2.7.4.5.9.4.5.3.5　低血糖症 357
2.7.4.5.9.4.5.3.6　心血管系の安全性 358
2.7.4.5.9.5　臨床検査値 359
2.7.4.5.9.6　バイタルサイン及び体重／BMI 360

2.7.4.5.9.6.1 バイタルサイン 360
2.7.4.5.9.6.2 体重／BMI 361
2.7.4.5.9.7 心電図 361
2.7.4.5.9.7.1 QT 間隔 362
2.7.4.5.9.7.1.1 外国臨床薬理試験：QT/QTc 評価試験（GBCC 試験） ... 362
2.7.4.5.9.7.1.2 国内臨床薬理試験 369
2.7.4.5.9.7.1.2.1 GBCB 試験 369
2.7.4.5.9.7.1.2.2 GBCL 試験 371
2.7.4.5.9.7.2 PR 間隔 372
2.7.4.5.9.7.2.1 外国臨床薬理試験：QT/QTc 評価試験（GBCC 試験） ... 372
2.7.4.5.9.7.2.2 国内臨床薬理試験 376
2.7.4.5.9.7.2.2.1 GBCB 試験 376
2.7.4.5.9.7.2.2.2 GBCL 試験 380
2.7.4.5.9.7.3 QRS 間隔［外国臨床薬理試験：QT/QTc 評価試験（GBCC 試験）］ 385
2.7.4.5.9.7.4 心電図の結論 385
2.7.4.6 市販後データ 386

2.7.4　臨床的安全性

略語一覧

ABPM	24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring）
ADA	米国糖尿病協会（American Diabetes Association）
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	共分散分析（analysis of covariance）
α−GI	α−グルコシダーゼ阻害薬
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
BMI	体格指数
CKD	Chronic Kidney Disease
CrCL	クレアチニンクリアランス（Creatinine clearance）
CT	コンピュータ断層撮影（computed tomography）
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
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
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HGLT	高位グループ用語
HLT	高位用語
ITT	intent-to-treat
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議（International Conference on Harmonisation）
IU	単位（International Unit）
LOCF	last observation carried forward
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Met	メトホルミン
MRI	核磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging）
PFUA	Pancreatic Follow-up Assessment Form
PP	Per protocol
PT	基本語
SMQ	MedDRA 標準検索式
SOC	器官別大分類
SU	スルホニル尿素薬
TZD	チアゾリジン誘導薬
UACR	尿アルブミン／クレアチニン比

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験の概略

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グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬である。デュラグルチ

ドの臨床的安全性の評価には、合計 32 試験の結果を用いた。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。

臨床試験の安全性評価に関して、国内第 II 相試験（GBCZ 試験）及び第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の 4 試験を中心に示し、外国第 II 相試験（GBCJ、GBCK 及び GBDN 試験）、第 II/III 相試験（GBCF 試験）及び第 III 相試験（GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）の 8 試験の併合解析の結果に関しても示した。

臨床薬理試験は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした 2 試験（GBCB 及び GBCL 試験）、外国で実施した健康被験者を対象とした 10 試験（GBCA、GBCN、GBCP、GBCQ、GBCR、GBCS、GBCH、GBCC、GBDR 及び GBDT 試験）、2 型糖尿病患者を対象とした 3 試験（GBCD、GBDW 及び GBDM 試験）、健康被験者及び 2 型糖尿病患者の両方を対象とした GBCI 試験、高血圧被験者、健康被験者及び 2 型糖尿病患者を対象とした GBCO 試験、65 歳以上の高齢 2 型糖尿病患者を対象とした GBCT 試験、腎機能障害被験者を対象とした GBCM 試験、肝機能障害被験者を対象とした GBDO 試験の 20 試験の結果を併合解析で評価し、項目によっては個別に評価した。なお、GBCC 試験は、QT/QTc 評価試験であり、主に心電図の評価に用いた。臨床薬理試験の安全性の要約は、第 2.7.4.5.9 項に示す。

国内第 II 相及び第 III 相試験の投与期間は、GBCZ 試験は 12 週間、GBDY 試験は 26 週間、GBDP 及び GBDQ 試験は 52 週間であった（GBDP 試験の主要評価期間は 26 週間）。GBCZ 及び GBDP 試験ではデュラグルチドを単独投与し、GBDY 及び GBDQ 試験ではデュラグルチドと他の経口血糖降下薬を併用投与した。対照群として GBCZ 試験ではプラセボ、GBDP 試験ではプラセボ及びリラグルチドをそれぞれ単独投与した。なお、GBDP 試験では主要評価時点の投与 26 週時以降、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 試験ではインスリン グラルギンと SU 及び／又はビグアナイドを併用して投与した。GBDQ 試験は、非盲検、非無作為化試験であった。デュラグルチドの用法・用量は、国内第 II 相試験（GBCZ 試験）では 0.25、0.5 及び 0.75 mg の週 1 回皮下投与、国内第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）では 0.75 mg の週 1 回皮下投与であった。

外国第 II 相及び第 III 相試験では、食事・運動療法のみ、もしくは経口血糖降下薬服用又はインスリン療法といった様々な治療を実施中の 2 型糖尿病患者を対象とした。投与期間は、第 II 相試験は 12～26 週間、第 III 相試験（第 II/III 相試験の GBCF 試験を含む）は 52～104 週間であった。プラセボを対照薬としたのは、第 II 相試験の GBCJ、GBCK 及び GBDN 試験、第 II/III 相試験の GBCF 試験並びに第 III 相試験の GBDA 試験で、実薬を対照薬としたのは、第 II/III 相試験の GBCF 試験（シタグリプチン）並びに第 III 相試験の GBDA 試験（エキセナチド 1 日 2 回投与）、GBDC 試験［メトホルミン（Met）］、GBDB 及び GBDD 試験（インスリン グラルギン）であった。外国第 II 相及び第 III 相試験では、デュラグルチド 0.1～3.0 mg を用いた。

表 2.7.4.1-1. 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	被験者数	対象被験者	投与期間
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	40 例（安全性解析対象集団） （デュラグルチド 0.3 mg 投与：8 例、1.0 mg 投与：8 例、3.0 mg 投与：8 例、6.0 mg 投与：8 例、プラセボ投与：8 例）	2 型糖尿病患者	単回投与
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	20 例（安全性解析対象集団） （デュラグルチド 1.0 mg 投与：7 例、1.5 mg 投与：7 例、プラセボ投与：6 例）	2 型糖尿病患者	5 週間

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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	147 例（安全性解析対象集団） （デュラグルチド 4.0 mg 投与：55 例、7.0 mg 投与：54 例、モキシフロキサシン投与：115 例、プラセボ投与：109 例）	健康被験者	3 期（デュラグルチド、モキシフロキサシン及びプラセボ）の各投与期に単回投与
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	50 例（安全性解析対象集団） （シングルユースペン投与：47 例、プレフィルドシリンジ投与：49 例）	健康被験者	2 期の各投与期に単回投与
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を評価する。	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。	145 例（FAS） （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、プラセボ投与群：37 例）	経口血糖降下薬の治療を受けていない又は経口血糖降下薬単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者	12 週間

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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。	487 例（FAS）（デュラグルチド投与群：280 例、プラセボ投与群：70 例、リラグルチド投与群：137 例）	経口血糖降下薬の治療を受けていない又は経口血糖降下薬単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者	52 週間（主要評価時点：投与 26 週、最終観察時点：投与 52 週）
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／又はビグアナイド）は、同一の用法・用量で継続した。	361 例（FAS）（デュラグルチド投与群：181 例、インスリン グラルギン投与群：180 例）	SU 及び／又はビグアナイドで効果不十分な 2 型糖尿病患者	26 週間

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
H9X-JE-GBDQ 試験（日本）	経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、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。	394 例（FAS） デュラグルチド +SU 併用群：131 例 +ビグアナイド併用群：61 例 +TZD 併用群：66 例 +α−GI 併用群：65 例 +グリニド併用群：71 例	経口血糖降下薬1剤（SU、ビグアナイド、TZD、α−GI 又はグリニド）で効果不十分な2型糖尿病患者	52 週間

FAS：最大の解析対象集団（full analysis set）、IU：単位（International Unit）、SU：スルホニル尿素薬、TZD：チアゾリジン誘導薬、α−GI：α−グルコシダーゼ阻害薬

表 2.7.4.1-2. 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	被験者数	対象被験者	投与期間
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	20 例（安全性解析対象集団）	健康被験者	3 期の各投与期に単回投与
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	43 例（安全性解析対象集団） （デュラグルチド 0.05 mg 投与：3 例、0.3 mg 投与：6 例、1.0 mg 投与：5 例、3.0 mg 投与：3 例、5.0 mg 投与：9 例、8.0 mg 投与：6 例、プラセボ投与：11 例）	2 型糖尿病患者	5 週間

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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	48 例（安全性解析対象集団） 腎機能 正常：16 例 軽度障害：8 例 中等度障害：8 例 高度障害：8 例 末期腎疾患：8 例	腎機能が正常な者（CrCL：>80 mL/min） 軽度腎機能障害（CrCL：>50-80 mL/min） 中等度腎機能障害（CrCL：30-50 mL/min） 高度腎機能障害（CrCL：<30 mL/min） 末期腎疾患（3 ヵ月以上血液透析を受けている）を有する者	単回投与
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	37 例（安全性解析対象集団） （デュラグルチド 0.5 mg 投与：9 例、0.75 mg 投与：11 例、1.5 mg 投与：9 例、プラセボ投与：8 例）	65 歳以上の 2 型糖尿病患者	6 週間
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	26 例（安全性解析対象集団） 肝機能 正常：11 例 軽度障害：6 例 中等度障害：6 例 高度障害：3 例	肝機能が正常な者、Child-Pugh 分類により軽度、中等度及び高度の肝機能障害を有する者	単回投与

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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	45 例（安全性解析対象集団）	健康被験者	3 期の各投与期に単回投与
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	Part 1： 31 例（安全性解析対象集団） （デュラグルチド投与：23 例、プラセボ投与：8 例） Part 2： 20 例（安全性解析対象集団）	Part 1： 軽度から中等度のコントロールされた高血圧患者 Part 2： 健康被験者	Part 1： デュラグルチド又はプラセボを 4 週間投与 リシノプリルを試験期間中投与 Part 2： Treatment 1：単回投与 Treatment 2：メトプロロール 7 日間、デュラグルチド単回投与

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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	27 例（安全性解析対象集団）	健康被験者	デュラグルチド：単回投与 アトルバスタチン：各投与期に単回投与
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（ノルゲスチメー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 を単回皮下投与 経口避妊薬（ノルゲスチメート 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	22 例（安全性解析対象集団）	健康女性被験者	デュラグルチド：第 2 期の Day 19 に単回投与 経口避妊薬：84 日間（導入期、第 1 期、第 2 期の各期 28 日間）
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 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	24 例（安全性解析対象集団）	健康被験者	デュラグルチド：2 回投与 ジゴキシン：17 日間

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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	28 例（安全性解析対象集団）	健康被験者	デュラグルチド：単回投与 ワルファリン：各投与期に単回投与
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	29 例（安全性解析対象集団）	2 型糖尿病患者	デュラグルチド：1 期に単回投与、2 期に 2 回投与 シタグリプチン：18 日間反復投与
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	32 例（安全性解析対象集団）	2 型糖尿病患者又は耐糖能が正常な健康被験者	2 期の各投与期に単回投与

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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）	30 例（安全性解析対象集団） （グループ 1：22 例、グループ 2：8 例）	健康被験者	デュラグルチド：4 週間 アセトアミノフェン：4 回投与
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をシンチグラフィーを用いて評価する。	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	38 例（安全性解析対象集団） （デュラグルチド投与：25 例*、プラセボ投与：13 例） *1 例は Week 1 でプラセボの投与を受けたが、デュラグルチド投与前に中止した。	2 型糖尿病患者	5 週間

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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	30 例（安全性解析対象集団） （Part A：6 例、Part B：16 例、Part C：8 例）	健康被験者	Part A、B 及び C 共に単回投与

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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	いずれの群も週 1 回皮下投与 デュラグルチド 0.5/1.0 mg 投与群： 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 デュラグルチド 1.0/1.0 mg 投与群： デュラグルチド 1.0 mg を 16 週間投与 デュラグルチド 1.0/2.0 mg 投与群： 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 プラセボ投与群： 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。	262 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.5/1.0 mg 投与群：66 例、デュラグルチド 1.0/1.0 mg 投与群：65 例、デュラグルチド 1.0/2.0 mg 投与群：65 例、プラセボ投与群：66 例）	2 分類の経口血糖降下薬［ビグアナイド（Met）、SU、TZD 又は DPP-4 阻害薬］で効果不十分な 2 型糖尿病患者	16 週間（最終観察時点：投与 16 週）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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。	164 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.1 mg 投与群：35 例、0.5 mg 投与群：34 例、1.0 mg 投与群：34 例、1.5 mg 投与群：29 例、3.0 mg 投与群：3 例、プラセボ投与群：32 例）	経口血糖降下薬の治療を受けていない又は Met で効果不十分な 2 型糖尿病患者	12 週間（最終観察時点：投与 12 週）
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。	755 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：254 例、1.5 mg 投与群：251 例、プラセボ投与群：250 例）	1 剤以上の経口血糖降下薬を使用している 2 型糖尿病患者	26 週間（主要評価時点：投与 16 週、最終観察時点：投与 26 週）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
第 II/III 相試験						
H9X-MC-GBCF 試験（外国）	ベースラインから投与 12 ヵ月（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： デュラグルチド投与群： 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 シタグリプチン投与群： 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 プラセボ投与群： 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 1： 230 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.25～3.0 mg 投与群：150 例、シタグリプチン投与群：42 例、プラセボ投与群：38 例） Stage 1 及び Stage 2： 主要投与群：1098 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：302 例、1.5 mg 投与群：304 例、シタグリプチン投与群：315 例、プラセボ／シタグリプチン投与群：177 例）	経口血糖降下薬の治療を受けていない、Met、Met 以外の経口血糖降下薬、又は Met 及びその他の経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者	104 週間（主要評価時点：52 週、最終観察時点：投与 104 週） プラセボ投与は投与 26 週まで

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
			Stage 2： 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 プラセボ錠剤を 1 日 1 回経口投与 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： 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			
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	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 プラセボを 1 日 2 回経口投与 Met 投与群： 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	807 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：270 例、1.5 mg 投与群：269 例、Met 投与群：268 例）	経口血糖降下薬の治療を受けていない又は経口血糖降下薬単独療法で効果不十分な 2 型糖尿病患者	52 週間（主要評価時点：投与 26 週、最終観察時点：投与 52 週）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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併用し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	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 プラセボ／デュラグルチド投与群： 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） エキセナチド投与群： 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） 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。	976 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：280 例、1.5 mg 投与群：279 例、プラセボ投与群：141 例、エキセナチド投与群：276 例）	最大 3 剤の経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者	52 週間（主要評価時点：投与 26 週、最終観察時点：投与 52 週）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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。	807 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：272 例、1.5 mg 投与群：273 例、インスリン グラルギン投与群：262 例）	Met 又は SU を必ず 1 剤含む最大 3 剤の経口血糖降下薬で効果不十分な 2 型糖尿病患者	78 週間（主要評価時点：投与 52 週、最終観察時点：投与 78 週）

試験名	主要目的	デザイン	治験薬・用量	被験者数	対象被験者	投与期間
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。	884 例（ITT 集団）（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：293 例、1.5 mg 投与群：295 例、インスリン グラルギン投与群：296 例）	1 日 1～2 回投与のインスリン療法又は 1 日 1～2 回投与のインスリン療法と経口血糖降下薬との併用で効果不十分な 2 型糖尿病患者	52 週間（主要評価時点：投与 26 週、最終観察時点：投与 52 週）

ABPM：24 時間自由行動下血圧測定（ambulatory blood pressure monitoring）、CrCL：クレアチニンクリアランス（Creatinine clearance）、ESRD：末期腎疾患（end-stage renal disease）、ITT： intent-to-treat、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、DPP-4：ジペプチジルペプチダーゼ-4

2.7.4.1.1.2 安全性評価に影響を及ぼす第 II 相及び第 III 相試験の重要な特性

国内第 II 相及び第 III 相試験では、治験薬投与期間の最終来院日以降に、GBCZ 試験では 28 日間、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験では 30 日間の安全性の後観察期間を設定した。死亡及び重篤な有害事象の被験者ごとの一覧は、後観察期間を含む試験期間中に発現したデータを含めた。その他の有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図の結果は、後観察期間を除く試験期間のデータを示した。後観察期間を含む試験期間中に発現した有害事象の結果は、第 2.7.6 項に示す。

また GBDP 試験では、投与 52 週間での安全性の結果に関して、統計学的検定、投与群間差、その信頼区間などの統計学的な比較はデュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群間のみ実施した。さらに、低血糖症の発現率及び有害事象などの安全性に関しては、主要評価期間にプラセボを投与され、継続投与期間ではデュラグルチド 0.75 mg に切り替えて投与された被験者（以下、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群）での継続投与期間の結果も要約した。

外国第 II 相及び第 III 相試験では、治験薬投与期間の最終来院日以降に 30 日間の安全性の後観察期間を設定した（後観察期間を設定しなかった GBCJ 試験を除く）。

2.7.4.1.1.3 解析の概要

本項では、デュラグルチド又は対照薬を投与した第 II 相及び第 III 相試験の安全性の主要な結果を示す。臨床薬理試験の安全性に関しては、第 2.7.4.5.9 項に示す。

安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者で構成される安全性解析対象集団を用いた。

2.7.4.1.1.3.1 国内臨床試験

治験薬の単独療法時及び経口血糖降下薬との併用療法時の安全性プロファイルは、日本で 2010 年 7 月 9 日に発出された「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発第 0709 第 1 号）」に準じて評価した。国内第 II 相及び第 III 相試験は、試験ごとに結果を示した。

2.7.4.1.1.3.2 外国臨床試験

デュラグルチドの安全性は、併合解析で評価した。また、評価する項目によっては、試験ごとのデータも示した。

2.7.4.1.1.3.2.1 併合解析

外国臨床試験の併合解析は、2014 年 1 月までに完了したすべての第 II 相及び第 III 相試験（国内第 II 相試験の GBCZ 試験を含む）の併合解析に加え、Analysis Set 1（AS1）、Analysis Set 2（AS2）及び Analysis Set 3（AS3）の 3 種類（一部、国内第 II 相試験の GBCZ 試験を含む）の併合解析データセットを用いた。3 種類の併合解析データセットの概略を図 2.7.4.1-1 に示し、その詳細を表 2.7.4.1-3 に示す。

各解析対象集団の定義を以下に示す。

- 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）及び国内第 II 相試験 1 試験（GBCZ 試験）の合計 9 試験の併合解析。デュラグルチドの曝露量、有害事象（虫垂炎、胆石症、消化管閉塞、膵炎、甲状腺新生物、免疫原性、悪性腫瘍）、死亡、心電図の房室ブロックなどの評価に用いた。
- Analysis Set 1（AS1）：
  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。デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg を 26 週間投与したときの安全性をプラセボと比較した。AS1 の併合解析は、有害事象、その他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、バイタルサイン及び心電図などの評価に用いた。
- Analysis Set 2（AS2）：
  すべてのプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験の併合解析。デュラグルチド 0.1～3.0 mg を最長 26 週間投与したときの安全性をプラセボと比較した。AS2 の併合解析は、過敏症及び注射部位反応の評価に用いた。
  なお、AS2 には国内第 II 相試験の GBCZ 試験のデータを含んでいる。
- Analysis Set 3（AS3）：
  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。デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg を 26 週以上投与したときの安全性を評価した。AS3 の併合解析は、重篤な有害事象、その他重要な有害事象、過敏症、注射部位反応の解析、バイタルサイン及び心電図などの評価に用いた。

Study	Dulaglutide vs. Placebo (weeks)	Dulaglutide 0.75 mg vs. Dulaglutide 1.5 mg (weeks)
GBCJ	16	
GBCK	12	
GBCZ#:	12	
GBDN	26	26
GBCF	26	104
GBDA	26	52
GBDB		78
GBDC		52
GBDD		52

Primary comparison to placebo: AS1 = Analysis Set 1
Dula 0.75 and 1.5 mg vs. Placebo (Comparison at 26 weeks)
Secondary comparison to placebo: AS2 = Analysis Set 2
All Dula doses vs. Placebo (Comparison up to 26 weeks)
long-term exposure assessment: AS3 = Analysis Set 3
Dula 0.75 mg vs 1.5 mg (Comparison at Full Duration)
#: GBCZ 試験は日本で実施した第 II 相試験であるが、本併合解析に含めた。

図 2.7.4.1-1. 安全性解析対象集団の概略

表 2.7.4.1-3. 第 II 相試験及び第 III 相試験の併合解析のための解析対象集団

解析対象集団	試験名 [a,b]	評価期間	デュラグルチド用量	対照薬	安全性の解析の目的
Comparisons of Dulaglutide with Placebo					
Analysis Set 1 (AS1) [N=2238]	GBCF, GBDA, GBDN	26 週間以内の治験薬投与期間	0.75 mg [N=836] 1.5 mg [N=834] 0.75 mg + 1.5 mg combined [N=1670]	Placebo [N=568]	治験薬投与期間が 26 週間以上のすべてのプラセボ対照試験での、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 並びにその併合データとプラセボ投与群の比較
Analysis Set 2 (AS2) [N=2916]	GBCF, GBCJ, GBCK, GBCZ, GBDA, GBDN	26 週間以内の治験薬投与期間	0.1 - 3.0 mg combined [N=2213]	Placebo [N=703]	すべてのプラセボ対照試験での、デュラグルチド投与群（全用量を併合）とプラセボ投与群の比較
Long-term exposure of Dulaglutide					
Analysis Set 3 (AS3) [N=3342]	GBCF, GBDA, GBDB, GBDC, GBDD, GBDN	投与期間 26 ～104 週間の試験の治験薬投与期間	0.75 mg [N=1671] 1.5 mg [N=1671] 0.75 mg + 1.5 mg combined [N=3342]	None	最長 104 週間でのデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群の比較。デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 並びに全用量（0.75 及び 1.5 mg を含む）の 26 週以上投与時の安全性評価

Abbreviations: N = safety population (patients per group who received study drug). Analysis Sets for Patient-Level Integrations of Dulaglutide Phase 2 and 3 Study Data

a 試験途中で投与薬剤を変更するデザインであった GBDA 及び GBCF 試験では、最初の 26 週間にプラセボ投与群に割り付けられた被験者は、最初の 26 週間の要約及び解析にはプラセボ投与群に含め、それ以降の解析には含めなかった。一覧表及び叙述には、特に記載がない限り、プラセボから他の薬剤投与への切り替え後のすべての投与期間を含めた。

b Analysis Set 2（AS2）には、GBCF 試験の用量選択の Decision Point までのすべての投与群のデータを含めた。他の解析対象集団では、GBCF 試験の主要投与群のデータのみを含めた。

2.7.4.1.1.4 安全性評価項目

デュラグルチドの安全性は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図で評価した。

2.7.4.1.1.4.1 有害事象

有害事象は、Medical Dictionary for Regulatory Activities（MedDRA）を用い、基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）を用いて要約した。

本申請資料中の有害事象は、治験薬投与開始日以降に発現又は悪化した好ましくない医療上の事象と定義した。治験薬との因果関係は、治験担当医師が「なし」、「あり」の 2

段階で評価した。「あり」と判断された有害事象は、因果関係を否定できない有害事象として集計した。

重症度は、治験担当医師が軽度、中等度及び高度で判定し、最悪重症度別で有害事象を集計した。

以下のいずれかに該当する「有害事象」を重篤な有害事象とした。

- 死に至るもの
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- 生命を脅かすもの（死の危険にさらされていた）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- 先天異常を来すもの
- その他の医学的に重要な状態

なお、「その他の医学的に重要な状態」は、「死に至るもの」、「生命を脅かすもの」、「治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの」には該当しないが、そのような状態になることを予防するために治療もしくは外科的処置を必要とする場合、適切な医学的判断に基づき、重篤な有害事象と判断できるものとした。

また、GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験では、以下の事象についても重篤な有害事象とした。

- 治験実施計画書で定義した重症低血糖症
- 典型的な徴候及び／又は症状を伴い、かつ臨床検査（リパーゼ又はアミラーゼ）及び画像検査によって確認された膵炎
- 注入器との因果関係が否定できない症状により、永続的な身体機能障害又は身体の損傷、もしくは上記の重篤な有害事象の発現を避けるために医療行為又は外科的処置が必要となったもの

「注目すべき有害事象」として、デュラグルチド又はその他の 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（腎機能障害、低血糖症及び心血管アウトカム）及び一般的な安全性評価項目（肝機能障害、免疫原性、過敏症及び注射部位反応）を評価した。

<u>低血糖症</u>

国内第 II 相及び第 III 相試験では、低血糖症は、米国糖尿病協会（American Diabetes Association : ADA）の「Defining and reporting hypoglycemia in diabetes」（ADA 2005）に記載されている徴候・症状が発現した場合とした。低血糖症の分類は以下のとおりである。

- 重症低血糖症
  神経学的症状（意識障害や痙攣発作など）を伴う場合など、糖摂取やグルカゴン投与などの実施に第三者の援助を必要とするエピソード

なお、血糖測定が不可能であった場合でも、血糖値の回復による症状の消失が確認できれば、低血糖に起因する事象と判断できる。

- 血糖値が確認された症候性低血糖症
  低血糖の典型的な症状が認められ、かつ血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下
- 無症候性低血糖症
  低血糖の典型的な症状は認められないが、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下
- 夜間低血糖症
  低血糖症状が就寝後から起床までの間に発現した場合
- 血糖値が確認できない症候性低血糖症
  低血糖の症状が認められるが、血糖値は測定されていない場合（ただし、血糖値が 70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下によるものと推定される場合）
- 相対的な血糖低下による低血糖症
  被験者により低血糖の症状が報告され、低血糖症が認められると解釈するが、血糖値は 70 mg/dL（3.9 mmol/L）を超える場合（全体の低血糖症の分類には含めない）
- その他の低血糖症（GBDY、GBDP 及び GBDQ 試験）：血糖値が 70 mg/dL 以下であったが、低血糖症状に関する情報が記録されていない場合とした。
- 低血糖症（総計）（GBDY 及び GBDP 試験）：重症でない相対的な血糖低下による低血糖症を除くすべての低血糖症とした。

血糖値は、中央測定機関及び被験者による自己測定により測定された。

2.7.4.1.1.4.2　臨床検査値

血液及び尿検体を試験スケジュールに規定した時期に採取し、生化学検査、血液学的検査及び尿検査などの一般臨床検査を実施した。

また、抗デュラグルチド抗体を、ベースライン、投与期間中、最終観察時点及び後観察期に測定した。治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現は、抗体価がベースラインから 4 倍以上（2 回以上の希釈に相当。ベースラインが未測定又は陰性の時は抗体価 1 として、測定したが抗体価が得られなかった場合は抗体価 2 として補完）に上昇した場合と定義した。試験スケジュールに規定した臨床検査は、すべて中央測定機関で測定した。

2.7.4.1.1.4.3　バイタルサイン

試験スケジュールに規定した時期に、血圧及び脈拍数を測定した。GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験では、治験依頼者が提供した標準化された機器を用いて測定した。

2.7.4.1.1.4.4　心電図

試験スケジュールに規定した時期に、12 誘導心電図を測定した。また、心電図は、治験担当医師に加え、心電図中央測定機関の専門医によっても評価された。

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

デュラグルチドの臨床試験では、曝露期間は「最終投与日－初回投与日＋1 日」と定義した。

2.7.4.1.2.1　国内臨床試験

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。すなわち、第 III 相の単独療法試験では、少なくともデュラグルチドを 6 ヵ月以上投与された症例が 300 例以上、1 年以上投与された症例が 100 例以上になるようにデザインし、経口血糖降下薬との併用療法試験では、デュラグルチドを 1 年以上投与された症例が SU との併用に関しては 100 例以上、その他の経口血糖降下薬との併用に関しては各 50 例以上となるようにデザインした。

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（用量反応試験）

145 例が各投与群に無作為に割り付けられ（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 37、36、37 及び 35 例）、全例が少なくとも 1 回治験薬を投与された（第 2.7.6.21.2.1 項）。

本試験の治験薬投与期間は 12 週間であり、各投与群での平均曝露期間は、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 73.81、77.53、76.89 及び 75.54 日であった。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

治験薬の曝露期間の要約を表 2.7.4.1-4 に示す。

492 例が各投与群に無作為に割り付けられ（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 281、70 及び 141 例）、このうち 487 例が少なくとも 1 回治験薬を投与された（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 280、70 及び 137 例）（第 2.7.6.22.2.1 項）。

本試験の治験薬投与 26 週時までの、安全性解析対象集団での治験薬の平均曝露期間は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群、プラセボ投与群及びリラグルチド投与群で、それぞれ 174.2、164.6 及び 174.6 日であり、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長かった（p=0.012）。

表 2.7.4.1-4. 治験薬の曝露期間の要約（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：26 週間）

Variable	Dula_0.75 N=280	Placebo N=70	Liraglutide N=137
Exposure Duration in subsets of weeks; n (%)			
>= 0 to < 14	9 (3.2)	6 (8.6)	7 (5.1)
>= 14 to < 26	170 (60.7)	41 (58.6)	35 (25.5)
>= 26	101 (36.1)	23 (32.9)	95 (69.3)
Exposure (Days)			
Mean	174.2	164.6	174.6
SD	22.47	40.85	32.11
Median	176.0	176.0	183.0
Min, Max	8, 190	15, 190	1, 190

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
（GBDP CSR Table GBDP.12.1.）

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

治験薬の曝露期間の要約を表 A 2.7.4.1-1 に示す。

投与 52 週までの安全性解析対象集団での治験薬の平均曝露期間は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 346.3 日、リラグルチド投与群で 339.3 日であり、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。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。

表 A 2.7.4.1-1. 治験薬の曝露期間の要約（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：52 週間）

Variable	Dula_0.75 N=280	Plc/Dula N=70	Plc/Dula (Dula only) N=62	Liraglutide N=137
Exposure Duration in subsets of weeks; n (%)				
>= 0 to < 14	9 (3.2)	6 (8.6)	3 (4.8)	7 (5.1)
>= 14 to < 26	2 (0.7)	2 (2.9)	44 (71.0)	2 (1.5)
>= 26 to < 52	149 (53.2)	32 (45.7)	15 (24.2)	28 (20.4)
>= 52	120 (42.9)	30 (42.9)	0 (0.0)	100 (73.0)
Exposure (Days)				
Mean	346.3	321.0	170.5	339.3
SD	60.16	99.19	28.87	78.66
Median	358.0	358.0	176.0	364.0
Min, Max	8, 379	15, 372	29, 190	1, 372

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category in specified treatment arm; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks)
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
（GBDP Final CSR Table GBDP.12.1.）

<u>デュラグルチド併用療法</u>

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

治験薬の曝露期間の要約を表 2.7.4.1-5 に示す。

361 例が各投与群に無作為に割り付けられ（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 181 及び 180 例）、全例が少なくとも 1 回治験薬を投与された（第 2.7.6.23.2.1 項）。

本試験の治験薬投与期間は 26 週間であり、安全性解析対象集団での治験薬の平均曝露期間は、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 173.5 及び 180.0 日であり、投与群間に統計学的有意差が認められた（p=0.006）。この投与群間差は、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。つまり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群（週 1 回投与）は投与 26 週時の 1 週間前に最終投与を行い、インスリン グラルギン投与群（1 日 1 回投与）は投与 26 週時まで投与を継続することによって、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の曝露期間が短くなったと考えられる。

表 2.7.4.1-5. 治験薬の曝露期間の要約（安全性解析対象集団）（GBDY 試験）

Variable	Dula_0.75 mg N=181	Insulin glargine N=180
Exposure Duration in subsets of weeks; n (%)		
>= 0 to < 14	7 (3.9)	3 (1.7)
>= 14 to < 26	99 (54.7)	50 (27.8)
>= 26	75 (41.4)	127 (70.6)
Exposure (Days)		
Mean	173.5	180.0
SD	27.44	14.64
Median	177.0	182.0
Min, Max	1, 191	57, 195

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
（GBDY CSR Table GBDY.12.1.）

GBDQ 試験（SU、ビグアナイド、TZD、α−GI 又はグリニドとの併用療法）

治験薬の曝露期間の要約を表 2.7.4.1-6 に示す。

394 例が治験薬を少なくとも 1 回投与された［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 及びビグアナイド投与群（ビグアナイド併用群）、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］（第 2.7.6.32.2.1 項）。

本試験の治験薬投与期間は 52 週間であり、FAS での治験薬の平均曝露期間は、SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 及びグリニド併用群で、それぞれ 348.3、352.8、330.0、347.8 及び 350.1 日であった。

表 2.7.4.1-6. 治験薬の曝露期間の要約（FAS）（GBDQ 試験）

Variable	Dula_0.75+ SU N=131	Dula_0.75+ BG N=61	Dula_0.75+ AGI N=65	Dula_0.75+ TZD N=66	Dula_0.75+ GLN N=71
Exposure Duration in subsets of weeks; n (%)					
>= 0 to < 14	4 (3.1)	2 (3.3)	5 (7.7)	2 (3.0)	1 (1.4)
>= 14 to < 26	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.8)
>= 26 to < 52	59 (45.0)	29 (47.5)	24 (36.9)	29 (43.9)	32 (45.1)
>= 52	66 (50.4)	30 (49.2)	35 (53.8)	34 (51.5)	36 (50.7)
Exposure (Days)					
Mean	348.3	352.8	330.0	347.8	350.1
SD	58.2	53.2	93.4	67.1	52.0
Median	365.0	360.0	365.0	365.0	365.0
Min, Max	22, 372	57, 372	8, 372	8, 372	50, 372

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = glinide; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category in specified treatment arm; SD = standard deviation; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
（GBDQ CSR Table GBDQ.12.1.）

2.7.4.1.2.2 外国臨床試験（国内第 II 相試験の GBCZ 試験を含む）

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）及び国内第 II 相試験の GBCZ 試験の合計 9 試験のデュラグルチド及び対照薬の曝露量を表 2.7.4.1-7 に示す。

完了した 9 試験で合計 6005 例に治験薬が投与され、このうち、デュラグルチド（0.1～3.0 mg）が 4006 例（3531 人・年）、プラセボが 703 例（284 人・年）、実薬対照薬が 1541 例（1722 人・年）に投与された。試験途中で投与薬剤を変更するデザインであった第 II/III 相試験の GBCF 試験及び第 III 相試験の GBDA 試験において、GBCF 試験では、プラセボを投与された 177 例中 124 例が 26 週間後にシタグリプチンに変更して投与を継続した（第 5.3.5.1.7 項）。また、GBDA 試験では、プラセボを投与された 141 例中 124 例が 26 週間のプラセボ投与を完了した後、デュラグルチド（0.75 mg 投与群 62 例、1.5 mg 投与群 62 例）に変更して投与を継続した（第 2.7.6.28.2.1 項）。

また、これらの試験の曝露期間の要約を表 2.7.4.1-8 に示す。24 週間以上デュラグルチドを投与された 3045 例のうち、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。

それぞれの試験での、対照薬（プラセボ又は実薬）及びデュラグルチドの曝露期間を付録表 2.7.4.7-1 に示す。

表 2.7.4.1-7. デュラグルチド及び対照薬の曝露量の要約（安全性解析対象集団）（GBCF、GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD 及び GBDN 試験）

	Exposure to Study Drug *a		Time on Observation	
	N	Patient-Years	N	Patient-Years
Safety Population	6005	5536.6	6005	6194.0
Dulaglutide	4006	3531.2	4006	3983.7
Dula<0.75	191	42.9	191	60.3
Dula_0.75	1765	1724.2	1765	1932.8
Dula_0.75 only	1706	1695.1	1706	1898.1
Dula_0.75 after Placebo *b,c	59	29.1	59	34.6
Dula~1.0	175	47.2	175	55.2
Dula_1.5	1762	1689.1	1762	1900.6
Dula_1.5 only	1700	1661.0	1700	1865.3
Dula_1.5 after Placebo *b,c	62	28.1	62	35.3
Dula>1.5	113	27.7	113	34.9
Placebo *d	703	283.9	703	324.3
Active Comparator				
Metformin	268	226.7	268	254.8
Sitagliptin	439	637.3	439	680.6
Sitagliptin only	315	475.5	315	507.2
Sitagliptin after Placebo *c	124	161.8	124	173.5
Exenatide	276	236.3	276	274.8
Insuline Glargine	558	621.2	558	675.7

Abbreviation: N = Number of patients in the specified treatment group.
*a - For some studies (GBDA, GBDB, GBDC, GBDD), if a patient ceased study drug during the study, the patient was requested to remain in the study. "Treatment exposure" does not include any time after cessation of study drug.

*b - This group excludes patients in GBDA Placebo/Dula who discontinued study treatment while on Placebo, yet continued in study into the Dula portion of the study (n=3 Dula_0.75, n=0 Dula_1.5).

*c - This group includes patients who received Placebo prior to receiving Dulaglutide or Sitagliptin.

*d - This group includes patients who received Placebo only, and those who subsequently received Dulaglutide or Sitagliptin.

表 2.7.4.1-8. 治験薬の曝露期間の要約（安全性解析対象集団）（GBCF、GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD 及び GBDN 試験）

Variable	All_Dula (N=4006) m	M	(%)
Exposure duration thresholds in weeks; n (%)			
< 1 week	83	4006	(2.1)
>= 1 week	3923	4006	(97.9)
>= 2 weeks	3877	4006	(96.8)
>= 4 weeks	3802	4006	(94.9)
>= 8 weeks	3708	4006	(92.6)
>= 13 weeks	3405	3784	(90.0)
>= 24 weeks	3045	3567	(85.4)
>= 26 weeks	2821	3567	(79.1)
>= 50 weeks	2279	2941	(77.5)
>= 52 weeks	1595	2941	(54.2)
>= 78 weeks	642	1255	(51.2)
>= 100 weeks	369	710	(52.0)
>= 104 weeks	157	710	(22.1)
Exposure duration in weeks			
Mean		45.8	
Minimum		0.0	
Q1		25.0	
Median		51.0	
Q3		53.0	
Maximum		119.0	

Abbreviations: m = number of patients remaining in study for the specified time period; M = number of patients allocated to remain in study for the specified time period; N = total number of patients in specified treatment arm; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

Note: All patients are included in M for at least the number of weeks expected to complete the study, according to protocol. If the actual duration of treatment exposure is greater than the protocol-specified planned treatment period duration, the patient is included in m and M through the actual number of weeks of treatment exposure.Exposure to study drug may be shorter than time in study, since patients who discontinue study drug were requested to remain in study, for studies GBDA, GBDB, GBDC, GBDD. All_Dula refers to all dulaglutide treatment groups combined.

Summary of Patient Exposure to Study Treatment **Page 2 of 2**
All Observations During the Planned Treatment Period **03:43 16JUL2013**
All Phase 2 and 3 Patients who Received Dulaglutide
Safety Population, Studies GBCF, GBCJ, GBCK, GBCZ, GBDA, GBDB, GBDC, GBDD, GBDN

Variable	All_Dula (N=4006) m	M	(%)
Total patient-years of study drug exposure		3531	

Abbreviations: m = number of patients remaining in study for the specified time period; M = number of patients allocated to remain in study for the specified time period; N = total number of patients in specified treatment arm; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile.

Note: All patients are included in M for at least the number of weeks expected to complete the study, according to protocol. If the actual duration of treatment exposure is greater than the protocol-specified planned treatment period duration, the patient is included in m and M through the actual number of weeks of treatment exposure.Exposure to study drug may be shorter than time in study, since patients who discontinue study drug were requested to remain in study, for studies GBDA, GBDB, GBDC, GBDD. All_Dula refers to all dulaglutide treatment groups combined.

Program Location: [Dula_ISS_PRD]:/smexpa1.sas
Output Location: [Dula_ISS_PRD]:/tfl_output/safety/smexpa1_AS6.rtf
Data Location: [Dula_IDB_PRD]:/data/ads

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　国内臨床試験

2.7.4.1.3.1.1　被験者の内訳

国内第 II 相及び第 III 相試験での被験者の内訳は、第 2.7.3.3.1.1 項に示す。

2.7.4.1.3.1.2　人口統計学的特性及びその他の特性

国内第 II 相及び第 III 相試験の人口統計学的特性及びその他の特性は第 2.7.3.3.1.2 項に示す。

2.7.4.1.3.2　外国臨床試験

2.7.4.1.3.2.1　被験者の内訳

外国第 II 相試験、プラセボ及び実薬対照並びに実薬対照のみの第 III 相試験での被験者の内訳をそれぞれ図 2.7.4.1-2、図 2.7.4.1-3 及び図 2.7.4.1-4 に示す。

第 II 相試験では、80%を超える被験者が試験を完了した。最も多かった中止理由は、デュラグルチド投与群では有害事象、プラセボ投与群では被験者の判断によるものであった（図 2.7.4.1-2）。

第 III 相試験の GBDA、GBDB、GBDC 及び GBDD 試験の完了例の割合は、試験ごとで異なっていたが、各投与群で 79%以上であり、試験内のデュラグルチド投与群と実薬対照群で同程度であった。多かった中止理由は、デュラグルチド投与群では被験者の判断及び有害事象、実薬対照群では被験者の判断であった。中止理由とその割合に、試験間で大きな違いはなかった（図 2.7.4.1-3 及び図 2.7.4.1-4）。

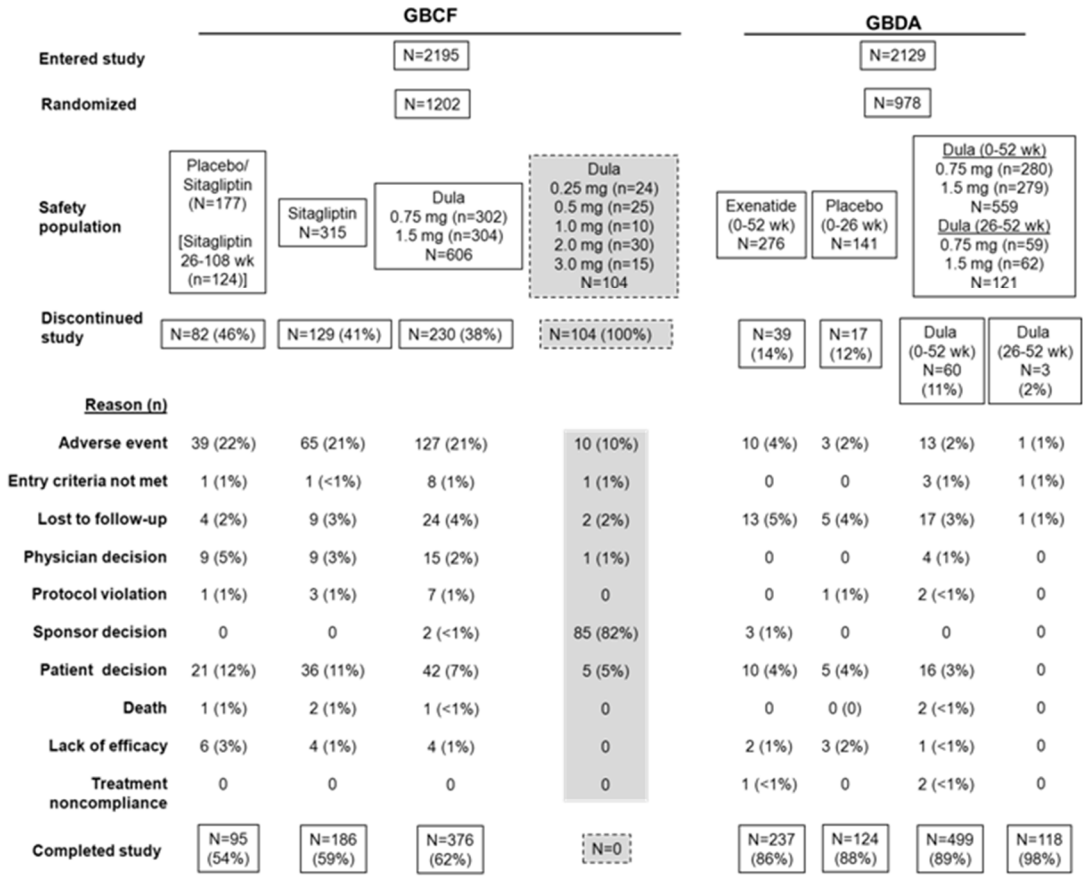
第 II/III 相試験の GBCF 試験では、試験途中で用量を選択するデザインであり、選択された用量以外の用量に登録された被験者は試験中止となったため、104 週間の投与完了例の割合が 54%～62%と、第 III 相試験と比べて低かった。第 III 相試験では、高血糖に対して血糖降下薬を投与した場合に試験を中止する規定はないが、GBCF 試験は規定があり、高血糖は有害事象として報告されることになっていた。最も多かった中止理由は有害事象であり、その割合は各投与群間で同程度であった（デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群 21%、プラセボ／シタグリプチン投与群 22%、シタグリプチン投与群 21%、図 2.7.4.1-3）。

GBCJ 試験以外の第 II 相及び第 III 相試験で設定した 30 日間の安全性の後観察期を 93.2%の被験者が完了した（付録表 2.7.4.7-2）。

	GBCJ		GBCK		GBCZ		GBDN	
Entered study	N=510		N=460		N=219		N=1497	
Randomized	N=262		N=167		N=145		N=755	
Safety Population	Pbo N=66	Dula 0.5/1.0 mg (n=66) 1.0/1.0 mg (n=65) 1.0/2.0 mg (n=65) N=196	Pbo N=32	Dula 0.1 mg (n=35) 0.5 mg (n=34) 1.0 mg (n=34) 1.5 mg (n=29) 3.0 mg (n=3) N=135	Pbo N=37	Dula 0.25 mg (n=36) 0.5 mg (n=37) 0.75 mg (n=35) N=108	Pbo N=250	Dula 0.75 mg (n=254) 1.5 mg (n=251) N=505
Discontinued Study	N=6 (9%)	N=24 (12%)	N=2 (6%)	N=12 (9%)	N=3 (8%)	N=4 (4%)	N=44 (18%)	N=81 (16%)
Reason (n)								
Adverse event	1 (2%)	11 (6%)	1 (3%)	3 (2%)	0	3 (3%)	11 (4%)	28 (6%)
Entry criteria not met	1 (2%)	3 (2%)	0	0	1 (3%)	0	2 (1%)	2 (<1%)
Lost to follow-up	1 (2%)	3 (2%)	0	1 (1%)	0	1 (1%)	5 (2%)	6 (1%)
Physician decision	0	1 (1%)	0	0	0	0	6 (2%)	8 (2%)
Protocol violation	0	0	0	4 (3%)	0	0	6 (2%)	4 (1%)
Sponsor decision	0	0	0	3 (2%)	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)
Patient decision	3 (5%)	6 (3%)	1 (3%)	1 (1%)	2 (5%)	0	13 (5%)	32 (6%)
Death	0	0	0	0	0	0	0	0
Lack of efficacy	0	0	0	0	0	0	0	0
Treatment noncompliance	0	0	0	0	0	0	0	0
Completed study	N=60 (91%)	N = 172 (88%)	N=30 (94%)	N=123 (91%)	N=34 (92%)	N=104 (96%)	N=206 (82%)	N=424 (84%)

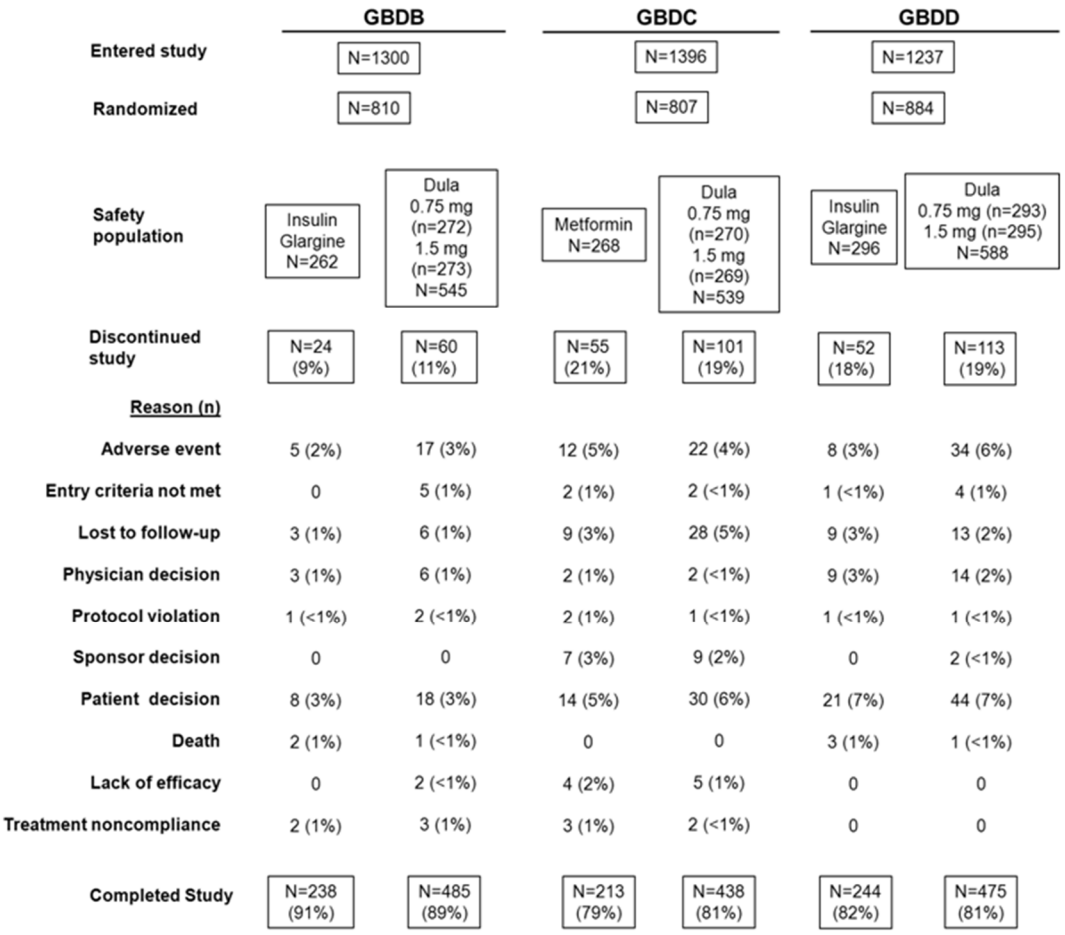
Abbreviations: Dula = dulaglutide; N or n = number of patients; Pbo = placebo.
Note: GBCZ 試験は、国内第 II 相試験である（後観察期間を含まず）

図 2.7.4.1-2. 被験者の内訳（完了した第 II 相試験）



Abbreviations: Dula = dulaglutide; N = number of patients; wk = weeks.
Note: For Study GBDA, Dula 0.75 mg (26-52 wk) Safety Population excludes 3 patients who stopped study treatment during the placebo period but continued into the Dula period.
Note: Study GBCF was an adaptive dose-finding, inferentially seamless Phase 2/3, placebo-controlled study in patients with T2DM on metformin. Adaptive treatment allocation was used to randomize patients and a Bayesian theoretical approach utilizing predictive probabilities was used to assess 7 weekly doses of dulaglutide (0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, and 3.0 mg) to identify a maximal utility dose to continue in the study. This dose selection was based on a clinical utility index, utilizing prespecified measures of efficacy (hemoglobin A1c and weight) and safety (diastolic blood pressure and heart rate). A lower dose was also selected to mitigate the potential risk that a safety signal was to be subsequently observed with the maximal utility dose. The lower dose was required to have an acceptable clinical utility index and be ≤50% of the maximal utility dose, to ensure minimal overlap of dulaglutide exposure. Dulaglutide 1.5 mg was selected as the maximal utility dose and dulaglutide 0.75 mg was selected as the lower dose to be continued in the remainder of Study GBCF. Following dose-finding, evaluation of the efficacy and safety of these doses and comparator arms continued, using a fixed randomization scheme. The final analyses are based on pooled data from the selected doses/comparator arms (dulaglutide 0.75 and 1.5 mg, placebo, and sitagliptin) in patients enrolled before and after adaptations (that is, inferentially seamless). Doses not selected for continued efficacy/safety evaluation at the Decision Point are shaded in gray.

図 2.7.4.1-3. 被験者の内訳（完了した第 II/III 相及び第 III 相試験：プラセボ及び実薬対照群を設定した試験）



Abbreviations: Dula = dulaglutide; N or n = number of patients.

図 2.7.4.1-4. 被験者の内訳（完了した第 III 相試験：実薬対照群のみを設定した試験）

2.7.4.1.3.2.2 人口統計学的特性及びその他の特性

外国第 II 相及び第 III 相試験のうち、プラセボ又は実薬対照であり、デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg を 26 週間以上投与した第 II 相及び第 III 相試験の 6 試験（GBCF、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD 及び GBDN 試験）に関して、被験者の人口統計学的特性及びその他の特性の要約を試験ごとに表 2.7.4.1-9 に示す。

ベースライン時の人口統計学的特性及びその他の特性は、いくつかを除き、概して試験間でバランスがとれていた。インスリン グラルギンを対照薬として、インスリン リスプロを併用又はインスリン リスプロ及び Met を併用した GBDD 試験では、既にインスリンを投与されている糖尿病患者を組み入れており、年齢の平均値（約 59 歳）は、他試験と比べて 3～5 歳高かった。同様に、糖尿病罹病期間の平均値は 12.7 年と、食事／運動療法又は経口血糖降下薬単独療法の被験者を組み入れた GBDC 試験の約 2.6 年に対し長期間であった。

AS1（付録表 2.7.4.7-3）及び AS3（付録表 2.7.4.7-4）での人口統計学的特性及びその他の特性は、上記の結果と一致していた。

第 II 相及び第 III 相試験では、ベースライン時の心血管系のリスクを評価した。この解析結果は、「Dulaglutide Cardiovascular Event Risk Assessment - Cardiovascular Meta-Analysis（第 5.3.5.3 項）」に示す。

第 II 相及び第 III 相試験に関して併合したときのすべての被験者の人口統計学的特性及びその他の特性を付録表 2.7.4.7-5 に示す。また、デュラグルチド投与例のみの結果を付録表 2.7.4.7-6 に示す。

表 2.7.4.1-9. 人口統計学的特性及びその他の特性（安全性解析対象集団）（GBCF、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD 及び GBDN 試験）

Summary of Baseline Characteristics of Phase 2 and 3 Patients — Page 1 of 4
Safety Population — 02:48 11JUL2013
Studies GBDN, GBDC, GBCF, GBDA, GBDB, GBDD

Variable	Study GBCF (N=1202)	Study GBDA (N=976)	Study GBDB (N=807)	Study GBDC (N=807)	Study GBDD (N=884)	Study GBDN (N=755)
Age (yrs)						
Number of Patients	1202	976	807	807	884	755
Mean	54.09	55.65	56.66	55.56	59.36	56.48
SD	9.85	9.81	9.47	10.38	9.21	10.27
Minimum	19.81	19.94	27.03	25.29	27.82	27.11
Median	54.73	56.15	57.35	55.64	59.70	57.05
Maximum	76.29	85.66	86.55	83.56	83.75	84.75
Age Group, n (%)						
< 65 (yrs)	1048 (87.2)	820 (84.0)	646 (80.0)	664 (82.3)	641 (72.5)	608 (80.5)
>= 65 (yrs)	154 (12.8)	156 (16.0)	161 (20.0)	143 (17.7)	243 (27.5)	147 (19.5)
Age Group, n (%)						
< 75 (yrs)	1200 (99.8)	958 (98.2)	793 (98.3)	786 (97.4)	853 (96.5)	737 (97.6)
>= 75 (yrs)	2 (0.2)	18 (1.8)	14 (1.7)	21 (2.6)	31 (3.5)	18 (2.4)
Age Group, n (%)						
< 65 (yrs)	1048 (87.2)	820 (84.0)	646 (80.0)	664 (82.3)	641 (72.5)	608 (80.5)
>= 65 and < 75 (yrs)	152 (12.6)	138 (14.1)	147 (18.2)	122 (15.1)	212 (24.0)	129 (17.1)
>= 75 and < 85 (yrs)	2 (0.2)	17 (1.7)	13 (1.6)	21 (2.6)	31 (3.5)	18 (2.4)
>= 85 (yrs)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: BMI = body mass index; kg = kilogram; kg/m2 = kilogram/square meter; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in specified category; SD = standard deviation; yrs = years.

*a - Multiple or Unknown includes patients self-declared as Hispanic race in study GBCF.

Program Location: [Dula_ISS_PRD]:/smbsca1_study.sas
Output Location: [Dula_ISS_PRD]:/tfl_output/safety/smbsca1_study.rtf
Data Location: [Dula_IDB_PRD]:/data/ads

Summary of Baseline Characteristics of Phase 2 and 3 Patients
Safety Population
Studies GBDN, GBDC, GBCF, GBDA, GBDB, GBDD

Variable	Study GBCF (N=1202)	Study GBDA (N=976)	Study GBDB (N=807)	Study GBDC (N=807)	Study GBDD (N=884)	Study GBDN (N=755)
Gender, n (%)						
Female	643 (53.5)	406 (41.6)	393 (48.7)	454 (56.3)	411 (46.5)	363 (48.1)
Male	559 (46.5)	570 (58.4)	414 (51.3)	353 (43.7)	473 (53.5)	392 (51.9)
Ethnicity, n (%)						
Hispanic or Latino	251 (20.9)	331 (33.9)	291 (36.1)	272 (33.7)	303 (34.3)	287 (38.0)
Not Hispanic or Latino	950 (79.0)	644 (66.0)	516 (63.9)	535 (66.3)	581 (65.7)	468 (62.0)
Unknown	1 (<0.1)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Race, n (%)						
American Indian or Alaska Native	1 (<0.1)	135 (13.8)	89 (11.0)	85 (10.5)	46 (5.2)	2 (0.3)
Asian	285 (23.7)	24 (2.5)	137 (17.0)	61 (7.6)	35 (4.0)	69 (9.1)
Black or African American	50 (4.2)	76 (7.8)	4 (0.5)	53 (6.6)	85 (9.6)	66 (8.7)
Multiple or Unknown*a	252 (21.0)	12 (1.2)	7 (0.9)	7 (0.9)	20 (2.3)	9 (1.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (<0.1)	3 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)
White	613 (51.0)	726 (74.4)	570 (70.6)	600 (74.3)	697 (78.8)	608 (80.5)

Abbreviations: BMI = body mass index; kg = kilogram; kg/m2 = kilogram/square meter; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in specified category; SD = standard deviation; yrs = years.

*a - Multiple or Unknown includes patients self-declared as Hispanic race in study GBCF.

Program Location: [Dula_ISS_PRD]:/smbsca1_study.sas
Output Location: [Dula_ISS_PRD]:/tfl_output/safety/smbsca1_study.rtf
Data Location: [Dula_IDB_PRD]:/data/ads

Summary of Baseline Characteristics of Phase 2 and 3 Patients
Safety Population **02:48 11JUL2013**
Studies GBDN, GBDC, GBCF, GBDA, GBDB, GBDD

Variable	Study GBCF (N=1202)	Study GBDA (N=976)	Study GBDB (N=807)	Study GBDC (N=807)	Study GBDD (N=884)	Study GBDN (N=755)
Body Weight (kg)						
Number of Patients	1202	976	807	807	884	755
Mean	86.38	96.04	86.31	92.28	91.14	91.58
SD	17.28	19.64	18.56	18.87	18.37	19.60
Minimum	49.50	46.00	46.60	47.00	51.00	47.30
Median	84.30	94.80	84.80	90.20	89.85	89.60
Maximum	156.20	157.30	152.50	173.00	154.00	166.20
Body Weight Group, n (%)						
< 90 (kg)	730 (60.7)	396 (40.6)	488 (60.5)	396 (49.1)	445 (50.3)	382 (50.6)
>= 90 (kg)	472 (39.3)	580 (59.4)	319 (39.5)	411 (50.9)	439 (49.7)	373 (49.4)
BMI (kg/m2)						
Number of Patients	1202	976	807	807	884	755
Mean	31.27	33.16	31.55	33.26	32.49	32.96
SD	4.39	5.43	5.46	5.53	5.21	6.02
Minimum	22.50	21.29	20.96	22.40	19.80	21.89
Median	30.80	32.78	31.24	32.60	31.88	32.13
Maximum	51.20	48.01	45.67	54.30	46.78	56.23

Abbreviations: BMI = body mass index; kg = kilogram; kg/m2 = kilogram/square meter; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in specified category; SD = standard deviation; yrs = years.

***a - Multiple or Unknown includes patients self-declared as Hispanic race in study GBCF.**

Program Location: [Dula_ISS_PRD]:/smbsca1_study.sas
Output Location: [Dula_ISS_PRD]:/tfl_output/safety/smbsca1_study.rtf
Data Location: [Dula_IDB_PRD]:/data/ads

Summary of Baseline Characteristics of Phase 2 and 3 Patients
Safety Population
Studies GBDN, GBDC, GBCF, GBDA, GBDB, GBDD

Variable	Study GBCF (N=1202)	Study GBDA (N=976)	Study GBDB (N=807)	Study GBDC (N=807)	Study GBDD (N=884)	Study GBDN (N=755)
BMI Group, n (%)						
< 25 (kg/m2)	54 (4.5)	57 (5.8)	93 (11.5)	35 (4.3)	45 (5.1)	48 (6.4)
>= 25 and < 30 (kg/m2)	475 (39.5)	242 (24.8)	247 (30.6)	210 (26.0)	260 (29.4)	225 (29.8)
>= 30 and < 35 (kg/m2)	391 (32.5)	321 (32.9)	269 (33.3)	273 (33.8)	316 (35.7)	232 (30.7)
>= 35 (kg/m2)	282 (23.5)	356 (36.5)	198 (24.5)	289 (35.8)	263 (29.8)	250 (33.1)
Duration of Diabetes (yrs)						
Number of Patients	1202	976	807	807	884	755
Mean	7.09	8.76	9.10	2.63	12.73	8.34
SD	5.12	5.61	6.04	1.83	6.97	5.86
Minimum	1.00	0.25	0.30	0.10	0.42	0.17
Median	6.00	8.00	8.00	2.50	11.80	7.00
Maximum	34.00	42.00	38.00	25.00	53.00	50.00
Duration of Diabetes Group, n (%)						
< 10 (yrs)	894 (74.4)	582 (59.6)	484 (60.0)	803 (99.5)	300 (33.9)	478 (63.3)
>= 10 (yrs)	308 (25.6)	394 (40.4)	323 (40.0)	4 (0.5)	584 (66.1)	277 (36.7)

Abbreviations: BMI = body mass index; kg = kilogram; kg/m2 = kilogram/square meter; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in specified category; SD = standard deviation; yrs = years.

*a - Multiple or Unknown includes patients self-declared as Hispanic race in study GBCF.

Program Location: [Dula_ISS_PRD]:/smbsca1_study.sas
Output Location: [Dula_ISS_PRD]:/tfl_output/safety/smbsca1_study.rtf
Data Location: [Dula_IDB_PRD]:/data/ads

2.7.4.2 有害事象

本項では、第 II 相及び第 III 相試験に組み入れられた被験者で発現した有害事象のプロファイルを評価する。また、GLP-1 受容体作動薬で報告されている事象、糖尿病患者で重要な安全性評価項目、一般的な安全性評価項目などの注目すべき有害事象についても本項に示す。

2.7.4.2.1 有害事象の解析

特に記載のない限り、有害事象は MedDRA の SOC 及び PT を用いて投与群ごとに示す。SOC は英語表記のアルファベット順に示す。

国内第 II 相試験の GBCZ 試験では、MedDRA version 14.0 を用い、第 III 相試験の GBDP 試験（26 週間）、GBDY 及び GBDQ 試験では、MedDRA version 16.1 を用い、GBDP 試験（52 週間）では、MedDRA version 17.0 を用いた。また、AS1、AS2 及び AS3 を含めた併合解析の解析対象集団は、MedDRA version 15.0 を用いた。

2.7.4.2.1.1 比較的よく見られる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 国内臨床試験

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

治験薬投与期間中に発現した、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象に関して、治験薬との因果関係を問わない事象と因果関係が否定できない事象に分類し、表 2.7.4.2-1 に示す。また、すべての有害事象に関しては第 2.7.6.21.2.5.3 項に示す。有害事象の重症度別の結果に関しては、付録表 2.7.4.7-7 に示す。

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。

また、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、それぞれ 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。

有害事象は、SOC の胃腸障害に分類される事象が多く、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した SOC の胃腸障害に分類される有害事象は、悪心、便秘、上腹部痛及び下痢であった。

有害事象のうち、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した事象は、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。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した事象は、便秘［0（0/37 例）、0（0/36 例）、0（0/37 例）、5.7%（2/35 例）］、悪心［0（0/37 例）、0（0/36 例）、16.2%（6/37 例）、5.7%（2/35 例）］、上腹部痛［0（0/37 例）、0（0/36 例）、5.4%（2/37 例）、0（0/35 例）］であった。

最悪重症度で評価した有害事象の大部分は軽度であり、その発現割合は、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 40.5%（15/37 例）、47.2%（17/36 例）、43.2%（16/37 例）及び 34.3%（12/35 例）であった。また、中等度の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 2.7%（1/37 例）、0（0/36 例）、5.4%（2/37 例）及び 5.7%（2/35 例）であり、高度の有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例のみであった［2.9%（1/35 例、膵癌）］。高度の有害事象の膵癌は、治験担当医師により重篤な有害事象と判断された（第 2.7.6.21.2.5.4 項）。

表 2.7.4.2-1. いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現例数及び発現割合（GBCZ 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Placebo (n=37)	Dula 0.25 mg (n=36)	Dula 0.5 mg (n=37)	Dula 0.75 mg (n=35)	Placebo (n=37)	Dula 0.25 mg (n=36)	Dula 0.5 mg (n=37)	Dula 0.75 mg (n=35)
有害事象発現例数(%)		16 (43.2)	17 (47.2)	18 (48.6)	15 (42.9)	2 (5.4)	3 (8.3)	9 (24.3)	5 (14.3)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳鳴	Tinnitus	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	1 (2.7)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	Cataract	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性結膜炎	Conjunctivitis allergic	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	4 (10.8)	5 (13.9)	8 (21.6)	7 (20.0)	2 (5.4)	1 (2.8)	8 (21.6)	5 (14.3)
便秘	Constipation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)
悪心	Nausea	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.2)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (16.2)	2 (5.7)
下痢	Diarrhoea	2 (5.4)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)
腹部不快感	Abdominal discomfort	0 (0.0)	1 (2.8)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)
胃炎	Gastritis	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	Abdominal distension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.4)	0 (0.0)
嘔吐	Vomiting	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
鼓腸	Flatulence	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
びらん性胃炎	Gastritis erosive	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	Gingivitis	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	Dental caries	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Placebo (n=37)	Dula 0.25 mg (n=36)	Dula 0.5 mg (n=37)	Dula 0.75 mg (n=35)	Placebo (n=37)	Dula 0.25 mg (n=36)	Dula 0.5 mg (n=37)	Dula 0.75 mg (n=35)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (2.7)	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)
疼痛	Pain	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	Chest pain	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
過形成性胆嚢症	Hyperplastic cholecystopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂肪肝	Hepatic steatosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	1 (2.7)	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
季節性アレルギー	Seasonal allergy	1 (2.7)	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	7 (18.9)	4 (11.1)	4 (10.8)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	6 (16.2)	3 (8.3)	3 (8.1)	3 (8.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	Bronchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻炎	Rhinitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
喉頭炎	Laryngitis	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道感染	Upper respiratory tract infection	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	3 (8.3)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	Foot fracture	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
手骨折	Hand fracture	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	Contusion	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	Thermal burn	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Placebo (n=37)	Dula 0.25 mg (n=36)	Dula 0.5 mg (n=37)	Dula 0.75 mg (n=35)	Placebo (n=37)	Dula 0.25 mg (n=36)	Dula 0.5 mg (n=37)	Dula 0.75 mg (n=35)
臨床検査	Investigations	0 (0.0)	2 (5.6)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
血中アミラーゼ増加	Blood amylase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図異常	Electrocardiogram abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	Blood triglycerides increased	0 (0.0)	2 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (5.4)	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	Intervertebral disc protrusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	Periarthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	Musculoskeletal chest pain	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	Spinal osteoarthritis	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
副腎腺腫	Adrenal adenoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
膵癌	Pancreatic carcinoma	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (2.7)	0 (0.0)	4 (10.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
傾眠	Somnolence	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	Headache	1 (2.7)	0 (0.0)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Placebo (n=37)	Dula 0.25 mg (n=36)	Dula 0.5 mg (n=37)	Dula 0.75 mg (n=35)	Placebo (n=37)	Dula 0.25 mg (n=36)	Dula 0.5 mg (n=37)	Dula 0.75 mg (n=35)
肋間神経痛	Intercostal neuralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	Insomnia	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	Dry skin	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	Dermatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発汗障害	Dyshidrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	Rash	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
高血圧	Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢冷感	Peripheral coldness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
末梢血管障害	Peripheral vascular disorder	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)

事象名：MedDRA ver14.0
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/Output/cz_teae_rel_2pct_20130719.rtf
Date: 2013-Jul-19 15:34

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

治験薬投与期間中に発現した、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象に関して、治験薬との因果関係を問わない事象と因果関係が否定できない事象に分類し、表 2.7.4.2-2 に示す。また、すべての有害事象に関しては第 2.7.6.22.2.6.3 項に示す。有害事象の重症度別の結果に関しては、付録表 2.7.4.7-8 に示す。

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、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、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、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（p=0.023）。

有害事象のうち、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、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）］、下痢［5.7%（16/280 例）、1.4%（1/70 例）、3.6%（5/137 例）］、悪心［5.4%（15/280 例）、1.4%（1/70 例）、8.0%（11/137 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。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 投与群で発現割合が統計学的に有意に高かった事象はなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した事象は、便秘［5.4%（15/280 例）、1.4%（1/70 例）、5.1%（7/137 例）］、悪心［4.3%（12/280 例）、1.4%（1/70 例）、7.3%（10/137 例）］、腹部膨満［1.8%（5/280 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。

最悪重症度で評価した有害事象の大部分は軽度であり、その発現割合は、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 46.1%（129/280 例）、37.1%（26/70 例）及び 40.9%（56/137 例）であった。また、中等度の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 8.6%（24/280 例）、17.1%（12/70 例）及び 12.4%（17/137 例）であり、高度の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 1.4%（4/280 例）、1.4%（1/70 例）及び 2.2%（3/137 例）であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 4 例に認められた高度の有害事象は、それぞれ細菌感染、結腸癌、腰部脊柱管狭窄症並びに背部痛及び便秘（同一被験者で発現）であり、このうち細菌感染、結腸癌及び腰部脊柱管狭窄症が治験担当医師に

より重篤な有害事象と判断された。プラセボ投与群の 1 例に認められた高度の有害事象は、手骨折であり、治験担当医師により重篤な有害事象と判断された（第 2.7.6.22.2.6.4 項）。リラグルチド投与群の 3 例に認められた高度の有害事象は、それぞれ脂質異常症、裂孔ヘルニア及び高血圧であり、治験担当医師により重篤と判断された有害事象はなかった。

表 2.7.4.2-2. デュラグルチド 0.75 mg 投与群、プラセボ投与群又はリラグリチド投与群のいずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：26 週間）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		Placebo (n=70)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)	Placebo (n=70)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
有害事象発現例数(%)		39 (55.7)	157 (56.1)	76 (55.5)	6 (8.6)	57 (20.4)	38 (27.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	11 (15.7)	61 (21.8)	42 (30.7)	4 (5.7)	43 (15.4)	27 (19.7)
便秘	Constipation	3 (4.3)	19 (6.8)	8 (5.8)	1 (1.4)	15 (5.4)	7 (5.1)
下痢	Diarrhoea	1 (1.4)	16 (5.7)	5 (3.6)	0 (0.0)	11 (3.9)	3 (2.2)
悪心	Nausea	1 (1.4)	15 (5.4)	11 (8.0)	1 (1.4)	12 (4.3)	10 (7.3)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (1.4)	9 (3.2)	3 (2.2)	1 (1.4)	9 (3.2)	3 (2.2)
腹部膨満	Abdominal distension	0 (0.0)	6 (2.1)	7 (5.1)	0 (0.0)	5 (1.8)	7 (5.1)
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (2.9)	4 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	3 (4.3)	8 (2.9)	16 (11.7)	1 (1.4)	7 (2.5)	9 (6.6)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (2.9)	0 (0.0)	3 (1.1)	4 (2.9)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (2.2)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	15 (21.4)	63 (22.5)	31 (22.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	4 (5.7)	37 (13.2)	16 (11.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	Bronchitis	0 (0.0)	6 (2.1)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	3 (4.3)	3 (1.1)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	2 (2.9)	1 (0.4)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	7 (10.0)	12 (4.3)	7 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		Placebo (n=70)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)	Placebo (n=70)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
挫傷	Contusion	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	Thermal burn	2 (2.9)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顆炎	Epicondylitis	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	3 (4.3)	14 (5.0)	8 (5.8)	1 (1.4)	6 (2.1)	3 (2.2)
リパーゼ増加	Lipase increased	1 (1.4)	7 (2.5)	3 (2.2)	1 (1.4)	4 (1.4)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (2.9)	5 (1.8)	9 (6.6)	0 (0.0)	2 (0.7)	8 (5.8)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	2 (0.7)	8 (5.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	8 (5.8)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (10.0)	21 (7.5)	10 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	1 (1.4)	3 (1.1)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	8 (11.4)	11 (3.9)	5 (3.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
頭痛	Headache	2 (2.9)	1 (0.4)	2 (1.5)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	3 (4.3)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	2 (2.9)	1 (0.4)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	Insomnia	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (2.9)	13 (4.6)	9 (6.6)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (2.2)
そう痒症	Pruritus	0 (0.0)	4 (1.4)	3 (2.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (1.5)
血管障害	Vascular disorders	2 (2.9)	5 (1.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	Hypertension	2 (2.9)	5 (1.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA ver16.1
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/programs_nonsdd/tfl_output/dp_26_teae_rel_2pct_20140128.rtf
Date: 2014-Jan-28 09:25

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いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の発現例数を表 2.7.4.2-3 に示す。

いずれの投与群でも、投与 3 ヵ月までに多くの有害事象が発現し、投与 4 ヵ月以降に新たに発現した有害事象は少なかった。

表 2.7.4.2-3. デュラグルチド 0.75 mg 投与群、プラセボ投与群又はリラグリチド投与群のいずれかの群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の発現例数（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：26 週間）

器官別大分類 基本語		Placebo				Dula 0.75			
		合計 (N=70) n(%)	～3 ヵ月 a (N=70) n	4～6 ヵ月 a (N=64) n	7 ヵ月～a (N=54) n	合計 (N=280) n(%)	～3 ヵ月 a (N=280) n	4～6 ヵ月 a (N=273) n	7 ヵ月～a (N=254) n
全有害事象		39 (55.7)	28	10	1	157 (56.1)	108	43	6
死亡に至った有害事象		0 (0.0)	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		2 (2.9)	2	0	0	3 (1.1)	2	1	0
治験薬の中止に至った有害事象		0 (0.0)	0	0	0	5 (1.8)	5	0	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	11 (15.7)	9	2	0	61 (21.8)	48	13	0
便秘	Constipation	3 (4.3)	3	0	0	19 (6.8)	17	2	0
下痢	Diarrhoea	1 (1.4)	1	0	0	16 (5.7)	11	5	0
悪心	Nausea	1 (1.4)	1	0	0	15 (5.4)	13	2	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (1.4)	0	1	0	9 (3.2)	7	2	0
腹部膨満	Abdominal distension	0 (0.0)	0	0	0	6 (2.1)	6	0	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (2.9)	2	0	0	4 (1.4)	4	0	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	3 (4.3)	3	0	0	8 (2.9)	5	3	0
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0 (0.0)	0	0	0	3 (1.1)	1	2	0
注射部位紅斑	Injection site erythema	0 (0.0)	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	15 (21.4)	6	9	0	63 (22.5)	33	28	2
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	4 (5.7)	2	2	0	37 (13.2)	17	19	1
気管支炎	Bronchitis	0 (0.0)	0	0	0	6 (2.1)	3	3	0

器官別大分類 基本語		Placebo				Dula 0.75			
		合計 (N=70) n(%)	～3ヵ月 a (N=70) n	4～6ヵ月 a (N=64) n	7ヵ月～a (N=54) n	合計 (N=280) n(%)	～3ヵ月 a (N=280) n	4～6ヵ月 a (N=273) n	7ヵ月～a (N=254) n
咽頭炎	Pharyngitis	3 (4.3)	1	2	0	3 (1.1)	2	1	0
インフルエンザ	Influenza	2 (2.9)	0	2	0	1 (0.4)	0	1	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	7 (10.0)	4	3	0	12 (4.3)	10	2	0
挫傷	Contusion	0 (0.0)	0	0	0	2 (0.7)	1	1	0
熱傷	Thermal burn	2 (2.9)	1	1	0	1 (0.4)	1	0	0
上顆炎	Epicondylitis	2 (2.9)	2	0	0	0 (0.0)	0	0	0
臨床検査	Investigations	3 (4.3)	1	1	1	14 (5.0)	2	7	5
リパーゼ増加	Lipase increased	1 (1.4)	0	1	0	7 (2.5)	0	4	3
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (2.9)	2	0	0	5 (1.8)	3	2	0
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	0	0	0	2 (0.7)	2	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (10.0)	4	3	0	21 (7.5)	8	13	0
背部痛	Back pain	1 (1.4)	1	0	0	3 (1.1)	2	1	0
神経系障害	Nervous system disorders	8 (11.4)	8	0	0	11 (3.9)	6	5	0
頭痛	Headache	2 (2.9)	2	0	0	1 (0.4)	1	0	0
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	3 (4.3)	3	0	0	1 (0.4)	0	1	0
精神障害	Psychiatric disorders	2 (2.9)	2	0	0	1 (0.4)	1	0	0
不眠症	Insomnia	2 (2.9)	2	0	0	0 (0.0)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (2.9)	1	1	0	13 (4.6)	10	3	0
そう痒症	Pruritus	0 (0.0)	0	0	0	4 (1.4)	4	0	0
血管障害	Vascular disorders	2 (2.9)	0	1	1	5 (1.8)	5	0	0
高血圧	Hypertension	2 (2.9)	0	1	1	5 (1.8)	5	0	0

器官別大分類 基本語		Liraglutide 合計 (N=137) n(%)	 ～3ヵ月 a (N=137) n	 4～6ヵ月 a (N=131) n	 7ヵ月～a (N=129) n
全有害事象		76 (55.5)	62	14	0
死亡に至った有害事象		0 (0.0)	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		1 (0.7)	0	1	0
治験薬の中止に至った有害事象		6 (4.4)	5	1	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	42 (30.7)	33	9	0
便秘	Constipation	8 (5.8)	7	1	0
下痢	Diarrhoea	5 (3.6)	3	2	0
悪心	Nausea	11 (8.0)	11	0	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	3 (2.2)	3	0	0
腹部膨満	Abdominal distension	7 (5.1)	5	2	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.7)	1	0	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	3 (2.2)	2	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	16 (11.7)	12	4	0
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	4 (2.9)	3	1	0
注射部位紅斑	Injection site erythema	3 (2.2)	3	0	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	31 (22.6)	18	13	0
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	16 (11.7)	7	9	0
気管支炎	Bronchitis	2 (1.5)	0	2	0
咽頭炎	Pharyngitis	2 (1.5)	2	0	0
インフルエンザ	Influenza	2 (1.5)	1	1	0

器官別大分類 基本語		Liraglutide			
		合計 (N=137) n(%)	～3ヵ月 a (N=137) n	4～6ヵ月 a (N=131) n	7ヵ月～a (N=129) n
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	7 (5.1)	5	2	0
挫傷	Contusion	3 (2.2)	2	1	0
熱傷	Thermal burn	0 (0.0)	0	0	0
上顆炎	Epicondylitis	1 (0.7)	1	0	0
臨床検査	Investigations	8 (5.8)	3	4	1
リパーゼ増加	Lipase increased	3 (2.2)	1	2	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	9 (6.6)	8	1	0
食欲減退	Decreased appetite	8 (5.8)	8	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	10 (7.3)	4	5	1
背部痛	Back pain	3 (2.2)	2	1	0
神経系障害	Nervous system disorders	5 (3.6)	3	1	1
頭痛	Headache	2 (1.5)	2	0	0
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	0 (0.0)	0	0	0
精神障害	Psychiatric disorders	2 (1.5)	1	1	0
不眠症	Insomnia	1 (0.7)	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (6.6)	6	3	0
そう痒症	Pruritus	3 (2.2)	3	0	0
血管障害	Vascular disorders	3 (2.2)	1	2	0
高血圧	Hypertension	2 (1.5)	1	1	0

N = 全被験者数、n = 発現例数
事象名:MedDRA/J Version 16.1

本表の対象期間に後観察期間は含まない。
死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は、初発のみ集計する。各評価期間の全被験者数は、当該期間の 1 日目の評価被験者数を示す。
a:～3 ヵ月は 1～90 日の期間を、4～6 ヵ月は 91～180 日の期間を、7 ヵ月～は 181～の期間を集計対象とした
全体集団のいずれかの投与群において 2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/programs_nonsdd/tfl_output/dp_26_teae_onset_2pct_20140128.rtf
Date: 2014-Jan-28 09:29

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

治験薬投与期間中に発現した、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象に関して、治験薬との因果関係を問わない事象と因果関係が否定できない事象に分類し、表 A 2.7.4.2-1 に示す。また、すべての有害事象に関しては第 2.7.6.22A.2.6.3 項に示す。有害事象の重症度別の結果に関しては、付録表 A2.7.4.7-1 に示す。

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、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。

また、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、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 24.3%（68/280 例）、28.5%（39/137 例）、21.4%（15/70 例）［うちデュラグルチド投与期間のみは 16.1%（10/62 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。

有害事象のうち、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い事象はなかった。なお、食欲減退の発現割合は、リラグルチド投与群［5.8%（8/137 例）］と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群［0.7%（2/280 例）］で統計学的に有意に低かった（p=0.003）。

最悪重症度評価で評価した有害事象の大部分は軽度であり、その発現割合はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 51.8%（145/280 例）、リラグルチド投与群で 47.4%（65/137 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 51.4%（36/70 例）［うちデュラグルチド投与期間のみは 45.2%（28/62 例）］であった。中等度の有害事象の発現割合はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 12.5%（35/280 例）、リラグルチド投与群で 18.2%（25/137 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 20.0%（14/70 例）［うちデュラグルチド投与期間のみは 6.5%（4/62 例）］であり、高度の有害事象の発現割合はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.8%（5/280 例）、リラグルチド投与群で 2.9%（4/137 例）、プラ

セボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 4.3%（3/70 例）［うちデュラグルチド投与期間のみは 4.8%（3/62 例）］であった。

表 A 2.7.4.2-1. 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 投与群又はリラグリチド投与群のいずれかの投与群で2%以上発現した有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：52 週間）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			
		Plc/Dula (n=70)	Plc/Dula(Dula投与時) (n=62)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
有害事象発現例数(%)		53 (75.7)	35 (56.5)	185 (66.1)	94 (68.6)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	23 (32.9)	13 (21.0)	76 (27.1)	51 (37.2)
便秘	Constipation	4 (5.7)	1 (1.6)	22 (7.9)	11 (8.0)
下痢	Diarrhoea	6 (8.6)	5 (8.1)	20 (7.1)	6 (4.4)
悪心	Nausea	2 (2.9)	1 (1.6)	17 (6.1)	11 (8.0)
腹部膨満	Abdominal distension	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (4.3)	7 (5.1)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (1.4)	0 (0.0)	9 (3.2)	5 (3.6)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)	4 (2.9)
齲歯	Dental caries	3 (4.3)	2 (3.2)	4 (1.4)	4 (2.9)
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (2.9)	0 (0.0)	4 (1.4)	3 (2.2)
消化不良	Dyspepsia	1 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.4)	3 (2.2)
腹痛	Abdominal pain	2 (2.9)	1 (1.6)	3 (1.1)	1 (0.7)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (0.7)	4 (2.9)
胃炎	Gastritis	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (0.7)	3 (2.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	6 (8.6)	3 (4.8)	16 (5.7)	19 (13.9)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)	5 (3.6)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			
		Plc/Dula (n=70)	Plc/Dula(Dula 投与時) (n=62)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (2.9)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (2.2)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	22 (31.4)	10 (16.1)	80 (28.6)	42 (30.7)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	7 (10.0)	3 (4.8)	52 (18.6)	24 (17.5)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (2.9)	1 (0.7)
気管支炎	Bronchitis	2 (2.9)	2 (3.2)	7 (2.5)	3 (2.2)
咽頭炎	Pharyngitis	3 (4.3)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (2.2)
インフルエンザ	Influenza	3 (4.3)	1 (1.6)	1 (0.4)	2 (1.5)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	8 (11.4)	1 (1.6)	17 (6.1)	11 (8.0)
挫傷	Contusion	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	5 (3.6)
熱傷	Thermal burn	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.7)
上顆炎	Epicondylitis	2 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
臨床検査	Investigations	5 (7.1)	2 (3.2)	26 (9.3)	8 (5.8)
リパーゼ増加	Lipase increased	2 (2.9)	1 (1.6)	10 (3.6)	3 (2.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (2.2)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	4 (5.7)	2 (3.2)	6 (2.1)	11 (8.0)
食欲減退	Decreased appetite	2 (2.9)	2 (3.2)	2 (0.7)	8 (5.8)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (11.4)	4 (6.5)	34 (12.1)	18 (13.1)
背部痛	Back pain	3 (4.3)	2 (3.2)	8 (2.9)	6 (4.4)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない			
		Plc/Dula (n=70)	Plc/Dula(Dula 投与時) (n=62)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
筋肉痛	Myalgia	1 (1.4)	1 (1.6)	1 (0.4)	3 (2.2)
神経系障害	Nervous system disorders	13 (18.6)	5 (8.1)	16 (5.7)	12 (8.8)
頭痛	Headache	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (3.6)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	5 (7.1)	2 (3.2)	2 (0.7)	1 (0.7)
浮動性めまい	Dizziness	3 (4.3)	3 (4.8)	1 (0.4)	1 (0.7)
精神障害	Psychiatric disorders	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (2.2)
不眠症	Insomnia	2 (2.9)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (7.1)	2 (3.2)	11 (3.9)	7 (5.1)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	3 (2.2)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	1 (1.4)	1 (1.6)	2 (0.7)	4 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (7.1)	4 (6.5)	18 (6.4)	11 (8.0)
そう痒症	Pruritus	2 (2.9)	2 (3.2)	4 (1.4)	3 (2.2)
蕁麻疹	Urticaria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.2)
血管障害	Vascular disorders	2 (2.9)	1 (1.6)	7 (2.5)	5 (3.6)
高血圧	Hypertension	2 (2.9)	1 (1.6)	7 (2.5)	4 (2.9)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない			
		Plc/Dula (n=70)	Plc/Dula(Dula 投与時) (n=62)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
有害事象発現例数(%)		15 (21.4)	10 (16.1)	68 (24.3)	39 (28.5)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	9 (12.9)	5 (8.1)	48 (17.1)	27 (19.7)
便秘	Constipation	1 (1.4)	0 (0.0)	17 (6.1)	8 (5.8)
下痢	Diarrhoea	2 (2.9)	2 (3.2)	11 (3.9)	3 (2.2)
悪心	Nausea	2 (2.9)	1 (1.6)	12 (4.3)	10 (7.3)
腹部膨満	Abdominal distension	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (3.2)	7 (5.1)
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (1.4)	0 (0.0)	9 (3.2)	3 (2.2)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	Dental caries	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)
消化不良	Dyspepsia	1 (1.4)	0 (0.0)	4 (1.4)	1 (0.7)
腹痛	Abdominal pain	1 (1.4)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.7)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
胃炎	Gastritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (2.9)	1 (1.6)	12 (4.3)	10 (7.3)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.4)	5 (3.6)
注射部位紅斑	Injection site erythema	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	4 (2.9)
疲労	Fatigue	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.7)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない			
		Plc/Dula (n=70)	Plc/Dula(Dula 投与時) (n=62)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
気管支炎	Bronchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	Contusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
熱傷	Thermal burn	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上顆炎	Epicondylitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	3 (4.3)	2 (3.2)	10 (3.6)	3 (2.2)
リパーゼ増加	Lipase increased	2 (2.9)	1 (1.6)	5 (1.8)	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (2.9)	2 (3.2)	2 (0.7)	8 (5.8)
食欲減退	Decreased appetite	2 (2.9)	2 (3.2)	2 (0.7)	8 (5.8)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (1.5)
頭痛	Headache	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.5)
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない			
		Plc/Dula (n=70)	Plc/Dula(Dula 投与時) (n=62)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	Insomnia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (2.9)	2 (3.2)	4 (1.4)	3 (2.2)
そう痒症	Pruritus	2 (2.9)	2 (3.2)	2 (0.7)	2 (1.5)
蕁麻疹	Urticaria	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA ver17.0
Plc/Dula = Placebo(26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks)
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/programs_nonsdd/tfl_output/dp_52_teae_rel_2pct.rtf
Date: 2014-Aug-07 11:10

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いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の発現例数を表 A 2.7.4.2-2 に示す。

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 ヵ月までに多くの有害事象が発現し、投与 4 ヵ月以降に新たに発現した有害事象は少なく、安全性上問題となる新たな有害事象も認められなかった。また、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群でも、投与 6 ヵ月以降のデュラグルチド投与期間に、安全性上問題となる新たな有害事象は認められなかった。

表 A 2.7.4.2-2. 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 投与群又はリラグリチド投与群のいずれかの群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の発現例数（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：52 週間）

器官別大分類 基本語		Plc/Dula					Dula 0.75				
		合計 (N=70) n(%)	～3 カ月 a (N=70) n	4～6 カ月 a (N=64) n	7～9 カ月 a (N=63) n	10 カ月～a (N=59) n	合計 (N=280) n(%)	～3 カ月 a (N=280) n	4～6 カ月 a (N=273) n	7～9 カ月 a (N=269) n	10 カ月～a (N=265) n
全有害事象		53 (75.7)	28	10	9	6	185 (66.1)	109	43	21	12
死亡に至った有害事象		0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		5 (7.1)	2	0	4	0	8 (2.9)	2	1	2	3
治験薬の中止に至った有害事象		4 (5.7)	0	1	3	0	11 (3.9)	6	0	4	1
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	23 (32.9)	9	2	8	4	76 (27.1)	49	13	6	8
便秘	Constipation	4 (5.7)	3	0	1	0	22 (7.9)	17	2	3	0
下痢	Diarrhoea	6 (8.6)	1	0	4	1	20 (7.1)	11	5	1	3
悪心	Nausea	2 (2.9)	1	0	1	0	17 (6.1)	13	2	1	1
腹部膨満	Abdominal distension	0 (0.0)	0	0	0	0	12 (4.3)	7	0	0	5
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (1.4)	0	1	0	0	9 (3.2)	7	2	0	0
大腸ポリープ	Large intestine polyp	0 (0.0)	0	0	0	0	5 (1.8)	2	0	2	1
齲歯	Dental caries	3 (4.3)	0	1	0	2	4 (1.4)	2	0	1	1
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (2.9)	2	0	0	0	4 (1.4)	4	0	0	0
消化不良	Dyspepsia	1 (1.4)	1	0	0	0	4 (1.4)	4	0	0	0
腹痛	Abdominal pain	2 (2.9)	1	0	1	0	3 (1.1)	1	1	0	1
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	1 (1.4)	0	0	0	1	2 (0.7)	0	0	1	1
胃炎	Gastritis	1 (1.4)	0	0	0	1	2 (0.7)	2	0	0	0

器官別大分類 基本語		Plc/Dula					Dula 0.75				
		合計 (N=70) n(%)	～3 ヵ月 a (N=70) n	4～6 ヵ月 a (N=64) n	7～9 ヵ月 a (N=63) n	10 ヵ月～a (N=59) n	合計 (N=280) n(%)	～3 ヵ月 a (N=280) n	4～6 ヵ月 a (N=273) n	7～9 ヵ月 a (N=269) n	10 ヵ月～a (N=265) n
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	6 (8.6)	3	0	2	1	16 (5.7)	6	3	5	2
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	0 (0.0)	0	0	0	0	5 (1.8)	2	2	0	1
注射部位紅斑	Injection site erythema	0 (0.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	0	1	0	0
疲労	Fatigue	0 (0.0)	0	0	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	22 (31.4)	6	9	4	3	80 (28.6)	33	28	12	7
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	7 (10.0)	2	2	1	2	52 (18.6)	17	19	10	6
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	0	0	0	0	8 (2.9)	4	1	0	3
気管支炎	Bronchitis	2 (2.9)	0	0	1	1	7 (2.5)	3	3	0	1
咽頭炎	Pharyngitis	3 (4.3)	1	2	0	0	3 (1.1)	2	1	0	0
インフルエンザ	Influenza	3 (4.3)	0	2	1	0	1 (0.4)	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	8 (11.4)	4	3	0	1	17 (6.1)	10	2	4	1
挫傷	Contusion	0 (0.0)	0	0	0	0	4 (1.4)	1	1	1	1
熱傷	Thermal burn	2 (2.9)	1	1	0	0	1 (0.4)	1	0	0	0
上顆炎	Epicondylitis	2 (2.9)	2	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
臨床検査	Investigations	5 (7.1)	1	1	2	1	26 (9.3)	3	7	8	8
リパーゼ増加	Lipase increased	2 (2.9)	0	1	0	1	10 (3.6)	1	3	4	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	0 (0.0)	0	0	0	0	3 (1.1)	0	0	1	2
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	4 (5.7)	2	0	2	0	6 (2.1)	3	2	0	1
食欲減退	Decreased appetite	2 (2.9)	0	0	2	0	2 (0.7)	2	0	0	0

器官別大分類 基本語		Plc/Dula					Dula 0.75				
		合計 (N=70) n(%)	～3 ヵ月 a (N=70) n	4～6 ヵ月 a (N=64) n	7～9 ヵ月 a (N=63) n	10 ヵ月～a (N=59) n	合計 (N=280) n(%)	～3 ヵ月 a (N=280) n	4～6 ヵ月 a (N=273) n	7～9 ヵ月 a (N=269) n	10 ヵ月～a (N=265) n
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (11.4)	4	3	1	0	34 (12.1)	8	13	8	5
背部痛	Back pain	3 (4.3)	1	0	0	2	8 (2.9)	2	1	4	1
筋肉痛	Myalgia	1 (1.4)	0	0	1	0	1 (0.4)	0	0	0	1
神経系障害	Nervous system disorders	13 (18.6)	8	0	4	1	16 (5.7)	6	5	5	0
頭痛	Headache	2 (2.9)	2	0	0	0	2 (0.7)	1	0	0	1
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	5 (7.1)	3	0	2	0	2 (0.7)	0	1	1	0
浮動性めまい	Dizziness	3 (4.3)	0	0	2	1	1 (0.4)	0	1	0	0
精神障害	Psychiatric disorders	2 (2.9)	2	0	0	0	2 (0.7)	1	0	1	0
不眠症	Insomnia	2 (2.9)	2	0	0	0	1 (0.4)	0	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (7.1)	1	2	1	1	11 (3.9)	5	4	2	0
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0 (0.0)	0	0	0	0	4 (1.4)	2	1	1	0
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	1 (1.4)	0	0	0	1	2 (0.7)	1	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (7.1)	1	1	3	0	18 (6.4)	9	3	3	3
そう痒症	Pruritus	2 (2.9)	0	0	2	0	4 (1.4)	3	0	0	1
蕁麻疹	Urticaria	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
血管障害	Vascular disorders	2 (2.9)	0	0	2	0	7 (2.5)	5	0	2	0
高血圧	Hypertension	2 (2.9)	0	0	2	0	7 (2.5)	5	0	2	0

器官別大分類 基本語		Liraglutide 合計 (N=137) n(%)	 ～3ヵ月 a (N=137) n	 4～6ヵ月 a (N=131) n	 7～9ヵ月 a (N=129) n	 10ヵ月～a (N=123) n
全有害事象		94 (68.6)	62	14	10	8
死亡に至った有害事象		0 (0.0)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		5 (3.6)	0	2	2	1
治験薬の中止に至った有害事象		10 (7.3)	5	3	1	1
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	51 (37.2)	33	9	5	4
便秘	Constipation	11 (8.0)	7	1	2	1
下痢	Diarrhoea	6 (4.4)	3	2	0	1
悪心	Nausea	11 (8.0)	11	0	0	0
腹部膨満	Abdominal distension	7 (5.1)	5	2	0	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	5 (3.6)	3	0	0	2
大腸ポリープ	Large intestine polyp	4 (2.9)	0	2	1	1
齲歯	Dental caries	4 (2.9)	2	0	2	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	3 (2.2)	1	0	1	1
消化不良	Dyspepsia	3 (2.2)	2	0	1	0
腹痛	Abdominal pain	1 (0.7)	1	0	0	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	4 (2.9)	2	1	1	0
胃炎	Gastritis	3 (2.2)	1	1	0	1
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	19 (13.9)	13	4	1	1
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	5 (3.6)	4	1	0	0
注射部位紅斑	Injection site erythema	4 (2.9)	4	0	0	0
疲労	Fatigue	3 (2.2)	2	0	1	0

器官別大分類 基本語		Liraglutide				
		合計 (N=137) n(%)	～3ヵ月 a (N=137) n	4～6ヵ月 a (N=131) n	7～9ヵ月 a (N=129) n	10ヵ月～a (N=123) n
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	42 (30.7)	18	13	6	5
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	24 (17.5)	7	9	3	5
胃腸炎	Gastroenteritis	1 (0.7)	1	0	0	0
気管支炎	Bronchitis	3 (2.2)	0	2	0	1
咽頭炎	Pharyngitis	3 (2.2)	2	0	1	0
インフルエンザ	Influenza	2 (1.5)	1	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	11 (8.0)	5	2	2	2
挫傷	Contusion	5 (3.6)	2	1	1	1
熱傷	Thermal burn	1 (0.7)	0	0	1	0
上顆炎	Epicondylitis	1 (0.7)	1	0	0	0
臨床検査	Investigations	8 (5.8)	3	3	2	0
リパーゼ増加	Lipase increased	3 (2.2)	1	2	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Blood creatine phosphokinase increased	3 (2.2)	1	0	2	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	11 (8.0)	8	1	1	1
食欲減退	Decreased appetite	8 (5.8)	8	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	18 (13.1)	4	5	7	2
背部痛	Back pain	6 (4.4)	2	1	2	1
筋肉痛	Myalgia	3 (2.2)	1	0	2	0
神経系障害	Nervous system disorders	12 (8.8)	3	1	3	5

器官別大分類 基本語		Liraglutide 合計 (N=137) n(%)	 ～3ヵ月 a (N=137) n	 4～6ヵ月 a (N=131) n	 7～9ヵ月 a (N=129) n	 10ヵ月～a (N=123) n
頭痛	Headache	5 (3.6)	2	0	1	2
感覚鈍麻	Hypoaesthesia	1 (0.7)	0	0	0	1
浮動性めまい	Dizziness	1 (0.7)	0	1	0	0
精神障害	Psychiatric disorders	3 (2.2)	1	2	0	0
不眠症	Insomnia	1 (0.7)	0	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7 (5.1)	1	2	1	3
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	3 (2.2)	1	1	0	1
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	4 (2.9)	0	1	0	3
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	11 (8.0)	5	3	2	1
そう痒症	Pruritus	3 (2.2)	2	0	0	1
蕁麻疹	Urticaria	3 (2.2)	1	1	1	0
血管障害	Vascular disorders	5 (3.6)	1	2	2	0
高血圧	Hypertension	4 (2.9)	1	1	2	0

N = 全被験者数、n = 発現例数
事象名:MedDRA/J Version 17.0
Plc/Dula = Placebo(26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks)
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は、初発のみ集計する。各評価期間の全被験者数は、当該期間の 1 日目の評価被験者数を示す。
a:～3 ヵ月は 1～90 日の期間を、4～6 ヵ月は 91～180 日の期間を、7～9 ヵ月は 181～270 日の期間を、10 か月～は 271 日～の期間を集計対象とした
全体集団のいずれかの投与群において 2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/programs_nonsdd/tfl_output/dp_52_teae_onset_2pct.rtf
Date: 2014-Aug-19 09:35

<u>デュラグルチド併用療法</u>

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

治験薬投与期間中に発現した、いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象に関して、治験薬との因果関係を問わない事象と因果関係が否定できない事象に分類し、表 2.7.4.2-4 に示す。また、すべての有害事象に関しては第 2.7.6.23.2.5.3 項に示す。有害事象の重症度別の結果に関しては、付録表 2.7.4.7-9 に示す。

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）。

また、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）。

有害事象のうち、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した事象は、下痢［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）、12.2%（22/181 例）及び 2.2%（4/180 例）］、悪心［9.4%（17/181 例）、1.1%（2/180 例）］、便秘［8.8%（16/181 例）、3.3%（6/180 例）］、嘔吐［5.0%（9/181 例）、1.1%（2/180 例）］、鼻咽頭炎［27.1%（49/181 例）、25.6%（46/180 例）］、リパーゼ増加［5.0%（9/181 例）、0.6%（1/180 例）］であった。下痢、悪心、便秘及びリパーゼ増加の発現割合は、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）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象のうち、いずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した事象は、下痢［8.3%（15/181 例）、0（0/180 例）］、悪心［7.7%（14/181 例）、0（0/180 例）］、便秘［6.6%（12/181 例）、0.6%（1/180 例）］であった。

最悪重症度で評価した有害事象の大部分は軽度であり、その発現割合は、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 60.2%（109/181 例）及び 48.3%（87/180 例）であった。また、中等度の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 9.9%（18/181 例）及び 12.2%（22/180 例）であり、高度の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 5.0%（9/181 例）及び 1.1%（2/180 例）であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 9 例に認められた高度の有害事象は、それぞれ胆石症及び過形成性胆嚢症（同一被験者で発現）、急性心筋梗塞、尿管結石、脳梗塞、結腸新生物、肝癌破裂、高血圧、膝蓋骨骨折並びに歯周病であり、このうち高血圧と歯周病を除く事象が重篤な有害事象と判断された。インスリン グラルギン投与群の 2 例に認められた高度の有害事象は、それぞれ肛門膿瘍及び脊髄梗塞であり、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（第 2.7.6.23.2.5.4 項）。

表 2.7.4.2-4. デュラグルチド 0.75 mg 投与群又はインスリン グラルギン投与群のいずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（GBDY 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		Glargine (n=180)	Dula 0.75 (n=181)	Glargine (n=180)	Dula 0.75 (n=181)
有害事象発現例数(%)		111 (61.7)	136 (75.1)	4 (2.2)	54 (29.8)
眼障害	Eye disorders	10 (5.6)	13 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	2 (1.1)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	25 (13.9)	62 (34.3)	1 (0.6)	41 (22.7)
下痢	Diarrhoea	4 (2.2)	22 (12.2)	0 (0.0)	15 (8.3)
悪心	Nausea	2 (1.1)	17 (9.4)	0 (0.0)	14 (7.7)
便秘	Constipation	6 (3.3)	16 (8.8)	1 (0.6)	12 (6.6)
嘔吐	Vomiting	2 (1.1)	9 (5.0)	0 (0.0)	5 (2.8)
腹部膨満	Abdominal distension	1 (0.6)	4 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.7)
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	4 (2.2)	0 (0.0)	3 (1.7)
齲歯	Dental caries	4 (2.2)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	Gastritis	4 (2.2)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	62 (34.4)	73 (40.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	46 (25.6)	49 (27.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	2 (1.1)	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	Bronchitis	7 (3.9)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	4 (2.2)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	3 (1.7)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	7 (3.9)	7 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
靱帯捻挫	Ligament sprain	4 (2.2)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	4 (2.2)	15 (8.3)	0 (0.0)	10 (5.5)
リパーゼ増加	Lipase increased	1 (0.6)	9 (5.0)	0 (0.0)	6 (3.3)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	5 (2.8)	5 (2.8)	0 (0.0)	5 (2.8)
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	5 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (6.7)	17 (9.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
背部痛	Back pain	5 (2.8)	5 (2.8)	0 (0.0)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (5.0)	10 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	Eczema	4 (2.2)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	7 (3.9)	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
高血圧	Hypertension	6 (3.3)	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA ver16.1
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-

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いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の発現例数を表 2.7.4.2-5 に示す。

いずれの投与群でも、投与 3 ヵ月までに多くの有害事象が発現し、投与 4 ヵ月以降に新たに発現した有害事象は少なかった。

表 2.7.4.2-5. デュラグルチド 0.75 mg 投与群又はインスリン グラルギン投与群のいずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の発現例数（安全性解析対象集団）（GBDY 試験）

器官別大分類 基本語		Glargine				Dula 0.75			
		合計 (N=180) n(%)	～3 ヵ月 a (N=180) n	4～6 ヵ月 a (N=178) n	7 ヵ月～a (N=177) n	合計 (N=181) n(%)	～3 ヵ月 a (N=181) n	4～6 ヵ月 a (N=175) n	7 ヵ月～a (N=165) n
全有害事象		111 (61.7)	78	31	2	136 (75.1)	115	19	2
死亡に至った有害事象		0 (0.0)	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		3 (1.7)	1	2	0	9 (5.0)	7	3	0
治験薬の中止に至った有害事象		2 (1.1)	2	0	0	6 (3.3)	5	1	0
眼障害	Eye disorders	10 (5.6)	8	2	0	13 (7.2)	7	5	1
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	2 (1.1)	1	1	0	4 (2.2)	3	1	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	25 (13.9)	15	9	1	62 (34.3)	53	9	0
下痢	Diarrhoea	4 (2.2)	2	1	1	22 (12.2)	19	3	0
悪心	Nausea	2 (1.1)	1	1	0	17 (9.4)	16	1	0
便秘	Constipation	6 (3.3)	4	2	0	16 (8.8)	15	1	0
嘔吐	Vomiting	2 (1.1)	2	0	0	9 (5.0)	9	0	0
腹部膨満	Abdominal distension	1 (0.6)	0	1	0	4 (2.2)	3	1	0
消化不良	Dyspepsia	0 (0.0)	0	0	0	4 (2.2)	4	0	0
齲歯	Dental caries	4 (2.2)	3	1	0	3 (1.7)	2	1	0
胃炎	Gastritis	4 (2.2)	2	2	0	2 (1.1)	1	1	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	62 (34.4)	39	23	0	73 (40.3)	53	19	1
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	46 (25.6)	29	17	0	49 (27.1)	31	17	1
インフルエンザ	Influenza	2 (1.1)	0	2	0	6 (3.3)	3	3	0

器官別大分類 基本語		Glargine				Dula 0.75			
		合計 (N=180) n(%)	～3ヵ月 a (N=180) n	4～6ヵ月 a (N=178) n	7ヵ月～a (N=177) n	合計 (N=181) n(%)	～3ヵ月 a (N=181) n	4～6ヵ月 a (N=175) n	7ヵ月～a (N=165) n
気管支炎	Bronchitis	7 (3.9)	4	3	0	4 (2.2)	4	0	0
咽頭炎	Pharyngitis	4 (2.2)	1	3	0	4 (2.2)	2	2	0
胃腸炎	Gastroenteritis	3 (1.7)	3	0	0	4 (2.2)	2	2	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	7 (3.9)	6	1	0	7 (3.9)	4	3	0
靭帯捻挫	Ligament sprain	4 (2.2)	3	1	0	1 (0.6)	1	0	0
臨床検査	Investigations	4 (2.2)	1	2	1	15 (8.3)	6	8	1
リパーゼ増加	Lipase increased	1 (0.6)	0	1	0	9 (5.0)	0	8	1
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	5 (2.8)	1	4	0	5 (2.8)	5	0	0
食欲減退	Decreased appetite	0 (0.0)	0	0	0	5 (2.8)	5	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (6.7)	6	6	0	17 (9.4)	12	5	0
背部痛	Back pain	5 (2.8)	3	2	0	5 (2.8)	5	0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (5.0)	6	3	0	10 (5.5)	5	5	0
湿疹	Eczema	4 (2.2)	3	1	0	5 (2.8)	2	3	0
血管障害	Vascular disorders	7 (3.9)	4	2	1	6 (3.3)	3	3	0
高血圧	Hypertension	6 (3.3)	3	2	1	6 (3.3)	3	3	0

N = 全被験者数、n = 発現例数
事象名:MedDRA/J Version 16.1
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は、初発のみ集計する。各評価期間の全被験者数は、当該期間の 1 日目の評価被験者数を示す。
a:～3 ヵ月は 1～90 日の期間を、4～6 ヵ月は 91～180 日の期間を、7 ヵ月～は 181～の期間を集計対象とした
全体集団のいずれかの投与群において 2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/programs_nonsdd/tfl_output/dy_teae_onset_2pct_20140220.rtf
Date: 2014-Feb-20 14:15

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）

治験薬投与期間中に発現した、いずれかの併用群で発現割合が 2%以上であった有害事象に関して、治験薬との因果関係を問わない事象と因果関係が否定できない事象に分類し、表 2.7.4.2-6 に示す。また、すべての有害事象に関しては第 2.7.6.32.2.5.3 項に示す。有害事象の重症度別の結果に関しては、付録表 2.7.4.7-10 に示す。

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。また、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。

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。

最悪重症度で評価した有害事象の大部分は軽度であり、その発現割合は、SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 及びグリニド併用群で、それぞれ 60.3%（79/131 例）、62.3%（38/61 例）、44.6%（29/65 例）、57.6%（38/66 例）及び 59.2%（42/71 例）であった。また、中等度の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 23.7%（31/131 例）、19.7%（12/61 例）、21.5%（14/65 例）、21.2%（14/66 例）及び 12.7%（9/71 例）であり、高度の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 1.5%（2/131 例）、1.6%（1/61 例）、4.6%（3/65 例）、1.5%（1/66 例）及び 1.4%（1/71 例）であった。高度の有害事象は、SU 併用群の 2 例にそれぞれ浮腫及び胸膜炎、ビグアナイド併用群の 1 例に軟部組織の良性新生物、α−GI 併用群の 3 例にそれぞれ胆管癌及び胆管炎（同一被験者で発現）、卵巣新生物並びに動悸、TZD 併用群の 1 例に背部痛が、グリニド併用群の 1 例に大腸ポリープが認められた。動悸及び背部痛を除き、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（表 2.7.6.32-14）。

表 2.7.4.2-6.いずれかの併用群で 2%以上発現した有害事象の発現例数及び発現割合（FAS）（GBDQ 試験）

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
有害事象発現例数(%)		112 (85.5)	51 (83.6)	46 (70.8)	53 (80.3)	52 (73.2)	314 (79.7)
心臓障害	Cardiac disorders	7 (5.3)	0 (0.0)	4 (6.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	12 (3.0)
頻脈	Tachycardia	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)
眼障害	Eye disorders	11 (8.4)	3 (4.9)	2 (3.1)	5 (7.6)	5 (7.0)	26 (6.6)
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.5)	0 (0.0)	7 (1.8)
結膜炎	Conjunctivitis	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (0.8)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	56 (42.7)	18 (29.5)	19 (29.2)	23 (34.8)	27 (38.0)	143 (36.3)
便秘	Constipation	20 (15.3)	3 (4.9)	8 (12.3)	3 (4.5)	5 (7.0)	39 (9.9)
下痢	Diarrhoea	13 (9.9)	9 (14.8)	3 (4.6)	5 (7.6)	7 (9.9)	37 (9.4)
悪心	Nausea	17 (13.0)	2 (3.3)	4 (6.2)	5 (7.6)	3 (4.2)	31 (7.9)
嘔吐	Vomiting	8 (6.1)	1 (1.6)	3 (4.6)	3 (4.5)	1 (1.4)	16 (4.1)
消化不良	Dyspepsia	6 (4.6)	2 (3.3)	1 (1.5)	0 (0.0)	5 (7.0)	14 (3.6)
胃炎	Gastritis	4 (3.1)	3 (4.9)	2 (3.1)	3 (4.5)	2 (2.8)	14 (3.6)
腹部膨満	Abdominal distension	4 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.0)	2 (2.8)	10 (2.5)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	3 (2.3)	1 (1.6)	3 (4.6)	1 (1.5)	2 (2.8)	10 (2.5)
腹部不快感	Abdominal discomfort	2 (1.5)	1 (1.6)	2 (3.1)	2 (3.0)	1 (1.4)	8 (2.0)
齲歯	Dental caries	2 (1.5)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.5)	3 (4.2)	7 (1.8)
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	5 (1.3)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
膵酵素異常	Pancreatic enzyme abnormality	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)
胃ポリープ	Gastric polyps	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (0.8)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (0.8)
口内炎	Stomatitis	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	14 (10.7)	4 (6.6)	6 (9.2)	8 (12.1)	6 (8.5)	38 (9.6)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (3.1)	3 (4.5)	3 (4.2)	10 (2.5)
浮腫	Oedema	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	4 (1.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	5 (3.8)	3 (4.9)	2 (3.1)	4 (6.1)	1 (1.4)	15 (3.8)
脂肪肝	Hepatic steatosis	2 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.5)	3 (4.5)	0 (0.0)	7 (1.8)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	58 (44.3)	30 (49.2)	19 (29.2)	26 (39.4)	26 (36.6)	159 (40.4)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	31 (23.7)	16 (26.2)	11 (16.9)	16 (24.2)	16 (22.5)	90 (22.8)
咽頭炎	Pharyngitis	7 (5.3)	2 (3.3)	3 (4.6)	6 (9.1)	0 (0.0)	18 (4.6)
インフルエンザ	Influenza	6 (4.6)	7 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	16 (4.1)
気管支炎	Bronchitis	10 (7.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.0)	2 (2.8)	15 (3.8)
足部白癬	Tinea pedis	2 (1.5)	2 (3.3)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.8)	8 (2.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	4 (3.1)	3 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (1.8)
感染性腸炎	Enteritis infectious	3 (2.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	6 (1.5)
歯周炎	Periodontitis	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	3 (0.8)
皮膚感染	Skin infection	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	14 (10.7)	5 (8.2)	2 (3.1)	9 (13.6)	4 (5.6)	34 (8.6)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
挫傷	Contusion	2 (1.5)	4 (6.6)	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (2.8)	11 (2.8)
臨床検査	Investigations	18 (13.7)	12 (19.7)	9 (13.8)	10 (15.2)	6 (8.5)	55 (14.0)
リパーゼ増加	Lipase increased	11 (8.4)	6 (9.8)	6 (9.2)	3 (4.5)	2 (2.8)	28 (7.1)
アミラーゼ増加	Amylase increased	3 (2.3)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.0)	1 (1.4)	8 (2.0)
膵酵素増加	Pancreatic enzymes increased	2 (1.5)	3 (4.9)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	7 (1.8)
体重増加	Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.1)	1 (1.4)	5 (1.3)
体重減少	Weight decreased	0 (0.0)	2 (3.3)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.4)	4 (1.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	14 (10.7)	3 (4.9)	5 (7.7)	3 (4.5)	4 (5.6)	29 (7.4)
食欲減退	Decreased appetite	10 (7.6)	3 (4.9)	3 (4.6)	1 (1.5)	2 (2.8)	19 (4.8)
痛風	Gout	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (2.8)	4 (1.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	26 (19.8)	7 (11.5)	6 (9.2)	12 (18.2)	5 (7.0)	56 (14.2)
背部痛	Back pain	8 (6.1)	2 (3.3)	2 (3.1)	6 (9.1)	1 (1.4)	19 (4.8)
関節痛	Arthralgia	4 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	3 (4.2)	9 (2.3)
筋痙縮	Muscle spasms	3 (2.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (3.0)	1 (1.4)	8 (2.0)
四肢痛	Pain in extremity	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (3.1)	2 (3.0)	0 (0.0)	6 (1.5)
筋肉痛	Myalgia	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)
関節周囲炎	Periarthritis	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
神経系障害	Nervous system disorders	16 (12.2)	1 (1.6)	4 (6.2)	5 (7.6)	2 (2.8)	28 (7.1)
浮動性めまい	Dizziness	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	6 (1.5)
頭痛	Headache	4 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	5 (1.3)
坐骨神経痛	Sciatica	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.4)	5 (1.3)

器官別大分類 基本語		因果関係を問わない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	9 (6.9)	3 (4.9)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.4)	16 (4.1)
糖尿病性腎症	Diabetic nephropathy	4 (3.1)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (4.6)	2 (3.3)	2 (3.1)	4 (6.1)	5 (7.0)	19 (4.8)
咳嗽	Cough	1 (0.8)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)	5 (1.3)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	0 (0.0)	4 (1.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (9.9)	5 (8.2)	4 (6.2)	9 (13.6)	3 (4.2)	34 (8.6)
湿疹	Eczema	3 (2.3)	1 (1.6)	2 (3.1)	0 (0.0)	2 (2.8)	8 (2.0)
そう痒症	Pruritus	3 (2.3)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	5 (1.3)
蕁麻疹	Urticaria	1 (0.8)	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (1.5)	0 (0.0)	5 (1.3)
皮膚乾燥	Dry skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)	1 (1.4)	3 (0.8)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	10 (7.6)	2 (3.3)	4 (6.2)	2 (3.0)	3 (4.2)	21 (5.3)
抜歯	Tooth extraction	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (2.8)	8 (2.0)
血管障害	Vascular disorders	7 (5.3)	3 (4.9)	5 (7.7)	3 (4.5)	3 (4.2)	21 (5.3)
高血圧	Hypertension	5 (3.8)	3 (4.9)	4 (6.2)	2 (3.0)	3 (4.2)	17 (4.3)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
有害事象発現例数(%)		58 (44.3)	14 (23.0)	21 (32.3)	17 (25.8)	26 (36.6)	136 (34.5)
心臓障害	Cardiac disorders	3 (2.3)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
頻脈	Tachycardia	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (1.0)
眼障害	Eye disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	Conjunctivitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	45 (34.4)	9 (14.8)	16 (24.6)	12 (18.2)	17 (23.9)	99 (25.1)
便秘	Constipation	14 (10.7)	2 (3.3)	8 (12.3)	1 (1.5)	3 (4.2)	28 (7.1)
下痢	Diarrhoea	12 (9.2)	4 (6.6)	2 (3.1)	2 (3.0)	5 (7.0)	25 (6.3)
悪心	Nausea	16 (12.2)	2 (3.3)	4 (6.2)	5 (7.6)	2 (2.8)	29 (7.4)
嘔吐	Vomiting	7 (5.3)	0 (0.0)	2 (3.1)	3 (4.5)	0 (0.0)	12 (3.0)
消化不良	Dyspepsia	6 (4.6)	2 (3.3)	1 (1.5)	0 (0.0)	4 (5.6)	13 (3.3)
胃炎	Gastritis	2 (1.5)	1 (1.6)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (2.8)	7 (1.8)
腹部膨満	Abdominal distension	4 (3.1)	0 (0.0)	2 (3.1)	2 (3.0)	2 (2.8)	10 (2.5)
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (1.0)
腹部不快感	Abdominal discomfort	2 (1.5)	1 (1.6)	2 (3.1)	2 (3.0)	1 (1.4)	8 (2.0)
齲歯	Dental caries	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	Abdominal pain upper	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.5)
膵酵素異常	Pancreatic enzyme abnormality	3 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
胃ポリープ	Gastric polyps	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	Large intestine polyp	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	Stomatitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	9 (6.9)	1 (1.6)	2 (3.1)	5 (7.6)	5 (7.0)	22 (5.6)
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	3 (4.5)	3 (4.2)	8 (2.0)
浮腫	Oedema	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
脂肪肝	Hepatic steatosis	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.4)	4 (1.0)
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭炎	Pharyngitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	Bronchitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
足部白癬	Tinea pedis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染性腸炎	Enteritis infectious	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	Periodontitis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚感染	Skin infection	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	Contusion	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	13 (9.9)	7 (11.5)	4 (6.2)	5 (7.6)	3 (4.2)	32 (8.1)
リパーゼ増加	Lipase increased	9 (6.9)	3 (4.9)	3 (4.6)	2 (3.0)	2 (2.8)	19 (4.8)
アミラーゼ増加	Amylase increased	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.4)	4 (1.0)
膵酵素増加	Pancreatic enzymes increased	1 (0.8)	3 (4.9)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	6 (1.5)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
体重増加	Weight increased	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	Weight decreased	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	9 (6.9)	2 (3.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.4)	15 (3.8)
食欲減退	Decreased appetite	9 (6.9)	2 (3.3)	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	14 (3.6)
痛風	Gout	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (1.0)
背部痛	Back pain	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
関節痛	Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋痙縮	Muscle spasms	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.3)
四肢痛	Pain in extremity	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	Periarthritis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	8 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.3)
浮動性めまい	Dizziness	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
頭痛	Headache	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
坐骨神経痛	Sciatica	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
糖尿病性腎症	Diabetic nephropathy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	Cough	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類 基本語		因果関係が否定できない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
湿疹	Eczema	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	Pruritus	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	Urticaria	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
皮膚乾燥	Dry skin	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
抜歯	Tooth extraction	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
高血圧	Hypertension	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA ver16.1
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/programs_nonsdd/tfl_output/dq_teae_rel_2pct.rtf
Date: 2014-Mar-24 11:31

いずれかの併用群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の発現例数を表 2.7.4.2-7 に示す。

いずれの併用群でも、投与 3 ヵ月までに多くの有害事象が発現し、投与 4 ヵ月以降に新たに発現した有害事象は少なかった。

表 2.7.4.2-7. いずれかの併用群で 2%以上発現した有害事象の発現時期別の発現例数（FAS）（GBDQ 試験）

器官別大分類 基本語		Dula 0.75 + SU					Dula 0.75 + BG				
		合計 (N=131) n(%)	～3 ヵ月 a (N=131) n	4～6 ヵ月 a (N=129) n	7～9 ヵ月 a (N=126) n	10 ヵ月～a (N=125) n	合計 (N=61) n(%)	～3 ヵ月 a (N=61) n	4～6 ヵ月 a (N=59) n	7～9 ヵ月 a (N=59) n	10 ヵ月～a (N=59) n
全有害事象		112 (85.5)	84	11	9	8	51 (83.6)	35	11	5	0
死亡に至った有害事象		0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		9 (6.9)	1	2	1	5	3 (4.9)	0	0	2	1
中止に至った有害事象		8 (6.1)	4	1	0	3	1 (1.6)	1	0	0	0
心臓障害	Cardiac disorders	7 (5.3)	4	1	0	2	0 (0.0)	0	0	0	0
頻脈	Tachycardia	3 (2.3)	3	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
眼障害	Eye disorders	11 (8.4)	3	1	2	5	3 (4.9)	0	0	0	3
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	4 (3.1)	1	0	1	2	0 (0.0)	0	0	0	0
結膜炎	Conjunctivitis	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (3.3)	0	0	0	2
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	56 (42.7)	43	5	3	5	18 (29.5)	14	2	1	1
便秘	Constipation	20 (15.3)	13	2	2	3	3 (4.9)	2	0	1	0
下痢	Diarrhoea	13 (9.9)	11	1	1	0	9 (14.8)	7	1	1	0
悪心	Nausea	17 (13.0)	14	1	0	2	2 (3.3)	2	0	0	0
嘔吐	Vomiting	8 (6.1)	7	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0
消化不良	Dyspepsia	6 (4.6)	4	1	1	0	2 (3.3)	2	0	0	0
胃炎	Gastritis	4 (3.1)	3	1	0	0	3 (4.9)	1	1	0	1
腹部膨満	Abdominal distension	4 (3.1)	3	0	0	1	0 (0.0)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	3 (2.3)	1	2	0	0	1 (1.6)	0	1	0	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	2 (1.5)	1	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0

器官別大分類 基本語		Dula 0.75 + SU					Dula 0.75 + BG				
		合計 (N=131) n(%)	～3 ヵ月 a (N=131) n	4～6 ヵ月 a (N=129) n	7～9 ヵ月 a (N=126) n	10 ヵ月～a (N=125) n	合計 (N=61) n(%)	～3 ヵ月 a (N=61) n	4～6 ヵ月 a (N=59) n	7～9 ヵ月 a (N=59) n	10 ヵ月～a (N=59) n
齲歯	Dental caries	2 (1.5)	0	0	2	0	1 (1.6)	1	0	0	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (0.8)	0	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0
膵酵素異常	Pancreatic enzyme abnormality	4 (3.1)	3	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
胃ポリープ	Gastric polyps	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
大腸ポリープ	Large intestine polyp	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (3.3)	0	0	1	1
口内炎	Stomatitis	1 (0.8)	0	0	1	0	0 (0.0)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	14 (10.7)	7	4	2	1	4 (6.6)	3	1	0	0
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	2 (1.5)	1	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
浮腫	Oedema	1 (0.8)	0	1	0	0	1 (1.6)	0	1	0	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	5 (3.8)	1	1	1	2	3 (4.9)	2	1	0	0
脂肪肝	Hepatic steatosis	2 (1.5)	1	1	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	58 (44.3)	25	13	13	7	30 (49.2)	7	9	7	7
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	31 (23.7)	15	9	6	1	16 (26.2)	5	5	4	2
咽頭炎	Pharyngitis	7 (5.3)	1	2	1	3	2 (3.3)	1	0	1	0
インフルエンザ	Influenza	6 (4.6)	2	0	0	4	7 (11.5)	0	1	2	4
気管支炎	Bronchitis	10 (7.6)	3	1	4	2	1 (1.6)	0	0	0	1
足部白癬	Tinea pedis	2 (1.5)	0	1	0	1	2 (3.3)	0	0	1	1
胃腸炎	Gastroenteritis	4 (3.1)	1	0	1	2	3 (4.9)	0	1	1	1
感染性腸炎	Enteritis infectious	3 (2.3)	1	1	1	0	1 (1.6)	0	0	1	0
歯周炎	Periodontitis	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (3.3)	0	0	2	0
皮膚感染	Skin infection	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (3.3)	1	1	0	0

器官別大分類 基本語		Dula 0.75 + SU					Dula 0.75 + BG				
		合計 (N=131) n(%)	～3 ヵ月 a (N=131) n	4～6 ヵ月 a (N=129) n	7～9 ヵ月 a (N=126) n	10 ヵ月～a (N=125) n	合計 (N=61) n(%)	～3 ヵ月 a (N=61) n	4～6 ヵ月 a (N=59) n	7～9 ヵ月 a (N=59) n	10 ヵ月～a (N=59) n
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	14 (10.7)	6	2	3	3	5 (8.2)	2	2	0	1
挫傷	Contusion	2 (1.5)	1	1	0	0	4 (6.6)	1	2	0	1
臨床検査	Investigations	18 (13.7)	15	3	0	0	12 (19.7)	6	5	0	1
リパーゼ増加	Lipase increased	11 (8.4)	11	0	0	0	6 (9.8)	2	4	0	0
アミラーゼ増加	Amylase increased	3 (2.3)	2	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
膵酵素増加	Pancreatic enzymes increased	2 (1.5)	1	1	0	0	3 (4.9)	3	0	0	0
体重増加	Weight increased	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
体重減少	Weight decreased	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (3.3)	1	1	0	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	14 (10.7)	10	4	0	0	3 (4.9)	2	1	0	0
食欲減退	Decreased appetite	10 (7.6)	10	0	0	0	3 (4.9)	2	1	0	0
痛風	Gout	1 (0.8)	0	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	26 (19.8)	5	5	11	5	7 (11.5)	3	1	1	2
背部痛	Back pain	8 (6.1)	0	3	5	0	2 (3.3)	1	1	0	0
関節痛	Arthralgia	4 (3.1)	1	0	2	1	0 (0.0)	0	0	0	0
筋痙縮	Muscle spasms	3 (2.3)	0	0	2	1	2 (3.3)	1	0	0	1
四肢痛	Pain in extremity	1 (0.8)	1	0	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0
筋肉痛	Myalgia	3 (2.3)	0	1	2	0	0 (0.0)	0	0	0	0
関節周囲炎	Periarthritis	3 (2.3)	0	1	1	1	0 (0.0)	0	0	0	0
神経系障害	Nervous system disorders	16 (12.2)	8	0	5	3	1 (1.6)	0	1	0	0
浮動性めまい	Dizziness	4 (3.1)	1	0	1	2	0 (0.0)	0	0	0	0

器官別大分類 基本語		Dula 0.75 + SU					Dula 0.75 + BG				
		合計 (N=131) n(%)	～3 ヵ月 a (N=131) n	4～6 ヵ月 a (N=129) n	7～9 ヵ月 a (N=126) n	10 ヵ月～a (N=125) n	合計 (N=61) n(%)	～3 ヵ月 a (N=61) n	4～6 ヵ月 a (N=59) n	7～9 ヵ月 a (N=59) n	10 ヵ月～a (N=59) n
頭痛	Headache	4 (3.1)	4	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
坐骨神経痛	Sciatica	3 (2.3)	1	0	1	1	0 (0.0)	0	0	0	0
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	9 (6.9)	3	4	0	2	3 (4.9)	1	2	0	0
糖尿病性腎症	Diabetic nephropathy	4 (3.1)	2	2	0	0	1 (1.6)	1	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (4.6)	1	2	2	1	2 (3.3)	1	1	0	0
咳嗽	Cough	1 (0.8)	0	0	0	1	1 (1.6)	0	1	0	0
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	1 (0.8)	0	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	3 (2.3)	1	0	2	0	0 (0.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (9.9)	6	2	3	2	5 (8.2)	1	2	1	1
湿疹	Eczema	3 (2.3)	1	0	2	0	1 (1.6)	0	1	0	0
そう痒症	Pruritus	3 (2.3)	3	0	0	0	1 (1.6)	0	1	0	0
蕁麻疹	Urticaria	1 (0.8)	0	0	0	1	1 (1.6)	1	0	0	0
皮膚乾燥	Dry skin	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	10 (7.6)	3	0	2	5	2 (3.3)	0	0	1	1
抜歯	Tooth extraction	3 (2.3)	2	0	1	0	0 (0.0)	0	0	0	0
血管障害	Vascular disorders	7 (5.3)	1	1	2	3	3 (4.9)	1	1	1	0
高血圧	Hypertension	5 (3.8)	1	1	0	3	3 (4.9)	1	1	1	0

器官別大分類 基本語		Dula 0.75 + AGI					Dula 0.75 + TZD				
		合計 (N=65) n(%)	～3ヵ月 a (N=65) n	4～6ヵ月 a (N=60) n	7～9ヵ月 a (N=59) n	10ヵ月～a (N=57) n	合計 (N=66) n(%)	～3ヵ月 a (N=66) n	4～6ヵ月 a (N=64) n	7～9ヵ月 a (N=63) n	10ヵ月～a (N=63) n
全有害事象		46 (70.8)	27	10	7	2	53 (80.3)	35	10	4	4
死亡に至った有害事象		0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		4 (6.2)	1	2	1	0	1 (1.5)	0	0	0	1
中止に至った有害事象		6 (9.2)	4	1	1	0	2 (3.0)	2	0	0	0
心臓障害	Cardiac disorders	4 (6.2)	2	2	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
頻脈	Tachycardia	1 (1.5)	0	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
眼障害	Eye disorders	2 (3.1)	1	1	0	0	5 (7.6)	1	2	1	1
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	0 (0.0)	0	0	0	0	3 (4.5)	0	1	1	1
結膜炎	Conjunctivitis	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	19 (29.2)	15	1	3	0	23 (34.8)	19	3	1	0
便秘	Constipation	8 (12.3)	6	1	1	0	3 (4.5)	3	0	0	0
下痢	Diarrhoea	3 (4.6)	1	1	1	0	5 (7.6)	2	3	0	0
悪心	Nausea	4 (6.2)	4	0	0	0	5 (7.6)	4	1	0	0
嘔吐	Vomiting	3 (4.6)	2	0	0	1	3 (4.5)	3	0	0	0
消化不良	Dyspepsia	1 (1.5)	1	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
胃炎	Gastritis	2 (3.1)	0	1	1	0	3 (4.5)	3	0	0	0
腹部膨満	Abdominal distension	2 (3.1)	2	0	0	0	2 (3.0)	2	0	0	0
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	3 (4.6)	1	1	1	0	1 (1.5)	1	0	0	0
腹部不快感	Abdominal discomfort	2 (3.1)	2	0	0	0	2 (3.0)	2	0	0	0
齲歯	Dental caries	0 (0.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	1	0	0	0
上腹部痛	Abdominal pain upper	2 (3.1)	1	0	0	1	0 (0.0)	0	0	0	0

器官別大分類 基本語		Dula 0.75 + AGI					Dula 0.75 + TZD				
		合計 (N=65) n(%)	～3 ヵ月 a (N=65) n	4～6 ヵ月 a (N=60) n	7～9 ヵ月 a (N=59) n	10 ヵ月～a (N=57) n	合計 (N=66) n(%)	～3 ヵ月 a (N=66) n	4～6 ヵ月 a (N=64) n	7～9 ヵ月 a (N=63) n	10 ヵ月～a (N=63) n
膵酵素異常	Pancreatic enzyme abnormality	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
胃ポリープ	Gastric polyps	2 (3.1)	0	0	0	2	0 (0.0)	0	0	0	0
大腸ポリープ	Large intestine polyp	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
口内炎	Stomatitis	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	1	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	6 (9.2)	0	0	4	2	8 (12.1)	4	2	1	1
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	2 (3.1)	0	0	2	0	3 (4.5)	2	1	0	0
浮腫	Oedema	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	1	1	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	2 (3.1)	1	0	1	0	4 (6.1)	2	1	1	0
脂肪肝	Hepatic steatosis	1 (1.5)	1	0	0	0	3 (4.5)	1	1	1	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	19 (29.2)	7	4	2	6	26 (39.4)	13	4	6	3
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	11 (16.9)	4	2	1	4	16 (24.2)	6	2	4	4
咽頭炎	Pharyngitis	3 (4.6)	1	1	0	1	6 (9.1)	1	3	2	0
インフルエンザ	Influenza	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
気管支炎	Bronchitis	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	1	1	0	0
足部白癬	Tinea pedis	1 (1.5)	1	0	0	0	1 (1.5)	1	0	0	0
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
感染性腸炎	Enteritis infectious	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	1	0	1	0
歯周炎	Periodontitis	0 (0.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	1	0	0	0
皮膚感染	Skin infection	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	2 (3.1)	0	0	1	1	9 (13.6)	2	4	2	1

器官別大分類 基本語		Dula 0.75 + AGI					Dula 0.75 + TZD				
		合計 (N=65) n(%)	～3 ヵ月 a (N=65) n	4～6 ヵ月 a (N=60) n	7～9 ヵ月 a (N=59) n	10 ヵ月～a (N=57) n	合計 (N=66) n(%)	～3 ヵ月 a (N=66) n	4～6 ヵ月 a (N=64) n	7～9 ヵ月 a (N=63) n	10 ヵ月～a (N=63) n
挫傷	Contusion	1 (1.5)	0	0	1	0	2 (3.0)	0	2	0	0
臨床検査	Investigations	9 (13.8)	4	2	3	0	10 (15.2)	4	2	3	1
リパーゼ増加	Lipase increased	6 (9.2)	3	2	1	0	3 (4.5)	3	0	0	0
アミラーゼ増加	Amylase increased	2 (3.1)	2	0	0	0	2 (3.0)	2	0	0	0
膵酵素増加	Pancreatic enzymes increased	1 (1.5)	1	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
体重増加	Weight increased	0 (0.0)	0	0	0	0	4 (6.1)	0	1	3	0
体重減少	Weight decreased	0 (0.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	1	0	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	5 (7.7)	3	2	0	0	3 (4.5)	2	0	0	1
食欲減退	Decreased appetite	3 (4.6)	3	0	0	0	1 (1.5)	1	0	0	0
痛風	Gout	0 (0.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	0	0	0	1
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	6 (9.2)	1	3	0	2	12 (18.2)	3	3	4	2
背部痛	Back pain	2 (3.1)	0	2	0	0	6 (9.1)	1	2	2	1
関節痛	Arthralgia	1 (1.5)	0	1	0	0	1 (1.5)	1	0	0	0
筋痙縮	Muscle spasms	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	0	2	0
四肢痛	Pain in extremity	2 (3.1)	0	0	0	2	2 (3.0)	0	1	0	1
筋肉痛	Myalgia	1 (1.5)	0	1	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
関節周囲炎	Periarthritis	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
神経系障害	Nervous system disorders	4 (6.2)	0	2	2	0	5 (7.6)	2	1	1	1
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	1	1	0	0
頭痛	Headache	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
坐骨神経痛	Sciatica	0 (0.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	1	0	0	0

器官別大分類 基本語		Dula 0.75 + AGI					Dula 0.75 + TZD				
		合計 (N=65) n(%)	～3 ヵ月 a (N=65) n	4～6 ヵ月 a (N=60) n	7～9 ヵ月 a (N=59) n	10 ヵ月～a (N=57) n	合計 (N=66) n(%)	～3 ヵ月 a (N=66) n	4～6 ヵ月 a (N=64) n	7～9 ヵ月 a (N=63) n	10 ヵ月～a (N=63) n
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (1.5)	1	0	0	0	2 (3.0)	1	1	0	0
糖尿病性腎症	Diabetic nephropathy	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (3.1)	0	1	0	1	4 (6.1)	1	2	0	1
咳嗽	Cough	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	1 (1.5)	0	0	0	1	2 (3.0)	1	1	0	0
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (6.2)	1	1	1	1	9 (13.6)	1	4	2	2
湿疹	Eczema	2 (3.1)	0	1	1	0	0 (0.0)	0	0	0	0
そう痒症	Pruritus	0 (0.0)	0	0	0	0	1 (1.5)	1	0	0	0
蕁麻疹	Urticaria	2 (3.1)	1	0	0	1	1 (1.5)	0	0	0	1
皮膚乾燥	Dry skin	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (3.0)	0	1	1	0
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	4 (6.2)	1	0	1	2	2 (3.0)	2	0	0	0
抜歯	Tooth extraction	1 (1.5)	0	0	0	1	2 (3.0)	2	0	0	0
血管障害	Vascular disorders	5 (7.7)	2	2	1	0	3 (4.5)	0	2	0	1
高血圧	Hypertension	4 (6.2)	1	2	1	0	2 (3.0)	0	1	0	1

器官別大分類 基本語		Dula 0.75 + GLN					Total				
		合計 (N=71) n(%)	～3 ヵ月 a (N=71) n	4～6 ヵ月 a (N=70) n	7～9 ヵ月 a (N=69) n	10 ヵ月～a (N=68) n	合計 (N=394) n(%)	～3 ヵ月 a (N=394) n	4～6 ヵ月 a (N=382) n	7～9 ヵ月 a (N=376) n	10 ヵ月～a (N=372) n
全有害事象		52 (73.2)	35	5	8	4	314 (79.7)	216	47	33	18
死亡に至った有害事象		0 (0.0)	0	0	0	0	0 (0.0)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象		2 (2.8)	0	0	2	0	19 (4.8)	2	4	6	7
中止に至った有害事象		1 (1.4)	1	0	0	0	18 (4.6)	12	2	1	3
心臓障害	Cardiac disorders	1 (1.4)	0	1	0	0	12 (3.0)	6	4	0	2
頻脈	Tachycardia	0 (0.0)	0	0	0	0	4 (1.0)	3	1	0	0
眼障害	Eye disorders	5 (7.0)	4	1	0	0	26 (6.6)	9	5	3	9
糖尿病網膜症	Diabetic retinopathy	0 (0.0)	0	0	0	0	7 (1.8)	1	1	2	3
結膜炎	Conjunctivitis	1 (1.4)	0	1	0	0	3 (0.8)	0	1	0	2
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	27 (38.0)	22	0	1	4	143 (36.3)	113	11	9	10
便秘	Constipation	5 (7.0)	4	0	1	0	39 (9.9)	28	3	5	3
下痢	Diarrhoea	7 (9.9)	5	0	1	1	37 (9.4)	26	6	4	1
悪心	Nausea	3 (4.2)	3	0	0	0	31 (7.9)	27	2	0	2
嘔吐	Vomiting	1 (1.4)	0	0	0	1	16 (4.1)	13	1	0	2
消化不良	Dyspepsia	5 (7.0)	5	0	0	0	14 (3.6)	12	1	1	0
胃炎	Gastritis	2 (2.8)	1	0	1	0	14 (3.6)	8	3	2	1
腹部膨満	Abdominal distension	2 (2.8)	2	0	0	0	10 (2.5)	9	0	0	1
胃食道逆流性疾患	Gastrooesophageal reflux disease	2 (2.8)	1	0	0	1	10 (2.5)	4	4	1	1
腹部不快感	Abdominal discomfort	1 (1.4)	1	0	0	0	8 (2.0)	7	1	0	0
齲歯	Dental caries	3 (4.2)	1	0	0	2	7 (1.8)	3	0	2	2
上腹部痛	Abdominal pain upper	1 (1.4)	1	0	0	0	5 (1.3)	3	1	0	1

器官別大分類 基本語		Dula 0.75 + GLN					Total				
		合計 (N=71) n(%)	～3 ヵ月 a (N=71) n	4～6 ヵ月 a (N=70) n	7～9 ヵ月 a (N=69) n	10 ヵ月～a (N=68) n	合計 (N=394) n(%)	～3 ヵ月 a (N=394) n	4～6 ヵ月 a (N=382) n	7～9 ヵ月 a (N=376) n	10 ヵ月～a (N=372) n
膵酵素異常	Pancreatic enzyme abnormality	0 (0.0)	0	0	0	0	4 (1.0)	3	1	0	0
胃ポリープ	Gastric polyps	1 (1.4)	1	0	0	0	3 (0.8)	1	0	0	2
大腸ポリープ	Large intestine polyp	1 (1.4)	0	0	1	0	3 (0.8)	0	0	2	1
口内炎	Stomatitis	0 (0.0)	0	0	0	0	3 (0.8)	0	1	2	0
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	6 (8.5)	3	2	0	1	38 (9.6)	17	9	7	5
注射部位そう痒感	Injection site pruritus	3 (4.2)	1	2	0	0	10 (2.5)	4	4	2	0
浮腫	Oedema	0 (0.0)	0	0	0	0	4 (1.0)	0	3	1	0
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (1.4)	0	0	0	1	15 (3.8)	6	3	3	3
脂肪肝	Hepatic steatosis	0 (0.0)	0	0	0	0	7 (1.8)	4	2	1	0
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	26 (36.6)	9	5	7	5	159 (40.4)	61	35	35	28
鼻咽頭炎	Nasopharyngitis	16 (22.5)	4	3	6	3	90 (22.8)	34	21	21	14
咽頭炎	Pharyngitis	0 (0.0)	0	0	0	0	18 (4.6)	4	6	4	4
インフルエンザ	Influenza	3 (4.2)	2	0	0	1	16 (4.1)	4	1	2	9
気管支炎	Bronchitis	2 (2.8)	0	1	0	1	15 (3.8)	4	3	4	4
足部白癬	Tinea pedis	2 (2.8)	1	0	1	0	8 (2.0)	3	1	2	2
胃腸炎	Gastroenteritis	0 (0.0)	0	0	0	0	7 (1.8)	1	1	2	3
感染性腸炎	Enteritis infectious	0 (0.0)	0	0	0	0	6 (1.5)	2	1	3	0
歯周炎	Periodontitis	0 (0.0)	0	0	0	0	3 (0.8)	1	0	2	0
皮膚感染	Skin infection	0 (0.0)	0	0	0	0	2 (0.5)	1	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	4 (5.6)	1	0	3	0	34 (8.6)	11	8	9	6

器官別大分類 基本語		Dula 0.75 + GLN					Total				
		合計 (N=71) n(%)	～3 ヵ月 a (N=71) n	4～6 ヵ月 a (N=70) n	7～9 ヵ月 a (N=69) n	10 ヵ月～a (N=68) n	合計 (N=394) n(%)	～3 ヵ月 a (N=394) n	4～6 ヵ月 a (N=382) n	7～9 ヵ月 a (N=376) n	10 ヵ月～a (N=372) n
挫傷	Contusion	2 (2.8)	0	0	2	0	11 (2.8)	2	5	3	1
臨床検査	Investigations	6 (8.5)	2	2	1	1	55 (14.0)	31	14	7	3
リパーゼ増加	Lipase increased	2 (2.8)	1	1	0	0	28 (7.1)	20	7	1	0
アミラーゼ増加	Amylase increased	1 (1.4)	0	1	0	0	8 (2.0)	6	2	0	0
膵酵素増加	Pancreatic enzymes increased	1 (1.4)	1	0	0	0	7 (1.8)	6	1	0	0
体重増加	Weight increased	1 (1.4)	0	0	0	1	5 (1.3)	0	1	3	1
体重減少	Weight decreased	1 (1.4)	0	0	1	0	4 (1.0)	1	2	1	0
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	4 (5.6)	2	0	1	1	29 (7.4)	19	7	1	2
食欲減退	Decreased appetite	2 (2.8)	1	0	1	0	19 (4.8)	17	1	1	0
痛風	Gout	2 (2.8)	1	0	0	1	4 (1.0)	1	1	0	2
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (7.0)	3	0	2	0	56 (14.2)	15	12	18	11
背部痛	Back pain	1 (1.4)	0	0	1	0	19 (4.8)	2	8	8	1
関節痛	Arthralgia	3 (4.2)	3	0	0	0	9 (2.3)	5	1	2	1
筋痙縮	Muscle spasms	1 (1.4)	0	0	1	0	8 (2.0)	1	0	5	2
四肢痛	Pain in extremity	0 (0.0)	0	0	0	0	6 (1.5)	2	1	0	3
筋肉痛	Myalgia	0 (0.0)	0	0	0	0	4 (1.0)	0	2	2	0
関節周囲炎	Periarthritis	0 (0.0)	0	0	0	0	3 (0.8)	0	1	1	1
神経系障害	Nervous system disorders	2 (2.8)	2	0	0	0	28 (7.1)	12	4	8	4
浮動性めまい	Dizziness	0 (0.0)	0	0	0	0	6 (1.5)	2	1	1	2
頭痛	Headache	1 (1.4)	1	0	0	0	5 (1.3)	5	0	0	0
坐骨神経痛	Sciatica	1 (1.4)	1	0	0	0	5 (1.3)	3	0	1	1

器官別大分類 基本語		Dula 0.75 + GLN					Total				
		合計 (N=71) n(%)	～3ヵ月 a (N=71) n	4～6ヵ月 a (N=70) n	7～9ヵ月 a (N=69) n	10ヵ月～a (N=68) n	合計 (N=394) n(%)	～3ヵ月 a (N=394) n	4～6ヵ月 a (N=382) n	7～9ヵ月 a (N=376) n	10ヵ月～a (N=372) n
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (1.4)	0	0	1	0	16 (4.1)	6	7	1	2
糖尿病性腎症	Diabetic nephropathy	0 (0.0)	0	0	0	0	5 (1.3)	3	2	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (7.0)	3	1	1	0	19 (4.8)	6	7	3	3
咳嗽	Cough	3 (4.2)	1	1	1	0	5 (1.3)	1	2	1	1
上気道の炎症	Upper respiratory tract inflammation	0 (0.0)	0	0	0	0	4 (1.0)	1	2	0	1
アレルギー性鼻炎	Rhinitis allergic	0 (0.0)	0	0	0	0	3 (0.8)	1	0	2	0
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (4.2)	1	1	1	0	34 (8.6)	10	10	8	6
湿疹	Eczema	2 (2.8)	1	1	0	0	8 (2.0)	2	3	3	0
そう痒症	Pruritus	0 (0.0)	0	0	0	0	5 (1.3)	4	1	0	0
蕁麻疹	Urticaria	0 (0.0)	0	0	0	0	5 (1.3)	2	0	0	3
皮膚乾燥	Dry skin	1 (1.4)	0	0	1	0	3 (0.8)	0	1	2	0
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	3 (4.2)	1	0	1	1	21 (5.3)	7	0	5	9
抜歯	Tooth extraction	2 (2.8)	1	0	0	1	8 (2.0)	5	0	1	2
血管障害	Vascular disorders	3 (4.2)	0	0	3	0	21 (5.3)	4	6	7	4
高血圧	Hypertension	3 (4.2)	0	0	3	0	17 (4.3)	3	5	5	4

N = 全被験者数、n = 発現例数
事象名:MedDRA/J Version 16.1
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は、初発のみ集計する。各評価期間の全被験者数は、当該期間の 1 日目の評価被験者数を示す。
a:～3 ヵ月は 1～90 日の期間を、4～6 ヵ月は 91～180 日の期間を、7～9 ヵ月は 181～270 日の期間を、10 か月～は 271 日～の期間を集計対象とした
全体集団のいずれかの投与群において 2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す

Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/programs_nonsdd/tfl_output/dq_teae_onset_2pct.rtf
Date: 2014-Mar-24 11:40

2.7.4.2.1.1.2 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）を対象として、いずれかの投与群で 2%以上発現した有害事象の発現割合及び発現例数を付録表 2.7.4.7-11 に示す。

最も多く認められた有害事象は、SOC の胃腸障害に分類される有害事象であり、その発現割合はプラセボ投与群で 21.3%（121/568 例）であったのに対してデュラグルチド投与群（AS1）では 36.3%（606/1670 例）と高かった。いずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった有害事象のうち、デュラグルチド投与群（AS1）でプラセボ投与群と比べて発現割合が高かった有害事象は、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悪心 16.8%（280/1670 例）及び 5.3%（30/568 例）、下痢 10.7%（179/1670 例）及び 6.7%（38/568 例）、嘔吐 9.3%（155/1670 例）及び 2.3%（13/568 例）、食欲減退 6.8%（113/1670 例）及び 1.6%（9/568 例）、消化不良 4.9%（82/1670 例）及び 2.3%（13/568 例）、便秘 3.7%（61/1670 例）及び 0.7%（4/568 例）、腹部膨満 2.6%（43/1670 例）及び 0.7%（4/568 例）及び胃食道逆流性疾患 1.9%（31/1670 例）及び 0.5%（3/568 例）であった。一方、高血糖の発現割合は、デュラグルチド投与群（AS1）で 0.6%（10/1670 例）であったのに対してプラセボ投与群で 5.3%（30/568 例）と高かった。

その他の有害事象の発現割合に、デュラグルチド投与群（AS1）とプラセボ投与群の間で大きな差は認められなかった。

AS1 を対象として、治験薬投与期間中に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の発現割合及び発現例数を付録表 2.7.4.7-12 に示す。

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、デュラグルチド投与群（AS1）で 32.6%（545/1670 例）とプラセボ投与群 19.7%（112/568 例）に対して高かった。比較的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、SOC の胃腸障害、代謝および栄養障害に分類される有害事象であり、そ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 24.7%（412/1670 例）及び 9.0%（51/568 例）、7.2%（120/1670 例）及び 3.3%（19/568 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種類及び発現割合は、治験薬との因果関係を問わない有害事象の結果とほぼ一致しており、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、嘔吐、食欲減退、下痢、消化不良、便秘、腹部膨満及び上腹部痛であった。

2.7.4.2.1.1.3 比較的よく見られる有害事象の結論

国内第 II 相及び第 III 相試験の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、大部分の有害事象の重症度は、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。

なお、外国第 II 相及び第 III 相試験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。

2.7.4.2.1.2 注目すべき有害事象

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］、糖尿病患者で重要な安全性評価項目（腎機能障害、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（肝機能障害、免疫原性、過敏症及び注射部位反応）などの注目すべき有害事象についても本項に示す。

2.7.4.2.1.2.1 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。GLP-1 受容体作動薬では、投与後初期に軽度又は中等度の胃腸障害が発現し、その発現頻度は経時的に低下することが報告されている（Aroda and Ratner 2011、CHMP 2012）。胃内容排出の遅延及び消化管運動の低下といった既知の GLP-1 の作用（Baggio and Drucker 2004）が胃腸障害を引き起こしていると考えられる。外国臨床薬理試験（GBCD、GBCH 及び GBDM 試験）の結果、デュラグルチドの胃内容排出に対する影響は、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）。

デュラグルチド投与時の胃腸障害を評価するため、発現頻度の高い胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢及び便秘）に関して、国内第 II 相及び第 III 相試験での発現割合、重症度及び発現時期を要約した。

また、その他の注目すべき胃腸障害として、虫垂炎、胆石症及び消化管閉塞を評価した。

2.7.4.2.1.2.1.1 悪心、嘔吐、下痢及び便秘

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

各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、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（表 2.7.4.2-1）。プラセボ投与群と統計学的に有意な群間差が認められた有害事象は、悪心のみであった（デュラグルチド 0.5 mg 投与群：p=0.025）。重症度は、デュラグルチド 0.5 mg 投与群の下痢及び悪心各 1 例が中等度であったことを除き、いずれも軽度であった（付録表 2.7.4.7-7）。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。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

悪心、嘔吐、下痢及び便秘の重症度別発現割合及び治験薬との因果関係が否定できない事象の発現割合を表 2.7.4.2-8 に示す。

各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、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。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（表 2.7.6.22-8）。

表 2.7.4.2-8. 悪心、嘔吐、下痢及び便秘の重症度別発現割合及び治験薬との因果関係が否定できない事象の発現割合（GBDP 試験：26 週間）

Preferred Term	Severity	**Dula_0.75 (N=280)**	**Placebo (N=70)**	**Liraglutide (N=137)**
		n (%)	n (%)	n (%)
悪心	Patients with >=1	15 (5.4)	1 (1.4)	11 (8.0)
	Mild	12 (4.3)	1 (1.4)	11 (8.0)
	Moderate	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	12 (4.3)	1 (1.4)	10 (7.3)
嘔吐	Patients with >=1	5 (1.8)	0 (0.0)	1 (0.7)
	Mild	4 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
	Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.7)
下痢	Patients with >=1	16 (5.7)	1 (1.4)	5 (3.6)
	Mild	16 (5.7)	1 (1.4)	5 (3.6)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	11 (3.9)	0 (0.0)	3 (2.2)
便秘	Patients with >=1	19 (6.8)	3 (4.3)	8 (5.8)
	Mild	15 (5.4)	2 (2.9)	6 (4.4)
	Moderate	3 (1.1)	1 (1.4)	2 (1.5)
	Severe	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	15 (5.4)	1 (1.4)	7 (5.1)

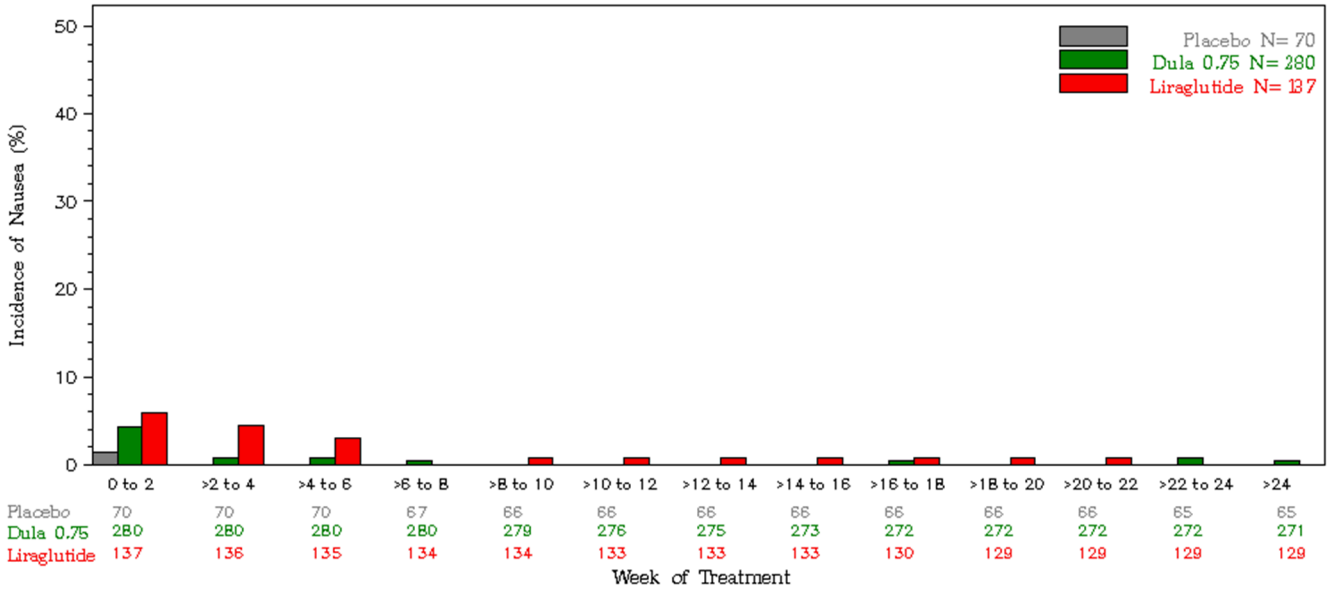
Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category;
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
MedDRA Version 16.1
（GBDP CSR Table GBDP.14.65., Table GBDP.14.66.）

悪心、嘔吐、下痢、便秘の発現時期別の発現例数を表 2.7.4.2-3 に、投与時期別の発現割合をそれぞれ図 2.7.4.2-1、付録図 2.7.4.7-1、付録図 2.7.4.7-2 及び付録図 2.7.4.7-3 に示す。

悪心の発現割合は、投与初期にデュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグルチド投与群でプラセボ投与群と比べて高く、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プラセボ投与群と比べて高かった。

Incidence of Gastrointestinal Adverse Events over Time (Nausea)
By Treatment Group
From Baseline to 26 Weeks
Safety Analysis Set
H9X—JE—GBDP

Page 3 of 4
16:36 Jan 29, 2014
PDPM



Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/graesa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/graesa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

図 2.7.4.2-1. 投与時期別の悪心の発現割合（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：26 週間）

（GBDP CSR Figure GBDP.14.2.）

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

悪心、嘔吐、下痢及び便秘の重症度別発現割合及び治験薬との因果関係が否定できない事象の発現割合を表 A 2.7.4.2-3 に示す。

各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、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（表 2.7.6.22A-7）。

表 A 2.7.4.2-3. 悪心、嘔吐、下痢及び便秘の重症度別発現割合及び治験薬との因果関係が否定できない事象の発現割合（GBDP 試験：52 週間）

Preferred Term	Severity	**Dula_0.75 (N=280)**	**Plc/Dula (N=70)**	**Plc/Dula (Dula only) (N=62)**	**Liraglutide (N=137)**
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
悪心	Patients with >=1	17 (6.1)	2 (2.9)	1 (1.6)	11 (8.0)
	Mild	14 (5.0)	2 (2.9)	1 (1.6)	10 (7.3)
	Moderate	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	12 (4.3)	2 (2.9)	1 (1.6)	10 (7.3)
嘔吐	Patients with >=1	5 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	Mild	4 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
	Moderate	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
下痢	Patients with >=1	20 (7.1)	6 (8.6)	5 (8.1)	6 (4.4)
	Mild	20 (7.1)	6 (8.6)	5 (8.1)	6 (4.4)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	11 (3.9)	2 (2.9)	2 (3.2)	3 (2.2)
便秘	Patients with >=1	22 (7.9)	4 (5.7)	1 (1.6)	11 (8.0)
	Mild	18 (6.4)	3 (4.3)	1 (1.6)	8 (5.8)
	Moderate	3 (1.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	3 (2.2)
	Severe	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	17 (6.1)	1 (1.4)	0 (0.0)	8 (5.8)

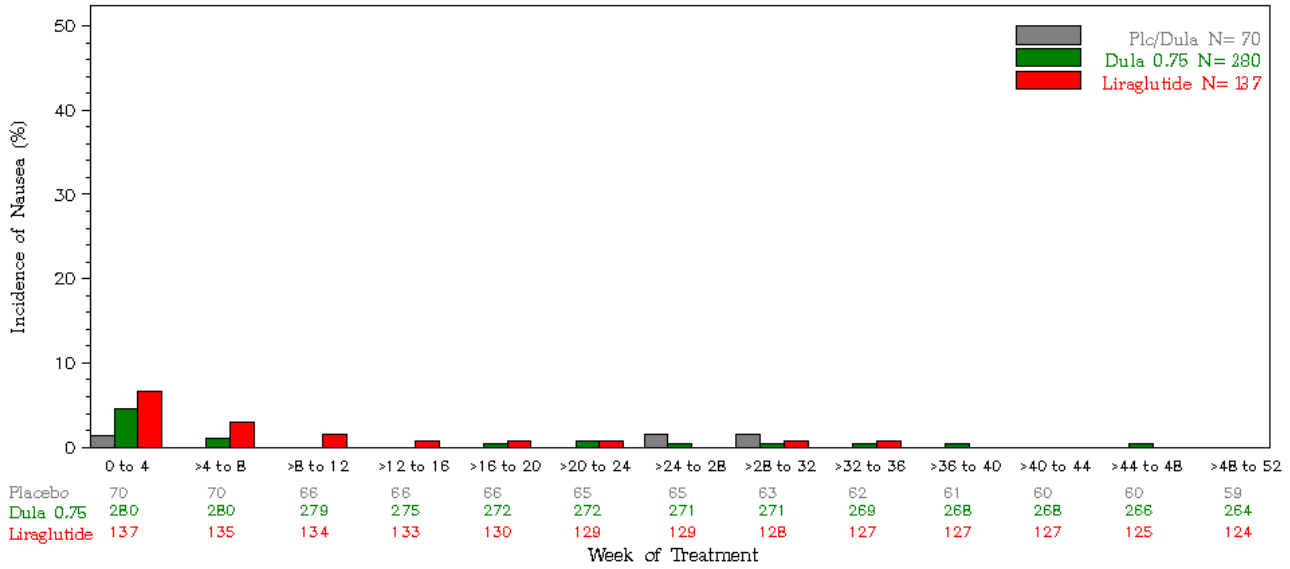
Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks).
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
MedDRA Version 17.0
（GBDP Final CSR Table GBDP.14.66., Table GBDP.14.67.）

悪心、嘔吐、下痢及び便秘の発現時期別の発現例数を表 A 2.7.4.2-2 に、投与時期別の発現割合をそれぞれ図 A 2.7.4.2-1、付録図 A2.7.4.7-1、付録図 A2.7.4.7-2 及び付録図 A2.7.4.7-3 に示す。

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。また、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。

Incidence of Gastrointestinal Adverse Events over Time (Nausea)
By Treatment Group
From Baseline to 52 Weeks
Safety Analysis Set
H9X—JE—GBDP

Page 3 of 4
12:22 Aug 7, 2014
PDPM



Abbreviations: Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks).
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/graesa1sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/graesa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

図 A 2.7.4.2-1. 投与時期別の悪心の発現割合（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：52 週間）

（GBDP Final CSR Figure GBDP.14.1.）

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）

悪心、嘔吐、下痢及び便秘の重症度別発現割合及び治験薬との因果関係が否定できない事象の発現割合を表 2.7.4.2-9 に示す。

各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、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、デュラグルチド 0.75 mg 投与群でインスリン グラルギン投与群と比べて統計学的に有意に高かった（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（表 2.7.6.23-7）。

表 2.7.4.2-9. 悪心、嘔吐、下痢及び便秘の重症度別発現割合及び治験薬との因果関係が否定できない事象の発現割合（GBDY 試験）

Preferred Term	Severity	**Dula_0.75 (N=181)**	**Insulin Glargine (N=180)**
		n (%)	n (%)
悪心	Patients with >=1	17 (9.4)	2 (1.1)
	Mild	17 (9.4)	2 (1.1)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	14 (7.7)	0 (0.0)
嘔吐	Patients with >=1	9 (5.0)	2 (1.1)
	Mild	9 (5.0)	2 (1.1)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	5 (2.8)	0 (0.0)
下痢	Patients with >=1	22 (12.2)	4 (2.2)
	Mild	22 (12.2)	4 (2.2)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	15 (8.3)	0 (0.0)
便秘	Patients with >=1	16 (8.8)	6 (3.3)
	Mild	16 (8.8)	6 (3.3)
	Moderate	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	12 (6.6)	1 (0.6)

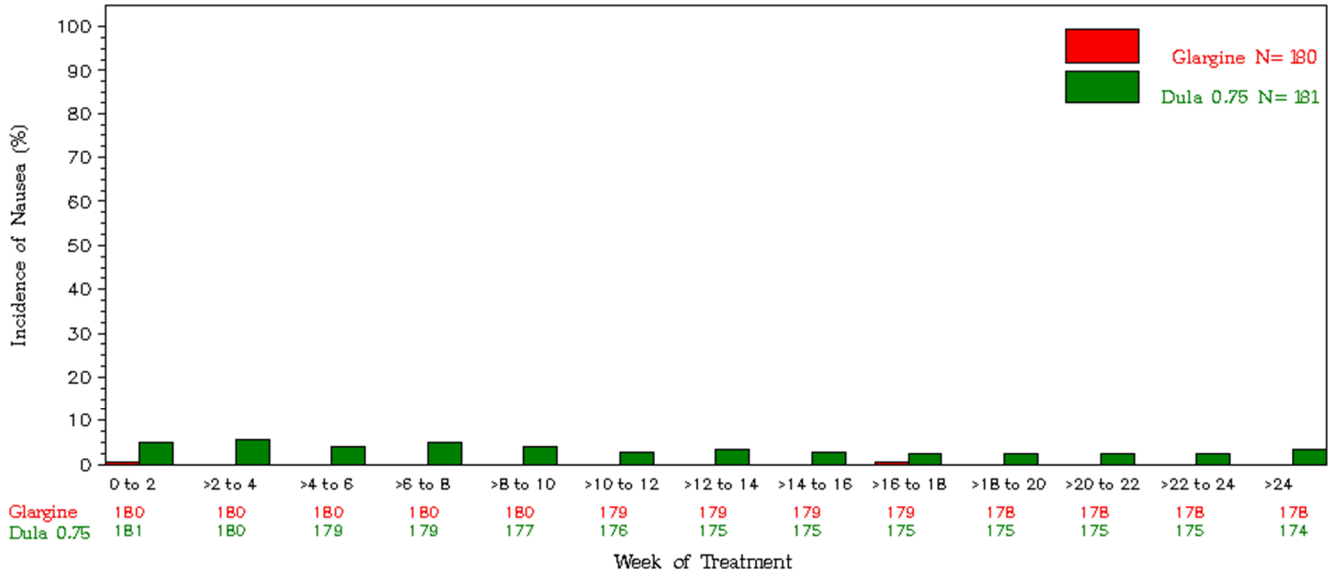
Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category;
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
MedDRA Version 16.1
（GBDY CSR Table GBDY.14.68., Table GBDY.14.69.）

悪心、嘔吐、下痢、便秘の発現時期別の発現例数を表 2.7.4.2-5、投与時期別の発現割合を図 2.7.4.2-2、付録図 2.7.4.7-4、付録図 2.7.4.7-5 及び付録図 2.7.4.7-6 に示す。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。

Incidence of Gastrointestinal Adverse Events Over Time (Nausea)
By Treatment Group
Safety Analysis Set
H9X—JE—GBDY

Page　3 of 4
9:22 Feb 26, 2014
PDPM



Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/graesa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/graesa1.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

図 2.7.4.2-2. 投与時期別の悪心の発現割合（安全性解析対象集団）（GBDY 試験）

（GBDY CSR Figure GBDY.14.1.）

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）

悪心、嘔吐、下痢及び便秘の重症度別発現割合及び治験薬との因果関係が否定できない事象の発現割合を表 2.7.4.2-10 に示す。

各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、悪心がそれぞれ 13.0%（17/131 例）、3.3%（2/61 例）、6.2%（4/65 例）、7.6%（5/66 例）及び 4.2%（3/71 例）、嘔吐がそれぞれ 6.1%（8/131 例）、1.6%（1/61 例）、4.6%（3/65 例）、4.5%（3/66 例）及び 1.4%（1/71 例）、下痢がそれぞれ 9.9%（13/131 例）、14.8%（9/61 例）、4.6%（3/65 例）、7.6%（5/66 例）及び 9.9%（7/71 例）、便秘がそれぞれ 15.3%（20/131 例）、4.9%（3/61 例）、12.3%（8/65 例）、4.5%（3/66 例）及び 7.0%（5/71 例）であった。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（第 2.7.6.32.2.5.5.1 項）。

表 2.7.4.2-10. 悪心、嘔吐、下痢及び便秘の重症度別発現割合及び治験薬との因果関係が否定できない事象の発現割合（GBDQ 試験）

Preferred Term	Severity	**Dula_0.75 + SU (N=131)**	**Dula_0.75 + BG (N=61)**	**Dula_0.75 + AGI (N=65)**	**Dula_0.75 + TZD (N=66)**	**Dula_0.75 + GLN (N=71)**
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
悪心	Patients with >=1	17 (13.0)	2 (3.3)	4 (6.2)	5 (7.6)	3 (4.2)
	Mild	16 (12.2)	2 (3.3)	2 (3.1)	5 (7.6)	3 (4.2)
	Moderate	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	16 (12.2)	2 (3.3)	4 (6.2)	5 (7.6)	2 (2.8)
嘔吐	Patients with >=1	8 (6.1)	1 (1.6)	3 (4.6)	3 (4.5)	1 (1.4)
	Mild	7 (5.3)	1 (1.6)	2 (3.1)	3 (4.5)	1 (1.4)
	Moderate	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	7 (5.3)	0 (0.0)	2 (3.1)	3 (4.5)	0 (0.0)
下痢	Patients with >=1	13 (9.9)	9 (14.8)	3 (4.6)	5 (7.6)	7 (9.9)
	Mild	12 (9.2)	7 (11.5)	3 (4.6)	5 (7.6)	7 (9.9)
	Moderate	1 (0.8)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	12 (9.2)	4 (6.6)	2 (3.1)	2 (3.0)	5 (7.0)
便秘	Patients with >=1	20 (15.3)	3 (4.9)	8 (12.3)	3 (4.5)	5 (7.0)
	Mild	15 (11.5)	3 (4.9)	6 (9.2)	2 (3.0)	5 (7.0)
	Moderate	5 (3.8)	0 (0.0)	2 (3.1)	1 (1.5)	0 (0.0)
	Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Related to study drug	14 (10.7)	2 (3.3)	8 (12.3)	1 (1.5)	3 (4.2)

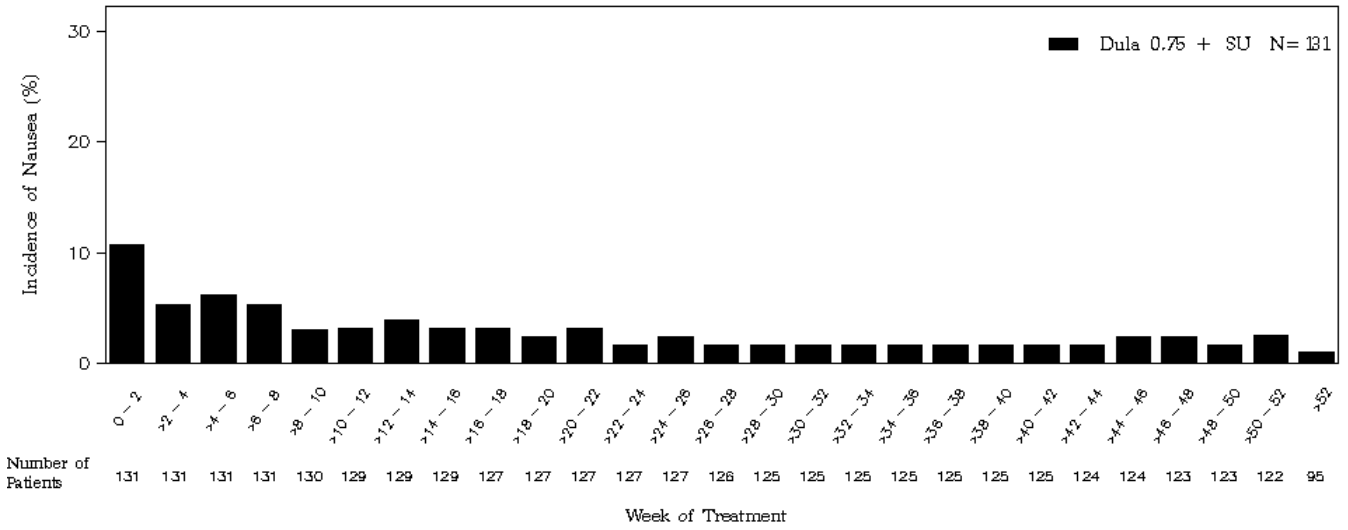
Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = glinide; N = total number of patients in specified treatment arm; n=number of patients in the specified category; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
（GBDQ CSR Table GBDQ.14.43., Table GBDQ.14.44.）

各併用群での悪心の投与時期別の発現割合を図 2.7.4.2-3（SU 併用群）、図 2.7.4.2-4（ビグアナイド併用群）、図 2.7.4.2-5（α–GI 併用群）、図 2.7.4.2-6（TZD 併用群）及び図 2.7.4.2-7（グリニド併用群）に、各併用群での嘔吐、下痢、便秘の発現時期別の発現割合を付録図 2.7.4.7-7～付録図 2.7.4.7-21 に示す。

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。

Incidence of Gastrointestinal Adverse Events Over Time (Nausea)
By Treatment Group
Safety Analysis Set
H9X—JE—GBDQ

Page 3 of 20
10:45 Mar 24, 2014
PDPM



Abbreviations: AGI = alpha—glucosidase inhibitor; BG = Biguanide; GLN = Glinide; N = total number of patients in specified treatment arm; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

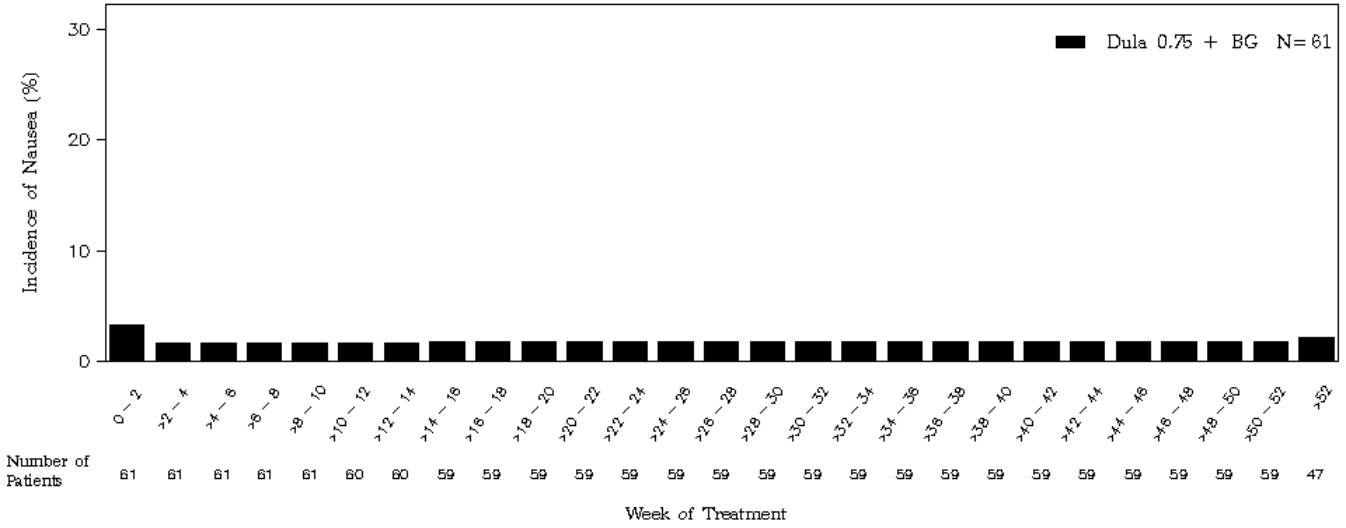
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/graesa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/graesa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

図 2.7.4.2-3. SU 併用群での投与時期別の悪心の発現割合（FAS）（GBDQ 試験）

（GBDQ CSR Figure GBDQ.14.6.）

Incidence of Gastrointestinal Adverse Events Over Time (Nausea)
By Treatment Group
Safety Analysis Set
H9X—JE—GBDQ

Page 7 of 20
10:46 Mar 24, 2014
PDPM



Abbreviations: AGI = alpha—glucosidase inhibitor; BG = Biguanide; GLN = Glinide; N = total number of patients in specified treatment arm; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

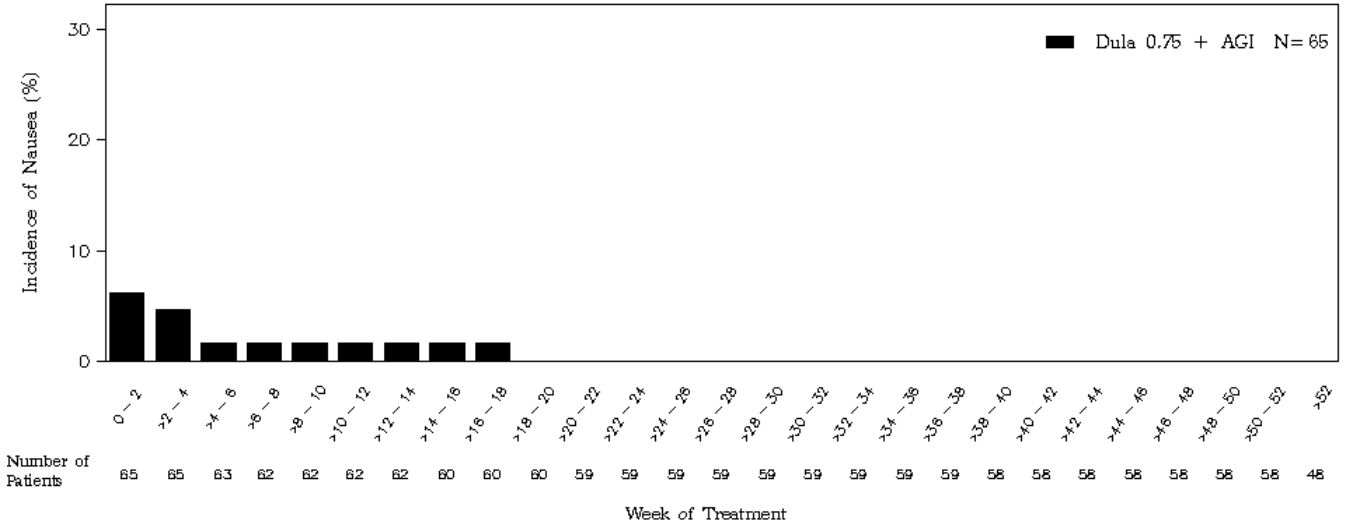
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/graesa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/graesa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

図 2.7.4.2-4. ビグアナイド併用群での投与時期別の悪心の発現割合（FAS）（GBDQ 試験）

（GBDQ CSR Figure GBDQ.14.6.）

Incidence of Gastrointestinal Adverse Events Over Time (Nausea)
By Treatment Group
Safety Analysis Set
H9X—JE—GBDQ

Page 11 of 20
10:46 Mar 24, 2014
PDPM



Abbreviations: AGI = alpha—glucosidase inhibitor; BG = Biguanide; GLN = Glinide; N = total number of patients in specified treatment arm; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

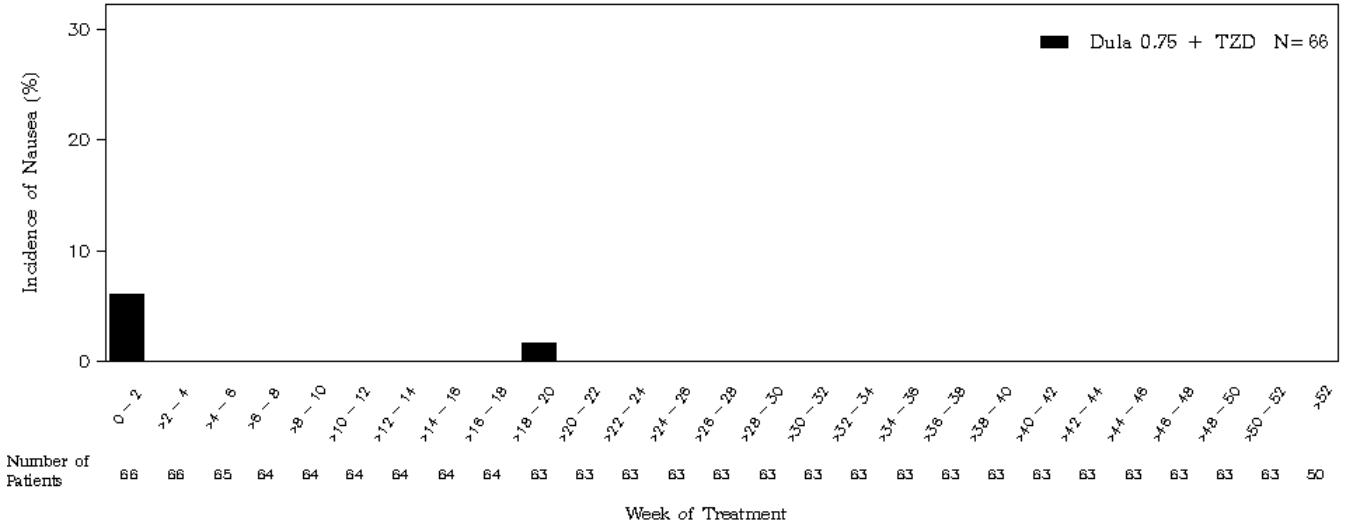
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/graesa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/graesa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

図 2.7.4.2-5. α-GI 併用群での投与時期別の悪心の発現割合（FAS）（GBDQ 試験）

（GBDQ CSR Figure GBDQ.14.6.）

Incidence of Gastrointestinal Adverse Events Over Time (Nausea)
By Treatment Group
Safety Analysis Set
H9X—JE—GBDQ

Page 15 of 20
10:46 Mar 24, 2014
PDPM



Abbreviations: AGI = alpha—glucosidase inhibitor; BG = Biguanide; GLN = Glinide; N = total number of patients in specified treatment arm; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

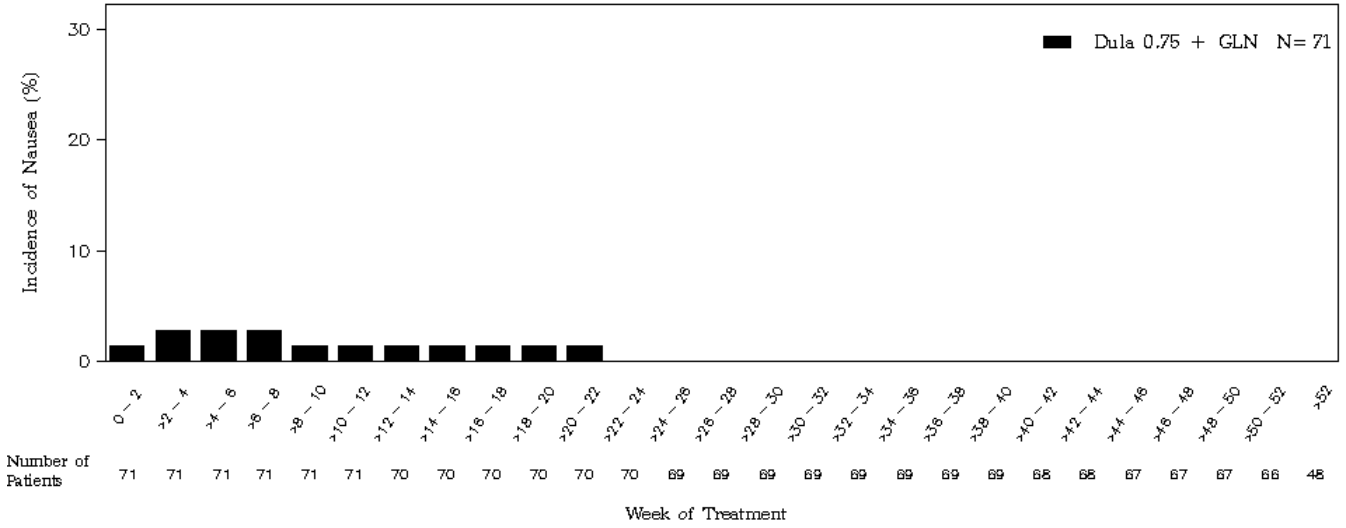
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/graesa1sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/graesa1l.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

図 2.7.4.2-6. TZD 併用群での投与時期別の悪心の発現割合（FAS）（GBDQ 試験）

（GBDQ CSR Figure GBDQ.14.6.）

Incidence of Gastrointestinal Adverse Events Over Time (Nausea)
By Treatment Group
Safety Analysis Set
H9X—JE—GBDQ

Page 19 of 20
10:46 Mar 24, 2014
PDPM



Abbreviations: AGI = alpha—glucosidase inhibitor; BG = Biguanide; GLN = Glinide; N = total number of patients in specified treatment arm; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/graesa1sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/graesa11rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

図 2.7.4.2-7. グリニド併用群での投与時期別の悪心の発現割合（FAS）（GBDQ 試験）

（GBDQ CSR Figure GBDQ.14.6.）

2.7.4.2.1.2.1.2 その他の注目すべき胃腸障害

その他の注目すべき胃腸障害として、一部の外国臨床試験でデュラグルチド投与群において認められた虫垂炎及び胆石症を、また、インクレチン関連薬で注目されている消化管閉塞を国内第 II 相及び第 III 相試験では試験ごとに、また外国第 II 相及び第 III 相試験では併合解析の結果を用いて評価した。

2.7.4.2.1.2.1.2.1 国内臨床試験

虫垂炎

GBDQ 試験（SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 及びグリニドとの併用療法）のα−GI 併用群の 1 例で、後観察期に軽度の虫垂炎が認められた。当該事象は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 5.3.5.2.1 項）。その他の国内第 II 相及び第 III 相試験（GBCZ、GBDP 及び GBDY 試験）では、虫垂炎は認められなかった。

胆石症

GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験で、4 例の被験者に胆石症が認められた。いずれの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。

GBDP 試験（単独療法）のデュラグルチド 0.75 mg 投与群の 2 例で、それぞれ投与 26 及び 44 週時に軽度の胆石症が認められた（第 5.3.5.1.2.1 項）。

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）のデュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例で投与 20 週時に高度の胆石症が認められ、重篤な有害事象と判断された（第 5.3.5.1.3 項）。また、インスリン グラルギン投与群の 1 例で投与 20 週時に中等度の胆石症が認められた（第 5.3.5.1.3 項）。

GBDQ 試験（SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 及びグリニドとの併用療法）のビグアナイド併用群の 1 例で投与 2 週時に軽度の胆石症が認められた（第 5.3.5.2.1 項）。

消化管閉塞

GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験では、消化管閉塞は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.1.2.2 外国臨床試験

虫垂炎

2014 年 1 月までに完了した第 II 相及び第 III 相試験（国内第 II 相試験の GBCZ 試験を含む）で認められた虫垂炎の要約を表 2.7.4.2-11 に示す。虫垂炎は、エキセナチド 1 日 2 回投与群 1 例（0.4%）、インスリン グラルギン投与群 1 例（0.2%）又はデュラグルチド 0.75 mg 投与群 4 例（0.2%）及び 1.5 mg 投与群 4 例（0.2%）の 10 例に認められた。このうち 5 例は GBDA 試験で認められた（表 2.7.6.28-7）。プラセボ投与群、Met 投与群又はシタグリプチン投与群では、虫垂炎は認められなかった。

1000 人・年で調整したときの虫垂炎の発現率は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群（2.32 件／1000 人・年）とデュラグルチド 1.5 mg 投与群（2.37 件／1000 人・年）で同程

度であった。また、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群の虫垂炎の発現率は、インスリン グラルギン投与群と同程度（1.61 件／1000 人・年）であった。

表 2.7.4.2-11. 第 II 相及び第 III 相試験で認められた虫垂炎の要約（GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDN、GBDC、GBCF、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）

Study Treatment	N	n	%	Patient-Years	n/1000 patient-years
Placebo	703	0	0	283.9	0
Metformin	268	0	0	226.7	0
Sitagliptin	439	0	0	637.3	0
Exenatide BID	276	1	0.4	236.3	4.23
Insulin glargine	558	1	0.2	621.2	1.61
Dula_0.75	1765	4	0.2	1724.2	2.32
Dula_1.5	1762	4	0.2	1689.1	2.37

Abbreviations: BID = twice daily; Dula = dulaglutide; N = total number of patients in specified treatment and category; n = number of patients in specified category.
Note: Dula_x.x refers to x.x mg dulaglutide once weekly.
Sources: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/co_appendicitis.rtf , 表 2.7.4.1-7.

<u>胆石症</u>

2014 年 1 月までに完了した第 II 相及び第 III 相試験（国内第 II 相試験の GBCZ 試験を含む）で認められた胆石症の要約を表 2.7.4.2-12 に示す。胆石症は、プラセボ投与群 1 例（0.1%）、シタグリプチン投与群 5 例（1.1%）、インスリン グラルギン投与群 4 例（0.7%）又はデュラグルチド 0.75 mg 投与群 15 例（0.8%）及び 1.5 mg 投与群 13 例（0.7%）の 38 例に認められた。

1000 人・年で調整したときの胆石症の発現率は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群（8.70 件／1000 人・年）とデュラグルチド 1.5 mg 投与群（7.70 件／1000 人・年）で同程度であった。また、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群の胆石症の発現率は、シタグリプチン投与群、インスリン グラルギン投与群と同程度であった。

表 2.7.4.2-12. 第 II 相及び第 III 相試験で認められた胆石症の要約（GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDN、GBDC、GBCF、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）

Study Treatment	N	n	%	Patient-Years	n/1000 patient-years
Placebo	703	1	0.1	283.9	3.52
Metformin	268	0	0	226.7	0
Sitagliptin	439	5	1.1	637.3	7.84
Exenatide BID	276	0	0	236.3	0
Insulin glargine	558	4	0.7	621.2	6.44
Dula_0.75	1765	15	0.8	1724.2	8.70
Dula_1.5	1762	13	0.7	1689.1	7.70

Abbreviations: BID = twice daily; Dula = dulaglutide; N = total number of patients in specified treatment and category; n = number of patients in specified category.
Note: Dula_x.x refers to x.x mg dulaglutide once weekly.
Sources: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/co_cholelithiasis.rtf, 表 2.7.4.1-7.

<u>消化管閉塞</u>

2014 年 1 月までに完了した第 II 相及び第 III 相試験（国内第 II 相試験の GBCZ 試験を含む）で認められた消化管閉塞の要約を付録表 2.7.4.7-13 に示す。試験期間中（後観察期間も含む）に、MedDRA の高位グループ用語（HGLT）である消化管狭窄および閉塞に分類される有害事象が Met 投与群 1 例（0.4%）、インスリン グラルギン投与群 2 例（0.4%）、エキセナチド 1 日 2 回投与群 1 例（0.4%）、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 2 例（0.1%）及び 1.5 mg 投与群 2 例（0.1%）の 8 例に認められた。プラセボ投与群、シタグリプチン投与群並びにデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 以外の用量の投与群では、消化管閉塞は認められなかった。消化管閉塞の発現割合は、実薬対照群とデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で同程度であった。また、デュラグルチド投与群での発現割合に用量反応性は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.1.3 胃腸障害の結論

国内第 III 相試験（GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）の結果、胃腸障害（SOC）のうち、発現割合が高かった有害事象は、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%）であった。これら胃腸障害のデュラグルチド 0.75 mg 投与群での発現割合は、プラセボ投与群及びインスリン グラルギン投与群と比べて高かったが、リラグルチド投与群と同程度であった。認められた胃腸障害のほとんどは軽度又は中等度であり、重篤な胃腸障害の発現はなかった。また、胃腸障害で試験を中止した被験者はわずかであった。悪心は、多くの被験者で投与後数週間以内に発現したが、その後は投与 52 週時まで発現割合は低かった。また、注目すべき胃腸障害の虫垂炎、胆石症及び消化管閉塞に関して、国内外の臨床試験での発現割合は低く、対照群と同程度であり、デュラグルチド投与によるこれら事象の発現リスクの増加は示唆されなかった。

2.7.4.2.1.2.2 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 受容体作動薬及びジペプチジルペプチダーゼ IV（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文献報告で報告されている（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、ヒトではその因果関係に関して未だ結論がでていない。

2008～2010 年の FDA との協議により、膵炎の安全性評価計画を設定した。膵炎の潜在的リスクを最小限にするため、また FDA が注目する他の事象に対応するため、以下を実施した。

- 急性又は慢性膵炎の既往歴を有する患者は除外した。また、治験担当医師に膵炎と診断された被験者は、治験薬の投与を完全に中止し、投与再開を認めなかった。
- 臨床症状、徴候、臨床検査値及び専門家の評価に基づき、膵炎（疑いも含む）を特定した。
  - 有害事象：
    治験担当医師により膵炎と報告された有害事象は、注目すべき有害事象として収集した。また、第 II 相試験の GBDN 試験及び第 III 相試験で報告された重篤又は重症度が高度の原因不明の腹痛も、膵炎の徴候を示す事象として収集した。
  - 膵酵素の測定：
    第 II 相及び第 III 相試験では、リパーゼ値、総アミラーゼ値及び膵アミラーゼ値（GBDY、GBCJ 及び GBCZ 試験では、膵アミラーゼ値を除く）を複数回測定した。臨床薬理試験でも、膵酵素を複数回測定した。膵酵素は、臨床症状発現前の潜在的な膵炎を検出し、第 III 相試験の様々な治療での膵外分泌に対する影響を評価するために測定した。非典型的又は無症候性の膵炎の早期診断に役立てるため、リパーゼ値又はアミラーゼ値が基準値上限の 3 倍以上増加した被験者では、再測定した。再測定の結果も基準値上限の 3 倍以上であった場合、被験者は高リパーゼ血症又は高アミラーゼ血症と判断された。再測定を中央測定機関以外の測定施設で実施した場合、そのデータは臨床試験のデータベースには含めなかった。高リパーゼ血症又は高アミラーゼ血症と判断された被験者は、腹部画像診断を含む診断のための検査を実施した。
  - 外部判定委員会：
    専門医で構成される外部判定委員会により、膵炎が疑われる事象を判定し、それによってデュラグルチド投与による膵炎の発現リスクを評価した。

2.7.4.2.1.2.2.1　　膵炎

2.7.4.2.1.2.2.1.1　　国内臨床試験

国内第 II 相及び第 III 相試験では、急性膵炎（疑いも含む）を専門医で構成される外部判定委員会で判定した。第 III 相試験では、治験薬投与開始以降にリパーゼ値又はアミラーゼ値が基準値上限の 3 倍以上となった場合、症状がなくても、リパーゼ値又はアミラーゼ値の再測定、腹部単純コンピュータ断層撮影（CT）又は腹部造影 CT もしくは核磁気共鳴画像診断法（MRI）を実施した。

以下の 3 項目のうち 2 項目に該当するとき、急性膵炎と診断した。

1) 急性膵炎の特徴である腹痛がある
2) アミラーゼ値又はリパーゼ値が基準値上限の 3 倍以上である
3) CT 又は MRI で急性膵炎に特徴的な所見がある

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

外部判定委員会での評価が必要となる被験者はおらず、膵炎は認められなかった。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

外部判定委員会で評価された事象の一覧を付録表 2.7.4.7-14 に示す。外部判定委員会で 7 例 7 件（デュラグルチド 0.75 mg 投与群 3 例 3 件、リラグルチド投与群 2 例 2 件、プラセボ投与群 2 例 2 件）が評価された。プラセボ投与群の 1 例は、唾液アミラーゼによる高アミラーゼ血症であり、その他の被験者はいずれもリパーゼ増加により外部判定委員会で評価された。外部判定委員会の結果、膵炎と判定された被験者はなかった。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

外部判定委員会で評価された事象の一覧を付録表 A2.7.4.7-2 に示す。外部判定委員会で 10 例 11 件［デュラグルチド 0.75 mg 投与群：5 例 5 件、リラグルチド投与群：2 例 2 件、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群：3 例 4 件（うちデュラグルチド投与期間のみは 2 例 2 件）］が評価された。評価された事象は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の膵酵素増加及び耳下腺炎（各 1 例 1 件）及びプラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群の唾液アミラーゼによる高アミラーゼ血症（1 例 2 件）を除き、いずれもリパーゼ増加であった。外部判定委員会の結果、膵炎と判定された被験者はなかった。

<u>デュラグルチド併用療法</u>

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

外部判定委員会で評価された事象の一覧を付録表 2.7.4.7-15 に示す。外部判定委員会で 9 例 9 件（デュラグルチド 0.75 mg 投与群 7 例 7 件、インスリン グラルギン投与群 2 例 2 件）が評価された。外部判定委員会の結果、膵炎と判定された被験者はなかった。

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）

外部判定委員会で評価された事象の一覧を付録表 2.7.4.7-16 に示す。外部判定委員会で 21 例 23 件（SU 併用群：9 例 10 件、ビグアナイド併用群：5 例 6 件、α−GI 併用群：4 例 4 件、TZD 併用群：3 例 3 件）が評価された。このうち、SU 併用群の 2 例が膵炎と判定された。

外部判定委員会で膵炎と判定された 2 例の詳細を以下に示す。

被験者番号 GBDQ-[redacted]（SU 併用群）

治験担当医師の報告：薬剤性急性膵炎

当該被験者は 4[redacted]歳、男性。ベースラインの BMI は 30.5 kg/m^2、糖尿病罹病期間は 4 年であった。Visit 1 時点でグリメピリド 2 mg、ピタバスタチンカルシウムを使用していた。試験期間中、治験薬以外の GLP-1 製剤及び DPP-4 阻害薬は使用しなかった。

20[redacted]年 2 月 15 日よりデュラグルチド 0.75 mg の皮下投与を開始した。同年＊ 3 月 14 日（Visit 5）、膵炎を疑う症状は見られなかったが、臨床検査にてリパーゼ値の増加（206 U/L）、膵アミラーゼ値の増加（97 U/L）が認められたため、同年＊ 3 月 19 日に再測定及び CT 検査を行った。再測定の結果、リパーゼ値が 68 U/L、膵アミラーゼ値が 34 U/L へ減少していたが、CT 検査の結果から薬剤性急性膵炎と診断され、試験を中止した。なお、膵炎の典型的な徴候及び症状は認められていないことから、重篤ではないと判断された。同年＊ 4 月 9 日（中止時 Visit）の臨床検査にて、リパーゼ値が 28 U/L、膵アミラーゼ値が 17 U/L へ減少していることが確認され、薬剤性急性膵炎は回復したと判断された。

被験者番号 GBDQ-[redacted]（SU 併用群）

治験担当医師の報告：膵酵素異常

当該被験者は 7[redacted]歳の女性であり、本試験参加の 4 ヵ月前に膵腫瘤と診断されていた。被験者は併用薬として、グリメピリド、酸化マグネシウム、ファモチジン、カンデサルタンシレキセチル、ラタノプロスト及びニプラジロールを使用していた。20[redacted]年 6 月 4 日よりデュラグルチド 0.75 mg の皮下投与を開始した。同年＊ 7 月 2 日、腫瘍マーカーの上昇が認められた。同日の膵アミラーゼ値は 26 IU/L、リパーゼ値は 28 IU/L であった。同年＊ 7 月 4 日、超音波内視鏡検査の結果、膵腫瘤は治験薬投与前と比べて変化はなかった。同年＊ 7 月 24 日、超音波内視鏡下穿刺吸引術が行われた。超音波内視鏡下穿刺吸引術の 2 時間後、膵酵素の急激な増加（膵アミラーゼ値：1035 IU/L、リパーゼ値：3157 IU/L）及び上腹部圧痛が認められた。膵酵素の増加は、超音波内視鏡下穿刺吸引術により引き起こされたと考えられた。CT 検査の結果、急性膵炎を示唆する所見は認められなかった。急性膵炎疑いに対して、ウリナスタチンの静脈内投与が行われた。急性膵炎疑いのため、入院期間及び絶食期間が延長となった。同年＊ 7 月 25 日、膵酵素は急速に減少した（膵アミラーゼ値：107 IU/L、リパーゼ値：52 IU/L）。当該事象は急性膵炎ではなく、膵酵素異常と考えられた。同年＊ 7 月 26 日、経口食の摂食が開始された。同日の膵アミラーゼ値は 28 IU/L、リパーゼ値は 23 IU/L であった。同年＊ 7 月 27 日、

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた

経口食の摂食後に軽度の圧痛は認められたが、翌 7 月 28 日、上腹部圧痛は軽快したため、ウリナスタチンの投与を終了した。同日の膵アミラーゼ値は 22 IU/L、リパーゼ値は 25 IU/L であった。同年＊　7 月 30 日、膵アミラーゼ値は 26 IU/L、リパーゼ値は 28 IU/L であった。同年＊　7 月 31 日、膵酵素異常は軽快し、被験者は退院した。同年＊　8 月 9 日、アミラーゼ値は 97 IU/L（基準値：33～120 IU/L）であった。腹痛の再発は認められず、被験者は、通常どおり、経口食を摂食することができた。同日時点で膵酵素異常は回復したと判断された。

2.7.4.2.1.2.2.1.2　　外国臨床試験

外部判定委員会に提出するための情報は 2009 年 10 月から収集した。臨床情報及び外国の規制当局からの推奨に対応し、収集する内容は適宜変更した。2009 年 10 月以前に完了した臨床試験又は新たな基準で実施中の臨床試験の情報も追加し、過去に膵炎が疑われた被験者の情報を外部判定委員会に提出した。

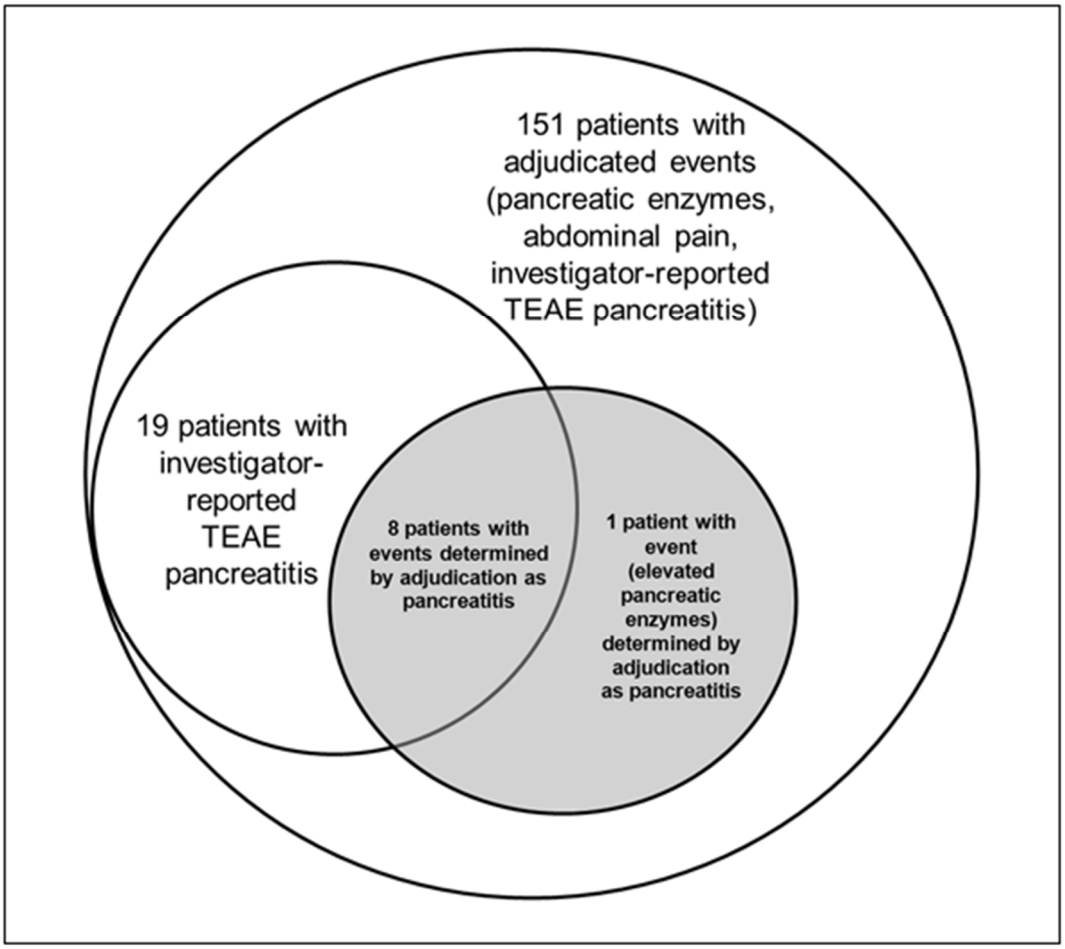
以下の基準に合致した被験者の情報は、Pancreatic Follow-up Assessment Form（PFUA）及び症例報告書を用いて報告され、外部判定委員会で評価された。

- 治験担当医師により膵炎が報告された場合
- 原因不明の高度又は重篤な腹痛が認められた場合
- 症状及び画像診断の結果に関係なく、リパーゼ値、膵アミラーゼ値又は総アミラーゼ値の上昇（基準値上限の 3 倍を超える）が認められた場合

（1）　治験担当医師により膵炎と報告された事象及び外部判定委員会により膵炎と判定された事象

本項では、第 II 相及び第 III 相試験（GBCF、GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD 及び GBDN 試験）で治験担当医師により膵炎と報告された事象及び外部判定委員会により膵炎と判定された事象を示す。第 II 相及び第 III 相試験での外部判定委員会に提出した膵炎とその判定結果の関連性を図 2.7.4.2-8 に示す。

＊：新薬承認情報提供時に置き換えた



Abbreviated: TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source:
[Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/sm_panc_fu_assess_adj_res.rtf,
[Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/co_panc_te_by_adj.rtf,
[Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/co_panc_te_by_inv.rtf,
[Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/ls_panc_inv_adj_declaration.rtf.

図 2.7.4.2-8. 第 II 相及び第 III 相試験での外部判定委員会に提出した膵炎とその判定結果の関連性（GBCF、GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD 及び GBDN 試験）

第 II 相及び第 III 相試験では、基準に合致した 151 例を外部判定委員会で判定した。そのうち 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ていた。

151 例中 9 例（デュラグルチド投与群 5 例、プラセボ投与群 1 例、シタグリプチン投与群 3 例）は、外部判定委員会によって膵炎と判定された。膵炎の種類は急性膵炎が 6 例、慢性膵炎が 2 例、不明が 1 例であった。

外部判定委員会によって膵炎と判定された 9 例中 8 例は、治験担当医師により膵炎と診断されていた。残りの 1 例（GBCF 試験、被験者番号 [redacted]）では腹痛及びリパーゼ値の増加（基準値上限の 3 倍以上）が認められ、外部判定委員会は、これらの事象が膵炎によって引き起こされたと判定した。

臨床薬理試験で合計 7 例に認められた膵炎を外部判定委員会で判定した。そのうち 2 例は、軽度又は中等度の急性膵炎と判定され、残りの 5 例は膵炎とは判定されなかった。詳細は第 2.7.4.5.9.4.5.3.2 項に示す。

（2）　1000 人・年で調整したときの発現率

<u>治験担当医師によって報告された治験薬投与後に発現した膵炎</u>

第 II 相及び第 III 相試験（GBCF、GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD 及び GBDN 試験）で、治験担当医師が有害事象と判断した 19 例の膵炎の、1000 人・年で調整した発現率を付録表 2.7.4.7-17 に示す。

急性膵炎と慢性膵炎の病態生理学が異なること、また慢性膵炎は治験開始前から合併していた可能性が高いため、急性膵炎と慢性膵炎を分けて解析した。

急性膵炎は、Met 投与群（GBDC 試験）を除く各投与群で、治験担当医師により報告された。1000 人・年で調整した急性膵炎の発現率は、デュラグルチド投与群、プラセボ投与群、インスリン グラルギン投与群、シタグリプチン投与群及びエキセナチド 1 日 2 回投与群で、それぞれ 1.982、3.523、1.610、4.707 及び 4.231 件／1000 人・年であった。

慢性膵炎は、デュラグルチド投与群（5 例）とインスリン グラルギン投与群（1 例）のみで認められた。慢性膵炎の発現率は、デュラグルチド投与群及びインスリン グラルギン投与群でそれぞれ 1.416 及び 1.610 件／1000 人・年であった。

<u>外部判定委員会で判定された治験薬投与後に発現した膵炎</u>

第 II 相及び第 III 相試験（GBCF、GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD 及び GBDN 試験）で、外部判定委員会によって膵炎と判定された事象の、1000 人・年で調整した発現率を付録表 2.7.4.7-18 に示す。

外部判定委員会で膵炎と判定された事象（急性膵炎、慢性膵炎又は不明）の 1000 人・年で調整した発現率は、デュラグルチド投与群、プラセボ投与群及びシタグリプチン投与群でそれぞれ 1.416、3.523 及び 4.707 件／1000 人・年であった。エキセナチド 1 日 2 回投与群（GBDA 試験）、Met 投与群（GBDC 試験）、インスリン グラルギン投与群（GBDB 及び GBDD 試験）では、外部判定委員会で膵炎と判定された事象はなかった。

外部判定委員会で急性膵炎と判定された事象の 1000 人・年で調整した発現率は、デュラグルチド投与群、プラセボ投与群及びシタグリプチン投与群でそれぞれ 0.566、3.523 及び 4.707 件／1000 人・年、であった。

外部判定委員会で慢性膵炎と判定された事象の 1000 人・年で調整した発現率は、デュラグルチド投与群で 0.566 件／1000 人・年であった。その他の投与群では、外部判定委員会で慢性膵炎と判定された事象はなかった。

外部判定委員会で膵炎と判定されたが急性及び慢性の型が不明と判定された事象は、1 例、膵炎の判定が不明とされた事象は 3 例であった。

（3）　臨床的に重大な膵炎

治験担当医師により膵炎と報告された被験者又は外部判定委員会で膵炎と判定された被験者の主要なデータを付録表 2.7.4.7-19 に示す。

デュラグルチドを投与された被験者での膵臓の安全性を評価するため、本項では臨床的に重大な情報として、高度の膵炎（治験担当医師による報告又は外部判定委員会での判定）を以下に要約した。

高度の膵炎（治験担当医師により有害事象として報告された又は外部判定委員会により判定された事象）

急性膵炎 1 件［被験者番号 GBCK-[redacted]（プラセボ投与群）］は、外部判定委員会で膵炎と判定され、重症度は高度と判断された。当該被験者は、治験担当医師により出血性膵炎と診断された。

これ以外に治験担当医師により高度の膵炎と診断された被験者が 4 例認められた。そのうち、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で認められた 1 件は外部判定委員会により慢性膵炎と判定され、デュラグルチド 0.5/1.0 mg 投与群の 1 件は外部判定委員会により膵炎であるかは不明と判定された。残りの 2 件（エキセナチド 1 日 2 回投与群 1 件、デュラグルチド 1.5 mg 投与群 1 件）は膵炎とは判定されなかった。各事象の詳細を以下に示す。

被験者番号 GBCK-[redacted]（プラセボ投与群）

治験担当医師の報告：高度の出血性膵炎、外部判定委員会の判定：高度の急性膵炎

当該被験者は、5[redacted] 歳の白人女性であり、試験開始前から 2 型糖尿病及び胆石症を罹患していた。併用薬は、リシノプリル、アセチルサリチル酸、ロバスタチン、Met、グリピジド及びファモチジンであった。プラセボ投与群に割り付けられ、プラセボを単回投与後 5 日目に、出血性膵炎及び胆石症と診断された。被験者は腹腔鏡下胆嚢摘出術を受けた。膵炎発症から数週間後に、当該事象のため試験を中止した。当該事象は最終観察時までに回復した。外部判定委員会は、症状、画像所見及び膵酵素の増加から、高度の急性膵炎と判定した。また、出血性膵炎を外科的に確認したため、当該事象を膵炎と判定した。被験者は、急性出血性膵炎の原因と考えられる胆石症を合併していた。

被験者番号 GBCJ-[redacted]（デュラグルチド 0.5/1.0 mg 投与群）

治験担当医師の報告：高度の膵炎、外部判定委員会の判定：膵炎であるかは不明

当該被験者は、5[redacted] 歳の白人男性であり、既往歴／合併症に 2 型糖尿病、高脂血症、高血圧、胃食道逆流性疾患、結腸腺腫、勃起不全及び脊椎の障害があった。併用薬は、Met、グリピジド、オメプラゾール、バルサルタン、魚油、シナモン、シルデナフィル及び gemfibrozil であった。治験薬投与 1 日目に軽度の悪心が認められた。割付から約 2 ヵ月後に中等度の腹痛及び悪心が発現するまで、その他の有害事象は認められなかった。腹痛の重症度は 1 ヵ月以内に高度となり、被験者は救急センターを受診した。腹部を診察した結果、広範囲の腹部圧痛があり、上腹部では反跳痛が認められた。腸音は正常であった。アミラーゼ値及びリパーゼ値の増加（基準値上限を超え 3 倍未満）が認められ

た。肝及びその他の血清生化学検査結果は正常であった。腹部 CT スキャンを施行し肝臓のびまん性脂肪浸潤と軽度の結腸憩室炎が確認された。膵炎を示唆する明らかな所見は認められなかった。被験者は、Met、メトクロプラミド、ヒドロコドン、パラセタモール及び生理食塩水を投与された。症状は約 1 週間持続した。救急センター受診後約 1 及び 3 週目の膵酵素の値は、基準値範囲内であった。治験担当医師により、高度の膵炎と診断された。治験薬投与開始 85 日後に、膵炎のため治験薬の投与を中止したが、試験は継続し完了した。外部判定委員会は、膵炎の可能性もあるが判断できないため、膵炎であるかは不明と判定した。

被験者番号 GBDA-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）
治験担当医師の報告：膵癌、高度の膵偽嚢胞、外部判定委員会の判定：膵炎ではない

当該被験者は、5[redacted] 歳の白人女性であり、既往歴／合併症に 2 型糖尿病、高血圧及び高脂血症があった。併用薬は、Met、ピオグリタゾン、グルメピリド、局所エストロゲン、アトルバスタチン、アスピリン、オルメサルタン及びビタミンサプリメントであった。デュラグルチド 1.5 mg 初回投与から約 4 ヵ月後に、被験者は左上腹部の 4～5 インチの箇所に、時折背部まで広がる圧痛を伴う持続性の突発的な激しい腹痛を訴えた。当該事象は、悪心及び時折嘔吐と同時に発現した。痛みは夜に更に激しくなり、食事によって悪化することもあった。その週に測定した膵検査値は基準値範囲内であった。1 ヵ月後の腹部 CT 検査にて、膵体部から膵尾部の一部におよぶ腫瘤が認められた。その時点の膵検査値は基準値範囲内のままであった。生検により、腫瘍は悪性（腹部及び骨盤には認められないが、進行性の切除不能な局所性膵臓腺癌）であることが確認された。被験者はデュラグルチド投与開始から約 4.5 ヵ月後に試験を中止した。陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）/CT 検査により、転移は認められなかった。被験者は化学療法を開始した。治験薬投与中止 10 ヵ月後、被験者は膵癌のため死亡した。剖検は実施されなかった。外部判定委員会は、膵酵素が基準値範囲内であったこと、報告された痛みが典型的な膵炎の痛みではなかったこと及び膵癌の診断結果に基づき、当該事象を膵炎と判定しなかった。膵癌の詳細は第 2.7.4.2.1.2.9.2 項に示す。

被験者番号 GBDA-[redacted]（エキセナチド 1 日 2 回投与群）
治験担当医師の報告：高度の急性膵炎、外部判定委員会の判定：膵炎ではない

当該被験者は、5[redacted] 歳の白人男性であり、既往歴／合併症に腎結石症、高脂血症、高血圧、2 型糖尿病及び痙攣（単発性発作）があった。併用薬は、Met、ピオグリタゾン、塩酸キナプリル、シンバスタチン、ジクロフェナクジエチルアミン、フォンダパリヌクスナトリウム、酒石酸水素ヒドロコドン、パラセタモール及びタダラフィルであった。治験薬投与開始 6 ヵ月後の治験薬投与翌日、被験者に突然、高度の上腹部痛が発現した。数時間後、被験者は開業医を受診し、他院へ搬送された。上腹部痛の前に、下痢が 4 回認められた。入院時の AST、ALT 及びアミラーゼを含む臨床検査値は基準値範囲内であり、リパーゼ値は基準値上限を超えていた（基準値上限の 3 倍未満）。超音波検査の結果、脂肪肝及び胆管の拡張を伴わない部分的な胆嚢萎縮が認められた。胆石、胆嚢の異

常は認められず、膵臓に変化は認められなかった。上部消化管内視鏡検査の結果、胃前庭部の潰瘍が認められたが、ヘリコバクター・ピロリ陰性であった。治験薬投与開始から約 8 ヵ月後、経口ガストログラフィン及び造影剤静注時の腹部／骨盤 CT 検査の結果は正常で、右尿管の腎結石を除き目立った異常は認められなかった。MRI（胆管膵管造影）の結果、胆道閉塞、膵管病変、肝障害、胆嚢病変は認められず、総胆管は正常であった。被験者は入院日に試験を中止し、2 日後に退院した。外部判定委員会は、画像検査が正常であることから、腹痛は胃炎によるものであり、膵炎ではないと判定した。

被験者番号 GBDB-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）
治験担当医師の報告：高度の慢性膵炎、外部判定委員会の判定：慢性膵炎

当該被験者は 5[redacted]歳の白人女性であり、既往歴／合併症に 2 型糖尿病、乳頭腫、末梢神経障害、黄疸、胃内容排出障害、多汗症及び胃食道逆流性疾患があった。併用薬は、Met、グリメピリド、ルテニル、モティリウム、acedicone、バクテリア、クランベリーサプリメント、ラクチトール、リゾムシル、pantomed、zoroxin、gyno dactarin、ダファルガン、duflican、ガビスコン、bactrim forte、オーグメンチン、tavanic、urgenin、uropyrine 及び valtran であった。初回投与開始前に、便秘、非感染性膀胱炎及び生殖器系障害が発現し、投与期間中も持続した。同意取得時には膵アミラーゼ値及びリパーゼ値の増加が認められていた（基準値上限を超え 3 倍未満）。治験薬投与開始 2 日後、中等度の悪心及び嘔吐が発現した。悪心は持続性の嘔吐を伴い、約 2 週間持続した。治験薬投与開始 2 ヵ月後、中等度の下腹部痛が認められ、約 2 週間持続した。同時期に尿路感染も認められた。投与期のほぼ 9 週間、総アミラーゼ値は基準値範囲内であり、膵アミラーゼ値は基準値上限の 2 倍未満であった。リパーゼ値は基準値上限を超え 3 倍未満であった。治験薬投与開始 9 週間後、被験者は婦人科関係の問題の悪化のため治験薬の投与を中止し、その約 2 週間後に試験を中止した。治験薬投与開始 15 週間後（投与中止 6 週間後）に、石灰化を伴う慢性膵炎が報告された。膵炎が報告された時点で、膵アミラーゼ値及び総アミラーゼ値は基準値上限を超え 3 倍未満であり、リパーゼ値は基準値上限の 3 倍超 5 倍未満であった。腹部 CT 検査の結果、膵実質にわたる複数の石灰化が認められた。被験者は膵酵素の増加及び画像検査前にリラグルチドを使用していた。外部判定委員会は、画像所見及び無症候性の膵酵素の増加から、慢性膵炎と判定した。

2.7.4.2.1.2.2.2 膵酵素

臨床症状発現前の潜在的な膵炎を検出可能であるかどうかを確認するために、膵酵素を評価した。第 II 相及び第 III 相試験で使用した様々な治療法の膵外分泌に対する影響を評価した。

2.7.4.2.1.2.2.2.1　　国内臨床試験

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

リパーゼ値及び総アミラーゼ値のベースラインからの変化量及び用量反応性解析の結果を付録表 2.7.4.7-20 及び付録表 2.7.4.7-21 に示す。リパーゼ値及び総アミラーゼ値ともに、デュラグルチド投与により増加した。ベースライン値が基準値上限の 3 倍超の被験者を除外した安全性解析対象集団を対象に解析した結果、デュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg 投与群の間でリパーゼ値に統計学的に有意な用量反応性が認められた（p=0.004）。しかし、後観察期を含む試験期間中に、リパーゼ値又は総アミラーゼ値の増加に関連する徴候又は症状は認められなかった。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

膵酵素値（リパーゼ値及び総アミラーゼ値）のベースライン値及びベースラインから投与 26 週時までの変化量を表 2.7.4.2-13 に示す。

リパーゼ値の投与 26 週時（LOCF）のベースラインからの変化量（平均値）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 7.1、−2.3 及び 11.1 U/L であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグルチド投与群ともに、いずれの観察時点でも統計学的に有意な増加が認められた（いずれも p<0.001）。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群でプラセボ投与群に対して、リラグルチド投与群でデュラグルチド 0.75 mg 投与群に対していずれも統計学的に有意なリパーゼ値の増加が認められた（p<0.001）。

総アミラーゼ値の投与 26 週時（LOCF）のベースラインからの変化量（平均値）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 7.5、−2.3 及び 6.4 U/L であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグルチド投与群ともに、いずれの観察時点でも統計学的に有意な総アミラーゼ値のベースラインからの増加が認められた。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で、プラセボ投与群に対して統計学的に有意な総アミラーゼ値の増加が認められたが（p<0.001）、リラグルチド投与群に対しては、統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.4.2-13. 膵酵素値（リパーゼ値及び総アミラーゼ値）のベースライン値及びベースラインから投与 26 週時までの変化量（安全性解析対象集団）
（GBDP 試験：26 週間）

Time Point	[Mean (Median) at Baseline] Mean (Median) Change from Baseline									Dula_0.75 vs. Placebo p 値 [b]	Dula_0.75 vs. Liraglutide p 値 [b]
	Placebo			Dula_0.75			Liraglutide				
	n	Mean (Median)	p 値 [a]	n	Mean (Median)	p 値 [a]	n	Mean (Median)	p 値 [a]		
Lipase											
Baseline (U/L)	70	38.0 (32.0)	-	280	36.5 (32.0)	-	137	39.5 (33.0)	-	-	-
Week 14	63	−2.3 (1.0)	0.397	273	11.2 (8.0)	<0.001	131	14.6 (13.0)	<0.001	<0.001	<0.001
Week 26	63	−2.3 (1.0)	>0.999	269	6.9 (7.0)	<0.001	128	10.8 (11.0)	<0.001	<0.001	<0.001
Endpoint (LOCF)	65	−2.3 (1.0)	0.938	275	7.1 (7.0)	<0.001	131	11.1 (11.0)	<0.001	<0.001	<0.001
Total Amylase											
Baseline (U/L)	70	60.5 (55.0)	-	280	61.1 (57.0)	-	137	64.7 (62.0)	-	-	-
Week 14	63	3.1 (1.0)	0.443	273	8.9 (8.0)	<0.001	131	8.8 (8.0)	<0.001	<0.001	0.804
Week 26	63	−2.5 (0.0)	0.841	269	7.5 (7.0)	<0.001	128	6.2 (6.5)	<0.001	<0.001	0.531
Endpoint (LOCF)	65	−2.3 (0.0)	0.870	275	7.5 (7.0)	<0.001	131	6.4 (7.0)	<0.001	<0.001	0.605

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; LOCF = last observation carried forward; n = number of patients with baseline and at least one post-baseline result in specified treatment arm.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

a – Within group p-values are from Wilcoxon signed-rank test.

b – p-values are from Type 3 sums of squares, ANOVA on rank-transformed data, Model: Change = Treatment.

（GBDP CSR Table GBDP.14.107.）

リパーゼ値及び総アミラーゼ値のカテゴリカル解析の結果を、それぞれ付録表 2.7.4.7-22 及び付録表 2.7.4.7-23 に示す。

リパーゼ値に関して、ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後に基準値上限を超えた被験者の割合は、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 18.5%（47/254 例）、4.9%（3/61 例）及び 29.8%（36/121 例）であった。また、ベースライン値にかかわらず治験薬投与後に基準値上限の 3 倍（臨床的に問題と判断されるカットオフ値）を超えた被験者の割合は、プラセボ投与群では認められなかったが、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、それぞれで 1.5%（4/275 例）及び 1.5%（2/131 例）と同程度認められた。

総アミラーゼ値に関して、ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後に基準値上限を超えた被験者の割合は、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 4.2%（11/261 例）、6.5%（4/62 例）及び 6.5%（8/124 例）と同程度であった。また、ベースライン値にかかわらず治験薬投与後に基準値上限の 3 倍（臨床的に問題と判断されるカットオフ値）を超えた被験者は、プラセボ投与群で 1.5%（1/65 例）認められたが、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は認められなかった。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

膵酵素値（リパーゼ値及び総アミラーゼ値）のベースライン値及びベースラインから投与 52 週時までの変化量を表 A 2.7.4.2-4 に示す。

リパーゼ値の投与 52 週時（LOCF）のベースラインからの変化量（平均値）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 7.9、9.0 及び 6.8 U/L であり、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、ベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた（いずれも $p<0.001$）。

総アミラーゼ値の投与 52 週時（LOCF）のベースラインからの変化量（平均値）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 7.7、6.1 及び 13.4 U/L であり、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、ベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた（いずれも $p<0.001$）。

表 A 2.7.4.2-4. 膵酵素値（リパーゼ値及び総アミラーゼ値）のベースライン値及びベースラインから投与 52 週時までの変化量（安全性解析対象集団）
（GBDP 試験：52 週間）

Time Point	[Mean (Median) at Baseline] Mean (Median) Change from Baseline								Dula_0.75 vs. Liraglutide p 値 [b]
	Dula_0.75			Liraglutide			Placebo/Dula_0.75		
	n	Mean (Median)	p 値 [a]	n	Mean (Median)	p 値 [a]	n	Mean (Median)	
Lipase									
Baseline (U/L)	280	36.5 (32.0)	-	137	39.5 (33.0)	-	70	38.0 (32.0)	-
Week 14	273	11.2 (8.0)	<0.001	131	14.6 (13.0)	<0.001	63	-2.3 (1.0)	<0.001
Week 26	269	6.9 (7.0)	<0.001	128	10.8 (11.0)	<0.001	63	-2.3 (1.0)	<0.001
Week 52	253	7.4 (6.0)	<0.001	121	8.2 (9.0)	<0.001	56	6.8 (6.5)	0.001
Endpoint (LOCF)	275	7.9 (6.0)	<0.001	131	9.0 (9.0)	<0.001	65	6.8 (6.0)	<0.001
Total Amylase									
Baseline (U/L)	280	61.1 (57.0)	-	137	64.7 (62.0)	-	70	60.5 (55.0)	-
Week 14	273	8.9 (8.0)	<0.001	131	8.8 (8.0)	<0.001	63	3.1 (1.0)	0.804
Week 26	269	7.5 (7.0)	<0.001	128	6.2 (6.5)	<0.001	63	-2.5 (0.0)	0.531
Week 52	253	7.7 (7.0)	<0.001	121	6.1 (6.0)	<0.001	56	14.2 (9.0)	0.174
Endpoint (LOCF)	275	7.7 (7.0)	<0.001	131	6.1 (6.0)	<0.001	65	13.4 (9.0)	0.206

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; LOCF = last observation carried forward; n = number of patients with baseline and at least one post-baseline result in specified treatment arm; Placebo/Dula_0.75 = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks).

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.

a – Within group p-values are from Wilcoxon signed-rank test.

b – p-values are from Type 3 sums of squares, ANOVA on rank-transformed data, Model: Change = Treatment.

（GBDP Final CSR Table GBDP.14.108.）

リパーゼ値及び総アミラーゼ値のカテゴリカル解析の結果を、それぞれ付録表 A2.7.4.7-3 及び付録表 A2.7.4.7-4 に示す。

リパーゼ値に関して、ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後に基準値上限を超えた被験者の割合は、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 26.4%（67/254 例）、36.4%（44/121 例）及び 19.7%（12/61 例）であった。また、ベースライン値にかかわらず治験薬投与後に基準値上限の 3 倍（臨床的に問題と判断されるカットオフ値）を超えた被験者の割合は、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 1.8%（5/275 例）、1.5%（2/131 例）及び 1.5%（1/65 例）であった。

総アミラーゼ値に関して、ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後に基準値上限を超えた被験者の割合は、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 7.3%（19/261 例）、7.3%（9/124 例）及び 9.7%（6/62 例）であった。また、ベースライン値にかかわらず治験薬投与後に基準値上限の 3 倍（臨床的に問題と判断されるカットオフ値）を超えた被験者は、リラグルチド投与群では認められなかったが、デュラグルチド 0.75 mg 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 0.4%（1/275 例）及び 1.5%（1/65 例）であった。

<u>デュラグルチド併用療法</u>

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

膵酵素値（リパーゼ値及び総アミラーゼ値）のベースライン値及びベースラインから投与 26 週時までの変化量を表 2.7.4.2-14 に示す。

リパーゼ値の投与 26 週時（LOCF）のベースラインからの変化量（平均値）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 12.2 及び −1.0 U/L であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、いずれの観察時点でも統計学的に有意な増加が認められた（いずれも $p<0.001$）。一方、インスリン グラルギン投与群では投与 14 週時を除き、統計学的に有意な減少が認められ（いずれも $p=0.008$）、デュラグルチド 0.75 mg 投与群はインスリン グラルギン投与群に対して統計学的に有意なリパーゼ値の増加が認められた（$p<0.001$）。

総アミラーゼ値の投与 26 週時（LOCF）のベースラインからの変化量（平均値）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 10.1 及び 4.2 U/L であり、両投与群共に、いずれの観察時点でもベースラインからの統計学的に有意な総アミラーゼ値の増加が認められた（いずれも $p<0.001$）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群はインスリン グラルギン投与群に対して統計学的に有意な総アミラーゼ値の増加が認められた（$p<0.001$）。

表 2.7.4.2-14.膵酵素値（リパーゼ値及び総アミラーゼ値）のベースライン値及びベースラインから投与 26 週時までの変化量（安全性解析対象集団）（GBDY 試験）

Time Point	[Mean (Median) at Baseline] Mean (Median) Change from Baseline						
	Dula_0.75			Insulin glargine			
	n	Mean (Median)	p 値 [a]	n	Mean (Median)	p 値 [a]	p 値 [b]
Lipase							
Baseline (U/L)	181	38.3 (35.0)	-	180	37.4 (34.0)	-	-
Week 14	175	14.5 (9.0)	<0.001	178	−0.3 (−1.0)	0.213	<0.001
Week 26	172	12.3 (9.0)	<0.001	177	−1.0 (−2.0)	0.008	<0.001
Endpoint (LOCF)	175	12.2 (9.0)	<0.001	179	−1.0 (−1.0)	0.008	<0.001
Total Amylase							
Baseline (U/L)	181	62.1 (59.0)	-	180	66.2 (60.0)	-	-
Week 14	175	12.1 (9.0)	<0.001	178	5.9 (6.0)	<0.001	<0.001
Week 26	172	10.1 (7.0)	<0.001	177	4.2 (3.0)	<0.001	<0.001
Endpoint (LOCF)	175	10.1 (7.0)	<0.001	179	4.2 (3.0)	<0.001	<0.001

Abbreviations: ANOVA = analysis of variance; LOCF = last observation carried forward; n = number of patients with baseline and at least one post-baseline result in specified treatment arm.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
a – Within group p-values are from Wilcoxon signed-rank test.
b – p-values are from Type 3 sums of squares, ANOVA on rank-transformed data, Model: Change = Treatment.
（GBDY CSR Table GBDY.14.113.）

リパーゼ値及び総アミラーゼ値のカテゴリカル解析の結果を、それぞれ付録表 2.7.4.7-24 及び付録表 2.7.4.7-25 に示す。

リパーゼ値に関して、ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後に基準値上限を超えた被験者の割合は、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 26.3%（41/156 例）、3.6%（6/165 例）であった。また、ベースライン値にかかわらず治験薬投与後に基準値上限の 3 倍を超えた被験者は、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 3.4%（6/175 例）及び 0.6%（1/179 例）であった（第 5.3.5.1.3 項）。

総アミラーゼ値に関して、ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後に基準値上限を超えた被験者の割合は、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 8.3%（14/169 例）及び 5.4%（9/168 例）であった。また、ベースライン値にかかわらず治験薬投与後に基準値上限の 3 倍を超えた被験者はいずれの投与群でも認められなかった（第 5.3.5.1.3 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）

膵酵素値（リパーゼ値及び総アミラーゼ値）のベースライン値及びベースラインから投与 52 週時までの変化量を表 2.7.4.2-15 に示す。

リパーゼ値の投与 52 週時（LOCF）のベースラインからの変化量（平均値）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 8.9、10.2、18.4、6.5 及び

11.7 U/L であり、α−GI 及びグリニド併用群を除くすべての併用群で、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（いずれも p<0.001）。

総アミラーゼ値の投与 52 週時（LOCF）のベースラインからの変化量（平均値）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 5.3、6.0、14.8、4.6 及び 5.3 U/L であり、グリニド併用群を除くすべての併用群で、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（いずれも p<0.05）。

表 2.7.4.2-15. 膵酵素値（リパーゼ値及び総アミラーゼ値）のベースライン値及びベースラインから投与 52 週時までの変化量（FAS）（GBDQ 試験）

Time Point	[Mean (Median) at Baseline] Mean (Median) Change from Baseline														
	Dula_0.75 + SU			Dula_0.75 + BG			Dula_0.75 + AGI			Dula_0.75 + TZD			Dula_0.75 + GLN		
	n	Mean (Median)	p 値 [a]	n	Mean (Median)	p 値 [a]	n	Mean (Median)	p 値 [a]	n	Mean (Median)	p 値 [a]	n	Mean (Median)	p 値 [a]
Lipase															
Baseline (U/L)	131	37.3 (35.0)	-	61	32.1 (30.0)	-	65	35.9 (32.0)	-	66	33.2 (30.0)	-	71	33.5 (31.0)	-
Week 14	129	11.4 (9.0)	<0.001	60	18.2 (10.0)	<0.001	62	11.8 (9.0)	<0.001	64	6.4 (5.0)	<0.001	70	10.6 (8.5)	<0.001
Week 26	127	7.1 (7.0)	<0.001	59	8.5 (6.0)	<0.001	59	17.8 (9.0)	<0.001	63	6.8 (4.0)	<0.001	70	9.6 (6.5)	<0.001
Week 52	123	8.9 (9.0)	<0.001	59	10.0 (6.0)	<0.001	57	8.8 (10.0)	0.028	63	6.9 (5.0)	<0.001	66	12.3 (5.0)	0.079
Endpoint (LOCF)	131	8.9 (9.0)	<0.001	61	10.2 (6.0)	<0.001	65	18.4 (9.0)	0.075	66	6.5 (4.5)	<0.001	71	11.7 (5.0)	0.072
Total Amylase															
Baseline (U/L)	131	63.6 (58.0)	-	61	59.1 (55.0)	-	65	63.7 (60.0)	-	66	64.6 (57.5)	-	71	65.2 (57.0)	-
Week 14	129	6.2 (6.0)	0.004	60	7.6 (6.0)	<0.001	62	9.8 (8.5)	<0.001	64	6.5 (6.0)	<0.001	70	12.1 (6.0)	<0.001
Week 26	127	3.1 (6.0)	0.121	59	6.9 (7.0)	<0.001	59	13.5 (11.0)	<0.001	63	6.8 (6.0)	<0.001	70	7.8 (7.5)	<0.001
Week 52	123	5.6 (7.0)	0.008	59	6.0 (5.0)	0.001	57	11.0 (11.0)	<0.001	63	4.8 (4.0)	0.002	66	5.1 (5.5)	0.119
Endpoint (LOCF)	131	5.3 (7.0)	0.007	61	6.0 (5.0)	0.001	65	14.8 (11.0)	<0.001	66	4.6 (4.0)	0.002	71	5.3 (6.0)	0.082

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = glinide; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

*a - p-values are from within-group change t-test at the level of 0.05.

（GBDQ CSR Table GBDQ 14.89.）

リパーゼ値及び総アミラーゼ値のカテゴリカル解析の結果を、それぞれ付録表 2.7.4.7-26 及び付録表 2.7.4.7-27 に示す。

リパーゼ値に関して、すべての併用群でベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後に基準値上限を超えた被験者の割合は、34.9%（126/361 例）であった。また、ベースライン値にかかわらず治験薬投与後に基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合は、4.1%（16/394 例）であった。

総アミラーゼ値に関して、すべての併用群でベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後に基準値上限を超えた被験者の割合は、10.1%（37/367 例）であった。また、ベースライン値にかかわらず治験薬投与後に基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合は、0.8%（3/394 例）であった。

2.7.4.2.1.2.2.2.2 外国臨床試験

膵酵素の推移［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）］

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）を対象として、特定の観察時点でのリパーゼ値、膵アミラーゼ値及び総アミラーゼ値のベースラインからの変化率（最小二乗平均値）の測定解析の結果を表 2.7.4.2-16 に示す。

各測定項目のベースライン値は、プラセボ投与群とデュラグルチド投与群（AS1）で同程度であった。デュラグルチド投与群（AS1）ではいずれの項目も投与 26 週までに増加し、試験期間を通してベースラインからの増加率（最小二乗平均値）は、リパーゼ値で約 14%～20%、総アミラーゼ値で約 9%～12%、膵アミラーゼ値で約 17%～20%であった。プラセボ投与群では、いずれの評価項目の変化率も 3%以下と小さかった。いずれの観察時点でも、プラセボ投与群とデュラグルチド投与群（AS1）の間に統計学的有意差が認められた（いずれも $p<0.001$）。

表 2.7.4.2-16. 投与 26 週時までの膵酵素の測定解析の結果［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（GBCF、GBDA 及び GBDN 試験）］（AS1）

Time Point	[Mean (Median) at Baseline] LS Mean of %Δ from Baseline Placebo (N=568)	[Mean (Median) at Baseline] LS Mean of %Δ from Baseline All_Dula (N=1670)	Comparison LS Mean of %Δ from Baseline[b] All_Dula vs. Placebo
Lipase			
BL (U/L)	[50.3 (39.0)]	[45.5 (38.0)]	--
Week 2-4[a]	-2.03	14.27	p<0.001
Week 8	0.80	16.86	p<0.001
Week 12-16[a]	0.37	19.76	p<0.001
Week 26	-1.82	15.81	p<0.001
Pancreatic Amylase			
BL (U/L)	[29.6 (25.0)]	[27.8 (24.0)]	--
Week 2-4[a]	-1.34	16.65	p<0.001
Week 8	-0.35	16.66	p<0.001
Week 12-16[a]	2.94	20.33	p<0.001
Week 26	0.75	18.78	p<0.001
Total Amylase			
BL (U/L)	[62.2 (57.0)]	[61.9 (56.5)]	--
Week 2-4[a]	-2.24	9.11	p<0.001
Week 8	-0.20	10.39	p<0.001
Week 12-16[a]	1.61	12.30	p<0.001
Week 26	-0.64	11.28	p<0.001

Summary of Baseline Pancreatic Enzymes and Analysis of Percent Change in Pancreatic Enzymes from Baseline, Observations Through 26 Weeks - Placebo-Controlled Studies With 0.75 mg and 1.5 mg Dulaglutide (Studies GBCF, GBDA, and GBDN) (AS1)

Abbreviations: %Δ = percent change; BL = baseline; Dula = dulaglutide; LS = least squares; N = total number of patients in specified treatment group; vs. = versus.

a Actual timing depending on study, but overall constituting a single anchor time point.

b Difference of LS means of percentage change from baseline are from mixed-model repeated measures: Log(Actual/Baseline) = Study + Log(Baseline) + Treatment + Week + Treatment*Week (Type III sums of squares). Covariance structure = Unstructured. Estimated percent change from baseline is {exp[estimated(Actual/Baseline)]-1}*100.

Note: All_Dula refers to Dula_0.75 and Dula_1.5 treatment groups combined.

Source: rm_pctchg_lipase_as1.rtf, rm_pctchg_total_amylase_as1.rtf, rm_pctchg_panc_amylase_as1.rtf.

<u>治験薬投与後の異常値及びカテゴリカル解析結果［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）］</u>

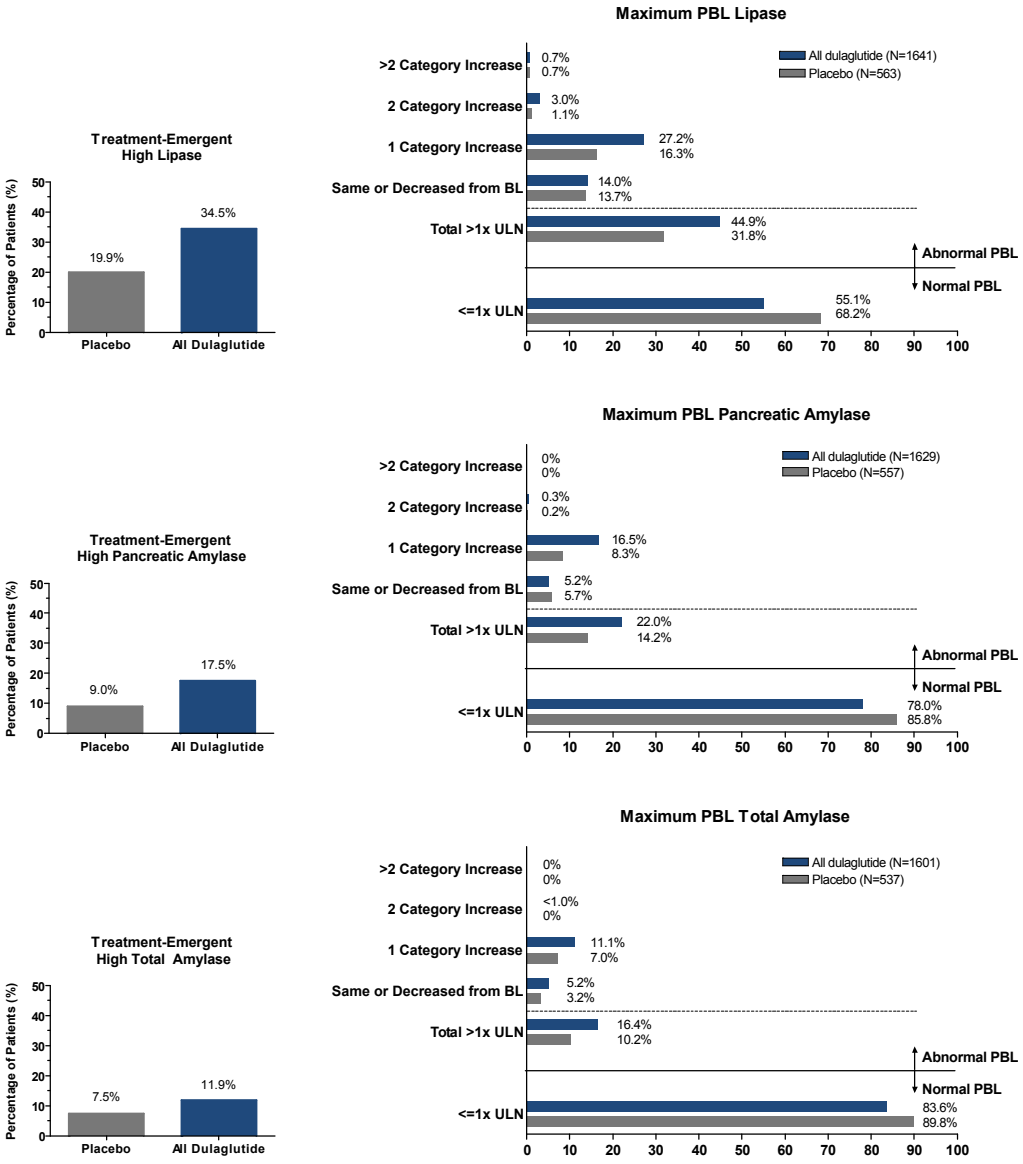
投与期間 26 週以上のプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験の併合解析（AS1）を対象として、治験薬投与後に膵酵素が異常高値となった被験者の割合及び治験薬投与後の膵酵素のカテゴリー別の最大値を図 2.7.4.2-9 に示す。

治験薬投与後にリパーゼ値、膵アミラーゼ値及び総アミラーゼ値が基準値上限を超えた被験者の割合は、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群（AS1）で高かった。治験薬投与後、プラセボ投与群及びデュラグルチド投与群ともに、多くの被験者の膵酵素は基準値範囲内であった。

膵酵素のカテゴリカル解析の結果を付録表 2.7.4.7-28 に示す。治験薬投与後にリパーゼ値が基準値上限を超えた被験者の多くは、基準値上限を超え 3 倍未満に該当した［プラ

セボ投与群 27.7%、デュラグルチド投与群（AS1）38.5%］。治験薬投与後にリパーゼ値が基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満となった被験者の割合は、プラセボ投与群（2.5%）と比べてデュラグルチド投与群（AS1）（4.6%）で高かった。一方、治験薬投与後にリパーゼ値が基準値上限の 5 倍以上となった被験者の割合は、プラセボ投与群（1.6%）とデュラグルチド投与群（AS1）（1.8%）で同程度であった。異常高値を示した被験者は、主にベースラインで異常高値を示した被験者又は 1 カテゴリー増加した被験者であった。いずれの投与群でも、リパーゼ値が大きく変化（2 カテゴリー以上増加）した被験者は認められなかった。

膵アミラーゼ値の結果も同様であったが、異常高値となった被験者の割合は、リパーゼ値が異常高値となった被験者の割合と比べて低かった。総アミラーゼ値が異常高値となった被験者の割合は低く、プラセボ投与群とデュラグルチド投与群（AS1）で同程度であった。



Abbreviations: BL = baseline; PBL = postbaseline; ULN = upper limit of normal.
Sources: sm_pancenz_te_abnormhigh_as1.rtf, smlaba11_pancreatic_as1.rtf.

図 2.7.4.2-9. 投与 26 週までに治験薬投与後に膵酵素が異常高値となった被験者の割合及び治験薬投与後の膵酵素のカテゴリー別の最大値［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（GBCF、GBDA 及び GBDN 試験）］（AS1）

<u>第 II/III 相及び第 III 相試験でのデュラグルチドと実薬対照群の比較</u>

第 II/III 相試験（GBCF 試験）及び第 III 相試験（GBDA、GBDB、GBDC 及び GBDD 試験）での、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群と実薬対照群（Met、シタグリプチン、エキセナチド 1 日 2 回、インスリン グラルギン）の治験薬投与開始後から投与 26 週までの膵酵素最大値の要約を表 2.7.4.2-17 に示す。表 2.7.4.2-17 に含まれる試験では、第 II/III 相及び第 III 相試験は、ベースラインと投与期間が異なるため、ベースラインから

投与 26 週時までの最大変化量（中央値）並びに基準値上限超及び基準値上限の 3 倍超の被験者の割合を比較した。

GBDD 試験のインスリン グラルギン投与群を除き、第 II/III 相及び第 III 相試験全体で、デュラグルチド両投与群及び実薬対照群ともに、リパーゼ値、膵アミラーゼ値及び総アミラーゼ値のベースラインからの増加が認められた。リパーゼ値の変化量（中央値）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群（範囲：4.0～12.0 U/L）及びデュラグルチド 1.5 mg 投与群（範囲：7.0～16.5 U/L）で実薬対照群（範囲：−1.0～11.0 U/L）と比べて大きかった。膵アミラーゼ値及び総アミラーゼ値の変化量はいずれの投与群でも小さく、各投与群で類似していた。膵酵素が基準値上限超かつ 3 倍未満の被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で実薬対照群と比べて高かった。膵酵素の変化量及び異常高値となった被験者の割合について、デュラグルチド投与群とインスリン グラルギン投与群又は Met 投与群との差が、デュラグルチド投与群とシタグリプチン投与群又はエキセナチド 1 日 2 回投与群との差と比べて大きかった。この結果は、基準値上限を超えた被験者及び基準値上限の 3 倍以上となった被験者の割合のいずれにも該当した。ただし、基準値上限の 3 倍超の被験者の割合は低かった。

試験期間中（安全性の後観察期間を含む）に膵酵素が基準値を超え 3 倍未満の被験者の割合及び基準値上限の 3 倍以上となった被験者の割合を付録表 2.7.4.7-29 に示す。それぞれの被験者の割合について、デュラグルチド投与群とインスリン グラルギン投与群との差が、デュラグルチド投与群とエキセナチド 1 日 2 回投与群又はシタグリプチン投与群との差と比べて大きかった。GBDC 試験の最終観察時（投与 52 週時）でのデュラグルチド両投与群と Met 投与群の差は、投与 26 週時の結果と比べて小さかった。

本項の結果より、インクレチン関連薬（デュラグルチド、エキセナチド及びシタグリプチン）並びに Met 投与によって膵酵素値及びその値が異常高値となった被験者の割合が増加することが示された。インスリン グラルギン投与では大きな変化は認められなかった。概して、他の治療法と比べてデュラグルチド投与では膵酵素の変化量が大きかった。他剤との変化量の差は、Met 投与群及びインスリン グラルギン投与群との差に比べ、エキセナチド 1 日 2 回投与群及びシタグリプチン投与群との差が小さかった。これらの結果の臨床的重要性は現時点では明らかではない。

表 2.7.4.2-17. 治験薬投与開始後から投与 26 週時までの膵酵素最大値の要約（安全性解析対象集団）（GBCF、GBDA、GBDB、GBDC 及び GBDD 試験）

	Active Comparator				Dula_0.75				Dula_1.5			
Study (Comparator)	N[a]	Max-to-Max Median Change (U/L)	PBL Max[b] >1x ULN (%)	PBL Max[b] ≥3x ULN (%)	N[a]	Max-to-Max Median Change U/L)	PBL Max[b] >1x ULN (%)	PBL Max[b] ≥3x ULN (%)	N[a]	Max-to-Max Median Change U/L)	PBL Max[b] >1x ULN (%)	PBL Max[b] ≥3x ULN (%)
Lipase												
GBDC (Metformin)	267	5.0	23.6%	1.9%	267	8.0	28.8%	2.6%	266	10.0	34.6%	4.9%
GBCF (Sitagliptin)	314	11.0	43.3%	6.4%	299	12.0	46.2%	7.0%	302	16.5	50.0%	6.3%
GBDA (Exenatide BID)	272	4.0	30.1%	4.4%	277	5.0	37.5%	5.1%	275	7.0	38.2%	6.2%
GBDB (Insulin Glargine)	259	2.0	29.7%	4.2%	269	10.0	42.8%	5.9%	271	12.0	48.0%	11.4%
GBDD (Insulin Glargine)	287	-1.0	19.5%	1.7%	282	4.0	26.6%	2.5%	284	7.0	30.3%	2.5%
Pancreatic Amylase												
GBDC (Metformin)	267	2.0	9.0%	0.7%	267	4.0	14.2%	0	266	6.0	12.4%	1.5%
GBCF (Sitagliptin)	314	5.0	15.3%	0.3%	299	7.0	22.7%	0.3%	302	8.0	22.2%	0.7%
GBDA (Exenatide BID)	272	2.0	13.2%	0.4%	277	4.0	19.5%	0.7%	275	4.0	18.9%	1.5%
GBDB (Insulin Glargine)	259	3.0	15.1%	1.5%	269	6.0	23.4%	2.2%	271	6.0	24.7%	4.1%
GBDD (Insulin Glargine)	287	1.0	7.7%	0.3%	282	2.0	12.8%	1.1%	284	4.0	16.9%	0.4%
Total Amylase												
GBDC (Metformin)	267	4.0	5.2%	0	267	6.0	9.7%	0.4%	266	8.0	10.5%	0.4%
GBCF (Sitagliptin)	314	8.0	10.5%	0	298	10.0	15.8%	0	301	10.0	15.6%	0
GBDA (Exenatide BID)	272	3.0	10.7%	0	277	6.0	15.2%	0	275	8.0	13.1%	0.4%
GBDB (Insulin Glargine)	259	5.0	12.0%	0	269	9.0	15.6%	0.4%	271	10.0	22.5%	1.5%
GBDD (Insulin Glargine)	287	2.0	7.3%	0.7%	282	4.0	8.2%	0	284	5.5	13.0%	0

Abbreviations: BID = twice daily; Dula = dulaglutide; Max = maximum; N = number of patients assigned to this treatment group who received at least 1 dose of study medication and had postbaseline data; PBL = postbaseline; ULN = upper limit of normal.

[a] N used to calculate max-to-max median change in analytes for GBCF and GBDN may have differed from N used to calculate PBL max relative to ULN.

[b] PBL Max value is for all patients PBL, irrespective of baseline Max. N was used a denominator to calculate percentages.

Source: co_pancenz-posbsl_max_26w.rtf.

2.7.4.2.1.2.2.3 膵外分泌の結論

国内第 II 相及び第 III 相試験（GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）では、40 例が外部判定委員会で評価され、第 III 相試験の GBDQ 試験のデュラグルチド 0.75 mg と SU の併用群の 2 例が膵炎と判定された。いずれも急性膵炎の特徴である腹痛は認められなかった。また、外国第 II 相及び第 III 相試験では、151 例が外部判定委員会で評価され、9 例（デュラグルチド投与群 5 例、プラセボ投与群 1 例、シタグリプチン投与群 3 例）が膵炎（急性 6 例、慢性 2 例、不明 1 例）と判定された。そのうち 1 例は、他の徴候又は症状がなく、膵酵素の基準（基準値上限の 3 倍を超える）に合致するのみであった。

国内第 II 相及び第 III 相試験では、デュラグルチドの初回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、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。

以上、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。

2.7.4.2.1.2.3 甲状腺関連の安全性

デュラグルチドを 24 ヵ月間投与したがん原性試験では、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 ヵ月及びトランスジェニックマウスに 6 ヵ月間投与した試験では、同様の過形成及び腫瘍の増加は認められなかった。ラットで認められた甲状腺 C 細胞の増殖性病変がサル及びマウスの長期反復投与で認められなかったことは、ラットが GLP-1 受容体を介した作用に対して特に感受性が高いことを示唆するものと考えられる（EMA 2009）。ラットで認められた甲状腺 C 細胞の増殖性変化は非遺伝毒性的な作用機序を介したものと考えられる。また、デュラグルチド及び他の GLP-1 受容体作動薬が、サルの甲状腺の構造や機能に対して有害作用を示さなかったことから、これらの増殖性変化はラットに特異的なものと考えられている。そのため、ヒトでのリスクが増加する根拠は得られていないと考えられる。

国内外の第 II 相及び第 III 相試験では、甲状腺 C 細胞過形成又は腫瘍の発現といった甲状腺関連の安全性を評価し、リスクを最小限にするため、甲状腺に特異的な臨床検査値（カルシトニン）を測定した。血清中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 以上となった場合、臨床的に問題がある可能性があると判断した。

2.7.4.2.1.2.3.1 カルシトニン

2.7.4.2.1.2.3.1.1 国内臨床試験

GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験では、カルシトニン値が高値を示した場合、ベースライン値と増加の程度に応じて、以下の対応を行った。

- スクリーニングとベースラインの値の平均値の 50%以上の血清中カルシトニン値上昇が認められ、かつ絶対値が 35 pg/mL 以上の場合は、治験薬投与を中止する。さらに内分泌検査の実施と長期観察を推奨する。

- スクリーニングとベースラインの値の平均値の 50%以上の血清中カルシトニン値上昇が認められ、かつ絶対値が 20 pg/mL 以上、35 pg/mL 未満の場合は、1 ヵ月以内に中央測定機関にてカルシトニンを再測定する。再測定の値が 10%以上増加している場合は、治験薬投与を中止する。さらに、甲状腺への重篤な有害事象を防ぐため、甲状腺検査の実施と長期観察を推奨する。

なお、国内第 II 相試験の GBCZ 試験では、上記の対応は行わなかった。

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

ベースラインから最終観察時点までの臨床検査値の変化量を付録表 2.7.4.7-30 に、最終観察時点までの推移を付録表 2.7.4.7-31 に示す。ベースラインから最終観察時点までのカルシトニン値の変化量は、デュラグルチド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。また、治験薬投与開始後に異常値（基準範囲：男性で 0.0～5.32 pmol/L、女性で 0.0～3.36 pmol/L）を示した被験者はなかった。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの臨床検査値の変化量を付録表 2.7.4.7-32 に示す。血清カルシトニン値（平均値）は、いずれの投与群もすべての観察時点でベースラインからの変化はなかった（基準範囲：男性で 0.0～18.2 pg/mL、女性で 0.0～11.5 pg/mL）。

血清中カルシトニン値のカテゴリカル解析の結果を付録表 2.7.4.7-33 に示す。投与 26 週時までにカルシトニン値が 20 pg/mL を超えた被験者はなく、前述した基準に合致する被験者もなかった。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの臨床検査値の変化量を付録表 A2.7.4.7-5 に示す。血清カルシトニン値（平均値）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で投与 52 週時及び投与 52 週時（LOCF）に、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 投与群で投与 52 週時にベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（いずれも $p<0.05$）。その他の観察時点ではベースラインからの変化はなかった（基準範囲：男性で 0.0～18.2 pg/mL、女性で 0.0～11.5 pg/mL）。

血清中カルシトニン値のカテゴリカル解析の結果を付録表 A2.7.4.7-6 に示す。投与 52 週時までにカルシトニン値が 20 pg/mL を超えた被験者はなく、前述した基準に合致する被験者もなかった。

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）

ベースラインから最終観察時点までの臨床検査値の変化量を付録表 2.7.4.7-34 に示す。

血清中カルシトニン値（平均値）は、いずれの投与群もすべての観察時点でベースラインからの変化はなかった。

血清中カルシトニン値のカテゴリカル解析の結果を付録表 2.7.4.7-35 に示す。試験期間中に血清カルシトニン値が 20 pg/mL を超えた被験者はなく、前述した基準に合致する被験者もなかった。

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）

ベースラインから最終観察時点までの臨床検査値の変化量を付録表 2.7.4.7-36 に示す。

血清中カルシトニン値（平均値）は、いずれの併用群もすべての観察時点でベースラインからの変化はなかった。

血清中カルトニン値のカテゴリカル解析の結果を付録表 2.7.4.7-37 に示す。試験期間中に血清カルシトニン値が 20 pg/mL を超えた被験者はなく、前述した基準に合致する被験者もなかった。

2.7.4.2.1.2.3.1.2 外国臨床試験

カルシトニンの解析には、GBCF、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD、GBDN 及び日本で実施した GBCZ 試験の結果を用いた。GBCJ 及び GBCK 試験は、カルシトニン値を測定していないため、解析に含めなかった。

ベースラインのカルシトニン値の基準値は女性が 0～11.5 pg/mL、男性が 0～18.2 pg/mL として評価した。カルシトニンの定量下限値（2 pg/mL）未満の場合、解析では 1 pg/mL として解析した。血清中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 以上となった場合、臨床的に問題がある可能性があると判断した。

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）

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）を対象とした各観察時点でのカルシトニン値の実測値及び変化量を付録表 2.7.4.7-38 に示す。すべての観察時点でのカルシトニンの中央値は 1.0 pg/mL であり、多くの値が定量下限未満であった。ベースラインのカルシトニン値（平均値）は、プラセボ投与群及びデュラグルチド投与群（AS1）でそれぞれ 2.55 及び 2.64 pg/mL と同程度であった。投与 16 及び 26 週時までのカルシトニン値（平均値）の変化量は、いずれの投与群でも 0.3 pg/mL 未満と小さく、投与 26 週時のカルシトニン値（平均値）は、プラセボ投与群及びデュラグルチド投与群（AS1）でそれぞれ 2.46 及び 2.67 pg/mL と同程度であった。最終観察時点のデータを用いたとき、プラセボ投与群とデュラグルチド投与群（AS1）の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、0.17 pg/mL（−0.03 pg/mL、0.36 pg/mL）と顕著な差は認められなかった。

カルシトニンを測定した第 II 相及び第 III 相試験

第 II 相及び第 III 相試験（GBCF、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD、GBDN 及び日本で実施した GBCZ 試験）の各試験で、カルシトニン値が一定の基準に合致した被験者の割合を付録表 2.7.4.7-39 に示す。カルシトニン値が臨床的に問題となる可能性があると判断された被験者の割合は、プラセボ投与群、インスリン グラルギン投与群、シタグリプチン投与群、エキセナチド 1 日 2 回投与群、デュラグルチド 0.75 mg、1.5 mg 及び 1.5 mg を超える投与群でそれぞれ 0.3%、0.7%、0.7%、0.4%、0.6%、0.8%及び 2.2%と同程度であった。

第 II 相及び第 III 相試験で、カルシトニン値が臨床的に問題となる可能性があると判断された被験者の割合（1000 人・年で調整）を表 2.7.4.2-18 に示す。各試験で投与群ごとに問題となる値を示した被験者の割合を示しており、投与群間の直接比較のために、この表に示された被験者の割合（1000 人・年で調整）は用いなかった。

カルシトニン値が臨床的に問題となる可能性があると判断された被験者の割合（1000 人・年で調整）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群（6.38 件/1000 人・年）とデュラグルチド 1.5 mg 投与群（7.72 件/1000 人・年）で同程度であった。対照群では、プラセボ投与群、インスリン グラルギン投与群、シタグリプチン投与群及びエキセナチド 1 日 2 回投与群でそれぞれ 7.75、6.44、4.71 及び 4.23 件/1000 人・年であった。Met 投与群では、カルシトニン値が臨床的に問題となる可能性があると判断された被験者はなかった。

表 2.7.4.2-18. 第 II 相及び第 III 相試験 [a,b] でカルシトニン値が臨床的に問題となる可能性があると判断された被験者（GBCF、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD、GBDN 及び GBCZ 試験）

Study Treatment	N	n	%	Patient-Years	n/1000 patient-years
Placebo	605	2	0.3	258	7.75
Metformin	268	0	0	226.7	0
Sitagliptin	439	3	0.7	637.3	4.71
Exenatide BID	276	1	0.4	236.3	4.23
Insulin glargine	558	4	0.7	621.2	6.44
Dula_0.75	1765	11	0.6	1724.2	6.38
Dula_1.5	1733	13	0.8	1683.1	7.72

Abbreviations: BID = twice daily; Dula = dulaglutide; N = total number of patients in specified treatment and category; n = number of patients in specified category.
Note: Dula_x.x refers to x.x mg dulaglutide once weekly.
[a] Excludes Studies GBCJ and GBCK that took place before calcitonin monitoring was implemented in the dulaglutide clinical program. Therefore, 98 placebo-treated (66 GBCJ, 32 GBCK) and 29 dulaglutide 1.5 mg-treated patients (GBCK) were excluded from these analyses.
[b] A patient was considered to have potential C-cell hyperplasia if the maximum postbaseline calcitonin was ≥20 pg/mL with an increase ≥50% from mean of baseline and screening.
Sources: co_post_calcitonin.rtf, sm_exposure.rtf, co_exposure.rtf.

2.7.4.2.1.2.3.2 甲状腺新生物（悪性腫瘍を含む）

2.7.4.2.1.2.3.2.1 国内臨床試験

デュラグルチド単独療法の第 III 相試験（GBDP 試験）のリラグルチド投与群 1 例に、甲状腺新生物が認められた以外は、その他の第 II 相試験（GBCZ 試験）及び第 III 相試験（GBDY 及び GBDQ 試験）で、試験期間中、甲状腺 C 細胞過形成又は甲状腺髄様癌を含む甲状腺新生物の報告はなかった。

GBDP 試験のリラグルチド投与群で認められた甲状腺新生物の 1 例は、投与開始 113 日目に認められたが、カルシトニン値の増加が認められなかったため、治験依頼者は甲状腺 C 細胞過形成・腫瘍とは関連ないと判断した。

臨床的に問題となる可能性のある事象

甲状腺新生物と報告された被験者 1 例の詳細を、以下に示す。

甲状腺新生物、被験者番号 GBDP-[redacted]（リラグルチド投与群）

当該被験者は、6[redacted] 歳の日本人女性でリラグルチド投与群に割り付けられた。合併症は、腰部脊柱管狭窄症、椎間板突出、高コレステロール血症、聴覚障害、白内障、うつ病及び不眠症であった。被験者は併用薬として、ブロチゾラム、アルプラゾラム、ロスバスタチンカルシウム、ケトプロフェン、レバミピド、シロスタゾール及びイオパミドールを使用していた。治験薬投与開始約 3 ヵ月後の造影 CT 検査の結果、膵尾部に直径約 2 cm の腫瘤が認められ、膵癌が疑われた。その後、他院で PET-CT を実施し、膵癌と共に甲状腺左葉に 8 mm 大の腫瘍性病変疑いも指摘された。当該被験者のベースライン及

び投与 14 週時のカルシトニン値はいずれも 2 pg/mL 未満であった。膵癌治療のため転院した際、被験者がその後の情報提供に同意しなかったため、甲状腺新生物に関する詳細な経過は不明である（膵癌についての詳細な経過は、第 2.7.6.22 項参照）。

2.7.4.2.1.2.3.2.2 外国臨床試験

甲状腺 C 細胞異常の可能性を有する被験者を特定するため、2 つの検索方法を用いた。1 つ目の方法は、MedDRA の高位用語（HLT）の甲状腺障害 NEC に分類されている PT を特定する方法である。高カルシトニン血症、甲状腺 C 細胞過形成、カルシトニン分泌障害を網羅しているため、この HLT を使用した。2 つ目の方法は、MedDRA の HLT の甲状腺新生物に分類されている PT を特定する方法である。各 HLT に含まれる PT をそれぞれ付録表 2.7.4.7-40 及び付録表 2.7.4.7-41 に示す。治験薬投与後（後観察期を含む）に発現した甲状腺 C 細胞腫瘍及び新生物の発現割合を表 2.7.4.2-19 に示す。

- PT の甲状腺腫が 15 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群 4 例、デュラグルチド 1.5 mg 投与群 5 例、プラセボ投与群 2 例、インスリン グラルギン投与群 1 例、シタグリプチン投与群 1 例、エキセナチド 1 日 2 回投与群 2 例）で認められた。
- HLT の甲状腺新生物に含まれる事象が 15 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群 5 例、デュラグルチド 1.5 mg 投与群 4 例、デュラグルチド 1.5 mg を超える投与群 1 例、インスリン グラルギン投与群 3 例、シタグリプチン投与群 1 例、エキセナチド 1 日 2 回投与群 1 例）に 17 件認められた。

HLT の甲状腺新生物が認められた 15 例のうち、3 例では甲状腺癌が認められた。1 例は、治験依頼者により試験開始時に既に存在していたと判断された甲状腺髄様癌であった（被験者番号 GBCF-[redacted]、デュラグルチド 2.0 mg 投与群）。その他の 2 例は甲状腺乳頭癌であった［被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）、被験者番号 GBDB-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）］。

甲状腺腫が認められた 15 例及び甲状腺新生物が良性であった 12 例のカルシトニン値を評価した。このうち第 II 相試験である GBCJ 試験は、カルシトニン値を評価する前に実施した試験のため、当該試験のプラセボ投与群に割り付けられた 2 例のカルシトニン値はなかった。残りの 25 例のうち 4 例［被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 0.75 mg 投与群）、被験者番号 GBDD-[redacted]（インスリン グラルギン投与群）、被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 0.75 mg 投与群）、被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）］で、治験薬投与後にカルシトニン値が 20 pg/mL 以上となった。

甲状腺生検の結果が、3 例で報告された。1 例［被験者番号 GBDB-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）］は症例報告書に誤って甲状腺髄様癌と記載されたが、実際は甲状腺乳頭癌と診断され、甲状腺摘出術を受けていた。その他の 2 例では、細針吸引が行われ、合併症と判断された甲状腺腫［被験者番号 GBDD-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）］及び治験薬投与後に発現した甲状腺腫［被験者番号 GBDD-[redacted]（デュラグルチド 0.75 mg 投与群）］である結節性疾患であった。これらの被験者で、治験薬投与後のカルシトニン値が 20 pg/mL 以上となることはなかった。

表 2.7.4.2-19. 治験薬投与後（後観察期を含む）に発現した甲状腺 C 細胞腫瘍及び新生物の発現割合（安全性解析対象集団）
（GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDN、GBCF、GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）

Collage of Incidence of Treatment-Emergent Thyroid C-Cell Cancer and Neoplasms 13MAY2013 11:49
All Observations in Planned Treatment Period and Followup Period
Safety Population, Studies GBCJ, GBCK, GBCZ, GBDN, GBDC, GBCF, GBDA, GBDB, and GBDD

Study (Background) Event Term, n (%)	Placebo *a	Active Comparator *b	Dula<0.75	Dula_0.75 *b	Dula~1.0	Dula_1.5 *b	Dula>1.5
GBCJ (2 OAM)	N=66				N=131		N=65
No Events							
GBCK (Monotherapy)	N=32		N=69		N=34	N=29	N=3
No Events							
GBCZ (<=1 OAM)	N=37		N=73	N=35			
No Events							
GBDN (>=1 OAM)	N=250			N=254		N=251	
No Events							
GBDC (Monotherapy)		Metformin N=268		N=270		N=269	
Benign neoplasm of thyroid gland		0 (0.0)		2 (0.7)		0 (0.0)	
GBCF (MET)	N=177	Sitagliptin N=439*b N1=315, N2=124	N=49	N=302	N=10	N=304	N=45
Thyroid cancer	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (2.2)
Thyroid neoplasm	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)

Abbreviations: Dula = dulaglutide; MET = metformin; N = patients assigned to this treatment group who received at least one dose of study medication, N1 = patients who received this treatment starting at randomization, N2 = patients who received this treatment after 6 months of placebo; n = number of patients in specified category; OAM = oral antihyperglycemic medication; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams of dulaglutide once weekly; Dula_x.x/y.y refers to Dula_x.x followed by Dula_y.y; Dula<.75 refers to Dula_.1, Dula_.25, or Dula_.5; Dula~1.0 refers to Dula_1.0, Dula_.5/1.0, or Dula_1.0/1.0; Dula>1.5 refers to Dula_1.0/2.0, Dula_2.0, or Dula_3.0.

*a - The planned Placebo period in studies GBCF, GBDA, and GBDN is 26 weeks, which is shorter than the overall study durations of 104 weeks, 52 weeks, and 26 weeks, respectively. Rates in the placebo group are not directly comparable to rates in other groups.
*b - Active comparator and dulaglutide include any patients from GBCF and GBDA, respectively, who began study receiving placebo

and reached the timepoint where they began to receive active treatment (indicated by N2). If an event is treatment-emergent relative to original baseline after that timepoint, it is included in this table (independent of the Placebo period).

Program Location: [Dula_ISS_prd]:/mthycol.sas
Output Location: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/co_teae_thyroid.rtf
Data Location: [Dula_IDB_prd]:/data/ads/subjinfo.sas7bdat, aequeryspec.sas7bdat, events.sas7bdat, visit.sas7bdat

Collage of Incidence of Treatment-Emergent Thyroid C-Cell Cancer and Neoplasms **13MAY2013 11:49**
All Observations in Planned Treatment Period and Followup Period
Safety Population, Studies GBCJ, GBCK, GBCZ, GBDN, GBDC, GBCF, GBDA, GBDB, and GBDD

Study (Background) Event Term, n (%)	Placebo *a	Active Comparator *b	Dula<0.75	Dula_0.75 *b	Dula~1.0	Dula_1.5 *b	Dula>1.5
GBDA (MET+TZD)	N=141	Exenatide N=276		N=339*b N1=280, N2=59		N=341*b N1=279, N2=62	
Thyroid neoplasm	0 (0.0)	1 (0.4)		0 (0.0)		0 (0.0)	
GBDB (MET+SU)		Insulin Glargine N=262		N=272		N=273	
Thyroid cancer		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.4)	
Thyroid cyst		1 (0.4)		1 (0.4)		0 (0.0)	
Thyroid neoplasm		1 (0.4)		0 (0.0)		1 (0.4)	
GBDD (Lispro +/- MET)		Insulin Glargine N=296		N=293		N=295	
Thyroid cyst		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)	
Thyroid neoplasm		1 (0.3)		1 (0.3)		1 (0.3)	

Abbreviations: Dula = dulaglutide; MET = metformin; N = patients assigned to this treatment group who received at least one dose of study medication, N1 = patients who received this treatment starting at randomization, N2 = patients who received this treatment after 6 months of placebo; n = number of patients in specified category; OAM = oral antihyperglycemic medication; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams of dulaglutide once weekly; Dula_x.x/y.y refers to Dula_x.x followed by Dula_y.y; Dula<.75 refers to Dula_.1, Dula_.25, or Dula_.5; Dula~1.0 refers to Dula_1.0, Dula_.5/1.0, or Dula_1.0/1.0; Dula>1.5 refers to Dula_1.0/2.0, Dula_2.0, or Dula_3.0.

***a - The planned Placebo period in studies GBCF, GBDA, and GBDN is 26 weeks, which is shorter than the overall study durations of 104 weeks, 52 weeks, and 26 weeks, respectively. Rates in the placebo group are not directly comparable to rates in other groups.**
***b - Active comparator and dulaglutide include any patients from GBCF and GBDA, respectively, who began study receiving placebo and reached the timepoint where they began to receive active treatment (indicated by N2). If an event is treatment-emergent relative to original baseline after that timepoint, it is included in this table (independent of the Placebo period).**

Program Location: [Dula_ISS_prd]:/mthycol.sas
Output Location: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/co_teae_thyroid.rtf
Data Location: [Dula_IDB_prd]:/data/ads/subjinfo.sas7bdat, aequeryspec.sas7bdat, events.sas7bdat, visit.sas7bdat

臨床的に問題となる可能性のある事象

甲状腺癌並びに高カルシトニンに関連する甲状腺障害 NEC 及び甲状腺新生物の認められた被験者の詳細を以下に示す。

甲状腺癌、被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 2.0 mg 投与群）

被験者は 5[redacted] 歳の白人女性で、家族歴に多発性内分泌腫瘍を含む内分泌腫瘍はなかった。被験者は GBCF 試験の用量選択期の Stage 1 でデュラグルチド 2.0 mg 投与群に割り付けられた。治験薬投与開始約 6 ヵ月後、Stage 1 で用量が決定され、投与を中止した。中止時のカルシトニン値は 61.7 pg/mL であった。Stage 1 に組み入れられた際に、カルシトニン値は測定していなかった。6 ヵ月後の中止時が当該被験者で測定した最初のカルシトニン値であった。ベースライン時の検体を用いて、カルシトニン値を測定したところ 91.5 pg/mL であった。治験薬投与中止から 3 ヵ月後にカルシトニン値は 82.8 pg/mL となった。超音波検査の結果、両側性に多発性小結節が認められ、その多くは嚢胞性であった。甲状腺左葉の主要な結節の細針吸引の結果、濾胞性新生物と一致する、小濾胞状、コロイド状及び局所的な多数のマクロファージを有する甲状腺上皮細胞が認められた。治験薬投与開始から 1 年後（治験薬投与中止 6 ヵ月後）に、左側甲状腺切除術を実施し、病理診断の結果、左甲状腺髄様癌であった。被験者のカルシトニン値は術後も増加した。その後、多発性内分泌腫瘍症 2 型又は甲状腺髄様癌に関連する RET プロトオンコジーン変異に対するヘテロ接合は陽性であることが判明した。カルシトニン高値が持続したこと、RET プロトオンコジーン変異及び甲状腺右葉に残存する小結節のため、右側甲状腺切除術を実施した。0.3 cm の甲状腺髄様癌が認められ、転帰は回復であった。ベースラインのカルシトニン値は基準値上限の約 8 倍であり、これは既存の RET プロトオンコジーン生殖細胞系列変異が陽性の被験者であったためと考えられた。また、カルシトニン値がベースラインから増加しなかったことから、治験依頼者は、報告された甲状腺腫瘍（甲状腺髄様癌）に関して、治験開始時に既に存在していた合併症であると判断した。

甲状腺癌、被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）

被験者は 4[redacted] 歳のアジア人女性で、2 歳上の姉に甲状腺腫瘍の家族歴があった。被験者の既往歴／合併症には、高脂血症及び高血圧があり、アトルバスタチン、アムロジピン及びバルサルタンを併用していた。糖尿病に対する治療として Met を使用していた。治験薬投与開始から約 2 年後、定期検査で甲状腺結節（1.5 cm）が認められた。その 1 週間以内に、治験薬の投与を中止し、甲状腺全摘出術を行った。病理診断の結果、多発性甲状腺乳頭癌であった。転移は認められなかった。被験者は 104 週間の試験を完了した。試験期間中に被験者のカルシトニン値が 1.0 pg/mL を超えることはなかった。

甲状腺癌、被験者番号 GBDB-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）

被験者は 4[redacted] 歳の女性で、既往歴／合併症に第 V 因子ライデン変異及び 10 年前に診断された 2 型糖尿病があった。被験者はエルゴカルシフェロール、ラミプリル及びロスバスタチンカルシウムを、糖尿病に対する治療として、グリメピリド及び Met を併用して

いた。治験薬投与開始から約 3 ヵ月後、被験者に多発性の甲状腺結節が認められた。CT 検査の結果、甲状腺は大きく内部不均質であり、結節性甲状腺腫と判断された。甲状腺結節の発見から約 5 ヵ月後、被験者は治験薬の投与を中止した。1 週間後、甲状腺摘出術を実施し、病理診断の結果、濾胞型乳頭癌であった。被験者は試験を中止し、I^{131} 内用療法を実施することになった。試験期間中、被験者のカルシトニン値が 4.9 pg/mL を超えることはなかった。

甲状腺新生物、被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 0.75 mg 投与群）

被験者は 6[redacted] 歳のヒスパニック系の男性で、既往歴／合併症に脂質異常症及び高血圧があり、プラバスタチン、リシノプリル及びクロピドグレルによる治療を受けていた。カルシトニン値はベースラインで 14.1 pg/mL、投与開始 3 ヵ月後で 19.7 pg/mL であった。24 ヵ月の試験期間で、カルシトニン値は 24.4～36.4 pg/mL の間で変動した。治験薬投与開始から約 1 年後に、被験者は腹部及び甲状腺超音波検査を受け、結果は正常であった。治験薬投与開始 20 ヵ月後、治験薬の投与を中止し、甲状腺超音波検査を受けた結果、甲状腺左葉及び右葉に結節が認められた。治験薬投与中止以外の処置は行われなかった。約 1 ヵ月後、被験者に症状はなく、超音波検査の結果も正常であった。カルシトニン値は 25.9 pg/mL であった。治験依頼者は、超音波検査の結果が異なるのは技師及び技術的な問題によるものであり、治験薬投与を 1 ヵ月間中止したこととは関連がないと判断した。

甲状腺新生物、被験者番号 GBDD-[redacted]（インスリン グラルギン投与群）

被験者は 6[redacted] 歳の男性で、既往歴／合併症に高コレステロール血症、頸動脈狭窄症、シンバスタチンで治療中の末梢血管疾患があった。被験者はインスリンリスプロ及び Met を併用していた。約 2 ヵ月後、2 つの小さな（2 mm）甲状腺結節が認められた。ベースラインのカルシトニン値は 24.6 pg/mL と高く、治験薬投与後 3 ヵ月間で 35.6 pg/mL まで増加した。治験薬投与中止後も、カルシトニン値はベースラインと同程度の値であった。被験者はカルシトニン値増加のため、治験薬の投与を中止したが、9 ヵ月以上の試験期間中も軽度のカルシトニン高値は持続した。

血中カルシトニン増加、被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 0.75 mg 投与群）

被験者は 4[redacted] 歳の白人女性で、既往歴／合併症に高脂血症、胃食道逆流性疾患、高血圧及び甲状腺機能低下症があった。被験者はエソメプラゾール、レボチロキシン、エゼチミブ・シンバスタチン合剤、ヒドロクロロチアジド及び Met を併用していた。ベースラインのカルシトニン値は 16.6 pg/mL（女性の基準値上限：11.5 pg/mL）であった。カルシトニン値は投与 6 ヵ月時で 18.5 pg/mL、投与 9 ヵ月時で 16.2 pg/mL であった。このように、カルシトニン値が基準値上限を超えていたため、甲状腺摘出術を実施した。病理検査の結果、多結節性甲状腺腫であった。術後、被験者には医原性副甲状腺機能低下症が発現した。

甲状腺腫、被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 0.75 mg 投与群）

被験者は 6[redacted]歳のヒスパニック系の女性で、既往歴／合併症に 2 型糖尿病があった。また、濾胞性腫瘍及び医原性甲状腺機能低下症を伴う甲状腺髄様癌（微小癌）に対して過去に片側甲状腺切除術を実施していた。被験者はレボチロキシン、エストラジオール及び Met を併用していた。被験者は、カルシトニン、多発性内分泌腫瘍症 2 型及び甲状腺髄様癌の除外基準が追加される前に試験に組み入れられた。被験者のベースラインのカルシトニン値は 24.7 pg/mL であった。投与 3 ヵ月時、カルシトニン値は 88.7 pg/mL となり、治験薬の投与を中止した。1 ヵ月後、残存する甲状腺組織を除去した。術後に橋本病と診断され、抗ミクロソーム抗体は基準値上限の約 5 倍であった。カルシトニン値の持続的な増加（49.1 pg/mL から 69.7 pg/mL）のため、術後 1 ヵ月目に、ポジトロン断層撮影を実施したが、腫瘍の残存又は転移は認められなかった。

甲状腺腫、被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）

被験者は 5[redacted]歳の白人男性で、高血圧、脂質異常症及び 2 型糖尿病を合併していた。被験者は、リシノプリル、シンバスタチン及びグリメピリドを併用していた。ベースラインのカルシトニン値は 23.7 pg/mL と高かった。投与 6 ヵ月時に甲状腺腫と診断された。甲状腺超音波検査の結果、大結節性甲状腺腫が認められた。カルシトニン値は、ベースラインで 23.7 pg/mL、投与 3 ヵ月時で 18.2 pg/mL、中止時で 29.3 pg/mL であった。

2.7.4.2.1.2.3.3 甲状腺関連の安全性の結論

国内第 II 相及び第 III 相試験では、デュラグルチド投与によるカルシトニン値（平均値）の増加は認められなかった。さらに、カルシトニン値が 20 pg/mL を超えた被験者もいなかった。

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。

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。

2.7.4.2.1.2.4 低血糖症

2.7.4.2.1.2.4.1 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）

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。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。

本試験では、症候性低血糖症、重症低血糖症及び夜間低血糖症は認められなかった（第2.7.6.21.2.5.9 項）。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

低血糖症、夜間低血糖症及び重症低血糖症の発現割合を表 2.7.4.2-20 に示す。投与 26 週時までに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、プラセボ投与群及びリラグルチド投与群で、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。

投与 26 週時までに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 投与群で 0.7%（2/280 例）であり、プラセボ投与群及びリラグルチド投与群には発現しなかった。また、いずれの投与群でも重症低血糖症は発現しなかった。

表 2.7.4.2-20. 低血糖症の発現割合（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：26 週間）

	Dula 0.75	**Placebo**	**Liraglutide**
	N=280	**N=70**	**N=137**
Total Hypoglycemia			
Patients with ≥1 episode, n (%)	6 (2.1)	1 (1.4)	2 (1.5)
Number of episodes	10	1	2
p-value[a]	--	>0.999	>0.999
Nocturnal Hypoglycemia			
Patients with ≥1 episode, n (%)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of episodes	4	0	0
p-value[a]	--	>0.999	>0.999
Severe Hypoglycemia			
Patients with ≥1 episode, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of episodes	0	0	0
p-value[a]	--	N/A	N/A

Abbreviations: n = number of patients in category; N = number of patients; N/A = not applicable.
Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
[a] P-values are from Fisher exact test.
（GBDP CSR Table GBDP.12.18.）

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

低血糖症、夜間低血糖症及び重症低血糖症の発現割合を表 A 2.7.4.2-5 に示す。投与 52 週時までに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、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 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、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 26 週時以降に低血糖症を発現した被験者の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。

投与 52 週時までに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 投与群で 0.7%（2/280 例）、リラグルチド投与群で 0.7%（1/137 例）であり、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群には発現しなかった。また、いずれの投与群でも重症低血糖症は発現しなかった。

表 A 2.7.4.2-5. 低血糖症の発現割合（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：52 週間）

	Dula 0.75 N=280	Liraglutide N=137	Plc/Dula N=70
Total Hypoglycemia			
Patients with ≥1 episode, n (%)	8 (2.9)	4 (2.9)	2 (2.9)
Number of episodes	13	9	10
p-value[a]	--	>0.999	--
Nocturnal Hypoglycemia			
Patients with ≥1 episode, n (%)	2 (0.7)	1 (0.7)	0 (0.0)
Number of episodes	4	6	0
p-value[a]	--	>0.999	--
Severe Hypoglycemia			
Patients with ≥1 episode, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of episodes	0	0	0
p-value[a]	--	N/A	--

Abbreviations: n = number of patients in category; N = number of patients; N/A = not applicable; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks).
Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
[a] P-values are from Fisher exact test.
（GBDP Final CSR Table GBDP.12.18.）

<u>デュラグルチド併用療法</u>

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

低血糖症、夜間低血糖症及び重症低血糖症の発現割合を表 2.7.4.2-21 に示す。

投与 26 週時までに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 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 $p<0.001$）。

投与 26 週時までにいずれの投与群でも重症低血糖症は発現しなかった。

表 2.7.4.2-21. 低血糖症の発現割合（安全性解析対象集団）（GBDY 試験）

	Dula 0.75	Insulin glargine
	N=181	N=180
Total Hypoglycemia		
Patients with ≥1 episode, n (%)	47 (26.0)	86 (47.8)
Number of episodes	117	315
p-value[a]	<0.001	
Nocturnal Hypoglycemia		
Patients with ≥1 episode, n (%)	16 (8.8)	48 (26.7)
Number of episodes	45	190
p-value[a]	<0.001	
Severe Hypoglycemia		
Patients with ≥1 episode, n (%)	0	0
Number of episodes	0	0
p-value[a]	N/A	

Abbreviations: n = number of patients in category; N = number of patients; N/A = not applicable.
Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
[a] P-values are from Fisher exact test.
（GBDY CSR Table GBDY.12.18.）

併用療法別の低血糖症の発現率（30 日調整）を表 2.7.4.2-22 に示す。併用療法にかかわらず、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グアナイドとの併用時と比べて、SU 併用時で低血糖症の発現率が高かった。

表 2.7.4.2-22. 併用療法別の低血糖症の発現率（30 日調整）
（安全性解析対象集団）（GBDY 試験）

	Dulaglutide_0.75 mg N=181		Insulin glargine N=180		
	n	Negative Binomial Mean (SE)	n	Negative Binomial Mean (SE)	p 値
SU のみ	34	0.19 (0.07)	33	0.36 (0.13)	0.235
ビグアナイドのみ	64	0.03 (0.01)	66	0.09 (0.03)	0.030
SU 及びビグアナイド	83	0.15 (0.04)	81	0.40 (0.09)	0.006

Abbreviations: SU = スルホニル尿素薬; SE = standard error
p-values from Negative Binomial regression model
（GBDY CSR Table GBDY.12.25.）

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）

低血糖症、夜間低血糖症及び重症低血糖症の発現割合を表 2.7.4.2-23 に示す。

投与 52 週時までに低血糖症を発現した被験者の割合は、SU、ビグアナイド、α−GI、TZD 及びグリニド併用群で、それぞれ 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。

投与 52 週時までに夜間低血糖症を発現した被験者の割合は、SU 併用群 6.9%（9/131 例）及びグリニド併用群 1.4%（1/71 例）のみであり、ビグアナイド併用群、α−GI 併用群及び TZD 併用群では認められなかった。

投与 52 週時までにいずれの併用群でも重症低血糖症は発現しなかった。

表 2.7.4.2-23. 低血糖症の発現割合（FAS）（GBDQ 試験）

	Dula 0.75 + SU N[a]=131	Dula 0.75 + BG N[a]=61	Dula 0.75 + AGI N[a]=65	Dula 0.75 + TZD N[a]=66	Dula 0.75 + GLN N[a]=71
Total Hypoglycemia					
Patients with ≥1 episode, n (%)	44 (33.6)	2 (3.3)	4 (6.2)	4 (6.1)	7 (9.9)
Number of episodes	138	2	4	5	9
Nocturnal Hypoglycemia					
Patients with ≥1 episode, n (%)	9 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)
Number of episodes	12	0	0	0	1
Severe Hypoglycemia					
Patients with ≥1 episode, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of episodes	0	0	0	0	0

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanides; GLN = glinides; n = number of patients in category; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinediones.
Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
[a] Patients enrolled and treated.
（GBDQ CSR Table GBDQ.12.15.）

低血糖症の発現率（30 日調整）を表 2.7.4.2-24 に示す。ベースラインから投与 52 週時までの低血糖症の発現率（30 日調整）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 0.10、0.00、0.03、0.01 及び 0.01 件／人・30 日であった。

表 2.7.4.2-24. 低血糖症の発現率（30 日調整）（FAS）（GBDQ 試験）

Mean (SD)				
Dula 0.75 + SU n=131	**Dula 0.75 + BG n=61**	**Dula 0.75 + AGI n=65**	**Dula 0.75 + TZD n=66**	**Dula 0.75 + GLN n=71**
0.10 (0.27)	0.00 (0.01)	0.03 (0.18)	0.01 (0.03)	0.01 (0.04)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = glinides; n = total number of patients with non-missing value at the specified visit in each treatment arm; SD = standard deviation; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione
Note1: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
（GBDQ CSR Table GBDQ.14.75.）

2.7.4.2.1.2.4.2 外国臨床試験

デュラグルチド投与群で発現した低血糖を GBCF（第 II/III 相試験）及び GBDA 試験（第 III 相試験）で、26 週間のプラセボ投与群との比較により評価した結果を付録表 2.7.4.7-42 に示す。

GBCF 試験では Met を、GBDA 試験では Met に加え TZD を経口血糖降下薬の併用薬として使用した。低血糖症の発現割合及び発現率は、いずれの試験でもプラセボ投与群と

比べてすべてのデュラグルチド投与群で高かったが、概して発現割合及び発現率は低かった。

GBCF 試験で、26 週間の治験薬投与期での発現割合及び推定発現率は、デュラグルチド投与群（デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群の併合データ、以下同様）で 5.9%及び 0.28 件／人・年、プラセボ投与群で 1.1%及び 0.08 件／人・年であった。26 週間の治験薬投与期間で、デュラグルチド投与群に認められた低血糖症のうち 68.6%（59/86 件）が、血糖値が確認された症候性低血糖症であった。

GBDA 試験でも GBCF 試験の結果と同様であり、26 週間の治験薬投与期での低血糖症の発現割合及び推定発現率は、デュラグルチド投与群で 10.6%及び 0.77 件／人・年、プラセボ投与群で 3.5%及び 0.35 件／人・年であった。デュラグルチド投与群で認められた低血糖症のうち 61.1%（121/198 件）が、無症候性低血糖症であった。

GBCF 試験及び GBDA 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。

2.7.4.2.1.2.4.3 低血糖症の結論

国内臨床試験では、デュラグルチド単独療法時の低血糖症の発現割合は低く、プラセボ投与群及びリラグルチド投与群と同程度であった（GBDP 試験）。SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法時に、デュラグルチド投与群はインスリン グラルギン投与群と比べて低血糖症の発現割合が低かった。また、SU 併用療法時にビグアナイ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（GBDY 試験）。SU との併用療法時の低血糖症の発現割合は、他の経口血糖降下薬単剤との併用療法時と比べて高かった（GBDQ 試験）。いずれの試験でも重症低血糖症は発現しなかった。

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間中に重症低血糖症は認められなかった。

2.7.4.2.1.2.5 免疫原性、過敏症及び注射部位反応

第 II 相及び第 III 相試験の試験期間中（安全性の後観察期間を含む）の治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現について評価した。また、過敏症の可能性がある有害事象は、第 2.7.4.7.1 項の過敏症で定義した SMQ に相当する事象を抽出し、アナフィラキシー反応、血管浮腫又は重症皮膚副作用を評価した。注射部位関連の有害事象に関しては、第 2.7.4.7.1 項の注射部位反応の a)で定義した MedDRA の HLT の注射部位反応に分類される PT で評価した。

2.7.4.2.1.2.5.1 国内臨床試験

2.7.4.2.1.2.5.1.1 免疫原性

単独療法の GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間及び全投与期間 52 週間）、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）及び経口血糖降

下薬単剤（SU、ビグアナイド、α–GI、TZD 又はグリニド）との併用療法の GBDQ 試験（第 III 相試験）で、治験薬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を付録表 2.7.4.7-43、付録表 A2.7.4.7-7、付録表 2.7.4.7-44 及び付録表 2.7.4.7-45 に示す。単独療法の GBCZ 試験（第 II 相試験）で、デュラグルチド投与群に、ベースライン及び治験薬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はいなかった。

GBDP 試験（単独療法）では、治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体は、52 週間の全投与期間中、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 3 例（1.1%）に認められ、その発現割合は低かった。なお、いずれも 26 週間の主要評価期間中に発現した。3 例の詳細を以下に示す。

被験者番号 [redacted]

投与 26 週時の抗体価は 16 倍であり、デュラグルチド中和活性、内因性 GLP-1 との交叉反応性又は中和活性は認められなかった。投与 52 週時及び後観察期の抗体価はいずれも 32 倍で、後観察期のみデュラグルチド中和活性が認められた。当該被験者は、糖尿病性腎症、脂質異常症、胆嚢ポリープ、末梢性浮腫、不眠症、喘息、逆流性食道炎、胃炎、動脈硬化症及び関節痛を合併していた。当該被験者では、投与 99 日目に軽度のリパーゼ増加が、投与 222 日目に軽度の鼻咽頭炎が認められた。当該被験者のベースライン及び投与 52 週時の HbA1c 値はそれぞれ 8.0%及び 7.0%、空腹時血糖値は 177 及び 135 mg/dL であった。

被験者番号 [redacted]

投与 26 週時の抗体価は 4 倍であった。内因性 GLP-1 との交叉反応性が認められたが、デュラグルチド中和活性及び内因性 GLP-1 中和活性は認められなかった。投与 52 週時の抗体価は 8 倍で、デュラグルチド中和活性及び交叉反応性が認められた。また後観察期の抗体価は 4 倍で内因性 GLP-1 との交叉反応性が認められた。当該被験者は不眠症を合併していた。当該被験者では、試験期間中、有害事象は認められなかった。当該被験者のベースライン及び投与 52 週時の HbA1c 値はそれぞれ 7.8%及び 6.7%、空腹時血糖値は 139 及び 115 mg/dL であった。

被験者番号 [redacted]

投与 26 週時の抗体価は 4 倍であった。内因性 GLP-1 との交叉反応性が認められたが、デュラグルチド中和活性及び内因性 GLP-1 中和活性は認められなかった。投与 52 週時及び後観察期の抗体価はいずれも 2 倍で、内因性 GLP-1 との交叉反応性が認められた。当該被験者は腰部脊柱管狭窄症、頸部脊椎症、前立腺肥大症、白内障及び季節性アレルギーを合併していた。当該被験者では、試験期間中、合併症の腰部脊柱管狭窄症の重症度が軽度から中等度に悪化したことに加え、接触性皮膚炎が認められた。当該被験者のベースライン及び投与 52 週時の HbA1c 値はそれぞれ 7.6%及び 6.4%、空腹時血糖値は 166 及び 117 mg/dL であった。

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）で、治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例（0.6%）に認められ、その発現割合は低かった。1 例の詳細を以下に示す。

被験者番号[redacted]

被験者の抗体価は、投与 26 週時で 128 倍、後観察時で 64 倍であった。また、デュラグルチド中和活性、内因性 GLP-1 との交叉反応性及び内因性 GLP-1 中和活性が認められた。当該被験者は、脂質異常症、脊柱管狭窄症及び季節性アレルギーを合併していた。当該被験者に認められた有害事象は、投与開始 30 及び 36 日目に発現した軽度の悪心であり、過敏症、アレルギー又は注射部位反応は認められなかった。当該被験者のベースライン及び投与 26 週時の HbA1c 値はそれぞれ 9.0%及び 8.3%、空腹時血糖値は 261 及び 198 mg/dL であった。

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）で、治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現は、全体で 9 例（2.3%）の被験者に認められ（SU 併用群 1 例、α−GI 併用群 1 例、TZD 併用群 3 例、グリニド併用群 4 例）、その発現割合は低かった。9 例全例で、デュラグルチド中和活性と内因性 GLP-1 との交叉反応性が認められ、3 例（TZD 併用群 1 例、グリニド併用群 2 例）で内因性 GLP-1 の中和活性が認められた。また、9 例中 2 例に、HbA1c 値のベースラインから 52 週時（LOCF）までの変化量について、わずかな上昇が認められた。その上昇は、α−GI 併用群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は 8.4%から 8.8%、グリニド併用群の 1 例（被験者番号 [redacted]）は 10.0%から 10.1%であった。これらの被験者に、わずかな注射部位そう痒感が認められたが、過敏症及びアレルギー反応は認められなかった。なお、グリニド併用群の 1 例は薬効欠如により投与 38 週時に試験を中止した。

2.7.4.2.1.2.5.1.2 過敏症

単独療法の GBCZ 試験（第 II 相試験）で、過敏症の可能性がある有害事象は報告されなかった。

GBDP 試験（単独療法）の 26 週間の主要評価期間で、SMQ のカテゴリーで過敏症の可能性がある有害事象は、リラグルチド投与群の蕁麻疹 2 例（1.5%）であった（付録表 2.7.4.7-173）。その他に、デュラグルチド 0.75 mg 投与群に認められた軽度の薬疹 1 例（0.4%）が、過敏症反応の可能性があると判断された。過敏症の可能性がある有害事象の発現割合は低く、高度なものはなかった。

また 52 週間の全投与期間で、SMQ のカテゴリーで過敏症の可能性がある有害事象は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の眼瞼浮腫 1 例（0.4%）及びリラグルチド投与群の蕁麻疹 3 例（2.2%）であった（付録表 A2.7.4.7-23）。その他に、デュラグルチド 0.75 mg 投与群に認められた薬疹 1 例及びプラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で認められた

喘息 1 例（プラセボ投与期間中に発現）が、過敏症反応である可能性があると判断された。

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）で、過敏症の可能性がある有害事象は、インスリン グラルギン投与群の軽度の慢性蕁麻疹 1 例（0.6%）のみであり、投与 14 週から後観察時まで持続した（付録表 2.7.4.7-180）。

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）で、過敏症の可能性がある有害事象は、全体で 6 例（1.5%）に認められ、その割合は低かった。6 例中、軽度の蕁麻疹が 5 例（1.3%）（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）、軽度の顔面腫脹が 1 例（0.3%）（ビグアナイド併用群）であった（付録表 2.7.4.7-187）。これら 6 例に治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現はなかった。

2.7.4.2.1.2.5.1.3 注射部位反応

単独療法の GBCZ 試験（第 II 相試験）で、注射部位反応に関連する有害事象は報告されなかった。

GBDP 試験（単独療法）の 26 週間の主要評価期間で、注射部位反応に関連する有害事象は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 6 例（2.1%）、リラグルチド投与群で 6 例（4.4%）に認められ、その割合は低かった。認められた注射部位関連の有害事象（重複例あり）は、注射部位そう痒感 7 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群 3 例、リラグルチド投与群 4 例、以下同順で）、注射部位紅斑 4 例（1 例、3 例）、注射部位皮膚炎、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位発疹、注射部位腫脹（いずれもデュラグルチド 0.75 mg 投与群）、注射部位出血（リラグルチド投与群）が各 1 例に認められた（付録表 2.7.4.7-174）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例が、注射部位発疹により治験薬投与及び試験を中止した。注射部位反応に関連する有害事象で高度なものはなかった。

また、52 週間の全投与期間で、注射部位反応に関連する有害事象は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 13 例（4.6%）、リラグルチド投与群で 7 例（5.1%）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群（デュラグルチド投与期間）で 1 例（1.4%）に認められた。認められた注射部位関連の有害事象は、注射部位そう痒感 10 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群 5 例、リラグルチド投与群 5 例）、注射部位紅斑 5 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群 1 例、リラグルチド投与群 4 例）、注射部位反応 4 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群 3 例、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群 1 例）、注射部位発疹 2 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群 2 例）、注射部位内出血、注射部位皮膚炎、注射部位硬結、注射部位疼痛、注射部位腫脹（いずれもデュラグルチド 0.75 mg 投与群）、注射部位出血（リラグルチド投与群）が各 1 例に認められた（付録表 A2.7.4.7-24）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 2 例が、注射部位発疹により治験薬投与を中止した。なお、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例では、投与 26 週間の中間解析時は、試験中止理由

を「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。

また、その他にデュラグルチド 0.75 mg 投与群 1 例及びリラグルチド投与群 2 例で認められた適用部位血腫が、注射部位反応である可能性があると判断された。

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）で、治験薬投与期間中に注射部位反応に関連する有害事象が、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%）に認められた。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で認められた有害事象は、注射部位皮膚炎、注射部位過敏反応及び注射部位そう痒感各 1 例であり、インスリン グラルギン投与群で認められた有害事象は注射部位内出血であった（付録表 2.7.4.7-181）。いずれも重症度は軽度であり、注射部位反応に関連する有害事象によって試験を中止した被験者はいなかった。

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）で、注射部位反応に関連する有害事象は、全体で 19 例（4.8%）に認められ、その発現割合は低かった。有害事象の内訳は注射部位そう痒感が 10 例（2.5%）（SU 併用群 2 例、α−GI 併用群 2 例、TZD 併用群 3 例、グリニド併用群 3 例）、注射部位紅斑が 4 例（1.0%）（SU 併用群 2 例、ビグアナイド併用群 1 例、TZD 併用群 1 例）、注射部位内出血（SU 併用群 1 例、ビグアナイド併用群 1 例）、注射部位疼痛（SU 併用群 1 例、グリニド併用群 1 例）及び注射部位反応（SU 併用群 2 例）が各 2 例（0.5%）、注射部位不快感（SU 併用群）、注射部位湿疹（TZD 併用群）、注射部位出血（SU 併用群）、注射部位硬結（グリニド併用群）及び注射部位腫脹（グリニド併用群）が各 1 例（0.3%）であった（付録表 2.7.4.7-188）。いずれも重症度は軽度又は中等度であった。SU 併用群で、中等度の注射部位反応により 1 例が試験を中止した。TZD 併用群の 1 例、グリニド併用群の 1 例を除く 17 例では、治験薬投与後に抗デュラグルチドの抗体は発現しなかった。

2.7.4.2.1.2.5.2 外国臨床試験

2.7.4.2.1.2.5.2.1 免疫原性

外国第 II 相及び第 III 相試験（国内第 II 相試験の GBCZ 試験を含む）での治験薬投与後に抗デュラグルチド抗体が発現した被験者の割合を表 2.7.4.2-25 に示す。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 0（GBCJ 及び GBCZ 試験の全投与量）から最大で 3.7%（GBDB 試験のデュラグルチド 0.75 mg 投与群）であった。プラセボ投与群では、GBDA 試験で抗デュラグルチド抗体発現が認められた被験者が 1.4%と最も高かった。

表 2.7.4.2-25. 治験薬投与後（後観察期を含む）に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（安全性解析対象集団）
（GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDN、GBCF、GBDC、GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）

Collage of Number of Patients with Treatment-Emergent Dulaglutide Anti-Drug Antibodies 28MAY2013 08:29
All Observations in Planned Treatment Period and in Follow-Up Period
Safety Population, Studies GBCJ, GBCK, GBCZ, GBDN, GBDC, GBCF, GBDA, GBDB, and GBDD

Study (Background) Event Term, n (%)	Placebo	Dula<0.75	Dula_0.75*a	Dula~1.0	Dula_1.5*a	Dula>1.5
GBCJ (2 OAM)	N=66			N=131		N=65
Postbaseline ADA Test Result	62			124		61
TE ADA (Any Time PBL)	0 (0.0)			0 (0.0)		0 (0.0)
TE ADA (Planned Trt)	0 (0.0)			0 (0.0)		0 (0.0)
TE ADA (Follow-Up)	0 (0.0)			0 (0.0)		0 (0.0)
GBCK (Monotherapy)	N=32	N=69		N=34	N=29	N=3
Postbaseline ADA Test Result	32	69		34	28	3
TE ADA (Any Time PBL)	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
TE ADA (Planned Trt)	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
TE ADA (Follow-Up)	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
GBCZ (<=1 OAM)	N=37	N=73	N=35			
Postbaseline ADA Test Result	37	73	35			
TE ADA (Any Time PBL)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			
TE ADA (Planned Trt)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			
TE ADA (Follow-Up)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)			
GBDN (>=1 OAM)	N=250		N=254		N=251	
Postbaseline ADA Test Result	244		247		241	
TE ADA (Any Time PBL)	0 (0.0)		4 (1.6)		3 (1.2)	
TE ADA (Planned Trt)	0 (0.0)		3 (1.2)		3 (1.2)	
TE ADA (Follow-Up)	0 (0.0)		3 (1.2)		3 (1.2)	

Abbreviations: Dula = dulaglutide; MET = metformin; N = patients assigned to this treatment group who received at least one dose of study medication; n = number of patients in specified category; OAM = oral antihyperglycemic medication; Pts = patients; SU = sulfonylurea; TE ADA = treatment-emergent dulaglutide anti-drug antibodies; Trt = treatment; TZD = thiazolidinedione.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams of dulaglutide once weekly; Dula_x.x/y.y refers to Dula_x.x followed by Dula_y.y; Dula<.75 refers to Dula_.1, Dula_.25, or Dula_.5; Dula~1.0 refers to Dula_1.0, Dula_.5/1.0, or Dula_1.0/1.0; Dula>1.5 refers to Dula_1.0/2.0, Dula_2.0, or Dula_3.0.
Denominator for percentage is the number of patients with postbaseline Dula ADA test result.

***a - Dula_0.75, Dula_1.5 include any patients from GBDA who began study receiving placebo and reached the timepoint where they began to receive active treatment**

Program Location: [Dula_ISS_prd]:/mctehyp.sas
Output Location: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/co_immuno_te_antibody.rtf
Data Location: [Dula_IDB_prd]:/data/ads/subjinfo.sas7bdat, immuno.sas7bdat, visit.sas7bdat

Collage of Number of Patients with Treatment-Emergent Dulaglutide Anti-Drug Antibodies **28MAY2013 08:29**
All Observations in Planned Treatment Period and in Follow-Up Period
Safety Population, Studies GBCJ, GBCK, GBCZ, GBDN, GBDC, GBCF, GBDA, GBDB, and GBDD

Study (Background) Event Term, n (%)	Placebo	Dula<0.75	Dula_0.75*a	Dula~1.0	Dula_1.5*a	Dula>1.5
GBDC (Monotherapy)			N=270		N=269	
Postbaseline ADA Test Result			263		258	
TE ADA (Any Time PBL)			4 (1.5)		6 (2.3)	
TE ADA (Planned Trt)			4 (1.5)		5 (1.9)	
TE ADA (Follow-Up)			3 (1.1)		2 (0.8)	
GBCF (MET)	N=177	N=49	N=302	N=10	N=304	N=45
Postbaseline ADA Test Result	176	47	297	10	302	42
TE ADA (Any Time PBL)	1 (0.6)	0 (0.0)	6 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (2.4)
TE ADA (Planned Trt)	1 (0.6)	0 (0.0)	6 (2.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (2.4)
TE ADA (Follow-Up)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
GBDA (MET+TZD)	N=141		N=339*a		N=341*a	
Postbaseline ADA Test Result	139		336		336	
TE ADA (Any Time PBL)	2 (1.4)		6 (1.8)		7 (2.1)	
TE ADA (Planned Trt)	2 (1.4)		4 (1.2)		6 (1.8)	
TE ADA (Follow-Up)	0 (0.0)		4 (1.2)		4 (1.2)	
GBDB (MET+SU)			N=272		N=273	
Postbaseline ADA Test Result			268		271	
TE ADA (Any Time PBL)			10 (3.7)		5 (1.8)	
TE ADA (Planned Trt)			10 (3.7)		5 (1.8)	
TE ADA (Follow-Up)			4 (1.5)		2 (0.7)	

Abbreviations: Dula = dulaglutide; MET = metformin; N = patients assigned to this treatment group who received at least one dose of study medication; n = number of patients in specified category; OAM = oral antihyperglycemic medication; Pts = patients; SU = sulfonylurea; TE ADA = treatment-emergent dulaglutide anti-drug antibodies; Trt = treatment; TZD = thiazolidinedione.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams of dulaglutide once weekly; Dula_x.x/y.y refers to Dula_x.x followed by Dula_y.y; Dula<.75 refers to Dula_.1, Dula_.25, or Dula_.5; Dula~1.0 refers to Dula_1.0, Dula_.5/1.0, or Dula_1.0/1.0; Dula>1.5 refers to Dula_1.0/2.0, Dula_2.0, or Dula_3.0.
Denominator for percentage is the number of patients with postbaseline Dula ADA test result.

***a - Dula_0.75, Dula_1.5 include any patients from GBDA who began study receiving placebo and reached the timepoint where they began to receive active treatment**

Program Location: [Dula_ISS_prd]:/mctehyp.sas
Output Location: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/co_immuno_te_antibody.rtf
Data Location: [Dula_IDB_prd]:/data/ads/subjinfo.sas7bdat, immuno.sas7bdat, visit.sas7bdat

Collage of Number of Patients with Treatment-Emergent Dulaglutide Anti-Drug Antibodies **28MAY2013 08:29**
All Observations in Planned Treatment Period and in Follow-Up Period
Safety Population, Studies GBCJ, GBCK, GBCZ, GBDN, GBDC, GBCF, GBDA, GBDB, and GBDD

Study (Background) Event Term, n (%)	Placebo	Dula<0.75	Dula_0.75*a	Dula~1.0	Dula_1.5*a	Dula>1.5
GBDD (Lispro +/- MET)			N=293		N=295	
Postbaseline ADA Test Result			280		282	
TE ADA (Any Time PBL)			6 (2.1)		3 (1.1)	
TE ADA (Planned Trt)			3 (1.1)		3 (1.1)	
TE ADA (Follow-Up)			4 (1.4)		2 (0.7)	

Abbreviations: Dula = dulaglutide; MET = metformin; N = patients assigned to this treatment group who received at least one dose of study medication; n = number of patients in specified category; OAM = oral antihyperglycemic medication; Pts = patients; SU = sulfonylurea; TE ADA = treatment-emergent dulaglutide anti-drug antibodies; Trt = treatment; TZD = thiazolidinedione.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams of dulaglutide once weekly; Dula_x.x/y.y refers to Dula_x.x followed by Dula_y.y; Dula<.75 refers to Dula_.1, Dula_.25, or Dula_.5; Dula~1.0 refers to Dula_1.0, Dula_.5/1.0, or Dula_1.0/1.0; Dula>1.5 refers to Dula_1.0/2.0, Dula_2.0, or Dula_3.0.
Denominator for percentage is the number of patients with postbaseline Dula ADA test result.

***a - Dula_0.75, Dula_1.5 include any patients from GBDA who began study receiving placebo and reached the timepoint where they began to receive active treatment**

Program Location: [Dula_ISS_prd]:/mctehyp.sas
Output Location: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/co_immuno_te_antibody.rtf
Data Location: [Dula_IDB_prd]:/data/ads/subjinfo.sas7bdat, immuno.sas7bdat, visit.sas7bdat

2.7.4.2.1.2.5.2.2 過敏症

すべてのプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験の併合解析（AS2）

すべてのプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験の併合解析（AS2）での全身性の過敏症の可能性がある有害事象の発現割合及び発現例数を表 2.7.4.2-26 に示す。過敏症の可能性がある有害事象が認められた被験者は少なく（12/2916 例）、発現割合はプラセボ投与群及びデュラグルチド投与群（AS2）でそれぞれ 0.7%（5/703 例）及び 0.3%（7/2213 例）と同程度であった。最も多く認められた有害事象（PT）は蕁麻疹であり、プラセボ投与群及びデュラグルチド投与群（AS2）でそれぞれ 0.3%（2/703 例）及び 0.2%（5/2213 例）であった。その他の過敏症の可能性がある有害事象として、口唇腫脹、顔面浮腫、咽頭浮腫及び顔面腫脹が認められたが、プラセボ投与群及びデュラグルチド投与群（AS2）とも 0.1%以下であった。

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）：

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）での全身性の過敏症の可能性がある有害事象の発現割合及び発現例数を付録表 2.7.4.7-46 に示す。全身性の過敏症の可能性がある有害事象の発現割合は、デュラグルチド 1.5 mg 投与群［0.2%（3/1671 例）］と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群［0.8%（13/1671 例）］で高かった。いずれの投与群でも蕁麻疹が最も多く認められ、デュラグルチド 1.5 mg 投与群では蕁麻疹以外の有害事象は認められなかった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、その他に口唇腫脹、アナフィラキシーショック、眼窩周囲浮腫、SMQ の重症皮膚副作用に含まれるスティーブンス・ジョンソン症候群が認められたが、いずれも発現割合は 0.1%以下であった。

表 2.7.4.2-26. 26 週間の治験薬投与期に認められた過敏症の可能性がある有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）
（GBCF、GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDA 及び GBDN 試験）（AS2）

Summary and Analysis of Medical Query: Any Hypersensitivity Reaction — Page 1 of 1
Observations Through 26 Weeks of the Planned Treatment Period — 22:47 24MAY2013
All Phase 2 and 3 Placebo-Controlled Studies, All Dulaglutide Dose Groups
Safety Population, Studies GBCF, GBCJ, GBCK, GBCZ, GBDA, GBDN

Level 1 / Level 2 / Level 3 / Preferred Term	Placebo (N=703) n (%)	All_Dula (N=2213) n (%)	CMH p-value*a
Any Hypersensitivity Reaction	5 (0.7)	7 (0.3)	.163
Narrow	5 (0.7)	7 (0.3)	.163
Anaphylactic Reaction or Angioedema	5 (0.7)	6 (0.3)	.113
Urticaria	2 (0.3)	5 (0.2)	.836
Lip swelling	0 (0.0)	1 (<0.1)	.618
Face oedema	1 (0.1)	0 (0.0)	.046
Pharyngeal oedema	1 (0.1)	0 (0.0)	.155
Swelling face	1 (0.1)	0 (0.0)	.085
Severe Cutaneous Adverse Reaction	0 (0.0)	1 (<0.1)	.626
Exfoliative rash	0 (0.0)	1 (<0.1)	.626

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients with at least one treatment-emergent adverse event.

Note: All_Dula refers to all dulaglutide treatment groups combined.

*a - p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test comparing All_Dula to Placebo stratified by study.

MedDRA Version: 15.0

Program Location: [Dula_ISS_PRD]:/mqae.sas
Output Location: [Dula_ISS_PRD]:/tfl_output/safety/mq_HypersensitivityReactions_VI_a_AS2.rtf
Data Location: [Dula_IDB_PRD]:/data/ads

抗デュラグルチド抗体による過敏症の可能性がある有害事象

治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現に関連する安全性リスクを評価するため、治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現の有無別で、第 2.7.4.7.1 項の過敏症で定義した SMQ に相当する事象が発現した被験者に関して評価した。治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現の有無別での過敏症の可能性がある有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-27 に示す。

第 II 相及び第 III 相試験の全デュラグルチド投与群（GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDN、GBCF、GBDA、GBDB、GBDC 及び GBDD 試験 9 試験のデュラグルチド投与群の併合解析）では、過敏症の可能性がある有害事象の発現割合は 0.5%（19/3907 例）であった。この 19 例において、治験薬投与後に抗デュラグルチド抗体を発現した被験者はなかった。本併合解析の結果から、血清中に抗デュラグルチド抗体が発現した場合に、全身性の過敏症反応を引き起こす可能性は非常に低いことが示唆された。

表 2.7.4.2-27. 治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現の有無別での過敏症の可能性がある有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）
（GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDN、GBCF、GBDA、GBDB、GBDC 及び GBDD 試験）

Hypersensitivity Reactions By Dulaglutide Treatment-Emergent Anti-Drug Antibody Status 13MAY2013 20:59
All Postbaseline Observations Including Safety Follow-Up
All Phase 2 and 3 Placebo-Controlled Studies, All Dulaglutide Dose Groups
Safety Population, Studies GBCJ, GBCK, GBCZ, GBDN, GBDC, GBCF, GBDA, GBDB, and GBDD

Level 1 / Level 2 / Level 3 / Preferred Term	All_Dula TE Dula ADA- (N=3843) n (%)	All_Dula TE Dula ADA+ (N=64) n (%)	All_Dula (N=3907) n (%)	CMH p-value*a
Any Hypersensitivity Reaction	19 (0.5)	0 (0.0)	19 (0.5)	
Narrow	19 (0.5)	0 (0.0)	19 (0.5)	
Anaphylactic Reaction or Angioedema	17 (0.4)	0 (0.0)	17 (0.4)	
Urticaria	14 (0.4)	0 (0.0)	14 (0.4)	
Lip swelling	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	
Anaphylactic shock	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	
Periorbital oedema	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	
Severe Cutaneous Adverse Reaction	2 (<0.1)	0 (0.0)	2 (<0.1)	
Exfoliative rash	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	
Stevens-Johnson syndrome	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; TE Dula ADA+ = treatment-emergent dulaglutide ADA titer; TE Dula ADA- = no treatment-emergent dulaglutide ADA titer; Dula = dulaglutide; N = total number of patients in specified group; n = number of patients with at least one adverse event.

Note: All_Dula refers to all dulaglutide treatment groups combined. Patients who received dulaglutide after placebo in study GBDA are included in this report; only events that were treatment-emergent relative to baseline after initiation of dulaglutide are included. ADA titers are considered treatment-emergent when there is 4-fold or greater increase in titer from baseline measurement. Baseline titer is imputed if unavailable (1:1 if baseline Dula ADA test is missing or 'Not Detected'; 1:2 if baseline Dula ADA test result was 'Detected' with no titer available).

*a - p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test comparing All_Dula TE Dula ADA+ to All_Dula TE Dula ADA- stratified by study.

Program Location: [Dula_ISS_prd]:/mhypreac.sas
Output Location: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/sm_hypersensitivity_dula_ada.rtf
Data Location: [Dula_IDB_prd]:/data/ads/subjinfo.sas7bdat, visit.sas7bdat, events.sas7bdat, immuno.sas7bdat

臨床的に問題となる全身性の過敏症の可能性がある有害事象又は免疫反応

第 II 相及び第 III 相試験のデュラグルチド投与群で報告された過敏症の可能性がある有害事象のうち、3 例の有害事象が高度又は注目すべき事象と判断された。詳細を以下に示す。

スティーブンス・ジョンソン症候群、被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 0.75 mg 投与群）

被験者は 4[redacted] 歳の白人女性であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与後に、水疱性変化を伴う中等度の重篤な多形紅斑（PT：スティーブンス・ジョンソン症候群）が認められた。当該事象は、発疹に対する治療（インダパミド及びオキサシリン）により悪化した。粘膜病変を伴わない紅斑性の丘疹の発現日にオキサシリンの投与を開始しており、オキサシリン投与による当該事象の発現が示唆された。当該事象発現前に約 21 ヵ月間治験薬を投与されており、治験薬を中止することなく当該事象は消失した。その後、治験担当医師は当該事象をスティーブンス・ジョンソン症候群ではないと判断した。被験者は計画通り試験を完了した。被験者には、試験期間中、抗デュラグルチド抗体は検出されなかった。

アナフィラキシーショック、被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 0.75 mg 投与群）

被験者は 4[redacted] 歳のアジア人女性であり、治験薬投与開始約 32 週後にアナフィラキシーショックが認められた。治験担当医師は、当該事象の重症度は中等度であり、食物（食物アレルギー）と関連ありと判断した。当該事象の持続期間は 1 日であり、その後の安全性の後観察期に再度中等度の有害事象として報告された。治験薬投与開始約 32 週後の時点で、被験者は Met、ジフェンヒドラミン、エピネフリン、ラニチジン及びトリアムシノロンを使用していた。被験者はアレルギー性鼻炎を合併していた。その他の関連する有害事象として、食物アレルギー（治験薬投与約 40 週後）、蕁麻疹（治験薬投与約 48 週後）及びアレルギー性皮膚炎（治験薬投与約 52 週後）が認められた。治験薬投与中止には至らず、計画通り試験を完了した。被験者には、試験期間中、抗デュラグルチド抗体は検出されなかった。

高度の蕁麻疹、被験者番号 GBCJ-[redacted]（デュラグルチド 1.0/2.0 mg 投与群）

被験者は 5[redacted] 歳のヒスパニック系の男性であり、ベースライン及び試験期間中に抗デュラグルチド抗体は検出されなかった。Week 4（治験薬投与開始 7 日目）に、高度の蕁麻疹が認められた。Week 8 にはうつ病、Week 16 には軽度の性欲減退が認められた。これらの有害事象は重篤と判断されず、治験薬又は治験手順との因果関係は否定された。いずれの有害事象も回復した。被験者は計画通り試験を完了した。臨床的に問題となる臨床検査値異常もなかった。

2.7.4.2.1.2.5.2.3 注射部位反応

すべてのプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験の併合解析（AS2）

すべてのプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験の併合解析（AS2）での、注射部位関連の有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-28 に示す。プラセボ投与群及びデュラグルチド投与群（AS2）の合計 2916 例中 44 例に注射部位関連の有害事象が認められた。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%（6/703 例）］と比べてデュラグルチド投与群（AS2）［1.7%（38/2213 例）］で高かったが、統計学的有意差は認められなかった。最も多く認められた注射部位関連の有害事象は、プラセボ投与群及びデュラグルチド投与群（AS2）とも、注射部位血腫［それぞれ 0.4%（3/703 例）、0.8%（17/2213 例）］であった。デュラグルチド投与群（AS2）では、注射部位血腫に次いで注射部位疼痛［0.3%（6/2213 例）］、注射部位紅斑［0.2%（4/2213 例）］が多く認められた。その他にデュラグルチド投与群（AS2）で認められた注射部位関連の有害事象は、注射部位出血、注射部位反応（不特定）、注射部位刺激感、注射部位そう痒感、注射部位腫脹、注射部位不快感、注射部位硬結及び注射部位発疹であり、いずれも発現割合は 0.1%以下であった。

デュラグルチド投与群（AS2）の 2 例が注射部位反応のため、試験を中止した。いずれの被験者も試験期間中の抗デュラグルチド抗体は陰性であった。被験者番号 GBCF-[redacted]（デュラグルチド 0.75 mg 投与群）は中等度の注射直後反応、被験者番号 GBDD-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）は高度の注射部位疼痛のため、試験を中止した。

表 2.7.4.2-28. 26 週間の治験薬投与期に認められた注射部位反応の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）
（GBCF、GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDA 及び GBDN 試験）（AS2）

Summary and Analysis of Medical Query: Injection Site Reactions — Page 1 of 1
Observations Through 26 Weeks of the Planned Treatment Period — 22:47 24MAY2013
All Phase 2 and 3 Placebo-Controlled Studies, All Dulaglutide Dose Groups
Safety Population, Studies GBCF, GBCJ, GBCK, GBCZ, GBDA, GBDN

Level 1 / Level 2 / Level 3 / Preferred Term	Placebo (N=703) n (%)	All_Dula (N=2213) n (%)	CMH p-value*a
Injection Site Reactions	6 (0.9)	38 (1.7)	.108
Injection site haematoma	3 (0.4)	17 (0.8)	.321
Injection site pain	0 (0.0)	6 (0.3)	.176
Injection site erythema	0 (0.0)	4 (0.2)	.316
Injection site haemorrhage	2 (0.3)	3 (0.1)	.389
Injection site irritation	0 (0.0)	3 (0.1)	.319
Injection site pruritus	0 (0.0)	3 (0.1)	.319
Injection site reaction	1 (0.1)	3 (0.1)	.937
Injection site swelling	0 (0.0)	2 (<0.1)	.477
Injection site discomfort	0 (0.0)	1 (<0.1)	.616
Injection site induration	0 (0.0)	1 (<0.1)	.618
Injection site rash	0 (0.0)	1 (<0.1)	.618

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients with at least one treatment-emergent adverse event.

Note: All_Dula refers to all dulaglutide treatment groups combined.

*a - p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test comparing All_Dula to Placebo stratified by study.

MedDRA Version: 15.0

Program Location: [Dula_ISS_PRD]:/mqae.sas
Output Location: [Dula_ISS_PRD]:/tfl_output/safety/mq_InjectionSiteReactions_VII_a_AS2.rtf
Data Location: [Dula_IDB_PRD]:/data/ads

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）

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、注射部位関連の有害事象の発現例数及び発現割合を付録表 2.7.4.7-47 に示す。デュラグルチド 0.75 又は 1.5 mg を投与された被験者 3342 例中 63 例に注射部位反応が認められた。注射部位反応の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.9%（32/1671 例）、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 1.9%（31/1671 例）と差は認められなかった。最も多く認められた注射部位関連の有害事象はデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群とも注射部位血腫［それぞれ 0.9%（15/1671 例）及び 0.6%（10/1671 例）］であった。被験者番号 GBDC-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）では高度の注射部位発疹及び注射部位腫脹が認められた。当該被験者は、治験薬投与開始 107 日後に被験者の判断により治験薬の投与を中止し、その後治験依頼者の判断により試験を中止した。当該被験者の抗デュラグルチド抗体は陰性であった。

デュラグルチドと対照薬（注射剤）の比較

対照薬が注射剤である GBDA、GBDB 及び GBDD 試験での注射部位関連の有害事象を以下に要約する。

- GBDA 試験では、52 週間の治験薬投与期間で、注射部位関連の有害事象は、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群、エキセナチド 1 日 2 回投与群で、それぞれ 5.0%（14/280 例）、2.9%（8/279 例）及び 5.1%（14/276 例）に認められた。最も多く認められた注射部位関連の有害事象は注射部位血腫であった（第 5.3.5.1.8 項）。
- GBDB 試験では、78 週間の治験薬投与で、注射部位関連の有害事象は、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で、それぞれ 0.7%（2/272 例）及び 0.7%（2/273 例）に認められた。インスリン グラルギン投与群では、注射部位関連の有害事象は認められなかった（第 5.3.5.1.9 項）。
- GBDD 試験では、52 週間の治験薬投与後、注射部位関連の有害事象は、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で、それぞれ 1.4%（4/293 例）及び 0.3%（1/295 例）に認められた。インスリン グラルギン投与群では注射部位関連の有害事象は認められなかった（第 5.3.5.1.11 項）。

免疫介在性が疑われる注射部位関連の有害事象

MedDRA の HLT の注射部位反応に分類される PT のうち、免疫介在性が疑われる有害事象を第 2.7.4.7.1 項の注射部位反応の b)に定義し、副次的に評価した。

すべてのプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験の併合解析（AS2）

すべてのプラセボ対照第 II 相及び第 III 相試験の併合解析（AS2）での、免疫介在性が疑われる注射部位関連の有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-29 に示す。デュラグルチド投与群（AS2）では、2213 例中 10 例（0.5%）で免疫介在性が疑われる注射部位反応が認められた。プラセボ投与群では、免疫介在性の注射部位関連の有害事象は認め

られなかった。最も多く認められた免疫介在性が疑われる注射部位関連の有害事象は、注射部位紅斑 0.2%（4/2213 例）であり、次いで注射部位刺激感及び注射部位そう痒感が各 0.1%（3/2213 例）であった。その他の注射部位関連の有害事象（注射部位硬結及び注射部位発疹）の発現割合は 0.1%未満であった。

表 2.7.4.2-29. 26 週間の治験薬投与期に認められた免疫介在性が疑われる注射部位反応の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）
（GBCF、GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDA 及び GBDN 試験）（AS2）

Summary and Analysis of Medical Query: Potentially Immune-Mediated Injection Site Reactions — Page 1 of 1
Observations Through 26 Weeks of the Planned Treatment Period — 22:47 24MAY2013
All Phase 2 and 3 Placebo-Controlled Studies, All Dulaglutide Dose Groups
Safety Population, Studies GBCF, GBCJ, GBCK, GBCZ, GBDA, GBDN

Level 1 / Level 2 / Level 3 Preferred Term	Placebo (N=703) n (%)	All_Dula (N=2213) n (%)	CMH p-value*a
Potentially Immune-Mediated Injection Site Reactions	0 (0.0)	10 (0.5)	.084
Injection site erythema	0 (0.0)	4 (0.2)	.316
Injection site irritation	0 (0.0)	3 (0.1)	.319
Injection site pruritus	0 (0.0)	3 (0.1)	.319
Injection site swelling	0 (0.0)	2 (<0.1)	.477
Injection site induration	0 (0.0)	1 (<0.1)	.618
Injection site rash	0 (0.0)	1 (<0.1)	.618

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients with at least one treatment-emergent adverse event.

Note: All_Dula refers to all dulaglutide treatment groups combined.

*a - p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test comparing All_Dula to Placebo stratified by study.

MedDRA Version: 15.0

Program Location: [Dula_ISS_PRD]:/mqae.sas
Output Location: [Dula_ISS_PRD]:/tfl_output/safety/mq_InjectionSiteReactions_VII_b_AS2.rtf
Data Location: [Dula_IDB_PRD]:/data/ads

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）

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、免疫介在性が疑われる注射部位関連の有害事象の発現割合を付録表 2.7.4.7-48 に示す。デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群全体で、免疫介在性が疑われる注射部位関連の有害事象が 3342 例中 19 例に認められた。免疫介在性が疑われる注射部位関連の有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で、それぞれ 0.5%（8/1671 例）及び 0.7%（11/1671 例）であり、投与群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 及び 1.5 mg 投与群共に注射部位そう痒感は各 0.2%（4/1671 例）、注射部位発疹は各 0.2%（3/1671 例）であった。デュラグルチド 1.5 mg 投与群では、注射部位紅斑 0.2%（4/1671 例）及び注射部位腫脹 0.2%（3/1671 例）に加え、注射部位刺激感 0.1%（2/1671 例）が認められた。デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、その他には注射部位刺激感が 1 例に認められたのみであった。

治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現の有無別の免疫介在性が疑われる注射部位関連の有害事象の発現割合

治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現の有無別での免疫介在性が疑われる注射部位反応の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-30 に示す。第 II 相及び第 III 相試験の全デュラグルチド投与群では、免疫介在性が疑われる注射部位関連の有害事象が 0.5%（20/3907 例）に認められた。20 例中 2 例［被験者番号 GBDA-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）及び被験者番号 GBDC-[redacted]（デュラグルチド 0.75 mg 投与群）］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。20 例中 3 例（いずれも治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体は認められていない）では、免疫介在性が疑われる高度の注射部位関連の有害事象が認められた。

抗デュラグルチド抗体が高抗体価であった被験者が 4 例、投与期間中に抗体価が連続して上昇した被験者が 1 例認められた。これら 5 例のうち、2 例［被験者番号 GBDA-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg 投与群）及び被験者番号 GBDN-[redacted]（デュラグルチド 0.75 mg 投与群）］では、免疫介在性の注射部位関連の有害事象又はデュラグルチドの免疫原性の評価に関連するその他の有害事象が発現した。なお、被験者番号 GBDN-[redacted] で認められた有害事象は「適用部位紅斑」であり、データベース上「注射部位反応」に該当しないため、表 2.7.4.2-30 には含まれなかったが、治験依頼者は、当該被験者で認められた事象を、免疫介在性が疑われる注射部位関連の有害事象と判断した。

表 2.7.4.2-30. 治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現の有無別での免疫介在性が疑われる注射部位反応の発現例数及び発現割合
（GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDN、GBCF、GBDA、GBDB、GBDC 及び GBDD 試験）

Potentially Immune-Mediated Injection Site Reactions By Dulaglutide Treatment-Emergent Anti-Drug Antibody Status 23MAY2013 13:49
All Postbaseline Observations Including Safety Follow-Up
All Phase 2 and 3 Placebo-Controlled Studies, All Dulaglutide Dose Groups
Safety Population, Studies GBCJ, GBCK, GBCZ, GBDN, GBCF, GBDA, GBDB, GBDC, and GBDD

Level 1 Preferred Term	All_Dula TE Dula ADA- (N=3843) n (%)	All_Dula TE Dula ADA+ (N=64) n (%)	All_Dula (N=3907) n (%)	CMH p-value*a
Potentially Immune-Mediated Injection Site Reactions	18 (0.5)	2 (3.1)	20 (0.5)	0.005
Injection site pruritus	7 (0.2)	1 (1.6)	8 (0.2)	0.025
Injection site rash	6 (0.2)	0 (0.0)	6 (0.2)	0.754
Injection site erythema	4 (0.1)	1 (1.6)	5 (0.1)	0.001
Injection site irritation	3 (<0.1)	0 (0.0)	3 (<0.1)	0.816
Injection site swelling	2 (<0.1)	1 (1.6)	3 (<0.1)	< 0.001
Injection site induration	1 (<0.1)	0 (0.0)	1 (<0.1)	0.909

Abbreviations: ADA = anti-drug antibody; TE Dula ADA+ = treatment-emergent dulaglutide ADA titer; TE Dula ADA- = no treatment-emergent dulaglutide ADA titer; Dula = dulaglutide; N = total number of patients in specified group; n = number of patients with at least one adverse event.

Note: All_Dula refers to all dulaglutide treatment groups combined. Patients who received dulaglutide after placebo in study GBDA are included in this report; only events that were treatment-emergent relative to baseline after initiation of dulaglutide are included. ADA titers are considered treatment-emergent when there is 4-fold or greater increase in titer from baseline measurement. Baseline titer is imputed if unavailable (1:1 if baseline Dula ADA test is missing or 'Not Detected'; 1:2 if baseline Dula ADA test result was 'Detected' with no titer available).

*a - p-values are from Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test comparing All_Dula TE Dula ADA+ to All_Dula TE Dula ADA- stratified by study.

Program Location: [Dula_ISS_prd]:/mmqanti.sas
Output Location: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/mq_isr_vii_b_by_ada_status.rtf
Data Location: [Dula_IDB_prd]:/data/ads/subjinfo.sas7bdat, events.sas7bdat, immuno.sas7bdat, visit.sas7bdat

2.7.4.2.1.2.5.3 免疫原性、過敏症及び注射部位反応の結論

国内第 II 相及び III 相試験で、デュラグルチド投与群で治験薬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 0～2.3%と低かった。また、過敏症反応及び注射部位反応に関連する有害事象の発現割合もそれぞれ 0～1.5%及び 0～4.8%と低く、高度なものはなかった。

外国第 II 相及び第 III 相試験でも同様に、治験薬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 0～3.7%と低かった。また、過敏症反応（0.3%）及び注射部位反応（1.7%）に関連する有害事象の発現割合も低かった。

2.7.4.2.1.2.6 心血管系の安全性

2.7.4.2.1.2.6.1 国内臨床試験

デュラグルチドの臨床試験では、死亡及び膵炎に加え、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・グラフト又は経皮的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。

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

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。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

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、これら有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。動悸 1 例を除き治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。致死的又は重篤な心血管イベント、治験薬投与中止又は試験中止に至った心血管イベント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もなかった（第 2.7.6.22.2.6.5.2 項）。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

投与 52 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 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 例を除き治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。重篤な心血管イベント、治験薬投与中止又は試験中止に至った心血管イベントはなかった。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で発現した硬膜下出血及びラクナ梗塞各 1 例並びにリラグルチド投与群で発現した脳梗塞 1 例の

計 3 例が外部判定委員会で評価されたが、心血管イベントと判定された事象はなかった（第 2.7.6.22A.2.6.5.2 項）。

<u>デュラグルチド併用療法</u>

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

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、致死的な心血管系の有害事象はなかった。高度の有害事象はデュラグルチド 0.75 mg 投与群の急性心筋梗塞のみであり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。また、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有害事象は、狭心症 1 例のみであった。

重篤な有害事象として、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の脳梗塞 2 例、急性心筋梗塞 1 例、インスリン グラルギン投与群の脊髄梗塞 1 例が報告され、脳梗塞及び急性心筋梗塞の各 1 例は、当該事象により試験を中止した。

外部判定委員会で心血管イベントとして評価された事象は、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）］であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群の狭心症 1 例は、試験完了後に経皮的冠インターベンションを行い、外部判定委員会で評価されたため、狭心症のみが有害事象として報告された。また、インスリン グラルギン投与群の頭蓋内動脈瘤 1 例は試験完了後の事象であった。外部判定委員で心血管イベントとして評価されたいずれの事象も、脳卒中又は冠動脈血行再建術と判定された。

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）

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 7 例：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が各 1 例（重複あり）、α−GI 併用群 4 例：頻脈、動悸、冠動脈狭窄及び心筋虚血が各 1 例、グリニド併用群：動悸及び不整脈が 1 例］に認められた。高度の有害事象は、α−GI 併用群の動悸 1 例のみであり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。また、頻脈 4 例（SU 併用群 3 例、α−GI 併用群 1 例）、動悸 1 例（α−GI 併用群）は、治験担当医師により治験薬との関連性は否定されなかった。SU 併用群の不安定狭心症及び急性心筋梗塞の各 1 例、α−GI 併用群の冠動脈狭窄及び心筋虚血の各 1 例は、重篤な有害事象と判断され、このうち、急性心筋梗塞は試験中止に至った有害事象であった（表 2.7.6.32-15）。致死的な心血管系の有害事象はなかった。

心血管イベントとして外部判定委員会で評価された事象は 6 例 10 件（SU 併用群 3 例 6 件、α−GI 併用群 3 例 4 件）であった。各症例の概要を以下に示す。

被験者番号 [redacted]（SU 併用群）で認められた冠動脈形成、うっ血性心不全及び急性心筋梗塞が外部判定委員会で評価され、冠動脈血行再建術及び心筋梗塞と判定された。急性心筋梗塞は、重篤な有害事象として報告され、CK-MB 値が最大で 14.4（基準値上限：2.7）となった（表 2.7.6.32-15）。

被験者番号 [redacted]（SU 併用群）で認められた脳梗塞が外部判定委員会で評価され、脳卒中と判定された。

被験者番号 [redacted]（SU 併用群）で認められた冠動脈ステント挿入及び不安定狭心症が外部判定委員会で評価され、冠動脈血行再建術及び不安定狭心症と判定された。不安定狭心症は重篤な有害事象として報告され、トロポニン I が最大で 0.006、CK-MB 値が最大で 6 となった。

被験者番号 [redacted]（α−GI 併用群）で認められた冠動脈バイパス及び心筋虚血が外部判定委員会で評価され、冠動脈血行再建術と判定された。

被験者番号 [redacted]（α−GI 併用群）で認められた経皮的冠インターベンションが外部判定委員会で評価され、冠動脈血行再建術と判定された。

被験者番号 [redacted]（α−GI 併用群）で認められたラクナ梗塞が外部判定委員会で評価されたが、心筋梗塞、脳卒中又は冠動脈血行再建術とは判定されなかった。

2.7.4.2.1.2.6.2 外国臨床試験

主な心血管系の有害事象の併合解析

デュラグルチド投与により心血管系リスクが増加しないことを示すため、FDA（FDA 2008b）、EMA（EMA 2012）のガイダンスに従い、第 II 相及び第 III 相試験（GBCF、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD、GBDN 及び日本で実施した GBCZ 試験）のデータの併合解析を実施した。

併合解析に含まれる試験の全集団での糖尿病罹病期間の平均値は 2.6 年（GBDC 試験）から 12.7 年（GBDD 試験）であった。これらの第 II 相及び第 III 相試験では、デュラグルチド投与群で血糖コントロールの改善が認められ、プラセボ投与群又は実薬対照群と比べて統計学的に有意な HbA1c 値の低下が認められた。体重減少、わずかではあるが統計学的に有意な収縮期血圧の低下（第 2.7.4.4.1.2.1 項）、わずかな脈拍数の増加（第 2.7.4.4.1.2.1 項）及びアルブミン尿の減少（第 2.7.4.2.1.2.8.2 項）といった心血管系リスクに関連するその他のパラメータとデュラグルチド投与との関連が認められた。

併合解析の主要な評価項目は、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）の投与から最初の発現までの時間とした。ハザード比の調整済みの 95%信頼区間の上限が 1.8 未満かどうかを評価するために、全デュラグルチド投与群と対照群（プラセボ及び実薬投与群を併合）を比較した。MACE は 51 例［全デュラグルチド投与群 26 例（0.67%）、対照群 25 例（1.18%）］に認められた。全デュラグルチド投与群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。調整済みの両側 98.02%信頼区間の上限は 1.10 であり、FDA が定めた 1.8 未満の基準を満たした。

副次解析及び感度分析を含む詳細は、「Dulaglutide Cardiovascular Event Risk Assessment - Cardiovascular Meta-Analysis（第 5.3.5.3 項）」に示す。

2.7.4.2.1.2.6.3 心血管系の安全性の結論

国内第 II 相試験の GBCZ 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なかった。また、国内第 III 相試験の GBDP 及び GBDY 試験では、SOC の心臓障害に分類される有害事象の発現割合に、デュラグルチド 0.75 mg 投与群と対照薬の間に統計学的有意差は認められなかった。国内第 III 相試験の GBDQ 試験では、治験薬投与期間中に心臓障害（SOC）が 12 例に認められたが、致死的な心血管イベントはなかった。

外国第 II 相及び第 III 相試験の併合解析の結果、デュラグルチド投与群は対照群と比べて、MACE の発現リスクの増加を示す結果は得られなかった。

2.7.4.2.1.2.7 肝機能関連の安全性

2.7.4.2.1.2.7.1 国内臨床試験

肝機能に及ぼすデュラグルチドの影響を、ALT、AST、ビリルビン、γ–GTP 及びアルカリフォスファターゼを用いて評価した。GBCZ、GBDP（主要評価期間 26 週間及び全投与期間 52 週間）、GBDY 及び GBDQ 試験のベースラインから最終観察時点までの臨床検査値の変化量をそれぞれ付録表 2.7.4.7-30、付録表 2.7.4.7-32、付録表 A2.7.4.7-5、付録表 2.7.4.7-34、付録表 2.7.4.7-36 に示す。

また、GBDP（26 及び 52 週間）、GBDY 及び GBDQ 試験の肝機能パラメータのカテゴリカル解析の結果をそれぞれ付録表 2.7.4.7-49、付録表 A2.7.4.7-8、付録表 2.7.4.7-50、付録表 2.7.4.7-51 に示す。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

GBCZ 試験（第 II 相試験）

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量に関して、デュラグルチド 0.25、0.5 及び 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。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

投与 26 週時（LOCF）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、治験薬投与開始後に、ALT 値が基準値上限の 3 倍を超えた被験者もなかった。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

投与 52 週時（LOCF）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。治験薬投与開始後に、ALT 値が基準値上限の 3 倍以上となった被験者は、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 1

例に認められ、このうちデュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例は基準値上限の 5 倍以上となった。しかし、Hy's law の基準に該当する被験者は認められなかった。

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

投与 26 週時（LOCF）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。治験薬投与開始後に、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例で ALT 値が基準値上限の 3 倍を超える上昇が認められたが、当該被験者の AST 値は基準値上限の 3 倍を超えておらず、また、総ビリルビン値は基準値範囲内であったため、Hy's Law の基準に合致しなかった。なお、当該被験者は、軽度の脂肪肝、脂質異常症及び肥満（BMI：30.8 kg/m^2）を合併しており、ベースラインの ALT 値は 97 U/L で基準値上限（48 U/L）の 2 倍を超えていた。試験期間中の ALT 値の上昇（最大 152 U/L：投与 14 週時）も合併している脂肪肝に関連するものと考えられた。

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）

いずれの併用群でも投与 52 週時（LOCF）にベースラインからの統計学的に有意な変化は認められなかった。治験薬投与開始後に ALT 値が基準値上限の 3 倍を超えた被験者は TZD 併用群の 2 例で認められ、そのうち 1 例は基準値上限の 5 倍を超えた。ALT 値が基準値上限の 3 倍を超えた 2 例とも、ビリルビン値は基準値上限の 2 倍を超えなかった。

<u>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量に関して、デュラグルチド 0.25、0.5 及び 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。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

投与 26 週時（LOCF）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、治験薬投与開始後に、AST 値が基準値上限の 3 倍を超えた被験者もいなかった。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

投与 52 週時（LOCF）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。治験薬投与開始後に、AST 値が基準値上限の 3 倍以上となった被験者はプラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例であった。

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

投与 26 週時（LOCF）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、治験薬投与開始後に、AST 値が基準値上限の 3 倍を超えた被験者もいなかった。

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）

いずれの併用群でも投与 52 週時（LOCF）にベースラインからの統計学的に有意な変化は認められなかった。治験薬投与開始後に AST 値が基準値上限の 3 倍を超えた被験者はビグアナイド併用群で 1 例、TZD 併用群で 2 例に認められ、そのうち TZD 併用群の 1 例は基準値上限の 5 倍を超えた。AST 値が基準値上限の 3 倍を超えた 3 例とも、ビリルビン値は基準値上限の 2 倍を超えなかった。

ビリルビン

GBCZ 試験（第 II 相試験）

デュラグルチド 0.25 及び 0.5 mg 投与群では、投与 12 週時（LOCF）に総ビリルビン値及び直接ビリルビン値がベースラインから減少し、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 $p<0.05$）。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群では直接ビリルビン値の減少がプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に大きかった（$p<0.05$）。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

投与 26 週時（LOCF）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。

治験薬投与開始後、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例で、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍を超えたが、当該被験者の治験薬投与期間中の ALT 及び AST 値は基準値上限の 3 倍未満であり、治験薬投与を継続した。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

投与 52 週時（LOCF）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。

治験薬投与開始後、投与 52 週時までにデュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例で総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上となったが、治験薬投与開始前から基準値上限を超えており、体質性黄疸が報告されていた。当該被験者の試験期間中の ALT 及び AST はいずれも基準値上限の 3 倍未満であり、肝胆道系疾患に関連するその他の有害事象は認められなかった。

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

投与 26 週時（LOCF）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、治験薬投与後に、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍を超えた被験者もいなかった。

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）

いずれの併用群でも総ビリルビン値及び直接ビリルビン値ともに、投与 52 週時（LOCF）にベースラインからの統計学的に有意な変化は認められなかった。治験薬投与後に総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上となった被験者はビグアナイド併用群及びグリニド併用群で各 1 例に認められた。いずれの被験者も、ベースラインの総ビリルビン値が基準値上限（21 mmol/L）を超えており、治験薬投与後の最大値はそれぞれ 43 及び 44 mmol/L と基準値上限の 2 倍をわずかに超えた値であった。いずれも Hy's Law の基準に合致しなかった。

γ−グルタミルトランスフェラーゼ（γ−GTP）

GBCZ 試験（第 II 相試験）

投与 12 週時（LOCF）のベースラインからの変化量に関して、デュラグルチド 0.25、0.5 及び 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。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

投与 26 週時（LOCF）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及びリラグルチド投与群との両群間に統計学的有意差は認められなかった。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

投与 52 週時（LOCF）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。

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

投与 26 週時（LOCF）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。

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）

いずれの併用群でも投与 52 週時（LOCF）にベースラインからの統計学的に有意な変化は認められなかった。

アルカリフォスファターゼ

GBCZ 試験（第 II 相試験）

デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 12 週時（LOCF）にアルカリフォスファターゼ値がベースラインから減少し、そ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に統計学的有意差が認められたが（p=0.038）、この変化は小さく、臨床的に問題ないと考えられた。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時（LOCF）にアルカリフォスファターゼ値がベースラインから減少し、そ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に統計学的有意差が認められた（p=0.002）。また、アルカリフォスファターゼ値が基準値下限を下回った被験者の割合は、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 12.8%（35/274 例）、6.2%（4/65 例）及び 7.6%（10/131 例）であり、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投与群で高かった。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

投与 52 週時（LOCF）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。

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

投与 26 週時（LOCF）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。

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）

投与 52 週時（LOCF）に、TZD 併用群を除き、いずれの併用群でもベースラインからのアルカリフォスファターゼ値の減少が認められた（いずれも p<0.05）

臨床的に問題となる事例

国内第 II 相及び第 III 相試験では、ALT もしくは AST が基準値上限の 3 倍を超える又は総ビリルビンが基準値上限の 2 倍を超える被験者がわずかに認められたが、Hy's Law の基準に該当する被験者又は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。

GBDP 試験ではデュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例が、肝機能検査異常のため、治験薬投与を中止した。肝機能検査異常のため、治験薬投与を中止した 1 例の詳細を以下に示す。

肝機能検査異常、被験者番号 GBDP-[redacted]（日本人、デュラグルチド 0.75 mg 投与群）

当該被験者は、6[redacted] 歳の日本人男性でデュラグルチド 0.75 mg 投与群に割り付けられた。合併症に痔核、便秘、腰部脊柱管狭窄症、眼筋麻痺、高血圧、足部白癬、胃食道逆流性

疾患及び脂質異常症があった。飲酒の習慣はなく、肝炎の既往もなかった。ベースラインの ALT は 22 IU/L（基準値：6～48）、AST は 29 IU/L（基準値：10～45）、γ–GTP は 113 IU/L（基準値：7～51）、ALP は 113 IU/L（基準値：45～145）、総ビリルビンは 0.9 mg/dL（基準値：0.2～1.2）、直接ビリルビンは 0.2 mg/dL（基準値：0～0.3）であった。投与 14 週時の ALT は 64 IU/L、AST は 71 IU/L、γ–GTP は 106 IU/L、ALP は 132 IU/L、総ビリルビンは 0.5 mg/dL、直接ビリルビンは 0.1 mg/dL であり、ALT 及び AST が基準値上限を超えたが、治験担当医師はその程度を踏まえ、有害事象と判断しなかった。投与 26 週時の ALT は 110 IU/L、AST は 76 IU/L、γ–GTP は 230 IU/L、ALP は 141 IU/L、総ビリルビンは 0.6 mg/dL、直接ビリルビンは 0.2 mg/dL であり、ALT、AST 及びγ–GTP は基準値上限を超えたため、治験担当医師は、有害事象（肝機能検査異常）と判断した。症状は特に認められなかった。投与 38 週時、腹部超音波検査の結果、肝嚢胞、脂肪肝、胆嚢ポリープ、左腎嚢胞の所見が認められた。投与 44 週時、院内で測定した肝機能検査値は、ALT が 191 IU/L（基準値：7～37）、AST が 177 IU/L（基準値：13～34）、γ–GTP が 205 IU/L（基準値：9～47）、ALP が 549 IU/L と、増加傾向であったため、治験薬投与を休薬した。腹痛は認められなかった。1 週間後、再検査を実施した結果、ALT が 150 IU/L、AST が 139 IU/L、γ–GTP が 225 IU/L、ALP が 445 IU/L、LDH が 281 IU/L、総ビリルビンが 0.9 mg/dL であった。倦怠感、腹痛、悪心は認められなかった。治験担当医師は、肝機能検査値の悪化と治験薬との因果関係が否定できなかったため、治験薬投与を中止した。

2.7.4.2.1.2.7.2 外国臨床試験

2.7.4.2.1.2.7.2.1 ベースラインから最終観察時点までの肝機能パラメータの変化量 プラセボ対照デザインの試験での比較（AS1）

AS1 での、肝機能パラメータのベースラインから最終観察時点までの変化量を表 2.7.4.2-31 に示す。ALT、AST、総ビリルビン、直接ビリルビン、γ-GTP 及びアルカリフォスファターゼのベースラインの測定値の平均値及び中央値は、それぞれの基準値範囲の中央付近又はそれを超えた値であった。デュラグルチド投与群（AS1）の各肝機能パラメータは、投与 12～16 週時及び 26 週時にベースラインから減少し、その変化量の最小二乗平均値は、プラセボ投与群と比べて大きく統計学的有意差が認められた（いずれも $p<0.05$）。

表 2.7.4.2-31. ベースラインから最終観察時点までの肝機能パラメータの変化量（AS1）

Analyte (Units)	[Mean (Median) Baseline] Mean Change from Baseline to Last Postbaseline Observation				ANCOVA LOCF[b]
	Placebo	Dula_0.75	Dula_1.5	All_Dula	LSM Difference (95% CI), p-value
	Analysis Set 1[a]				
ALT (U/L)	[30.0 (25.0)] -1.9	[28.6 (23.0)] -2.6	[29.4 (24.0)] -4.3	[29.0 (24.0)] -3.4	-1.6 (-2.7, -0.5), p=0.006
AST (U/L)	[23.1 (19.0)] -0.4	[23.1 (20.0)] -1.2	[22.8 (20.0)] -1.8	[23.0 (20.0)] -1.5	-1.1 (-2.0, -0.2), p=0.012
Total bilirubin (µmol/L)	[8.0 (7.0)] 0.2	[7.8 (7.0)] -0.4	[7.6 (7.0)] -0.1	[7.7 (7.0)] -0.2	-0.6 (-0.9, -0.3), p<0.001
Direct bilirubin (µmol/L)	[2.4 (2.0)] 0.1	[2.3 (2.0)] -0.1	[2.3 (2.0)] 0.0	[2.3 (2.0)] 0.0	-0.2 (-0.3, -0.1), p<0.001
GGT (U/L)	[36.5 (26.0)] 2.3	[34.7 (24.0)] -2.6	[34.8 (25.0)] -4.1	[34.7 (25.0)] -3.4	-7.0 (-11.2, -2.8), p=0.001
AP (U/L)	[71.9 (68.0)] -0.2	[70.9 (68.0)] -2.3	[72.1 (69.0)] -2.4	[71.5 (69.0)] -2.3	-2.1 (-3.2, -0.9), p<0.001

Abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; ANCOVA = analysis of covariance; AP = alkaline phosphatase; AST = aspartate aminotransferase; CI = confidence interval; Dula = dulaglutide; GGT = gamma glutamyltransferase; LOCF = last observation carried forward; LSM = least squares mean.

Note: Dula_x.x refers to x.x mg dulaglutide once weekly. All_Dula refers to Dula_0.75 and Dula_1.5 treatment groups combined. The last non-missing observation in planned treatment period for analysis set including unscheduled visit is used in the analysis for postbaseline last observation.

[a] Analysis Set 1: observations through 26 weeks of the planned treatment period; placebo-controlled studies with 0.75 mg and 1.5 dulaglutide; Safety Population, Studies GBCF, GBDA, GBDN.

[b] Analysis Set 1 comparison: All_Dula versus Placebo. Analysis of covariance model: Last Actual Value in Planned Treatment for Analysis Set = Baseline + Study + Treatment + Treatment*Study (Type III sums of squares).

Source: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/sm_hepatic_alt_as1.rtf, [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/sm_hepatic_ast_as1.rtf, [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/sm_hepatic_totbil_as1.rtf, [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/sm_hepatic_dirbil_as1.rtf, [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/sm_hepatic_ggt_as1.rtf

2.7.4.2.1.2.7.2.2 治験薬投与後の肝機能パラメータの異常値

AS1 での、肝機能パラメータが異常値を示した被験者の割合を以下に示す。また、Hy's law に合致した被験者の詳細を本項に示す。

アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）

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）

治験薬投与後に ALT 値が基準値上限を超えた被験者及び基準値上限の 3 倍以上であった被験者の割合を表 2.7.4.2-32 に示す。治験薬投与後に ALT 値が基準値上限を超えた被験者の割合は、プラセボ投与群（18.0%）と比べてデュラグルチド投与群（AS1）（13.4%）で統計学的に有意に低かった（p<0.05）。ベースラインで基準値上限以下であり、治験薬投与後に基準値上限を超える値を示した被験者の割合は、デュラグルチド投与群（AS1）（4.3%）及びプラセボ投与群（6.9%）とで同程度であった。治験薬投与後に ALT 値が基準値上限の 3 倍以上となった被験者は、デュラグルチド投与群（AS1）で 2 例（0.1%）、プラセボ投与群で 5 例（0.9%）と少なかった。ベースラインの ALT 値が基準値上限の 3 倍未満であった被験者は 6 例（デュラグルチド投与群 2 例、プラセボ投与群 4 例）であった。

表 2.7.4.2-32. 治験薬投与後のアラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限を超えた被験者及び基準値上限の 3 倍以上であった被験者の割合（AS1）

Analysis Set 1[a]								
Maximum BL	Placebo (N=568)		Dula_0.75 (N=836)		Dula_1.5 (N=834)		All_Dula (N=1670)	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Patients with >1x ULN Postbaseline								
All patients at BL[b]	550	99 (18.0)	810	111 (13.7)	812	106 (13.1)	1622	217 (13.4)*
≤1x ULN at BL	420	29 (6.9)	632	30 (4.7)	608	23 (3.8)	1240	53 (4.3)
Patients with ≥3x ULN Postbaseline								
All patients at BL[b]	550	5 (0.9)	810	2 (0.2)	812	0#	1622	2 (0.1)*
<3x ULN at BL	549	4 (0.7)	809	2 (0.2)	809	0#	1618	2 (0.1)*

Abbreviations: BL = baseline; Dula = dulaglutide; n = number of patients in specified category; N = number of patients in maximum baseline subgroup in specified treatment group; ULN = upper limit of normal.

Note: Dula_x.x refers to x.x mg dulaglutide once weekly. All_Dula refers to Dula_0.75 and Dula_1.5 treatment groups combined. No more than 1 patient per maximum BL subgroup in Analysis Set 1 were missing a laboratory value.

[a] AS1 = Analysis Set 1 (observations through 26 weeks of the planned treatment period; placebo-controlled studies with 0.75 mg and 1.5 dulaglutide; Safety Population, Studies GBCF, GBDA, GBDN).

[b] Includes patients with value missing at baseline.

*p<0.05 All_Dula compared to placebo; #p<0.05 Dula_1.5 or Dula_0.75 compared to placebo, adjusted for study.

Source: sm_te_hepatic_as1.rtf, sm_te_hepatic_as1a.rtf, sm_te_hepatic_as1b.rtf, sm_te_hepatic_as3.rtf

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）

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）

治験薬投与後に AST 値が基準値上限を超えた被験者及び基準値上限の 3 倍以上であった被験者の割合を表 2.7.4.2-33 に示す。治験薬投与後に AST 値が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（AS1）で 6.5%、プラセボ投与群で 7.1%であった。ベースラインで基準値上限以下であり、治験薬投与後に基準値上限を超える異常値を示した被験者の割合は、デュラグルチド投与群（AS1）（2.6%）とプラセボ投与群（2.9%）で同程度であった。同様に、治験薬投与後に AST 値が基準値上限の 3 倍以上となった被験者の割合も、デュラグルチド投与群（AS1）（0.2%）とプラセボ投与群（0.5%）で同程度であった。

表 2.7.4.2-33. 治験薬投与後のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限を超えた被験者及び基準値上限の 3 倍以上であった被験者の割合（AS1）

Analysis Set 1[a]								
Maximum BL	**Placebo (N=568)**		**Dula_0.75 (N=836)**		**Dula_1.5 (N=834)**		**All_Dula (N=1670)**	
Subgroup	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**	**N**	**n (%)**
Patients with >1x ULN Postbaseline								
All patients at BL[b]	550	39 (7.1)	809	66 (8.2)	812	53 (6.5)	1621	119 (7.3)
≤1x ULN at BL	485	14 (2.9)	711	19 (2.7)	723	19 (2.6)	1434	38 (2.6)
Patients with ≥3x ULN Postbaseline								
All patients at BL[b]	550	3 (0.5)	809	3 (0.4)	812	0	1621	3 (0.2)
<3x ULN at BL	550	3 (0.5)	808	3 (0.4)	809	0	1617	3 (0.2)

Abbreviations: BL = baseline; Dula = dulaglutide; n = number of patients in specified category; N = number of patients in maximum baseline subgroup in specified treatment group; ULN = upper limit of normal.

Note: Dula_x.x refers to x.x mg dulaglutide once weekly. All_Dula refers to Dula_0.75 and Dula_1.5 treatment groups combined. No more than 1 patient per maximum BL subgroup in Analysis Set 1 were missing a laboratory value.

a AS1 = Analysis Set 1 (observations through 26 weeks of the planned treatment period; placebo-controlled studies with 0.75 mg and 1.5 dulaglutide; Safety Population, Studies GBCF, GBDA, GBDN).

b Includes patients with value missing at baseline.

Source: sm_te_hepatic_as1.rtf, sm_te_hepatic_as1a.rtf, sm_te_hepatic_as1b.rtf, sm_te_hepatic_as3.rtf

ビリルビン

総ビリルビンと直接ビリルビンの解析結果は類似していたため、本項では総ビリルビンの結果を示す。

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）

治験薬投与後に総ビリルビン値が基準値上限を超えた被験者及び基準値上限の 2 倍以上であった被験者の割合を表 2.7.4.2-34 に示す。治験薬投与後に総ビリルビン値が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（AS1）及びプラセボ投与群で、

それぞれ 1.4%及び 2.5%であった。ベースラインで基準値上限以下であり、治験薬投与後に基準値上限を超える異常値を示した被験者の割合は、デュラグルチド投与群（AS1）、プラセボ投与群ともに 1%未満であった。治験薬投与後に総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍以上の値を示した被験者は、プラセボ投与群の 1 例のみであった。

表 2.7.4.2-34. 治験薬投与後の総ビリルビンが基準値上限を超えた被験者及び基準値上限の 2 倍以上であった被験者の割合（AS1）

Analysis Set 1[a]								
Maximum BL	Placebo (N=568)		Dula_0.75 (N=836)		Dula_1.5 (N=834)		All_Dula (N=1670)	
Subgroup	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Patients with >1x ULN Postbaseline								
All patients at BL[b]	551	14 (2.5)	811	14 (1.7)	811	8 (1.0)#	1622	22 (1.4)
≤1x ULN at BL	536	4 (0.7)	794	5 (0.6)	797	7 (0.9)	1591	12 (0.8)
Patients with ≥2x ULN Postbaseline								
All patients at BL[b]	551	1 (0.2)	811	0	811	0	1622	0*
<2x ULN at BL	551	1 (0.2)	811	0	810	0	1621	0*

Abbreviations: BL = baseline; Dula = dulaglutide; n = number of patients in specified category; N = number of patients in maximum baseline subgroup in specified treatment group; ULN = upper limit of normal.

Note: Dula_x.x refers to x.x mg dulaglutide once weekly. All_Dula refers to Dula_0.75 and Dula_1.5 treatment groups combined. No more than 1 patient per maximum BL subgroup in Analysis Set 1 were missing a laboratory value.

[a] AS1 = Analysis Set 1 (observations through 26 weeks of the planned treatment period; placebo-controlled studies with 0.75 mg and 1.5 dulaglutide; Safety Population, Studies GBCF, GBDA, GBDN).

[b] Includes patients with value missing at baseline.

*p<0.05 All_Dula compared to placebo; #p<0.05 Dula_1.5 or Dula_0.75 compared to placebo, adjusted for study.

Source: sm_te_hepatic_as1.rtf, sm_te_hepatic_as1a.rtf, sm_te_hepatic_as1b.rtf, sm_te_hepatic_as3.rtf

γ-グルタミルトランスフェラーゼ（γ–GTP）

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）

治験薬投与後にγ-GTP 値が基準値上限の 3 倍以上の値を示した被験者は 37 例［デュラグルチド投与群（AS1）23 例（1.4%）、プラセボ投与群 14 例（2.6%）］であった。

デュラグルチド投与群（AS1）で治験薬投与後にγ-GTP 値が基準値上限の 3 倍以上の値を示した 23 例のうち、ベースラインで基準値上限の 3 倍未満であり、治験薬投与後に 3 倍以上の値を示した被験者は 10 例（0.5%）であった。ベースラインで基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満の値であり、治験薬投与後に基準値上限の 5 倍以上 10 倍未満の値を示した被験者は 1 例（0.1%）であった。残りの 12 例は治験薬投与後も高いカテゴリーにシフトしなかった。

プラセボ投与群で治験薬投与後にγ-GTP 値が基準値上限の 3 倍以上の値を示した 14 例のうち、ベースラインで基準値範囲内であり、治験薬投与後に基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満の値を示した被験者は 1 例（0.2%）であった。ベースラインで基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満の値であり、治験薬投与後に基準値上限の 5 倍以上 10 倍未満の値及び 10 倍以上の値を示した被験者は、それぞれ 1 例ずつであった。残りの 11 例は治験薬投与後も高いカテゴリーにシフトしなかった。

これらのデータから、デュラグルチド投与群（AS1）及びプラセボ投与群で治験薬投与後のγ-GTP 値が基準値上限の 3 倍以上の値を示した被験者の約半数では、治験薬投与後に高いカテゴリーにシフトしなかった。また、治験薬投与後に高いカテゴリーにシフトした被験者は、ほとんどベースラインから 1 カテゴリー内のシフトであった。シフトパターンはデュラグルチド投与群（AS1）及びプラセボ投与群で同様であった。

アルカリフォスファターゼ

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）

治験薬投与後にアルカリフォスファターゼ値が基準値上限を超え 3 倍未満の値を示した被験者の割合は、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 10.9%及び 7.4%であった。ベースライン時に基準値上限以下であり、治験薬投与後に基準値上限を超え 3 倍未満の値を示した被験者の割合は、デュラグルチド投与群（AS1）、プラセボ投与群共に 2%未満であった。治験薬投与後にアルカリフォスファターゼ値が基準値上限の 3 倍以上の値を示した被験者はなかった。これらの結果から、治験薬投与後のアルカリフォスファターゼ値は投与群間で同程度であることが示された。

臨床的に問題となる事例

Hy's law の基準（AST 値又は ALT 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 倍を超える及びアルカリフォスファターゼ値が基準値上限の 2 倍未満）により、肝毒性又は薬剤性肝障害に合致する被験者は 2 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ／デュラグルチド 1.5 mg 投与群で各 1 例）であった。当該被験者の詳細を以下に示す。

薬剤性肝障害の疑い（被験者番号 GBDA-[redacted]、プラセボ／デュラグルチド 1.5 mg 投与群）

被験者は 6[redacted] 歳の白人男性であり、26 週間の治験薬投与期間はプラセボ投与群に割り付けられ、その後デュラグルチド 1.5 mg を投与された。既往歴／合併症には、神経障害を伴う 2 型糖尿病、高血圧症、高コレステロール血症、心房細動及び肥満があった。併用薬として、Met、ピオグリタゾン、メトプロロール及びシンバスタチンを使用していた。

ベースライン時の肝機能パラメータは、ALT 値が 26 U/L、AST 値が 41 U/L、総ビリルビン値が 14 μmol/L、アルカリフォスファターゼ値が 64 U/L、γ-GTP 値が 154 U/L（基準値上限の 3 倍を超える）であり、γ-GTP 値を除き、いずれも基準値範囲内であった。投

与 26 週時（プラセボ投与期）、ALT 値、AST 値及び総ビリルビン値はそれぞれ基準値上限の 3.8 倍、7.2 倍及び 2.8 倍であった。アルカリフォスファターゼ値に変化はなかったが、γ-GTP 値は基準値上限の 43 倍を超えた。再検査の結果、AST 値及び総ビリルビン値はそれぞれ基準値上限の 3 倍及び 2 倍を超えた。アルカリフォスファターゼ値に変化はなかったが、γ-GTP 値は基準値上限の 17 倍を超えた。投与 26 週時からデュラグルチド 1.5 mg の投与を開始し、その後 5 回投与した。投与 39 週時、ALT 値、AST 値及び総ビリルビン値はそれぞれ基準値上限の 2.1、7.1 及び 5.9 倍であり、γ-GTP 値は基準値上限の 23 倍を超えた。その時点で、被験者は、大量のアルコール摂取による問題によって入院となったため、試験を中止した。治験依頼者は、当該事象とデュラグルチドの因果関係はないと判断した。デュラグルチド投与開始前から薬剤性肝障害の可能性を示す肝機能パラメータの異常値が認められ、また、ベースライン時のγ-GTP が高値かつ ALT と比べて AST が高値であった。当該被験者においては、大量のアルコール摂取歴があり、また、導入期のプラセボ投与期間に AST（ALT よりも高値）、γ-GTP 及び総ビリルビンの著しい増加が認められ、急性アルコール性肝疾患に所見が一致していた。

薬剤性肝障害の疑い（被験者番号 GBDB-[redacted]、デュラグルチド 0.75 mg 投与群）

被験者は 4[redacted] 歳のインド人女性であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群に割り付けられた。既往歴／合併症には脂質異常症及び 2 型糖尿病があった。ウイルス性肝炎又は他の肝疾患はなかった。併用薬として、アトルバスタチン、ミグリトール及びアマリールを使用していた。ベースライン時の肝機能パラメータは基準値範囲内であった。割付の約 1 週間後に、発熱及び黄疸が認められ、肝機能パラメータは、ALT 値、AST 値及び総ビリルビン値がそれぞれ基準値上限の 25、8 及び 7 倍を超えたが、アルカリフォスファターゼ値は基準値上限の 2 倍未満であった。ウイルス検査の結果、急性 E 型肝炎であった。異常値はその後 4 週間以内に基準値範囲内となった。治験担当医師との協議の結果、肝機能パラメータの上昇の原因が明らかであるため、治験薬の投与を再開した。その後、肝機能パラメータの異常は認められず、被験者は試験を完了した。当該事象は、薬剤性肝障害ではなく、急性ウイルス性肝炎であった。

2.7.4.2.1.2.7.3 肝機能関連の安全性の結論

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）の統計学的に有意な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。

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。

2.7.4.2.1.2.8　　腎機能関連の安全性

2.7.4.2.1.2.8.1　　国内臨床試験

腎機能パラメータに対するデュラグルチドの影響を、主に第 III 相試験のクレアチニン値、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）を用いて評価した。eGFR は日本人用に調整した Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）計算式[1]（Matsuo et al. 2009）を用いて算出した。腎機能正常例及び腎機能障害の程度別のデュラグルチドの影響は、Chronic Kidney Disease（CKD）のステージ分類を用いて評価した（日本腎臓学会 2012）。顕性アルブミン尿（UACR）及び eGFR の範囲により、腎機能正常と腎機能障害を区別した。

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

ベースラインから最終観察時点までの臨床検査値の変化量を付録表 2.7.4.7-30 に示す。

クレアチニン値、eGFR 値、UACR に臨床的に問題となる変化は認められなかった。デュラグルチドを 12 週間単独投与したときの、腎機能パラメータに対する影響は認められなかった。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

ベースライン及び投与 26 週時（LOCF）の腎機能パラメータ並びに変化量を表 2.7.4.2-35 に示す。

ベースラインの腎機能パラメータ（クレアチニン値、eGFR 値、UACR）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類似していた。ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までのクレアチニン値及び eGFR 値の変化量は小さく、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群及びリラグルチド投与群の両群間に統計学的有意差は認められなかった。UACR 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減少した（$p<0.001$）。

[1] eGFR (mL/min/1.73 m^2) = 175*[serum creatinine$^{-1.154}$]*[age$^{-0.203}$]*[0.742 if female]*[0.808 if Japanese]

表 2.7.4.2-35. ベースライン及び投与 26 週時（LOCF）の腎機能パラメータ並びに変化量（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：26 週間）

Time Point	Placebo N	Placebo Mean	Placebo Δ From Baseline	Dula_0.75 N	Dula_0.75 Mean	Dula_0.75 Δ From Baseline	Liraglutide N	Liraglutide Mean	Liraglutide Δ From Baseline
Creatinine (mg/dL)									
Baseline	70	0.82	-	280	0.85	-	137	0.87	-
Week 26 (LOCF)	65	0.81	−0.02	274	0.86	−0.00	131	0.86	−0.00
Estimated Glomerular Filtration Rate --(mL/min/1.73 m^2)									
Baseline	70	75.87	-	280	74.50	-	137	73.04	-
Week 26 (LOCF)	65	77.35	2.11	274	74.55	0.51	131	73.37	−0.15
Urine Microalbumin/Creatinine (mg/g)									
Baseline	70	27.67	-	280	48.94	-	137	43.23	-
Week 26 (LOCF)	65	55.74	28.30	274	38.39	−11.14	131	53.78	9.49

Abbreviations: Dula = dulaglutide; N = total number of patients with non-missing value at baseline and at specified anchor timepoint in specified treatment group
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
（GBDP CSR Table GBDP.14.107.）

eGFR 値及び UACR のカテゴリカル解析の結果をそれぞれ表 2.7.4.2-36 及び表 2.7.4.2-37 に示す。eGFR 値及び UACR ともに、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。

表 2.7.4.2-36. eGFR 値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：26 週間）

Lab Test (unit) = ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE -- MDRD (mL/min/1.73 m^2)

		Minimum Post-baseline													
		>= 90		>= 60 to < 90		>= 45 to < 60		>= 30 to < 45		>= 15 to < 30		< 15		Total	
Treatment	Minimum Baseline	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Placebo (N=70)	>= 90	3	(4.6)	4	(6.2)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(12.3)
	>= 60 to < 90	3	(4.6)	44	(67.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	47	(72.3)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	4	(6.2)	6	(9.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(15.4)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	6	(9.2)	52	(80.0)	7	(10.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	65	(100.0)
Dula 0.75 (N=280)	>= 90	15	(5.5)	9	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	24	(8.8)
	>= 60 to < 90	11	(4.0)	160	(58.4)	16	(5.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	187	(68.2)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	16	(5.8)	36	(13.1)	3	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	55	(20.1)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.5)	4	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.9)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	26	(9.5)	185	(67.5)	56	(20.4)	7	(2.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	274	(100.0)
Liraglutide (N=137)	>= 90	6	(4.6)	7	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(9.9)
	>= 60 to < 90	5	(3.8)	75	(57.3)	3	(2.3)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	84	(64.1)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	5	(3.8)	23	(17.6)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	29	(22.1)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	3	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.8)

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; mL/min/1.73m^2 = milliliter per minute per 1.73 square meters of body surface area; MDRD = modification of diet in renal disease; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note: eGFR is estimated by the MDRD equation and has units of mL/min/1.73 m^2.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/smrena21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

Shift of Chronic Kidney Disease Stage based on eGFR from Minimum Baseline to Minimum Postbaseline — Page 2 of 2
Observations Through Treatment Period — 16:09 29JAN2014
From Baseline to 26 Weeks — PDPM
Safety Analysis Set
H9X-JE-GBDP

Lab Test (unit) = ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE -- MDRD (mL/min/1.73 m^2)

		Minimum Post-baseline													
		>= 90		>= 60 to < 90		>= 45 to < 60		>= 30 to < 45		>= 15 to < 30		< 15		Total	
Treatment	Minimum Baseline	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	11	(8.4)	87	(66.4)	28	(21.4)	5	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	131	(100.0)

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; mL/min/1.73m^2 = milliliter per minute per 1.73 square meters of body surface area; MDRD = modification of diet in renal disease; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note: eGFR is estimated by the MDRD equation and has units of mL/min/1.73 m^2.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/smrena21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

（GBDP CSR Table GBDP.14.118.）

表 2.7.4.2-37. UACR のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：26 週間）

Lab Test (unit) = URINE ALBUMIN to CREATININE RATIO (milligram/gram)

		Maximum Post-baseline							
		< 30		>= 30 to < 300		>= 300		Total	
Treatment	Maximum Baseline	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Placebo (N=70)	< 30	41	(63.1)	5	(7.7)	0	(0.0)	46	(70.8)
	>= 30 to < 300	5	(7.7)	11	(16.9)	1	(1.5)	17	(26.2)
	>= 300	0	(0.0)	1	(1.5)	1	(1.5)	2	(3.1)
	Total	46	(70.8)	17	(26.2)	2	(3.1)	65	(100.0)
Dula 0.75 (N=280)	< 30	172	(62.8)	19	(6.9)	0	(0.0)	191	(69.7)
	>= 30 to < 300	28	(10.2)	39	(14.2)	4	(1.5)	71	(25.9)
	>= 300	1	(0.4)	5	(1.8)	6	(2.2)	12	(4.4)
	Total	201	(73.4)	63	(23.0)	10	(3.6)	274	(100.0)
Liraglutide (N=137)	< 30	85	(64.9)	4	(3.1)	0	(0.0)	89	(67.9)
	>= 30 to < 300	10	(7.6)	29	(22.1)	0	(0.0)	39	(29.8)
	>= 300	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(2.3)
	Total	95	(72.5)	34	(26.0)	2	(1.5)	131	(100.0)

Abbreviations: UACR = urinary albumin to creatinine ratio; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/smrena22.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

（GBDP CSR Table GBDP.14.119.）

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

ベースライン及び投与 52 週時（LOCF）の腎機能パラメータ並びに変化量を表 A 2.7.4.2-6 に示す。

ベースラインの腎機能パラメータ（クレアチニン値、eGFR 値、UACR）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 投与群で類似していた。ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までのクレアチニン値及び eGFR 値の変化量は小さく、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。UACR は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF）まで、リラグルチド投与群で投与 14 及び 38 週時にベースラインからの統計学的に有意な減少が（いずれも $p<0.05$）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群では投与 26 週時にベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた（$p=0.028$）。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。

表 A 2.7.4.2-6. ベースライン及び投与 52 週時（LOCF）の腎機能パラメータ並びに変化量（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：52 週間）

	Dula_0.75			Liraglutide			Plc/Dula		
Time Point	N	Mean	Δ From Baseline	N	Mean	Δ From Baseline	N	Mean	Δ From Baseline
Creatinine (mg/dL)									
Baseline	280	0.85	-	137	0.87	-	70	0.82	-
Week 26	269	0.85	-0.00	128	0.86	0.00	63	0.81	-0.02
Week 52 (LOCF)	274	0.86	0.01	131	0.85	-0.01	65	0.85	0.01
Estimated Glomerular Filtration Rate --(mL/min/1.73 m^2)									
Baseline	280	74.50	-	137	73.04	-	70	75.87	-
Week 26	269	74.80	0.61	128	73.25	-0.34	63	77.83	2.28
Week 52 (LOCF)	274	73.68	-0.36	131	74.07	0.55	65	73.36	-1.87
Urine Microalbumin/Creatinine (mg/g)									
Baseline	280	48.94	-	137	43.23	-	70	27.67	-
Week 26	269	38.74	-11.50	128	54.64	9.47	63	56.87	29.20
Week 52 (LOCF)	274	42.65	-6.88	131	38.53	-5.77	65	36.31	8.86

Abbreviations: Dula = dulaglutide; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients with non-missing value at baseline and at specified anchor timepoint in specified treatment group; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks).

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

（GBDP Final CSR Table GBDP.14.108.）

eGFR 値及び UACR のカテゴリカル解析の結果をそれぞれ表 A 2.7.4.2-7 及び表 A 2.7.4.2-8 に示す。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。

表 A 2.7.4.2-7. eGFR 値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：52 週間）

Lab Test (unit) = ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE -- MDRD (mL/min/1.73 m^2)

		Minimum Post-baseline													
		>= 90		>= 60 to < 90		>= 45 to < 60		>= 30 to < 45		>= 15 to < 30		< 15		Total	
Treatment	Minimum Baseline	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Plc/Dula (N=70)	>= 90	1	(1.5)	6	(9.2)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(12.3)
	>= 60 to < 90	0	(0.0)	44	(67.7)	3	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	47	(72.3)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	4	(6.2)	5	(7.7)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(15.4)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	1	(1.5)	54	(83.1)	9	(13.8)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	65	(100.0)
Dula 0.75 (N=280)	>= 90	13	(4.7)	11	(4.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	24	(8.8)
	>= 60 to < 90	4	(1.5)	160	(58.4)	22	(8.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	187	(68.2)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	11	(4.0)	39	(14.2)	4	(1.5)	1	(0.4)	0	(0.0)	55	(20.1)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.1)	5	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(2.9)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	17	(6.2)	182	(66.4)	64	(23.4)	10	(3.6)	1	(0.4)	0	(0.0)	274	(100.0)
Liraglutide (N=137)	>= 90	6	(4.6)	7	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(9.9)
	>= 60 to < 90	1	(0.8)	77	(58.8)	5	(3.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	84	(64.1)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	3	(2.3)	25	(19.1)	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	29	(22.1)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.8)	4	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.8)

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; mL/min/1.73m^2 = milliliter per minute per 1.73 square meters of body surface area; MDRD = modification of diet in renal disease; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks).
Note 1: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note 2: eGFR is estimated by the MDRD equation and has units of mL/min/1.73 m^2.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/smrena21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

Shift of Chronic Kidney Disease Stage based on eGFR from Minimum Baseline to Minimum Postbaseline — Page 2 of 2
Observations Through Treatment Period — 11:32 07AUG2014
From Baseline to 52 Weeks — PDPM
Safety Analysis Set
H9X-JE-GBDP

Lab Test (unit) = ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE -- MDRD (mL/min/1.73 m^2)

		Minimum Post-baseline													
		>= 90		>= 60 to < 90		>= 45 to < 60		>= 30 to < 45		>= 15 to < 30		< 15		Total	
Treatment	Minimum Baseline	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	7	(5.3)	87	(66.4)	31	(23.7)	6	(4.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	131	(100.0)

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; mL/min/1.73m^2 = milliliter per minute per 1.73 square meters of body surface area; MDRD = modification of diet in renal disease; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks).
Note 1: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note 2: eGFR is estimated by the MDRD equation and has units of mL/min/1.73 m^2.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/smrena21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

（GBDP Final CSR Table GBDP.14.119.）

表 A 2.7.4.2-8. UACR のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：52 週間）

Lab Test (unit) = URINE ALBUMIN to CREATININE RATIO (milligram/gram)

		Maximum Post-baseline							
		< 30		>= 30 to < 300		>= 300		Total	
Treatment	Maximum Baseline	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Plc/Dula (N=70)	< 30	38	(58.5)	8	(12.3)	0	(0.0)	46	(70.8)
	>= 30 to < 300	3	(4.6)	13	(20.0)	1	(1.5)	17	(26.2)
	>= 300	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)	2	(3.1)
	Total	41	(63.1)	21	(32.3)	3	(4.6)	65	(100.0)
Dula 0.75 (N=280)	< 30	161	(58.8)	30	(10.9)	0	(0.0)	191	(69.7)
	>= 30 to < 300	22	(8.0)	44	(16.1)	5	(1.8)	71	(25.9)
	>= 300	1	(0.4)	3	(1.1)	8	(2.9)	12	(4.4)
	Total	184	(67.2)	77	(28.1)	13	(4.7)	274	(100.0)
Liraglutide (N=137)	< 30	82	(62.6)	7	(5.3)	0	(0.0)	89	(67.9)
	>= 30 to < 300	7	(5.3)	31	(23.7)	1	(0.8)	39	(29.8)
	>= 300	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.5)	3	(2.3)
	Total	89	(67.9)	39	(29.8)	3	(2.3)	131	(100.0)

Abbreviations: UACR = urinary albumin to creatinine ratio; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks).
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/smrena22.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

（GBDP Final CSR Table GBDP.14.120.）

<u>デュラグルチド併用療法</u>

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

ベースライン及び投与 26 週時（LOCF）の腎機能パラメータ並びに変化量を表 2.7.4.2-38 に示す。

ベースラインの腎機能パラメータは、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群で類似していた。クレアチニン値及び eGFR の変化量は小さく、投与群間で差はなかった。UACR 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減少した（p=0.040）。

表 2.7.4.2-38. ベースライン及び投与 26 週時（LOCF）の腎機能パラメータ並びに変化量（安全性解析対象集団）（GBDY 試験）

	Dulaglutide_0.75 mg			Insulin Glargine		
Time Point	**N**	**Mean**	**Δ From Baseline**	**N**	**Mean**	**Δ From Baseline**
Creatinine (mg/dL)						
Baseline	181	0.81	--	180	0.81	--
Week 26 (LOCF)	175	0.80	−0.01	179	0.80	−0.01
Estimated Glomerular Filtration Rate --(mL/min/1.73 m^2)						
Baseline	181	75.79	--	180	77.42	--
Week 26 (LOCF)	175	77.22	1.17	179	77.98	0.68
Urine Microalbumin/Creatinine (mg/g)						
Baseline	181	73.35	--	180	64.84	--
Week 26 (LOCF)	175	58.49	−8.03	178	83.44	17.95

Abbreviations: N = total number of patients with non-missing value at baseline and at specified anchor timepoint in specified treatment group

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

（GBDY CSR Table GBDY.14.113.）

eGFR 値及び UACR のカテゴリカル解析の結果をそれぞれ表 2.7.4.2-39 及び表 2.7.4.2-40 に示す。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。

表 2.7.4.2-39. eGFR 値のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）（GBDY 試験）

Lab Test (unit) = ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE -- MDRD (mL/min/1.73 m^2)

		Minimum Post-baseline													
		>= 90		>= 60 to < 90		>= 45 to < 60		>= 30 to < 45		>= 15 to < 30		< 15		Total	
Treatment	Minimum Baseline	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Glargine (N=180)	>= 90	14	(7.8)	11	(6.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	25	(14.0)
	>= 60 to < 90	14	(7.8)	95	(53.1)	13	(7.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	122	(68.2)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	12	(6.7)	15	(8.4)	3	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	30	(16.8)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.1)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	28	(15.6)	118	(65.9)	29	(16.2)	4	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	179	(100.0)
Dula 0.75 (N=181)	>= 90	8	(4.6)	5	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(7.4)
	>= 60 to < 90	17	(9.7)	103	(58.9)	10	(5.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	130	(74.3)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	15	(8.6)	12	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	27	(15.4)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(2.3)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.9)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	25	(14.3)	123	(70.3)	26	(14.9)	1	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	175	(100.0)

Abbreviations: eGFR = estimated glomerular filtration rate; mL/min/1.73m^2 = milliliter per minute per 1.73 square meters of body surface area; MDRD = modification of diet in renal disease; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note: eGFR is estimated by the MDRD equation and has units of mL/min/1.73 m^2.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/smrena21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

（GBDY CSR Table GBDY.14.127.）

表 2.7.4.2-40. UACR のカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）（GBDY 試験）

Shift of Chronic Kidney Disease Stage based on UACR from Maximum Baseline to Maximum Post-baseline — Page 1 of 1
Observations Through Treatment Period — 09:20 26FEB2014
Safety Analysis Set — PDPM
H9X-JE-GBDY

Lab Test (unit) = URINE ALBUMIN to CREATININE RATIO (milligram/gram)

		Maximum Post-baseline							
		< 30		>= 30 to < 300		>= 300		Total	
Treatment	Maximum Baseline	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Glargine (N=180)	< 30	98	(55.1)	17	(9.6)	0	(0.0)	115	(64.6)
	>= 30 to < 300	12	(6.7)	39	(21.9)	5	(2.8)	56	(31.5)
	>= 300	0	(0.0)	1	(0.6)	6	(3.4)	7	(3.9)
	Total	110	(61.8)	57	(32.0)	11	(6.2)	178	(100.0)
Dula 0.75 (N=181)	< 30	108	(61.7)	6	(3.4)	0	(0.0)	114	(65.1)
	>= 30 to < 300	11	(6.3)	31	(17.7)	8	(4.6)	50	(28.6)
	>= 300	0	(0.0)	5	(2.9)	6	(3.4)	11	(6.3)
	Total	119	(68.0)	42	(24.0)	14	(8.0)	175	(100.0)

Abbreviations: UACR = urinary albumin to creatinine ratio; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/smrena22.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

（GBDY CSR Table GBDY.14.128.）

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）

ベースライン、投与 26 及び 52 週時（LOCF）の腎機能パラメータ並びに変化量を表 2.7.4.2-41 に示す。

クレアチニン値に関して、ビグアナイド併用群及び TZD 併用群で投与 52 週時（LOCF）にベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた（それぞれ p=0.047 及び p=0.031）。eGFR 値に関しては、TZD 併用群で投与 52 週時（LOCF）にベースラインからの統計学的に有意な増加が認められた（p=0.004）。UACR に関しては、いずれの併用群でも投与 52 週時にベースラインからの統計学的に有意な変化は認められなかった。クレアチニン値及び eGFR 値の変化は臨床的に問題ないと考えられた。

表 2.7.4.2-41. ベースライン、投与 26 及び 52 週時（LOCF）の腎機能パラメータ並びに変化量（FAS）（GBDQ 試験）

	Dula_0.75 + SU			Dula_0.75 + BG			Dula_0.75 + AGI			Dula_0.75 + TZD			Dula_0.75 + GLN		
Time Point	**n**	**Mean**	**Δ From Baseline**	**n**	**Mean**	**Δ From Baseline**	**n**	**Mean**	**Δ From Baseline**	**n**	**Mean**	**Δ From Baseline**	**n**	**Mean**	**Δ From Baseline**
Creatinine (mg/dL)															
Baseline	131	0.85	--	61	0.82	--	65	0.93	--	66	0.87	--	71	0.86	--
Week 26 (LOCF)	131	0.85	0.01	61	0.82	-0.00	65	0.90	-0.04	66	0.84	-0.03	71	0.85	-0.01
Week 52 (LOCF)	131	0.85	0.00	61	0.80	-0.02	65	0.90	-0.03	66	0.84	-0.03	71	0.85	-0.01
Estimated Glomerular Filtration Rate --(mL/min/1.73 m^2)															
Baseline	131	73.76	--	61	75.50	--	65	68.30	--	66	72.32	--	71	72.34	--
Week 26 (LOCF)	131	73.15	-0.60	61	75.43	-0.07	65	70.96	2.66	66	76.48	4.16	71	73.13	0.79
Week 52 (LOCF)	131	73.79	0.03	61	77.81	2.31	65	70.86	2.56	66	76.02	3.70	71	74.44	2.10
Urine Microalbumin/Creatinine (mg/g)															
Baseline	131	121.94	--	61	63.91	--	65	75.17	--	66	43.07	--	71	71.14	--
Week 26 (LOCF)	131	98.11	-23.83	61	46.51	-17.40	65	73.63	-1.55	66	38.75	-4.32	71	78.64	7.50
Week 52 (LOCF)	131	119.66	-2.28	61	48.03	-15.89	65	72.58	-2.59	66	53.97	10.91	71	69.53	-1.61

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
（GBDQ CSR Table GBDQ.14.89.）

eGFR 値及び UACR のカテゴリカル解析の結果をそれぞれ表 2.7.4.2-42 及び表 2.7.4.2-43 に示す。eGFR 値及び UACR ともに、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。

表 2.7.4.2-42. eGFR 値のカテゴリカル解析（FAS）（GBDQ 試験）

Lab Test (unit) = ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE -- MDRD (mL/min/1.73 m^2)

		Minimum Post-baseline											
		>= 90		>= 60 to < 90		>= 45 to < 60		>= 30 to < 45		>= 15 to < 30		< 15		Total	
Treatment	Minimum Baseline	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dula 0.75 + SU (N=131)	>= 90	6	(4.6)	5	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(8.4)
	>= 60 to < 90	3	(2.3)	73	(55.7)	9	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	85	(64.9)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	2	(1.5)	23	(17.6)	4	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	29	(22.1)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(3.8)	1	(0.8)	0	(0.0)	6	(4.6)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	9	(6.9)	80	(61.1)	32	(24.4)	9	(6.9)	1	(0.8)	0	(0.0)	131	(100.0)
Dula 0.75 + BG (N=61)	>= 90	1	(1.6)	7	(11.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(13.1)
	>= 60 to < 90	1	(1.6)	35	(57.4)	4	(6.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	40	(65.6)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	2	(3.3)	11	(18.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(21.3)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	2	(3.3)	44	(72.1)	15	(24.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	61	(100.0)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLN = blinide; MDRD = modification of diet in renal disease; mL/min/1.73m^2 = milliliter per minute per 1.73 square meters of body surface area; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

Note: eGFR is estimated by the MDRD equation and has units of mL/min/1.73 m^2.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smrena21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Shift of Chronic Kidney Disease Stage based on eGFR from Minimum Baseline to Minimum Post-baseline — Page 2 of 3
Observations Through Treatment Period — 10:35 02APR2014
Full Analysis Set — PDPM
H9X-JE-GBDQ

Lab Test (unit) = ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE -- MDRD (mL/min/1.73 m^2)

		Minimum Post-baseline											
		>= 90		>= 60 to < 90		>= 45 to < 60		>= 30 to < 45		>= 15 to < 30		< 15		Total	
Treatment	Minimum Baseline	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dula 0.75 + AGI (N=65)	>= 90	0	(0.0)	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)
	>= 60 to < 90	4	(6.2)	33	(50.8)	6	(9.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	43	(66.2)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	3	(4.6)	10	(15.4)	2	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	15	(23.1)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(3.1)	1	(1.5)	1	(1.5)	0	(0.0)	4	(6.2)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.5)	0	(0.0)	1	(1.5)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	4	(6.2)	38	(58.5)	18	(27.7)	3	(4.6)	2	(3.1)	0	(0.0)	65	(100.0)
Dula 0.75 + TZD (N=66)	>= 90	3	(4.5)	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(7.6)
	>= 60 to < 90	1	(1.5)	39	(59.1)	2	(3.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	42	(63.6)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	2	(3.0)	13	(19.7)	1	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(24.2)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(4.5)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	4	(6.1)	43	(65.2)	15	(22.7)	4	(6.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	66	(100.0)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLN = blinide; MDRD = modification of diet in renal disease; mL/min/1.73m^2 = milliliter per minute per 1.73 square meters of body surface area; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

Note: eGFR is estimated by the MDRD equation and has units of mL/min/1.73 m^2.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smrena21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Shift of Chronic Kidney Disease Stage based on eGFR from Minimum Baseline to Minimum Post-baseline — Page 3 of 3
Observations Through Treatment Period — 10:35 02APR2014
Full Analysis Set — PDPM
H9X-JE-GBDQ

Lab Test (unit) = ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE -- MDRD (mL/min/1.73 m^2)

		Minimum Post-baseline											
		>= 90		>= 60 to < 90		>= 45 to < 60		>= 30 to < 45		>= 15 to < 30		< 15		Total	
Treatment	Minimum Baseline	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Dula 0.75 + GLN (N=71)	>= 90	3	(4.2)	3	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(8.5)
	>= 60 to < 90	2	(2.8)	36	(50.7)	9	(12.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	47	(66.2)
	>= 45 to < 60	0	(0.0)	2	(2.8)	13	(18.3)	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	17	(23.9)
	>= 30 to < 45	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.4)
	>= 15 to < 30	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	< 15	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
	Total	5	(7.0)	41	(57.7)	23	(32.4)	2	(2.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	71	(100.0)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLN = blinide; MDRD = modification of diet in renal disease; mL/min/1.73m^2 = milliliter per minute per 1.73 square meters of body surface area; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

Note: eGFR is estimated by the MDRD equation and has units of mL/min/1.73 m^2.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smrena21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

（GBDQ CSR Table GBDQ 14.101.）

表 2.7.4.2-43. UACR のカテゴリカル解析（FAS）（GBDQ 試験）

Lab Test (unit) = URINE ALBUMIN to CREATININE RATIO (milligram/gram)

Treatment	Maximum Baseline	Maximum Post-baseline < 30 n (%)	>= 30 to < 300 n (%)	>= 300 n (%)	Total n (%)
Dula 0.75 + SU (N=131)	< 30	53 (40.5)	9 (6.9)	0 (0.0)	62 (47.3)
	>= 30 to < 300	13 (9.9)	38 (29.0)	3 (2.3)	54 (41.2)
	>= 300	0 (0.0)	3 (2.3)	12 (9.2)	15 (11.5)
	Total	66 (50.4)	50 (38.2)	15 (11.5)	131 (100.0)
Dula 0.75 + BG (N=61)	< 30	37 (60.7)	5 (8.2)	0 (0.0)	42 (68.9)
	>= 30 to < 300	5 (8.2)	10 (16.4)	0 (0.0)	15 (24.6)
	>= 300	0 (0.0)	1 (1.6)	3 (4.9)	4 (6.6)
	Total	42 (68.9)	16 (26.2)	3 (4.9)	61 (100.0)
Dula 0.75 + AGI (N=65)	< 30	45 (69.2)	3 (4.6)	0 (0.0)	48 (73.8)
	>= 30 to < 300	4 (6.2)	8 (12.3)	1 (1.5)	13 (20.0)
	>= 300	0 (0.0)	1 (1.5)	3 (4.6)	4 (6.2)
	Total	49 (75.4)	12 (18.5)	4 (6.2)	65 (100.0)
Dula 0.75 + TZD (N=66)	< 30	44 (66.7)	2 (3.0)	0 (0.0)	46 (69.7)
	>= 30 to < 300	3 (4.5)	12 (18.2)	3 (4.5)	18 (27.3)
	>= 300	0 (0.0)	2 (3.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
	Total	47 (71.2)	16 (24.2)	3 (4.5)	66 (100.0)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = blinide; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; UACR = urinary albumin to creatinine ratio.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smrena22.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Shift of Chronic Kidney Disease Stage based on UACR from Maximum Baseline to Maximum Post-baseline — Page 2 of 2
Observations Through Treatment Period — 10:35 02APR2014
Full Analysis Set — PDPM
H9X-JE-GBDQ

Lab Test (unit) = URINE ALBUMIN to CREATININE RATIO (milligram/gram)

		Maximum Post-baseline			
		< 30	>= 30 to < 300	>= 300	Total
Treatment	Maximum Baseline	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Dula 0.75 + GLN (N=71)	< 30	39 (54.9)	9 (12.7)	0 (0.0)	48 (67.6)
	>= 30 to < 300	2 (2.8)	17 (23.9)	1 (1.4)	20 (28.2)
	>= 300	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (2.8)	3 (4.2)
	Total	41 (57.7)	27 (38.0)	3 (4.2)	71 (100.0)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = blinide; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; UACR = urinary albumin to creatinine ratio.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smrena2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smrena22.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

（GBDQ CSR Table GBDQ 14.102.）

2.7.4.2.1.2.8.2 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）

血清クレアチニン及び eGFR

血清クレアチニン値の共分散分析（analysis of covariance：ANCOVA）の結果を表 2.7.4.2-44 に示す。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）では、ベースラインの血清クレアチニン値は、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 0.861 及び 0.870 mg/dL と同程度であった。AS1 での観察時点は、26 週までの時点とした。投与 26 週時まで血清クレアチニン値に変化はなかった。

CKD Epidemiology（CKD-EPI）計算式（Levey et al. 2009）を用いて算出した eGFR の ANCOVA の結果を表 2.7.4.2-45 に示す。ベースラインの eGFR 値（平均値）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 89.44 及び 89.04 mL/min/1.73m^2 と同程度であった。一方、投与開始後の eGFR 値のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群（−0.82 mL/min/1.73 m^2）と比べて全デュラグルチド投与群（−1.64 mL/min/1.73 m^2）で大きかったが、投与 16～26 週時のデュラグルチド投与群（AS1）とプラセボ投与群の eGFR 値（最小二乗平均値）の間に統計学的有意差は認められなかった。

腎機能パラメータのカテゴリカル解析の結果を表 2.7.4.2-46 に示す。投与開始後に eGFR 値が 60 mL/min/1.73 m^2 未満となった被験者の割合は、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 8.4%及び 8.7%と同程度であった。ベースラインの eGFR が正常（eGFR≥60 mL/min/1.73 m^2）であった被験者及び顕性アルブミン尿が認められなかった（UACR<300 mg/g）被験者のうち、投与開始後に eGFR が 60 mL/min/1.73 m^2 未満又は顕性アルブミン尿が認められた（UACR≥300 mg/g）被験者の割合は、デュラグルチド投与群（AS1）で 3.7%（51/1377 例）であったのに対して、プラセボ投与群では 5.3%（25/469 例）であった。

表 2.7.4.2-44. 血清クレアチニン値のベースラインから治験薬投与後の観察時点までの ANCOVA（安全性解析対象集団）（GBCF、GBDA 及び GBDN 試験）（AS1）

ANCOVA Analysis of Baseline to Postbaseline Anchor Timepoint of Creatinine **07MAY2013 20:49**
By Treatment and Anchor Timepoint
Observations Through 26 Weeks of the Planned Treatment Period
Placebo-Controlled Studies With 0.75 mg and 1.5 mg Dulaglutide Groups
Safety Population, Studies GBCF, GBDA, GBDN

Variable analyzed: Creatinine (milligram/deciliter)

			Actual value						Change from Baseline					
Weeks	Treatment	N	Mean	LSM	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	Placebo	568	0.870		0.486	0.735	0.837	0.990	3.314						
	Dula_0.75	836	0.859		0.407	0.713	0.837	0.995	1.787						
	Dula_1.5	833	0.863		0.441	0.713	0.837	0.984	1.640						
	All_Dula	1669	0.861		0.407	0.713	0.837	0.995	1.787						
16 - 26*	Placebo	551	0.875	0.848	0.385	0.724	0.837	0.995	1.889	0.006	-2.409	-0.057	0.000	0.068	0.747
	Dula_0.75	811	0.877		0.396	0.713	0.848	0.995	2.262	0.018	-0.305	-0.045	0.011	0.068	1.459
	Dula_1.5	811	0.880		0.452	0.735	0.860	0.995	1.776	0.019	-0.464	-0.045	0.011	0.079	0.690
	All_Dula	1622	0.879	0.856	0.396	0.724	0.848	0.995	2.262	0.018	-0.464	-0.045	0.011	0.068	1.459
	All_Dula vs Placebo LSM Comparison, p-value*a			.096											

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; Dula = dulaglutide; Creat = Creatinine; HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of patients with non-missing value at baseline and at specified anchor timepoint in specified treatment group; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; vs = versus; UACR = urine albumin to creatinine ratio.

Note: Dula_0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly and Dula_1.5 refers to 1.5 milligrams dulaglutide once weekly.
All_Dula refers to Dula_0.75 and Dula_1.5 treatment groups combined.

*** - Actual timing depending on study, but overall constituting a single anchor time point.**
***a - P-value of difference of LS Means are from an ANCOVA model:**
log(Creat) = Treatment + Study + Treatment*Study + log(Min Baseline Creat) + log(Max Baseline UACR) + log(Baseline HbA1c) + log(Baseline HbA1c)*Treatment (Type III sums of squares).
Estimated LSM is EXP(estimated log(Creat)).

Program Location: [Dula_ISS_prd]:/mcranc.sas
Output Location: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/rm_creatinine_as1.rtf
Data Location: [Dula_IDB_prd]:/data/ads/subjinfo.sas7bdat, safety_minmax.sas7bdat, visit.sas7bdat

表 2.7.4.2-45. CKD-EPI 計算式により算出した eGFR 値のベースラインから治験薬投与後の観察時点までの ANCOVA（安全性解析対象集団）（GBCF、GBDA 及び GBDN 試験）（AS1）

ANCOVA Analysis of Baseline to Postbaseline Anchor Timepoint of eGFR CKD-EPI 07MAY2013 20:24
By Treatment and Anchor Timepoint
Observations Through 26 Weeks of the Planned Treatment Period
Placebo-Controlled Studies With 0.75 mg and 1.5 mg Dulaglutide Groups
Safety Population, Studies GBCF, GBDA, GBDN

Variable analyzed: eGFR estimated by CKD-EPI (mL/min/1.73 m^2)

		Actual value							Change from Baseline					
Weeks	Treatment	N	Mean	LSM	Min	Q1	Median	Q3	Max	Mean	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	Placebo	568	89.04		18.85	77.65	90.52	101.68	129.65						
	Dula_0.75	836	89.30		35.61	78.19	91.22	101.48	131.42						
	Dula_1.5	833	89.59		42.63	77.23	92.05	101.84	136.54						
	All_Dula	1669	89.44		35.61	77.62	91.61	101.70	136.54						
16 - 26*	Placebo	551	88.22	86.51	33.23	75.86	90.40	101.61	133.05	-0.82	-42.25	-5.66	-0.37	4.49	71.53
	Dula_0.75	811	87.79		27.50	76.50	90.86	100.48	133.51	-1.37	-62.26	-5.44	-1.02	3.14	27.24
	Dula_1.5	811	87.77		35.74	75.00	89.37	100.32	136.07	-1.90	-48.96	-6.92	-1.08	2.92	36.34
	All_Dula	1622	87.78	85.57	27.50	75.52	90.30	100.40	136.07	-1.64	-62.26	-6.15	-1.05	3.02	36.34
	All_Dula vs Placebo LSM Comparison, p-value*a			.075											

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CKD-EPI = chronic kidney disease epidemiology collaboration; Dula = dulaglutide; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HbA1c = hemoglobin A1c; LSM = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; mL/min/1.73 m^2 = milliliter per minute per 1.73 square meters of body surface area; N = total number of patients with non-missing value at baseline and at specified anchor timepoint in specified treatment group; Q1 = first quartile; Q3 = third quartile; vs = versus; UACR = urine albumin to creatinine ratio.

Note: Dula_0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly and Dula_1.5 refers to 1.5 milligrams dulaglutide once weekly.
All_Dula refers to Dula_0.75 and Dula_1.5 treatment groups combined.

* - Actual timing depending on study, but overall constituting a single anchor time point.
*a - P-value of difference of LS Means is from an ANCOVA model:
log(eGFR CKD-EPI) = Treatment + Study + Treatment*Study + log(Min Baseline eGFR CKD-EPI) + log(Max Baseline UACR) + log(Baseline HbA1c) + log(Baseline HbA1c)*Treatment (Type III sums of squares).
Estimated LSM is EXP(estimated log(eGFR CKD-EPI)).

Program Location: [Dula_ISS_prd]:/mrmegfr1.sas
Output Location: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/rm_egfr_ckdepi_as1.rtf
Data Location: [Dula_IDB_prd]:/data/ads/subjinfo.sas7bdat, safety_minmax.sas7bdat, visit.sas7bdat

表 2.7.4.2-46. 腎機能パラメータのカテゴリカル解析（安全性解析対象集団）（GBCF、GBDA 及び GBDN 試験）（AS1）

Threshold Analysis of Renal Markers **07MAY2013 20:24**
Observations Through 26 Weeks of the Planned Treatment Period
Placebo-Controlled Studies With 0.75 mg and 1.5 mg Dulaglutide Groups
Safety Population, Studies GBCF, GBDA, GBDN

Threshold criteria	Placebo (N=568) M	Placebo (N=568) m (%)	Dula_0.75 (N=836) M	Dula_0.75 (N=836) m (%)	Dula_1.5 (N=834) M	Dula_1.5 (N=834) m (%)	All_Dula (N=1670) M	All_Dula (N=1670) m (%)
Postbaseline eGFR (CKD-EPI) *a								
< 15	551	0 (0.0)	811	0 (0.0)	812	0 (0.0)	1623	0 (0.0)
< 30	551	0 (0.0)	811	3 (0.4)	812	0 (0.0)	1623	3 (0.2)
< 45	551	12 (2.2)	811	14 (1.7)	812	10 (1.2)	1623	24 (1.5)
< 60	551	48 (8.7)	811	72 (8.9)	812	65 (8.0)	1623	137 (8.4)
Treatment-Emergent Renal Impairment								
eGFR (CKD-EPI) < 60 or UACR > 300 mg/g *b	469	25 (5.3)	688	25 (3.6)	689	26 (3.8)	1377	51 (3.7)

Abbreviations: CKD-EPI = chronic kidney disease epidemiology collaboration; Dula = dulaglutide; eGFR = estimated glomerular filtration rate; mg/g = milligram per gram; mL/min/1.73 m^2 = milliliter per minute per 1.73 square meters of body surface area; M = denominator patients (see footnotes *a and *b); m = numerator patients (see footnotes *a and *b); N = number of patients in specified treatment group; UACR = urine albumin to creatinine ratio.

Note: eGFR is estimated by the CKD-EPI equation and has units of mL/min/1.73 m^2.
Note: Dula_0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly and Dula_1.5 refers to 1.5 milligrams dulaglutide once weekly. All_Dula refers to Dula_0.75 and Dula_1.5 treatment groups combined.

***a - M = patients with non-missing eGFR (CKD-EPI) postbaseline. m = patients with minimum postbaseline value meeting threshold.**
***b - M = patients with neither of baseline eGFR estimated by CKD-EPI < 60 mL/min/1.73 m^2 or UACR > 300 mg/g. m = patients with either minimum eGFR (CKD-EPI) < 60 or maximum UACR > 300 mg/g postbaseline, having neither condition at baseline. Patients for whom baseline or postbaseline of either eGFR or UACR was not established are not included in this analysis.**

Program Location: [Dula_ISS_prd]:/mtarm1.sas
Output Location: [Dula_ISS_prd]:/tfl_output/safety/threshold_renal_as1.rtf
Data Location: [Dula_IDB_prd]:/data/ads/subjinfo.sas7bdat, safety_minmax.sas7bdat, visit.sas7bdat

アルブミン尿

UACR の ANCOVA の結果を付録表 2.7.4.7-53 に示す。デュラグルチドを最長 26 週間投与したとき、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群（AS1）では、アルブミン尿（中央値）の減少が認められた。いずれの投与群も、極端な高値が存在しているため、平均変化量を評価することは容易ではなかった。対数変換モデルから推定したアルブミン尿の最小二乗平均値は、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群（AS1）でわずかではあるが、統計学的に有意な減少が認められた（p=0.023）。

2.7.4.2.1.2.8.3 腎機能関連の安全性の結論

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 値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 試験（26 週間）及び GBDY 試験では、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で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。

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。

2.7.4.2.1.2.9 悪性腫瘍

2.7.4.2.1.2.9.1 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）

デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1 例に副腎腺腫及び膵癌が認められ、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。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

投与 26 週時までに、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で結腸癌が 2 例に、リラグルチド投与群で 2 例中 1 例に十二指腸新生物、膵癌及び甲状腺新生物、残りの 1 例に皮膚乳頭腫が、プラセボ投与群で髄膜腫及び子宮平滑筋腫が各 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。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

投与 52 週時までに、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で結腸癌が 3 例、子宮平滑筋腫が 1 例に、リラグルチド投与群で 2 例中 1 例に十二指腸新生物、膵癌及び甲状腺新生物、残りの 1 例に皮膚乳頭腫が、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 4 例中 1 例に髄膜腫（プラセボ投与期間中に発現）及び浸潤性乳管癌（デュラグルチド 0.75 mg 投与

期間中に発現）、残りの 3 例にそれぞれ子宮平滑筋腫（プラセボ投与期間中に発現）、卵巣癌及び前立腺癌（いずれもデュラグルチド 0.75 mg 投与期間中に発現）が認められた。そのうち、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の結腸癌 1 例、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群の前立腺癌 1 例を除き、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。また、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群の治験薬投与終了後の後観察期間中に、膵癌が 1 例に認められた（表 2.7.6.22A-13）。

<u>デュラグルチド併用療法</u>

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

デュラグルチド 0.75 mg 投与群で結腸新生物及び肝癌破裂が各 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。

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）

SU 併用群で皮膚乳頭腫、胃腺癌、胃癌及び新生物が各 1 例、ビグアナイド併用群で軟部組織の良性新生物及び軟部組織新生物が 1 例（同一被験者で発現）、α−GI 併用群で胆管癌及び卵巣新生物が各 1 例、TZD 併用群で皮膚乳頭腫が 1 例に認められた。また、後観察期間でグリニド併用群の 1 例で直腸癌が認められた。SU 併用群の胃腺癌以外のいずれの事象も、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

<u>臨床的に重要な事例</u>

デュラグルチド投与群では、膵及び甲状腺の悪性腫瘍に注目した。

膵癌が GBCZ 試験のデュラグルチド投与群で 1 例、GBDP 試験のプラセボ／デュラグルチド投与群（後観察期間中）及びリラグルチド投与群で各 1 例に認められた。甲状腺の悪性腫瘍に関しては、デュラグルチド投与群に認められず、リラグルチド投与群 1 例（GBDP 試験）で認められた（第 2.7.4.2.1.2.3.2.1 項）。

膵癌の認められた 3 例の詳細を以下に示す。

<u>膵癌、被験者番号 GBCZ-[redacted]（日本人、デュラグルチド 0.75 mg 投与群）</u>

当該被験者は、6[redacted] 歳の日本人男性でデュラグルチド 0.75 mg 投与群に割り付けられた。既往歴／合併症に 2 型糖尿病（罹病期間 2 年）及び高血圧があり、喫煙歴は 40 年（累積喫煙量は不明）であった。被験者はアムロジピンを併用していた。ベースラインの BMI は 23.5 kg/m^2 であった。治験薬初回投与後、ベースラインの臨床検査結果が得られ、アミラーゼ値［269 U/L（基準値上限 112 U/L）］及びリパーゼ値［589 U/L（基準値上限 60 U/L）］の増加が認められた。約 6 週間前のスクリーニング時検査では、アミラーゼ値及びリパーゼ値とも基準値範囲内であった。割付 1 週間後に精査のため、MRI 検査を行った。その結果、5 cm の大きさの膵癌に相当する腫瘍が認められた。CT 検査によって腫瘍は膵癌と確認された。Carcinoembryonic antigen（CEA）［48.9 ng/mL（基準値上限 5 ng/mL）］及び carbohydrate antigen 19-9［10048 U/mL（基準値上限 37 U/mL）］の上昇が認められた。腫瘍は切除不能であったため、ゲムシタビンによる化学療法、その後緩

和ケアを行った。被験者は治験薬割付から約 5 ヵ月後に膵癌のため死亡した。治験依頼者は、膵癌は治験薬の初回投与前から存在していたと判断した。

膵癌、被験者番号 GBDP-[redacted]（日本人、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群）

当該被験者は、6[redacted] 歳の日本人男性でプラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群に割り付けられた。合併症には高血圧及び糖尿病性腎症があった。悪性腫瘍、慢性膵炎、急性膵炎、遺伝性膵炎、膵管内乳頭粘液性腫瘍又は膵膿胞の既往はなかった。家族歴に膵癌はなかった。後観察期間終了時の臨床検査値の結果、アミラーゼが 232 IU/L（基準値：20～112 IU/L）、リパーゼが 748 IU/L（基準値：0～60 IU/L）であり膵炎が疑われたため再検査を実施した。再検査の結果も、膵炎が疑われた。後日、他院 A にて腹部エコーを実施した結果、膵腫瘍と診断された。その後、他院 B で膵頭十二指腸切除術を施行し、診断名は膵頭腫瘍、Stage III、T2N1M0、組織型分類：Invasive ductal adenocarcinoma（低分化）であった。外来でテガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム内服による化学療法が開始された。最終観察時点の転帰は未回復であった。治験担当医師は、膵腫瘍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。治験依頼者は、時間的経過から、膵頭部癌と治験薬との因果関係は完全には否定できないと考えるが、糖尿病患者であり喫煙歴もあることから、これらが関与した可能性もあると考えた。

膵癌、被験者番号 GBDP-[redacted]（日本人、リラグルチド投与群）

当該被験者は、6[redacted] 歳の日本人女性でリラグルチド投与群に割り付けられた。合併症には、腰部脊柱管狭窄症、椎間板突出、高コレステロール血症、聴覚障害、白内障、うつ病及び不眠症があった。治験薬投与開始 106 日目、重篤な有害事象である膵癌のため、同日の治験薬投与を最後に治験薬投与及び試験を中止した。治験薬投与中止 2 日後、内視鏡検査を実施し、大動脈周囲リンパ節への転移を伴う膵尾部癌が疑われた。脾動脈及び脾静脈への浸潤は認められなかった。さらに、十二指腸粘膜下腫瘍と診断され、慢性胃炎、急性胃炎、下行結腸のポリープ及び腺腫（管状腺腫、低グレード、Group 3）も認められた。治験薬投与中止 7 日後、ポジトロン断層法が行われ、膵癌と一致する所見が認められた。治験薬投与中止 29 日後、内視鏡的逆行性胆道膵管造影及び膵液の細胞診断の結果から、腺癌と診断された。明らかな転移はなかったが、脾動脈及び静脈への浸潤が認められた。そのため、ネオアジュバント療法の 3 ヵ月後に外科手術を実施する予定となった。治験コーディネーターは被験者の家族に連絡し、被験者は開腹手術を受けたが、播種性転移のため膵癌は切除されず、化学療法を受けたとの情報を得た。治験薬投与中止 117 日後時点で、膵癌の転帰は未回復であった。膵癌の重症度は中等度であり、入院が必要となったため重篤と判断された。治験担当医師は、腫瘍の大きさ及び治験薬投与期間から、当該事象と治験薬又は治験手順との因果関係はないと判断した。

2.7.4.2.1.2.9.2　外国臨床試験

悪性及び詳細不明の腫瘍

開発期間中に発現した悪性新生物又は悪性新生物が疑われる事象を特定するため、第2.7.4.7.1 項の悪性腫瘍で定義した SMQ に相当する事象を抽出した。これらの検索条件には、膵癌、甲状腺癌及び甲状腺新生物を含めた。解剖学的部位ごとの悪性腫瘍の発現割合を表 2.7.4.2-47 に示す。

悪性及び詳細不明の腫瘍の発現例数［1000 人・年で調整した発現率］は、全デュラグルチド投与群で 49 例（13.9 件/1000 人・年）、プラセボ投与群で 7 例（24.6 件/1000 人・年）、シタグリプチン投与群で 9 例（14.1 件/1000 人・年）、エキセナチド 1 日 2 回投与群で 3 例（12.7 件/1000 人・年）及びインスリン グラルギン投与群で 12 例（19.3 件/1000 人・年）と投与群間で類似していた。GBDC 試験の Met 投与群では悪性及び詳細不明の腫瘍は報告されていない。

悪性及び詳細不明の腫瘍の種類別の発現率は、全デュラグルチド投与群、プラセボ投与群及び実薬対照群（悪性及び詳細不明の腫瘍が報告されていない Met 投与群は除く）で類似していた。大部分のタイプは 1 例又は 2 例に認められたのみであった。乳癌、基底細胞癌、甲状腺新生物及び甲状腺癌のみ、いずれかの投与群で 3 例以上に認められた。膵癌は 2 例に認められた。その他によく認められた悪性腫瘍は皮膚、消化管及びその他の部位で認められたもので、全デュラグルチド投与群、プラセボ投与群、各実薬対照群で類似していた。

表 2.7.4.2-47. 治験薬投与後から後観察期までに発現した悪性及び詳細不明の腫瘍の曝露量で調整した発現率（安全性解析対象集団）
（GBCF、GBCJ、GBCK、GBCZ、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD 及び GBDN 試験）

	Number (%) of Patients [Number of Events/1000 Patient-Years of Exposure]					
		Active Comparator				
Location of Cancer Cancer Type	**Placebo (N=703)**	**Metformin (N=268)**	**Sitagliptin (N=439)[a]**	**Exenatide BID (N=276)**	**Insulin Glargine (N=558)**	**Dulaglutide (N=4006)[b]**
Patient Year Exposure(pt-yrs)	**284**	**227**	**637**	**236**	**621**	**3531**
Number (%) of patients with any malignancy or unspecified tumor[c]	**7 (1.0) [24.6]**	**0**	**9 (2.1) [14.1]**	**3(1.1) [12.7]**	**12 (2.2) [19.3]**	**48 (1.2)[d,e] [13.6]**
Thyroid	**0**	**0**	**1 (0.2) [1.57]**	**1 (0.4) [4.23]**	**2 (0.4) [3.22]**	**7 (0.2)[d] [1.98]**
Thyroid neoplasm	0	0	1 (0.2) [1.57]	1 (0.4) [4.23]	2 (0.4) [3.22]	5 (0.1) [1.42]
Thyroid cancer	0	0	0	0	0	3 (0.1)[h] [0.85]
Breast	**0**	**0**	**1 (0.2)[1.57]**	**0**	**2 (0.4) [3.22]**	**6 (0.1) [1.70]**
Breast cancer	0	0	1 (0.2) [1.57]	0	2 (0.4) [3.22]	4 (0.1) [1.13]
Breast cancer in situ	0	0	0	0	0	1 (<0.1)[f] [0.28]
Breast cancer metastatic	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Skin	**4 (0.6) [14.08]**	**0**	**1 (0.2) [1.57]**	**0**	**1 (0.2) [1.61]**	**10 (0.2) [2.83]**
Basal cell carcinoma	0	0	1 (0.2) [1.57]	0	0	7 (0.2)[e] [1.98]
Neoplasm skin	2 (0.3) [7.04]	0	0	0	0	0
Malignant melanoma	2 (0.3) [7.04]	0	0	0	0	0
Skin cancer	0	0	0	0	1 (0.2) [1.61]	1 (<0.1) [0.28]
Squamous cell carcinoma of skin	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Bowen’s disease	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Ear, nose, or throat	**0**	**0**	**1 (0.2) [1.57]**	**0**	**0**	**1 (<0.1) [0.28]**
Laryngeal cancer stage 3	0	0	1 (0.2) 1.57]	0	0	0
Vocal cord neoplasm	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]

Location of Cancer Cancer Type	Number (%) of Patients [Number of Events/1000 Patient-Years of Exposure]					
		Active Comparator				
	Placebo (N=703)	Metformin (N=268)	Sitagliptin (N=439)[a]	Exenatide BID (N=276)	Insulin Glargine (N=558)	Dulaglutide (N=4006)[b]
Gastrointestinal	**1 (0.1) [3.52]**		**1 (0.2) [1.57]**	**1 (0.4) [4.23]**	**2 (0.4) [3.22]**	**11 (0.3) [3.12]**
Tongue neoplasm[g]	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Tongue carcinoma stage 1	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Oesophageal adenocarcinoma	1 (0.1) [3.52]	0	0	0	0	0
Colon cancer	0	0	0	1 (0.4) [4.23]	0	2 (<0.1) [0.57]
Rectal neoplasm	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Gastrointestinal stromal tumour	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Gastric neoplasm	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Rectal cancer	0	0	0	0	2 (0.4) [3.22]	0
Gallbladder cancer	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Gastric cancer	0	0	1 (0.2) [1.57]	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Pancreatic carcinoma	0	0	0	0	0	2 (<0.1) [0.57]
Lung	**0**	**0**	**2 (0.5) [3.14]**	**0**	**2 (0.4) [3.22]**	**2 (<0.1) [0.57]**
Lung neoplasm	0	0	2 (0.5) [3.14]	0	1 (0.2) [1.61]	2 (<0.1) [0.57]
Non-small cell cancer of lung	0	0	0	0	1 (0.2) [1.61]	0
Other	**2 (0.3) [7.04]**	**0**	**2 (0.5) [3.14]**	**1 (0.4) [4.23]**	**3 (0.5) [4.83]**	**12 (0.3) [3.40]**
Non-secretory adenoma of pituitary	1 (0.1)[f] [3.52]	0	0	0	0	0
Chronic lymphocytic leukemia	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Prostate cancer	1 (0.1) [3.52]	0	1 (0.2) [1.57]	1 (0.4) [4.23]	1 (0.2) [1.61]	1 (<0.1) [0.28]

Location of Cancer Cancer Type	Number (%) of Patients [Number of Events/1000 Patient-Years of Exposure]					
		Active Comparator				
	Placebo (N=703)	Metformin (N=268)	Sitagliptin (N=439)[a]	Exenatide BID (N=276)	Insulin Glargine (N=558)	Dulaglutide (N=4006)[b]
Other (concluded)	--	--	--	--	--	--
Prostate cancer stage 0	0	0	0	0	0	2 (<0.1) [0.57]
Uterine cancer	0	0	1 (0.2) [1.57]	0	0	0
Liposarcoma	0	0	0	0	0	1 (<0.1)[e] [0.28]
Squamous cell carcinoma	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Adenocarcinoma	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Testicular seminoma (pure)	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Transitional cell carcinoma	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Multiple myeloma	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Non-Hodgkin's lymphoma	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]
Vaginal neoplasm	0	0	0	0	1 (0.2) [1.61]	0
B cell small lymphocytic lymphoma	0	0	0	0	1 (0.2) [1.61]	0
Renal neoplasm	0	0	0	0	0	1 (<0.1) [0.28]

Abbreviations: BID = twice daily; N = number of patients with event in specified location.

[a] Total sitagliptin exposure includes 124 patients who received placebo during the first 26 weeks of Study GBCF.

[b] Total dulaglutide exposure contains 121 patients who received placebo during the first 26 weeks of Study GBDA.

[c] Patients were included in this table if they reported events contained in the malignant and unspecified tumors (narrow) standardized MedDRA query in Phase 2 and 3 studies. Patients who participated in crossover treatments and reported multiple qualifying events may be counted in more than 1 treatment group.

[d] One dulaglutide-treated patient in (GBDB-[redacted]) reported both a thyroid neoplasm and thyroid cancer.

[e] One dulaglutide-treated patient (GBDA-[redacted]) reported separate events of basal cell carcinoma and liposarcoma. The patient is counted in each location of cancer but only once in the total number of dulaglutide-treated patients with any malignancy or unspecified tumor.

[f] Reported in safety follow-up period or after study discontinuation.

[g] Tongue neoplasm (Patient GBCF-[redacted]) was reported as a mild tongue lesion that resolved within 1 month of initial report.

[h] Reported after discontinuation from study,but determined by Lilly to be preexisting.

Source: l_malignancy_II_a.rtf; co_te_malignancy.rtf; sm exposure.rtf..

臨床的に重要な事例

デュラグルチド投与群では、膵及び甲状腺の悪性腫瘍に注目した。

膵癌は、第 II 相及び第 III 相試験完了例のうちデュラグルチド投与群の 1 例に認められた。甲状腺腫瘍及び新生物は、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。3 例の甲状腺癌については、すべてデュラグルチド投与群で認められ、その詳細は、第 2.7.4.2.1.2.3.2.2 項に示す。

膵癌の認められた 1 例の詳細は、以下に示す。

膵癌、被験者番号 GBDA-[redacted]（デュラグルチド 1.5 mg）

被験者は 5[redacted] 歳の白人女性で、デュラグルチド 1.5 mg 投与群に割り付けられた。既往歴／合併症に、高血圧及び高脂血症があり、2 型糖尿病の罹病期間は 3 年であった。喫煙歴はなかった。被験者は、Met、ピオグリタゾン、グリメピリド、局所エストロゲン、アトルバスタチン、アスピリン及びオルメサルタンを併用していた。ベースラインの BMI は 22.6 kg/m^2 であった。治験薬投与開始 4 ヵ月後、被験者は左上腹部に背部にまで広がるような激しい痛みを感じた。膵酵素は基準値範囲内であった。約 1 ヵ月後の CT 検査の結果、膵体部及び膵尾部に膵腫瘤が認められた。臨床試験のデータベース上、当該事象は膵仮性嚢胞としてコード化された 1 例目であった。外部判定委員会で評価された結果、当該事象は膵炎ではないと判定された。CT 検査に続いて生検が行われ、膵癌であることが確認され、治験薬の投与を中止した（投与期間 169 日）。膵癌は局所進行性で切除不能であった。被験者は化学療法（詳細は不明）を受けた。治験薬投与開始から約 14 ヵ月後（治験薬投与開始から 448 日、治験薬最終投与から 287 日）、膵癌のため死亡した。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。当該被験者の情報から、デュラグルチドが癌の進行を促進するか否かは判断することはできないと考えた。

2.7.4.2.1.2.9.3 悪性腫瘍の結論

国内外の第 II 相及び第 III 相試験の結果から、デュラグルチド投与により悪性腫瘍全般又は特定の癌種の発現率を上昇させる明確なデータは得られなかった。

2.7.4.2.1.3 死亡

2.7.4.2.1.3.1 国内臨床試験

国内臨床試験での治験薬投与後の死亡及びその他の重篤な有害事象が発現した被験者の一覧を、付録表 2.7.4.7-54（GBCZ 試験）、付録表 2.7.4.7-55（GBDP 試験）、付録表 2.7.4.7-56（GBDY 試験）及び付録表 2.7.4.7-57（GBDQ 試験）に示す。

国内臨床試験では、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 試験で、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 ヵ月後に膵癌で死亡した。当該被験者は、治験薬投与前

のアミラーゼ値及びリパーゼ値が高値であったことが治験薬 1 回目投与後に判明したため、再検査を実施し、膵癌と診断された。治験担当医師は、腫瘍の大きさが約 5 cm であることから当該事象は被験者が試験に組み入れられる前に発現した事象と想定されること、膵酵素の異常は治験薬投与前から認められていたため、治験薬及び治験手順との因果関係はないと判断した。詳細は、第 2.7.6.21 項に示す。

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、治験担当医師により治験手順との因果関係は否定された。詳細は、第 2.7.6.22A 項に示す。

2.7.4.2.1.3.2 外国臨床試験

外国第 II 相及び第 III 相試験での治験薬投与後の死亡及びその他の重篤な有害事象が発現した被験者の一覧を、付録表 2.7.4.7-58（GBCJ 試験）、付録表 2.7.4.7-59（GBCK 試験）、付録表 2.7.4.7-60（GBDN 試験）、付録表 2.7.4.7-61（GBCF 試験）、付録表 2.7.4.7-62（GBDA 試験）、付録表 2.7.4.7-63（GBDB 試験）、付録表 2.7.4.7-64（GBDC 試験）及び付録表 2.7.4.7-65（GBDD 試験）に示す。

外国第 II 相及び第 III 相試験で、合計 15 例が治験薬を少なくとも 1 回投与後に死亡した。その他に、第 III 相試験の GBDD 試験で 2 例［被験者番号 GBDD-[redacted]（心臓死）及び被験者番号 GBDD-[redacted]（感染性皮膚潰瘍）］が、スクリーニング後から割付又は治験薬投与前までに死亡した。15 例の死亡例の内訳は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 3 例（0.17%：GBDA、GBDB 及び GBDD 試験）、デュラグルチド 1.5 mg 投与群 4 例（0.23%：GBCF、GBDA 及び GBDD 試験）、シタグリプチン投与群 3 例（0.68%：GBCF 試験）、インスリン グラルギン投与群 5 例（0.90%：GBDB 及び GBDD 試験）で認められた。

外国臨床薬理試験（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。詳細は第 2.7.4.5.9.4.2 項に示す。

臨床薬理試験を含む外国で実施した試験の治験薬投与後の死亡例 16 例のうち、デュラグルチド投与群は 8 例で、投与群間で明らかな差は認められなかった。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。また、その他の死因でも、特定の疾患に偏ったものではなかった。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。

2.7.4.2.1.4 その他の重篤な有害事象

臨床薬理試験で認められたその他の重篤な有害事象は、第 2.7.4.5.9.4.3 項に示す。

2.7.4.2.1.4.1　　国内臨床試験

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を付録表 2.7.4.7-54 に示す。

重篤な有害事象は 2 例［デュラグルチド 0.25 mg 投与群：1/36 例（2.8%）、デュラグルチド 0.75 mg 投与群：1/35 例（2.9%）］に認められた。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。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

投与 26 週時までの重篤な有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-48 に、重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を付録表 2.7.4.7-55 に示す。

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）に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、発現割合は投与群間で同程度であった。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。

表 2.7.4.2-48. 投与 26 週時までの重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：26 週間）

Summary of Serious Adverse Events — Page 1 of 1
By PT and Treatment for Treatment Period — 16:09 29JAN2014
From Baseline to 26 Weeks — PDPM
Safety Analysis Set
H9X-JE-GBDP

Preferred Term	Placebo (N=70)		Dula 0.75 (N=280)		Liraglutide (N=137)		Pairwise p-value*a vs Placebo	Pairwise p-value*a vs Liraglutide
Patients with >= 1 SAE	2	(2.9)	3	(1.1)	2	(1.5)	0.262	0.665
細菌感染 (Bacterial infection)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999	>.999
結腸癌 (Colon cancer)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999	>.999
大腸ポリープ (Large intestine polyp)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999	>.999
腰部脊柱管狭窄症 (Lumbar spinal stenosis)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999	>.999
手骨折 (Hand fracture)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0.200	
肩回旋筋腱板症候群 (Rotator cuff syndrome)	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0.200	
肺腺癌 (Lung adenocarcinoma)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)		0.329
膵癌 (Pancreatic carcinoma)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)		0.329

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category;
PT = preferred term; SAE = serious adverse event.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
*a - p-values are calculated from Fisher's exact test.
MedDRA Version 16.1

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/smsaea1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/smsaea11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

（GBDP CSR Table GBDP.12.14.）

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

投与 52 週時までの重篤な有害事象の発現例数及び発現割合を表 A 2.7.4.2-9 に、重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を付録表 A2.7.4.7-10 に示す。

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）の重篤な有害事象は、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、発現割合にデュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群の間で統計学的有意差は認められなかった。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。

その他、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で治験薬投与中断後に直腸癌と診断された 1 例、及びプラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で後観察期間に膵癌が認められた 1 例の計 2 例に重篤な有害事象が認められた。膵癌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。

表 A 2.7.4.2-9. 投与 52 週時までの重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：52 週間）

Preferred Term	Plc/Dula (N=70)		Dula 0.75 (N=280)		Liraglutide (N=137)		Pairwise p-value*a Dula 0.75 vs Liraglutide
Patients with >= 1 SAE	5	(7.1)	9	(3.2)	7	(5.1)	0.416
結腸癌（Colon cancer）	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	>.999
大腸ポリープ（Large intestine polyp）	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	>.999
腰部脊柱管狭窄症（Lumbar spinal stenosis）	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	>.999
細菌感染（Bacterial infection）	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999
胆管結石（Bile duct stone）	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999
胃腸炎（Gastroenteritis）	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999
突発難聴（Sudden hearing loss）	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999
好酸球増加症（Eosinophilia）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
大腿骨頚部骨折（Femoral neck fracture）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
ＨＩＶ感染（HIV infection）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
椎間板突出（Intervertebral disc protrusion）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
頭蓋内動脈瘤（Intracranial aneurysm）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
肺腺癌（Lung adenocarcinoma）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
膵癌（Pancreatic carcinoma）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎（Pneumocystis jirovecii pneumonia）	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
手骨折（Hand fracture）	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	
浸潤性乳管癌（Invasive ductal breast carcinoma）	1	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	
卵巣癌（Ovarian cancer） *b	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category;
Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); PT = preferred term; SAE = serious adverse event.
Note 1: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note 2: Patient [redacted] discontinued the study treatment and study due to rectal cancer (SAE). This event was diagnosed after treatment was interrupted. Since the event started after treatment period, this patient was not included in the summary of SAEs in the treatment period.
*a - p-values are calculated from Fisher's exact test.
MedDRA Version 17.0
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/smsaea1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/smsaea11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

Summary of Serious Adverse Events
By PT and Treatment for Treatment Period
From Baseline to 52 Weeks
Safety Analysis Set
H9X-JE-GBDP

Preferred Term	Plc/Dula (N=70)	Dula 0.75 (N=280)	Liraglutide (N=137)	Pairwise p-value*a Dula 0.75 vs Liraglutide
前立腺癌 (Prostate cancer) *c	1 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	
肩回旋筋腱板症候群 (Rotator cuff syndrome)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
創傷感染 (Wound infection)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category;
Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); PT = preferred term; SAE = serious adverse event.
Note 1: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note 2: Patient [redacted] discontinued the study treatment and study due to rectal cancer (SAE). This event was diagnosed after treatment was interrupted. Since the event started after treatment period, this patient was not included in the summary of SAEs in the treatment period.
*a - p-values are calculated from Fisher's exact test.
MedDRA Version 17.0
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/smsaea1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/smsaea11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

Summary of Serious Adverse Events Page 3 of 3
By PT and Treatment for Treatment Period 11:32 07AUG2014
From Baseline to 52 Weeks PDPM
Safety Analysis Set
H9X-JE-GBDP

---

*b - Denominator adjusted because gender-specific event for females:
N = 15 (Plc/Dula), N = 52 (Dula 0.75), N = 24 (Liraglutide)

*c - Denominator adjusted because gender-specific event for males:
N = 55 (Plc/Dula), N = 228 (Dula 0.75), N = 113 (Liraglutide)

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category;
Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); PT = preferred term; SAE = serious adverse event.
Note 1: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note 2: Patient [redacted] discontinued the study treatment and study due to rectal cancer (SAE). This event was diagnosed after treatment was interrupted. Since the event started after treatment period, this patient was not included in the summary of SAEs in the treatment period.
*a - p-values are calculated from Fisher's exact test.
MedDRA Version 17.0
home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/smsaea1.sas
home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/smsaea11.rtf
home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

（GBDP Final CSR Table GBDP.12.14.）

<u>デュラグルチド併用療法</u>

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

治験薬投与期間中の重篤な有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-49 に、重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を付録表 2.7.4.7-56 に示す。

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。

表 2.7.4.2-49. 治験薬投与期間中の重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（安全性解析対象集団）（GBDY 試験）

Summary of Serious Adverse Events — Page 1 of 1
By PT and Treatment for Treatment Period — 09:20 26FEB2014
Safety Analysis Set — PDPM
H9X-JE-GBDY

Preferred Term	Glargine (N=180) n	(%)	Dula 0.75 (N=181) n	(%)	p-value *a
Patients with >= 1 SAE	3	(1.7)	9	(5.0)	0.139
脳梗塞 (Cerebral infarction)	0	(0.0)	2	(1.1)	0.499
急性心筋梗塞 (Acute myocardial infarction)	0	(0.0)	1	(0.6)	>.999
尿管結石 (Calculus ureteric)	0	(0.0)	1	(0.6)	>.999
胆石症 (Cholelithiasis)	0	(0.0)	1	(0.6)	>.999
結腸新生物 (Colon neoplasm)	0	(0.0)	1	(0.6)	>.999
転倒 (Fall)	0	(0.0)	1	(0.6)	>.999
過形成性胆嚢症 (Hyperplastic cholecystopathy)	0	(0.0)	1	(0.6)	>.999
肝癌破裂 (Liver carcinoma ruptured)	0	(0.0)	1	(0.6)	>.999
膝蓋骨骨折 (Patella fracture)	0	(0.0)	1	(0.6)	>.999
尿路感染 (Urinary tract infection)	0	(0.0)	1	(0.6)	>.999
肛門膿瘍 (Anal abscess)	1	(0.6)	0	(0.0)	0.499
脊髄梗塞 (Spinal cord infarction)	1	(0.6)	0	(0.0)	0.499
第７脳神経麻痺 (VIIth nerve paralysis)	1	(0.6)	0	(0.0)	0.499

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category;
PT = preferred term; SAE = serious adverse event.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
*a - p-values are calculated from Fisher's exact test.
MedDRA Version 16.1

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/smsaea1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/smsaea11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

（GBDY CSR Table GBDY.12.14.）

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）

治験薬投与期間中に認められた重篤な有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-50 に、重篤な有害事象が認められた被験者の一覧を付録表 2.7.4.7-57 に示す。

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。

表 2.7.4.2-50. 治験薬投与期間中の重篤な有害事象の発現例数及び発現割合（FAS）（GBDQ 試験）

Preferred Term	Dula 0.75 + SU (N=131) n (%)	Dula 0.75 + BG (N=61) n (%)	Dula 0.75 + AGI (N=65) n (%)	Dula 0.75 + TZD (N=66) n (%)	Dula 0.75 + GLN (N=71) n (%)	Total (N=394) n (%)
Patients with >= 1 SAE	9 (6.9)	3 (4.9)	4 (6.2)	1 (1.5)	2 (2.8)	19 (4.8)
大腸ポリープ（Large intestine polyp）	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.5)
急性心筋梗塞（Acute myocardial infarction）	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腺癌（Adenocarcinoma gastric）	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
不安定狭心症（Angina unstable）	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
足関節部骨折（Ankle fracture）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.3)
軟部組織の良性新生物（Benign soft tissue neoplasm）	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆管癌（Bile duct cancer）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆管結石（Bile duct stone）	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆管炎（Cholangitis）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
脳振盪（Concussion）	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
冠動脈狭窄（Coronary artery stenosis）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
胃癌（Gastric cancer）	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
心筋虚血（Myocardial ischaemia）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
浮腫（Oedema）	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
卵巣新生物（Ovarian neoplasm） *b	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.0)
膵酵素異常（Pancreatic enzyme abnormality）	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
骨盤骨折（Pelvic fracture）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
胸膜炎（Pleurisy）	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
前立腺炎（Prostatitis） *c	0 (0.0)	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = glinide; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
MedDRA Version 16.1.

Summary of Serious Adverse Events Page 2 of 2
By PT and Combination Therapy for Treatment Period 10:44 24MAR2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDQ

---

*b - Denominator adjusted because gender-specific event for females:
N = 21 (Dula 0.75 + SU), N = 21 (Dula 0.75 + BG), N=10 (Dula 0.75 + AGI), N = 14 (Dula 0.75 + TZD), N=17 (Dula 0.75 + GLN)

*c - Denominator adjusted because gender-specific event for males:
N = 95 (Dula 0.75 + SU), N = 40 (Dula 0.75 + BG), N=55 (Dula 0.75 + AGI), N = 52 (Dula 0.75 + TZD), N=54 (Dula 0.75 + GLN)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = glinide; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category in specified treatment arm; PT = preferred term; SU = sulfonylurea; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZD = thiazolidinedione.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
MedDRA Version 16.1.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smsaea1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smsaea11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

（GBDQ CSR Table GBDQ 12.13.）

2.7.4.2.1.4.2 外国臨床試験

外国第 II 相及び第 III 相試験での治験薬投与後の死亡及びその他の重篤な有害事象が発現した被験者の一覧を、付録表 2.7.4.7-58（GBCJ 試験）、付録表 2.7.4.7-59（GBCK 試験）、付録表 2.7.4.7-60（GBDN 試験）、付録表 2.7.4.7-61（GBCF 試験）、付録表 2.7.4.7-62（GBDA 試験）、付録表 2.7.4.7-63（GBDB 試験）、付録表 2.7.4.7-64（GBDC 試験）及び付録表 2.7.4.7-65（GBDD 試験）に示す。

2.7.4.2.1.4.2.1 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）

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、デュラグルチド投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を付録表 2.7.4.7-66 に示す。

重篤な有害事象の発現割合は、デュラグルチド投与群（AS1）で 4.2%、プラセボ投与群で 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。

SOC 及び PT 別の重篤な有害事象を付録表 2.7.4.7-67 に示す。

SOC の感染症および寄生虫症の発現割合が最も高く、デュラグルチド投与群（AS1）で 0.8%、プラセボ投与群で 1.2%と同程度であった。

SOC の胃腸障害に分類される重篤な有害事象は、デュラグルチド投与群で 7 例（0.4%）に認められ、プラセボ投与群には認められなかった。デュラグルチド投与群で認められた SOC の胃腸障害に分類される重篤な有害事象は、胃炎が 2 例、下腹部痛、バレット食道、閉塞性大腿ヘルニア、胃食道逆流性疾患及び胃潰瘍が各 1 例であった。

概して、重篤な有害事象に関して、デュラグルチド投与群とプラセボ投与群の間に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.4.2.2 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）

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、デュラグルチド投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象を付録表 2.7.4.7-68 に示す。

AS3 では、重篤な有害事象の発現割合はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 8.7%、デュラグルチド 1.5 mg 投与群で 8.0%と同程度であった。デュラグルチド 0.75 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。

SOC 及び PT 別の重篤な有害事象を付録表 2.7.4.7-69 に示す。

SOC の感染症および寄生虫症の発現割合が最も高く、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で、それぞれ 1.9%及び 1.8%であった。

SOC の胃腸障害に分類される重篤な有害事象は、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で、それぞれ 16 例（1%）及び 13 例（0.8%）に認められた。主な事象として、胃炎

はデュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で、それぞれ 1 及び 2 例で、大腸炎、胃腸出血、胃食道逆流性疾患及び下部消化管出血はいずれかの投与群で 2 例に認められた。

概して、重篤な有害事象に関して、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とデュラグルチド 1.5 mg 投与群の間に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.2.1.5 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試験については治験薬投与中止に至った有害事象に関しても記載した。

2.7.4.2.1.5.1 国内臨床試験

GBDP 及び GBDY 試験は、治験薬投与中止後も試験継続可能なデザインであったため、治験薬投与中止に至った有害事象に関しても記載した。

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

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。試験中止に至った有害事象の発現割合に関して、プラセボ投与群と各デュ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。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

治験薬投与中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧を付録表 2.7.4.7-70 に、試験中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧を付録表 2.7.4.7-71 に示す。

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）に、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、それぞれ 1.8%（5/280 例）及び 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（表 2.7.6.22-8）。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。

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膵癌が重篤な有害事象と判断された。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

治験薬投与中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧を付録表 A2.7.4.7-11 に、試験中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧を付録表 A2.7.4.7-12 に示す。

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）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、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。

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、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。

その他、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例が、治験薬投与中断後に重篤な有害事象の直腸癌と診断され治験薬投与及び試験を中止した。治験薬との因果関係は治験担当医師によって否定された。なお、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例では、投与 26 週間の中間解析時は、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。

<u>デュラグルチド併用療法</u>

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

治験薬投与中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧を付録表 2.7.4.7-72 に、試験中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧を付録表 2.7.4.7-73 に示す。

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（表 2.7.6.23-7）。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、脳梗塞及び肝癌破裂（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、脳梗塞及び肝癌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。

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）

試験中止に至った有害事象が発現した被験者の一覧を付録表 2.7.4.7-74 に示す。

治験薬投与期間中に全体で 4.6%（18/394 例）の被験者が、有害事象により試験を中止した。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）（表 2.7.6.32-8）。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が重篤な有害事象として報告された。

その他、治験薬投与期間中に 1 例（グリニド併用群）が甲状腺疾患の疑いで試験を中止し、治験中止後に慢性甲状腺炎と診断された。この事象は軽度であり、治験担当医師により治験薬との因果関係は否定された。

2.7.4.2.1.5.2　外国臨床試験

GBCJ、GBDA、GBDB、GBDC 及び GBDD 試験では、特定の理由で投与を中止した場合、追加の安全性情報を収集するため試験を継続することを可能とした。治験薬の投与を中止した同じ又は異なる理由で、その後に試験を中止する場合もあった。本項では、治験薬投与中止に至った有害事象を評価することが目的である。治験薬投与中止に至った有害事象の定義は以下のとおりである。

- 治験薬投与中止の原因となった有害事象（GBCJ、GBDA、GBDB、GBDC 及び GBDD 試験のみ）
- 治験薬を投与していた被験者に認められた、試験中止の原因となった有害事象（すべての第 II 相及び III 相試験）

2.7.4.2.1.5.2.1　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）

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、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象を付録表 2.7.4.7-75 に示す。

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%）で高く、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。

2.7.4.2.1.5.2.2 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）

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を付録表 2.7.4.7-76 に示す。

デュラグルチド投与群（0.75 及び 1.5 mg 投与群）で最も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、SOC で胃腸障害（3.7%）、代謝および栄養障害（2.3%）に分類される事象であった。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。デュラグルチド 1.5 mg 投与群で高くなった原因として、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%）。その他の有害事象は、投与群間で大きな違いはなかった。

2.7.4.2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

症候群別有害事象は、第 2.7.4.2.1.2.1 項から第 2.7.4.2.1.2.9 項に示す。

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

SOC ごとの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-51 に示す。

最も多く認められた有害事象（SOC）は、胃腸障害であり、その発現割合は、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。治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC）は、同様に胃腸障害が最も多く、その発現割合は、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群（デュラグルチド 0.25 mg 投与群を除く）で高かった。

表 2.7.4.2-51. SOC ごとの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（GBCZ 試験）

器官別大分類		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Placebo (n=37)	Dula 0.25 mg (n=36)	Dula 0.5 mg (n=37)	Dula 0.75 mg (n=35)	Placebo (n=37)	Dula 0.25 mg (n=36)	Dula 0.5 mg (n=37)	Dula 0.75 mg (n=35)
有害事象発現例数(%)		16 (43.2)	17 (47.2)	18 (48.6)	15 (42.9)	2 (5.4)	3 (8.3)	9 (24.3)	5 (14.3)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	4 (10.8)	5 (13.9)	8 (21.6)	7 (20.0)	2 (5.4)	1 (2.8)	8 (21.6)	5 (14.3)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	7 (18.9)	4 (11.1)	4 (10.8)	4 (11.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	1 (2.7)	2 (5.6)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	2 (5.4)	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (2.7)	1 (2.8)	1 (2.7)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	1 (2.7)	2 (5.6)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (2.9)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (2.7)	0 (0.0)	4 (10.8)	1 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	1 (2.7)	1 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	3 (8.3)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	0 (0.0)	2 (5.6)	3 (8.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)

器官別大分類		因果関係を問わない				因果関係が否定できない			
		Placebo (n=37)	Dula 0.25 mg (n=36)	Dula 0.5 mg (n=37)	Dula 0.75 mg (n=35)	Placebo (n=37)	Dula 0.25 mg (n=36)	Dula 0.5 mg (n=37)	Dula 0.75 mg (n=35)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2 (5.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA ver14.0
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
Location: V:¥StatProg._G¥StatProg_D¥Single-Use-Statistical-Program¥LY2189265¥CTD¥programs_nonsdd¥tfl_output/cz_teae_rel_soc_all_20131028.rtf
Date: 2013-Oct-28 11:37

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

SOC ごとの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-52 に示す。

最も多く認められた有害事象（SOC）は、胃腸障害が多く、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 21.8%（61/280 例）、15.7%（11/70 例）及び 30.7%（42/137 例）であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群と比べてリラグルチド投与群で発現割合が高かった。次いで感染症および寄生虫症であり、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 22.5%（63/280 例）、21.4%（15/70 例）、22.6%（31/137 例）であり、投与群間で同程度であった。最も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胃腸障害であり、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 15.4%（43/280 例）、5.7%（4/70 例）及び 19.7%（27/137 例）であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群と比べてリラグルチド投与群で発現割合が高かった。

表 2.7.4.2-52. SOC ごとの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（GBDP 試験：26 週間）

器官別大分類		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		Placebo (n=70)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)	Placebo (n=70)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
有害事象発現例数(%)		39 (55.7)	157 (56.1)	76 (55.5)	6 (8.6)	57 (20.4)	38 (27.7)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	15 (21.4)	63 (22.5)	31 (22.6)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	11 (15.7)	61 (21.8)	42 (30.7)	4 (5.7)	43 (15.4)	27 (19.7)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (10.0)	21 (7.5)	10 (7.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	3 (4.3)	14 (5.0)	8 (5.8)	1 (1.4)	6 (2.1)	3 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (2.9)	13 (4.6)	9 (6.6)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	7 (10.0)	12 (4.3)	7 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	Nervous system disorders	8 (11.4)	11 (3.9)	5 (3.6)	1 (1.4)	0 (0.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (4.3)	9 (3.2)	3 (2.2)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	3 (4.3)	8 (2.9)	16 (11.7)	1 (1.4)	7 (2.5)	9 (6.6)
眼障害	Eye disorders	2 (2.9)	6 (2.1)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (1.4)	6 (2.1)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (2.9)	5 (1.8)	9 (6.6)	0 (0.0)	2 (0.7)	8 (5.8)
血管障害	Vascular disorders	2 (2.9)	5 (1.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	0 (0.0)	4 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (1.4)	4 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類		因果関係を問わない			因果関係が否定できない		
		Placebo (n=70)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)	Placebo (n=70)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	4 (1.4)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (1.4)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
内分泌障害	Endocrine disorders	1 (1.4)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (2.9)	2 (0.7)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	2 (2.9)	1 (0.4)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	1 (1.4)	1 (0.4)	3 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名:MedDRA ver16.1
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
因果関係の判定基準:因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/programs_nonsdd/tfl_output/dp_26_teae_rel_soc_all_20140128.rtf
Date: 2014-Jan-28 09:25

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

SOC ごとの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を表 A 2.7.4.2-10 に示す。

最も多く認められた有害事象（SOC）は胃腸障害であり、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 27.1%（76/280 例）、37.2%（51/137 例）、32.9%（23/70 例）［うちデュラグルチド投与期間のみは 21.0%（13/62 例）］であった。次いで感染症および寄生虫症であり、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 28.6%（80/280 例）、30.7%（42/137 例）、31.4%（22/70 例）［うちデュラグルチド投与期間のみは 16.1%（10/62 例）］であった。最も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胃腸障害であり、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 17.1%（48/280 例）、19.7%（27/137 例）、12.9%（9/70 例）［うちデュラグルチド投与期間のみは 8.1%（5/62 例）］であった。

表 A 2.7.4.2-10. SOC ごとの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（GBDP 試験：52 週間）

器官別大分類		因果関係を問わない			
		Plc/Dula (n=70)	Plc/Dula(Dula 投与時) (n=62)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
有害事象発現例数(%)		53 (75.7)	35 (56.5)	185 (66.1)	94 (68.6)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	22 (31.4)	10 (16.1)	80 (28.6)	42 (30.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	23 (32.9)	13 (21.0)	76 (27.1)	51 (37.2)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	8 (11.4)	4 (6.5)	34 (12.1)	18 (13.1)
臨床検査	Investigations	5 (7.1)	2 (3.2)	26 (9.3)	8 (5.8)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	5 (7.1)	4 (6.5)	18 (6.4)	11 (8.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	8 (11.4)	1 (1.6)	17 (6.1)	11 (8.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	6 (8.6)	3 (4.8)	16 (5.7)	19 (13.9)
神経系障害	Nervous system disorders	13 (18.6)	5 (8.1)	16 (5.7)	12 (8.8)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	1 (1.4)	0 (0.0)	12 (4.3)	3 (2.2)
眼障害	Eye disorders	2 (2.9)	1 (1.6)	11 (3.9)	4 (2.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	5 (7.1)	2 (3.2)	11 (3.9)	7 (5.1)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	2 (2.9)	1 (1.6)	8 (2.9)	4 (2.9)
血管障害	Vascular disorders	2 (2.9)	1 (1.6)	7 (2.5)	5 (3.6)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	4 (5.7)	2 (3.2)	6 (2.1)	11 (8.0)
心臓障害	Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.8)	1 (0.7)

器官別大分類		因果関係を問わない			
		Plc/Dula (n=70)	Plc/Dula(Dula 投与時) (n=62)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (1.4)	1 (1.6)	5 (1.8)	2 (1.5)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	1 (1.4)	0 (0.0)	5 (1.8)	5 (3.6)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	3 (4.3)	2 (3.2)	4 (1.4)	1 (0.7)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (5.7)	3 (4.8)	4 (1.4)	2 (1.5)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	1 (0.7)
内分泌障害	Endocrine disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	1 (0.7)
精神障害	Psychiatric disorders	2 (2.9)	0 (0.0)	2 (0.7)	3 (2.2)
社会環境	Social circumstances	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

器官別大分類		因果関係が否定できない			
		Plc/Dula (n=70)	Plc/Dula(Dula 投与時) (n=62)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
有害事象発現例数(%)		15 (21.4)	10 (16.1)	68 (24.3)	39 (28.5)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.7)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	9 (12.9)	5 (8.1)	48 (17.1)	27 (19.7)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	Investigations	3 (4.3)	2 (3.2)	10 (3.6)	3 (2.2)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	2 (2.9)	2 (3.2)	4 (1.4)	3 (2.2)

器官別大分類		因果関係が否定できない			
		Plc/Dula (n=70)	Plc/Dula(Dula 投与時) (n=62)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	2 (2.9)	1 (1.6)	12 (4.3)	10 (7.3)
神経系障害	Nervous system disorders	1 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (1.5)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
眼障害	Eye disorders	1 (1.4)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	2 (2.9)	2 (3.2)	2 (0.7)	8 (5.8)
心臓障害	Cardiac disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (1.4)	1 (1.6)	1 (0.4)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
内分泌障害	Endocrine disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類		因果関係が否定できない			
		Plc/Dula (n=70)	Plc/Dula(Dula 投与時) (n=62)	Dula 0.75 (n=280)	Liraglutide (n=137)
精神障害	Psychiatric disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
社会環境	Social circumstances	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名：MedDRA ver17.0
Plc/Dula = Placebo(26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks)
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/programs_nonsdd/tfl_output/dp_52_teae_rel_soc_all.rtf
Date: 2014-Aug-07 11:10

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）

SOC ごとの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-53 に示す。

最も多く認められた有害事象（SOC）は、感染症および寄生虫症であり、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 40.3%（73/181 例）及び 34.4%（62/180 例）と投与群間で差はなかった。次いで胃腸障害が多く、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 34.3%（62/181 例）及び 13.9%（25/180 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 投与群で発現割合が高かった。最も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、胃腸障害であり、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 22.7%（41/181 例）及び 0.6%（1/180 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 投与群で発現割合が高かった。

表 2.7.4.2-53. SOC ごとの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（GBDY 試験）

器官別大分類		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		Glargine (n=180)	Dula 0.75 (n=181)	Glargine (n=180)	Dula 0.75 (n=181)
有害事象発現例数(%)		111 (61.7)	136 (75.1)	4 (2.2)	54 (29.8)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	62 (34.4)	73 (40.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	25 (13.9)	62 (34.3)	1 (0.6)	41 (22.7)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	12 (6.7)	17 (9.4)	0 (0.0)	1 (0.6)
臨床検査	Investigations	4 (2.2)	15 (8.3)	0 (0.0)	10 (5.5)
眼障害	Eye disorders	10 (5.6)	13 (7.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	9 (5.0)	10 (5.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	7 (3.9)	7 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	7 (3.9)	6 (3.3)	2 (1.1)	4 (2.2)
神経系障害	Nervous system disorders	8 (4.4)	6 (3.3)	1 (0.6)	1 (0.6)
血管障害	Vascular disorders	7 (3.9)	6 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	5 (2.8)	5 (2.8)	0 (0.0)	5 (2.8)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	4 (2.2)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	9 (5.0)	5 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	3 (1.7)	4 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	Psychiatric disorders	3 (1.7)	3 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	Cardiac disorders	3 (1.7)	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)

器官別大分類		因果関係を問わない		因果関係が否定できない	
		Glargine (n=180)	Dula 0.75 (n=181)	Glargine (n=180)	Dula 0.75 (n=181)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	Immune system disorders	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

事象名:MedDRA ver16.1
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
因果関係の判定基準:因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/programs_nonsdd/tfl_output/dy_teae_rel_soc_all_20140220.rtf
Date: 2014-Feb-20 14:16

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）

SOC ごとの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合を表 2.7.4.2-54 に示す。

最も多く認められた有害事象（SOC）は、感染症および寄生虫症であり、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）、49.2%（30/61 例）、29.2%（19/65 例）、39.4%（26/66 例）及び 36.6%（26/71 例）であった。次いで胃腸障害が多く、それぞれ 42.7%（56/131 例）、29.5%（18/61 例）、29.2%（19/65 例）、34.8%（23/66 例）及び 38.0%（27/71 例）であった。

最も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胃腸障害であり、それぞれ 34.4%（45/131 例）、14.8%（9/61 例）、24.6%（16/65 例）、18.2%（12/66 例）及び 23.9%（17/71 例）であった。

表 2.7.4.2-54. SOC ごとの有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現例数及び発現割合（GBDQ 試験）

器官別大分類		因果関係を問わない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
有害事象発現例数(%)		112 (85.5)	51 (83.6)	46 (70.8)	53 (80.3)	52 (73.2)	314 (79.7)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	58 (44.3)	30 (49.2)	19 (29.2)	26 (39.4)	26 (36.6)	159 (40.4)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	56 (42.7)	18 (29.5)	19 (29.2)	23 (34.8)	27 (38.0)	143 (36.3)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	26 (19.8)	7 (11.5)	6 (9.2)	12 (18.2)	5 (7.0)	56 (14.2)
臨床検査	Investigations	18 (13.7)	12 (19.7)	9 (13.8)	10 (15.2)	6 (8.5)	55 (14.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	14 (10.7)	4 (6.6)	6 (9.2)	8 (12.1)	6 (8.5)	38 (9.6)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	14 (10.7)	5 (8.2)	2 (3.1)	9 (13.6)	4 (5.6)	34 (8.6)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	13 (9.9)	5 (8.2)	4 (6.2)	9 (13.6)	3 (4.2)	34 (8.6)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	14 (10.7)	3 (4.9)	5 (7.7)	3 (4.5)	4 (5.6)	29 (7.4)
神経系障害	Nervous system disorders	16 (12.2)	1 (1.6)	4 (6.2)	5 (7.6)	2 (2.8)	28 (7.1)
眼障害	Eye disorders	11 (8.4)	3 (4.9)	2 (3.1)	5 (7.6)	5 (7.0)	26 (6.6)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	10 (7.6)	2 (3.3)	4 (6.2)	2 (3.0)	3 (4.2)	21 (5.3)
血管障害	Vascular disorders	7 (5.3)	3 (4.9)	5 (7.7)	3 (4.5)	3 (4.2)	21 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (4.6)	2 (3.3)	2 (3.1)	4 (6.1)	5 (7.0)	19 (4.8)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	9 (6.9)	3 (4.9)	1 (1.5)	2 (3.0)	1 (1.4)	16 (4.1)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	5 (3.8)	3 (4.9)	2 (3.1)	4 (6.1)	1 (1.4)	15 (3.8)

器官別大分類		因果関係を問わない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
心臓障害	Cardiac disorders	7 (5.3)	0 (0.0)	4 (6.2)	0 (0.0)	1 (1.4)	12 (3.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	4 (3.1)	1 (1.6)	2 (3.1)	1 (1.5)	0 (0.0)	8 (2.0)
精神障害	Psychiatric disorders	3 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (2.8)	8 (2.0)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	3 (2.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	6 (1.5)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	1 (0.8)	1 (1.6)	1 (1.5)	2 (3.0)	0 (0.0)	5 (1.3)
免疫系障害	Immune system disorders	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.4)	4 (1.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	1 (1.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (1.4)	3 (0.8)
内分泌障害	Endocrine disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	2 (0.5)

器官別大分類		因果関係が否定できない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
有害事象発現例数(%)		58 (44.3)	14 (23.0)	21 (32.3)	17 (25.8)	26 (36.6)	136 (34.5)
感染症および寄生虫症	Infections and infestations	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (1.4)	4 (1.0)
胃腸障害	Gastrointestinal disorders	45 (34.4)	9 (14.8)	16 (24.6)	12 (18.2)	17 (23.9)	99 (25.1)
筋骨格系および結合組織障害	Musculoskeletal and connective tissue disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	1 (1.4)	4 (1.0)
臨床検査	Investigations	13 (9.9)	7 (11.5)	4 (6.2)	5 (7.6)	3 (4.2)	32 (8.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	General disorders and administration site conditions	9 (6.9)	1 (1.6)	2 (3.1)	5 (7.6)	5 (7.0)	22 (5.6)
傷害、中毒および処置合併症	Injury, poisoning and procedural complications	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

器官別大分類		因果関係が否定できない					
		Dula 0.75 + SU (n=131)	Dula 0.75 + BG (n=61)	Dula 0.75 + AGI (n=65)	Dula 0.75 + TZD (n=66)	Dula 0.75 + GLN (n=71)	Total (n=394)
皮膚および皮下組織障害	Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
代謝および栄養障害	Metabolism and nutrition disorders	9 (6.9)	2 (3.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	1 (1.4)	15 (3.8)
神経系障害	Nervous system disorders	8 (6.1)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (2.3)
眼障害	Eye disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
外科および内科処置	Surgical and medical procedures	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	Vascular disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	Renal and urinary disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
肝胆道系障害	Hepatobiliary disorders	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.5)
心臓障害	Cardiac disorders	3 (2.3)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (1.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
精神障害	Psychiatric disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	Reproductive system and breast disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	Ear and labyrinth disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
免疫系障害	Immune system disorders	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	Blood and lymphatic system disorders	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	2 (0.5)
内分泌障害	Endocrine disorders	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

事象名：MedDRA ver16.1
本表の対象期間に後観察期間は含まない。

因果関係の判定基準：因果関係は、「なし」、「あり」の 2 段階で評価され、「あり」と判断された場合に、因果関係が否定できない事象として集計した。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/programs_nonsdd/tfl_output/dq_teae_rel_soc_all.rtf
Date: 2014-Mar-24 11:31

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

評価資料での死亡例及び重篤な有害事象発現例の詳細な経過は、第 2.7.6 項に示す。参考資料の死亡例及び重篤な有害事象発現例の詳細な経過は、第 5 部の各試験の総括報告書に示す。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血液学的検査、生化学的検査、尿検査

本項では、国内第 II 相及び第 III 相試験の結果について記載する。

膵外分泌の安全性に関連する項目（アミラーゼ及びリパーゼ）、甲状腺関連の安全性に関連する項目（カルシトニン）、肝機能関連の安全性に関連する項目（ALT、AST、ビリルビン、γ–GTP 及びアルカリフォスファターゼ）、腎機能関連の安全性に関連する項目（クレアチニン、eGFR 及び UACR）の詳細については、第 2.7.4.2.1 項に記載する。また、抗デュラグルチド抗体の結果に関しては、第 2.7.4.2.1.2.5.1.1 項に記載する。

デュラグルチド単独療法

GBCZ 試験（第 II 相試験）

ベースラインから投与 12 週時（LOCF）までの臨床検査値の変化量を付録表 2.7.4.7-30 に、推移を付録表 2.7.4.7-31 に示す。

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。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの臨床検査値の変化量を付録表 2.7.4.7-32 に示す。また、臨床検査値が異常値を示した被験者の割合を付録表 2.7.4.7-52 に示す。

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。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの臨床検査値の変化量を付録表 A2.7.4.7-5 に示す。また、臨床検査値が異常値を示した被験者の割合を付録表 A2.7.4.7-9 に示す。

ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までに、デュラグルチド 0.75 mg 投与群と比べてリ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。

<u>デュラグルチド併用療法</u>

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの臨床検査値の変化量を付録表 2.7.4.7-34 に示す。また、臨床検査値が異常値を示した被験者の割合を付録表 2.7.4.7-77 に示す。

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。

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）

ベースラインから最終観察時点までの臨床検査値の変化量を付録表 2.7.4.7-36 に示す。また、臨床検査値が異常値を示した被験者の割合を付録表 2.7.4.7-78 に示す。

投与 52 週時（LOCF）にベースラインから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）、平均赤血球血色素濃度の減少（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。

2.7.4.3.2　結論

国内第 II 相及び第 III 相試験の結果、デュラグルチド 0.75 mg 投与により対照薬（プラセボ及び実薬）投与群と比べてベースラインから統計学的に有意な変化が認められたが、臨床的に問題となる臨床検査値の変化は認められなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

バイタルサインは、国内第 II 相及び第 III 相試験及び外国第 II 相試験の GBDN 試験［24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）による血圧及び脈拍数に対するデュラグルチドの影響を評価］の個別評価並びに併合解析［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（投与 26 週時までのデータ）：AS1、投与期間 26 週以上のすべての臨床試験の併合解析：AS3］の結果を用い、ベースラインからの変化量、カテゴリカル解析、関連する有害事象に関して評価した。なお、国内第 II 相及び第 III 相試験では、カテゴリカル解析を表 2.7.4.4-1 に示す基準で実施した。

表 2.7.4.4-1. 国内第 II 相及び第 III 相試験でのバイタルサインのカテゴリカル解析の主な基準

	第 II 相試験 （GBCZ 試験）	第 III 相試験 （GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験）
Systolic Blood Pressure (mmHg)	≥130	≥130
	≥140	≥140
	≥160	≥160
	>160	≥180
	>180	>180 and CFB >20
	CFB >10 and ≤20	CFB >10
	CFB >20 and ≤30	CFB >20
	CFB >30	CFB >30
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	≥85	≥85
	≥90	≥90
	≥100	≥100
	>95	≥110
	>100	>100 and CFB >10
	>110	>100 and CFB >15
	CFB >5 and ≤10	CFB >5
	CFB >10 and ≤15	CFB >10
	CFB >15	CFB >15
Pulse Rate (beats per minute)	>130	>130
	>100	>100
	<50	<50
	<40	<40
	CFB >10 and ≤20	CFB >5
	CFB >20 and ≤30	CFB >10
	CFB >30	CFB >15
	>100 and CFB >20	CFB >20
	<50 and CFB <−20	<50 and CFB ≤−15
		>100 and CFB ≥15

CFB = Change From Baseline

2.7.4.4.1.1 国内臨床試験

2.7.4.4.1.1.1 収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

座位収縮期及び拡張期血圧並びに座位脈拍数のベースラインからの変化量をそれぞれ表 2.7.6.21-8、表 2.7.6.21-9 及び表 2.7.6.21-7 に示す。

座位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、いずれの観察時点でも、プラセボ投与群とデュラグルチド 0.25、0.5 又は 0.75 mg 投与群との間で統計学的有意差は認められなかった。

座位脈拍数の投与 12 週時でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）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−3.44、1.40、1.56 及び 1.32 bpm であり、プラセボ投与群とデュラグルチド 0.25、0.5 又は 0.75 mg 投与群の間で統計学的有意差が認められた（いずれも $p<0.01$）（表 2.7.6.21-7）。しかしながら、被験者の安全性に問題はなく、また試験中止に至らなかったことから、これらの脈拍数の変化は有害事象とは判断されなかった。

座位収縮期及び拡張期血圧並びに座位脈拍数のカテゴリカル解析の結果をそれぞれ付録表 2.7.4.7-79、付録表 2.7.4.7-80 及び付録表 2.7.4.7-81 に示す。

座位収縮期又は拡張期血圧が異常値となった被験者の割合に、プラセボ投与群とデュラグルチド 0.25、0.5 又は 0.75 mg 投与群との間で統計学的有意差は認められなかった。座位脈拍数がベースラインから 10 bpm を超え 20 bpm 以下増加した被験者の割合は、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（$p=0.029$）。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

ANCOVA を用いて解析したバイタルサインのベースライン及び投与 26 週時（LOCF）の測定値とその変化量を表 2.7.4.4-2 に示す。

収縮期血圧の投与 26 週時（LOCF）でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）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は、いずれの体位でも統計学的有意差は認められなかった。一方、リラグルチド投与群では、いずれの体位でもベースラインからの低下が認められ、座位及び立位での変化量の差（デュラグルチド 0.75 mg 投与群−リラグルチド投与群）は、それぞれ 2.72 及び 2.66 mmHg 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が認められた（それぞれ $p=0.013$ 及び $p=0.026$）。

拡張期血圧の投与 26 週時（LOCF）でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）に関して、いずれの体位でもデュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群及び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。

臥位脈拍数の投与 26 週時（LOCF）でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）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差（デュラグルチド

0.75 mg 投与群−プラセボ投与群）は 2.55 bpm であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群でプラセボ投与群に対して統計学的に有意に増加した（p=0.007）。なお、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群は、同程度の変化量であった［変化量の差（デュラグルチド 0.75 mg 投与群−リラグルチド投与群）−1.21 bpm］。座位及び立位脈拍数のベースラインからの変化量は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の間、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いずれも統計学的有意差は認められなかった。

座位収縮期及び拡張期血圧並びに座位脈拍数のカテゴリカル解析の結果をそれぞれ付録表 2.7.4.7-82、付録表 2.7.4.7-83 及び付録表 2.7.4.7-84 に示す。

座位収縮期血圧に関して、投与 26 週時（LOCF）に 140 mmHg 以上であった被験者の割合に、デュラグルチド 0.75 mg 投与群［17.5%（49/280 例）］とプラセボ投与群［7.1%（5/70 例）］との間で統計学的有意差が認められた（p=0.040）。また、130 mmHg 以上であった被験者の割合に、デュラグルチド 0.75 mg 投与群［46.4%（130/280 例）とリラグルチド投与群［33.8%（46/136 例）］との間で統計学的有意差が認められた（p=0.015）。

座位拡張期血圧に関して、投与 26 週時（LOCF）に 85 mmHg 以上であった被験者の割合に、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群との間で統計学的有意差は認められなかった。一方、デュラグルチド 0.75 mg 投与群［29.6%（83/280 例）］とリラグルチド投与群［19.9%（27/136 例）］との間では統計学的有意差が認められた（p=0.034）。

座位脈拍数に関して、投与 26 週時（LOCF）に 100 bpm を超えた被験者の割合は、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 2.1%（6/280 例）、1.4%（1/70 例）及び 0（0/136 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との間及びデュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群との間にいずれも統計学的有意差は認められなかった。一方、投与 26 週時（LOCF）に座位脈拍数がベースラインから 10 bpm を超えて増加した被験者の割合は、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 15.4%（43/280 例）、14.3%（10/70 例）及び 24.3%（33/136 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の間に統計学的有意差は認められなかったが、リラグルチド投与群はデュラグルチド 0.75 mg 投与群と比べて統計学的に有意に高かった（p=0.031）。また、ベースラインから 15 bpm を超えて増加した被験者の割合は、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 5.0%（14/280 例）、8.6%（6/70 例）及び 11.0%（15/136 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に統計学的有意差は認められなかったが、リラグルチド投与群はデュラグルチド 0.75 mg 投与群と比べて統計学的に有意に高かった（p=0.038）。

表 2.7.4.4-2. バイタルサインのベースライン及び投与 26 週時（LOCF）の測定値とその変化量（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：26 週間）

Measure	Position	Dula 0.75			Liraglutide			Placebo			Difference in LS mean change (95% CI)	
		Baseline (Mean ± SD)	Endpoint (LOCF) (Mean ± SD)	Change (LSMean ± SE)	Baseline (Mean ± SD)	Endpoint (LOCF) (Mean ± SD)	Change (LSMean ± SE)	Baseline (Mean ± SD)	Endpoint (LOCF) (Mean ± SD)	Change (LSMean ± SE)	Dula 0.75 vs Liraglutide	Dula 0.75 vs Placebo
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Supine	129.36±14.13	128.95±14.47	0.03±0.63	125.88±14.98	124.61±14.97	-1.88±0.91	125.85±13.39	126.06±13.35	-0.41±1.29	1.90 (-0.28, 4.09)	0.43 (-2.39, 3.26)
	Sitting	128.05±13.18	128.29±13.92	0.62±0.62	125.31±13.89	123.69±14.06	-2.10±0.89	124.96±12.35	126.08±12.77	0.53±1.25	2.72 (0.57, 4.87)[a]	0.10 (-2.64, 2.84)
	Standing	127.58±14.20	126.81±14.74	-0.46±0.68	125.70±14.35	122.90±14.95	-3.12±0.98	124.72±13.38	125.05±13.83	-0.32±1.39	2.66 (0.31, 5.02)[b]	-0.13 (-3.18, 2.91)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Supine	77.76±8.97	78.81±8.97	1.35±0.40	74.80±8.78	76.24±9.00	0.74±0.59	77.31±8.65	77.42±8.15	0.27±0.82	0.61 (-0.79, 2.02)	1.09 (-0.72, 2.89)
	Sitting	79.34±9.06	80.20±9.11	1.09±0.39	76.61±9.03	77.55±9.59	0.43±0.56	78.77±9.91	78.98±9.58	0.29±0.78	0.66 (-0.69, 2.01)	0.80 (-0.91, 2.52)
	Standing	80.84±9.47	81.15±9.39	0.52±0.42	78.26±9.14	79.02±9.79	0.21±0.60	80.84±9.63	80.39±9.93	-0.24±0.85	0.31 (-1.13, 1.75)	0.76 (-1.09, 2.62)
Pulse Rate (bpm)	Supine	67.01±10.18	70.67±10.16	3.82±0.41	64.80±8.96	70.30±9.23	5.03±0.60	67.27±9.35	68.30±9.11	1.27±0.84	-1.21 (-2.64, 0.22)	2.55 (0.71, 4.40)[c]
	Sitting	70.46±10.45	73.70±10.53	3.35±0.45	69.06±9.77	74.14±10.12	4.77±0.64	70.66±9.13	71.98±9.47	1.49±0.90	-1.43 (-2.97, 0.12)	1.86 (-0.11, 3.83)
	Standin	76.04±11.62	79.04±11.86	3.16±0.50	74.05±11.26	79.24±10.73	4.72±0.72	76.44±10.31	77.48±10.56	1.33±1.02	-1.56 (-3.29, 0.17)	1.84 (-0.40, 4.07)

Abbreviations: bpm = beats per minute; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; mmHg = millimeters of mercury; SD = standard deviation; SE = standard error.

Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.

[a]p=0.013.

[b]p=0.026.

[c]p=0.007.

（GBDP CSR Table GBDP.12.26.）

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

ANCOVA を用いて解析したバイタルサインのベースライン及び投与 52 週時（LOCF）の測定値とその変化量を表 A 2.7.4.4-1 に示す。

収縮期血圧の投与 52 週時（LOCF）でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）に関して、座位及び立位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変化量の差（デュラグルチド 0.75 mg 投与群−リラグルチド投与群）は、それぞれ 3.03 及び 2.41 mmHg 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が認められた（いずれも $p<0.05$）。

拡張期血圧の投与 52 週時（LOCF）でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）に関して、いずれの体位でもデュラグルチド 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。

脈拍数は、いずれの投与群でもすべての体位で投与 52 週時（LOCF）にベースラインからの増加が認められた。投与 52 週時（LOCF）でのベースラインからの変化量（最小二乗平均値）に関して、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群の差（デュラグルチド 0.75 mg 投与群−リラグルチド投与群）は、臥位、座位及び立位でそれぞれ −1.58、−1.54 及び−2.05 bpm であり、デュラグルチド 0.75 mg 投与群と比べてリラグルチド投与群で統計学的に有意に大きかった（いずれも $p<0.05$）。

座位収縮期及び拡張期血圧並びに座位脈拍数のカテゴリカル解析の結果をそれぞれ付録表 A2.7.4.7-13、付録表 A2.7.4.7-14 及び付録表 A2.7.4.7-15 に示す。

座位収縮期血圧に関して、投与 52 週時（LOCF）に 140 mmHg 以上であった被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグルチド投与群でそれぞれ 21.1%（59/280 例）及び 10.3%（14/136 例）、130 mmHg 以上であった被験者の割合は、それぞれ 49.3%（138/280 例）及び 35.3%（48/136 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が認められた（それぞれ $p=0.006$ 及び $p=0.009$）。

座位拡張期血圧に関して、投与 52 週時（LOCF）に 90 mmHg 以上であった被験者の割合に、デュラグルチド 0.75 mg 投与群［18.2%（51/280 例）］とリラグルチド投与群［7.4%（10/136 例）］との間で統計学的有意差が認められた（$p=0.003$）。

座位脈拍数に関して、投与 52 週時（LOCF）にベースラインから 5 bpm を超えて増加した被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群［39.3%（110/280 例）］とリラグルチド投与群［50.7%（69/136 例）］の間に統計学的有意差が認められた（$p=0.035$）。

表 A 2.7.4.4-1. バイタルサインのベースライン及び投与 52 週時（LOCF）の測定値とその変化量（安全性解析対象集団）（GBDP 試験：52 週間）

Measure	Position	Dula 0.75			Liraglutide			Placebo/Dula 0.75			Difference in LS mean change (95% CI)
		Baseline (Mean ± SD)	Endpoint (LOCF) (Mean ± SD)	Change (LS Mean ± SE)	Baseline (Mean ± SD)	Endpoint (LOCF) (Mean ± SD)	Change (LS Mean ± SE)	Baseline (Mean ± SD)	Endpoint (LOCF) (Mean ± SD)	Change (LS Mean ± SE)	Dula 0.75 vs. Liraglutide (dula 0.75 − liraglutide)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Supine	129.36 ± 14.13	129.35 ± 14.21	0.43 ± 0.60	125.77 ± 14.99	125.76 ± 14.24	-0.62 ± 0.87	125.85 ± 13.39	125.96 ± 14.17	-0.48 ± 1.23	1.04 (-1.05, 3.13)
	Sitting	128.05 ± 13.18	129.08 ± 14.22	1.45 ± 0.64	125.31 ± 13.89	124.24 ± 13.24	-1.58 ± 0.92	124.96 ± 12.35	125.56 ± 13.24	-0.03 ± 1.28	3.03 (0.83, 5.23)*
	Standing	127.58 ± 14.20	127.51 ± 14.71	0.24 ± 0.65	125.63 ± 14.32	123.79 ± 13.88	-2.17 ± 0.94	124.72 ± 13.38	124.83 ± 14.46	-0.51 ± 1.34	2.41 (0.16, 4.67)*
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Supine	77.76 ± 8.97	78.33 ± 8.94	0.87 ± 0.39	74.70 ± 8.82	76.75 ± 8.18	1.35 ± 0.56	77.31 ± 8.65	77.59 ± 9.00	0.43 ± 0.79	-0.48 (-1.82, 0.87)
	Sitting	79.34 ± 9.06	80.65 ± 9.47	1.56 ± 0.40	76.61 ± 9.03	78.44 ± 8.31	1.27 ± 0.58	78.77 ± 9.91	79.70 ± 10.31	1.02 ± 0.8	0.29 (-1.10, 1.68)
	Standing	80.84 ± 9.47	81.34 ± 9.81	0.70 ± 0.41	78.13 ± 9.23	79.43 ± 9.12	0.79 ± 0.59	80.84 ± 9.63	80.48 ± 10.59	-0.16 ± 0.84	-0.09 (-1.51, 1.33)
Pulse Rate (bpm)	Supine	67.01 ± 10.18	70.58 ± 9.60	3.76 ± 0.39	64.71 ± 8.98	70.56 ± 9.50	5.33 ± 0.56	67.27 ± 9.35	71.23 ± 7.74	4.23 ± 0.79	-1.58 (-2.91, -0.24)*
	Sitting	70.46 ± 10.45	73.79 ± 9.90	3.45 ± 0.42	69.06 ± 9.77	74.38 ± 10.49	4.99 ± 0.60	70.66 ± 9.13	74.79 ± 7.72	4.31 ± 0.83	-1.54 (-2.98, -0.10)*
	Standing	76.04 ± 11.62	78.51 ± 11.17	2.65 ± 0.45	73.94 ± 11.29	79.14 ± 10.42	4.69 ± 0.65	76.44 ± 10.31	80.28 ± 9.21	4.14 ± 0.92	-2.05 (-3.60, -0.49)*

Abbreviations: bpm = beats per minute; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; SD = standard deviation; SE = standard error.
Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly. Patients in the Placebo/Dula 0.75 group received placebo for 26 weeks and dula 0.75 for 26 weeks.
*p<0.05.
（GBDP CSR Table GBDP.12.25.）

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）

ANCOVA を用いて解析したバイタルサインのベースライン及び投与 26 週時（LOCF）の測定値とその変化量を表 2.7.4.4-3 に示す。

投与 26 週時（LOCF）での収縮期及び拡張期血圧のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）に関して、立位収縮期血圧でデュラグルチド 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の変化量（最小二乗平均値）の差（デュラグルチド 0.75 mg 投与群−インスリン グラルギン投与群）は−2.79 mmHg で、投与群間に統計学的有意差が認められたが（p=0.029）、その他ではデュラグルチド 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の間で統計学的有意差は認められなかった。

投与 26 週時（LOCF）での臥位、座位及び立位での脈拍数は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群でインスリン グラルギン投与群と比べてベースラインから統計学的に有意に増加した（いずれも p<0.001）。しかし、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変化量（最小二乗平均値）の差（デュラグルチド 0.75 mg 投与群−インスリン グラルギン投与群）は 3〜4 bpm であり、臨床的に問題となる変化ではないと考えられた。

収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数のカテゴリカル解析の結果をそれぞれ付録表 2.7.4.7-85、付録表 2.7.4.7-86 及び付録表 2.7.4.7-87 に示す。

座位収縮期血圧に関して、投与 26 週時（LOCF）に規定した基準に該当する被験者の割合に、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で統計学的有意差は認められなかった。

座位拡張期血圧に関して、投与 26 週時（LOCF）にベースラインから 10 mmHg を超えて上昇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 6.1%（11/180 例）及び 13.3%（24/180 例）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で統計学的有意差が認められた（p=0.032）。

座位脈拍数に関して、投与 26 週時（LOCF）にベースラインから 5 bpm を超えて増加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 35.6%（64/180 例）及び 17.2%（31/180 例）、10 bpm を超えて増加した被験者の割合は、それぞれ 16.1%（29/180 例）及び 6.7%（12/180 例）であり、いずれの基準でもデュラグルチド 0.75 mg 投与群はインスリン グラルギン投与群と比べて統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001 及び p=0.007）。

表 2.7.4.4-3. バイタルサインのベースライン及び投与 26 週時（LOCF）の測定値とその変化量（安全性解析対象集団）（GBDY 試験）

Measure	Position	Dula 0.75			Glargine			Difference in LS mean change (dula 0.75 – glargine) (95% CI)
		Baseline (Mean ± SD)	Endpoint (LOCF) (Mean ± SD)	Change (LSMean ± SE)	Baseline (Mean ± SD)	Endpoint (LOCF) (Mean ± SD)	Change (LSMean ± SE)	
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Supine	129.37 ± 14.32	130.04 ± 14.91	0.82 ± 0.86	128.49 ± 14.11	130.84 ± 14.89	2.21 ± 0.85	-1.40 (-3.77, 0.98)
	Seated	129.07 ± 14.39	129.40 ± 14.91	0.39 ± 0.83	128.67 ± 13.35	131.42 ± 14.93	2.69 ± 0.83	-2.30 (-4.62, 0.02)
	Standing	128.11 ± 15.73	127.78 ± 15.99	-0.39 ± 0.90	128.43 ± 15.19	130.78 ± 15.86	2.40 ± 0.89	-2.79 (-5.28, -0.29)[a]
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Supine	78.02 ± 8.72	79.19 ± 8.67	1.51 ± 0.51	75.94 ± 8.26	77.25 ± 8.98	0.98 ± 0.50	0.53 (-0.88, 1.94)
	Seated	80.65 ± 9.49	80.86 ± 9.40	0.34 ± 0.52	79.57 ± 9.10	80.02 ± 10.07	0.31 ± 0.52	0.03 (-1.40, 1.47)
	Standing	81.76 ± 10.36	81.42 ± 10.05	-0.11 ± 0.53	79.89 ± 9.25	80.91 ± 10.21	0.79 ± 0.52	-0.90 (-2.36, 0.55)
Pulse Rate (bpm)	Supine	68.68 ± 10.48	71.70 ± 9.37	3.35 ± 0.50	66.53 ± 9.23	66.52 ± 9.64	-0.33 ± 0.50	3.68 (2.29, 5.07)[b]
	Seated	72.45 ± 11.17	75.24 ± 9.82	2.98 ± 0.52	71.18 ± 9.03	70.40 ± 9.96	-0.98 ± 0.52	3.95 (2.51, 5.39)[b]
	Standing	77.52 ± 11.79	80.01 ± 10.46	2.81 ± 0.57	75.35 ± 9.69	74.87 ± 10.92	-0.79 ± 0.56	3.60 (2.02, 5.19)[b]

Abbreviations: bpm = beats per minute; CI = confidence interval; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; mmHg = millimeters of mercury; SD = standard deviation; SE = standard error.

Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.

[a] p=0.029.

[b] p<0.001.

（GBDY CSR Table GBDY.12.34.）

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）

バイタルサインのベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.4.4-4 に示す。

投与 52 週時（LOCF）の収縮期及び拡張期血圧に関して、すべての併用群で、臥位、座位及び立位のいずれの体位でも、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。

脈拍数のベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量（平均値）は、臥位で 2.73 bpm（α−GI 併用群）から 4.27 bpm（ビグアナイド併用群）の範囲、座位で 1.71 bpm（α−GI 併用群）から 3.70 bpm（グリニド併用群）の範囲、立位で 1.48 bpm（α−GI 併用群）から 3.43 bpm（グリニド併用群）の範囲であり、座位でのα−GI 併用群、立位でのビグアナイド併用群、α−GI 併用群及び TZD 併用群を除き、統計学的に有意な脈拍数のベースラインからの増加が認められた（いずれも $p<0.05$）。

座位収縮期及び拡張期血圧並びに座位脈拍数のカテゴリカル解析の結果をそれぞれ付録表 2.7.4.7-88、付録表 2.7.4.7-89 及び付録表 2.7.4.7-90 に示す。

治験薬投与後に、座位収縮期血圧が 160 mmHg 以上となった被験者の割合は 4.9%（ビグアナイド併用群）から 14.5%（SU 併用群）の範囲であった。また、座位収縮期血圧がベースラインから 30 mmHg を超えて上昇した被験者の割合は 1.4%（グリニド併用群）から 4.9%（ビグアナイド併用群）の範囲であった。

治験薬投与後に、座位拡張期血圧が 100 mmHg 以上となった被験者の割合は 4.2%（グリニド併用群）から 10.6%（TZD 併用群）の範囲であった。治験薬投与後に、座位拡張期血圧が 100 mmHg を超え、かつベースラインから 15 mmHg を超えて上昇した被験者の割合は 0（グリニド併用群）から 3.3%（ビグアナイド併用群）であった。

治験薬投与後に、座位脈拍数が 100 bpm を超えた被験者の割合は 6.2%（α−GI 併用群）から 14.8%（ビグアナイド併用群）の範囲であった。治験薬投与後に、座位脈拍数が 100 bpm を超え、かつベースラインから 15 bpm 以上増加した被験者の割合は 4.2%（グリニド併用群）から 10.6%（TZD 併用群）であった。

表 2.7.4.4-4. バイタルサインのベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量（FAS）（GBDQ 試験）

Measure	Position	Dula 0.75 + SU N[a]=131	Dula 0.75 + BG N[a]=61	Dula 0.75 + AGI N[a]=65	Dula 0.75 + TZD N[a]=66	Dula 0.75 + GLN N[a]=71	Total
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD
Systolic Blood Pressure (mmHg)	Supine	-0.25 ± 12.18	0.74 ± 10.65	0.89 ± 13.27	0.75 ± 12.32	-2.09 ± 11.57	-0.07 ± 12.05
	Seated	-1.88 ± 12.78	0.91 ± 11.75	-0.59 ± 13.36	1.00 ± 10.66	-2.11 ± 13.35	-0.80 ± 12.51
	Standing	-1.57 ± 13.3	-0.13 ± 12.81	-2.77 ± 12.73	0.69 ± 10.17	-2.54 ± 12.93	-1.34 ± 12.59[b]
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	Supine	0.56 ± 6.66	1.11 ± 6.74	0.66 ± 9.47	-0.24 ± 8.80	0.66 ± 8.12	0.55 ± 7.81
	Seated	-0.74 ± 7.54	0.50 ± 7.74	-0.01 ± 8.76	0.54 ± 6.90	-1.08 ± 7.27	-0.27 ± 7.63
	Standing	-0.74 ± 7.61	0.57 ± 7.75	-1.30 ± 7.80	0.25 ± 6.66	-0.69 ± 8.16	-0.45 ± 7.60
Pulse Rate (bpm)	Supine	3.63 ± 7.78[c]	4.27 ± 8.33[c]	2.73 ± 7.23[d]	2.98 ± 6.85[c]	4.00 ± 6.61[c]	3.54 ± 7.41[c]
	Seated	2.77 ± 8.09[c]	3.05 ± 7.34[e]	1.71 ± 7.81	1.81 ± 7.30[f]	3.70 ± 6.52[c]	2.65 ± 7.53[c]
	Standing	2.08 ± 8.84[g]	1.63 ± 7.47	1.48 ± 7.99	1.72 ± 7.60	3.43 ± 6.49[c]	2.10 ± 7.89[c]

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; bpm = beats per minute; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; N = number of patients; SD = standard deviation; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.

[a] N at baseline.

[b] p=0.035 from within-group change t-test at the level of 0.05.

[c] p<0.001 from within-group change t-test at the level of 0.05.

[d] p=0.003 from within-group change t-test at the level of 0.05.

[e] p=0.002 from within-group change t-test at the level of 0.05.

[f] p=0.048 from within-group change t-test at the level of 0.05.

[g] p=0.008 from within-group change t-test at the level of 0.05.

（GBDQ CSR Table GBDQ.12.30.）

2.7.4.4.1.1.2 バイタルサインに関連する有害事象

2.7.4.4.1.1.2.1 収縮期血圧低下に関連する有害事象（失神及び意識消失）

デュラグルチド単独療法の GBCZ 及び GBDP 試験並びに併用療法の GBDY 及び GBDQ 試験のいずれの試験でも、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。

2.7.4.4.1.1.2.2 脈拍数増加に関連する有害事象（上室性不整脈及び心室性頻脈性不整脈）

<u>デュラグルチド単独療法</u>

GBCZ 試験（第 II 相試験）

脈拍数増加に関連する上室性不整脈及び心室性頻脈性不整脈は認められなかった。

GBDP 試験（第 III 相試験：主要評価期間 26 週間）

脈拍数増加に関連する有害事象が 5 例で認められた。そのうち、4 例がデュラグルチド 0.75 mg 投与群で認められた動悸であり、1 例がリラグルチド投与群で認められた心室性期外収縮であった（表 2.7.6.22-12、付録表 2.7.4.7-169 及び付録表 2.7.4.7-171）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で認められた動悸 1 例を除き、いずれの事象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。

GBDP 試験（第 III 相試験：全投与期間 52 週間）

脈拍数増加に関連する有害事象が 6 例で認められた。そのうち、5 例がデュラグルチド 0.75 mg 投与群で認められた動悸であり、1 例がリラグルチド投与群で認められた心室性期外収縮であった（表 2.7.6.22A-11、付録表 A2.7.4.7-19 及び付録表 A2.7.4.7-21）。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で認められた動悸 1 例を除き、いずれの事象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。

<u>デュラグルチド併用療法</u>

GBDY 試験（SU 及び／又はビグアナイドとの併用療法）

脈拍数増加に関連する有害事象が、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例（心拍数増加）に認められたが、軽度であった。また、インスリン グラルギン投与群の 2 例（動悸 1 例、上室性頻脈 1 例）でも認められたが、いずれの有害事象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（表 2.7.6.23-12、付録表 2.7.4.7-176 及び 2.7.4.7-177）。

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）

脈拍数増加に関連する有害事象として、頻脈が 4 例（SU 併用群 3 例、α−GI 併用群 1 例）、動悸が 3 例（SU 併用群 1 例、α−GI 併用群 1 例、グリニド併用群 1 例）、不整脈が 1 例（グリニド併用群）、心房細動が 1 例（SU 併用群）に認められた。そのうち、頻脈 4 例及び動悸 1 例（α−GI 併用群）が、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（表 2.7.6.32-12、付録表 2.7.4.7-183 及び 2.7.4.7-184）。重症度は動悸 1 例（α−GI 併用群）が高度であり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。

2.7.4.4.1.2 外国臨床試験

本項では、収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数に関して、ABPM を実施した GBDN 試験（第 II 相試験）及び投与期間 26 週以上のプラセボ対照の第 II 相及び第 III 相試験についての併合解析（投与 26 週時までのデータ）（AS1）の結果を示す。また、バイタルサインに関連する有害事象に関しては、すべての第 II 相及び第 III 相試験（GBCF、GBCJ、GBCK、GBDA、GBDB、GBDC、GBDD 及び GBDN 試験）及び国内第 II 相試験（GBCZ 試験）の併合解析、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）の結果を示す。

2.7.4.4.1.2.1 収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数

2.7.4.4.1.2.1.1 GBDN 試験

ABPM による 24 時間平均収縮期血圧（ITT 集団）の推移を表 2.7.4.4-5 に示す。

投与 16 週時での、デュラグルチド投与群とプラセボ投与群の 24 時間平均収縮期血圧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）（97.3%信頼区間）は、デュラグルチド 0.75 及び 1.5 mg 投与群で、それぞれ−1.07 mmHg（−2.83、0.68）及び−2.79 mmHg（−4.58、−1.00）であり、いずれの投与群でも主要解析である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）。さらに、投与 26 週時までの 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も、いずれの投与群でもプラセボ投与群に対する非劣性が示された。投与 16 及び 26 週時での、デュラグルチド 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群の 24 時間平均収縮期血圧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 1.5 mg 投与群−プラセボ投与群）は、それぞれ−2.79 及び−2.66 mmHg であり、デュラグルチド 1.5 mg 投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な 24 時間平均収縮期血圧が低下した。

他の解析方法（ANCOVA）、他の被験者集団［Per protocol（PP）集団］のデータ及び来院時に測定したデータを用いて収縮期血圧に対する影響の感度分析を実施した。それぞれの解析結果は、繰り返し測定値に関する混合効果モデルを用いた ITT 集団での解析結果を支持する結果であった（第 5.3.5.1.6 項）。

表 2.7.4.4-5. 繰り返し測定値に関する混合効果モデルを用いたときのベースライン、投与 4、16 及び 26 週時での ABPM による 24 時間平均収縮期血圧（ITT 集団）（GBDN 試験）

Time Point	Placebo (N=250)		Dula_0.75 (N=254)		Dula_1.5 (N=251)	
	Mean (SD)	ΔLSM (SE)	Mean (SD)	ΔLSM (SE)	Mean (SD)	ΔLSM (SE)
Systolic Blood Pressure (mm Hg)						
Baseline	131.13 (11.23)	--	132.08 (12.97)	--	130.85 (12.14)	--
Week 4	130.84 (11.82)	-0.34 (0.53)	130.39 (11.82)	-1.85 (0.53)	127.10 (12.00)	-3.73 (0.53)
Week 16	130.36 (11.79)	-0.63 (0.59)	130.38 (12.29)	-1.70 (0.58)	127.23 (12.58)	-3.41 (0.61)
Week 26	130.83 (11.63)	0.15 (0.62)	130.67 (12.11)	-1.56 (0.60)	127.75 (11.94)	-2.51 (0.63)

Abbreviations: ΔLSM = change in least squares mean from baseline within treatment group; Dula = dulaglutide; N= number of patients in specified treatment group; SD = standard deviation; SE = standard error.
Note: Dula_x.x refers to x.x mg dulaglutide once weekly.
Source: GBDN CSR Table GBDN.12.8.

ABPM による 24 時間平均拡張期血圧（ITT 集団）の推移を表 2.7.4.4-6 に示す。

投与 16 及び 26 週時での、デュラグルチド 1.5 mg 投与群とプラセボ投与群の 24 時間平均拡張期血圧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）（97.3%信頼区間）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群でそれぞれ 0.42 mmHg（−0.67、1.52）及び 0.16 mmHg（−1.00、1.31）、デュラグルチド 1.5 mg 投与群でそれぞれ 0.32 mmHg（−0.80、1.43）及び 0.50 mmHg（−0.68、1.68）であり、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）。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との間に統計学的有意差は認められなかった。

他の解析方法（ANCOVA）、他の被験者集団（PP 集団）のデータ及び来院時に測定したデータを用いて拡張期血圧に対する影響の感度分析を実施した。それぞれの解析結果は、繰り返し測定値に関する混合効果モデルを用いた ITT 集団での解析結果を支持する結果であった（第 5.3.5.1.6 項）。