表 2.7.6.21-5. 死亡又は重篤な有害事象の症例一覧（GBCZ 試験）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現日（投与●日目）	持続期間	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
Dula 0.25 mg	[redacted]	日本人	0.25 mg/週	男性	6[redacted]	白内障	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						肝機能異常	−753	（未回復）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						脂質異常症	−753	（未回復）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						筋骨格系胸痛	51	6	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						第7脳神経麻痺	87	（未回復）	なし	中等度	重篤	なし	軽快
						肝機能異常	88	（未回復）	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						肝機能異常	115	（未回復）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						第7脳神経麻痺	115	（未回復）	なし	軽度	重篤	投与中止	軽快
Dula 0.75 mg	[redacted]	日本人	0.75 mg/週	男性	6[redacted]	過形成性胆嚢症	（不明）	（不明）	なし	（不明）	非重篤	なし	未回復
						高血圧	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						副腎腺腫	8	（未回復）	なし	（不明）	非重篤	なし	未回復
						膵癌	11	（未回復）	なし	高度	重篤	投与中止	未回復
									なし	高度	重篤	なし	未回復

Dula＝デュラグルチド　事象名: MedDRA/J Version 14.0
本表の対象期間は治験薬投与開始前から後観察期間までとした。
有害事象発現日は、投与開始日を 1 日目として起算
「有害事象　発現日」がマイナスの日数又は不明の事象は治験薬投与開始前に認められていた事象であり、その日数の絶対値は事象を認めてから治験薬投与開始日までの日数を示す。
処置は、「投与中止」・投与中止「なし」で記載
症例番号 [redacted] の膵癌は 1 回目の治験薬投与後に治験中止し、治験中止から約 5 ヵ月後に死亡した。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/output/cz_ae_lst_20130529.rtf
Date: 2013-May-29 09:10

2.7.6.21.2.5.5　その他の重要な有害事象

治験薬投与期間（投与 12 週時まで）及び後観察期間に発現した試験中止に至った有害事象を表 2.7.6.21-6 に示す。

死亡又は重篤な有害事象［第 2.7.6.21.2.5.4 項に記載の膵癌及び第 7 脳神経麻痺（後観察期間中に発現）］以外で試験中止に至った有害事象は、心電図異常（0.5 mg 投与群 1 例、軽度）と末梢血管障害（0.75 mg 投与群 1 例、中等度）であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定されなかったが、試験中止後に回復した。

表 2.7.6.21-6. 試験中止に至った有害事象（GBCZ 試験）

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE　　09:01 Jan 16, 2013　1

Listing of Study Discontinuations Due to Adverse Events or Death
Safety Analysis Set (N=145)

Inv	Pat	Trt	Visit	Preferred Term/ Actual Term	TEAE?	Time from Start of Therapy to Onset of Event	Event Duration	Time from Start of Therapy to Death	Event Severity	EO	Related to Study* ES?	Drug?	PROC?	Disease?
[redacted]	[redacted]	LY 0.25 mg	8.00	第7脳神経麻痺（VIIth nerve Paralysis）/ Left bell palsy		87			Mild	RR	Yes	No	No	No
[redacted]	[redacted]	LY 0.75 mg	4.00	膵癌（Pancreatic carcinoma）/ PANCREATIC CANCER	Yes	11			Severe	NR	Yes	No	No	No
[redacted]	[redacted]	LY 0.75 mg	6.00	末梢血管障害（Peripheral vascular Disorder）/ circulatory disorder peripheral	Yes	46	8		Moderate	RE	No	Yes	No	Yes
	[redacted]	LY 0.5 mg	5.00	心電図異常（Electrocardiogram abnormal）/ abnormal electrocardiogram	Yes	31	8		Mild	RE	No	Yes	No	No

Abbreviations: EO = event outcome; ES = event serious; FA = fatal; Inv = investigator; LY = デュラグルチド; NR = not recovered; Pat = patient; PROC = procedure; RE = recovered; RR = recovering/resolving; RWS = recovered with sequelae; TEAE = treatment-emergent adverse event; Trt = treatment; UNK = unknown.
本表の対象期間は治験薬投与開始日から後観察期間までとした。
*As assessed by the investigator.
MedDRA Version 14.0

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/lsaesa1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/lsaesa11.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

（GBCZ CSR Table GBCZ.14.52.）

2.7.6.21.2.5.6 臨床検査値

投与 12 週時（LOCF）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項目は、0.25 mg 投与群の直接ビリルビン（p=0.007）及び総ビリルビン（p=0.018）、0.5 mg 投与群の直接ビリルビン（p=0.029）、総ビリルビン（p=0.028）、コレステロール（p=0.008）及び Non-HDL コレステロール（p=0.011）、0.75 mg 投与群のアルカリホスファターゼ（p=0.038）、アミラーゼ（p=0.023）、直接ビリルビン（p=0.025）、好酸球（p=0.037）、及びリパーゼ（p=0.018）であった。

アミラーゼ及びリパーゼは、0.75 mg 投与群で増加が認められ、0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の変化量の差［最小二乗平均値（95%信頼区間）］では統計学的有意差が認められた［アミラーゼ値：9.60（1.34～17.87）U/L（p=0.023）、リパーゼ値：17.39（3.03～31.75）U/L（p=0.018）］。しかしながら有害事象として膵炎を発現した被験者は認められず、また本試験で認められたアミラーゼ及びリパーゼの増加は小さいことから、臨床的に問題ではないと考えられた。その他の臨床検査項目も変動幅は小さく、臨床的に問題ではないと考えられた。

臨床検査値異常は、ベースライン値が基準値の上限以下、かつ投与後に基準値の上限を超えた場合に異常高値、ベースライン値が基準値の下限以上、かつ投与後に基準値の下限未満になった場合に異常低値と定義した。正常又は異常に分類する検査項目では、ベースラインで正常値であった項目が投与後に異常値を示した場合を臨床検査値異常と定義した。臨床検査値異常で、プラセボ投与群と比べていずれかのデュラグルチド投与群で統計学的に有意に発現割合が高かった臨床検査項目は、HDL コレステロール（異常低値：プラセボ投与群 0%、0.25 mg 投与群 17.2%、0.5 mg 投与群 5.7%、0.75 mg 投与群 19.4%）及び尿上皮細胞（異常：プラセボ投与群 0%、0.25 mg 投与群 11.8%、0.5 mg 投与群 0%、0.75 mg 投与群 0%）であった。尿上皮細胞の異常は用量依存性が認められず、また HDL コレステロールに関してはベースラインから投与 12 週時（LOCF）の平均変化量に統計学的有意差は認められなかったため、臨床的に問題ではないと考えられた。

2.7.6.21.2.5.7 バイタルサイン

血圧及び脈拍数は座位で測定した。各デュラグルチド投与群とプラセボ投与群の投与 12 週時でのベースラインからの脈拍数の変化量の差は、0.25 mg 投与群 4.84 bpm（p=0.002）、0.5 mg 投与群 5.00 bpm（p=0.001）、0.75 mg 投与群 4.76 bpm（p=0.003）であり、ベースラインからの変化量に統計学的有意な用量反応性が認められた（p=0.004）（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。

収縮期血圧及び拡張期血圧のベースラインからの変化量は、いずれのデュラグルチド投与群でもプラセボ投与群と比べて統計学的有意差が認められなかった（表 2.7.6.21-8 及び表 2.7.6.21-9）。

表 2.7.6.21-7. 脈拍数のベースラインからの平均変化量（GBCZ 試験）

Analysis and LS Means of Change from Baseline in Seated Pulse Rate (bpm)
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

			Baseline value		Comparison to Placebo*b	
Timepoint	Treatment Group	n	Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	LSM Diff (95% CI)	p-value
Baseline	Placebo	37	75.79, 8.44			
	LY 0.25 mg	36	73.99, 6.45			
	LY 0.5 mg	37	73.22, 8.12			
	LY 0.75 mg	35	73.69, 10.09			
Visit 4	Placebo	37		-0.09, 1.06 (-2.19, 2.01)		
	LY 0.25 mg	36		0.56, 1.07 (-1.57, 2.68)	0.64 (-2.29, 3.58)	.666
	LY 0.5 mg	37		1.53, 1.06 (-0.56, 3.62)	1.62 (-1.30, 4.53)	.276
	LY 0.75 mg	35		2.37, 1.09 (0.22, 4.53)	2.46 (-0.50, 5.42)	.102
Visit 5	Placebo	36		-1.17, 1.03 (-3.21, 0.87)		
	LY 0.25 mg	36		0.71, 1.03 (-1.32, 2.75)	1.88 (-0.94, 4.71)	.190
	LY 0.5 mg	37		2.73, 1.01 (0.73, 4.73)	3.90 (1.08, 6.71)	.007
	LY 0.75 mg	34		2.22, 1.06 (0.13, 4.31)	3.39 (0.53, 6.26)	.021

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): 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
*b - The LSM Diff, 95% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).
Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmvita1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmvita11.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 2

Analysis and LS Means of Change from Baseline in Seated Pulse Rate (bpm)
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

			Baseline value		Comparison to Placebo*b	
Timepoint	Treatment Group	n	Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	LSM Diff (95% CI)	p-value
Visit 6	Placebo	35		-2.49, 1.01 (-4.50, -0.49)		
	LY 0.25 mg	36		0.51, 1.00 (-1.46, 2.48)	3.00 (0.26, 5.75)	.032
	LY 0.5 mg	36		1.59, 0.99 (-0.37, 3.54)	4.08 (1.33, 6.83)	.004
	LY 0.75 mg	34		1.64, 1.02 (-0.38, 3.66)	4.14 (1.35, 6.92)	.004
Visit 7	Placebo	34		-3.44, 1.12 (-5.65, -1.23)		
	LY 0.25 mg	35		1.40, 1.10 (-0.78, 3.57)	4.84 (1.79, 7.88)	.002
	LY 0.5 mg	36		1.56, 1.08 (-0.58, 3.70)	5.00 (1.96, 8.03)	.001
	LY 0.75 mg	33		1.32, 1.13 (-0.92, 3.55)	4.76 (1.67, 7.85)	.003

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): 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
*b - The LSM Diff, 95% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmvita1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmvita11.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 3

Analysis and LS Means of Change from Baseline in Seated Pulse Rate (bpm)
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7
Dose Response (Estimate, SE, p-value*a)				
With Placebo				
Linear	8.36, 4.73, .079	12.19, 4.57, .009	13.49, 4.45, .003	14.44, 4.93, .004

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): 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
*b - The LSM Diff, 95% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmvita1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmvita11.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

（GBCZ CSR Table GBCZ.12.7.）

表 2.7.6.21-8. 収縮期血圧のベースラインからの平均変化量（GBCZ 試験）

Analysis and LS Means of Change from Baseline in Seated Systolic BP (mmHg)
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

			Baseline value		Comparison to Placebo*b	
Timepoint	Treatment Group	n	Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	LSM Diff (95% CI)	p-value
Baseline	Placebo	37	127.33, 13.79			
	LY 0.25 mg	36	128.00, 13.23			
	LY 0.5 mg	37	127.56, 11.89			
	LY 0.75 mg	35	128.05, 12.74			
Visit 4	Placebo	37		2.58, 1.50 (-0.37, 5.54)		
	LY 0.25 mg	36		-0.46, 1.51 (-3.45, 2.53)	-3.04 (-7.17, 1.08)	.147
	LY 0.5 mg	37		-0.91, 1.49 (-3.86, 2.03)	-3.50 (-7.59, 0.60)	.094
	LY 0.75 mg	35		-1.40, 1.54 (-4.44, 1.64)	-3.98 (-8.14, 0.18)	.060
Visit 5	Placebo	36		-0.15, 1.43 (-2.97, 2.68)		
	LY 0.25 mg	36		-1.53, 1.42 (-4.35, 1.29)	-1.39 (-5.29, 2.51)	.483
	LY 0.5 mg	37		-2.42, 1.40 (-5.19, 0.35)	-2.27 (-6.15, 1.60)	.248
	LY 0.75 mg	34		-2.57, 1.47 (-5.47, 0.33)	-2.42 (-6.37, 1.53)	.228

Abbreviations: BMI = body mass index; BP = blood pressure; CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): 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
*b - The LSM Diff, 95% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmvita1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmvita13.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 2

Analysis and LS Means of Change from Baseline in Seated Systolic BP (mmHg)
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

			Baseline value		Comparison to Placebo*b	
Timepoint	Treatment Group	n	Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	LSM Diff (95% CI)	p-value
Visit 6	Placebo	35		0.58, 1.63 (-2.64, 3.80)		
	LY 0.25 mg	36		-2.02, 1.61 (-5.20, 1.16)	-2.60 (-7.04, 1.84)	.249
	LY 0.5 mg	36		-2.30, 1.60 (-5.46, 0.85)	-2.88 (-7.32, 1.56)	.201
	LY 0.75 mg	34		-2.33, 1.65 (-5.60, 0.94)	-2.91 (-7.41, 1.59)	.204
Visit 7	Placebo	34		-0.02, 1.65 (-3.27, 3.24)		
	LY 0.25 mg	35		-3.13, 1.62 (-6.33, 0.07)	-3.12 (-7.60, 1.37)	.171
	LY 0.5 mg	36		-1.53, 1.59 (-4.68, 1.62)	-1.51 (-5.97, 2.94)	.503
	LY 0.75 mg	33		-4.38, 1.67 (-7.68, -1.09)	-4.37 (-8.91, 0.18)	.060

Abbreviations: BMI = body mass index; BP = blood pressure; CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): 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
*b - The LSM Diff, 95% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmvita1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmvita13.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 3

Analysis and LS Means of Change from Baseline in Seated Systolic BP (mmHg)
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7
Dose Response (Estimate, SE, p-value*a)				
With Placebo				
Linear	-12.40, 6.64, .064	-8.15, 6.31, .199	-9.01, 7.19, .212	-11.50, 7.25, .115

Abbreviations: BMI = body mass index; BP = blood pressure; CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): 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
*b - The LSM Diff, 95% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmvita1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmvita13.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

（GBCZ CSR Table GBCZ.12.10.）

表 2.7.6.21-9. 拡張期血圧のベースラインからの平均変化量（GBCZ 試験）

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 1

Analysis and LS Means of Change from Baseline in Seated Diastolic BP (mmHg)
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

			Baseline value		Comparison to Placebo*b	
Timepoint	Treatment Group	n	Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	LSM Diff (95% CI)	p-value
Baseline	Placebo	37	80.63, 7.93			
	LY 0.25 mg	36	79.42, 10.21			
	LY 0.5 mg	37	81.12, 9.49			
	LY 0.75 mg	35	82.34, 9.11			
Visit 4	Placebo	37		0.31, 0.94 (-1.56, 2.17)		
	LY 0.25 mg	36		-1.68, 0.96 (-3.58, 0.21)	-1.99 (-4.58, 0.59)	.130
	LY 0.5 mg	37		0.04, 0.94 (-1.81, 1.89)	-0.27 (-2.84, 2.30)	.835
	LY 0.75 mg	35		-1.11, 0.97 (-3.03, 0.81)	-1.42 (-4.03, 1.19)	.283
Visit 5	Placebo	36		-1.59, 0.99 (-3.54, 0.35)		
	LY 0.25 mg	36		-1.67, 0.99 (-3.63, 0.28)	-0.08 (-2.76, 2.61)	.954
	LY 0.5 mg	37		-0.84, 0.97 (-2.75, 1.07)	0.75 (-1.92, 3.42)	.579
	LY 0.75 mg	34		-1.02, 1.01 (-3.02, 0.97)	0.57 (-2.15, 3.29)	.679

Abbreviations: BMI = body mass index; BP = blood pressure; CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): 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
*b - The LSM Diff, 95% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmvita1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmvita12.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 2

Analysis and LS Means of Change from Baseline in Seated Diastolic BP (mmHg)
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

			Baseline value		Comparison to Placebo*b	
Timepoint	Treatment Group	n	Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	LSM Diff (95% CI)	p-value
Visit 6	Placebo	35		-1.39, 1.18 (-3.73, 0.95)		
	LY 0.25 mg	36		-2.22, 1.17 (-4.54, 0.10)	-0.83 (-4.06, 2.40)	.612
	LY 0.5 mg	36		-1.26, 1.16 (-3.55, 1.04)	0.13 (-3.09, 3.36)	.936
	LY 0.75 mg	34		-1.19, 1.20 (-3.56, 1.19)	0.20 (-3.07, 3.48)	.903
Visit 7	Placebo	34		-2.40, 1.18 (-4.73, -0.07)		
	LY 0.25 mg	35		-2.14, 1.17 (-4.45, 0.16)	0.26 (-2.96, 3.48)	.874
	LY 0.5 mg	36		-1.41, 1.14 (-3.67, 0.85)	0.99 (-2.20, 4.19)	.539
	LY 0.75 mg	33		-3.64, 1.20 (-6.01, -1.28)	-1.24 (-4.50, 2.02)	.453

Abbreviations: BMI = body mass index; BP = blood pressure; CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): 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
*b - The LSM Diff, 95% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmvita1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmvita12.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 3

Analysis and LS Means of Change from Baseline in Seated Diastolic BP (mmHg)
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7
Dose Response (Estimate, SE, p-value*a)				
With Placebo				
Linear	-2.54, 4.17, .543	2.54, 4.35, .560	1.57, 5.23, .765	-2.99, 5.21, .567

Abbreviations: BMI = body mass index; BP = blood pressure; CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): 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
*b - The LSM Diff, 95% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmvita1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmvita12.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

（GBCZ CSR Table GBCZ.12.12.）

2.7.6.21.2.5.8　心電図

安全性解析対象集団を対象として、MMRM を用いて解析した心電図パラメータのベースラインから投与 12 週時までの変化量を表 2.7.6.21-10 及び表 2.7.6.21-11 に示す。

モデルにより RR 間隔で調整した QT 間隔は、いずれのデュラグルチド投与群でも、プラセボ投与群と比べて統計学的有意な変動は認められなかった（表 2.7.6.21-10）。

QTcF 間隔は、0.25 mg 投与群ではプラセボ投与群と比べて統計学的有意な変動は認められなかったが、0.5 及び 0.75 mg 投与群では、投与 8 週時にプラセボ投与群と比べて統計学的有意に短縮し（p=0.048 及び p=0.016）、統計学的有意な用量反応性が認められた（p=0.013）（表 2.7.6.21-11）。しかしながら、スキャッタープロットの結果からは、デュラグルチド濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量との間に明確な相関は認められなかった（図 2.7.6.21-3）。

PR 間隔は、投与 2 週時に、0.25、0.5 及び 0.75 mg 投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的有意な延長（それぞれ p<0.001、p<0.001 及び p=0.003）が認められた（表 2.7.6.21-12）。また投与 8 週時には、0.25 及び 0.75 mg 投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的有意に延長し（p=0.031 及び p=0.003）、投与 12 週時には、0.25 mg 投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的有意に延長した（p=0.013）。しかしながら、スキャッタープロットの結果からは、デュラグルチド濃度と PR 間隔のベースラインからの変化量との間に明確な相関は認められなかった（図 2.7.6.21-4）。

その他の心電図パラメータに臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 2.7.6.21-10. モデルにより調整した QT 間隔のベースラインからの平均変化量（GBCZ 試験）

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE　09:15 Jan 16, 2013　1

Analysis and LS Means of Change from Baseline in QTc Model Approach
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

			Baseline value		Comparison to Placebo*a	
Timepoint	Treatment Group	n	Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	LSM Diff (90% CI)	p-value
Baseline	Placebo	37	387.23, 24.96			
	LY 0.25 mg	36	391.79, 21.88			
	LY 0.5 mg	37	397.50, 22.16			
	LY 0.75 mg	35	393.02, 26.26			
Visit 4	Placebo	37		-3.99, 1.34 (-6.65, -1.34)		
	LY 0.25 mg	36		-2.06, 1.35 (-4.73, 0.61)	1.94 (-1.22, 5.09)	.311
	LY 0.5 mg	36		-4.10, 1.35 (-6.76, -1.43)	-0.10 (-3.26, 3.06)	.958
	LY 0.75 mg	35		-3.97, 1.38 (-6.70, -1.25)	0.02 (-3.18, 3.22)	.991
Visit 5	Placebo	36		-3.79, 1.24 (-6.25, -1.33)		
	LY 0.25 mg	36		-0.90, 1.24 (-3.35, 1.55)	2.89 (-0.02, 5.80)	.103
	LY 0.5 mg	37		-4.71, 1.23 (-7.14, -2.29)	-0.92 (-3.84, 1.99)	.600
	LY 0.75 mg	34		-3.94, 1.27 (-6.46, -1.43)	-0.16 (-3.12, 2.81)	.930

Abbreviations: CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド;
n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - The LSM Diff, 90% confidence interval and p-value are from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): Change = Dose + Baseline Value + Change RR + 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

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmecga2.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmecga21.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 2

Analysis and LS Means of Change from Baseline in QTc Model Approach
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

			Baseline value		Comparison to Placebo*a	
Timepoint	Treatment Group	n	Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	LSM Diff (90% CI)	p-value
Visit 6	Placebo	35		-1.12, 1.47 (-4.03, 1.79)		
	LY 0.25 mg	36		-3.60, 1.45 (-6.47, -0.72)	-2.47 (-5.90, 0.95)	.233
	LY 0.5 mg	36		-4.59, 1.45 (-7.46, -1.72)	-3.47 (-6.91, -0.03)	.097
	LY 0.75 mg	34		-4.62, 1.49 (-7.57, -1.67)	-3.50 (-6.99, -0.01)	.099
Visit 7	Placebo	34		-1.86, 1.55 (-4.92, 1.20)		
	LY 0.25 mg	35		-1.86, 1.53 (-4.88, 1.16)	0.00 (-3.59, 3.60)	.999
	LY 0.5 mg	36		-3.66, 1.51 (-6.65, -0.67)	-1.80 (-5.40, 1.80)	.410
	LY 0.75 mg	33		-3.89, 1.57 (-6.98, -0.79)	-2.03 (-5.68, 1.63)	.360

Abbreviations: CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド;
n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - The LSM Diff, 90% confidence interval and p-value are from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): Change = Dose + Baseline Value + Change RR + 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

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmecga2.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmecga21.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

（GBCZ CSR Table GBCZ.12.16.）

表 2.7.6.21-11. QTcF 間隔のベースラインからの平均変化量（GBCZ 試験）

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 1

Analysis and LS Means of Change from Baseline in QTcF Interval
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

			Baseline value		Comparison to Placebo*b	
Timepoint	Treatment Group	n	Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	LSM Diff (90% CI)	p-value
Baseline	Placebo	37	411.00, 15.32			
	LY 0.25 mg	36	414.00, 17.01			
	LY 0.5 mg	37	417.85, 17.05			
	LY 0.75 mg	35	414.36, 15.80			
Visit 4	Placebo	37		-0.21, 1.34 (-2.85, 2.44)		
	LY 0.25 mg	36		1.39, 1.35 (-1.28, 4.06)	1.60 (-1.55, 4.74)	.402
	LY 0.5 mg	36		-0.62, 1.35 (-3.28, 2.05)	-0.41 (-3.57, 2.75)	.830
	LY 0.75 mg	35		-1.57, 1.37 (-4.28, 1.14)	-1.36 (-4.53, 1.81)	.478
Visit 5	Placebo	36		-0.11, 1.25 (-2.57, 2.36)		
	LY 0.25 mg	36		2.54, 1.25 (0.07, 5.00)	2.64 (-0.27, 5.56)	.136
	LY 0.5 mg	37		-1.62, 1.23 (-4.06, 0.82)	-1.51 (-4.43, 1.40)	.392
	LY 0.75 mg	34		-1.62, 1.28 (-4.14, 0.91)	-1.51 (-4.46, 1.45)	.399

Abbreviations: CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド; n = number of patients in the specified category; QTcF= Fridericia-corrected QT interval; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): Change = Dose + 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
*b - The LSM Diff, 90% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmecga1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmecga11.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 2

Analysis and LS Means of Change from Baseline in QTcF Interval
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

			Baseline value		Comparison to Placebo*b	
Timepoint	Treatment Group	n	Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	LSM Diff (90% CI)	p-value
Visit 6	Placebo	35		2.66, 1.46 (-0.23, 5.55)		
	LY 0.25 mg	36		-0.13, 1.45 (-3.00, 2.73)	-2.79 (-6.20, 0.61)	.177
	LY 0.5 mg	36		-1.46, 1.45 (-4.33, 1.40)	-4.12 (-7.54, -0.71)	.048
	LY 0.75 mg	34		-2.40, 1.48 (-5.34, 0.53)	-5.06 (-8.51, -1.62)	.016
Visit 7	Placebo	34		1.77, 1.57 (-1.33, 4.86)		
	LY 0.25 mg	35		1.86, 1.55 (-1.20, 4.93)	0.10 (-3.55, 3.74)	.965
	LY 0.5 mg	36		-0.55, 1.54 (-3.58, 2.49)	-2.31 (-5.95, 1.33)	.295
	LY 0.75 mg	33		-1.36, 1.59 (-4.51, 1.78)	-3.13 (-6.83, 0.57)	.163

Abbreviations: CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド; n = number of patients in the specified category; QTcF= Fridericia-corrected QT interval; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): Change = Dose + 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
*b - The LSM Diff, 90% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmecga1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmecga11.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 3

Analysis and LS Means of Change from Baseline in QTcF Interval
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

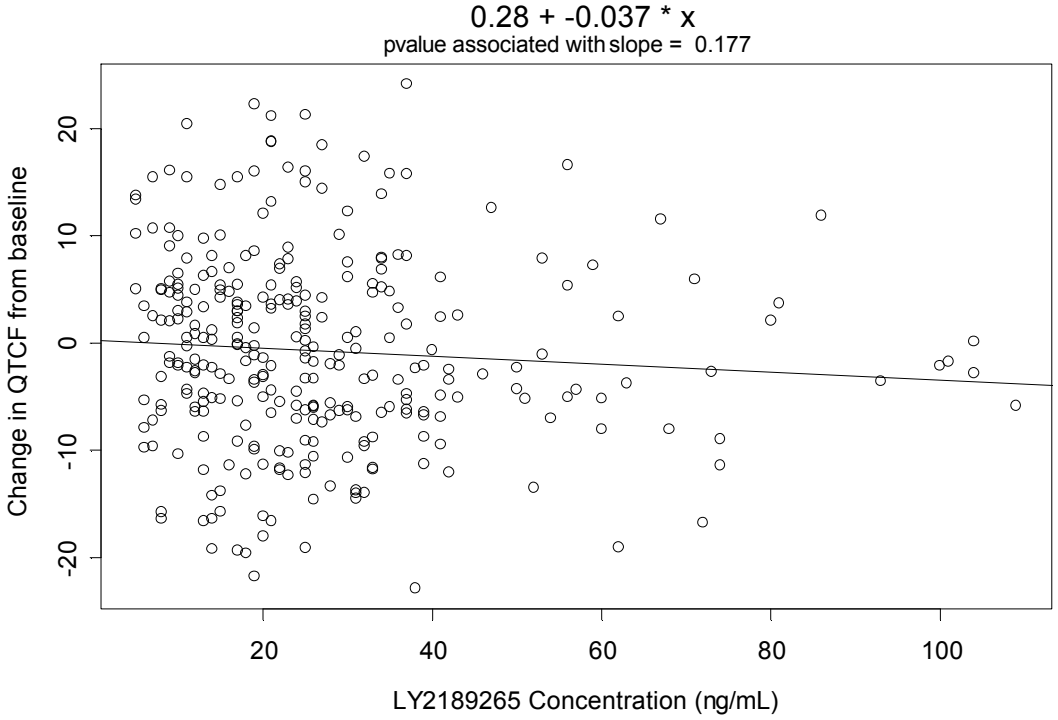
	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7
Dose Response (Estimate, SE, p-value*a)				
With Placebo				
Linear	-6.09, 6.06, .316	-8.69, 5.64, .126	-16.52, 6.58, .013	-11.79, 7.05, .097

Abbreviations: CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド; n = number of patients in the specified category; QTcF= Fridericia-corrected QT interval; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): Change = Dose + 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
*b - The LSM Diff, 90% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmecga1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmecga11.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

（GBCZ CSR Table GBCZ.14.72.）



LY2189265＝デュラグルチド

図 2.7.6.21-3. デュラグルチド濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変化量（GBCZ 試験）

（GBCZ CSR Figure GBCZ.12.3.）

表 2.7.6.21-12. PR 間隔のベースラインからの平均変化量（GBCZ 試験）

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE　09:15 Jan 16, 2013　1

Analysis and LS Means of Change from Baseline in PR Interval
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

			Baseline value		Comparison to Placebo*b	
Timepoint	Treatment Group	n	Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	LSM Diff (90% CI)	p-value
Baseline	Placebo	37	170.03, 19.50			
	LY 0.25 mg	36	167.17, 19.58			
	LY 0.5 mg	37	162.70, 14.62			
	LY 0.75 mg	35	163.60, 18.07			
Visit 4	Placebo	37		-4.97, 1.30 (-7.55, -2.39)		
	LY 0.25 mg	36		2.04, 1.32 (-0.56, 4.64)	7.01 (3.95, 10.07)	<.001
	LY 0.5 mg	37		2.92, 1.30 (0.35, 5.49)	7.89 (4.83, 10.95)	<.001
	LY 0.75 mg	35		0.59, 1.34 (-2.05, 3.23)	5.56 (2.46, 8.66)	.003
Visit 5	Placebo	36		-1.57, 1.42 (-4.38, 1.24)		
	LY 0.25 mg	36		2.18, 1.42 (-0.63, 4.99)	3.75 (0.43, 7.08)	.064
	LY 0.5 mg	37		1.70, 1.41 (-1.08, 4.48)	3.27 (-0.05, 6.59)	.105
	LY 0.75 mg	34		1.72, 1.46 (-1.17, 4.60)	3.29 (-0.09, 6.67)	.109

Abbreviations: CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド;
n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): Change = Dose + 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
*b - The LSM Diff, 90% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmecga1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmecga15.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 2

Analysis and LS Means of Change from Baseline in PR Interval
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

			Baseline value		Comparison to Placebo*b	
Timepoint	Treatment Group	n	Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	LSM Diff (90% CI)	p-value
Visit 6	Placebo	35		-1.59, 1.39 (-4.34, 1.16)		
	LY 0.25 mg	36		2.65, 1.37 (-0.06, 5.36)	4.25 (1.02, 7.48)	.031
	LY 0.5 mg	36		1.64, 1.37 (-1.07, 4.35)	3.23 (-0.01, 6.48)	.101
	LY 0.75 mg	34		4.43, 1.41 (1.64, 7.21)	6.02 (2.74, 9.31)	.003
Visit 7	Placebo	34		-1.74, 1.49 (-4.68, 1.20)		
	LY 0.25 mg	35		3.53, 1.47 (0.62, 6.43)	5.26 (1.81, 8.72)	.013
	LY 0.5 mg	36		1.04, 1.45 (-1.83, 3.92)	2.78 (-0.67, 6.23)	.185
	LY 0.75 mg	33		2.22, 1.51 (-0.76, 5.21)	3.96 (0.44, 7.48)	.064

Abbreviations: CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド;
n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): Change = Dose + 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
*b - The LSM Diff, 90% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmecga1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmecga15.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:15 Jan 16, 2013 3

Analysis and LS Means of Change from Baseline in PR Interval
MMRM at All Visits (Visit 4 to 7)
Safety Analysis Set (N=145)

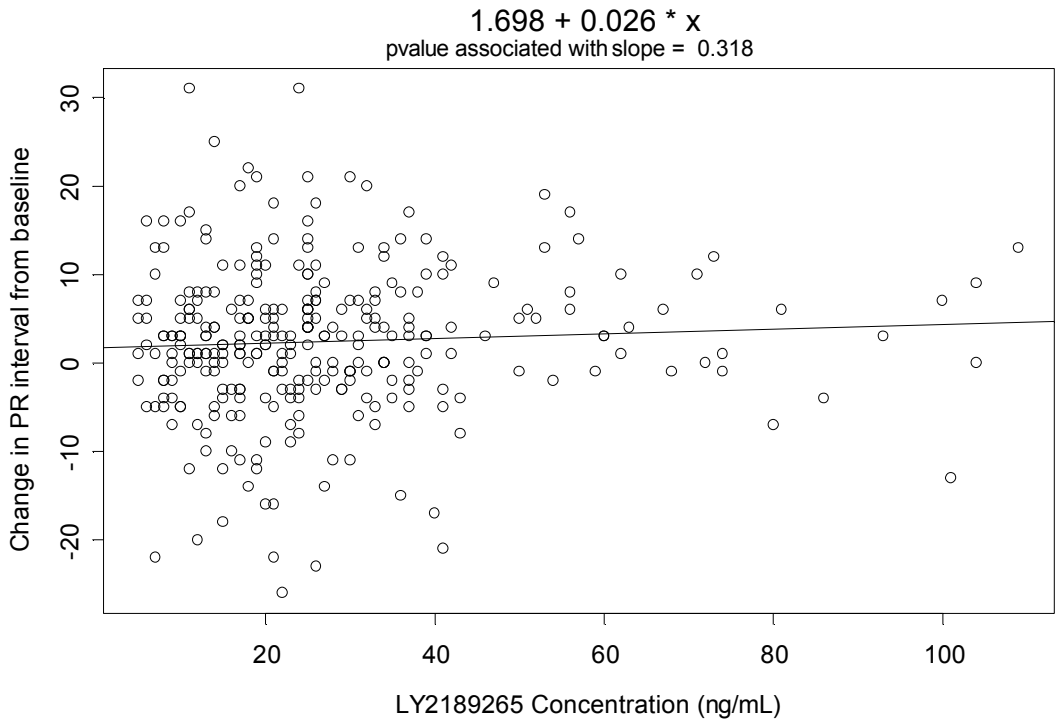
	Visit 4	Visit 5	Visit 6	Visit 7
Dose Response (Estimate, SE, p-value*a)				
With Placebo				
Linear	17.55, 5.92, .004	9.39, 6.45, .148	17.05, 6.27, .007	9.40, 6.71, .163

Abbreviations: CI = confidence interval; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = difference of least-squares means; LY = デュラグルチド;
n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a - p-value from Mixed Model Repeated Measurements (MMRM): Change = Dose + 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
*b - The LSM Diff, 90% confidence interval and p-value are from above mentioned Mixed Model Repeated Measurements (MMRM).

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/rmecga1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/rmecga15.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

（GBCZ CSR Table GBCZ.12.18.）



LY2189265＝デュラグルチド

図 2.7.6.21-4. デュラグルチド濃度と PR 間隔のベースラインからの変化量（GBCZ 試験）

（GBCZ CSR Figure GBCZ.12.4.）

2.7.6.21.2.5.9　低血糖

治験薬投与期間中に 0.5 mg 投与群の 1 例 3 件、0.75 mg 投与群の 2 例 2 件に低血糖が認められ、それらはすべて無症候性低血糖症（血糖値 70 mg/dL 以下）であった（表 2.7.6.21-13）。低血糖の発現割合にデュラグルチド 0.5 及び 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の間で統計学的有意差は認められなかった。重症低血糖症及び夜間低血糖症は認められなかった。

表 2.7.6.21-13. 治験薬投与期間中に発現した低血糖の一覧（GBCZ 試験）

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:07 Jan 16, 2013 1

Listing of Individual Hypoglycemic Episodes
Full Analysis Set Excluding Post Rescue Visits (N=145)

Inv	Pat	Trt	Visit	Sequence ID	Nocturnal Hypo?	Asymptomatic Hypo?	DS Hypo?	PS Hypo?	Relative Hypo?	How to treat Hypo	BG Level (mg/dL)	Severe Hypo?	Hypoglycemia Treatment					Hypoglycemia Outcome
													Food	Drink	GT	GI	IV GLU	None	
[redacted]	[redacted]	LY 0.5 mg	4.00	1	No	Yes	No	No	No	Subject did not require any treatment	66	No						Yes	4
			7.00	1	No	Yes	No	No	No	Subject did not require any treatment	70	No						Yes	4
			7.00	2	No	Yes	No	No	No	Subject did not require any treatment	63	No						Yes	4

Abbreviations: (Hypoglycemia Outcome) 1 = coma, 2 = hospitalization, 4 - promptly recovered, 5 - emergency room visit, 6 - automobile accident, 7 - death, 8 - prolonged recovery, 9 - injury to self, 10 - injury to another person, 11 - death to another person, 12 - convulsion, 13 - seizure, 14 - loss of consciousness; BG = blood glucose; DS = documented symptomatic; GI = glucagon injection; GT = glucose tablets; Hypo = hypoglycemia; Inv = investigator; IV GLU = intravenous glucose; LY = デュラグルチド; Pat = patient; PS = probable symptomatic; Trt = treatment.

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/lshypa1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/lshypa11.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 09:07 Jan 16, 2013 2

Listing of Individual Hypoglycemic Episodes
Full Analysis Set Excluding Post Rescue Visits (N=145)

Inv	Pat	Trt	Visit	Sequence ID	Nocturnal Hypo?	Asymptomatic Hypo?	DS Hypo?	PS Hypo?	Relative Hypo?	How to treat Hypo	BG Level (mg/dL)	Severe Hypo?	Hypoglycemia Treatment					Hypoglycemia Outcome
													Food	Drink	GT	GI	IV GLU	None	
[redacted]	[redacted]	LY 0.75 mg	5.00	1	No	Yes	No	No	No	Subject did not require any treatment	69	No						Yes	4
[redacted]	[redacted]	LY 0.75 mg	6.00	1	No	Yes	No	No	No	Subject did not require any treatment	62	No						Yes	4

Abbreviations: (Hypoglycemia Outcome) 1 = coma, 2 = hospitalization, 4 - promptly recovered, 5 - emergency room visit, 6 - automobile accident, 7 - death, 8 - prolonged recovery, 9 - injury to self, 10 - injury to another person, 11 - death to another person, 12 - convulsion, 13 - seizure, 14 - loss of consciousness; BG = blood glucose; DS = documented symptomatic; GI = glucagon injection; GT = glucose tablets; Hypo = hypoglycemia; Inv = investigator; IV GLU = intravenous glucose; LY = デュラグルチド; Pat = patient; PS = probable symptomatic; Trt = treatment.本表の対象期間に後観察期間は含まない。

Program location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/lshypa1.sas
Output location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/programs_stat/tfl_output/lshypa11.rtf
Data Set location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbcz/final/data/shared/ads

（GBCZ CSR Table GBCZ.14.74.）

2.7.6.21.2.5.10　抗デュラグルチド抗体

試験期間中にプラセボ投与群の 2 例が抗デュラグルチド抗体陽性を示したが、デュラグルチド投与群では抗デュラグルチド抗体陽性を示した被験者はなかった。

2.7.6.21.2.6　薬物動態

日本人 2 型糖尿病患者を対象に実施した GBCB 試験、GBCL 試験及び GBCZ 試験並びに外国人 2 型糖尿病患者を対象に実施した GBCD 試験、GBCJ 試験、及び GBCK 試験のデータを用いて母集団薬物動態モデルを確立した。薬物動態の最終モデルには、吸収速度定数、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）で表される 1 次吸収過程を伴う 1 コンパートメントモデルを用いた。BMI、体重、年齢、性別及び GBCD 試験が、統計学的有意な共変量として検出された（$p<0.001$）。BMI 及び体重には高い相関が認められるため、臨床的に重要であると考えられた BMI のみを最終モデルの共変量とした。GBCD 試験が共変量として特定された理由は、他の試験と異なる製剤を使用したことによると考えられた。

最終モデルにより推定された母集団薬物動態パラメータを表 2.7.6.21-14 に示す。

表 2.7.6.21-14. 母集団薬物動態パラメータ推定値（GBCZ 試験）

	Final Base		Final Model	
Parameter Description	Population Estimate (%SEE)[a]	Inter-patient Variability (%SEE) [a]	Population - Estimate (%SEE)[a]	Inter-patient Variability (%SEE) [a]
Relative Bioavailability				
F1 (fraction)	1.00 (Fixed)		1.00 (Fixed)	---
Absorption Rate Constant				
Ka ($hour^{-1}$)	0.0320 (5.69)	33.8 (45.0)	0.0321 (5.92)	36.5 % (41.8)
Apparent Clearance				
CL/F (L/hour)	0.0437 (2.26)	49.0 (10.1)	0.0391 (3.38)	43.9 % (11.6)
Apparent Volume				
V/F (L)	5.87 (4.11)	44.0 (22.4)	5.24 (5.02)	27.8 % (34.6)
Covariance Between CL/F and V/F				
Covariance	0.161 (12.5)		---	0.0941 (17.0)
Covariates				
Dose effect on F1[b]				
Maximum decrease in F1 (E_{max})	0.671 (Fixed)		0.671 (Fixed)	
Median dose to E_{max} (ED_{50})	-2.40 (Fixed)		-2.40 (Fixed)	
BMI effect on F[c]			-0.919 (11.8)	
AGE effect on F[d]			0.00726 (26.9)	
SEX effect on F[e]			-0.205 (16.0)	
GBCD effect on F[f]			-0.248 (16.9)	
Residual Error				
Proportional	24.3 (7.33)		24.5 % (6.91)	

Abbreviations: BMI = body mass index; CL/F = apparent clearance; F=relative bioavailability; F1 = relative bioavailability at 0.05 mg; Emax=maximum decrease in bioavailability relative to 0.05 mg dose; ED_{50}=dose which produced a decrease in bioavailability 50% of Emax; Ka = absorption rate constant; SEE = standard error of the estimate.

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

b Dose effect was described as: F1 – Emax*(Dose-0.05)/((Dose-0.05) + (exp(ED50))

c BMI effect was described as: F * ((BMI/32) ^ BMI effect).

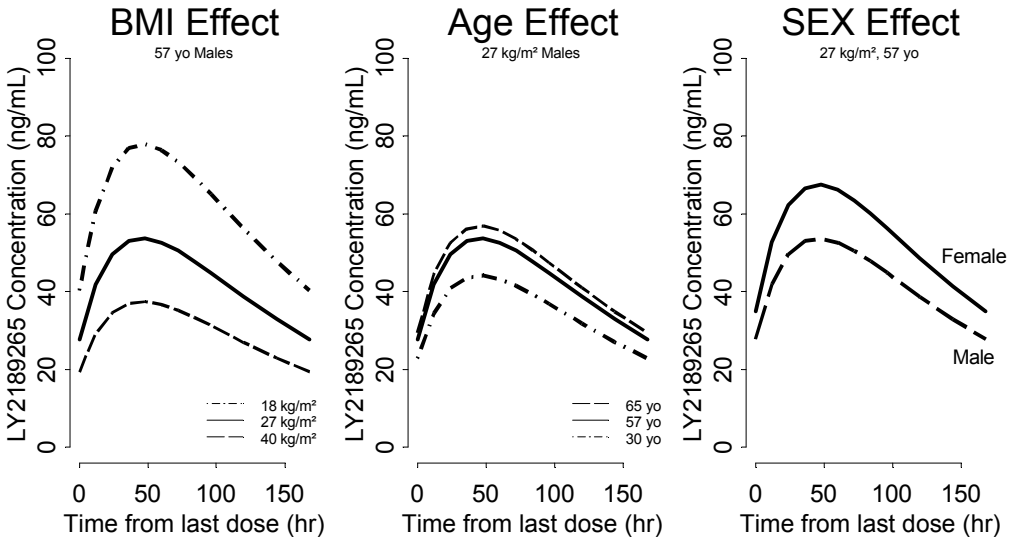
d AGE effect was described as: F * exp((AGE-57) * AGE effect)

e SEX effect was described as: F * (1 + SEX * SEX effect), where SEX=1 for males and SEX=0 for females

f GBCD effect was described as: F * (1 + GBCD effect) where GBCD=1 for GBCD and GBCD=0 for non-GBCD studies.

（GBCZ CSR Table GBCZ.14.93.）

デュラグルチドの曝露量は、投与量にほぼ比例して増加した。異なる BMI、年齢又は性別の日本人 2 型糖尿病患者に 0.75 mg 投与したときの、定常状態のデュラグルチド濃度推移をモデルにより推定した（図 2.7.6.21-5）。BMI が薬物動態に影響を及ぼす最も重要な共変量であった。年齢及び性別も統計学的有意な共変量として検出されたが、BMI や個体間変動と比べて、血漿中濃度の変動は小さいため、その臨床的意義は小さいと考えられる。



LY2189265 = デュラグルチド

図 2.7.6.21-5. GBCZ 試験で 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推移に及ぼす
BMI、年齢及び性別の影響のモデルによる推定（GBCZ 試験）

（GBCZ CSR Figure GBCZ.14.14.）

2.7.6.21.3　結論

本試験では、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.25、0.5 及び 0.75 mg を週 1 回 12 週間投与したときの有効性及び安全性を、プラセボと比較して評価した。

有効性の主要評価項目である投与 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）に、統計学的有意な用量反応性が認められた（$p<0.001$）（プラセボ投与群 −0.18% ± 0.09%、0.25 mg 投与群 −0.90% ± 0.09%、0.5 mg 投与群 −1.15% ± 0.08%及び 0.75 mg 投与群−1.35% ± 0.09%）。また、いずれのデュラグルチド投与群でも、投与 12 週時に HbA1c 値はベースラインより減少し、ベースラインからの変化量にはプラセボ投与群と比べて統計学的有意差が認められた。投与 12 週時での空腹時血糖値の変化量も同様に、統計学的有意な用量反応性が認められると共に、いずれのデュラグルチド投与群でも投与 12 週時に空腹時血糖値はベースラインよりも減少し、ベースラインからの変化量は、いずれのデュラグルチド投与群もプラセボ投与群と比べて統計学的有意差が認められた。

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

以上より、日本人 2 型糖尿病患者で、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与は忍容であり、かつ強い血糖降下作用を示すと考えられた。

2.7.6.21.4　付録

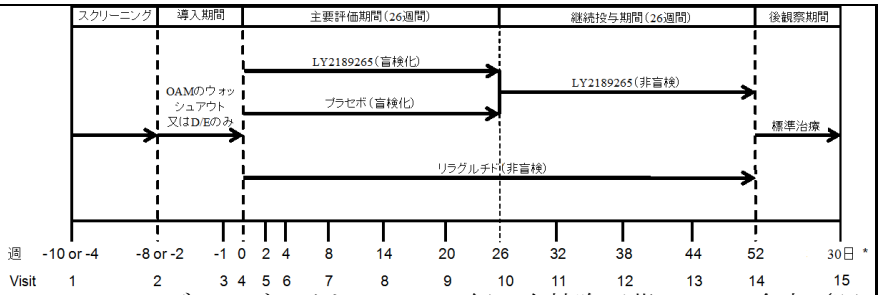
2.7.6.22 H9X-JE-GBDP 試験（26 週間）（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1-2 項）

GBDP 試験は、52 週間投与の試験デザインであるが、本項は、26 週時までの中間データに基づいて記載する。

2.7.6.22.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	2 型糖尿病患者を対象にプラセボ及びリラグルチドを対照としたデュラグルチド単独療法第 III 相試験
実施医療機関数及び実施国	33 施設（日本）
試験実施期間	2012 年 4 月 14 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 23 日（最終被験者の投与 26 週完了日）
開発の相	第 III 相
目的	1. 主要目的 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値［National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値］の変化量を指標とした血糖コントロールに関して、経口血糖降下薬単独療法を中止した又は経口血糖降下薬による治療を受けていない 2 型糖尿病患者でのプラセボに対するデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回皮下投与の優越性を示す。 2. 副次的目的 主な副次的目的を以下に示す。 • ベースラインから投与26週時までのHbA1c値の変化量を指標とした血糖コントロールに関して、リラグルチド0.9 mg 1日1回投与に対するデュラグルチド0.75 mg週1回投与の非劣性を示す。 • 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た血糖コントロールに関して、リラグルチド0.9 mg 1日1回投与に対するデュラグルチド0.75 mg週1回投与の優越性を示す。 主要目的を達成した場合、上記の主な副次的目的はTree-gatekeeping法により多重性の調整を行い、ファミリーワイズの第1種の過誤確率を制御した。 その他の副次的目的を以下に示す。 • 以下の項目で、デュラグルチド0.75 mg週1回投与とプラセボ（投与26週時のみ）又はデュラグルチド0.75 mg週1回投与とリラグルチド0.9 mg 1日1回投与（投与26及び52週時）を比較し、有効性を評価する。 ・ HbA1c値（ベースラインから投与52週時までの変化量） ・ HbA1c値が7.0%未満又は6.5%以下に到達した被験者の割合（投与26及び52週時） ・ 空腹時血糖値、空腹時インスリン濃度及び空腹時C-ペプチド濃度（ベースラインから投与26及び52週時までの変化量） ・ 7ポイント自己測定血糖値（ベースラインから投与26及び52週時までの変化量） ・ Homeostasis Model Assessment 2（HOMA2）を用いたβ

	細胞機能及びインスリン感受性（ベースラインから投与26及び52週時までの変化量） ・ 体重（ベースラインから投与26及び52週時までの変化量） • 以下の項目で、デュラグルチド0.75 mg週1回投与とプラセボ（投与26週時のみ）又はデュラグルチド0.75 mg週1回投与とリラグルチド0.9 mg 1日1回投与（投与26及び52週時）を比較し、安全性を評価する。 ・ 心血管系関連の安全性：治験責任医師からの報告及び外部判定委員会で判定された心血管イベント、心電図、脈拍数、血圧 ・ 膵臓、甲状腺及びアレルギー／過敏症反応関連の安全性：急性膵炎の発現、膵酵素、甲状腺C細胞異常、血清カルシトニン、アレルギー／過敏症反応の発現 ・ 血糖関連の安全性：自己報告による低血糖、高血糖のため他の糖尿病治療薬による治療を行った被験者の割合及びその治療開始までの時間 ・ 全般的な安全性：有害事象及び臨床検査値異常（血液学的検査及び生化学検査） • 免疫系関連の安全性を評価する：抗デュラグルチド抗体の抗体価及び有害事象 • 日本人2型糖尿病患者にデュラグルチド0.75 mgを初回及び反復皮下投与したときの薬物動態を評価する。 3. 探索的目的 European Quality of Life - 5 Dimensions（EQ-5D）、Perceptions About Medications-Diabetes 21 Questionnaire 日本語版（PAM-D21-J）、Injectable Diabetes Medication Questionnaire 日本語版（IDMQ-J）を用いて、患者報告アウトカムを評価する。
試験デザイン	本試験は、経口血糖降下薬単独療法を中止したか、又は経口血糖降下薬による治療を受けていない 2 型糖尿病患者を対象とした、デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与時の有効性及び安全性を評価する多施設共同、第 III 相試験であった。本試験は、全体として 52 週間の試験であり、うち、前半 26 週間は無作為化、プラセボ対照二重盲検及び実薬（リラグルチド）対照非盲検試験、後半 26 週間は非盲検継続試験であった。本試験は、2 週間のスクリーニング期間、2 又は 8 週間の導入期間（経口血糖降下薬による治療を受けていない被験者では 2 週間、経口血糖降下薬を使用していた被験者ではウォッシュアウト期間を含む 8 週間）、26 週間の主要評価期間、その後の 26 週間の継続投与期間、30 日間の後観察期間の 5 期間で構成された。主要評価期間にプラセボを投与された被験者は、継続投与期間ではデュラグルチド 0.75 mg に切り替えて投与された。 本試験では、治験責任医師又は治験分担医師の判断により治験薬の投与を永続的に中止した場合であっても、試験への参加を継続することを可能とした。 試験デザインを以下に示す。

	 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。（GBDP CSR Figure GBDP.9.1.）
症例数	計画例数：490例（デュラグルチド0.75 mg投与群：280例、リラグルチド投与群：140例、プラセボ投与群：70例） 割付例数：492例（デュラグルチド0.75 mg投与群：281例、リラグルチド投与群：141例、プラセボ投与群：70例） 投与例数（少なくとも1回投与）：487例（デュラグルチド0.75 mg投与群：280例、リラグルチド投与群：137例、プラセボ投与群：70例） 試験完了例数：462例（デュラグルチド0.75 mg投与群：271例、リラグルチド投与群：128例、プラセボ投与群：63例）
選択基準	1. Visit 1の前にWorld Health Organization（WHO）分類の疾患診断基準に基づいて2型糖尿病と診断されている患者。 2. 経口血糖降下薬による治療を受けていない（食事／運動療法のみ）又はチアゾリジン誘導薬（TZD）を除く経口血糖降下薬単独療法を受けている患者でその中止の意思がある患者。経口血糖降下薬単独療法を受けている患者は割付前に8週間のウォッシュアウトしなければならない。 3. HbA1c値（NGSP値）が以下の基準を満たす患者。 （a） Visit 1で経口血糖降下薬による治療を受けていない患者では、HbA1c値がVisit 1で7.0%以上10.0%以下、かつVisit 3で7.0%以上10.0%以下 （b） Visit 1で経口血糖降下薬単独療法を受けていた患者では、HbA1c値がVisit 1で6.5%以上9.0%以下、かつVisit 3で7.0%以上10.0%以下 4. 20歳以上の日本人男性並びに妊娠及び授乳中でない日本人女性。 5. 妊娠の可能性のある（外科的不妊術を施されておらず、初潮から閉経後1年を経過していない）女性では、以下の基準を満たす患者。 （a） Visit 1での血清妊娠検査が陰性、かつ （b） 試験期間中及び治験薬の最終投与後1ヵ月間は信頼性の高い方法で避妊することに同意する（例：経口避妊薬又は避妊用インプラントの使用、ペッサリーと避妊ジェリーの併用、子宮頚部キャップと避妊ジェリーの併用、コンドームと避妊フォームの併用、子宮内避妊リングの使用、パートナーが外科的避妊術を受けていること、性交を控えること）。 6. 体格指数（BMI）が18.5 kg/m^{2}以上35.0 kg/m^{2}未満である患者。 7. 治験責任医師又は治験分担医師の判断により、以下の事項を遵守できると判断された患者。 （a） 自己測定血糖値の測定（週1回の早朝空腹時血糖測定

	と、Visit 4、8、10、14 及び中止時の 7 ポイント自己測定血糖値） (b) 治験実施計画書に従い治験薬の自己注射を習得する（自己注射ができない視覚又は身体に障害のある患者では、介助者が投与方法の指導を受ける）。 (c) 本治験実施計画書の規定どおりに、患者日誌を記録する。 (d) 規定されたスケジュールどおりに来院し、来院と来院の間は電話で連絡が取れる状態にある。 8. 規制当局及び治験審査委員会で承認された同意説明文書に基づき、文書による同意が得られた患者。
除外基準	9. 1 型糖尿病と診断されている患者。 10. グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬を使用したことがある患者。 11. Visit 1 で最大承認用量の半量を超えるスルホニル尿素薬（SU）が投与されている患者。 12. 現在インスリン又は TZD が投与されている、もしくは、Visit 1 前の 3 ヵ月間にインスリン又は TZD が投与されていた患者。 13. 臨床的に問題となる胃内容排出異常（重度の糖尿病性胃不全麻痺又は胃幽門閉塞）を有する患者、胃全摘出術を受けた患者、肥満に対する胃バイパス手術を受けた患者。 14. Visit 1 前の 3 ヵ月間に体重減少を促進させる医療用医薬品（例：マジンドール）又は一般用医薬品を使用していた患者。 15. 治験責任医師又は治験分担医師が、Visit 1 前の 3 ヵ月間以上で体重が不安定である（±5%を超える変動）と判断した患者。 16. Visit 1 前の 3 ヵ月間に以下の心血管症状を有する患者。 • 急性心筋梗塞 • New York Heart Association 分類 III 又は IV の心不全 • 脳血管障害（脳卒中） 17. 肝疾患の明らかな徴候や症状を有する患者、急性肝炎、慢性肝炎と診断されている患者、もしくは集中測定機関で測定した Visit 1 でのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限の 3 倍以上である患者。 18. 治験責任医師の判断で、Visit 1 で膵炎の徴候や症状を有する、もしくは慢性膵炎又は急性膵炎の既往を有するとされた患者。集中測定機関で測定した Visit 1 での血清アミラーゼが基準範囲上限の 3 倍以上又はリパーゼが 2 倍以上である患者。 19. 集中測定機関で測定した Visit 1 でのクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満である患者。 20. 1 件以上のケトアシドーシス又は高浸透圧高血糖症候群／昏睡の既往を有する患者。 21. 治験責任医師又は治験分担医師が重大な、活動性、コントロール不良の内分泌異常又は自己免疫異常を有すると判断した患者。 22. 臓器移植［角膜移植（角膜形成術）は除く］の既往を有する患者。 23. グルココルチコイドの長期（14 日間を超える）全身投与（局所用、眼球内又は鼻腔内製剤は除く）を受けている、又は Visit 1 前の 4 週間以内に受けたことがある患者。 24. 活動性又は未治療の悪性腫瘍を有する、又は臨床的に問題となる悪性腫瘍（基底細胞又は扁平上皮細胞皮膚癌、子宮頚部上皮内癌並びに前立腺上皮内癌を除く）の寛解から 5 年未満である

	患者。 25. C 細胞の髄様過形成、局所過形成又は甲状腺髄様癌（MTC）［孤発例、家族性又は不完全型の多発性内分泌腫瘍症（MEN）2A 又は 2B を含む］の既往歴又は家族歴を有する患者。 26. 既知の C 細胞の過形成はなく、多発性内分泌腫瘍症 2A 型又は 2B 型（MEN2A 又は 2B）の既往歴又は家族歴を有している患者。ただし、患者の家族に MEN2A 又は 2B があり、RET がん原遺伝子突然変異が陽性の場合、患者本人の RET がん原遺伝子突然変異が陰性であった場合は試験に参加可能である。また、この例外規定は患者の家族に MEN2A 又は 2B があり、その家族の RET がん原遺伝子突然変異が陰性の場合も適用する。 27. Visit 1 での血清中カルシトニン濃度が 20 pg/mL 以上である患者。 28. 血圧コントロールが不良である患者（Visit 1 又は Visit 4 での座位収縮期血圧の平均値が 160 mmHg 以上又は座位拡張期血圧の平均値が 100 mmHg 以上の患者、又は試験期間中に降圧薬の追加又は増量が必要になると考えられる患者）。 29. Visit 2 で増殖性網膜症又は黄斑浮腫と診断された患者。Visit 1 前の 24 週以内に眼底検査が実施されている場合、治験責任医師又は治験分担医師が症状・徴候に変化がないことを確認できれば、その検査結果を使用できる。 30. HbA1c 値の測定に影響する血液疾患（例えば、溶血性貧血、鎌状赤血球病）を有する患者。 31. 治験実施計画書の遵守・完遂の妨げになるおそれがある状況（薬物乱用、アルコール乱用又は精神障害など）を有する患者。 32. 治験実施医療機関の担当者（治験責任医師、治験分担医師、治験協力者など）又は担当者の近親者である患者。近親者とは、血縁関係であるか法的な養子関係であるかに関わらず、配偶者、親、子又は兄弟姉妹と定義する。 33. 治験依頼者の社員である。 34. 治験薬、未承認薬剤又はデバイスの試験に現在参加している、又はそのような試験に参加していたが Visit 1 前の 30 日以内に中止している、もしくは、現在、科学的又は医学的に本試験と同時に参加することができないと判断された医学的研究に参加している患者。 35. 過去にデュラグルチドの試験に登録された患者。 36. 上記以外の理由でデュラグルチド又はリラグルチドを使用すべきではないと判断された患者。
治験薬の用量及び投与方法	被験薬：デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 対照薬：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 プラセボ（デュラグルチドと識別不能）：週 1 回皮下投与
投与期間	52 週間（主要評価期間 26 週間、継続投与期間 26 週間）
評価項目	＜有効性＞ 1.　主要評価項目 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量 2.　副次的評価項目 HbA1c 値（ベースラインから投与 52 週時までの変化量）、HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合（投与 26 及び 52 週時）、空腹時血糖値、空腹時インスリン濃度及び空腹時 C-ペプチド濃度（ベースラインから投与 26 及び 52 週時までの変化量）、7 ポ

	イント自己測定血糖値（ベースラインから投与 26 及び 52 週時までの変化量）、HOMA2 によるβ細胞機能及びインスリン感受性（ベースラインから投与 26 及び 52 週時までの変化量）、体重（ベースラインから投与 26 及び 52 週時までの変化量） ＜患者報告アウトカム＞ EQ-5D、PAM-D21-J 及び IDMQ-J ＜安全性＞ 有害事象、試験中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図、低血糖（血糖値が確認された症候性低血糖症、無症候性低血糖症、重症低血糖症、夜間低血糖症、血糖値が確認できない症候性低血糖症）の発現例数及び割合、抗デュラグルチド抗体の発現割合 ＜薬物動態＞ デュラグルチドの最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-168}）、累積係数（R_A）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）
解析方法	＜解析対象集団＞ 有効性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）を用いた。FAS［Intent to treat（ITT）集団とも呼ばれる］は、割り付けられ治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義し、被験者が実際に投与された治験薬にかかわらず、割り付けられた投与群に基づき解析した。治験薬の投与を永続的に中止したが他の糖尿病治療薬に切り替えて治験を継続した被験者については、新たな治療の開始後の有効性データは解析に用いなかった。 一部の有効性解析には、治験実施計画書に適合した集団（Per protocol 集団：PP 集団）を補助的に用いた。PP 集団は、割り付けられ、試験を 26 週間完了し、試験期間を通しての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の重大な逸脱がないすべての被験者と定義した。PP 集団での解析は被験者が実際に投与された治験薬に基づき実施した。 安全性の解析は、治療を受けた被験者集団（安全性解析対象集団）を対象に、被験者が実際に投与された治験薬に基づき実施した。安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者と定義した。安全性の解析は、治験薬中止以降のデータを除いて解析した。ただし、低血糖の解析に関しては有効性の解析と同様に、治験薬の投与を永続的に中止したが他の糖尿病治療薬に切り替えて治験を継続した被験者に関しては、新たな糖尿病治療薬の開始後のデータは解析に用いなかった。 薬物動態の解析は、薬物動態解析用検体を採取したデュラグルチド 0.75 mg 投与群の 24 例を解析対象とした。検体は規定した採取範囲の約 10%の逸脱を許容可能とした。 ＜統計解析方法＞ 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には、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。ベースラインのデータが欠測の場合には、ベースラインの直前の Visit の値をベースライン値として用いた。割付日以降のデータがない場合には欠測とし

	た。特に記載のない限り、治療効果に関する有効性の解析は両側検定（有意水準α=0.05）及び両側 95%信頼区間を用いた。投与群と他の因子の交互作用の解析は両側検定（有意水準α=0.10）を用いた。HbA1c 値の解析でのみ多重性の調整を行った。 有効性： 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、FAS を対象として 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制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）を用いた。投与群間の差（デュラグルチドープラセボ）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 未満の場合、デュラグルチドのプラセボに対する優越性が結論付けられるとした。主要な有効性解析について、FAS での結果を裏付けるため PP 集団を対象とした解析も実施した。主要評価項目の副次的解析は、FAS を対象として投与群、治験前の治療、ベースラインの BMI 値を固定効果とし、ベースラインの HbA1c 値を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。投与 26 週時の測定値が欠測した場合には、LOCF を用いて補完した。 特に記載のない限り、他の有効性評価項目は FAS を対象として上記の MMRM を用いて解析した。ただし、ベースラインの共変量に関しては、該当する有効性のパラメータを用いた。 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、FAS を対象として、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）、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（GEE）モデルを用いて解析した。 患者報告アウトカム： 3 種類の患者報告アウトカムの解析は、ANCOVA 又は分散分析（ANOVA）モデルを用いた。治験薬投与後の測定値が欠測した場合には、LOCF を用いて補完した。 安全性： 安全性評価項目には、有害事象、低血糖、臨床検査値（血液学的検査、脂質検査を含む生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数）、心電図モニタリングが含まれた。さらに、治験薬投与期間の各治験薬の曝露を被験者ごとに算出し、投与群ごとに要約した。 臨床検査値の実測値及びベースラインから変化量は、各観察時点及び最終観察時点（LOCF）ごとに、投与群別に要約した。各測定項目でベースラインからの変化量は、投与群を因子とした順位変換後に一元配置 ANOVA を用いて評価した。臨床検査項目のカテゴリカル変化は、投与群ごとに各観察時点で頻度と割合を要約し、Fisher の直接確率計算を用いて投与群間を比較した。治験薬投与後に基準値範囲外になった被験者の割合は、投与群ごとに要約し、投与群間で比較した。 薬物動態：

	デュラグルチドの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法により算出した。 中間解析： すべての被験者が 26 週間の治験薬投与を完了した後に、投与 26 週時までの結果を解析した。
症例数の設定根拠	約 490 例の被験者を、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それぞれ 4:1:2 の割合で無作為に割り付けた。この症例数では、プラセボに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性を示す検出力は 99%以上となる。この計算では、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の HbA1c 値の変化量の差を 0.8%、共通の標準偏差を 1.1%、片側有意水準を 0.025、投与開始から Visit 10（投与 26 週時）までの脱落例の割合を 9%と仮定した。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間に差がないと仮定すると、この症例数では、非劣性マージン 0.4%で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群のリラグルチド投与群に対する非劣性を検証するための検出力が 90%以上となる。非劣性マージンの 0.4%は、日本で実施したリラグルチドのプラセボ対照試験の結果に基づき設定した。さらに、日本の経口血糖降下薬に関するガイドラインでは、6 ヵ月の投与を受けた被験者が 300 例以上、及び 1 年間の投与を受けた被験者が 100 例以上求められており、この症例数により当該ガイドラインで求められている長期安全性データが得られる。

2.7.6.22.2 試験成績

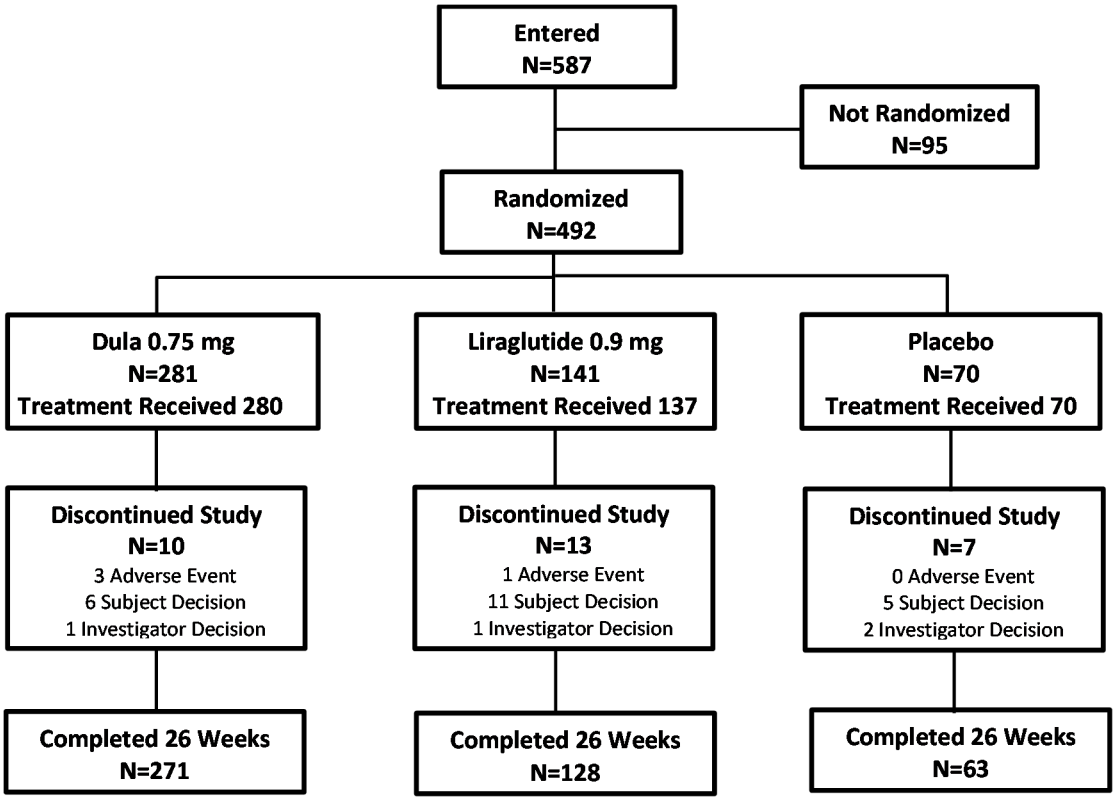
本試験は、主要評価期間 26 週、継続投与期間 26 週の合計 52 週間の試験である。本 CTD 作成時点では中間解析（投与 26 週時まで）の結果を記載する。

2.7.6.22.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に参加した 587 例の内訳を図 2.7.6.22-1 に示す。

試験への参加に同意した 587 例のうち 492 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：281 例、リラグルチド投与群：141 例、プラセボ投与群：70 例）が無作為に割り付けられた。このうち 487 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：280 例、リラグルチド投与群：137 例、プラセボ投与群：70 例）が少なくとも 1 回治験薬を投与され、FAS に含まれた。割り付けられた被験者 492 例のうち、462 例（93.9%）が試験を完了し［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 96.4%（271/281 例）、リラグルチド投与群 90.8%（128/141 例）、プラセボ投与群 90.0%（63/70 例）］、投与 26 週時までに 30 例（6.1%）が試験を中止した［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 3.6%（10/281 例）、リラグルチド投与群 9.2%（13/141 例）、プラセボ投与群 10.0%（7/70 例）］。試験中止例の割合に、投与群間で統計学的有意差が認められた（p=0.020）。最も多かった中止理由は、被験者の判断［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 2.1%（6/281 例）、リラグルチド投与群 7.8%（11/141 例）、プラセボ投与群 7.1%（5/70 例）］であり、投与群間で統計学的有意差が認められた（p=0.011）。次いで多かった中止理由は有害事象［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 1.1%（3/281 例）、リラグルチド投与群 0.7%（1/141 例）、プラセボ投与群 0（0/70 例）］及び医師の判断［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 0.4%（1/281 例）、リラグルチド投与群 0.7%（1/141 例）、プラセボ投与群 2.9%（2/70 例）］であった。

本試験では、治験担当医師の判断により治験薬の投与を永続的に中止した場合であっても、治験を継続することを可能とした。治験期間中（後観察期間を除く）、重症、持続性高血糖が発現又は治験薬の投与を中止して試験を継続した場合、他の糖尿病治療薬の使用の治療をレスキュー治療と定義した。本試験で投与 26 週時までにレスキュー治療を受けた被験者は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3 例、リラグルチド投与群で 2 例、プラセボ投与群で 6 例であった。レスキュー治療を受けた理由は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例が重篤な有害事象（細菌感染）を処置する期間中の血糖コントロールのためであったことを除き、いずれも治験薬投与中止後の血糖コントロールのためであった。



Abbreviation: N = number of patients.
Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.

図 2.7.6.22-1. 被験者の内訳（GBDP 試験）

（GBDP CSR Figure GBDP.10.1.）

2.7.6.22.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性

FAS での人口統計学的及び他の疾患特性を表 2.7.6.22-11 に示す。

全体の年齢の平均値は 57.44 歳（範囲：33.9～80.3 歳）であり、男性 81.3%（396/487 例）であった。2 型糖尿病の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 6.57 ± 5.64 年、HbA1c 値（平均値 ± 標準偏差）は 8.14% ± 0.81%、体重（平均値 ± 標準偏差）は 70.70 ± 12.37 kg、空腹時血糖値（平均値 ± 標準偏差）は 167.5 ± 35.0 mg/dL であった。臥位収縮期血圧、立

位、座位及び臥位拡張期血圧では投与群間に統計学的有意差が認められた（p<0.05）。その他の項目は投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.22.2.3　治験薬の投薬遵守割合

各 Visit 間隔及び治験薬投与期間の投薬遵守を、投与回数が必要な投与回数の 75%以上であった場合と規定した。治験薬投与期間での投薬遵守割合（平均値 ± 標準偏差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 99.8% ± 0.98%、リラグルチド投与群で 98.4% ± 3.78%、プラセボ投与群で 99.8% ± 1.57%であった。リラグルチド投与群の 1 例を除くすべての被験者で治験薬投与期間の投薬遵守割合は 75%以上であった。

2.7.6.22.2.4　有効性

2.7.6.22.2.4.1　主要評価項目：ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量を表 2.7.6.22-1 及び図 2.7.6.22-2 に示す。

主要評価項目である投与 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 ± 標準誤差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.43% ± 0.05%、リラグルチド投与群で−1.33% ± 0.07%、プラセボ投与群で 0.14% ± 0.10%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 の非劣性が結論付けられたが、95%信頼区間の上限が 0 未満ではなかったため、優越性は示されなかった。

PP 集団での MMRM の結果及び FAS での LOCF を用いた ANCOVA の結果も、上記の結果を支持するものであった（第 2.7.3.2.1.2.1 項）。

また、ベースラインからの HbA1c 値の低下量は、投与 4 週時から投与 26 週時まで、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かった（いずれも p<0.001）。

表 2.7.6.22-1. 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）

Visit (Week)	Treatment	N	Actual Value (%) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Change from Baseline (%) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	p-value
Baseline	Placebo	68	8.18	0.81	6.9	8.10	10.2										
	Dula 0.75	280	8.15	0.77	6.6	8.10	10.0										
	Liraglutide	136	8.08	0.88	6.6	7.85	10.8										
V6 (W4)	Placebo	68	8.25	0.91	6.6	8.15	10.5	8.24	0.04	0.06	0.38	-0.7	0.00	1.3	0.11	0.04	0.010
	Dula 0.75	280	7.40	0.72	5.6	7.30	9.3	7.41	0.02	-0.75	0.36	-2.0	-0.70	0.6	-0.72	0.02	<.001
	Liraglutide	136	7.36	0.78	5.9	7.20	10.6	7.44	0.03	-0.72	0.36	-1.6	-0.65	0.1	-0.70	0.03	<.001
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a			vs Placebo					vs Liraglutide									
	Dula 0.75		<.001, -0.82, (-0.91, -0.74)					0.511, -0.02, (-0.09, 0.05)									
V7 (W8)	Placebo	65	8.27	0.96	6.3	8.20	10.4	8.32	0.07	0.14	0.59	-0.9	0.10	1.6	0.19	0.07	0.004
	Dula 0.75	279	6.93	0.68	5.5	6.90	9.2	6.94	0.03	-1.23	0.58	-3.2	-1.20	1.1	-1.20	0.03	<.001
	Liraglutide	134	6.87	0.71	5.7	6.80	10.4	6.95	0.05	-1.21	0.59	-2.7	-1.10	0.2	-1.18	0.05	<.001
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a			vs Placebo					vs Liraglutide									
	Dula 0.75		<.001, -1.39, (-1.53, -1.24)					0.788, -0.02, (-0.13, 0.10)									

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; OAM = oral antihyperglycemic medication; 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.
*b - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/rmeffa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

Analysis of HbA1c (%) **Page 2 of 3**
MMRM at All Visits (Visit 6 to 10) **16:09 29JAN2014**
Full Analysis Set **PDPM**
H9X-JE-GBDP

Visit (Week)	Treatment	N	Actual Value (%) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Change from Baseline (%) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	p-value
V8 (W14)	Placebo	63	8.31	0.97	6.3	8.30	10.5	8.39	0.09	0.20	0.67	-0.9	0.20	1.8	0.25	0.09	0.004
	Dula 0.75	275	6.64	0.71	4.8	6.50	9.2	6.65	0.04	-1.52	0.73	-4.0	-1.50	1.1	-1.49	0.04	<.001
	Liraglutide	132	6.63	0.72	5.3	6.50	10.2	6.71	0.06	-1.45	0.78	-3.6	-1.30	0.2	-1.42	0.06	<.001
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a			vs Placebo					vs Liraglutide									
	Dula 0.75		<.001, -1.74, (-1.93, -1.55)					0.362, -0.07, (-0.21, 0.08)									
V9 (W20)	Placebo	63	8.34	0.99	6.2	8.20	10.9	8.42	0.10	0.23	0.74	-1.3	0.20	2.2	0.29	0.10	0.003
	Dula 0.75	271	6.66	0.78	4.9	6.50	9.4	6.67	0.05	-1.50	0.78	-3.9	-1.50	1.4	-1.46	0.05	<.001
	Liraglutide	129	6.67	0.78	5.1	6.50	10.0	6.76	0.07	-1.39	0.86	-3.5	-1.20	0.4	-1.37	0.07	<.001
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a			vs Placebo					vs Liraglutide									
	Dula 0.75		<.001, -1.75, (-1.96, -1.54)					0.270, -0.09, (-0.25, 0.07)									
V10 (W26)	Placebo	63	8.20	1.00	5.9	7.90	11.3	8.27	0.10	0.09	0.80	-1.4	0.00	2.6	0.14	0.10	0.167
	Dula 0.75	270	6.69	0.85	5.1	6.50	10.2	6.70	0.05	-1.48	0.83	-4.0	-1.40	1.9	-1.43	0.05	<.001
	Liraglutide	128	6.70	0.80	5.1	6.50	9.8	6.80	0.07	-1.37	0.88	-3.6	-1.20	1.4	-1.33	0.07	<.001
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a			vs Placebo					vs Liraglutide									
	Dula 0.75		<.001, -1.57, (-1.79, -1.35)					0.248, -0.10, (-0.27, 0.07)									

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; OAM = oral antihyperglycemic medication; 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.**
***b - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.**

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/rmeffa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

Analysis of HbA1c (%) Page 3 of 3
MMRM at All Visits (Visit 6 to 10) 16:09 29JAN2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDP

Type III Test of Fixed Effects

Fixed Effects	F-value	df	p-value *b
Baseline HbA1c Value	30.84	1, 478	<.001
Treatment	173.01	2, 420	<.001
Visit	66.28	4, 461	<.001
Treatment*Visit	23.80	8, 657	<.001
Pre-study Therapy	31.15	1, 477	<.001
Baseline BMI Group	0.52	1, 477	0.471

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; OAM = oral antihyperglycemic medication; 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.
*b - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/rmeffa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

（GBDP CSR Table GBDP.11.5.）

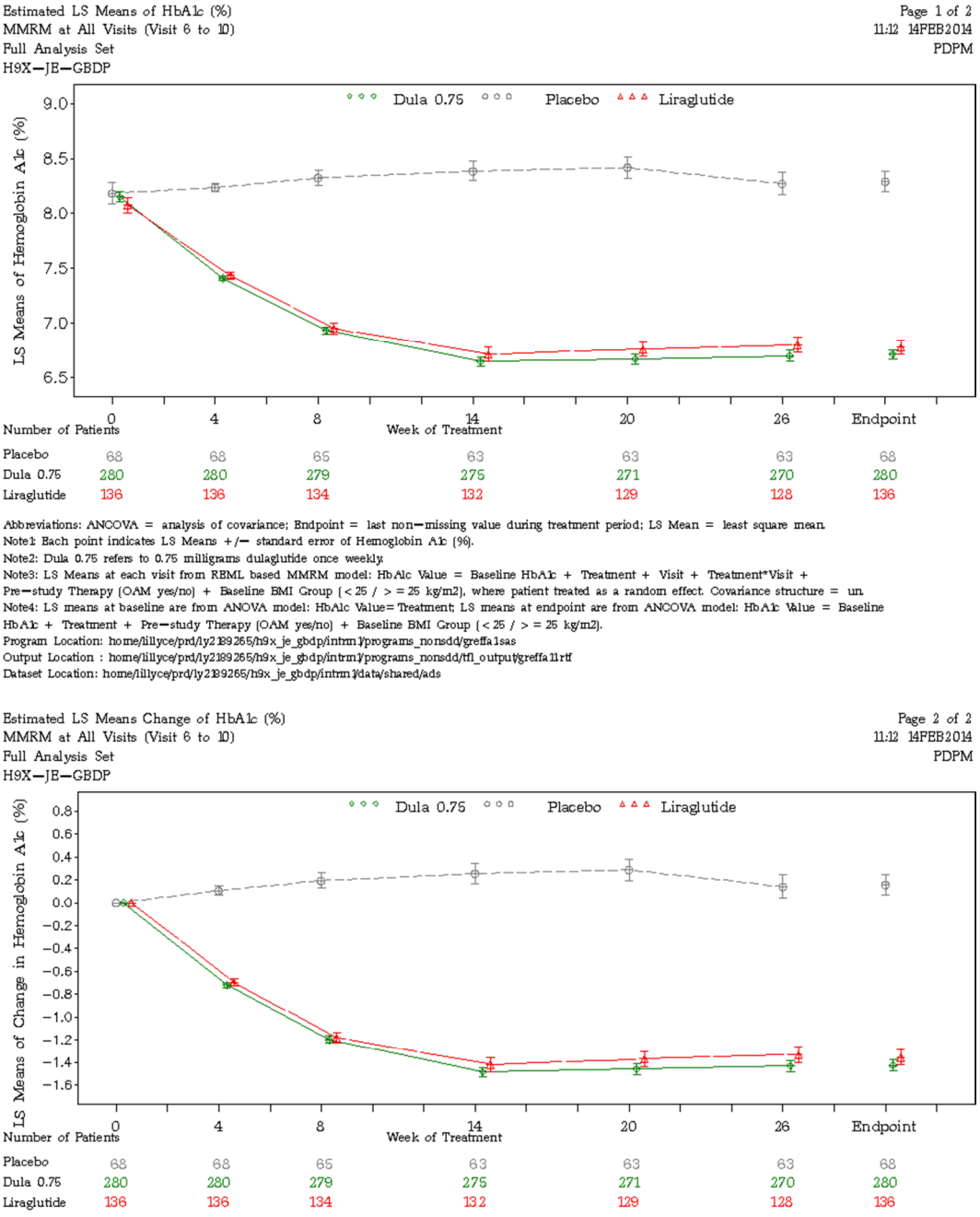


図 2.7.6.22-2. ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの
HbA1c 値（%）（上図：実測値、下図：変化量）の推移（最小二乗平均値 ± 標準誤差）
（GBDP 試験）

（GBDP CSR Figure GBDP.11.1.）

2.7.6.22.2.4.2　副次的評価項目

2.7.6.22.2.4.2.1　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（レスキュー治療開始後のデータを除く）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%（200/280 例）、リラグルチド投与群で 69.1%（94/136 例）、プラセボ投与群で 5.9%（4/68 例）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%（140/280 例）、リラグルチド投与群で 49.3%（67/136 例）、プラセボ投与群で 1.5%（1/68 例）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 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも $p<0.001$）が、リラグルチド投与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

また、上記の解析に加えて、日本糖尿病学会が新たに設定した 2 つの目標値（血糖正常化を目指す際の指標：6.0%未満、治療強化が困難な際の目標：8.0%未満）に関しても被験者の割合を評価した（日本糖尿病学会 2012-2013）。投与 26 週時（LOCF）に HbA1c 値が 8.0%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 92.1%（258/280 例）、リラグルチド投与群で 94.1%（128/136 例）、プラセボ投与群で 47.1%（32/68 例）であった。HbA1c 値が 6.0%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 14.3%（40/280 例）、リラグルチド投与群で 11.8%（16/136 例）、プラセボ投与群で 1.5%（1/68 例）であった。HbA1c 値が 8.0%未満又は 6.0%未満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 $p<0.05$）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。

2.7.6.22.2.4.2.2　空腹時血糖値

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖値の変化量を表 2.7.6.22-2 に示す。

ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖値の変化量（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−39.18 ± 1.60 mg/dL、リラグルチド投与群で−39.75 ± 2.27 mg/dL、プラセボ投与群で 1.03 ± 3.30 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。

表 2.7.6.22-2. ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖値（mg/dL）の変化量（GBDP 試験）

Visit (Week)	Treatment	N	Actual Value (mg/dL) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Change from Baseline (mg/dL) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE
Baseline	Placebo	62	167.65	37.64	103.0	160.00	321.0									
	Dula 0.75	276	168.63	34.25	97.0	166.00	348.0									
	Liraglutide	134	161.31	32.49	99.0	157.00	267.0									
V8 (W14)	Placebo	62	172.29	39.13	95.0	167.00	303.0	171.10	2.82	4.65	37.12	-80.0	7.50	141.0	4.72	2.82
	Dula 0.75	276	128.97	22.80	79.0	126.00	223.0	127.55	1.37	-39.66	31.23	-144.0	-36.50	52.0	-38.83	1.37
	Liraglutide	134	124.48	21.14	81.0	123.00	229.0	125.78	1.92	-36.84	26.79	-117.0	-33.50	22.0	-40.59	1.92
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a								vs Placebo							vs Liraglutide	
	Dula 0.75							<.001, -43.55, (-49.59, -37.50)							0.445, 1.77, (-2.78, 6.31)	
V10 (W26)	Placebo	62	168.60	38.30	97.0	159.50	304.0	167.41	3.30	0.95	31.21	-76.0	-3.00	102.0	1.03	3.30
	Dula 0.75	271	128.02	27.34	77.0	124.00	279.0	127.20	1.60	-40.51	35.94	-155.0	-40.00	117.0	-39.18	1.60
	Liraglutide	128	124.80	25.05	76.0	121.00	223.0	126.63	2.27	-36.22	28.82	-95.0	-35.50	38.0	-39.75	2.27
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a								vs Placebo							vs Liraglutide	
	Dula 0.75							<.001, -40.21, (-47.31, -33.11)							0.835, 0.57, (-4.82, 5.96)	

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; FBG = fasting blood glucose; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = Mixed-effects model for repeated measures; n = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm OAM = oral antihyperglycemic medication; 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 FBG + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group, where patient treated as a random effect. Covariance structure = un.
*b - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/rmeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

Analysis of Fasting Blood Glucose Page 2 of 2
MMRM LS Means at All Visits (Visit 8 and 10) 16:09 29JAN2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDP

Type III Test of Fixed Effects

Fixed Effects	F-value	df	p-value *b
Baseline FBG Value	447.75	1, 461	<.001
Treatment	106.27	2, 457	<.001
Visit	0.79	1, 455	0.374
Treatment*Visit	0.93	2, 456	0.396
Pre-study Therapy	1.95	1, 461	0.164
Baseline BMI Group	1.45	1, 462	0.229

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; FBG = fasting blood glucose; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = Mixed-effects model for repeated measures; n = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm OAM = oral antihyperglycemic medication; 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 FBG + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group, where patient treated as a random effect. Covariance structure = un.
*b - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/rmeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

（GBDP CSR Table GBDP.11.7.）

2.7.6.22.2.4.2.3　7 ポイント自己測定血糖値

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの 7 ポイント（毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前）の自己測定血糖値の変化量を表 2.7.6.22-3 に、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 2.7.6.22-3 に示す。

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 週時にベースラインから低下した。夕食前後の変動幅を除くすべての項目で、投与 26 週時（LOCF）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低下が認められ（いずれも $p<0.05$）、夕食前後の変動幅を含むすべての項目の変化量は、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った。

表 2.7.6.22-3. ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの 7 ポイントの自己測定血糖値（mg/dL）の変化量（GBDP 試験）

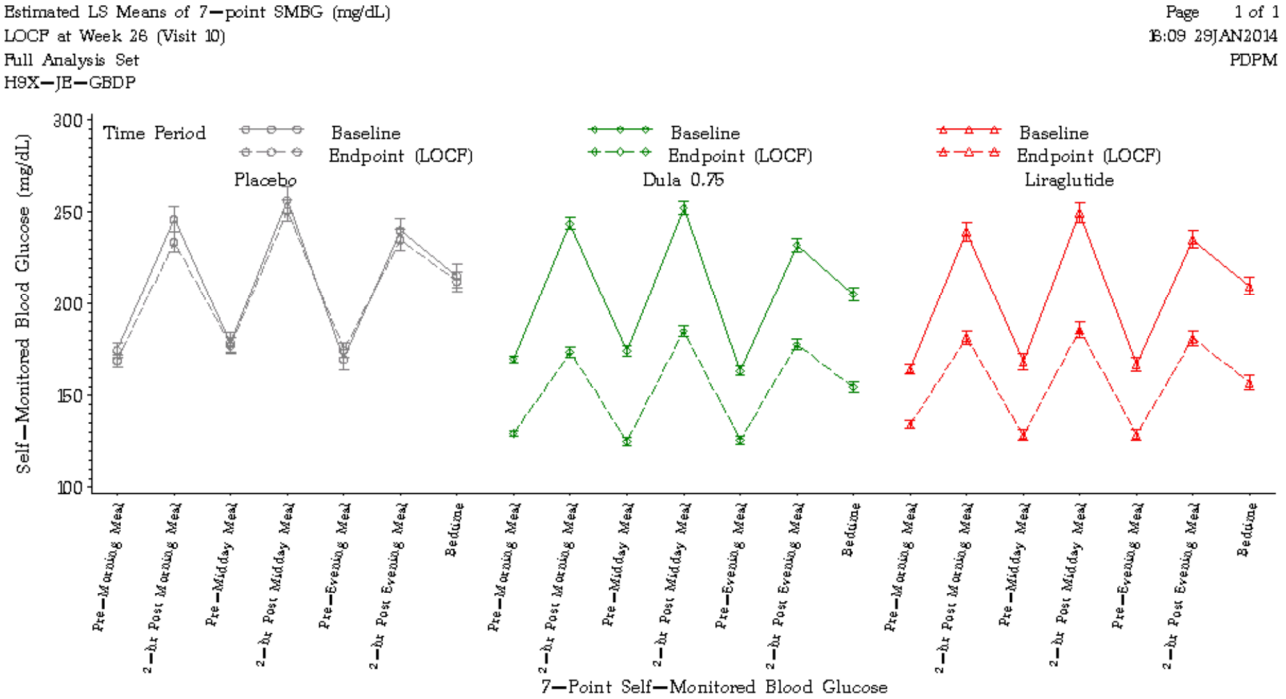
	Dula 0.75 N=277	**Liraglutide N=133**	**Placebo N=69**	**p-value for Dula 0.75 vs Liraglutide[a]**	**p-value for Dula 0.75 vs Placebo[a]**
	LS Mean ± SE	LS Mean ± SE	LS Mean ± SE		
Pre-breakfast BG	-39.65 ± 1.55	-34.93 ± 2.19	-0.15 ± 3.04	0.073	<0.001
Breakfast 2-hour PPBG	-69.64 ± 2.80	-61.67 ± 3.96	-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; SE = standard error; SMBG = self-monitored blood glucose.

Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.

a P-values are from pairwise comparison of LS means at 26 weeks (LOCF) by ANCOVA.

（GBDP CSR Table GBDP.11.8.）



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 2.7.6.22-3. ベースライン及び投与 26 週時（LOCF）の自己測定血糖値（mg/dL）の推移（GBDP 試験）

（GBDP CSR Figure.GBDP.11.3.）

2.7.6.22.2.4.2.4 空腹時インスリン濃度

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの空腹時インスリン濃度の変化量（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 1.72±0.46 mU/L、リラグルチド投与群で 0.22±0.65 mU/L、プラセボ投与群で−0.79±0.95 mU/L 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な上昇が認められた（p=0.016）。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。

2.7.6.22.2.4.2.5 HOMA2

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの空腹時インスリン濃度を用いて算出した HOMA2-%B 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%、リラグルチド投与群で 25.35%±2.23%、プラセボ投与群で 0.08%±3.14%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ではベースラインから統計学的に有意に上昇した（いずれも p<0.001）。ベースラインからの変化量は、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド 0.75 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。空腹時 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。

ベースラインから投与 26 週時までの空腹時インスリン濃度を用いて算出した HOMA2-%S 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%、リラグルチド投与群で−4.82%±3.43%、プラセボ投与群で−2.97%±4.83%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。空腹時 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。

2.7.6.22.2.4.2.6 空腹時 C-ペプチド濃度

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの空腹時 C-ペプチド濃度の変化量（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 0.29±0.04 ng/mL、リラグルチド投与群で 0.18±0.06 ng/mL、プラセボ投与群で 0.05±0.08 ng/mL 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な上昇が認められた（p=0.010）。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。

2.7.6.22.2.4.2.7 体重

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量を表 2.7.6.22-4 に示す。

ベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量（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、リラグルチド投与群で−0.36 ± 0.20 kg、プラセボ投与群で−0.63 ± 0.29 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。

表 2.7.6.22-4. ベースラインから投与 26 週時までの体重（kg）の変化量（GBDP 試験）

Analysis of Body Weight (kg) Page 1 of 5
MMRM at All Visits (Visit 5 to 10) by Treatment 16:09 29JAN2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDP

Visit			Actual Value (kg)							Change from Baseline (kg)						
(Week)	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE
Baseline	Placebo	70	69.30	11.57	46.7	68.35	102.8									
	Dula 0.75	280	71.32	12.51	43.8	70.30	109.1									
	Liraglutide	136	70.19	12.54	43.4	69.60	109.0									
V10 (W26)	Placebo	63	68.99	10.32	47.7	69.10	94.0	70.24	0.29	-0.66	2.16	-13.2	-0.30	2.3	-0.63	0.29
	Dula 0.75	270	71.70	12.81	42.6	71.00	109.8	70.84	0.14	0.01	2.34	-9.5	0.30	7.2	-0.02	0.14
	Liraglutide	128	70.16	12.75	40.1	69.70	106.0	70.50	0.20	-0.35	2.29	-6.6	-0.40	6.1	-0.36	0.20

Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a vs Placebo vs Liraglutide
Dula 0.75 0.057, 0.61, (-0.02, 1.23) 0.168, 0.34, (-0.14, 0.82)
Change from Baseline within Group (Placebo) p-value *b = 0.029 95% CI: (-1.19, -0.06)
Change from Baseline within Group (Dula 0.75) p-value *b = 0.887 95% CI: (-0.30, 0.26)
Change from Baseline within Group (Liraglutide) p-value *b = 0.077 95% CI: (-0.75, 0.04)

Abbreviations: CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; LSM = least square mean; Max maximum; Min = minimum; MMRM = Mixed-effects model for repeated measures; N = total number of patients with non-missing value at specified visit in each treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
*a - 95% CI of pairwise difference of LS Means of change from baseline 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/m2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = un.
*b - p-values are from within group t-test of LS means for change from baseline value.
*c - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/rmwgta1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/rmwgta11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

Analysis of Body Weight (kg) Page 5 of 5
MMRM at All Visits (Visit 5 to 10) by Treatment 16:09 29JAN2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDP

Type III Test of Fixed Effects

Fixed Effects	F-value	df	p-value *c
Baseline Body Weight Value	2.85	1, 480	0.092
Treatment	1.68	2, 485	0.188
Visit	11.60	5, 472	<.001
Treatment*Visit	1.33	10, 702	0.208
Pre-study Therapy	1.39	1, 480	0.239
Baseline BMI Group	0.30	1, 479	0.583

Abbreviations: CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; LSM = least square mean; Max maximum; Min = minimum; MMRM = Mixed-effects model for repeated measures; N = total number of patients with non-missing value at specified visit in each treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
*a - 95% CI of pairwise difference of LS Means of change from baseline 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/m2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = un.
*b - p-values are from within group t-test of LS means for change from baseline value.
*c - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/rmwgta1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/rmwgta11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

（GBDP CSR Table GBDP.11.9.）

2.7.6.22.2.4.3 患者報告アウトカム

PAM-D21-J、IDMQ-J 及び EQ-5D の定義は、第 2.7.3.1.4.5 項に記載した。EQ-5D、PAM-D21-J 及び IDMQ-J はいずれも、スコアが高いほど好ましい状態であることを示す。なお、試験デザイン上、デュラグルチド 0.75mg 投与群及びプラセボ投与群は二重盲検下及びリラグルチド投与群は非盲検下で評価した。EQ-5D は投与 52 週時のみ評価しているため、以下には PAM-D21-J 及び IDMQ-J の投与 26 週時までの結果を記載する。

FAS での投与 26 週時（LOCF）の PAM-D21-J の利便性／融通性（CF）のスコア（平均値 ± 標準偏差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 84.40 ± 22.05、リラグルチド投与群で 78.78 ± 26.07、プラセボ投与群で 77.61 ± 26.77 であり、リラグルチド投与群及びプラセボ投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.026 及び p=0.040）。知覚できる効果（Peff）のスコアはデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 70.12 ± 26.61、リラグルチド投与群で 69.59 ± 25.95、プラセボ投与群で 19.57 ± 21.80、感情に対する影響（EE）のスコアはそれぞれ 93.74 ± 11.57、91.38 ± 13.70、90.05 ± 12.99 であり、身体に対する影響（PE）のスコアはそれぞれ 96.85 ± 6.82、96.17 ± 6.76、97.85 ± 4.87 であった。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（それぞれ p<0.001 及び p=0.029）が、リラグルチド投与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。PE のスコアは、リラグルチド投与群及びプラセボ投与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

FAS での投与 26 週時（LOCF）の IDMQ-J 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 投与群で 75.69 ± 19.98、リラグルチド投与群で 69.92 ± 22.89、プラセボ投与群で 43.78 ± 23.90 であり、リラグルチド投与群及びプラセボ投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.012 及び p<0.001）。扱いやすさのスコアはデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 74.97 ± 17.63、リラグルチド投与群で 75.69 ± 17.83、プラセボ投与群で 62.06 ± 21.04 であり、日常生活への影響のスコアはそれぞれ 65.10 ± 20.04、69.26 ± 20.86、55.14 ± 22.42 であり、血糖コントロールスコアはそれぞれ 70.92 ± 18.49、68.80 ± 18.52、36.66 ± 20.61 であった。扱いやすさ、日常生活への影響及び血糖コントロールスコアはプラセボ投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（いずれも p<0.001）が、リラグルチド投与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

なお、患者報告アウトカムの結果に関して、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びプラセボ投与群は二重盲検、リラグルチド投与群は非盲検であることに留意して解釈する必要がある。

2.7.6.22.2.5 薬物動態

デュラグルチド 0.75 mg の初回投与後及び 5 回目投与後の平均血漿中デュラグルチド濃度の推移を図 2.7.6.22-4 に、薬物動態パラメータを表 2.7.6.22-5 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} の中央値は 48.00～50.33 時間であった。5 回目投与後の $t_{1/2}$ の幾何平均値は約 4.5 日であった。定常状態に達した 5 回

目投与後のデータを用いて算出した CL_{ss}/F 及び $V_{z,ss}/F$ の幾何平均値はそれぞれ 0.0875 L/hr 及び 13.6 L であった。 $AUC_{0\text{-}168}$ に基づく累積係数は 1.45 であった。

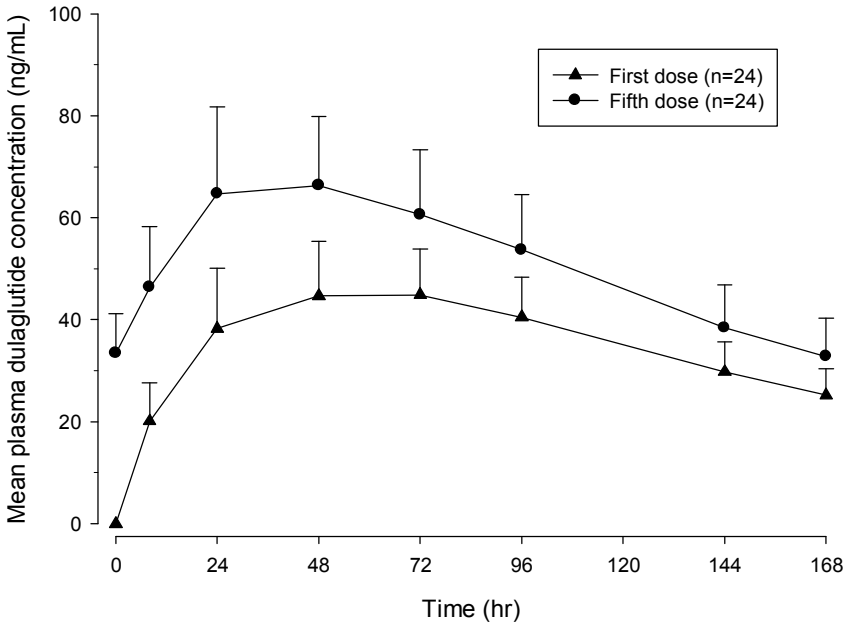


図 2.7.6.22-4. デュラグルチド 0.75 mg 皮下投与後（初回投与及び 5 回目投与）の血漿中デュラグルチド濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（GBDP 試験）

（GBDP CSR Figure GBDP.11.7.）

表 2.7.6.22-5. デュラグルチド 0.75 mg 皮下投与後（初回投与及び 5 回目投与）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.

（GBDP CSR Table GBDP.11.12.）

2.7.6.22.2.6 安全性

2.7.6.22.2.6.1 治験薬の曝露期間

平均曝露日数は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 174.2 日、リラグルチド投与群で 174.6 日、プラセボ投与群で 164.6 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）。

2.7.6.22.2.6.2 有害事象の要約

本項では投与開始日以降に発現又は悪化した有害事象を評価した。投与 26 週時までの有害事象の要約を表 2.7.6.22-6 に示す。投与 26 週時までに死亡例はなかった。有害事象の発現割合及び重篤な有害事象の発現割合は投与群間で同程度であった。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 投与群で 1.1%（3/280 例）、リラグ

ルチド投与群で 0.7%（1/137 例）といずれの投与群でも低かった。プラセボ投与群では、治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.6.22-6. 投与 26 週時までの有害事象の要約（GBDP 試験）

Adverse Event[a]	Number (%) of Patients			p-values	
	Dula 0.75 N=280	Liraglutide N=137	Placebo N=70	Dula 0.75 vs Liraglutide[b]	Dula 0.75 vs Placebo[b]
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	--	--
Serious adverse events	3 (1.1)	2 (1.5)	2 (2.9)	0.665	0.262
Adverse events leading to discontinuation of study treatment	5 (1.8)	6 (4.4)	0 (0.0)	0.189	0.587
Adverse events leading to discontinuation of study	3 (1.1)	1 (0.7)	0 (0.0)	>0.999	>0.999
Treatment-emergent adverse events	157 (56.1)	76 (55.5)	39 (55.7)	0.917	>0.999
Treatment-emergent adverse events possibly related to study drug	57 (20.4)	38 (27.7)	6 (8.6)	0.106	0.023
Treatment-emergent adverse events possibly related to study disease	8 (2.9)	6 (4.4)	4 (5.7)	0.402	0.268
Treatment-emergent adverse events possibly related to study procedure	2 (0.7)	5 (3.6)	0 (0.0)	0.041	>0.999
Treatment-emergent adverse events possibly related to device	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	>0.999	>0.999

Abbreviation: N = number of patients.

Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.

[a] Patients may be counted in more than 1 category.

[b] P-values are from Fisher exact test.

（GBDP CSR Table GBDP.12.2.）

2.7.6.22.2.6.3　有害事象

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）に発現した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割合を表 2.7.6.22-12 に示す。

有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 56.1%（157/280 例）、リラグルチド投与群で 55.5%（76/137 例）、プラセボ投与群で 55.7%（39/70 例）であった。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 投与群で 20.4%（57/280 例）、リラグルチド投与群で 27.7%（38/137 例）、プラセボ投与群で 8.6%（6/70 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）。

投与 26 週時までにいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.22-7 に示す。

いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 13.2%（37/280 例）、リラグルチド投与群 11.7%（16/137 例）、プラセボ投与群 5.7%（4/70 例）］、便秘［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 6.8%（19/280 例）、リラグルチド投与群 5.8%（8/137 例）、プラセボ投与群 4.3%（3/70 例）］、下痢［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 5.7%（16/280 例）、リラグルチド投与群 3.6%（5/137 例）、プラセボ投与群 1.4%（1/70 例）］、悪心［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 5.4%（15/280 例）、リラグルチド投与群 8.0%（11/137 例）、プラセボ投与群 1.4%（1/70 例）］、腹部膨満［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 2.1%（6/280 例）、リラグルチド投与群 5.1%（7/137 例）、プラセボ投与群 0（0/70 例）］、食欲減退［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 0.7%（2/280 例）、リラグルチド投与群 5.8%（8/137 例）、プラセボ投与群 0（0/70 例）］であった。食欲減退の発現割合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で統計学的有意差が認められた（p=0.003）ことを除き、いずれの有害事象も、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。

最悪重症度評価で、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 1.4%（4/280 例）、リラグルチド投与群で 2.2%（3/137 例）、プラセボ投与群で 1.4%（1/70 例）、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 8.6%（24/280 例）、リラグルチド投与群で 12.4%（17/137 例）、プラセボ投与群で 17.1%（12/70 例）であり、その他はすべて軽度であった。

表 2.7.6.22-7. 投与 26 週時までにいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象
（GBDP 試験）

Adverse Event[a]	Number (%) of Patients			p-values[b]	
	Dula 0.75 N=280	Liraglutide N=137	Placebo N=70	Dula 0.75 vs Liraglutide	Dula 0.75 vs Placebo
鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）	37 (13.2)	16 (11.7)	4 (5.7)	0.755	0.097
便秘（Constipation）	19 (6.8)	8 (5.8)	3 (4.3)	0.834	0.587
下痢（Diarrhea）	16 (5.7)	5 (3.6)	1 (1.4)	0.477	0.212
悪心（Nausea）	15 (5.4)	11 (8.0)	1 (1.4)	0.289	0.211
腹部膨満（Abdominal distension）	6 (2.1)	7 (5.1)	0 (0.0)	0.133	0.604
食欲減退（Decreased appetite）	2 (0.7)	8 (5.8)	0 (0.0)	0.003	>0.999

Abbreviation: N = number of patients.
Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
[a]Patients may be counted in more than 1 category.
[b]P-values are from Fisher exact test.
（GBDP CSR Table GBDP.12.3.）

2.7.6.22.2.6.4 死亡及びその他重篤な有害事象

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）の死亡及び重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.22-13 に、個別症例の詳細を表 2.7.6.22-14 に示す。

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）に死亡例はなかった。

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 投与群で 1.1%（3/280 例）、リラグルチド投与群で 1.5%（2/137 例）、プラセボ投与群で 2.9%（2/70 例）に発現し、発現割合は投与群間で同程度であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、2 例以上に発現した重篤な有害事象はなかった。

2.7.6.22.2.6.5 その他重要な有害事象

2.7.6.22.2.6.5.1 治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）に治験薬投与中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.22-8 に示す。

治験薬投与期間中（投与 26 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 投与群で 1.8%（5/280 例）、リラグルチド投与群で 4.4%（6/137 例）であった。プラセボ投与群では治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。このうち、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の薬疹及び注射部位発疹各 1 例、リラグルチド投与群の腹部不快感 2 例、悪心、便秘及び食欲減退各 1 例は治験薬との因果関係を否定されなかった。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の細菌感染及びリラグルチド投与群の膵癌は重篤な有害事象と判断されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

このうち、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の膵癌 1 例であり、重症度が高度と判断された有害事象はなかった。

表 2.7.6.22-8. 投与 26 週時までに治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（GBDP 試験）

Summary of Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug　　Page　1 of 1
By PT and Treatment for Treatment Period　　16:09 29JAN2014
From Baseline to 26 Weeks　　PDPM
All Randomized Patients
H9X-JE-GBDP

Preferred Term	Placebo (N=70)		Dula 0.75 (N=280)		Liraglutide (N=137)		Pairwise p-value*a	
							vs Placebo	vs Liraglutide
Patients with >= 1 AE Leading to Discontinuation	0	(0.0)	5	(1.8)	6	(4.4)	0.587	0.189
細菌感染 (Bacterial infection)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999	>.999
薬疹 (Drug eruption)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999	>.999
胃腸炎 (Gastroenteritis)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999	>.999
甲状腺機能亢進症 (Hyperthyroidism)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999	>.999
注射部位発疹 (Injection site rash)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999	>.999
腹部不快感 (Abdominal discomfort)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)		0.107
便秘 (Constipation)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)		0.329
食欲減退 (Decreased appetite)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)		0.329
悪心 (Nausea)	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: AE = adverse event; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.

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/smaesa3.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/programs_nonsdd/tfl_output/smaesa32.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/intrm1/data/shared/ads

（GBDP CSR Table GBDP.14.67.）

2.7.6.22.2.6.5.2　心血管イベント

投与 26 週時までに器官別大分類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。いずれも重症度は軽度又は中等度であり、動悸 1 例が治験薬との因果関係を否定されなかった。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 投与群の 1 例で発現した硬膜下出血を含め、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。

2.7.6.22.2.6.5.3　膵炎

膵臓関連事象として外部判定委員会で評価された事象は 7 例 7 件（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：3 例、リラグルチド投与群：2 例、プラセボ投与群：2 例）であり、プラセボ投与群の 1 例を除いて、いずれもリパーゼ増加であった。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った。いずれも膵炎と判定されなかった。

2.7.6.22.2.6.5.4　甲状腺関連事象

すべての投与群で、血清中カルシトニン値の中央値はいずれの観察時点でも 1.0 pg/mL であった（基準値：男性で 0.0～18.2 pg/mL、女性で 0.0～11.5 pg/mL）。投与 26 週時までに血清中カルシトニン値が 20 pg/mL を超えた被験者はなかった。甲状腺の過形成新生物関連の有害事象はリラグルチド投与群の甲状腺新生物 1 例であった。

2.7.6.22.2.6.6　臨床検査値

ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量で、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項目は、アルカリホスファターゼ（p=0.002）、総アミラーゼ（p<0.001）、クロライド（p=0.002）、コレステロール（p=0.037）、リパーゼ（p<0.001）、血小板数（p=0.017）、尿酸（p=0.002）、尿アルブミン（p=0.002）、尿アルブミン／クレアチニン比（p<0.001）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が認められた項目は、リパーゼ（p<0.001）であった。いずれも臨床的に問題となる変化ではないと考えられた。

ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後に総アミラーゼ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 0.75 mg 投与群で 4.2%（11/261 例）、リラグルチド投与群で 6.5%（8/124 例）、プラセボ投与群で 6.5%（4/62 例）と同程度であった。ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後に総アミラーゼ値が基準値上限の 3 倍を超えた被験者はなかった。ベースラインが基準値範囲内で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割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 18.5%（47/254 例）、リラグルチド投与群で 29.8%（36/121 例）、プラセボ投与群で 4.9%（3/61 例）であった。ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後にリパーゼ値が基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.8%（2/254 例）であり、リラグルチド投与群及びプラセボ投与群ではなかった。

2.7.6.22.2.6.7　バイタルサイン

収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数のベースラインからの投与 26 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.6.22-9 に示す。

臥位収縮期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.03 mmHg、リラグルチド投与群で −1.88 mmHg、プラセボ投与群で−0.41 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及び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。座位収縮期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.62 mmHg、リラグルチド投与群で −2.10 mmHg、プラセボ投与群で 0.53 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（p=0.013）。立位収縮期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.46 mmHg、リラグルチド投与群で−3.12 mmHg、プラセボ投与群で−0.32 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（p=0.026）。

臥位拡張期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.35 mmHg、リラグルチド投与群で 0.74 mmHg、プラセボ投与群で 0.27 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及び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。座位拡張期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.09 mmHg、リラグルチド投与群で 0.43 mmHg、プラセボ投与群で 0.29 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及び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。立位拡張期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.52 mmHg、リラグルチド投与群で 0.21 mmHg、プラセボ投与群で−0.24 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及び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。

臥位脈拍数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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3.82 bpm、リラグルチド投与群で 5.03 bpm、プラセボ投与群で 1.27 bpm 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が認められた（p=0.007）。座位脈拍数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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3.35 bpm、リラグルチド投与群で 4.77 bpm、プラセボ投与群で 1.49 bpm 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及び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。立位脈拍数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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3.16 bpm、リラグルチド投与群で 4.72 bpm、プラセボ投与群で 1.33 bpm 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及び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。

表 2.7.6.22-9. ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の変化量（GBDP 試験）

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)
	Standing	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: ANCOVA = analysis of covariance; 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.）

2.7.6.22.2.6.8　心電図

心電図パラメータのベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.6.22-15 に示す。

心拍数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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 4.11 ± 0.47 bpm、リラグルチド投与群で 6.01 ± 0.68 bpm、プラセボ投与群で 0.30 ± 0.96 bpm であった。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（$p<0.001$）、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心拍数増加（$p=0.022$）が認められた。

PR 間隔のベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量に、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群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統計学的有意差は認められなかった。また、QTc 間隔（QTcB 間隔及び QTcF 間隔）の変化は小さく（QTcB 間隔の変化量の中央値：2.00 msec、QTcF 間隔の変化量の中央値：−2.81 msec）、臨床的に問題ないと考えられた。

2.7.6.22.2.6.9　低血糖

投与 26 週時までに発現した低血糖の要約を表 2.7.6.22-10 に、投与 26 週時までの Visit ごとの低血糖の発現率（30 日調整）を表 2.7.6.22-16 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 投与群で 2.1%（6/280 例）、リラグルチド投与群で 1.5%（2/137 例）、プラセボ投与群で 1.4%（1/70 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。

ベースラインから投与 26 週時までの低血糖症の発現率（30 日調整）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投与群のいずれも 0.00 件／人・30 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。

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。

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、リラグルチド投与群及びプラセボ投与群には発現しなかった。

表 2.7.6.22-10. 投与 26 週時までに発現した低血糖の要約（GBDP 試験）

	Dula 0.75 N=280	Liraglutide N=137	Placebo N=70
Total Hypoglycemia			
Patients with ≥1 episode, n (%)	6 (2.1)	2 (1.5)	1 (1.4)
Number of episodes	10	2	1
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
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

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.）

2.7.6.22.2.6.10 抗デュラグルチド抗体

治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上に上昇）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 例であり、そのうち 2 例で内因性 GLP-1 との交叉反応性が認められた。

2.7.6.22.2.6.11 注射部位反応

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、リラグルチド投与群で 8 例に認められた。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 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）、注射部位紅斑 4 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 3 例）、適用部位血腫 3 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 2 例）、注射部位硬結 2 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群 2 例）、注射部位皮膚炎、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。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。

2.7.6.22.2.6.12 過敏症反応

投与 26 週までに、過敏症反応に関連する有害事象として、リラグルチド投与群で蕁麻疹が 2 例に認められた。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 例が、過敏症反応である可能性があると判断された。

2.7.6.22.3 結論

本試験では、経口血糖降下薬単独療法を中止した又は経口血糖降下薬による治療を受けていない日本人 2 型糖尿病患者でのプラセボ及びリラグルチド 0.9 mg 1 日 1 回投与に対するデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回投与したときの有効性及び安全性を評価した。

有効性の主要評価項目である HbA1c 値のベースラインから投与 26 週時までの変化量に投与群間で統計学的有意差が認められ、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 の優越性が示された。また、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 の非劣性も示された。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で、投与 26 週時に HbA1c 値（最小二乗平均値 ± 標準誤差）はベースラインより統計学的に有意に低下した（デュラグルチド 0.75 mg 投与群で −1.43% ± 0.05%、リラグルチド投与群で −1.33% ± 0.07%、プラセボ投与群で 0.14% ± 0.10%）。空腹時血糖値は、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低下し（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で空腹時血糖値の変化量は同程度であった。

デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回 26 週間投与したときの忍容性は全般的に良好であった。最も多く認められた有害事象は胃腸障害で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群は同様の頻度であった。低血糖の発現割合は、いずれの投与群でも低く、投与群間で統計学的な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 2.1%、リラグルチド投与群 1.5%、プラセボ投与群 1.4%）。バイタルサイン（臥位脈拍数）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、プラセボ投与群に対して統計学的に有意な増加が認められた。PR 間隔に関して、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグルチド投与群共に、プラセボ投与群と比べてベースラインからの延長が認められたが、その差は統計学的に有意ではなかった。また、臨床検査値は、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、プラセボ投与群に対して統計学的に有意なアミラーゼ値及びリパーゼ値の増加が認められたが、外部判定委員会で膵炎と判定された事象はなかった。その他の安全性評価項目も臨床的に問題となる変化は認められなかった。

以上より、日本人 2 型糖尿病患者で、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与の単独療法の有効性及び安全性が示された。

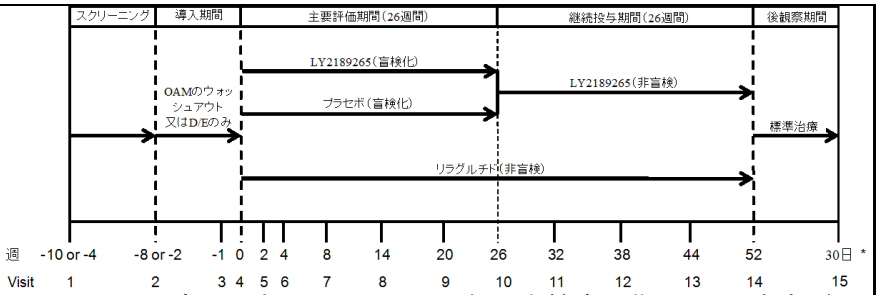
2.7.6.22.4 付録

2.7.6.22A. H9X-JE-GBDP 試験（52 週間）（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1-2.1 項）

2.7.6.22A.1 試験方法

項　目	内　　容
標題	2 型糖尿病患者を対象にプラセボ及びリラグルチドを対照としたデュラグルチド単独療法第 III 相試験
実施医療機関数及び実施国	33 施設（日本）
試験実施期間	2012 年 4 月 14 日～2014 年 5 月 21 日
開発の相	第 III 相
目的	1. 主要目的 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値［National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値］の変化量を指標とした血糖コントロールに関して、経口血糖降下薬単独療法を中止した又は経口血糖降下薬による治療を受けていない 2 型糖尿病患者でのプラセボに対するデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回皮下投与の優越性を示す。 2. 副次的目的 主な副次的目的を以下に示す。 • ベースラインから投与26週時までのHbA1c値の変化量を指標とした血糖コントロールに関して、リラグルチド0.9 mg 1日1回投与に対するデュラグルチド0.75 mg週1回投与の非劣性を示す。 • 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た血糖コントロールに関して、リラグルチド0.9 mg 1日1回投与に対するデュラグルチド0.75 mg週1回投与の優越性を示す。 主要目的を達成した場合、上記の主な副次的目的はTree-gatekeeping法により多重性の調整を行い、ファミリーワイズの第1種の過誤確率を制御した。 その他の副次的目的を以下に示す。 • 以下の項目で、デュラグルチド0.75 mg週1回投与とプラセボ（投与26週時のみ）又はデュラグルチド0.75 mg週1回投与とリラグルチド0.9 mg 1日1回投与（投与26及び52週時）を比較し、有効性を評価する。 ・ HbA1c値（ベースラインから投与52週時までの変化量） ・ HbA1c値が7.0%未満又は6.5%以下に到達した被験者の割合（投与26及び52週時） ・ 空腹時血糖値、空腹時インスリン濃度及び空腹時C-ペプチド濃度（ベースラインから投与26及び52週時までの変化量） ・ 7ポイント自己測定血糖値（ベースラインから投与26及び52週時までの変化量） ・ Homeostasis Model Assessment 2（HOMA2）を用いたβ細胞機能及びインスリン感受性（ベースラインから投与26及び52週時までの変化量） ・ 体重（ベースラインから投与26及び52週時までの変化量）

	• 以下の項目で、デュラグルチド0.75 mg週1回投与とプラセボ（投与26週時のみ）又はデュラグルチド0.75 mg週1回投与とリラグルチド0.9 mg 1日1回投与（投与26及び52週時）を比較し、安全性を評価する。 ・ 心血管系関連の安全性：治験責任医師からの報告及び外部判定委員会で判定された心血管イベント、心電図、脈拍数、血圧 ・ 膵臓、甲状腺及びアレルギー／過敏症反応関連の安全性：急性膵炎の発現、膵酵素、甲状腺C細胞異常、血清カルシトニン、アレルギー／過敏症反応の発現 ・ 血糖関連の安全性：自己報告による低血糖、高血糖のため他の糖尿病治療薬による治療を行った被験者の割合及びその治療開始までの時間 ・ 全般的な安全性：有害事象及び臨床検査値異常（血液学的検査及び生化学検査） • 免疫系関連の安全性を評価する：抗デュラグルチド抗体の抗体価及び有害事象 • 日本人2型糖尿病患者にデュラグルチド0.75 mgを初回及び反復皮下投与したときの薬物動態を評価する。 3. 探索的目的 European Quality of Life - 5 Dimensions（EQ-5D）、Perceptions About Medications-Diabetes 21 Questionnaire 日本語版（PAM-D21-J）、Injectable Diabetes Medication Questionnaire 日本語版（IDMQ-J）を用いて、患者報告アウトカムを評価する。
試験デザイン	本試験は、経口血糖降下薬単独療法を中止したか、又は経口血糖降下薬による治療を受けていない 2 型糖尿病患者を対象とした、デュラグルチド 0.75 mg 週 1 回投与時の有効性及び安全性を評価する多施設共同、第 III 相試験であった。本試験は、全体として 52 週間の試験であり、うち、前半 26 週間は無作為化、プラセボ対照二重盲検及び実薬（リラグルチド）対照非盲検試験、後半 26 週間は非盲検継続試験であった。本試験は、2 週間のスクリーニング期間、2 又は 8 週間の導入期間（経口血糖降下薬による治療を受けていない被験者では 2 週間、経口血糖降下薬を使用していた被験者ではウォッシュアウト期間を含む 8 週間）、26 週間の主要評価期間、その後の 26 週間の継続投与期間、30 日間の後観察期間の 5 期間で構成された。主要評価期間にプラセボを投与された被験者は、継続投与期間ではデュラグルチド 0.75 mg に切り替えて投与された。 本試験では、治験責任医師又は治験分担医師の判断により治験薬の投与を永続的に中止した場合であっても、試験への参加を継続することを可能とした。 試験デザインを以下に示す。



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。
（GBDP Final CSR Figure GBDP.9.1.）

症例数	計画例数：490 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：280 例、リラグルチド投与群：140 例、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群：70 例） 割付例数：492 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：281 例、リラグルチド投与群：141 例、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群：70 例） 投与例数（少なくとも 1 回投与）：487 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：280 例、リラグルチド投与群：137 例、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群：70 例） 完了例数（26 週間）：462 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：271 例、リラグルチド投与群：128 例、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群：63 例） 完了例数（52 週間）：446 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：263 例、リラグルチド投与群：124 例、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群：59 例）
選択基準	1. Visit 1 の前に World Health Organization（WHO）分類の疾患診断基準に基づいて 2 型糖尿病と診断されている患者。 2. 経口血糖降下薬による治療を受けていない（食事／運動療法のみ）又はチアゾリジン誘導薬（TZD）を除く経口血糖降下薬単独療法を受けている患者でその中止の意思がある患者。経口血糖降下薬単独療法を受けている患者は割付前に 8 週間のウォッシュアウトしなければならない。 3. HbA1c 値（NGSP 値）が以下の基準を満たす患者。 （a） Visit 1 で経口血糖降下薬による治療を受けていない患者では、HbA1c 値が Visit 1 で 7.0%以上 10.0%以下、かつ Visit 3 で 7.0%以上 10.0%以下 （b） Visit 1 で経口血糖降下薬単独療法を受けていた患者では、HbA1c 値が Visit 1 で 6.5%以上 9.0%以下、かつ Visit 3 で 7.0%以上 10.0%以下 4. 20 歳以上の日本人男性並びに妊娠及び授乳中でない日本人女性。 5. 妊娠の可能性のある（外科的不妊術を施されておらず、初潮から閉経後 1 年を経過していない）女性では、以下の基準を満たす患者。 （a） Visit 1 での血清妊娠検査が陰性、かつ （b） 試験期間中及び治験薬の最終投与後 1 ヵ月間は信頼性の高い方法で避妊することに同意する（例：経口避妊薬又は避妊用インプラントの使用、ペッサリーと避妊ジェリーの併用、子宮頚部キャップと避妊ジェリーの併用、コンドームと避妊フォームの併用、子宮内避妊

	リングの使用、パートナーが外科的避妊術を受けていること、性交を控えること）。 6. 体格指数（BMI）が 18.5 kg/m2 以上 35.0 kg/m2 未満である患者。 7. 治験責任医師又は治験分担医師の判断により、以下の事項を遵守できると判断された患者。 （a） 自己測定血糖値の測定（週 1 回の早朝空腹時血糖測定と、Visit 4、8、10、14 及び中止時の 7 ポイント自己測定血糖値） （b） 治験実施計画書に従い治験薬の自己注射を習得する（自己注射ができない視覚又は身体に障害のある患者では、介助者が投与方法の指導を受ける）。 （c） 治験実施計画書の規定どおりに、患者日誌を記録する。 （d） 規定されたスケジュールどおりに来院し、来院と来院の間は電話で連絡が取れる状態にある。 8. 規制当局及び治験審査委員会で承認された同意説明文書に基づき、文書による同意が得られた患者。
除外基準	9. 1 型糖尿病と診断されている患者。 10. グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬を使用したことがある患者。 11. Visit 1 で最大承認用量の半量を超えるスルホニル尿素薬（SU）が投与されている患者。 12. 現在インスリン又は TZD が投与されている、もしくは、Visit 1 前の 3 ヵ月間にインスリン又は TZD が投与されていた患者。 13. 臨床的に問題となる胃内容排出異常（重度の糖尿病性胃不全麻痺又は胃幽門閉塞）を有する患者、胃全摘出術を受けた患者、肥満に対する胃バイパス手術を受けた患者。 14. Visit 1 前の 3 ヵ月間に体重減少を促進させる医療用医薬品（例：マジンドール）又は一般用医薬品を使用していた患者。 15. 治験責任医師又は治験分担医師が、Visit 1 前の 3 ヵ月間以上で体重が不安定である（±5%を超える変動）と判断した患者。 16. Visit 1 前の 3 ヵ月間に以下の心血管症状を有する患者。 • 急性心筋梗塞 • New York Heart Association 分類 III 又は IV の心不全 • 脳血管障害（脳卒中） 17. 肝疾患の明らかな徴候や症状を有する患者、急性肝炎、慢性肝炎と診断されている患者、もしくは集中測定機関で測定した Visit 1 でのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限の 3 倍以上である患者。 18. 治験責任医師の判断で、Visit 1 で膵炎の徴候や症状を有する、もしくは慢性膵炎又は急性膵炎の既往を有するとされた患者。集中測定機関で測定した Visit 1 での血清アミラーゼが基準範囲上限の 3 倍以上又はリパーゼが 2 倍以上である患者。 19. 集中測定機関で測定した Visit 1 でのクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満である患者。 20. 1 件以上のケトアシドーシス又は高浸透圧高血糖症候群／昏睡の既往を有する患者。 21. 治験責任医師又は治験分担医師が重大な、活動性、コントロール不良の内分泌異常又は自己免疫異常を有すると判断した患者。 22. 臓器移植［角膜移植（角膜形成術）は除く］の既往を有する患者。

	23. グルココルチコイドの長期（14 日間を超える）全身投与（局所用、眼球内又は鼻腔内製剤は除く）を受けている、又は Visit 1 前の 4 週間以内に受けたことがある患者。 24. 活動性又は未治療の悪性腫瘍を有する、又は臨床的に問題となる悪性腫瘍（基底細胞又は扁平上皮細胞皮膚癌、子宮頚部上皮内癌並びに前立腺上皮内癌を除く）の寛解から 5 年未満である患者。 25. C 細胞の髄様過形成、局所過形成又は甲状腺髄様癌（MTC）［孤発例、家族性又は不完全型の多発性内分泌腫瘍症（MEN）2A 又は 2B を含む］の既往歴又は家族歴を有する患者。 26. 既知の C 細胞の過形成はなく、多発性内分泌腫瘍症 2A 型又は 2B 型（MEN2A 又は 2B）の既往歴又は家族歴を有している患者。ただし、患者の家族に MEN2A 又は 2B があり、RET がん原遺伝子突然変異が陽性の場合、患者本人の RET がん原遺伝子突然変異が陰性であった場合は試験に参加可能である。また、この例外規定は患者の家族に MEN2A 又は 2B があり、その家族の RET がん原遺伝子突然変異が陰性の場合も適用する。 27. Visit 1 での血清中カルシトニン濃度が 20 pg/mL 以上である患者。 28. 血圧コントロールが不良である患者（Visit 1 又は Visit 4 での座位収縮期血圧の平均値が 160 mmHg 以上又は座位拡張期血圧の平均値が 100 mmHg 以上の患者、又は試験期間中に降圧薬の追加又は増量が必要になると考えられる患者）。 29. Visit 2 で増殖性網膜症又は黄斑浮腫と診断された患者。Visit 1 前の 24 週以内に眼底検査が実施されている場合、治験責任医師又は治験分担医師が症状・徴候に変化がないことを確認できれば、その検査結果を使用できる。 30. HbA1c 値の測定に影響する血液疾患（例えば、溶血性貧血、鎌状赤血球病）を有する患者。 31. 治験実施計画書の遵守・完遂の妨げになるおそれがある状況（薬物乱用、アルコール乱用又は精神障害など）を有する患者。 32. 治験実施医療機関の担当者（治験責任医師、治験分担医師、治験協力者など）又は担当者の近親者である患者。近親者とは、血縁関係であるか法的な養子関係であるかに関わらず、配偶者、親、子又は兄弟姉妹と定義する。 33. 治験依頼者の社員である。 34. 治験薬、未承認薬剤又はデバイスの試験に現在参加している、又はそのような試験に参加していたが Visit 1 前の 30 日以内に中止している、もしくは、現在、科学的又は医学的に本試験と同時に参加することができないと判断された医学的研究に参加している患者。 35. 過去にデュラグルチドの試験に登録された患者。 36. 上記以外の理由でデュラグルチド又はリラグルチドを使用すべきではないと判断された患者。
治験薬の用量及び投与方法	被験薬：デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 対照薬：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 プラセボ（デュラグルチドと識別不能）を主要評価期間 26 週間週 1 回皮下投与。主要評価期間 26 週間完了後にデュラグルチド 0.75 mg に切り替え、継続投与期間 26 週間週 1 回皮下投与。
投与期間	52 週間（主要評価期間 26 週間、継続投与期間 26 週間）

評価項目	＜有効性＞ 1.　主要評価項目 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量（結果を第 2.7.6.22 項に示す） 2.　副次的評価項目 HbA1c 値（ベースラインから投与 52 週時までの変化量）、HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合（投与 26 及び 52 週時）、空腹時血糖値、空腹時インスリン濃度及び空腹時 C-ペプチド濃度（ベースラインから投与 26 及び 52 週時までの変化量）、7 ポイント自己測定血糖値（ベースラインから投与 26 及び 52 週時までの変化量）、HOMA2 によるβ細胞機能及びインスリン感受性（ベースラインから投与 26 及び 52 週時までの変化量）、体重（ベースラインから投与 26 及び 52 週時までの変化量） ＜患者報告アウトカム＞ EQ-5D、PAM-D21-J 及び IDMQ-J ＜安全性＞ 有害事象、試験中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図、低血糖（血糖値が確認された症候性低血糖症、無症候性低血糖症、重症低血糖症、夜間低血糖症、血糖値が確認できない症候性低血糖症）の発現例数及び割合、抗デュラグルチド抗体の発現割合 ＜薬物動態＞ デュラグルチドの最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{0-168}）、累積係数（R_A）、消失半減期（$t_{1/2}$）、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）（結果を第 2.7.6.22 項に示す）
解析方法	＜解析対象集団＞ 有効性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）を用いた。FAS［Intent to treat（ITT）集団とも呼ばれる］は、割り付けられ治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義し、被験者が実際に投与された治験薬にかかわらず、割り付けられた投与群に基づき解析した。治験薬の投与を永続的に中止したが他の糖尿病治療薬に切り替えて治験を継続した被験者については、新たな治療の開始後の有効性データは解析に用いなかった。 安全性の解析は、治療を受けた被験者集団（安全性解析対象集団）を対象に、被験者が実際に投与された治験薬に基づき実施した。安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者と定義した。安全性の解析は、治験薬投与中止以降のデータを除いて解析した。ただし、低血糖の解析に関しては有効性の解析と同様に、治験薬の投与を永続的に中止したが他の糖尿病治療薬に切り替えて治験を継続した被験者に関しては、新たな糖尿病治療薬の開始後のデータは解析に用いなかった。 ＜統計解析方法＞ 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には、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。ベースラインのデータが欠測の場合には、ベースラインの直前の Visit の値をベースライン値として用いた。割付日以降のデータがない場合には欠測とし

	た。特に記載のない限り、治療効果に関する有効性の解析は両側検定（有意水準α=0.05）及び両側 95%信頼区間を用いた。投与群と他の因子の交互作用の解析は両側検定（有意水準α=0.10）を用いた。HbA1c 値の解析でのみ多重性の調整を行った。 有効性： 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 値を共変量とする共分散分析（analysis of covariance：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。 特に記載のない限り、他の有効性評価項目は FAS を対象として上記の MMRM を用いて解析した。ただし、ベースラインの共変量に関しては、該当する有効性のパラメータを用いた。 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、FAS を対象として、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）、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（GEE）モデルを用いて解析した。 患者報告アウトカム： 投与後 52 週時点での 3 種類の患者報告アウトカムの解析は、ANCOVA 又は分散分析（ANOVA）モデルを用いた。治験薬投与後の測定値が欠測した場合には、LOCF を用いて補完した。 安全性： 安全性評価項目には、有害事象、低血糖、臨床検査値（血液学的検査、脂質検査を含む生化学検査、尿検査）、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数）、心電図モニタリングが含まれた。さらに、治験薬投与期間の各治験薬の曝露を被験者ごとに算出し、投与群ごとに要約した。 臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量は、各観察時点及び最終観察時点（LOCF）ごとに、投与群別に要約した。各測定項目でベースラインからの変化量は、投与群を因子とした順位変換後に一元配置 ANOVA を用いて評価した。臨床検査項目のカテゴリカル変化は、投与群ごとに各観察時点で頻度と割合を要約し、Fisher の直接確率計算を用いて投与群間を比較した。治験薬投与後に基準値範囲外になった被験者の割合は、投与群ごとに要約し、投与群間で比較した。 中間解析： すべての被験者が 26 週間の治験薬投与を完了した後に、投与 26 週

	時までの結果を解析した。投与 26 週時までの結果は第 2.7.6.22 項に示す。
症例数の設定根拠	約 490 例の被験者を、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それぞれ 4:1:2 の割合で無作為に割り付けた。この症例数では、プラセボに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性を示す検出力は 99%以上となる。この計算では、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の HbA1c 値の変化量の差を 0.8%、共通の標準偏差を 1.1%、片側有意水準を 0.025、投与開始から Visit 10（投与 26 週時）までの脱落例の割合を 9%と仮定した。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間に差がないと仮定すると、この症例数では、非劣性マージン 0.4%で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群のリラグルチド投与群に対する非劣性を検証するための検出力が 90%以上となる。非劣性マージンの 0.4%は、日本で実施したリラグルチドのプラセボ対照試験の結果に基づき設定した。さらに、日本の経口血糖降下薬に関するガイドラインでは、6 ヵ月の投与を受けた被験者が 300 例以上、及び 1 年間の投与を受けた被験者が 100 例以上求められており、この症例数により当該ガイドラインで求められている長期安全性データが得られる。

2.7.6.22A.2 試験成績

本試験は、主要評価期間 26 週、継続投与期間 26 週の合計 52 週間の試験である。なお、26 週間の主要評価期間の結果は第 2.7.6.22 項に示した。

2.7.6.22A.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

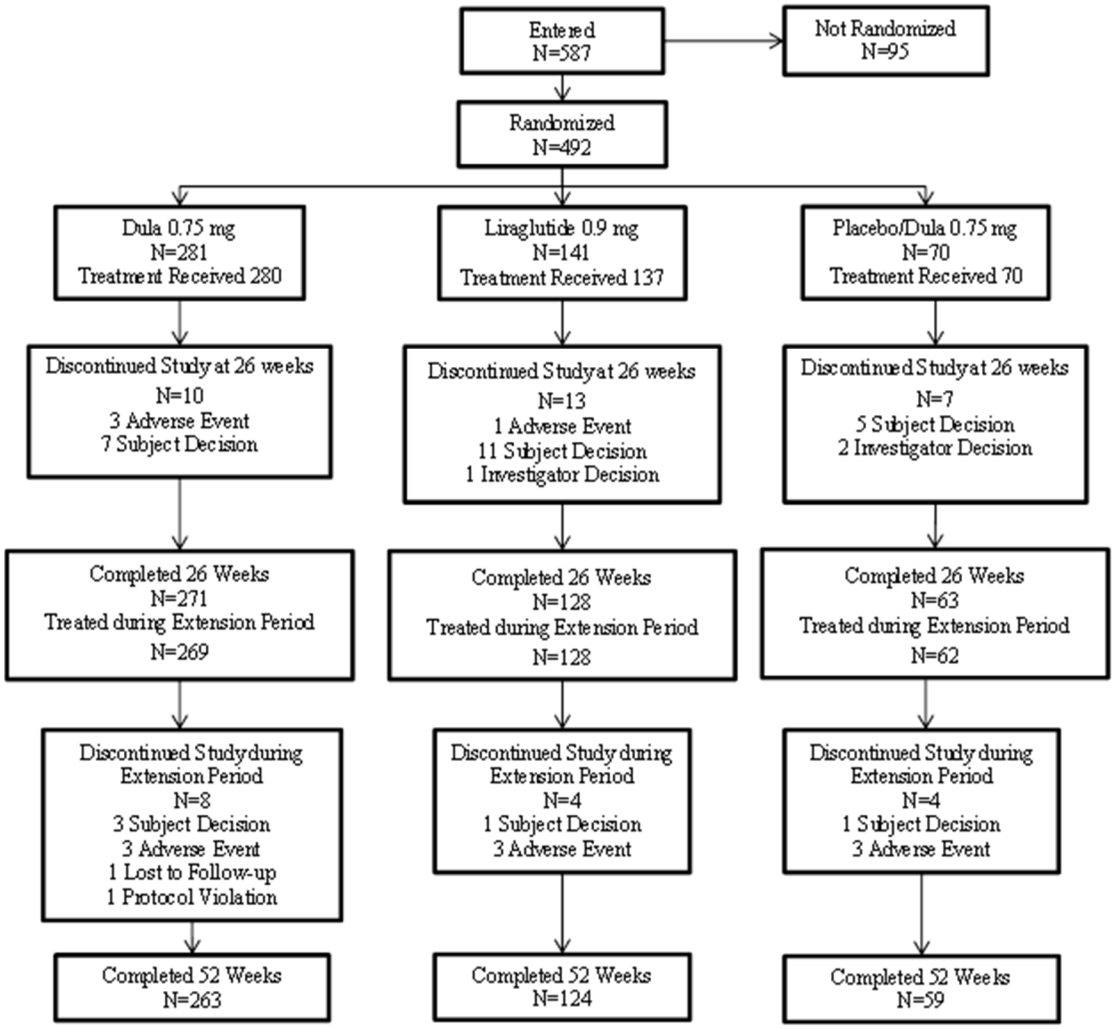
本試験に参加した 587 例の内訳を図 2.7.6.22A-1 に示す。

試験への参加に同意した 587 例のうち 492 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：281 例、リラグルチド投与群：141 例、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群：70 例）が無作為に割り付けられた。このうち 487 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：280 例、リラグルチド投与群：137 例、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群：70 例）が少なくとも 1 回治験薬を投与され、FAS に含まれた。

プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群の被験者は、26 週間の継続投与期間にはプラセボからデュラグルチド 0.75 mg に切り替えて投与された。割り付けられた 492 例のうち 446 例（90.7%）［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 93.6%（263/281 例）、リラグルチド投与群 87.9%（124/141 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群 84.3%（59/70 例）］が 52 週間の試験を完了し、46 例（9.3%）が投与 52 週時までに試験を中止した［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 6.4%（18/281 例）、リラグルチド投与群 12.1%（17/141 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群 15.7%（11/70 例）］。試験全体で最も多かった中止理由は被験者の判断［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 3.6%（10/281 例）、リラグルチド投与群 8.5%（12/141 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群 8.6%（6/70 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（p=0.038）。次いで多かった中止理由は有害事象［デュラグルチド 0.75 mg 投与群 2.1%（6/281 例）、リラグルチド投与群 2.8%（4/141 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群 4.3%（3/70 例）］であった。有

害事象による中止例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。

本試験では、治験担当医師の判断により治験薬の投与を永続的に中止した場合であっても、治験を継続することを可能とした。治験期間中（後観察期間を除く）、重症、持続性高血糖が発現又は治験薬の投与を中止して試験を継続した場合、他の糖尿病治療薬の使用の治療をレスキュー治療と定義した。本試験で投与 52 週時までにレスキュー治療を受けた被験者は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 6 例、リラグルチド投与群で 5 例、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 7 例（プラセボ投与期：5 例、デュラグルチド 0.75 mg 投与期：2 例）であった。レスキュー治療を受けた理由は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 3 例（細菌感染、胆管結石、突発難聴）、リラグルチド投与群の 2 例（頭蓋内動脈瘤、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎）が重篤な有害事象を処置する期間中の血糖コントロールのためであったことを除き、いずれも治験薬投与中止後の血糖コントロールのためであった。



Abbreviation: N = number of patients.
Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly. Patients in the placebo/dula 0.75 mg group received placebo for 26 weeks and dula 0.75 mg for 26 weeks.

図 2.7.6.22A-1 被験者の内訳（GBDP 試験：52 週間）

（GBDP Final CSR Figure GBDP.10.1.）

2.7.6.22A.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性

FAS での人口統計学的及び他の疾患特性を表 2.7.6.22A-10 に示す。

全体の年齢の平均値は 57.44 歳（範囲：33.9～80.3 歳）であり、男性 81.3%（396/487 例）であった。2 型糖尿病の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 6.57 ± 5.64 年、HbA1c 値（平均値 ± 標準偏差）は 8.14% ± 0.81%、体重（平均値 ± 標準偏差）は 70.70 ± 12.37 kg、空腹時血糖値（平均値 ± 標準偏差）は 167.5 ± 35.0 mg/dL であった。年齢区分（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）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が認められた（p=0.049）。また、臥位収縮期血圧、立位、座位及び臥位拡張期血圧は、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（いずれも $p<0.05$）。ただし、これらのベースライ

ンの差は偶発的なものと考えら、主要評価及び副次的評価項目の投与群間比較に影響を及ぼさないと考えられた。また、その他の項目に関して、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。

2.7.6.22A.2.3 治験薬の投薬遵守割合

各 Visit 間隔及び治験薬投与期間の投薬遵守を、投与回数が必要な投与回数の 75%以上であった場合と規定した。投与 52 週時までの治験薬投与期間での投薬遵守割合（平均値±標準偏差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 99.8%±0.84%、リラグルチド投与群で 98.3%±3.90%、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 99.7%±1.24%であった。リラグルチド投与群の 1 例を除くすべての被験者で治験薬投与期間の投薬遵守割合は 75%以上であった。

2.7.6.22A.2.4 有効性

2.7.6.22A.2.4.1 主要評価項目：ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量

本試験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 値の変化量である。主要評価項目の結果を第 2.7.6.22 項に示した。

2.7.6.22A.2.4.1.1 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 値の変化量

本項にはベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 値の変化量の結果を記載した。なお、多重性の調整は行なわなかった。

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 値の変化量を表 2.7.6.22A-1 及び図 2.7.6.22A-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（$p=0.040$）。

表 2.7.6.22A-1. ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 値（%）の変化量（GBDP 試験：52 週間）

Visit (Week)	Treatment	N	Actual Value (%) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Change from Baseline (%) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	p-value
Baseline	Plc/Dula	68	8.18	0.81	6.9	8.10	10.2										
	Dula 0.75	280	8.15	0.77	6.6	8.10	10.0										
	Liraglutide	136	8.08	0.88	6.6	7.85	10.8										
V6 (W4)	Plc/Dula	68	8.25	0.91	6.6	8.15	10.5	8.24	0.04	0.06	0.38	-0.7	0.00	1.3	0.10	0.04	0.010
	Dula 0.75	280	7.40	0.72	5.6	7.30	9.3	7.41	0.02	-0.75	0.36	-2.0	-0.70	0.6	-0.72	0.02	<.001
	Liraglutide	136	7.36	0.78	5.9	7.20	10.6	7.44	0.03	-0.72	0.36	-1.6	-0.65	0.1	-0.70	0.03	<.001
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a vs Liraglutide																	
	Dula 0.75					0.519, -0.02, (-0.09, 0.05)											
V7 (W8)	Plc/Dula	65	8.27	0.96	6.3	8.20	10.4	8.33	0.07	0.14	0.59	-0.9	0.10	1.6	0.19	0.07	0.004
	Dula 0.75	279	6.93	0.68	5.5	6.90	9.2	6.94	0.03	-1.23	0.58	-3.2	-1.20	1.1	-1.20	0.03	<.001
	Liraglutide	134	6.87	0.71	5.7	6.80	10.4	6.95	0.05	-1.21	0.59	-2.7	-1.10	0.2	-1.18	0.05	<.001
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a vs Liraglutide																	
	Dula 0.75					0.793, -0.01, (-0.13, 0.10)											

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; 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.
*b - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/rmeffa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

Analysis of HbA1c (%) **Page 2 of 4**
MMRM at All Visits (Visit 6 to 14) **11:32 07AUG2014**
Full Analysis Set **PDPM**
H9X-JE-GBDP

Visit			Actual Value (%)							Change from Baseline (%)							
(Week)	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	p-value
V8 (W14)	Plc/Dula	63	8.31	0.97	6.3	8.30	10.5	8.39	0.09	0.20	0.67	-0.9	0.20	1.8	0.25	0.09	0.004
	Dula 0.75	275	6.64	0.71	4.8	6.50	9.2	6.65	0.04	-1.52	0.73	-4.0	-1.50	1.1	-1.49	0.04	<.001
	Liraglutide	132	6.63	0.72	5.3	6.50	10.2	6.71	0.06	-1.45	0.78	-3.6	-1.30	0.2	-1.42	0.06	<.001
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a vs Liraglutide																	
	Dula 0.75					0.364, -0.07, (-0.21, 0.08)											
V9 (W20)	Plc/Dula	63	8.34	0.99	6.2	8.20	10.9	8.42	0.10	0.23	0.74	-1.3	0.20	2.2	0.29	0.10	0.003
	Dula 0.75	271	6.66	0.78	4.9	6.50	9.4	6.67	0.05	-1.50	0.78	-3.9	-1.50	1.4	-1.46	0.05	<.001
	Liraglutide	129	6.67	0.78	5.1	6.50	10.0	6.76	0.07	-1.39	0.86	-3.5	-1.20	0.4	-1.37	0.07	<.001
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a vs Liraglutide																	
	Dula 0.75					0.271, -0.09, (-0.25, 0.07)											
V10 (W26)	Plc/Dula	63	8.20	1.00	5.9	7.90	11.3	8.27	0.10	0.09	0.80	-1.4	0.00	2.6	0.14	0.10	0.167
	Dula 0.75	270	6.69	0.85	5.1	6.50	10.2	6.70	0.05	-1.48	0.83	-4.0	-1.40	1.9	-1.43	0.05	<.001
	Liraglutide	128	6.70	0.80	5.1	6.50	9.8	6.80	0.07	-1.37	0.88	-3.6	-1.20	1.4	-1.33	0.07	<.001
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a vs Liraglutide																	
	Dula 0.75					0.249, -0.10, (-0.27, 0.07)											

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; 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.**
***b - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.**

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/rmeffa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

Analysis of HbA1c (%) Page 3 of 4
MMRM at All Visits (Visit 6 to 14) 11:32 07AUG2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDP

Visit (Week)	Treatment	N	Actual Value (%) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Change from Baseline (%) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	p-value
V12 (W38)	Plc/Dula	60	6.55	0.64	5.2	6.50	8.8	6.62	0.11	-1.58	0.81	-3.9	-1.50	0.0	-1.52	0.11	<.001
	Dula 0.75	267	6.71	0.90	5.0	6.50	10.9	6.72	0.05	-1.47	0.86	-4.2	-1.50	2.6	-1.42	0.05	<.001
	Liraglutide	125	6.70	0.81	5.0	6.60	10.0	6.81	0.07	-1.36	0.95	-3.4	-1.20	1.9	-1.32	0.07	<.001
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a vs Liraglutide																	
	Dula 0.75							0.285, -0.10, (-0.28, 0.08)									
V14 (W52)	Plc/Dula	58	6.52	0.84	5.3	6.30	10.0	6.58	0.12	-1.58	0.97	-3.9	-1.60	0.8	-1.55	0.12	<.001
	Dula 0.75	261	6.72	0.95	4.9	6.50	12.3	6.74	0.06	-1.46	0.90	-4.2	-1.50	2.9	-1.39	0.06	<.001
	Liraglutide	123	6.82	0.89	5.1	6.70	10.1	6.94	0.08	-1.25	0.93	-3.5	-1.20	1.7	-1.19	0.08	<.001
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a vs Liraglutide																	
	Dula 0.75							0.040, -0.20, (-0.39, -0.01)									

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; 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.
*b - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/rmeffa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

Analysis of HbA1c (%) Page 4 of 4
MMRM at All Visits (Visit 6 to 14) 11:32 07AUG2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDP

Type III Test of Fixed Effects

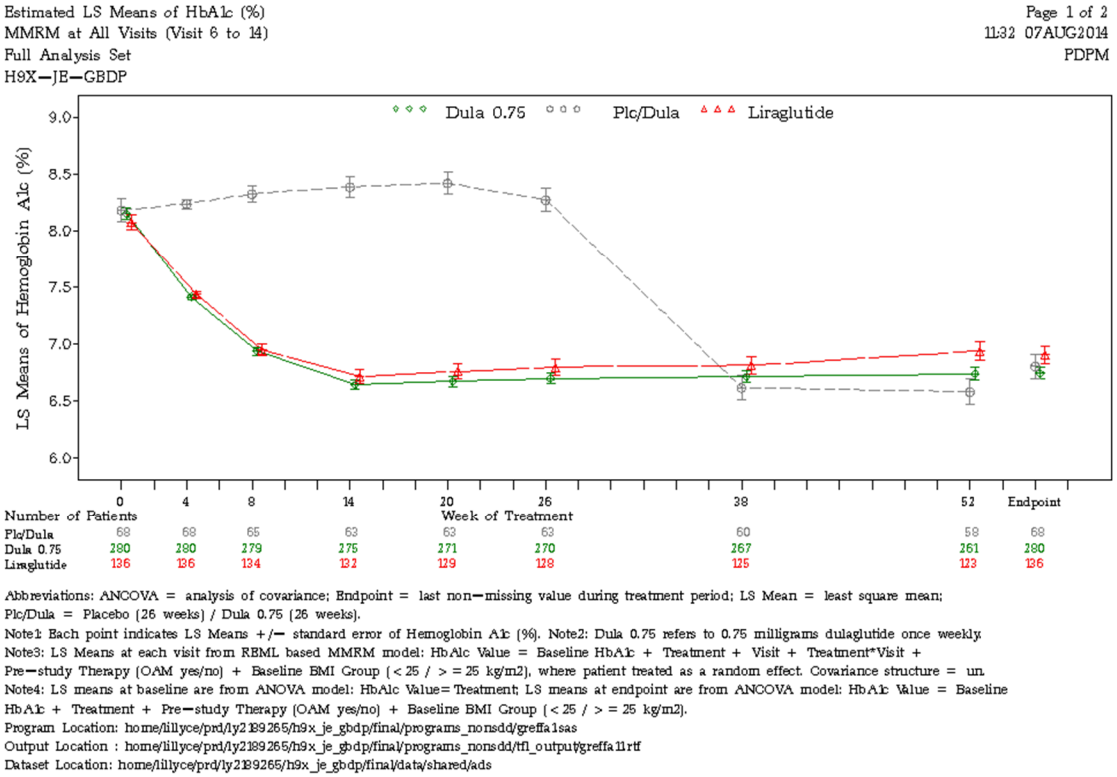
Fixed Effects	F-value	df	p-value *b
Baseline HbA1c Value	33.61	1, 478	<.001
Treatment	69.70	2, 419	<.001
Visit	126.42	6, 453	<.001
Treatment*Visit	72.01	12, 701	<.001
Pre-study Therapy	30.68	1, 477	<.001
Baseline BMI Group	0.90	1, 477	0.343

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; n = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm; OAM = oral antihyperglycemic medication; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks); SD = standard deviation; SE = standard error.

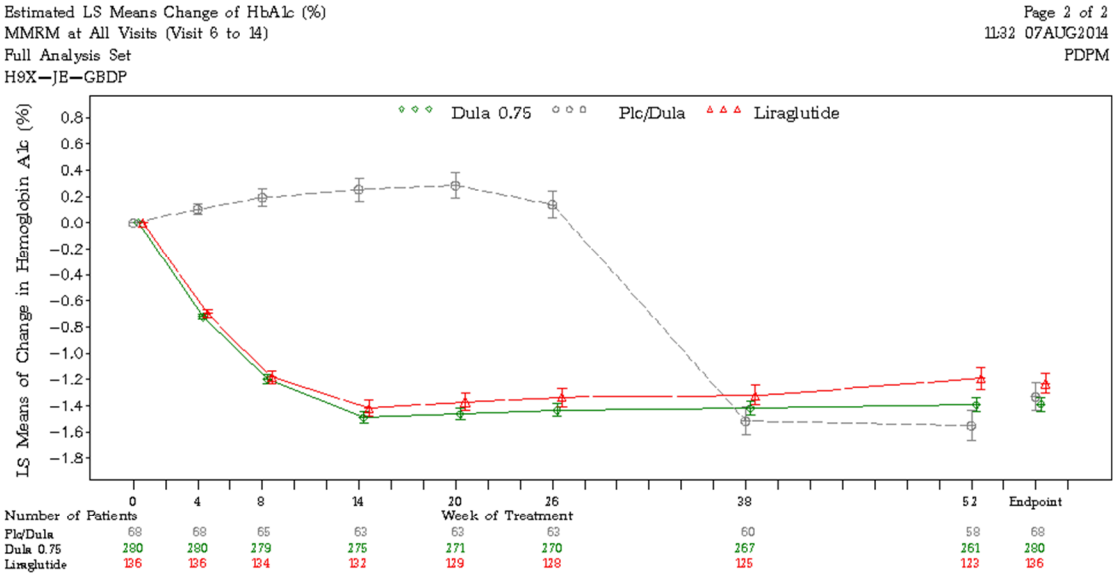
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
*a - p-values are from pairwise comparison of LS means at each visit from REML based MMRM model: Change from Baseline = Baseline HbA1c + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study Therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group (<25 / >=25 kg/m2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = un.
*b - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/rmeffa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

（GBDP Final CSR Table GBDP.11.5.）



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; Endpoint = last non−missing value during treatment period; LS Mean = least square mean; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks).
Note1: Each point indicates LS Means +/− standard error of Hemoglobin A1c (%). Note2: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note3: LS Means at each visit from REML based MMRM model: HbA1c Value = 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.
Note4: LS means at baseline are from ANOVA model: HbA1c Value= Treatment; LS means at endpoint are from ANCOVA model: HbA1c Value = Baseline HbA1c + 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/greffa1sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/greffa11rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads



Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; Endpoint = last non−missing value during treatment period; LS Mean = least square mean; Plc/Dula = Placebo (26 weeks) / Dula 0.75 (26 weeks).
Note1: Each point indicates LS Means +/− standard error of Change in Hemoglobin A1c (%).
Note3: 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.
Note4: LS means at baseline are supposed to be 0; LS means changes at endpoint are from ANCOVA model: HbA1c Change = Baseline HbA1c + 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/greffa1sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/greffa11rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

図 2.7.6.22A-2. ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの
HbA1c 値（%）（上図：実測値、下図：変化量）の推移（最小二乗平均値 ± 標準誤差）
（GBDP 試験：52 週間）

（GBDP Final CSR Figure GBDP.11.1.）

2.7.6.22A.2.4.2　副次的評価項目

2.7.6.22A.2.4.2.1　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（レスキュー治療開始後のデータを除く）で、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%（190/280 例）、リラグルチド投与群で 60.3%（82/136 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 70.6%（48/68 例）であった。投与 52 週時（LOCF）に 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%（138/280 例）、リラグルチド投与群で 41.2%（56/136 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 52.9%（36/68 例）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。

また、上記の解析に加えて、日本糖尿病学会が新たに設定した 2 つの目標値（血糖正常化を目指す際の指標：6.0%未満、治療強化が困難な際の目標：8.0%未満）に関しても被験者の割合を評価した（日本糖尿病学会 2012-2013）。投与 52 週時（LOCF）に HbA1c 値が 8.0%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 90.7%（254/280 例）、リラグルチド投与群で 88.2%（120/136 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 86.8%（59/68 例）であった。投与 52 週時（LOCF）に HbA1c 値が 6.0%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 15.0%（42/280 例）、リラグルチド投与群で 10.3%（14/136 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 20.6%（14/68 例）であった。HbA1c 値が 8.0%未満又は 6.0%未満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。

2.7.6.22A.2.4.2.2　空腹時血糖値

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値の変化量を表 2.7.6.22A-2 に示す。

投与 52 週時のベースラインからの空腹時血糖値の変化量（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−38.93 ± 1.72 mg/dL、リラグルチド投与群で−37.15 ± 2.47 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 であった。ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値の変化量には、いずれの観察時点（投与 14、26、38 又は 52 週時）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の間に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6.22A-2. ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値（mg/dL）の変化量（GBDP 試験：52 週間）

Visit (Week)	Treatment	N	Actual Value (mg/dL) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Change from Baseline (mg/dL) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE
Baseline	Plc/Dula	62	167.65	37.64	103.0	160.00	321.0									
	Dula 0.75	276	168.63	34.25	97.0	166.00	348.0									
	Liraglutide	134	161.31	32.49	99.0	157.00	267.0									
V8 (W14)	Plc/Dula	62	172.29	39.13	95.0	167.00	303.0	171.22	2.81	4.65	37.12	-80.0	7.50	141.0	4.97	2.81
	Dula 0.75	276	128.97	22.80	79.0	126.00	223.0	127.61	1.36	-39.66	31.23	-144.0	-36.50	52.0	-38.63	1.36
	Liraglutide	134	124.48	21.14	81.0	123.00	229.0	125.69	1.91	-36.84	26.79	-117.0	-33.50	22.0	-40.55	1.91
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a	vs Liraglutide															
	Dula 0.75					0.408, 1.92, (-2.63, 6.46)										
V10 (W26)	Plc/Dula	62	168.60	38.30	97.0	159.50	304.0	167.52	3.29	0.95	31.21	-76.0	-3.00	102.0	1.28	3.29
	Dula 0.75	271	128.02	27.34	77.0	124.00	279.0	127.26	1.59	-40.51	35.94	-155.0	-40.00	117.0	-38.99	1.59
	Liraglutide	128	124.80	25.05	76.0	121.00	223.0	126.53	2.27	-36.22	28.82	-95.0	-35.50	38.0	-39.71	2.27
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a	vs Liraglutide															
	Dula 0.75					0.793, 0.72, (-4.67, 6.11)										

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; FBG = fasting blood glucose; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = Mixed-effects model for repeated measures; n = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm 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 FBG + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group, where patient treated as a random effect. Covariance structure = un.
*b - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/rmeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

Analysis of Fasting Blood Glucose
MMRM at All Visits (Visit 8,10, 12 and 14)
Full Analysis Set
H9X-JE-GBDP

Visit			Actual Value (mg/dL)							Change from Baseline (mg/dL)						
(Week)	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE
V12 (W38)	Plc/Dula	59	122.61	22.81	85.0	121.00	211.0	121.85	3.07	-44.90	31.26	-164.0	-37.00	2.0	-44.40	3.07
	Dula 0.75	267	128.89	25.31	83.0	126.00	234.0	127.76	1.47	-39.96	33.21	-157.0	-38.00	75.0	-38.48	1.47
	Liraglutide	125	127.98	28.67	77.0	126.00	249.0	130.13	2.11	-31.97	33.37	-144.0	-32.00	69.0	-36.11	2.11
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a		vs Liraglutide														
	Dula 0.75	0.351, -2.37, (-7.36, 2.62)														
V14 (W52)	Plc/Dula	57	125.81	30.09	70.0	121.00	249.0	125.31	3.62	-40.32	34.59	-161.0	-34.00	33.0	-40.93	3.62
	Dula 0.75	262	127.82	27.56	79.0	124.00	276.0	127.32	1.72	-40.94	33.88	-133.0	-40.50	105.0	-38.93	1.72
	Liraglutide	123	126.32	33.68	77.0	123.00	393.0	129.09	2.47	-33.77	36.94	-125.0	-33.00	207.0	-37.15	2.47
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a		vs Liraglutide														
	Dula 0.75	0.553, -1.77, (-7.65, 4.10)														

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; FBG = fasting blood glucose; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = Mixed-effects model for repeated measures; n = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm 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 FBG + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group, where patient treated as a random effect. Covariance structure = un.**
***b - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.**

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/rmeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

Analysis of Fasting Blood Glucose Page 3 of 3
MMRM at All Visits (Visit 8,10, 12 and 14) 11:32 07AUG2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDP

Type III Test of Fixed Effects

Fixed Effects	F-value	df	p-value *b
Baseline FBG Value	568.41	1, 457	<.001
Treatment	24.22	2, 453	<.001
Visit	53.67	3, 446	<.001
Treatment*Visit	49.95	6, 593	<.001
Pre-study Therapy	1.34	1, 456	0.248
Baseline BMI Group	4.48	1, 458	0.035

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; FBG = fasting blood glucose; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = Mixed-effects model for repeated measures; n = number of patients with non-missing value at specified visit in specified treatment arm 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 FBG + Treatment + Visit + Treatment*Visit + Pre-study therapy (OAM yes/no) + Baseline BMI Group, where patient treated as a random effect. Covariance structure = un.
*b - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/rmeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

（GBDP Final CSR Table GBDP.11.7.）

2.7.6.22A.2.4.2.3　7 ポイント自己測定血糖値

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの 7 ポイント（毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前）の自己測定血糖値の変化量を表 2.7.6.22A-3 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図 2.7.6.22A-3 に示す。

デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 52 週時（LOCF）に 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）がベースラインから低下した。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（p=0.033）、食後 2 時間値の平均値、（p=0.036）、夕食前値（p=0.011）、夕食後 2 時間値（p=0.004）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、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。

表 2.7.6.22A-3. ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの 7 ポイントの自己測定血糖値（mg/dL）の変化量（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]**
	LS Mean (SE)	**LS Mean (SE)**	**LS Mean (SE)**	
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

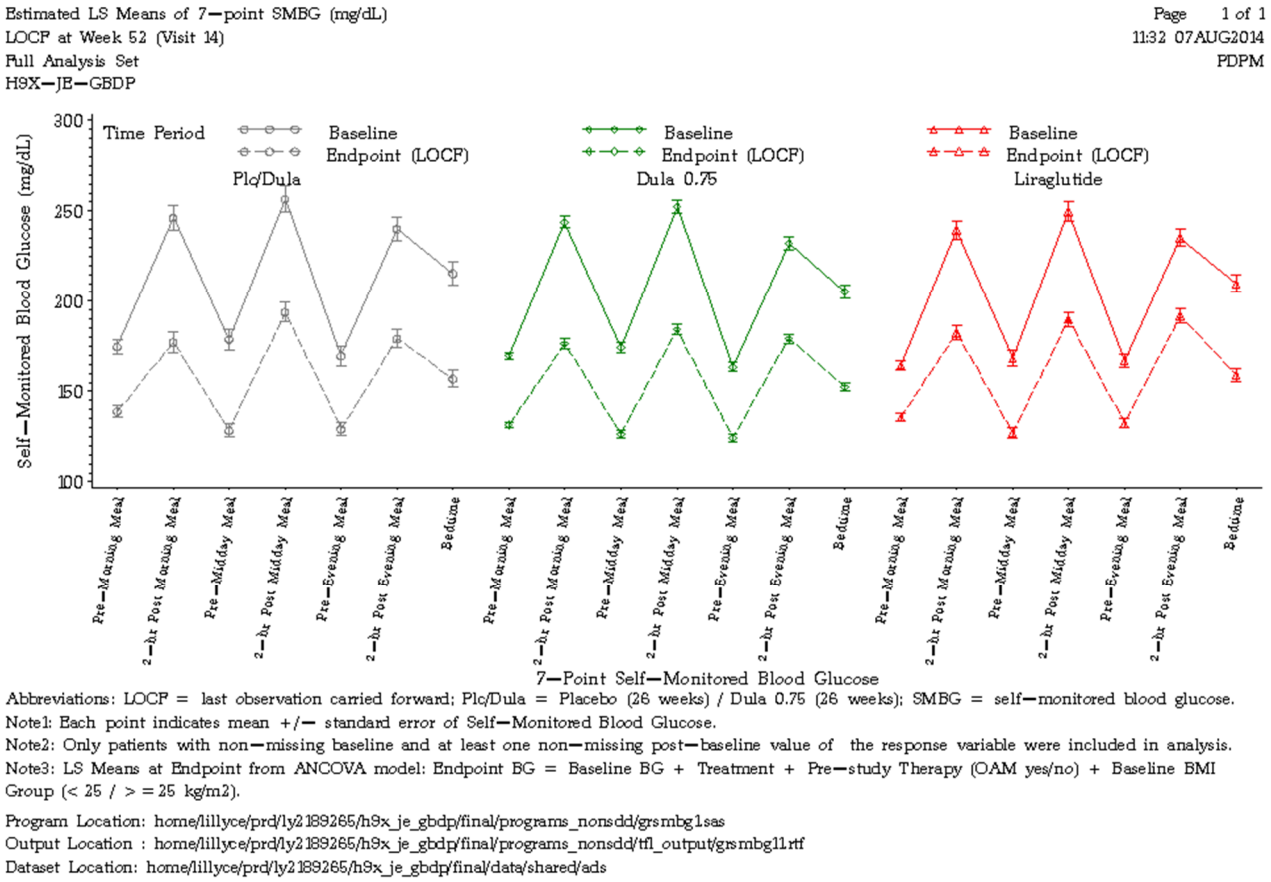
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; BG = blood glucose; LOCF = last observation carried forward; LS = least-squares; N = number of patients; PPBG = postprandial blood glucose; SE = standard error.

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; 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/grsmbg1.sas
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 2.7.6.22A-3. ベースライン及び投与 52 週時（LOCF）の自己測定血糖値（mg/dL）の推移（GBDP 試験：52 週間）

（GBDP Final CSR Figure GBDP.11.3.）

2.7.6.22A.2.4.2.4　空腹時インスリン濃度

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）での投与 52 週時（LOCF）のベースラインからの空腹時インスリン濃度の変化量（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 1.13 ± 0.34 mU/L、リラグルチド投与群で 0.63 ± 0.49 mU/L 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。

2.7.6.22A.2.4.2.5　HOMA2

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）での投与 52 週時（LOCF）のベースラインからの空腹時インスリン濃度を用いて算出した HOMA2-%B 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。空腹時 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）のベースラインからの空腹時インスリン濃度を用いて算出した HOMA2-%S 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。空腹時 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。

2.7.6.22A.2.4.2.6　空腹時 C-ペプチド濃度

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）での投与 52 週時（LOCF）のベースラインからの空腹時 C-ペプチド濃度の変化量（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 0.36 ± 0.04 ng/mL、リラグルチド投与群で 0.36 ± 0.05 ng/mL 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。

2.7.6.22A.2.4.2.7　体重

FAS（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 52 週時までの体重の変化量を表 2.7.6.22A-4 に示す。

投与 52 週時のベースラインからの体重の変化量（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−0.17 ± 0.18 kg、リラグルチド投与群で−0.13 ± 0.26 kg、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−1.03 ± 0.37 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。

表 2.7.6.22A-4. ベースラインから投与 52 週時までの体重（kg）の変化量（GBDP 試験：52 週間）

Visit			Actual Value (kg)							Change from Baseline (kg)						
(Week)	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE
Baseline	Plc/Dula	70	69.30	11.57	46.7	68.35	102.8									
	Dula 0.75	280	71.32	12.51	43.8	70.30	109.1									
	Liraglutide	136	70.19	12.54	43.4	69.60	109.0									
V10 (W26)	Plc/Dula	63	68.99	10.32	47.7	69.10	94.0	70.28	0.29	-0.66	2.16	-13.2	-0.30	2.3	-0.63	0.29
	Dula 0.75	270	71.70	12.81	42.6	71.00	109.8	70.89	0.14	0.01	2.34	-9.5	0.30	7.2	-0.02	0.14
	Liraglutide	128	70.16	12.75	40.1	69.70	106.0	70.55	0.20	-0.35	2.29	-6.6	-0.40	6.1	-0.36	0.20
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a vs Liraglutide																
	Dula 0.75					0.166, 0.34, (-0.14, 0.82)										
Change from Baseline within Group (Dula 0.75) p-value *b = 0.889											95% CI: (-0.29, 0.26)					
Change from Baseline within Group (Liraglutide) p-value *b = 0.076											95% CI: (-0.75, 0.04)					
V14 (W52)	Plc/Dula	58	69.08	9.79	51.2	68.85	96.8	69.88	0.37	-1.08	4.04	-19.4	-0.55	4.9	-1.03	0.37
	Dula 0.75	260	71.20	12.87	42.1	70.40	108.3	70.74	0.18	-0.16	2.80	-10.4	0.05	9.0	-0.17	0.18
	Liraglutide	122	70.35	12.72	40.4	70.30	105.2	70.77	0.26	-0.10	2.40	-8.4	-0.25	9.2	-0.13	0.26
Pairwise p-value, LSM Diff, 95% CI*a vs Liraglutide																
	Dula 0.75					0.911, -0.03, (-0.64, 0.57)										
Change from Baseline within Group (Dula 0.75) p-value *b = 0.337											95% CI: (-0.51, 0.18)					
Change from Baseline within Group (Liraglutide) p-value *b = 0.598											95% CI: (-0.64, 0.37)					

Abbreviations: CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; LSM = least square mean; Max maximum; Min = minimum; MMRM = Mixed-effects model for repeated measures; N = total number of patients with non-missing value at specified visit in each treatment arm; 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 - 95% CI of pairwise difference of LS Means of change from baseline 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/m2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = un.
*b - p-values are from within group t-test of LS means for change from baseline value.
*c - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/rmwgta1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmwgta11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

Analysis of Body Weight (kg) Page 7 of 7
MMRM at All Visits (Visit 5 to 14) by Treatment 11:32 07AUG2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDP

Type III Test of Fixed Effects

Fixed Effects	F-value	df	p-value *c
Baseline Body Weight Value	2.22	1, 479	0.137
Treatment	2.94	2, 482	0.054
Visit	8.39	9, 460	<.001
Treatment*Visit	1.54	18, 760	0.071
Pre-study Therapy	1.41	1, 479	0.235
Baseline BMI Group	0.17	1, 479	0.684

Abbreviations: CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; LSM = least square mean; Max maximum; Min = minimum; MMRM = Mixed-effects model for repeated measures; N = total number of patients with non-missing value at specified visit in each treatment arm; 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 - 95% CI of pairwise difference of LS Means of change from baseline 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/m2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = un.
*b - p-values are from within group t-test of LS means for change from baseline value.
*c - Tests of treatment by visit interaction is conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors are conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/rmwgta1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmwgta11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

（GBDP Final CSR Table GBDP.11.9.）

2.7.6.22A.2.4.3　患者報告アウトカム

PAM-D21-J、IDMQ-J 及び EQ-5D の定義は、第 2.7.3.1.4.5 項に記載した。PAM-D21-J 及び IDMQ-J はいずれも、スコアが高いほど好ましい状態であることを示す。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［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。

FAS での投与 52 週時の EQ-5D 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、視覚的アナログ尺度はそれぞれ−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悪化［統計学的に有意なスコアの上昇（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）には、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群の間に統計学的有意差が認められた（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。

FAS での投与 52 週時（LOCF）の PAM-D21-J の利便性／融通性（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。知覚できる効果（Peff）のスコアはそれぞれ 68.87 ± 26.14、67.67 ± 27.61、66.67 ± 25.59、感情に対する影響（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、身体に対する影響（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 のスコアは、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

FAS での投与 52 週時（LOCF）の IDMQ-J 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、扱いやすさのスコアはそれぞれ 77.38 ± 17.51、78.82 ± 18.48、74.38 ± 16.62 であり、日常生活への影響のスコアはそれぞ

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。IDMQ-J の満足度スコア及び血糖コントロールスコアは、リラグルチド投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.002 及び p=0.015）。扱いやすさ及び日常生活への影響のスコアには、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。

2.7.6.22A.2.5 薬物動態

薬物動態の結果を第 2.7.6.22 項に示す。

2.7.6.22A.2.6 安全性

2.7.6.22A.2.6.1 治験薬の曝露期間

投与 52 週までの平均曝露日数は、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 週までの平均曝露日数は 321.0 日であり、このうちデュラグルチド 0.75 mg のみ投与した継続投与期間での平均曝露日数は 170.5 日であった。

2.7.6.22A.2.6.2 有害事象の要約

本項では投与開始日以降に発現又は悪化した有害事象を評価した。投与 52 週時までの有害事象の要約を表 2.7.6.22A-5 に示す。治験薬投与期間中（52 週間）に死亡例はなかった。重篤な有害事象及び有害事象の発現割合はいずれもプラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で最も高かった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、リラグルチド投与群で最も高かった。試験中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で最も高かった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、リラグルチド投与群で最も高かった。上述のいずれの集計でも、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。

表 2.7.6.22A-5. 投与 52 週時までの有害事象の要約（GBDP 試験：52 週間）

Adverse Event[a]	Number (%) of Patients			p-value
	Dula 0.75 N=280	Liraglutide N=137	Placebo/ Dula 0.75 N=70	Dula 0.75 vs Liraglutide[b]
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Serious adverse events	9 (3.2)	7 (5.1)	5 (7.1)	0.416
Adverse events leading to discontinuation of study treatment	11 (3.9)	10 (7.3)	4 (5.7)	0.156
Adverse events leading to discontinuation of study	5 (1.8)	4 (2.9)	3 (4.3)	0.484
Treatment-emergent adverse events	185 (66.1)	94 (68.6)	53 (75.7)	0.658
Treatment-emergent adverse events possibly related to study drug	68 (24.3)	39 (28.5)	15 (21.4)	0.404
Treatment-emergent adverse events possibly related to study disease	20 (7.1)	7 (5.1)	5 (7.1)	0.528
Treatment-emergent adverse events possibly related to study procedure	4 (1.4)	5 (3.6)	0 (0.0)	0.162
Treatment-emergent adverse events possibly related to device	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	>0.999

Abbreviation: N = number of patients.

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 Patients may be counted in more than 1 category.

b P-values are from Fisher exact test.

（GBDP Final CSR Table GBDP.12.2.）

2.7.6.22A.2.6.3　有害事象

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に発現した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割合を表 2.7.6.22A-11 に示す。

有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 66.1%（185/280 例）、リラグルチド投与群で 68.6%（94/137 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 75.7%（53/70 例）［うちデュラグルチド投与期間のみは 56.5%（35/62 例）］であった。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 投与群で 24.3%（68/280 例）、リラグルチド投与群で 28.5%（39/137 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 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）］であった。

器官別大分類のうち胃腸障害の発現割合が最も高くデュラグルチド 0.75 mg 投与群 27.1%（76/280 例）、リラグルチド投与群 37.2%（51/137 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群 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の発現割合が高くデュラグルチド 0.75 mg 投与群 28.6%（80/280 例）、リラグルチド投与群 30.7%（42/137 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群 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。

投与 52 週時までにいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.22A-6 に示す。いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象のうち、食欲減退の発現割合のみがリラグルチド投与群の 5.8%（8/137 例）と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群の 0.7%（2/280 例）で統計学的に有意に低かった（p=0.003）が、その他の有害事象の発現割合には投与群間で統計学的有意差は認められなかった。また、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で感覚鈍麻が 5 例に認められたが、このうち 3 例ではプラセボ投与期間中に認められた。

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 2.7.6.22A-6. 投与 52 週時までにいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象
（GBDP 試験：52 週間）

Adverse Event[a]	Number (%) of Patients				p-value[b]
	Dula 0.75 N=280	Liraglutide N=137	Placebo/ Dula 0.75 N=70	Placebo/ Dula 0.75 (Dula 0.75 only) N=62	Dula 0.75 vs Liraglutide
鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）	52 (18.6)	24 (17.5)	7 (10.0)	3 (4.8)	0.893
便秘（Constipation）	22 (7.9)	11 (8.0)	4 (5.7)	1 (1.6)	>0.999
下痢（Diarrhea）	20 (7.1)	6 (4.4)	6 (8.6)	5 (8.1)	0.388
悪心（Nausea）	17 (6.1)	11 (8.0)	2 (2.9)	1 (1.6)	0.532
腹部膨満（Abdominal distension）	12 (4.3)	7 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.803
食欲減退（Decreased appetite）	2 (0.7)	8 (5.8)	2 (2.9)	2 (3.2)	0.003
感覚鈍麻（Hypoaesthesia）	2 (0.7)	1 (0.7)	5 (7.1)	2 (3.2)	>0.999

Abbreviation: N = number of patients.
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.
Two female patients experienced uterine leiomyoma: 1 (1.9%) in the dula 0.75 group and 1 (6.7%) in the placebo/dula 0.75 group. Note that the denominators were adjusted based on females only (dula 0.75, n=52; placebo/dula 0.75, n=15).
[a]Patients may be counted in more than 1 category.
[b]P-values are from Fisher exact test.
（GBDP Final CSR Table GBDP.12.3.）

2.7.6.22A.2.6.4 死亡及びその他重篤な有害事象

治験薬投与期間及び後観察期間に死亡及び重篤な有害事象が発現した症例一覧を表 2.7.6.22A-12 に、試験期間中（スクリーニング期間を含む）に死亡及び重篤な有害事象が発現した個別症例の詳細を表 2.7.6.22A-13 に示す。

治験薬投与後に死亡例はなかった。なお、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。

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）の重篤な有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3.2%（9/280 例）、リラグルチド投与群で 5.1%（7/137 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 7.1%（5/70 例、うちデュラグルチド投与期間では 4 例）であり、重篤な有害事象の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。

2.7.6.22A.2.6.5　その他重要な有害事象

2.7.6.22A.2.6.5.1　治験薬投与中止に至った有害事象

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例数及び割合を表 2.7.6.22A-7 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 投与群で 3.9%（11/280 例）、リラグルチド投与群で 7.3%（10/137 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 5.7%（4/70 例）であった。これら治験薬投与中止に至った有害事象のうち、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の注射部位発疹 2 例、薬疹、胆管結石、肝機能検査異常各 1 例、リラグルチド投与群の腹部不快感 2 例、悪心、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、便秘、食欲減退各 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、腹部不快感各 1 例は治験薬との因果関係を否定されなかった。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の胆管結石、突発難聴、結腸癌、細菌感染各 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 例は重篤な有害事象と判断され、このうちデュラグルチド 0.75 mg 投与群の胆管結石 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 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。治験薬投与中止に至った有害事象のうち、2 例以上の被験者で認められた有害事象は、腹部不快感（リラグルチド投与群の 2 例及びプラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例）及び注射部位発疹（デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 2 例）であり、その他の有害事象はいずれも 1 例のみに認められた。

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 例であり、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。

表 2.7.6.22A-7. 投与 52 週時までに治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（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 AE Leading to Discontinuation	4	(5.7)	11	(3.9)	10	(7.3)	0.156
注射部位発疹(Injection site rash)	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
結腸癌(Colon cancer)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999
薬疹(Drug eruption)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999
胃腸炎(Gastroenteritis)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999
甲状腺機能亢進症(Hyperthyroidism)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999
ラクナ梗塞(Lacunar infarction)	0	(0.0)	1	(0.4)	0	(0.0)	>.999
肝機能検査異常(Liver function test abnormal)	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
腹部不快感(Abdominal discomfort)	1	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.5)	0.107
便秘(Constipation)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
食欲減退(Decreased appetite)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
好酸球増加症(Eosinophilia)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
脳内動脈瘤手術(Intra-cerebral aneurysm operation)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
悪心(Nausea)	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

Abbreviations: AE = adverse event; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term; 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: 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 discontinuations due to AE 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/smaesa3.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/smaesa32.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

Summary of Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug
By PT and Treatment for Treatment Period
From Baseline to 52 Weeks
All Randomized Patients
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
蕁麻疹(Urticaria)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0.329
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)	
前立腺癌(Prostate cancer *c)	1	(1.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	

Abbreviations: AE = adverse event; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term; 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: 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 discontinuations due to AE 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/smaesa3.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/smaesa32.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

Summary of Adverse Events Leading to Discontinuation of Study Drug Page 3 of 3
By PT and Treatment for Treatment Period 11:32 07AUG2014
From Baseline to 52 Weeks PDPM
All Randomized Patients
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: AE = adverse event; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term; 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: 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 discontinuations due to AE 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/smaesa3.sas
home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/smaesa32.rtf
home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

（GBDP Final CSR Table GBDP.14.68.）

2.7.6.22A.2.6.5.2　心血管イベント

投与 52 週時までに器官別大分類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。

2.7.6.22A.2.6.5.3　膵炎

器官別大分類の臨床検査に分類される有害事象のうち、アミラーゼ増加がデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3 例、リラグルチド投与群で 1 例に認められ、リパーゼ増加がデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 10 例、リラグルチド投与群で 3 例、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 2 例（うちプラセボ投与期間 1 例、デュラグルチド投与期間 1 例）に認められた。また、膵酵素増加がデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 2 例に認められた。アミラーゼ増加が認められた 4 例は、全例でリパーゼ増加も認められた。したがって、試験期間中に有害事象として膵臓関連の酵素増加が少なくとも 1 回発現した被験者は計 17 例であった。

膵臓関連事象として外部判定委員会で評価された事象は 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）］であった。いずれも膵炎と判定されなかった。

2.7.6.22A.2.6.5.4　甲状腺関連事象

すべての投与群で、血清中カルシトニン値の中央値はいずれの観察時点でも 0.0 pg/mL であった（基準値：男性で 0.0～18.2 pg/mL、女性で 0.0～11.5 pg/mL）。投与 52 週時までに血清中カルシトニン値が 20 pg/mL を超えた被験者はなかった。甲状腺の過形成新生物関連の有害事象はリラグルチド投与群の甲状腺新生物 1 例（PET により甲状腺腫瘍疑いと診断された）であった。当該事象は投与 20 週時に認められ、治験担当医師により軽度、非重篤であり、治験薬との因果関係はないと判断された。当該被験者は、膵癌（重篤な有害事象、表 2.7.6.22A-13）により、試験を中止した。

2.7.6.22A.2.6.6　臨床検査値

肝機能検査に関して、Hy’s law の基準に該当する被験者は認められなかった。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 倍以下であり、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。なお、当該被験者は、治験薬投与を継続し、試験を完了した。また、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（表 2.7.6.22A-7）。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なかった。さらに、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例で重篤な有害事象として胆管結石が認められた（表 2.7.6.22A-13）。当該事象は、重症度が高度で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、当該事象により治験薬投与を中止した。

腎機能検査に関して、問題となる変化は認められなかった。

膵酵素である総アミラーゼ値及びリパーゼ値に関して、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグルチド投与群共に、いずれの観察時点でも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 $p<0.001$）。リパーゼ値のベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量は、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。また、アミラーゼ値及びリパーゼ値のカテゴリカル解析の結果、ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後に総アミラーゼ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 0.75 mg 投与群で 7.3%（19/261 例）、リラグルチド投与群で 7.3%（9/124 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 9.7%（6/62 例）であった。ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後に総アミラーゼ値が基準値上限の 2 倍又は 3 倍を超えた被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.4%（1/261 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.6%（1/62 例）であり、リラグルチド投与群では該当する被験者はなかった。ベースラインが基準値範囲内で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割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 26.4%（67/254 例）、リラグルチド投与群で 36.4%（44/121 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 19.7%（12/61 例）であった。ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後にリパーゼ値が基準値上限の 2 倍を超えた被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3.5%（9/254 例）、リラグルチド投与群で 2.5%（3/121 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3.3%（2/61 例）であった。ベースラインが基準値範囲内で治験薬投与後にリパーゼ値が基準値上限の 3 倍を超えた被験者の割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.8%（2/254 例）、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.6%（1/61 例）であり、リラグルチド投与群では該当する被験者はなかった。

その他の臨床検査値に、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.22A.2.6.7 バイタルサイン

ANCOVA を用いて解析した収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数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 2.7.6.22A-8 に示す。

臥位収縮期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.43 mmHg、リラグルチド投与群で −0.62 mmHg、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.48 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は認められなかった。座位収縮期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.45 mmHg、リラグルチド投与群で

−1.58 mmHg、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.03 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（p=0.007）。立位収縮期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.24 mmHg、リラグルチド投与群で−2.17 mmHg、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.51 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（p=0.036）。

臥位拡張期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.87 mmHg、リラグルチド投与群で 1.35 mmHg、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.43 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は認められなかった。座位拡張期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.56 mmHg、リラグルチド投与群で 1.27 mmHg、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.02 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は認められなかった。立位拡張期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.70 mmHg、リラグルチド投与群で 0.79 mmHg、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.16 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は認められなかった。

臥位脈拍数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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3.76 bpm、リラグルチド投与群で 5.33 bpm、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 4.23 bpm 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（p=0.021）。座位脈拍数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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3.45 bpm、リラグルチド投与群で 4.99 bpm、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 4.31 bpm 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（p=0.036）。立位脈拍数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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 2.65 bpm、リラグルチド投与群で 4.69 bpm、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 4.14 bpm 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（p=0.010）。

表 2.7.6.22A-8. 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（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 (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 − 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 Final CSR Table GBDP.12.25.）

2.7.6.22A.2.6.8　心電図

心電図パラメータのベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.6.22A-14 に示す。

心拍数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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3.92 ± 0.43 bpm、リラグルチド投与群で 6.13 ± 0.63 bpm、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 4.45 ± 0.88 bpm であった。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心拍数増加（p=0.004）が認められた。

PR 間隔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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 2.81 ± 0.82 msec、リラグルチド投与群で 3.71 ± 1.03 msec、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 2.60 ± 1.33 msec 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。

QTcF 間隔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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−2.76 ± 0.68 msec、リラグルチド投与群で−4.35 ± 1.00 msec、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.80 ± 1.41 msec であり、いずれの投与群でも、ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までに QTcF 間隔の短縮が認められたが、デュラグルチド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。QTcF 間隔の変化は小さく、臨床的に問題ないと考えられた。

2.7.6.22A.2.6.9　低血糖症

投与 52 週時までに発現した低血糖症の要約を表 2.7.6.22A-9 に、投与 52 週時までの Visit ごとの低血糖症の発現率（30 日調整）を表 2.7.6.22A-15 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 投与群で 2.9%（8/280 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 2.9%（2/70 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に統計学的有意差は認められなかった。

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、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.00 件／人・30 日、リラグルチド投与群で 0.01 件／人・30 日、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.01 件／人・30 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。

投与 52 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。

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、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 投与群には発現しなかった。

表 2.7.6.22A-9. 投与 52 週時までに発現した低血糖症の要約（GBDP 試験：52 週間）

Summary of Hypoglycemia　　Page 1 of 2
By Treatment Group　　11:32 07AUG2014
From Baseline to 52 Weeks　　PDPM
Safety Analysis Set
H9X-JE-GBDP

	Plc/Dula (N=70)		Dula 0.75 (N=280)		Liraglutide (N=137)		Pairwise p-value*a Dula 0.75 vs Liraglutide
Severe Hypoglycemia							
Number of Patients	70		280		137		
Patients with Hypoglycemia; n(%)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Number of Episodes	0		0		0		
Nocturnal Hypoglycemia							
Number of Patients	70		280		137		
Patients with Hypoglycemia; n(%)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(0.7)	>.999
Number of Episodes	0		4		6		
Total Hypoglycemia							
Number of Patients	70		280		137		
Patients with Hypoglycemia; n(%)	2	(2.9)	8	(2.9)	4	(2.9)	>.999
Number of Episodes	10		13		9		

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.
*a - p-values are from Fisher's exact test.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/smhypa51.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/programs_nonsdd/tfl_output/smhypa51.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdp/final/data/shared/ads

（GBDP Final CSR Table GBDP.12.18.）

2.7.6.22A.2.6.10 抗デュラグルチド抗体

治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上に上昇）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 例であり、そのうち 2 例で内因性 GLP-1 との交叉反応性が認められた。

2.7.6.22A.2.6.11 注射部位反応

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、リラグルチド投与群で 7 例、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。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。また、その他に適用部位血腫 3 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 2 例）が認められた。

2.7.6.22A.2.6.12 過敏症反応

投与 52 週までに、過敏症反応に関連する有害事象として、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で眼瞼浮腫が 1 例、リラグルチド投与群で蕁麻疹が 3 例に認められた。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 例が、過敏症反応である可能性があると判断された。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で認められた薬疹 1 例にはデュラグルチドの初回投与後に背部や頭部にかゆみが認められ、1 回目と 2 回目の投与間に改善したが、2 回目投与後に再び症状が認められた。皮膚科医により薬疹は治験薬が原因である可能性が高いと判断され、その後治験担当医師により治験薬の投与が中止された。本被験者の抗デュラグルチド抗体は投与 26 週時で陰性であった。また、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群で発現した喘息も過敏症反応である可能性があると判断された。本被験者には試験開始時に軽度の喘息が認められており、プラセボ投与期間中（Visit 9）に軽度から中等度へと重症度が悪化したが、治験薬との因果関係は否定された。本被験者は試験を完了した。

2.7.6.22A.3 結論

本試験では、経口血糖降下薬単独療法を中止した又は経口血糖降下薬による治療を受けていない日本人 2 型糖尿病患者でのリラグルチド 0.9 mg 1 日 1 回投与に対するデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回長期投与したときの有効性及び安全性を評価した。なお、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群に割り付けられ、26 週間の主要評価期間を完了

した被験者は、その後の 26 週間の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。

本試験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 値の変化量である。主要評価項目の結果は第 2.7.6.22 項に示した。

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 投与群で変化量が統計学的に有意に大きかった（p=0.040）。

ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値のベースラインからの変化量には、いずれの観察時点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の間に統計学的有意差は認められなかった。

7 ポイント自己測定血糖値のベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量は、7 ポイントの平均値（p=0.033）、食後 2 時間値の平均値（p=0.036）、夕食前値（p=0.011）、夕食後 2 時間値（p=0.004）及び日内変動（p=0.009）のいずれ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かった。

デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回 52 週間投与したときの忍容性は全般的に良好であった。有害事象の発現割合にデュラグルチド 0.75 mg 投与群（66.1%）とリラグルチド投与群（68.6%）の間で統計学的有意差はなかった。

器官別大分類のうち、いずれの投与群でも胃腸障害（便秘、下痢、悪心及び腹部膨満）の発現割合が最も高かった。投与 26 週時から投与 52 週時の継続投与期間に新たに認められた胃腸障害の発現割合は、主要評価期間と比べて低かった。また、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の投与 52 週時までの胃腸障害の発現割合は、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群の発現割合と同程度であった。これらの結果から、胃腸障害はデュラグルチド投与初期に発現することが多いことが示唆された。

低血糖症の発現割合はいずれの投与群でも低く、デュラグルチド 0.75 mg 投与群とリラグルチド投与群の間に統計学的な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 2.9%、リラグルチド投与群 2.9%、プラセボ／デュラグルチド 0.75 mg 投与群 2.9%）。試験期間中、いずれの投与群でも重症低血糖症は認められなかった。

バイタルサインに関して、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びリラグルチド投与群共に、脈拍数がベースラインから投与 52 週時（LOCF）までに増加し、その変化量はデュラグルチド 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。収縮期血圧は、投与 52 週時（LOCF）にリラグルチド投与群で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 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。

臨床検査値に関しては、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統計学的に有意なベースラインからのアミラーゼ値及びリパーゼ値の増加がすべての観察時点で認められたが、試験期間中に急性膵炎は認められなかった。

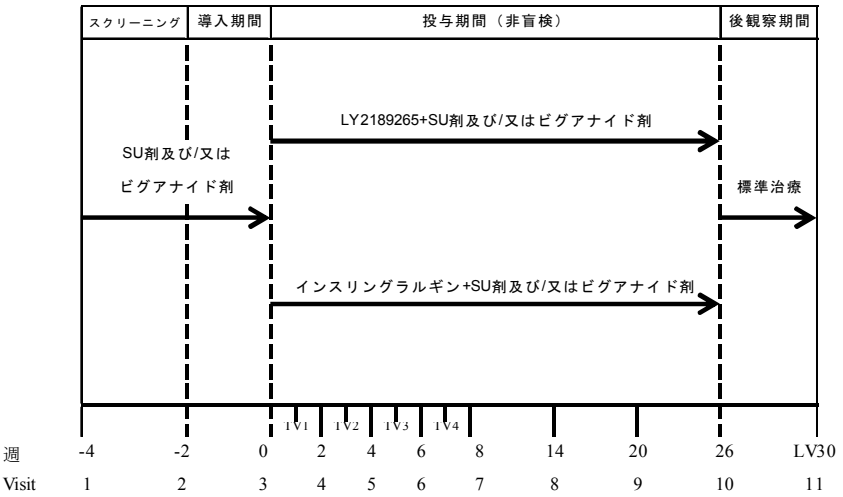
以上より、日本人 2 型糖尿病患者で、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与の長期単独療法の有効性及び安全性が示された。

2.7.6.22A.4 付録

2.7.6.23 H9X-JE-GBDY 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.1-3 項）

2.7.6.23.1 試験方法

項 目	内 容
標題	スルホニル尿素剤（SU）及び／又はビグアナイドで治療中の 2 型糖尿病患者でのインスリン グラルギンを対照薬としたデュラグルチド第 III 相試験
実施医療機関数及び実施国	35 施設（日本）
試験実施期間	2012 年 6 月 13 日～2013 年 7 月 23 日
開発の相	第 III 相
目的	1. 主要目的 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値［National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値］の変化量を指標として、SU 及び／又はビグアナイドで治療中の 2 型糖尿病患者での、インスリン グラルギン（目標血糖値に合わせて用量は調節）の 1 日 1 回投与に対するデュラグルチド 0.75 mg の週 1 回皮下投与の非劣性を示す。 2. 副次的目的 • 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 グラルギンの 1 日 1 回投与に対するデュラグルチド 0.75 mg 週 1 回皮下投与の優越性を示す。 • 以下の項目について、投与 26 週時のデュラグルチド 0.75 mg 及びインスリン グラルギンの有効性を比較する。 ・ 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 ポイント血糖自己測定による血糖プロファイル ・ 体重 • 以下の項目について、投与 26 週時のデュラグルチド 0.75 mg とインスリン グラルギンの安全性を比較する。 ・ 心血管系関連の安全性：治験責任医師からの報告及び外部判定委員会で判定された心血管イベント、心電図、脈拍数、血圧 ・ 膵臓及び甲状腺関連の安全性：治験責任医師からの報告及び外部判定委員会で判定された急性膵炎の発現、膵酵素、血清カルシトニン ・ アレルギー／過敏症反応に関する安全性 ・ 血糖関連の安全性：自己報告による低血糖、高血糖のため他の糖尿病治療薬による治療を行った被験者の割合及びその治療開始までの時間 ・ 全般的な安全性：有害事象及び臨床検査値異常 • デュラグルチド投与群で、抗デュラグルチド抗体を産生した被験者の割合を評価する。 3. 探索的目的 • Perceptions About Medications-Diabetes 21 Questionnaire 日本語版（PAM-D21-J）、Injectable Diabetes Medication Questionnaire 日本語版（IDMQ-J）、Adult Low Blood Sugar Survey（ALBSS）を用いて、患者報告アウトカムを評価する。
試験デザイン	本試験は、食事／運動療法に加え、SU 及び／又はビグアナイドを使用して血糖コントロールが不十分であった 2 型糖尿病患者での、デ

	ュラグルチド 0.75 mg の有効性及び安全性をインスリン グラルギンと比較した、26 週間、多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間、実薬対照、非劣性試験であった。本試験は、2 週間のスクリーニング後、2 週間の導入期間、26 週間の投与期間及び 30 日間の安全性の後観察期間の 4 つの期から構成された。被験者は、治験薬投与期間を通して経口血糖降下薬（SU 及び／又はビグアナイド）の種類及び投与量を変更せず継続した。本試験では、重症、持続性高血糖が発現した場合に、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験薬の投与を中止し他の糖尿病治療薬での治療を受けることができた。試験デザインを以下に示す。  LY2189265 = デュラグルチド、TV = 電話問診、LV = Last Visit Visit 11 は、Visit 10 又は試験中止日から 30 日後とした。 （GBDY CSR Figure GBDY.9.1.）
症例数	計画例数： 360 例（各投与群 180 例） 割付及び投与例数：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 完了例数：デュラグルチド 0.75 mg 投与群 173 例、インスリン グラルギン投与群 177 例
選択基準	1. Visit 1 の 6 ヵ月以上前から、World Health Organization（WHO）分類の疾患診断基準に基づいて 2 型糖尿病と診断されている患者。 2. SU（グリベンクラミド、グリクラジド又はグリメピリド）及び／又はビグアナイド［メトホルミン（Met）又はブホルミン］を使用している。また、Visit 1 前の 8 週間は、これらの薬剤の投与量が、以下に示した用量範囲内かつ一定用量でなければならない。 （a）　グリベンクラミド：2.5～5 mg/日 （b）　グリクラジド：60～80 mg/日 （c）　グリメピリド：2～3 mg/日 及び／又は （d）　Met：750～1500 mg/日 （e）　ブホルミン：100～150 mg/日 3. Visit 1 の HbA1c 値が 7.0%以上、10.0%以下。 4. 20 歳以上の日本人男性、又は妊娠及び授乳中でない日本人女性。 5. 妊娠の可能性のある（外科的不妊術を施されておらず、初潮から閉経後 1 年を経過していない）女性は、

	（a） Visit 1 時の血清妊娠検査で陰性、かつ （b） 治験中及び治験薬の最終投与後 1 ヵ月間は信頼性の高い避妊方法を行うことに同意しなければならない。 6. BMI が 18.5 kg/m^2 以上、35.0 kg/m^2 未満。 7. 治験責任医師又は治験分担医師により、以下の事項を遵守できると判断されている。 （a） 血糖自己測定を行う（朝食前空腹時血糖測定、Visit 3、8、10 又は早期中止時 Visit 前の 8 ポイント血糖自己測定）。 （b） 治験薬投与期間中は、被験者の通常の SU 及び／又はビグアナイドの処方を継続する。ただし、治験薬投与期間中は SU 及び／又はビグアナイドの用量を一定に維持するが、低血糖が発現した場合は、SU の用量変更を可能とする。 （c） 治験実施計画書に従い治験薬の自己注射ができる（自己注射ができない患者は介助者が投与方法の訓練を受ける）。 （d） 本治験実施計画書の規定どおりに、患者日誌を記録する。 （e） 規定されたスケジュールどおりに来院し、来院と来院の間は電話で連絡が取れる状態にある。 8. 規制当局及び治験審査委員会で承認された同意説明文書に基づき、文書による同意が得られている。
除外基準	9. 1 型糖尿病と診断されている患者。 10. グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬を使用したことがある患者。 11. Visit 1 前の 3 ヵ月間にα–グルコシダーゼ阻害薬、チアゾリジン薬、グリニド薬、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬を投与されていた患者。 12. Visit 1 前の 3 ヵ月間にインスリンを投与されていた患者。 13. 臨床的に問題となる胃内容排出異常（重度の糖尿病性胃不全麻痺又は胃幽門閉塞）を有する患者、胃全摘出術を受けた患者、肥満に対する胃バイパス手術を受けた患者。 14. Visit 1 前の 3 ヵ月間に体重減少を促進させる医療用医薬品（例：マジンドール）又は一般用医薬品を使用していた患者。 15. 治験責任医師又は治験分担医師により、Visit 1 前の 3 ヵ月間に体重が不安定である（± 5%を超える変動）と判断された患者。 16. Visit 1 前の 3 ヵ月間に以下の心血管症状を有する患者。 • 急性心筋梗塞 • New York Heart Association 分類 III 又は IV の心不全 • 脳血管障害（脳卒中） 17. 肝疾患の明らかな徴候や症状を有する患者、急性肝炎、慢性肝炎と診断されている患者、もしくは Visit 1 時に集中測定機関で測定したアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値が基準上限の 3 倍以上である患者。 18. 治験責任医師又は治験分担医師により、Visit 1 時に膵炎の徴候や症状を有する、もしくは慢性膵炎又は急性膵炎の既往を有すると判断された患者。集中測定機関で測定した Visit 1 時の血清アミラーゼが基準範囲上限の 3 倍以上又はリパーゼが 2 倍以上である患者。 19. SU のみを使用している場合、集中測定機関で測定した Visit 1 時のクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満である患者。ビグ

	アナイドを使用している場合は、集中測定機関で測定した Visit 1 時の血清中クレアチニン濃度が、男性で 1.5 mg/dL 以上又は女性で 1.4 mg/dL 以上である患者、又はクレアチニンクリアランスが 60 mL/分未満である患者。 20. 1 件以上のケトアシドーシス又は高浸透圧高血糖症候群／昏睡の既往を有する患者。 21. 治験責任医師又は治験分担医師により、重大で活動性のコントロール不良な内分泌異常又は自己免疫異常を有すると判断された患者。 22. 臓器移植［角膜移植（角膜形成術）は除く］の既往を有する患者。 23. グルココルチコイドの長期（14 日間を超える）全身投与（局所用、眼球内又は鼻腔内製剤は除く）を受けている、又は Visit 1 前の 4 週間以内に受けたことがある患者。 24. 活動性又は未治療の悪性腫瘍を有する、又は臨床的に問題となる悪性腫瘍（基底細胞又は扁平上皮細胞皮膚癌、子宮頸部上皮内癌又は前立腺上皮内癌を除く）の寛解から 5 年未満である患者。 25. C 細胞の髄様過形成、局所過形成、又は甲状腺髄様癌（MTC）［孤発例、家族性又は不完全型の多発性内分泌腫瘍症（MEN）2A 又は 2B を含む］の既往歴又は家族歴を有する患者。 26. 既知の C 細胞の過形成はなく、多発性内分泌腫瘍症 2A 型又は 2B 型（MEN2A 又は 2B）の既往歴又は家族歴を有している患者。ただし、患者の家族に MEN2A 又は 2B があり、RET がん原遺伝子突然変異が陽性の場合、患者本人の RET がん原遺伝子突然変異が陰性であった場合は本試験に参加可能である。また、この例外規定は患者の家族に MEN2A 又は 2B があり、その家族の RET がん原遺伝子突然変異が陰性の場合も適用する。 27. Visit 1 時の血清中カルシトニン濃度が 20 pg/mL 以上である患者。 28. 血圧コントロールが不良である患者（Visit 1 の座位収縮期血圧の平均値が 160 mmHg 以上又は座位拡張期血圧の平均値が 100 mmHg 以上の患者、又は治験期間中に降圧薬の追加又は増量が必要になると考えられる患者）。 29. Visit 2 時点で増殖性網膜症、又は黄斑浮腫と診断された患者。Visit 1 前の 24 週以内に眼底検査が実施されている場合、治験責任医師又は治験分担医師が症状・徴候に変化がないことを確認可能な場合は、その検査結果を使用できる。 30. HbA1c 値の測定に影響する血液疾患（例えば、溶血性貧血、鎌状赤血球症）を有する患者。 31. 治験実施計画書の遵守・完遂の妨げになるおそれがある状況（薬物乱用、アルコール乱用、又は精神障害など）を有する患者。 32. 治験実施医療機関の担当者（治験責任医師、治験分担医師、治験協力者など）、又は担当者の近親者である患者。近親者とは、血縁関係であるか法的な養子関係であるかに関わらず、配偶者、親、子、又は兄弟姉妹と定義する。 33. 治験依頼者の社員。 34. 治験薬、未承認薬剤又はデバイスの治験に現在参加している、又はそのような治験に参加していたが Visit 1 前の 30 日以内に中止している、もしくは、現在、科学的又は医学的に本治験と同時に参加することができないと判断された医学的研究に参加し

	ている患者。 35. 過去にデュラグルチドの治験に登録された患者。 36. 上記以外の理由でデュラグルチド又はインスリン グラルギンを使用すべきではないと判断された患者。
治験薬の用量及び投与方法	被験薬：デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 対照薬：インスリン グラルギンを 1 日 1 回就寝前皮下投与［4～8 単位から開始し、目標血糖値（70～110 mg/dL）にあわせて用量を調節した。すなわち、70 mg/dL 以下又は低血糖の症状がみられた場合には 1～2 単位減、血糖値が 110 mg/dL を超え 160 mg/dL 以下の場合には 1～2 単位増、160 mg/dL を超える場合には 2～4 単位増とした］。
投与期間	26 週間
評価項目	＜有効性＞ 1.　主要評価項目 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量（集中測定機関で測定） 2.　副次的評価項目 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（ベースラインから投与 26 週時までの変化量）、8 ポイント自己測定血糖値［毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前、翌朝の朝食前］、体重（ベースラインから投与 26 週時までの変化量） ＜患者報告アウトカム＞ PAM-D21-J、IDMQ-J 及び ALBSS ＜安全性＞ 有害事象、試験中止に至った有害事象、心血管イベントの外部判定（死亡及び致死的でない）、膵炎の外部判定、甲状腺 C 細胞過形成及び C 細胞新生物モニタリング、カルシトニン値を用いた甲状腺機能モニタリング、臨床検査値、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図（QT 間隔を含む）、低血糖（血糖値が確認された症候性低血糖症、無症候性低血糖症、重症低血糖症、夜間低血糖症、血糖値が確認できない症候性低血糖症）、免疫原性（抗デュラグルチド抗体の産生）、アレルギー／過敏症反応
解析方法	＜解析対象集団＞ 有効性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）集団を用いた。FAS［Intent to treat（ITT）集団とも呼ばれる］は、割り付けられ治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義し、被験者が実際に投与された治験薬に関わらず、割り付けられた投与群に基づき解析を実施した。治験薬の投与を永続的に中止したが他の糖尿病治療薬に切り替えて治験を継続した被験者については、新たな治療の開始後の有効性データは解析に用いなかった。 一部の有効性解析には、治験実施計画書に適合した集団（Per protocol 集団：PP 集団）を補助的に用いた。PP 集団は、割り付けられ、試験を 26 週間完了し、試験期間を通しての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の重大な逸脱がないすべての被験者と定義した。PP 集団での解析は被験者が実際に投与された治験薬に基づき実施した。 安全性の解析は、治療を受けた被験者集団（安全性解析対象集団）を対象に、被験者が実際に投与された治験薬に基づき実施した。安全性解析対象集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者と定義した。安全性の解析は、治験薬中止以降のデータを除いて解析した。ただし、低血糖の解析に関しては有効性の解析と同様に、治験薬の投与を永続的

	に中止したが他の糖尿病治療薬に切り替えて治験を継続した被験者に関しては、新たな糖尿病治療薬の開始後のデータは解析に用いなかった。 ＜有効性の主要解析＞ 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。主要評価項目の主要解析は、FAS を対象に、繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）に基づいて実施した。HbA1c 値の変化量を従属変数とし、投与群、経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド並びに SU 及びビグアナイド）、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満又は 25 kg/m^2 以上）、Visit、及び投与群と Visit の交互作用を固定効果とした。ベースラインの HbA1c 値を共変量とし、被験者を変量効果とした。HbA1c 値の欠測データの補完は行わない。投与後 26 週時の投与群間の差（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）の最小二乗平均値の 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 0.75 mg の非劣性が結論付けられるとした。主要解析は、FAS の結果を裏付けるため PP 集団を対象とした解析も行った。 ＜有効性の副次解析＞ 主要評価項目の副次解析は、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量を共変量とした共分散分析（ANCOVA）を用いた。投与後 26 週時の最小二乗平均値の投与群間の差（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）の 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 0.75 mg の優越性が結論付けられるとした。投与後 26 週時の HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下の被験者の割合、空腹時血糖値、8 ポイント自己測定血糖値及び体重は、Visit ごとに測定して投与群ごとに要約した。投与 26 週時の HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下の被験者の割合では、投与群間差は一般化推定方程式（GEE）モデルを用いて解析した。このモデルには投与群、経口血糖降下薬、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満又は 25 kg/m^2 以上）及びベースラインの HbA1c 値を含めた。体重は、主要解析に用いたモデルと同様の MMRM を用いて解析した。すなわち、ベースラインからの変化量を従属変数、投与群、経口血糖降下薬、ベースラインの BMI 値（25 kg/m^2 未満又は 25 kg/m^2 以上）、Visit、及び投与群と Visit の交互作用を固定効果、ベースラインの測定値を共変量、及び被験者を変量効果とした。 ＜患者報告アウトカム＞ 患者報告アウトカムの解析は 3 つの尺度評価から成り、共分散分析（ANCOVA）又は分散分析（ANOVA）モデルを用いた。Last observation carried forward（LOCF：投与後のデータが欠測の場合には、直前の欠測でない投与後のデータで代用する方法）を用いてベースライン後の欠測値を補完した。 ＜安全性解析＞ 治験薬投与開始以降に新たに発現又は悪化した有害事象を投与群ごとに要約した。重篤な有害事象も同様に集計し、一覧表を作成した。低血糖は発現頻度と発現割合を用いて要約し、Fisher の直接確率計算を用いて投与群間で比較した。低血糖の発現率（30 日調整）は投与群ごとに各 Visit で要約し GEE モデルを用いて評価した。臨床検

	査の実測値及びベースラインからの変化量は、投与群ごとに各 Visit 及びエンドポイント（LOCF）で要約した。臨床検査値のベースラインからエンドポイントまでの変化量は、投与群を因子とした順位変換後に ANOVA を用いて評価した。臨床検査項目のカテゴリカル変数に関しては、投与群ごとに各 Visit で頻度と割合を用いて要約し、Fisher の直接確率計算を用いて投与群間で比較した。治験薬投与後に基準値範囲外になった被験者の割合は、投与群ごとに要約し、投与群間で比較した。バイタルサインは、ベースライン及び投与後 26 週時は臥位、座位及び立位で測定し、投与後 2、4、6、8、14 及び 20 週は座位のみで測定した。座位で測定したバイタルサインは各測定時点のベースラインからの変化量を MMRM で解析した。臥位、座位及び立位は、投与後 26 週時（LOCF）までのベースラインからの変化量に関して ANCOVA を用いた posthoc 解析を実施した。
症例数の設定根拠	必要な症例数は約 360 例とした。検出力 90%で、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性を示すために必要な症例数は、各投与群 180 例（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）360 例であった。この計算では、片側有意水準を 0.025、非劣性マージンを 0.4%とし、標準偏差を 1.1%、脱落率を 11%と仮定した。

2.7.6.23.2　試験成績

2.7.6.23.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に参加した 361 例の内訳を図 2.7.6.23-1 に示す。

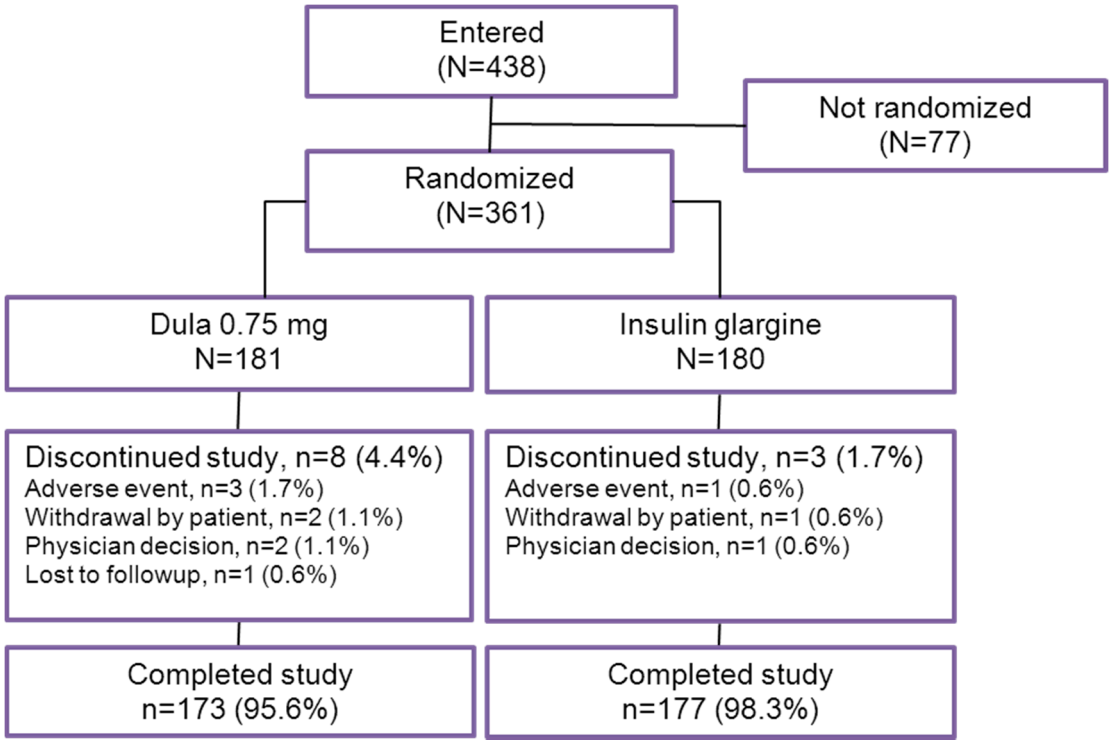
試験への参加に同意した 438 例のうち 361 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：181 例、インスリン グラルギン投与群：180 例）が無作為に割り付けられた。全例が少なくとも 1 回治験薬を投与され、FAS に含まれた。FAS の 361 例のうち、350 例（97.0%）が試験を完了し、投与 26 週時までに 11 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：8 例、インスリン グラルギン投与群：3 例）が試験を中止した。11 例の中止理由は、有害事象 1.1%（4/361 例、デュラグルチド 0.75 mg 投与群：3 例、インスリン グラルギン投与群：1 例）、被験者の判断及び医師の判断各 0.8%（各 3/361 例、デュラグルチド 0.75 mg 投与群：各 2 例、インスリン グラルギン投与群：各 1 例）、追跡不能 0.3%（1/361 例、デュラグルチド 0.75 mg 投与群：1 例）であった。

有効性の主要解析は FAS を対象とした。安全性の解析は、投与群へ無作為に割り付けられ、治験薬を 1 回以上投与された被験者を対象とし、実際に投与された投与群で解析した。

本試験では、治験担当医師の判断により、治験薬の投与を永続的に中止し、他の糖尿病治療薬に切り替えて治験を継続することが可能であった。治験期間中（後観察期間を除く）、重症、持続性高血糖が発現又は治験薬の投与を中止して治験を継続した場合、他の糖尿病治療薬の使用又は経口血糖降下薬の用量変更の治療をレスキュー治療と定義した。投与 26 週時までにレスキュー治療を受けた被験者は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 1 例、インスリン グラルギン投与群 2 例であった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群の 1 例は投与 8 週時に治験薬を中止した後、血糖コントロールのためレスキュー治療を受けた。インスリン グラルギン投与群の 1 例は投与 14 週時に治験薬を中止した後、血糖コントロールのためレスキュー治療を受けた。インスリン グラルギン投与群のもう 1

例は投与 26 週時の治験薬投与翌日に重篤な有害事象（脊髄梗塞）に対するステロイド療法による血糖値上昇予防のためのレスキュー治療を受けた。

なお、後観察期に糖尿病治療薬の投与を受けた被験者はデュラグルチド 0.75 mg 投与群 1 例であった。



Abbreviations: Dula = デュラグルチド; n/N = number of patients.
後観察期間は含まない。

図 2.7.6.23-1. 被験者の内訳（GBDY 試験）

（GBDY CSR Figure GBDY.10.1.）

2.7.6.23.2.2　人口統計学的及び他の疾患特性

FAS での人口統計学的及び他の疾患特性を表 2.7.6.23-11 に示す。

全体の年齢の平均値は 56.83 歳（範囲：22.2～80.1 歳）であり、男性 71.5%（258/361 例）であった。2 型糖尿病の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 8.84 ± 6.40 年、HbA1c 値（平均値 ± 標準偏差）は 8.02% ± 0.85%、体重（平均値 ± 標準偏差）は 71.00 ± 13.71 kg、空腹時血糖値（平均値 ± 標準偏差）は 157.4 ± 36.3 mg/dL であった。臥位拡張期血圧及び臥位脈拍数には投与群間で統計学的有意差が認められた。各投与群の臥位拡張期血圧（平均値 ± 標準偏差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 78.06 ± 8.76 mmHg、インスリン グラルギン投与群で 75.92 ± 8.25 mmHg（p=0.018）、各投与群の臥位脈拍数（平均値 ± 標準偏差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 68.69 ± 10.46 bpm、インスリン グ

ラルギン投与群で 66.46 ± 9.20 bpm（p=0.032）であった。その他の項目は投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.23.2.3　治験薬及び併用薬の投薬状況

各 Visit 間隔の投薬遵守を、投与回数が必要な投与回数の 75%以上であった場合と規定し、各 Visit 間隔及び試験期間中の全体の投薬遵守状況を算出した。投与 26 週間での投薬遵守割合（平均値 ± 標準偏差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 99.67% ± 1.38%、インスリン グラルギン投与群で 98.37% ± 3.77%であった。すべての被験者で試験期間をとおしての投薬遵守割合は 75%以上であった。

インスリン グラルギン投与群の被験者では、空腹時の自己測定血糖値に基づいて投与量を調節した。インスリン グラルギン投与群の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、開始時に 5.028 ± 1.443 単位（0.072 ± 0.020 単位/kg）、投与 26 週時に 12.486 ± 6.569 単位（0.171 ± 0.078 単位/kg）であった。

グリメピリド換算した SU の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、開始時にデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.88 ± 0.80 mg、インスリン グラルギン投与群で 1.90 ± 0.79 mg であり、投与 26 週時にデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.76 ± 0.81 mg、インスリン グラルギン投与群で 1.81 ± 0.82 mg であった。グリメピリド換算した SU の投与量は、グリメピリド：グリベンクラミド：グリクラジド = 2:5:80 で換算した（Mudaliar et al. 2003）。

ビグアナイドは試験期間中に用量調整を行わなかった。Met の開始時投与量（平均値 ± 標準偏差）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1006.8 ± 352.27 mg、インスリン グラルギン投与群で 1008.6 ± 351.61 mg であった。ブフォルミンを使用していた被験者は各投与群で 1 例ずつであり、その開始時の用量は、両投与群とも 150.0 mg であった。

2.7.6.23.2.4　有効性

2.7.6.23.2.4.1　主要評価項目：ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量

FAS でのベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値の変化量を表 2.7.6.23-1 及び図 2.7.6.23-2 に示す。

主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時までの 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−1.44 ± 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差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は−0.54%（−0.67%、−0.41%）であり、両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 0.4%未満であったことから、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性が示された。また、95%信頼区間の上限が 0.0%未満であったことから、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性も示された（p<0.001）。

PP 集団での MMRM の結果及び FAS での LOCF を用いた ANCOVA の結果も、上記の結果を支持するものであった（第 2.7.3.2.1.2.2 項）。

また、ベースラインからの HbA1c 値の低下量は、投与 8 週時から 26 週時まで、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 $p<0.001$）。

表 2.7.6.23-1. ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 値（%）の変化量（GBDY 試験）

Visit (Week)	Treatment	N	Actual Value (%) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Change from Baseline (%) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE
Baseline	Glargine	179	7.99	0.87	6.6	7.90	10.2									
	Dula 0.75	178	8.06	0.82	6.6	7.90	10.4									
V7 (W8)	Glargine	179	7.45	0.80	5.7	7.40	9.6	7.45	0.03	-0.54	0.48	-3.3	-0.50	0.5	-0.57	0.03
	Dula 0.75	178	6.87	0.66	5.3	6.80	8.9	6.83	0.03	-1.19	0.53	-2.9	-1.10	0.0	-1.20	0.03
	Pairwise: Dula 0.75 − Glargine p-value *a = <.001 diff = -0.63 95% CI: (-0.72, -0.54)															
V8 (W14)	Glargine	178	7.15	0.70	5.6	7.10	9.7	7.15	0.04	-0.85	0.65	-3.0	-0.70	0.5	-0.87	0.04
	Dula 0.75	175	6.53	0.67	4.9	6.40	9.0	6.49	0.04	-1.53	0.68	-3.6	-1.40	0.6	-1.53	0.04
	Pairwise: Dula 0.75 − Glargine p-value *a = <.001 diff = -0.65 95% CI: (-0.77, -0.54)															
V9 (W20)	Glargine	178	7.15	0.74	5.4	7.05	9.8	7.16	0.05	-0.84	0.71	-3.0	-0.75	1.3	-0.87	0.05
	Dula 0.75	173	6.55	0.69	5.1	6.40	9.2	6.53	0.05	-1.49	0.71	-3.5	-1.40	0.8	-1.50	0.05
	Pairwise: Dula 0.75 − Glargine p-value *a = <.001 diff = -0.63 95% CI: (-0.75, -0.50)															
V10 (W26)	Glargine	176	7.11	0.76	5.5	7.10	9.6	7.12	0.05	-0.89	0.72	-2.8	-0.80	1.1	-0.90	0.05
	Dula 0.75	173	6.61	0.73	5.1	6.50	8.9	6.58	0.05	-1.44	0.73	-3.6	-1.40	0.4	-1.44	0.05
	Pairwise: Dula 0.75 − Glargine p-value *a = <.001 diff = -0.54 95% CI: (-0.67, -0.41)															

Abbreviations: BG = biguanide; BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; HbA1c = Hemoglobin A1c; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = total number of patients with non-missing value at baseline and specified visit in specified treatment arm; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; Vx (Wx) = Visit x (Week x).

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 + 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.
*b - Tests of interactions between treatment groups and other factors will be conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors will be conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/rmeffa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

Analysis of HbA1c (%) **Page 2 of 2**
MMRM at All Visits (Visit 7 to 10) **09:20 26FEB2014**
Full Analysis Set **PDPM**
H9X-JE-GBDY

Type III Test of Fixed Effects

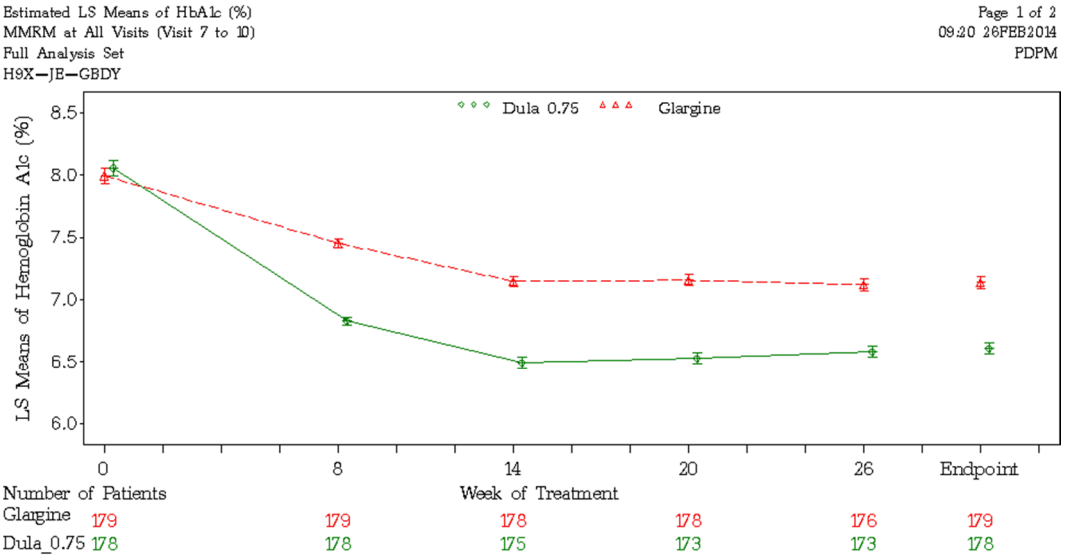
Fixed Effects	F-value	df	p-value *b
Baseline HbA1c Value	138.16	1, 351	<.001
Treatment	136.27	1, 326	<.001
Visit	85.82	3, 343	<.001
Treatment*Visit	2.87	3, 343	0.036
OAM Regimen	0.72	2, 351	0.489
Baseline BMI Group	5.34	1, 351	0.021

Abbreviations: BG = biguanide; BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; HbA1c = Hemoglobin A1c; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = total number of patients with non-missing value at baseline and specified visit in specified treatment arm; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; Vx (Wx) = Visit x (Week x).

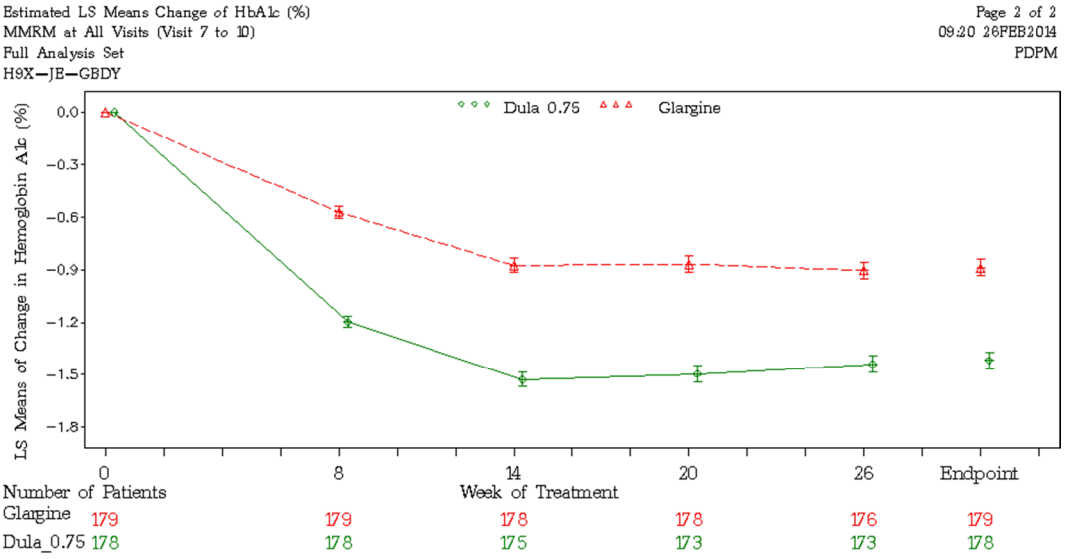
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
***a - p-values are from pairwise comparison of LS means at each visit from REML based MMRM model: Change from Baseline = Baseline HbA1c + Treatment + Visit + Treatment*Visit + OAM Regimen (SU Only, BG Only, or SU and BG) + Baseline BMI Group (<25 / >=25 kg/m2), where patient treated as a random effect. Covariance structure = Unstructured.**
***b - Tests of interactions between treatment groups and other factors will be conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors will be conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.**

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/rmeffa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

（GBDY CSR Table GBDY.11.5.）



Abbreviations: Endpoint = last non-missing value during treatment period; HbA1c = Hemoglobin A1c; 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: HbA1c Value = Baseline HbA1c + 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 from ANOVA model: HbA1c Value = Treatment; LS means at endpoint are from ANCOVA model: HbA1c Value = Baseline HbA1c + 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/greffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads



Abbreviations: Endpoint = last non-missing value during treatment period; HbA1c = Hemoglobin A1c; 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: HbA1c Change = Baseline HbA1c + 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: HbA1c Change = Baseline HbA1c + 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/greffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

図 2.7.6.23-2. ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの
HbA1c 値（%）（上図：実測値、下図：変化量）の推移（最小二乗平均値 ± 標準誤差）
（GBDY 試験）

（GBDY CSR Figure GBDY.11.1.）

2.7.6.23.2.4.2　副次的評価項目

2.7.6.23.2.4.2.1　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 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%（127/178 例）、インスリン グラルギン投与群で 45.8%（82/179 例）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 51.1%（91/178 例）、インスリン グラルギン投与群で 24.0%（43/179 例）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）（第 5.3.5.1-3 項）。

また、上記の解析に加えて、日本糖尿病学会が新たに設定した 2 つの目標値（血糖正常化を目指す際の指標：6.0%未満、治療強化が困難な際の目標：8.0%未満）に関しても被験者の割合を評価した（日本糖尿病学会 2012-2013）。投与 26 週時（LOCF）に HbA1c 値が 8.0%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 93.8%（167/178 例）、インスリン グラルギン投与群で 87.7%（157/179 例）であった。HbA1c 値が 6.0%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 17.4%（31/178 例）、インスリン グラルギン投与群で 2.8%（5/179 例）であった。HbA1c 値が 8.0%未満又は 6.0%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 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p=0.042 及び p＜0.001）（第 5.3.5.1-3 項）。

2.7.6.23.2.4.2.2　空腹時血糖値

FAS でのベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖値の変化量を表 2.7.6.23-2 に示す。

ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖値の変化量（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−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 と同程度であり、インスリン グラルギン投与群とデュラグルチド 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6.23-2. 空腹時血糖値（mg/dL）のベースラインからの変化量（GBDY 試験）

Visit (Week)	Treatment	N	Actual Value (mg/dL) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Change from Baseline (mg/dL) Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE
Baseline	Glargine	176	155.6	36.3	101	150.0	358									
	Dula 0.75	176	159.3	36.5	85	155.0	261									
V8 (W14)	Glargine	174	119.4	26.6	70	115.0	267	120.4	1.8	-36.1	37.2	-250	-32.0	81	-37.1	1.8
	Dula 0.75	176	122.1	25.1	76	121.0	234	122.1	1.8	-37.2	33.4	-179	-33.0	47	-35.3	1.8
	Pairwise: Dula 0.75 - Glargine p-value *a = 0.498 diff = 1.7 95% CI: (-3.3, 6.7)															
V10 (W26)	Glargine	175	118.6	24.5	77	113.0	250	119.6	1.9	-37.0	36.2	-241	-34.0	99	-37.8	1.9
	Dula 0.75	172	123.1	28.7	77	117.0	315	123.2	1.9	-36.3	35.7	-175	-33.5	169	-34.3	1.9
	Pairwise: Dula 0.75 - Glargine p-value *a = 0.183 diff = 3.5 95% CI: (-1.7, 8.7)															

Abbreviations: BG = biguanide; BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; FBG = fasting blood glucose; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; mg/dL = milligram/deciliter; Min = minimum; MMRM = mixed effects model with repeated measures; N = total number of patients with non-missing value at baseline and specified visit in specified treatment arm; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; Vx (Wx) = Visit x (Week x).

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 FBG + 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.
*b - Tests of interactions between treatment groups and other factors will be conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors will be conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/rmeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

Analysis of Fasting Blood Glucose Page 2 of 2
MMRM LS Means at All Visits (Visit 8 and 10) 09:20 26FEB2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDY

Type III Test of Fixed Effects

Fixed Effects	F-value	df	p-value *b
Baseline FBG Value	579.19	1, 344	<.001
Treatment	1.47	1, 346	0.227
Visit	0.01	1, 347	0.930
Treatment*Visit	0.40	1, 347	0.526
OAM Regimen	2.02	2, 345	0.135
Baseline BMI Group	3.63	1, 346	0.058

Abbreviations: BG = biguanide; BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; FBG = fasting blood glucose; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; mg/dL = milligram/deciliter; Min = minimum; MMRM = mixed effects model with repeated measures; N = total number of patients with non-missing value at baseline and specified visit in specified treatment arm; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; Vx (Wx) = Visit x (Week x).

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 FBG + 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.
*b - Tests of interactions between treatment groups and other factors will be conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors will be conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/rmeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmeffa21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

（GBDY CSR Table GBDY.11.7.）

2.7.6.23.2.4.2.3 8 ポイント自己測定血糖値

FAS でのベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの 8 ポイント（毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前、翌朝の朝食前）の自己測定血糖値の変化量を表 2.7.6.23-3 に示す。

デュラグルチド 0.75 mg 投与群では、投与 26 週時（LOCF）の自己測定血糖値は、8 ポイントの各ポイント、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）でベースラインから低下した。インスリン グラルギン投与群では、8 ポイント、7 ポイントの平均値及び日内変動でベースラインから低下した。朝食前及び翌日の朝食前を除くポイントでの自己測定血糖値はインスリン グラルギン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（いずれも $p<0.05$）、朝食前及び翌日の朝食前のポイントではデュラグルチド 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低下した（それぞれ $p=0.022$ 及び $p=0.005$）。

表 2.7.6.23-3.ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの 8 ポイントの自己測定血糖値（mg/dL）の変化量（GBDY 試験）

	Dula 0.75 N=181	**Glargine N=180**	**Difference[a]**	**p-value[b]**
	LS Mean ± SE	LS Mean ± SE		
Pre-breakfast BG	-33.49 ± 1.65	-38.66 ± 1.64	5.16	0.022
Breakfast 2-hour PPBG	-49.54 ± 3.33	-36.14 ± 3.31	-13.40	0.003
Pre-lunch BG	-36.16 ± 2.68	-27.94 ± 2.66	-8.22	0.025
Lunch 2-hour PPBG	-43.51 ± 3.27	-20.30 ± 3.25	-23.22	<0.001
Pre-dinner BG	-31.14 ± 2.77	-17.50 ± 2.75	-13.63	<0.001
Dinner 2-hour PPBG	-46.68 ± 3.05	-15.55 ± 3.03	-31.13	<0.001
Bedtime BG	-41.53 ± 2.95	-17.79 ± 2.96	-23.73	<0.001
2nd pre-breakfast BG	-30.81 ± 1.60	-37.02 ± 1.59	6.21	0.005
Mean of 7-point BG	-41.02 ± 1.83	-25.21 ± 1.81	-15.81	<0.001
Breakfast 2-hour excursion	-15.52 ± 3.21	2.26 ± 3.20	-17.78	<0.001
Lunch 2-hour excursion	-8.11 ± 3.46	7.69 ± 3.45	-15.80	<0.001
Dinner 2-hour excursion	-15.89 ± 3.73	1.42 ± 3.72	-17.31	<0.001
Circadian variation[c]	-27.13 ± 3.01	-2.02 ± 2.99	-25.11	<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; SE = standard error; SMBG = self-monitored blood glucose.
Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
[a] LS mean difference calculated as (dula 0.75 − insulin glargine).
[b] P-values are from pairwise comparison of LS means at 26 Weeks (LOCF) by ANCOVA.
[c] The daily circadian variation is calculated as the difference between maximum and minimum (maximum − minimum) BG values collected for dulaglutide on a particular day. The 2nd pre-breakfast BG is not included in calculating the circadian variation of 7-point BG.
（GBDY CSR Table GBDY.11.8.）

2.7.6.23.2.4.2.4 体重

FAS でのベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量を表 2.7.6.23-4 に示す。

ベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量（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 –0.48 ± 0.17 kg、インスリン グラルギン投与群で 0.94 ± 0.17 kg であり、投与群間に統計学的有意差が認められた（p<0.001）。

表 2.7.6.23-4. ベースラインから投与 26 週時までの体重（kg）の変化量（GBDY 試験）

Analysis of Body Weight (kg) Page 1 of 4
MMRM at All Visits (Visit 4 to 10) by Treatment 09:20 26FEB2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDY

Visit			Actual Value (kg)							Change from Baseline (kg)						
(Week)	Treatment	N	Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE	Mean	SD	Min	Median	Max	LSM	SE
Baseline	Glargine	180	71.08	13.75	36.5	70.50	107.9									
	Dula 0.75	180	71.00	13.71	41.9	69.30	107.7									
V10 (W26)	Glargine	176	71.83	13.65	39.1	71.05	111.6	71.93	0.17	0.88	2.27	-8.3	0.70	7.8	0.94	0.17
	Dula 0.75	173	70.70	13.93	41.4	69.00	109.3	70.51	0.17	-0.47	2.23	-10.0	-0.50	5.9	-0.48	0.17
	Pairwise: Dula 0.75 - Glargine							p-value *a = <.001		diff = -1.42		95% CI: (-1.89, -0.94)				
	Change from Baseline within Group (Glargine)							p-value *b = <.001				95% CI: (0.60, 1.28)				
	Change from Baseline within Group (Dula 0.75)							p-value *b = 0.006				95% CI: (-0.82, -0.14)				

Abbreviations: BG = biguanide; BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; kg = kilogram; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = total number of patients with non-missing value at baseline and specified visit in specified treatment arm; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; Vx (Wx) = Visit x (Week x).

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 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 = un.
*b - p-values are from within group t-test of LS means for change from baseline value.
*c - Tests of interactions between treatment groups and other factors will be conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors will be conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/rmwgta1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmwgta11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

Analysis of Body Weight (kg) Page 4 of 4
MMRM at All Visits (Visit 4 to 10) by Treatment 09:20 26FEB2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDY

Type III Test of Fixed Effects

Fixed Effects	F-value	df	p-value *c
Baseline Body Weight Value	0.02	1, 354	0.875
Treatment	41.83	1, 346	<.001
Visit	11.48	6, 347	<.001
Treatment*Visit	5.41	6, 347	<.001
OAM Regimen	1.96	2, 353	0.142
Baseline BMI Group	0.91	1, 353	0.341

Abbreviations: BG = biguanide; BMI = body mass index; CI = confidence interval; df = degree of freedom; diff = least square mean difference; kg = kilogram; LSM = least square mean; LS Mean = least square mean; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = mixed effects model with repeated measurements; N = total number of patients with non-missing value at baseline and specified visit in specified treatment arm; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; Vx (Wx) = Visit x (Week x).

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 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 = un.
*b - p-values are from within group t-test of LS means for change from baseline value.
*c - Tests of interactions between treatment groups and other factors will be conducted at a 2-sided alpha level of 0.10, tests of other factors will be conducted at a 2-sided alpha level of 0.05.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/rmwgta1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/rmwgta11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

（GBDY CSR Table GBDY.11.9.）

2.7.6.23.2.4.3　患者報告アウトカム

IDMQ-J、PAM-D21-J 及び ALBSS に関する詳細は、第 2.7.3.1.4 項に記載した。IDMQ-J 及び PAM-D21-J は、スコアが高いほど患者の治療に対する満足度等が高い事を示すように 0～100 のスケールに線形変換された。ALBSS は、スコアが高いほど血糖コントロールに対する患者の不安感等が高い事を示し、各スケールは、行動に関するスコアが 0～60、不安に関するスコアが 0～72、総スコアで 0～132 であった。

IDMQ-J で、FAS での投与 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 投与群で 78.86 ± 1.65、インスリン グラルギン投与群で 69.66 ± 1.64 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）。血糖コントロールスコアは、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 76.33 ± 1.27、インスリン グラルギン投与群で 67.57 ± 1.26 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）。一方、扱いやすさ及び日常生活への影響のスコアでは、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

PAM-D21-J で、FAS での投与 26 週時（LOCF）の利便性／融通性（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 投与群で 87.89 ± 1.83、インスリン グラルギン投与群で 79.22 ± 1.81 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）。知覚できる効果（Peff）のスコアは、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 77.61 ± 2.11、インスリン グラルギン投与群で 67.22 ± 2.09 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）。感情に対する影響（EE）のスコアは、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 93.02 ± 1.07、インスリン グラルギン投与群で 89.55 ± 1.06 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=0.017）。一方、身体に対する影響（PE）のスコアでは、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

ALBSS で、FAS での総スコア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）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、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（p=0.015）。下位項目では行動に関するスコアのベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で–0.76 ± 0.29、インスリン グラルギン投与群で 0.08 ± 0.28 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な改善が認められたが（p=0.030）、不安に関するスコアの変化量では投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.23.2.5　安全性

2.7.6.23.2.5.1　治験薬の曝露期間

平均曝露期間は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 173.5 日、インスリン グラルギン投与群で 180.0 日であり、投与群間で統計学的有意差が認められた（p=0.006）。

2.7.6.23.2.5.2 有害事象の要約

本項では投与開始日以降に新たに発現又は悪化した有害事象を評価した。治験薬投与期間中の有害事象の要約を表 2.7.6.23-5 に示す。

後観察期を含む試験期間中に死亡は認められなかった。治験薬投与期間中の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 5.0%（9/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 1.7%（3/180 例）であった。治験薬投与期間中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 75.1%（136/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 61.7%（111/180 例）、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 投与群で 29.8%（54/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 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（それぞれ p=0.007 及び p<0.001）。また、投与 26 週時までに有害事象により試験を中止した被験者はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.7%（3/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 0.6%（1/180 例）であった。

表 2.7.6.23-5. 治験薬投与期間中の有害事象の要約（GBDY 試験）

	Number (%) of Patients		
Adverse Event[a]	**Dula 0.75 N=181**	**Glargine N=180**	**p-values[b]**
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	--
Serious adverse events	9 (5.0)	3 (1.7)	0.139
Adverse events leading to discontinuation of study treatment	6 (3.3)	2 (1.1)	0.284
Adverse events leading to discontinuation of study	3 (1.7)	1 (0.6)	0.623
Treatment-emergent adverse events	136 (75.1)	111 (61.7)	0.007
Treatment-emergent adverse events possibly related to study drug	54 (29.8)	4 (2.2)	<0.001
Treatment-emergent adverse events possibly related to study disease	11 (6.1)	8 (4.4)	0.639
Treatment-emergent adverse events possibly related to study procedure	1 (0.6)	2 (1.1)	0.623
Treatment-emergent adverse events possibly related to study device	0 (0.0)	0 (0.0)	--

Abbreviation: N = number of patients.
Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
a Patients may be counted in more than 1 category.
b P-values are from Fisher's exact test.
（GBDY CSR Table GBDY.12.2.）

2.7.6.23.2.5.3 有害事象

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）に発現した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割合を表 2.7.6.23-12 に、治験薬投与期間及び後観察期に発現した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割合を表 2.7.6.23-13 に示す。

投与 26 週時までに発現した有害事象の発現割合は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 75.1%（136/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 61.7%（111/180 例）であり、インスリン グラルギン投与群と比べてデュラグルチド 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった。投与 26 週時までに発現した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 投与群で 29.8%（54/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 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。

治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.23-6 に示す。いずれかの群で 5%以上の被験者に発現した有害事象のうち、下痢、便秘、悪心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 $p \leq 0.045$）。

最悪重症度評価で、軽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 60.2%（109/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 48.3%（87/180 例）、中等度であった有害事象の発現割合はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 9.9%（18/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 12.2%（22/180 例）、高度であった有害事象の発現割合はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 5.0%（9/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 1.1%（2/180 例）であった（第 5.3.5.1-3 項）。

表 2.7.6.23-6. 治験薬投与期間中にいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象（GBDY 試験）

	Number (%) of Patients		
Adverse Event[a]	Dula 0.75 N=181	Glargine N=180	p-values[b]
鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）	49 (27.1)	46 (25.6)	0.811
下痢（Diarrhoea）	22 (12.2)	4 (2.2)	<0.001
便秘（Constipation）	16 (8.8)	6 (3.3)	0.045
悪心（Nausea）	17 (9.4)	2 (1.1)	<0.001
嘔吐（Vomiting）	9 (5.0)	2 (1.1)	0.061
リパーゼ増加（Lipase increased）	9 (5.0)	1 (0.6)	0.020

Abbreviation: N = number of patients.
Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
a Patients may be counted in more than one category.
b P-values are from Fisher's exact test.
（GBDY CSR Table GBDY.12.3.）

2.7.6.23.2.5.4 死亡及びその他重篤な有害事象

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）及び後観察期の死亡及びその他重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.23-14、個別症例の詳細を表 2.7.6.23-15 に示す。

治験薬投与期間中及び後観察期に死亡は認められなかった。

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 投与群で 5.0%（9/181 例）及びインスリン グラルギン投与群で 1.7%（3/180 例）に発現し、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。すべての重篤な有害事象は治験担当医

師により治験薬との因果関係は否定された。後観察期に重篤な有害事象はデュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1 例 1 件（蜂巣炎）、インスリン グラルギン投与群で 1 例 1 件（腎摘除）に発現した。

2.7.6.23.2.5.5　その他重要な有害事象

2.7.6.23.2.5.5.1　治験薬投与中止に至った有害事象

治験薬投与期間中（投与 26 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を表 2.7.6.23-7 に示す。

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）に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 3.3%（6/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 1.1%（2/180 例）に発現し、発現割合に投与群間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 投与群で発現した試験中止に至った有害事象のうち、急性心筋梗塞、肝癌破裂及び脳梗塞各 1 件は重篤な有害事象と判断され、いずれも重症度は高度であった。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。

後観察期間までに試験中止に至った有害事象は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3 例（急性心筋梗塞、肝癌破裂及び脳梗塞）、インスリン グラルギン投与群で 1 例（湿疹）に認められた。

表 2.7.6.23-7. 治験薬投与中止に至った有害事象の一覧（GBDY 試験）

Summary of Adverse Events Leading to Discontinuation of Treatment　　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 AE Leading to Discontinuation	2 (1.1)	6 (3.3)	0.284
湿疹 (Eczema)	1 (0.6)	1 (0.6)	>.999
急性心筋梗塞 (Acute myocardial infarction)	0 (0.0)	1 (0.6)	>.999
脳梗塞 (Cerebral infarction)	0 (0.0)	1 (0.6)	>.999
肝癌破裂 (Liver carcinoma ruptured)	0 (0.0)	1 (0.6)	>.999
嘔吐 (Vomiting)	0 (0.0)	1 (0.6)	>.999
体重減少 (Weight decreased)	0 (0.0)	1 (0.6)	>.999
第7脳神経麻痺 (VIIth nerve paralysis)	1 (0.6)	0 (0.0)	0.499

Abbreviations: AE = adverse event; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PT = preferred term.

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/smaesa3.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/smaesa32.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads
本表の集計期間に後観察期間は含まない。
（GBDY CSR Table GBDY.14.67.）

2.7.6.23.2.5.5.2 心血管イベント

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 5 例 7 件（デュラグルチド 0.75 mg 投与群では 2 例で脳梗塞が各 1 件、1 例で急性心筋梗塞及び経皮的冠インターベンションが各 1 件、1 例で狭心症及び経皮的冠インターベンションが各 1 件、インスリン グラルギン投与群では 1 例で脊髄梗塞及び頭蓋内動脈瘤が各 1 件）であり、いずれも致死的でない心血管イベントと判定された。なお、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の急性心筋梗塞及び経皮的冠インターベンションを発症した被験者の経皮的冠インターベンションは、試験終了後に確認された事象であるため有害事象としては報告されていない。また、インスリン グラルギン投与群の頭蓋内動脈瘤は試験中止後に発症した。以上、心血管イベントとして判定されたすべての事象が、脳卒中又は冠動脈血行再建術であった。

2.7.6.23.2.5.5.3 膵炎

膵臓関連事象として外部判定委員会で評価された事象は 9 例 9 件（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：7 例、インスリン グラルギン投与群：2 例）であった。すべての被験者でリパーゼ増加が認められ、いずれの被験者も 99 日以上治験薬の投与を受けたが、外部判定委員会で膵炎と判定された事象はなかった。

2.7.6.23.2.5.5.4 甲状腺関連事象

カルシトニン値の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は認められなかった。いずれの時点でもカルシトニン値の中央値は両投与群で 1.0 pg/mL であった（基準値：男性で 0.0～18.2 pg/mL、女性で 0.0～11.5 pg/mL）。両投与群で投与 26 週時のカルシトニン値の中央値はベースラインから変化しなかった。本試験参加時で、デュラグルチド 0.75 mg 投与群 2 例、インスリン グラルギン投与群 1 例に甲状腺障害に分類される合併症（甲状腺腺腫、甲状腺新生物及び甲状腺嚢腫各 1 例）が認められていたが、試験期間中に発現又は増悪した事象はなかった。

2.7.6.23.2.5.6 臨床検査値

ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量で、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間に統計学的有意差が認められた項目は、総アミラーゼ（p<0.001）、赤血球数（p=0.040）、好中球数（p=0.048）、クロライド（p=0.034）、コレステロール（p<0.001）、LDL-コレステロール（p<0.001）、リパーゼ（p<0.001）、クレアチンホスホキナーゼ（p=0.004）、尿アルブミン／クレアチニン比（p=0.040）であった。いずれも臨床的に重要な変化ではないと考えられた。

総アミラーゼに関して、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 投与群で 8.3%（14/169 例）、インスリン グラルギン投与群で 5.4%（9/168 例）であり、同程度であった。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の 2 倍を超えた被験者はなかった。リパーゼに関して、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 投与群で 26.3%（41/156 例）、インスリン グラルギン投与

群で 3.6%（6/165 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 投与群で高かった。デュラグルチド 0.75 mg 投与群で、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の 2 倍を超えた被験者の割合は 4.5%（7/156 例）であり、3 倍を超えた被験者の割合は 3.2%（5/156 例）であった。インスリン グラルギン投与群では、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の 2 倍を超えた被験者はなかった。

2.7.6.23.2.5.7　バイタルサイン

ANCOVA を用いて解析した収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数のベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.6.23-8 に示す。

臥位収縮期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.82 mmHg、インスリン グラルギン投与群で 2.21 mmHg であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。座位収縮期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.39 mmHg、インスリン グラルギン投与群で 2.69 mmHg であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。立位収縮期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で−0.39 mmHg、インスリン グラルギン投与群で 2.40 mmHg 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減少した（p=0.029）。

臥位拡張期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 1.51 mmHg、インスリン グラルギン投与群で 0.98 mmHg であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。座位拡張期血圧のベースラインから投与 26 週時までの変化量（最小二乗平均値）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.34 mmHg、インスリン グラルギン投与群で 0.31 mmHg であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。立位拡張期血圧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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で –0.11 mmHg、インスリン グラルギン投与群で 0.79 mmHg であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

臥位脈拍数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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3.35 bpm、インスリン グラルギン投与群で −0.33 bpm 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増加した（p<0.001）。座位脈拍数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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 2.98 bpm、インスリン グラルギン投与群で−0.98 bpm 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増加した（p<0.001）。立位脈拍数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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 2.81 bpm、インスリン グラルギン投与群で

−0.79 bpm 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増加した（p<0.001）。

MMRM を用いて解析した座位収縮期血圧、座位拡張期血圧及び座位脈拍数のベースラインからの投与 26 週時までの変化量も同様の結果であった。

なお、後観察期に座位、立位及び臥位脈拍数はデュラグルチド 0.75 mg 投与群でベースラインよりわずかに低い値に、インスリン グラルギン投与群ではベースラインよりわずかに高い値となった（第 5.3.5.1-3 項）。

表 2.7.6.23-8. 収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数のベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量（GBDY 試験）

Measure	Position	Dula 0.75			Glargine			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)	
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: ANCOVA = analysis of covariance; 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.）

2.7.6.23.2.5.8　心電図

ANCOVA を用いて解析した心電図パラメータのベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.6.23-16 に示す。

PR 間隔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）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 3.08 msec、インスリン グラルギン投与群で–0.69 msec 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増加した（p<0.001）。調律又は房室伝導に関する所見では投与群間に統計学的有意差は認められなかった。インスリン グラルギン投与群の 1 例（6[redacted]歳）で、試験期間中に右脚ブロックが認められた。当該被験者は、右脚ブロックの特異的原因と考えられる虚血性心疾患、心筋炎、先天性心疾患のような明らかな心臓障害を有していなかったため、この異常は臨床的に重要ではないと判断された。さらに、この被験者の心電図では回転軸異常、PR 延長及び左脚ブロックは認められなかった。右脚ブロックの有病率は年齢と共に上昇し、特に 60 歳以上で高くなる（Hashiba 1989）ことが知られており、この被験者での右脚ブロックの原因も年齢であると考えられた。

2.7.6.23.2.5.9　低血糖

安全性解析対象集団で投与 26 週時までに発現した低血糖の要約を表 2.7.6.23-9 に、投与 26 週時までの Visit 毎の低血糖の発現率（30 日調整）を表 2.7.6.23-10 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 投与群で 26.0%（47/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 47.8%（86/180 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低かった（p<0.001）。ベースラインから投与 26 週時までの低血糖症の発現率（30 日調整）は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群で 0.09 件／人・30 日、インスリン グラルギン投与群で 0.24 件／人・30 日であり、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低かった（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。

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 8.8%（16/181 例）、インスリン グラルギン投与群で 26.7%（48/180 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低かった（p<0.001）。

表 2.7.6.23-9. 投与 26 週時までに発現した低血糖の要約（GBDY 試験）

	Dula 0.75 N=181	**Glargine N=180**
Severe Hypoglycemia		
Patients with ≥1 episode, n (%)	0	0
Number of episodes	0	0
p-value[a]	N/A	
Nocturnal Hypoglycemia		
Patients with ≥1 episode, n (%)	16 (8.8)	48 (26.7)
Number of episodes	45	190
p-value[a]	<0.001	
Total Hypoglycemia		
Patients with ≥1 episode, n (%)	47 (26.0)	86 (47.8)
Number of episodes	117	315
p-value[a]	<0.001	

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's exact test.
（GBDY CSR Table GBDY.12.18.）

表 2.7.6.23-10. 投与 26 週時までの低血糖の発現率（30 日調整）（GBDY 試験）

Visit (Week)	Treatment	n	Mean	SD	Negative Binomial Mean	SE (Negative Binomial Mean)	Ratio *b, 95% CI (Lower, Upper) *c	p-value *a
Baseline	Glargine	180	0.03	0.16				
	Dula 0.75	181	0.00	0.00				
Visit 4 (Week 2)	Glargine	180	0.19	0.86	0.15	0.05		
	Dula 0.75	181	0.10	0.60	0.08	0.04	0.55 (0.19, 1.58)	0.265
Visit 5 (Week 4)	Glargine	180	0.28	1.23	0.23	0.07		
	Dula 0.75	180	0.07	0.56	0.05	0.03	0.23 (0.07, 0.83)	0.025
Visit 6 (Week 6)	Glargine	180	0.24	0.86	0.18	0.05		
	Dula 0.75	179	0.08	0.69	0.06	0.04	0.33 (0.09, 1.24)	0.102
Visit 7 (Week 8)	Glargine	180	0.40	1.50	0.30	0.07		
	Dula 0.75	178	0.12	0.50	0.10	0.03	0.32 (0.14, 0.71)	0.005

Abbreviations: BG = Biguanide; CI = confidence interval; n = total number of patients with non-missing value at baseline and specified visit in each treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = Sulfonylurea.

Note1: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note2: Number of hypoglycemic episodes in the past month collected at baseline is used as baseline.
Note3: Event rates per patient per 30 days during each time intervals are presented.
*a - p-values from Negative Binomial regression model at each visit: Patient's hypoglycemia frequencies = OAM Regimen (SU Only, BG Only, or SU and BG) + Baseline BMI Group (<25 / >=25 kg/m2) + Baseline Hypo Rate + Treatment + Visit + Treatment * Visit (Variance-Covariance structure = Unstructured); for overall: Patient's hypoglycemia frequencies = Baseline Hypo Rate + OAM Regimen (SU Only, BG Only, or SU and BG) + Baseline BMI Group (<25 / >=25 kg/m2) + Treatment, with log of patient's number of 30 day (for Hypoglycemia Rate adjusted by 30 days) Treatment periods of exposure as an offset variable.
*b - Ratio refers to the ratio of LY Negative Binomial Mean to Insulin Glargine Negative Binomial Mean.
*c - 95% confidence interval is the 95% confidence interval of the ratio.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/smhypa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/smhypa24.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

Summary and Analysis of Rate (30 days) of Total Hypoglycemia
By Visit and Overall
Safety Analysis Set
H9X-JE-GBDY

Visit (Week)	Treatment	n	Mean	SD	Negative Binomial Mean	SE (Negative Binomial Mean)	Ratio *b, 95% CI (Lower, Upper) *c	p-value *a
Visit 8 (Week 14)	Glargine	179	0.38	0.91	0.31	0.07		
	Dula 0.75	176	0.19	0.62	0.15	0.04	0.47 (0.26, 0.85)	0.012
Visit 9 (Week 20)	Glargine	178	0.25	0.82	0.23	0.06		
	Dula 0.75	175	0.07	0.27	0.06	0.02	0.25 (0.12, 0.52)	<.001
Visit 10 (Week 26)	Glargine	177	0.25	0.69	0.22	0.07		
	Dula 0.75	173	0.09	0.31	0.07	0.02	0.32 (0.15, 0.68)	0.003
Overall (Week 0 - Week 26)	Glargine	180	0.29	0.61	0.24	0.04		
	Dula 0.75	181	0.11	0.28	0.09	0.02	0.39 (0.23, 0.65)	<.001

Abbreviations: BG = Biguanide; CI = confidence interval; n = total number of patients with non-missing value at baseline and specified visit in each treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = Sulfonylurea.

Note1: Dula 0.75 refers to 0.75 milligrams dulaglutide once weekly.
Note2: Number of hypoglycemic episodes in the past month collected at baseline is used as baseline.
Note3: Event rates per patient per 30 days during each time intervals are presented.
*a - p-values from Negative Binomial regression model at each visit: Patient's hypoglycemia frequencies = OAM Regimen (SU Only, BG Only, or SU and BG) + Baseline BMI Group (<25 / >=25 kg/m2) + Baseline Hypo Rate + Treatment + Visit + Treatment * Visit (Variance-Covariance structure = Unstructured); for overall: Patient's hypoglycemia frequencies = Baseline Hypo Rate + OAM Regimen (SU Only, BG Only, or SU and BG) + Baseline BMI Group (<25 / >=25 kg/m2) + Treatment, with log of patient's number of 30 day (for Hypoglycemia Rate adjusted by 30 days) Treatment periods of exposure as an offset variable.
*b - Ratio refers to the ratio of LY Negative Binomial Mean to Insulin Glargine Negative Binomial Mean.
*c - 95% confidence interval is the 95% confidence interval of the ratio.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/smhypa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/programs_nonsdd/tfl_output/smhypa24.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdy/final/data/shared/ads

（GBDY CSR Table GBDY.14.93.）

2.7.6.23.2.5.10 抗デュラグルチド抗体

デュラグルチド 0.75 mg 投与群 181 例中 176 例で抗デュラグルチド抗体を測定した。治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上に上昇）が認められた被験者は 1 例であった。この被験者は治験薬投与開始前に脂質異常症、脊柱管狭窄症及び季節性アレルギー症が、試験期間中（Day 30 及び 36）に軽度の悪心が認められたが、後観察期も含め試験を完了した。この被験者の HbA1c 値はベースライン及び投与 26 週時でそれぞれ 9.0%及び 8.3%であり、空腹時血糖値はそれぞれ 261 mg/dL 及び 198 mg/dL であった。

2.7.6.23.2.5.11 注射部位反応

投与 26 週時までに 4 例（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：3 例、インスリン グラルギン投与群：1 例）で注射部位反応に関連する有害事象（注射部位皮膚炎、注射部位過敏症反応、注射部位そう痒感及び注射部位内出血各 1 例）が発現したが、いずれも重症度は軽度で、治験薬投与を中止した被験者はなかった。

2.7.6.23.2.5.12 過敏症反応

投与 26 週時までに 1 例（インスリン グラルギン投与群）で過敏症反応に関連する有害事象（慢性蕁麻疹）が発現したが、重症度は軽度で、本被験者は治験薬投与を中止しなかった。

2.7.6.23.3 結論

本試験では、SU 及び／又はビグアナイドで治療中の日本人 2 型糖尿病患者でのインスリン グラルギン 1 日 1 回投与に対するデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回 26 週間投与したときの有効性及び安全性を評価した。

有効性の主要評価項目である HbA1c 値のベースラインから投与 26 週時までの変化量に投与群間で統計学的有意差が認められ、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差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は−0.54%（−0.67%、−0.41%）（$p<0.001$）であり、両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 0.4%未満であったことから、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性が示された。また、副次的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 0.75 mg の優越性も示された。また、両投与群で、投与 26 週時に HbA1c 値（最小二乗平均値 ± 標準誤差）はベースラインより統計学的に有意に減少した（デュラグルチド 0.75 mg 投与群：−1.44 ± 0.05%、インスリン グラルギン投与群：−0.90 ± 0.05%）。空腹時血糖値は投与 26 週時に両投与群でベースラインから低下し、その変化量に投与群間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 を週 1 回 26 週間投与したときの忍容性は全般的に良好であった。バイタルサイン（脈拍数）及び心電図（PR 間隔）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増加又は延長が認められた。また、低血糖の発現率は、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 投与群で統計学的に有意に低かった。その他の安全性評価項目も臨床的に問題となる変化は見られなかった。

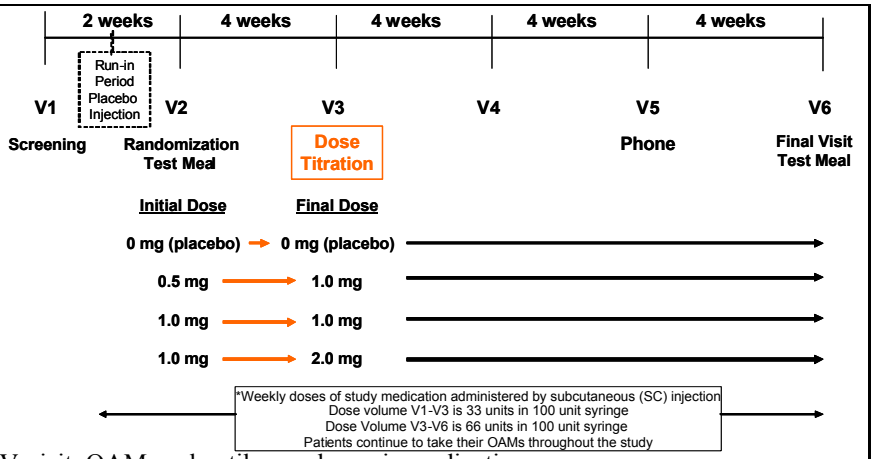
以上より、SU 及び／又はビグアナイドを併用した日本人 2 型糖尿病患者で、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与はインスリン グラルギンに比べ、同等以上の血糖コントロールを有することが確認された。デュラグルチド 0.75 mg は許容可能な安全性プロファイルを示し、忍容性は良好であった。

2.7.6.23.4　付録

2.7.6.24 H9X-MC-GBCJ 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1-4 項）

2.7.6.24.1 試験方法

項 目	内 容
標題	過体重及び肥満の 2 型糖尿病患者に対してデュラグルチドを用量漸増法で投与したときの影響
実施医療機関数及び実施国	39 施設（米国）
試験実施期間	2008 年 4 月 17 日～2009 年 1 月 9 日
開発の相	第 II 相
目的	1. 主要目的 ベースラインから投与 16 週時までの HbA1c 値の変化量を指標として、過体重及び肥満［体格指数（BMI）が 27～40 kg/m^2］の 2 型糖尿病患者での、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する。 2. 副次的目的 • 以下の評価項目について、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、デュラグルチドの週1回投与（用量漸増又は固定用量）とプラセボ投与を比較する。 · 空腹時血糖値 · 食事負荷試験 · 8ポイント自己測定血糖値 · 体重及び胴囲 · Homeostasis Model Assessment最新版（HOMA2）を用いたβ細胞機能及びインスリン感受性 · HbA1cが7.0%未満又は6.5%以下に到達した被験者の割合 • デュラグルチドを週1回投与したときの安全性と忍容性をプラセボと比較し評価する。特に、視覚アナログスケール（VAS）及びGastroparesis Cardinal Symptom Index（GCSI）を用いて悪心、嘔吐、下痢及び消化不良の症状を評価し、また、代謝パラメータ（低血糖症、高血糖症、血清脂質の変化量）の評価も行う。 • デュラグルチドの薬物動態、デュラグルチドの曝露量と安全性の関係を評価する。 • Perceptions about Medications‑Diabetes, Short Version（PAM-D-S）アンケート調査を用いて被験者の薬効に対する捉え方を測定し評価する。
試験デザイン	本試験は、過体重及び肥満の 2 型糖尿病患者を対象にデュラグルチドの効果を評価する、多施設共同、反復投与（用量漸増及び固定用量）、プラセボ対照、並行群間、二重盲検試験であった。本試験は、プラセボを皮下注射する 2 週間の導入期と、その後の 16 週間の投与期から構成された。なお、被験者は Visit 1 より前の少なくとも 3 ヵ月間に米国食品医薬品局（FDA）から承認された 4 分類の経口血糖降下薬［スルホニル尿素薬（SU 薬）、ビグアナイド薬、チアゾリジン誘導薬（TZD）、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬］のうち、2 分類の経口血糖降下薬を添付文書に規定された一定用量使用し、試験期間中もこれらの薬剤の使用を継続した。 試験デザインを以下に示す。

	 V:visit, OAM:oral antihyperglycemic medications （GBCJ CSR Figure GBCJ.9.1.）
症例数	計画例数：各投与群約60例 割付例数：デュラグルチド0.5/1.0 mg投与群（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（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（1.0/2.0 mg投与群）65例、プラセボ投与群66例 投与完了例数：0.5/1.0 mg 投与群 58 例、1.0/1.0 mg 投与群 58 例、1.0/2.0 mg 投与群 56 例、プラセボ投与群 60 例
主な選択基準	18 歳以上の過体重及び肥満（BMI が 27～40 kg/m^2）の 2 型糖尿病患者（男性及び女性）で、HbA1c 値が 7.0%を超え 10.5%以下であり、試験参加前から US-FDA から承認された 4 分類の経口血糖降下薬（SU 薬、ビグアナイド薬、TZD、DPP-4 阻害薬）のうち、2 分類の経口血糖降下薬を併用し、一定用量（過去 3 ヵ月間用量変更なし）で使用していた者。試験期間中、これらの薬剤の使用を継続した。主治医に 2 型糖尿病と診断された者（推奨基準は Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus で設定された基準とした）。
主な除外基準	特定の治療［グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬、インスリン、体重減少を促進させる薬剤］を受けている者。胃内容排出異常、高度の糖尿病性胃不全麻痺、コントロール不良の糖尿病、Bazett 法で補正した QTc 間隔が男性で 450 msec 以上又は女性で 470 msec 以上を有する者。胃バイパス手術、幽門狭窄症、不安定狭心症、心筋梗塞、冠動脈バイパスグラフト術、心室性不整脈、うっ血性心不全、冠動脈形成術、一過性脳虚血発作及びその他の脳血管障害の既往を有する者。
治験薬の用量及び投与方法	被験薬：デュラグルチド 0.5、1.0、2.0 mg を皮下投与 対照薬：プラセボを皮下投与
投与期間	＜導入期＞ プラセボを 2 週間投与 ＜治療期＞ 被験薬： 0.5/1.0 mg 投与群：デュラグルチド 0.5 mg を週 1 回 4 週間投与後、デュラグルチド 1.0 mg を週 1 回 12 週間投与 1.0/1.0 mg 投与群：デュラグルチド 1.0 mg を週 1 回 16 週間投与 1.0/2.0 mg 投与群：デュラグルチド 1.0 mg を週 1 回 4 週間投与後、デュラグルチド 2.0 mg を週 1 回 12 週間投与 対照薬： プラセボを週 1 回 16 週間投与
評価項目	＜有効性＞

	1.　主要評価項目 ベースラインから投与 16 週時までの HbA1c 変化量 2.　副次的評価項目 空腹時血糖値、8 ポイント自己測定血糖値、体重及び胴囲、HOMA2 により推定したβ細胞機能及びインスリン感受性、Gastrointestinal Symptom Evaluation（GSE）及び VAS ＜安全性＞ 有害事象、胃腸障害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、低血糖［低血糖症（症候性低血糖症又は無症候性低血糖症）、重症低血糖症、夜間低血糖症］、抗デュラグルチド抗体 ＜薬物動態＞ 血漿中デュラグルチド濃度 ＜ヘルスアウトカム＞ GCSI 及び PAM-D-S
解析方法	＜解析対象集団＞ 有効性及び安全性の解析は、Intent to treat（ITT）集団を対象とした。ITT 集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義した。一部の有効性の解析では、ITT 集団の部分集団である治験実施計画書に適合した対象集団（Per Protocol population：PP 集団）を対象とした。PP 集団は、ITT 集団の部分集団で、ITT 集団のうち重大な治験実施計画書の逸脱がなく、二重盲検期を完了し、試験期間中の各 Visit で治験薬の投与を遵守していた被験者と定義した。 ＜統計解析方法＞ 有効性： HbA1c のベースラインからの変化量の主解析には、投与群及び経口血糖降下薬の層を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。最終観察時点が欠測していた場合、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。ベースライン及び投与後の測定値がいずれも欠測していた被験者は解析から除外した。 安全性： 有害事象は発現頻度及び割合で要約し、MedDRA Ver 11.0 を用いて一覧表を作成した。臨床検査値は分散分析モデルを用いて解析した。 薬物動態／薬力学： 母集団薬物動態解析は NONMEM Version 6 を用いて実施した。 ヘルスアウトカム： 各観察時点（LOCF）での GCSI の合計スケール及び 3 つのサブスケールを用いて投与群間を比較した。PAM-D-S スケールスコアは通常の簡易な方法（素点を合計）を用いた。
症例数の設定根拠	最も重要な比較を 1.0/2.0 mg 投与群とプラセボ投与群の比較とし、次いで、1.0/1.0 mg 群とプラセボ群の比較、0.5/1.0 mg 群とプラセボ群の比較とした。症例数の設定は、1.0/2.0 mg 投与群とプラセボ投与群の比較に基づいた。1.0/2.0 mg 投与群とプラセボ投与群のベースラインからの HbA1c 変化量の差として−0.9%を、両側有意水準 0.05、検出力 90%で検出するため、各投与群に約 60 例、すなわち合計 240 例を割り付ける必要があると推定した。また、ベースラインからの

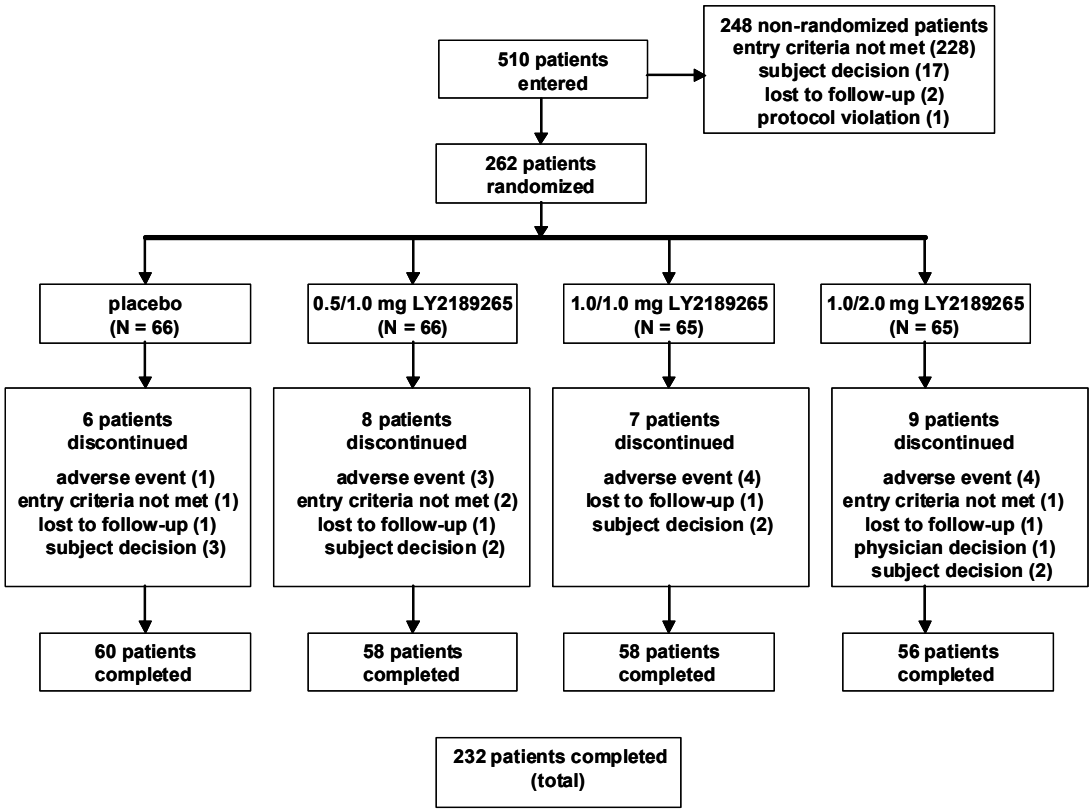
	HbA1c 変化量の標準偏差を 1.3%、脱落例の割合を 20%と仮定して、症例数を算出した。

2.7.6.24.2　試験成績

2.7.6.24.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.24-1 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.24-1 に示す。

同意を取得した 510 例のうち、262 例が割り付けられた。スクリーニング期の脱落理由は「組み入れ基準に合致せず」が 91.9%（228/248 例）と最も多く、合致しなかった組み入れ基準は「HbA1c 値が 7.0%以下」（30.6%）及び「HbA1c 値が 10.5%を超える」（15.7%）が多かった。また、主な中止理由は、有害事象 4.6%（12/262 例）、被験者の判断 3.4%（9/262 例）であった。中止例数及び各中止理由の割合は投与群間で類似しており、中止理由の割合に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。



LY2189265 = デュラグルチド
治験薬投与期間中について集計した。

図 2.7.6.24-1. 被験者の内訳（GBCJ 試験）

（GBCJ CSR Figure GBCJ.10.1.）

表 2.7.6.24-1. 中止理由の内訳（GBCJ 試験）

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 10:29 May 15, 2009 1

Summary of Reasons for Patient Discontinuation
All Randomized Patients (N = 262)
H9X-MC-GBCJ

Primary Reason for Discontinuation	Placebo (N = 66) n (%)	0.5/1.0 mg (N = 66) n (%)	1.0/1.0 mg (N = 65) n (%)	1.0/2.0 mg (N = 65) n (%)	Total (N = 262) n (%)	p-Value*
Adverse Event	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (6.2)	4 (6.2)	12 (4.6)	.483
Completed	60 (90.9)	58 (87.9)	58 (89.2)	56 (86.2)	232 (88.5)	.834
Entry Criteria Not Met	1 (1.5)	2 (3.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	4 (1.5)	.904
Lost to follow up	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	1 (1.5)	4 (1.5)	1.00
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (0.4)	.496
Subject Decision	3 (4.5)	2 (3.0)	2 (3.1)	2 (3.1)	9 (3.4)	1.00

Abbreviations: mg = milligram; N = number of randomized patients; n = number of patients in the specified category.

*Frequencies are analyzed using Fisher`s exact test.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbcj/final/programs_stat/smdisa3
Output Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbcj/final/programs_stat/tfl_output/smdisa31.rtf
Data Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbcj/final/data/shared/ads

（GBCJ CSR Table GBCJ.10.1.）

2.7.6.24.2.2 人口統計学的及び他の疾患特性

割り付けられた被験者での人口統計学的及び他の疾患特性を表 2.7.6.24-3 に示す。

いずれの項目も、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。BMI、身長及び体重は、すべての投与群で類似していた。全体での糖尿病の罹病期間の平均値は 8.30 年であった。ベースラインの HbA1c 値はすべての投与群で類似しており、全体の平均値は 8.24%であった。66.0%の被験者は高血圧を合併していた。また、Met 及び SU 薬を併用していた被験者は 73.3%、Met 及び TZD を併用していた被験者は 13.0%、Met 及び DPP-4 を併用していた被験者は 8.0%であった。

2.7.6.24.2.3 治験薬の投薬遵守割合

治験薬の投与回数が規定された回数の 75%以上であった場合を、投薬遵守とした。各投与群の平均投薬遵守割合は 96.73%～99.49%であり、各投与群で同程度であった。

2.7.6.24.2.4 有効性

2.7.6.24.2.4.1 主要評価項目：ベースラインから投与 16 週時までの HbA1c 変化量

ITT 集団でのベースラインから投与 16 週時（LOCF）までの HbA1c 変化量を表 2.7.6.24-4 に示す。

主要評価項目であるベースラインから投与 16 週時（LOCF）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−0.27% ± 0.12%、0.5/1.0 mg 投与群で−1.28% ± 0.12%、1.0/1.0 mg 投与群で−1.29% ± 0.12%、1.0/2.0 mg 投与群で−1.52% ± 0.12%であり、デュラグルチド投与群ではベースラインからの統計学的に有意（それぞれ $p<0.001$）、かつ臨床的に意義のある HbA1c 値の低下が認められた。また、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（それぞれ $p<0.001$）。

2.7.6.24.2.4.2 副次的評価項目

2.7.6.24.2.4.2.1 HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

ITT 集団で、投与 16 週時（LOCF）に HbA1c 値が 7.0%未満となった被験者の割合は、プラセボ投与群で 15.2%（10/66 例）、0.5/1.0 mg 投与群で 56.1%（37/66 例）、1.0/1.0 mg 投与群で 50.8%（33/65 例）、1.0/2.0 mg 投与群で 53.8%（35/65 例）であり、投与群間で統計学的有意差が認められた（$p<0.001$）。

投与 16 週時（LOCF）に HbA1c 値が 6.5%以下となった被験者の割合は、プラセボ投与群で 4.5%（3/66 例）、0.5/1.0 mg 投与群で 33.3%（22/66 例）、1.0/1.0 mg 投与群で 32.3%（21/65 例）、1.0/2.0 mg 投与群で 32.3%（21/65 例）であり、投与群間で統計学的有意差が認められた（$p<0.001$）。

2.7.6.24.2.4.2.2 空腹時血糖値

ITT 集団でのベースラインから投与 16 週時（LOCF）までの空腹時血糖値変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−0.49 ± 0.32 mmol/L、0.5/1.0 mg 投与群

で−2.09 ± 0.34 mmol/L、1.0/1.0 mg 投与群で−2.04 ± 0.34 mmol/L、1.0/2.0 mg 投与群で−2.64 ± 0.33 mmol/L であり、デュラグルチド投与群ではベースラインから統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。また、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（それぞれ p<0.001）。

2.7.6.24.2.4.2.3　8 ポイント自己測定血糖値

ITT 集団での 8 ポイント自己測定血糖値の平均値のベースラインから投与 16 週時（LOCF）までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−8.67 ± 5.30 mg/dL、0.5/1.0 mg 投与群で−32.52 ± 5.40 mg/dL、1.0/1.0 mg 投与群で−41.79 ± 5.25 mg/dL、1.0/2.0 mg 投与群で−37.49 ± 5.89 mg/dL であり、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（それぞれ p<0.001）。また、毎食前、毎食後、就寝時、午前 2 時、毎食前後の変動幅、毎食前後の変動幅の平均、毎食前の平均、毎食後の平均のベースラインから投与 16 週時（LOCF）までの変化量も、8 ポイント自己測定血糖値の平均値と同様の結果であった。

2.7.6.24.2.4.2.4　HOMA2

ITT 集団でのベースラインから投与 16 週時までの C-ペプチド濃度を用いて算出したβ細胞機能（HOMA2-%B）の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、プラセボ投与群で 1.04 ± 41.12、0.5/1.0 mg 投与群で 39.20 ± 45.56、1.0/1.0 mg 投与群で 44.26 ± 93.89、1.0/2.0 mg 投与群で 45.61 ± 55.20 であり、デュラグルチド投与群ではベースラインから統計学的に有意に上昇した（0.5/1.0 mg 投与群：p<0.001、1.0/1.0 mg 投与群：p=0.002、1.0/2.0 mg 投与群：p<0.001）。また、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 HOMA2-%B が上昇した（0.5/1.0 mg 投与群：p=0.004、1.0/1.0 mg 投与群及び 1.0/2.0 mg 投与群：それぞれ p<0.001）。インスリンを用いて算出した HOMA2-%B も同様の結果であった。

C-ペプチド濃度を用いて算出した HOMA2-%S 及び HOMA2-%IR では、デュラグルチド投与群でベースラインからの統計学的に有意な変化は認められず、またプラセボ投与群とデュラグルチド投与群の間にも統計学的有意差は認められなかった。インスリンを用いて算出した HOMA2-%S 及び HOMA2-%IR も同様の結果であった。

2.7.6.24.2.4.2.5　体重及び胴囲

ITT 集団でのベースラインから投与 16 週時（LOCF）までの体重変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−0.07 ± 0.38 kg、0.5/1.0 mg 投与群で−1.58 ± 0.37 kg、1.0/1.0 mg 投与群で−1.40 ± 0.38 kg、1.0/2.0 mg 投与群で−2.51 ± 0.38 kg であり、デュラグルチド投与群ではベースラインからの統計学的に有意に体重が減少した（それぞれ p<0.001）。また、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体重が減少した（0.5/1.0 mg 投与群：p=0.001、1.0/1.0 mg 投与群：p=0.004、1.0/2.0 mg 投与群：p<0.001）。

ITT 集団でのベースラインから投与 16 週時（LOCF）までの胴囲の変化量（平均値±標準偏差）は、プラセボ投与群で 0.20 ± 3.40 cm、0.5/1.0 mg 投与群で−1.33 ± 4.21 cm、1.0/1.0 mg 投与群で−1.51 ± 4.56 cm、1.0/2.0 mg 投与群で−1.92 ± 4.24 cm であり、デュラグルチド投与群ではベースラインから統計学的に有意に胴囲が減少した（0.5/1.0 mg 投与群：p=0.014、1.0/1.0 mg 投与群：p=0.013、1.0/2.0 mg 投与群：p<0.001）。また、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胴囲が減少した（0.5/1.0 mg 投与群：p=0.047、1.0/1.0 mg 投与群：p=0.028、1.0/2.0 mg 投与群：p=0.009）。

2.7.6.24.2.5　安全性

2.7.6.24.2.5.1　治験薬の曝露期間

割り付けられた被験者での、84 日を超えて治験薬を投与された被験者の割合は、83.1%（1.0/2.0 mg 投与群）から 95.5%（プラセボ投与群）であった。投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.24.2.5.2　有害事象の要約

本項では治験薬投与開始日以降に発現又は悪化した有害事象を評価した。

有害事象の要約を表 2.7.6.24-2 に示す。

試験期間中の有害事象の発現例数は、35 例（1.0/1.0 mg 投与群）から 41 例（1.0/2.0 mg 投与群）と、各投与群で同程度であった。重篤な有害事象は 7 例、試験中止に至った有害事象は 12 例で認められた。

表 2.7.6.24-2. 有害事象の要約（GBCJ 試験）

	Number (%) of Patients				
Adverse Event[a]	Placebo N=66	LY 0.5/1.0 mg N=66	LY 1.0/1.0 mg N=65	LY 1.0/2.0 mg N=65	Total N=262
Deaths	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serious adverse events	1 (1.5)	3 (4.5)	2 (3.1)	1 (1.5)	7 (2.7)
Discontinuations due to an adverse event	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (6.2)	4 (6.2)	12 (4.6)
Other notable adverse events[b]	0 (0)	1 (1.5)	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)
Treatment-emergent adverse events	36 (54.5)	40 (60.66)	35 (53.8)	41 (63.1)	152 (58.0)

Abbreviations: LY = デュラグルチド
a Patients may be counted in more than one category.
b Other notable adverse events is defined in this study as pancreatitis.
Source: lssaea11.rtf, lsaesa11.rtf, smteaa11.rtf.
（GBCJ CSR Table GBCJ.12.2.）

2.7.6.24.2.5.3 有害事象

治験薬投与期間中に発現した有害事象の発現割合を表 2.7.6.24-5 に示す。

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 54.5%（36/66 例）、0.5/1.0 mg 投与群 60.6%（40/66 例）、1.0/1.0 mg 投与群 53.8%（35/65 例）及び 1.0/2.0 mg 投与群の 63.1%（41/65 例）であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 22.7%（15/66 例）、0.5/1.0 mg 投与群 33.3%（22/66 例）、1.0/1.0 mg 投与群 30.8%（20/65 例）、1.0/2.0 mg 投与群 41.5%（27/65 例）であった。

因果関係を問わない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、プラセボ投与群では悪心及び下痢各 7.6%（5/66 例）、腹部膨満及び上気道感染各 6.1%（4/66 例）、0.5/1.0 mg 投与群では悪心 13.6%（9/66 例）、便秘 9.1%（6/66 例）、下痢及び腹痛各 7.6%（5/66 例）、1.0/1.0 mg 投与群では悪心 16.9%（11/65 例）、腹部膨満 7.7%（5/65 例）、下痢及び鼻咽頭炎各 6.2%（4/65 例）、1.0/2.0 mg 投与群では悪心、腹部膨満及び下痢各 13.8%（9/65 例）、嘔吐 10.8%（7/65 例）、便秘 9.2%（6/65 例）、鼻咽頭炎 7.7%（5/65 例）、上腹部痛及び腹痛各 6.2%（4/65 例）であった。このうち、便秘のみ、投与群間で統計学的有意差が認められた（p=0.039）。その他、胃腸障害関連の悪心、嘔吐、下痢は、投与群間で統計学的有意差は認められず、またこのクラスの薬剤の臨床試験で報告されたものと比べて低かったが、デュラグルチド投与群では投与量の増加に伴い発現例数が増加した。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、プラセボ投与群では下痢 6.1%（4/66 例）、0.5/1.0 mg 投与群では悪心 12.1%（8/66 例）、1.0/1.0 mg 投与群では悪心 16.9%（11/65 例）、腹部膨満 7.7%（5/65 例）、1.0/2.0 mg 投与群では悪心、腹部膨満、下痢及び嘔吐各 10.8%（7/65 例）、便秘 6.2%（4/65 例）であった。

2.7.6.24.2.5.4 死亡及びその他重篤な有害事象

試験期間中に死亡例は認められなかった。

試験期間中に重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.24-6 に示す。

プラセボ投与群で肺炎及び敗血症性ショック（1 例：同一被験者で発現）、0.5/1.0 mg 投与群で幻覚、特発性器質化肺炎及び膵炎（各 1 例）、1.0/1.0 mg 投与群で結腸癌及び骨関節炎（各 1 例）、1.0/2.0 mg 投与群で肺炎（1 例）が認められた。このうち、0.5/1.0 mg の幻覚、特発性器質化肺炎及び膵炎は、治験薬との因果関係を否定されなかった。また、プラセボ投与群の肺炎及び敗血症性ショック、0.5/1.0 mg 投与群の幻覚、1.0/2.0 mg 投与群の肺炎の転帰は回復であったが、その他の転帰はいずれも軽快、未回復又は不明であった。なお、膵炎は治験薬投与終了 221 日目に発現した。

2.7.6.24.2.5.5 その他の重要な有害事象

試験中止に至った有害事象は 12 例で認められ、プラセボ投与群で悪寒が 1 例、0.5/1.0 mg 投与群でグリコヘモグロビン増加、悪心及び呼吸困難が各 1 例、1.0/1.0 mg 投与群で上腹部痛、結腸癌、骨関節炎及び悪心が各 1 例、1.0/2.0 mg 投与群で悪心、無力症、

頭痛及び腹痛が各 1 例に認められた。グリコヘモグロビン増加、結腸癌及び骨関節炎以外はいずれも、治験責任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、0.5/1.0 mg 投与群のグリコヘモグロビン増加及び悪心、1.0/1.0 mg 投与群の上腹部痛及び結腸癌、1.0/2.0 mg 投与群の頭痛及び腹痛の転帰は未回復又は不明であったが、その他の事象はいずれも回復又は軽快した。

膵炎は 0.5/1.0 mg 投与群の 2 例に発現し、1 例は重篤な有害事象であった。いずれも治験薬との因果関係を否定されなかった。

2.7.6.24.2.5.6　臨床検査値

複数の臨床検査項目の各観察時点の値に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変化は認められなかった。

リパーゼ値及びアミラーゼ値（いずれも平均値）は、いずれの投与群でも 18 週間（導入期 2 週間、治療期 16 週間）で増加したが、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。また、リパーゼ値又はアミラーゼ値が基準値上限を超えた被験者の割合は、18 週間で増加したが、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。

2.7.6.24.2.5.7　バイタルサイン

1.0/1.0 mg 投与群の座位脈拍数を除き、いずれのデュラグルチド投与群でも、座位、臥位及び立位脈拍数（いずれも最小二乗平均値）はベースラインから統計学的に有意に増加したが（いずれも $p \leq 0.044$）、いずれも増加量は 5 bpm 以下であった。収縮期血圧、拡張期血圧及び平均動脈圧には、座位、臥位及び立位とも一貫した変化は認められず、バイタルサインの変化に関連した有害事象はなかった。

2.7.6.24.2.5.8　心電図

各観察時点で、プラセボ投与群と比べていずれのデュラグルチド投与群でも統計学的に有意に QT 間隔及び RR 間隔が短縮したが（いずれも $p \leq 0.013$）、臨床的に問題となる心電図の変化はなかった。

2.7.6.24.2.5.9　低血糖

ITT 集団での低血糖の発現率（30 日調整）を表 2.7.6.24-7 に示す。

血糖値が 70 mg/dL 以下の低血糖症の発現割合はいずれの観察時点でも投与群間で統計学的有意差は認められなかった。試験期間中に重症低血糖症の発現はなかった。

2.7.6.24.2.5.10　抗デュラグルチド抗体

抗デュラグルチド抗体を測定した被験者のうち、投与 16 週時に抗デュラグルチド抗体が陽性であった被験者は、1.0/1.0 mg 投与群及びプラセボ投与群で各 1 例であったが、抗デュラグルチド抗体の発現割合に、統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.24.2.5.11　注射部位反応

いずれの観察時点でも、注射部位の痛み、掻痒又は発疹の報告はわずかであり、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.24.3　結論

主要評価項目である HbA1c 変化量及び安全性について、デュラグルチドの用量漸増による影響は認められなかった。経口血糖降下薬 2 剤とデュラグルチドの併用により、統計学的に有意かつ臨床的に意義のある HbA1c 値の低下が認められた。また、HbA1c が血糖コントロール目標値である 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合も統計学的に有意に高かった。また、空腹時血糖値の変化及び自己測定血糖値の結果も、HbA1c の低下と一致していた。その他の有効性評価項目でも、体重減少及び胴囲の低下を含め、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が認められた。デュラグルチド投与による HOMA2-%B の上昇は、β細胞機能の改善及びインスリン分泌を促進するインクレチン関連薬で過去に報告された結果と一致しており、デュラグルチドの血糖降下作用のメカニズムを説明するものであった。

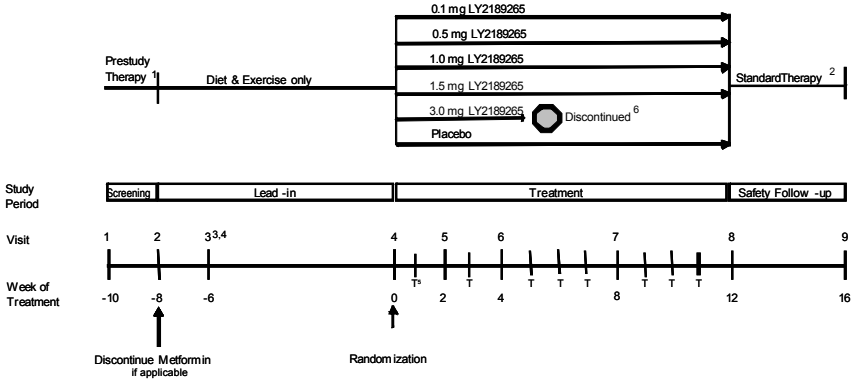
GLP-1 受容体作動薬は胃腸障害関連事象のために使用が制限されることがある。また一般的な血糖降下薬は低血糖のために使用が制限されることがある。デュラグルチドを投与した際に、試験中止が必要となる、又は使用が制限されるようなこれらの有害事象の発現頻度は低かったことから、これらの安全性上の懸念は小さいと考えられた。発現割合が高かった悪心、嘔吐及び下痢の胃腸障害関連事象に投与群間で統計学的有意差は認められず、その発現割合は、このクラスの薬剤の臨床試験で報告されたものと比べて低かった。さらに、胃腸障害関連事象により試験中止となった被験者は 5 例（悪心が 3 例、上腹部痛及び腹痛が各 1 例）のみであった。本試験における低血糖の発現率は低く、低血糖を発現した被験者数に投与群間で統計学的有意差はなかった。

2.7.6.24.4　付録

2.7.6.25　H9X-MC-GBCK 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1-5 項）

2.7.6.25.1　試験方法

項　目	内　　容
標題	食事・運動療法のみを行っている 2 型糖尿病患者を対象としたデュラグルチドの血糖コントロールに関する用量反応関係の評価
実施医療機関数及び実施国	44 施設（7 ヵ国）
試験実施期間	2008 年 11 月 17 日～2010 年 1 月 25 日
開発の相	第 II 相
目的	1.　主要目的 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（Met）単剤での治療を中止した 2 型糖尿病患者を対象として、デュラグルチド（0.1、0.5、1.0 及び 1.5 mg）を週 1 回皮下投与したときのベースラインから投与 12 週時までの HbA1c の変化量を指標として、デュラグルチドの用量反応関係を評価する。 2.　副次的目的 • 投与 12 週時の空腹時血糖値（集中測定機関での測定）及び自己測定血糖値の 1 日の平均値でデュラグルチド（0.1、0.5、1.0 及び 1.5 mg）の用量反応関係を評価する。 • 以下の項目について、投与 12 週時にデュラグルチド投与群（0.1、0.5、1.0 及び 1.5 mg 投与群）とプラセボ投与群を比較する。 　· HbA1c 及び 7 ポイント自己測定血糖値の平均値 　· Homeostasis Model Assessment 最新版（HOMA2）を用いた膵 β 細胞機能（HOMA2-B）及びインスリン感受性（HOMA2-S） • 以下の項目を指標として、デュラグルチド投与群（0.1、0.5、1.0 及び 1.5 mg 投与群）とプラセボ投与群の安全性を比較する。 　· 心血管系関連：心電図、脈拍数、血圧 　· 血糖値関連：低血糖の自己報告（発現率、発現割合、症候性低血糖症、無症候性低血糖症、重症低血糖症及び夜間低血糖症） 　· 免疫系関連：抗デュラグルチド抗体の産生及び影響 　· その他：有害事象、体重、臨床検査値 • デュラグルチドの薬物動態、デュラグルチドの薬物動態に影響を及ぼす因子、血漿中デュラグルチド濃度と安全性及び有効性との関連性を検討する。

試験デザイン	本試験は、血糖降下薬による治療を受けていない、又は Met 単剤での治療を中止した 2 型糖尿病患者を対象とした、デュラグルチドの有効性及び安全性を評価するための多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験であった。本試験は、以下の 4 期から構成された。 ・ 2 週間のスクリーニング期 ・ 4～8 週間の導入期（Met 中止例は Visit 4 での HbA1c 測定までに 8 週間のウォッシュアウト期間を設定し、血糖降下薬による治療を受けていない場合は導入期として 4～8 週間を設定した） ・ 12 週間の治験薬投与期 ・ 4 週間の安全性の後観察期 なお、本試験でのデュラグルチドの投与量は、当初 0.1、0.5、1.0 及び 4.0 mg としたが、1 例目の割付前に、4.0 mg から 3.0 mg に変更した。また、他試験にて急性膵炎が報告されたため、膵炎に関するモニタリングを強化した。その後、他試験の結果より 3.0 mg の長期安全性が懸念されたため 3.0 mg から 1.5 mg に変更するとともに、スクリーニング期の脱落率とそれ以前に組み入れられた被験者の導入期の HbA1c の変動より、選択基準の HbA1c の基準を変更した。 本試験のデザインを以下に示す。  **Notes:** 1. Qualifying prestudy therapies are metformin monotherapy or diet & exercise only. 2. Any standard diabetes therapy except for GLP-1 agonists and DDP-IV inhibitors may be administered, as determined by the investigator. 3. Telephone (or office) visit to evaluate glycemic control. 4. Antihyperglycemic medication-naïve patients may return for Visit 4 approximately 2 weeks after Visit 3. 5. Weekly telephone calls will be made to check patient compliance. 6. The 3.0 mg treatment arm was discontinued, and the 1.5 mg treatment arm was added. Abbreviations: mg = milligrams; T = telephone call. LY2189265＝デュラグルチド （GBCK CSR Figure GBCK.9.1.）
症例数	計画例数：180 例（各投与群 36 例） 割付例数：167 例（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） 投与例数：167 例（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） 投与完了例数：153 例（0.1 mg 投与群 33 例、0.5 mg 投与群 31 例、1.0 mg 投与群 34 例、1.5 mg 投与群 25 例、3.0 mg 投与群 0 例、プラセボ投与群 30 例） 安全性の後観察期完了例数：152 例（0.1 mg 投与群 33 例、0.5 mg 投与群 31 例、1.0 mg 投与群 34 例、1.5 mg 投与群 25 例、3.0 mg 投与群 0 例、プラセボ投与群 29 例）

主な選択基準	World Health Organization（WHO）が定める疾患診断基準により 2 型糖尿病と診断された 18 歳以上 75 歳以下の男性及び妊娠していない女性。南アジア又は東アジアの出身もしくは居住している患者は体格指数（BMI）が 23 kg/m2 以上 40 kg/m2 以下、その他の地域の患者は BMI が 25 kg/m2 以上 40 kg/m2 以下の者。また、血糖降下薬による治療を受けていない（食事／運動療法のみ）又は Met 単剤での治療を行っており、その治療を中止することに同意した者。スクリーニング時の HbA1c が、血糖降下薬による治療を受けていない者は 7.0%以上 9.5%以下、Met 単剤での治療を行っていた者は 6.5%を超え 9.0%以下の者。導入期又はウォッシュアウト後の無作為割付時に HbA1c が 6.5%以上 9.5%以下で、体重が安定し、減量を促進する薬剤を服用していない者。
主な除外基準	特定の治療［グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬、インクレチン・ミメティクス、慢性的なグルココルチコイド療法、中枢神経系刺激薬］を受けている者。明らかな疾患又は異常（胃内容排出異常、心血管疾患、心電図異常、コントロール不良の高血圧、肝疾患、膵炎、腎疾患、自己免疫異常、活動性又は未治療の悪性腫瘍、薬物又はアルコール乱用、臓器移植）を有する者。治験依頼者又は治験実施医療機関の担当者と直接関係のある者。
治験薬の用量及び投与方法	被験薬：デュラグルチド 0.1、0.5、1.0 及び 1.5 mg を週 1 回皮下投与 対照薬：プラセボを週 1 回皮下投与
投与期間	＜導入期＞ プラセボを週 3 回 4～8 週間投与 ＜治療期＞ 被験薬：週 1 回 12 週間投与 対照薬：週 1 回 12 週間投与
評価項目	＜有効性＞ 1. 主要評価項目 ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c（集中測定機関で測定）の変化量 2. 副次的評価項目 ・ 投与 4 週時及び投与 8 週時の HbA1c（集中測定機関で測定） ・ 空腹時血糖値（集中測定機関で測定） ・ 7 ポイント自己測定血糖値（食前、食後 2 時間の血糖値、食事前後の血糖値変動幅） ・ HbA1c 値が 7%未満及び 6.5%以下に到達した被験者の割合 ・ HOMA2-B、HOMA2-S ＜安全性＞ 1. 心血管系：心電図、脈拍数及び血圧 2. 血糖値関連：低血糖の自己報告（発現率、発現割合、症候性低血糖症、無症候性低血糖症、重症低血糖症及び夜間低血糖症） 3. 免疫系：抗デュラグルチド抗体の産生及び影響 4. その他：有害事象、体重、臨床検査値 ＜薬物動態＞ 血漿中デュラグルチド濃度
解析方法	＜解析対象集団＞ 有効性の解析には、intent to treat（ITT）集団を用いた。ITT 集団は、無作為割付され治験薬を 1 回以上投与された被験者と定義した。中止した 3 mg 投与群の 3 例も ITT 集団に含めた。なお、レスキュー治

	療を受けた被験者も ITT 集団に含めたが、主解析には、レスキュー治療が行われる前のデータのみを採用した。 安全性の解析には、安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団は、中止した 3 mg 投与群の 3 例を含む、無作為割付されたすべての被験者とした。 治験実施計画書に適合した集団（Per protocol：PP）とは、すべての無作為割付された被験者のうち、重大な治験実施計画書の逸脱がなく、12 週間の試験期間を完了した被験者と定義した。なお、レスキュー治療を受けた被験者も PP 集団に含めたが、解析には、レスキュー治療が行われる前のデータのみを採用した。 ＜解析方法＞ 有効性： 主要評価項目であるベースラインからの HbA1c 変化量の解析には 2 つの解析モデルを用いた。主解析として、制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）を用いた。副次的解析は、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）を用いてベースラインから最終観測時点（Visit 8）までの変化量について、共分散分析（ANCOVA）を行った。MMRM（分散共分散構造により欠測値を調整）は、国、投与量、前治療（Met の有無）、ベースラインの BMI、Visit 及び投与量と Visit の交互作用を固定効果とし、ベースラインの HbA1c を共変量、被験者を変量効果とした。カテゴリー変数については、特に断りのない限り、すべての投与群の比較には Fisher の直接確率計算を用いた。用量反応特性は Cochran-Armitage 傾向検定を用いた。 連続変数について、投与群間の比較は投与群を固定効果とした分散分析（ANOVA）モデルを用いた。中止した 3.0 mg 投与群（n=3）は、分散の推定精度を高めるため MMRM 解析に含めたが、被験者数が少ないため、用量反応特性の解析及び要約は行わなかった。 安全性： 特に記載のない限り、治療効果及び用量反応特性のすべての検定は、両側有意水準 5%、信頼区間は両側 95%で算出した。有害事象の解析は、MedDRA の器官別大分類及び基本語を用いて実施した。用量反応特性については、Cochran-Armitage 検定を用いて検討した。重篤な有害事象については、全体で 5 例以上に発現した場合に、Fisher の直接確率計算を用いた。低血糖症については、投与群ごとに発現頻度及び発現割合を要約した。低血糖症の発現割合について、投与群間の比較は、Fisher の直接確率計算を用いた。用量反応特性については、Visit ごと及び全期間について、Cochran-Armitage 検定を用いて検討した（プラセボ投与群を含めた場合及び含めない場合の両方について）。臨床検査値については、Visit ごとに記述統計量を算出した。心拍数及び収縮期並びに拡張期血圧については、実測値及びベースラインからの変化量について、記述統計量を算出した。ベースラインからの平均変化量の主解析には MMRM を用いた。定量的心電図パラメータ（QTcF、HR、RR、QT、PR 及び QRS）については、Visit ごとに記述統計量を算出した。安全性解析対象集団を対象に、ベースラインからの平均変化量の解析には MMRM を用いた。心電図結果の一覧は、異常値の一覧とともに示した。また、カテゴリカル解析で発現割合を示した。各投与群とプラセボ投与群との比較及びデュラグルチド投与群の合計とプラセボ投与群との比較は、

	Fisherの直接確率計算を用いた。 薬物動態／薬力学： 母集団薬物動態解析は、NONMEM Version VIを用いて実施した。薬物動態モデルは、本試験で得られたすべてのデータを用いて構築した。投与量、性別、年齢、体重、BMI及び人種（白人、アフリカンアメリカン、ヒスパニック、アジア人）を含む試験又は患者特有の因子をデュラグルチドの薬物動態の共変量として検討した。
症例数の設定根拠	180例の無作為化を計画した。プラセボ投与群を除いて、ベースラインからのHbA1cの変化量が1.0 mgの投与量の変化ごとに0.60となる用量反応直線の傾きを検出するとき、144例（1群36例）が検出力90%を達成する症例数である。この計算では、残差標準偏差を1.2%及び用量の標準偏差を0.61 mgと仮定した。 各投与群36例（デュラグルチド投与群又はプラセボ投与群）は、標準偏差を1.2%としたとき、デュラグルチド投与群それぞれとプラセボ投与群の間のベースラインからのHbA1cの変化量の差0.9%を検出力80%で検出できる症例数である。 これらの症例数設定は、試験中止例の割合を20%と仮定し、有意水準5%の両側検定に基づいて行った。

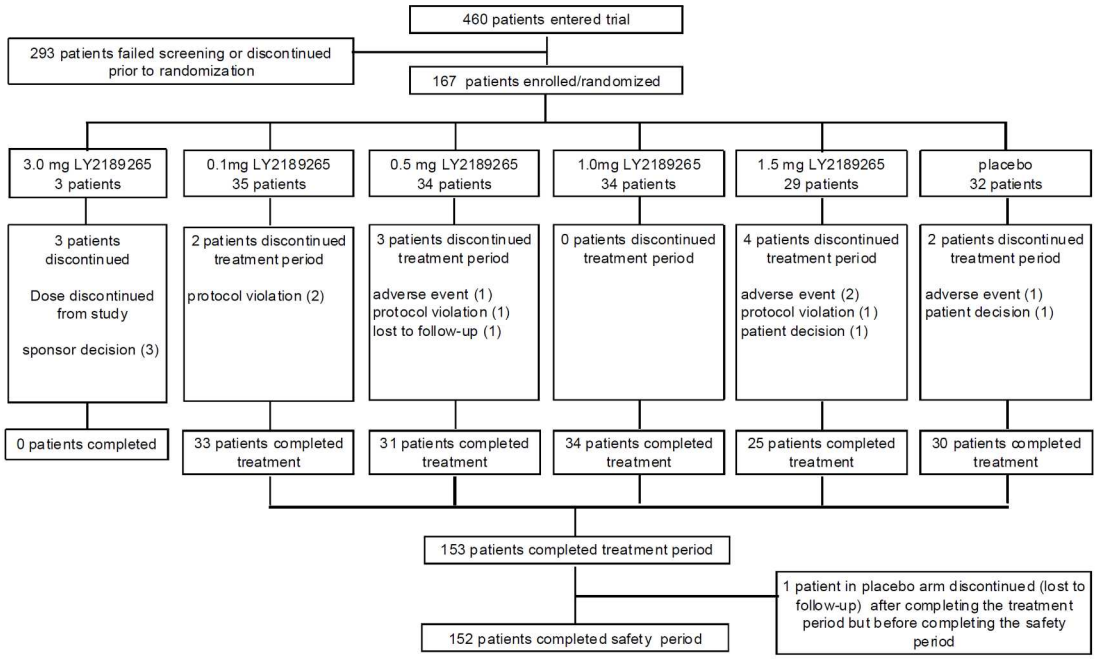
2.7.6.25.2　試験成績

2.7.6.25.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.25-1 に、ITT 集団での投与群ごとの中止理由を表 2.7.6.25-1 に示す。

460 例が本試験に組み入れられ、そのうち 167 例が各 5 つの投与群（プラセボ投与群 32 例、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）に無作為に割り付けられ、治験薬を投与された。153 例（プラセボ投与群 30 例、0.1 mg 投与群 33 例、0.5 mg 投与群 31 例、1.0 mg 投与群 34 例、1.5 mg 投与群 25 例、3.0 mg 投与群 0 例）が治験薬の投与を完了し、安全性の後観察期間中に中止したプラセボ投与群の 1 例を除く 152 例が試験を完了した。なお、いずれかの投与群に割り付けられ、治験薬を投与された 167 例を無作為割付集団、ITT 集団、安全性解析対象集団とし、重大な治験実施計画書違反がなく、12 週間の投与期間を完了した 139 例を PP 集団とした。

ITT 集団のうち、14 例（プラセボ投与群 2 例、0.1 mg 投与群 2 例、0.5 mg 投与群 3 例、1.0 mg 投与群 0 例、1.5 mg 投与群 4 例、3.0 mg 投与群 3 例）が試験を中止した。主な中止理由は、治験実施計画書違反 2.4%［0.1 mg 投与群 5.7%（2/35 例）、0.5 mg 投与群 2.9%（1/34 例）、1.5 mg 投与群 3.4%（1/34 例）］、有害事象 2.4%［0.5 mg 投与群 2.9%（1/34 例）、1.5 mg 投与群 6.9%（2/29 例）、プラセボ投与群 3.1%（1/32 例）］であった。中止例数及び中止理由に投与群間で大きな違いはなかった。



LY2189265 = デュラグルチド
3 mg 投与群の 3 例は、いずれも治験依頼者の判断により試験を中止した。

図 2.7.6.25-1. 被験者の内訳（GBCK 試験）

（GBCK CSR Figure GBCK.10.1.）

表 2.7.6.25-1. 投与群ごとの中止理由（GBCK 試験）

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 16:26 Jun 8, 2010 1

Summary of Patient Disposition
By trt
Intent to Treat Population (N=164)
H9X-MC-GBCK

Patient Disposition	Placebo (N=32) n	(%)	LY 0.1 mg (N=35) n	(%)	LY 0.5 mg (N=34) n	(%)	LY 1.0 mg (N=34) n	(%)	LY 1.5 mg (N=29) n	(%)	Total (N=164) n	(%)	p-value*a
Completed	29	(90.6)	33	(94.3)	31	(91.2)	34	(100.0)	25	(86.2)	152	(92.7)	.236
Adverse Event	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(6.9)	4	(2.4)	.254
Death	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Entry Criteria Not Met	0	(0.0)	0	(0.0)	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)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Lost to follow up	1	(3.1)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.2)	.652
Physician Decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Protocol Violation	0	(0.0)	2	(5.7)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(3.4)	4	(2.4)	.562
Sponsor Decision	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	
Subject Decision	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.4)	2	(1.2)	.265
Treatment Non-Compliance	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	

Abbreviations: LY = デュラグルチド; mg = milligram; N = total number of patients; n = number of patients in the specified category; trt = treatment.

*a – p-values from Fisher`s exact test.
Note: The ITT population (N=167) is defined as all randomized patients who took at least one dose of study drug, including patients from the 3-mg LY2189265 arm that was discontinued (N=3). The full ITT data set (N=167) is included in MMRM analyses, ANCOVA, and efficacy listings. The data set included in summaries, MMRM subgroup and all other analyses (N=164) is the full ITT data set excluding data from the discontinued 3-mg LY2189265 arm.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/smdisa1
Output Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/tfl_output/smdisa11.rtf
Data Set Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/data/shared/ads

（GBCK CSR Table GBCK.10.1.）

2.7.6.25.2.2　人口統計学的及び他の疾患特性

ITT 集団での人口統計学的及び他の疾患特性を表 2.7.6.25-2 及び表 2.7.6.25-3 に示す。

男性が 45.1%、女性が 54.9%であり、平均年齢は 56.57 歳であった。人種は、白人が 80.5%、アジア人が 14.0%、黒人及びアフリカンアメリカンが 2.4%であった。実施国は、米国で最も多くの被験者（43.9%）が登録された。年齢、性別、人種、実施国について投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

全体における 2 型糖尿病の罹患期間（平均値 ± 標準偏差：3.86 ± 3.69 年）及び疾患特性は投与群間で大きな違いはなかった。HbA1c（平均値 ± 標準偏差）は 7.24% ± 0.58%、BMI（平均値 ± 標準偏差）は 32.14 ± 4.84 kg/m^2 であった。登録時に Met を使用していた被験者は 81.1%、食事療法及び運動療法のみを行っていた被験者は 18.9%であった。体重、身長、高血圧、アルコール疾患、試験開始前の Met の使用、BMI、糖尿病の罹病期間、HbA1c、収縮期血圧及び拡張期血圧について、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

なお、PP 集団の人口統計学的及び他の疾患特性は ITT 集団と類似しており、ITT 集団と同様に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

表 2.7.6.25-2. 人口統計学的及び他の疾患特性（1）（GBCK 試験）

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 14:56 Jul 19, 2010 1

Summary of Patient Demographics at Entry
Intent to Treat Population (N=164)
H9X-MC-GBCK

Variable	Placebo (N=32)	LY 0.1 mg (N=35)	LY 0.5 mg (N=34)	LY 1.0 mg (N=34)	LY 1.5 mg (N=29)	Total (N=164)	p-value
Age (yrs)							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.830*a
Mean	55.03	56.33	56.91	57.16	57.45	56.57	
SD	9.33	9.15	9.06	8.76	7.88	8.81	
Minimum	37.82	33.81	33.87	42.76	37.95	33.81	
Median	55.38	56.88	56.82	59.35	58.71	57.77	
Maximum	70.94	71.90	71.73	72.71	70.81	72.71	
Age Group (yrs)							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.540*b
< 65 (n (%))	27 (84.4)	31 (88.6)	25 (73.5)	27 (79.4)	25 (86.2)	135 (82.3)	
>= 65 (n (%))	5 (15.6)	4 (11.4)	9 (26.5)	7 (20.6)	4 (13.8)	29 (17.7)	
Gender							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.360*b
Female (n (%))	14 (43.8)	24 (68.6)	18 (52.9)	18 (52.9)	16 (55.2)	90 (54.9)	
Male (n (%))	18 (56.3)	11 (31.4)	16 (47.1)	16 (47.1)	13 (44.8)	74 (45.1)	

Abbreviations: DK = denmark; ES = spain; HR = croatia; IN = india; LY = デュラグルチド; mg = milligram; MX = mexico; N = total number of patients; n = number of patients in the specified category; PL = poland; PR = puerto rico; RU = russian federation; SD = standard deviation; US = united states; yrs = years.

*a - p-values from analysis of variance (ANOVA): Variable = Treatment, Type III sum of squares.
*b - p-values from Fisher`s exact test.
Note: The ITT population (N=167) is defined as all randomized patients who took at least one dose of study drug, including patients from the 3-mg LY2189265 arm that was discontinued (N=3). The full ITT data set (N=167) is included in MMRM analyses, ANCOVA, and efficacy listings. The data set included in summaries, MMRM subgroup and all other analyses (N=164) is the full ITT data set excluding data from the discontinued 3-mg LY2189265 arm.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/smdema1_posthoc
Output Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/tfl_output/smdema11_posthoc.rtf
Data Set Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/data/shared/ads

PRODUCTION DATA - PRODUCTION MODE 14:56 Jul 19, 2010 2

Summary of Patient Demographics at Entry
Intent to Treat Population (N=164)
H9X-MC-GBCK

Variable	Placebo (N=32)		LY 0.1 mg (N=35)		LY 0.5 mg (N=34)		LY 1.0 mg (N=34)		LY 1.5 mg (N=29)		Total (N=164)		p-value
Race													
Number of Patients	32		35		34		34		29		164		.980*b
American Indian or Alaska Native (n (%))	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	2	(5.9)	0	(0.0)	3	(1.8)	
Asian (n (%))	5	(15.6)	4	(11.4)	5	(14.7)	5	(14.7)	4	(13.8)	23	(14.0)	
Black or African American (n (%))	1	(3.1)	1	(2.9)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(3.4)	4	(2.4)	
Multiple (n (%))	1	(3.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	
Native Hawaiian or Other Pacific Islander (n (%))	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.9)	0	(0.0)	1	(0.6)	
White (n (%))	25	(78.1)	29	(82.9)	28	(82.4)	26	(76.5)	24	(82.8)	132	(80.5)	
Pooled Country													
Number of Patients	32		35		34		34		29		164		.992*b
HR (n (%))	3	(9.4)	4	(11.4)	2	(5.9)	2	(5.9)	3	(10.3)	14	(8.5)	
IN (n (%))	4	(12.5)	4	(11.4)	5	(14.7)	5	(14.7)	3	(10.3)	21	(12.8)	
MX (n (%))	5	(15.6)	5	(14.3)	5	(14.7)	4	(11.8)	4	(13.8)	23	(14.0)	
PR-ES	1	(3.1)	2	(5.7)	4	(11.8)	3	(8.8)	3	(10.3)	13	(7.9)	
RU-PL	2	(6.3)	4	(11.4)	3	(8.8)	7	(20.6)	5	(17.2)	21	(12.8)	
US (n (%))	17	(53.1)	16	(45.7)	15	(44.1)	13	(38.2)	11	(37.9)	72	(43.9)	

Abbreviations: DK = denmark; ES = spain; HR = croatia; IN = india; LY =デュラグルチド; mg = milligram; MX = mexico; N = total number of patients; n = number of patients in the specified category; PL = poland; PR = puerto rico; RU = russian federation; SD = standard deviation; US = united states; yrs = years.

*a - p-values from analysis of variance (ANOVA): Variable = Treatment, Type III sum of squares.
*b - p-values from Fisher`s exact test.
Note: The ITT population (N=167) is defined as all randomized patients who took at least one dose of study drug, including patients from the 3-mg LY2189265 arm that was discontinued (N=3). The full ITT data set (N=167) is included in MMRM analyses, ANCOVA, and efficacy listings. The data set included in summaries, MMRM subgroup and all other analyses (N=164) is the full ITT data set excluding data from the discontinued 3-mg LY2189265 arm.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/smdema1_posthoc
Output Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/tfl_output/smdema11_posthoc.rtf
Data Set Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/data/shared/ads

（GBCK CSR Table GBCK.11.2.）

表 2.7.6.25-3. 人口統計学的及び他の疾患特性（2）（GBCK 試験）

Variable	Placebo (N=32)	LY 0.1 mg (N=35)	LY 0.5 mg (N=34)	LY 1.0 mg (N=34)	LY 1.5 mg (N=29)	Total (N=164)	P Value
Body Weight (kg)							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.770 *a
Mean	90.87	87.08	90.20	86.89	85.81	88.20	
SD	18.94	17.28	21.34	16.95	18.63	18.56	
Minimum	52.50	59.00	54.30	61.50	63.20	52.50	
Median	92.80	87.10	86.15	91.50	81.40	87.25	
Maximum	127.30	128.00	147.00	118.90	133.00	147.00	
Height (cm)							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.152 *a
Mean	167.81	162.14	166.49	163.79	165.63	165.11	
SD	8.70	8.82	10.59	10.58	10.88	10.02	
Minimum	151.00	147.00	146.00	142.00	149.90	142.00	
Median	166.00	162.00	166.75	163.50	160.70	165.10	
Maximum	182.00	179.10	193.00	185.50	185.00	193.00	
Hypertension							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.389 *b
No	13 (40.6)	14 (40.0)	17 (50.0)	11 (32.4)	16 (55.2)	71 (43.3)	
Yes	19 (59.4)	21 (60.0)	17 (50.0)	23 (67.6)	13 (44.8)	93 (56.7)	
Alcohol Consumption Status							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.313 *b
No	20 (62.5)	25 (71.4)	24 (70.6)	29 (85.3)	22 (75.9)	120 (73.2)	
Yes	12 (37.5)	10 (28.6)	10 (29.4)	5 (14.7)	7 (24.1)	44 (26.8)	
History of taking Metformin							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.912 *b
No	6 (18.8)	7 (20.0)	6 (17.6)	8 (23.5)	4 (13.8)	31 (18.9)	
Yes	26 (81.3)	28 (80.0)	28 (82.4)	26 (76.5)	25 (86.2)	133 (81.1)	

Variable	Placebo (N=32)	LY 0.1 mg (N=35)	LY 0.5 mg (N=34)	LY 1.0 mg (N=34)	LY 1.5 mg (N=29)	Total (N=164)	P Value
BMI (kg/m2)							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.657 *a
Mean	32.07	32.92	32.26	32.22	31.04	32.14	
SD	5.23	4.75	5.39	4.50	4.29	4.84	
Minimum	23.03	24.16	23.31	25.16	23.77	23.03	
Median	31.17	33.32	32.82	32.75	30.32	31.84	
Maximum	40.64	39.90	40.03	39.52	41.05	41.05	
BMI Group (kg/m2)							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.978 *b
< 30 (n (%))	11 (34.4)	12 (34.3)	13 (38.2)	12 (35.3)	12 (41.4)	60 (36.6)	
>= 30 (n (%))	21 (65.6)	23 (65.7)	21 (61.8)	22 (64.7)	17 (58.6)	104 (63.4)	
Duration of Diabetes (yrs)							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.722 *a
Mean	3.91	3.90	3.72	3.28	4.62	3.86	
SD	4.74	3.19	3.80	2.54	4.08	3.69	
Minimum	0.08	0.25	0.08	0.17	0.17	0.08	
Median	2.00	3.00	2.75	3.00	3.50	3.00	
Maximum	25.00	13.00	16.00	10.00	20.00	25.00	
HbA1c (%)							
Number of Patients	32	35	32	34	28	161	.547 *a
Mean	7.36	7.13	7.18	7.28	7.25	7.24	
SD	0.63	0.55	0.60	0.66	0.43	0.58	
Minimum	6.40	6.20	6.20	6.20	6.40	6.20	
Median	7.25	7.10	7.10	7.25	7.20	7.20	
Maximum	9.00	8.80	8.50	8.90	8.30	9.00	
HbA1c Group (%)							
Number of Patients	32	35	32	34	28	161	.668 *b
<= 7.2 (median) (n (%))	16 (50.0)	21 (60.0)	21 (65.6)	17 (50.0)	16 (57.1)	91 (56.5)	
> 7.2 (median) (n (%))	16 (50.0)	14 (40.0)	11 (34.4)	17 (50.0)	12 (42.9)	70 (43.5)	

Variable	Placebo (N=32)	LY 0.1 mg (N=35)	LY 0.5 mg (N=34)	LY 1.0 mg (N=34)	LY 1.5 mg (N=29)	Total (N=164)	P Value
Diastolic blood pressure (mm Hg)							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.922 *a
Mean	77.86	77.10	75.74	77.34	76.83	76.97	
SD	10.51	9.87	8.92	9.19	9.20	9.47	
Minimum	57.00	58.67	57.00	57.67	57.67	57.00	
Median	81.00	76.00	74.00	79.33	77.33	77.50	
Maximum	99.33	92.67	91.67	93.00	92.00	99.33	
Systolic blood pressure (mm Hg)							
Number of Patients	32	35	34	34	29	164	.662 *a
Mean	128.45	130.67	129.55	125.59	127.26	128.35	
SD	12.29	15.89	16.05	15.07	14.44	14.78	
Minimum	106.00	103.67	102.33	95.00	94.67	94.67	
Median	129.50	131.67	132.50	123.33	126.00	127.67	
Maximum	156.67	162.00	157.00	158.67	158.33	162.00	

Abbreviations: BMI = body mass index; cm = centimeter; HbA1c = hemoglobin a1c; kg = kilogram; kg/m2 = kilogram per meter square; LY =デュラグルチド; mg = milligram; mm Hg = millimeter of mercury; N = total number of patients; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; yrs = years.
*a - Means were analyzed using ANOVA model: Variable = Treatment (Type III sums of squares).
*b - Treatment Comparison was analyzed using the Fisher`s exact test.
Note: The ITT population (N=167) is defined as all randomized patients who took at least one dose of study drug, including patients from the 3-mg LY2189265 arm that was discontinued (N=3). The full ITT data set (N=167) is included in MMRM analyses, ANCOVA, and efficacy listings. The data set included in summaries, MMRM subgroup and all other analyses (N=164) is the full ITT data set excluding data from the discontinued 3-mg LY2189265 arm.

Program: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/smbsca1_posthoc.sas
Output Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/tfl_output/smbsca11_posthoc.rtf
Data Set Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/data/shared/ads

（GBCK CSR Table GBCK.11.3.）

2.7.6.25.2.3　治験薬の投薬遵守割合

Visit 4（無作為割付時）から Visit 8（投与 12 週時）まで、投薬率を評価する 4 つの Visit のうち 3 つ以上の Visit で投薬率が 75%以上であった被験者の割合は、いずれの投与群でも 100%であった。投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.25.2.4　有効性

2.7.6.25.2.4.1　主要評価項目

ITT 集団を対象として、MMRM で解析した HbA1c 値のベースラインから投与 12 週時までの変化量を表 2.7.6.25-4 に示す。

ベースラインから投与 12 週時までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で 0.01% ± 0.13%、0.1 mg 投与群で−0.37% ± 0.11%、0.5 mg 投与群で−0.89% ± 0.12%、1.0 mg 投与群で−1.03% ± 0.11%、1.5 mg 投与群で−1.04% ± 0.13%であった。

プラセボ投与群を含めない場合も含めた場合も同様に、投与 12 週時の HbA1c のベースラインからの変化量に、統計学的に有意な用量反応性が認められた（いずれも $p<0.001$）。

なお、副次的に実施した ANCOVA（LOCF）による解析結果についても、上記と同様の結果を示した。

表 2.7.6.25-4. ベースラインから投与 12 週時（Visit 8）までの HbA1c 変化量（GBCK 試験）

Variable Analyzed: Change from baseline in Hemoglobin A1c (%)

Timepoint	Treatment Group	n	Baseline Value Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	Comparison to Placebo*d LSM Diff (95% CI)	p-value
Baseline	Placebo	29	7.59, 0.73			
	LY 0.1 mg	35	7.61, 0.70			
	LY 0.5 mg	34	7.55, 0.69			
	LY 1.0 mg	34	7.77, 0.77			
	LY 1.5 mg	26	7.56, 0.61			
Visit 6	Placebo	29		-0.01, 0.10 (-0.20, 0.17)		
	LY 0.1 mg	35		-0.28, 0.09 (-0.45, -0.11)	-0.27 (-0.49 , -0.04)	.072
	LY 0.5 mg	34		-0.51, 0.09 (-0.68, -0.34)	-0.49 (-0.72 , -0.27)	<.001
	LY 1.0 mg	34		-0.46, 0.08 (-0.63, -0.29)	-0.45 (-0.68 , -0.22)	<.001
	LY 1.5 mg	25		-0.53, 0.10 (-0.73, -0.33)	-0.52 (-0.76 , -0.27)	<.001
Visit 7	Placebo	28		-0.00, 0.11 (-0.22, 0.22)		
	LY 0.1 mg	35		-0.33, 0.10 (-0.53, -0.13)	-0.33 (-0.60 , -0.05)	.065
	LY 0.5 mg	30		-0.74, 0.10 (-0.95, -0.54)	-0.74 (-1.02 , -0.46)	<.001
	LY 1.0 mg	33		-0.78, 0.10 (-0.98, -0.58)	-0.78 (-1.06 , -0.49)	<.001
	LY 1.5 mg	24		-0.90, 0.12 (-1.14, -0.67)	-0.90 (-1.20 , -0.60)	<.001
Visit 8	Placebo	28		0.01, 0.13 (-0.24, 0.25)		
	LY 0.1 mg	34		-0.37, 0.11 (-0.59, -0.14)	-0.37 (-0.69 , -0.06)	.069
	LY 0.5 mg	30		-0.89, 0.12 (-1.12, -0.66)	-0.89 (-1.21 , -0.57)	<.001
	LY 1.0 mg	32		-1.03, 0.11 (-1.26, -0.81)	-1.04 (-1.36 , -0.72)	<.001
	LY 1.5 mg	21		-1.04, 0.13 (-1.30, -0.77)	-1.04 (-1.39 , -0.70)	<.001

Variable Analyzed: Change from baseline in Hemoglobin A1c (%)	Visit 6	Visit 7	Visit 8
Dose Response (Estimate, SE, p-value*a)			
Without Placebo			
Linear	-0.15, 0.08, .063	-0.39, 0.10, <.001	-0.47, 0.11, <.001
Log linear	-0.18, 0.08, .023	-0.43, 0.09, <.001	-0.54, 0.11, <.001
With Placebo			
Linear	-0.34, 0.09, <.001	-0.66, 0.10, <.001	-0.80, 0.12, <.001
Log linear	-0.42, 0.09, <.001	-0.74, 0.10, <.001	-0.92, 0.12, <.001
Jonckheere Terpestra p-value*b	<.001	<.001	<.001
Pearson Correlation [Estimate,(p-value)]*c			
Between change in HBA1c and BMI at baseline			0.13 (.121)
Between change in HBA1c and HBA1c at baseline			-0.36 (<.001)
Covariate p-value			
Baseline HBA1c			.051

Variable Analyzed: Change from baseline in Hemoglobin A1c (%)

Treatment Comparison p-values at Visit 8 for the given MMRM model without Placebo

0.1 mg vs 0.5 mg	.001
0.1 mg vs 1.0 mg	<.001
0.1 mg vs 1.5 mg	<.001
0.5 mg vs 1.0 mg	.668
0.5 mg vs 1.5 mg	.383
1.0 mg vs 1.5 mg	.637

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; HBA1c = hemoglobin a1c; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = least-squares difference of means; LY =デュラグルチド; mg = milligram; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a – p-values from Mixed Models Repeated Measurements (MMRM): Change = Dose + Pre-study Therapy + Pooled Country + Baseline HBA1c + 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.
Covariance structure without placebo = Unstructured.
*b – p-values from Jonckheere - Terpestra non-parametric trend test.
*c – estimate and p-values from Pearson correlation coefficients test.
*d – The LSM Diff, 95% confidence interval and adjusted p-values (Dunnet's p-value) are from above mentioned mixed models repeated measurements (MMRM).
*e - The ITT population (N=167) is defined as all randomized patients who took at least one dose of study drug, including patients from the 3-mg LY2189265 arm that was discontinued (N=3). The full ITT data set (N=167) is included in MMRM analyses, ANCOVA, and efficacy listings. The data set included in summaries, MMRM subgroup and all other analyses (N=164) is the full ITT data set excluding data from the discontinued 3-mg LY2189265 arm.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/rma1ca1
Output Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/tfl_output/rma1ca11.rtf
Data Set Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/data/shared/ads

（GBCK CSR Table GBCK.11.5.）

2.7.6.25.2.4.2　副次的評価項目

2.7.6.25.2.4.2.1　空腹時血糖値

ITT 集団を対象として MMRM で解析したベースラインから投与 12 週時までの空腹時血糖値変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−3.78 ± 4.44 mg/dL、0.1 mg 投与群で−11.59 ± 4.09 mg/dL、0.5 mg 投与群で−30.31 ± 4.26 mg/dL、1.0 mg 投与群で−33.73 ± 4.18 mg/dL、1.5 mg 投与群で−37.49 ± 4.78 mg/dL であった。プラセボ投与群を含めない場合も含めた場合も同様に、投与 12 週時の空腹時血糖値のベースラインからの変化量に、統計学的に有意な用量反応性が認められた（いずれも p<0.001）。

また、空腹時血糖値のベースラインから投与 12 週時までの変化量は、0.5 mg 投与群、1.0 mg 投与群及び 1.5 mg 投与群では、プラセボ投与群と比べ、統計学的に有意に大きかった（いずれも p<0.001）。

2.7.6.25.2.4.2.2　7 ポイント自己測定血糖値

ITT 集団を対象として、MMRM で解析した結果を以下に示す。

食前血糖値の平均値について、ベースラインから投与 12 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で 0.46 ± 5.28 mg/dL、0.1 mg 投与群で−12.63 ± 4.94 mg/dL、0.5 mg 投与群で−30.23 ± 5.10 mg/dL、1.0 mg 投与群で−37.04 ± 4.88 mg/dL、1.5 mg 投与群で−36.13 ± 5.75 mg/dL であった。0.5 mg 投与群、1.0 mg 投与群及び 1.5 mg 投与群では、プラセボ投与群と比べ、統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）。

食後 2 時間血糖値の平均値について、ベースラインから投与 12 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−15.29 ± 5.97 mg/dL、0.1 mg 投与群で−19.43 ± 5.83 mg/dL、0.5 mg 投与群で−35.86 ± 5.94 mg/dL、1.0 mg 投与群で−49.80 ± 5.54 mg/dL、1.5 mg 投与群で−55.03 ± 6.57 mg/dL であった。0.5 mg 投与群、1.0 mg 投与群及び 1.5 mg 投与群では、プラセボ投与群と比べ、統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.05）。

7 ポイント自己測定血糖値の平均値について、ベースラインから投与 12 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−6.12 ± 5.05 mg/dL、0.1 mg 投与群で−15.77 ± 4.74 mg/dL、0.5 mg 投与群で−32.21 ± 4.88 mg/dL、1.0 mg 投与群で−42.46 ± 4.68 mg/dL、1.5 mg 投与群で−44.79 ± 5.46 mg/dL であった。0.5 mg 投与群、1.0 mg 投与群及び 1.5 mg 投与群では、プラセボ投与群と比べ、統計学的に有意な低下が認められた（いずれも p<0.001）。

食前血糖値、食後 2 時間血糖値及び 7 ポイント自己測定血糖値の平均値について、プラセボ投与群を含めない場合も含めた場合も同様に、投与 12 週時のベースラインからの変化量に、統計学的に有意な用量反応性が認められた（いずれも p<0.001）。

食事前後の血糖値変動幅について、ベースラインから投与 12 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−14.13 ± 4.18 mg/dL、0.1 mg 投与群で−9.59 ± 4.22 mg/dL、0.5 mg 投与群で−7.14 ± 4.21 mg/dL、1.0 mg 投与群で−13.90 ± 3.91 mg/dL、1.5 mg 投与群で−21.37 ± 4.78 mg/dL であり、すべてのデュラグルチ

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、プラセボ投与群を含めない場合も含めた場合も同様に、投与 12 週時のベースラインからの変化量に、統計学的に有意な用量反応性は認められなかった。

2.7.6.25.2.4.2.3 HbA1c

ITT 集団を対象として、MMRM で解析した HbA1c 値のベースラインから投与 12 週時までの変化量を表 2.7.6.25-4 に示す。

0.5 mg 投与群、1.0 mg 投与群及び 1.5 mg 投与群では、プラセボ投与群と比べ、統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p<0.001$）。また、0.5 mg 投与群、1.0 mg 投与群及び 1.5 mg 投与群では、0.1 mg 投与群と比べ、統計学的に有意な低下が認められた（いずれも $p<0.05$）。

HbA1c が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、投与 4、8 及び 12 週時のいずれの観察時点でも、統計学的に有意な用量反応性が認められた（いずれも $p<0.05$）。投与 12 週時に HbA1c 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 21.4%（6/28 例）、0.1 mg 投与群で 47.1%（16/34 例）、0.5 mg 投与群で 73.3%（22/30 例）、1.0 mg 投与群で 75.0%（24/32 例）、1.5 mg 投与群で 71.4%（15/21 例）であった。また、HbA1c が 6.5%以下に到達した被験者の割合は、投与 8 及び 12 週時で、統計学的に有意な用量反応性が認められた（いずれも $p<0.05$）。投与 12 週時に HbA1c が 6.5%以下に到達した被験者の割合は、プラセボ投与群で 7.1%（2/28 例）、0.1 mg 投与群で 14.7%（5/34 例）、0.5 mg 投与群で 53.3%（16/30 例）、1.0 mg 投与群で 50.0%（16/32 例）、1.5 mg 投与群で 52.4%（11/21 例）であった。

2.7.6.25.2.4.2.4 HOMA2

ITT 集団を対象として、MMRM で解析した HOMA2-B のベースラインから投与 12 週時での変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−2.06% ± 7.44%、0.1 mg 投与群で 13.18% ± 6.76%、0.5 mg 投与群で 31.66% ± 7.04%、1.0 mg 投与群で 39.04% ± 7.64%、1.5 mg 投与群で 29.29% ± 8.11%であり、0.5 mg 投与群、1.0 mg 投与群及び 1.5 mg 投与群は、プラセボ投与群と比べ、統計学的に有意な上昇が認められた（いずれも $p<0.05$）。

ITT 集団を対象として、MMRM で解析した HOMA2-S のベースラインから投与 12 週時での変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で 0.58% ± 7.34%、0.1 mg 投与群で−2.41% ± 6.62%、0.5 mg 投与群で 6.10% ± 6.92%、1.0 mg 投与群で −4.80% ± 7.44%、1.5 mg 投与群で 12.98% ± 7.95%であり、すべての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。

2.7.6.25.2.5　安全性

2.7.6.25.2.5.1　治験薬の曝露期間

ITT 集団で各投与群の曝露期間は類似していた。平均曝露日数は 81.13 日であり、94.7%（125/132 例）の被験者が 59 日を超えて投与された。各投与群の平均曝露日数は、1.5 mg 投与群の 75.00 日から 1.0 mg 投与群の 85.47 日の範囲であった。

デュラグルチドの曝露日数は、8 日（1.5 mg 投与群）から 106 日（0.1 mg 投与群）の範囲であった。来院スケジュールの遅れのため、複数の被験者で、既定の投与期間を超えて、最大 106 日間まで投与された。

2.7.6.25.2.5.2　有害事象の要約

本項では治験薬投与開始日以降に発現又は悪化した有害事象を評価した。

安全性の後観察期までに発現した有害事象の要約を表 2.7.6.25-5 に示す。

無作為割付された 167 例のうち 95 例（56.9%）に 1 件以上の有害事象が認められた。また、41 例（24.6%）に治験薬との因果関係を否定できない有害事象（試験開始後に発現した有害事象を含む）が認められた。死亡例は認められず、重篤な有害事象は 4 例（2.4%）に認められ、試験中止に至った有害事象は 4 例（2.4%）に認められた。

表 2.7.6.25-5. 安全性の後観察期までに発現した有害事象の要約（GBCK 試験）

	Number (%) of Patients						
Adverse Event[a]	Placebo N=32	0.1 mg LY N=35	0.5 mg LY N=34	1.0 mg LY N=34	1.5 mg LY N=29	3.0 mg LY N=3	Total N=167
Deaths	0	0	0	0	0	0	0
Serious adverse events	1 (3.1)	0	1 (2.9)	1 (2.9)	1 (3.4)	0	4 (2.4)
Discontinuations due to an AE	1 (3.1)	0	1 (2.9)	0	2 (6.9)	0	4 (2.4)
Other notable AEs[b]	5 (15.6)	13 (37.1)	6 (17.6)	11 (32.4)	9(31.0)	0	48 (28.7)
Acute pancreatitis	1 (3.1)	0	0	0	0	0	1 (0.6)
Confirmed elevation of pancreatic enzymes					2 (6.9)		2
GI safety	4 (12.5)	12 (34.3)	6 (17.6)	10 (29.4)	10 (34.5)	0	42 (25.1)
CV safety	0	1 (2.9)	0	2 (5.9)	0	0	3 (1.8)
Thyroid safety	0	0	0	0	0	0	0
TEAEs	18(56.3)	21 (60.0)	17 (50.0)	20 (58.8)	18(62.1)	1 (33.3)	95 (56.9)
Adverse reactions[c]	5 (15.6)	9 (25.7)	5 (14.7)	10 (29.4)	12 (41.4)	—	41 (24.6)

Abbreviations: AE = adverse event; CV = cardiovascular; GI = gastrointestinal; LY = デュラグルチド; TEAE= Treatment emergent adverse event.
a Patients may be counted in more than 1 category.
b Other notable adverse events include those related to acute pancreatitis, GI safety, cardiovascular (CV) safety, and thyroid safety.
c Adverse reactions are adverse events that were considered possibly, probably, or definitely related to study drug, as judged by the investigator.
なお、Adverse reactions には、試験開始後に発現した有害事象を含む
（GBCK CSR Table GBCK.12.3.）

2.7.6.25.2.5.3 有害事象

安全性の後観察期までに発現した因果関係を問わない有害事象の発現割合を表 2.7.6.25-10 に示す。

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 56.3%（18/32 例）、0.1 mg 投与群 60.0%（21/35 例）、0.5 mg 投与群 50.0%（17/34 例）、1.0 mg 投与群 58.8%（20/34 例）、1.5 mg 投与群 62.1%（18/29 例）及び 3.0 mg 投与群 33.3%（1/3 例）であった。発現割合が 5%以上であった因果関係を問わない有害事象は、プラセボ投与群では悪心、鼻咽頭炎及び上気道感染が各 9.4%（3/32 例）、嘔吐、疲労、咽頭炎及び関節痛が各 6.3%（2/32 例）、0.1 mg 投与群では悪心が 11.4%（4/35 例）、消化不良、下痢、腹部膨満、腹部不快感、咽頭炎、尿路感染、挫傷、高脂血症、感覚鈍麻及び不眠症が各 5.7%（2/35 例）、0.5 mg 投与群では下痢 8.8%（3/34 例）、便秘、疲労、鼻咽頭炎及び関節痛が各 5.9%（2/34 例）、1.0 mg 投与群では悪心及び頭痛が各 11.8%（4/34 例）、鼻咽頭炎が 8.8%（3/34 例）、上気道感染及び咳嗽が各 5.9%（2/34 例）、1.5 mg 投与群では下痢及び消化不良が各 13.8%（4/29 例）、便秘、鼻咽頭炎及び頭痛が各 10.3%（3/29 例）、悪心、腹部膨満、嘔吐、尿路感染、食欲減退及び咳嗽が各 6.9%（2/29 例）、3.0 mg 投与群では咽頭炎が 33.3%（1/3 例）であった。

安全性の後観察期までに発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合を表 2.7.6.25-11 に示す。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群 15.6%（5/32 例）、0.1 mg 投与群 20.0%（7/35 例）、0.5 mg 投与群 14.7%（5/34 例）、1.0 mg 投与群 20.6%（7/34 例）、1.5 mg 投与群 31.0%（9/29 例）及び 3.0 mg 投与群 0.0%（0/3 例）であった。発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、プラセボ投与群では悪心が 9.4%（3/32 例）、嘔吐が 6.3%（2/32 例）、0.1 mg 投与群では悪心が 8.6%（3/35 例）、下痢及び腹部膨満が各 5.7%（2/35 例）、0.5 mg 投与群では下痢が 8.8%（3/34 例）、便秘が 5.9%（2/34 例）、1.0 mg 投与群では悪心が 8.8%（3/34 例）、1.5 mg 投与群では消化不良、便秘、腹部膨満及び食欲減退が各 6.9%（2/29 例）、3.0 mg 投与群では認められなかった。

2.7.6.25.2.5.4　死亡及びその他重篤な有害事象

本試験では、死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.25-6 に示す。

重篤な有害事象は 4 例に認められた。内訳は、プラセボ投与群の 1 例で胆石症及び出血性膵炎、0.5 mg 投与群の 1 例で乳癌、1.0 mg 投与群の 1 例で心房粗動、1.5 mg 投与群の 1 例で腹痛及び腹部膨満であった。このうち、プラセボ投与群の出血性膵炎、1.5 mg 投与群の腹痛及び腹部膨満は、治験薬との因果関係は否定されなかった。なお、乳癌の転帰不明を除き、いずれの有害事象も回復又は軽快した。

表 2.7.6.25-6. 重篤な有害事象の一覧（GBCK 試験）

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現までの日数	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
Placebo (n=32)	[redacted]	白人	0mg/週	女性	5[redacted]	高血圧	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						骨関節炎	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						脂質異常症	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						高脂血症	-100	（未回復）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						下痢	-89	3	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						嘔吐	-89	4	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						悪心	6	1	あり	高度	非重篤	なし	回復
						出血性膵炎	6	10	あり	高度	重篤	投与中止	回復
						嘔吐	6	1	あり	高度	非重篤	なし	回復
						胆石症	7	2	なし	高度	重篤	なし	回復
Dula 0.5 mg (n=34)	[redacted]	白人	0.5mg/週	女性	6[redacted]	胃食道逆流性疾患	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						関節炎	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						甲状腺機能低下症	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						高血圧	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						脂質異常症	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						乳癌	21	（未回復）	なし	高度	重篤	なし	未回復

投与群	症例番号	人種	投与量	性別	年齢	有害事象	有害事象発現までの日数	持続期間（日）	因果関係	重症度	重篤／非重篤	処置	転帰
Dula 1 mg (n=34)	[redacted]	白人	1mg/週	男性	6[redacted]	乾癬	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						高血圧	（不明）	（不明）	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						高脂血症	（不明）	（不明）	なし	中等度	非重篤	なし	未回復
						背部痛	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						肥満	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						勃起不全	（不明）	（不明）	なし	軽度	非重篤	なし	未回復
						下気道感染	-61	17	なし	軽度	非重篤	なし	回復
						心房粗動	79	2	なし	高度	重篤	なし	回復
Dula 1.5 mg (n=29)	[redacted]	白人	1.5mg/週	女性	6[redacted]	高コレステロール血症	-1334	（未回復）	なし	軽度	非重篤	なし	軽快
						高血圧	-1334	（未回復）	なし	軽度	非重篤	なし	軽快
						腹痛	1	（未回復）	あり	中等度	重篤	なし	軽快
									あり	中等度	重篤	投与中止	軽快
						腹部膨満	1	（未回復）	あり	中等度	重篤	なし	軽快

Dula =デュラグルチド
事象名: MedDRA/J Version 12.0
有害事象発現までの日数は、投与開始日を１日目として起算
処置は、「投与中止」・投与中止「なし」で記載
合併症及び治験薬投与開始前から後観察期間までに発現した有害事象を記載。有害事象　発現日がマイナスの事象は合併症であり、治験薬投与開始日から合併症発現日までの日数を示す。
Location: V:/StatProg._G/StatProg_D/Single-Use-Statistical-Program/LY2189265/CTD/output/ck_ae_lst_20130529.rtf
Date: 2013-May-29 09:10

2.7.6.25.2.5.5　その他の重要な有害事象

試験中止に至った有害事象の一覧を表 2.7.6.25-7 に示す。

試験中止に至った有害事象は 4 例で認められ、プラセボ投与群で出血性膵炎が 1 例、0.5 mg 投与群で下痢が 1 例、1.5 mg 投与群で腹痛及び嘔吐が各 1 例に認められた。いずれの有害事象も治験薬との因果関係を否定されなかった。このうち、プラセボ投与群の出血性膵炎及び 1.5 mg 投与群の腹痛は、重篤な有害事象として報告された。なお、いずれの有害事象も回復又は軽快した。

表 2.7.6.25-7. 試験中止に至った有害事象（GBCK 試験）

Inv	Pat	Trt	Visit	Preferred Term	TEAE?	Event Start Date	Event End Date	Date of Death	Event Severity	EO	ES?	Related to Study*		
												Drug?	PROC?	Disease?
[redacted]	[redacted]	LY 1.5 mg	5.00	Abdominal pain（腹痛）	No	2009-08-27	----------	----------	Moderate	RR	Yes	Yes	No	No
[redacted]	[redacted]	LY 0.5 mg	6.00	Diarrhoea（下痢）	Yes	2009-07-20	2009-08-19	----------	Moderate	RE	No	Yes	No	No
[redacted]	[redacted]	Placebo	5.00	Pancreatitis haemorrhagic（出血性膵炎）	Yes	2009-07-15	2009-07-24	----------	Severe	RE	Yes	Yes	No	Yes
[redacted]	[redacted]	LY 1.5 mg	5.00	Vomiting（嘔吐）	No	2009-09-01	2009-09-03	----------	Severe	RE	No	Yes	No	No

Abbreviations: EO = event outcome; ES = event serious; FA = fatal; Inv = investigator; LY = デュラグルチド; mg = milligram; NR = not recovered; Pat = patient; PROC = procedure; RE = recovered; RR = recovering/resolving; RWS = recovered with sequelae; TEAE = treatment-emergent adverse events; Trt = treatment; UNK = unknown.

Note: The safety population (N=167) is defined as all randomized patients, including patients from the 3-mg LY2189265 arm that was discontinued (N=3). The full safety data set (N=167) is included in MMRM analyses and safety listings. The data set included in summaries and other analyses (N=164) excludes patients from the discontinued arm.
*As assessed by the investigator.
MedDRA Version 12.0
被験者番号（投与開始日）：[redacted]（2009/8/27）、[redacted]（2009/7/13）、[redacted]（2009/7/10）、[redacted]（2009/8/25）

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/lsaesa1
Output Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/tfl_output/lsaesa11.rtf
Data Set Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/data/shared/ads

（GBCK CSR Table GBCK.14.30.）

2.7.6.25.2.5.6 臨床検査値

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に統計学的有意差が認められた項目は、後観察期終了時で 0.1 mg 投与群の直接ビリルビンのみ（p=0.009）であった。他の投与群では認められなかったこと、その変化量は小さかったことから、臨床的に問題ないと考えられた。また、臨床検査値のベースラインからの変化量及び用量反応曲線に臨床的に問題はないと考えられた。

ベースラインから投与 12 週時及び後観察期終了時までのリパーゼ値及びアミラーゼ値（総アミラーゼ値及び膵アミラーゼ値）の平均変化量は、投与期間をとおして、すべてのデュラグルチド投与群でもプラセボ投与群と比べて増加が認められたが、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。しかし、総アミラーゼ値、膵アミラーゼ値及びリパーゼ値は、プラセボ投与群及び 0.1 mg 投与群と比べ、その他 3 用量（0.5、1.0、1.5 mg 投与群）で増加が認められた。なお、これらは後観察期中に、ほぼすべての投与群で減少した。

14 例で臨床検査値が基準値上限の 3 倍を超える増加が認められた。最も多く認められたのは膵酵素の増加であり（5 例）、次いでγ-GTP の増加であった（3 例）。γ-GTP の増加が認められたデュラグルチド投与群の 3 例については、割付前からの増加が認められた。その他、クレアチンキナーゼの増加（2 例）、尿中アルブミン排泄の増加（2 例）、好酸球数の増加（1 例）、インスリンの増加（1 例）が認められた。

2.7.6.25.2.5.7 バイタルサイン

ベースラインから投与 12 週時までのバイタルサイン（座位及び立位での脈拍数、収縮期及び拡張期血圧）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に、臨床的に問題となる差及び統計学的有意差は認められなかった。立位拡張期血圧が 95 mmHg を超える被験者の割合に、投与 8 週時に統計学的に有意な用量反応性が認められたが（p=0.017）、その被験者数は 1.0 mg 投与群で 2 例、1.5 mg 投与群で 2 例の計 4 例のみであった。なお、1.0 mg 投与群の 1 例の立位拡張期血圧は 100 mmHg を超えていた。血圧のカテゴリカル解析のその他の基準では、投与群間で差は認められなかった。

12 誘導心電図で測定した心拍数に、ベースラインからの変化量が 10 bpm 又は 20 bpm を超えた被験者の割合は、各観察時点及び投与期間中のいずれでも、デュラグルチド投与群の合計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、投与期間中に、ベースラインからの変化量が 10 bpm を超え 20 bpm 以下の被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 48.3%（14/29 例）と最も多かった。なお、投与 4 週時では、心拍数のベースラインからの変化量が 10 bpm を超え 20 bpm 以下の被験者の割合について、統計学的に有意な用量反応性が認められた（p=0.020）。その他に、臨床的に問題となる、又は統計学的に有意なバイタルサインの異常は認められなかった。

2.7.6.25.2.5.8 心電図

ベースラインから投与 2 週時までの PR 間隔の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、プラセボ投与群で−3.33 ± 2.21 msec、0.1 mg 投与群で 5.27 ± 2.11 msec、0.5 mg 投与群

で 3.92 ± 2.17 msec、1.0 mg 投与群で 1.88 ± 2.09 msec、1.5 mg 投与群で 11.69 ± 2.32 msec であった。0.1 mg 投与群、0.5 mg 投与群及び 1.5 mg 投与群では、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な PR 間隔の延長が認められた（いずれも $p<0.05$）。また、投与 2 及び 4 週時では、プラセボ投与群を含めた場合に、用量反応性が認められたが（いずれも $p<0.05$）、その後の観察時点では認められなかった。

なお、房室伝導を含む伝導異常について評価した結果、その発現割合は試験期間をとおして、投与群間で大きな違いは認められなかった。

その他の心電図パラメータについて、統計学的に有意又は臨床的に問題となる変化は認められなかった。

2.7.6.25.2.5.9　低血糖

ITT 集団でのベースラインから最終観測時点までの低血糖症の発現割合を表 2.7.6.25-8 に示す。

試験期間中、低血糖症が 11 例 30 件（後観察期に認められた 3 件含む）に認められた。また、相対的な血糖低下による低血糖症が 1 例に認められた。1.0 mg 投与群のうち、試験を完了した 1 例で、低血糖が 17 件報告された。重症低血糖症は認められなかった。最終観測時点までの、低血糖の発現率（30 日調整）及び発現割合について、デュラグルチド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。

表 2.7.6.25-8. ベースラインから後観察期までの低血糖症の発現割合（GBCK 試験）

Hypoglycemia Class	Placebo (N=32)	0.1 mg LY (N=35)	0.5 mg LY (N=34)	1.0 mg LY (N=34)	1.5 mg LY (N=29)	Total (N=164)	p-value[a]
Total [b]							
Patients, N (%)	1 (3.1)	2 (5.7)	3 (8.8)	2 (5.9)	3 (10.3)	11 (6.7)	.822
Episodes, N	1	4	3	18	4	30	
Severe							
Patients, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	-
Episodes, N	0	0	0	0	0	0	
Documented symptomatic							
Patients, N (%)	0 (0)	0 (0)	2 (5.9)	2 (5.9)	3 (10.3)	7 (4.3)	.160
Episodes, N	0	0	2	15	4	21	
Asymptomatic							
Patients, N (%)	0 (0)	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1.00
Episodes, N	0	1	0	0	0	1	
Unspecified							
Patients, N (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0	
Episodes, N	0	0	0	0	0	0	
Probable symptomatic							
Patients, N (%)	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	3 (1.8)	.944
Episodes, N	1	3	1	0	0	5	
Nocturnal							
Patients, N (%)	0 (0)	1 (2.9)	2 (5.9)	1 (2.9)	2 (6.9)	6 (3.7)	.637
Episodes, N	0	1	2	10	2	15	
Non-nocturnal							
Patients, N (%)	1 (3.1)	1 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.9)	2 (6.9)	7 (4.3)	.875
Episodes, N	1	3	1	5	2	12	
Relative							
Patients, N (%)	0 (0)	1 (2.9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1.00
Episodes, N	0	1	0	0	0	1	

Abbreviations: Diff = difference; LY = デュラグルチド; Mean = least-squares mean; mg = milligram; N = number.
a p-values from Fisher`s exact test (comparison across treatment groups including placebo).
b Total or overall hypoglycemia includes any event that meets criteria for severe hypoglycemia, documented symptomatic hypoglycemia, asymptomatic hypoglycemia, unspecified hypoglycemia, or probable symptomatic hypoglycemia from baseline to safety follow-up period. Events of relative hypoglycemia are not included.
Sources: smhypa11_posthoc; smhypa12; lshypa11, and symhypa13.
（GBCK CSR Table GBCK.12.16.）

2.7.6.25.2.5.10 抗デュラグルチド抗体

試験期間中に、8 例が抗デュラグルチド抗体陽性を示した。そのうち 4 例はベースラインで陽性であり、1 例はプラセボ投与群であった。治験薬投与期間中に陽性となった 4 例のうち、治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインから 4 倍以上に上昇）が認められた被験者は 1 例であった。この被験者はベースライン時点では陰性であったが、投与 4 週時に抗体価は 64 倍となった。その後、抗体価は治験薬投与終了時点（投与 12 週時）で抗体価が 8 倍に低減し、さらに治験薬投与終了後 30 日には抗体価が 4 倍に低減した。この被験者に中和抗体活性は認められず、有害事象も発現しなかった。

2.7.6.25.2.5.11 注射部位反応

0.1 mg 投与群 1 例及びプラセボ投与群 1 例に注射部位反応として血腫が認められた。0.1 mg 投与群の 1 例は、治験薬投与開始後、発疹及び皮膚剥脱が認められた。当該被験者の抗デュラグルチド抗体は陰性であった。

2.7.6.25.2.5.12　体重及び BMI

安全性解析対象集団でのベースラインから各観察時点までの体重変化量を、表 2.7.6.25-9 に示す。

ベースラインから各観察時点での体重変化量（最小二乗平均値）に、デュラグルチド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。また、BMI にも、デュラグルチド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。この理由として、はずれ値の可能性を検討したところ、投与期間中にプラセボ投与群の 2 例で 11.3 kg 及び 11.2 kg の体重減少が認められた（1 例は急性膵炎、1 例は薬剤とは関係ない体重減少）。事後解析でベースラインからの体重変化量が 3 標準偏差を超えるはずれ値を除いた解析を実施した結果、ベースラインから投与 8 週時までの体重変化量（最小二乗平均値）に、1.5 mg 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（$p=0.033$）、投与 12 週時までの体重変化量には統計学的有意差は認められなかった。

また、体重及び BMI は、投与 4 及び 12 週時で、プラセボ投与群を除いて、統計学的に有意な用量反応性が認められた（いずれも $p<0.05$）。

表 2.7.6.25-9. ベースラインから各観察時点までの体重変化量（GBCK 試験）

Variable Analyzed: Change from baseline in Body Weight (kg)

Timepoint	Treatment Group	n	Baseline Value Mean, SD	LS Mean, SE (95% CI)	Comparison to Placebo*d LSM Diff (95% CI)	p-value
Baseline	Placebo	32	89.79, 18.94			
	LY 0.1 mg	35	86.73, 18.62			
	LY 0.5 mg	34	89.80, 21.81			
	LY 1.0 mg	34	86.70, 17.16			
	LY 1.5 mg	29	84.89, 18.80			
Visit 5	Placebo	32		-1.07, 0.33 (-1.72, -0.42)		
	LY 0.1 mg	35		-0.26, 0.31 (-0.88, 0.35)	0.80 (-0.00 , 1.61)	.156
	LY 0.5 mg	34		-0.35, 0.31 (-0.97, 0.27)	0.72 (-0.10 , 1.53)	.244
	LY 1.0 mg	34		-0.70, 0.31 (-1.31, -0.09)	0.37 (-0.45 , 1.19)	.789
	LY 1.5 mg	28		-0.61, 0.34 (-1.28, 0.07)	0.46 (-0.39 , 1.32)	.663
Visit 6	Placebo	31		-0.98, 0.33 (-1.63, -0.32)		
	LY 0.1 mg	35		-0.51, 0.31 (-1.13, 0.11)	0.47 (-0.34 , 1.28)	.614
	LY 0.5 mg	34		-0.31, 0.31 (-0.93, 0.31)	0.67 (-0.15 , 1.49)	.306
	LY 1.0 mg	34		-0.84, 0.31 (-1.45, -0.23)	0.13 (-0.69 , 0.96)	.993
	LY 1.5 mg	26		-1.13, 0.35 (-1.82, -0.45)	-0.16 (-1.02 , 0.71)	.989
Visit 7	Placebo	31		-0.88, 0.40 (-1.67, -0.10)		
	LY 0.1 mg	35		-0.68, 0.37 (-1.43, 0.06)	0.20 (-0.81 , 1.20)	.986
	LY 0.5 mg	32		-0.23, 0.38 (-0.98, 0.52)	0.65 (-0.37 , 1.67)	.527
	LY 1.0 mg	34		-1.08, 0.37 (-1.82, -0.34)	-0.20 (-1.22 , 0.82)	.986
	LY 1.5 mg	26		-1.13, 0.42 (-1.96, -0.30)	-0.25 (-1.33 , 0.82)	.973
Visit 8	Placebo	30		-1.38, 0.45 (-2.27, -0.49)		
	LY 0.1 mg	34		-0.19, 0.42 (-1.03, 0.65)	1.19 (0.03 , 2.35)	.140
	LY 0.5 mg	31		-0.34, 0.43 (-1.20, 0.52)	1.04 (-0.14 , 2.22)	.247
	LY 1.0 mg	34		-1.11, 0.42 (-1.95, -0.28)	0.27 (-0.90 , 1.44)	.975
	LY 1.5 mg	25		-1.49, 0.48 (-2.44, -0.54)	-0.11 (-1.35 , 1.14)	1.00

Variable Analyzed: Change from baseline in Body Weight (kg)

	Visit 5	Visit 6	Visit 7	Visit 8
Dose Response (Estimate, SE, p-value*a)				
Without Placebo				
Linear	-0.31, 0.25, .214	-0.56, 0.27, .036	-0.52, 0.31, .096	-1.08, 0.38, .005
Log linear	-0.32, 0.24, .196	-0.44, 0.26, .093	-0.37, 0.30, .218	-0.97, 0.36, .009
With Placebo				
Linear	0.03, 0.30, .914	-0.33, 0.31, .286	-0.38, 0.38, .317	-0.58, 0.44, .185
Log linear	0.30, 0.30, .322	-0.00, 0.30, 1.00	-0.11, 0.37, .776	-0.02, 0.43, .969
Jonckheere Terpestra p-value*b	.398	.010	.011	.016
Pearson Correlation [Estimate,(p-value)]*c				
Between change in Body Weight and BMI at baseline				-0.12 (.135)
Between change in Body Weight and Body Weight at baseline				-0.16 (.042)
Covariate p-value				
Baseline Body Weight				.579

Abbreviations: BMI = body mass index; CI = confidence interval; kg = kilogram; LS Mean = least-squares mean; LSM Diff = least-squares difference of means; LY = デュラグルチド; mg = milligram; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation; SE = standard error.

*a – p-values from Mixed Models Repeated Measurements (MMRM): Change = Dose + Pre-study Therapy + Pooled Country + Baseline Body Weight + 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.
Covariance structure without placebo = Unstructured.
*b – p-values from Jonckheere - Terpestra non-parametric trend test.
*c – estimate and p-values from Pearson correlation coefficients test.
*d – The LSM Diff, 95% confidence interval and adjusted p-values (Dunnet's p-value) are from above mentioned mixed models repeated measurements (MMRM).
Note: The safety population (N=167) is defined as all randomized patients, including patients from the 3-mg LY2189265 arm that was discontinued (N=3). The full safety data set (N=167) is included in MMRM analyses and safety listings. The data set included in summaries and other analyses (N=164) excludes patients from the discontinued arm.

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/rmvita1
Output Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/programs_stat/tfl_output/rmwgta11.rtf
Data Set Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_mc_gbck/final/data/shared/ads

（GBCK CSR Table GBCK.12.27）

2.7.6.25.3　結論

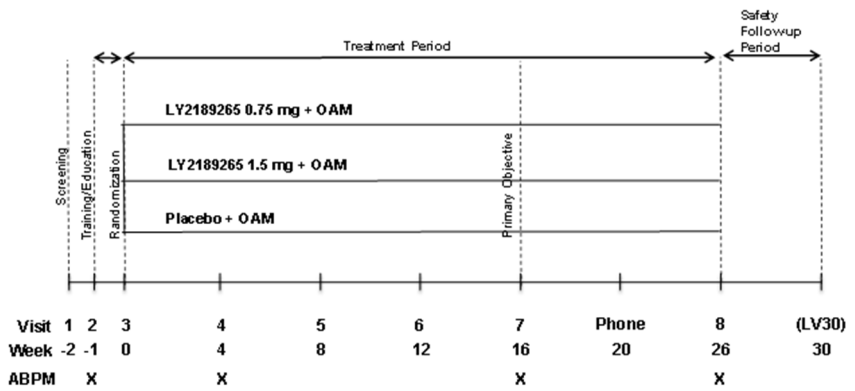
本試験より、HbA1c 及び血糖値に対するデュラグルチドの用量依存的な効果及び高用量群（デュラグルチド 0.5 mg から 1.5 mg）での体重減少効果が確認された。また、デュラグルチド投与による低血糖症発現のリスクが低いことも確認された。これらの結果は、第 III 試験での 0.75 及び 1.5 mg の用量設定の根拠となる GBCF 試験の結果を支持するものであった。HbA1c 及び体重変化量に、デュラグルチド 0.5、1.0 及び 1.5 mg の間に明らかな違いはなかったが、投与群数が比較的少ないこと、ベースラインの HbA1c が低値であること、さらに観察期間が短かったことから、今回の試験により、投与量の差別化を行うことはできないと考えられた。また、安全性は、これまでに得られている安全性プロファイルと同様であり、膵臓、心血管系及び甲状腺についても、新たな所見は認められなかった。

2.7.6.25.4　付録

2.7.6.26 H9X-MC-GBDN 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1-6 項）

2.7.6.26.1 試験方法

項 目	内 容
標題	2 型糖尿病患者を対象として 24 時間自由行動下血圧測定による血圧及び脈拍数に対するデュラグルチドの影響
実施医療機関数及び実施国	76 施設（7 ヵ国）
試験実施期間	2010 年 6 月 8 日～2012 年 1 月 4 日
開発の相	第 II 相
目的	1. 主要目的 24 時間自由行動下血圧測定（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、2 型糖尿病患者でのデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg のプラセボに対する非劣性を示す。 2. 副次的目的 • 以下の項目のベースラインから投与 16 及び 26 週時までの変化量に対するデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg の影響をプラセボと比較する。 o ABPM による日中及び夜間の収縮期血圧 o ABPM による 24 時間平均、日中及び夜間の拡張期血圧 o ABPM による 24 時間平均、日中及び夜間の脈拍数 o ABPM による 24 時間平均、日中及び夜間の脈圧 o ABPM による 24 時間平均、日中及び夜間の平均動脈圧 • 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 26 週時までの変化量を指標として、デュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg のプラセボに対する非劣性を示す。 • バイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）に対するデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg の影響をプラセボと比較する。 • 血糖コントロール（HbA1c 値、空腹時血糖値及び HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合）に対するデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg の影響をプラセボと比較する。 • その他の安全性項目（有害事象、心血管イベント、臨床検査値、心電図、低血糖、体重及び抗デュラグルチド抗体）に対するデュラグルチドの影響を評価する。 • デュラグルチドの薬物動態、デュラグルチド濃度と主要又は副次的評価項目との関係を評価する。
試験デザイン	本試験は、経口血糖降下薬を使用している 2 型糖尿病患者を対象に、ABPM による血圧及び脈拍数に対するデュラグルチド 1.5 又は 0.75 mg の影響を評価した、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、26 週間、プラセボ対照試験であった。本試験は、2 週間のスクリーニング及び導入期、それに続く 26 週間の治療期並びに 4 週間の安全性の後観察期から構成された。すべての被験者は一定用量の経口血糖降下薬［メトホルミン（Met）、スルホニル尿素薬（SU 薬）、チアゾリジン誘導薬（TZD）、グリニド、α-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）］を使用し、Visit 1 の少なくとも 1 ヵ月以上前（TZD の場合には 3 ヵ月以上前）から用量を変更しないこととした。 試験デザインを以下に示す。

	 Abbreviations: ABPM = ambulatory blood pressure monitoring; OAM = oral antihyperglycemic medication; LV30 = 30 days after discontinuation of study drug LY2189265 = デュラグルチド （GBDN CSR Figure GBDN.9.1.）
症例数	計画例数：割付例として 693 例 割付例数：755 例［プラセボ投与群：250 例、デュラグルチド 1.5 mg 投与群（1.5 mg 投与群）：251 例、デュラグルチド 0.75 mg 投与群（0.75 mg 投与群）：254 例］ 投与例数（少なくとも 1 回投与）：755 例（プラセボ投与群：250 例、1.5 mg 投与群：251 例、0.75 mg 投与群：254 例） 完了例数（治療期を完了）：630 例（プラセボ投与群：206 例、1.5 mg 投与群：199 例、0.75 mg 投与群：225 例） 安全性の後観察期完了例数：719 例
主な選択基準	2 型糖尿病を罹患している 18 歳以上の男性及び妊娠していない女性。経口血糖降下薬の単独又は併用による一定用量の治療を受けており、HbA1c 値が 7.0%以上 9.5%以下の者。また、実施医療機関で測定した座位血圧が 90/60 mmHg を超え、140/90 mmHg 未満の者。高血圧の治療を受けている場合、降圧剤は 3 剤以下で、少なくとも 1 ヵ月は同一処方を受けている者。少なくとも 3 ヵ月は体重が一定であり、体格指数（BMI）が 23 kg/m^2 以上である者。
主な除外基準	特定の治療［インスリン、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬、ジペプチジルペプチダーゼ-4（DPP-4）阻害薬、体重減少を促進させる薬剤、慢性的なグルココルチコイド療法］を受けている者。心筋梗塞、脳卒中、心不全、頻脈性不整脈、胃内容排出異常、肝疾患、膵炎、C 細胞甲状腺異常、内分泌異常、自己免疫異常、臓器移植、活動性又は未治療の悪性腫瘍を有する者。
治験薬の用量及び投与方法	被験薬：デュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg を週 1 回皮下投与 対照薬：プラセボを週 1 回皮下投与
投与期間	被験薬：26 週間 対照薬：26 週間
評価項目	＜有効性＞ HbA1c 値及び空腹時血糖値 ＜安全性＞ ABPM による 24 時間平均、日中及び夜間の収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、脈圧、平均動脈圧、有害事象、心血管イベント、臨床検査値、膵炎及び甲状腺関連の有害事象、バイタルサイン（実施医療機関で測定した座位の収縮期血圧、拡張期血圧並びに脈拍数）、心電図、低血糖（重症低血糖症、血糖値が確認された症候性低血糖症、無症候性低血糖症、夜間低血糖症、血糖値が確認できない症候性低血糖症）、抗デュラグルチド抗体、探索的な心血管危険因子

	＜薬物動態＞ 血漿中デュラグルチド濃度
解析方法	＜解析対象集団＞ 有効性及び安全性の解析には Intent to treat（ITT）集団を用いた。ABPM による収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の解析には、治験実施計画書に適合した集団（Per protocol 集団：PP 集団）も用いた。ITT 集団は、割り付けられた投与群の治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義した。PP 集団は、ITT 集団の部分集団であり、治療期の 16 週間までを完了し、投与 16 週（Visit 7）までの治験薬の投薬遵守割合が 75%以上、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定義した。 ＜統計解析方法＞ 特に記載のない限り、有効性の解析では両側有意水準を 0.05 とし、両側 95%信頼区間を算出した。主要評価項目は 2 つ解析モデルを用いた。主解析には、併合された施設、投与群、Visit、投与群と Visit の交互作用及び層別因子である高血圧の診断を固定効果とした繰り返し測定値に関する混合モデル（MMRM）を用い、副次解析には、併合された施設、投与群及び層別因子である高血圧の診断を固定効果とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。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（Visit 7）までの変化量を指標とし、非劣性マージンを 3 mmHg としてプラセボに対するデュラグルチド（1.5 又は 0.75 mg）の非劣性を示すことを主要な比較とした。デュラグルチド（1.5 又は 0.75 mg）とプラセボの差の 95%信頼区間（多重性の調整後で両側 97.3%信頼区間）の上限が 3 mmHg を下回った場合、それぞれの投与量のデュラグルチドのプラセボに対する非劣性が示されることとした。また、信頼区間の上限が 0 を下回った場合、デュラグルチドのプラセボに対する優越性が示されることとした。 ABPM による 24 時間平均の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のベースラインからの変化量は MMRM 及び ANCOVA モデルを用いて解析した。特に記載のない限り、ABPM による日中及び夜間のパラメータの解析及びその他の安全性の解析には MMRM モデルのみを用いた。 連続測定値の実測値及びベースラインからの変化量のいずれでも、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）。ベースラインからの変化量として、モデルより算出した最小二乗平均値と標準誤差を示した。投与群間の比較は差の最小二乗平均値とその 95%信頼区間及び p 値で示した。 臨床検査の連続測定値は、順位による ANOVA が用いられデュラグルチド（1.5 又は 0.75 mg）とプラセボの差の p 値を示した。 カテゴリカルデータでは、以下の要約統計量を算出した（被験者数、頻度及び割合）。特に記載のない限り、期待値が 5 以上のセルが 80%以上ある場合にはカイ 2 乗検定を用い、それ以外の場合には Fisher の直接確率計算を用いた。 ＜薬物動態／薬力学＞ NONMEM Version 7.2 を用いて、血漿中デュラグルチド濃度の経時的変化を表す母集団薬物動態モデルを構築した。自由行動下の収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数について、母集団薬物動態／薬力学モデルを構築した。最終的に自由行動下での収縮期及び拡張期血圧を

	同時に組み込んだ薬物動態／薬力学モデルを構築した。
症例数の設定根拠	割付例を約 693 例と計画した。被験者は 0.75 mg 投与群、1.5 mg 投与群又はプラセボ投与群のいずれかに 1:1:1 の割合で割り付けられた。主解析は 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 週まで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 及び 1.5 mg）の非劣性を確認、次に優越性を確認することであった。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の真の差が 0、標準偏差が 10 mmHg（Knudsen et al. 2008）と仮定し、非劣性マージンを 3 mmHg、2 標本 t 統計量に基づく片側有意水準 0.025（多重比較に基づく調整後は 0.0135）で検定を行うと、割付後の脱落例の割合を 10%と仮定し、完了例として 624 例（各群 208 例）で検出力が 80%となる。 同じ症例数で、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標準偏差が 8 mmHg と仮定し、非劣性マージンを 2.5 mmHg とすると、検出力は約 80%であった。 同じ症例数で、ABPM による 24 時間平均脈拍数のベースラインからの変化量の標準偏差が 9 bpm と仮定し、非劣性マージンを 3 bpm とすると、検出力は約 80%であった。

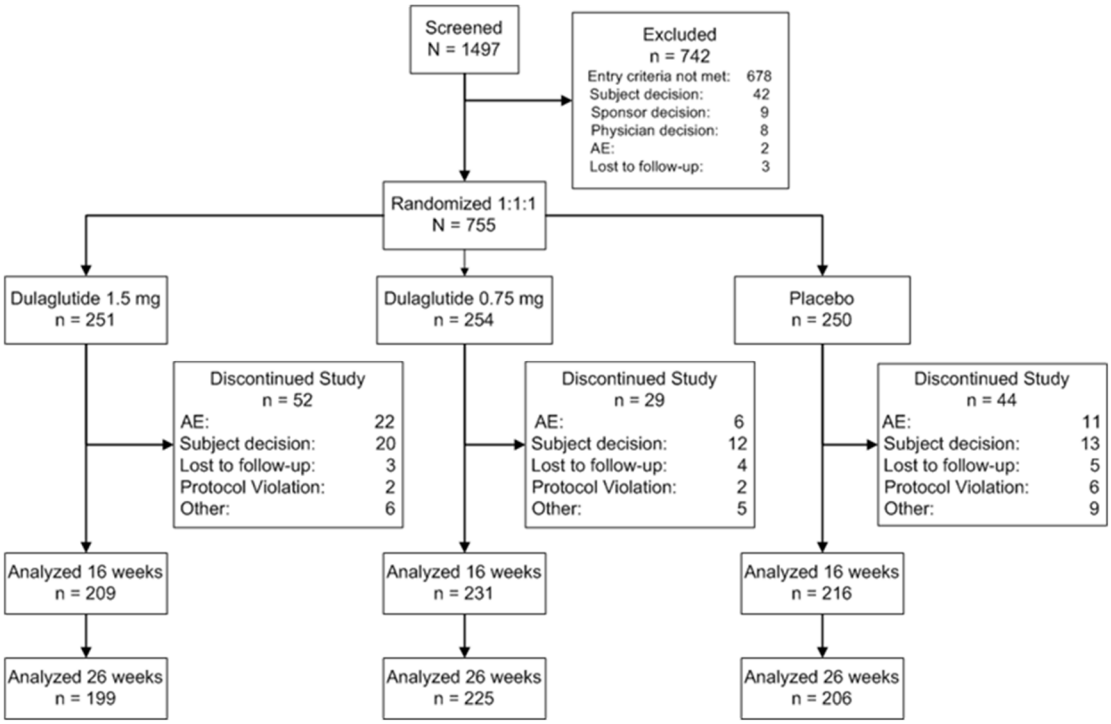
2.7.6.26.2　試験成績

2.7.6.26.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.26-1 に、中止理由の内訳を表 2.7.6.26-1 に示す。

1497 例がスクリーニングされ、このうち 755 例が 1:1:1 の割合で 3 投与群に割り付けられ、治験薬が少なくとも 1 回投与された。合計 630 例（83.4%）が 26 週間の治療期を完了し、125 例（16.6%）が試験を中止した。1.5 mg 投与群での中止例（20.7%）が最も多かった。主な中止理由は被験者の判断及び有害事象であった。中止理由の有害事象では、高血圧（6/39 例）が最も多かった。719 例（95.2%）が 30 日間の後観察期を終了した。

ITT 集団には割り付けられ、治験薬を少なくとも 1 回投与された 755 例（1.5 mg 投与群：251 例、0.75 mg 投与群：254 例、プラセボ投与群：250 例）が含まれた。



Abbreviations: AE = adverse event; N = number of patients randomized; n = number of patients; Wks = weeks.
後観察期間は含まない。
Sources: smdisa11.rtf; smdisa21.rtf; smdsa31.rtf.
Note: The term ‘protocol violation’ in this figure was defined as a change, divergence, or departure from the study requirements, whether by the subject or investigator, that resulted in a subject’s withdrawal from study participation.

図 2.7.6.26-1. 被験者の内訳（GBDN 試験）

（GBDN CSR Figure GBDN.10.1.）

表 2.7.6.26-1. 中止理由の内訳（GBDN 試験）

Summary of Reasons for Patient Discontinuation from the Study　　Page 1 of 1
By Treatment Group　　22:20 08APR2013
All Randomized Patients　　PDPM
H9X-MC-GBDN

Disposition	Placebo (N=250) n (%)	Dula_0.75 (N=254) n (%)	Dula_1.5 (N=251) n (%)	Total (N=755) n (%)	Overall p-value*a
Completed the Treatment Period	206(82.4)	225(88.6)	199(79.3)	630(83.4)	
Discontinued	44(17.6)	29(11.4)	52(20.7)	125(16.6)	.017
Adverse Event	11 (4.4)	6 (2.4)	22 (8.8)	39 (5.2)	
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Subject Decision	13 (5.2)	12 (4.7)	20 (8.0)	45 (6.0)	
Sponsor Decision	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)	
Lost to follow up	5 (2.0)	4 (1.6)	2 (0.8)	11 (1.5)	
Physician Decision	6 (2.4)	3 (1.2)	5 (2.0)	14 (1.9)	
Entry Criteria Not Met	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.5)	
Protocol Violation	6 (2.4)	2 (0.8)	2 (0.8)	10 (1.3)	

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in specified category.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
*a - Overall p-value is from Chi-squared test if at least 80% of cells have an expected value >=5, otherwise Fisher's exact test will be used.

Program Location: [GBDN_prd]:/final/programs_stat/smdisa1
Output Location: [GBDN_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/smdisa11.rtf
Data Set Location: [GBDN_prd]:/final/data/shared

（GBDN CSR Table GBDN.10.1.）

2.7.6.26.2.2　人口統計学的及び他の疾患特性

ITT 集団での人口統計学的及び他の疾患特性を表 2.7.6.26-5 に示す。

各投与群でベースラインでの人口統計学的特性は類似していた。年齢の平均値は 56.5 歳、性別の内訳は女性が 48%、男性が 52%であった。BMI の平均値は 33.0 kg/m^2、HbA1c 値の平均値は 7.9%であり、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。糖尿病の罹病期間の平均値は 8.3 年（中央値は 7.0 年）であり、投与群間で統計学的有意差が認められた（p=0.029）。

心筋梗塞を除く心血管危険因子、併用薬、ABPM での測定値（24 時間平均、日中及び夜間）、実施医療機関で測定した座位の血圧及び脈拍数の最小二乗平均値に投与群間で偏りはなかった。ベースラインで被験者の 67%が高血圧であり、その大部分が 1 又は 2 剤の降圧剤による治療を受けていた。すべての被験者が経口血糖降下薬を使用しており、Met を使用していた被験者が 93%、SU 薬を使用していた被験者が 60%であった。

2.7.6.26.2.3　治験薬の投薬遵守割合

投与回数が各 Visit 間で必要な回数の 75%以上であった場合を、各 Visit 間隔の投薬遵守とした。

投与 16 及び 26 週時の平均投薬遵守割合はそれぞれ 96.7%及び 96.5%であり、いずれの時点でも 0.75 mg 投与群及びプラセボ投与群と比べて 1.5 mg 投与群でわずかに低く（それぞれ 94.1%及び 93.8%）、投与群間で統計学的有意差が認められた（それぞれ p=0.007 及び p=0.004）。

2.7.6.26.2.4　有効性

2.7.6.26.2.4.1　HbA1c 値

ITT 集団でのベースラインから投与 16 週時（LOCF）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で –1.18% ± 0.06%、0.75 mg 投与群で –1.04% ± 0.05%、プラセボ投与群で–0.06% ± 0.05%であった。また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）は、1.5 mg 投与群で –1.01% ± 0.07%、0.75 mg 投与群で–0.89% ± 0.06%、プラセボ投与群で–0.02% ± 0.06%であった。いずれの観察時点でも、プラセボ投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意（それぞれ p<0.001）、かつ臨床的に意味のある HbA1c 値の低下が認められた。投与 16 及び 26 週時で 1.5 mg 投与群と 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。

2.7.6.26.2.4.2　HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

ITT 集団で、投与 16 週時に HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 66.7%（144/216 例）、0.75 mg 投与群で 59.0%（138/234 例）、プラセボ投与群で 12.9%（29/225 例）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、それぞれ 45.8%（99/216 例）、36.8%（86/234 例）及び 6.2%（14/225 例）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 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001）。

投与 26 週時に HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 62.1%（128/206 例）、0.75 mg 投与群で 54.9%（124/226 例）、プラセボ投与群で 14.3%（30/210 例）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、それぞれ 38.8%（80/206 例）、35.8%（81/226 例）及び 5.2%（11/210 例）であった。投与 26 週時でも、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 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かったが（それぞれ p<0.001）、投与 16 週時と比べてやや低かった。

2.7.6.26.2.4.3 空腹時血糖値

ITT 集団でのベースラインから投与 4 週時までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で –2.11 ± 0.13 mmol/L、0.75 mg 投与群で –1.90 ± 0.13 mmol/L、プラセボ投与群で 0.14 ± 0.13 mmol/L であった。また、ベースラインから投与 8 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で –1.87 ± 0.13 mmol/L、0.75 mg 投与群で –1.69 ± 0.13 mmol/L、プラセボ投与群で 0.05 ± 0.13 mmol/L、ベースラインから投与 12 週時までの変化量は、1.5 mg 投与群で –2.00 ± 0.13 mmol/L、0.75 mg 投与群で –1.59 ± 0.13 mmol/L、プラセボ投与群で –0.13 ± 0.13 mmol/L、ベースラインから投与 16 週時までの変化量は、1.5 mg 投与群で –2.05 ± 0.13 mmol/L、0.75 mg 投与群で –1.94 ± 0.13 mmol/L、プラセボ投与群で –0.30 ± 0.13 mmol/L、ベースラインから投与 26 週時までの変化量は、1.5 mg 投与群で –1.67 ± 0.15 mmol/L、0.75 mg 投与群で –1.66 ± 0.15 mmol/L、プラセボ投与群で 0.00 ± 0.15 mmol/L であった。いずれの観察時点でも、空腹時血糖値はプラセボ投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。また、投与 12 週時を除き、1.5 mg 投与群と 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。

2.7.6.26.2.5 安全性

2.7.6.26.2.5.1 ABPM パラメータ

2.7.6.26.2.5.1.1 収縮期血圧

ITT 集団でのベースラインから投与 26 週時までの 24 時間平均収縮期血圧の変化量を表 2.7.6.26-2 に、変化量の推移を図 2.7.6.26-2 に示す。

ベースラインから投与 16 週時までの 24 時間平均収縮期血圧の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で –3.41 ± 0.61 mmHg、0.75 mg 投与群で –1.70 ± 0.58 mmHg、プラセボ投与群で–0.63 ± 0.59 mmHg であった。1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の差の最小二乗平均値（97.3%信頼区間）は、それぞれ –2.79 mmHg（–4.58 mmHg、–1.00 mmHg）及び–1.07 mmHg（–2.83 mmHg、0.68 mmHg）であり、97.3%信頼区間の上限が非劣性マージンの 3 mmHg を下回ったため、主要目的であるプラセボ投与群に対する 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群の非劣性が示された

（それぞれ調整済み片側 p<0.001）。さらに、プラセボ投与群に対する 1.5 mg 投与群の優越性も示された（調整済み片側 p<0.001）。

ベースラインから投与 26 週時までの 24 時間平均収縮期血圧の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で –2.51 ± 0.63 mmHg、0.75 mg 投与群で –1.56 ± 0.60 mmHg、プラセボ投与群で 0.15 ± 0.62 mmHg であった。1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の差の最小二乗平均値（97.3%信頼区間）は、それぞれ –2.66 mmHg（–4.53 mmHg、–0.79 mmHg）及び–1.71 mmHg（–3.54 mmHg、0.12 mmHg）であり、97.3%信頼区間の上限が非劣性マージンの 3 mmHg を下回ったため、プラセボ投与群に対する 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群の非劣性が示された（それぞれ調整済み片側 p<0.001）。さらにプラセボ投与群に対する 1.5 mg 投与群の優越性が示された（調整済み片側 p=0.002）。

表 2.7.6.26-2. ベースラインから投与 26 週時までの 24 時間平均収縮期血圧の変化量（GBDN 試験）

Summary and Analysis of ABPM Mean 24-Hour SBP　Page 1 of 1
MMRM at 16 Weeks and 26 Weeks　22:16 08APR2013
Intent-to-Treat Population　PDPM
H9X-MC-GBDN

Treatment SBP (mmHg)	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Median	Min, Max	p-value*a
Placebo (N=250)						
Baseline	249	131.13 (11.23)		129.94	103.67, 167.88	
Value at 4 Weeks	236	130.84 (11.82)	131.01 (0.53)	130.42	102.78, 165.52	
Value at 16 Weeks	214	130.36 (11.79)	130.72 (0.59)	130.33	105.07, 169.14	
Value at 26 Weeks	198	130.83 (11.63)	131.41 (0.62)	129.28	104.35, 173.08	
Change at 4 Weeks	235	-0.34 (8.07)	-0.34 (0.53)	-0.11	-26.73, 25.41	.522
Change at 16 Weeks	213	-0.55 (8.12)	-0.63 (0.59)	-0.34	-20.07, 20.50	.292
Change at 26 Weeks	197	0.29 (8.50)	0.15 (0.62)	-0.20	-22.32, 25.81	.808
Dula_0.75 (N=254)						
Baseline	251	132.08 (12.97)		131.02	95.51, 178.14	
Value at 4 Weeks	238	130.39 (11.82)	129.50 (0.53)	130.03	94.54, 166.42	
Value at 16 Weeks	222	130.38 (12.29)	129.65 (0.58)	128.32	101.69, 171.90	
Value at 26 Weeks	209	130.67 (12.11)	129.70 (0.60)	129.77	102.06, 166.92	
Change at 4 Weeks	235	-2.31 (8.56)	-1.85 (0.53)	-2.70	-28.80, 23.56	<.001
Change at 16 Weeks	220	-1.97 (9.34)	-1.70 (0.58)	-1.61	-28.03, 28.08	.004
Change at 26 Weeks	206	-1.81 (9.30)	-1.56 (0.60)	-1.99	-23.66, 23.19	.010
Dula_1.5 (N=251)						
Baseline	247	130.85 (12.14)		129.68	102.48, 172.98	
Value at 4 Weeks	232	127.10 (12.00)	127.62 (0.53)	126.14	96.92, 168.23	
Value at 16 Weeks	205	127.23 (12.58)	127.93 (0.61)	126.02	98.76, 164.69	
Value at 26 Weeks	192	127.75 (11.94)	128.75 (0.63)	127.04	95.79, 166.39	
Change at 4 Weeks	229	-3.64 (8.18)	-3.73 (0.53)	-3.33	-33.79, 24.31	<.001
Change at 16 Weeks	202	-3.34 (9.65)	-3.41 (0.61)	-3.61	-42.14, 25.79	<.001
Change at 26 Weeks	189	-2.58 (10.24)	-2.51 (0.63)	-2.83	-29.90, 37.44	<.001

Treatment Comparisons	LS Mean Difference (Nominal 97.3% CI)	Raw p-value*b	Adjusted Alpha*c	Adjusted p-value*d
Dula_1.5 Noninferior to Placebo at 16 Weeks	-2.79 (-4.58, -1.00)	<.001	.0135	<.001 ‡
Dula_0.75 Noninferior to Placebo at 16 Weeks	-1.07 (-2.83, 0.68)	<.001	.0135	<.001 ‡
Dula_1.5 Superior to Placebo at 16 Weeks	-2.79 (-4.58, -1.00)	<.001	.0135	<.001 ‡
Dula_0.75 Superior to Placebo at 16 Weeks	-1.07 (-2.83, 0.68)	.088	.0135	.149

```
                                                                                |                 |
Dula_1.5  Noninferior to Placebo at 26 Weeks -2.66 (-4.53, -0.79) |  <.001  .0135   | <.001 ‡
Dula_0.75 Noninferior to Placebo at 26 Weeks -1.71 (-3.54,  0.12) |  <.001  .0135   | <.001 ‡
Dula_1.5  Superior    to Placebo at 26 Weeks -2.66 (-4.53, -0.79) |  <.001  .0135   |  .002 ‡
Dula_0.75 Superior    to Placebo at 26 Weeks -1.71 (-3.54,  0.12) |  .020   .0135   |  .036
-------------------------------------------------------------------------------------------------

Abbreviations: ABPM = ambulatory blood pressure monitoring; CI = confidence interval; LS
Mean = least-squares mean; Max = maximum; Min = minimum; MMRM = mixed-effects model for
repeated measures; mmHg = millimeters of mercury; N = total number of patients in specified
treatment arm; n = number of patients in specified category; REML = restricted maximum
likelihood; SBP = systolic blood pressure; SD = standard deviation; SE = standard error.

Notes: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly;
Confidence intervals, p-values are from REML based MMRM model:
Dependent Variable = Baseline + Pooled Sites + Diagnosis of Hypertension at Baseline +
Treatment + Visit + Treatment*Visit.
Weeks 4 and 16 are from MMRM with visits 4 and 7; Covariance structure = Unstructured.
Week 26 is from MMRM with visits 4, 7 and 8; Covariance structure = Unstructured.
*a - Within group 2-sided p-values are from t-tests on LS Mean change from baseline.
*b – 1-sided raw p-value (no multiplicity adjustment).
*c, *d – alpha level and 1-sided p-value adjusted for multiplicity, based on tree-gatekeeping
strategy.
‡ - significant at family-wise 1-sided Type I error of 0.025 level.

Program Location: [GBDN_prd]:/final/programs_stat/rmabpa1
Output Location: [GBDN_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/rmabpa11.rtf
Data Set Location: [GBDN_prd]:/final/data/shared
```

（GBDN CSR Table GBDN.12.8.）

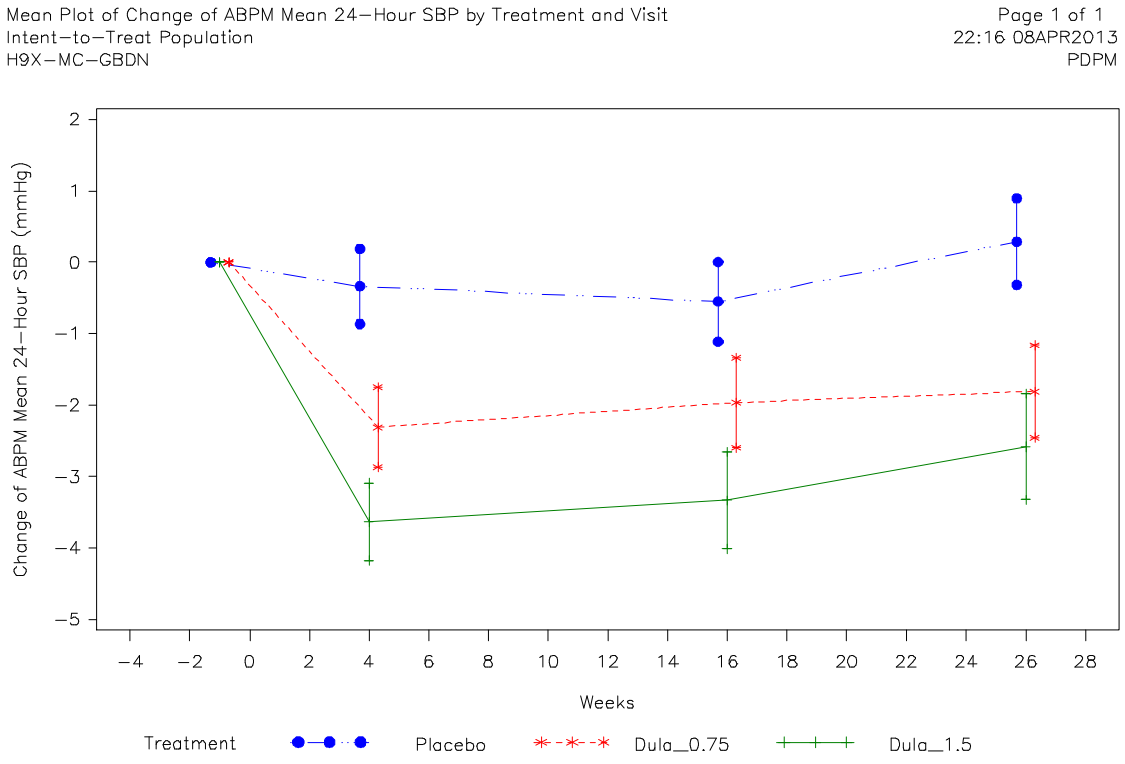


図 2.7.6.26-2. 24 時間平均収縮期血圧の変化量の推移（GBDN 試験）

（GBDN CSR Figure GBDN.12.1.）

2.7.6.26.2.5.1.2　拡張期血圧

ITT 集団でのベースラインから投与 16 週時までの 24 時間平均拡張期血圧の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–0.23 ± 0.38 mmHg、0.75 mg 投与群で–0.13 ± 0.37 mmHg、プラセボ投与群で–0.55 ± 0.37 mmHg であった。1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の差の最小二乗平均値（97.3%信頼区間）は、それぞれ 0.32 mmHg（–0.80 mmHg、1.43 mmHg）及び 0.42 mmHg（–0.67 mmHg、1.52 mmHg）であり、97.3%信頼区間の上限が非劣性マージンの 2.5 mmHg を下回ったため、プラセボ投与群に対する 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群の非劣性が示された（それぞれ調整済み片側 p<0.001）。

ベースラインから投与 26 週時までの 24 時間平均拡張期血圧の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 0.26 ± 0.40 mmHg、0.75 mg 投与群で –0.09 ± 0.38 mmHg、プラセボ投与群で–0.24 ± 0.39 mmHg であった。1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の差の最小二乗平均値（97.3%信頼区間）は、それぞれ 0.50 mmHg（–0.68 mmHg、1.68 mmHg）及び 0.16 mmHg（–1.00 mmHg、1.31 mmHg）であり、97.3%信頼区間の上限が非劣性マージンの 2.5 mmHg を下回ったため、プラセボ投

与群に対する 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群の非劣性が示された（それぞれ調整済み片側 p<0.001）。

2.7.6.26.2.5.1.3　脈拍数

ITT 集団でのベースラインから投与 16 週時までの 24 時間平均脈拍数の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 3.70 ± 0.45 bpm、0.75 mg 投与群で 2.48 ± 0.43 bpm、プラセボ投与群で 0.86 ± 0.44 bpm であった。1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の差の最小二乗平均値（97.3%信頼区間）は、それぞれ 2.84 bpm（1.52 bpm、4.16 bpm）及び 1.62 bpm（0.32 bpm、2.92 bpm）であった。プラセボ投与群に対する 1.5 mg 投与群の非劣性は示されなかったが、97.3%信頼区間の上限が非劣性マージンの 3 bpm を下回ったため、0.75 mg 投与群の非劣性が示された（調整済み片側 p=0.018）。

ベースラインから投与 26 週時までの 24 時間平均脈拍数の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 4.18 ± 0.47 bpm、0.75 mg 投与群で 1.94 ± 0.46 bpm、プラセボ投与群で 0.68 ± 0.47 bpm であった。1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の差の最小二乗平均値（97.3%信頼区間）は、それぞれ 3.50 bpm（2.10 bpm、4.91 bpm）及び 1.26 bpm（–0.13 bpm、2.64 bpm）であった。プラセボ投与群に対する 1.5 mg 投与群の非劣性は示されなかったが、97.3%信頼区間の上限が非劣性マージンの 3 bpm を下回ったため、0.75 mg 投与群の非劣性が示された（調整済み片側 p=0.005）。

2.7.6.26.2.5.2　治験薬の曝露期間

曝露日数の全体の平均値及び中央値は 166.9 日及び 183.0 日であり、いずれの投与群の中央値も 183.0 日であった。一方、平均曝露日数は、1.5 mg 投与群で 160.4 日、0.75 mg 投与群で 171.8 日、プラセボ投与群で 168.4 日であり、1.5 mg 投与群は他の投与群と比べてわずかに短かった。120 日以上治験薬を投与された被験者は 86.2%、180 日以上治験薬を投与された被験者は 67.8%であった。

2.7.6.26.2.5.3　有害事象の要約

本項では治験薬投与開始日以降に発現又は悪化した有害事象を評価した。有害事象の要約を表 2.7.6.26-3 に示す。

試験期間中に死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合はすべての投与群でおおむね同程度であった。治療期に有害事象が 1 件以上発現した被験者の割合は 63.3%であり、各投与群で同程度であった。試験中止に至った有害事象は、1.5 mg 投与群で他の投与群と比べて多かった。

表 2.7.6.26-3. 有害事象の要約（GBDN 試験）

	Number (%) of Patients			
Adverse Event[a]	Placebo N=250	Dulaglutide 0.75 N=254	Dulaglutide 1.5 N=251	Total N=755
Deaths	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Serious adverse events	8 (3.2)	8 (3.1)	12 (4.8)	28 (3.7)
Discontinuations due to an adverse event	11 (4.4)	6 (2.4)	22 (8.8)	39 (5.2)
Treatment-emergent adverse events	162 (64.8)	156 (61.4)	160 (63.7)	478 (63.3)

[a] Patients may have been counted in more than 1 category.
有害事象及び試験中止に至った有害事象の集計期間に後観察期間は含まない。
Source: fqadja21.rtf, fqaes11.rtf, smaes11.rtf, smaes31.rtf, smaes51.
（GBDN CSR Table GBDN.12.30.）

2.7.6.26.2.5.4　有害事象

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）の有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.26-6 に示す。

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 63.7%（160/251 例）、0.75 mg 投与群で 61.4%（156/254 例）、プラセボ投与群で 64.8%（162/250 例）であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 32.3%（81/251 例）、0.75 mg 投与群で 28.3%（72/254 例）、プラセボ投与群で 19.6%（49/250 例）であった。

個々の有害事象では、胃腸障害（System Organ Class：器官別大分類）に分類される事象が多く、発現割合に投与群間で統計学的有意差が認められた（p=0.011）。

因果関係を問わない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、1.5 mg 投与群では悪心 13.5%（34/251 例）、下痢 12.4%（31/251 例）、頭痛 10.0%（25/251 例）、鼻咽頭炎 8.8%（22/251 例）、嘔吐 7.6%（19/251 例）、食欲減退 6.8%（17/251 例）及び浮動性めまい 5.2%（13/251 例）、0.75 mg 投与群では下痢 9.1%（23/254 例）、頭痛 8.3%（21/254 例）、悪心及び鼻咽頭炎各 7.1%（18/254 例）、消化不良 5.9%（15/254 例）、プラセボ投与群では頭痛 9.6%（24/250 例）、鼻咽頭炎 8.4%（21/250 例）、下痢 7.6%（19/250 例）、悪心 6.0%（15/250 例）及び背部痛 5.2%（13/250 例）であった。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、1.5 mg 投与群では悪心 11.2%（28/251 例）、下痢 7.2%（18/251 例）、食欲減退 6.4%（16/251 例）及び嘔吐 5.2%（13/251 例）、0.75 mg 投与群では悪心 5.1%（13/254 例）のみであり、プラセボ投与群ではなかった。

高度な有害事象が発現した被験者は全体で 46 例（1.5mg 投与群で 16 例、0.75 mg 投与群及びプラセボ投与群で各 15 例）であり、その他はすべて軽度又は中等度であった。

2.7.6.26.2.5.5　死亡及びその他重篤な有害事象

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）及び後観察期で死亡例は認められなかった。

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）及び後観察期で重篤な有害事象を発現した症例の一覧を表 2.7.6.26-7 に示す。

重篤な有害事象は 3.7%（28/755 例 33 件）で発現し、発現割合に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。最も多く報告された事象は、胆石症及び腎結石症の各 2 例であった。また、器官別大分類で最も多く報告されたのは、感染症および寄生虫症の 5 例、次いで一般・全身障害および投与部位の状態が 4 例、胃腸障害、神経系障害、腎および尿路障害、外科および内科処置が各 3 例であった。

胃腸関連の重篤な有害事象は 3 例（0.75 mg 投与群：下腹部痛 1 例、1.5 mg 投与群：バレット食道 1 例及び胃食道逆流性疾患 1 例）で発現した。

重篤な有害事象を発現した 28 例のうち、6 例（プラセボ投与群：敗血症性ショック 1 例、憩室炎 1 例、1.5 mg 投与群：胃食道逆流性疾患 1 例、胆石症 1 例、無力症 1 例、妊娠 1 例）が重篤な有害事象のため試験を中止した。

2.7.6.26.2.5.6　その他重要な有害事象

2.7.6.26.2.5.6.1　試験中止に至った有害事象

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.26-8 に示す。

試験中止に至った有害事象は全体で 5.2%（39/755 例）に発現した。試験中止に至った有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 8.8%（22/251 例）、0.75 mg 投与群で 2.4%（6/254 例）、プラセボ投与群で 4.4%（11/250 例）であり、1.5 mg 投与群が最も高く、投与群間で統計学的有意差が認められた（p=0.004）。全体で発現割合が高かったのは、高血圧 0.8%（6/755 例）、悪心 0.5%（4/755 例）及び嘔吐 0.4%（3/755 例）であった。

高血圧のため試験を中止した被験者は 6 例（プラセボ投与群：4 例、1.5 mg 投与群：2 例）であり、いずれの被験者もスクリーニング時に高血圧の既往があった。

2.7.6.26.2.5.6.2　心血管イベント

心血管系疾患の既往を有する被験者の割合は全体で 8.1%（61/755 例）と低かったが、このうち、心筋梗塞の既往を有する被験者の割合は 1.5 mg 投与群で高かった。心血管イベントは 9 例 9 件に発現し、いずれも外部判定委員会で判定された。9 件のうち、事前に定められた心血管イベントの基準に合致した事象は、0.75 mg 投与群で 1 件（虚血性脳卒中）、1.5 mg 投与群で 1 件（経皮冠動脈インターベンション）であったのに対し、プラセボ投与群では 4 件（心筋梗塞、虚血性脳梗塞、一過性脳虚血発作及び経皮冠動脈インターベンションが各 1 件）であった。

2.7.6.26.2.5.6.3 膵炎

有害事象として膵炎は報告されなかった。17 例で発現した 21 件の事象が外部判定委員会で判定された。このうち 2 件は再検査で膵酵素が低下し、残る 19 件も膵炎とは判定されなかった。

2.7.6.26.2.5.6.4 甲状腺関連事象

本試験では、C 細胞過形成及び甲状腺髄様癌を含む甲状腺新生物は認められなかった。カルシトニン値が上昇した 5 例について詳細に評価したが、甲状腺関連の有害事象は認められなかった。

2.7.6.26.2.5.7 臨床検査値

尿酸値は、投与 16 及び 26 週時にプラセボ投与群と比べて 0.75 mg 投与群で（p=0.007 及び p=0.003）、投与 26 週時にプラセボ投与群と比べて 1.5 mg 投与群で（p=0.038）、それぞれわずかではあるが統計学的に有意に増加したが、臨床的に問題となる生化学的検査値、血液学的検査値又は尿検査値の変化は認められなかった。

総アミラーゼ値、膵アミラーゼ値及びリパーゼ値（いずれも平均値）は、投与 4 週時から投与 26 週時までのすべての観察時点で、プラセボ投与群ではベースラインからほとんど変化はなかったが、1.5 及び 0.75 mg 投与群では、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に増加した（それぞれ p<0.001）。

カルシトニン値（平均値）は、1.5 mg 投与群及びプラセボ投与群では、投与 16 及び 26 週時でわずかではあるが（0.5 pg/mL 未満）、ベースラインから統計学的に有意に減少したが（1.5 mg 投与群：p=0.001 及び p=0.004、プラセボ投与群：p<0.001 及び p=0.003）、0.75 mg 投与群では変化はなかった。

2.7.6.26.2.5.8 バイタルサイン

1.5 及び 0.75 mg 投与群では、各観察時点で実施医療機関で測定した座位収縮期血圧（最小二乗平均値）がベースラインから低下したが、投与 26 週時の 1.5 mg 投与群を除き（p=0.012）、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。実施医療機関で測定した座位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）は、1.5 及び 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。これらの結果は ABPM による血圧の結果と一致していた。1.5 及び 0.75 mg 投与群の実施医療機関で測定した座位脈拍数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、ABPM による脈拍数の結果と類似していた。また、用量依存的な脈拍数の増加が認められた。

2.7.6.26.2.5.9 心電図

全体で、デュラグルチド投与による心電図での異常所見が認められた被験者の割合は、過去に実施した試験の結果と一致していた。デュラグルチド投与によりわずかであるが、心電図で測定した心拍数は統計学的に有意に増加した。デュラグルチド投与による RR

間隔及び QT 間隔の短縮は心拍数の増加と一致していた。また、デュラグルチド投与により 2%～3%の PR 間隔（平均値）の延長が認められ、プラセボ投与群と比べて房室伝導ブロック（第 1 度房室ブロック）の発現割合がわずかに増加した。

2.7.6.26.2.5.10　低血糖

ITT 集団で治験薬投与期間中に発現した低血糖の発現割合及び発現率（30 日調整）を表 2.7.6.26-4 に示す。

試験期間中に、重症低血糖症は報告されなかった。低血糖の発現割合は全期間で 29%（219/755 例）であり、特に投与 4～8 週後でプラセボ投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で高かった（1.5 mg 投与群：34%、0.75 mg 投与群：32%、プラセボ投与群：21%）。全体的に、症候性低血糖症、無症候性低血糖症でも類似した結果であった。低血糖は日中に多く発現した。

表 2.7.6.26-4. 治験薬投与期間中に発現した低血糖の発現割合及び発現率（30 日調整）（GBDN 試験）

Hypoglycemia	Placebo N=250	Dulaglutide 0.75 mg N=254	P-value Dulaglutide 0.75 mg versus Placebo	Dulaglutide 1.5 mg N=251	P-value Dulaglutide 1.5 mg versus Placebo	Total N=755	Overall p-value
Total hypoglycemia							
Patients with hypoglycemia, n (%)	52 (20.8)	81(31.9)	.005	86 (34.3)	<.001	219 (29.0)	.002
Number of episodes	237	509		406		1152	
30-day adjusted rate, Mean (SD)	0.16 (0.55)	0.36 (1.24)	.006	0.33 (1.06)	.021		
Severe hypoglycemia							
Patients with hypoglycemia, n (%)	0	0	-	0	-	0	--
Number of episodes	0	0		0		0	
30-day adjusted rate, Mean (SD)	-	-	-	-	-	-	
Documented symptomatic hypoglycemia[a]							
Patients with hypoglycemia, n (%)	29 (11.6)	46 (18.1)	.04	54 (21.5)	.003	129 (17.1)	.011
Number of episodes	117	206		200		523	
30-day adjusted rate, Mean (SD)	0.08 (0.39)	0.16 (0.59)	.046	0.14 (0.43)	.098		
Asymptomatic hypoglycemia[a]							
Patients with hypoglycemia, n (%)	28 (11.2)	46 (18.1)	.028	49 (19.5)	.01	123 (16.3)	.026
Number of episodes	91	223		190		504	
30-day adjusted rate, Mean (SD)	0.06 (0.25)	0.15 (0.59)	.027	0.17 (0.89)	.018		
Nocturnal hypoglycemia							
Patients with hypoglycemia, n (%)	14 (5.6)	33 (13.0)	.004	26 (10.4)	.049	73 (9.7)	.018
Number of episodes	49	156		77		282	
30-day adjusted rate, Mean (SD)	0.03 (0.22)	0.12 (0.64)	.01	.06 (0.30)	0.28		
Non-nocturnal hypoglycemia							
Patients with hypoglycemia, n (%)	59 (23.6)	75 (29.5)	.132	84 (33.5)	.014	218 (28.9)	.049
Number of episodes	217	356		358		931	
30-day adjusted rate, Mean (SD)	0.15 (0.44)	0.26 (0.70)	.043	0.29 (0.97)	.022		

Abbreviations: Dula:= dulaglutide; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; SD = standard deviation.
[a] Results presented are from analyses using plasma glucose ≤70 mg/dL (≤3.9 mmol/L).
Source: fqhypa11.rtf; fqhypa12.rtf; fqhypa13.rtf; fqhypa15.rtf; fqhypa17.rtf; fqhypa18.rtf; smhypa11.rtf; smhypa12.rtf; smhypa13.rtf; smhypa15.rtf; smhypa17.rtf; smhypa18.rtf.
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
（GBDN CSR Table GBDN.12.83.）

2.7.6.26.2.5.11　体重

ITT 集団でのベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–1.85 ± 0.23 kg、0.75 mg 投与群で–0.86 ± 0.22 kg、プラセボ投与群で–0.08 ± 0.22 kg であり、プラセボ投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に体重が減少した（$p<0.001$ 及び $p=0.012$）。1.5 及び 0.75 mg 投与群ではプラセボ投与群と比べて投与 4 週時から統計学的に有意に体重が減少し（いずれも $p\leq0.042$）、投与 16 週時以降は一定となった。

2.7.6.26.2.5.12　抗デュラグルチド抗体

抗デュラグルチド抗体が測定された被験者のうち、治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上に上昇）が認められた被験者は、デュラグルチド投与群の 7 例（過去に GLP-1 受容体作動薬の投与を受けていない）であり、いずれの被験者でもデュラグルチドの中和抗体が検出された。これら 7 例で抗体発現は血糖コントロールに影響しなかった。

2.7.6.26.3　結論

1.5 mg 投与群では、プラセボ投与群と比べて ABPM による 24 時間平均収縮期血圧が約 2.8 mmHg 低下し、24 時間平均脈拍数は約 3～4 bpm 増加したが、拡張期血圧は変化がなかった。0.75 mg 投与群は、ABPM による 24 時間平均収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数のプラセボ投与群に対する非劣性が示された。1.5 及び 0.75 mg 投与群では、統計学的に有意に HbA1c 値及び体重が減少した。その他の安全性所見は過去のデュラグルチドの試験で報告された結果とおおむね一致していた。

2.7.6.26.4　付録

2.7.6.27 H9X-MC-GBCF 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1-7 項）

2.7.6.27.1 試験方法

項 目	内 容
標題	メトホルミンを使用している 2 型糖尿病患者を対象にデュラグルチドを週 1 回皮下投与したときの有効性及び安全性をシタグリプチンと比較するプラセボ対照、第 II/III 相試験
実施医療機関数及び実施国	111 施設（12 ヵ国）
試験実施期間	2008 年 10 月 16 日～2012 年 7 月 6 日
開発の相	第 II/III 相
目的	本試験は、メトホルミン（Met）を使用している 2 型糖尿病患者を対象に、投与 12 ヵ月後の血糖コントロールに対する効果を、デュラグルチド高用量とシタグリプチン 100 mg で比較することを主要目的とした検証試験であった。さらに、デュラグルチド高用量及び低用量、並びにシタグリプチンの有効性及び安全性を、全試験期間である投与 24 ヵ月後まで評価した。最初の 6 ヵ月では、デュラグルチドとプラセボの比較が可能となるようプラセボ投与群を含めた。試験デザインには、第 III 相として検証期で評価するデュラグルチド 1 又は 2 用量を選択（0.25～3.0 mg の中から選択）するために初期の用量設定ステージを組み込んだ。 1. 主要目的 ベースラインから投与 12 ヵ月（投与 52 週）時までの HbA1c 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 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%とした。 2. 副次的目的 主な副次的目的は、ベースラインからの HbA1c 変化量を指標として、Decision Point で選択したデュラグルチド用量の血糖コントロールに対する効果を、以下に関して検証する。主要目的及び主な副次的目的は Tree-gatekeeping 法を用いて多重性の調整を行い、ファミリーワイズの第 1 種の過誤確率を制御した。 ・ 投与 6 ヵ月時のプラセボに対するデュラグルチド高用量の優越性を示す。 ・ 投与 12 ヵ月時のシタグリプチンに対するデュラグルチド高用量の優越性を示す。 ・ 投与 6 ヵ月時のプラセボに対するデュラグルチド低用量の優越性を示す。 ・ 投与 12 ヵ月時のシタグリプチンに対するデュラグルチド低用量の非劣性を示す。 ・ 投与 12 ヵ月時のシタグリプチンに対するデュラグルチド低用量の優越性を示す。 その他の副次的目的を以下に示す。 • 以下の項目について、投与 12 及び 24 ヵ月時の Decision Point で選択したデュラグルチド用量とシタグリプチンを比較する。 ・ ベースラインからの空腹時血糖値の変化量 ・ ベースラインからの空腹時インスリン濃度の変化量 ・ ベースラインからの体重及び胴囲の変化量 ・ HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合 ・ 低血糖の発現割合

	・　Homeostasis Model Assessment 最新版（HOMA2）を用いたβ細胞機能及びインスリン感受性 ・　有害事象、臨床検査値、血清脂質（投与 12 ヵ月時のみ）、バイタルサイン、心電図 ・　Impact of Weight on Quality of Life-Lite（IWQoL-Lite） ・　European Quality of Life-5 Dimensions［EuroQoL（EQ-5D）］ ・　医療機関の利用（例：入院又は糖尿病での救急治療室の利用） • 以下の項目について、投与 6 ヵ月時のすべてのデュラグルチド用量の安全性及び有効性をプラセボと比較する。 ・　ベースラインからの HbA1c 変化量 ・　ベースラインからの空腹時血糖値の変化量 ・　ベースラインからの体重の変化量 ・　低血糖の発現割合 ・　有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図 • ベースラインからの HbA1c 変化量を指標として、Decision Point で選択したデュラグルチド用量の血糖コントロールの持続性をシタグリプチンと比較する。 • シタグリプチンと比べて Decision Point で選択したデュラグルチド用量の体重変化の持続性を評価する。 • デュラグルチドの薬物動態、デュラグルチドの曝露量と安全性及び有効性の関係を評価する。 • 抗デュラグルチド抗体の産生を評価する。
試験デザイン	本試験は、Met を使用している 2 型糖尿病患者を対象とし、デュラグルチド週 1 回投与とシタグリプチン（100 mg）1 日 1 回投与及びプラセボを比較した、アダプティブデザイン（inferentially seamless）、第 II/III 相、外来、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、24 ヵ月間、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験であった。本試験の投与期は 24 ヵ月間で、12 ヵ月と 24 ヵ月にデータを固定した。プラセボ期は 6 ヵ月間であった。本試験は、被験者をデュラグルチド 7 用量のいずれかにアダプティブに割り付けた Stage 1 と、投与量を選択後に固定割付した Stage 2 から構成された。本試験は、2 つの Stage を続けて実施し、さらに選択された用量のデュラグルチドを投与された被験者及び対照群に組み入れられたすべての被験者を最終解析に含むことを可能にしたデザインであった。被験者は、スクリーニングから割付まで（最大 11 週間）に、Met 以外の経口血糖降下薬をウォッシュアウトし、又は Met の使用を開始した。この期間内で、Met は割付前の少なくとも 6 週間、一定用量（1500 mg/day 以上）使用した。また、他の経口血糖降下薬は種類ごとに決められた期間ウォッシュアウトした［スルホニル尿素薬（SU 薬）は少なくとも 6 週間、チアゾリジン誘導薬（TZD）は少なくとも 8 週間］。 ＜Decision Point（デュラグルチドの投与量選択及び Stage 2 開始時点）＞ Stage 1 で、デュラグルチド投与群へアダプティブに割り付けるため、及び用量を決定するために Clinical Utility Index が構築された。Clinical Utility Index とは、デュラグルチド投与群を評価するために、有効性及び安全性の評価項目を用いてリスク及びベネフィットを数値化したものであり、Clinical Utility Index に含まれる項目は、投与 12 ヵ月時のベースラインからの HbA1c 変化量のシタグリプチンとの差、投与 6 ヵ月時のベースラインからの体重、拡張期血圧及び脈拍数の変化量のプラセボとの差を用いた。Stage 1 で、被験者は 1:1:3 の比でプラセボ／シタグリプチン、シタグリプチン、デュラグルチド 7

	用量のいずれかに割り付けられた。プラセボ／シタグリプチン及びシタグリプチンへの割付確率は Stage 1 を通して一定とした。デュラグルチド 7 用量への割付は割付時点までに蓄積されたデータ（事前に定めた安全性及び有効性の指標）に基づき、望ましい用量により高確率で割り付けられるようにアダプティブに行った。すなわちデュラグルチド投与群への割付確率は、各投与群に 5 例以上が割り付けられた後、2 週間ごとに更新された。200 例以上が割り付けられた段階で 2 週間ごとの解析時に、最大の Clinical Utility Index を示す投与量（Maximum Utility Dose）で目標とする有効性及び安全性が示されることを評価した。Maximum Utility Dose が事前に定めた用量選択基準に合致した場合、その投与量と、可能な限り低用量を選択した。低用量は定められた Clinical Utility Index のスコア（0.6 以上）を示し、さらに Maximum Utility Dose の 50%以下となる用量であった。Stage 1 で選択された用量（1.5 及び 0.75 mg）、プラセボ／シタグリプチン及びシタグリプチンに組み入れられた被験者（主要投与群）は 24 ヵ月の投与期を継続し、Stage 1 で選択されなかった用量に組み入れられた被験者は試験を中止した。Stage 2 では被験者は 2:2:2:1 の比で、デュラグルチド高用量、低用量、シタグリプチン及びプラセボ／シタグリプチンに割り付けられた。 試験デザインを図 2.7.6.27-3 に示す。
症例数	＜計画例数＞ Stage 1 割付例として最大 400 例、全体（Stage 1 及び Stage 2 の割付例）で最大 1566 例 ＜割付及び投与例数＞ Stage 1 割付例数：230 例［プラセボ／シタグリプチン投与群：38 例、シタグリプチン投与群：42 例、デュラグルチド 0.25 mg 投与群（0.25 mg 投与群）：24 例、デュラグルチド 0.5 mg 投与群（0.5 mg 投与群）：25 例、デュラグルチド 0.75 mg 投与群（0.75 mg 投与群）：21 例、デュラグルチド 1.0 mg 投与群（1.0 mg 投与群）：10 例、デュラグルチド 1.5 mg 投与群（1.5 mg 投与群）：25 例、デュラグルチド 2.0 mg 投与群（2.0 mg 投与群）：30 例、デュラグルチド 3.0 mg 投与群（3.0 mg 投与群）：15 例］ 主要投与群（Stage 1 及び Stage 2）割付例数：1098 例（プラセボ／シタグリプチン投与群：177 例、シタグリプチン投与群：315 例、0.75 mg 投与群：302 例、1.5 mg 投与群：304 例） 主要投与群（Stage 2）割付例数：972 例（プラセボ／シタグリプチン投与群：139 例、シタグリプチン投与群：273 例、0.75 mg 投与群：281 例、1.5 mg 投与群：279 例） ＜完了例数＞ 投与 12 ヵ月完了例数（主要投与群）：831 例（プラセボ／シタグリプチン投与群：112 例、シタグリプチン投与群：238 例、0.75 mg 投与群：243 例、1.5 mg 投与群：238 例） 投与 24 ヵ月完了例数（主要投与群）：657 例（プラセボ／シタグリプチン投与群：95 例、シタグリプチン投与群：186 例、0.75 mg 投与群：184 例、1.5 mg 投与群：192 例）
主な選択基準	同意取得の 6 ヵ月以上前に 2 型糖尿病と診断された、年齢が 18～75 歳の男性又は女性。食事及び運動療法のみを受けている場合、スクリーニング時の HbA1c 値が 8.0%を超え 9.5%以下の者、食事及び運動療法と経口血糖降下薬を併用している場合、スクリーニング時の HbA1c 値が 7.0%以上 9.5%以下の者。食事及び運動療法、経口血糖降下薬単独又は併用による糖尿病の治療を受けており、体格指数（BMI）が 25～40 kg/m^2、同意取得の 3 ヵ月以上前から体重が一定で

	ある者。
主な除外基準	特定の薬剤［グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬、中枢神経系刺激薬、消化管運動に影響する薬剤、体重減少を促進させる薬剤］を投与されている者。胃内容排出異常、肥満に対する胃バイパス術、心血管疾患、コントロール不良の高血圧、正常範囲外の心電図所見、肝障害、腎障害、内分泌異常、自己免疫異常を有する者。
治験薬の用量及び投与方法	被験薬：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 実対照薬：シタグリプチン 100 mg 1 日 1 回経口投与 プラセボ：週 1 回皮下投与又は 1 日 1 回経口投与 なお、被験者は試験期間中、Met（1500 mg/day 以上を経口投与）を使用する。
投与期間	デュラグルチド：24 ヵ月間 シタグリプチン：24 ヵ月間 プラセボ：6 ヵ月間
評価項目	＜有効性＞ 1.主要評価項目 ベースラインから投与 12 ヵ月（52 週）時までの HbA1c 変化量 2.副次的評価項目 ベースラインからの HbA1c 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、HOMA2 による β 細胞機能及びインスリン感受性、空腹時インスリン濃度 ＜安全性＞ 有害事象、致死的でない心血管イベント、臨床検査値（生化学的検査、全血球計算値、尿検査、アルブミン・クレアチニン比、カルシトニン値、アミラーゼ、リパーゼ、血清脂質を含む）、膵炎、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図、低血糖（血糖値が確認された症候性低血糖症、無症候性低血糖症、重症低血糖症、夜間低血糖症、血糖値が確認できない症候性低血糖症）、抗デュラグルチド抗体、体重、BMI、胴囲 ＜薬物動態＞ 血漿中デュラグルチド濃度 ＜ヘルスアウトカム＞ EQ-5D、IWQoL-Lite、医療機関の利用（入院、糖尿病での救急治療室の利用等）
解析方法	＜解析対象集団＞ 有効性の解析には、Intent to treat（ITT）集団を用いた。主要投与群の解析では治験実施計画書に適合した集団（Per protocol 集団：PP 集団）も用いた。ITT 集団は、割り付けられたすべての被験者と定義した。12 及び 24 ヵ月 PP 集団は、それぞれ投与 12 及び 24 ヵ月を完了し、治験薬の遵守割合が 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定義した。主要投与量群の評価でのみ PP 集団を用いた。安全性の解析には、ITT 集団を用いた。 ＜統計解析方法＞ 被験者が治験薬を割り付けられた Stage 別（Stage 1 のみ、Stage 2 のみ、Stage 1 及び Stage 2）に解析した。用量設定部分は Stage 1 のみを用い、選択された用量の有効性及び安全性の評価では Stage 1 及び

	Stage 2 を用いた。有効性の解析では、Stage 2 のみを用いた解析も実施した。 有効性： 主解析は、投与群、試験実施国を固定効果、ベースラインでの HbA1c 値を共変量とした共分散分析（AVCOVA）を用いた。最終観測値が欠測していた場合、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。割付日以降のデータがない場合は欠測とした。副次的な感度分析は、ベースライン値を共変量とした、制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）を用い、分散共分散構造により欠測値を調整した。投与群間の比較には Type III 平方和を用いた。HbA1c 値への効果の持続性は、上記の MMRM モデルを用い、最終観察時点をその前の観察時点間の平均値を比較することにより評価した。その他の有効性に関する連続測定値の解析にも上記の MMRM モデルを用いた。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、投与群ごとに要約し、ロジスティック回帰分析及び Cochran-Mantel-Haenszel 検定により解析した。効果の持続は、試験期間中のいくつかの時点及び最終観察時点で、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評価した。また、全体的効果の有意性を評価するためロジスティック回帰分析を行い、各投与群間の対比較のため Cochran-Mantel-Haenszel 検定を行った。主要目的及び 5 つの主な副次的目的を併せた 6 つの仮説では、Tree-gatekeeping 法を用いて多重性の調整を行い、片側有意水準 2.5%でファミリーワイズの第 1 種の過誤確率を制御した。有効性評価のための 4 つの解析及び人口統計学的特性の解析は、試験期間全体（Stage 1 及び Stage 2）を通して割り付けられた被験者を対象として実施したが、一部の解析は潜在的な偏りを避け、異なる Stage に割り付けられた被験者で血糖値に対する反応が異なるかどうかを確認するため Stage 2 で割り付けられた被験者のみの集団を対象として実施した。試験期間全体（Stage 1 と Stage 2）を通して割り付けられた被験者を対象とした解析では、選択バイアスによる第 1 種の過誤確率が高くなる可能性に対処するため片側有意水準 0.2%を名義水準として用いた。なお、Stage 2 で割り付けられた被験者のみの集団についての解析では選択バイアスの可能性はなく、有意水準の調整は行わなかった。一部の解析は Stage 1 で割り付けられた被験者のみを対象とし、9 つの投与群（0.25、0.5、0.75、1.0、1.5、2.0 及び 3.0 mg 投与群）の用量反応を要約した。 安全性： 臨床検査の連続測定値は、ノンパラメトリック法（順位による ANCOVA 及び Wilcoxon の順位和検定に基づく Hodges-Lehmann 推定量及び信頼区間）で解析した。一部の臨床検査項目は、尤度比カイ二乗検定を用いたシフトテーブルで解析した。体重は MMRM に加え、ANCOVA（LOCF）を用いて解析した。 カテゴリカルデータの投与群間比較には、期待値が 5 以上のセルが 80%以上ある場合にはカイ二乗検定を用い、中止理由、有害事象及び重篤な有害事象の解析には Fisher の直接確率計算を用いた。 いずれかの投与群で 5%以上の発現割合のある有害事象があった場合に対比較を行った。 サブグループ解析： HbA1c 値及び体重の変化量、有害事象に関してサブグループ解析を行った。HbA1c 値及び体重の変化量の解析には、投与群とサブグループの交互作用として追加された交互作用項を含めた ANCOVA

	（LOCF）を用いた。有害事象のサブグループ解析には、一般的なBreslow-Day検定を用いた。 ヘルスアウトカム： ヘルスアウトカムは投与群ごとに要約した。 薬物動態／薬力学： 母集団薬物動態解析を実施し、薬物動態／薬力学に及ぼす共変量を探索した。デュラグルチド投与量又は濃度と、安全性（脈拍数及び血圧）及び有効性（HbA1c値及び空腹時血糖値）との関連性、薬物動態又は薬力学でばらつきの原因となる被験者又は試験における因子を非線形混合効果モデルを用いて評価した。
症例数の設定根拠	予測検出力に基づき、Stage 1及びStage 2を合わせて少なくとも各実薬投与群（デュラグルチド投与群及びシタグリプチン投与群）で263例と設定した。従来の固定デザインで、HbA1c値の差が0、脱落率を20%、標準偏差を1.2%と仮定し、非劣性マージンを0.25%、2標本t統計量に基づく片側有意水準2.5%で検定を行うと、各群263例であった場合検出力は93%となる。

2.7.6.27.2 試験成績

本項では、特に記載がない限りStage 1及びStage 2でDecision Pointで選択されたデュラグルチド1.5及び0.75 mg投与群、並びにプラセボ／シタグリプチン投与群及びシタグリプチン投与群（主要投与群）に割り付けられたITT集団での結果のみを示す。

2.7.6.27.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

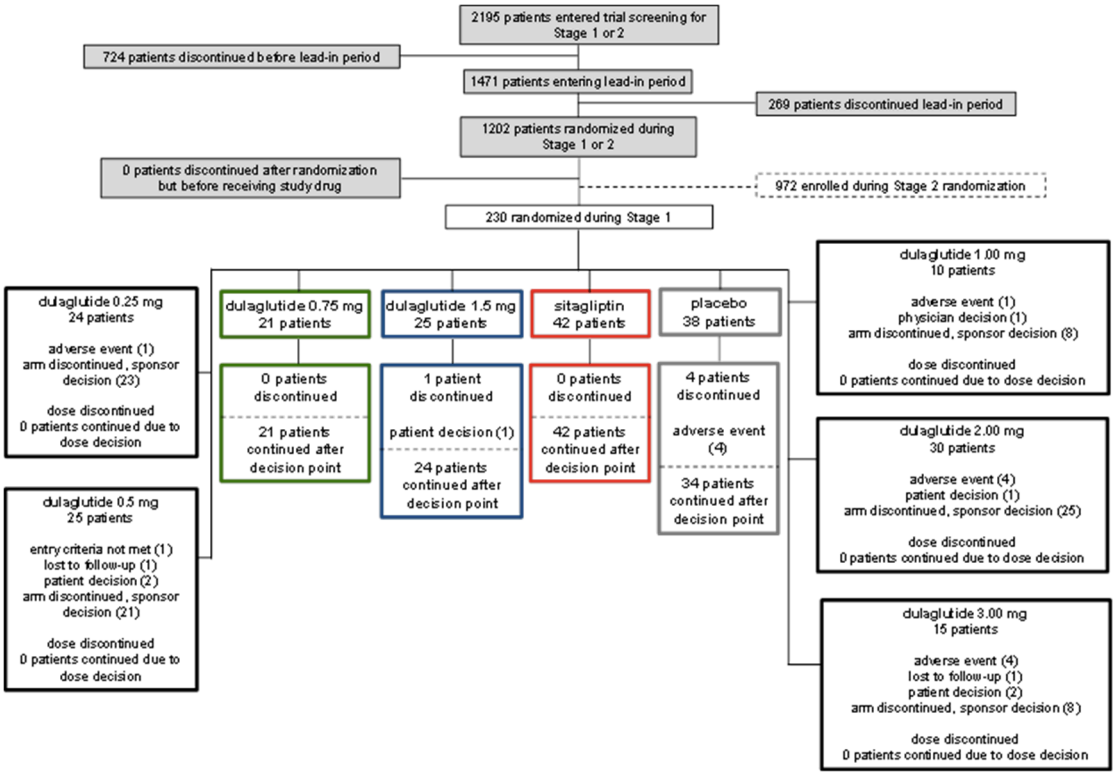
Stage 1及びStage 2で主要投与群に割り付けられた被験者の内訳を図2.7.6.27-1に、中止理由を表2.7.6.27-1に示す。

試験開始からDecision Point（デュラグルチドの用量選択及びStage 2開始時点）までの期間（Stage 1）で、被験者はアダプティブ割付確率でデュラグルチド7用量のうち1用量に、又は固定割付確率でプラセボ／シタグリプチン又はシタグリプチンのいずれかの投与群に割り付けられた。Stage 2（Decision Pointから試験終了までの期間）で、追加の被験者が固定割付確率で4つの主要投与群（1.5 mg投与群、0.75 mg投与群、プラセボ／シタグリプチン投与群及びシタグリプチン投与群）のいずれかに割り付けられた。Decision Pointで選択されなかった5つの用量に割り付けられた被験者は、Decision Point後に試験を中止した。

Stage 1で割り付けられた230例（0.25 mg投与群：24例、0.5 mg投与群：25例、0.75 mg投与群：21例、1.0 mg投与群：10例、1.5 mg投与群：25例、2.0 mg投与群：30例、3.0 mg投与群：15例、プラセボ／シタグリプチン投与群：38例及びシタグリプチン投与群：42例）のうち、主要投与群（1.5 mg投与群、0.75 mg投与群、プラセボ／シタグリプチン投与群及びシタグリプチン投与群）の121例（52.6%）がDecision Point後も試験を継続した。主要投与群の5例及び主要投与群以外の104例がDecision Pointの前、又は投与量決定後に試験を中止した。主な中止理由は、治験依頼者の決定が37.0%（85/230例、投与量決定のため試験を中止したすべての被験者を含む）、有害事象が6.1%（14/230例）であった。なお、3 mg投与群（8例）は、データモニタリング委員会

（DMC）により、長期投与による安全性のリスクのため、試験を中止した。中止理由に投与群間で差はなかった。

Stage 1 及び Stage 2 で主要投与群に割り付けられた 1098 例のうち、投与 12 ヵ月時までに 267 例（24.3%）が試験を中止し、831 例（75.7%）が試験を完了した。試験中止割合に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。主な中止理由は、有害事象が 10.5%（115/1098 例）、被験者の判断が 6.6%（73/1098 例）であった。投与 24 ヵ月時までに 441 例（40.2%）が試験を中止し、657 例（59.8%）が試験を完了した。試験中止例数は各投与群で同程度であった。主な中止理由は、有害事象が 21.0%（231/1098 例）、被験者の判断が 9.0%（99/1098 例）であった。



Note: Protocol violation was intended to mean a change, divergence, or departure from the study requirements, whether by the patient or investigator, that resulted in the patient's withdrawal from study participation.
後観察期間は含まない。
Sources: : [GBCF_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/smdisa21.rtf; smdisa41f.rtf; smdisa61.rtf; and smdisa71.rtf.

図 2.7.6.27-1. 被験者の内訳（GBCF 試験）

（GBCF CSR Figure GBCF.10.2.）

表 2.7.6.27-1. 中止理由の内訳（GBCF 試験）

Summary and Analysis of Patient Disposition
By Treatment and Visit up to 24 Months 12:33 24APR2013
Intent-to-Treat Patients in Primary Treatment Arms Randomized during Stage 1 or Stage 2
H9X-MC-GBCF

Disposition	PL/Sit (N=177) n (%)	Sit (N=315) n (%)	Dula_0.75 (N=302) n (%)	Dula_1.5 (N=304) n (%)	Total (N=1098) n (%)	Overall p-value*a
Completed Visit 11 (12 months)	112 (63.3)	238 (75.6)	243 (80.5)	238 (78.3)	831 (75.7)	
Discontinued Prior to Visit 11	65 (36.7)	77 (24.4)	59 (19.5)	66 (21.7)	267 (24.3)	.180
Discontinuation reason						
Adverse Event	29 (16.4)	30 (9.5)	23 (7.6)	33 (10.9)	115 (10.5)	
Subject Decision	17 (9.6)	27 (8.6)	17 (5.6)	12 (3.9)	73 (6.6)	
Lost to follow up	3 (1.7)	8 (2.5)	7 (2.3)	8 (2.6)	26 (2.4)	
Physician Decision	8 (4.5)	5 (1.6)	7 (2.3)	3 (1.0)	23 (2.1)	
Lack of Efficacy	6 (3.4)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	11 (1.0)	
Entry Criteria Not Met	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (0.7)	5 (1.6)	8 (0.7)	
Protocol Violation	1 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.7)	2 (0.7)	7 (0.6)	
Death	0 (0.0)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	3 (0.3)	
Sponsor Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	

Abbreviations: N = total number of intent-to-treat patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly; PL/Sit = placebo for the first 6 months and Sitagliptin after 6 months; Sit = Sitagliptin.

*a - p-values correspond to a comparison between discontinuation rates among primary treatment arms based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for country.

Program Location: [GBCF_prd]:/final/programs_stat/smdisa7
Output Location: [GBCF_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/smdisa71.rtf
Data Set Location: [GBCF_prd]:/final/data/shared

Summary and Analysis of Patient Disposition
By Treatment and Visit up to 24 Months 12:33 24APR2013
Intent-to-Treat Patients in Primary Treatment Arms Randomized during Stage 1 or Stage 2
H9X-MC-GBCF

Disposition	PL/Sit (N=177) n (%)	Sit (N=315) n (%)	Dula_0.75 (N=302) n (%)	Dula_1.5 (N=304) n (%)	Total (N=1098) n (%)	Overall p-value*a
Completed Visit 15 (24 months)	95 (53.7)	186 (59.0)	184 (60.9)	192 (63.2)	657 (59.8)	
Discontinued Prior to Visit 15	82 (46.3)	129 (41.0)	118 (39.1)	112 (36.8)	441 (40.2)	.147
Discontinuation reason						
Adverse Event	39 (22.0)	65 (20.6)	64 (21.2)	63 (20.7)	231 (21.0)	
Subject Decision	21 (11.9)	36 (11.4)	24 (7.9)	18 (5.9)	99 (9.0)	
Lost to follow up	4 (2.3)	9 (2.9)	11 (3.6)	13 (4.3)	37 (3.4)	
Physician Decision	9 (5.1)	9 (2.9)	11 (3.6)	4 (1.3)	33 (3.0)	
Lack of Efficacy	6 (3.4)	4 (1.3)	0 (0.0)	4 (1.3)	14 (1.3)	
Protocol Violation	1 (0.6)	3 (1.0)	3 (1.0)	4 (1.3)	11 (1.0)	
Entry Criteria Not Met	1 (0.6)	1 (0.3)	3 (1.0)	5 (1.6)	10 (0.9)	
Death	1 (0.6)	2 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)	4 (0.4)	
Sponsor Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.2)	

Abbreviations: N = total number of intent-to-treat patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly; PL/Sit = placebo for the first 6 months and Sitagliptin after 6 months; Sit = Sitagliptin.

*a - p-values correspond to a comparison between discontinuation rates among primary treatment arms based on the Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for country.

Program Location: [GBCF_prd]:/final/programs_stat/smdisa7
Output Location: [GBCF_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/smdisa71.rtf
Data Set Location: [GBCF_prd]:/final/data/shared

（GBCF CSR Table GBCF.10.2.）

2.7.6.27.2.2　人口統計学的及び他の疾患特性

Stage 1 及び Stage 2 で主要投与群に割り付けられた ITT 集団のベースラインでの人口統計学的及び他の疾患の特性を表 2.7.6.27-5 に示す。

年齢の平均値は 54.08 歳、性別の内訳は男性が 47.4%、女性が 52.6%であった。2 型糖尿病の罹病期間の平均値は 7.12 年、体重の平均値は 86.41 kg、BMI の平均値は 31.22 kg/m^2、HbA1c 値の平均値は 8.13%であった。人口統計学的及び他の疾患特性は投与群間で類似していた。また、高血圧、脂質異常症といった心血管系のリスクとなる疾患を合併した被験者の割合、及びバイタルサインの結果も投与群間で類似していた。

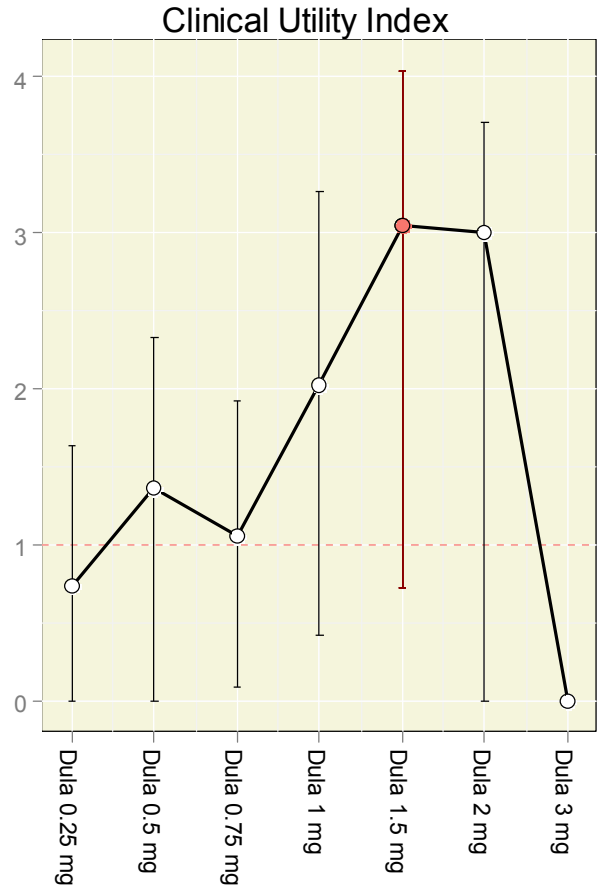
Stage 1 で割り付けられた ITT 集団での人口統計学的及び他の疾患特性でも、投与群間で類似していた。

2.7.6.27.2.3　投与量決定

Stage 1 では、登録された 230 例のうち 199 例のデータがアダプティブな部分の解析に寄与した。統計解析センター（SAC）で 2 週間ごとに Clinical Utility Index に含まれる 4 つの指標（HbA1c 値、体重、脈拍数及び拡張期血圧のベースラインからの変化量）を用いて、デュラグルチド投与群へアダプティブに割付確率を更新し、200 例以上が割り付けられた段階で用量選択の評価も行われた。

10 回目のデータレビューで、1.5 mg が最も Clinical Utility Index が高く、Maximum Utility Dose として選択された（図 2.7.6.27-2）。さらに、0.75 mg が Clinical Utility Index が 0.6 以上かつ用量が Maximum Utility Dose の 50%以下という基準に合致したため、2 つ目の用量として選択された。よって 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群を主要投与群として、これらの用量群への割付を継続した。

試験終了後に検証済みの Clinical Utility Index に含まれる有効性及び安全性の 4 つの指標のデータを用いて Stage 1 の投与量の統計解析を実施した結果は、投与量決定及び Stage 1 の結果を支持するものであった。さらに、薬物動態／薬力学解析の結果も、選択された用量が目標とする臨床プロファイルに一致することを支持していた。



Abbreviations: Dula = dulaglutide dose delivered once weekly;.

図 2.7.6.27-2. Decision Point での各投与量の Clinical Utility Index（GBCF 試験）

（GBCF CSR Figure GBCF.11.1.）

2.7.6.27.2.4　治験薬の投薬遵守割合

経口剤では、投与回数が各 Visit 間で必要な回数の 75%以上であった場合を、デュラグルチド又はプラセボ（注射剤）では、投与回数が各 Visit 間で必要な回数の 75%以上であり、連続した未投与が 2 回を超えていない場合を、各 Visit 間隔の投薬遵守とした。

全投与群（デュラグルチドの 9 つの投与群、プラセボ／シタグリプチン投与群及びシタグリプチン投与群）の投与 6、12 及び 24 ヵ月時の平均投薬遵守割合はおよそ 97%であった。

2.7.6.27.2.5　有効性

2.7.6.27.2.5.1　主要及び副次評価項目：HbA1c 変化量

ベースラインから投与 6 及び 12 ヵ月時までの HbA1c 変化量を表 2.7.6.27-2 に示す。

主要評価項目であるベースラインから投与 12 ヵ月時（LOCF）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–1.10% ± 0.06%、0.75 mg 投与群で–0.87% ± 0.06%、シタグリプチン投与群で–0.39% ± 0.06%であった。1.5 mg 投与群とシタ

グリプチン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、–0.71%（–0.87%、–0.55%）であり、主要目的であるシタグリプチンに対するデュラグルチド 1.5 mg の非劣性が示された（調整済み片側 p<0.001）。また、副次目的であるシタグリプチンに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性も示された（調整済み片側 p<0.001）。さらに、0.75 mg 投与群とシタグリプチン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、–0.47%（–0.63%、–0.31%）であり、シタグリプチンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性及び優越性も示された（それぞれ調整済み片側 p<0.001）。

ベースラインから投与 6 ヵ月時（LOCF）までの HbA1c 変化量でも、プラセボに対するデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg の優越性が示された（それぞれ調整済み片側 p<0.001）。

副次解析及び PP 集団での結果も、主解析の結果を支持するものであった。これらの結果は、シタグリプチンに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性を予測した投与量決定を支持するものであった。また、Stage 2 で割り付けられた ITT 及び PP 集団での主解析及び副次解析の結果は、Stage 1 及び Stage 2 全体の集団で解析した結果と一致した。

ベースラインから投与 24 ヵ月時（LOCF）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–0.99% ± 0.06%、0.75 mg 投与群で–0.71% ± 0.07%、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投与 24 ヵ月時（LOCF）に、ベースラインから統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群とシタグリプチン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、それぞれ–0.67%（–0.84%、–0.50%）及び–0.39%（–0.56%、–0.22%）であり、HbA1c 値はシタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（それぞれ調整済み片側 p<0.001）。

表 2.7.6.27-2. ベースラインから投与 6 及び 12 ヵ月時までの HbA1c 変化量（GBCF 試験）

Summary and Analysis of HbA1c(%) for Primary and Gated Secondary Objectives　Page 1 of 1
ANCOVA using LOCF at 6 Months and 12 Months　12:14 24APR2013
Intent-to-Treat Patients in Primary Treatment Arms Randomized during Stage 1 or Stage 2
H9X-MC-GBCF

Treatment HbA1c	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Median	Min, Max	p-value*a
PL/Sit (N=177)						
Baseline	177	8.10 (1.14)		7.90	4.90, 12.10	
Value at 6 mo	176	8.11 (1.45)	8.16 (0.07)	7.90	5.60, 13.40	
Value at 12 mo	176	7.79 (1.57)	7.88 (0.08)	7.30	5.40, 13.40	
Change at 6 mo	176	0.02 (1.00)	0.03 (0.07)	0.00	-3.50, 5.10	.616
Change at 12 mo	176	-0.31 (1.09)	-0.25 (0.08)	-0.40	-3.50, 3.40	.002
Sit (N=315)						
Baseline	314	8.09 (1.09)		7.90	6.00, 12.80	
Value at 6 mo	312	7.46 (1.20)	7.52 (0.05)	7.20	5.40, 12.10	
Value at 12 mo	312	7.65 (1.31)	7.73 (0.06)	7.45	5.10, 12.50	
Change at 6 mo	311	-0.62 (0.86)	-0.61 (0.05)	-0.60	-3.50, 2.40	<.001
Change at 12 mo	311	-0.44 (0.95)	-0.39 (0.06)	-0.40	-3.70, 4.60	<.001
Dula_0.75 (N=302)						
Baseline	302	8.19 (1.11)		8.00	6.30, 13.90	
Value at 6 mo	297	7.14 (1.20)	7.11 (0.06)	6.80	5.10, 16.00	
Value at 12 mo	297	7.26 (1.29)	7.26 (0.06)	7.00	4.80, 16.00	
Change at 6 mo	297	-1.04 (0.96)	-1.01 (0.06)	-1.00	-4.30, 2.60	<.001
Change at 12 mo	297	-0.91 (1.09)	-0.87 (0.06)	-0.90	-4.40, 3.10	<.001
Dula_1.5 (N=304)						
Baseline	303	8.12 (1.05)		7.90	5.10, 13.20	
Value at 6 mo	302	6.88 (1.03)	6.90 (0.05)	6.70	4.90, 10.70	
Value at 12 mo	302	6.97 (1.11)	7.02 (0.06)	6.70	5.00, 11.00	
Change at 6 mo	301	-1.25 (0.97)	-1.22 (0.05)	-1.30	-4.90, 2.30	<.001
Change at 12 mo	301	-1.16 (1.08)	-1.10 (0.06)	-1.20	-4.20, 3.70	<.001

Treatment Comparisons	LS Mean Difference (Nominal 95% CI)	Raw p-value*b	Adjusted Alpha*c	Adjusted p-value*d
Dula_1.5 Noninf to Sit at 12 mo	-0.71 (-0.87, -0.55)	<.001	.025	<.001 ‡
Dula_1.5 Superior to PL/Sit at 6 mo	-1.26 (-1.42, -1.09)	<.001	.025	<.001 ‡
Dula_1.5 Superior to Sit at 12 mo	-0.71 (-0.87, -0.55)	<.001	.020	<.001 ‡

```
Dula_0.75  Superior to PL/Sit at  6 mo  -1.05 (-1.21, -0.88) |  <.001      .015    | <.001 ‡
Dula_0.75  Noninf   to Sit    at 12 mo  -0.47 (-0.63, -0.31) |  <.001      .025    | <.001 ‡
Dula_0.75  Superior to Sit    at 12 mo  -0.47 (-0.63, -0.31) |  <.001      .025    | <.001 ‡
Sit versus PL/Sit at 6 mo               -0.64 (-0.81, -0.48) |  <.001       NA     |     NA
-----------------------------------------------------------------------------------------------
Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval;
HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares
mean; Max = maximum; Min = minimum; mo = months; N = total number of patients in specified
treatment arm; n = number of patients in specified category; NA = not applicable; Noninf =
noninferior; SD = standard deviation; SE = standard error.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly; PL/Sit = placebo for the
first 6 months and Sitagliptin after 6 months; Sit = Sitagliptin.

Confidence intervals, p-values based on ANCOVA model:
Dependent Variable = Country + Baseline + Treatment (Type III sums of squares).
*a - Within group 2-sided p-values are from t-tests on LS Mean change from baseline.
*b - 1-sided raw p-value (no multiplicity adjustment).
*c, *d - alpha level and 1-sided p-value adjusted for multiplicity, based on tree-gatekeeping
strategy.
‡ - significant at family-wise 1-sided Type I error of 0.025 level.

Program Location: [GBCF_prd]:/final/programs_stat/aceffa1
Output Location: [GBCF_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/aceffa13.rtf
Data Set Location: [GBCF_prd]:/final/data/shared
```

（GBCF CSR Table GBCF.11.5.）

2.7.6.27.2.5.2 副次的評価項目

2.7.6.27.2.5.2.1 HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

投与 6 ヵ月時（LOCF）に HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 60.9%（184/302 例）、0.75 mg 投与群で 55.2%（164/297 例）、プラセボ／シタグリプチン投与群で 21.0%（37/176 例）、シタグリプチン投与群で 37.8%（118/312 例）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、それぞれ 46.7%（141/302 例）、31.0%（92/297 例）、12.5%（22/176 例）及び 21.8%（68/312 例）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／シタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001）。

投与 12 ヵ月時（LOCF）に HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 57.6%（174/302 例）、0.75 mg 投与群で 48.8%（145/297 例）、プラセボ／シタグリプチン投与群で 34.7%（61/176 例）、シタグリプチン投与群で 33.0%（103/312 例）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、それぞれ 41.7%（126/302 例）、29.0%（86/297 例）、24.4%（43/176 例）及び 19.2%（60/312 例）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、シタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 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<0.001、6.5%以下：p<0.001 及び p=0.005）。

投与 24 ヵ月時（LOCF）で、HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 54.3%（164/302 例）、0.75 mg 投与群で 44.8%（133/297 例）、プラセボ／シタグリプチン投与群で 29.5%（52/176 例）、シタグリプチン投与群で 31.1%（97/312 例）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、それぞれ 39.1%（118/302 例）、24.2%（72/297 例）、16.5%（29/176 例）及び 14.1%（44/312 例）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、シタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001）。

2.7.6.27.2.5.2.2 空腹時血糖値

ベースラインから投与 6 ヵ月時までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–2.38 ± 0.12 mmol/L、0.75 mg 投与群で–1.97 ± 0.12 mmol/L、プラセボ／シタグリプチン投与群で–0.49 ± 0.16 mmol/L、シタグリプチン投与群で –0.97 ± 0.11 mmol/L であり、1.5 mg 投与群で最も低下した。1.5 mg 投与群とプラセボ／シタグリプチン投与群及びシタグリプチン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、それぞれ –1.89 mmol/L （ –2.27 mmol/L 、 –1.51 mmol/L ） 及 び –1.41 mmol/L（–1.72 mmol/L、–1.10 mmol/L）であり、プラセボ／シタグリプチン投与群及びシタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。さらに、0.75 mg 投与群とシタグリプチン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、–0.99 mmol/L（–1.30 mmol/L、–0.68 mmol/L）であり、シタグリプチン投与群と比べて 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（p<0.001）。

ベースラインから投与 12 ヵ月時までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–2.38 ± 0.13 mmol/L、0.75 mg 投与群で–1.63 ± 0.13 mmol/L、プラセボ／シタグリプチン投与群で–0.92 ± 0.18 mmol/L、シタグリプチン投与群で –0.90 ± 0.13 mmol/L であり、1.5 mg 投与群で最も低下した。1.5 mg 投与群と 0.75 mg 投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は–0.75 mmol/L（–1.09 mmol/L、–0.40 mmol/L）であり、0.75 mg 投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（p<0.001）。また、1.5 及び 0.75 mg 投与群とシタグリプチン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、それぞれ–1.47 mmol/L（–1.82 mmol/L、–1.13 mmol/L）及び–0.73 mmol/L（–1.07 mmol/L、–0.39 mmol/L）であり、シタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。

ベースラインから投与 24 ヵ月時までの変化量の結果は、投与 6 及び 12 ヵ月の結果と同様であり、1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群とシタグリプチン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、それぞれ–1.51 mmol/L（–1.93 mmol/L、–1.10 mmol/L）及び –0.92 mmol/L（–1.33 mmol/L、–0.51 mmol/L）であり、シタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。

2.7.6.27.2.5.2.3　HOMA2

ベースラインから投与 6 ヵ月時までの HOMA2-%B の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 32.28% ± 2.67%、0.75 mg 投与群で 26.98% ± 2.60%、プラセボ／シタグリプチン投与群で 1.60% ± 4.02%、シタグリプチン投与群で 10.81% ± 2.66%であった。プラセボ／シタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に上昇した（それぞれ p<0.001）。

ベースラインから投与 6 ヵ月時までの HOMA2-%S の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 5.75% ± 2.34%、0.75 mg 投与群で 0.78% ± 2.28%、プラセボ／シタグリプチン投与群で 9.82% ± 3.50%、シタグリプチン投与群で 2.29% ± 2.33%であり、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。1.5 mg 投与群とプラセボ／シタグリプチン投与群の変化量は同程度であり、プラセボ／シタグリプチン投与群は、0.75 mg 投与群と比べて統計学的に有意に上昇した（p=0.026）。

HOMA2-%B は、すべての投与群で、投与 12 及び 24 ヵ月時にベースラインから上昇した。ベースラインから投与 12 ヵ月時までの HOMA2-%B の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 33.57% ± 2.51%、0.75 mg 投与群で 22.30% ± 2.47%、プラセボ／シタグリプチン投与群で 10.09% ± 3.82%、シタグリプチン投与群で 6.66% ± 2.53%であった。ベースラインから投与 24 ヵ月時までの変化量は、それぞれ 30.89% ± 3.05%、19.11% ± 3.00%、4.52% ± 4.85%及び 1.47% ± 3.15%であった。シタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群では、投与 12 及び 24 ヵ月時に統計学的に有意に上昇した（それぞれ p<0.001）。

HOMA2-%S は、すべての投与群で、投与 12 ヵ月時にベースラインから上昇した。ベースラインから投与 12 ヵ月時までの HOMA2-%S の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 4.69% ± 2.35%、0.75 mg 投与群で 2.28% ± 2.32%、プラセボ／シタグ

リプチン投与群で 3.99%±3.59%、シタグリプチン投与群で 4.25%±2.37%であった。ベースラインから投与 24 ヵ月時までの変化量は、それぞれ 3.82%±3.00%、–0.12%±2.95%、6.54%±4.79%及び 5.61%±3.11%であった。いずれも時点でも投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.27.2.5.2.4 体重

ベースラインからの投与 6 ヵ月時までの体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–3.18±0.18 kg、0.75 mg 投与群で–2.63±0.19 kg、プラセボ／シタグリプチン投与群で–1.47±0.24 kg、シタグリプチン投与群で–1.46±0.18 kg であった。1.5 mg 投与群とプラセボ／シタグリプチン投与群及びシタグリプチン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、それぞれ–1.70 kg（–2.27 kg、–1.14 kg）及び–1.72 kg（–2.20 kg、–1.24 kg）であった。また、0.75 mg 投与群とプラセボ／シタグリプチン投与群及びシタグリプチン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、それぞれ–1.16 kg（–1.73 kg、–0.60 kg）及び–1.18 kg（–1.66 kg、–0.70 kg）であった。プラセボ／シタグリプチン投与群及びシタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に減少した（それぞれ p<0.001）。

ベースラインから投与 12 ヵ月時までの体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–3.03±0.22 kg、0.75 mg 投与群で–2.60±0.23 kg、プラセボ／シタグリプチン投与群で–1.61±0.29 kg、シタグリプチン投与群で–1.53±0.22 kg であった。1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群とシタグリプチン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、それぞれ–1.50 kg（–2.08 kg、–0.92 kg）及び–1.07 kg（–1.65%、–0.48%）であり、シタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に減少した（それぞれ p<0.001）。

ベースラインから投与 24 ヵ月時までの体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–2.88±0.25 kg、0.75 mg 投与群で–2.39±0.26 kg、プラセボ／シタグリプチン投与群で–1.89±0.32 kg、シタグリプチン投与群で–1.75±0.25 kg であった。1.5 及び 0.75 mg 投与群とシタグリプチン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、それぞれ–1.14 kg（–1.78%、–0.49%）及び–0.64 kg（–1.29%、0.01%）であり、シタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に減少した（p<0.001）。

1.5 mg 投与群はプラセボ投与群及びシタグリプチン投与群と比べて統計学的に有意に体重を減少させ、かつシタグリプチン投与群と比べて統計学的に有意な作用が 24 ヵ月間持続することが示唆された。一方、0.75 mg 投与群でも、同様の傾向がみられたが、投与 24 ヵ月時にはシタグリプチン投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.27.2.6 安全性

2.7.6.27.2.6.1 治験薬の曝露期間

平均曝露期間は、1.5 mg 投与群で 80.7 週間、0.75 mg 投与群で 81.6 週間、プラセボ／シタグリプチン投与群で 68.8 週間、シタグリプチン投与群で 78.8 週間であった。曝露期間の中央値は各投与群で 103.0～103.3 週間であった。52 週以上治験薬を投与された被験

者の割合は 1.5 mg 投与群で 78.3%（238/304 例）、0.75 mg 投与群で 80.1%（242/302 例）及びシタグリプチン投与群で 76.5%（241/315 例）、102 週以上でそれぞれ 57.2%（174/304 例）、57.3%（173/302 例）及び 56.5%（178/315 例）であった。プラセボ／シタグリプチン投与群 177 例のうち、128 例（72.3%）が 26 週間のプラセボ期を完了した。

2.7.6.27.2.6.2　有害事象の要約

本項では、治験薬投与開始日以降に発現又は悪化した有害事象を評価した。有害事象の要約を表 2.7.6.27-3 に示す。

試験期間中に 4 例（1.5 mg 投与群で 1 例、プラセボ／シタグリプチン投与群で 1 例、シタグリプチン投与群で 2 例）が死亡した。投与 24 ヵ月までの重篤な有害事象の発現割合、試験中止に至った有害事象の発現割合は、各投与群間で同程度であった。有害事象の発現割合は、他の投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で高かった。

表 2.7.6.27-3. 有害事象の要約（GBCF 試験）

Adverse Event[a]	Time Period (Months)	Number (%) of Patients PL/Sita N=177	Sita N=315	Dula 0.75 N=302	Dula 1.5 N=304
Deaths	up to 24	1 (0.1)	2 (0.1)	0	1 (<0.1)
Serious adverse events	up to 6	6 (3.4)	11 (3.5)	10 (3.3)	17 (5.6)
	up to 12	11 (6.2)	17 (5.4)	16 (5.3)	26 (8.6)
	up to 24	16 (9.0)	32 (10.2)	23 (7.6)	36 (11.8)
Discontinuations due to an adverse event or death	up to 6	24 (13.6)	14 (4.4)	12 (4.0)	22 (7.2)
	up to 12	29 (16.4)	32 (10.2)	23 (7.6)	34 (11.2)
	up to 24	40 (22.6)	67 (21.3)	64 (21.2)	64 (21.1)
Treatment-emergent adverse events	up to 6	111 (62.7)	185 (58.7)	204 (67.5)	208 (68.4)
	up to 12	128 (72.3)	219 (69.5)	231 (76.5)	233 (76.6)
	up to 24	139 (78.5)	242 (76.8)	255 (84.4)	259 (85.2)

Abbreviations: Dula = dulaglutide dose in mg; PL/Sita = placebo/sitagliptin sequence; Sita = sitagliptin.

[a] Patients may be counted in more than one category.

本表の集計期間に後観察期間は含めない（死亡例を除く）。

Sources: [GBCF_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/lsadja11.rtf (deaths); smteac31.rtf, smteab31.rtf, smteab32.rtf (TEAE); smsaea11.rtf, smsaeb12.rtf, smsaeb11.rtf (SAE); smdisc51.rtf, smdisa52.rtf, and smdisa51.rtf (discont).

（GBCF CSR Table GBCF.12.3.）

2.7.6.27.2.6.3　有害事象

治験薬投与期間中（投与 24 ヵ月まで）に発現したすべての有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.27-6 に示す。

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 85.2%（259/304 例）、0.75 mg 投与群で 84.4%（255/302 例）、プラセボ／シタグリプチン投与群で 78.5%（139/177 例）、シタグリプチン投与群で 76.8%（242/315 例）であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 37.5%（114/304 例）、0.75 mg 投与群で 34.4%（104/302 例）、プラセボ／シタグリプチン投与群で 25.4%（45/177 例）、シタグリプチン投与群で 25.1%（79/315 例）であった。

因果関係を問わない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、1.5 mg 投与群では悪心 17.4%（53/304 例）、下痢 16.1%（49/304 例）、鼻咽頭炎 13.8%（42/304 例）、嘔吐 13.5%（41/304 例）、高血糖 9.9%（30/304 例）、食欲減退及び頭痛各 9.5%（29/304 例）、上気道感染 7.2%（22/304 例）、腹痛 6.9%（21/304 例）、尿路感染及び背部痛各 6.6%（20/304 例）、咳嗽 6.3%（19/304 例）、消化不良 5.9%（18/304 例）及びインフルエンザ 5.3%（16/304 例）、0.75 mg 投与群では鼻咽頭炎 15.6%（47/302 例）、悪心 14.6%（44/302 例）、高血糖 12.6%（38/302 例）、下痢 11.9%（36/302 例）、背部痛及び頭痛各 8.9%（27/302 例）、嘔吐 8.3%（25/302 例）、上気道感染及び尿路感染各 7.3%（22/302 例）、関節痛及び消化不良各 6.3%（19/302 例）、インフルエンザ及び浮動性めまい各 6.0%（18/302 例）、食欲減退 5.6%（17/302 例）、便秘 5.3%（16/302 例）及び腹部膨満 5.0%（15/302 例）、プラセボ／シタグリプチン投与群では高血糖 15.8%（28/177 例）、鼻咽頭炎 13.6%（24/177 例）、尿路感染 7.9%（14/177 例）、下痢 8.5%（15/177 例）、頭痛 6.8%（12/177 例）、上腹部痛 5.6%（10/177 例）、悪心及び背部痛各 5.1%（9/177 例）、シタグリプチン投与群では高血糖 15.9%（50/315 例）、鼻咽頭炎 14.3%（45/315 例）、頭痛 8.3%（26/315 例）、悪心 6.7%（21/315 例）、上気道感染、尿路感染及び背部痛各 6.0%（19/315 例）、下痢 5.7%（18/315 例）、咳嗽 5.1%（16/315 例）であった。胃腸障害である悪心、下痢、嘔吐、便秘、腹部膨満、及び食欲減退の発現割合は、投与群間で統計学的有意差が認められ（いずれも $p \leq 0.003$）、シタグリプチン投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で高かった。

中等度の有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 41.4%（126/304 例）、0.75 mg 投与群で 43.0%（130/302 例）、プラセボ／シタグリプチン投与群で 32.8%（58/177 例）、シタグリプチン投与群で 37.8%（119/315 例）であった。高度の有害事象の発現割合は 1.5 mg 投与群で 14.5%（44/304 例）、0.75 mg 投与群で 9.9%（30/302 例）、プラセボ／シタグリプチン投与群で 18.6%（33/177 例）、シタグリプチン投与群で 12.7%（40/315 例）であり、プラセボ／シタグリプチン投与群で最も高かった。いずれかの群で 3 例以上にみられた高度な有害事象は、悪心、嘔吐、腹部膨満、高血糖、関節痛、筋痙縮及び高血圧であった。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、1.5 mg 投与群では悪心 14.5%（44/304 例）、嘔吐及び食欲減退各 9.5%（29/304 例）、下痢 8.2%（25/304 例）であり、0.75 mg 投与群では悪心 10.9%（33/302 例）、食欲減退

5.3%（16/302 例）、下痢及び嘔吐各 5.0%（15/302 例）、シタグリプチン投与群では高血糖 5.1%（16/315 例）であった。プラセボ／シタグリプチン投与群で発現割合が 5%以上であった治験薬との因果関係を否定できない有害事象はなかった。

2.7.6.27.2.6.4　死亡及びその他重篤な有害事象

治験薬投与期間（投与 24 ヵ月まで）及び後観察期の死亡例及び重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.27-7 に示す。

治験薬投与期間（投与 24 ヵ月まで）及び後観察期に 4 例が死亡した。内訳は、1.5 mg 投与群の脳血管発作 1 例、プラセボ／シタグリプチン投与群の心肺停止 1 例、シタグリプチン投与群の突然死及び子宮癌各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係を否定された。外部判定委員によりこれらのうち 3 例（心肺停止、脳血管発作及び突然死）は心血管系の有害事象、1 例（子宮癌）は非心血管系の有害事象と判定されたが、心肺停止はおそらく突然死であると考えられた。

治験薬投与期間（投与 24 ヵ月まで）に重篤な有害事象は、1.5 mg 投与群で 11.8%（36/304 例）、0.75 mg 投与群で 7.6%（23/302 例）、プラセボ／シタグリプチン投与群で 9.0%（16/177 例）、シタグリプチン投与群で 10.2%（32/315 例）に発現し、発現割合は各投与群間で同程度であった。

重篤な有害事象の発現割合の高かった事象の器官別大分類別は、心臓障害 1.5%（17/1098 例）、感染症および寄生虫症 1.5%（16/1098 例）、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）1.3%（14/1098 例）、筋骨格系および結合組織障害及び傷害、中毒および処置合併症が各 1.1%（12/1098 例）であった。

2.7.6.27.2.6.5　その他重要な有害事象

2.7.6.27.2.6.5.1　試験中止に至った有害事象

治験薬投与期間（投与 24 ヵ月まで）に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.27-8 に示す。

試験中止に至った有害事象は、1.5 mg 投与群で 21.1%（64/304 例）、0.75 mg 投与群で 21.2%（64/302 例）、プラセボ／シタグリプチン投与群で 22.6%（40/177 例）、シタグリプチン投与群で 21.3%（67/315 例）に発現し、発現割合は各投与群間で同程度であった。

最も発現割合が高かった試験中止に至った有害事象は高血糖で［1.5 mg 投与群で 9.2%（28/304 例）、0.75 mg 投与群で 12.6%（38/302 例）、プラセボ／シタグリプチン投与群で 15.3%（27/177 例）、シタグリプチン投与群で 14.0%（44/315 例）］、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。その他の試験中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの投与群でも 3%以下であった。

試験中止に至った有害事象のうち 31.9%（75/235 例）は、治験責任医師により治験薬との因果関係を否定されなかった。

2.7.6.27.2.6.5.2　心血管イベント

外部判定委員に心血管イベントと判定された被験者は 18 例［1.5 mg 投与群で 2.0%（6/304 例）、0.75 mg 投与群で 1.3%（4/302 例）、プラセボ／シタグリプチン投与群で 1.7%（3/177 例）、シタグリプチン投与群で 1.6%（5/315 例）］であった。このうち 3 例（1.5 mg 投与群、プラセボ／シタグリプチン投与群及びシタグリプチン投与群で各 1 例）は第 2.7.6.27.2.6.4 項に示した致死的な心血管イベントであり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.27.2.6.5.3　胃腸障害

1.5 mg 投与群で悪心の発現割合は、投与 2 週時に 14.8%（45/304 例）と最大となり、その後投与 6 ヵ月まで徐々に低下した。投与 6、12 及び 24 ヵ月までの発現割合は、それぞれ 4.6%（14/304 例）、4.9%（15/304 例）及び 2.6%（8/304 例）であり、投与 6 ヵ月から投与 24 ヵ月までは一定となった。0.75 mg 投与群でも同様の結果であり、投与 2 週時に 8.9%（27/302 例）に最大となり、投与 6、12 及び 24 ヵ月では、それぞれ 3.3%（10/302 例）、2.3%（7/302 例）及び 1.0%（3/302 例）であった。また、1.5 及び 0.75 mg 投与群の下痢及び嘔吐の発現割合は、投与 2 週時に最大となり［下痢：7.9%（24/304 例）及び 4.0%（12/302 例）、嘔吐：8.9%（27/304 例）及び 3.6%（11/302 例）］、その後投与 6 ヵ月まで緩やかに低下した後、一定となった。胃腸関連の有害事象の多くは軽度又は中等度であり、試験期間を通して試験中止に至ったのは 3%以下であった。

2.7.6.27.2.6.5.4　膵炎

治験薬投与期間中に外部判定委員会で急性膵炎と判定された被験者は、プラセボ／シタグリプチン投与群 1 例（シタグリプチン投与中に発現）、シタグリプチン投与群 2 例であった。慢性膵炎の疑いのあった 1.5 mg 投与群の 1 例は膵炎と判定されなかった。

2.7.6.27.2.6.5.5　甲状腺関連事象

試験期間中に、プラセボ／シタグリプチン投与群 1 例、0.75 mg 投与群 1 例、1.5 mg 投与群 1 例に甲状腺新生物、1.5 mg 投与群 1 例に甲状腺癌が発現した。さらにデュラグルチド 2.0 mg を投与された 1 例に甲状腺癌が発現した。3 例の甲状腺新生物はいずれも治験薬との因果関係を否定されたが、2 例の甲状腺癌はいずれも治験薬との因果関係を否定されなかった。2.0 mg 投与群の 1 例は、カルシトニン値がベースラインで既に基準値上限の 9 倍を超えていたが、デュラグルチド投与期間中に上昇することはなかった。中止時（Stage 1 で用量が選択されず中止）も高値のままであった。この被験者の RET プロトオンコジーンは陽性であった。

2.7.6.27.2.6.6　臨床検査値

肝臓及び腎臓関連の臨床検査値で臨床的に問題となる変化は認められなかった。

膵アミラーゼ値のベースラインから投与 6、12 及び 24 ヵ月時までの変化量（中央値）は、デュラグルチド投与群及びシタグリプチン投与群でそれぞれ 3.00～4.00 U/L 及び

2.00～3.00 U/L であり、いずれの投与群でも、ベースラインからのわずかな増加が認められ、その変化量はデュラグルチド投与群で大きかった。治験薬投与後に膵アミラーゼ値が基準値上限を超えた被験者の割合は、投与 6 ヵ月時に 1.5 mg 投与群で 19.1%、0.75 mg 投与群で 19.9%、シタグリプチン投与群で 14.2%、投与 12 ヵ月時にそれぞれ 23.7%、25.3%及び 18.6%、投与 24 ヵ月時に 28.6%、28.2%及び 20.7%であり、シタグリプチン投与群と比べてデュラグルチド投与群で高かった。

総アミラーゼ値のベースラインから投与 6、12 及び 24 ヵ月時までの変化量（中央値）は、デュラグルチド投与群及びシタグリプチン投与群でそれぞれ 6.00～7.00 U/L 及び 3.00～4.00 U/L であり、いずれの投与群でも、ベースラインからのわずかな増加が認められ、その変化量はデュラグルチド投与群で大きかった。

リパーゼ値のベースラインから投与 6、12 及び 24 ヵ月時までの変化量（中央値）は、デュラグルチド投与群及びシタグリプチン投与群でそれぞれ 5.00～6.00 U/L 及び 3.00～4.00 U/L であり、いずれの投与群でも、ベースラインからのわずかな増加が認められ、その変化量はデュラグルチド投与群で大きかった。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割合は、投与 6 ヵ月時に 1.5 mg 投与群で 42.7%、0.75 mg 投与群で 37.1%、シタグリプチン投与群で 36.1%、投与 12 ヵ月時にそれぞれ 48.6%、44.8%及び 40.9%、投与 24 ヵ月時に 55.7%、53.2%及び 46.8%であり、シタグリプチン投与群と比べてデュラグルチド投与群で高かった。

カルシトニン値は、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変化はなかった。また、ベースラインからの変化量は、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。治験薬投与後にカルシトニン値が基準値上限を超えた被験者の割合に投与群間で注目すべき差はなかった。

2.7.6.27.2.6.7　バイタルサイン

座位収縮期血圧はすべての投与群で投与 3 ヵ月時までに最も低下し、［最大変化量（最小二乗平均値）は 1.5 mg 投与群の–3.87 mmHg（投与 2 ヵ月時）］、その後、変化量は徐々に小さくなり、投与 24 ヵ月時にはほぼベースライン値まで戻った。ベースラインから投与 6 ヵ月時までの座位収縮期血圧の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–1.73 ± 0.67 mmHg、0.75 mg 投与群で–1.40 ± 0.67 mmHg、プラセボ／シタグリプチン投与群で 1.12 ± 0.92 mmHg、シタグリプチン投与群で–1.94 ± 0.66 mmHg であり、プラセボ投与群と比べて 1.5 mg 投与群、0.75 mg 投与群及びシタグリプチン投与群で統計学的に有意に低下した（p=0.011、p=0.024 及び p=0.006）。投与 12 及び 24 ヵ月時では、1.5 及び 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。座位収縮期血圧とデュラグルチド濃度に関連性は認められなかった。

座位拡張期血圧の変化量は、すべての観察時点をとおして投与群間の差に一貫性はなかった。また、座位拡張期血圧とデュラグルチド濃度に関連性は認められなかった。

座位脈拍数は、投与 2 週時から投与 6 ヵ月時までプラセボ／シタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で（いずれも p≤0.007）、投与 2 週時から投与 24 ヵ月時までシタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で（いず

れも p≤0.021）、統計学的に有意に増加した。座位脈拍数のベースラインからの最大変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で投与 1 ヵ月後に 3.65 bpm、0.75 mg 投与群で投与 2 ヵ月後に 2.87 bpm、プラセボ／シタグリプチン投与群で投与 12 ヵ月後に 0.44 bpm、シタグリプチン投与群で投与 2 ヵ月後で 0.77 bpm であった。デュラグルチド濃度の上昇に伴い、座位脈拍数の増加が認められた。

2.7.6.27.2.6.8　心電図

心電図により測定した心拍数は、血圧と共に測定した脈拍数の結果と一致しており、投与 2 週時から投与 6 ヵ月時まではプラセボ／シタグリプチン投与群と比べて、投与 2 週時から投与 24 ヵ月時まではシタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に増加した（それぞれ p<0.001）。

PR 間隔は、多くの観察時点でシタグリプチン投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で延長した。ベースラインからの最大変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で投与 24 ヵ月時の 4.59 msec、0.75 mg 投与群で投与 2 週時の 3.68 msec、シタグリプチン投与群で投与 24 ヵ月時の 3.19 msec であった。プラセボ／シタグリプチン投与群の変化量は、投与 6 ヵ月時の 2.24 msec が最大であった。

心電図の異常所見が認められた被験者の割合は、投与 6、12 及び 24 ヵ月時でシタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群で高かった。また、投与 6 ヵ月時でプラセボ／シタグリプチン投与群と比べて 1.5 mg 投与群で高かった。この理由として、1.5 mg 投与群での第一度房室ブロックの発現割合が増加したためと考えられた。

試験期間中、QT 間隔、QRS 及び調律は、いずれの投与群でも変化は認められず、投与群間で顕著な違いはなかった。

2.7.6.27.2.6.9　低血糖

治験薬投与期間中に発現した低血糖症の発現割合及び発現率（30 日又は 1 年調整）を表 2.7.6.27-4 に示す。

試験期間中、低血糖の発現割合は、1.5 mg 投与群で 12.8%（39/304 例）、0.75 mg 投与群で 8.6%（26/302 例）、シタグリプチン投与群で 8.6%（27/315 例）であり、1.5 mg 投与群、0.75 mg 投与群及びシタグリプチン投与群で同程度であった。

表 2.7.6.27-4. 治験薬投与期間中に発現した低血糖の発現割合及び発現率（30 日又は 1 年調整）（GBCF 試験）

Hypoglycemia	PL/Sit (N=177)	Sit (N=315)	Dula_0.75 (N=302)	Dula_1.5 (N=304)	Total (N=1098)
Total Hypo (PG <=70 mg/dL)					
Patients with Hypo, n (%)	8 (4.5)	27 (8.6)	26 (8.6)	39 (12.8)	100 (9.1)
No. of Episodes	31	105	125	125	386
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.1)	0.0 (0.2)	0.0 (0.1)	0.0 (0.1)
1 Year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.1 (0.5)	0.2 (1.4)	0.2 (2.0)	0.3 (1.1)	0.2 (1.4)
Documented Symptomatic Hypo (PG <=70 mg/dL)					
Patients with Hypo, n (%)	7 (4.0)	18 (5.7)	19 (6.3)	33 (10.9)	77 (7.0)
No. of Episodes	27	91	110	87	315
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.1)	0.0 (0.2)	0.0 (0.1)	0.0 (0.1)
1 Year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.1 (0.4)	0.2 (1.4)	0.2 (1.9)	0.2 (0.9)	0.2 (1.4)
Asymptomatic Hypo(PG <=70 mg/dL)					
Patients with Hypo, n (%)	1 (0.6)	3 (1.0)	9 (3.0)	9 (3.0)	22 (2.0)
No. of Episodes	2	8	13	29	52
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
1 Year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.0 (0.1)	0.0 (0.1)	0.0 (0.2)	0.1 (0.4)	0.0 (0.3)
Probable Symptomatic Hypo					
Patients with Hypo, n (%)	1 (0.6)	6 (1.9)	2 (0.7)	6 (2.0)	15 (1.4)
No. of Episodes	1	6	2	9	18
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
1 Year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.1)	0.0 (0.0)	0.0 (0.1)	0.0 (0.1)
Unspecified Hypo(PG <=70 mg/dL)					
Patients with Hypo, n (%)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
No. of Episodes	1	0	0	0	1
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
1 Year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
Nocturnal Hypo(PG <=70 mg/dL)					
Patients with Hypo, n (%)	6 (3.4)	10 (3.2)	13 (4.3)	14 (4.6)	43 (3.9)
No. of Episodes	12	27	23	41	103
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)
1 Year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.0 (0.2)	0.1 (0.5)	0.0 (0.2)	0.1 (0.5)	0.1 (0.4)

Non-nocturnal Hypo(PG <=70 mg/dL)					
Patients with Hypo, n (%)	6 (3.4)	23 (7.3)	18 (6.0)	32 (10.5)	79 (7.2)
No. of Episodes	19	77	102	84	282
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.0 (0.0)	0.0 (0.1)	0.0 (0.1)	0.0 (0.1)	0.0 (0.1)
1 Year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.1 (0.4)	0.1 (1.2)	0.2 (1.8)	0.2 (0.7)	0.1 (1.2)
Severe Hypo					
Patients with Hypo, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
No. of Episodes	0	0	0	0	0
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
1 Year Adjusted Rate, Mean(SD)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: Hypo = hypoglycemia; mg/dL = milligrams per deciliter;
N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in the specified category; No. = Number; PG = plasma glucose; SD = standard deviation.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly; PL/Sit = placebo for the first 6 months and Sitagliptin after 6 months; Sit = Sitagliptin.
本表の対象期間に後観察期間は含まない。

Program Location: /data1/projects/li/li2313/tr201305_final/final/code/smhyp2.sas
Output Location: /data1/projects/li/li2313/tr201305_final/final/list/smhyp2.r1
Data Set Location: /data1/projects/li/li2313/tr201305_final/final/data/subjinfo.sas7bdat
hyposumm.sas7bdat

（GBCF CSR Table GBCF.12.55.）

2.7.6.27.2.6.10　抗デュラグルチド抗体

Stage 1 及び Stage 2 でデュラグルチドが投与されたすべての被験者のうち抗デュラグルチド抗体が測定された 698 例で、治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上に上昇）が認められた被験者の割合は 1.3%［9/698 例（2.0 mg 投与群 1 例、1.5 mg 投与群 2 例、0.75 mg 投与群 6 例）］であった。この 9 例のうち、そう痒症、腫脹、皮下結節及びリンパ節炎を発現した 1 例を除き、全身性過敏症又は潜在的な免疫介在性の注射部位反応の発現はなかった。

2.7.6.27.3　結論

デュラグルチド 1.5 mg（Maximum Utility Dose）は良好なリスク・ベネフィットプロファイルを示した。デュラグルチド 1.5 mg 投与により、一時的に胃腸障害がみられたが、2 年間の投与期間で臨床的に意義のある HbA1c 値低下作用を示した。デュラグルチド 0.75 mg のリスク・ベネフィットプロファイルも同様の結果が示された。用量設定試験期間（Stage 1）及びそれに続く検証試験期間（Stage 2）での HbA1c 値低下作用及び体重減少作用は、1.5 mg 投与でより良好であり、効果が持続した。

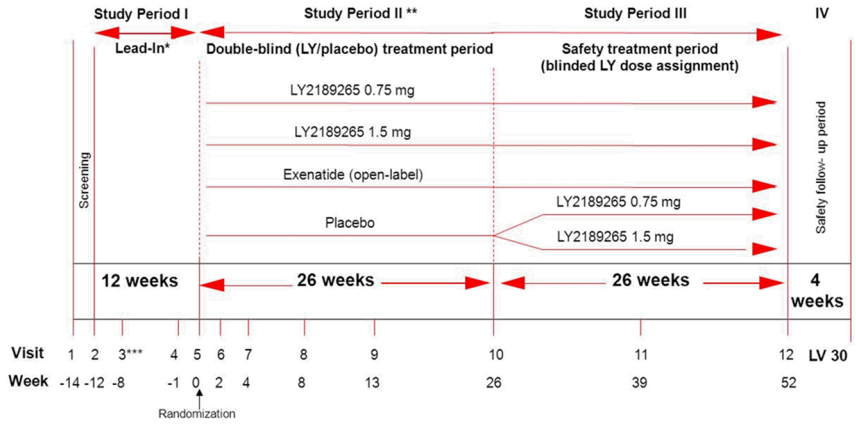
2.7.6.27.4　付録

2.7.6.28 H9X-MC-GBDA 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1-8 項）

2.7.6.28.1 試験方法

項 目	内 容
標題	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 2 型糖尿病患者での血糖コントロールに対するデュラグルチドの 2 用量又はエキセナチドの影響を比較する無作為化、プラセボ対照比較試験
実施医療機関数及び実施国	99 施設（3 ヵ国）
試験実施期間	2010 年 2 月 8 日～2012 年 5 月 11 日
開発の相	第 III 相
目的	1. 主要目的 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量を指標として、最大耐用量のメトホルミン（Met）及びピオグリタゾンを使用している 2 型糖尿病患者でのプラセボに対するデュラグルチド 1.5 mg 週 1 回皮下投与の優越性を示す。 2. 副次的目的 主な副次的目的は、ベースラインからの HbA1c 変化量を指標として、デュラグルチド（1.5 及び 0.75 mg）、エキセナチド及びプラセボの血糖コントロールについて、以下の比較をする。 ・ 投与 26 週時のエキセナチドに対するデュラグルチド 1.5 mg の非劣性を示す。 ・ 投与 26 週時の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。 ・ 投与 26 週時のエキセナチドに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性を示す。 ・ 投与 26 週時のエキセナチドに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性を示す。 ・ 投与 26 週時のエキセナチドに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性を示す。 主要目的及び主な副次的目的の解析は Tree-gatekeeping 法により多重性の調整を行い、ファミリーワイズの第 1 種の過誤確率を制御した。 その他の副次的目的を以下に示す。 • 以下のデュラグルチド（1.5 及び 0.75 mg）とエキセナチドの血糖コントロール（ベースラインからの HbA1c 変化量）を比較する。 ・ 投与 52 週時のエキセナチドに対するデュラグルチド 1.5 mg の非劣性を示す。 ・ 投与 52 週時のエキセナチドに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性を示す。 ・ 投与 52 週時のエキセナチドに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性を示す。 ・ 投与 52 週時のエキセナチドに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性を示す。 上記の副次的目的の解析は Tree-gatekeeping 法により多重性の調整を行い、ファミリーワイズの第 1 種の過誤確率を制御した。 • 以下の項目について、投与 26 及び 52 週時のデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg、エキセナチド並びにプラセボの影響を比較する（プラセボとの比較は投与 26 週時のみ）。 ・ ベースラインからの体重及び体格指数（BMI）変化量

	・ 8 ポイント自己測定血糖値（実測値及びベースラインからの変化量）、HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合、Homeostasis Model Assessment 最新版（HOMA2）を用いたβ細胞機能（HOMA2-%B）及びインスリン感受性（HOMA2-%S） ・ 患者報告アウトカム［EuroQoL 5 Dimension（EQ-5D）、The Status and Change versions of the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire（DTSQ）、Impact of Weight on Activities of Daily Living（IW-ADL）、Impact of Weight on Self-Perception（IW-SP）］ • 以下の項目について、投与 26 及び 52 週時のデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg、エキセナチド並びにプラセボの安全性を比較する（プラセボとの比較は投与 26 週時のみ）。 ・ 心血管系関連の安全性：治験責任医師からの報告及び外部判定委員会で判定された心血管イベント、心電図、脈拍数、血圧 ・ 膵臓及び甲状腺関連の安全性：急性膵炎の発現、膵酵素、甲状腺 C 細胞異常、血清カルシトニン ・ 血糖関連の安全性：自己報告による低血糖、高血糖のためのレスキュー治療を受けた被験者の割合、レスキュー治療までの時間 ・ 免疫系関連の安全性：抗デュラグルチド抗体の産生及び関連する影響 ・ 全般的な安全性：有害事象及び臨床検査値異常（血液学的検査及び生化学検査） • N 末端プロ脳性ナトリウム利尿ペプチド（NT-proBNP）を指標として、投与 26 週でのデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg、エキセナチド並びにプラセボの安全性を比較する。 • デュラグルチドの薬物動態、デュラグルチドの曝露量と安全性及び有効性の関係を評価する。
試験デザイン	本試験は、最大耐用量の経口血糖降下薬（Met 及びピオグリタゾン）を使用している 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 2 用量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 12 ヵ月間、第 III 相、外来、並行群間、プラセボ対照、実薬対照試験であった。本試験は、12 週間の導入期、26 週間の初期治療期、26 週間の安全性治療期、4 週間の安全性の後観察期の 4 つの期から構成され、初期治療期にプラセボを 26 週間投与された被験者は、それに続く安全性治療期にデュラグルチド 1.5 又は 0.75mg を 1:1 の割合で切り替えて投与された。被験者は、Visit 1 から Visit 2 の間は、スクリーニング前に使用していた経口血糖降下薬の種類と投与量を変更せず継続した。Visit 2 で Met 及びピオグリタゾンの使用を継続又は開始し、Visit 3 までに最大耐用量となるよう徐々に増量した。Visit 3 から治療期を通して Met 及びピオグリタゾンの用量を変更しないこととした。 本試験では治験薬の投薬を遵守したにも関わらず重症の持続性高血糖症が発現した場合、治験責任医師の判断により、被験者は治験薬の投与を継続しながらグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬（例：リラグルチド）を除く薬剤でのレスキュー治療を受けることができた。 試験デザインを以下に示す。

	 *All patients started metformin and pioglitizone during the lead-in period and continued for the duration of the trial. ** Study Period II for placebo patients continued until the patient completed Visit 10; at that time, the patients on placebo were randomized to either LY2189265 0.75 mg or 1.5 mg for the remainder of the trial. ***The period between Visits 3 and 4 may have been decreased to 1 week for patients already on stable, maximum doses of metformin and pioglitazone. LY2189265 = デュラグルチド, LV = last visit （GBDA CSR Figure GBDA.9.1.）
症例数	計画例数：同意取得例として 1534 例、組み入れ／割付例数として 980 例、26 週完了例として 871 例［デュラグルチド 1.5 mg 投与群（1.5 mg 投与群）：249 例、デュラグルチド 0.75 mg 投与群（0.75 mg 投与群）：249 例、エキセナチド投与群：249 例、プラセボ投与群：124 例］、52 週完了例として 784 例 割付例数：978 例（1.5 mg 投与群：279 例、0.75 mg 投与群：280 例、エキセナチド投与群：278 例、プラセボ投与群：141 例） 投与例数（少なくとも 1 回投与）：976 例（1.5 mg 投与群：279 例、0.75 mg 投与群：280 例、エキセナチド投与群：276 例、プラセボ投与群：141 例） 26 週完了例数：899 例（1.5 mg 投与群：260 例、0.75 mg 投与群：263 例、エキセナチド投与群：252 例、プラセボ投与群：124 例） 52 週完了例数：857 例（1.5 mg 投与群：245 例、0.75 mg 投与群：254 例、エキセナチド投与群：237 例、プラセボ／1.5 mg 投与群：59 例、プラセボ／0.75 mg 投与群：62 例）
主な選択基準	最大耐用量の経口血糖降下薬（Met 及びピオグリタゾン）を使用している 2 型糖尿病患者。経口血糖降下薬の単独療法を受けている場合、Visit 1 の HbA1c 値が 7.0%以上 11%以下の者、2 又は 3 剤の経口血糖降下薬併用療法を受けている場合、HbA1c 値が 7.0%以上 10%以下の者。18 歳以上で、スクリーニング前の少なくとも 3 ヵ月間は体重が一定であり、BMI が 23～45 kg/m^2 である男性又は妊娠していない女性。
主な除外基準	特定の薬剤［インスリン、GLP-1 受容体作動薬、体重減少を促進させる薬剤］を受けている者。心疾患、腎疾患、肝疾患、胃腸疾患、腫瘍崩壊疾患、内分泌異常、自己免疫異常、膵炎、既知の C 細胞の過形成のない多発性内分泌腫瘍症（MEN）2A 型又は 2B 型を有する者。
治験薬の用量及び投与方法	被験薬：デュラグルチド 1.5 又は 0.75 mg を週 1 回皮下投与 実対照薬：エキセナチド 10 μg を 1 日 2 回皮下投与 プラセボ：週 1 回皮下投与 導入期及び治療期を通して、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）を使用する。
投与期間	デュラグルチド：52 週間 エキセナチド：5 μg を 4 週間、10 μg を 48 週間

	プラセボ：26 週間
評価項目	＜有効性＞ 1.　主要評価項目 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量 2.　副次的評価項目 事前に規定した観察時点での HbA1c 値、空腹時血糖値及び 8 ポイント自己測定血糖値の変化量、HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合、体重の変化量 3.　探索的評価項目 インスリン感受性（HOMA2-%S）、インスリン抵抗性（HOMA2-%IR）及びβ細胞機能（HOMA2-%B） ＜患者報告アウトカム＞ 事前に規定した観察時点での、EQ-5D、DTSQ、IW-ADL 及び IW-SP ＜薬物動態＞ 血漿中デュラグルチド濃度 ＜安全性＞ 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（収縮期及び拡張期血圧、脈拍数）、心電図、低血糖（血糖値が確認された症候性低血糖症、無症候性低血糖症、重症低血糖症、夜間低血糖症、血糖値が確認できない症候性低血糖症）、高血糖、レスキュー治療の必要性、レスキュー治療までの時間、免疫原性（抗デュラグルチド抗体及び抗エキセナチド抗体の産生）、カルシトニン値、膵臓関連の安全性、心血管イベント、NT-proBNP
解析方法	＜解析対象集団＞ 有効性及び安全性の解析には、Intent to treat（ITT）集団を用いた。なお、有効性の解析には ITT 集団の結果を支持するため、治験実施計画書に適合した集団（Per protocol 集団：PP 集団）も用いた。 ITT 集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義した。ITT 集団でレスキュー治療を受けた被験者では、レスキュー治療開始前のデータのみを主解析を含む有効性の解析に含めた。特に指定しない限り、安全性の解析には、レスキュー治療開始後を含むすべてのデータを含めた。 PP 集団は、試験を 26 週まで完了し、試験期間を通しての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定義した。PP 集団でレスキュー治療を受けた被験者は、レスキュー治療開始前のデータのみを解析に含めた。 後観察期の主な目的は、治療期に認められた変化の可逆性を評価することであり、HbA1c 値、空腹時血糖値、体重、バイタルサイン（座位の血圧及び脈拍数）、低血糖の発現割合を評価した。 ＜統計解析方法＞ ベースラインからの HbA1c 変化量の主解析は投与群及び試験実施国を固定効果、ベースライン時の HbA1c 値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。最終観察時点が欠測していた場合、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。副次解析は、投与群、試験実施国、Visit、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制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する混

	合効果モデル（MMRM）を用いた。 主要評価項目は、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量とし、デュラグルチド 1.5 mg とプラセボの HbA1c 変化量の差の両側 95%信頼区間の上限が 0 を下回った場合、プラセボに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性が示されたこととした。 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の主解析は ITT 集団を対象として解析し、プラセボとデュラグルチドの効果を比較した。PP 集団でも解析した。 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の解析も ITT 及び PP 集団を対象とした。主解析で用いた Tree-gatekeeping 法をこれらの評価項目に対しても用いた。デュラグルチド 1.5 mg と 0.75 mg も比較した。 空腹時血糖値、自己測定血糖値、空腹時インスリン濃度、HOMA2-%B、HOMA2-%IR 及び HOMA2-%S の実測値及びベースラインからの変化量を Visit 別に要約した。 ベースラインから投与 26 週時までの変化量は繰り返し測定モデルを用いて解析した。このモデルは有効性の主要評価項目の解析で使用されたモデルと同様であり、共変量はベースライン値とした。 カテゴリカルデータは、投与群別の頻度及び割合を示し、国を層とした Cochran Mantel Haenszel 検定により各投与群を比較した。投与 26 週時に 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、ロジスティック回帰モデルを用いて解析した。このモデルには試験実施国、投与群及びベースラインの HbA1c 値を含んだ。 投与 26 週後にプラセボからデュラグルチドへ切り替えた被験者は、最初の 26 週間にデュラグルチドを投与された被験者と別に集計した。 患者報告アウトカム： 4 種類の患者報告アウトカムの解析は、投与群、試験実施国を固定効果、ベースラインでのスコアを共変量としたモデル（統計解析計画書とおおむね一致したモデル）を用いて解析した。 薬物動態： 母集団薬物動態解析は一般的な統計解析手法（例：非線形混合効果モデルによる解析）及び共変量スクリーニング法を用いた。 安全性： ITT 集団を対象に有害事象、低血糖、臨床検査値、バイタルサイン、医師の診察、心電図及び抗体の解析を実施した。
症例数の設定根拠	標準偏差を 1.3%、投与 26 週までの脱落例の割合を 11%、両側有意水準 0.05 と仮定したとき、デュラグルチド投与群とプラセボ投与群の HbA1c 変化量の差 0.54%を検出力 90%で検出する症例数は、各投与群（デュラグルチド投与群又はプラセボ投与群）140 例であった。完了例はデュラグルチド投与群又はプラセボ投与群で各 124 例必要であった。検出力 93%でエキセナチド投与群に対するデュラグルチド投与群の非劣性を示すために必要な症例数は、各投与群（デュラグルチド投与群又はエキセナチド投与群）280 例であった。 これは 1.5 mg 投与群とエキセナチド投与群の HbA1c 変化量の差を 0、非劣性マージンを 0.4%、共通の標準偏差を 1.3%、両側有意水準を 0.05、投与 26 週までの脱落例の割合を 11%として算出した。26 週までの完了例はデュラグルチド投与群又はエキセナチド投与群で各 249 例必要であった。

2.7.6.28.2　試験成績

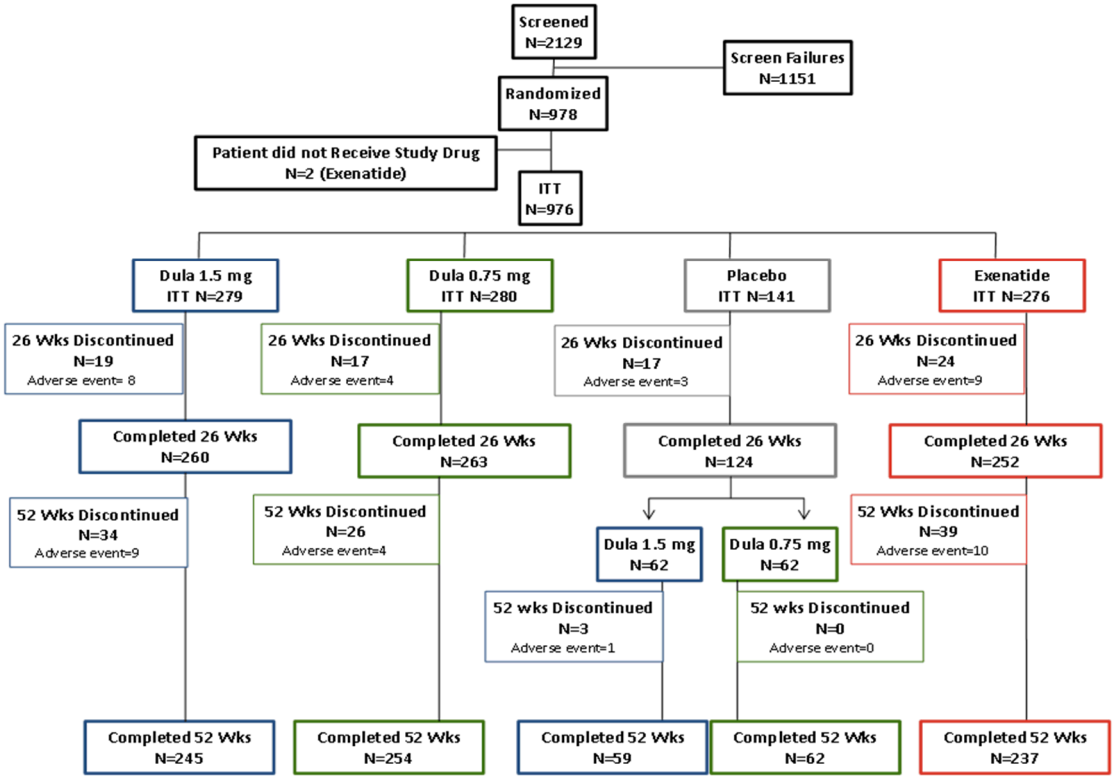
2.7.6.28.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.28-1 に、投与 26 及び 52 週時までの中止理由をそれぞれ表 2.7.6.28-1 及び表 2.7.6.28-2 に示す。

978 例が本試験に割り付けられた。このうち 976 例が ITT 集団に含まれ、899 例が 26 週間の初期治療期を完了した。投与 26 週までに試験を中止した被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 6.8%（19/279 例）、0.75 mg 投与群で 6.1%（17/280 例）、プラセボ投与群で 12.1%（17/141 例）、エキセナチド投与群で 8.7%（24/276 例）であり、1.5 及び 0.75 mg 投与群と比べてプラセボ投与群及びエキセナチド投与群で高く、投与群間に統計学的有意差が認められた（p=0.034）。主な中止理由は、有害事象 2.5%（24/976 例）及び被験者の判断 1.9%（19/976 例）であった。

また、857 例が 52 週間の治療期を完了した。投与 52 週までに試験を中止した被験者の割合は 1.5 mg 投与群で 12.2%（34/279 例）、0.75 mg 投与群で 9.3%（26/280 例）及びエキセナチド投与群で 14.1%（39/276 例）であり、1.5 及び 0.75 mg 投与群と比べてエキセナチド投与群で高かったが、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。主な中止理由は、追跡不能が 31 例、被験者の判断が 26 例及び有害事象が 24 例であった。

本試験で投与 52 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 3.9%（11/279 例）、0.75 mg 投与群で 9.6%（27/280 例）、エキセナチド投与群で 11.2%（31/276 例）であり、投与 26 週時までにプラセボ投与群で 15.6%（22/141 例）であった。



Abbreviations: Dula = dulaglutide; ITT = intent-to-treat; N = number of patients; Wks = weeks.
後観察期間は含まない。
Sources: smdisa31; smdisb11; smdisb21; smexca11.

図 2.7.6.28-1. 被験者の内訳（GBDA 試験）

（GBDA CSR Figure GBDA.10.1.）

表 2.7.6.28-1. 中止理由の内訳（投与 26 週時まで）（GBDA 試験）

Summary of Reasons for Patient Discontinuation from Study by Treatment Group　　Page 1 of 1
Post-baseline up to 26 Weeks　　03:19 26APR2013
Intent to Treat Population　　PDPM
H9X-MC-GBDA

Disposition	Placebo (N=141) n (%)	Exenatide (N=276) n (%)	Dula_0.75 (N=280) n (%)	Dula_1.5 (N=279) n (%)	Total (N=976) n (%)	Overall p-value*a
Completed 26 Weeks	124 (87.9)	252 (91.3)	263 (93.9)	260 (93.2)	899 (92.1)	
Discontinued Prior to 26 Weeks	17 (12.1)	24 (8.7)	17 (6.1)	19 (6.8)	77 (7.9)	.034
Adverse Event	3 (2.1)	9 (3.3)	4 (1.4)	8 (2.9)	24 (2.5)	
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)	
Entry Criteria Not Met	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.3)	
Lack of Efficacy	3 (2.1)	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.4)	5 (0.5)	
Lost to Follow-Up	5 (3.5)	3 (1.1)	7 (2.5)	1 (0.4)	16 (1.6)	
Physician Decision	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	2 (0.2)	
Protocol Violation	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)	
Sponsor Decision	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	
Subject Decision	5 (3.5)	8 (2.9)	3 (1.1)	3 (1.1)	19 (1.9)	
Treatment non-compliance	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)	

Abbreviation: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
*a - Overall p-value is for discontinuation percentage comparison among the primary treatment arms from Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for country.

Program Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/smdisb1
Output Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/smdisb13.rtf
Data Set Location: [GBDA_prd]:/final/data/shared

（GBDA CSR Table GBDA.10.2.）

表 2.7.6.28-2. 中止理由の内訳（投与 52 週時まで）（GBDA 試験）

Summary of Reasons for Patient Discontinuation from Study by Treatment Group　　Page 1 of 1
Post-baseline up to 52 Weeks　　03:19 26APR2013
Intent to Treat Population　　PDPM
H9X-MC-GBDA

Disposition	Exenatide (N=276) n (%)	Dula_0.75 (N=280) n (%)	Dula_1.5 (N=279) n (%)	PL/Dula_0.75 (N=62) n (%)	PL/Dula_1.5 (N=62) n (%)	Overall p-value*a
Completed 52 Weeks	237 (85.9)	254 (90.7)	245 (87.8)	62 (100)	59 (95.2)	
Discontinued Prior to 52 Weeks	39 (14.1)	26 (9.3)	34 (12.2)	0 (0.0)	3 (4.8)	.369
Adverse Event	10 (3.6)	4 (1.4)	9 (3.2)	0 (0.0)	1 (1.6)	
Death	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Entry Criteria Not Met	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.6)	
Lack of Efficacy	2 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Lost to Follow-Up	13 (4.7)	10 (3.6)	7 (2.5)	0 (0.0)	1 (1.6)	
Physician Decision	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Protocol Violation	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Sponsor Decision	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Subject Decision	10 (3.6)	7 (2.5)	9 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Treatment non-compliance	1 (0.4)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	

Abbreviation: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PL/Dula_x.x = placebo for the first 26 Weeks and Dula_x.x after 26 Weeks.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
*a - Overall p-value is for discontinuation percentage comparison among the primary treatment arms from Cochran-Mantel-Haenszel test adjusted for country.

Program Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/smdisb2
Output Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/smdisb22.rtf
Data Set Location: [GBDA_prd]:/final/data/shared

（GBDA CSR Table GBDA.10.3.）

2.7.6.28.2.2　人口統計学的及び他の疾患特性

ITT 集団での人口統計学的及び他の疾患特性を表 2.7.6.28-6 に示す。

各投与群でベースラインでの人口統計学的特性は類似しており、統計学的有意差は認められなかった。年齢の平均値は 55.7 歳、性別の内訳は女性 41.6%、男性 58.4%であった。体重の平均値は 96.0 kg、BMI の平均値は 33.2 kg/m^2、糖尿病の罹病期間の平均値は 8.8 年であった。また、ベースラインの HbA1c 値の平均値は 8.07%であった。

2.7.6.28.2.3　治験薬の投薬遵守割合

すべての投与群で、投与回数が Visit 間で必要な回数の 75%以上であった場合を、各 Visit 間隔の投薬遵守とした。さらにデュラグルチド投与群及びプラセボ投与群では各 Visit 間隔に連続した未投与が 2 回を超えていない場合を各 Visit 間隔の投薬遵守とした。

投与 26 週時での各投与群の投薬遵守割合は 96.0%～98.5%、投与 52 週時では 96.0%～100%であり、投与 26 及び 52 週時で、投与群間に統計学的有意差は認められなかったが、投薬遵守割合はエキセナチド投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で高かった。

2.7.6.28.2.4　有効性

2.7.6.28.2.4.1　主要評価項目：ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量を表 2.7.6.28-3 に示す。主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で –1.51% ± 0.06% 、 0.75 mg 投与群で –1.30% ± 0.06% 、エキセナチド投与群で –0.99% ± 0.06%、プラセボ投与群で–0.46% ± 0.08%であった。いずれの投与群も投与 26 週時（LOCF）に、ベースラインから統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。1.5 mg 投与群とプラセボ投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、–1.05%（–1.22%、–0.88%）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 1.5 mg の優越性が示された（調整済み片側 p<0.001）。また、1.5 mg 投与群とエキセナチド投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は–0.52%（–0.66%、–0.39%）、0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は–0.84%（–1.01%、–0.67%）、0.75 mg 投与群とエキセナチド投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は–0.31%（–0.44%、–0.18%）であり、副次目的であるエキセナチドに対するデュラグルチド 1.5 mg の非劣性及び優越性、プラセボに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性、及びエキセナ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が示された（それぞれ調整済み片側 p<0.001）。

ITT 集団での MMRM の結果及び PP 集団での LOCF を用いた ANCOVA 及び MMRM の結果も、上記の結果を支持するものであった。

表 2.7.6.28-3. ベースラインから投与 26 及び 52 週時までの HbA1c 変化量（GBDA 試験）

Summary and Analysis of HbA1c(%) for Primary and Gated Secondary Objectives　Page 1 of 2
ANCOVA using LOCF at 26 Weeks and 52 Weeks without Post-Rescue Visits　02:20 26APR2013
Intent to Treat Population　PDPM
H9X-MC-GBDA

Treatment HbA1c	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Median	Min, Max	p-value*a
Placebo (N=141)						
Baseline	141	8.06 (1.31)		7.70	6.40, 11.90	
Value at 26 weeks	119	7.44 (1.16)	7.53 (0.08)	7.10	6.00, 11.70	
Change at 26 weeks	119	-0.29 (0.93)	-0.46 (0.08)	-0.30	-3.70, 3.40	<.001
Exenatide (N=276)						
Baseline	276	8.07 (1.34)		7.70	6.30, 13.50	
Value at 26 weeks	266	7.05 (1.03)	7.00 (0.06)	6.90	5.50, 11.20	
Change at 26 weeks	266	-0.96 (1.10)	-0.99 (0.06)	-0.80	-5.20, 1.70	<.001
Dula_0.75 (N=280)						
Baseline	280	8.05 (1.24)		7.70	6.20, 13.00	
Value at 26 weeks	269	6.73 (0.96)	6.69 (0.06)	6.50	4.90, 10.60	
Change at 26 weeks	269	-1.26 (0.96)	-1.30 (0.06)	-1.30	-4.30, 2.30	<.001
Dula_1.5 (N=279)						
Baseline	279	8.10 (1.34)		7.70	6.30, 13.80	
Value at 26 weeks	271	6.55 (0.89)	6.47 (0.06)	6.30	4.90, 9.90	
Change at 26 weeks	271	-1.51 (0.99)	-1.51 (0.06)	-1.40	-6.10, 1.30	<.001

Treatment Comparisons at 26 Weeks	LS Mean Difference (Nominal 95% CI)	Raw p-value*b	Adjusted Alpha*c	Adjusted p-value*d
Dula_1.5 Superior to Placebo	-1.05 (-1.22, -0.88)	<.001	0.025	<.001 ‡
Dula_1.5 Noninf to Exenatide	-0.52 (-0.66, -0.39)	<.001	0.025	<.001 ‡
Dula_1.5 Superior to Exenatide	-0.52 (-0.66, -0.39)	<.001	0.02	<.001 ‡
Dula_0.75 Superior to Placebo	-0.84 (-1.01, -0.67)	<.001	0.0125	<.001 ‡
Dula_0.75 Noninf to Exenatide	-0.31 (-0.44, -0.18)	<.001	0.025	<.001 ‡
Dula_0.75 Superior to Exenatide	-0.31 (-0.44, -0.18)	<.001	0.025	<.001 ‡

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval;

HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; NA = not applicable; Noninf = noninferior; SD = standard deviation; SE = standard error.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
Confidence intervals, p-values based on ANCOVA model:
Dependent Variable = Country + Baseline + Treatment (Type III sums of squares).
*a - Within group 2-sided p-values are from t-tests on LS Mean change from baseline.
*b – 1-sided raw p-value (no multiplicity adjustment).
*c, *d – alpha level and 1-sided p-value adjusted for multiplicity, based on tree-gatekeeping strategy.
‡ - significant at family-wise 1-sided Type I error of 0.025 level.

Program Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/aceffa1
Output Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/aceffa11.rtf
Data Set Location: [GBDA_prd]:/final/data/shared

Summary and Analysis of HbA1c(%) for Primary and Gated Secondary Objectives — Page 2 of 2
ANCOVA using LOCF at 26 Weeks and 52 Weeks without Post-Rescue Visits — 02:20 26APR2013
Intent to Treat Population — PDPM
H9X-MC-GBDA

Treatment HbA1c	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Median	Min, Max	p-value*a
Exenatide (N=276)						
Baseline	276	8.07 (1.34)		7.70	6.30, 13.50	
Value at 52 weeks	266	7.21 (1.21)	7.23 (0.08)	7.00	5.10, 12.90	
Change at 52 weeks	266	-0.81 (1.32)	-0.80 (0.08)	-0.70	-4.90, 6.40	<.001
Dula_0.75 (N=280)						
Baseline	280	8.05 (1.24)		7.70	6.20, 13.00	
Value at 52 weeks	269	6.92 (1.14)	6.95 (0.08)	6.60	5.20, 10.80	
Change at 52 weeks	269	-1.07 (1.10)	-1.07 (0.08)	-1.10	-4.20, 2.40	<.001
Dula_1.5 (N=279)						
Baseline	279	8.10 (1.34)		7.70	6.30, 13.80	
Value at 52 weeks	271	6.66 (1.08)	6.66 (0.08)	6.40	5.00, 11.80	
Change at 52 weeks	271	-1.39 (1.14)	-1.36 (0.08)	-1.30	-6.30, 3.50	<.001

Treatment Comparisons at 52 Weeks	LS Mean Difference (Nominal 95% CI)	Raw p-value*b	Adjusted Alpha*c	Adjusted p-value*d
Dula_1.5 Noninf to Exenatide	-0.56 (-0.73, -0.39)	<.001	0.025	<.001 ‡
Dula_0.75 Noninf to Exenatide	-0.27 (-0.44, -0.11)	<.001	0.0135	<.001 ‡
Dula_1.5 Superior to Exenatide	-0.56 (-0.73, -0.39)	<.001	0.0135	<.001 ‡
Dula_0.75 Superior to Exenatide	-0.27 (-0.44, -0.11)	<.001	0.025	<.001 ‡

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; NA = not applicable; Noninf = noninferior; SD = standard deviation; SE = standard error.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
Confidence intervals, p-values based on ANCOVA model:
Dependent Variable = Country + Baseline + Treatment (Type III sums of squares).
*a - Within group 2-sided p-values are from t-tests on LS Mean change from baseline.
*b - 1-sided raw p-value (no multiplicity adjustment).
*c, *d - alpha level and 1-sided p-value adjusted for multiplicity, based on tree-gatekeeping

```
strategy.
‡ - significant at family-wise 1-sided Type I error of 0.025 level.

Program Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/aceffa1
Output Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/aceffa11.rtf
Data Set Location: [GBDA_prd]:/final/data/shared
```

（GBDA CSR Table GBDA.11.5.）

2.7.6.28.2.4.2 副次的評価項目

2.7.6.28.2.4.2.1 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量を表 2.7.6.28-3 に示す。

ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–1.36% ± 0.08%、0.75 mg 投与群で–1.07% ± 0.08%、エキセナチド投与群で–0.80% ± 0.08%であり、いずれもベースラインから統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。1.5 mg 投与群とエキセナチド投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は–0.56%（–0.73%、–0.39%）、0.75 mg 投与群とエキセナチド投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は–0.27%（–0.44%、–0.11%）であり、デュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg のエキセナチドに対する非劣性及び優越性が示された（それぞれ調整済み片側 p<0.001）。

2.7.6.28.2.4.2.2 HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）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、1.5 mg 投与群で 78.2%（212/271 例）、0.75 mg 投与群で 65.8%（177/269 例）、エキセナチド投与群で 52.3%（139/266 例）、プラセボ投与群で 42.9%（51/119 例）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、1.5 mg 投与群で 62.7%（170/271 例）、0.75 mg 投与群で 53.2%（143/269 例）、エキセナチド投与群で 38.0%（101/266 例）、プラセボ投与群で 24.4%（29/119 例）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、エキセナチド投与群及びプラセボ投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（それぞれ p<0.001）。

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、1.5 mg 投与群で 70.8%（192/271 例）、0.75 mg 投与群で 59.1%（159/269 例）、エキセナチド投与群で 49.2%（131/266 例）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、1.5 mg 投与群で 57.2%（155/271 例）、0.75 mg 投与群で 48.3%（130/269 例）、エキセナチド投与群で 34.6%（92/266 例）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、エキセナチド投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（7.0%未満：p<0.001 及び p=0.008、6.5%以下：それぞれ p<0.001）。

2.7.6.28.2.4.2.3 空腹時血糖値

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–2.36 ± 0.12 mmol/L、0.75 mg 投与群で–1.90 ± 0.12 mmol/L、エキセナチド投与群で–1.35 ± 0.12 mmol/L、プラセボ投与群で–0.26 ± 0.17 mmol/L であった。エキセナチド投与群及びプラセボ投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。

ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–2.04 ± 0.14 mmol/L、0.75 mg 投与群で–1.58 ± 0.15 mmol/L、エキセナチド投与群で–1.03 ± 0.15 mmol/L であった。エキセナチド投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（p<0.001 及び p=0.005）。

2.7.6.28.2.4.2.4 8 ポイント自己測定血糖値

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）での 8 ポイント（毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前、就寝の 5 時間後）自己測定血糖値の平均値のベースラインから投与 26 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–46.82 ± 1.81 mg/dL、0.75 mg 投与群で–42.09 ± 1.87 mg/dL、エキセナチド投与群で–37.48 ± 1.83 mg/dL、プラセボ投与群で–18.07 ± 2.68 mg/dL であり、エキセナチド投与群及びプラセボ投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（エキセナチド投与群との比較：p<0.001 及び p=0.038、プラセボ投与群との比較：それぞれ p<0.001）。また、投与 52 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で –43.84 ± 2.07 mg/dL、0.75 mg 投与群で –40.62 ± 2.12 mg/dL、エキセナチド投与群で –36.16 ± 2.11 mg/dL であり、エキセナチド投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（p=0.004）。

毎食後の自己測定血糖値の平均値のベースラインから投与 26 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–52.06 ± 2.13 mg/dL、0.75 mg 投与群で –45.89 ± 2.12 mg/dL、エキセナチド投与群で–46.86 ± 2.13 mg/dL、プラセボ投与群で –18.93 ± 3.09 mg/dL であった。1.5 mg 投与群はプラセボ投与群及びエキセナチド投与群と、0.75 mg 投与群はプラセボ投与群と比べて統計学的に有意に低下した（1.5 mg 投与群：p<0.001 及び p=0.047、0.75 mg 投与群：p<0.001）。また、投与 52 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–49.26 ± 2.37 mg/dL、0.75 mg 投与群で–44.69 ± 2.34 mg/dL、エキセナチド投与群で–45.93 ± 2.40 mg/dL であり、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

また、空腹時の自己測定血糖値の平均値はいずれの投与群でもベースラインから低下し、その変化量は空腹時血糖値で見られた結果と同程度であった。

2.7.6.28.2.4.2.5 HOMA2

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの HOMA2-%B の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 36.14% ± 2.60% 、 0.75 mg 投与群で 23.61% ± 2.67% 、エキセナチド投与群で 15.02% ± 2.62%、プラセボ投与群で 0.93% ± 3.66%であり、エキセナチド投与群及びプラセボ投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に上昇した（エキセナチド投与群との比較：p<0.001 及び p=0.007、プラセボ投与群との比較：それぞれ p<0.001）。

ベースラインから投与 52 週時までの HOMA2-%B の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 35.21% ± 2.63%、0.75 mg 投与群で 25.69% ± 2.70%、エキセナチ

ド投与群で 13.57%±2.75%であり、エキセナチド投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に上昇した（それぞれ p<0.001）。

HOMA2-%S 及び HOMA2-%IR では、ベースラインから投与 26 及び 52 週時までの変化量に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.28.2.4.2.6 空腹時インスリン濃度

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの空腹時インスリン濃度の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 7.29±4.20 pmol/L、0.75 mg 投与群で 1.94±4.25 pmol/L、エキセナチド投与群で 3.01±4.28 pmol/L、プラセボ投与群で–2.20±5.91pmol/L であった。ベースラインから投与 52 週時までの変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 12.10±4.50 pmol/L、0.75 mg 投与群で 5.97±4.55 pmol/L、エキセナチド投与群で 10.23±4.72 pmol/L であった。1.5 及び 0.75 mg 投与群とエキセナ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が、投与 26 及び 52 週時に、1.5 及び 0.75 mg 投与群及びエキセナチド投与群でベースラインから増加し、その変化量は 1.5 mg 投与群で最大であった。

2.7.6.28.2.4.2.7 体重

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの体重の変化量（最小二乗平均値±標準誤差）は 1.5 mg 投与群で –1.30±0.29 kg、0.75 mg 投与群で 0.20±0.29 kg、エキセナチド投与群で–1.07±0.29 kg、プラセボ投与群で 1.24±0.37 kg であり、1.5 mg 投与群では体重減少が認められたが、0.75 mg 投与群では体重減少は認められなかった。ベースラインから投与 26 週時までの体重変化量は、1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群との間に統計学的有意差が認められ（p<0.001 及び p=0.010）、0.75 mg 投与群とエキセナチド投与群の間にも統計学的有意差が認められた（p<0.001）。

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）は 1.5 mg 投与群で–1.10±0.39 kg、0.75 mg 投与群で 0.44±0.39 kg、エキセナチド投与群で–0.80±0.39 kg であり、投与 26 週時と同様に、1.5 mg 投与群では体重減少が認められたものの、0.75 mg 投与群では体重減少は認められなかった。

2.7.6.28.2.5 安全性

2.7.6.28.2.5.1 治験薬の曝露期間

平均曝露日数は、1.5 mg 投与群で 330.4 日、0.75 mg 投与群で 330.1 日、エキセナチド投与群で 313.9 日であった。52 週以上治験薬が投与された被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 74.9%（209/279 例）、0.75 mg 投与群で 74.3%（208/280 例）及びエキセナチド投与群で 64.9%（179/276 例）であり、エキセナチド投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で高かった。

2.7.6.28.2.5.2 有害事象の要約

本項では治験薬投与開始日以降に発現又は悪化した有害事象を評価した。有害事象の要約を表 2.7.6.28-4 に示す。

試験期間中に 2 例（1.5 mg 投与群 1 例及び 0.75 mg 投与群 1 例）が死亡した。投与 26 及び 52 週時までの重篤な有害事象の発現割合は各投与群で同程度であった。投与 52 週までの有害事象の発現割合は 79.7%（778/976 例）であり、試験中止に至った有害事象の発現割合は、0.75 mg 投与群［1.8%（5/280 例）］及びプラセボ投与群［2.1%（3/141 例）（投与 26 週時まで）］と比べて 1.5 mg 投与群［3.6%（10/279 例）］及びエキセナチド投与群［3.6%（10/276 例）］で高かった。

表 2.7.6.28-4. 有害事象の要約（GBDA 試験）

	Number (%) of Patients						
Adverse Event[a]	Placebo N=141	Exenatide N=276	Dula 0.75 mg N=280	Dula 1.5 mg N=279	PL/Dula 0.75 mg N=62	PL/Dula 1.5 mg N=62	Total N=976
Deaths	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
Discontinuations due to an adverse event (26 Weeks)	3 (2.1)	9 (3.3)	5 (1.8)	9 (3.2)	N/A	N/A	26 (2.7)
Discontinuations due to an adverse event (52 Weeks)	3 (2.1)[b]	10 (3.6)	5 (1.8)	10 (3.6)	0 (0.0)	1 (1.6)	29 (3.0)
Serious adverse events (26 Weeks)	12 (8.5)	15 (5.4)	15 (5.4)	12 (4.3)	N/A	N/A	54 (5.5)
Serious adverse events (52 Weeks)	12 (8.5)[b]	27 (9.8)	22 (7.9)	18 (6.5)	5 (8.1)	4 (6.5)	85 (8.7)
Treatment-emergent adverse events (26 Weeks)	104 (73.8)	198 (71.7)	199 (71.1)	215 (77.1)	N/A	N/A	716 (73.4)
Treatment-emergent adverse events (52 Weeks)	104 (73.8)[b]	221 (80.1)	220 (78.6)	226 (81.0)	41 (66.1)	47 (75.8)	778 (79.7)

Abbreviations: Dula = dulaglutide; N/A = not applicable; PL = placebo.
[a] Patients may be counted in more than 1 category.
[b] The 52-week totals for placebo are cumulative and therefore include the placebo events for the first 26 weeks.
本表の集計期間に後観察期間は含まない（死亡例は除く）。
Source: lsdisa21; smtead21; smteaa21; smsaed21; smsaea21; fqaes11; fqaes21.
（GBDA CSR Table GBDA.12.2.）

2.7.6.28.2.5.3 有害事象

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に発現した因果関係を問わないすべての有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.28-7 に、治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に発現

した治験薬との因果関係を否定できないすべての有害事象の発現例数及び割合を表2.7.6.28-8に示す。

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 81.0%（226/279 例）、0.75 mg 投与群で 78.6%（220/280 例）、エキセナチド投与群で 80.1%（221/276 例）、プラセボ投与群で 73.8%（104/141 例）、プラセボ／1.5 mg 投与群で 75.8%（47/62 例）、プラセボ／0.75 mg 投与群で 66.1%（41/62 例）であり、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 42.7%（119/279 例）、0.75 mg 投与群で 30.0%（84/280 例）、エキセナチド投与群で 41.3%（114/276 例）、プラセボ投与群で 17.0%（24/141 例）、プラセボ／1.5 mg 投与群で 27.4%（17/62 例）、プラセボ／0.75 mg 投与群で 9.7%（6/62 例）であった。

因果関係を問わない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、1.5 mg 投与群では悪心 29.0%（81/279 例）、嘔吐 16.8%（47/279 例）、下痢 12.9%（36/279 例）、鼻咽頭炎 9.7%（27/279 例）、頭痛 9.3%（26/279 例）、消化不良及び食欲減退各 8.2%（23/279 例）、浮動性めまい 6.5%（18/279 例）、尿路感染 6.1%（17/279 例）、便秘及び鼓腸各 5.7%（16/279 例）、上気道感染及び背部痛各 5.4%（15/279 例）、0.75 mg 投与群では悪心 16.8%（47/280 例）、下痢及び鼻咽頭炎各 9.3%（26/280 例）、上気道感染 8.2%（23/280 例）、嘔吐 6.1%（17/280 例）、関節痛 5.7%（16/280 例）、末梢性浮腫及び食欲減退各 5.4%（15/280 例）、頭痛 5.0%（14/280 例）、エキセナチド投与群では悪心 27.9%（77/276 例）、嘔吐 12.0%（33/276 例）、頭痛 8.7%（24/276 例）、疲労 8.0%（22/276 例）、下痢及び浮動性めまい各 7.6%（21/276 例）、消化不良 7.2%（20/276 例）、上気道感染 6.9%（19/276 例）、末梢性浮腫 6.2%（17/276 例）、鼻咽頭炎及び副鼻腔炎各 5.8%（16/276 例）、プラセボ投与群では背部痛 6.4%（9/141 例）、悪心、下痢、鼻咽頭炎及び頭痛各 5.7%（8/141 例）、末梢性浮腫及び口腔咽頭痛各 5.0%（7/141 例）、プラセボ／1.5 mg 投与群では悪心 21.0%（13/62 例）、下痢 9.7%（6/62 例）、嘔吐及び高血圧各 8.1%（5/62 例）、便秘及び背部痛各 6.5%（4/62 例）、プラセボ／0.75 mg 投与群では末梢性浮腫 12.9%（8/62 例）であった。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、1.5 mg 投与群では悪心 22.2%（62/279 例）、嘔吐 12.9%（36/279 例）、下痢 6.8%（19/279 例）、食欲減退 6.5%（18/279 例）、消化不良 5.4%（15/279 例）、0.75 mg 投与群では悪心 13.6%（38/280 例）、下痢 5.4%（15/280 例）、食欲減退 5.0%（14/280 例）、エキセナチド投与群では悪心 25.0%（69/276 例）、嘔吐 9.1%（25/276 例）、プラセボ／1.5 mg 投与群では悪心 14.5%（9/62 例）、嘔吐 6.5%（4/62 例）であった。プラセボ投与群及びプラセボ／0.75 mg 投与群では 5%以上の被験者に発現した因果関係を否定できない有害事象はなかった。

2.7.6.28.2.5.4　死亡及びその他重篤な有害事象

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）及び後観察期の死亡例及びその他重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.28-9 に示す。

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）及び後観察期に 2 例（1.5 mg 投与群 1 例、0.75 mg 投与群 1 例）が死亡した。1.5 mg 投与群の 1 例は、割付 90 日後に心筋梗塞により死亡し、0.75 mg 投与群の 1 例は、割付 102 日後に自然死した。さらに、1.5 mg 投与群の 1 例で試験中止 9 ヵ月後に膵臓癌による死亡が報告された。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）に、1.5 mg 投与群で 4.3%（12/279 例）、0.75 mg 投与群で 5.4%（15/280 例）、エキセナチド投与群で 5.4%（15/276 例）及びプラセボ投与群で 8.5%（12/141 例）に発現した。治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）では、1.5 mg 投与群で 6.5%（18/279 例）、0.75 mg 投与群で 7.9%（22/280 例）及びエキセナチド投与群で 9.8%（27/276 例）に発現した。投与 52 週時までに最も多く発現した重篤な有害事象は虫垂炎 5 例であった（1.5 mg 投与群 1 例、0.75 mg 投与群で 3 例、エキセナチド投与群で 1 例）。投与 26 週時でプラセボからデュラグルチドへ切り替えた被験者に切り替え後に発現した重篤な有害事象は、プラセボ／1.5 mg 投与群で 6.5%（4/62 例）、プラセボ／0.75 mg 投与群で 8.1%（5/62 例）であった。後観察期に重篤な有害事象は発現しなかった。

2.7.6.28.2.5.5　その他重要な有害事象

2.7.6.28.2.5.5.1　試験中止に至った有害事象

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.28-10 に示す。

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）に試験中止に至った有害事象は、1.5 mg 投与群で 3.2%（9/279 例）、0.75 mg 投与群で 1.8%（5/280 例）、エキセナチド投与群で 3.3%（9/276 例）及びプラセボ投与群で 2.1%（3/141 例）に発現し、発現割合に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。また、治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に試験中止に至った有害事象は、1.5 mg 投与群で 3.6%（10/279 例）、0.75 mg 投与群で 1.8%（5/280 例）及びエキセナチド投与群で 3.6%（10/276 例）に発現し、発現割合に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

投与 26 及び 52 週時までに最も多く発現した試験中止に至った有害事象は悪心であった（ベースラインから投与 26 週時までで 7 例、ベースラインから投与 52 週時までで 8 例）。

2.7.6.28.2.5.5.2　心血管イベント

有害事象として心血管イベントは 62 件報告された。このうち、12 例 16 件が外部判定委員会で判定され、12 例 15 件（1.5 mg 投与群で 3 例、0.75 mg 投与群で 2 例、エキセナチド投与群で 2 例、プラセボ投与群で 4 例、プラセボ／0.75 mg 投与群で 1 例）が致死的でない心血管イベントであり、1.5 mg 投与群の 1 例 1 件が致死的な心血管イベントであると判定された。

2.7.6.28.2.5.5.3　膵炎

有害事象として報告された膵炎関連の事象は、急性膵炎 1 件（エキセナチド投与群）、膵仮性嚢胞 1 件（1.5 mg 投与群）、膵酵素検査異常 3 件（1.5 mg 投与群が 2 件、0.75 mg 投与群が 1 件）、膵酵素増加 3 件（1.5 mg 投与群が 1 件、0.75 mg 投与群が 2 件）、膵臓癌 1 件（1.5 mg 投与群）、慢性膵炎 1 件（1.5 mg 投与群）及び膵石症 1 件であった。このうち慢性膵炎及び膵石症を発現した 1 例が外部判定委員により慢性膵炎と判定された。慢性膵炎は、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.28.2.5.6　臨床検査値

いくつかの項目に、デュラグルチド投与群で統計学的に有意な変化が認められたが、臨床的に重要な変化ではないと考えられた。

投与 26 週時（LOCF）での総アミラーゼ値のベースラインからの変化量（平均値）は、1.5 mg 投与群、0.75 mg 投与群及びエキセナチド投与群で 13.47 U/L、6.56 U/L 及び 7.08 U/L、膵アミラーゼ値のベースラインからの変化量はそれぞれ 20.46 U/L、13.48 U/L 及び 9.12 U/L、リパーゼ値のベースラインからの変化量はそれぞれ 11.90 U/L、5.07 U/L 及び 5.06 U/L であり、いずれもベースラインからの増加が認められ、その変化量は 1.5 mg 投与群が最も大きかった。投与 52 週時（LOCF）での総アミラーゼ値のベースラインからの変化量（平均値）は、1.5 mg 投与群、0.75 mg 投与群及びエキセナチド投与群で 11.40 U/L、5.29 U/L 及び 5.54 U/L、膵アミラーゼ値のベースラインからの変化量はそれぞれ 20.58 U/L、12.33 U/L 及び 9.26 U/L、リパーゼ値のベースラインからの変化量はそれぞれ 9.02 U/L、0.10 U/L 及び 5.22 U/L であり、いずれもベースラインからの増加がみられ、その変化量は 1.5 mg 投与群が最も大きかった。

カルシトニン値が 20 pg/mL 以上 30 pg/mL 未満で、かつ、ベースライン又はスクリーニング時より 50%増加した被験者は、投与 13 週時にエキセナチド投与群で 1 例、投与 26 週時に 0.75 mg 投与群で 1 例、投与 39 週時に 1.5 mg 投与群で 1 例であり、投与 52 週時には認められなかった。これらは臨床的に重要な変化ではないと考えられた。

2.7.6.28.2.5.7　バイタルサイン

座位収縮期血圧のベースラインから投与 26 週時までの変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で 0.11 mmHg、0.75 mg 投与群で–0.36 mmHg、エキセナチド投与群で 0.06 mmHg、プラセボ投与群で 3.40 mmHg であった。投与 52 週時までの変化量は、1.5 mg 投与群で 0.83 mmHg、0.75 mg 投与群で 1.62 mmHg、エキセナチド投与群で 0.02 mmHg であった。1.5 及び 0.75 mg 投与群ではわずかではあるが変化が認められ、投与 26 週時では、1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群とプラセボ投与群の間に統計学的有意差が認められたが（p=0.013 及び p=0.004）、1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群とエキセナチド投与群の間には、投与 26 及び 52 週時のいずれの観察時点でも統計学的有意差は認められなかった。

座位拡張期血圧は、1.5 及び 0.75 mg 投与群で投与 26 及び 52 週時にベースラインからのわずかな上昇が認められたが、その変化量では 1.5 及び 0.75 mg 投与群とエキセナチド投与群及び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。

座位脈拍数のベースラインから投与 26 週時までの変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で 2.80 bpm、0.75 mg 投与群で 2.80 bpm、エキセナチド投与群で 1.18 bpm、プラセボ投与群で 0.61 bpm、投与 52 週時までの変化量は、1.5 mg 投与群で 1.68 bpm、0.75 mg 投与群で 1.56 bpm、エキセナチド投与群で 1.15 bpm であった。1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群ではわずかな増加が認められ、投与 26 週時ではエキセナチド投与群及びプラセボ投与群との間に統計学的有意差が認められた（エキセナチド投与群との比較：それぞれ p=0.014、プラセボ投与群との比較：それぞれ p=0.007）。一方、投与 52 週時では 1.5 及び 0.75 mg 投与群とエキセナ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。

2.7.6.28.2.5.8 心電図

ベースラインから投与 26 週時までの PR 間隔の変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で 2.35 msec、0.75 mg 投与群で 0.93 msec、エキセナチド投与群で 1.01 msec、プラセボ投与群で–1.83 msec であり、プラセボ投与群と比べて 1.5 mg 投与群及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に PR 間隔が延長した（p=0.002 及び p=0.040）。また、投与 52 週時までの変化量は、1.5 mg 投与群で 2.57 msec、0.75 mg 投与群で 0.69 msec、エキセナチド投与群で–0.82 msec であり、エキセナチド投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に PR 間隔が延長した（p=0.005）。

2.7.6.28.2.5.9 低血糖

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）で治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に発現した低血糖の発現割合及び発現率（30 日又は 1 年調整）を表 2.7.6.28-5 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、1.5 mg 投与群で 12.5%（35/279 例）、0.75 mg 投与群で 15.4%（43/280 例）、エキセナチド投与群で 18.5%（51/276 例）であり、1.5 及び 0.75 mg 投与群と比べてエキセナチド投与群で高かった。重症低血糖症を発現したのは、投与 52 週までにエキセナチド投与群の 2 例であった。なお、プラセボ／0.75 mg 投与群の 1 例がレスキュー治療を受けた後に重症低血糖症を発現した。

表 2.7.6.28-5. 治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に発現した低血糖の発現割合及び発現率（30 日又は 1 年調整）（GBDA 試験）

Summary of Incidence and Rate of All Hypoglycemia　　Page 1 of 3
By Treatment Group Over 52 Weeks　　02:20 26APR2013
Intent to Treat Population without Post-Rescue Values　　PDPM
H9X-MC-GBDA

Hypoglycemia	Exenatide (N = 276)	Dula_0.75 (N = 280)	Dula_1.5 (N = 279)	Pl/Dula_0.75 (N = 62)	Pl/Dula_1.5 (N = 62)
Total Hypo (PG <=70 mg/dL)					
Patients with Hypo, n (%)	51 (18.5)	43 (15.4)	35 (12.5)	4 (6.5)	2 (3.2)
Number of Episodes	307	218	108	6	4
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.09 (0.34)	0.07 (0.39)	0.03 (0.15)	0.02 (0.07)	0.01 (0.07)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	1.15 (4.16)	0.91 (4.78)	0.39 (1.78)	0.24 (0.87)	0.15 (0.86)
Documented Symptomatic Hypo (PG <=70 mg/dL)					
Patients with Hypo, n (%)	37 (13.4)	17 (6.1)	18 (6.5)	2 (3.2)	1 (1.6)
Number of Episodes	205	39	53	2	3
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.06 (0.26)	0.01 (0.06)	0.02 (0.10)	0.01 (0.03)	0.01 (0.07)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.76 (3.18)	0.14 (0.78)	0.19 (1.23)	0.08 (0.40)	0.11 (0.83)
Asymptomatic Hypo (PG <=70 mg/dL)					
Patients with Hypo, n (%)	28 (10.1)	25 (8.9)	20 (7.2)	3 (4.8)	1 (1.6)
Number of Episodes	98	157	47	4	1
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.03 (0.15)	0.05 (0.29)	0.01 (0.09)	0.01 (0.06)	0.00 (0.02)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.37 (1.81)	0.56 (3.57)	0.17 (1.05)	0.16 (0.68)	0.03 (0.24)
Probable Symptomatic Hypo					
Patients with Hypo, n (%)	3 (1.1)	10 (3.6)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Episodes	4	22	8	0	0
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.00 (0.01)	0.02 (0.20)	0.00 (0.02)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.02 (0.16)	0.21 (2.38)	0.03 (0.26)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)

Abbreviations: Hypo = hypoglycemia; mg/dL = milligrams per deciliter; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PG = plasma glucose; SD = standard deviation; PL/Dula_x.x = placebo for the first 26 Weeks and Dula_x.x after 26 Weeks.
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/fqhypb2
Output Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/fqhypb21.rtf
Data Set Location: [GBDA_prd]:/final/data/shared

Summary of Incidence and Rate of All Hypoglycemia
By Treatment Group Over 52 Weeks
Intent to Treat Population without Post-Rescue Values
H9X-MC-GBDA

Hypoglycemia	Exenatide (N = 276)	Dula_0.75 (N = 280)	Dula_1.5 (N = 279)	Pl/Dula_0.75 (N = 62)	Pl/Dula_1.5 (N = 62)
Unspecified Hypo (PG <=70 mg/dL)					
Patients with Hypo, n (%)	3 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Episodes	4	0	0	0	0
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.01 (0.15)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Nocturnal Hypo (PG <=70 mg/dL)					
Patients with Hypo, n (%)	19 (6.9)	13 (4.6)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Episodes	57	29	20	0	0
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.02 (0.09)	0.02 (0.14)	0.01 (0.05)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.21 (1.06)	0.19 (1.72)	0.07 (0.63)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Non-nocturnal Hypo (PG <=70 mg/dL)					
Patients with Hypo, n (%)	48 (17.4)	38 (13.6)	32 (11.5)	4 (6.5)	2 (3.2)
Number of Episodes	250	189	88	6	4
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.08 (0.30)	0.06 (0.32)	0.03 (0.12)	0.02 (0.07)	0.01 (0.07)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.93 (3.63)	0.72 (3.95)	0.32 (1.45)	0.24 (0.87)	0.15 (0.86)

Abbreviations: Hypo = hypoglycemia; mg/dL = milligrams per deciliter; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PG = plasma glucose; SD = standard deviation; PL/Dula_x.x = placebo for the first 26 Weeks and Dula_x.x after 26 Weeks.
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/fqhypb2
Output Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/fqhypb21.rtf
Data Set Location: [GBDA_prd]:/final/data/shared

Summary of Incidence and Rate of All Hypoglycemia — Page 3 of 3
By Treatment Group Over 52 Weeks — 02:20 26APR2013
Intent to Treat Population without Post-Rescue Values — PDPM
H9X-MC-GBDA

Hypoglycemia	Exenatide (N = 276)	Dula_0.75 (N = 280)	Dula_1.5 (N = 279)	Pl/Dula_0.75 (N = 62)	Pl/Dula_1.5 (N = 62)
Severe Hypo					
Patients with Hypo, n (%)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Episodes	2	0	0	0	0
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.01 (0.09)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)

Abbreviations: Hypo = hypoglycemia; mg/dL = milligrams per deciliter; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PG = plasma glucose; SD = standard deviation; PL/Dula_x.x = placebo for the first 26 Weeks and Dula_x.x after 26 Weeks.
本表の対象期間に後観察期間は含まない。
Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
Program Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/fqhypb2
Output Location: [GBDA_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/fqhypb21.rtf
Data Set Location: [GBDA_prd]:/final/data/shared

（GBDA CSR Table GBDA.12.33.）

2.7.6.28.2.5.10　抗デュラグルチド抗体

デュラグルチド両投与群 559 例中 552 例、及びプラセボ／デュラグルチド投与群（投与 26 週時にプラセボからデュラグルチドへ切替え）124 例中 123 例で抗デュラグルチド抗体を測定した。治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上に上昇）が認められた被験者は、13 例［デュラグルチド両投与群：10 例（1.8%）、プラセボ／デュラグルチド投与群：3 例（2.4%）］であった。このうち有害事象として注射部位反応を発現したのは 1.5 mg 投与群の 1 例（注射部位紅斑及び注射部位腫脹）であり、過敏症反応に関連する有害事象を発現した被験者はなかった。

2.7.6.28.3　結論

本試験の結果より、最大耐用量の Met 及びピオグリタゾンを使用している 2 型糖尿病患者へのデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg の週 1 回投与の有効性として、HbA1c 値、空腹時血糖値及び 8 ポイント自己測定血糖値の低下、並びに空腹時インスリン濃度の上昇が示された。また、1.5 mg 投与は体重減少にも有効であった。主な有害事象は器官別大分類の胃腸障害に分類される事象であり、1.5 mg 投与で発現割合が最も高かった。全体として、安全性の結果は他のデュラグルチドの試験結果と一致しており、新たな安全性の問題はなかった。

以上より、デュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg は有効かつ安全であり、良好なリスクベネフィットプロファイルを示した。

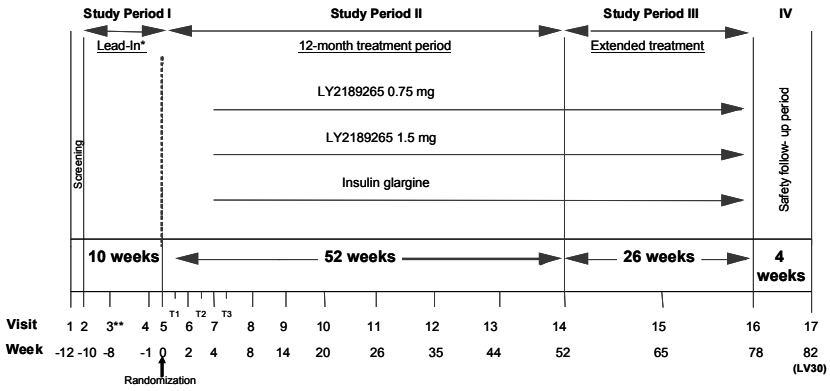
2.7.6.28.4　付録

2.7.6.29 H9X-MC-GBDB 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1-9 項）

2.7.6.29.1 試験方法

項 目	内 容
標題	一定量のメトホルミン及びグリメピリドを使用している 2 型糖尿病患者での血糖コントロールに対するデュラグルチドの 2 用量又はインスリン グラルギンの影響を比較する無作為化、非盲検、並行群間比較、非劣性試験
実施医療機関数及び実施国	87 施設（20 ヵ国）
試験実施期間	2010 年 5 月 5 日～2012 年 11 月 23 日
開発の相	第 III 相
目的	1. 主要目的 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量を指標として、メトホルミン（Met）及びグリメピリドを使用している 2 型糖尿病患者での、インスリン グラルギン（目標血糖値に合わせて用量は調節可能）に対するデュラグルチド 1.5 mg の週 1 回皮下投与の非劣性を示す。デュラグルチドとインスリン グラルギンの HbA1c 変化量の差の両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 0.4%未満であった場合、インスリン グラルギンに対するデュラグルチドの非劣性が示されたこととする。 2. 副次的目的 • 主な副次的目的は、ベースラインからの HbA1c 変化量を指標として、デュラグルチド（1.5 及び 0.75 mg）並びにインスリン グラルギンの血糖コントロールに関して、Tree-gatekeeping 法を用いて多重性の調整を行い、以下を比較する。 ・ 投与 52 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性を示す。 ・ 投与 52 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性を示す。 ・ 投与 52 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性を示す。 • ベースラインからの HbA1c 変化量を指標として、デュラグルチド（1.5 及び 0.75 mg）並びにインスリン グラルギンの血糖コントロールに関して、以下を比較する。 ・ 投与 26 週時のインスリン 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。 ・ 投与 26 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性を示す。 ・ 投与 26 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性を示す。 ・ 投与 26 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性を示す。 ・ 投与 78 週時のインスリン 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。 ・ 投与 78 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性を示す。 ・ 投与 78 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性を示す。 ・ 投与 78 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性を示す。

	• 以下の項目を指標として、投与 26、52 及び 78 週時のデュラグルチド（1.5 及び 0.75 mg）並びにインスリン グラルギンの影響を比較する。 ・ 空腹時血糖値、8 ポイント自己測定血糖値（実測値及びベースラインからの変化量）、HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合 ・ 患者報告アウトカム［EuroQoL 5 Dimension（EQ-5D）、Impact of Weight on Activities of Daily Living（IW-ADL）、Impact of Weight on Self-Perception（IW-SP）、The Low Blood Sugar Survey（LBSS）］ • 以下の項目を指標として、投与 52 及び 78 週時のデュラグルチド（1.5 及び 0.75 mg）並びにインスリン グラルギンの影響を比較する。 ・ グルカゴン、Homeostasis Model Assessment 最新版（HOMA2）を用いたβ細胞機能（HOMA2-%B）及びインスリン感受性（HOMA2-%S）（HOMA2-%B 及び HOMA2-%S の算出と比較はデュラグルチド投与群でのみ実施した）。 • 以下の項目について、投与 26、52 及び 78 週時並びに安全性の後観察期間終了時の、デュラグルチド（1.5 及び 0.75 mg）並びにインスリン グラルギンの安全性を比較する。 ・ 体重及び体格指数（BMI）のベースラインからの変化量 ・ 心血管系関連の安全性：治験責任医師からの報告及び外部判定委員会で判定された心血管イベント、心電図、脈拍数、血圧 ・ 膵臓及び甲状腺関連の安全性：治験責任医師からの報告及び外部判定委員会で判定された急性膵炎の発現、膵酵素、甲状腺 C 細胞異常、血清カルシトニン ・ 血糖関連の安全性：自己報告による低血糖、高血糖のためのレスキュー治療を受けた被験者の割合、レスキュー治療までの時間 ・ 免疫系関連の安全性：抗デュラグルチド抗体の産生及び関連する影響 ・ 全般的な安全性：有害事象及び臨床検査値異常
試験デザイン	本試験は、最大耐用量の Met 及びグリメピリドを使用している 2 型糖尿病患者での、デュラグルチドの有効性及び安全性をインスリン グラルギンと比較する、78 週間、非盲検実薬対照、二重盲検（デュラグルチド）、多施設共同、並行群間、無作為化試験であった。本試験は、スクリーニング後、10 週間の導入期、52 週間の治療期、26 週間の継続治療期及び 4 週間の安全性の後観察期の 4 つの期から構成された。被験者は、Visit 1 から Visit 2 の間では、スクリーニング前に使用していた経口血糖降下薬の種類及び投与量を変更せず継続した。Visit 2 で Met 及びグリメピリドの使用を継続又は開始し、Visit 3 までに最大耐用量となるよう徐々に増量した。Visit 3 から試験期間を通して Met 及びグリメピリドの用量を変更しないこととした。グリメピリド以外のスルホニル尿素薬（SU 薬）を使用していた場合は、等価用量のグリメピリドに置き換えた。本試験では治験薬の投与状況が遵守されていたにもかかわらず重症の持続性高血糖症が発現した場合に、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験薬の投与を継続しながらレスキュー治療を受けることができた。 試験デザインを以下に示す。

	 *All patients start metformin and glimepiride during the lead-in period and continue for duration of trial. T1, T2, T3: On Weeks 1, 3, and 6, study sites will contact patients by phone per the Study Schedule of Events (Protocol Attachment GBDB.1). **The period between Visits 3 and 4 may be decreased to 1 week for patients already on stable, maximum doses of metformin and glimepiride. LY2189265 = デュラグルチド、LV = last visit （GBDB CSR Figure GBDB.9.1.）
症例数	計画例数：837 例 割付例数：810 例［デュラグルチド 1.5 mg 投与群（1.5 mg 投与群）：273 例、デュラグルチド 0.75 mg 投与群（0.75 mg 投与群）：272 例、インスリン グラルギン投与群：265 例］ 投与例数（少なくとも 1 回投与）：807 例（1.5 mg 投与群：273 例、0.75 mg 投与群：272 例、インスリン グラルギン投与群：262 例） 完了例数：723 例（1.5 mg 投与群：242 例、0.75 mg 投与群：243 例、インスリン グラルギン投与群：238 例）
主な選択基準	経口血糖降下薬 1～3 種類（Met 又はグリメピリドのいずれかを必ず含む）を使用して血糖コントロールが不十分であった 2 型糖尿病患者。スクリーニング前 3 ヵ月間、最小有効量以上（Met は 1500 mg 以上、グリメピリドは 4 mg 以上、他の SU 薬は最大 1 日量の 50%以上）の経口血糖降下薬の単独療法を受けており、Visit 1 の HbA1c 値が 7.0%以上 11%以下の者。又は、スクリーニング前 3 ヵ月間、2 又は 3 剤の経口血糖降下薬［ジペプチジルペプチダーゼ-IV（DPP-4）阻害薬、チアゾリジン誘導薬（TZD）、グリニド薬及びα-グルコシダーゼ阻害薬（α-GI）を含む］の併用療法を受けており、Visit 1 の HbA1c 値が 7.0%以上 10%以下の者。試験全体をとおして治験実施計画書に従い、Met 及びグリメピリドの投与継続に同意する者。18 歳以上で、スクリーニング前の少なくとも 3 ヵ月間は体重が一定であり、BMI が 23～45 kg/m^2 である男性又は妊娠していない女性。
主な除外基準	インスリンを長期間使用した経験がある者。Visit 1 前 3 ヵ月以内に、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬又は体重減少を促進させる薬剤を使用した者。Visit 1 前 4 週間以内に、14 日以上のグルココルチコイドの全身療法を受けている者。心疾患、重要な胃内容排出異常、急性又は慢性肝炎、急性又は慢性膵炎、重要なコントロール不良な内分泌異常、多発性内分泌腫瘍症 2A 型又は 2B 型、甲状腺 C 細胞の過形成又は限局性過形成、甲状腺癌等、並びに重症な糖尿病関連疾患又は他の疾患を有する者。
治験薬の用量及び投与方法	被験薬：デュラグルチド 1.5 又は 0.75 mg を週 1 回皮下投与 実対照薬：インスリン グラルギンを 1 日 1 回皮下投与（10 単位から開始し、目標血糖値にあわせて用量を調節）。
投与期間	78 週間
評価項目	＜有効性＞ 1.　主要評価項目 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量（集中測定機関で測定）

	2.　副次的評価項目 HbA1c 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、8 ポイント自己測定血糖値［毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前、就寝の 5 時間後］、HOMA2-%B、HOMA2-%S、体重、BMI、グルカゴン ＜患者報告アウトカム＞ EQ-5D、IW-ADL、IW-SP 及び LBSS ＜安全性＞ 有害事象、心血管イベントの外部判定（死亡及び致死的でない）及び膵炎の外部判定、カルシトニン値を用いた甲状腺機能モニタリング、臨床検査値、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図（QT 間隔を含む）、低血糖（血糖値が確認された症候性低血糖症、無症候性低血糖症、重症低血糖症、夜間低血糖症、血糖値が確認できない症候性低血糖症）、免疫原性（抗デュラグルチド抗体の産生）
解析方法	＜解析対象集団＞ 有効性及び安全性の解析には Intent to treat（ITT）集団を用いた。なお、有効性の解析には ITT 集団の結果を支持するため、治験実施計画書に適合した集団（Per protocol 集団：PP 集団）も用いた。 ITT 集団は、治験薬を少なくとも 1 回投与されたすべての被験者と定義した。ITT 集団でレスキュー治療を受けた被験者では、レスキュー治療開始前のデータのみを主解析を含む有効性の解析に含めた。低血糖以外の安全性の解析には、レスキュー治療開始後を含むすべてのデータを含めた。 PP 集団は、試験を 52 週（有効性の副次的解析は 78 週）まで完了し、試験期間を通しての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逸脱のないすべての被験者と定義した。PP 集団でレスキュー治療を受けた被験者は、レスキュー治療開始前のデータのみを解析に含めた。 後観察期の主な目的は、治療期に認められた変化の可逆性を評価することであり、HbA1c 値、空腹時血糖値、体重、バイタルサイン（座位の血圧及び脈拍数）並びに低血糖の発現割合を評価した。 ＜統計解析方法＞ 有効性： 主要評価項目は、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量とし、非劣性マージン 0.4%での劣性の仮説が片側有意水準 0.025 で棄却された場合、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 1.5 mg の非劣性が示されることとした。 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の主解析は、投与群及び試験実施国を固定効果、ベースラインの HbA1c 値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。最終観察時点が欠測していた場合、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。 ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量に基づく主要目的及び主な副次的目的の達成判定では、逐次 Tree-gatekeeping 法を用い、片側有意水準 2.5%でファミリーワイズの第 1 種の過誤の確率を制御した。なお、本検定法で用いた p 値はすべて片側の値とした。 主要目的及び主な副次的目的の副次的な感度分析は、ITT 集団及び投与 52 週時の PP 集団を対象として行い、ITT 集団では、投与群、試験

	実施国、Visit、投与群と Visit の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量、被験者を変量効果とした制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）を用いた。投与 52 週時の PP 集団では LOCF を用いた ANCOVA 及び MMRM を用いた。主解析で用いた逐次 Tree-gatekeeping 法をこれらの副次的な感度分析にも用いた。 投与 26 及び 78 週時のベースラインからの HbA1c 変化量の解析は、投与 52 週時と同様の方法で行った。 空腹時血糖値、自己測定血糖値、空腹時インスリン濃度、空腹時グルカゴン濃度及びβ細胞機能（HOMA2-%B）及びインスリン感受性（HOMA2-%S）の実測値及びベースラインからの変化量を Visit 別に要約した。HOMA2-%B 及び HOMA2-%S はデュラグルチド投与群でのみ算出し、比較した。これらの評価項目のベースラインからの変化量の解析は、各項目のベースライン値を共変量とした、主要評価項目の解析と同様の MMRM を用いた。 患者報告アウトカム： 4 種類の患者報告アウトカムの解析は、投与群及び試験実施国を固定効果、ベースラインでのスコアを共変量とした ANCOVA モデルを用いて実施した。ベースライン後の欠側値の補完は LOCF を用いて、投与 26、52 及び 78 週時の投与群間を比較し、評価した。 安全性： ITT 集団を対象に有害事象、低血糖、臨床検査値、体重、BMI、バイタルサイン、医師の診察、心電図及び抗体等の解析を実施した。低血糖以外の解析はレスキュー治療後のデータも使用した。低血糖の解析はレスキュー治療前のデータのみを使用した。
症例数の設定根拠	検出力90%で、インスリン グラルギン対するデュラグルチド1.5 mgの非劣性を示すために必要な症例数は、各投与群（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）279例であった。この計算では、両側有意水準0.05、非劣性マージン0.4%とし、1.5 mg投与群とインスリン グラルギン投与群のHbA1c変化量の差を0%、共通の標準偏差を1.3%、投与52週時までの脱落例の割合を20%と仮定した。完了例は各投与群で各223例必要であった。

2.7.6.29.2 試験成績

2.7.6.29.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.29-1 に示す。

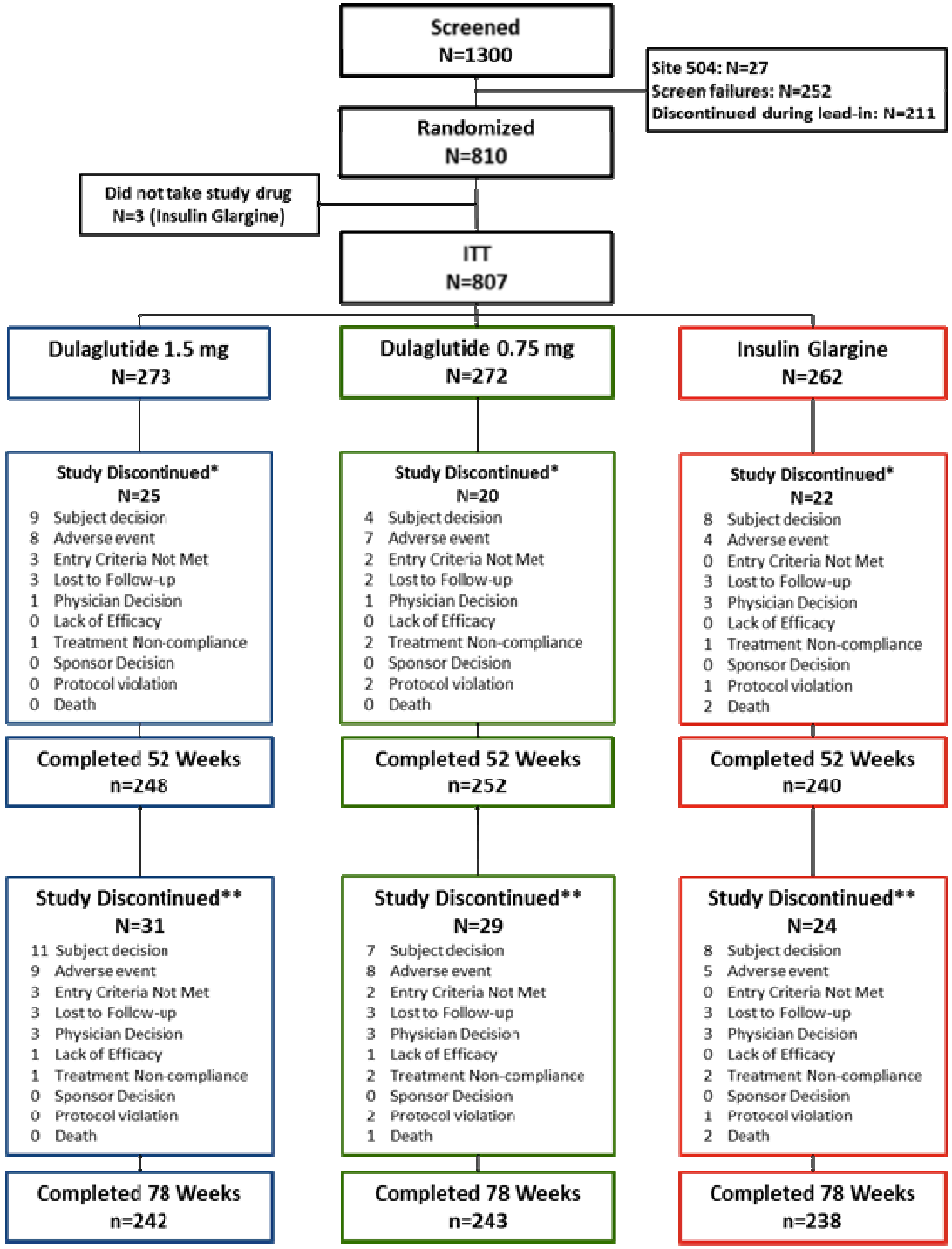
810 例が 1.5 mg 投与群、0.75 mg 投与群又はインスリン グラルギン投与群のいずれかに割り付けられた。このうち 807 例が少なくとも 1 回治験薬を投与され、ITT 集団に含まれた。ITT 集団の 807 例のうち、740 例（91.7%）が 52 週間の投与期を完了した。投与 52 週時までに試験を中止した被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 9.2%（25/273 例）、0.75 mg 投与群で 7.4%（20/272 例）、インスリン グラルギン投与群で 8.4%（22/262 例）であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。主な中止理由は、被験者の判断 2.6%（21/807 例）及び有害事象 2.4%（19/807 例）であった。

723 例（89.6%）が 78 週間の投与期を完了した。投与 78 週時までに試験を中止した被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 11.4%（31/273 例）、0.75 mg 投与群で 10.7%（29/272 例）、インスリン グラルギン投与群で 9.2%（24/262 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。主な中止理由は、被験者の判断 3.2%（26/807 例）及び有害事象 2.7%（22/807 例）であった。

本試験で投与 52 週時までにレスキュー治療を受けた被験者は、1.5 mg 投与群で 5.5%（15/273 例）、0.75 mg 投与群で 10.7%（29/272 例）、インスリン グラルギン投与群で 3.1%（8/262 例）であった。

投与 78 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 11.4%（31/273 例）、0.75 mg 投与群で 15.8%（43/272 例）、インスリン グラルギン投与群で 6.1%（16/262 例）であった。



後観察期間は含まない。

図 2.7.6.29-1. 被験者の内訳（GBDB 試験）

（GBDB CSR Figure GBDB.10.1.）

2.7.6.29.2.2　人口統計学的及び他の疾患特性

ITT 集団での人口統計学的及び他の疾患特性を表 2.7.6.29-4 に示す。

ベースラインでの人口統計学的及び他の疾患特性は、いずれの投与群でも類似しており、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。年齢の平均値は 56.7 歳であり、男性は 51.3%（414/807 例）であった。HbA1c 値（平均値 ± 標準偏差）は 8.14% ± 0.99%、2 型糖尿病の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 9.10 ± 6.04 年、体重の平均値は 86.3 kg、BMI の平均値は 31.6 kg/m^2 であった。本試験に参加する前に 2 種類以上の経口血糖降下薬を使用していた被験者は 84.1%（679/807 例）であった。

2.7.6.29.2.3　治験薬及び併用薬の投薬状況

投与回数が必要な投与回数の 75%以上であった場合を、各 Visit 間隔の投薬遵守とした。投与 52 週間での全体の投薬遵守割合（平均値 ± 標準偏差）は 97.72% ± 10.95%、投与 78 週時では 97.69% ± 10.92%であった。

インスリン グラルギン投与群の投与量は、空腹時の自己測定血糖値に基づいて調節した。インスリン グラルギン投与群の投与量（平均値 ± 標準偏差）は、開始時に 10 単位、投与 26 週時（LOCF）に 26.21 ± 23.88 単位（0.29 ± 0.21 単位/kg）、投与 52 週時（LOCF）に 29.40 ± 25.85 単位（0.33 ± 0.24 単位/kg）、投与 78 週時（LOCF）に 31.44 ± 24.94 単位（0.35 ± 0.24 単位/kg）であった。

Met の投与量は、各投与群で投与期間を通じて概して一定であった。グリメピリドの投与量の平均値は減少し、全体で投与 52 週時には約 30%、投与 78 週時には約 34%の被験者がグリメピリドを減量又はグリメピリドの投与を中止した。

2.7.6.29.2.4　有効性

2.7.6.29.2.4.1　主要評価項目：ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量を表 2.7.6.29-1 に示す。

主要評価項目であるベースラインから投与52週時（LOCF）までのHbA1c変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg投与群で–1.08% ± 0.06%、0.75 mg投与群で–0.76% ± 0.06%、インスリン グラルギン投与群で–0.63% ± 0.06%であった。いずれの投与群も投与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（それぞれ$p<0.001$）。

1.5 mg投与群とインスリン グラルギン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、–0.45%（–0.60%、–0.29%）であり、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1.5 mgの非劣性が示された（調整済み片側$p<0.001$）。また、主な副次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1.5 mgの優越性も示された（調整済み片側$p<0.001$）。

0.75 mg投与群とインスリン グラルギン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は–0.13%（–0.29%、–0.02%）であり、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド0.75 mgの非劣性は示された（調整済み片側$p<0.001$）が、優越性は示されなかった。

ITT集団でのMMRMの結果及びPP集団でのLOCFを用いたANCOVA及びMMRMの結果

も、上記の結果を支持するものであった。

表 2.7.6.29-1. ベースラインから投与 26、52 及び 78 週時までの HbA1c 変化量（GBDB 試験）

Summary and Analysis of HbA1c(%) for Primary and Gated Secondary Objectives　Page　1 of 3
ANCOVA using LOCF at 26, 52, and 78 Weeks without Post-Rescue Visits　02:43 30APR2013
Intent-to-Treat Population
H9X-MC-GBDB

Treatment HbA1c	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Median	Min, Max	p-value*a
Glargine (N=262)						
Baseline	262	8.10 (0.95)		8.00	6.60, 10.90	
Value at 26 weeks	258	7.48 (0.95)	7.48 (0.06)	7.40	5.60, 10.70	
Change at 26 weeks	258	-0.63 (0.88)	-0.65 (0.06)	-0.60	-3.70, 2.70	<.001
Dula_0.75 (N=272)						
Baseline	272	8.13 (0.98)		8.00	6.60, 13.30	
Value at 26 weeks	266	7.24 (0.97)	7.24 (0.05)	7.10	5.40, 10.00	
Change at 26 weeks	266	-0.88 (0.92)	-0.89 (0.05)	-0.90	-6.00, 2.00	<.001
Dula_1.5 (N=273)						
Baseline	273	8.18 (1.03)		8.10	6.60, 12.50	
Value at 26 weeks	263	7.00 (0.94)	6.97 (0.06)	6.80	5.10, 11.50	
Change at 26 weeks	263	-1.17 (0.99)	-1.16 (0.06)	-1.10	-5.60, 3.00	<.001

Treatment Comparisons at 26 Weeks	LS Mean Difference (Nominal 95% CI)	Raw p-value*b	Adjusted Alpha*c	Adjusted p-value*d
Dula_1.5 Noninf to Glargine	-0.51 (-0.65, -0.37)	<.001	.0250	<.001 ‡
Dula_0.75 Noninf to Glargine	-0.24 (-0.38, -0.10)	<.001	.0135	<.001 ‡
Dula_1.5 Superior to Glargine	-0.51 (-0.65, -0.37)	<.001	.0135	<.001 ‡
Dula_0.75 Superior to Glargine	-0.24 (-0.38, -0.10)	<.001	.0250	<.001 ‡

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval;
HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; LS Mean =
least-squares mean; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of patients in
specified treatment group; n = number of patients in specified category; NA = not
applicable; Noninf = noninferior; SD = standard deviation; SE = standard error.
Confidence intervals, p-values based on ANCOVA model:
Dependent Variable = Pooled Country + Baseline + Treatment (Type III sums of squares).
*a - Within group 2-sided p-values are from t-tests on LS Mean change from baseline.
*b - 1-sided raw p-value (no multiplicity adjustment).
*c, *d - alpha level and 1-sided p-value adjusted for multiplicity, based on
tree-gatekeeping strategy.
‡ - significant at family-wise 1-sided Type I error of 0.025 level.

Program Location: [GBDB_prd]:final/programs_stat/aceffa1
Output Location: [GBDB_prd]:final/programs_stat/tfl_output/aceffa12f.rtf
Data Set Location: [GBDB_prd]:final/data/shared/ads

Summary and Analysis of HbA1c(%) for Primary and Gated Secondary Objectives Page 2 of 3
ANCOVA using LOCF at 26, 52, and 78 Weeks without Post-Rescue Visits 02:43 30APR2013
Intent-to-Treat Population
H9X-MC-GBDB

Treatment HbA1c	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Median	Min, Max	p-value*a
Glargine (N=262)						
Baseline	262	8.10 (0.95)		8.00	6.60, 10.90	
Value at 52 weeks	259	7.56 (1.04)	7.50 (0.06)	7.40	5.40, 11.80	
Change at 52 weeks	259	-0.55 (1.06)	-0.63 (0.06)	-0.50	-3.90, 3.80	<.001
Dula_0.75 (N=272)						
Baseline	272	8.13 (0.98)		8.00	6.60, 13.30	
Value at 52 weeks	267	7.42 (1.08)	7.37 (0.06)	7.20	5.40, 11.30	
Change at 52 weeks	267	-0.69 (0.95)	-0.76 (0.06)	-0.70	-4.00, 2.70	<.001
Dula_1.5 (N=273)						
Baseline	273	8.18 (1.03)		8.10	6.60, 12.50	
Value at 52 weeks	263	7.14 (1.05)	7.05 (0.06)	6.90	5.20, 12.50	
Change at 52 weeks	263	-1.03 (1.05)	-1.08 (0.06)	-1.10	-3.90, 3.80	<.001

Treatment Comparisons at 52 Weeks	LS Mean Difference (Nominal 95% CI)	Raw p-value*b	Adjusted Alpha*c	Adjusted p-value*d
Dula_1.5 Noninf to Glargine	-0.45 (-0.60, -0.29)	<.001	.0250	<.001 ‡
Dula_0.75 Noninf to Glargine	-0.13 (-0.29, 0.02)	<.001	.0135	<.001 ‡
Dula_1.5 Superior to Glargine	-0.45 (-0.60, -0.29)	<.001	.0135	<.001 ‡
Dula_0.75 Superior to Glargine	-0.13 (-0.29, 0.02)	.050	.0250	.050

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval;
HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; LS Mean =
least-squares mean; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of patients in
specified treatment group; n = number of patients in specified category; NA = not
applicable; Noninf = noninferior; SD = standard deviation; SE = standard error.
Confidence intervals, p-values based on ANCOVA model:
Dependent Variable = Pooled Country + Baseline + Treatment (Type III sums of squares).
*a - Within group 2-sided p-values are from t-tests on LS Mean change from baseline.
*b - 1-sided raw p-value (no multiplicity adjustment).
*c, *d - alpha level and 1-sided p-value adjusted for multiplicity, based on
tree-gatekeeping strategy.
‡ - significant at family-wise 1-sided Type I error of 0.025 level.

Program Location: [GBDB_prd]:final/programs_stat/aceffa1
Output Location: [GBDB_prd]:final/programs_stat/tfl_output/aceffa12f.rtf
Data Set Location: [GBDB_prd]:final/data/shared/ads

Summary and Analysis of HbA1c(%) for Primary and Gated Secondary Objectives　　Page　3 of 3
ANCOVA using LOCF at 26, 52, and 78 Weeks without Post-Rescue Visits　　02:43 30APR2013
Intent-to-Treat Population
H9X-MC-GBDB

Treatment HbA1c	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Median	Min, Max	p-value*a
Glargine (N=262)						
Baseline	262	8.10 (0.95)		8.00	6.60, 10.90	
Value at 78 weeks	259	7.60 (1.13)	7.54 (0.07)	7.40	5.40, 12.50	
Change at 78 weeks	259	-0.50 (1.12)	-0.59 (0.07)	-0.60	-3.90, 5.00	<.001
Dula_0.75 (N=272)						
Baseline	272	8.13 (0.98)		8.00	6.60, 13.30	
Value at 78 weeks	267	7.56 (1.19)	7.51 (0.07)	7.40	4.70, 10.80	
Change at 78 weeks	267	-0.55 (1.11)	-0.62 (0.07)	-0.60	-4.00, 3.30	<.001
Dula_1.5 (N=273)						
Baseline	273	8.18 (1.03)		8.10	6.60, 12.50	
Value at 78 weeks	263	7.32 (1.26)	7.23 (0.07)	7.00	5.20, 13.20	
Change at 78 weeks	263	-0.85 (1.26)	-0.90 (0.07)	-1.00	-3.70, 4.60	<.001

Treatment Comparisons at 78 Weeks	LS Mean Difference (Nominal 95% CI)	Raw p-value*b	Adjusted Alpha*c	Adjusted p-value*d
Dula_1.5 Noninf to Glargine	-0.31 (-0.50, -0.13)	<.001	.0250	<.001 ‡
Dula_0.75 Noninf to Glargine	-0.03 (-0.21, 0.15)	<.001	.0135	<.001 ‡
Dula_1.5 Superior to Glargine	-0.31 (-0.50, -0.13)	<.001	.0135	<.001 ‡
Dula_0.75 Superior to Glargine	-0.03 (-0.21, 0.15)	.378	.0250	.378

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval;
HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; LS Mean =
least-squares mean; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of patients in
specified treatment group; n = number of patients in specified category; NA = not
applicable; Noninf = noninferior; SD = standard deviation; SE = standard error.
Confidence intervals, p-values based on ANCOVA model:
Dependent Variable = Pooled Country + Baseline + Treatment (Type III sums of squares).
*a - Within group 2-sided p-values are from t-tests on LS Mean change from baseline.
*b - 1-sided raw p-value (no multiplicity adjustment).
*c, *d - alpha level and 1-sided p-value adjusted for multiplicity, based on
tree-gatekeeping strategy.
‡ - significant at family-wise 1-sided Type I error of 0.025 level.

Program Location: [GBDB_prd]:final/programs_stat/aceffa1
Output Location: [GBDB_prd]:final/programs_stat/tfl_output/aceffa12f.rtf
Data Set Location: [GBDB_prd]:final/data/shared/ads

（GBDB CSR Table GBDB.11.6.）

2.7.6.29.2.4.2 副次的評価項目

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

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量を表 2.7.6.29-1 に示す。

ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–1.16% ± 0.06%、0.75 mg 投与群で–0.89% ± 0.05%、インスリン グラルギン投与群で–0.65% ± 0.06%であった。いずれの投与群も投与 26 週時（LOCF）に、ベースラインから統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。

1.5 及び 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、–0.51%（–0.65%、–0.37%）及び–0.24%（–0.38%、–0.10%）であり、インスリン グラルギン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が示された（それぞれ調整済み片側 p<0.001）。

2.7.6.29.2.4.2.2 ベースラインから投与 78 週時までの HbA1c 変化量

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 78 週時までの HbA1c 変化量を表 2.7.6.29-1 に示す。

ベースラインから投与 78 週時（LOCF）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–0.90% ± 0.07%、0.75 mg 投与群で–0.62% ± 0.07%、インスリン グラルギン投与群で–0.59% ± 0.07%であった。いずれの投与群も投与 78 週時（LOCF）に、ベースラインから統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。

1.5 及び 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は–0.31%（–0.50%、–0.13%）及び–0.03%（–0.21%、0.15%）であり、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg の非劣性が示された（それぞれ調整済み片側 p<0.001）。また、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性は示された（調整済み片側 p<0.001）が、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性は示されなかった。

2.7.6.29.2.4.2.3 HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

ITT集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）で、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、1.5 mg投与群で53.2%（140/263例）、0.75 mg投与群で37.1%（99/267例）、インスリン グラルギン投与群で30.9%（80/259例）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、1.5 mg投与群で27.0%（71/263例）、0.75 mg投与群で22.5%（60/267例）、インスリン グラルギン投与群で13.5%（35/259例）であった。1.5 mg投与群ではインスリン グラルギン投与群と比べて、HbA1c値が7.0%未満又は6.5%以下に到達した被験者の割合が統計学的に有意に高かった（それぞれp<0.001）。0.75 mg投与群ではインスリン グラルギン投与群と比べて、HbA1c値が6.5%以下に到達した被験者の割合は統計学的に有意に高かった（p=0.004）が、HbA1c値が7.0%未満に到達した被験者の割合では統計学的有意差は認められなかった。

投与78週時（LOCF）にHbA1c値が7.0%未満に到達した被験者の割合は、1.5 mg投与群

で49.0%（129/263例）、0.75 mg投与群で34.1%（91/267例）、インスリン グラルギン投与群で30.5%（79/259例）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、1.5 mg投与群で28.1%（74/263例）、0.75 mg投与群で22.1%（59/267例）、インスリン グラルギン投与群で16.6%（43/259例）であった。1.5 mg投与群ではインスリン グラルギン投与群と比べて、HbA1c値が7.0%未満又は6.5%以下に到達した被験者の割合が統計学的に有意に高く（それぞれp<0.001）、0.75 mg投与群ではインスリン 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。

2.7.6.29.2.4.2.4 空腹時血糖値

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で −1.50 ± 0.14 mmol/L、0.75 mg 投与群で−0.87 ± 0.14 mmol/L、インスリン グラルギン投与群で−1.76 ± 0.14 mmol/L であり、インスリン グラルギン投与群と 1.5 mg 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。しかし、空腹時血糖値の変化量は、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）。

ベースラインから投与 78 週時までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で−1.10 ± 0.15 mmol/L、0.75 mg 投与群で−0.58 ± 0.16 mmol/L、インスリン グラルギン投与群で−1.58 ± 0.15 mmol/L であり、1.5 mg 投与群及び 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=0.022 及び p<0.001）。

2.7.6.29.2.4.2.5 8 ポイント自己測定血糖値

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）での投与 52 及び 78 週時の 8 ポイント（毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前、就寝の 5 時間後）自己測定血糖値はいずれの投与群でもすべてのポイントでベースラインから低下した。

ベースラインから投与 52 週時までの朝食前の平均値の変化量は、1.5 及び 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=0.002 及び p<0.001）が、夜間（夕食前後及び就寝前）の平均値の変化量は、インスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 mg 投与群で概して統計学的に有意に大きかった。

ベースラインから投与 78 週時までの朝食前の平均値の変化量は、1.5 及び 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（それぞれ p<0.001）が、夜間（夕食前及び就寝前）の平均値の変化量は、インスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 mg 投与群で概して統計学的に有意に大きかった。

2.7.6.29.2.4.2.6 HOMA2

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 52 週時までの HOMA2-%B の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 28.78% ± 3.99%、0.75 mg 投与群で 23.07% ± 3.88%であり、1.5 mg 投与群と 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。

ベースラインから投与 78 週時までの HOMA2-%B の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 26.55% ± 4.45%、0.75 mg 投与群で 14.99% ± 4.40%であり、0.75 mg 投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p=0.039）。

HOMA2-%S では、ベースラインから投与 52 及び 78 週時までの変化量で 1.5 mg 投与群と 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。

2.7.6.29.2.4.2.7　体重

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの体重の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は 1.5 mg 投与群で –1.87 ± 0.24 kg、0.75 mg 投与群 –1.33 ± 0.24 kg、インスリン グラルギン投与群で 1.44 ± 0.24 kg であり、インスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に減少した（それぞれ p<0.001）。

ベースラインから投与 78 週時（LOCF）までの体重の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は 1.5 mg 投与群で–1.96 ± 0.26 kg、0.75 mg 投与群で–1.54 ± 0.26 kg、インスリン グラルギン投与群で 1.28 ± 0.26 kg であり、インスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に減少した（それぞれ p<0.001）。

2.7.6.29.2.5　安全性

2.7.6.29.2.5.1　治験薬の曝露期間

ITT 集団（807 例）での曝露期間（平均値 ± 標準偏差）は、70.53 ± 20.33 週であり、中央値は 77.86 週であった。各投与群の平均曝露期間（平均値 ± 標準偏差）は、1.5 mg 投与群で 68.97 ± 21.88 週、0.75 mg 投与群で 70.00 ± 20.45 週、インスリン グラルギン投与群で 72.69 ± 18.34 週であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。曝露期間の中央値も各投与群で同程度であった。88.7%（716/807 例）の被験者は 52 週以上治験薬を投与された。

2.7.6.29.2.5.2　有害事象の要約

本項では治験薬投与開始日以降に発現又は悪化した有害事象を評価した。有害事象の要約を表 2.7.6.29-2 に示す。

試験期間中に 3 例（0.75 mg 投与群 1 例及びインスリン グラルギン投与群 2 例）が死亡した。重篤な有害事象は 92 例（1.5 mg 投与群：32 例、0.75 mg 投与群：28 例、インスリン グラルギン投与群：32 例）に発現した。投与 78 週時までの有害事象の発現割合は 72.0%（581/807 例）であった。また、投与 78 週時までに有害事象により試験を中止した被験者は 22 例（1.5 mg 投与群：9 例、0.75 mg 投与群：8 例、インスリン グラルギン投与群：5 例）であった。

表 2.7.6.29-2. 有害事象の要約（GBDB 試験）

Adverse Event[a]	Number (%) of Patients Insulin Glargine N=262	 Dula 0.75 mg N=272	 Dula 1.5 mg N=273	 Total N=807
78 Weeks				
Patients with at least 1 TEAE	192 (73.3)	188 (69.1)	201 (73.6)	581 (72.0)
Discontinuations due to an AE	5 (1.9)	8 (2.9)	9 (3.3)	22 (2.7)
Patients with at least 1 SAE	32 (12.2)	28 (10.3)	32 (11.7)	92 (11.4)
Deaths	2 (0.8)	1 (0.4)	0	3 (0.4)
52 Weeks				
Patients with at least 1 TEAE	175 (66.8)	175 (64.3)	189 (69.2)	539 (66.8)
Discontinuations due to an AE	4 (1.5)	7 (2.6)	8 (2.9)	19 (2.4)
Patients with at least 1 SAE	28 (10.7)	23 (8.5)	24 (8.8)	75 (9.3)
Deaths	2 (0.8)	0	0	2 (0.2)
26 Weeks				
Patients with at least 1 TEAE	137 (52.3)	146 (53.7)	160 (58.6)	443 (54.9)
Discontinuations due to an AE	4 (1.5)	4 (1.5)	5 (1.8)	13 (1.6)
Patients with at least 1 SAE	12 (4.6)	17 (6.3)	16 (5.9)	45 (5.6)
Deaths	0	0	0	0

Abbreviations: AE = adverse event; Dula = dulaglutide; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.
a. Patients may be counted in more than one category.
本表の集計期間に後観察期間は含まない（死亡例を除く）。
（GBDB CSR Table GBDB.12.2.）

2.7.6.29.2.5.3 有害事象

治験薬投与期間中（投与 78 週時まで）に発現したすべての有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.29-5 に示す。

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 73.6%（201/273 例）、0.75 mg 投与群で 69.1%（188/272 例）、インスリン グラルギン投与群で 73.3%（192/262 例）であり、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 34.8%（95/273 例）、0.75 mg 投与群で 20.6%（56/272 例）、インスリン グラルギン投与群で 6.1%（16/262 例）であった。

因果関係を問わない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、1.5 mg 投与群では、悪心 15.4%（42/273 例）、下痢 10.6%（29/273 例）、頭痛 8.1%（22/273 例）、消化不良 7.0%（19/273 例）、嘔吐 6.6%（18/273 例）、鼻咽頭炎及び上気道感染各 5.5%（15/273 例）、上腹部痛 5.1%（14/273 例）、0.75 mg 投与群では、下痢 9.2%（25/272 例）、悪心 7.7%（21/272 例）、尿路感染 5.9%（16/272 例）、インスリン グラルギン投与群では、鼻咽頭炎 8.8%（23/262 例）、上気道感染 6.5%（17/262 例）、下痢及び尿路感染各 5.7%（15/262 例）、気管支炎 5.3%（14/262 例）、インフルエンザ及び頭痛各 5.0%（13/262 例）であった。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、1.5 mg 投与群では、悪心 12.8%（35/273 例）、下痢 5.5%（15/273 例）、0.75 mg 投与群では、悪心及び下痢各 5.9%（16/272 例）であり、インスリン グラルギン投与群では 5%以上の被験者に発現した因果関係を否定できない有害事象はなかった。

投与 78 週時までに発現した有害事象のうち、重症度が軽度、中等度及び高度であった被験者の割合は全体で 34.4%（278/807 例）、28.1%（227/807 例）及び 9.4%（76/807 例）であった。

2.7.6.29.2.5.4 死亡及びその他重篤な有害事象

治験薬投与期間中（投与 78 週時まで）及び後観察期の死亡及びその他重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.29-6 に示す。

治験薬投与期間中（投与 78 週時まで）及び後観察期に 3 例（0.75 mg 投与群：1 例、インスリン グラルギン投与群：2 例）が死亡した。0.75 mg 投与群の 1 例は、割付 504 日後に心不全により死亡した。インスリン グラルギン投与群の 1 例は、割付 356 日後に呼吸不全により死亡した。インスリン グラルギン投与群のもう 1 例は、割付 352 日後に突然死した。いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定された。

治験薬投与期間中（投与 78 週時まで）に重篤な有害事象は、1.5 mg 投与群で 11.7%（32/273 例）、0.75 mg 投与群で 10.3%（28/272 例）及びインスリン グラルギン投与群で 12.2%（32/262 例）に発現し、発現割合には投与群間で統計学的有意差は認められなかった。後観察期間に、インスリン グラルギン投与群で失神 1 例が発現した。投与 78 週時までに複数の被験者に発現した重篤な有害事象は、1.5 mg 投与群の高血糖症及び過量投与各 3 例、低血糖症及び胃腸炎各 2 例、0.75 mg 投与群の心不全、急性心筋梗塞及び狭心症各 2 例、インスリン グラルギン投与群の胆石症、低血糖症、冠動脈疾患及び乳癌各 2 例であった。投与 78 週時までに胃腸障害に属する重篤な有害事象は 6 例発現し、そのうち 5 例は 1.5 又は 0.75 mg 投与群（膵炎、糞塊、腹痛、鼠径ヘルニア及び胃腸出血各 1 例）、1 例はインスリン グラルギン投与群（上部消化管出血）であった。膵炎及び腹痛は治験薬との因果関係が否定できなかったが、糞塊、鼠径ヘルニア、胃腸出血及び上部消化管出血は治験薬との因果関係はないと判断された。

2.7.6.29.2.5.5 その他の重要な有害事象

2.7.6.29.2.5.5.1 試験中止に至った有害事象

治験薬投与期間中（投与 78 週時まで）に試験中止に至った有害事象及び死亡例の発現例数及び割合を表 2.7.6.29-7 に示す。

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に試験中止に至った有害事象及び死亡例は、1.5 mg 投与群 2.9%（8/273 例）、0.75 mg 投与群 2.6%（7/272 例）、インスリン グラルギン投与群 2.3%（6/262 例）に発現し、発現割合に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

治験薬投与期間中（投与 78 週時まで）に試験中止に至った有害事象及び死亡例は、1.5 mg 投与群 3.3%（9/273 例）、0.75 mg 投与群 3.3%（9/272 例）、インスリン グラルギン投与群 2.7%（7/262 例）に発現し、発現割合に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。試験中止に至った胃腸障害に関連する有害事象は、悪心 2 例、腹部不快感、腹痛、上腹部痛及び膵炎各 1 例であった。これらの有害事象はすべてデュラグルチド投

与群で発現しており、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は否定できないと判断された。いずれも重症度は軽度又は中等度であった。

2.7.6.29.2.5.5.2 心血管イベント

外部判定委員会で判定された心血管イベントは 19 例 22 件（1.5 mg 投与群：4 例、0.75 mg 投与群：6 例、インスリン グラルギン投与群：9 例）であり、20 件が致死的でない心血管イベントと判定された。インスリン グラルギン投与群の呼吸不全 1 例 1 件及び 0.75 mg 投与群の心不全 1 例 1 件が致死的な心血管イベントであると判定された。インスリン グラルギン投与群の突然死 1 例 1 件は、外部判定委員会では原因不明の死亡と判定され、致死的な心血管イベントと判定されなかった。3 例のいずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.29.2.5.5.3 膵炎

膵臓関連事象として外部判定委員会で判定された事象は 51 件であった。このうち 4 件は治験責任医師（又は治験分担医師）により膵炎と報告されたが、1 件は外部判定委員会で膵炎と判定されなかった。外部判定委員会で膵炎と判定された 3 件のうち 2 件は急性膵炎（1.5 mg 投与群 1 件、0.75 mg 投与群 1 件）、1 件は慢性膵炎（1.5 mg 投与群）と判定された。いずれの膵炎も治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.29.2.5.5.4 甲状腺関連事象

ベースラインからのカルシトニン値の変化量に、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。甲状腺関連の有害事象は 8 例 9 件に発現し、発現割合はいずれの投与群でも同程度であった。1.5 mg 投与群の 1 例が甲状腺新生物 1 件及び甲状腺癌 1 件を発現し、試験を中止した。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。C 細胞過形成や甲状腺髄様癌は、本試験全体をとおして報告されなかった。

2.7.6.29.2.5.6 臨床検査値

投与 78 週時までにいずれの投与群でも、臨床的に問題となる生化学検査値、血液学的検査値又は尿検査値の変化は認めなかった。

投与 78 週時（LOCF）での総アミラーゼ値のベースラインからの変化量（中央値）は 1.5 mg 投与群、0.75 mg 投与群及びインスリン グラルギン投与群で 4.0 U/L、4.0 U/L 及び 1.0 U/L、膵アミラーゼ値のベースラインからの変化量（中央値）はそれぞれ 2.0 U/L、2.0 U/L 及び 0.0 U/L、リパーゼ値のベースラインからの変化量（中央値）はそれぞれ 4.0 U/L、4.0 U/L 及び–2.0 U/L であった。総アミラーゼ、膵アミラーゼ及びリパーゼの中央値は、インスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に上昇していた（1.5 及び 0.75 mg 投与群のいずれも $p=0.005$、$p<0.001$ 及び $p<0.001$）。後観察期間終了時には、膵酵素の各指標は投与開始前の中央値に近い値となった。

2.7.6.29.2.5.7　バイタルサイン

座位収縮期血圧のベースラインから投与 78 週時までの変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で–0.70 mmHg、0.75 mg 投与群で–0.59 mmHg、インスリン グラルギン投与群で 0.51 mmHg であった。投与 8 週時にインスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 mg 投与群でベースラインからの低下量は統計学的に有意に大きかった（p=0.031）が、それ以外の観察時点では投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

座位拡張期血圧のベースラインから投与 78 週時までの変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で–0.44 mmHg、0.75 mg 投与群で–0.36 mmHg、インスリン グラルギン投与群で–1.04 mmHg であった。ベースラインからの変化量は、投与 14 及び 65 週時に 1.5 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群との間に統計学的有意差が認められ（p=0.004 及び p=0.027）、投与 35 週時に 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の間に統計学的有意差が認められた（p=0.024）が、臨床的に問題となる変化ではなかった。

座位脈拍数のベースラインから投与 78 週時までの変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で 1.31 bpm、0.75 mg 投与群で 0.61 bpm、インスリン グラルギン投与群で –0.91 bpm であった。ベースラインからの変化量は、投与 52 週時に 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の間に統計学的有意差が認められなかったが、それ以外の観察時点ではインスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に増加した（いずれも p≤0.025）。脈拍数の最大の増加が認められたのは、投与 2 週時の 1.5 mg 投与群でその変化量は 2.68 bpm であった。

2.7.6.29.2.5.8　心電図

投与 78 週時までの試験期間中、いずれの投与群でも臨床的に問題となる心電図の変化は認められなかった。

2.7.6.29.2.5.9　低血糖

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）で治験薬投与期間中に発現した低血糖の発現割合及び発現率（30 日又は 1 年調整）を表 2.7.6.29-3 に示す。

投与 78 週時までに低血糖を発現した被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 58.6%（160/273 例）、0.75 mg 投与群で 56.6%（154/272 例）、インスリン グラルギン投与群で 71.4%（187/262 例）であった。投与 78 週時までに発現した重症低血糖症は 4 件（1.5 mg 投与群：2 件、インスリン グラルギン投与群：2 件）であった。

表 2.7.6.29-3. 治験薬投与期間中に発現した低血糖の発現割合及び発現率（30 日又は 1 年調整）（GBDB 試験）

Summary of Incidence and Rate of All Hypoglycemia Page 1 of 2
Wth Plasma Glucose <=3.9 mmol/L 02:43 30APR2013
By Treatment Group Over 78 Weeks without Post-rescue Visits
Intent-to-Treat Population
H9X-MC-GBDB

Hypoglycemia	Glargine (N=262)		Dula_0.75 (N=272)		Dula_1.5 (N=273)		Total (N=807)	
Total Hypo (PG <=3.9 mmol/L)								
Patients with Hypo, n (%)	187	(71.4)	154	(56.6)	160	(58.6)	501	(62.1)
Number of Episodes	2423		1479		1522		5424	
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.57	(0.78)	0.34	(0.64)	0.35	(0.63)	0.42	(0.69)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	6.92	(9.50)	4.18	(7.77)	4.31	(7.65)	5.11	(8.42)
Documented Symptomatic Hypo (PG <=3.9 mmol/L)								
Patients with Hypo, n (%)	134	(51.1)	106	(39.0)	110	(40.3)	350	(43.4)
Number of Episodes	1033		515		607		2155	
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.25	(0.46)	0.14	(0.41)	0.14	(0.29)	0.17	(0.40)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	3.03	(5.63)	1.66	(4.96)	1.67	(3.58)	2.11	(4.83)
Asymptomatic Hypo (PG <=3.9 mmol/L)								
Patients with Hypo, n (%)	142	(54.2)	118	(43.4)	121	(44.3)	381	(47.2)
Number of Episodes	1358		911		884		3153	
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.31	(0.59)	0.20	(0.41)	0.21	(0.48)	0.24	(0.50)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	3.80	(7.24)	2.38	(4.95)	2.56	(5.90)	2.90	(6.11)
Probable Symptomatic Hypo								
Patients with Hypo, n (%)	14	(5.3)	10	(3.7)	10	(3.7)	34	(4.2)
Number of Episodes	26		28		20		74	
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.01	(0.03)	0.01	(0.05)	0.00	(0.03)	0.01	(0.04)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.07	(0.37)	0.07	(0.67)	0.05	(0.32)	0.07	(0.48)
Unspecified Hypo (PG <=3.9 mmol/L)								
Patients with Hypo, n (%)	3	(1.1)	6	(2.2)	5	(1.8)	14	(1.7)
Number of Episodes	6		25		11		42	
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.00	(0.01)	0.01	(0.05)	0.00	(0.02)	0.00	(0.03)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.02	(0.17)	0.06	(0.65)	0.03	(0.29)	0.03	(0.42)
Nocturnal Hypo (PG <=3.9 mmol/L)								
Patients with Hypo, n (%)	104	(39.7)	63	(23.2)	70	(25.6)	237	(29.4)
Number of Episodes	635		184		215		1034	
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.15	(0.34)	0.05	(0.20)	0.06	(0.24)	0.09	(0.27)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	1.81	(4.12)	0.59	(2.47)	0.77	(2.97)	1.05	(3.29)

==========

Abbreviations: Hypo = hypoglycemia; mmol/L = millimole per liter; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PG = plasma glucose; SD = standard deviation.
本表の対象期間に後観察期間は含まない。

Note1: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
Note2: Probable symptomatic hypoglycemia and Severe hypoglycemia are not restricted by plasma glucose level <=3.9 mmol/L.

Program Location: [GBDB_prd]:final/programs_stat/fqhypb1
Output Location: [GBDB_prd]:final/programs_stat/tfl_output/fqhypb11f.rtf
Data Set Location: [GBDB_prd]:final/data/shared/ads

Summary of Incidence and Rate of All Hypoglycemia Page 2 of 2
Wth Plasma Glucose <=3.9 mmol/L 02:43 30APR2013
By Treatment Group Over 78 Weeks without Post-rescue Visits
Intent-to-Treat Population
H9X-MC-GBDB

Hypoglycemia	Glargine (N=262)	Dula_0.75 (N=272)	Dula_1.5 (N=273)	Total (N=807)
Non-nocturnal Hypo (PG <=3.9 mmol/L)				
Patients with Hypo, n (%)	176 (67.2)	145 (53.3)	147 (53.8)	468 (58.0)
Number of Episodes	1783	1294	1303	4380
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.42 (0.66)	0.29 (0.54)	0.29 (0.54)	0.33 (0.58)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	5.10 (7.98)	3.58 (6.52)	3.53 (6.60)	4.06 (7.08)
Severe Hypo				
Patients with Hypo, n (%)	2 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.7)	4 (0.5)
Number of Episodes	2	0	2	4
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.01 (0.06)	0.00 (0.00)	0.01 (0.06)	0.00 (0.05)

Abbreviations: Hypo = hypoglycemia; mmol/L = millimole per liter; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PG = plasma glucose; SD = standard deviation.
本表の対象期間に後観察期間は含まない。

Note1: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
Note2: Probable symptomatic hypoglycemia and Severe hypoglycemia are not restricted by plasma glucose level <=3.9 mmol/L.

Program Location: [GBDB_prd]:final/programs_stat/fqhypb1
Output Location: [GBDB_prd]:final/programs_stat/tfl_output/fqhypb11f.rtf
Data Set Location: [GBDB_prd]:final/data/shared/ads

（GBDB CSR Table GBDB.12.14.）

2.7.6.29.2.5.10　抗デュラグルチド抗体

1.5 及び 0.75 mg 投与群の 545 例中 539 例（98.9%）で抗デュラグルチド抗体を測定した。治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上に上昇）が認められた被験者は、15 例（2.8%：過去に GLP-1 受容体作動薬の使用歴なし）（1.5 mg 投与群：5 例、0.75 mg 投与群：10 例）であった。これら 15 例のうち、過敏症反応や注射部位反応による有害事象を発現した被験者、並びに試験又は治験薬投与を中止した被験者はなかった。

2.7.6.29.2.5.11　注射部位反応

投与 78 週時までに 0.5%（4/807 例）（1.5 mg 投与群：2 例、0.75 mg 投与群：2 例）の被験者が注射部位反応に関連する有害事象（注射部位血腫、注射部位出血、注射部位斑、注射部位そう痒感各 1 例）を発現したが、いずれの事象も重篤ではなく、試験又は治験薬投与を中止した被験者はなかった。

2.7.6.29.2.5.12　過敏症反応

本試験では過敏症反応に関連する事象の報告はなかった。

2.7.6.29.3　結論

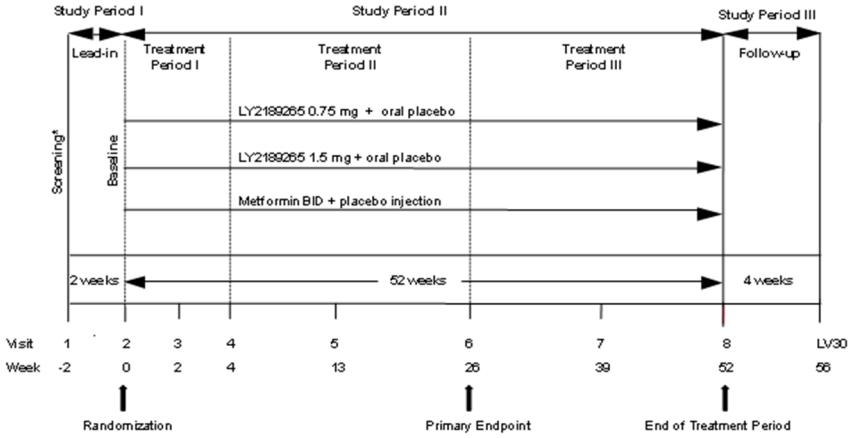
本試験では、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性が示された。インスリン グラルギンは、ベースラインからの HbA1c 値を低下させたが、デュラグルチド 1.5 mg と比べて低血糖の発現率が高く、体重増加の程度も高かった。有効性及び安全性の結果から、最大耐用量の Met 及びグリメピリドの継続投与で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者に対してのデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg 投与を支持する結果であった。

2.7.6.29.4　付録

2.7.6.30　H9X-MC-GBDC 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1-10 項）

2.7.6.30.1　試験方法

項　目	内　　容
標題	早期 2 型糖尿病患者での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の比較
実施医療機関数及び実施国	101 施設（19 ヵ国）
試験実施期間	2010 年 5 月 24 日～2012 年 6 月 19 日
開発の相	第 III 相
目的	1.　主要目的 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量を指標として、2 型糖尿病患者でのメトホルミン（Met）に対するデュラグルチド 1.5 mg 週 1 回皮下投与の非劣性を示す。デュラグルチドと Met の HbA1c 変化量の差の両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 0.4%未満であった場合、Met に対するデュラグルチドの非劣性が示されたこととする。 2.　副次的目的 主な副次的目的は、以下のデュラグルチド（1.5 及び 0.75 mg）と Met の血糖コントロール（ベースラインからの HbA1c 変化量）の比較とし、逐次 Tree-gatekeeping 法を用いて多重性の調整を行い、ファミリーワイズの第 1 種の過誤確率を制御した。 • 投与26週時のMetに対するデュラグルチド1.5 mgの優越性を示す。 • 投与26週時のMetに対するデュラグルチド0.75 mgの非劣性を示す。 • 投与26週時のMetに対するデュラグルチド0.75 mgの優越性を示す。 その他の副次的目的を以下に示す。 ・　以下の項目について、投与26及び52週時のデュラグルチド（1.5及び0.75 mg）とMetの効果を比較する。 • 集中測定機関で測定したHbA1c変化量（投与52週）及び空腹時血糖値 • 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、毎食前及び毎食後の平均自己測定血糖値並びに8ポイント自己測定血糖値の平均値 • Homeostasis Model Assessment最新版（HOMA2）を用いたβ細胞機能（HOMA2-%B）及びインスリン感受性（HOMA2-%S） ・　以下の患者報告アウトカムについて、投与26及び52週時のデュラグルチド（1.5及び0.75 mg）とMetの効果を比較する。 • Impact of Weight on Activities of Daily Living（IW-ADL） • Impact of Weight on Self-Perception（IW-SP） • 糖尿病治療満足度質問票［Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire；status（DTSQs）及びchange （DTSQc）］ • 糖尿病症状チェックリストの改訂版（Diabetes Symptoms Checklist‐revised；DSC-r） ・　以下の項目について、投与26及び52週時のデュラグルチド（1.5及び0.75 mg）とMetの安全性を比較する。 • 心血管系関連の安全性：血圧、脈拍数、心電図

	• 血糖関連の安全性：自己報告による低血糖 • 脂質パネル：コレステロール、高比重リポ蛋白コレステロール（HDL-C）、低比重リポ蛋白コレステロール（LDL-C）、トリグリセリド • 免疫系関連の安全性：抗デュラグルチド抗体の産生及び関連する影響 • 全般的な安全性：有害事象、臨床検査値、体重、体格指数（BMI） • 膵酵素モニタリング（総及び膵アミラーゼ並びにリパーゼ） • 甲状腺機能モニタリング（カルシトニン） ・ デュラグルチドの薬物動態、デュラグルチドの曝露量と安全性及び有効性の関係を評価する。
試験デザイン	本試験は、早期 2 型糖尿病患者にデュラグルチド（1.5 又は 0.75 mg 週 1 回）又は Met を投与したときの血糖コントロールを比較した、52 週間、第 III 相、多施設共同、無作為化、並行群間、実薬対照、二重盲検、ダブルダミー、単独療法、非劣性試験であった。本試験は、約 2 週間の導入期（経口血糖降下薬を使用していた被験者は Visit 1 で使用を中止した）、52 週間の治療期、4 週間の後観察期の 3 期から構成された。食事負荷試験を割付時、並びに投与 26 及び 52 週時に実施した。 本試験では治験薬の投薬を遵守したにも関わらず重症の持続性高血糖症が発現した場合、治験責任医師の判断により、治験薬の投与を継続しながら併用禁止となっている血糖降下薬［グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬］を除く薬剤でのレスキュー治療を受けることができた。 試験デザインを以下に示す。  Abbreviations: BID = twice weekly, LY2189265 = デュラグルチド, LV = last visit. *At the completion of Visit 1, patients who were previously treated with an oral antihyperglycemic medication and were eligible were discontinued from their previoustherapy, received diet and exercise training and blood glucose training, and werescheduled to return in 2 weeks to be randomized (Visit 2). All patients who weretreatment naïve and were eligible were to receive diet and exercise training and bloodglucose training and were scheduled to return in 2 weeks to be randomized (Visit 2). （GBDC CSR Figure GBDC.9.1.）
症例数	計画例数：割付例として 753 例 割付及び投与例数：807 例［デュラグルチド 1.5 mg 投与群（1.5 mg 投与群）：269 例、デュラグルチド 0.75 mg 投与群（0.75 mg 投与群）：270 例、Met 投与群：268 例］ 26 週完了例：701 例（1.5 mg 投与群：233 例、0.75 mg 投与群：242 例、Met 投与群：226 例）

	52 週完了例：651 例（1.5 mg 投与群：220 例、0.75 mg 投与群：218 例、Met 投与群：213 例） 後観察期完了例：751 例（1.5 mg 投与群：249 例、0.75 mg 投与群：250 例、Met 投与群：252 例） 食事負荷試験対象例：409 例（1.5 mg 投与群：133 例、0.75 mg 投与群：136 例、Met 投与群：140 例）
主な選択基準	同意取得前少なくとも 3 ヵ月から 5 年以内に 2 型糖尿病と診断され、スクリーニング時の HbA1c 値が 6.5%以上 9.5%以下の者。食事及び運動療法を行っており、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で血糖コントロール不良の者。経口血糖降下薬単独療法を受けていた場合、Visit 1 の 3 ヵ月以上前から 1 日最大推奨用量（添付文書に基づく）の 50%以下の用量を使用していた者。
主な除外基準	特定の治療 GLP-1 受容体作動薬、インスリン、チアゾリジン誘導薬（TZD）、グルココルチコイド、体重減少を促進させる薬剤］を受けている者。ケトアシドーシス、高浸透圧状態／昏睡、急性心筋梗塞、New York Heart Association 分類 III 又は IV の心不全、脳卒中、重大な胃腸障害又は内分泌異常を有する者。
治験薬の用量及び投与方法	被験薬：デュラグルチド 1.5 又は 0.75 mg を週 1 回皮下投与 対照薬：Met 500 mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 2 回（朝夕）経口投与（2000 mg/day）。なお、忍容性がない被験者は夕のみ 1 錠減量（朝 2 錠、夕 1 錠、1500 mg/day）。
投与期間	被験薬：52 週間 対照薬：52 週間
評価項目	＜有効性＞ 1. 主要評価項目 ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（集中測定機関で測定） 2. 副次的評価項目 HbA1c 値のベースラインからの変化量、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、8 ポイント自己測定血糖値、β 細胞機能（HOMA2-%B）、インスリン感受性（HOMA2-%S）、体重及び BMI のベースラインからの変化量 ＜患者報告アウトカム＞ IW-ADL、IW-SP、DTSQs、DTSQc 及び DSC-r ＜食事負荷試験＞ 主要な項目： ・ 食後0～180分までの血漿中グルコース濃度-時間曲線下面積（$AUC_{glucose}$） その他の評価項目： ・ 食後0～180分までのインスリン、C-ペプチド、グルカゴン及びトリグリセリドのAUC（それぞれ$AUC_{insulin}$、$AUC_{C\text{-}peptide}$、$AUC_{glucagon}$、$AUC_{triglycerides}$） ・ 食後0～180分までのグルコース、インスリン、C-ペプチド、グルカゴン及びトリグリセリドのAUCの増加量（それぞれ$AUCExcursion_{glucose}$、$AUCExcursion_{insulin}$、$AUCExcursion_{C\text{-}peptide}$、$AUCExcursion_{glucagon}$及び$AUCExcursion_{triglycerides}$） ・ β細胞機能の指標として$AUC_{insulin}/AUC_{glucose}$、基準のグルコース値でのインスリン分泌速度（ISR）、増強因子比、グルコース感受性及び速度感度

	・ インスリン感受性の指標としてComposite Insulin Sensitivity Index、Oral Glucose Insulin Sensitivity、Insulin Sensitivity Index-Stumvoll ・ 食事負荷試験の観察時点ごとに血糖値を要約した。 ・ 食後血糖値の平均値を算出し、要約した。 ＜安全性＞ 有害事象、死亡、中止に至った有害事象、臨床検査値（脂質パネルを含む）、心血管イベントの外部判定（死亡及び致死的でない）並びに膵炎の外部判定、カルシトニン値を用いた甲状腺機能モニタリング、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図（QT 間隔を含む）、低血糖（発現率、発現割合、血糖値が確認された症候性低血糖症、無症候性低血糖症、重症低血糖症、夜間低血糖症、夜間以外の低血糖症、血糖値が確認できない症候性低血糖症、相対的な血糖低下による低血糖症、その他の低血糖症）、抗デュラグルチド抗体、Skin Evaluation Checklist 及び Gastroparesis Cardinal Symptom Index の結果 ＜薬物動態＞ 血漿中デュラグルチド濃度
解析方法	＜解析対象集団＞ 有効性及び安全性の解析には、Intent to treat（ITT）集団を用いた。なお、有効性の解析には、ITT 集団の結果を支持するため、治験実施計画書に適合した集団（Per protocol 集団：PP 集団）も用いた。ITT 集団は、無作為割付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と定義した。ITT 集団のレスキュー治療を受けた被験者のデータは、食事負荷試験を除く有効性の解析にはレスキュー治療開始前のデータのみを解析に含めた。PP 集団は、試験を 26 又は 52 週まで完了し、試験期間を通しての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逸脱のないすべての被験者と定義した。PP 集団でレスキュー治療を受けた被験者は、レスキュー治療開始前のデータのみを有効性の解析に含めた。体重及び低血糖を除く安全性の解析には、レスキュー治療開始後のデータも含めた。食事負荷試験、体重及び低血糖の解析は、レスキュー治療開始後のデータを含む場合と含まない場合の両方で実施した。後観察期の主な目的は、治療期に認められた変化の可逆性を評価することであり、体重、バイタルサイン（座位の血圧及び脈拍数）、低血糖の発現割合及び抗デュラグルチド抗体について評価した。 ＜統計解析方法＞ 被験者は試験実施国及び同意取得前の経口血糖降下薬使用の有無で層別された。ベースラインから最終観察時点までの変化量の主解析モデルは、投与群、試験実施国、同意取得前の経口血糖降下薬使用の有無を固定効果、ベースライン値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルとした。最終観察時点が欠測していた場合、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。割付日以降のデータがない場合は欠測とし、ベースライン値で補完しなかった。 有効性の主要評価項目であるベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量の解析では、ファミリーワイズの第1種の過誤確率を制御するため、逐次Tree-gatekeeping法を用いて、4つの仮説（デュラグ

	ルチド1.5及び0.75 mgそれぞれのMetに対する非劣性及び優越性）を検証した。投与26週時のHbA1c変化量のデュラグルチド1.5 mgとMetの差の最小二乗平均値の両側95%信頼区間をモデルより算出した。 主要評価項目の副次解析は、投与群、試験実施国、同意取得前の経口血糖降下薬使用の有無、Visit、Visitと投与群の交互作用を固定効果、ベースライン値を共変量とした、制限付き最尤法による繰り返し測定値に関する混合効果モデル（MMRM）を用いて解析した。投与群の比較にはType III平方和を用いた。 上記のANCOVA及びMMRMはITT集団を対象として解析し、デュラグルチド（1.5又は0.75 mg）とMetを比較した。PP集団でも同様に解析した。 空腹時血糖値、自己測定血糖値、空腹時インスリン濃度、HOMA2-%B及びHOMA2-%Sの実測値並びにベースラインからの変化量は投与群別及びVisit別に要約した。空腹時血糖値、空腹時インスリン濃度、HOMA2-%B及びHOMA2-%Sのベースラインからの変化量は繰り返し測定モデルを用いて解析した。自己測定血糖値のベースラインからの変化量は、ANCOVAモデルを用いて解析した。これらのモデルは有効性の主要評価項目の解析で使用されたモデルと同様であり、共変量はそれぞれのベースライン値とした。 連続測定値の実測値及びベースラインからの変化量のいずれでも、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）。ベースラインからの変化量として、モデルより算出した最小二乗平均値及び標準誤差を示した。投与群間の比較は、差（デュラグルチド–Met）の最小二乗平均値とその95%信頼区間及びp値で示した。 カテゴリカルデータでは、以下の要約統計量を算出した（被験者数、頻度及び割合）。特に記載のない限り、期待値が5以上のセルが80%以上ある場合にはカイ2乗検定を用い、それ以外の場合にはFisherの直接確率計算を用いた。HbA1c値が7.0%未満又は6.5%以下に到達した被験者の割合では、試験実施国、投与群及びベースラインのHbA1c値を含むロジスティック回帰モデルを用いて解析した。 患者報告アウトカム： 4種類の患者報告アウトカムの解析は、投与群、試験実施国、同意取得前の経口血糖降下薬使用の有無を固定効果、ベースラインでのスコアを共変量としたモデル（主要な解析とおおむね一貫したモデル）を用いて解析した。 食事負荷試験： 統計解析には、食事負荷試験対象例（ITTの部分集団）を用いた。ベースラインから投与26及び52週時までの食事負荷試験の項目の変化量に関する主解析は、投与群、食事負荷試験評価可能集団内の試験実施国、同意取得前の経口血糖降下薬使用の有無及びmilk factor*を固定効果、従属変数のベースライン値を共変量としたANCOVAモデルを用いて解析した。有意水準を両側5%として検定した。多重性の調整は行わなかった。感度分析を行った。 *milk factorは、標準食で出される牛乳内の炭水化物含量の違いを考慮するため、試験開始後に食事負荷試験の解析モデルに追加された。 安全性： 安全性データは、ITT 集団を対象に解析した。臨床検査値のベースラインからの変化量は、順位変換後に分散分析（ANOVA）を用いて解析し、デュラグルチドと Met の差の p 値を算出した。脂質パラメータのベースラインからの変化率は、上記の ANOVA モデルを用いて

	解析した。臨床検査項目のカテゴリカル変化（シフトテーブル）はベースライン（スクリーニング時）と投与 26 及び 52 週時（LOCF）を比較し、基準値下限より低値、基準値範囲内、基準値上限より高値のそれぞれの被験者の割合を算出した。投与群内比較は McNemar's 検定を用いて解析し、投与群間比較は尤度比カイ 2 乗検定を用いて解析した。 薬物動態／薬力学： 母集団薬物動態解析を実施し、薬物動態に影響を及ぼす共変量を探索した。デュラグルチドの投与量又は濃度と安全性の関連性を評価した。
症例数の設定根拠	検出力 90%で Met に対するデュラグルチド 1.5 mg の非劣性を示すため、投与 26 週時の完了例として各投与群 233 例、割付例として各投与群 251 例、合計 753 例が必要であった。この計算では、1.5 mg 投与群と Met 投与群で投与 26 週時の HbA1c 変化量の差を 0、非劣性マージンを 0.4%、共通の標準偏差を 1.3%、両側有意水準を 0.05、投与 26 週時での脱落例の割合を 11%と仮定した。標準偏差の 1.3%は、過去の試験に基づいて仮定しており、開発計画全体をとおして一貫性を持たせた。95%信頼区間の上限が 0.4%を下回った場合、1.5 mg 投与群の Met 投与群に対する非劣性が検証されることとした。

2.7.6.30.2 試験成績

2.7.6.30.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

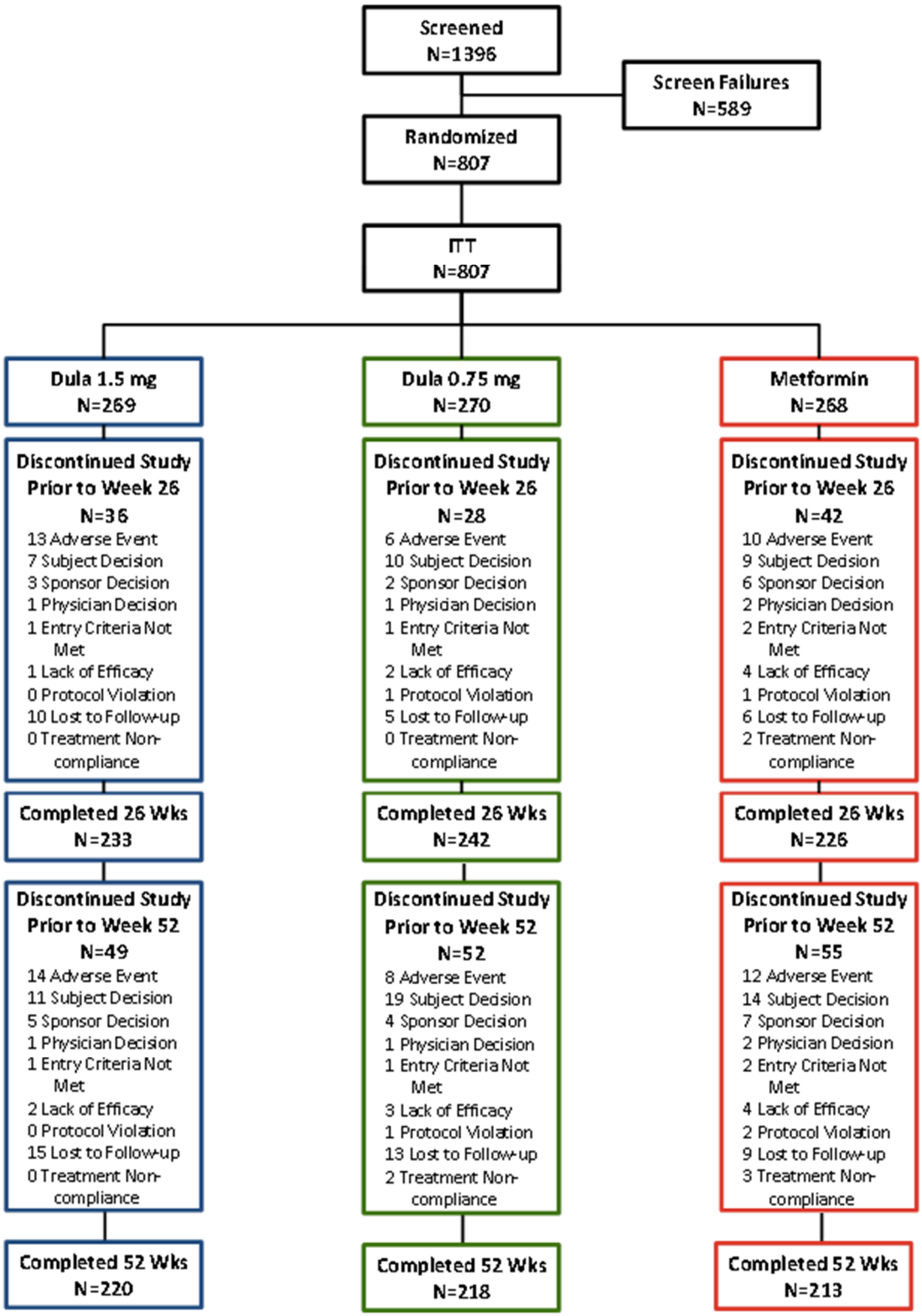
被験者の内訳を図 2.7.6.30-1 に、割り付けられたすべての被験者での投与 52 週時までの中止理由を表 2.7.6.30-1 に示す。

割り付けられた 807 例に治験薬が 1 回以上投与され、全例が ITT 集団に含まれた（1.5 mg 投与群：269 例、0.75 mg 投与群：270 例、Met 投与群：268 例）。

807 例のうち、701 例（86.9%）が最初の 26 週間の治療期を完了し［1.5 mg 投与群：233 例（86.6%）、0.75 mg 投与群：242 例（89.6%）、Met 投与群：226 例（84.3%）］、106 例が中止した。投与 26 週時までの中止理由のうち多かったものは、有害事象 3.6%（29/807 例）、被験者の判断 3.2%（26/807 例）であった。

また、651 例（80.7%）が 52 週間の治療期を完了し、156 例［1.5 mg 投与群：49 例（18.2%）、0.75 mg 投与群：52 例（19.3%）、Met 投与群：55 例（20.5%）］が試験を中止した。投与 52 週時までの中止理由のうち（投与 26 週時までの中止も含む）多かったものは、被験者の判断 5.5%（44/807 例）、追跡不能 4.6%（37/807 例）及び有害事象 4.2%（34/807 例）であった。効果不十分のため試験を中止した被験者は 9 例［1.5 mg 投与群：2 例（0.7%）、0.75 mg 投与群：3 例（1.1%）、Met 投与群：4 例（1.5%）］であった。

本試験で投与 52 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合は、5.8%（47/807 例）［1.5 mg 投与群：5.9%（16/269 例）、0.75 mg 投与群：4.4%（12/270 例）、Met 投与群：7.1%（19/268 例）］であった。



Abbreviations: Dula = dulaglutide, ITT = intent-to-treat; N = number of patients.
Note: Patients shown as discontinued at Week 26 are also included as discontinued at Week 52.
後観察期間は含まない。

図 2.7.6.30-1. 被験者の内訳（GBDC 試験）

（GBDC CSR Figure GBDC.10.1.）

表 2.7.6.30-1. 中止理由の内訳（投与 52 週時まで）（GBDC 試験）

Summary of Reasons for Patient Discontinuation from the Study by Treatment Arm　　Page 1 of 1
Post-baseline up to 52 Weeks　　06:14 29JAN2013
All Randomized Subjects
H9X-MC-GBDC

Disposition	Metformin (N=268) n (%)	Dula_0.75 (N=270) n (%)	Dula_1.5 (N=269) n (%)	Total (N=807) n (%)	Overall p-value*a
Completed 52 Weeks	213 (79.5)	218 (80.7)	220 (81.8)	651 (80.7)	
Discontinued Prior to 52 Weeks	55 (20.5)	52 (19.3)	49 (18.2)	156 (19.3)	.795
Adverse Event	12 (4.5)	8 (3.0)	14 (5.2)	34 (4.2)	
Death	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Subject Decision	14 (5.2)	19 (7.0)	11 (4.1)	44 (5.5)	
Sponsor Decision	7 (2.6)	4 (1.5)	5 (1.9)	16 (2.0)	
Physician Decision	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.5)	
Entry Criteria Not Met	2 (0.7)	1 (0.4)	1 (0.4)	4 (0.5)	
Lack of Efficacy	4 (1.5)	3 (1.1)	2 (0.7)	9 (1.1)	
Protocol Violation	2 (0.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (0.4)	
Lost to Follow-Up	9 (3.4)	13 (4.8)	15 (5.6)	37 (4.6)	
Treatment non-compliance	3 (1.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	5 (0.6)	

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in specified category.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
*a - Overall p-value is from Chi-squared test if at least 80% of cells have an expected value >=5, otherwise Fisher's exact test will be used.

Program Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/smdis2
Output Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/smdis21.rtf
Data Set Location: [GBDC_prd]:/final/data/shared

（GBDC CSR Table GBDC.10.1.）

2.7.6.30.2.2　人口統計学的及び他の疾患特性

ITT 集団での人口統計学的及び他の疾患特性を表 2.7.6.30-5 に示す。

性別の内訳は男性が 43.7%（353/807 例）、女性が 56.3%（454/807 例）であり、年齢の平均値は 55.56 歳であった。HbA1c 値（平均値 ± 標準偏差）は 7.60% ± 0.87%、2 型糖尿病の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 2.63 ± 1.83 年、体重の平均値は 92.28 kg、BMI の平均値は 33.26 kg/m^2、座位拡張期血圧の平均値は 79.60 mmHg、座位収縮期血圧の平均値は 129.61 mmHg であった。試験開始までに経口血糖降下薬を使用していた被験者は、75.1%（606/807 例）であった。ITT 集団の人口統計学的及び他の疾患特性は投与群間で同様であった。

2.7.6.30.2.3　治験薬の投薬遵守割合

Met（経口剤）では、投与回数が各 Visit 間で必要な回数の 75%以上であった場合を、デュラグルチド又はプラセボ（注射剤）では、投与回数が各 Visit 間で必要な回数の 75%以上であり、連続した未投与が 2 回を超えていない場合を、各 Visit 間隔の投薬遵守とした。

投与 26 週時で、経口剤及び注射剤の全体の投薬遵守割合（平均値 ± 標準偏差）は、95.29% ± 16.13%であり、投与 52 週時でも同様の結果であった。両時点で治験薬の投薬遵守割合に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.30.2.4　有効性

2.7.6.30.2.4.1　主要評価項目：ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量を表 2.7.6.30-2 に示す。

主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–0.78% ± 0.06%、0.75 mg 投与群で–0.71% ± 0.06%、Met 投与群で–0.56% ± 0.06%であり、いずれの投与群でも統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。1.5 mg 投与群と Met 投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、–0.22%（–0.36%、–0.08%）であり、主要目的である Met に対するデュラグルチド 1.5 mg の非劣性が示された（調整済み片側 p<0.001）。

また、副次的目的である Met に対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性も示された（調整済み片側 p=0.002）。さらに、0.75 mg 投与群と Met 投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、–0.15%（–0.29%、–0.01%）であり、Met に対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性及び優越性も示された（調整済み片側 p<0.001 及び p=0.020）。

PP 集団での ANCOVA の結果及び MMRM による副次解析の結果も主解析と同様であった。

表 2.7.6.30-2. ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（GBDC 試験）

Summary and Analysis of HbA1c (%) for Primary and Gated Secondary Objectives　Page　1 of 1
ANCOVA using LOCF at 26 Weeks　04:06 12FEB2013
Intent-to-Treat Population Without Post-Rescue Values
H9X-MC-GBDC

Treatment HbA1c	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Median	Min, Max	p-value*a
Metformin (N=268)						
Baseline	268	7.60 (0.82)		7.40	6.30, 10.50	
Value at 26 weeks	265	7.12 (1.02)	7.03 (0.06)	6.90	5.40, 11.50	
Change at 26 weeks	265	-0.47 (0.93)	-0.56 (0.06)	-0.50	-3.30, 3.50	<.001
Dula 0.75 (N=270)						
Baseline	270	7.58 (0.87)		7.40	6.20, 10.10	
Value at 26 weeks	265	6.97 (0.99)	6.88 (0.06)	6.70	5.40, 11.50	
Change at 26 weeks	265	-0.59 (0.92)	-0.71 (0.06)	-0.60	-3.30, 3.60	<.001
Dula 1.5 (N=269)						
Baseline	269	7.63 (0.92)		7.50	6.00, 11.30	
Value at 26 weeks	265	6.91 (1.04)	6.81 (0.06)	6.60	5.00, 12.50	
Change at 26 weeks	265	-0.70 (0.91)	-0.78 (0.06)	-0.60	-3.30, 5.30	<.001

Treatment Comparisons	LS Mean Difference (Nominal 95% CI)	Raw p-value*b	Adjusted Alpha*c	Adjusted p-value*d
Dula_1.5 Noninf to Metformin at 26 weeks	-0.22 (-0.36, -0.08)	<.001	.0250	<.001 ‡
Dula_0.75 Noninf to Metformin at 26 weeks	-0.15 (-0.29, -0.01)	<.001	.0125	<.001 ‡
Dula_1.5 Superior to Metformin at 26 weeks	-0.22 (-0.36, -0.08)	.001	.0125	.002 ‡
Dula_0.75 Superior to Metformin at 26 weeks	-0.15 (-0.29, -0.01)	.020	.0250	.020 ‡

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; HbA1c = hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; LS Mean = least-squares mean; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; Noninf = noninferior; OAM = oral antihyperglycemic medication; SD = standard deviation; SE = standard error.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
Confidence intervals, p-values based on ANCOVA model: Dependent Variable = Pooled Country + Baseline + Prior Medication group(previous OAM vs. no previous OAM) + Treatment (Type III sum of squares).
*a - Within group 2-sided p-values are from t-tests on LS Mean change from baseline.
*b – 1-sided raw p-value (no multiplicity adjustment).
*c, *d – alpha level and 1-sided p-value adjusted for multiplicity, based on tree-gatekeeping strategy.
‡ - significant at family-wise 1-sided Type I error of 0.025 level.

Program Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/aceffa1
Output Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/aceffa11.rtf
Data Set Location: [GBDC_prd]:/final/data/shared

（GBDC CSR Table GBDC.11.3.）

2.7.6.30.2.4.2　副次評価項目

2.7.6.30.2.4.2.1　ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は 1.5 mg 投与群で –0.70% ± 0.07%、0.75 mg 投与群で–0.55% ± 0.07%、Met 投与群で–0.51% ± 0.07%であり、いずれもベースラインから統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。1.5 mg 投与群と Met 投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、–0.19%（–0.35%、–0.02%）であり、Met に対するデュラグルチド 1.5 mg の非劣性及び優越性が示された（調整済み片側 p<0.001 及び p=0.024）。さらに、0.75 mg 投与群と Met 投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、–0.04%（–0.20%、0.12%）であり、Met に対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性は示されたが（調整済み片側 p<0.001）、優越性は示されなかった。

2.7.6.30.2.4.2.2　HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）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、Met 投与群［53.6%（142/268 例）］と比べて 1.5 mg 投与群［61.5%（163/269 例）］及び 0.75 mg 投与群［62.6%（166/270 例）］で統計学的に有意に高かった（p=0.023 及び p=0.021）。また、HbA1c 値が 6.5%以下に到達した被験者の割合は、Met 投与群［29.8%（79/268 例）］と比べて 1.5 mg 投与群［46.0%（122/269 例）］及び 0.75 mg 投与群［40.0%（106/270 例）］で統計学的に有意に高かった（p<0.001 及び p=0.011）。

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、Met 投与群［48.3%（128/268 例）］と比べて 1.5 mg 投与群［60.0%（159/269 例）］で統計学的に有意に高く（p=0.001）、0.75 mg 投与群［53.2%（141/270 例）］と Met 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。また、HbA1c 値が 6.5%以下に到達した被験者の割合は、Met 投与群［28.3%（75/268 例）］と比べて 1.5 mg 投与群［42.3%（112/269 例）］で統計学的に有意に高く（p<0.001）、0.75 mg 投与群［34.7%（92/270 例）］と Met 投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.30.2.4.2.3　空腹時血糖値

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で –1.61 ± 0.13 mmol/L 、 0.75 mg 投与群で –1.46 ± 0.13 mmol/L 、 Met 投与群で –1.34 ± 0.13 mmol/L であり、1.5 及び 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。

ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–1.56 ± 0.14 mmol/L、0.75 mg 投与群で–1.00 ± 0.14 mmol/L、Met 投与群で–1.15 ± 0.14 mmol/L であり、Met 投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（p=0.025）。

2.7.6.30.2.4.2.4　8 ポイント自己測定血糖値

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）での投与 26 週時の 8 ポイント（毎食前、毎食から 2 時間後、就寝時、午前 3 時又は就寝から 5 時間後）自己測定血糖値（最小二乗平均値）はいずれの投与群でもベースラインから低下し、朝食前を除き、その変化量は同程度であった。朝食前のベースラインから投与 26 週時までの自己測定血糖値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–1.70 ± 0.13 mmol/L、Met 投与群で–1.33 ± 0.12 mmol/L であり、Met 投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（p=0.012）。

ベースラインから投与 52 週時までの自己測定血糖値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、8 ポイントの平均では、1.5 mg 投与群及び Met 投与群でそれぞれ –1.99 ± 0.16 mmol/L 及び –1.58 ± 0.15 mmol/L 、毎食前の平均では、それぞれ –1.69 ± 0.13 mmol/L 及び –1.31 ± 0.13 mmol/L 、毎食後の平均では、それぞれ –2.28 ± 0.16 mmol/L 及び–1.89 ± 0.16 mmol/L であり、いずれのポイントでも Met 投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に低下した（いずれも p≤0.040）。

なお、0.75 mg 投与群と Met 投与群の間には、投与 26 及び 52 週時とも 8 ポイント自己測定血糖値に統計学的有意差は認められなかった。また、食事前後の変動幅には、投与 26 又は 52 週時で 1.5 及び 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。

2.7.6.30.2.4.2.5　HOMA2

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの HOMA2-%B の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 36.55% ± 3.42%、0.75 mg 投与群で 28.96% ± 3.44%、Met 投与群で 14.11% ± 3.37%であった。ベースラインから投与 52 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 29.97% ± 3.46%、0.75 mg 投与群で 22.55% ± 3.46%、Met 投与群で 9.77% ± 3.51%であった。投与 26 及び 52 週時に、Met 投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に上昇した（投与 26 週時：いずれも p<0.001、投与 52 週時：いずれも p≤0.003）。

ベースラインから投与 26 週時までの HOMA2-%S の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 0.95% ± 2.29%、0.75 mg 投与群で 2.71% ± 2.29%、Met 投与群で 9.99% ± 2.25%であった。ベースラインから投与 52 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 5.29% ± 2.43%、0.75 mg 投与群で 1.84% ± 2.43%、Met 投与群で 10.83% ± 2.48%であった。Met 投与群では、投与 26 週時に 1.5 及び 0.75 mg 投与群と比べて（p=0.001 及び p=0.010）、投与 52 週時に 0.75 mg 投与群と比べて統計学的に有意に上昇した（p=0.004）。

2.7.6.30.2.4.2.6　体重

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–2.29 ± 0.24 kg、

0.75 mg 投与群で–1.36 ± 0.24 kg、Met 投与群で–2.22 ± 0.24 kg であった。ベースラインから投与 52 週時までの体重の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–1.93 ± 0.29 kg、0.75 mg 投与群で–1.09 ± 0.29 kg、Met 投与群で–2.20 ± 0.29 kg であった。投与 26 及び 52 週時に、Met 投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意な減少は認められなかったが、0.75 mg 投与群と比べて Met 投与群で統計学的に有意に減少した（投与 26 週時：p=0.003、投与 52 週時：p=0.001）。

2.7.6.30.2.4.3　食事負荷試験

2.7.6.30.2.4.3.1　食事負荷試験対象例

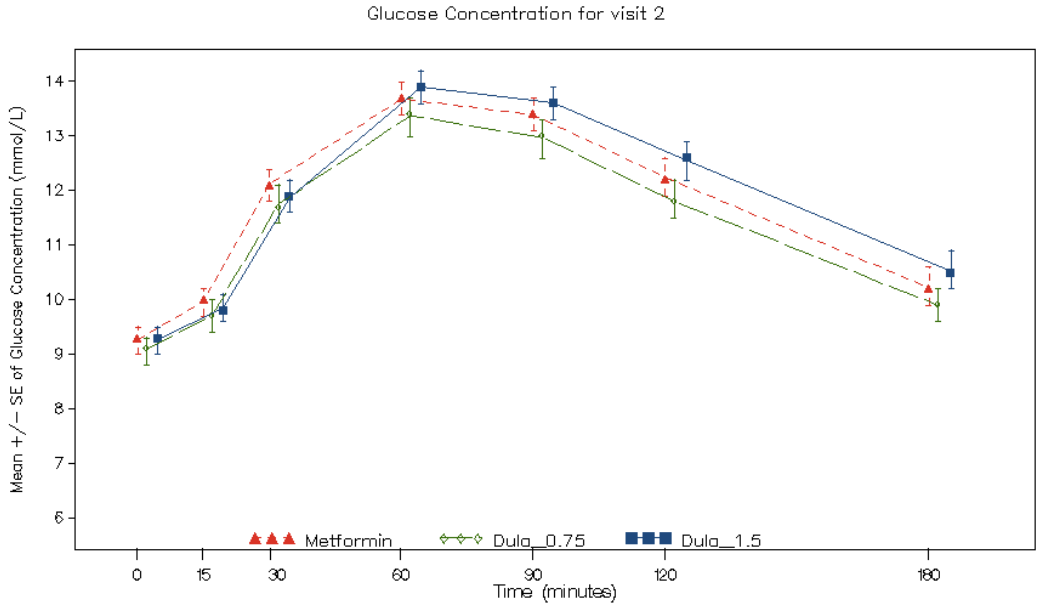
食事負荷試験対象例は 409 例（1.5 mg 投与群：133 例、0.75 mg 投与群：136 例、Met 投与群：140 例）であった。

2.7.6.30.2.4.3.2　グルコース AUC

食事負荷試験対象例（レスキュー治療開始後のデータを除く）での、ベースライン及び投与 26 週時のグルコース濃度推移を図 2.7.6.30-2 に示す。

ベースラインでの $AUC_{glucose(0\text{-}3\ hrs)}$（レスキュー治療後のデータを除く）の平均値はすべての投与群で同程度であった。ベースラインから投与 26 週時までの $AUC_{glucose(0\text{-}3\ hrs)}$の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–9.24 ± 0.76 mmol•hr/L、0.75 mg 投与群で–8.01 ± 0.76 mmol•hr/L、Met 投与群で–7.65 ± 0.77 mmol•hr/L であり、投与 26 週時の $AUC_{glucose(0\text{-}3\ hrs)}$はいずれの投与群でもベースラインから低下したが、その変化量に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

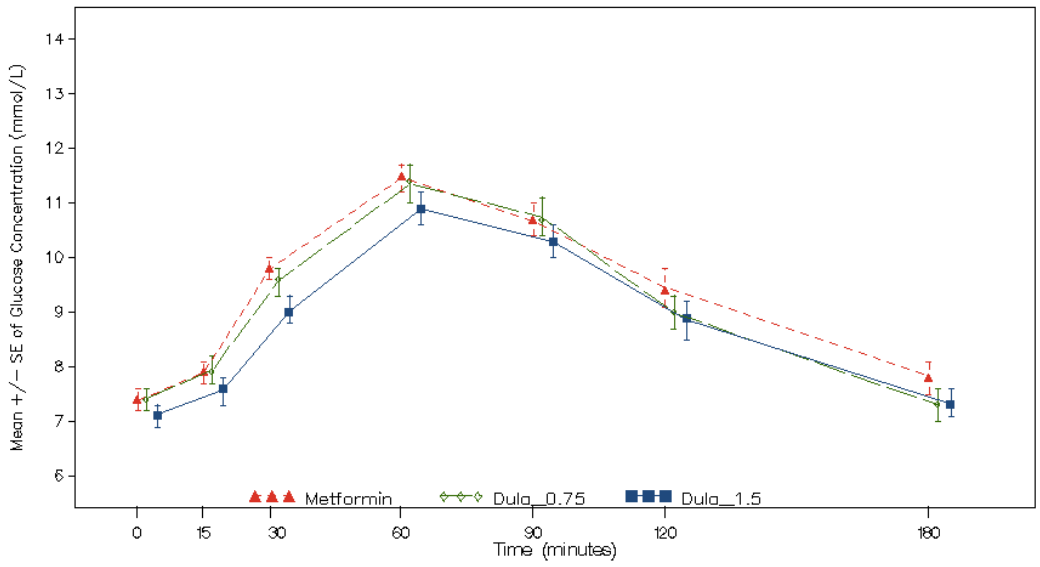
Plot of Glucose Concentration (0 – 3 hours)
Test Meal Population
H9X–MC–GBDC
Page 1 of 3
07:05 06MAR2013



Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/grtstml2
Output Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/grtstml21.rtf
Data Set Location: [GBDC_prd]:/final/data/shared

Plot of Glucose Concentration (0 – 3 hours)
Test Meal Population
H9X–MC–GBDC
Page 2 of 3
07:05 06MAR2013



Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/grtstml2
Output Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/grtstml21.rtf
Data Set Location: [GBDC_prd]:/final/data/shared

Visit 2 = ベースライン、Visit 6 = 投与 26 週時

図 2.7.6.30-2. ベースライン及び投与 26 週時でのグルコース濃度推移（平均値 ± 標準誤差）（GBDC 試験）

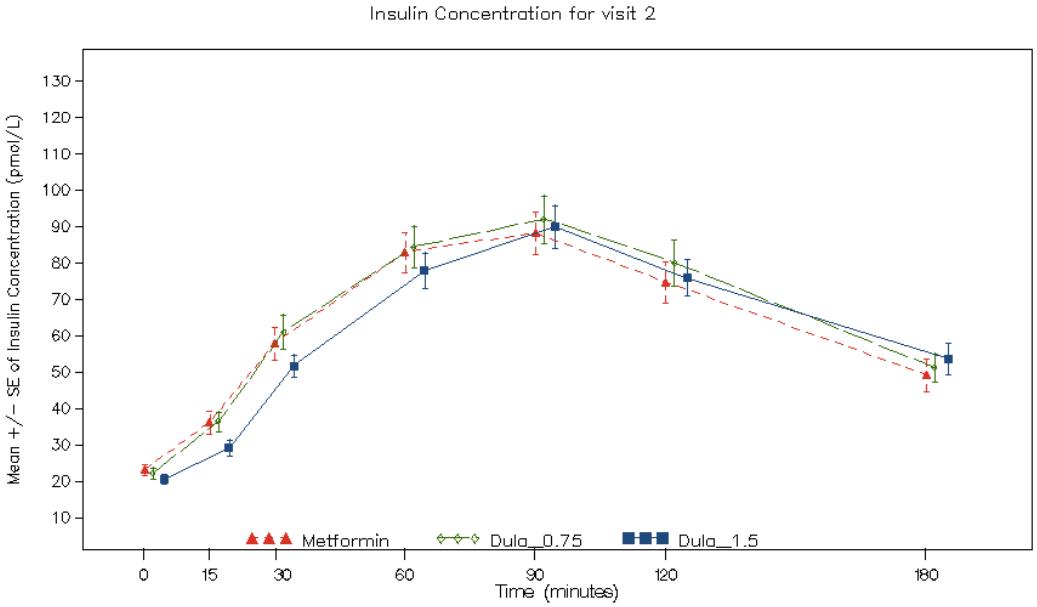
（GBDC CSR Figure GBDC.11.6.）

2.7.6.30.2.4.3.3　インスリン AUC

食事負荷試験対象集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）での、ベースライン及び投与 26 週時のインスリン濃度推移を図 2.7.6.30-3 に示す。

ベースラインでの $AUC_{insulin(0\text{-}3\ hrs)}$の平均値はすべての投与群で同程度であった。ベースラインから投与 26 週時までの $AUC_{insulin(0\text{-}3\ hrs)}$の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 34.41 ± 13.13 pmol•hr/L、0.75 mg 投与群で 11.05 ± 12.98 pmol•hr/L、Met 投与群で–43.61 ± 12.93 pmol•hr/L であり、投与 26 週時の $AUC_{insulin(0\text{-}3\ hrs)}$は Met 投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に増加した（それぞれ $p<0.001$）。

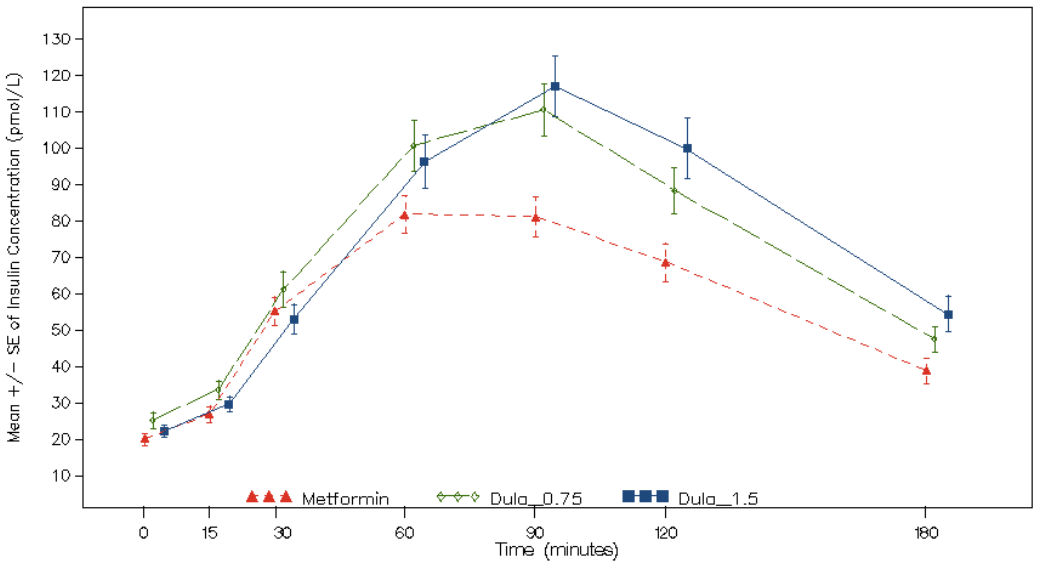
Plot of Insulin Concentration (0 – 3 hours)
Test Meal Population
H9X–MC–GBDC
Page 1 of 3
07:05 06MAR2013



Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/grtstml2
Output Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/grtstml22.rtf
Data Set Location: [GBDC_prd]:/final/data/shared

Plot of Insulin Concentration (0 – 3 hours)
Test Meal Population
H9X–MC–GBDC
Page 2 of 3
07:05 06MAR2013



Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/grtstml2
Output Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/grtstml22.rtf
Data Set Location: [GBDC_prd]:/final/data/shared

Visit 2 = ベースライン、Visit 6 = 投与 26 週時

図 2.7.6.30-3. ベースライン及び投与 26 週時でのインスリン濃度推移（平均値 ± 標準誤差）（GBDC 試験）

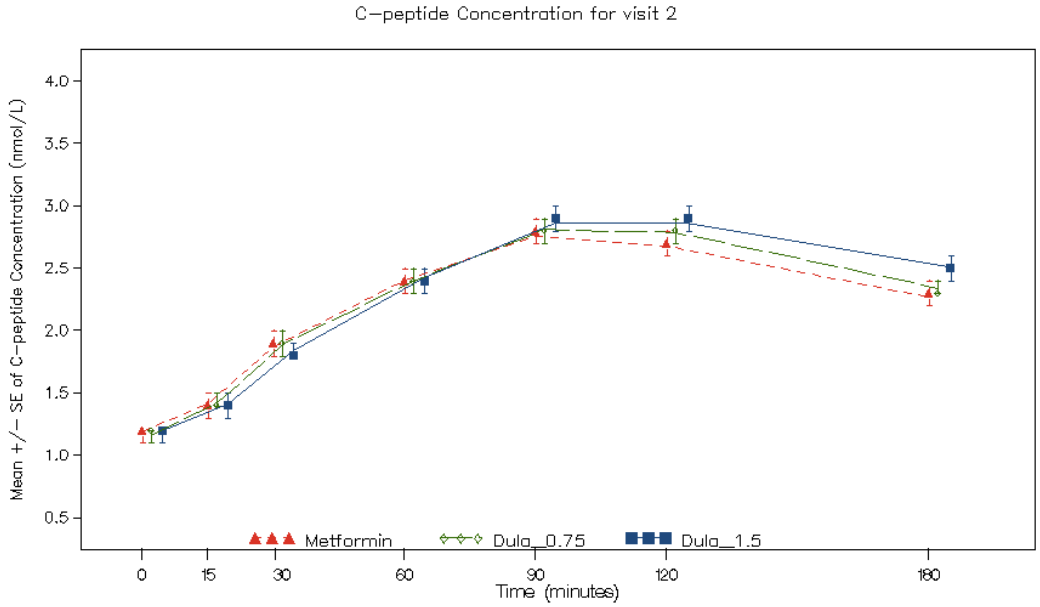
（GBDC CSR Figure GBDC.11.7.）

2.7.6.30.2.4.3.4　C-ペプチド AUC

食事負荷試験対象集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）での、ベースライン及び投与 26 週時の C-ペプチド濃度推移を図 2.7.6.30-4 に示す。

ベースラインでの $AUC_{C\text{-}peptide(0\text{-}3\ hrs)}$の平均値はすべての投与群で同程度であった。ベースラインから投与 26 週時までの $AUC_{C\text{-}peptide(0\text{-}3\ hrs)}$の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で 0.51 ± 0.20 nmol•hr/L、0.75 mg 投与群で 0.21 ± 0.21 nmol•hr/L、Met 投与群で–0.54 ± 0.21 nmol•hr/L であり、投与 26 週時の $AUC_{C\text{-}peptide(0\text{-}3\ hrs)}$は Met 投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に増加した（いずれも $p \leq 0.004$）。

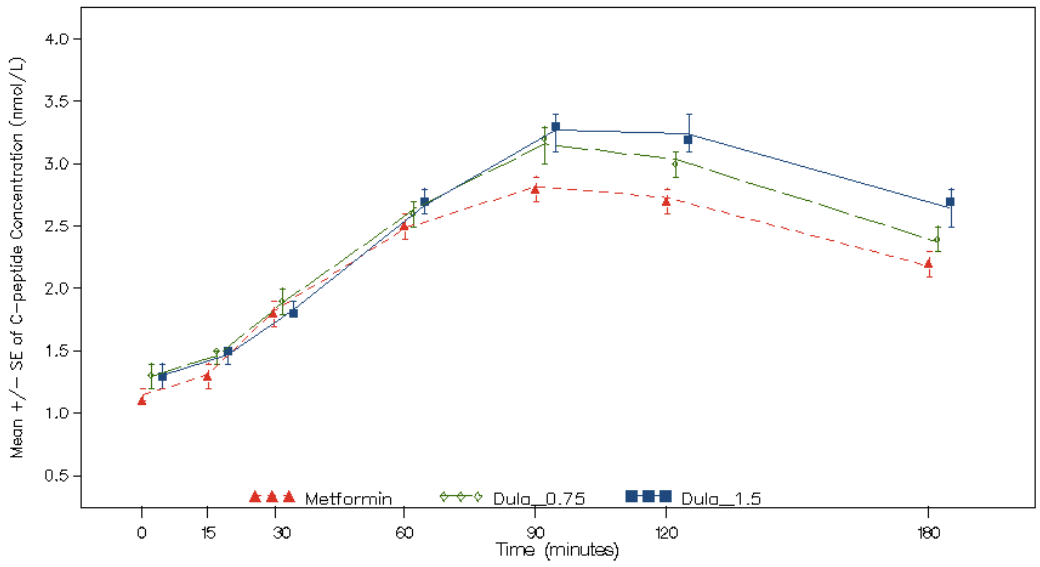
Plot of C−peptide Concentration (0 − 3 hours)
Test Meal Population
H9X−MC−GBDC
Page 1 of 3
07:05 06MAR2013



Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/grtstml2
Output Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/grtstml23.rtf
Data Set Location: [GBDC_prd]:/final/data/shared

Plot of C−peptide Concentration (0 − 3 hours)
Test Meal Population
H9X−MC−GBDC
Page 2 of 3
07:05 06MAR2013



Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/grtstml2
Output Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/grtstml23.rtf
Data Set Location: [GBDC_prd]:/final/data/shared

Visit 2 = ベースライン、Visit 6 = 投与 26 週時

図 2.7.6.30-4. ベースライン及び投与 26 週時での C-ペプチド濃度推移（平均値 ± 標準誤差）（GBDC 試験）

（GBDC CSR Figure GBDC.11.8.）

2.7.6.30.2.4.3.5　グルカゴン AUC

食事負荷試験対象集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインでの $AUC_{glucagon(0\text{-}3\ hrs)}$の平均値はすべての投与群で同程度であった。ベースラインから投与 26 週時までの $AUC_{glucagon(0\text{-}3\ hrs)}$の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–5.35 ± 2.42 pmol•hr/L、0.75 mg 投与群で–6.89 ± 2.43 pmol•hr/L、Met 投与群で –1.14 ± 2.48 pmol•hr/L であり、投与 26 週時の $AUC_{glucagon(0\text{-}3\ hrs)}$はいずれの投与群でもベースラインから低下したが、1.5 及び 0.75 mg 投与群で用量依存性は認められなかった。

2.7.6.30.2.4.3.6　トリグリセリド AUC

食事負荷試験対象集団（レスキュー治療後のデータを除く）でのベースラインでの $AUC_{triglycerides(0\text{-}3\ hrs)}$の平均値はすべての投与群で同程度であった。ベースラインから投与 26 週時までの $AUC_{triglycerides(0\text{-}3\ hrs)}$の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–0.32 ± 0.26 mmol•hr/L、0.75 mg 投与群で 0.11 ± 0.26 mmol•hr/L、Met 投与群で –0.58 ± 0.26 mmol•hr/L であった。投与 26 週時の $AUC_{triglycerides(0\text{-}3\ hrs)}$は 1.5 mg 投与群及び Met 投与群でベースラインから低下したが、0.75 mg 投与群ではベースラインから増加し、Met 投与群と 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められた（p=0.035）。

2.7.6.30.2.5　安全性

2.7.6.30.2.5.1　治験薬の曝露期間

平均曝露日数は、1.5 mg 投与群（269 例）で 316.9 日、0.75 mg 投与群（270 例）で 323.2 日、Met 投与群（268 例）で 313.2 日であった。

2.7.6.30.2.5.2　有害事象の要約

本項では治験薬投与開始日以降に発現又は悪化した有害事象を評価した。有害事象の要約を表 2.7.6.30-3 に示す。

試験期間中に死亡例は認められず、投与 26 週時までの有害事象及び投与 52 週時までの有害事象の発現割合、重篤な有害事象の発現割合及び有害事象により試験中止に至った被験者の割合は、各投与群間で同程度であった。

表 2.7.6.30-3. 有害事象の要約（GBDC 試験）

Adverse Event[a]	Number (%) of Patients				
	Dula 1.5 mg N=269	Dula 0.75 mg N=270	Metformin N=268	Total N=807	Overall p-value[b]
Deaths	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	N/A
Discontinuations due to an adverse event (52 Weeks)	14 (5.2)	8 (3.0)	12 (4.5)	34 (4.2)	0.795
Serious adverse events (52 Weeks)	14 (5.2)	20 (7.4)	16 (6.0)	50 (6.2)	0.560
Treatment-emergent adverse events (26 Weeks)	163 (60.6)	150 (55.6)	151 (56.3)	464 (57.5)	0.445
Treatment-emergent adverse events (52 Weeks)	179 (66.5)	177 (65.6)	170 (63.4)	526 (65.2)	0.742

Abbreviations: Dula = デュラグルチド; N/A = not applicable.

a Patients may be counted in more than 1 category.

b Overall p-value is from Chi-squared test if at least 80% of cells have an expected value >=5, otherwise Fisher's exact test will be used.

本表の集計期間に後観察期間は含まない（死亡例を除く）。

Source: Table GBDC.10.1, Table GBDC.14.165, Table GBDC.14.157, Table GBDC.14.158.
（GBDC CSR Table GBDC.12.2.）

2.7.6.30.2.5.3 有害事象

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に発現したすべての有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.30-6 に示す。

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 66.5%（179/269 例）、0.75 mg 投与群で 65.6%（177/270 例）、Met 投与群で 63.4%（170/268 例）であり、投与群間で同程度であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 34.6%（93/269 例）、0.75 mg 投与群で 24.4%（66/270 例）、Met 投与群で 28.7%（77/268 例）であった。

因果関係を問わない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、1.5 mg 投与群では悪心 19.7%（53/269 例）、下痢 11.2%（30/269 例）、嘔吐 9.7%（26/269 例）、便秘及び食欲減退各 6.7%（18/269 例）、上気道感染 5.9%（16/269 例）、鼻咽頭炎 5.2%（14/269 例）、0.75 mg 投与群では悪心 11.5%（31/270 例）、下痢 7.8%（21/270 例）、嘔吐 7.4%（20/270 例）、上気道感染 5.6%（15/270 例）、頭痛 5.2%（14/270 例）、Met 投与群では悪心 16.0%（43/268 例）、下痢 13.8%（37/268 例）、鼻咽頭炎 10.4%（28/268 例）、頭痛 7.5%（20/268 例）であった。鼻咽頭炎の発現割合は、Met 投与群で 1.5 及び 0.75 mg 投与群と比べて統計学的に有意に高く（p=0.024 及び p<0.001）、便秘の発現割合は、1.5 及び 0.75 mg 投与群で Met 投与群と比べて統計学的に有意に高かった（p<0.001 及び p=0.012）。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、1.5 mg 投与群では悪心 16.4%（44/269 例）、下痢 7.4%（20/269 例）、嘔吐 6.7%（18/269 例）及び食欲減退 5.2%（14/269 例）であり、0.75 mg 投与群では悪心 7.8%（21/270 例）であり、Met 投与群では悪心 13.1%（35/268 例）及び下痢 10.8%（29/268 例）であった。

治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）の因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 60.6%（163/269 例）、0.75 mg 投与群で 55.6%（150/270 例）、Met 投与群で 56.3%（151/268 例）であり、下痢の発現割合は、Met 投与群で 0.75 mg 投与群と比べて統計学的に有意に高く（p<0.001）、鼻咽頭炎の発現割合は、Met 投与群で 1.5 及び 0.75 mg 投与群と比べて統計学的に有意に高かった（p=0.041 及び p=0.006）。さらに、便秘の発現割合は、1.5 及び 0.75 mg 投与群で Met 投与群と比べて統計学的に有意に高かった（p<0.001 及び p=0.034）。

2.7.6.30.2.5.4 死亡及びその他重篤な有害事象

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）及び後観察期に死亡例は認められなかった。

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）及び後観察期に重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.30-7 に示す。

重篤な有害事象は、全体で 6.3%（51/807 例）に発現した［1.5 mg 投与群：5.6%（15/269 例）、0.75 mg 投与群：7.4%（20/270 例）及び Met 投与群：6.0%（16/268 例）］。全体で 2 例以上に発現した重篤な有害事象は、胸痛 3 例（0.75 mg 投与群：3 例）、変形性関節症 3 例（1.5 mg 投与群：1 例、0.75 mg 投与群：2 例）、失神 2 例（0.75 mg 投与群：2 例）、一過性脳虚血発作 2 例（1.5 mg 投与群：1 例、Met 投与群：1 例）であった。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象は、0.75 mg 投与群の痙攣及び便秘が各 1 例、Met 投与群の胸水及び心嚢液貯留の 1 例（同一症例）であった。

器官別大分類別では心臓障害が 6 例（各投与群 2 例）、胃腸障害が 7 例（1.5 mg 投与群で 1 例、0.75 mg 投与群で 4 例、Met 投与群で 2 例）報告された。

2.7.6.30.2.5.5 その他重要な有害事象

2.7.6.30.2.5.5.1 試験中止に至った有害事象

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.30-8 に示す。

試験中止に至った有害事象は 4.2%（34/807 例）［1.5 mg 投与群：5.2%（14/269 例）、0.75 mg 投与群：3.0%（8/270 例）、Met 投与群：4.5%（12/268 例）］に発現した。このうち Met 投与群の 1 例は、試験中止に至った有害事象が特定されなかった。全体で 2 例以上に発現した試験中止に至った有害事象は悪心［1.5 mg 投与群：1.1%（3/269 例）、0.75 mg 投与群：0.4%（1/270 例）、Met 投与群：1.1%（3/268 例）］、下痢［1.5 mg 投与群：1.5%（4/269 例）、Met 投与群：0.4%（1/268 例）］、高血糖［1.5 mg 投与群：0.4%（1/269 例）、0.75 mg 投与群：0.4%（1/270 例）、Met 投与群：0.7%（2/268 例）］及び高血圧［1.5 mg 投与群：0.4%（1/269 例）、Met 投与群：0.4（1/268 例）］であった。

また、試験中止に至った有害事象のうち、8 件の重症度が高度であった。このうち 5 件は、重篤な有害事象として報告されている 1.5 mg 投与群の妊娠及び非ホジキンリンパ腫、0.75 mg 投与群の急性心筋梗塞及び脳梗塞、Met 投与群の肝包虫症であった。残り 3 件は、1.5 mg 投与群の悪心、0.75 mg 投与群の悪心及び Met 投与群の高血糖であった。

2.7.6.30.2.5.5.2　心血管イベント

心血管イベントの発現割合に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。外部判定委員により、4 件が心血管イベントと判定された［1.5 mg 投与群の一過性脳虚血発作 1 例、0.75 mg 投与群の心筋梗塞 1 例及び虚血性脳卒中 1 例、Met 投与群の一過性脳虚血発作 1 例］。試験期間中に致死的な心血管イベントはなかった。

2.7.6.30.2.5.5.3　膵炎

1.5 mg 投与群で有害事象として報告された膵炎 2 件（因果関係を否定できない）を含むすべての膵臓関連事象のうち、外部判定委員により急性膵炎と判定された事象はなかった。

2.7.6.30.2.5.5.4　甲状腺関連事象

有害事象として報告された 0.75 mg 投与群の甲状腺の良性新生物 2 例（いずれも因果関係を否定された）及び 1.5 mg 投与群の血中カルシトニン増加 1 例（因果関係を否定できない）を除いて、C 細胞過形成又は甲状腺髄様癌を含む甲状腺新生物は報告されなかった。

2.7.6.30.2.5.6　臨床検査値

試験期間中、いずれの投与群でも、臨床的に問題となる生化学検査値、血液学的検査値又は尿検査値の変化は認めなかった。

すべての投与群で膵アミラーゼ値、総アミラーゼ値及びリパーゼ値が、治験薬投与後に上昇し、ベースラインから投与 52 週時までの変化量（中央値）は、いずれも 5.50 U/L 以下であった。ベースラインから投与 26 週時までの膵アミラーゼ値の変化量（中央値）は 1.5 mg 投与群で 5.00 U/L、0.75 mg 投与群で 4.00 U/L、Met 投与群で 1.00 U/L、投与 52 週時までの変化量は、1.5 mg 投与群で 4.00 U/L、0.75 mg 投与群で 3.00 U/L、Met 投与群で 2.00 U/L であった。ベースラインから投与 26 週時までのリパーゼ値の変化量（中央値）は 1.5 mg 投与群で 7.00 U/L、0.75 mg 投与群で 5.00 U/L、Met 投与群で 1.00 U/L、投与 52 週時までの変化量は、1.5 mg 投与群で 5.00 U/L、0.75 mg 投与群で 5.00 U/L、Met 投与群で 1.00 U/L であった。投与 26 及び 52 週時に膵アミラーゼ値及びリパーゼ値は、Met 投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に増加した（膵アミラーゼ値：投与 26 週時はいずれも $p<0.001$、投与 52 週時はいずれも $p\leq0.001$、リパーゼ値：投与 26 週時はいずれも $p<0.001$、投与 52 週時はいずれも $p<0.001$）。ベースラインから投与 26 週時までの総アミラーゼ値の変化量（中央値）は 1.5 mg 投与群で 7.00 U/L、0.75 mg 投与群で 6.00 U/L、Met 投与群で 4.00 U/L であり、Met 投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与

群で統計学的に有意に増加した（いずれも p≤0.004）。すべての投与群で、最終観察時の膵アミラーゼ値、総アミラーゼ値及びリパーゼ値（中央値）は基準値範囲内であった。

トリグリセリド及び総コレステロールの値は、1.5 及び 0.75 mg 投与群でベースラインからほとんど変化がみられなかった。LDL コレステロールのベースラインから投与 52 週時までの変化量（中央値）は、1.5 mg 投与群で–2.06%、0.75 mg 投与群で–2.34%、Met 投与群で–7.23%であり、1.5 及び 0.75 mg 投与群と比べて Met 投与群で統計学的に有意に減少した（いずれも p≤0.011）。non-HDL コレステロールのベースラインから投与 52 週時までの変化量（中央値）は、1.5 mg 投与群で–3.36%、0.75 mg 投与群で–2.05%、Met 投与群で–6.23%であり、0.75 mg 投与群と比べて Met 投与群で統計学的に有意に減少した（p=0.017）。HDL コレステロールは、いずれの投与群でもベースラインから増加し、その変化量は同程度であった。

血清カルシトニン値（中央値）は、いずれの投与群でも、ベースラインから投与 26 及び 52 週時までに変化は認められず、治験薬投与後に 20 pg/mL 以上となった被験者の割合に、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。3 例（1.5 mg 投与群：2 例、0.75 mg 投与群：1 例）で、カルシトニンの再測定が必要となったが、全例が後観察期間に安定した値を示した。カルシトニン値の異常変動により試験中止に至った被験者はなかった。

2.7.6.30.2.5.7　バイタルサイン

ベースラインから投与 26 及び 52 週時までの座位収縮期及び拡張期血圧の変化量（最小二乗平均値）は、1.5 及び 0.75 mg 投与群並びに Met 投与群で同程度であった。

座位脈拍数のベースラインからの変化量（最小二乗平均値）は、投与 4 週時では Met 投与群（1.48 bpm）と比べて、1.5 mg 投与群（2.88 bpm）で統計学的に有意に大きく（p=0.038）、投与 39 週時では、Met 投与群（–0.57 bpm）と比べて、1.5 及び 0.75 mg 投与群（2.14 bpm 及び 2.97 bpm）で統計学的に有意に増加した（それぞれ p<0.001）。その他の観察時点で、1.5 及び 0.75 mg 投与群と Met 投与群との差は同程度であった。ベースラインから投与 52 週時までの座位脈拍数の変化量（最小二乗平均値）は 1.5 mg 投与群で 1.84 bpm、0.75 mg 投与群で 1.63 bpm 及び Met 投与群で 1.12 bpm であった。

臥位及び立位での収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数の結果は、座位の結果と同様であった。

2.7.6.30.2.5.8　心電図

心拍数（最小二乗平均値）は、投与 26 及び 52 週時にいずれの投与群でも、バイタルサインの結果と同様に増加が認められた。ベースラインから投与 26 週時までの心拍数の変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で 1.60 bpm、0.75 mg 投与群で 2.57 bpm、Met 投与群で 0.82 bpm であり、Met 投与群と比べて 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に増加した（p=0.017）。投与 26 週時のその他の投与群間及び投与 52 週時のいずれの投与群間でも統計学的有意差は認められなかった。

ベースラインから投与 52 週時までの PR 間隔の変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で 1.15 msec、0.75mg 投与群で 1.53 msec 及び Met 投与群で–2.88 msec であり、Met 投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群でわずかではあるが統計学的に有意に PR 間隔が延長した（いずれも p≤0.006）。すべての投与群で最終観察時点では基準値範囲内となった。

モデルに基づく QT のベースラインから投与 26 週時までの変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で 2.29 msec、0.75 mg 投与群で 1.17 msec、Met 投与群で–1.19 msec、投与 52 週時までの変化量は、それぞれ 3.58 msec、0.54 msec、–0.51 msec であり、投与 26 及び 52 週時に Met 投与群と比べて 1.5 mg 投与群でわずかではあるが統計学的に有意に延長した（投与 26 週時：p=0.019、投与 52 週時：p=0.008）。QTcF のベースラインから投与 26 週時までの変化量は、1.5 mg 投与群で 2.60 msec、0.75 mg 投与群で 1.38 msec、Met 投与群で–0.91 msec、投与 52 週時までの変化量は、それぞれ 3.76 msec、0.73 msec、–0.53 msec であり、投与 26 及び 52 週時に Met 投与群と比べて 1.5 mg 投与群でわずかではあるが統計学的に有意に延長した（投与 26 週時：p=0.016、投与 52 週時：p=0.005）。QTcB のベースラインから投与 26 週時までの変化量は、1.5 mg 投与群で 4.53 msec、0.75 mg 投与群で 4.15 msec、Met 投与群で–0.02 msec、投与 52 週時までの変化量は、それぞれ 6.03 msec、3.20 msec、0.84 msec であり、投与 26 及び 52 週時に Met 投与群と比べて 1.5 mg 投与群でわずかではあるが統計学的に有意に延長し（投与 26 週時：p=0.008、投与 52 週時：p=0.002）、投与 26 週時に Met 投与群と比べて 0.75 mg 投与群でわずかではあるが統計学的に有意に延長した（p=0.014）。

試験期間中に QTcF が 500 msec を超えた被験者はなかった。心電図の変化は臨床的に問題のない変化であると考えられる。

2.7.6.30.2.5.9　低血糖

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）で治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に発現した低血糖の発現割合及び発現率（30 日又は 1 年調整）を表 2.7.6.30-4 に示す。

血糖値が 70 mg/dL 以下の低血糖の発現割合は全体で 12.0%と低かった。血糖値が確認された症候性低血糖症及び無症候性低血糖症の発現割合並びに発現率に、投与群間で統計学的有意差は認められなかった。試験期間中に重症低血糖症の発現はなかった。

表 2.7.6.30-4. 治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に発現した低血糖の発現割合及び発現率（30 日又は 1 年調整）（GBDC 試験）

Summary of Incidence and Rate of All Hypoglycemia Page 1 of 2
By Treatment Group Over 52 Weeks 08:31 21FEB2013
Intent-to-Treat Population without Post-Rescue Values
H9X-MC-GBDC

Hypoglycemia	Metformin (N = 268)	Dula_0.75 (N = 270)	Dula_1.5 (N = 269)	Total (N = 807)
Total Hypo (PG <=70 mg/dL)				
Patients with Hypo, n (%)	34 (12.7)	30 (11.1)	33 (12.3)	97 (12.0)
Number of Episodes	69	103	95	267
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.02 (0.08)	0.04 (0.19)	0.07 (0.74)	0.05 (0.44)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.29 (0.98)	0.47 (2.26)	0.89 (9.02)	0.55 (5.40)
Documented Symptomatic Hypo (PG <=70 mg/dL)				
Patients with Hypo, n (%)	13 (4.9)	16 (5.9)	17 (6.3)	46 (5.7)
Number of Episodes	22	34	23	79
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.01 (0.04)	0.01 (0.06)	0.05 (0.73)	0.02 (0.42)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.09 (0.50)	0.15 (0.72)	0.62 (8.91)	0.29 (5.17)
Asymptomatic Hypo (PG <=70 mg/dL)				
Patients with Hypo, n (%)	21 (7.8)	21 (7.8)	21 (7.8)	63 (7.8)
Number of Episodes	44	64	64	172
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.01 (0.07)	0.02 (0.15)	0.02 (0.10)	0.02 (0.11)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.18 (0.79)	0.30 (1.85)	0.24 (1.26)	0.24 (1.37)
Probable Symptomatic Hypo				
Patients with Hypo, n (%)	2 (0.7)	2 (0.7)	5 (1.9)	9 (1.1)
Number of Episodes	2	2	7	11
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.02)	0.00 (0.01)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.01 (0.13)	0.01 (0.13)	0.03 (0.22)	0.02 (0.16)
Unspecified Hypo (PG <=70 mg/dL)				
Patients with Hypo, n (%)	1 (0.4)	3 (1.1)	1 (0.4)	5 (0.6)
Number of Episodes	1	3	1	5
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.00 (0.01)	0.00 (0.01)	0.00 (0.00)	0.00 (0.01)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.00 (0.06)	0.01 (0.11)	0.00 (0.06)	0.01 (0.08)

Nocturnal Hypo (PG <=70 mg/dL)											
Patients with Hypo, n (%)	3	(1.1)	7	(2.6)	7	(2.6)	17	(2.1)			
Number of Episodes	5		12		8		25				
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.00	(0.03)	0.00	(0.03)	0.00	(0.02)	0.00	(0.03)			
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.03	(0.39)	0.06	(0.40)	0.03	(0.19)	0.04	(0.34)			
Non-nocturnal Hypo (PG <=70 mg/dL)											
Patients with Hypo, n (%)	32	(11.9)	29	(10.7)	27	(10.0)	88	(10.9)			
Number of Episodes	63		90		85		238				
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.02	(0.07)	0.03	(0.17)	0.07	(0.74)	0.04	(0.44)			
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.25	(0.89)	0.41	(2.06)	0.86	(9.01)	0.50	(5.36)			

Abbreviations: Hypo = hypoglycemia; mg/dL = milligrams per deciliter; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PG = plasma glucose; SD = standard deviation.
本表の対象期間に後観察期間は含まない。

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/fqhypb1
Output Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/fqhypb11.rtf
Data Set Location: [GBDC_prd]:/final/data/shared

Summary of Incidence and Rate of All Hypoglycemia　　Page　2 of 2
By Treatment Group Over 52 Weeks　　08:31 21FEB2013
Intent-to-Treat Population without Post-Rescue Values
H9X-MC-GBDC

Hypoglycemia	Metformin (N = 268)	Dula_0.75 (N = 270)	Dula_1.5 (N = 269)	Total (N = 807)
Severe Hypo				
Patients with Hypo, n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Number of Episodes	0	0	0	0
30 Day Adjusted Rate, Mean(SD)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
1 year Adjusted Rate, Mean(SD)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)

Abbreviations: Hypo = hypoglycemia; mg/dL = milligrams per deciliter; N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category; PG = plasma glucose; SD = standard deviation.
本表の対象期間に後観察期間は含まない。

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.

Program Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/fqhypb1
Output Location: [GBDC_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/fqhypb11.rtf
Data Set Location: [GBDC_prd]:/final/data/shared

（GBDC CSR Table GBDC.12.8.）

2.7.6.30.2.5.10　抗デュラグルチド抗体

デュラグルチド両投与群 539 例中 521 例で抗デュラグルチド抗体を測定した。治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上に上昇）が認められた被験者は、10 例（1.9%：過去に GLP-1 受容体作動薬の使用歴無）であり、このうち 6 例から中和抗体が検出された。抗デュラグルチド抗体が陽性であった 10 例のうち 2 例で注射部位反応が報告されたが、2 例とも試験を完了した。残り 8 例で、Skin Evaluation Checklist による注射部位反応又は免疫介在性の局所注射部位反応の可能性が示唆される有害事象を発現した被験者はなかった。

2.7.6.30.2.5.11　注射部位反応

投与 52 週時までに 20 例（1.5 mg 投与群 10 例、0.75 mg 投与群 6 例、Met 投与群 4 例）で注射部位反応に関連する有害事象が認められた。注射部位の有害事象のうち、最も多かったものは血腫であり、1.5 mg 投与群 4 例、0.75 mg 投与群 3 例、Met 投与群 1 例であった。

いずれの観察時点でも、Skin Evaluation Checklist による痛み、掻痒及び皮疹の報告は 5%未満であった。痛み、掻痒及び皮疹の報告は、いずれの観察時点でも投与群間で統計学的有意差は認められなかった。痛み、掻痒及び皮疹の大部分は軽度であり、1.5 mg 投与群で高度な事象が 4 例 5 件（掻痒が 4 件、皮疹が 1 件）に報告された。4 例のうち 3 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。

2.7.6.30.2.5.12　過敏症反応

有害事象として蕁麻疹が 6 例（0.75 mg 投与群 3 例、Met 投与群 3 例）に、口唇腫脹が 1 例（0.75 mg 投与群）に報告された。いずれの事象も、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。これらの被験者で治験薬投与後に抗デュラグルチド抗体は検出されなかった。

2.7.6.30.3　結論

本試験の結果、デュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg 週 1 回投与が早期の 2 型糖尿病患者での血糖コントロールの改善に有効であることが示された。また、デュラグルチド 1.5 mg 投与は体重減少に対しても有効であった。忍容性は、Met と同程度であり、胃腸障害が最も多く報告された有害事象であった。全体として、有効性及び安全性の結果は過去の試験結果と一致しており、早期 2 型糖尿病患者に対してのデュラグルチド単剤での治療を支持するものであった。

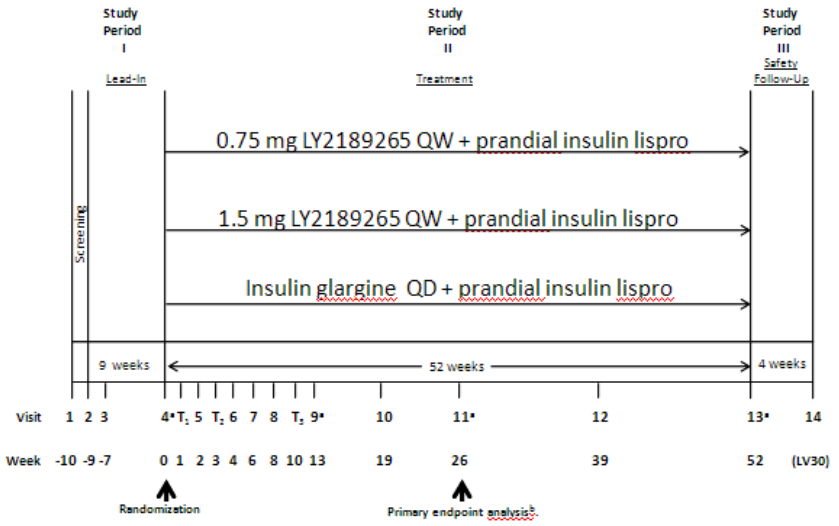
2.7.6.30.4　付録

2.7.6.31 H9X-MC-GBDD 試験（参考資料、添付資料番号：第 5.3.5.1-11 項）

2.7.6.31.1 試験方法

項 目	内 容
標題	2 型糖尿病患者を対象に、インスリン リスプロに加えてデュラグルチドの 2 用量又はインスリン グラルギンを投与した際の血糖コントロールに対する影響の比較
実施医療機関数及び実施国	105 施設（16 ヵ国）
試験実施期間	2010 年 10 月 27 日～2012 年 9 月 21 日
開発の相	第 III 相
目的	1. 主要目的 2 型糖尿病患者を対象に、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量を指標として、食前のインスリン リスプロに加えてデュラグルチド 1.5 mg の週 1 回皮下投与又はインスリン グラルギン（目標血糖値に合わせて用量は調節）を投与した際の効果を比較し、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。デュラグルチドとインスリン グラルギンの HbA1c 変化量の差の両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 0.4%未満であった場合、インスリン グラルギンに対するデュラグルチドの非劣性が示されたこととする。 2. 副次的目的 • 主な副次的目的は、ベースラインからの HbA1c 変化量を指標として、デュラグルチド（1.5 及び 0.75 mg）並びにインスリン グラルギンの血糖コントロールに関して、Tree-gatekeeping 法を用いて多重性の調整を行い、以下を比較する。 ・ 投与 26 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性を示す。 ・ 投与 26 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性を示す。 ・ 投与 26 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性を示す。 • ベースラインからの HbA1c 変化量を指標として、デュラグルチド（1.5 及び 0.75 mg）並びにインスリン グラルギンの血糖コントロールに関して、以下を比較する。 ・ 投与 52 週時のインスリン 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。 ・ 投与 52 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の非劣性を示す。 ・ 投与 52 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 1.5 mg の優越性を示す。 ・ 投与 52 週時のインスリン グラルギンに対するデュラグルチド 0.75 mg の優越性を示す。 • 以下の項目について、投与 26 及び 52 週時のデュラグルチド（1.5 及び 0.75 mg）並びにインスリン グラルギンの影響を比較する。 ・ 空腹時血糖値、8 ポイント自己測定血糖値（実測値及びベースラインからの変化量）、HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

	・　1 日のインスリン リスプロ総投与量 ・　患者報告アウトカム［European Quality of Life - 5 dimensions（EQ-5D）、Impact of Weight on Activities of Daily Living（IW-ADL）、Impact of Weight on Self-Perception（IW-SP）、The Low Blood Sugar Survey（LBSS）］ • 以下の項目について、投与 26 及び 52 週時並びに安全性の後観察期終了時の、デュラグルチド（1.5 及び 0.75 mg）並びにインスリン グラルギンの安全性を比較する。 ・　体重及び体格指数（BMI）のベースラインからの変化量 ・　心血管系関連の安全性：治験責任医師からの報告及び外部判定委員会で判定された心血管イベント、心電図、脈拍数、血圧 ・　膵臓及び甲状腺関連の安全性：治験責任医師からの報告及び外部判定委員会で判定された急性膵炎の発現、膵酵素、甲状腺 C 細胞異常、血清カルシトニン ・　血糖関連の安全性：自己報告による低血糖 ・　免疫系関連の安全性：抗デュラグルチド抗体の産生及び関連する影響 ・　全般的な安全性：有害事象及び臨床検査値異常
試験デザイン	本試験は、2 型糖尿病患者に食前のインスリン リスプロに加えてデュラグルチド又はインスリン グラルギンを投与したときの有効性及び安全性を比較した、52 週間、多施設共同、並行群間、非盲検実薬対照、二重盲検（デュラグルチド）、無作為化試験であった。本試験は、スクリーニング後、約 10 週間の導入期、52 週間の投与期及び 4 週間の安全性の後観察期の 3 つの期から構成された。本試験では、1 日 1～2 回のインスリン療法単独又はインスリン療法と経口血糖降下薬を使用している被験者を対象とした。被験者は、Visit 1 から Visit 2 の間では、スクリーニング前に使用していた経口血糖降下薬の種類と投与量を変更せず継続した。メトホルミン（Met）以外の経口血糖降下薬を使用していた場合は、すべての経口血糖降下薬を Visit 4 までの 9 週間で中止した。Met は使用可能であり、使用する場合は 1 日 1500 mg 以下で、Visit 3 までに一定用量とすることとした。Met 以外の経口血糖降下薬は併用禁止とした。また、インスリン療法は、Visit 2 から Visit 4 の間、Visit 2 時点でのインスリン療法を継続し、投与量は必要に応じて調節可能とした。適格な被験者は、Visit 4 で、割付前に使用していたインスリン療法を中止し、インスリン リスプロ及び治験薬の使用を開始した。本試験では治験薬の投与状況が遵守されていたにもかかわらず重症の持続性高血糖症が発現した場合に、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、治験薬の投与を中止しレスキュー治療を受けることができた。 試験デザインを以下に示す。

	 LY2189265 = デュラグルチド、LV = last visit （GBDD CSR Figure GBDD.9.1.）
症例数	計画例数：837例（各投与群279例） 割付例数：884例［デュラグルチド1.5 mg投与群（1.5 mg投与群）：295例、デュラグルチド0.75 mg投与群（0.75 mg投与群）：293例、インスリン グラルギン投与群：296例］ 投与例数（少なくとも1回投与）：884例（1.5 mg投与群：295例、0.75 mg投与群：293例、インスリン グラルギン投与群：296例） 26週完了例数：759例（1.5 mg投与群：248例、0.75 mg投与群：255例、インスリン グラルギン投与群：256例） 52週完了例数：719例（1.5 mg投与群：237例、0.75 mg投与群：238例、インスリン グラルギン投与群：244例） 安全性後観察期完了例数：833例（1.5 mg投与群：278例、0.75 mg投与群：276例、インスリン グラルギン投与群：279例）
主な選択基準	Visit 1 の HbA1c 値が 7.0%以上 11%以下であり、一般的なインスリン療法［投与回数が 1 日 1～2 回であり、基礎インスリン、混合型インスリン、又は基礎インスリン+食前インスリンを使用（食前インスリンのみの場合を除く）］を単独又は経口血糖降下薬との併用で、スクリーニング前 3 ヵ月以上受けている 2 型糖尿病患者。スクリーニング前 3 ヵ月間以内の最大 1 日インスリン総投与量が 40 単位以上である場合、スクリーニング前 3 ヵ月間の 1 日インスリン総投与量が最大 1 日インスリン総投与量の±10%の範囲の者。スクリーニング前 3 ヵ月間以内の最大 1 日インスリン総投与量が 40 単位未満である場合、スクリーニング前 3 ヵ月間の 1 日インスリン総投与量が最大 1 日インスリン総投与量の±4 単位の範囲の者。
主な除外基準	1 日 3 回以上のインスリン療法を受けている者。Visit 1 前 3 ヵ月以内に、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬又は体重減少を促進させる薬剤を使用した者。Visit 1 前 1 ヵ月以内に、2 週間以上の全身グルココルチコイド療法を受けている者。心疾患、重要な胃内容排出異常、急性又は慢性肝炎、急性又は慢性膵炎、重要なコントロール不良の内分泌異常、多発性内分泌腫瘍症 2A 型又は 2B 型、甲状腺 C 細胞の過形成又は限局性過形成、並びに甲状腺髄様癌等の重症な糖尿病関連疾患又は他の疾患を有する者。
治験薬の用量及び投与方法	被験薬：デュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg を週 1 回皮下投与 実対照薬：インスリン グラルギンを 1 日 1 回皮下投与。投与量は無

	作為割付前のインスリン 1 日総投与量の 50%から開始し、用量調整アルゴリズムに従って調節する。 併用薬：インスリン リスプロを毎食前皮下投与。投与量は無作為割付前のインスリン 1 日総投与量の 50%から開始し、用量調整アルゴリズムに従って調節する。
投与期間	52 週間
評価項目	＜有効性＞ 1.　主要評価項目 ベースラインから投与26週時までのHbA1cの変化量 2.　副次的評価項目 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、症候性の夜間低血糖症［血漿血糖値70 mg/dL（3.9 mmol/L）以下］が一度も発現せず又は重症低血糖症の基準にも該当せずHbA1c値が7.0%未満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［毎食前、毎食の2時間後、就寝前、午前3時又は就寝の5時間後］、インスリンの1日投与量及びインスリンの用量調整アルゴリズム、体重、BMI ＜患者報告アウトカム＞ EQ-5D、IW-ADL、IW-SP及びLBSS ＜安全性＞ 有害事象、心血管イベントの外部判定（死亡及び致死的でない）並びに膵炎の外部判定、カルシトニン値、臨床検査値、バイタルサイン（血圧及び脈拍）、心電図、低血糖（血糖値が確認された症候性低血糖症、無症候性低血糖症、重症低血糖症、夜間低血糖症、血糖値が確認できない症候性低血糖症）、免疫原性（抗デュラグルチド抗体の産生）、体重、BMI、過量投与、妊娠
解析方法	＜解析対象集団＞ 有効性及び安全性の解析にはIntent to treat（ITT）集団を用いた。なお、有効性の解析にはITT集団の結果を支持するため、治験実施計画書に適合した集団（Per protocol集団：PP集団）も用いた。 ITT集団は、治験薬を少なくとも1回投与されたすべての被験者と定義した。ITT集団でレスキュー治療を受けた被験者では、レスキュー治療開始前のデータのみを主解析を含む有効性の解析に含めた。低血糖以外の安全性の解析には、レスキュー治療開始後を含むすべてのデータを含めた。 PP集団は、主要エンドポイントでは試験を26週まで、最終エンドポイントでは試験を52週まで完了し、かつ治験実施計画書から逸脱のないすべての被験者と定義した。PP集団でレスキュー治療を受けた被験者は、レスキュー治療開始前のデータのみを解析に含めた。 ＜統計解析方法＞ 有効性： ベースラインからの投与26週時のHbA1c変化量の主解析は、投与群、試験実施国及びMetの使用を固定効果、ベースラインのHbA1c値を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いた。最終観察時点が欠測していた場合、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。この主要解析モデルを用いて、デュラグルチド1.5及び0.75 mgのインスリン グラルギンに対する

	非劣性及び優越性を検討し、ファミリーワイズの第1種の過誤確率を制御するため逐次Tree-gatekeeping法を使用した。主要目的及び主な副次的目的の解析は、ITT集団を対象に、試験実施国、投与群、Visit、投与群とVisitの交互作用及びMetを固定効果、ベースラインのHbA1cを共変量、被験者を変量効果とした制限付き最尤推定法（REML）による繰り返し測定値に関する混合効果（MMRM）モデルを用いた。 非劣性マージンは0.4%とした。インスリン グラルギンとの比較でデュラグルチド1.5 mgの95%信頼区間の上限が0.4%を下回った場合、デュラグルチド1.5 mgはインスリン グラルギンに対して非劣性が示されたこととした。95%信頼区間の上限が0を下回った場合、デュラグルチド1.5 mgはインスリン グラルギンに対して優越性が示されたこととした。 他の連続変数に関しては、群間差の最小二乗平均、その 95%信頼区間及び p 値を算出し、投与群間を比較した。カテゴリ変数に関しては、特に指定しない限り、カイ 2 乗検定により投与群間を比較した。変数の総数が 10 未満の場合は Fisher の直接確率検定を用いた。 患者報告アウトカム： 4種類の患者報告アウトカムの解析は、投与群及び試験実施国を固定効果、ベースラインでのスコアを共変量としたANCOVAモデルを用いて実施した。ベースライン後の欠側値の補完はLOCFを用いて、投与26及び52週時の投与群間を比較した。 安全性： ITT集団を対象に有害事象、低血糖、臨床検査値、体重、BMI、バイタルサイン、医師の診察、心電図及び抗体等の解析を実施した。低血糖以外の解析はレスキュー治療後のデータも使用した。
症例数の設定根拠	検出力 90%で、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 1.5 mg の非劣性を示すために必要な症例数は、各投与群（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）279 例であった。この計算では、両側有意水準 0.05、非劣性マージン 0.4%とし、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 変化量の差を 0%、共通の標準偏差を 1.3%、投与 52 週時までの脱落例の割合を 20%と仮定した。完了例は各投与群で 223 例必要であった。

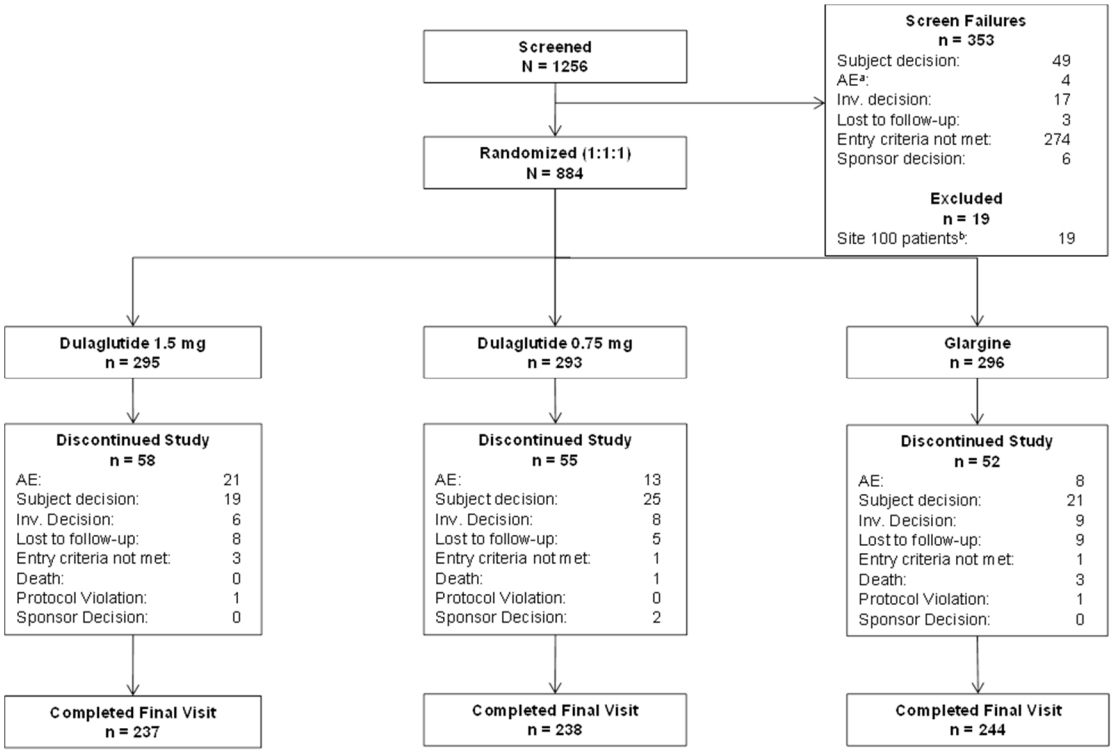
2.7.6.31.2 試験成績

2.7.6.31.2.1 被験者の内訳及び解析対象集団

被験者の内訳を図 2.7.6.31-1 に、投与 52 週時までの中止理由の内訳を表 2.7.6.31-1 に示す。

884 例が本試験に割り付けられ、全例が少なくとも 1 回治験薬を投与され、ITT 集団に含まれた。ITT 集団の 884 例のうち、759 例（85.9%）が 26 週間の治療期を完了し、719 例（81.3%）が 52 週間の治療期を完了した。投与 52 週までに試験を中止した被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 19.66%（58/295 例）、0.75 mg 投与群で 18.77%（55/293 例）、インスリン グラルギン投与群で 17.57%（52/296 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。主な中止理由は、被験者の判断 7.35%（65/884 例）及び有害事象 4.75%（42/884 例）であった。

本試験で投与 52 週時までにレスキュー治療を受けた被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 6.8%（20/295 例）、0.75 mg 投与群で 6.8%（20/293 例）、インスリン グラルギン投与群で 7.1%（21/296 例）であった。



Abbreviations: Abbreviations: Dula=dulaglutide, ITT=intent to treat; mg=milligrams.
Sources: smdisa11; smdisa31; smdisa41.rtf.
a Two of the 4 patients died before randomization.
b Nineteen patients from Site [redacted] were excluded from analysis due to data integrity issues; 8 of these 19 patients were randomized (dulaglutide 1.5 mg: 4; dulaglutide 0.75 mg: 2; insulin glargine: 2) and 6 of these 8 received at least 1 dose of treatment.
Note: The term “protocol violation” in this figure is intended to mean only a change, divergence, or departure from the study requirements, whether by the subject or investigator, that resulted in a subject’s withdrawal from study participation.
後観察期間は含まない。

図 2.7.6.31-1. 被験者の内訳（GBDD 試験）

（GBDD CSR Figure GBDD.10.1.）

表 2.7.6.31-1. 中止理由の内訳（投与 52 週時まで）（GBDD 試験）

Summary and Analysis of Patient Disposition by Treatment Group　　Page 1 of 1
Post-baseline up to Final Visit of Treatment Period　　19:48 23APR2013
All Randomized Subjects
H9X-MC-GBDD

Disposition Reason for Discontinuation	Glargine (N=296) n (%)	Dula_0.75 (N=293) n (%)	Dula_1.5 (N=295) n (%)	Total (N=884) n (%)	Overall p-value*a
Completed Final Visit of Treatment Period	244(82.43)	238(81.23)	237(80.34)	719(81.33)	
Discontinued Prior to Final Visit	52(17.57)	55(18.77)	58(19.66)	165(18.67)	0.807
Subject Decision	21(7.09)	25(8.53)	19(6.44)	65(7.35)	
Adverse Event	8(2.70)	13(4.44)	21(7.12)	42(4.75)	
Physician Decision	9(3.04)	8(2.73)	6(2.03)	23(2.60)	
Lost To Follow-Up	9(3.04)	5(1.71)	8(2.71)	22(2.49)	
Entry Criteria Not Met	1(0.34)	1(0.34)	3(1.02)	5(0.57)	
Death	3(1.01)	1(0.34)	0(0.00)	4(0.45)	
Protocol Violation	1(0.34)	0(0.00)	1(0.34)	2(0.23)	
Sponsor Decision	0(0.00)	2(0.68)	0(0.00)	2(0.23)	

Abbreviation: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
*a - Overall p-value is from Chi-squared test if 80% of cells have an expected value >=5; otherwise, Fisher's exact test will be used.

Program Location: [GBDD_prd]:/final/programs_stat/smdisa1
Output Location: [GBDD_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/smdisa11.rtf
Data Set Location: [GBDD_prd]:/final/data/shared/ads

（GBDD CSR Table GBDD.10.1.）

2.7.6.31.2.2　人口統計学的及び他の疾患特性

ITT 集団での人口統計学的及び他の疾患特性を表 2.7.6.31-6 に示す。

全体の年齢の平均値は 59.36 歳であり、男性は 53.5%（473/884 例）であった。2 型糖尿病の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 12.73 ± 6.97 年、HbA1c 値（平均値 ± 標準偏差）は 8.46% ± 1.05%であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。BMI 及び身長には投与群間で統計学的有意差が認められた。各投与群の BMI（平均値 ± 標準偏差）は、1.5 mg 投与群 31.99 ± 5.11 kg/m^2、0.75 mg 投与群 33.08 ± 5.15 kg/m^2、インスリン グラルギン投与群 32.41 ± 5.33 kg/m^2（p=0.013）、各投与群の身長（平均値 ± 標準偏差）は、1.5 mg 投与群 168.38 ± 11.10 cm、0.75 mg 投与群 166.20 ± 10.51 cm、インスリン グラルギン投与群 166.95 ± 9.97 cm（p=0.039）であった。その他の項目は投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.31.2.3　治験薬の投薬遵守割合

投与回数が必要な投与回数の 75%以上であった場合を、各 Visit 間隔の投薬遵守とした。投与 26 週時での全体の投薬遵守割合（平均値 ± 標準偏差）は 95.15% ± 16.97%、投与 52 週時では 94.56% ± 17.28%であった。投与 26 及び 52 週時のいずれも 0.75 mg 投与群で投薬遵守割合が高く、投与群間で統計学的有意差が認められた（投与 26 週時：1.5 mg 投与群 93.49%、0.75 mg 投与群 97.22%、インスリン グラルギン投与群 94.76%、p=0.027、投与 52 週時：1.5 mg 投与群 92.85%、0.75 mg 投与群 96.71%、インスリン グラルギン投与群 94.14%、p=0.023）。

2.7.6.31.2.4　有効性

2.7.6.31.2.4.1　主要評価項目：ベースラインから投与 26 週までの HbA1c 変化量

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量を表 2.7.6.31-2 に示す。

主要評価項目であるベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–1.64% ± 0.07%、0.75 mg 投与群で–1.59% ± 0.07%、インスリン グラルギン投与群で–1.41% ± 0.07%であった。いずれの投与群も投与 26 週時（LOCF）に、ベースラインから統計学的に有意に低下した（それぞれ p<0.001）。

1.5 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、–0.22%（–0.38%、–0.07%）であり、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 1.5 mg の非劣性が示された（調整済み片側 p<0.001）。また、主な副次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 1.5 mg の優越性も示された（調整済み片側 p=0.005）。

0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は–0.17%（–0.33%、–0.02%）であり、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が示された（調整済み片側 p<0.001 及び p=0.015）。

ITT 集団での MMRM の結果及び PP 集団での LOCF を用いた ANCOVA 及び MMRM の結果も、上記の結果を支持するものであった。

表 2.7.6.31-2. ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量（GBDD 試験）

Summary and Analysis of HbA1c for Primary and Gated Secondary Objectives　Page 1 of 1
ANCOVA using LOCF at 26 Weeks　15:06 23APR2013
Intent-to-Treat Population
H9X-MC-GBDD

Treatment HbA1c	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Median	Min, Max	p-value*a
Glargine (N=296)						
Baseline	291	8.53 (1.03)		8.40	6.30, 12.00	
Value at 26 weeks	276	7.03 (1.04)	7.05 (0.07)	6.80	5.30, 11.80	
Change at 26 weeks	276	-1.51 (1.23)	-1.41 (0.07)	-1.60	-5.40, 2.50	<.001
Dula_0.75 (N=293)						
Baseline	291	8.40 (1.03)		8.30	6.30, 13.00	
Value at 26 weeks	275	6.82 (0.93)	6.88 (0.07)	6.70	5.30, 10.80	
Change at 26 weeks	275	-1.58 (1.16)	-1.59 (0.07)	-1.60	-6.80, 2.50	<.001
Dula_1.5 (N=295)						
Baseline	293	8.46 (1.08)		8.30	6.00, 12.80	
Value at 26 weeks	273	6.78 (0.96)	6.83 (0.07)	6.60	4.70, 11.40	
Change at 26 weeks	273	-1.67 (1.17)	-1.64 (0.07)	-1.60	-6.20, 2.80	<.001

Treatment Comparisons at 26 Weeks	LS Mean Difference (Nominal 95% CI)	Raw p-value*b	Adjusted Alpha*c	Adjusted p-value*d
Dula_1.5 Noninf to Glargine	-0.22 (-0.38, -0.07)	<.001	.0250	<.001‡
Dula_0.75 Noninf to Glargine	-0.17 (-0.33, -0.02)	<.001	.0135	<.001‡
Dula_1.5 Superior to Glargine	-0.22 (-0.38, -0.07)	.003	.0135	.005‡
Dula_0.75 Superior to Glargine	-0.17 (-0.33, -0.02)	.015	.0250	.015‡

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; LSMean = least-squares mean; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; NA = not applicable; Noninf = noninferior; SD = standard deviation; SE = standard error.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
Confidence intervals, p-values based on ANCOVA model: Dependent Variable = Country + Baseline + Baseline Metformin +Treatment (Type III sums of squares).
*a - Within group 2-sided p-values are from t-tests on LSMean change from baseline.

```
*b – 1-sided raw p-value (no multiplicity adjustment).
*c, *d – alpha level and 1-sided p-value adjusted for multiplicity, based on
tree-gatekeeping strategy.
‡ - significant at family-wise 1-sided Type I error of 0.025 level.

Program Location: [GBDD_prd]:/final/programs_stat/aceffa1
Output Location: [GBDD_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/aceffa11_1.rtf
Data Set Location: [GBDD_prd]:/final/data/shared
```

（GBDD CSR Table GBDD.11.9.）

2.7.6.31.2.4.2　副次的評価項目

2.7.6.31.2.4.2.1　ベースラインから投与 52 週までの HbA1c 変化量

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量を表 2.7.6.31-3 に示す。

ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの HbA1c 変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–1.48% ± 0.08%、0.75 mg 投与群で–1.42% ± 0.08%、インスリン グラルギン投与群で–1.23% ± 0.08%であった。いずれの投与群も投与 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（それぞれ p<0.001）。

1.5 及び 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の差の最小二乗平均値（95%信頼区間）は、–0.25%（–0.42%、–0.07%）及び–0.19%（–0.37%、–0.02%）であり、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg の非劣性が示された（それぞれ調整済み片側 p<0.001）。また、インスリン グラルギンに対するデュラグルチド 1.5 及び 0.75 mg の優越性も示された（調整済み片側 p=0.005 及び p=0.014）。

表 2.7.6.31-3. ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量（GBDD 試験）

Summary and Analysis of HbA1c for Primary and Gated Secondary Objectives　Page 1 of 1
ANCOVA using LOCF at 52 Weeks　15:06 23APR2013
Intent-to-Treat Population
H9X-MC-GBDD

Treatment HbA1c	n	Mean (SD)	LS Mean (SE)	Median	Min, Max	p-value*a
Glargine (N=296)						
Baseline	291	8.53 (1.03)		8.40	6.30, 12.00	
Value at 52 weeks	276	7.26 (1.22)	7.23 (0.08)	7.00	5.20, 13.00	
Change at 52 weeks	276	-1.28 (1.31)	-1.23 (0.08)	-1.40	-4.90, 3.70	<.001
Dula_0.75 (N=293)						
Baseline	291	8.40 (1.03)		8.30	6.30, 13.00	
Value at 52 weeks	275	7.02 (1.01)	7.04 (0.08)	6.80	5.20, 11.20	
Change at 52 weeks	275	-1.38 (1.19)	-1.42 (0.08)	-1.40	-6.90, 2.50	<.001
Dula_1.5 (N=295)						
Baseline	293	8.46 (1.08)		8.30	6.00, 12.80	
Value at 52 weeks	273	6.98 (1.08)	6.99 (0.08)	6.80	4.70, 13.40	
Change at 52 weeks	273	-1.48 (1.16)	-1.48 (0.08)	-1.50	-5.80, 2.80	<.001

Treatment Comparisons at 52 Weeks	LS Mean Difference (Nominal 95% CI)	Raw p-value*b	Adjusted Alpha*c	Adjusted p-value*d
Dula_1.5 Noninf to Glargine	-0.25 (-0.42, -0.07)	<.001	.0250	<.001‡
Dula_0.75 Noninf to Glargine	-0.19 (-0.37, -0.02)	<.001	.0135	<.001‡
Dula_1.5 Superior to Glargine	-0.25 (-0.42, -0.07)	.003	.0135	.005‡
Dula_0.75 Superior to Glargine	-0.19 (-0.37, -0.02)	.014	.0250	.014‡

Abbreviations: ANCOVA = analysis of covariance; CI = confidence interval; HbA1c = Hemoglobin A1c; LOCF = last observation carried forward; LSMean = least-squares mean; Max = maximum; Min = minimum; N = total number of patients in specified treatment group; n = number of patients in specified category; NA = not applicable; Noninf = noninferior; SD = standard deviation; SE = standard error.

Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
Confidence intervals, p-values based on ANCOVA model: Dependent Variable = Country + Baseline + Baseline Metformin +Treatment (Type III sums of squares).
*a - Within group 2-sided p-values are from t-tests on LSMean change from baseline.

```
*b – 1-sided raw p-value (no multiplicity adjustment).
*c, *d – alpha level and 1-sided p-value adjusted for multiplicity, based on
tree-gatekeeping strategy.
‡ - significant at family-wise 1-sided Type I error of 0.025 level.

Program Location: [GBDD_prd]:/final/programs_stat/aceffa1
Output Location: [GBDD_prd]:/final/programs_stat/tfl_output/aceffa11_2.rtf
Data Set Location: [GBDD_prd]:/final/data/shared
```

（GBDD CSR Table GBDD.11.10.）

2.7.6.31.2.4.2.2 HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）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、1.5 mg 投与群で 67.6%（186/295 例）、0.75 mg 投与群で 69.0%（191/293 例）、インスリン グラルギン投与群で 56.8%（159/296 例）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、1.5 mg 投与群で 48.0%（132/295 例）、0.75 mg 投与群で 43.0%（119/293 例）、インスリン グラルギン投与群で 37.5%（105/296 例）であった。1.5 mg 投与群ではインスリン グラルギン投与群と比べて、HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合が統計学的に有意に高かった（p=0.014 及び p=0.027）。0.75 mg 投与群ではインスリン グラルギン投与群と比べて、HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は統計学的に有意に高かった（p=0.010）が、HbA1c 値が 6.5%以下に到達した被験者の割合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、1.5 mg 投与群で 58.5%（161/295 例）、0.75 mg 投与群で 56.3%（156/293 例）、インスリン グラルギン投与群で 49.3%（138/296 例）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、1.5 mg 投与群で 36.7%（101/295 例）、0.75 mg 投与群で 34.7%（96/293 例）、インスリン グラルギン投与群で 30.4%（85/296 例）であった。1.5 及び 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にインスリン 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。

2.7.6.31.2.4.2.3 空腹時血糖値

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖値の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で –0.27 ± 0.20 mmol/L、0.75 mg 投与群で 0.22 ± 0.20 mmol/L、インスリン グラルギン投与群で–1.58 ± 0.20 mmol/L であり、1.5 及び 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低下した（それぞれ p<0.001）。投与 52 週時までの変化量も同様に、1.5 及び 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低下した（それぞれ p<0.001）。

2.7.6.31.2.4.2.4 8 ポイント自己測定血糖値

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）での 8 ポイント（毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前、就寝の 5 時間後）自己測定血糖値のうち、就寝の 5 時間後を除く 7 ポイントの平均値を評価した。

平均値のベースラインから投与 26 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–3.25 ± 0.11 mmol/L、0.75 mg 投与群で–3.02 ± 0.11 mmol/L、インスリン グラルギン投与群で–3.13 ± 0.11 mmol/L であり、いずれの投与群でもベースラインから低下した。

投与 52 週時までの変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で –2.94 ± 0.12 mmol/L、0.75 mg 投与群で–2.98 ± 0.11 mmol/L、インスリン グラルギン投与群で–3.06 ± 0.11 mmol/L であり、いずれの投与群でもベースラインから低下した。

2.7.6.31.2.4.2.5 インスリン 1 日総投与量

投与 26 週時での 1.5 及び 0.75 mg 投与群のインスリン 1 日総投与量（TDI）（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 93.24 ± 78.02 単位（0.99 ± 0.70 単位/kg）及び 96.96 ± 62.13 単位（1.03 ± 0.57 単位/kg）であった。インスリン グラルギン投与群の TDI（平均値 ± 標準偏差）は 132.00 ± 79.01 単位（1.39 ± 0.75 単位/kg）であり、TDI はインスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で約 30%低かった。各 Visit の TDI 評価により、すべての投与群で、投与 8～13 週時に TDI が各 Visit の平均 TDI の最大投与量の 90%を超えた。

投与 26 週時でのインスリン グラルギン投与群のインスリン グラルギンの 1 日投与量（平均値 ± 標準偏差）は、64.48 ± 40.23 単位（0.68 ± 0.38 単位/kg）であった。インスリン グラルギン投与群で、投与 6 週時に TDI が各 Visit の平均 TDI の最大投与量の 90%を超えた。

すべての投与群で投与 26～52 週までのインスリン投与量に大きな変化はなかった。

2.7.6.31.2.4.2.6 体重

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）でのベースラインから投与 26 週時までの体重の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–0.87 ± 0.27 kg、0.75 mg 投与群で 0.18 ± 0.27 kg、インスリン グラルギン投与群で 2.33 ± 0.27 kg であり、1.5 及び 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の間に統計学的有意差が認められた（それぞれ p<0.001）。

ベースラインから投与 52 週時までの体重の変化量（最小二乗平均値 ± 標準誤差）は、1.5 mg 投与群で–0.35 ± 0.34 kg、0.75 mg 投与群で 0.86 ± 0.33 kg、インスリン グラルギン投与群で 2.89 ± 0.33 kg であり、1.5 及び 0.75 mg 投与群とインスリン グラルギン投与群の間に統計学的有意差が認められた（それぞれ p<0.001）。

2.7.6.31.2.5 安全性

2.7.6.31.2.5.1 治験薬の曝露期間

ITT 集団（884 例）での曝露期間（平均値 ± 標準偏差）は 43.53 ± 16.84 週であり、中央値は 51.71 週であった。各投与群の平均曝露期間（平均値 ± 標準偏差）は、1.5 mg 投与群で 42.00 ± 18.48 週、0.75 mg 投与群で 43.43 ± 16.67 週、インスリン グラルギン投与群で 45.15 ± 15.09 週であり、中央値はそれぞれ 51.14 週、51.29 週及び 52.00 週であった。26 週間以上治験薬を投与された被験者の割合は 83.0%（734/884 例）であった。

2.7.6.31.2.5.2 有害事象の要約

本項では治験薬投与開始日以降に発現又は悪化した有害事象を評価した。有害事象の要約を表 2.7.6.31-4 に示す。

試験期間中に 5 例（1.5 mg 投与群：1 例、0.75 mg 投与群：1 例、インスリン グラルギン投与群：3 例）が死亡した。重篤な有害事象の発現割合は 14.1%（125/884 例）［1.5 mg 投与群：9.2%（27/295 例）、0.75 mg 投与群：15.0%（44/293 例）、インスリン グラルギン投与群：18.2%（54/296 例）］であり、1.5 mg 投与群はインスリン グラルギン投与群及び 0.75 mg 投与群と比べて統計学的に有意に低かった（p=0.001 及び p=0.029）が、インスリン グラルギン投与群と 0.75 mg 投与群に統計学的有意差は認められなかった。投与 52 週時までの有害事象の発現割合は 73.9%（653/884 例）［1.5 mg 投与群：73.6%（217/295 例）、0.75 mg 投与群：78.5%（230/293 例）、インスリン グラルギン投与群：69.6%（206/296 例）］であり、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（p=0.014）が、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、投与 52 週時までに治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は全体で 6.9%（61/884 例）［1.5 mg 投与群：10.5%（31/295 例）、0.75 mg 投与群：7.2%（21/293 例）、インスリン グラルギン投与群：3.0%（9/296 例）］であった。

表 2.7.6.31-4. 有害事象の要約（GBDD 試験）

	Number (%) of Patients			
Adverse Event[a]	Dulaglutide 1.5 mg N=295	Dulaglutide 0.75 mg N=293	Glargine N=296	Total N=884
TEAEs at 52 Weeks[b]	217 (73.6)	230 (78.5)	206 (69.6)	653 (73.9)
TEAEs at 26 Weeks[b]	203 (68.8)	216 (73.7)	178 (60.1)	597 (67.5)
Deaths	1	1	3 (1.0)	5 (0.3)
SAEs at 52 Weeks[b]	27 (9.2)	44 (15.0)	54 (18.2)	125 (14.1)
Treatment Discontinuations due to an AE	31 (10.5)	21 (7.2)	9 (3.0)	61 (6.9)

Abbreviations: AE = adverse event; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse events.
a Patients may be counted in more than one category.
b Overall significant difference in the 3 treatment groups.
Source: lsadja11.rtf; smrstdisa11.rtf; smsae21.rtf; smteae14.rtf; smteae11.rtf
本表の集計期間に後観察期間は含まない（死亡例を除く）。
（GBDD CSR Table GBDD.12.2.）

2.7.6.31.2.5.3 有害事象

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に発現したすべての有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.31-7 に示す。

因果関係を問わない有害事象の発現割合は、1.5 mg 投与群で 73.6%（217/295 例）、0.75 mg 投与群で 78.5%（230/293 例）、インスリン グラルギン投与群で 69.6%（206/296 例）であり、インスリン グラルギン投与群と比べて 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に高かった（p=0.014）。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、

1.5 mg 投与群で 44.1%（130/295 例）、0.75 mg 投与群で 37.5%（110/293 例）、インスリン グラルギン投与群で 13.9%（41/296 例）であった。

因果関係を問わない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、1.5 mg 投与群では、悪心 25.8%（76/295 例）、下痢 16.6%（49/295 例）、嘔吐 12.2%（36/295 例）、消化不良及び食欲減退 9.2%（27/295 例）、鼻咽頭炎 6.8%（20/295 例）、頭痛 5.8%（17/295 例）、インフルエンザ 5.1%（15/295 例）、0.75 mg 投与群では、悪心 17.7%（52/293 例）、下痢 15.7%（46/293 例）、鼻咽頭炎 10.9%（32/293 例）、嘔吐 10.6%（31/293 例）、頭痛 8.9%（26/293 例）、インフルエンザ 6.5%（19/293 例）、食欲減退 6.1%（18/293 例）、尿路感染 5.8%（17/293 例）、末梢性浮腫 5.1%（15/293 例）、インスリン グラルギン投与群では、鼻咽頭炎 10.8%（32/296 例）、頭痛 6.8%（20/296 例）、下痢 6.1%（18/296 例）、気管支炎 5.7%（17/296 例）、尿路感染、低血糖症及び関節痛 5.1%（15/296 例）であった。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象のうち、5%以上の被験者に発現した事象は、1.5 mg 投与群では、悪心 23.1%（68/295 例）、下痢 10.5%（31/295 例）、嘔吐 9.8%（29/295 例）、食欲減退 8.1%（24/295 例）、消化不良 5.8%（17/295 例）、0.75 mg 投与群では、悪心 15.0%（44/293 例）、下痢 9.6%（28/293 例）、嘔吐 9.2%（27/293 例）、食欲減退 5.1%（15/293 例）、インスリン グラルギン投与群では 5%以上の被験者に発現した因果関係を否定できない有害事象はなかった。

投与 52 週時までに発現した有害事象のうち、大部分の被験者で重症度は軽度又は中等度であった（1.5 mg 投与群：60.3%、0.75 mg 投与群：60.4%、インスリン グラルギン投与群：52.4%）。重症度が高度であった被験者の割合は全体で 16.2%（143/884 例）であった［1.5 mg 投与群：13.2%（39/295 例）、0.75 mg 投与群：18.1%（53/293 例）、インスリン グラルギン投与群：17.2%（51/296 例）］。

2.7.6.31.2.5.4　死亡及びその他重篤な有害事象

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）及び後観察期の死亡及びその他重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.31-8 に示す。

治験薬投与期間（投与 52 週時まで）及び後観察期に 5 例（0.75 mg 投与群：1 例、1.5 mg 投与群：1 例、インスリン グラルギン投与群：3 例）が死亡した。0.75 mg 投与群の 1 例は、割付 93 日後に肺炎により死亡した。治験責任医師は基礎疾患の肺線維症が悪化した事象であると考え、治験薬、インスリン リスプロ及び治験手順のいずれにも関連がないと判断した。1.5 mg 投与群の 1 例は、割付 226 日後にブドウ球菌性敗血症のために死亡した。治験責任医師は、治験薬、インスリン リスプロ及び治験手順のいずれにも関連がないと判断した。インスリン グラルギン投与群の 1 例は、割付 291 日後に心原性ショックにより死亡した。治験責任医師は、インスリン グラルギン及びインスリン リスプロのいずれにも関連がないと判断した。インスリン グラルギン投与群の別の 1 例は、最終投与の翌日、自宅にて睡眠中に死亡した。治験責任医師は、死因が不明であるため、治験薬（インスリン グラルギン）との関連に関する見解は示せないと判断し、インスリン リスプロ及び治験手順のどちらにも関連がないと判断した。インスリン グラルギン投

与群の別の 1 例は、割付 311 日後に心室細動のために死亡した。治験責任医師は、治験薬、インスリン リスプロ及び治験手順のいずれにも関連がないと判断した。

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に重篤な有害事象は、1.5 mg 投与群で 9.2%（27/295 例）、0.75 mg 投与群で 15.0%（44/293 例）及びインスリン グラルギン投与群で 18.2%（54/296 例）に発現し、1.5 mg 投与群はインスリン グラルギン投与群及び 0.75 mg 投与群と比べて統計学的に有意に低かった（p=0.001 及び p=0.029）。投与 52 週時までに最も多く発現した重篤な有害事象は低血糖症 3.7%（33/884 例）であった［1.5 mg 投与群：3.4%（10/295 例）、0.75 mg 投与群：2.7%（8/293 例）、インスリン グラルギン投与群：5.1%（15/296 例）］。

2.7.6.31.2.5.5　その他の重要な有害事象

2.7.6.31.2.5.5.1　試験中止に至った有害事象

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に試験中止に至った有害事象及び死亡例の発現例数及び割合を表 2.7.6.31-5 に示す。

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に試験中止に至った有害事象及び死亡例は 5.2%（46/884 例）［1.5 mg 投与群：7.1%（21/295 例）、0.75 mg 投与群：4.8%（14/293 例）、インスリン グラルギン投与群 3.7%（11/296 例）］に発現した。試験中止に至った有害事象で最も多く発現した事象は悪心 1.1%（10/884 例）［1.5 mg 投与群：1.7%（5/295 例）、0.75 mg 投与群：1.7%（5/293 例）、インスリン グラルギン投与群：0%（0/296 例）］で投与群間に統計学的有意差が認められた（p=0.047）。悪心を除き全体で 2 例以上に発現した試験中止に至ったその他の有害事象は下痢、消化不良、疲労及び甲状腺機能亢進症で各 0.2%（2/884 例）であった。

表 2.7.6.31-5. 試験中止に至った有害事象及び死亡の発現例数及び割合（GBDD 試験）

Summary and Analysis of Study Discontinuations Due to Adverse Events or Death
From Randomization to 52 Weeks, by Descending Frequency of PT
Intent-to-Treat Population
H9X-MC-GBDD

Preferred Term	Glargine (N=296) n (%)	Dula_0.75 (N=293) n (%)	Dula_1.5 (N=295) n (%)	Total (N=884) n (%)	Overall p-value*a	Pairwise p-value*a		
							vs Glargine	vs Dula_0.75
Patients discontinued due to AE or death	11 (3.7)	14 (4.8)	21 (7.1)	46 (5.2)	.163			
死亡（Death）	3 (1.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	4 (0.5)	.282			
悪心（Nausea）	0 (0.0)	5 (1.7)	5 (1.7)	10 (1.1)	.047	Dula_0.75		
						Dula_1.5		1.00
下痢（Diarrhoea）	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)	.554			
消化不良（Dyspepsia）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.2)	.221			
疲労（Fatigue）	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.2)	.554			
甲状腺機能亢進症（Hyperthyroidism）	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.2)	.221			
腹部膨満（Abdominal distension）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	.665			
下腹部痛（Abdominal pain lower）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	.665			
筋委縮性側索硬化症（Amyotrophic lateral sclerosis）	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1.00			
B細胞性小リンパ球性リンパ腫（B-cell small lymphocytic lymphoma）	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1.00			
血中カルシトニン増加（Blood calcitonin increased）	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1.00			
血中ブドウ糖増加（Blood glucose increased）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	.665			
乳癌（Breast cancer）	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	.331			
食欲減退（Decreased appetite）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	.665			
皮膚筋炎（Dermatomyositis）	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1.00			
胆嚢癌（Gallbladder cancer）	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	.331			
痔出血（Haemorrhoidal haemorrhage）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	.665			

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category;
AE = adverse event; vs = versus; PT = preferred term.
Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
本表の対象期間は治験薬投与開始日から投与52週時までとした。

*a - Overall and pairwise p-values are from chi-squared test if at least 80% of cells have an expected value >= 5, otherwise Fisher's exact test will be used. Pairwise p-values are only reported when overall p-value <= 0.05 and both cells are non-zero.
MedDRA Version 15.0.

Program Location: [GBDD_prd]:/final/programs_nonsdd/smdcae1.sas
Output Location: [GBDD_prd]:/final/programs_nonsdd/tfl_output/smdcae11.rtf
Data Set Location: [GBDD_prd]:/final/data/shared/ads

Summary and Analysis of Study Discontinuations Due to Adverse Events or Death
From Randomization to 52 Weeks, by Descending Frequency of PT
Intent-to-Treat Population
H9X-MC-GBDD

Preferred Term	Glargine (N=296) n (%)	Dula_0.75 (N=293) n (%)	Dula_1.5 (N=295) n (%)	Total (N=884) n (%)	Overall p-value*a	Pairwise p-value*a vs Glargine	Pairwise p-value*a vs Dula_0.75
高血糖（Hyperglycaemia）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	.665		
低血糖症（Hypoglycaemia）	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1.00		
リパーゼ増加（Lipase increased）	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	.331		
肝障害（Liver disorder）	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	.331		
筋萎縮（Muscle atrophy）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	.665		
筋力低下（Muscular weakness）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	.665		
非小細胞肺癌（Non-small cell lung cancer）	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1.00		
浮腫（Oedema）	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1.00		
妊娠（Pregnancy）	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	.331		
直腸癌（Rectal cancer）	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)	1.00		
腎機能障害（Renal impairment）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	.665		
嘔吐（Vomiting）	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.1)	.331		
体重増加（Weight increased）	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)	.665		

Abbreviations: N = total number of patients in specified treatment arm; n = number of patients in the specified category;
AE = adverse event; vs = versus; PT = preferred term.
Note: Dula_x.x refers to x.x milligrams dulaglutide once weekly.
本表の対象期間は治験薬投与開始日から投与52週時までとした。
*a - Overall and pairwise p-values are from chi-squared test if at least 80% of cells have an expected value >= 5, otherwise Fisher's exact test will be used. Pairwise p-values are only reported when overall p-value <= 0.05 and both cells are non-zero.
MedDRA Version 15.0.

Program Location: [GBDD_prd]:/final/programs_nonsdd/smdcae1.sas
Output Location: [GBDD_prd]:/final/programs_nonsdd/tfl_output/smdcae11.rtf
Data Set Location: [GBDD_prd]:/final/data/shared/ads

（GBDD CSR Table GBDD.12.8.）

2.7.6.31.2.5.5.2　心血管イベント

投与 52 週時までに外部判定委員会で判定された心血管イベントは 23 例 24 件（1.5 mg 投与群：5 例、0.75 mg 投与群：6 例、インスリン グラルギン投与群：12 例）であり、22 件が致死的でない心血管イベントと判定された。インスリン グラルギン投与群の 2 例（心原性ショック及び心室細動が各 1 例）が致死的な心血管イベントであると判定された。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.31.2.5.5.3　膵炎

膵臓関連事象として外部判定委員会で判定された事象は 18 件であったが、治験責任医師から報告又は外部判定委員会で膵炎と判定された症例はなかった。

2.7.6.31.2.5.5.4　甲状腺関連事象

本試験では甲状腺関連の悪性疾患は報告されなかった。

2.7.6.31.2.5.6　臨床検査値

投与 52 週時までに、肝臓や腎臓の検査値に投与群間で臨床的に問題となる違いはなかった。

ベースラインから投与 52 週時までのリパーゼ値の変化量（中央値）は、1.5 mg 投与群で 6.0 U/L、0.75 mg 投与群で 3.0 U/L、インスリン グラルギン投与群で–2.0 U/L であり、インスリン グラルギン投与群と 1.5 及び 0.75 mg 投与群の間に統計学的有意差が認められた（それぞれ p<0.001）。ベースラインから投与 52 週時までの膵アミラーゼ値の変化量（中央値）は、1.5 mg 投与群で 3.0 U/L、0.75 mg 投与群で 2.0 U/L、インスリン グラルギン投与群で 0.0 U/L であり、インスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（それぞれ p<0.001）。ベースラインから投与 52 週時までの総アミラーゼ値の変化量（中央値）は、1.5 mg 投与群で 2.0 U/L、0.75 mg 投与群で 2.0 U/L、インスリン グラルギン投与群で 0.0 U/L であり、インスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p<0.001 及び p=0.004）。

個々の被験者での投与 52 週時までのリパーゼのベースライン値と最大値を比較した。投与後の値がベースライン値のカテゴリーより高かった被験者の割合に、投与群間で統計学的有意差が認められた［1.5 mg 投与群：31.3%（89/295 例）、0.75 mg 投与群：25.8%（73/293 例）、インスリン グラルギン投与群：18.8%（54/296 例）、p=0.011］。同様に、個々の被験者での投与 52 週時までの膵アミラーゼの最大値とベースラインを比較した。投与後の値がベースライン値のカテゴリーより高かった被験者の割合に、投与群間で統計学的有意差が認められた［1.5 mg 投与群：19.0%（54/295 例）、0.75 mg 投与群：16.6%（47/293 例）、インスリン グラルギン投与群：10.1%（29/296 例）、p=0.023］。

血清カルシトニン値（中央値）は、いずれの投与群でも、ベースラインから投与 52 週時までに変化は認められず、その変化量に投与群間で統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.31.2.5.7 バイタルサイン

座位収縮期血圧のベースラインから投与 52 週時までの変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で–0.26 mmHg、0.75 mg 投与群で 1.04 mmHg、インスリン グラルギン投与群で 1.98 mmHg であり、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

同様に、座位拡張期血圧のベースラインから投与 52 週時までの変化量（最小二乗平均値）にも、投与群間に統計学的有意差は認められなかった。

座位脈拍数のベースラインから投与 52 週時までの変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で 2.38 bpm、0.75 mg 投与群で 2.27 bpm、インスリン グラルギン投与群で 0.93 bpm であり、インスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に大きかった（p=0.047）が、インスリン グラルギン投与群と 0.75 mg 投与群に統計学的有意差は認められなかった。

2.7.6.31.2.5.8 心電図

心拍数のベースラインから投与 52 週時までの変化量（最小二乗平均値）は、1.5 mg 投与群で 3.02 bpm、0.75 mg 投与群で 3.83 bpm、インスリン グラルギン投与群で 1.03 bpm であり、インスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に増加した（p=0.014 及び p<0.001）。その他の心電図パラメータに臨床的に問題となる心電図所見は認められなかった。

2.7.6.31.2.5.9 低血糖

ITT 集団（レスキュー治療開始後のデータを除く）で治験薬投与期間中（投与 26 週時まで）に発現した低血糖の発現割合及び発現率（30 日又は 1 年調整）を表 2.7.6.31-9 に示す。

投与 26 週時までに低血糖を発現した被験者の割合は、1.5 mg 投与群で 85.9%（250/295 例）、0.75 mg 投与群で 88.4%（258/293 例）、インスリン グラルギン投与群で 89.5%（264/295 例）であった。ベースラインから投与 26 週時までの低血糖の発現率（1 年調整）は、1.5 mg 投与群で 43.79 件／人・年、0.75 mg 投与群で 52.30 件／人・年、インスリン グラルギン投与群で 63.21 件／人・年であり、インスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に低かった（p<0.001）。投与 52 週時までの低血糖の発現率（1 年調整）は、投与 26 週時と同様にインスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 mg 投与群で統計学的に有意に低かった（p<0.001）。

本試験では重症低血糖症が 55 件発現し、うち 48 件は治験薬投与期間中に、残りの 7 件は治験薬投与中止後（レスキュー治療施行後）に認められた［1.5 mg 投与群：3.4%、11 件（10/295 例）、0.75 mg 投与群：2.4%、15 件（7/293 例）、インスリン グラルギン

投与群：5.1%、22 件（15/296 例）］。投与 26 及び 52 週時の重症低血糖症の発現率及び発現割合に投与群間で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、1.5 mg 投与群で 46.7%（136/295 例）、0.75 mg 投与群で 45.2%（132/293 例）、インスリン グラルギン投与群で 61.4%（181/296 例）であり、投与群間で統計学的有意差が認められた（p<0.001）。投与 52 週時でも同様の結果が得られた。ベースラインから投与 26 週時までの夜間低血糖症の発現率（1 年調整）は、1.5 mg 投与群で 3.7 件／人・年、0.75 mg 投与群で 4.7 件／人・年、インスリン グラルギン投与群で 9.2 件／人・年であり、インスリン グラルギン投与群と比べて 1.5 及び 0.75 mg 投与群で統計学的に有意に低かった（それぞれ p<0.001）。また、投与 52 週時でも同様の結果であった（それぞれ p<0.001）。

2.7.6.31.2.5.10　抗デュラグルチド抗体

1.5 及び 0.75 mg 投与群の 588 例中 562 例で抗デュラグルチド抗体を測定した。治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上に上昇）が認められた被験者は、9 例（1.6%）（1.5 mg 投与群：3 例、0.75 mg 投与群：6 例）であった。これら 9 例のうち 1 例で注射部位反応が報告されたが、軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

2.7.6.31.2.5.11　注射部位反応

投与 52 週時までに 0.6%（5/884 例）の被験者（1.5 mg 投与群：1 例、0.75 mg 投与群：4 例、インスリン グラルギン投与群：0 例）が注射部位反応に関連する有害事象（注射部位疼痛 3 例、注射部位血腫及び注射部位そう痒感各 1 例）を発現したが、これらの事象はいずれも重篤ではなかった。

2.7.6.31.3　結論

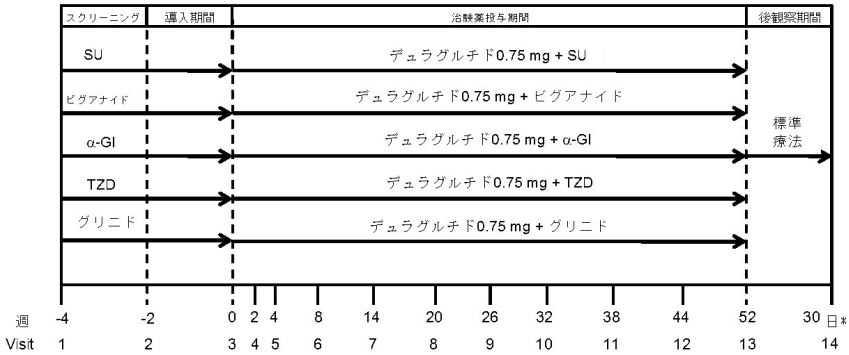
本試験では、従来のインスリン療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者で、デュラグルチド 1.5 mg とインスリン リスプロとの併用が有効かつ安全な治療選択肢となり得ることが示された。本併用治療による HbA1c 値の低下作用は、インスリン グラルギン及びインスリン リスプロによる強化インスリン療法を上回るものであった。また、デュラグルチド 1.5 mg はインスリン グラルギンと比較して低血糖の発現率が低く、また統計学的に有意な体重減少が認められた。デュラグルチド 0.75 mg とインスリン リスプロとの併用でも、インスリン グラルギンとインスリン リスプロとの併用と同程度の HbA1c 値の低下が認められたが、体重変化の両群間の差は小さく、低血糖の発現率には差がなかった。

2.7.6.31.4　付録

2.7.6.32　H9X-JE-GBDQ 試験（評価資料、添付資料番号：第 5.3.5.2-1 項）

2.7.6.32.1　試験方法

項　目	内　　容
標題	2 型糖尿病患者を対象としたデュラグルチドの経口血糖降下薬単剤との併用療法長期投与試験
実施医療機関数及び実施国	34 施設（日本）
試験実施期間	2011 年 12 月 16 日～2013 年 12 月 14 日
開発の相	第 III 相
目的	1.　主要目的 経口血糖降下薬［スルホニル尿素薬（SU）、ビグアナイド、チアゾリジン誘導薬（TZD）、α-グルコシダーゼ阻害薬（α−GI）、速効型インスリン分泌促進薬（グリニド）］単独療法で治療中の 2 型糖尿病患者に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回 1 年間併用投与したときの安全性を、有害事象、重篤な有害事象、低血糖症及び高血糖症並びに中止割合を指標として評価する。 2.　副次的目的 ● 経口血糖降下薬単独療法で治療中の2型糖尿病患者に、デュラグルチド0.75 mgを週1回1年間併用投与したときの安全性を、バイタルサイン、心電図、臨床検査、抗デュラグルチド抗体を発現した被験者の割合を指標として評価する。 ● 経口血糖降下薬単独療法で治療中の2型糖尿病患者に、デュラグルチド0.75 mgを週1回1年間併用投与したときの投与26及び52週時での以下の有効性項目を評価する。 • HbA1c値（ベースラインからの変化量） • 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（ベースラインからの変化量） • 7ポイント自己測定血糖値（ベースラインからの変化量） • Homeostasis model assessment（HOMA2）によるβ細胞機能及びインスリン感受性（ベースラインからの変化量） • 体重（ベースラインからの変化量）
試験デザイン	本試験は、経口血糖降下薬（SU、ビグアナイド、TZD、α−GI 又はグリニド）を使用している 2 型糖尿病患者でのデュラグルチド 0.75 mg の安全性及び有効性を評価する多施設共同、非無作為化、非盲検の長期（52 週間）投与試験であった。 本試験は、2 週間のスクリーニング期間、2 週間の導入期間、52 週間の治験薬投与期間、30 日間の後観察期間の 4 期間で構成された。被験者は試験期間を通して、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）の用量を一定に維持した。 試験デザインを以下に示す。

	 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、グリニド＝速効型インスリン分泌促進薬 *：Visit 14 は、Visit 13 又は試験中止を決定した日から約 30 日後とする。 （GBDQ CSR Figure GBDQ.9.1.）
症例数	計画例数：365 例 投与例数：394 例［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］ 完了例数：366 例（SU 併用群：121 例、ビグアナイド併用群：59 例、α−GI 併用群：57 例、TZD 併用群：63 例、グリニド併用群：66 例）
選択基準	1. Visit 1 の前に World Health Organization（WHO）分類の疾患診断基準に基づいて 2 型糖尿病と診断されている患者。 2. Visit 1 前の少なくとも 3 ヵ月間は SU（グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリド）、ビグアナイド、TZD、α−GI 又はグリニドを単独で使用し、かつ Visit 1 前の少なくとも 8 週間は下記の用量で使用中の患者。 （a） ビグアナイド、TZD、α−GI 又はグリニド：少なくとも添付文書で定められた通常用量 （b） SU：少なくとも添付文書で定められた最大維持用量の半量 3. Visit 1 での HbA1c 値［National Glycohemoglobin Standardization Program（NGSP）値］が 7.0%以上 11.0%以下の患者。 4. 20 歳以上の日本人男性並びに妊娠及び授乳中でない日本人女性。 5. 妊娠の可能性のある（外科的不妊術を施されておらず、初潮から閉経後 1 年を経過していない）女性では、以下の基準を満たす患者。 （a） Visit 1 での血清妊娠検査で陰性、かつ （b） 試験期間中及び治験薬の最終投与後 1 ヵ月間は信頼性の高い方法で避妊することに同意する（例：経口避妊薬又は避妊用インプラントの使用、ペッサリーと避妊ジェリーの併用、子宮頚部キャップと避妊ジェリーの併用、コンドームと避妊フォームの併用、子宮内避妊リングの使用、パートナーが外科的避妊術を受けていること、性交を控えること）。

	6. 体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 35.0 kg/m^2 未満である患者。 7. 治験責任医師又は治験分担医師の判断により、以下の事項を遵守できると判断された患者。 （a） 自己測定血糖値の測定（週 1 回の早朝空腹時血糖測定と、Visit 3、7、9、13 及び中止時の 7 ポイントの自己測定血糖値）。 （b） 治験薬投与期間中は通常の SU、ビグアナイド、TZD、α−GI 又はグリニドの処方を継続する［注：試験期間中は経口血糖降下薬の用量を一定に維持しなければならない。ただし、低血糖又は持続する高血糖症が発現した場合には経口血糖降下薬の用量を変更することができる］。 （c） 治験実施計画書に従い治験薬の自己注射を習得する（自己注射ができない視覚又は身体に障害のある患者では、介助者が投与方法の指導を受ける）。 （d） 治験実施計画書の規定どおりに、患者日記を記録する。 （e） 規定されたスケジュールどおりに来院し、来院と来院の間は電話で連絡が取れる状態にある。 8. 規制当局及び治験審査委員会で承認された同意説明文書に基づき、文書による同意が得られた患者。
除外基準	9. 1 型糖尿病と診断されている患者。 10. Visit 1 前の 3 ヵ月間に他のグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬を使用したことがある患者。 11. 現在インスリン治療を受けている、もしくは、Visit 1 前の 3 ヵ月間にインスリン治療を受けていた患者。 12. 臨床的に問題となる胃内容排出異常（重度の糖尿病性胃不全麻痺又は胃幽門閉塞）を有する患者、胃全摘出術を受けた患者、肥満に対する胃バイパス手術を受けた患者、消化管運動に直接作用する薬剤を常用している患者。 13. Visit 1 前の 3 ヵ月間に体重減少を促進させる医療用医薬品（例：マジンドール）又は一般用医薬品を使用していた患者。 14. Visit 1 前の 3 ヵ月間に以下の心血管症状を有する患者。 • 急性心筋梗塞 • New York Heart Association 分類 III 又は IV の心不全 • 脳血管障害（脳卒中） 15. 肝疾患の明らかな徴候や症状を有する患者、急性肝炎、慢性肝炎と診断されている患者、又は集中測定機関で測定した Visit 1 でのアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が基準範囲上限の 3 倍以上である患者。 16. 治験責任医師の判断で、Visit 1 で膵炎の明らかな徴候や症状を有する、もしくは慢性膵炎又は急性膵炎の既往を有するとされた患者。集中測定機関で測定した Visit 1 での血清アミラーゼが基準範囲上限の 3 倍以上又はリパーゼが 2 倍以上である患者。 17. ビグアナイド以外の経口血糖降下薬を使用している場合、集中測定機関で測定した Visit 1 でのクレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満である患者。ビグアナイドを使用している場合は、集中測定機関で測定した Visit 1 での血清中クレアチニン濃度が、男性で 1.5 mg/dL 以上又は女性で 1.4 mg/dL 以上である患者、又はクレアチニンクリアランスが 60 mL/分未満である患者。 18. Visit 1 前の 6 ヵ月間にコントロール不良の糖尿病（コントロー

	ル不良の糖尿病とは、入院を必要とする糖尿病ケトアシドーシス又は高浸透圧高血糖症候群が 3 件以上あったことと定義する）が認められた患者。 19. 治験責任医師又は治験分担医師が重大な、活動性、コントロール不良の内分泌異常又は自己免疫異常を有すると判断した患者。 20. 臓器移植［角膜移植（角膜形成術）は除く］の既往を有する患者。 21. グルココルチコイドの長期（14 日を超える）全身投与（局所用、眼球内又は鼻腔内製剤は除く）を受けている、又は Visit 1 前の 4 週間以内に受けたことがある患者。 22. 活動性又は未治療の悪性腫瘍を有する、又は臨床的に問題となる悪性腫瘍（基底細胞又は扁平上皮細胞皮膚癌、子宮頚部上皮内癌又は前立腺上皮内癌を除く）の寛解から 5 年未満である患者。 23. C 細胞の髄様過形成、局所過形成、又は甲状腺髄様癌（MTC）［孤発例、家族性又は不完全型の多発性内分泌腫瘍症（MEN）2A 又は 2B を含む］の既往歴又は家族歴を有する患者。 24. 既知の C 細胞の過形成はなく、多発性内分泌腫瘍症 2A 型又は 2B 型（MEN2A 又は 2B）の既往歴又は家族歴を有している患者。ただし、患者の家族に MEN2A 又は 2B があり、RET がん原遺伝子突然変異が陽性の場合、患者本人の RET がん原遺伝子突然変異が陰性であった場合は試験に参加可能である。また、この例外規定は患者の家族に MEN2A 又は 2B があり、その家族の RET がん原遺伝子突然変異が陰性の場合も適用する。 25. Visit 1 での血清中カルシトニン濃度が 20 pg/mL 以上である患者。 26. Visit 2 で増殖性網膜症又は黄斑浮腫と診断された患者。Visit 1 前の 24 週以内に眼底検査が実施されている場合、治験責任医師又は治験分担医師が症状・徴候に変化がないことを確認できれば、その検査結果を使用できる。 27. 治験実施計画書の遵守・完遂の妨げになる恐れがある状況（薬物乱用、アルコール乱用又は精神障害など）を有する患者。 28. 治験実施医療機関の担当者（治験責任医師、治験分担医師、治験協力者など）又は担当者の近親者である患者。近親者とは、血縁関係であるか法的な養子関係であるかに関わらず、配偶者、親、子又は兄弟姉妹と定義する。 29. 治験依頼者の社員。 30. 治験薬、未承認薬剤又はデバイスの試験に現在参加している、又はそのような試験に参加していたが Visit 1 前の 30 日以内に中止している、もしくは、現在、科学的又は医学的に本試験と同時に参加することができないと判断された医学的研究に参加している患者。 31. 過去にデュラグルチドの治験に登録された患者。 32. HbA1c 値の測定に影響する血液疾患（例えば、溶血性貧血、鎌状赤血球病）を有する患者。 33. 血圧コントロールが不良である患者（Visit 1 での座位収縮期血圧の平均値が 160 mmHg 以上又は座位拡張期血圧の平均値が 100 mmHg 以上の患者、又は試験期間中に降圧薬の追加又は増量が必要になると考えられる患者）。 34. 上記以外の理由でデュラグルチドを使用すべきではないと判断された患者。

治験薬の用量及び投与方法	デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 試験期間中、SU、ビグアナイド、TZD、α−GI 又はグリニド単剤の用法・用量を継続して使用した。
投与期間	52 週間
評価項目	＜有効性＞ 以下の副次的有効性評価項目を、投与 26 及び 52 週時に評価した。HbA1c 値のベースラインからの変化量、HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合、空腹時血糖のベースラインからの変化量、7 ポイント自己測定血糖値のベースラインからの変化量、HOMA2 による β 細胞機能及びインスリン感受性のベースラインからの変化量、体重のベースラインからの変化量。 ＜安全性＞ 有害事象、試験中止に至った有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧及び脈拍数）、心電図、低血糖（血糖値が確認された症候性低血糖症、無症候性低血糖症、重症低血糖症、夜間低血糖症、血糖値が確認できない症候性低血糖症）の発現割合及び発現率、抗デュラグルチド抗体の発現割合
解析方法	＜解析対象集団＞ 安全性及び有効性の解析は、最大の解析対象集団（Full Analysis Set：FAS）を対象として実施した。FAS 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定義した。 ＜統計解析方法＞ ベースラインのデータが欠測の場合には、ベースラインの直前の Visit の値をベースライン値として用いた。投与開始以降のデータがない場合には欠測とした。 連続測定値の実測値及びベースラインからの変化量に関しては、例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を算出した。いくつかのパラメータでは 95%信頼区間を算出した。 カテゴリカルデータでは、例数及び割合を算出した。 有効性： 各 Visit の HbA1c 値の実測値及びベースラインからの変化量に関して、全体及び併用療法別に、例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を算出した。HbA1c 値が 8.0%未満、7.0%未満、6.5%以下又は 6.0%未満に到達した被験者の割合は、投与 26 及び 52 週時での頻度及び割合を算出した。各 Visit の空腹時血糖値、HOMA2-%B、HOMA2-%S 及び体重を全体及び併用療法別に要約した。7 ポイント自己測定血糖値も要約した。 安全性： 臨床検査値の実測値及びベースラインからの変化量は、各観察時点ごとに、全体及び併用療法別に要約した。臨床検査項目のカテゴリカル変化は、各観察時点及び併用療法別に頻度及び割合を要約した。治験薬投与後に基準値範囲外となった被験者の割合は、全体及び併用療法別に要約した。
症例数の設定根拠	本試験の主要目的は、デュラグルチド長期投与時の安全性を評価することであり、有効性の評価項目に対する仮説検定は行わないことから、症例数の決定では統計学的な検出力の算出は行わなかった。 本試験の症例数は、「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 22 年 7 月 9 日薬食審査発 0709 第 1 号）に基づいて

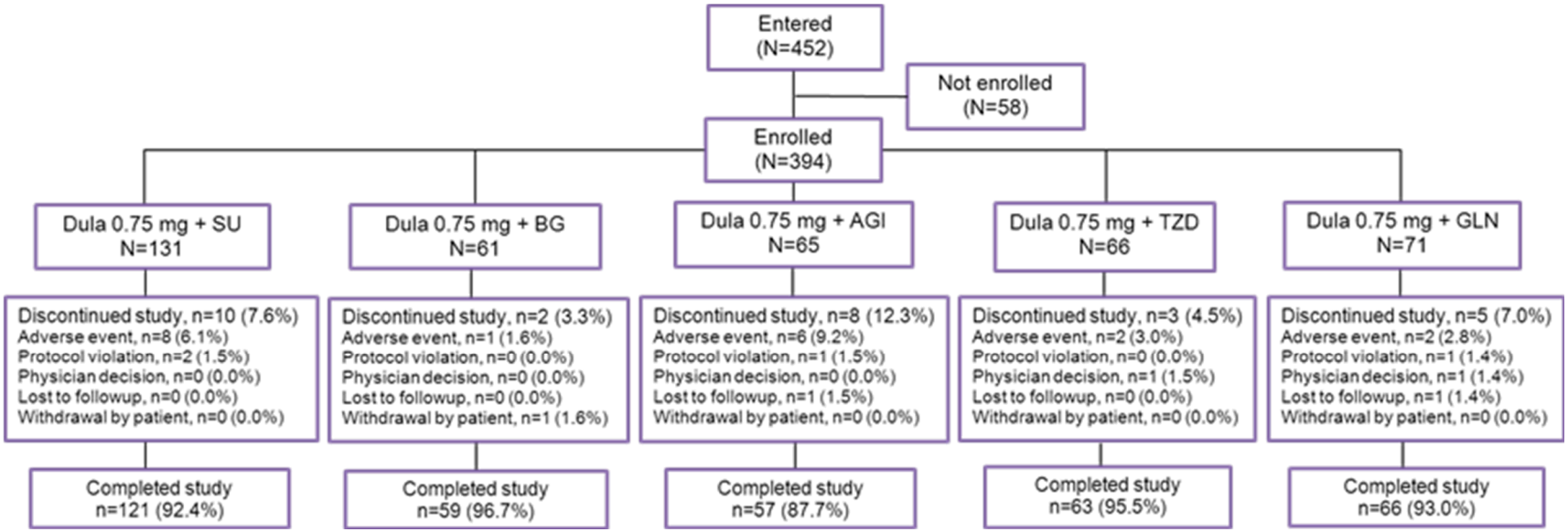
	設定した。当該ガイドラインでは、他の糖尿病治療薬との併用療法での 1 年間の長期投与の安全性データが求められており、その症例数は、SU との併用では 100 例以上、その他の薬剤との併用では 50 例以上である。全体の脱落割合を約 17%と想定し、合計 365 例の被験者を組み入れることとした。

2.7.6.32.2　試験成績

2.7.6.32.2.1　被験者の内訳及び解析対象集団

本試験に参加した 394 例の内訳を図 2.7.6.32-1 に示す。

試験への参加に同意した 452 例のうち 394 例（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）が治験薬を少なくとも 1 回投与され、FAS に含まれた。FAS の 394 例のうち、366 例（92.9%）が試験を完了し［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）］、投与 52 週時までに 28 例（7.1%）が試験を中止した［SU 併用群 7.6%（10/131 例）、ビグアナイド併用群 3.3%（2/61 例）、α−GI 併用群 12.3%（8/65 例）、TZD 併用群 4.5%（3/66 例）、グリニド併用群 7.0%（5/71 例）］。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。



Abbreviations: AGI = alpha glucosidase inhibitor; BG = biguanides; GLN = glinides; n/N = number of patients; SU = sulfonylureas; TZD = thiazolidinediones.

Note: Dula 0.75 mg represents 0.75 mg dulaglutide administered once weekly.

図 2.7.6.32-1. 被験者の内訳（GBDQ 試験）

（GBDQ CSR Figure GBDQ.10.1.）

2.7.6.32.2.2　人口統計学的及び他の疾患特性

FAS での人口統計学的及び他の疾患特性を表 2.7.6.32-11 に示す。

全体の年齢（平均値 ± 標準偏差）は 57.35 ± 10.96 歳であり、男性 75.1%（296/394 例）であった。HbA1c 値（平均値 ± 標準偏差）は 8.51% ± 1.11%、糖尿病の罹病期間（平均値 ± 標準偏差）は 7.69 ± 6.29 年、体重（平均値 ± 標準偏差）は 71.38 ± 13.26 kg、BMI（平均値 ± 標準偏差）は 25.92 ± 3.72 kg/m^2、座位収縮期及び拡張期血圧（平均値 ± 標準偏差）はそれぞれ 130.99 ± 13.72 及び 80.77 ± 9.13 mmHg であった。

年齢の平均値は、ビグアナイド併用群では 52.69 歳であり、他の併用群（56.40～59.13 歳）と比べて低かった。HbA1c 値の平均値は、SU 併用群で 8.87%、グリニド併用群で 8.59%であり、他の併用群（8.10%～8.35%）と比べて高かった。糖尿病の罹病期間の平均値は、ビグアナイド併用群で 5.76 年、グリニド併用群で 6.10 年であり、他の併用群（7.39～9.41 年）と比べて短かった。体重及び BMI の平均値は、ビグアナイド併用群でそれぞれ 74.53 kg 及び 27.05 kg/m^2、TZD 併用群でそれぞれ 75.15 kg 及び 27.04 kg/m^2 であり、他の併用群（体重は 68.73～70.21 kg、BMI は 24.89～25.67 kg/m^2）と比べて高かった。

2.7.6.32.2.3　治験薬の投薬遵守割合

各 Visit 間隔の投薬遵守を、投与回数が必要な投与回数の 75%以上であった場合と規定し、各 Visit 間隔及び試験期間中の全体の投薬遵守状況を算出した。

治験薬投与期間での投薬遵守割合（平均値）は、いずれの併用群も約 99%であった。また、すべての被験者で治験薬投与期間の投薬遵守割合は 75%以上であった。

2.7.6.32.2.4　有効性

2.7.6.32.2.4.1　HbA1c 値

2.7.6.32.2.4.1.1　ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 値の変化量

FAS でのベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの HbA1c 値の変化量を表 2.7.6.32-1 及び図 2.7.6.32-2 に示す。

いずれの併用群でも、投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF）まで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（いずれも $p<0.001$）。ベースラインからの HbA1c 値の変化量（平均値 ± 標準誤差）は、投与 26 週時（LOCF）では−1.93% ± 0.09%（SU 併用群）から−1.58% ± 0.11%（ビグアナイド併用群）の範囲、投与 52 週時（LOCF）では−1.69% ± 0.13%（TZD 併用群）から−1.57% ± 0.11%（ビグアナイド併用群）の範囲であり、投与 26 週時と同様の低下量が持続した。

表 2.7.6.32-1. ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 値の変化量（GBDQ 試験）

Visit (Week)	Statistics	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)
Baseline	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	8.87 (0.10)	8.22 (0.12)	8.10 (0.12)	8.35 (0.15)	8.59 (0.14)	8.51 (0.06)
	SD	1.10	0.91	0.95	1.20	1.16	1.11
	Minimum	6.8	6.7	6.7	6.9	6.8	6.7
	Median	8.80	8.20	8.00	8.00	8.30	8.30
	Maximum	11.9	10.4	10.7	12.0	11.7	12.0
V7 (W14)	Number of Patients	129	60	61	64	70	384
	Mean (SE)	6.81 (0.08)	6.53 (0.09)	6.35 (0.07)	6.55 (0.09)	6.76 (0.11)	6.64 (0.04)
	SD	0.85	0.73	0.58	0.76	0.93	0.81
	Minimum	5.0	5.2	5.5	5.5	5.4	5.0
	Median	6.70	6.50	6.20	6.40	6.45	6.50
	Maximum	10.0	8.5	8.0	9.5	9.9	10.0
V7 (W14) - CFB	Number of Patients	129	60	61	64	70	384
	Mean (SE)	-2.07 (0.08)	-1.71 (0.10)	-1.72 (0.10)	-1.83 (0.12)	-1.84 (0.11)	-1.88 (0.04)
	SD	0.86	0.76	0.75	0.93	0.90	0.86
	Minimum	-4.4	-4.6	-3.6	-4.2	-5.4	-5.4
	Median	-2.00	-1.60	-1.70	-1.65	-1.80	-1.80
	Maximum	-0.2	-0.5	-0.5	-0.2	0.1	0.1
	p-value *a	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
	95% CI	(-2.22, -1.92)	(-1.90, -1.51)	(-1.91, -1.53)	(-2.06, -1.60)	(-2.06, -1.63)	(-1.96, -1.79)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; End = Endpoint; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; Vx (Wx) = Visit x (Week x).
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.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smeffa21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Summary of HbA1c (%) Change from Baseline
By Combination Therapy and Visits
Full Analysis Set
H9X-JE-GBDQ

Visit (Week)	Statistics	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)
V9 (W26)	Number of Patients	127	59	59	63	70	378
	Mean (SE)	6.94 (0.09)	6.64 (0.11)	6.37 (0.08)	6.64 (0.11)	6.80 (0.12)	6.73 (0.05)
	SD	0.96	0.81	0.65	0.85	1.02	0.91
	Minimum	5.2	5.5	5.3	5.4	5.6	5.2
	Median	6.70	6.50	6.30	6.40	6.50	6.50
	Maximum	10.1	9.0	8.6	9.8	10.0	10.1
V9 (W26) - CFB	Number of Patients	127	59	59	63	70	378
	Mean (SE)	-1.95 (0.09)	-1.61 (0.11)	-1.76 (0.10)	-1.76 (0.13)	-1.80 (0.12)	-1.81 (0.05)
	SD	1.07	0.83	0.80	1.06	0.99	0.98
	Minimum	-4.7	-3.9	-4.5	-5.5	-5.5	-5.5
	Median	-1.90	-1.60	-1.80	-1.60	-1.65	-1.70
	Maximum	0.9	0.2	0.0	0.1	0.4	0.9
	p-value *a	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
	95% CI	(-2.14, -1.76)	(-1.83, -1.40)	(-1.97, -1.55)	(-2.03, -1.49)	(-2.04, -1.56)	(-1.91, -1.71)
End26 (LOCF)	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	6.94 (0.08)	6.64 (0.10)	6.44 (0.10)	6.64 (0.10)	6.79 (0.12)	6.73 (0.05)
	SD	0.96	0.80	0.77	0.83	1.01	0.91
	Minimum	5.2	5.5	5.3	5.4	5.6	5.2
	Median	6.70	6.50	6.30	6.45	6.50	6.50
	Maximum	10.1	9.0	9.8	9.8	10.0	10.1

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; End = Endpoint; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; Vx (Wx) = Visit x (Week x).
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.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smeffa21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Summary of HbA1c (%) Change from Baseline
By Combination Therapy and Visits
Full Analysis Set
H9X-JE-GBDQ

Visit (Week)	Statistics	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)
End26 (LOCF) - CFB	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	-1.93 (0.09)	-1.58 (0.11)	-1.67 (0.10)	-1.71 (0.13)	-1.80 (0.12)	-1.77 (0.05)
	SD	1.06	0.84	0.83	1.07	0.98	0.98
	Minimum	-4.7	-3.9	-4.5	-5.5	-5.5	-5.5
	Median	-1.90	-1.60	-1.70	-1.50	-1.70	-1.70
	Maximum	0.9	0.2	0.0	0.1	0.4	0.9
	p-value *a	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
	95% CI	(-2.11, -1.75)	(-1.80, -1.37)	(-1.87, -1.46)	(-1.97, -1.44)	(-2.03, -1.57)	(-1.87, -1.67)
V11 (W38)	Number of Patients	125	59	59	63	68	374
	Mean (SE)	7.14 (0.09)	6.76 (0.12)	6.45 (0.10)	6.70 (0.11)	6.93 (0.13)	6.86 (0.05)
	SD	1.05	0.92	0.76	0.90	1.06	0.99
	Minimum	5.0	5.5	5.4	5.5	5.4	5.0
	Median	6.90	6.50	6.30	6.40	6.70	6.60
	Maximum	10.7	10.1	9.1	9.4	10.1	10.7
V11 (W38) - CFB	Number of Patients	125	59	59	63	68	374
	Mean (SE)	-1.73 (0.11)	-1.49 (0.12)	-1.68 (0.11)	-1.71 (0.13)	-1.66 (0.13)	-1.67 (0.05)
	SD	1.19	0.92	0.85	1.07	1.08	1.06
	Minimum	-4.9	-4.3	-4.2	-5.4	-5.4	-5.4
	Median	-1.60	-1.40	-1.70	-1.50	-1.60	-1.60
	Maximum	1.5	0.9	0.7	0.3	1.0	1.5
	p-value *a	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
	95% CI	(-1.94, -1.52)	(-1.73, -1.25)	(-1.90, -1.46)	(-1.98, -1.44)	(-1.92, -1.40)	(-1.77, -1.56)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; End = Endpoint; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; Vx (Wx) = Visit x (Week x).
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.**
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smeffa21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Summary of HbA1c (%) Change from Baseline
By Combination Therapy and Visits
Full Analysis Set
H9X-JE-GBDQ

Visit (Week)	Statistics	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)
V13 (W52)	Number of Patients	122	58	57	63	66	366
	Mean (SE)	7.16 (0.09)	6.66 (0.11)	6.41 (0.11)	6.66 (0.12)	6.89 (0.14)	6.83 (0.05)
	SD	1.05	0.82	0.85	0.93	1.11	1.01
	Minimum	4.9	5.5	5.4	5.3	5.4	4.9
	Median	6.90	6.40	6.20	6.40	6.60	6.60
	Maximum	10.6	8.8	9.5	11.0	10.7	11.0
V13 (W52) - CFB	Number of Patients	122	58	57	63	66	366
	Mean (SE)	-1.72 (0.10)	-1.55 (0.11)	-1.75 (0.11)	-1.74 (0.13)	-1.71 (0.13)	-1.70 (0.05)
	SD	1.10	0.81	0.85	1.05	1.06	1.00
	Minimum	-4.4	-3.4	-4.4	-4.8	-5.1	-5.1
	Median	-1.70	-1.35	-1.80	-1.60	-1.55	-1.60
	Maximum	2.2	-0.4	0.4	0.1	0.7	2.2
	p-value *a	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
	95% CI	(-1.91, -1.52)	(-1.76, -1.34)	(-1.97, -1.52)	(-2.01, -1.48)	(-1.97, -1.45)	(-1.80, -1.60)
End52 (LOCF)	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	7.20 (0.09)	6.66 (0.10)	6.46 (0.11)	6.66 (0.11)	6.95 (0.14)	6.86 (0.05)
	SD	1.06	0.81	0.92	0.91	1.20	1.04
	Minimum	4.9	5.5	5.4	5.3	5.4	4.9
	Median	7.00	6.40	6.20	6.40	6.60	6.60
	Maximum	10.6	8.8	9.8	11.0	10.7	11.0

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; End = Endpoint; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; Vx (Wx) = Visit x (Week x).
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.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smeffa21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Summary of HbA1c (%) Change from Baseline
By Combination Therapy and Visits
Full Analysis Set
H9X-JE-GBDQ

Visit (Week)	Statistics	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)
End52 (LOCF) - CFB	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	-1.67 (0.09)	-1.57 (0.11)	-1.65 (0.11)	-1.69 (0.13)	-1.65 (0.13)	-1.65 (0.05)
	SD	1.09	0.87	0.86	1.06	1.06	1.01
	Minimum	-4.4	-4.1	-4.4	-4.8	-5.1	-5.1
	Median	-1.70	-1.30	-1.60	-1.60	-1.50	-1.60
	Maximum	2.2	-0.1	0.4	0.1	0.7	2.2
	p-value *a	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
	95% CI	(-1.86, -1.49)	(-1.79, -1.34)	(-1.86, -1.43)	(-1.95, -1.43)	(-1.90, -1.39)	(-1.75, -1.55)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; End = Endpoint; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; Vx (Wx) = Visit x (Week x).
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.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smeffa21.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

（GBDQ CSR Table GBDQ.11.5.）

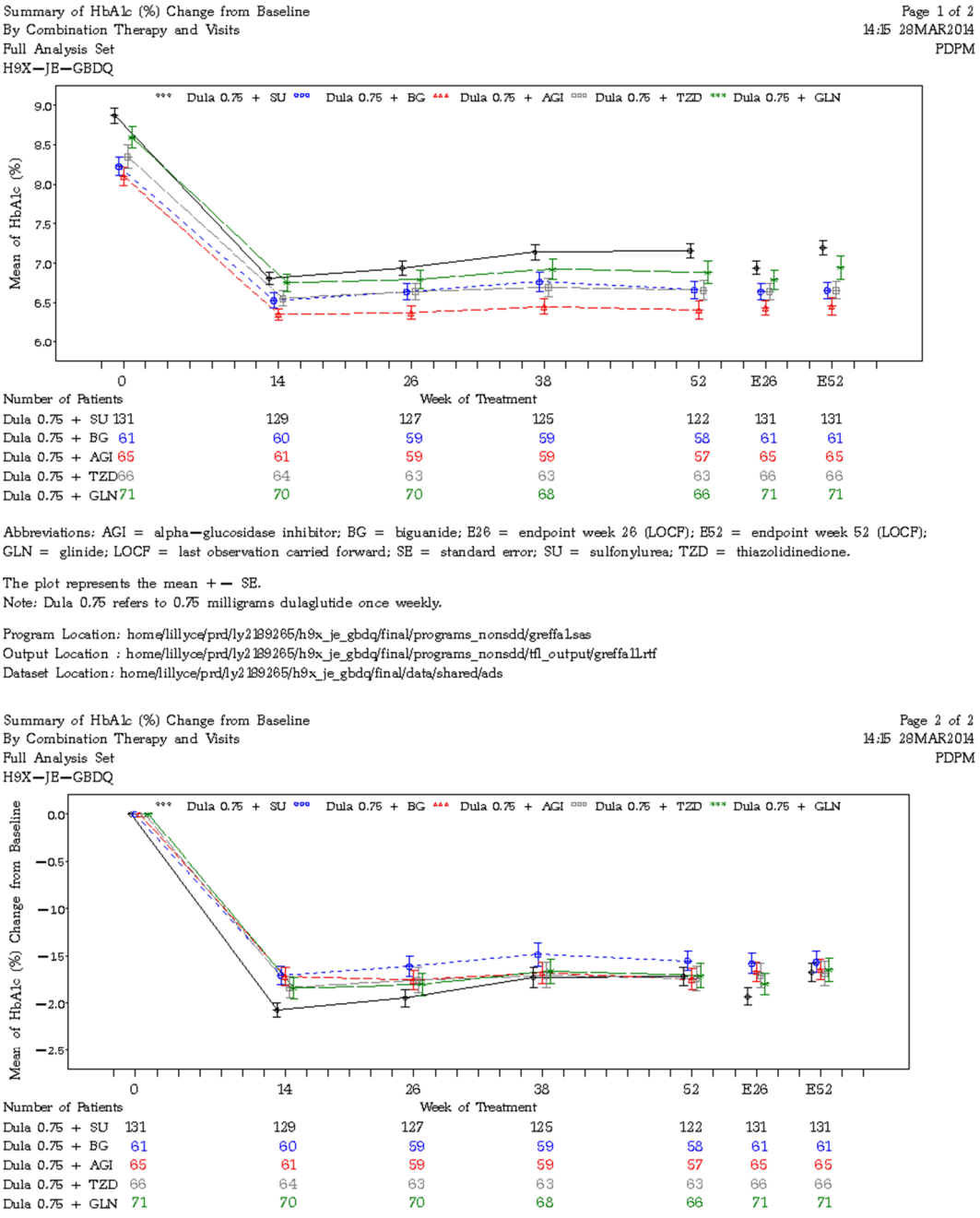


図 2.7.6.32-2. ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの HbA1c 値（%）（上図：実測値、下図：変化量）の推移（平均値 ± 標準誤差）（GBDQ 試験）

（GBDQ CSR Figure GBDQ.11.1.）

2.7.6.32.2.4.1.2　HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

投与 26 及び 52 週時に HbA1c 値が目標値に到達した被験者の割合を表 2.7.6.32-2 に示す。

FAS 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）に 61.8%（81/131 例、SU 併用群）から 81.5%（53/65 例、α−GI 併用群）の範囲、投与 52 週時（LOCF）に 48.9%（64/131 例、SU 併用群）から 83.1%（54/65 例、α−GI 併用群）の範囲であった。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）に 35.1%（46/131 例、SU 併用群）から 72.3%（47/65 例、α−GI 併用群）の範囲、投与 52 週時（LOCF）に 31.3%（41/131 例、SU 併用群）から 70.8%（46/65 例、α−GI 併用群）の範囲であった。

また、2013 年に HbA1c 値の目標値が 7.0%未満に変更されたことに伴い、血糖正常化を目指す際の目標として 6.0%未満が、治療強化が困難な際の目標として 8.0%未満が新たに設定されたため（日本糖尿病学会 2012-2013）、HbA1c 値が 8.0%未満又は 6.0%未満に到達した被験者の割合も評価した。HbA1c 値が 8.0%未満に到達した被験者の割合は、投与 26 週時（LOCF）に 84.7%（111/131 例、SU 併用群）から 95.4%（62/65 例、α−GI 併用群）の範囲、投与 52 週時（LOCF）に 74.8%（98/131 例、SU 併用群）から 93.9%（62/66 例、TZD 併用群）の範囲であった。HbA1c 値が 6.0%未満に到達した被験者の割合は、投与 26 週時（LOCF）に 13.7%（18/131 例、SU 併用群）から 30.8%（20/65 例、α−GI 併用群）の範囲、投与 52 週時（LOCF）に 13.0%（17/131 例、SU 併用群）から 36.9%（24/65 例、α−GI 併用群）の範囲であった。

表 2.7.6.32-2. 投与 26 及び 52 週時に HbA1c 値が目標値に到達した被験者の割合（GBDQ 試験）

Frequency Summary of Patients Achieving HbA1c Levels <6%, <=6.5%, <7% and <8%　　Page 1 of 1
At Week 26 (Visit 9) and Week 52 (Visit 13)　　17:56 27MAR2014
Full Analysis Set　　PDPM
H9X-JE-GBDQ

Achieved HbA1c Level(%)	Visit (Week)	Dula 0.75 + SU n / N (%)	Dula 0.75 + BG n / N (%)	Dula 0.75 + AGI n / N (%)	Dula 0.75 + TZD n / N (%)	Dula 0.75 + GLN n / N (%)	Total n / N (%)
< 6	Visit 9 (Week 26)	17/ 127 (13.4)	12/ 59 (20.3)	18/ 59 (30.5)	14/ 63 (22.2)	16/ 70 (22.9)	77/ 378 (20.4)
	Endpoint 26 (LOCF)	18/ 131 (13.7)	12/ 61 (19.7)	20/ 65 (30.8)	14/ 66 (21.2)	16/ 71 (22.5)	80/ 394 (20.3)
	Visit 13 (Week 52)	16/ 122 (13.1)	14/ 58 (24.1)	21/ 57 (36.8)	14/ 63 (22.2)	13/ 66 (19.7)	78/ 366 (21.3)
	Endpoint 52 (LOCF)	17/ 131 (13.0)	14/ 61 (23.0)	24/ 65 (36.9)	14/ 66 (21.2)	14/ 71 (19.7)	83/ 394 (21.1)
<= 6.5	Visit 9 (Week 26)	45/ 127 (35.4)	32/ 59 (54.2)	44/ 59 (74.6)	39/ 63 (61.9)	37/ 70 (52.9)	197/ 378 (52.1)
	Endpoint 26 (LOCF)	46/ 131 (35.1)	33/ 61 (54.1)	47/ 65 (72.3)	40/ 66 (60.6)	38/ 71 (53.5)	204/ 394 (51.8)
	Visit 13 (Week 52)	40/ 122 (32.8)	33/ 58 (56.9)	41/ 57 (71.9)	37/ 63 (58.7)	31/ 66 (47.0)	182/ 366 (49.7)
	Endpoint 52 (LOCF)	41/ 131 (31.3)	35/ 61 (57.4)	46/ 65 (70.8)	38/ 66 (57.6)	34/ 71 (47.9)	194/ 394 (49.2)
< 7	Visit 9 (Week 26)	80/ 127 (63.0)	44/ 59 (74.6)	50/ 59 (84.7)	45/ 63 (71.4)	48/ 70 (68.6)	267/ 378 (70.6)
	Endpoint 26 (LOCF)	81/ 131 (61.8)	45/ 61 (73.8)	53/ 65 (81.5)	48/ 66 (72.7)	49/ 71 (69.0)	276/ 394 (70.1)
	Visit 13 (Week 52)	62/ 122 (50.8)	43/ 58 (74.1)	49/ 57 (86.0)	48/ 63 (76.2)	41/ 66 (62.1)	243/ 366 (66.4)
	Endpoint 52 (LOCF)	64/ 131 (48.9)	45/ 61 (73.8)	54/ 65 (83.1)	51/ 66 (77.3)	44/ 71 (62.0)	258/ 394 (65.5)
< 8	Visit 9 (Week 26)	107/ 127 (84.3)	55/ 59 (93.2)	57/ 59 (96.6)	58/ 63 (92.1)	61/ 70 (87.1)	338/ 378 (89.4)
	Endpoint 26 (LOCF)	111/ 131 (84.7)	57/ 61 (93.4)	62/ 65 (95.4)	61/ 66 (92.4)	62/ 71 (87.3)	353/ 394 (89.6)
	Visit 13 (Week 52)	93/ 122 (76.2)	51/ 58 (87.9)	53/ 57 (93.0)	59/ 63 (93.7)	54/ 66 (81.8)	310/ 366 (84.7)
	Endpoint 52 (LOCF)	98/ 131 (74.8)	54/ 61 (88.5)	60/ 65 (92.3)	62/ 66 (93.9)	57/ 71 (80.3)	331/ 394 (84.0)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients at specified visit in specified treatment arm; n = number of patients within each category at specified visit 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/smeffa1.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smeffa11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

（GBDQ CSR Table GBDQ.11.6.）

2.7.6.32.2.4.2　空腹時血糖値

FAS でのベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値の変化量を表 2.7.6.32-3 に示す。

いずれの併用群でも、投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF）まで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（いずれも $p<0.001$）。ベースラインからの空腹時血糖値の変化量（平均値 ± 標準誤差）は、投与 26 週時（LOCF）では−46.8 ± 4.7 mg/dL（α−GI 併用群）及び−46.8 ± 4.2 mg/dL（SU 併用群）から−37.9 ± 4.0 mg/dL（ビグアナイド併用群）の範囲、投与 52 週時（LOCF）では−47.0 ± 4.7 mg/dL（α−GI 併用群）から−36.0 ± 4.2 mg/dL（ビグアナイド併用群）の範囲であり、同様の低下量が持続した。

表 2.7.6.32-3. ベースラインから投与 52 週時までの空腹時血糖値（mg/dL）の変化量（GBDQ 試験）

Visit (Week)	Statistics	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)
Baseline	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	181.6 (3.8)	160.8 (4.6)	165.6 (5.0)	165.2 (5.3)	180.7 (4.5)	172.8 (2.1)
	SD	43.6	35.8	40.0	43.2	37.8	41.6
	Minimum	85	99	106	104	113	85
	Median	182.0	155.0	160.0	152.0	180.0	168.5
	Maximum	333	279	292	301	277	333
V7 (W14)	Number of Patients	129	60	62	64	70	385
	Mean (SE)	127.6 (2.7)	123.5 (3.2)	119.8 (2.3)	124.5 (4.3)	133.1 (3.4)	126.2 (1.5)
	SD	30.3	24.8	18.3	34.1	28.7	28.5
	Minimum	63	94	85	88	88	63
	Median	124.0	117.0	115.0	116.0	124.0	121.0
	Maximum	240	231	166	344	240	344
V7 (W14) - CFB	Number of Patients	129	60	62	64	70	385
	Mean (SE)	-54.1 (3.7)	-37.8 (3.9)	-46.3 (4.4)	-41.7 (5.6)	-48.1 (3.7)	-47.2 (1.9)
	SD	41.8	30.0	34.6	44.9	30.5	38.0
	Minimum	-198	-151	-180	-169	-155	-198
	Median	-51.0	-34.0	-41.0	-34.5	-50.5	-43.0
	Maximum	43	26	2	169	15	169
	p-value *a	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
	95% CI	(-61.4, -46.8)	(-45.5, -30.0)	(-55.1, -37.5)	(-52.9, -30.5)	(-55.4, -40.8)	(-51.0, -43.3)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; End = Endpoint; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; Vx (Wx) = Visit x (Week x).
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.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smeffa31.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Summary of Fasting Blood Glucose (mg/dL) Change from Baseline
By Combination Therapy and Visits
Full Analysis Set
H9X-JE-GBDQ

Visit (Week)	Statistics	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)
V9 (W26)	Number of Patients	127	59	59	63	70	378
	Mean (SE)	134.3 (3.4)	122.8 (3.3)	118.9 (3.6)	123.3 (3.4)	138.2 (4.0)	129.0 (1.7)
	SD	38.2	25.7	27.5	26.8	33.8	33.0
	Minimum	86	92	85	92	88	85
	Median	124.0	115.0	113.0	117.0	127.0	121.0
	Maximum	283	211	252	223	267	283
V9 (W26) - CFB	Number of Patients	127	59	59	63	70	378
	Mean (SE)	-47.7 (4.3)	-38.5 (4.0)	-49.1 (4.9)	-43.7 (4.6)	-42.9 (3.9)	-44.9 (2.0)
	SD	48.0	30.9	37.8	36.3	32.7	39.5
	Minimum	-172	-164	-186	-162	-146	-186
	Median	-47.0	-32.0	-43.0	-42.0	-45.0	-43.0
	Maximum	101	9	56	18	51	101
	p-value *a	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
	95% CI	(-56.1, -39.2)	(-46.6, -30.4)	(-58.9, -39.2)	(-52.8, -34.6)	(-50.7, -35.1)	(-48.9, -40.9)
End26 (LOCF)	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	134.9 (3.3)	122.9 (3.2)	118.8 (3.3)	123.0 (3.2)	138.0 (4.0)	128.9 (1.6)
	SD	38.0	25.3	26.5	26.2	33.6	32.6
	Minimum	86	92	85	92	88	85
	Median	124.0	115.0	113.0	117.0	126.0	121.0
	Maximum	283	211	252	223	267	283

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; End = Endpoint; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; Vx (Wx) = Visit x (Week x).
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.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smeffa31.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Summary of Fasting Blood Glucose (mg/dL) Change from Baseline
By Combination Therapy and Visits
Full Analysis Set
H9X-JE-GBDQ

Visit (Week)	Statistics	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)
End26 (LOCF) - CFB	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	-46.8 (4.2)	-37.9 (4.0)	-46.8 (4.7)	-42.1 (4.5)	-42.7 (3.9)	-43.9 (2.0)
	SD	47.6	30.9	37.5	36.3	32.6	39.3
	Minimum	-172	-164	-186	-162	-146	-186
	Median	-47.0	-32.0	-38.0	-38.0	-45.0	-42.0
	Maximum	101	9	56	18	51	101
	p-value *a	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
	95% CI	(-55.0, -38.6)	(-45.8, -29.9)	(-56.1, -37.6)	(-51.0, -33.2)	(-50.4, -35.0)	(-47.8, -40.0)
V11 (W38)	Number of Patients	125	59	59	63	68	374
	Mean (SE)	139.6 (3.6)	132.4 (4.3)	122.0 (3.4)	123.8 (3.3)	137.9 (3.8)	132.7 (1.8)
	SD	40.1	33.0	26.4	26.1	31.0	33.9
	Minimum	83	97	79	92	86	79
	Median	133.0	123.0	117.0	117.0	132.0	124.0
	Maximum	355	258	238	205	227	355
V11 (W38) - CFB	Number of Patients	125	59	59	63	68	374
	Mean (SE)	-42.2 (4.0)	-28.9 (4.6)	-46.0 (5.1)	-43.2 (4.3)	-42.3 (4.4)	-40.9 (2.0)
	SD	45.1	35.5	39.1	33.9	36.1	39.5
	Minimum	-139	-166	-188	-162	-146	-188
	Median	-42.0	-24.0	-43.0	-40.0	-39.5	-37.5
	Maximum	112	63	36	16	52	112
	p-value *a	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
	95% CI	(-50.2, -34.2)	(-38.2, -19.7)	(-56.2, -35.8)	(-51.7, -34.6)	(-51.1, -33.6)	(-44.9, -36.9)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; End = Endpoint; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; Vx (Wx) = Visit x (Week x).
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.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smeffa31.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Summary of Fasting Blood Glucose (mg/dL) Change from Baseline
By Combination Therapy and Visits
Full Analysis Set
H9X-JE-GBDQ

Visit (Week)	Statistics	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)
V13 (W52)	Number of Patients	123	59	57	63	66	368
	Mean (SE)	136.4 (3.4)	124.7 (2.9)	118.5 (3.1)	125.9 (5.6)	131.8 (4.0)	129.1 (1.8)
	SD	37.2	22.5	23.1	44.5	32.6	34.4
	Minimum	72	94	88	88	86	72
	Median	132.0	121.0	117.0	117.0	126.0	123.0
	Maximum	303	200	216	436	240	436
V13 (W52) - CFB	Number of Patients	123	59	57	63	66	368
	Mean (SE)	-45.5 (3.9)	-36.6 (4.3)	-51.3 (4.9)	-41.1 (5.2)	-48.5 (4.0)	-44.8 (2.0)
	SD	42.9	32.9	36.7	41.2	32.6	38.5
	Minimum	-182	-156	-195	-157	-141	-195
	Median	-45.0	-31.0	-48.0	-40.0	-46.0	-43.0
	Maximum	137	13	20	135	27	137
	p-value *a	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
	95% CI	(-53.2, -37.9)	(-45.2, -28.1)	(-61.1, -41.6)	(-51.5, -30.7)	(-56.5, -40.5)	(-48.7, -40.8)
End52 (LOCF)	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	138.5 (3.3)	124.7 (2.8)	118.6 (2.8)	125.5 (5.4)	134.9 (4.3)	130.3 (1.8)
	SD	38.2	22.2	22.3	43.5	36.0	35.2
	Minimum	72	94	88	88	86	72
	Median	132.0	121.0	117.0	117.0	126.0	123.0
	Maximum	303	200	216	436	267	436

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; End = Endpoint; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; Vx (Wx) = Visit x (Week x).
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.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smeffa31.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Summary of Fasting Blood Glucose (mg/dL) Change from Baseline — Page 5 of 5
By Combination Therapy and Visits — 17:56 27MAR2014
Full Analysis Set — PDPM
H9X-JE-GBDQ

Visit (Week)	Statistics	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)
End52 (LOCF) - CFB	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	-43.2 (3.8)	-36.0 (4.2)	-47.0 (4.7)	-39.6 (5.0)	-45.8 (4.0)	-42.6 (2.0)
	SD	43.1	32.8	37.7	40.8	33.5	38.7
	Minimum	-182	-156	-195	-157	-141	-195
	Median	-45.0	-31.0	-45.0	-39.0	-44.0	-41.0
	Maximum	137	13	32	135	29	137
	p-value *a	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001	<.001
	95% CI	(-50.6, -35.7)	(-44.4, -27.7)	(-56.4, -37.7)	(-49.6, -29.6)	(-53.8, -37.9)	(-46.4, -38.7)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; End = Endpoint; GLN = glinide; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; Vx (Wx) = Visit x (Week x).
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.
Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smeffa31.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

（GBDQ CSR Table GBDQ.11.7.）

2.7.6.32.2.4.3　7 ポイント自己測定血糖値

FAS でのベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの 7 ポイント（毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前）の自己測定血糖値の変化量を表 2.7.6.32-4 に示す。

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 $p<0.05$）。

表 2.7.6.32-4. ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの 7 ポイントの自己測定血糖値（mg/dL）の変化量（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**
	Mean (SE)	Mean (SE)	Mean (SE)	Mean (SE)	Mean (SE)
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: AGI = alpha glucosidase inhibitors; BG = biguanides; GLN = glinides; LOCF = last observation carried forward; PPBG = postprandial blood glucose; SE = standard error; SU = sulfonylureas; TZD = thiazolidinediones.

Note: Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.

[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.

（GBDQ CSR Table GBDQ.11.8.）

2.7.6.32.2.4.4　インスリン濃度

FAS でのインスリン濃度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、0.67±0.79 mU/L（α−GI 併用群）から 2.02±0.57 mU/L（グリニド併用群）の範囲であり、グリニド併用群及び SU 併用群（1.29±0.56 mU/L）では、統計学的に有意な上昇が認められた（いずれも p<0.05）。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−0.05±0.80 mU/L（α−GI 併用群）から 2.54±0.77 mU/L（グリニド併用群）の範囲であり、グリニド併用群及びビグアナイド併用群（1.16±0.57 mU/L）では、統計学的に有意な上昇が認められた（いずれも p<0.05）。

2.7.6.32.2.4.5　HOMA2

FAS で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投与 26 週時（LOCF）までの変化量（平均値±標準誤差）は、26.93%±2.59%（グリニド併用群）から 30.88%±3.25%（α−GI 併用群）の範囲であり、いずれの併用群でも統計学的に有意な上昇が認められた（いずれも p<0.001）。また、ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量（平均値±標準誤差）は、25.38%±2.53%（TZD 併用群）から 33.51%±3.81%（グリニド併用群）の範囲であり、いずれの併用群でも統計学的に有意な上昇が認められた（いずれも p<0.001）。C-ペプチド濃度を用いて算出した HOMA2-%B でも同様の結果であった。

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、−5.50%±5.21%（TZD 併用群）から 7.57%±5.60%（α−GI 併用群）の範囲であり、統計学的に有意な変化はなかった。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、−5.51%±4.71%（グリニド併用群）から 6.86%±5.24%（α−GI 併用群）の範囲であり、統計学的に有意な変化はなかった。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 併用群（6.86%±2.90%）のみで統計学的に有意な上昇が認められた（p=0.021）。

2.7.6.32.2.4.6　C-ペプチド濃度

FAS での C-ペプチド濃度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、−0.00±0.13 ng/mL（α−GI 併用群）から 0.34±0.09 ng/mL（グリニド併用群）の範囲であり、グリニド併用群及び SU 併用群（0.28±0.07 ng/mL）で、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−0.08±0.13 ng/mL（α−GI 併用群）から 0.42±0.13 ng/mL（グリニド併用群）の範囲であり、グリニド併用群及び SU 併用群（0.15±0.07 ng/mL）で、統計学的に有意な上昇が認められた（いずれも p<0.05）。

2.7.6.32.2.4.7　体重

FAS でのベースラインから投与 52 週時までの体重の変化量を表 2.7.6.32-5 に示す。

ベースラインから投与 26 週時（LOCF）までの体重変化量（平均値 ± 標準誤差）は、SU 併用群で 0.02 ± 0.22 kg、ビグアナイド併用群で−0.74 ± 0.39 kg、α−GI 併用群で−1.22 ± 0.33 kg、TZD 併用群で 0.78 ± 0.30 kg、グリニド併用群で 0.19 ± 0.25 kg であり、α−GI 併用群では統計学的に有意な体重減少が（$p<0.001$）、TZD 併用群では統計学的に有意な体重増加が認められた（$p=0.011$）。また、ベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの体重変化量（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 併用群では統計学的に有意な体重減少が（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（$p=0.005$）。

表 2.7.6.32-5. ベースラインから投与 52 週時までの体重（kg）の変化量（GBDQ 試験）

Visit (Week)	Statistics	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)
Baseline	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	70.02 (1.10)	74.53 (1.53)	70.21 (1.55)	75.15 (1.92)	68.73 (1.53)	71.38 (0.67)
	SD	12.61	11.96	12.50	15.64	12.87	13.26
	Minimum	43.2	47.2	37.5	43.6	41.7	37.5
	Median	69.50	75.80	67.00	72.45	66.70	70.30
	Maximum	111.1	101.3	103.2	120.5	100.8	120.5
V9 (W26)	Number of Patients	127	59	59	63	70	378
	Mean (SE)	70.09 (1.16)	73.81 (1.59)	69.73 (1.59)	75.59 (2.07)	69.36 (1.58)	71.40 (0.70)
	SD	13.07	12.21	12.25	16.46	13.23	13.61
	Minimum	43.4	46.0	48.5	42.2	44.2	42.2
	Median	70.00	74.90	66.20	72.00	67.05	70.35
	Maximum	115.5	100.4	104.0	125.6	104.0	125.6
V9 (W26) - CFB	Number of Patients	127	59	59	63	70	378
	Mean (SE)	0.06 (0.23)	-0.74 (0.40)	-1.24 (0.35)	0.87 (0.31)	0.24 (0.24)	-0.10 (0.14)
	SD	2.56	3.09	2.66	2.45	2.04	2.64
	Minimum	-12.6	-12.1	-9.3	-5.9	-7.4	-12.6
	Median	0.20	-0.20	-0.60	0.50	0.35	0.10
	Maximum	5.4	3.5	3.9	7.0	3.9	7.0
	p-value *a	0.806	0.072	<.001	0.006	0.332	0.461
	95% CI	(-0.39, 0.51)	(-1.54, 0.07)	(-1.93, -0.54)	(0.25, 1.49)	(-0.25, 0.73)	(-0.37, 0.17)
End26 (LOCF)	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	70.04 (1.13)	73.79 (1.58)	68.99 (1.60)	75.93 (2.00)	68.92 (1.62)	71.23 (0.69)
	SD	12.98	12.31	12.93	16.27	13.64	13.79
	Minimum	43.4	46.0	35.8	42.2	38.4	35.8
	Median	70.00	74.90	65.90	73.35	66.00	70.35
	Maximum	115.5	100.4	104.0	125.6	104.0	125.6
End26 (LOCF) - CFB	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	0.02 (0.22)	-0.74 (0.39)	-1.22 (0.33)	0.78 (0.30)	0.19 (0.25)	-0.14 (0.13)
	SD	2.54	3.04	2.67	2.44	2.07	2.62
	Minimum	-12.6	-12.1	-9.3	-5.9	-7.4	-12.6
	Median	0.20	-0.20	-0.60	0.40	0.30	0.10
	Maximum	5.4	3.5	3.9	7.0	3.9	7.0
	p-value *a	0.918	0.061	<.001	0.011	0.445	0.277

95% CI	(-0.42, 0.46)	(-1.52, 0.04)	(-1.88, -0.56)	(0.18, 1.38)	(-0.30, 0.68)	(-0.40, 0.12)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; End = Endpoint; GLN = glinide; kg = kilogram; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients in specified treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; Vx (Wx) = Visit x (Week x).

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.**

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smwgta11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

Summary of Body Weight (kg) Change from Baseline
By Combination Therapy and Visits
Full Analysis Set
H9X-JE-GBDQ

Visit (Week)	Statistics	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)
V13 (W52)	Number of Patients	123	59	57	63	66	368
	Mean (SE)	70.06 (1.17)	73.68 (1.58)	69.84 (1.60)	75.83 (2.03)	68.93 (1.57)	71.39 (0.70)
	SD	13.03	12.14	12.10	16.08	12.78	13.45
	Minimum	42.6	45.0	48.9	42.1	44.3	42.1
	Median	69.90	75.20	66.50	73.30	67.00	70.65
	Maximum	115.4	99.0	100.7	125.0	101.2	125.0
V13 (W52) - CFB	Number of Patients	123	59	57	63	66	368
	Mean (SE)	0.11 (0.25)	-0.87 (0.41)	-1.13 (0.42)	1.12 (0.36)	0.12 (0.27)	-0.06 (0.15)
	SD	2.83	3.16	3.19	2.83	2.16	2.92
	Minimum	-10.4	-13.2	-15.4	-7.6	-5.8	-15.4
	Median	0.40	-0.50	-0.80	0.90	0.25	0.15
	Maximum	9.2	4.8	3.9	8.2	4.4	9.2
	p-value *a	0.654	0.040	0.010	0.003	0.658	0.677
	95% CI	(-0.39, 0.62)	(-1.69, -0.04)	(-1.98, -0.28)	(0.40, 1.83)	(-0.41, 0.65)	(-0.36, 0.24)
End52 (LOCF)	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	70.12 (1.13)	73.66 (1.57)	68.97 (1.57)	76.17 (1.96)	68.77 (1.62)	71.25 (0.69)
	SD	12.92	12.24	12.64	15.90	13.67	13.66
	Minimum	42.6	45.0	35.8	42.1	38.4	35.8
	Median	70.10	75.20	66.50	73.35	66.90	70.65
	Maximum	115.4	99.0	100.7	125.0	104.0	125.0
End52 (LOCF) - CFB	Number of Patients	131	61	65	66	71	394
	Mean (SE)	0.10 (0.24)	-0.87 (0.40)	-1.24 (0.42)	1.02 (0.35)	0.04 (0.26)	-0.13 (0.15)
	SD	2.78	3.12	3.40	2.82	2.22	2.94
	Minimum	-10.4	-13.2	-15.4	-7.6	-5.8	-15.4
	Median	0.40	-0.50	-0.80	0.55	0.20	0.10
	Maximum	9.2	4.8	3.9	8.2	4.4	9.2
	p-value *a	0.684	0.034	0.005	0.005	0.894	0.382
	95% CI	(-0.38, 0.58)	(-1.67, -0.07)	(-2.08, -0.40)	(0.32, 1.71)	(-0.49, 0.56)	(-0.42, 0.16)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanide; CFB = change from baseline; CI = confidence interval; End = Endpoint; GLN = glinide; kg = kilogram; LOCF = last observation carried forward; N = total number of patients in specified

treatment arm; SD = standard deviation; SE = standard error; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinedione; Vx (Wx) = Visit x (Week x).

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.**

Program Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/smeffa2.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smwgta11.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

（GBDQ CSR Table GBDQ.11.9.）

2.7.6.32.2.5 安全性

2.7.6.32.2.5.1 治験薬の曝露期間

平均曝露期間は全体で 346.2 日、各併用群で 330.0 日（α−GI 併用群）から 352.8 日（ビグアナイド併用群）の範囲であった。

2.7.6.32.2.5.2 有害事象の要約

本項では投与開始日以降に発現又は悪化した有害事象を評価した。治験薬投与期間中の有害事象の要約を表 2.7.6.32-6 に示す。

試験期間中に死亡は認められなかった。治験薬投与期間中の重篤な有害事象の発現割合は 1.5%（TZD 併用群）から 6.9%（SU 併用群）の範囲、有害事象の発現割合は 70.8%（α−GI 併用群）から 85.5%（SU 併用群）の範囲、試験中止に至った有害事象の発現割合は 1.4%（グリニド併用群）から 9.2%（α−GI 併用群）の範囲であった。治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は 23.0%（ビグアナイド併用群）から 44.3%（SU 併用群）の範囲であった。

表 2.7.6.32-6. 治験薬投与期間中の有害事象の要約（GBDQ 試験）

	Number (%) of Patients				
Adverse Event[a]	**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**
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Serious adverse events	9 (6.9)	3 (4.9)	4 (6.2)	1 (1.5)	2 (2.8)
Discontinuations due to an adverse event	8 (6.1)	1 (1.6)	6 (9.2)	2 (3.0)	1 (1.4) [b]
Treatment-emergent adverse events	112 (85.5)	51 (83.6)	46 (70.8)	53 (80.3)	52 (73.2)
Treatment-emergent adverse events possibly related to study drug	58 (44.3)	14 (23.0)	21 (32.3)	17 (25.8)	26 (36.6)
Treatment-emergent adverse events possibly related to study disease	13 (9.9)	2 (3.3)	5 (7.7)	5 (7.6)	0 (0.0)
Treatment-emergent adverse events possibly related to study procedure	7 (5.3)	1 (1.6)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
Treatment-emergent adverse events possibly related to study device	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Abbreviations: AGI = alpha glucosidase inhibitors; BG = biguanides; GLN = glinides; N = number of patients; SU = sulfonylureas; TZD = thiazolidinediones.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
[a] Patients may be counted in more than one category.
[b] 治験薬投与期間中に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 1 例を含まず。
（GBDQ CSR Table GBDQ.12.2.）

2.7.6.32.2.5.3 有害事象

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に発現した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並びに割合を表 2.7.6.32-12 に、治験薬投与期間中及び

後観察期に発現した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並びに割合を表 2.7.6.32-13 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、SU 併用群で 85.5%（112/131 例）、ビグアナイド併用群で 83.6%（51/61 例）、α−GI 併用群で 70.8%（46/65 例）、TZD 併用群で 80.3%（53/66 例）、グリニド併用群で 73.2%（52/71 例）であった。治験薬投与期間中に発現し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 併用群で 44.3%（58/131 例）、ビグアナイド併用群で 23.0%（14/61 例）、α−GI 併用群で 32.3%（21/65 例）、TZD 併用群で 25.8%（17/66 例）、グリニド併用群で 36.6%（26/71 例）であった。

治験薬投与期間中にいずれかの併用群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を表 2.7.6.32-7 に示す。いずれの併用群でも便秘、下痢、悪心、食欲減退、嘔吐、消化不良などの器官別大分類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。

最悪重症度評価で高度の有害事象の発現割合は、SU 併用群で 1.5%（2/131 例）、ビグアナイド併用群で 1.6%（1/61 例）、α−GI 併用群で 4.6%（3/65 例）、TZD 併用群で 1.5%（1/66 例）、グリニド併用群で 1.4%（1/71 例）、中等度の有害事象の発現割合は、SU 併用群で 23.7%（31/131 例）、ビグアナイド併用群で 19.7%（12/61 例）、α−GI 併用群で 21.5%（14/65 例）、TZD 併用群で 21.2%（14/66 例）、グリニド併用群で 12.7%（9/71 例）であり、その他はいずれも軽度であった。

表 2.7.6.32-7. 治験薬投与期間中にいずれかの併用群で 5%以上に発現した有害事象（GBDQ 試験）

Adverse Event	Number (%) of Patients				
	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
Patients with ≥1 TEAE	112 (85.5)	51 (83.6)	46 (70.8)	53 (80.3)	52 (73.2)
鼻咽頭炎（Nasopharyngitis）	31 (23.7)	16 (26.2)	11 (16.9)	16 (24.2)	16 (22.5)
便秘（Constipation）	20 (15.3)	3 (4.9)	8 (12.3)	3 (4.5)	5 (7.0)
下痢（Diarrhoea）	13 (9.9)	9 (14.8)	3 (4.6)	5 (7.6)	7 (9.9)
悪心（Nausea）	17 (13.0)	2 (3.3)	4 (6.2)	5 (7.6)	3 (4.2)
リパーゼ増加（Lipase increased）	11 (8.4)	6 (9.8)	6 (9.2)	3 (4.5)	2 (2.8)
背部痛（Back pain）	8 (6.1)	2 (3.3)	2 (3.1)	6 (9.1)	1 (1.4)
食欲減退（Decreased appetite）	10 (7.6)	3 (4.9)	3 (4.6)	1 (1.5)	2 (2.8)
咽頭炎（Pharyngitis）	7 (5.3)	2 (3.3)	3 (4.6)	6 (9.1)	0 (0.0)
高血圧（Hypertension）	5 (3.8)	3 (4.9)	4 (6.2)	2 (3.0)	3 (4.2)
インフルエンザ（Influenza）	6 (4.6)	7 (11.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.2)
嘔吐（Vomiting）	8 (6.1)	1 (1.6)	3 (4.6)	3 (4.5)	1 (1.4)
気管支炎（Bronchitis）	10 (7.6)	1 (1.6)	0 (0.0)	2 (3.0)	2 (2.8)
消化不良（Dyspepsia）	6 (4.6)	2 (3.3)	1 (1.5)	0 (0.0)	5 (7.0)
挫傷（Contusion）	2 (1.5)	4 (6.6)	1 (1.5)	2 (3.0)	2 (2.8)
体重増加（Weight increased）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (6.1)	1 (1.4)

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanides; GLN = glinides; N = number of patients; SU = sulfonylurea; TEAE = treatment-emergent adverse event; TZD = thiazolidinediones.
Note: Events presented in decreasing frequency by overall number of TEAEs.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
（GBDQ CSR Table GBDQ.12.3.）

2.7.6.32.2.5.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

治験薬投与期間中及び後観察期の死亡及びその他の重篤な有害事象を発現した症例一覧を表 2.7.6.32-14 に、個別症例の詳細を表 2.7.6.32-15 に示す。

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）及び後観察期に死亡は認められなかった。

治験薬投与期間中（投与 52 週時まで）に重篤な有害事象は全体で 4.8%（19/394 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 2 例（ビグアナイド併用群 1 例、グリニド併用群 1 例）のみであった。SU 併用群の胆管結石、浮腫及び胃腺癌各 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、SU 併用群の 3 例（急性心筋梗塞、浮腫及び胃腺癌各 1 例）及びα−GI 併用群の 2 例（卵巣新生物及び胆管炎各 1 例）は、重篤な有害事象により試験を中止した。その他、後観察期間中に 1 例（グリニド併用群）で直腸癌が認められた。

2.7.6.32.2.5.5　その他の重要な有害事象

2.7.6.32.2.5.5.1　試験中止に至った有害事象

治験薬投与期間中に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合を表 2.7.6.32-8 に示す。

治験薬投与期間中に試験中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 4.6%（18/394 例）であった。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。試験中止に至った有害事象のうち 2 例以上に認められたのは悪心のみであり（SU 併用群 1 例、α−GI 併用群 2 例）、全般的に胃腸障害により試験中止に至った被験者は少なかった。試験中止に至った有害事象のうち、高度の有害事象は 5 件であり、そのうち 3 件［浮腫 1 件（SU 併用群）、卵巣新生物 1 件（α−GI 併用群）及び胆管炎 1 件（α−GI 併用群）］は重篤な有害事象と判断された（表 2.7.6.32-14）。試験中止に至ったその他の高度の有害事象は、動悸 1 件（α−GI 併用群）及び背部痛 1 件（TZD 併用群）であった。

表 2.7.6.32-8. 治験薬投与期間中に試験中止に至った有害事象の発現例数及び割合（GBDQ 試験）

Summary of Adverse Events Leading to Discontinuation　　Page 1 of 2
By PT and Combination Therapy for Treatment Period　　10:44 24MAR2014
Full Analysis Set　　PDPM
H9X-JE-GBDQ

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 AE leading to discontinuation	8 (6.1)	1 (1.6)	6 (9.2)	2 (3.0)	1 (1.4)*a	18 (4.6)*a
悪心 (Nausea)	1 (0.8)	0 (0.0)	2 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.8)
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 (Anxiety)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.4)	1 (0.3)
背部痛 (Back pain)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.3)
胆道仙痛 (Biliary colic)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	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)
便秘 (Constipation)	0 (0.0)	1 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
興味の減少 (Decreased interest)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
注射部位反応 (Injection site reaction)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
黄斑浮腫 (Macular oedema)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	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)
動悸 (Palpitations)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
急性膵炎 (Pancreatitis acute)	1 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
嘔吐 (Vomiting)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Summary of Adverse Events Leading to Discontinuation Page 2 of 2
By PT and Combination Therapy for Treatment Period 10:44 24MAR2014
Full Analysis Set PDPM
H9X-JE-GBDQ

---

*a - 治験薬投与期間中に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1例を含まず。
*b - Denominator adjusted because gender-specific event for females:
N = 36 (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), N = 98 (Total).

Abbreviations: AE = adverse event; 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; SU = sulfonylurea; 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/smaesa3.sas
Output Location : home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/programs_nonsdd/tfl_output/smaesa32.rtf
Dataset Location: home/lillyce/prd/ly2189265/h9x_je_gbdq/final/data/shared/ads

（GBDQ CSR Table GBDQ.14.50.）

2.7.6.32.2.5.5.2　心血管イベント

試験期間中、器官別大分類の心臓障害に分類される有害事象が 12 例に認められた。高度の有害事象は、α−GI 併用群の動悸 1 件のみであり、その他はいずれも軽度又は中等度であった。また、頻脈 4 件（SU 併用群 3 件、α−GI 併用群 1 件）、動悸 1 件（α−GI 併用群 1 件）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。SU 併用群の不安定狭心症及び急性心筋梗塞各 1 件、α−GI 併用群の冠動脈狭窄及び心筋虚血各 1 件は、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。

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。そのうち、SU 併用群の 1 例で発現した急性心筋梗塞（重篤な有害事象）は、外部判定委員会で心筋梗塞と判定された。

また、上記のうちの SU 併用群の 2 例は、その心臓バイオマーカーの結果に関しても外部判定委員会で評価された。1 例は上記の急性心筋梗塞を発症した被験者であり、CK-MB 値が最大で 14.4（基準値上限：2.7）となった。他の 1 例は不安定狭心症（重篤な有害事象）を発症した被験者であり、トロポニン I が最大で 0.006、CK-MB 値が最大で 6 となった。

2.7.6.32.2.5.5.3　膵炎

膵臓関連事象として外部判定委員会で評価された事象は 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）であった。このうち、SU 併用群の 2 件が膵炎と判定されたが（急性膵炎 1 件、膵酵素異常 1 件）、いずれも軽度又は中等度であり、腹痛を伴うこともなかった。

2.7.6.32.2.5.5.4　甲状腺関連事象

すべての併用群で、血清中カルシトニン値の中央値はいずれの観察時点でも 1.0 pg/mL 以下（基準値：男性は 0.0～18.2 pg/mL、女性は 0.0～11.5 pg/mL）であり、投与 52 週時（LOCF）にベースラインからの変化は認められなかった。また、治験薬投与後に血清中カルシトニン値が基準値上限を超えた被験者や、あらかじめ定めた再検査基準に合致した被験者はなかった。

甲状腺関連事象として、TZD 併用群の 1 例が甲状腺嚢腫を、SU 併用群の 1 例が甲状腺新生物を試験前から合併していた。その他、試験期間中に C 細胞過形成又は甲状腺髄様癌を含む甲状腺新生物、血清中カルシトニン値の増加は認められなかった。

2.7.6.32.2.5.6　臨床検査値

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：アルカリホスファターゼ（p=0.022）、膵アミラーゼ（p<0.001）、総アミラーゼ（p=0.007）、好酸球（p=0.032）、白血球数（p=0.006）、リパーゼ（p<0.001）、

リンパ球（p=0.016）、単球（p=0.005）、血小板数（p<0.001）、ナトリウム（p<0.001）、尿酸（p<0.001）。

ビグアナイド併用群：アルカリホスファターゼ（p<0.001）、膵アミラーゼ（p<0.001）、総アミラーゼ（p=0.001）、コレステロール（p=0.033）、クレアチニン（p=0.047）、HDL-コレステロール（p=0.039）、ヘモグロビン（p=0.047）、LDL-コレステロール（p=0.045）、リパーゼ（p<0.001）、平均赤血球容積（p=0.009）、血小板数（p=0.001）、ナトリウム（p=0.004）、トリグリセリド（p=0.009）。

α−GI 併用群：アルカリホスファターゼ（p=0.007）、膵アミラーゼ（p=0.015）、総アミラーゼ（p<0.001）、コレステロール（p=0.004）、LDL-コレステロール（p=0.014）、血小板数（p=0.008）、カリウム（p=0.018）、ナトリウム（p<0.001）、尿酸（p<0.001）。

TZD 併用群：膵アミラーゼ（p<0.001）、総アミラーゼ（p=0.002）、コレステロール（p<0.001）、クレアチニン（p=0.031）、クレアチニンクリアランス（p=0.014）、ヘモグロビン（p=0.001）、LDL-コレステロール（p<0.001）、リパーゼ（p<0.001）、平均赤血球血色素濃度（p=0.001）、平均赤血球容積（p=0.045）、血小板数（p<0.001）、ナトリウム（p<0.001）、eGFR（p=0.004）。

グリニド併用群：アルカリホスファターゼ（p=0.032）、膵アミラーゼ（p<0.001）、重炭酸塩（p=0.033）、コレステロール（p=0.035）、ヘモグロビン（p=0.002）、LDL-コレステロール（p=0.022）、平均赤血球容積（p=0.019）、血小板数（p=0.003）、ナトリウム（p=0.002）、尿酸（p<0.001）。

いずれの変化も、臨床的に問題ないと考えられた。

2.7.6.32.2.5.7 バイタルサイン

FAS での収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数のベースラインからの投与 52 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.6.32-9 に示す。

投与 52 週時（LOCF）の収縮期及び拡張期血圧は、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、ベースラインと比べて統計学的に有意な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）までの平均変化量は、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増加が認められた（いずれも p<0.05）。

表 2.7.6.32-9. 収縮期及び拡張期血圧並びに脈拍数のベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量（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.）

2.7.6.32.2.5.8 心電図

心電図パラメータのベースラインから投与 52 週時（LOCF）までの変化量を表 2.7.6.32-16 に示す。

心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、2.42 bpm（TZD 併用群）から 4.80 bpm（ビグアナイド併用群）の範囲であり、いずれの併用群でも統計学的に有意な心拍数の増加が認められた（いずれも $p<0.05$）。

PR 間隔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、0.83 msec（TZD 併用群）から 3.25 msec（α−GI 併用群）の範囲であり、α−GI 併用群と SU 併用群（1.81 msec）では、統計学的に有意な PR 間隔の延長が認められた（いずれも $p<0.05$）。投与 52 週時（LOCF）に PR 間隔が 220 msec を超えた被験者は 13 例（3.3%、SU 併用群 3 例、ビグアナイド併用群 1 例、α−GI 併用群 1 例、TZD 併用群 5 例、グリニド併用群 3 例）であり、そのうち 3 例（TZD 併用群 1 例、グリニド併用群 2 例）では、ベースラインから 20 msec を超える PR 間隔の延長が認められた。また、そのうち 2 例（TZD 併用群 1 例、グリニド併用群 1 例）ではベースラインから 40 msec を超える PR 間隔の延長が認められた。投与 52 週時（LOCF）にベースラインから 25%を超える PR 間隔の延長が認められた被験者はなかった。

QT 間隔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、−11.46 msec（ビグアナイド併用群）から−3.48 msec（TZD 併用群）の範囲であり、TZD 併用群を除き、統計学的に有意な QT 間隔の短縮が認められた（いずれも $p<0.05$）。QTcF 間隔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、−2.50 msec（ビグアナイド併用群）から 1.84 msec（TZD 併用群）の範囲であり、いずれの併用群でも統計学的に有意な QTcF 間隔の変化は認められなかった。QT 間隔及び QTcF 間隔の変化量（平均値）はいずれも臨床的に問題ないと考えられる範囲内であった。

投与 52 週時（LOCF）までに、SU 併用群の 1 例で QTcF 間隔が 500 msec を超えた。また、5 例（SU 併用群 3 例、α−GI 併用群 1 例、TZD 併用群 1 例）で、ベースラインから 30 msec を超える QTcF 間隔の延長が認められた。

心電図所見の結果、試験期間中、1 例（SU 併用群）で第一度房室ブロックが認められ、4 例（SU 併用群 3 例、α−GI 併用群 1 例）で頻脈が認められた。

2.7.6.32.2.5.9 低血糖

FAS で投与 52 週時までに発現した低血糖の要約を表 2.7.6.32-10 に、投与 52 週時までの各 Visit の低血糖の発現率（30 日調整）を表 2.7.6.32-17 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 併用群 33.6%（44/131 例）、ビグアナイド併用群 3.3%（2/61 例）、α−GI 併用群 6.2%（4/65 例）、TZD 併用群 6.1%（4/66 例）、グリニド併用群 9.9%（7/71 例）であった。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 併用群で 0.10 件／人・30 日、ビグアナイド併用群で 0.00 件／人・30 日、α−GI 併用群で 0.03 件／人・30 日、TZD 併用群で 0.01 件／人・30 日、グリニド併用群で 0.01 件／人・30 日であった。

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。

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）、グリニド併用群 1.4%（1/71 例）であった。

表 2.7.6.32-10. 投与 52 週時までに発現した低血糖の要約（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
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
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
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

Abbreviations: AGI = alpha-glucosidase inhibitor; BG = biguanides; GLN = glinides; n = number of patients in category; SU = sulfonylurea; TZD = thiazolidinediones.
Note: Dula 0.75 refers to 0.75 mg dulaglutide once weekly.
[a] N = Number of patients enrolled and treated.
（GBDQ CSR Table GBDQ.12.15.）

2.7.6.32.2.5.10 抗デュラグルチド抗体

治験薬投与後の抗デュラグルチド抗体発現（定義：抗体価がベースラインの 4 倍以上に上昇）は全体の 2.3%（9/394 例）の被験者に認められた（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）。また、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。

2.7.6.32.2.5.11 注射部位反応

注射部位反応に関連する有害事象は、19 例に認められ、それらは注射部位そう痒感が 2.5%［10/394 例（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 1.0%［4/394 例（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 0.5%（各 2/394 例）、注射部位不快感（SU 併用群 1 例）、注射部位湿疹（TZD 併用群 1 例）、注射部位出血（SU 併用群 1 例）、注射部位硬結（グリニド併用群 1 例）及び注射部位腫脹（グリニド併用群 1 例）が各 0.3%（各 1/394 例）であった。いずれも重症度は軽度又は中等度であった。SU 併用群の 1 例は、注射部位反応により試験を中止した。

2.7.6.32.2.5.12　過敏症反応

過敏症反応に関連する有害事象は、蕁麻疹が 5 例（SU 併用群 1 例、ビグアナイド併用群 1 例、α−GI 併用群 2 例、TZD 併用群 1 例）、顔面腫脹が 1 例（ビグアナイド併用群）に認められた。

2.7.6.32.3　結論

本試験では、経口血糖降下薬単独療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、デュラグルチド 0.75 mg を 52 週間併用投与したときの安全性及び忍容性を評価することを主要目的とした。

試験期間中に死亡例はなかった。試験期間中に重篤な有害事象は 20 例（治験薬投与期間中 19 例、後観察期間 1 例）で認められ、そのうち 17 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た。治験薬との因果関係を否定されなかった重篤な有害事象は、胆管結石、浮腫及び胃腺癌各 1 例であった。試験中止に至った有害事象は、19 例で認められた。器官別大分類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が、大部分は軽度又は中等度であった。

試験期間中、重症低血糖症は認められなかった。

バイタルサインに関して、いずれの併用群でもベースラインからの脈拍数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脈拍数の変化量（平均値）は、臥位で 2.73～4.27 bpm、座位で 1.71～3.70 bpm、立位で 1.48～3.43 bpm であった。これらの結果は、リラグルチドの国内臨床試験の結果（Kaku et al. 2010, Seino et al. 2010）と同程度であった。

試験期間中、すべての併用群でベースラインからの統計学的に有意な膵アミラーゼ値、総アミラーゼ値及びリパーゼ値の増加が認められた。SU 併用群の 2 例が膵炎と判定されたが（急性膵炎、膵酵素異常各 1 例）、いずれも軽度又は中等度であり、腹痛を伴うこともなかった。

HbA1c 値に関しては、いずれの併用群でも、投与 14 週時から投与 52 週時（LOCF）まで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（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）は、投与 26 週時（LOCF）で−1.93%～−1.58%、投与 52 週時（LOCF）で−1.69%～−1.57%であり、同様の低下量が持続した。また、投与 52 週時（LOCF）に HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、投与 26 週時（LOCF）で 61.8%～81.5%、投与 52 週時（LOCF）で 48.9%～83.1%であった。その他、空腹時血糖値、7 ポイント自己測定血糖値及び HOMA2-%B に関しても、すべての併用群でベースラインからの改善が認められた。

体重に関しては、ビグアナイド及びα−GI 併用時にベースラインから統計学的に有意な体重減少が、TZD 併用時には統計学的に有意な体重増加が認められた。SU 及びグリニド併用時に体重の明らかな変化はなかった。これらの結果は、外国臨床試験の結果と一致していた。

以上より、日本人 2 型糖尿病患者で、デュラグルチド 0.75 mg と経口血糖降下薬を 52 週間併用投与したときの安全性及び有効性が示された。