

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

持続性 GLP-1 受容体作動薬
デュラグルチド(遺伝子組換え)注射液

トルリシティ®皮下注 0.75 mg アテオス®

TRULICITY® Subcutaneous Injection ATEOS®

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス : 1キット(0.5 mL)中デュラグルチド(遺伝子組換え)0.75 mg 含有
一般名	和名:デュラグルチド(遺伝子組換え)(JAN) 洋名:Dulaglutide (Genetical Recombination)(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2015年 7月 3日 薬価基準収載年月日:2015年 8月 31日 販売開始年月日:2015年 9月 16日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	販売元:大日本住友製薬株式会社 製造販売元:日本イーライリリー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大日本住友製薬株式会社 くすり情報センター TEL 0120-034-389 【医療情報サイト】 https://ds-pharma.jp/ 日本イーライリリー株式会社 Lilly Answers リリーアンサーズ TEL 0120-360-605 【医療関係者向けホームページ】 www.lillymedical.jp

本IFは2021年1月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム利用の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等

へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	V. 治療に関する項目	10
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果.....	10
2. 製品の治療学的特性.....	1	2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 製品の製剤学的特性.....	1	3. 用法及び用量.....	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 臨床成績	13
6. RMPの概要.....	2		
II. 名称に関する項目	3	VI. 薬効薬理に関する項目	50
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	50
2. 一般名	3	2. 薬理作用	50
3. 構造式又は示性式.....	3		
4. 分子式及び分子量	3	VII. 薬物動態に関する項目	61
5. 化学名(命名法)又は本質	4	1. 血中濃度の推移.....	61
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	2. 薬物速度論的パラメータ.....	68
		3. 母集団(ポピュレーション)解析	69
III. 有効成分に関する項目	5	4. 吸収.....	69
1. 物理化学的性質.....	5	5. 分布	70
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	6. 代謝.....	70
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	7. 排泄	71
		8. トランスポーターに関する情報	71
IV. 製剤に関する項目	7	9. 透析等による除去率.....	71
1. 剤形	7	10. 特定の背景を有する患者	71
2. 製剤の組成.....	8	11. その他.....	75
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8		
4. 力価	8	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	76
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	1. 警告内容とその理由	76
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	2. 禁忌内容とその理由	76
7. 調製法及び溶解後の安定性.....	9	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	76
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	9	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由.....	76
9. 溶出性	9	5. 重要な基本的注意とその理由	77
10. 容器・包装.....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	80
11. 別途提供される資材類.....	9	7. 相互作用	84
12. その他	9	8. 副作用	86
		9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	92
		10. 過量投与	92

11. 適用上の注意	92
12. その他の注意	93
IX. 非臨床試験に関する項目	95
1. 薬理試験	95
2. 毒性試験	95
X. 管理的事項に関する項目	101
1. 規制区分	101
2. 有効期間	101
3. 包装状態での貯法	101
4. 取扱い上の注意	101
5. 患者向け資材	101
6. 同一成分・同効薬	101
7. 国際誕生年月日	101
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載 年月日、販売開始年月日	101
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年 月日及びその内容	101
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	101
11. 再審査期間	102
12. 投薬期間制限に関する情報	102
13. 各種コード	102
14. 保険給付上の注意	102
XI. 文献	103
1. 引用文献	103
2. その他の参考文献	104
XII. 参考資料	105
1. 主な外国での発売状況	105
2. 海外における臨床支援情報	106
XIII. 備考	109
その他の関連資料	109

略語表

略語	略語内容
ANCOVA	Analysis of Covariance、共分散分析
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI	体格指数
cAMP	サイクリックAMP
CCDS	Company Core Data Sheet、企業中核データシート
CHO細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞
CL/F	見かけのクリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CrCL	クレアチニンクリアランス
DPP-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
ESRD	End-Stage Renal Disease、末期腎疾患
FAS	Full Analysis Set、最大の解析対象集団
GIP	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	ヘモグロビンA1c
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IgG4	ヒト免疫グロブリン G4
INR	International Normalized Ratio、プロトロンビン時間の国際標準化比
K_i	阻害定数
LOCF	Last Observation Carried Forward
MAO	モノアミン酸化酵素
Met	メトホルミン
MMRM	Mixed effects Model with Repeated Measurements、繰り返し測定に関する混合効果モデル
NOAEL	無毒性量
PPS	Per Protocol Set、治験実施計画書に適合した対象集団
QT _c	補正QT間隔
R_A	蓄積係数
RMP	Risk Management Plan、医薬品リスク管理計画書
SGI	グルコースの段階的注入
SU	スルホニルウレア剤
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
TZD	チアゾリジン系薬剤
$t_{1/2}$	消失半減期
V_z/F	見かけの分布容積
α -GI	α -グルコシダーゼ阻害剤

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

トルリシティ[一般名:デュラグルチド(遺伝子組換え)]は、イーライリリー・アンド・カンパニーにより創薬された、持続性グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬である。

デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO 細胞)を用いて製造された遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4) による不活性化を回避し、かつ免疫原性を軽減することを目的として GLP-1 アナログ領域のアミノ酸配列が改変されている。また、GLP-1 アナログ領域に IgG4 Fc 領域を結合することでクリアランスを低下させ、さらに、抗体産生及び免疫学的細胞傷害の原因となる高親和性 Fc 受容体との相互作用を抑制するために IgG4 Fc 領域に改変が加えられている¹⁾。

デュラグルチドは、膵β細胞の GLP-1 受容体に結合し、細胞内 cAMP 濃度を上昇させ、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を亢進する²⁾。また、グルカゴン分泌抑制作用及び胃内容排出遅延作用を含む GLP-1 様の作用を示すと考えられる。これらの作用により、グルコース動態とグルコース代謝を調節し、空腹時及び食後血漿中グルコース濃度を低下させることで血糖コントロールを改善する。

トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスは、米国では 2014 年 9 月に世界で初めて承認を受け、EU では 2014 年 11 月に承認された。

日本では、2 型糖尿病患者を対象とした単独療法試験及び経口血糖降下薬との併用療法試験においてデュラグルチドの有効性及び安全性が確認されたことから、2015 年 7 月に「2 型糖尿病」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 投与開始時に漸増投与の必要はなく、また食事の時間に関係なく投与できる。(「V. 3. (2)用法及び用量の設定経緯・根拠」の項参照)
- (2) 日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内臨床試験において、単独療法及び経口血糖降下薬との併用療法のいずれにおいても、週 1 回の投与で持続的な血糖降下作用を示し、血糖コントロールの改善が認められた。(「V. 1. 効能又は効果」、「V. 5. (4) 検証的試験」及び「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照)
- (3) 重大な副作用(低血糖、アナフィラキシー、血管浮腫、急性膵炎、腸閉塞、重度の下痢、嘔吐)があらわれることがある。(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) イーライリリー・アンド・カンパニーにより開発された注入器(シングルドーズペン)の内部に、1 回分の薬液が充填されたプレフィルドシリンジをあらかじめ装填したコンビネーション医薬品(キット製品)であり、投与時の薬剤調製が不要である。(「IV. 1. 剤形」の項参照)
- (2) シングルドーズペンには、注射針(29 ゲージ針)付のシリンジがあらかじめ装填されており、針の取り付けや取り外し、用量調整、空打ちをすることなく、ボタンを押すだけで自動的にデュラグルチドが投与でき、手技が簡便である。(「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材 ・医療従事者向け資材(具体的名称)	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I. 6. RMPの概要」の項参照)

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
低血糖、胃腸障害、注射部位反応	インスリン中止に伴う糖尿病性ケトアシドーシスを含む高血糖、急性膵炎、腸閉塞、甲状腺C細胞腫瘍、過敏症反応(アナフィラキシー、血管浮腫等)、膵腫瘍、心血管系リスク	腎機能障害を有する患者への投与時の安全性、肝機能障害を有する患者への投与時の安全性、高齢者への投与時の安全性、インスリン製剤との併用時の安全性
有効性に関する検討事項		
実臨床における長期投与時の有効性、実臨床における2型糖尿病患者でのインスリン製剤との併用療法の有効性、2型糖尿病患者での本剤投与4週時の薬力学効果に関する評価		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動 自発報告、文献・学会情報、外国措置報告、臨床試験及び製造販売後調査等より報告される有害事象症例の評価及び当局への報告
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査、製造販売後臨床試験(2型糖尿病患者でのインスリン製剤との併用療法)
有効性に関する調査・試験の計画
特定使用成績調査、製造販売後臨床試験(2型糖尿病患者でのインスリン製剤との併用療法)、製造販売後臨床試験(2型糖尿病患者での食事負荷試験)

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動 添付文書、取扱説明書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動 なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

トルリシティ[®]皮下注 0.75 mg アテオス[®]

(2) 洋名

TRULICITY[®] Subcutaneous Injection ATEOS[®]

(3) 名称の由来

True Simplicity に由来

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

デュラグルチド(遺伝子組換え)(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Dulaglutide (Genetical Recombination)(JAN)

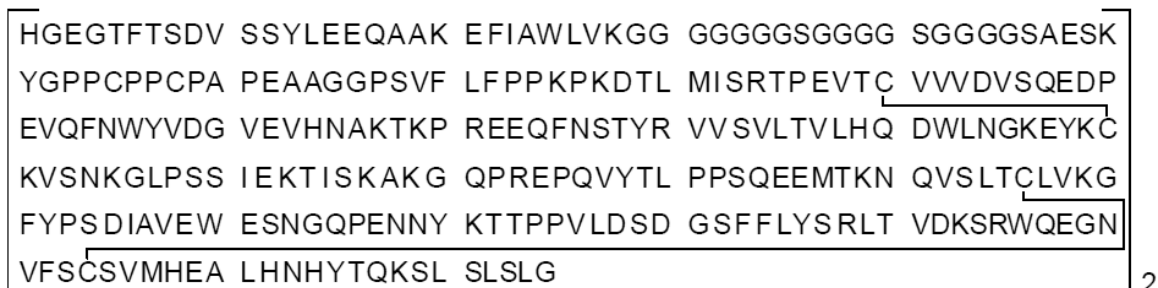
dulaglutide (INN)

(3) ステム

-tide : ペプチド/糖ペプチド

3. 構造式又は示性式

構造式 : 二本鎖がジスルフィド結合した構造(ホモダイマー)を有する。



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{2646}H_{4044}N_{704}O_{836}S_{18}$ (タンパク質部分、2 量体)

分子量(インタクト質量分析により求めた分子量) : 約 63,000 Da

5. 化学名(命名法)又は本質

本 質: デュラグルチドは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~31 番目は改変型ヒトグルカゴン様ペプチド 1、また 48~275 番目は改変型ヒト IgG4 の Fcドメインからなり、2、16、30、57、63 及び 64 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Gly、Glu、Gly、Pro、Ala 及び Ala に置換されている。デュラグルチドは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。デュラグルチドは、275 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質(分子量:約 63,000)である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号(治験成分記号): LY 2189265

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色～微黄色～微褐色の澄明～わずかに濁った液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

pH : 6.0～7.0

2. 有効成分の各種条件下における安定性

		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験		-65℃	ポリエチレンテレフタレート グリコール(PETG)製容器	48ヵ月	規格内
苛 酷 試 験	温度	25℃	PETG製容器	2ヵ月	規格内
	凍結／融解	凍結／融解サイクル*	PETG製容器	4サイクル	規格内
	光安定性 試験	20℃ 積算照度120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上	ガラス容器(曝光)	—	凝集体等の分解物が認められた。

測定項目: 純度試験、含量等

* 凍結／融解サイクル: ①凍結後、室温で24時間かけて解凍し、室温で72時間保持
→②凍結後、2～8℃で72時間かけて解凍し、室温で72時間保持
→③凍結後、室温で24時間かけて解凍し、室温で72時間保持
→④凍結後、2～8℃で72時間かけて解凍し、室温で72時間保持

強制分解による生成物: 類縁物質、切断体、凝集体等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

液体クロマトグラフィー(保持時間)

ペプチドマップ法

定量法

タンパク質含量 : 紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

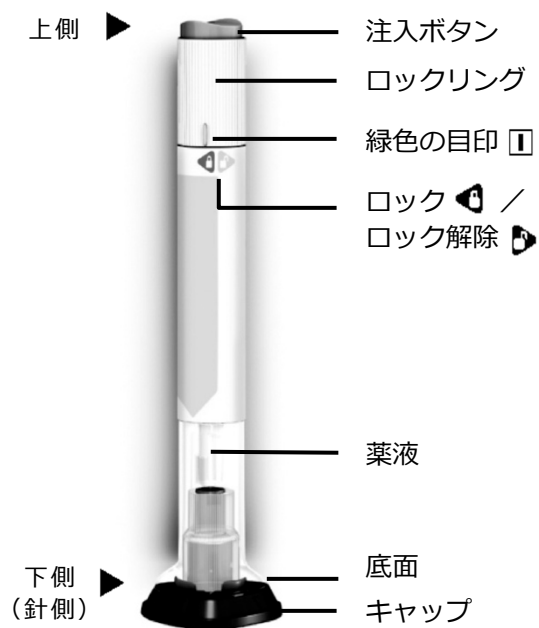
1. 剤形

(1) 剤形の区別

本剤は注射剤で、固定注射針付きシリンジを注入器にセットしたコンビネーション製品(キット製品)である。

(2) 製剤の外観及び性状

無色透明の液



(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	トルリシティ皮下注0.75 mg アテオス
pH	6.0～7.0
浸透圧比(生理食塩液に対する比)	約1

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	トルリシティ皮下注0.75 mg アテオス	
有効成分	1キット中 デュラグルチド(遺伝子組換え)	0.75 mg
添加剤	1キット(0.5 mL)中 クエン酸ナトリウム水和物	1.37 mg
	無水クエン酸	0.07 mg
	D-マンニトール	23.2 mg
	ポリソルベート80	0.10 mg

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

類縁物質、切断体、凝集体等

6. 製剤の各種条件下における安定性

2~8℃で遮光保存するとき、トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスの有効期間は 24 ヶ月と考えられた。

	保存条件			保存形態	保存期間	結果
	温度	湿度	光			
長期保存試験	2~8℃	調整なし	遮光	ガラス製シリンジ	24ヵ月	規格内
加速試験	25℃	60% RH	遮光	ガラス製シリンジ	6ヵ月	類縁物質、切断体等の増加が認められた。
	30℃	65% RH	遮光	ガラス製シリンジ	6ヵ月	類縁物質、切断体等の増加が認められた。
苛酷試験	温度	40℃		ガラス製シリンジ	1ヵ月	類縁物質、切断体等の増加が認められた。
	光	20℃ 積算照度120万lx・hr以上 総近紫外放射エネルギー 200 W・hr/m ² 以上		ガラス製シリンジ	—	類縁物質、切断体等の増加が認められた。

測定項目：純度試験、含量等

室温(30℃以下)で遮光保存するとき、トルリシティ皮下注 0.75 mg アテオスは 14 日まで使用可能と考えられた。

保存条件			保存形態	保存期間*	結果
温度	湿度	光			
25℃	60% RH	遮光	ガラス製シリンジ	4週間	規格内
30℃	65% RH	遮光	ガラス製シリンジ	4週間	規格内

測定項目：純度試験、含量等

* 2~8℃で保存した検体を 23 ヶ月目に取り出し、4 週間まで保存した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

0.5 mL[2 キット]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ : ガラス

プランジャー : ブロモブチルゴム

注射針 : ステンレス鋼

注入器 : アクリロニトリル・ブタジエン・スチレン(ABS)、ポリカーボネート(PC)

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

2 型糖尿病

<効能・効果の設定理由>

「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン(薬食審査発 0709 第 1 号 平成 22 年 7 月 9 日)に従って、食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与(試験開始前にウォッシュアウト)にて治療中の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、単独療法試験[国内第 II 相臨床試験(GBCZ 試験)及び国内第 III 相臨床試験(GBDP 試験)]、並びに食事・運動療法に加え経口血糖降下薬投与で血糖コントロールが不十分であった日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、併用療法長期投与試験[国内第 III 相臨床試験(GBDQ 試験)]を実施した。加えて、食事・運動療法に加え経口血糖降下薬投与で血糖コントロールが不十分であった日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、併用療法試験[国内第 III 相臨床試験(GBDY 試験)]を実施した。その結果、デュラグルチドの単独療法及び併用療法の有効性及び安全性が確認されたことから、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用は、あらかじめ糖尿病治療の基本である食事療法、運動療法を十分に行った上で効果が不十分な場合に限り考慮すること。

<効能・効果に関連する注意の解説>

食事療法、運動療法は糖尿病治療の基本である。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。

(解説)

本剤は、キット製剤であるので、希釈及び溶解はしないこと。本剤の取扱説明書に従い、注射部位(腹部、大腿部又は上腕部)の皮下に投与すること。注射部位は毎回変更すること。

「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法・用量は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相臨床試験(GBCB 及び GBCL 試験)及び国内第 II 相臨床試験(GBCZ 試験)並びに国内第 III 相臨床試験(GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験)の結果に基づき、設定した。

用法(週 1 回投与)について

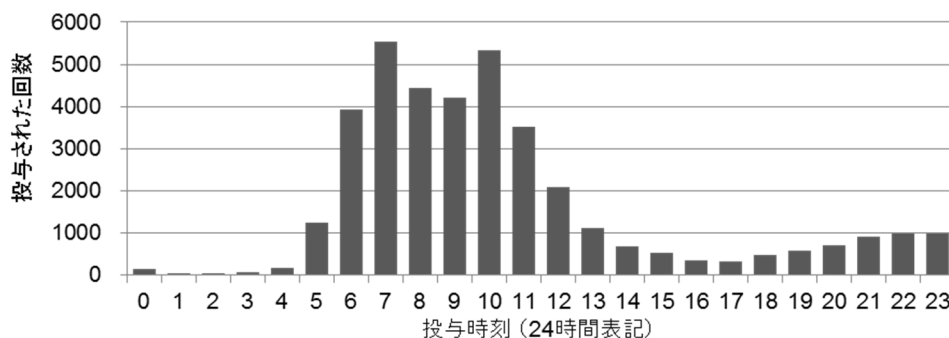
国内第 III 相臨床試験(GBDP 試験)において、日本人 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を皮下投与したときの薬物動態を検討した。その結果、最高血漿中濃度到達時間は約 48 時間、消失半減期は約 4.5 日であり、持続的な薬物動態プロファイルを示した。また、定常状態で血糖降下作用が 7 日間にわたって持続することが示された。以上より、本剤の週 1 回投与の妥当性が支持された。

用法(開始時の用量漸増なしに固定用量で投与)について

国内第 II 相臨床試験及び国内第 III 相臨床試験では、用量漸増を用いず、デュラグルチド 0.75 mg の固定用量で投与した。その結果、認められた胃腸障害のほとんどは軽度から中等度であり、重篤な胃腸障害の発現は認められなかった。また、胃腸障害で試験を中止した被験者はわずかであった。以上より、1 日 1~2 回投与の GLP-1 受容体作動薬では、胃腸障害の軽減のために、投与開始時に漸増投与が必要であるが、本剤は用量漸増することなく、固定用量で投与が可能と考えられた。

用法(投与タイミング)について

国内第 III 相臨床試験では、デュラグルチド 0.75 mg の投与時刻は規定しておらず、様々な時刻に投与された。なお、本剤は週 1 回投与の持続性の皮下注射製剤であることから、投与時刻や食前食後に関係なく投与が可能である。



国内第 III 相臨床試験(GBDP/GBDY/GBDQ 試験)でデュラグルチドが投与された時刻の分布

用量について

日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 I 相臨床試験(GBCB 及び GBCL 試験)及び国内第 II 相臨床試験(GBCZ 試験)の結果より、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相臨床試験(GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験)の用量として 0.75 mg を選択した。

単独療法を評価した国内第 III 相臨床試験(GBDP 試験)では、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与のプラセボに対する優越性が結論付けられ、さらに、リラグルチドに対する非劣性が示された。デュラグルチドと経口血糖降下薬(SU 及び/又はビグアナイド)の併用療法を評価した国内第 III 相臨床試験(GBDY 試験)では、デュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与のインスリン グラルギンに対する非劣性及び優越性が結論付けられた。デュラグルチド 0.75 mg と経口血糖降下薬(SU、ビグアナイド、TZD、 α -GI 又はグリニド[®])単剤の併用療法を評価した国内第 III 相臨床試験(GBDQ 試験)では、いずれの投与群でも、HbA1c 値のベースラインからの統計学的に有意な低下が投与 14 週時から投与 52 週時(LOCF^{*})まで認められた。また、これらの国内第 III 相臨床試験(GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験)において、デュラグルチド 0.75 mg の単独療法及び併用療法時の

忍容性及び安全性は、概して良好であった。

以上より、日本人 2 型糖尿病患者での本剤 0.75 mg の妥当性が確認された。

a: 速効型インスリン分泌促進剤

* 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

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤は週 1 回投与する薬剤であり、同一曜日に投与させること。

7.2 投与を忘れた場合は、次回投与までの期間が 3 日間(72 時間)以上であれば、気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。次回投与までの期間が 3 日間(72 時間)未満であれば投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。なお、週 1 回投与の曜日を変更する必要がある場合は、前回投与から少なくとも 3 日間(72 時間)以上間隔を空けること。

<用法・用量に関連する使用上の注意の設定理由>

国内及び外国の臨床試験並びに企業中核データシート[Company Core Data Sheet(CCDS)]に基づき設定した。

国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験[単独療法(GBDP 試験)]において、デュグルチド 0.75 mg の週 1 回投与により、定常状態で血糖降下作用が 7 日間持続していることが示されており、本剤は週 1 回、食事に関係なく投与できる。

また、投与予定日に投与を忘れた場合及び投与日を変更する必要がある場合の対応について、薬物動態シミュレーションに基づき以下のように設定した。

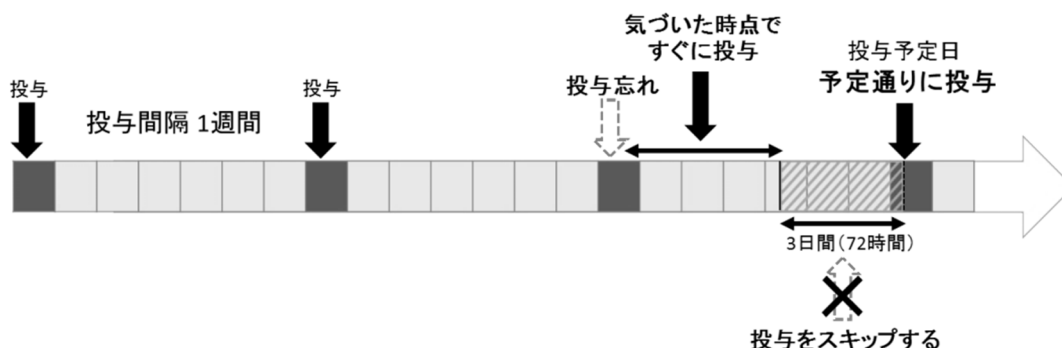
<投与を忘れた場合>

・次回投与予定日までの期間が 3 日間(72 時間)以上ある場合:

気づいた時点で直ちに投与し、その後はあらかじめ定めた曜日に投与すること。

・次回投与予定日までの期間が 3 日間(72 時間)未満の場合:

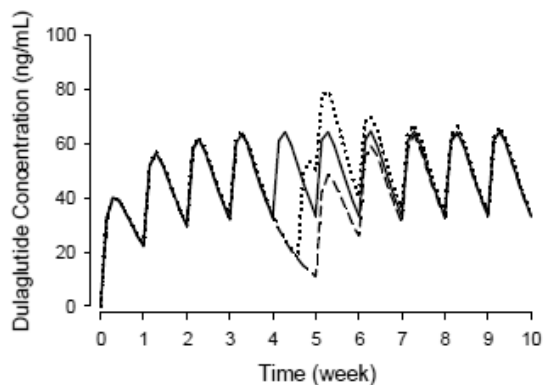
投与せず、次のあらかじめ定めた曜日に投与すること。



<週1回投与の曜日を変更する必要がある場合>

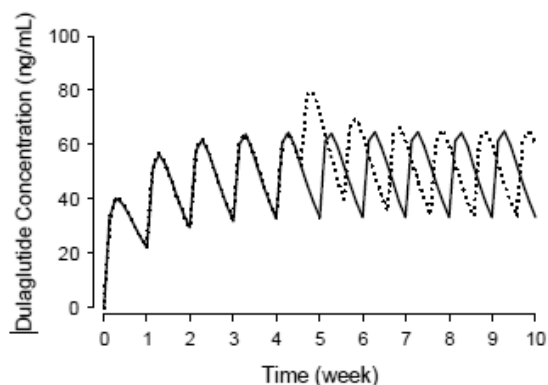
前回投与から少なくとも3日間(72時間)以上間隔を空けること。

(A) 投与予定日に投与しなかった場合



— 投与予定日に投与した場合
 - - - 1回投与しなかった場合
 投与予定日から4日遅れて投与した場合
 (次回投与までの期間が3日)

(B) 投与日を変更した場合



— 投与予定日を変更しない場合
 前回投与から3日後(次の投与予定日の4日前)に変更した場合

デュラグルチド 0.75 mg 週1回の5回目の投与予定日に投与しなかったとき(A)及び
 投与6回目から投与日を変更したとき(B)の定常状態での血漿中デュラグルチド濃度のシミュレーション

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎: 評価資料 ○: 参考資料

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	試験デザイン	概要
国内臨床薬理試験	GBCB	I	2型糖尿病患者 40例 (日本人)	◎	単施設、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、用量漸増、単回投与試験	デュラグルチド単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
	GBCL	I	2型糖尿病患者 20例 (日本人)	◎	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、並行群間比較、反復投与試験	デュラグルチド反復投与時の安全性、忍容性、薬物動態、薬力学
外国臨床薬理試験	GBCC	I	健康被験者147例 (外国人)	◎	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ及び陽性対照、ダブルダミー、3期クロスオーバー試験	心電図のQTc間隔に及ぼす影響
	GBDT	I	健康被験者50例 (外国人)	◎	単施設、無作為化、非盲検、2期、2投与順序、クロスオーバー試験	シングルドーズペン及びプレフィルドシリンジを用いてデュラグルチドを投与したときの生物学的同等性
国内第II相試験	GBCZ	II	2型糖尿病患者 145例(日本人)	◎	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験	デュラグルチド単独療法時の用量反応関係

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	試験デザイン	概要
国内第Ⅲ相試験	GBDP	Ⅲ	2型糖尿病患者 487例(日本人)	◎	多施設共同、無作為化、 二重盲検プラセボ対照、 非盲検実薬対照、並行 群間比較試験	プラセボ及びリラグルチ ドを対照としたデュラグル チド単独療法の有効性、 安全性
	GBDY	Ⅲ	2型糖尿病患者 361例(日本人)	◎	多施設共同、無作為化、 実薬対照、非盲検、並行 群間比較試験	経口血糖降下薬(SU及 び/又はビッグアナイド)と 併用したときのインスリン グルルギンを対照とした デュラグルチドの有効 性、安全性
	GBDQ	Ⅲ	2型糖尿病患者 394例(日本人)	◎	多施設共同、非無作為 化、非盲検試験	経口血糖降下薬(SU、ビ グアナイド、TZD、 α -GI又 はグリニド)単剤と併用し たときのデュラグルチド の安全性、有効性
外国臨床 薬理試験	GBCA	I	健康被験者20例 (外国人)	○	単施設、無作為化、プラ セボ対照、二重盲検、用 量漸増、3期クロスオー バー試験	デュラグルチド単回投与 時の安全性、忍容性、薬 物動態、薬力学
	GBCD	I	2型糖尿病患者 43例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、 プラセボ対照、被験者及 び評価者盲検、並行群 間比較、用量漸増、反復 投与試験	デュラグルチド反復投与 時の安全性、忍容性、薬 物動態、薬力学
	GBCM	I	腎機能正常又は 腎機能障害被験者 48例(外国人) ^a	○	多施設共同、非盲検、並 行群間比較、単回投与 試験	腎機能障害の影響 (デュラグルチド単回投 与後の薬物動態)
	GBCT	I	65歳以上の高齢の 2型糖尿病患者 37例(外国人)	○	多施設共同、部分無作 為化、プラセボ対照、二 重盲検、並行群間比較、 反復投与試験	年齢の影響 (デュラグルチド反復投 与時の安全性、忍容性、 薬物動態、薬力学)
	GBDO	I	肝機能正常又は 肝機能障害被験者 26例(外国人) ^a	○	単施設、非盲検、単回投 与試験	肝機能障害の影響 (デュラグルチド単回投 与時の薬物動態)
	GBCN	I	BMIが低値及び 高値の健康被験者 45例(外国人)	○	単施設、無作為化、非盲 検、3期クロスオーバー試 験	デュラグルチドの投与部 位が相対的バイオアペイ ラビリティに及ぼす影響 (BMIの影響)
	GBCO	I	Part 1:リシノプリル で治療中の高血圧 被験者31例 ^a Part 2:健康被験者 20例 (外国人)	○	多施設共同、無作為化、 2-part試験 Part 1:単盲検、プラセボ 対照デザイン Part 2:非盲検、2期クロ スオーバーデザイン	薬物相互作用: Part 1:リシノプリルの薬 物動態、薬力学に対する 影響 Part 2:メトプロロールの 薬物動態、薬力学に対す る影響
	GBCP	I	健康被験者27例 (外国人)	○	単施設、非盲検、2期、固 定投与順序試験	薬物相互作用: アトルバスタチンの薬物 動態に対する影響
	GBCQ	I	健康女性被験者 22例(外国人)	○	単施設、非盲検、2期、固 定投与順序試験	薬物相互作用: 経口避妊薬の薬物動態 に対する影響
	GBCR	I	健康被験者24例 (外国人)	○	単施設、非盲検、固定投 与順序試験	薬物相互作用: ジゴキシンの薬物動態に 対する影響

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	試験デザイン	概要
外国臨床薬理試験 (続 き)	GBCS	I	健康被験者28例 (外国人)	○	単施設、無作為化、非盲検、2期、2投与順序、クロスオーバー試験	薬物相互作用: ワルファリンの薬物動態、薬力学に対する影響
	GBDW	I	2型糖尿病患者 29例(外国人)	○	多施設共同、非盲検、2期、2投与順序、クロスオーバー試験	薬物相互作用: シタグリプチンの薬物動態に対するデュラグルチドの影響及びデュラグルチドの薬物動態に対するシタグリプチンの影響
	GBCI	I	健康被験者又は 2型糖尿病患者 32例(外国人)	○	単施設、無作為化、プラセボ対照、被験者及び評価者盲検、単回投与、2期クロスオーバー試験	経静脈グルコース負荷後の第1相及び第2相インスリン分泌に対する影響
	GBCH	I	健康被験者30例 (外国人)	○	単施設、無作為化、非盲検、並行群間比較試験	アセトアミノフェンを用いて評価した胃内容排出に対する影響
	GBDM	I	2型糖尿病患者 38例 (外国人)	○	単施設、一部無作為化、プラセボ対照、被験者盲検(Week 1)、被験者及び評価者盲検(Week 2~5)、反復投与試験	シンチグラフィを用いて評価した胃内容排出に対する影響及びMetの薬物動態に対する影響
	GBDR	I	健康被験者30例 Part A:6例 Part B:16例 Part C:8例 (外国人)	○	単施設、非盲検、3-part試験 Part A:非無作為化 Part B及びC:無作為化、2期、2投与順序、クロスオーバー	デュラグルチド単回皮下投与時の絶対的バイオアベイラビリティ
外国第II相試験	GBCJ	II	過体重及び肥満の 2型糖尿病患者 262例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、反復投与(用量漸増及び固定用量)、並行群間比較試験	デュラグルチドを用量漸増法で投与したときの影響
	GBCK	II	2型糖尿病患者 164例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験	デュラグルチド単独療法時の用量反応関係
	GBDN	II	2型糖尿病患者 755例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験	24時間自由行動下血圧及び脈拍数に対する影響
外国第II/III相試験	GBCF	II/III	2型糖尿病患者 Stage 1:230例 Stage 1及びStage 2:主要投与群: 1098例 (外国人)	○	アダプティブデザイン(inferentially seamless)、多施設共同、無作為化、プラセボ対照、実薬対照、二重盲検、ダブルダミー、並行群間比較試験	Stage 1: Metと併用したときのシタグリプチンを対照としたデュラグルチドの至適用量 Stage 2: Metと併用したときのシタグリプチンを対照としたデュラグルチド(Stage 1で選択された用量)の有効性、安全性

試験の種類	試験番号	試験の相	対象 (日本人/外国人)	評価/ 参考	試験デザイン	概要
外国第Ⅲ相 試験	GBDC	Ⅲ	2型糖尿病患者 807例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、 実薬対照、二重盲検、ダ ブルダミー、並行群間比 較試験	Metを対照としたデュラグ ルチド単独療法の有効 性、安全性
	GBDA	Ⅲ	2型糖尿病患者 976例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、 二重盲検プラセボ対照、 非盲検実薬対照、並行 群間比較試験	経口血糖降下薬(Met及 びピオグリタゾン)と併用 したときのプラセボ及び エキセナチドを対照とし たデュラグルチドの有効 性、安全性
	GBDB	Ⅲ	2型糖尿病患者 807例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、 非盲検実薬対照、二重 盲検(デュラグルチド)、 並行群間比較試験	経口血糖降下薬(Met及 びグリメピリド)と併用し たときのインスリン グラ ルギンを対照としたデュ ラグルチドの有効性、安 全性
	GBDD	Ⅲ	2型糖尿病患者 884例(外国人)	○	多施設共同、無作為化、 非盲検実薬対照、二重 盲検(デュラグルチド)、 並行群間比較試験	インスリン リスプロと併 用したときのインスリン グラルギンを対照とし たデュラグルチドの有効 性、安全性

グリニド:速効型インスリン分泌促進剤

a:2型糖尿病患者の組み入れを可能とした。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 単回投与試験<国内第 I 相臨床試験 (GBCB 試験)> (日本人)

目的: 日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.3、1.0、3.0 及び 6.0 mg を単回皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する。

試験デザイン	被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、無作為化、単回投与、用量漸増試験
対象	30 歳以上 75 歳未満の日本人 2 型糖尿病患者 40 例(男性 27 例、女性 13 例)
試験方法	被験者を 4 コホート(1 コホート 10 例)のいずれかのコホートに組み入れ、各コホートでデュラグルチド投与が 8 例、プラセボ投与が 2 例になるように無作為に割り付けた。 各コホートの用量は、0.3、1.0、3.0 及び 6.0 mg とした。 治験薬(デュラグルチド又はプラセボ)は、朝食摂取の約 15 分前に皮下投与した。 薬力学(グルコース及びインスリン)の評価のための採血日(Day -1、1、3 及び 8)は規定された食事を摂取した。
結果	安全性、薬力学の解析には治験薬を投与された 40 例のデータを用いた。 <安全性> ・デュラグルチド又はプラセボを投与された 40 例のうち、27 例(デュラグルチド投与群 23 例、プラセボ投与群 4 例)で有害事象が認められた。 ・デュラグルチド投与群で 5 例以上に認められた有害事象は、便秘(32 例中 8 例 8 件)、悪心(32 例中 6 例 7 件)、嘔吐(32 例中 5 例 7 件)、下痢、食欲不振及び頻脈(32 例中各 5 例 5 件)であった。嘔吐、悪心及び便秘の発現割合と投与量の間には用量反応が認められた。胃腸障害(便秘、下痢、悪心、嘔吐、腹部膨満、消化不良及び心窩部不快感)の発現例数は、いずれの投与群でも Day 2 から Day 5 の間で最大となり、血漿中デュラグルチド濃度のピークとほぼ一致していた。 ・高度あるいは試験中止に至った有害事象は認められなかった。 ・死亡及びその他重篤な有害事象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は 40 例中 20 例(デュラグルチド投与群 18 例、プラセボ投与群 2 例)に認められ、このうち中等度の有害事象は、3.0 mg 投与群の悪心及び嘔吐各 1 例、6.0 mg 投与群の便秘、悪心及び嘔吐各 1 例であった。 ・概してデュラグルチド 3.0 mg の収縮期血圧、並びに 1.0 mg 以上の用量の拡張期血圧及び脈拍数で、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な上昇が認められた(p<0.05)。 以上より、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.3~6.0 mg を単回皮下投与したとき、安全性上の重大な問題は認められず、概して忍容性が認められた。 <薬物動態> 「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照 <薬力学> ・空腹時血漿中グルコース濃度は、Day 3 ではすべてのデュラグルチド投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な低下が認められた。Day 8 では、1.0 mg 以上の投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な低下が認められた。(いずれも p<0.05) ・食後血漿中グルコース濃度は、Day 3 及び Day 8 では、すべてのデュラグルチド投与群でプラセボ投与群と比べて統計学的に有意な低下が認められた(p<0.05)。

結 果 (続 き)	<p>・ 血糖コントロールに対する効果は、初回投与後に速やかに認められ、デュラグルチド 1.0～6.0 mg 単回投与後に、プラセボ投与後と比べて統計学的に有意な、かつ臨床的に意義のある空腹時及び食後血漿中グルコース濃度の低下が認められたことから、投与後 7 日間の血糖コントロールの持続が示唆された。</p> <p>以上より、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.3～6.0 mg を単回皮下投与したとき、持続的な GLP-1 薬理作用による血糖動態に対する影響が認められた。</p>
-------------------	---

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

②反復投与試験<国内第 I 相臨床試験(GBCL 試験)>(日本人)³⁾

目的:日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与したときの安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学を評価する。

試験デザイン	被験者及び評価者盲検、プラセボ対照、無作為化、反復投与、並行群間試験
対 象	20 歳以上 75 歳未満の日本人 2 型糖尿病患者 20 例(男性 18 例、女性 2 例)
試 験 方 法	<p>被験者を 1 コホート少なくとも 10 例(デュラグルチド投与群 7 例、プラセボ投与群 3 例)の 2 コホートに無作為に割り付けた。</p> <p>デュラグルチド投与群の投与量はそれぞれ 1.0 又は 1.5 mg とした。</p> <p>治験薬(デュラグルチド又はプラセボ)を週 1 回 5 週間反復皮下投与し、最終投与後 4 週間の経過を観察した。</p> <p>被験者は、各来院日の前日の夜から 8 時間以上絶食とした(飲水可)。試験中は、規定された絶食時及び食事負荷テストの場合を除いて普段の食事を摂取し、通常の食事や習慣から大きく異ならないようにした。各投与日においては、治験薬投与の 15 分後に規定された朝食を摂取した。</p> <div style="text-align: center;"> <p>The diagram illustrates the study timeline from Week 1 to Week 9. It includes a screening day (SC) at Day -30 to BL, baseline days (BL) from Day -7 to -1, and study drug administration (upward arrows) on days 1, 8, 15, 22, 29, 30, 31, 32, 35, 36, 40, and 43. PK sampling (triangles) is indicated at days 1, 2, 3, 4, 7, 8, 15, 22, 29, 30, 31, 32, 35, 36, 40, and 43. PD sampling (stars and star-in-circle symbols) is indicated at days 1, 2, 3, 4, 7, 8, 15, 22, 29, 30, 31, 32, 35, 36, 40, and 43.</p> </div> <p>SC : Screening day (Day -30 to BL) BL : Baseline day (Day -7 to -1: After screening) ↑ : Study drug △ : PK sampling ★ : PD sampling (Glucose and Insulin) (★): PD sampling (HbA1c)</p>
結 果	<p>安全性、薬力学の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 20 例のデータを用いた。</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬を投与された 20 例のうち、9 例(デュラグルチド投与群 6 例、プラセボ投与群 3 例)で有害事象が認められた。 ・ デュラグルチド投与群で最も多く認められた有害事象は胃腸障害であり、1.0 mg 投与群の 2 例(28.6%)、1.5 mg 投与群の 3 例(42.9%)に認められた。 ・ 高度あるいは試験中止に至った有害事象は認められなかった。 ・ 死亡及びその他重篤な有害事象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は、デュラグルチド投与群で 6 例に認められた。このうち最も多く認められた有害事象は胃腸障害に分類されるものであり、1.0 mg 投与群の 2 例(28.6%)、1.5 mg 投与群の 2 例(28.6%)であった。中等度の治験薬との因果関

	<p>係を否定できない有害事象は、1.0 mg 投与群の便秘、上腹部痛及び背部痛、1.5 mg 投与群の悪心、食欲減退及び背部痛であった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 1.0 mg 投与群の脈拍数、及び 1.5 mg 投与群の収縮期血圧は、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意に上昇した(それぞれ $p=0.050$ 及び $p=0.032$)。 <p>以上より、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 1.0 及び 1.5 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与したとき、安全性上の重大な問題は認められず、概して忍容性は良好であった。</p> <p><薬物動態> 「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照</p> <p><薬力学></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 空腹時血漿中グルコース濃度及び食後血漿中グルコース濃度は、いずれの観察時点でも、1.0 mg 投与群及び 1.5 mg 投与群とも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 $p<0.05$)。 ・ 5 週間投与した後、デュラグルチド投与群の全例で HbA1c の低下が認められ、1.0 mg 投与群及び 1.5 mg 投与群とも、プラセボ投与群と比べて統計学的に有意な低下が認められた(いずれも $p<0.05$)。 <p>以上より、日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 1.0 及び 1.5 mg を週 1 回 5 週間反復皮下投与したとき、血糖コントロールの改善が認められた。</p>
--	--

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

上記、単回投与試験(GBCB 試験)及び反復投与試験(GBCL 試験)の結果より、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした試験では、デュラグルチド 1.0 mg 未満の用量が適切であることが示唆されたため、国内第 II 相臨床試験(GBCZ試験)では最大用量を 0.75 mg とした。

2) 薬力学的試験

「V. 5. (2) 1) ①単回投与試験<国内第 I 相臨床試験(GBCB 試験)>(日本人)」の項参照

「V. 5. (2) 1) ②反復投与試験<国内第 I 相臨床試験(GBCL 試験)>(日本人)」の項参照

3) QT/QTc評価試験

<外国臨床薬理試験 (GBCC 試験)> (外国人)

目的: 治療用量を超える投与量のデュラグルチドを健康被験者に単回投与したときの QT 間隔への電気生理学的作用を評価する。

試験デザイン	二重盲検、無作為化、3期クロスオーバー試験			
対 象	18歳以上 65歳以下の健康な男性及び女性 147例(男性 83例、女性 64例)			
試 験 方 法	被験者を6つの投与シーケンスのいずれかに無作為に割り付けた。 盲検性を維持するため、各投与期に以下の治験薬[皮下注射及び経口剤(錠剤)]をそれぞれ単回投与した。各投与期の投与間隔は21日以上とした。			
	<ul style="list-style-type: none"> ・<u>デュラグルチド</u>:デュラグルチド 4.0 又は 7.0 mg* の皮下投与及びプラセボ錠の経口投与 ・<u>モキシフロキサシン</u>:モキシフロキサシン 400 mg の経口投与及びプラセボ注射剤の皮下投与 ・<u>プラセボ</u>:プラセボ錠の経口投与及びプラセボ注射剤の皮下投与 			
	投与 シーケンス	投与期①	投与期②	投与期③
	1	デュラグルチド	プラセボ	モキシフロキサシン
	2	プラセボ	モキシフロキサシン	デュラグルチド
	3	モキシフロキサシン	デュラグルチド	プラセボ
	4	デュラグルチド	モキシフロキサシン	プラセボ
	5	プラセボ	デュラグルチド	モキシフロキサシン
	6	モキシフロキサシン	プラセボ	デュラグルチド
	* 当初計画したデュラグルチドの投与量は 7.0 mg であったが、悪心及び嘔吐が高頻度で発現し、1例は肺炎と診断されるなど、忍容性が不良であった。そのため、54例に 7.0 mg が投与された後、投与量は 4.0 mg に減量された。しかし、4.0 mg の忍容性も不良で、悪心及び嘔吐が顕著に発現し、3例で肺炎が認められた。そのため、55例に 4.0 mg が投与された後、投与は一時的に中断され、その後試験中止となった。			
結 果	安全性の解析には、治験薬を少なくとも1回投与された147例のデータを用いた。 外国人健康被験者に、デュラグルチド 4.0 又は 7.0 mg を投与したとき、ベースラインからのQT/QTc 間隔の変化量のプラセボ投与時との差(最小二乗平均値)の両側 90%信頼区間の上限は 10 msec 未満であり、QT/QTc 間隔の延長に対し、統計学的に有意又は臨床的に問題となるデュラグルチドの影響は認められなかった。			

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に1回、皮下投与である。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

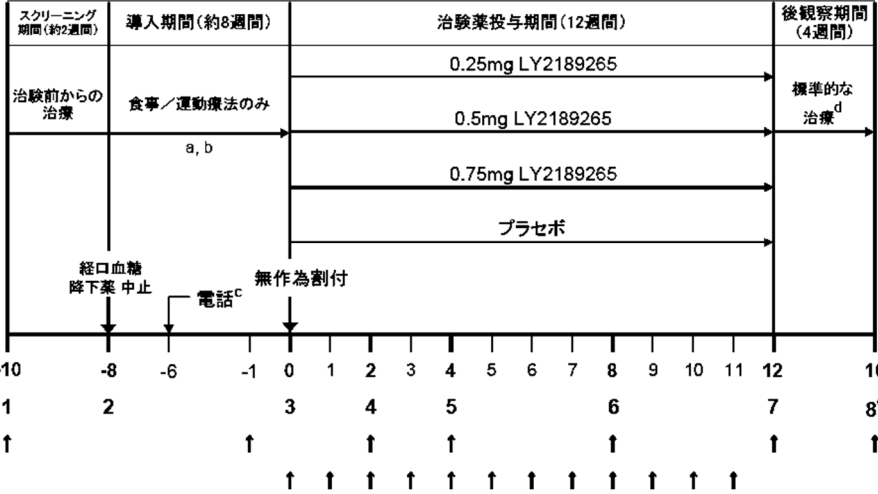
1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験

<国内第 II 相臨床試験 (GBCZ 試験)> (日本人)⁴⁾

目的: 日本人 2 型糖尿病患者を対象に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を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験		
対象	食事／運動療法のみで治療中又は経口血糖降下薬単剤で治療中の日本人 2 型糖尿病患者 145 例		
主な選択基準	(1) 2 型糖尿病と診断されている患者。		
	(2) 経口血糖降下薬を使用していない(食事／運動療法のみで治療中の)患者、又は DPP-4 阻害剤を除く経口血糖降下薬単剤で治療中の患者でその中止が可能な患者。		
	(3) 経口血糖降下薬単剤を使用していた場合、その最終使用から無作為割付までに、以下のウォッシュアウト期間(8 又は 12 週間)を完了した患者。		
	経口血糖降下薬		ウォッシュアウト期間
	SU、ビグアナイド、 α -GI、グリニド TZD		8週間 12週間
主な除外基準	(4) HbA1c 値が以下の基準を満たす。		
	スクリーニング時の治療 (Visit 1)	スクリーニング (Visit 1)	ベースライン (Visit 3)
	経口血糖降下薬を使用していない (食事／運動療法のみ)	7.0%以上9.5%以下	7.0%以上9.5%以下
	経口血糖降下薬単剤で治療中	6.0%以上8.5%以下	7.0%以上9.5%以下
	(5) Visit 1 の年齢が 20 歳以上 75 歳未満である患者。		
(6) Visit 1 の体格指数 (BMI) が 18.5 kg/m ² 以上 40.0 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が Visit 1 前の 12 週間、体重が安定していると判断した患者。			
等			
主な除外基準	(1) 糖尿病治療を受けている患者のうち、以下の条件に該当する患者。		
	<ul style="list-style-type: none"> ・ 最大維持量の半量以上の SU を使用している患者 ・ Visit 1 前の 24 週間に他の GLP-1 受容体作動薬又は DPP-4 阻害剤を使用した患者 ・ Visit 1 前の 24 週間にインスリン治療を受けた患者(ただし、感染や外科的手術等の急性期に短期使用した場合は、Visit 1 の 12 週間以前であれば組入れ可) 		
	(2) グルココルチコイド(ステロイド)の長期(2 週間以上)全身投与(経口剤、注射剤、直腸内投与、吸入剤)を受けている患者、又は Visit 1 前の 4 週間に受けた患者。		
	(3) 臨床的に問題となる胃腸障害(胃潰瘍、幽門狭窄、イレウス、胃内容物排出異常等)を有する患者、消化管切除術を受けた患者、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。		
	(4) Visit 1 前の 24 週間に以下の疾患に対する診断・治療を受けた患者。 心不全、心房性・心室性の不整脈、ペースメーカーの植込み、虚血性心疾患、一過性脳虚血発作、脳血管障害(脳卒中)		
	(5) 血圧コントロールが不良である患者、腎動脈狭窄症、症候性起立性低血圧等を含む血圧の不安定な患者。		
(6) 膵炎の明らかな徴候又は症状を有する患者、慢性膵炎又は急性膵炎の既往を有する患者。Visit 1 のアミラーゼ又はリパーゼが基準範囲の上限値の 1.5 倍以上である患者。			

<p>主な除外基準 (続 き)</p>	<p>(7) Visit 1 前の 24 週間にコントロール不良の糖尿病を有する患者(コントロール不良の糖尿病は、入院を必要とする糖尿病昏睡又は重症低血糖が計 2 件以上あったことと定義する)。</p> <p style="text-align: right;">等</p>
<p>試験方法</p>	<p>導入期間終了後、被験者は 1:1:1:1 の比でデュラグルチド 0.25、0.5、0.75 mg 投与群又はプラセボ投与群のいずれかに無作為に割り付けられた。</p> <p>試験は、スクリーニング期間(2 週間)、導入期間(約 4~12 週間)、試験薬投与期間(12 週間)、及び安全性の後観察期間(4 週間)の 4 期間で構成された。</p>  <p>LY2189265: デュラグルチド</p> <p>a. TZD 以外の経口血糖降下薬の場合は 8 週間、TZD の場合は 12 週間のウォッシュアウト期間を要する。</p> <p>b. 食事/運動療法のみで治療中の場合は、Visit 2 の 4 週後に Visit 3 を実施可能とする。</p> <p>c. Visit 2 の 2 週後に、電話で血糖コントロール等の状況を確認する。</p> <p>d. GLP-1 受容体作動薬及び DPP-4 阻害剤は除く。</p> <p>e. Visit 3 以降に試験を中止した被験者は、試験薬の投与中止から 7 日以内に中止時 Visit を、試験薬の投与中止から 4 週後に Visit 8 をそれぞれ実施する。</p> <p>f. 被験者は夜間絶食(8 時間以上)の後、空腹状態で来院する。</p> <p><投与方法・投与期間></p> <p>プラセボ、デュラグルチド 0.25、0.5 又は 0.75 mg を週 1 回、12 週間皮下投与</p>
<p>評価項目</p>	<p>主要評価項目: 投与 12 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量</p> <p>副次評価項目: 空腹時血糖値 等</p>
<p>解析計画</p>	<p>有効性の主要評価項目はベースラインから投与 12 週時の HbA1c 値の変化量であり、繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM)を用いて用量反応関係を評価した。MMRM には投与量、試験前の治療、ベースラインの BMI 値、Visit 及び投与量と 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て含む。このモデルから用量の一次の対比を推定し、その有意性を評価した。この解析は用量反応性に関する主たる解析であった。また、デュラグルチドの各用量群とプラセボ投与群との対比較を同じモデルをもとに実施し、p 値と差の 95%信頼区間を算出した。なお、レスキュー治療の開始後のデータは含めなかった。</p>

結 果

<解析対象>

有効性、安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 145 例(最大の解析対象集団:FAS)のデータを用いた。

<有効性>

- ・ 主要評価項目である投与 12 週時における 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)に統計学的に有意な用量反応性が認められた(p<0.001、Cochran-Armitage trend test)。
- ・ 投与 12 週時におけるHbA1c 値は、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ベースラインより統計学的に有意に低下した(それぞれ p<0.001、t 検定)。

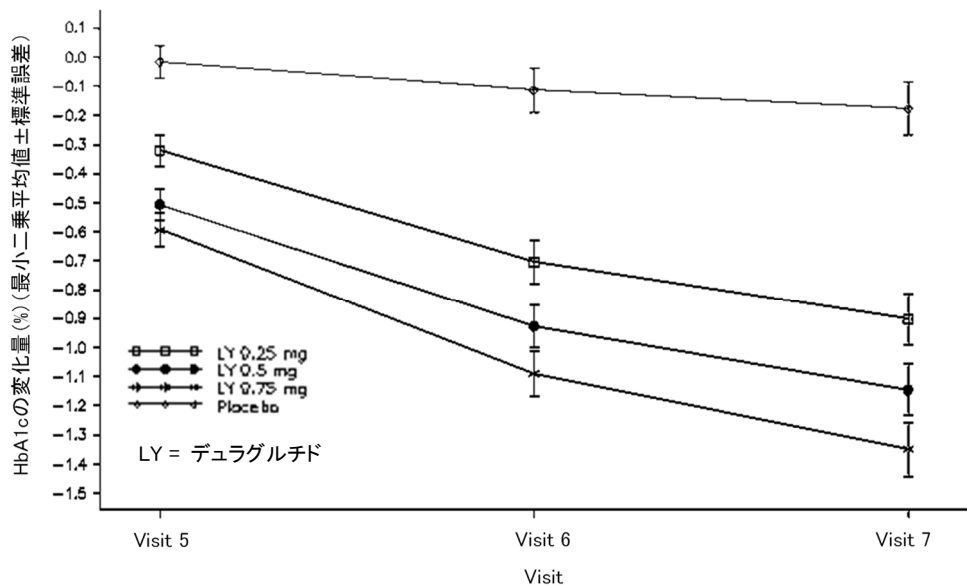
投与 12 週時における HbA1c 値(%)のベースラインからの変化量(FAS)

	ベースライン (%) (Mean±SD)	12週時変化量 (%) (LS Mean±SE)	プラセボ投与群との差 ^a		p値 ^b (用量 反応)
			LS Mean (%) [95%CI]	p値	
プラセボ投与群 (n=36)	7.96 ± 0.65	-0.18 ± 0.09	—	—	<0.001
0.25 mg投与群 (n=36)	8.05 ± 0.66	-0.90 ± 0.09	-0.72 [-0.95, -0.48]	<0.001	
0.5 mg投与群 (n=37)	7.98 ± 0.66	-1.15 ± 0.08	-0.97 [-1.20, -0.73]	<0.001	
0.75 mg投与群 (n=34)	7.98 ± 0.61	-1.35 ± 0.09	-1.17 [-1.41, -0.93]	<0.001	

Mean: 平均値、SD: 標準偏差、LS Mean: 最小二乗平均値、SE: 標準誤差、CI: 信頼区間

a. 最小二乗平均値の差及びその 95%信頼区間、p 値は、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

b. p 値は MMRM を用いて解析



来院ごとの HbA1c 値(%)のベースラインからの変化量(FAS)

<p>結 果 (続 き)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験実施計画書に適合した対象集団(PPS)での繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM)を用いた解析及びFASでのLOCF*を用いた共分散分析(ANCOVA)でも、同様の結果であった。 ・ 副次評価項目である投与 12 週時における空腹時血糖値のベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、プラセボ投与群で-9.00 ± 4.75 mg/dL、0.25 mg 投与群で-29.21 ± 4.67 mg/dL、0.5 mg 投与群で-28.55 ± 4.62 mg/dL 及び 0.75 mg 投与群で-37.48 ± 4.81 mg/dL であり、ベースラインからの変化量に統計学的に有意な用量反応性が認められた($p < 0.001$)。また、投与 12 週時における空腹時血糖値は、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ベースラインより統計学的に有意に低下した(それぞれ $p < 0.05$)。 <p>* 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</p> <p><安全性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与期間(投与 12 週時まで)の有害事象の発現割合は、プラセボ投与群で 43.2% (16/37 例)、0.25 mg 投与群で 47.2%(17/36 例)、0.5 mg 投与群で 48.6%(18/37 例)、0.75 mg 投与群で 42.9%(15/35 例)であり、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な有意差は認められなかった。 ・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、プラセボ投与群で 5.4% (2/37 例)、0.25 mg 投与群で 8.3%(3/36 例)、0.5 mg 投与群で 24.3%(9/37 例)、0.75 mg 投与群 14.3%(5/35 例)であった。このうち、5%以上の被験者に発現した事象は、0.5 mg 投与群では悪心 16.2%(6/37 例)、上腹部痛 5.4%(2/37 例)、0.75 mg 投与群では便秘、悪心各 5.7%(2/35 例)であり、胃腸障害に分類されるものであった。後観察期間中に新たに発現した有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。 ・ 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のうち、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、心電図異常(0.5 mg 投与群 1 例、軽度)及び末梢血管障害(0.75 mg 投与群 1 例、中等度)であり、いずれの有害事象も試験中止後に回復した。 ・ 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について、臨床的に問題となる変化は認められなかった。 ・ 治験薬投与期間中(投与 12 週時まで)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(症候性低血糖又は血糖値が 70 mg/dL 以下)が認められ、それらはすべて無症候性低血糖(血糖値 70 mg/dL 以下)であった。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。第三者の手助けを必要とする重症低血糖及び夜間低血糖は認められなかった。 <p>以上より、デュラグルチド 0.75 mg までの用量で、HbA1c 値及び空腹時低血糖値の低下に対する用量反応性が認められ、かつ良好な忍容性を示した。</p>
------------------------	---

グリニド:速効型インスリン分泌促進剤

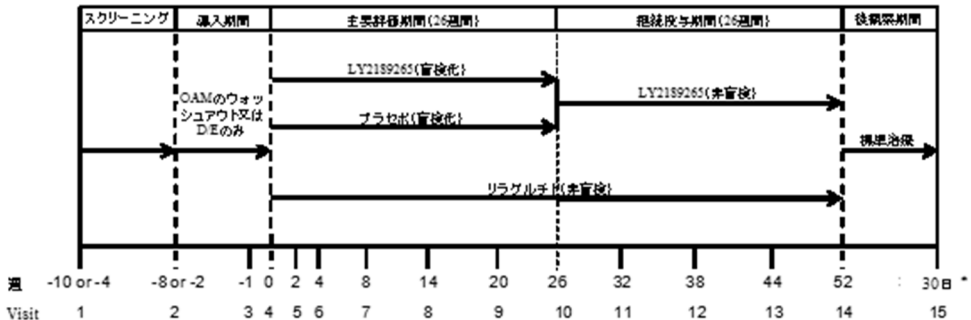
注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

② 比較試験

＜国内臨床第Ⅲ相試験(GBDP試験)＞(日本人)⁵⁾⁶⁾

目的:日本人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のプラセボに対する優越性、リラグルチドに対する優越性/非劣性を評価する。

試験デザイン	主要評価期間(前半 26 週間):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 継続投与期間(後半 26 週間):実薬(リラグルチド)対照、非盲検継続試験									
対象	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 487 例									
主な選択基準	(1) 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 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。 <table border="1" data-bbox="453 891 1410 1055"> <thead> <tr> <th data-bbox="453 891 868 927">スクリーニング時の治療(Visit 1)</th> <th data-bbox="868 891 1139 927">スクリーニング(Visit 1)</th> <th data-bbox="1139 891 1410 927">ベースライン(Visit 3)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="453 927 868 987">経口血糖降下薬による治療を受けていない患者</td> <td data-bbox="868 927 1139 987">7.0%以上10.0%以下</td> <td data-bbox="1139 927 1410 987">7.0%以上10.0%以下</td> </tr> <tr> <td data-bbox="453 987 868 1055">経口血糖降下薬単独療法を受けていた患者</td> <td data-bbox="868 987 1139 1055">6.5%以上9.0%以下</td> <td data-bbox="1139 987 1410 1055">7.0%以上10.0%以下</td> </tr> </tbody> </table> (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) 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。 等	スクリーニング時の治療(Visit 1)	スクリーニング(Visit 1)	ベースライン(Visit 3)	経口血糖降下薬による治療を受けていない患者	7.0%以上10.0%以下	7.0%以上10.0%以下	経口血糖降下薬単独療法を受けていた患者	6.5%以上9.0%以下	7.0%以上10.0%以下
スクリーニング時の治療(Visit 1)	スクリーニング(Visit 1)	ベースライン(Visit 3)								
経口血糖降下薬による治療を受けていない患者	7.0%以上10.0%以下	7.0%以上10.0%以下								
経口血糖降下薬単独療法を受けていた患者	6.5%以上9.0%以下	7.0%以上10.0%以下								
主な除外基準	(1) GLP-1 受容体作動薬を使用したことがある患者。 (2) Visit 1 で最大承認用量の半量を超える SU が投与されている患者。 (3) 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 カ月間にインスリン又は TZD が投与されていた患者。 (4) 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。 (5) 治験責任医師又は治験分担医師が、Visit 1 前の 3 カ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。 (6) Visit 1 前の 3 カ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) (7) 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。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。 (8) 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。 (9) 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。 (10) 血圧コントロールが不良である患者。 等									

<p>試験方法</p>	<p>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^a、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。</p>  <p>a. 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 LY2189265: デュラグルチド、OAM: 経口血糖降下薬、D/E: 食事/運動療法</p> <p>* 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。</p> <p><投与方法> デュラグルチド投与群: デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 リラグルチド投与群: 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 プラセボ投与群(主要評価期間)、プラセボ/デュラグルチド投与群(継続投与期間): 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</p> <p><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)</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性> <u>主要評価項目</u>: 投与 26 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量 <u>副次評価項目</u>: <ul style="list-style-type: none"> ・ HbA1c 値(投与 52 週時における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、空腹時インスリン濃度及び空腹時 C ペプチド濃度 ・ 7 ポイント(毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前)自己測定血糖値 ・ Homeostasis Model Assessment 2(HOMA2)によるβ細胞機能及びインスリン感受性 ・ 体重 <p><安全性> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、低血糖、抗デュラグルチド抗体の発現等</p> </p>

<p>解析計画</p>	<p>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/m²未満、25 kg/m²以上)、Visit及び投与群とVisitの交互作用を固定効果、ベースラインのHbA1c値を共変量、被験者を変量効果とした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-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、試験前の治療、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。</p> <p>* 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</p>
<p>結果</p>	<p><解析対象> 有効性、安全性の解析には、試験薬を少なくとも1回投与された487例(最大の解析対象集団:FAS)のデータを用いた(デュラグルチド投与群280例、リラグルチド投与群137例、プラセボ/デュラグルチド投与群70例)。</p> <p><有効性> <u>主要評価項目:投与26週時におけるHbA1c値のベースラインからの変化量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与26週時におけるHbA1c値(最小二乗平均値±標準誤差)は、デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群でベースラインより統計学的に有意に低下した(いずれもp<0.001)。 ・ デュラグルチド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0.75mgの優越性^aが示された。 ・ デュラグルチド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%信頼区間の上限が非劣性マージンの0.4%未満であったため、副次目的であるリラグルチドに対するデュラグルチド0.75mgの非劣性が示されたが、優越性^aは示されなかった。 ・ 副次解析として実施した、試験実施計画書に適合した対象集団(PPS)での繰り返し測定値に関する混合効果モデル(MMRM)の結果及びFASでのLOCF*を用いた共分散分析(ANCOVA)の結果も、上記の結果を支持するものであった。 ・ 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投与群で統計学的に有意に大きかった(いずれもp<0.001)。 <p>a. 95%信頼区間の上限が0未満</p> <p>* 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</p>

結果
(続 き)

投与 26 週時における HbA1c 値 (%) のベースラインからの変化量 (FAS^a)

	ベースライン (%) (Mean±SD)	26週時 (%) (LS Mean±SE)	26週時変化量 (%) (LS Mean±SE)	p値 ^b
プラセボ投与群	8.18 ± 0.81 (N=68)	8.27 ± 0.10 (N=63)	0.14 ± 0.10	0.167
デュラグルチド投与群	8.15 ± 0.77 (N=280)	6.70 ± 0.05 (N=270)	-1.43 ± 0.05	<0.001
リラグルチド投与群	8.08 ± 0.88 (N=136)	6.80 ± 0.07 (N=128)	-1.33 ± 0.07	<0.001

N: 欠測値のない被験者数

Mean: 平均値、SD: 標準偏差、LS Mean: 最小二乗平均値、SE: 標準誤差

a. レスキュー治療開始後のデータを除く

b. p 値は、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

副次評価項目: 投与 52 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量

- ・ 投与 52 週時における HbA1c 値 (最小二乗平均値±標準誤差) は、いずれの投与群もベースラインより統計学的に有意に低下した (いずれも p<0.001)。
- ・ デュラグルチド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投与群で統計学的に有意に低下した (p=0.040)。
- ・ デュラグルチド投与群では、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 週時における HbA1c 値 (%) のベースラインからの変化量 (FAS^a)

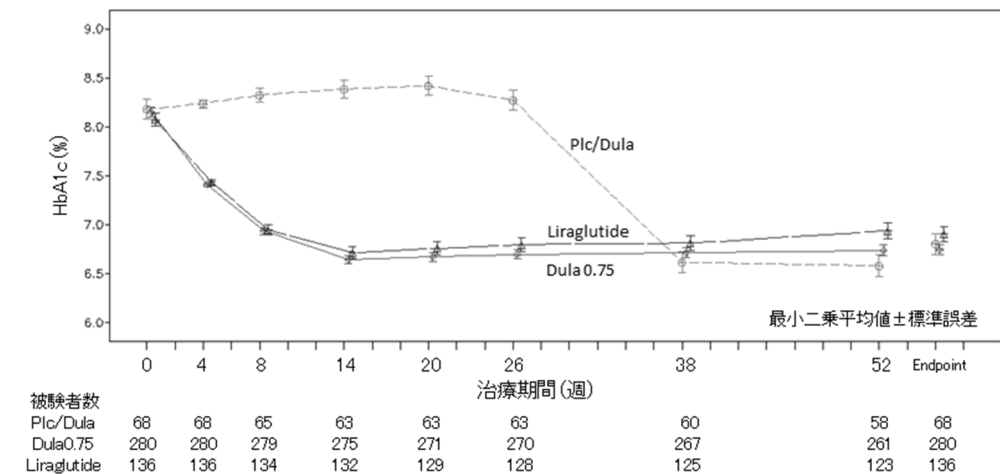
	ベースライン (%) (Mean±SD)	52週時 (%) (LS Mean±SE)	52週時変化量 (%) (LS Mean±SE)	p値 ^b
プラセボ/ デュラグルチド投与群	8.18 ± 0.81 (N=68)	6.58 ± 0.12 (N=58)	-1.55 ± 0.12	<0.001
デュラグルチド投与群	8.15 ± 0.77 (N=280)	6.74 ± 0.06 (N=261)	-1.39 ± 0.06	<0.001
リラグルチド投与群	8.08 ± 0.88 (N=136)	6.94 ± 0.08 (N=123)	-1.19 ± 0.08	<0.001

N: 欠測値のない被験者数

Mean: 平均値、SD: 標準偏差、LS Mean: 最小二乗平均値、SE: 標準誤差

a. レスキュー治療開始後のデータを除く

b. p 値は、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



ベースラインから投与 52 週時 (LOGF) までの HbA1c 値 (%) の推移

被験者数	0	4	8	14	20	26	38	52	Endpoint
Plc/Dula	68	68	65	63	63	63	60	58	68
Dula0.75	280	280	279	275	271	270	267	261	280
Liraglutide	136	136	134	132	129	128	125	123	136

結果
(続 き)

副次評価項目: HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

- ・ 投与 26 週時(LOCF*)における HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合は、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群で統計学的に有意に高かった(いずれも p<0.001)。
- ・ 投与 26 週時(LOCF*)及び投与 52 週時(LOCF*)における HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合には、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。

* 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

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^a)

	投与26週時(LOCF)における HbA1c値		投与52週時(LOCF)における HbA1c値	
	7.0%未満	6.5%以下	7.0%未満	6.5%以下
プラセボ/ デュラグルチド投与群	5.9% (4/68例)	1.5% (1/68例)	70.6% (48/68例)	52.9% (36/68例)
デュラグルチド投与群	71.4% ^b (200/280例)	50.0% ^b (140/280例)	67.9% (190/280例)	49.3% (138/280例)
リラグルチド投与群	69.1% (94/136例)	49.3% (67/136例)	60.3% (82/136例)	41.2% (56/136例)

a. レスキュー治療開始後のデータを除く

b. p<0.001(プラセボ投与群と比較): p 値は、一般化推定方程式(GEE)モデルを用いて解析

* 26 週時点ではデュラグルチド投与群とプラセボ投与群及びデュラグルチド投与群とリラグルチド投与群を比較した。52 週時点ではデュラグルチド投与群とリラグルチド投与群を比較した。

副次評価項目: 空腹時血糖値

- ・ 投与 26 週時における空腹時血糖値のベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、デュラグルチド投与群で-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。

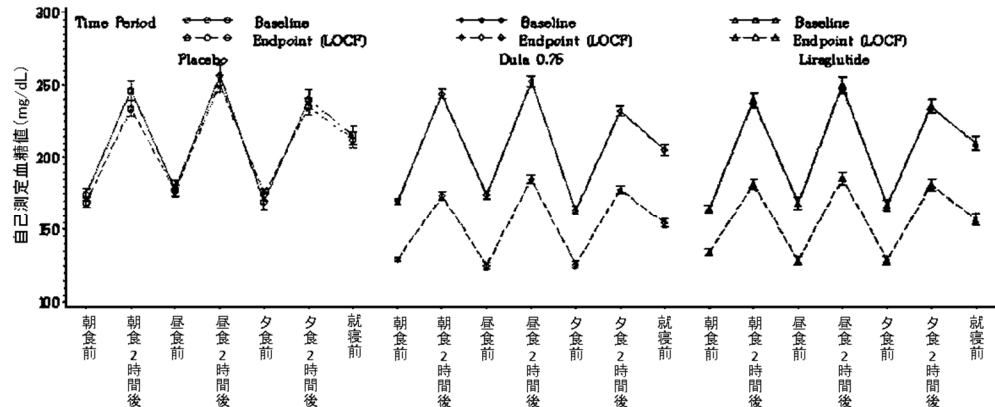
副次評価項目: 7 ポイント自己測定血糖値

- ・ 投与 26 週時(LOCF*)において、デュラグルチド投与群では、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、デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群で同程度であった。
- ・ 投与 52 週時(LOCF*)において、デュラグルチド投与群では、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)がベースラインから低下した。投与 52 週時(LOCF*)におけるベースラインからの変化量は、7 ポイントの平均値(p=0.033)、食後 2 時間値の平均値、

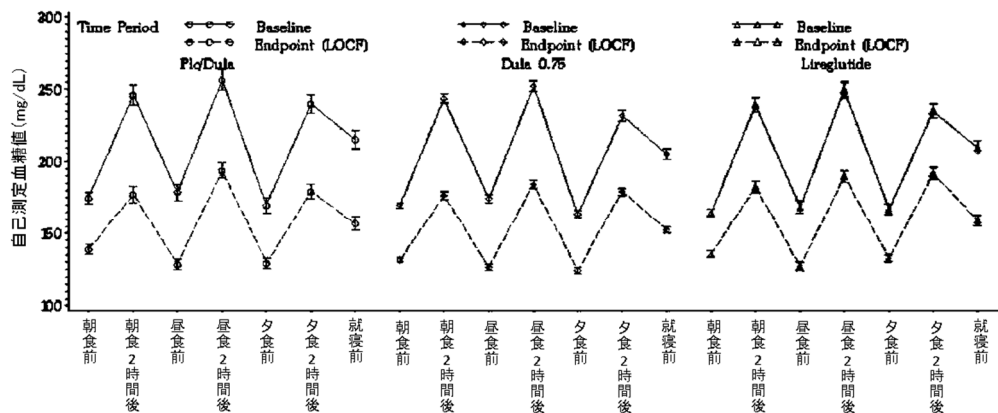
結果
(続 き)

($p=0.036$)、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投与群でより低下した。投与52週時における日内変動(測定日内での最大値-最小値)は、リラグルチド投与群と比べてデュラグルチド投与群で小さくなることが示された。

* 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



ベースライン及び投与26週時(LOCF)における自己測定血糖値(mg/dL)の推移



ベースライン及び投与52週時(LOCF)における自己測定血糖値(mg/dL)の推移

副次評価項目: 体重

- ・ 投与26週時における体重のベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、デュラグルチド投与群で -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週時における体重のベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、デュラグルチド投与群で -0.17 ± 0.18 kg、リラグルチド投与群で -0.13 ± 0.26 kg、プラセボ/デュラグルチド投与群で -1.03 ± 0.37 kgであり、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。

<p>結 果 (続 き)</p>	<p><安全性></p> <p>①主要評価期間 26 週間</p> <p><u>有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現割合は、デュラグルチド投与群で 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投与群で統計学的に有意に高かった($p=0.023$)。このうち、2%以上の被験者に発現した有害事象は、デュラグルチド投与群では便秘 5.4%(15/280 例)、悪心 4.3%(12/280 例)、下痢 3.9%(11/280 例)、腹部不快感 3.2%(9/280 例)、リラグルチド投与群では悪心 7.3%(10/137 例)、食欲減退 5.8%(8/137 例)、便秘、腹部膨満各 5.1%(7/137 例)、注射部位そう痒感 2.9%(4/137 例)、下痢、腹部不快感各 2.2%(3/137 例)であり、多くは胃腸障害に分類されるものであった。 死亡例及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。 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。 <p><u>バイタルサイン、臨床検査値、心電図</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バイタルサインに関して、臥位脈拍数はデュラグルチド投与群でプラセボ投与群に対して統計学的に有意に増加した($p=0.007$)。なお、デュラグルチド投与群とリラグルチド投与群では、同程度の増加が認められた。 臨床検査値に関して、デュラグルチド投与群で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(いずれも $p<0.001$)、臨床的に問題となる変化ではなかった。外部判定委員会で膵炎と判定された事象はなかった。 心電図に関して、心拍数のベースラインから投与 26 週時(LOCF*)までの変化量は、プラセボ投与群と比べてデュラグルチド投与群で($p<0.001$)、デュラグルチド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、QTc 間隔及び QTcF 間隔のベースラインから投与 26 週時(LOCF*)までの変化量に、デュラグルチド投与群及びリラグルチド投与群ともに、プラセボ投与群との間に統計学的有意差は認められなかった。 <p>* 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</p> <p><u>低血糖</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 低血糖(症候性低血糖又は血糖値が 70 mg/dL 以下)を発現した被験者の割合は、デュラグルチド投与群で 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。 いずれの投与群でも第三者の手助けを必要とする重症低血糖は認められなかった。 夜間低血糖を発現した被験者の割合は、デュラグルチド投与群で 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認められなかった。
------------------------	--

<p>結 果 (続 き)</p>	<p><u>抗デュラグルチド抗体</u> 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。</p> <p>※2回以上の希釈に相当。ベースラインが未測定又は陰性の時は抗体価1として、測定したが抗体価が得られなかった場合は抗体価2として補完。</p> <p>②全投与期間 52 週間</p> <p><u>有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 有害事象の発現割合は、デュラグルチド投与群で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。このうち、2%以上の被験者に発現した有害事象は、デュラグルチド投与群では便秘6.1%(17/280例)、悪心4.3%(12/280例)、下痢3.9%(11/280例)、腹部膨満、腹部不快感各3.2%(9/280例)、リラグルチド投与群では悪心7.3%(10/137例)、便秘、食欲減退各5.8%(8/137例)、腹部膨満5.1%(7/137例)、注射部位そう痒感3.6%(5/137例)、下痢、腹部不快感各2.2%(3/137例)であり、多くは胃腸障害に分類されるものであった。 死亡例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/デュラグルチド投与群の前立腺癌1例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/デュラグルチド投与群で後観察期間に、治験薬との因果関係を否定できない膵癌が1例に認められた。 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。 <p><u>バイタルサイン、臨床検査値、心電図</u></p> <ul style="list-style-type: none"> バイタルサインに関して、デュラグルチド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($p < 0.05$)。収縮期血圧(座位、立位)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投与群と比べてリラグルチド投与群で統計学的に有意に大きかった(いずれも$p < 0.05$)。 臨床検査値に関して、デュラグルチド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。 心電図に関して、心拍数のベースラインから投与52週時(LOCF*)までの変化量は、デ
------------------------	---

<p>結 果 (続 き)</p>	<p>デュラグルチド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、QTc 間隔及び QTcF 間隔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。QTc 間隔及び QTcF 間隔のベースラインから 52 週時 (LOCF*) の変化量は小さく、臨床的に問題ないと考えられた。</p> <p>* 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</p> <p><u>低血糖</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 低血糖(症候性低血糖又は血糖値が 70 mg/dL 以下)を発現した被験者の割合は、デュラグルチド投与群で 2.9%(8/280 例)、リラグルチド投与群で 2.9%(4/137 例)、プラセボ/デュラグルチド投与群で 2.9%(2/70 例)であり、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。 ・ いずれの投与群でも第三者の手助けを必要とする重症低血糖は認められなかった。 ・ 夜間低血糖を発現した被験者の割合は、デュラグルチド投与群で 0.7%(2/280 例)、リラグルチド投与群で 0.7%(1/137 例)であり、プラセボ/デュラグルチド投与群には認められなかった。 <p><u>抗デュラグルチド抗体</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 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。 <p>※2 回以上の希釈に相当。ベースラインが未測定又は陰性の時は抗体価 1 として、測定したが抗体価が得られなかった場合は抗体価 2 として補完。</p> <p>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。</p>
------------------------	---

<国内臨床第Ⅲ相試験(GBDY試験)>(日本人)⁷⁾

目的:SU及び/又はビッグアナイドで治療中の日本人2型糖尿病患者を対象にインスリン グラルギンを対照としたデュラグルチド併用療法の非劣性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間、非劣性試験
対象	食事/運動療法に加え、SU及び/又はビッ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日本人2型糖尿病患者 361例
主な選択基準	<p>(1) Visit 1 の6ヵ月以上前から、2型糖尿病と診断されている患者。</p> <p>(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/又はビッグアナイド(メホルミン又はブホルミン)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。</p> <p>(a) グリベンクラミド:2.5~5 mg/日</p> <p>(b) グリクラジド:60~80 mg/日</p> <p>(c) グリメピリド:2~3 mg/日</p> <p>及び/又は</p> <p>(d) メホルミン:750~1500 mg/日</p> <p>(e) ブホルミン:100~150 mg/日</p> <p>(3) Visit 1 のHbA1c 値が7.0%以上、10.0%以下。</p> <p>(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。</p> <p>(5) BMI が18.5 kg/m^2以上、35.0 kg/m^2未満。</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>(1) GLP-1 受容体作動薬を使用したことがある患者。</p> <p>(2) Visit 1 前の3ヵ月間にα-GI、TZD、グリニド、DPP-4 阻害剤を投与されていた患者。</p> <p>(3) Visit 1 前の3ヵ月間にインスリンを投与されていた患者。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 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($\pm 5\%$を超える変動)と判断された患者。</p> <p>(6) 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)</p> <p>(7) 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。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。</p> <p>(8) 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。</p> <p>(9) 血圧コントロールが不良である患者。</p> <p style="text-align: right;">等</p>

<p>試験方法</p>	<p>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。</p> <p>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/又はビッグアナイド) の種類及び投与量を変更せず継続した。</p> <div data-bbox="432 412 1406 981" data-label="Diagram"> <p>The diagram illustrates the study timeline. It is divided into four main phases: Screening (Weeks -4 to -2), Introduction (Weeks -2 to 0), Treatment (Weeks 0 to 26), and Post-observation (Weeks 26 to 30). Two treatment groups are shown: LY2189265+SU and Insulin Glargine+SU. Both groups receive their respective treatments from Week 0 to Week 26. A 'Standard Treatment' arrow is shown from Week 26 to Week 30. Visits are marked at Week 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, and 11. TV1-4 are marked during the treatment phase. LV30 is the final visit at Week 30.</p> </div> <p>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。</p> <p><投与方法> デュラグルチド投与群: デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 インスリン グラルギン投与群: 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。]</p> <p><投与期間> 26 週間</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性> <u>主要評価項目</u>: 投与 26 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量 <u>副次評価項目</u>: <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 (毎食前、毎食の 2 時間後、就寝前、翌朝の朝食前) 自己測定血糖値 ・ 体重 <p><安全性> 有害事象、臨床検査値、バイタルサイン、心電図、低血糖、抗デュラグルチド抗体の発現等</p> </p>
<p>解析計画</p>	<p>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、ビッグアナイド並びに SU 及びビッグアナイド)、ベースラインの BMI 値 (25 kg/m² 未満又は 25 kg/m² 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</p>

解析計画 (続 き) 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。

結 果 <解析対象>
有効性、安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 361 例(最大の解析対象集団:FAS)のデータを用いた(デュラグルチド投与群 181 例、インスリン グラルギン投与群 180 例)。

<有効性>

主要評価項目: 投与 26 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量

・ 投与 26 週時における 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)に投与群間で統計学的有意差が認められ、デュラグルチド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、両側 95%信頼区間の上限が 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^aも示された(p<0.001)。

・ ベースラインからの HbA1c 値の低下量は、投与 8 週時から投与 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投与群で統計学的に有意に大きかった(いずれも p<0.001)。

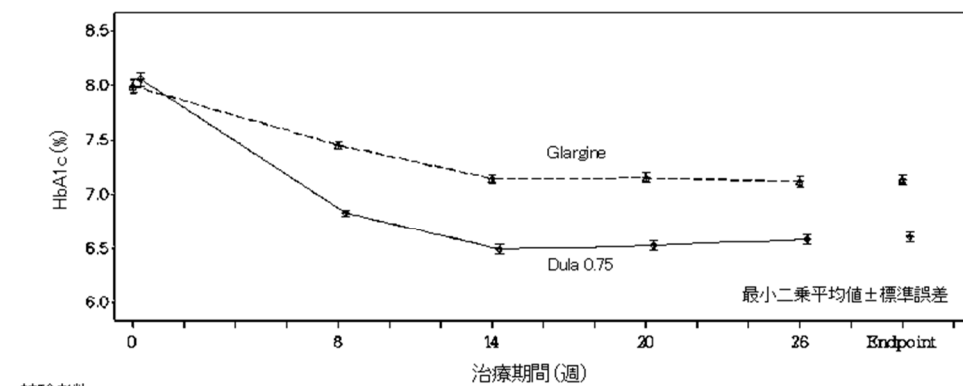
a. 第 1 種の過誤が 2.5%(片側)に保たれるように事前に計画した有意差検定に基づく。

投与 26 週時における HbA1c 値(%)のベースラインからの変化量(FAS)

	ベースライン(%) (Mean±SD)	26週時(%) (LS Mean±SE)	26週時変化量(%) (LS Mean±SE)
デュラグルチド投与群	8.06 ± 0.82 (N=178)	6.58 ± 0.05 (N=173)	-1.44 ± 0.05
インスリン グラルギン投与群	7.99 ± 0.87 (N=179)	7.12 ± 0.05 (N=176)	-0.90 ± 0.05

N: 欠測値のない被験者数

Mean: 平均値、SD: 標準偏差、LS Mean: 最小二乗平均値、SE: 標準誤差



被験者数	0	8	14	20	26	Endpoint
Glargine	179	179	178	178	176	179
Dula 0.75	178	178	175	173	173	178

ベースラインから投与 26 週時(LOCF)までの HbA1c 値(%)の推移

・ 副次解析として実施した、治験実施計画書に適合した対象集団(PPS)での繰り返し測定

結果
(続 き)

値に関する混合効果モデル(MMRM)の結果及び FAS での LOCF*を用いた共分散分析(ANCOVA)の結果も、上記の結果を支持するものであった。

* 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

副次評価項目: HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合

・ 投与 26 週時(LOCF*)における 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投与群で統計学的に有意に高かった(いずれも $p < 0.001$)。

* 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

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)

	投与26週時(LOCF)におけるHbA1c値	
	7.0%未満	6.5%以下
デュラグルチド投与群	71.3% (127/178例)	51.1% (91/178例)
インスリン グラルギン投与群	45.8% (82/179例)	24.0% (43/179例)

副次評価項目: 空腹時血糖値

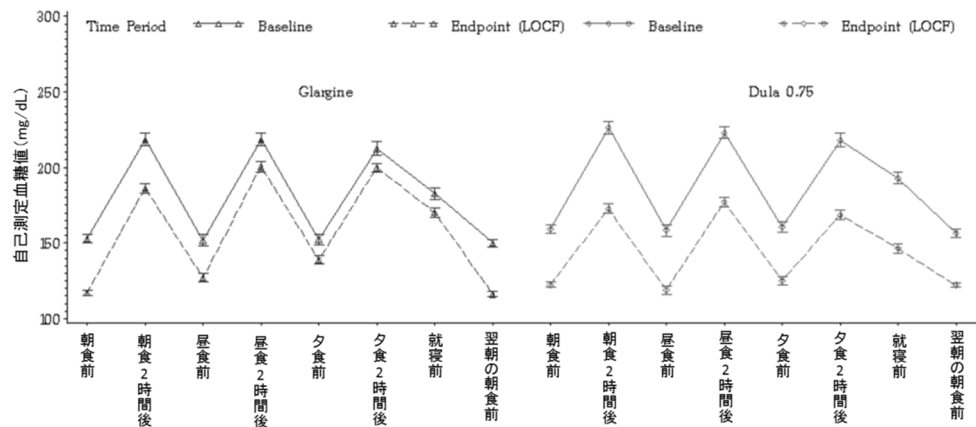
・ 投与 26 週時における空腹時血糖値のベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、デュラグルチド投与群で -34.3 ± 1.9 mg/dL、インスリン グラルギン投与群で -37.8 ± 1.9 mg/dL であり、インスリン グラルギン投与群とデュラグルチド投与群の間に統計学的有意差は認められなかった。

副次評価項目: 8 ポイント自己測定血糖値

・ デュラグルチド投与群では、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 $p=0.005$)。

* 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

結果
(続 き)



ベースライン及び投与 26 週時 (LOCF)における自己測定血糖値 (mg/dL) の推移
副次評価項目: 体重

・ 投与 26 週時における体重のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値 ± 標準誤差) はデュラグルチド投与群 $-0.48 \pm 0.17\text{kg}$ 、インスリン グラルギン投与群で $0.94 \pm 0.17\text{kg}$ であり、投与群間に統計学的有意差が認められた ($p < 0.001$)。

<安全性>

有害事象

- ・ 治験薬投与期間中 (投与 26 週時まで) の有害事象の発現割合は、デュラグルチド投与群で 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投与群で統計学的に有意に高かった ($p = 0.007$)。
- ・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合はデュラグルチド投与群で 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投与群で統計学的に有意に高かった ($p < 0.001$)。このうち、デュラグルチド投与群で 2% 以上の被験者に認められた因果関係が否定できない主な有害事象は、下痢 8.3% (15/181 例)、悪心 7.7% (14/181 例)、便秘 6.6% (12/181 例)、リパーゼ増加 3.3% (6/181 例)、嘔吐、食欲減退各 2.8% (5/181 例) であり、多くは胃腸障害に分類されるものであった。インスリン グラルギン投与群で認められた有害事象は、便秘、糖尿病神経障害、異常感、注射部位内出血、末梢性浮腫が各 0.6% (1/180 例) であった。後観察期間中に新た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は、デュラグルチド投与群の徐脈 1 例、湿疹 1 例であった。
- ・ 治験薬投与期間中 (投与 26 週時まで) 及び後観察期に、死亡例及び治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は認められなかった。
- ・ 治験薬投与中止に至った有害事象のうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。

バイタルサイン、臨床検査値、心電図

・ 投与 26 週時におけるバイタルサイン (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投与群で統計学的に有意な増加又は延長が認められた (いずれも $p < 0.001$)。その他、臨床検査値等の安全性評価項目は臨床的に問題となる変化は見られなかった。

<p>結 果 (続 き)</p>	<p>低血糖</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与期間中(投与 26 週時まで)に低血糖(症候性低血糖又は血糖値が 70 mg/dL 以下)を発現した被験者の割合は、デュラグルチド投与群で 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投与群で統計学的に有意に低かった(p<0.001)。 ・ いずれの投与群でも第三者の手助けを必要とする重症低血糖は認められなかった。 ・ 夜間低血糖を発現した被験者の割合は、デュラグルチド投与群で 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投与群で統計学的に有意に低かった(p<0.001)。 <p>抗デュラグルチド抗体</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ デュラグルチド投与群 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。 <p>※2 回以上の希釈に相当。ベースラインが未測定又は陰性の時は抗体価 1 として、測定したが抗体価が得られなかった場合は抗体価 2 として補完。</p> <p>以上より、SU 及びノ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。</p>
------------------------	--

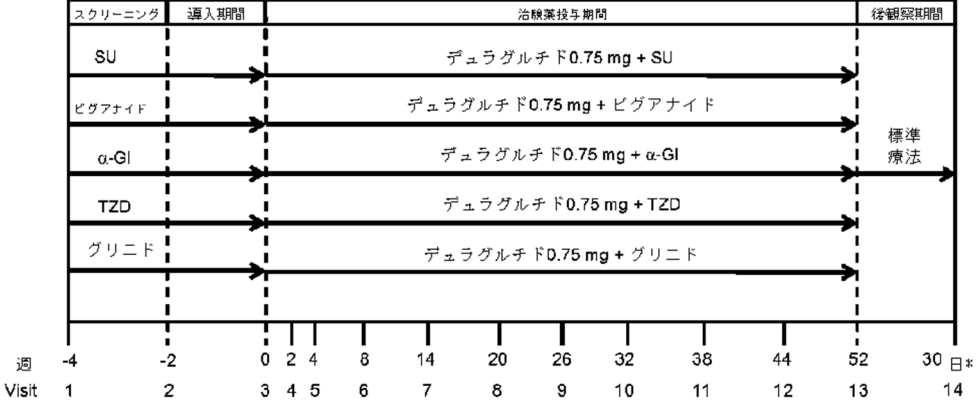
グリニド:速効型インスリン分泌促進剤

2) 安全性試験

<国内臨床第Ⅲ相試験(GBDQ試験)>(日本人)⁸⁾

目的:経口血糖降下薬(SU、ビグアナイド、TZD、α-GI又はグリニド)単剤で治療中の日本人2型糖尿病患者を対象にデュラグルチドを長期(52週間)併用投与したときの安全性を評価する。

試験デザイン	多施設共同、非無作為化、非盲検、長期投与試験
対象	食事／運動療法に加え、経口血糖降下薬(SU、ビグアナイド、TZD、α-GI、グリニド)単剤で血糖コントロール不十分な日本人2型糖尿病患者 394例
主な選択基準	<p>(1) Visit 1の前に2型糖尿病と診断されている患者。</p> <p>(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。</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(3) Visit 1でのHbA1c値(NGSP値)が7.0%以上11.0%以下の患者。</p> <p>(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。</p> <p>(5) 体格指数(BMI)が18.5 kg/m²以上35.0 kg/m²未満である患者。</p> <p style="text-align: right;">等</p>
主な除外基準	<p>(1) Visit 1前の3ヵ月間に他のGLP-1受容体作動薬を使用したことがある患者。</p> <p>(2) 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。</p> <p>(3) 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。</p> <p>(4) 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)</p> <p>(5) 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。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。</p> <p>(6) 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。</p> <p>(7) 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。</p> <p>(8) 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。</p> <p>(9) 血圧コントロールが不良である患者。</p> <p style="text-align: right;">等</p>

<p>試験方法</p>	<p>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。</p> <p>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。</p>  <p>* 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。</p> <p><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 又はグリニドは、各々の用法・用量を継続して使用した。</p> <p><投与期間> 52 週間</p>
<p>評価項目</p>	<p><安全性> <u>主要評価項目</u>: 有害事象、重篤な有害事象、低血糖及び高血糖症並びに中止割合 <u>副次評価項目</u>: バイタルサイン、心電図、臨床検査値、抗デュラグルチド抗体の発現</p> <p><有効性></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ HbA1c 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 ・ 空腹時血糖値 ・ 7 ポイント(毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前) 自己測定血糖値 ・ Homeostasis model assessment (HOMA2) によるβ細胞機能及びインスリン感受性 ・ 体重
<p>結果</p>	<p><解析対象> 有効性、安全性の解析には、治験薬を少なくとも 1 回投与された 394 例(最大の解析対象集団:FAS)のデータを用いた(SU 併用群:131 例、ビグアナイド併用群:61 例、α-GI 併用群:65 例、TZD 併用群:66 例、グリニド併用群:71 例)。</p> <p><安全性> <u>有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 治験薬投与期間中(投与 52 週時まで)に発現した有害事象の発現割合は、全体で 79.7% (314/394 例)、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)、

<p>結 果 (続 き)</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、全体で34.5%(136/394例)、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。このうち、2%以上の被験者に発現した有害事象は、全体で悪心7.4%(29/394例)、便秘7.1%(28/394例)、下痢6.3%(25/394例)、リパーゼ増加4.8%(19/394例)、食欲減退3.6%(14/394例)、消化不良3.3%(13/394例)、嘔吐3.0%(12/394例)、腹部膨満2.5%(10/394例)、腹部不快感、注射部位そう痒感各2.0%(8/394例)、SU併用群で悪心12.2%(16/131例)、便秘10.7%(14/131例)、下痢9.2%(12/131例)、リパーゼ増加、食欲減退各6.9%(9/131例)、嘔吐5.3%(7/131例)、消化不良4.6%(6/131例)、腹部膨満3.1%(4/131例)、頻脈、膵酵素異常各2.3%(3/131例)、ビグアナイド併用群で下痢6.6%(4/61例)、リパーゼ増加、膵酵素増加各4.9%(3/61例)、便秘、悪心、食欲減退各3.3%(2/61例)、α-GI併用群で便秘12.3%(8/65例)、悪心6.2%(4/65例)、リパーゼ増加4.6%(3/65例)、下痢、嘔吐、腹部膨満、食欲減退各3.1%(2/65例)、TZD併用群で悪心7.6%(5/66例)、嘔吐、注射部位そう痒感各4.5%(3/66例)、下痢、腹部膨満、腹部不快感、リパーゼ増加各3.0%(2/66例)、グリニド併用群で下痢7.0%(5/71例)、消化不良5.6%(4/71例)、便秘、注射部位そう痒感各4.2%(3/71例)、悪心、胃炎、腹部膨満、リパーゼ増加各2.8%(2/71例)であり、多くは胃腸障害であった。後観察期間中に新た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は、SU併用群でリパーゼ増加、蛋白尿各1例、TZD併用群でリパーゼ増加1例、グリニド併用群で膵酵素増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加各1例であった。 ・ 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。治験薬投与期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象はSU併用群の胆管結石、浮腫及び胃腺癌各1例であった。 ・ 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)、一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。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。 <p><u>バイタルサイン、臨床検査値、心電図</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 52週時(LOCF*)における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統計学的に有意な脈拍数(臥位)の増加が認められた(いずれも$p < 0.05$)。 ・ 試験期間中、膵酵素に関して、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。52週時(LOCF*)にお
------------------------	---

結果
(続 き)

ける、臨床検査値のベースラインからのいずれの変化も、臨床的に問題ないと考えられた。

- ・ 52 週時 (LOCF*) における心電図に関して、いずれの併用群でもベースラインからの統計学的に有意な心拍数の増加が認められた (いずれも $p < 0.05$)。α-GI 併用群と SU 併用群では、ベースラインからの統計学的に有意な PR 間隔の延長が認められた (いずれも $p < 0.05$)。TZD 併用群を除き、ベースラインからの統計学的に有意な QT 間隔の短縮が認められた (いずれも $p < 0.05$)。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。

* 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

低血糖

- ・ 治験薬投与期間中 (投与 52 週時まで) に低血糖 (症候性低血糖又は血糖値が 70 mg/dL 以下) を発現した被験者の割合は、SU 併用群 33.6% (44/131 例)、ビッグアナイド併用群 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。
- ・ いずれの併用群でも第三者の手助けを必要とする重症低血糖は認められなかった。
- ・ 夜間低血糖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。

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 回以上の希釈に相当。ベースラインが未測定又は陰性の時は抗体価 1 として、測定したが抗体価が得られなかった場合は抗体価 2 として補完

<有効性>

投与 52 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量

- ・ 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 $p < 0.001$, t 検定)。投与 52 週時 (LOCF*) における HbA1c 値のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準誤差) は、-1.69% ± 0.13% (TZD 併用群) から -1.57% ± 0.11% (ビッグアナイド併用群) の範囲であった。

* 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

投与 52 週時における HbA1c 値 (%) のベースラインからの変化量 (FAS)

併用薬	ベースライン	52週時 (LOCF)	
	HbA1c値 (%)	HbA1c値 (%)	変化量 (%)
SU (N=131)	8.87 ± 0.10	7.20 ± 0.09	-1.67 ± 0.09
ビッグアナイド (N=61)	8.22 ± 0.12	6.66 ± 0.10	-1.57 ± 0.11
α-GI (N=65)	8.10 ± 0.12	6.46 ± 0.11	-1.65 ± 0.11
TZD (N=66)	8.35 ± 0.15	6.66 ± 0.11	-1.69 ± 0.13
グリニド (N=71)	8.59 ± 0.14	6.95 ± 0.14	-1.65 ± 0.13
全体 (N=394)	8.51 ± 0.06	6.86 ± 0.05	-1.65 ± 0.05

(平均値 ± 標準誤差)

<p>結果 (続 き)</p>	<p><u>HbA1c 値が 7.0%未満又は 6.5%以下に到達した被験者の割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 52 週時(LOCF*)において、HbA1c 値が 7.0%未満に到達した被験者の割合は、SU 併用群で 48.9%(64/131 例)、ビグアナイド併用群で 73.8%(45/61 例)、α-GI 併用群で 83.1%(54/65 例)、TZD 併用群で 77.3%(51/66 例)、グリニド併用群で 62.0%(44/71 例)であった。HbA1c 値が 6.5%以下に到達した被験者の割合は、SU 併用群で 31.3%(41/131 例)、ビグアナイド併用群で 57.4%(35/61 例)、α-GI 併用群で 70.8%(46/65 例)、TZD 併用群で 57.6%(38/66 例)、グリニド併用群で 47.9%(34/71 例)であった。 <p>* 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</p> <p><u>空腹時血糖値</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 $p < 0.001$, t 検定)。 ・ 投与 52 週時(LOCF*)におけるベースラインからの空腹時血糖値の変化量(平均値\pm標準誤差)は、SU 併用群で -43.2 ± 3.8 mg/dL、ビグアナイド併用群で -36.0 ± 4.2 mg/dL、α-GI 併用群で -47.0 ± 4.7 mg/dL、TZD 併用群で -39.6 ± 5.0 mg/dL、グリニド併用群で -45.8 ± 4.0 mg/dL であり、同様の低下量が持続した。 <p>* 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</p> <p><u>7 ポイント自己測定血糖値</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ いずれの併用群でも、投与 52 週時(LOCF*)における自己測定血糖値は、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、ベースラインから統計学的に有意に低下した(いずれも $p < 0.05$)。 <p>* 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</p> <p><u>体重</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 52 週時(LOCF*)における体重のベースラインからの変化量(平均値\pm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 であった。SU 併用群及びグリニド併用群で不変であったが、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($p=0.005$)。 <p>* 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</p> <p>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。</p>
-----------------------	--

グリニド: 速効型インスリン分泌促進剤

- (5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

<特定使用成績調査(実施中)>

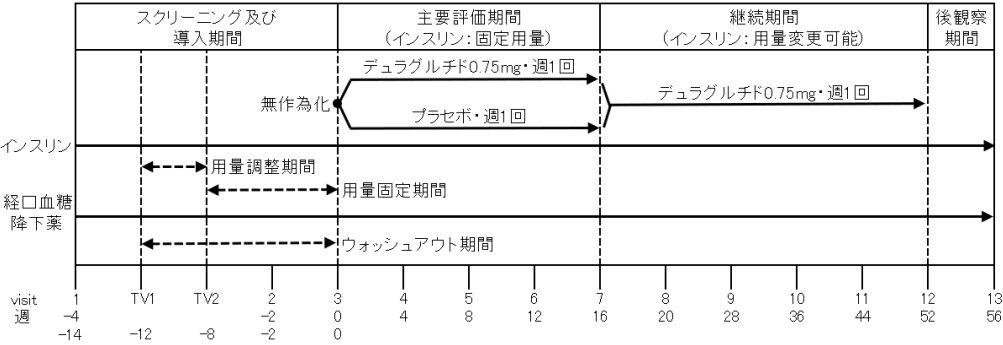
目的: 日常診療下における国内 2 型糖尿病患者を対象に、デュラグルチドを長期投与した際の低血糖、急性膵炎及び心血管系イベント(MACE: Major Adverse Cardiovascular Events)を含む安全性プロファイルを検討する。

対象	日常診療下における国内 2 型糖尿病患者
目標症例数	3150 例(安全性解析対象症例数として 3000 例)
実施方法	中央登録方式
実施期間	5 年間(登録期間 2 年、観察期間 3 年間)
観察期間	36 カ月間
重点調査項目	低血糖、急性膵炎、心血管系イベント(MACE)

<製造販売後臨床試験(2 型糖尿病患者でのインスリン製剤との併用療法)(GBGF 試験)(終了)>⁹⁾

目的: 日本人 2 型糖尿病患者を対象として、投与 16 週時の HbA1c のベースラインからの変化量について、1 ~2 種類の経口血糖降下薬併用の有無を問わず、インスリン療法と週 1 回のプラセボとの併用に対するインスリン療法と週 1 回のデュラグルチド 0.75 mg との併用の優越性を示すこと。

試験デザイン	主要評価期間(16 週間): 無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間、比較試験 継続投与期間(36 週間): 無作為化、非盲検、プラセボ対照、並行群間、比較試験
対象	インスリン併用 2 型糖尿病患者 159 例
主な選択基準	(1) 10 単位/日以上インスリン(基礎インスリン、混合型インスリン、基礎インスリン/食前インスリン)を 3 カ月以上投与した患者。 (2) ウォッシュアウトが必要な経口血糖降下薬を服用している場合は Visit 1 の HbA1c 値 7.0%以上かつ 10.5%以下であり、ウォッシュアウトが必要でない場合は Visit 1 の HbA1c 値 7.5%以上かつ 10.5%以下の患者。Visit 2 ではいずれにおいても HbA1c 値 7.5%以上かつ 10.5%以下の患者。 (3) Visit 1 までの 3 カ月間、体重が安定(±5%)しており、BMI が 18.5~35 kg/m ² の患者。 (4) 20 歳以上の日本人 2 型糖尿病患者。 等
主な除外基準	(1) 1 型糖尿病の患者。 (2) Visit 1 までの 3 カ月間に、GLP-1 受容体作動薬又は/及び体重減少を促進する薬剤による治療をしたことがある。 (3) Visit 1 までの 6 カ月間に重症低血糖が 1 件以上発現した。 (4) Visit 1 までの 6 カ月間に糖尿病性ケトアシドーシスが 1 件以上発現した。 (5) 試験責任医師が、試験実施計画書に従って試験を実施することができないと判断したその他の疾患の既往を有する。 等

<p>試験方法</p>	<p>試験は、ウォッシュアウト期間の有無によって 4 又は 14 週間のスクリーニング及び導入期間、16 週間の主要評価期間(二重盲検)、その後の 36 週間の継続投与期間(非盲検)、4 週間の後観察期間の 4 期間で構成された。</p>  <p>TV: 電話問診(来院が必要な場合は来院も可)</p> <p><投与方法> デュラグルチド投与群(主要評価期間)、デュラグルチド/デュラグルチド投与群(継続投与期間): デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与 プラセボ投与群(主要評価期間)、プラセボ/デュラグルチド投与群(継続投与期間): プラセボ(デュラグルチドと識別不能)を主要評価期間 16 週間週 1 回皮下投与、主要評価期間 16 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 36 週間週 1 回皮下投与</p> <p><投与期間> 52 週間(主要評価期間 16 週間、継続投与期間 36 週間)</p>
<p>評価項目</p>	<p><有効性> <u>主要評価項目</u>: 投与 16 週時における HbA1c 値のベースラインからの変化量 <u>副次評価項目</u>: <ul style="list-style-type: none"> ・ HbA1c 値(投与 52 週時におけるベースラインからの変化量) ・ 16 及び 52 週時の HbA1c 値 7.0%未満及び 6.5%以下達成率 ・ 空腹時血糖値 ・ 体重 ・ 7 ポイント(毎食前、毎食後 2 時間及び就寝前)自己測定血糖値 ・ インスリン投与量変化量 <p><安全性> 有害事象、アレルギー/過敏症反応、膵炎、甲状腺に関連する有害事象、低血糖、臨床検査値、バイタルサイン</p> </p>
<p>解析計画</p>	<p>主要評価項目及び副次評価項目の連続変数については混合効果モデル(MMRM)を、HbA1c 値 7.0%未満及び 6.5%以下達成率についてはロジスティック回帰分析を用いて解析を行った。</p>

解析対象	有効性、安全性の解析には、最低1回試験薬を投与された159例(最大の解析対象集団:FAS)のデータを用いた(デュラグルチド投与群120例、プラセボ投与群39例)。
有効性	<p><u>主要評価項目:投与16週時におけるHbA1c値のベースラインからの変化量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与16週時におけるHbA1c値のベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、デュラグルチド投与群$-1.45 \pm 0.06\%$、プラセボ投与群$0.06 \pm 0.10\%$であった。 最小二乗平均値の差(95%信頼区間)は-1.50%(-1.73%、-1.28%)であり、投与16週時のプラセボに対するデュラグルチド0.75mgの優越性が示された($p < 0.001$)。 <p><u>副次評価項目:投与52週時におけるHbA1c値のベースラインからの変化量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与52週時におけるHbA1c値のベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、デュラグルチド/デュラグルチド投与群が$-1.09 \pm 0.07\%$、プラセボ/デュラグルチド投与群が$-0.83 \pm 0.13\%$であった($p < 0.001$)。 <p><u>副次評価項目:16及び52週時のHbA1c値7.0%未満及び6.5%以下達成率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与16週時におけるHbA1c値が7.0%未満を達成した患者の割合は、デュラグルチド投与群47.4%、プラセボ投与群0%であり、投与52週時ではデュラグルチド/デュラグルチド投与群27.9%、プラセボ/デュラグルチド投与群25.0%であった。 投与16週時におけるHbA1c値が6.5%以下を達成した患者の割合は、デュラグルチド投与群25.0%、プラセボ投与群0%であり、投与52週時ではデュラグルチド/デュラグルチド投与群10.8%、プラセボ/デュラグルチド投与群18.8%であった。 <p><u>副次評価項目:空腹時血糖値</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与16週時における空腹時血糖値のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、デュラグルチド投与群で-34.2 mg/dL、プラセボ投与群で-4.1 mg/dLであり、統計学的有意差が認められた($p < 0.001$) 投与52週時における空腹時血糖値のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)は、デュラグルチド/デュラグルチド投与群で-29.6 mg/dL、プラセボ/デュラグルチド投与群で-19.1 mg/dLであった。 <p><u>副次評価項目:体重</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与16週時における体重のベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、デュラグルチド投与群が$-0.20 \pm 0.17 \text{ kg}$、プラセボ投与群が$-0.30 \pm 0.30 \text{ kg}$であり、統計学的な有意差は認められなかった。 投与52週時における体重のベースラインからの変化量(最小二乗平均値±標準誤差)は、デュラグルチド/デュラグルチド投与群が$-0.10 \pm 0.23 \text{ kg}$、プラセボ/デュラグルチド投与群が$-1.01 \pm 0.40 \text{ kg}$であった。 <p><u>副次評価項目:7ポイント自己測定血糖値</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 投与16週時における自己測定血糖値のプロファイルパラメータは、デュラグルチド投与群では7ポイントでベースラインから低下した。 投与16週時における自己測定血糖値のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群と比較してデュラグルチド投与群では、7ポイントで統計学的に有意に低下した。

有効性 (続 き)	<p><u>副次評価項目：インスリン投与量変化量</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 16 週時における平均インスリン用量のベースラインからの変化量は、デュラグルチド投与群で-1.1 U、プラセボ投与群で-0.3 U であり、有意差は認められなかった。
安全性	<p><u>有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 重篤な有害事象の発現割合は、デュラグルチド／デュラグルチド投与群で 5.0%(6/120 例)、プラセボ／デュラグルチド投与群で 2.6%(1/39 例)であった。死亡例はなかった。 ・ デュラグルチド／デュラグルチド投与群で報告された重篤な有害事象は、白内障、低血糖、大腸ポリープ、肺腺癌、筋炎及び変形性関節症で各 1 例であった。 ・ プラセボ／デュラグルチド投与群で報告された重篤な有害事象は、うつ病及び自殺企図で各 1 件であった。 ・ 試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／デュラグルチド投与群で 4.2%(5/120 例)、プラセボ／デュラグルチド投与群で 17.9%(7/39 例)であった。 ・ 投与 16 週時までに、1 件以上の試験治療下発現増悪有害事象(TEAE)が発現した患者の割合は、デュラグルチド投与群 52.5%(63/120 例)、プラセボ投与群 53.8%(21/39 例)であった。 ・ デュラグルチド投与群で多く認められた事象は、上咽頭炎 19 例(15.8%)、腹部不快感 10 例(8.3%)、便秘及び食欲減退で各 8 例(6.7%)、プラセボ投与群で多く認められた事象は、上咽頭炎 7 例(17.9%)、便秘 4 例(10.3%)、悪心、嘔吐、咽頭炎及び高血糖で各 2 例(5.1%)であった。 <p><u>アレルギー/過敏症反応</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 56 週時までに発現したアレルギー／過敏症反応はデュラグルチド／デュラグルチド投与群 8 例(6.7%)、プラセボ／デュラグルチド投与群 4 例(10.3%)であった。 <p><u>膵炎</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 56 週時までに、デュラグルチド／デュラグルチド投与群で膵炎に関連する事象(リパーゼ増加)が 1 件、デュラグルチドとの関連ありと報告されたが、膵炎の可能性のある症例ではなかった。 <p><u>甲状腺に関連する有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 甲状腺に関連する有害事象は報告されなかった。 <p><u>低血糖</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 投与 16 週時までの低血糖の発現割合は、デュラグルチド投与群 51 例(42.5%)、プラセボ投与群 12 例(30.8%)であり、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。 ・ 投与 16 週時までの夜間低血糖の発現割合は、デュラグルチド投与群で 8.3%(10/120 例)、プラセボ投与群で 10.3%(4/39 例)であり、統計学的有意差は認められなかった。 <p><u>臨床検査値</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインから最終観測時点までの変化量の平均値やカテゴリー変化(治療により発生した異常値、低値、高値)に基づいて検討した結果、デュラグルチド／デュラグルチド投

<p>安 全 性 (続 き)</p>	<p>与群とプラセボ／デュラグルチド投与群との間で臨床的に意義のある差は認められなかった。</p> <p><u>バイタルサイン</u></p> <p>・デュラグルチド／デュラグルチド投与群とプラセボ／デュラグルチド投与群の間に臨床的に意義のある差は認められなかった。</p>
--------------------------	---

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他
該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) 受容体作動薬

一般名：リラグルチド(遺伝子組換え)、エキセナチド、リキシセナチド

DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) 阻害剤

一般名：シタグリプチンリン酸塩水和物、ビルダグリプチン、アログリプチン安息香酸塩、リナグリプチン、テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物、アナグリプチン、サキサグリプチン水和物、トレラグリプチンコハク酸塩、オマリグリプチン

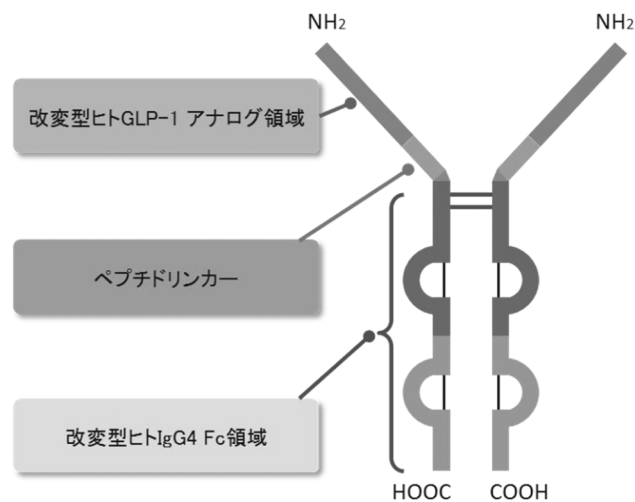
注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

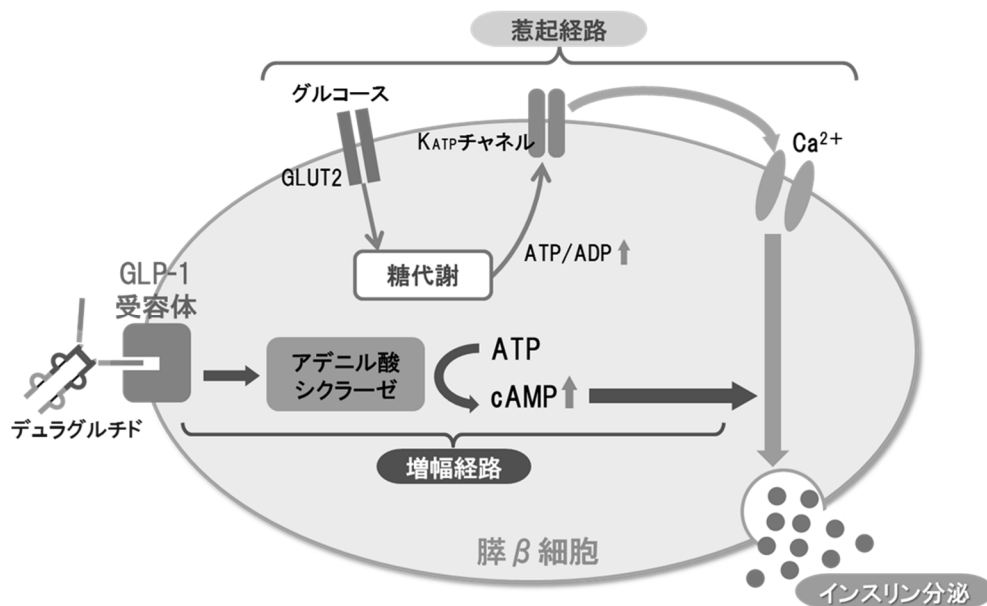
(1) 作用部位・作用機序

デュラグルチドはアミノ酸を置換したヒト GLP-1 アナログと改変ヒト IgG4 Fc 領域との融合タンパク質であり、アミノ酸置換により DPP-4 による分解に抵抗性を示し、分子量の増加により吸収速度及び腎クリアランスが低下することで作用が持続する¹⁾²⁾。デュラグルチドは、膵β細胞膜上の G タンパク質共役受容体である GLP-1 受容体を介してアデニル酸シクラーゼを活性化させ、膵β細胞内の cAMP 濃度を増加させる。その結果、高濃度グルコース存在下でインスリン分泌を亢進する(増幅経路)²⁾。

デュラグルチドの主な薬理作用は、①グルコース応答性インスリン分泌作用、②グルカゴン分泌抑制作用、③胃内容排出遅延作用であり、これらの作用により、グルコース動態とグルコース代謝を調節し、空腹時及び食後血漿中グルコース濃度が低下し、血糖コントロールを改善する。



デュラグルチドの構造



グルコースが膵β細胞内に糖輸送担体を介して取り込まれ、ミトコンドリアで代謝されると、細胞内のアデノシン三リン酸 (ATP) 濃度が上昇し、ATP 感受性カリウムチャンネルが閉じられることで細胞膜の脱分極が起こる。これにより電位依存性カルシウムチャンネルが開き、カルシウムイオン (Ca²⁺) が流入、細胞内の Ca²⁺ 濃度が高まり、インスリンが分泌される (惹起経路)。一方、GLP-1 受容体作動薬であるデュラグルチドは、膵β細胞膜上の GLP-1 受容体に作用することで、細胞内の cAMP 濃度の上昇を介して細胞内 Ca²⁺ 濃度を高め、グルコース刺激による「惹起経路」を増強することでグルコース依存的にインスリン分泌を亢進する (増幅経路)。

デュラグルチドによるグルコース応答性インスリン分泌

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) GLP-1 受容体アゴニスト作用

①ヒト GLP-1 受容体に対する結合能 (*in vitro*)²⁾

目的・方法

組換えヒト GLP-1 受容体、ヒトグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (GIP) 受容体又はヒトグルカゴン受容体を過剰発現させた細胞から調製した膜画分を用い、これら 3 種の受容体へのペプチドリガンド (GLP-1、GIP 及びグルカゴン) の結合に対するデュラグルチドの競合作用の有無を、競合的リガンド/受容体結合試験 [シンチレーション近接アッセイ (SPA) 法] により評価した。

結果

デュラグルチドはヒト GLP-1 受容体に 4.20 ± 0.45 nM の K_i で結合したが、ヒト GIP 受容体及びヒトグルカゴン受容体への結合は弱く (K_i はそれぞれ >697 nM 及び >1360 nM)、デュラグルチドはヒト GLP-1 受容体に特異的に結合することが確認された。

受容体結合の阻害定数 K _i (nM)			
	ヒト GLP-1 受容体 ^a	ヒト GIP 受容体 ^b	ヒトグルカゴン受容体 ^b
デュラグルチド	4.20 ± 0.45 (n=3)	>697 (n=1/3)	>1360 (n=1/3)
陽性対照 [GLP-1 (7-36)-NH ₂]	0.388 ± 0.043 (n=22)	>94.5 (n=1/14)	>23700 (n=1/11)

n: 試験数

a. 幾何平均値 ± 標準誤差

b. 50% 阻害に到達しなかったため、試験に用いた最高濃度を K_i とし「>」で示した。n (試験数) の x/y は、一部の結果については 50% 阻害に到達せず、K_i の平均値の算出に用いることができなかったため、合計 y 回の試験のうち x 回の試験から K_i を算出したことを示す。

②ヒト GLP-1 受容体に対する活性化作用 (*in vitro*)²⁾

目的・方法

ヒト GLP-1 受容体及び細胞内レポーター遺伝子(ルシフェラーゼ)を安定的にトランスフェクトしたヒト胎児腎臓由来(HEK)293 細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにより、GLP-1 受容体の活性化で産生される cAMP を測定し、デュラグルチドのヒト GLP-1 受容体活性化作用について評価した。

結果

デュラグルチドはヒト GLP-1 受容体に対してアゴニスト作用を示し、EC₅₀ は 12.6 ± 2.5 pM であった。また、デュラグルチドの効力は対照(LY307161)^aと比較して約2倍強かった(p<0.0001、Student の t 検定)。別試験で LY307161 の効力は天然 GLP-1 (7-37)-OH と比較して約60%低かったことから、デュラグルチドの効力は天然 GLP-1 (7-37)-OH と同程度であることが示唆される。

50%効果濃度EC ₅₀ (pM)	
デュラグルチド	12.6 ± 2.5 ^b (n=19)
対照(LY307161) ^a	26.5 ± 1.6 ^b (n=19)

n: 試験数

a. 天然型 GLP-1 (7-37)-OH の 8 位のアラニンをバリンに置換した合成ペプチド

b. 平均値±標準誤差

2) グルコース応答性インスリン分泌作用

①ラット及びカニクイザル由来膵島細胞におけるインスリン分泌作用 (*in vitro*)²⁾

目的

ラット膵島細胞及びカニクイザル膵島細胞をデュラグルチドで刺激したときのインスリン分泌を評価した。また、ラット膵島細胞では、GLP-1 受容体拮抗薬 exendin-4 (9-39) を用いてデュラグルチドのインスリン分泌作用の特異性についても検討した。

方法

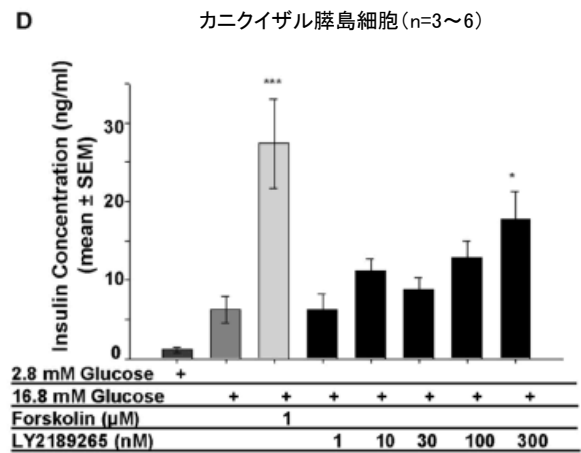
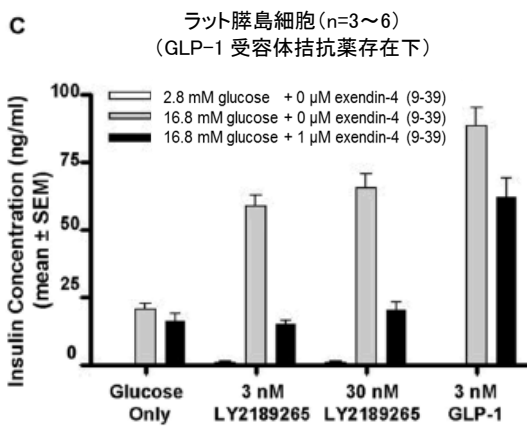
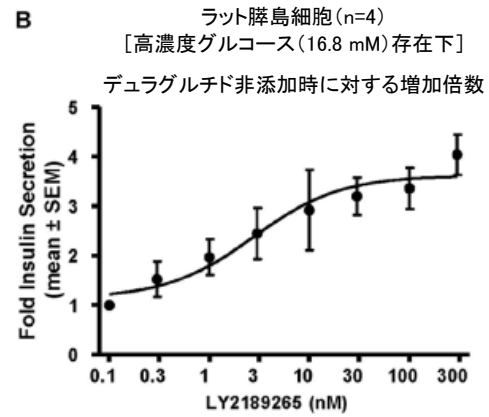
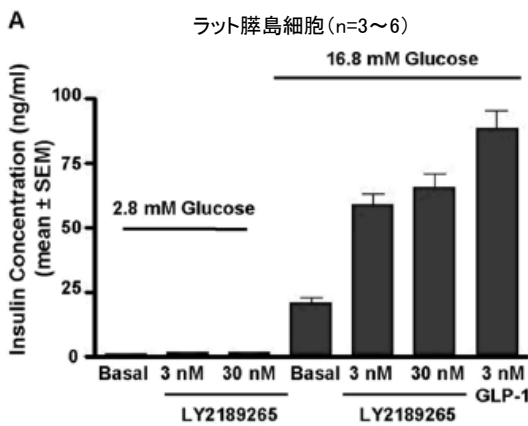
ラット膵島細胞及びカニクイザル膵島細胞を、高濃度(16.8mM)又は低濃度(2.8mM)のグルコース存在下で各濃度のデュラグルチドとインキュベートした。

ラット膵島細胞を用いて、exendin-4 (9-39) 存在下で同様の試験を行った。インキュベートした後のインスリン濃度を電気化学発光法により測定した。

結果

ラット膵島細胞において、デュラグルチドは高濃度グルコース存在下でのみ濃度依存的にインスリン分泌を亢進させた(図 A)。ラット膵島細胞において、デュラグルチドは高濃度グルコースによるインスリン分泌を濃度依存的に亢進させ(図 B)、この作用は exendin-4 (9-39) により阻害された(図 C)。カニクイザル膵島細胞において、デュラグルチドの 300 nM で高濃度グルコースによるインスリン分泌の亢進が認められた(図 D)。一方、低濃度グルコース存在下でデュラグルチドはインスリン分泌亢進作用を示さなかった。また、ラット膵島細胞において、exendin-4 (9-39) により、デュラグルチドのインスリン分泌亢進作用は阻害された。

以上より、デュラグルチドのインスリン分泌亢進作用はグルコース濃度に依存的であることが示され、GLP-1 受容体を介する特異的な作用であると考えられた。



Forskolin: 陽性対照
*p<0.05 及び***p<0.001, Dunnett の多重比較検定
(16.8 mM グルコース添加時の対照と比較)

LY2189265: デュラグルチド

ラット及びカニクイザル膵島細胞におけるデュラグルチドによるインスリン分泌作用

②ラットを用いたグルコースの段階的注入 (SGI) 試験におけるデュラグルチド単回投与によるインスリン分泌作用 (*in vivo*)²⁾

目的

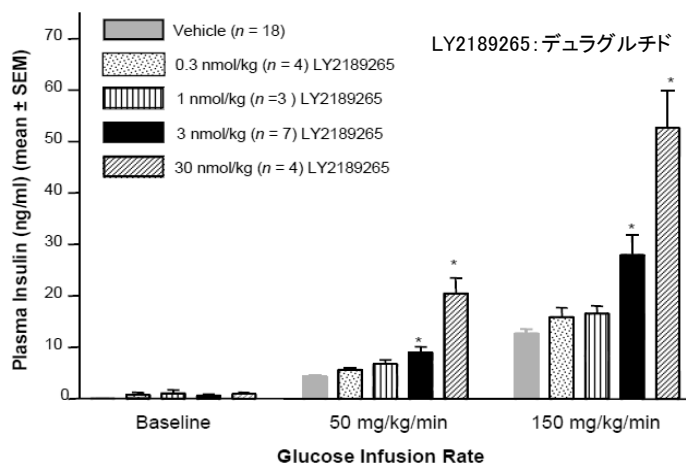
雄 Sprague Dawley ラット(36 匹)を用いた SGI 試験を実施し、デュラグルチドを単回皮下投与したときの作用時間推移を評価した。

方法

試験 1 日に 0 (溶媒: 生理食塩液)、0.3、1、3 及び 30 nmol/kg の用量でデュラグルチドを単回皮下投与した。16 時間の絶食後、試験 2 日 (単回皮下投与 24 時間後) に、生理食塩液を 20 分間、グルコースを 50 mg/kg/分の速度で 30 分間、その後、150 mg/kg/分の速度で 30 分間静脈内に注入した。採血は、グルコース注入の 20 及び 10 分前、0 分 (50 mg/kg/分負荷直前)、10、20、30 (150 mg/kg/分負荷直前)、40、50 及び 60 分後に行い、インスリン分泌作用のバイオマーカーとして、血漿中インスリン濃度を測定した。

結果

グルコースを投与することにより誘発した高血糖条件下で、デュラグルチドは、投与 24 時間後に用量依存的かつ持続的なインスリン分泌亢進作用を示し、3 及び 30 nmol/kg では統計学的有意差が見られた ($p < 0.05$ 、対応のある Student の t 検定)。



対照群(ベースライン): グルコース注入の 20 及び 10 分前、0 分のインスリン濃度の平均値
グルコース 50 mg/kg/分処置群: グルコース注入の 10、20 及び 30 分後のインスリン濃度の平均値
グルコース 150 mg/kg/分処置群: グルコース注入の 40、50 及び 60 分後のインスリン濃度の平均値
* $p < 0.05$ (対応のある Student の t 検定で溶媒と比較したときの統計学的有意差)

グルコースの段階的注入を行ったときの デュラグルチド単回投与によるインスリン分泌作用(ラット)

③カニクイザルを用いたグルコースの段階的注入(SGI)試験におけるデュラグルチド単回投与によるインスリン分泌作用(*in vivo*)²⁾

目的

カニクイザル(6 匹)を用いた SGI 試験を実施し、デュラグルチドを単回皮下投与したときの作用時間推移を評価した。

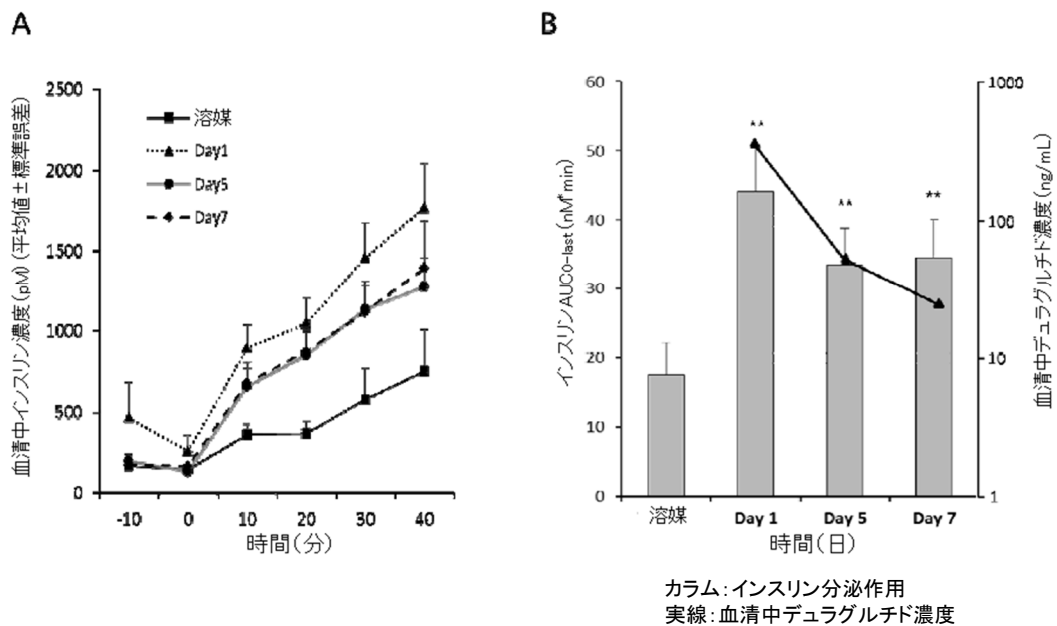
方法

試験 1 日に、溶媒(PBS)を皮下投与し、その 1~2 時間後にグルコースを 10 及び 25 mg/kg/分の速度で各 20 分間(計 40 分間)静脈内に注入し、血清中グルコース濃度の上昇を確認した。試験 3 日に、デュラグルチド 0.1 mg/kg を皮下投与し、投与 1、5 及び 7 日後(試験 4、8 及び 10 日)に試験 1 日と同様にグルコースの静脈内注入を行った。採血は、グルコース注入の 10 分前、0 分(10 mg/kg/分負荷直前)、10、20(25 mg/kg/分負荷直前)、30 及び 40 分後に行い、インスリン分泌作用のバイオマーカーとして、血清中インスリン及び C ペプチド濃度を測定した。

結果

デュラグルチド 0.1 mg/kg の単回皮下投与後、有意なインスリン分泌作用がデュラグルチド投与 7 日後まで認められた($p < 0.0001$) (図 A)。血清中 C ペプチド濃度が投与 1、5 及び 7 日後に溶媒投与時と比較して有意に上昇した($p < 0.05$)。また、デュラグルチド投与 1 日後の平均血清中デュラグルチド濃度は 324.7 ng/mL で、投与 7 日後まで血清中に定量可能なレベルのデュラグルチドが確認された(図 B)。

以上より、デュラグルチドのインスリン分泌亢進作用が確認され、その効果は投与 7 日後まで持続することが示された。



**p<0.0001 (一元配置分散分析後に Dunnett の検定で溶媒対照と比較した時の統計学的有意差)

グルコースの段階的注入を行ったときの デュラグルチド単回投与によるインスリン分泌作用(カニクイザル)

④カニクイザルを用いたグルコースの段階的注入(SGI)試験におけるデュラグルチド反復投与によるインスリン分泌作用 (*in vivo*)²⁾

目的

カニクイザル(6 匹)を用いた SGI 試験を実施し、デュラグルチドを反復投与したときの作用持続性を評価した。

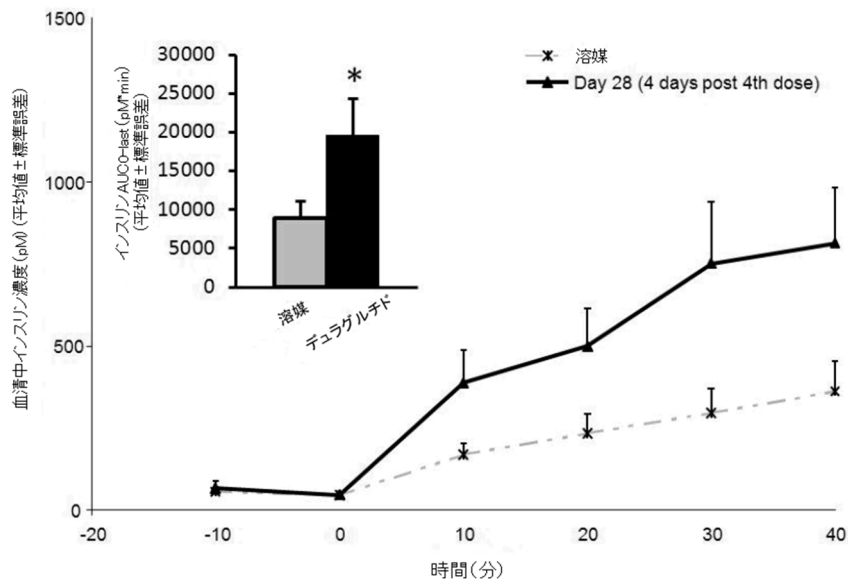
方法

試験 1 日に溶媒(PBS)を皮下投与し、直後にグルコースを静脈内に注入した。試験 3、10、17 及び 24 日に計 4 回、デュラグルチド 0.1 mg/kg を反復皮下投与し、試験 28 日(デュラグルチド最終投与 4 日後)にグルコースを再度静脈内注入した。グルコースの注入は 10 mg/kg/分の速度で 20 分間、その後 25 mg/kg/分の速度で 20 分間、計 40 分間行った。採血は、グルコース注入の 10 分前、0 分(10 mg/kg/分負荷直前)、10、20(25 mg/kg/分負荷直前)、30 及び 40 分後に行い、試験 1 日にはグルコース注入による作用のバイオマーカーとして、試験 28 日にはインスリン分泌作用のバイオマーカーとして、血清中インスリン及び C ペプチド濃度を測定した。

結果

有意なインスリン分泌亢進作用が試験 28 日(デュラグルチド最終投与 4 日後)に認められ(p<0.0001)、血清中 C ペプチド濃度は溶媒投与時と比較して有意に上昇した(p<0.0008)。また、試験 28 日の血清中デュラグルチド濃度は平均 53 ng/mL であった。

以上より、デュラグルチドを週 1 回、4 週間反復皮下投与後においても、インスリン分泌亢進作用の減弱は認められなかった。



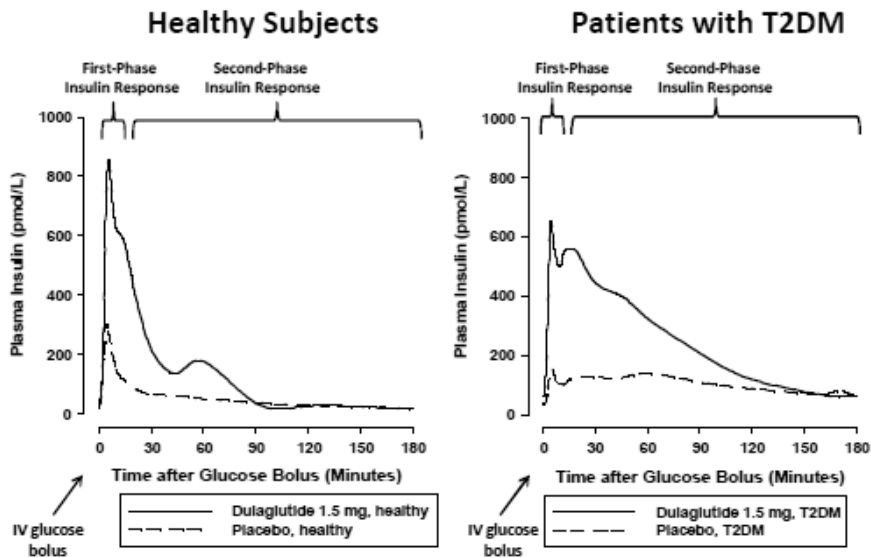
*p<0.0001 (Student の t 検定で溶媒と比較した時の統計学的有意差)

グルコースの段階的注入を行ったときの
デュラグルチド反復投与によるインスリン分泌作用(カニクイザル)

⑤ヒトにおける第 1 相及び第 2 相インスリン分泌に対する影響[外国臨床薬理試験(GBCI 試験)]¹⁰⁾

外国人 2 型糖尿病患者及び健康被験者を対象に、各投与期の Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボを単回皮下投与し、Day 3 の経静脈グルコース負荷後の第 1 相及び第 2 相インスリン分泌に対するデュラグルチドの影響を評価した(2 期クロスオーバー試験)。

その結果、2 型糖尿病患者(21 例)及び健康被験者(10 例)とも、グルコース負荷後の第 1 相(グルコース投与直後から 10 分後)及び第 2 相(グルコース投与 10 分後から 180 分後)インスリン分泌は、プラセボ投与時と比べてデュラグルチド投与時で増加した。2 型糖尿病患者にデュラグルチドを投与したとき、第 1 相インスリン分泌及び第 2 相分泌における血中インスリン濃度 AUC は、プラセボ投与時に対してそれぞれ 7.92 倍及び 2.44 倍増加した。



各投与期の Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg 又はプラセボを単回皮下投与し、Day 3 に血糖値を標準化するためインスリンを 6 時間静脈内投与した。インスリン投与終了 30 分後、第 1 相及び第 2 相インスリン分泌を促進するため 50% グルコースを静脈内急速投与 (0.3 g/kg/2 min) した。

健康被験者及び 2 型糖尿病患者でのグルコース投与後の平均血漿中インスリン濃度推移

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

⑥ヒトにおける空腹時及び食事摂取後のインスリン分泌に対する影響[外国臨床薬理試験(GBCT 試験)]¹¹⁾

外国人 2 型糖尿病患者 19 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg (11 例) 又はプラセボ(8 例)を週 1 回 6 週間皮下投与した結果、Day 38(6 回目投与後 t_{max} 付近)のインスリン濃度及び C ペプチド濃度のベースラインからの変化量のプラセボ投与群との差(最小二乗平均値)は、空腹時インスリン濃度及び C ペプチド濃度でそれぞれ 33.7 pmol/L 及び 229 pmol/L、食後 2 時間インスリン濃度及び C ペプチド濃度でそれぞれ 186 pmol/L 及び 764 pmol/L であり、空腹時に比べて標準食摂取後 2 時間で大きかったことから、グルコース濃度依存性インスリン分泌が示唆された。Day 38 の空腹時及び食後 2 時間グルコース濃度(いずれも最小二乗平均値)は、それぞれ 114 mg/dL 及び 176 mg/dL であった。

3) ヒトにおけるグルカゴン分泌抑制作用[外国第 III 相臨床試験(GBDC 試験)]¹²⁾

外国人 2 型糖尿病患者 267 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回皮下投与した際、投与 26 週時の空腹時血中グルカゴン濃度の最小二乗平均値はベースライン(平均値: 15.11 pmol/L)から 1.71 pmol/L 低下した。さらに、標準食を摂取させた 127 例の食事負荷後の血中グルカゴン濃度の $AUC_{glucagon(0-3hrs)}$ (標準食摂取後 0~3 時間)の最小二乗平均値は、ベースライン(平均値: 52.71 pmol·hr/L)から 6.89 pmol·hr/L 低下した。また、投与 52 週時の $AUC_{glucagon(0-3hrs)}$ の最小二乗平均値は、ベースラインから 9.19 pmol·h/L 低下した。

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

4) ヒトにおける胃内容排出遅延作用

①シンチグラフィーを用いた胃内容排出に対する影響[外国臨床薬理試験(GBDM 試験)]¹³⁾

外国人2型糖尿病患者を対象に、シンチグラフィーを用いて胃内容排出に対するデュラグルチドの影響を評価した。Day 1 にプラセボを、Day 8、15、22 及び 29 にデュラグルチド 1.5 mg (15 例) 又はプラセボ (10 例) を皮下投与し、シンチグラフィーでの評価は、Day 3 (ベースライン: デュラグルチド投与前) 及びデュラグルチドの t_{max} に相当する Day 10、17、24 及び 31 に実施した。

その結果、デュラグルチドを4回投与したとき、Day 3 と比べてすべてのシンチグラフィーパラメータ[AUC (残留放射能)、 t_{10} 、 t_{50} 、 t_{90} (それぞれ 10、50、90%の残留放射能が胃内から消失するまでの時間)]が増加し、胃内容排出速度が統計学的に有意に低下した(いずれも $p \leq 0.001$)。 t_{50} は、Day 3 に比べて Day 10 (デュラグルチド初回投与2日後) で約2時間遅延し、AUC は2.4倍増加した。プラセボ投与群では同様の変化は認められなかった。デュラグルチドの2回目投与以降 (Day 17、24 及び 31) の t_{50} は初回投与 (Day 10) に対してそれぞれ 88%、87% 及び 84% に短縮した。

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に1回、皮下投与である。

②アセトアミノフェンを用いた胃内容排出に対する影響[外国臨床薬理試験(GBCH 試験)]¹⁴⁾

外国人健康被験者 30 例を対象に、デュラグルチド 1.0 mg (22 例) 又は 3.0 mg (8 例) を週1回4週間 (Day 1、8、15 及び 22) 反復皮下投与した。また、胃内容排出への影響を評価するための代替マーカーとしてアセトアミノフェン 1000 mg を、Day -1 (デュラグルチドの投与前、アセトアミノフェン単独投与時)、Day 3 及び 24 (デュラグルチドの初回投与後及び最終投与後のデュラグルチドの t_{max} 到達時点)、Day 36 (デュラグルチドの最終投与約2週後) に投与し、デュラグルチドの胃内容排出に対する影響を評価した。

その結果、Day -1 に対する Day 24 及び Day 36 のアセトアミノフェンの AUC_{0-24} 及び C_{max} (いずれも最小二乗幾何平均値) の比の 90%信頼区間は、0.80~1.25 の範囲内であり、また、Day 24 及び Day 36 では t_{max} に対してデュラグルチド投与による統計学的に有意な影響は認められなかった。しかし、Day 3 では、デュラグルチド 1.0 及び 3.0 mg 投与群で、アセトアミノフェンの C_{max} はそれぞれ 36% 及び 50% 低下した。また、アセトアミノフェンの t_{max} の中央値は Day -1 が2時間であったのに対し、デュラグルチド 1.0 及び 3.0 mg 初回投与後 (Day 3) は、それぞれ3時間及び4時間であり、統計学的に有意な遅延が認められたことから (1.0 mg 投与群: $p=0.003$ 、3.0 mg 投与群: $p=0.031$)、胃内容排出速度の低下が示された。

以上、胃内容排出速度に対する影響は、デュラグルチド初回投与後が最も大きかったが、投与4回目(定常状態)のデュラグルチドは、胃内容排出速度及び胃内容排出の程度に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。

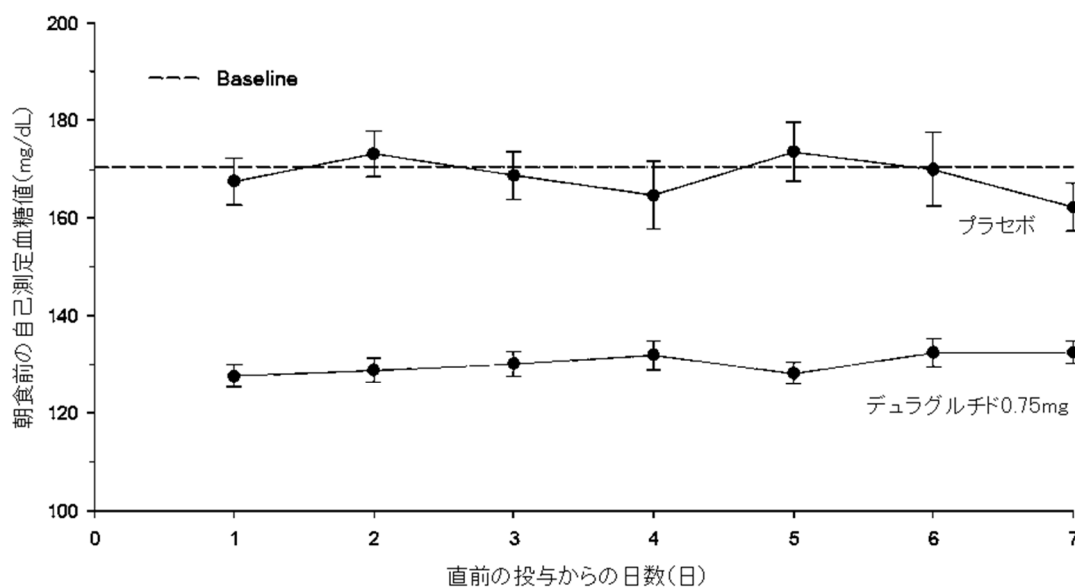
注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に1回、皮下投与である。

5) ヒトにおける血糖降下作用

血糖コントロールの1週間にわたる持続性[国内第III相臨床試験(GBDP試験)]¹⁵⁾

日本人2型糖尿病患者を対象に、デュラグルチド0.75 mg又はプラセボを週1回反復皮下投与したときの7ポイント自己測定血糖値を用いて、定常状態におけるデュラグルチドの投与間隔の1週間を通して血糖コントロールの持続性を検討した。解析には、ベースライン、投与26週及び中止時Visitの直前2週間の間に、1日以上間隔をあけて2回収集した7ポイント自己測定血糖値を用いた。各7ポイント自己測定血糖値について、直前の投与からの日数(以下、日数)を算出し(翌日を1日後とした)、デュラグルチド投与群及びプラセボ投与群での、直前の投与から7日間の自己測定血糖値の平均を日数別に投与群ごとに推定した。

その結果、デュラグルチド投与群において、投与26週時の7ポイント自己測定血糖値(毎食前及び食後2時間並びに就寝前)がすべてのポイントでベースラインから低下した。



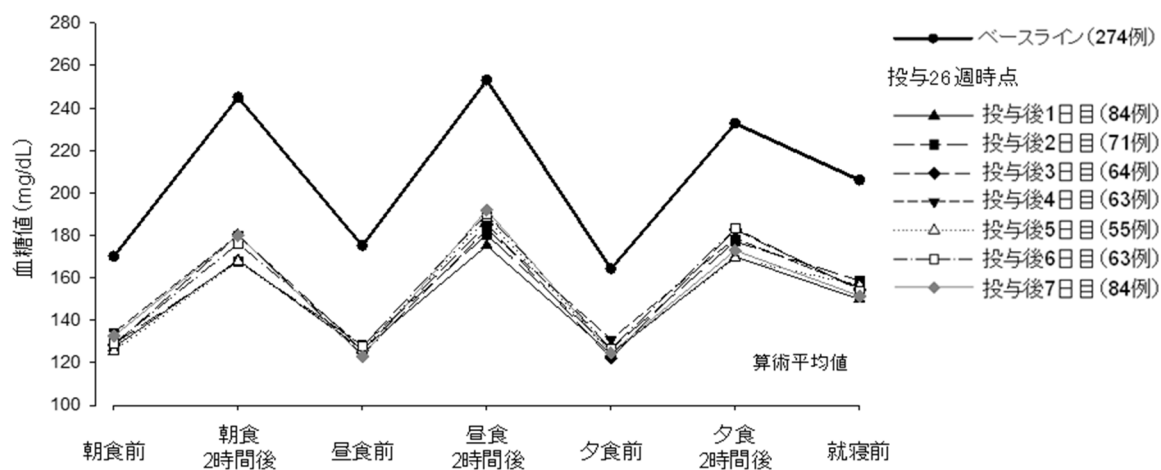
	Days	1	2	3	4	5	6	7
プラセボ	N	22	21	18	11	8	11	18
デュラグルチド 0.75mg	N	84	71	64	63	55	63	84

ベースラインの測定値があり、かつベースライン以外の測定値が少なくとも1ポイントある患者を解析
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
各投与群の推定値はベースライン値の影響を調整した値であるため、デュラグルチド0.75mg投与群とプラセボ投与群を統合したベースライン値を示した。

投与26週時(LOCF*)の直前の投与から7日間の朝食前の自己測定血糖値の推移

また、デュラグルチド投与群での投与26週時(LOCF*)の直前の投与から7日間の7ポイント自己測定血糖値(毎食前、毎食の2時間後、就寝前)の平均値の推移をベースラインと比較し、デュラグルチド投与群ではすべてのポイントで低下が認められた。直前の投与から7日間の7ポイント自己測定血糖値の推移が重なっているため、血糖降下作用が7日間にわたって持続することが示された。さらに、定常状態におけるデュラグルチドのトラフ及びピーク濃度時点の血糖降下作用は同様であり、血漿中薬物濃度の変動に関わらず、7日間にわたり一定の血糖降下作用が得られることが確認された。

* 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



※7ポイント血糖自己測定は、ベースライン及び26週の来院前2週間に1被験者当たり2回実施した

投与 26 週時 (LOCF*) の直前の投与から 7 日間の 7 ポイント自己測定血糖値の推移

* 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

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

デュラグルチドの血漿中濃度は、放射免疫測定法 (RIA 法) により測定した。

2 型糖尿病患者での薬物動態 (日本人)

< 単回投与試験 (国内第 I 相臨床試験: GBCB 試験) >

日本人 2 型糖尿病患者 32 例 (1 コホート 8 例) を対象に、デュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg を単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度の推移は以下のとおりであった。

デュラグルチドの $t_{1/2}$ は 87.6 時間、 t_{max} は 48 時間であった。デュラグルチド 0.3 mg から 6.0 mg の用量範囲内で用量を 2 倍にしたときの C_{max} の上昇及び $AUC_{0-\infty}$ の増加は、それぞれ 1.68 倍 (90% 信頼区間: 1.58、1.79) 及び 1.59 倍 (90% 信頼区間: 1.40、1.81) であり、用量の増加より小さかった。

日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg を

単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータ

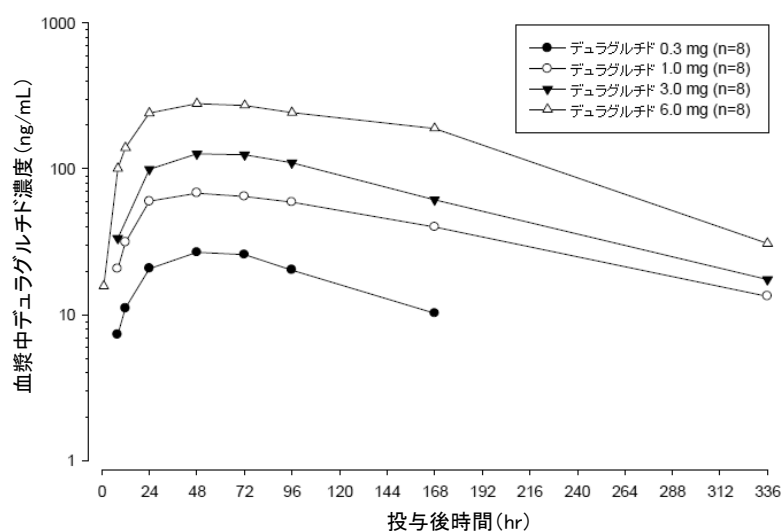
デュラグルチド 投与量 (mg)	N	AUC_{0-168} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^a (hr)	$t_{1/2}$ ^b (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)
0.3	8	2990 (23.6)	—	28.3 (29.1)	60 (48-72)	—	—	—
1.0	7 ^c	8470 (31.3)	17100 ^d (56.7)	75.8 (47.3)	48 (24-96)	115 ^d (74.9-213)	0.0586 ^d (56.7)	9.74 ^d (9.37)
3.0	7 ^c	15500 (43.5)	26000 ^e (17.0)	140 (35.3)	72 (48-96)	85.0 ^e (70.9-102)	0.116 ^e (17.0)	14.2 ^e (14.9)
6.0	8	36900 (20.4)	55400 (17.3)	289 (21.7)	48 (24-72)	77.8 (65.8-84.7)	0.108 (17.3)	12.2 (23.8)
全体	30	—	—	—	48 (24-96)	87.6 ^f (65.8-213)	0.0955 ^f (40.4)	12.1 ^f (22.8)

CL/F: 見かけのクリアランス、 V_z/F : 見かけの分布容積

幾何平均値 (変動係数%)

a. 中央値 (範囲)、b. 幾何平均値 (範囲)、c. パラメータ算出のデータが不十分な被験者 1 例を除く

d. N=4、e. N=5、f. N=17



日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.3、1.0、3.0 又は 6.0 mg を単回皮下投与したときの平均血漿中デュラグルチド濃度推移(片対数目盛)

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

<反復投与試験(国内第 I 相臨床試験:GBCL 試験)>³⁾

日本人 2 型糖尿病患者 14 例を対象に、デュラグルチド 1.0 又は 1.5 mg を週 1 回 5 週間(Day 1、8、15、22 及び 29)反復皮下投与したときの血漿中デュラグルチド濃度は、デュラグルチド 2 回目投与後に定常状態に到達した。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

<反復投与試験(国内第 III 相臨床試験:GBDP 試験)>¹⁵⁾

日本人 2 型糖尿病患者 24 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したとき、1 回目及び 5 回目投与後のデュラグルチドの薬物動態パラメータ及び血漿中濃度の推移は以下のとおりであった。

デュラグルチドの 1 回目及び 5 回目投与後の t_{max} は約 48 時間であった。5 回目投与後の定常状態での $t_{1/2}$ は 4.5 日(108 時間)であり、投与 5 回目における AUC_{0-168} に基づく累積係数(5 回目投与/1 回目投与)は 1.45 であった。

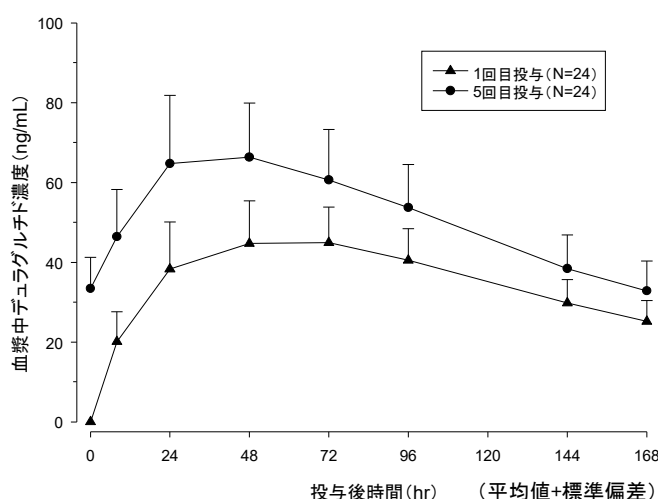
日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したときの 1 回目及び 5 回目投与後のデュラグルチドの薬物動態パラメータ

デュラグルチド投与	N	AUC_{0-168} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^a (hr)	$t_{1/2}$ ^b (hr)	CL/F (L/hr)	V_z/F (L)	R_A
1回目	24	5860 (21)	46.3 (22)	50.33 (45.87-94.67)	108 (71.3-145)	0.0764 (22)	11.9 (24)	—
5回目	24	8570 ^c (21)	67.7 (24)	48.00 (22.67-96.48)	108 ^c (71.7-167)	0.0875 ^c (21)	13.6 ^c (35)	1.45 ^c (11)

CL/F: 見かけのクリアランス、 V_z/F : 見かけの分布容積、 R_A : 蓄積係数
幾何平均値(変動係数%)

a. 中央値(範囲)、b. 幾何平均値(範囲)

c. N=23



日本人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したときの
1 回目及び 5 回目投与後の血漿中デュラグルチド濃度推移

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

デュラグルチドは胃内容排出を遅延させるため、併用する経口剤の薬物動態を変化させる可能性があることから、リシノプリル、メトプロロール、アトルバスタチン、経口避妊薬、ジゴキシン、ワルファリン、シタグリプチン、アセトアミノフェン及びメトホルミンとの薬物相互作用試験を実施した。その結果、これらの薬剤をデュラグルチドと併用する場合において、併用薬の用量調整は不要と考えられた。

1) アセトアミノフェンに対する影響(外国人)[外国臨床薬理試験(GBCH 試験)]¹⁴⁾

外国人健康被験者 30 例を対象に、デュラグルチド 1.0 mg (22 例) 又は 3.0 mg (8 例) を週 1 回 4 週間反復皮下投与した。また、アセトアミノフェン 1000 mg を、Day -1 (デュラグルチド投与前、アセトアミノフェン単独投与時)、Day 3 及び 24 (デュラグルチドの初回投与後及び最終投与後のデュラグルチドの t_{max} 到達時点)、Day 36 (デュラグルチドの最終投与約 2 週間後) に投与した。

Day 3 にアセトアミノフェン 1000 mg を投与したとき、Day -1 と比べ、アセトアミノフェンの t_{max} はデュラグルチド 1.0 及び 3.0 mg 投与群でそれぞれ 1 及び 2 時間遅延し、 C_{max} は 36 及び 50% 低下、 AUC_{0-24} はいずれの群でも 12% 低下した。一方、Day 24 及び Day 36 にアセトアミノフェンを投与したとき、デュラグルチドによるアセトアミノフェンの AUC_{0-24} 、 C_{max} 及び t_{max} に対する影響は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

2) リシノプリルに対する影響(外国人)[外国臨床薬理試験(GBCO 試験)]¹⁶⁾

リシノプリル(5~40 mg) で治療中の外国人高血圧被験者 23 例を対象に、デュラグルチド 1.5 mg を週 1 回 4 週間反復皮下投与及びリシノプリルを試験期間中 1 日 1 回経口投与した。リシノプリルは、各被験者が

使用していた製剤及び用量を継続して投与した。

デュラグルチドによるリシノプリルの AUC_{0-24} 、 AUC_{0-12} 及び C_{max} に対する影響は認められず、 AUC_{0-24} 、 AUC_{0-12} 及び C_{max} の最小二乗幾何平均値の比の Day -1 (デュラグルチド投与前) からの変動は 10%未満であった。リシノプリルの t_{max} の中央値は Day -1 と比べて Day 3 及び 24 (デュラグルチドの初回投与後及び最終投与後のデュラグルチドの t_{max} 到達時点) で 1 時間の遅延が認められた (いずれも $p < 0.001$)。

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド (遺伝子組換え) として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

3) メトプロロールに対する影響 (外国人) [外国臨床薬理試験 (GBCO 試験)]¹⁶⁾

外国人健康被験者 20 例を対象に、Day 1~7 にメトプロロール 100 mg を 1 日 1 回経口投与し、Day 5 (メトプロロールの 5 回目の投与直前) にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与した。

デュラグルチドの単回併用投与により、メトプロロールの曝露量は統計学的に有意に増加した (AUC_{0-24} の最小二乗幾何平均値: 19%増加、 C_{max} の最小二乗幾何平均値: 32%上昇) (いずれも $p \leq 0.016$)。

メトプロロールの曝露量の増加は、メトプロロールの薬物動態の変動係数 (最大 69%) と比べて小さかった。デュラグルチドとの併用投与によりメトプロロールの t_{max} に統計学的に有意な変化は認められなかった。

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド (遺伝子組換え) として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

4) ワルファリンに対する影響 (外国人) [外国臨床薬理試験 (GBCS 試験)]¹⁷⁾

外国人健康被験者 28 例を対象に、1 つの投与期ではワルファリン 10 mg を単回投与し、もう 1 つの投与期では Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与、その後 Day 3 (デュラグルチドの t_{max} 到達時点) にワルファリン 10 mg を単回投与した (2 期クロスオーバー試験)。

デュラグルチドによる S-ワルファリン及び R-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$ 、R-ワルファリンの C_{max} に対する影響は認められなかった。S-ワルファリンの C_{max} の最小二乗幾何平均値はデュラグルチド併用投与により約 22%低下したが、プロトロンビン時間の国際標準化比 (International normalized ratio: INR) の最大値 (INR_{max}) の変化はなかった。 INR_{max} 到達時間 ($tINR_{max}$) は、デュラグルチド併用投与により中央値が 6 時間遅延した。これは、デュラグルチド併用投与による S-ワルファリンの t_{max} の 4 時間の遅延及び R-ワルファリンの t_{max} の 6 時間の遅延と一致していた。また、デュラグルチド併用投与により、INR の AUC (AUC_{INR}) のわずかな増加 (約 2%) が認められた。その変化は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド (遺伝子組換え) として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

5) メトホルミンに対する影響(外国人)[外国臨床薬理試験(GBDM 試験)]¹³⁾

メトホルミン速放性製剤を使用している外国人 2 型糖尿病患者 12 例を対象に、Day 1 にプラセボを、Day 8、15、22 及び 29 にデュラグルチド 1.5 mg を皮下投与した。被験者は試験期間中もメトホルミン速放性製剤を継続して使用した。

メトホルミン速放性製剤を単独投与及びデュラグルチドを併用投与したとき、メトホルミン速放性製剤の AUC_{0-24} の最小二乗幾何平均値は、Day 3(メトホルミン速放性製剤単独投与)と比べて Day 17 及び 31(デュラグルチド併用投与)で最大 15%増加した。メトホルミン速放性製剤の C_{max} の最小二乗幾何平均値は、デュラグルチド投与により Day 3 と比べて Day 17 で 12%低下した。また、デュラグルチドのメトホルミン速放性製剤の t_{max} に対する影響は認められなかった。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

6) ジゴキシンに対する影響(外国人)[外国臨床薬理試験(GBCR 試験)]¹⁸⁾

外国人健康被験者 21 例を対象に、Day 1 にジゴキシン 0.5 mg を 12 時間間隔で 2 回経口投与し、その後 Day 2~17 に 0.25 mg を 1 日 1 回経口投与した。デュラグルチドは Day 8(デュラグルチド 1 回目投与)及び 15(デュラグルチド 2 回目投与)に 1.5 mg を皮下投与した。

定常状態のジゴキシンの AUC_{0-24} 及び t_{max} に対するデュラグルチドの影響は認められなかった。ジゴキシンの C_{max} の最小二乗幾何平均値は、デュラグルチドの 1 回目投与(Day 10)及び 2 回目投与(Day 17)後に、それぞれ 22%及び 17%低下した。ジゴキシン単独投与時と比較してデュラグルチド併用投与時にジゴキシンの C_{max} の低下が認められたが、単独投与時と併用投与時の血清中ジゴキシン濃度の違いは、投与後 4 時間までであり、その後の 4~24 時間では血清中ジゴキシン濃度の推移は一致していた。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

7) アトルバスタチンに対する影響(外国人)[外国臨床薬理試験(GBCP 試験)]¹⁹⁾

外国人健康被験者 27 例を対象に、第 1 期でアトルバスタチン 40 mg を単回投与し、第 2 期の Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与し、Day 3(デュラグルチドの t_{max} 到達時点)にアトルバスタチン 40 mg を単回投与した。

アトルバスタチンの t_{max} の中央値は、デュラグルチド併用投与により約 2.5 時間遅延した。アトルバスタチン及び主要活性代謝物 *o*-hydroxyatorvastatin の曝露量は、デュラグルチド投与後に C_{max} の最小二乗幾何平均値が最大 70%低下、 $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値が最大で 21%減少した。アトルバスタチン及び *o*-hydroxyatorvastatin の $t_{1/2}$ の最小二乗幾何平均値は、デュラグルチド投与によりそれぞれ 17%及び 41%延長した。アトルバスタチンの薬物動態の変動は 30%を超えることが知られており²⁰⁾、アトルバスタチンの主要なパラメータである AUC の変動は 30%未満であったことから、臨床的に問題ないと考えられた。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

8) 経口避妊薬に対する影響(外国人)[外国臨床薬理試験(GBCQ 試験)]²¹⁾

外国人健康女性被験者 19 例を対象に、導入期、第 1 期及び第 2 期の各期に、経口避妊薬を 1 日 1 回 28 日間経口投与した。第 2 期の Day 19 にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与した。なお、経口避妊薬は、ノルゲステメート 0.25 mg(国内未発売)及びエチニルエストラジオール 0.035 mg を含有する実薬錠 21 錠及びプラセボ錠 7 錠であった。ノルゲステメート濃度は一般的に定量化できないため、ノルゲステメートの活性代謝物であるノルエルゲストロミン及びエチニルエストラジオールの薬物動態を評価した。

デュラグルチド併用投与によるノルエルゲストロミン及びエチニルエストラジオールの AUC_{0-24} 及び $AUC_{0-\infty}$ に対する影響は認められなかった。デュラグルチド併用投与により、ノルエルゲストロミン及びエチニルエストラジオールの C_{max} の最小二乗幾何平均値はそれぞれ 26%及び 13%低下した。また、 t_{max} の中央値はそれぞれ 2 及び 0.3 時間遅延した。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

9) シタグリプチンに対する影響(外国人)[外国臨床薬理試験(GBDW 試験)]²²⁾

外国人 2 型糖尿病患者 29 例を対象に、1 つの投与期では、Day 1 にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与し、もう 1 つの投与期ではシタグリプチン 100 mg を 1 日 1 回 18 日間経口投与並びに Day 5(1 回目のデュラグルチド併用投与)及び 12(2 回目のデュラグルチド併用投与)にデュラグルチド 1.5 mg を皮下投与した(2 期クロスオーバー試験)。

1 回目のデュラグルチド併用投与では、デュラグルチドによるシタグリプチンの AUC_{0-24} に対する影響は認められなかった。2 回目のデュラグルチド併用投与では、シタグリプチン単独投与時と比べてシタグリプチンの AUC_{0-24} の最小二乗幾何平均値は 7.4%減少し、 C_{max} の最小二乗幾何平均値は 23.1%低下した。1 回目及び 2 回目のデュラグルチド併用投与では、シタグリプチン単独投与時と比べてシタグリプチンの t_{max} の中央値は約 0.5 時間遅延した。

GLP-1 受容体作動薬であるデュラグルチドの薬物動態に対する DPP-4 阻害剤の影響

デュラグルチド単独投与時に比べ、シタグリプチン 100 mg 反復投与下、デュラグルチド 1.5 mg を単回併用投与したときのデュラグルチドの AUC_{0-168} の最小二乗幾何平均値は約 38%増加し、 C_{max} の最小二乗幾何平均値は約 27%上昇した。デュラグルチド単独投与時に比べ、シタグリプチンと併用したときのデュラグルチドの t_{max} の中央値は約 24 時間遅延した。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

薬物相互作用試験の結果の要約を次の表に、また併用薬の曝露量(AUC 又は C_{max})に対するデュラグルチドの影響を図にまとめた。これらの結果より、これらの薬剤をデュラグルチドと併用する場合において、併用薬の用量調整は不要と考えられた。

薬物相互作用試験結果の要約

併用薬	デュラグルチド投与	N	併用薬に対する影響		
			AUC比 [90%信頼区間]	C _{max} 比 [90%信頼区間]	t _{max} 差(hr) [90%信頼区間]
デュラグルチド1 mgを週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン1000 mg ^a	1回目	22/22	0.88 [0.85, 0.92]	0.64 [0.59, 0.70]	1.00 [0.73, 1.73]
	4回目	22/21	1.05 [1.01, 1.08]	0.94 [0.87, 1.03]	0.02 [-0.50, 0.53]
	4回目2週間後	22/21	1.00 [0.96, 1.03]	1.04 [0.96, 1.14]	-0.02 [-0.50, 0.09]
デュラグルチド3 mgを週1回反復皮下投与					
アセトアミノフェン1000 mg ^a	1回目	8/8	0.89 [0.83, 0.95]	0.50 [0.43, 0.59]	2.15 [1.02, 3.97]
	4回目	8/6	1.13 [1.05, 1.23]	0.96 [0.82, 1.14]	0.97 [0.00, 1.48]
	4回目2週間後	8/6	1.05 [0.97, 1.14]	0.97 [0.82, 1.14]	0.49 [-0.03, 1.02]
デュラグルチド1.5 mgを単回皮下投与又は週1回反復皮下投与					
リシノプリル5~40 mg	1回目	23/22	1.06 [0.91, 1.24]	0.95 [0.81, 1.12]	-0.50 [-1.00, 0.00]
	4回目	23/18	1.05 [0.89, 1.24]	1.02 [0.86, 1.21]	1.00 [1.00, 1.00]
メプロロール100 mg	単回	20/19	1.19 [1.11, 1.28]	1.32 [1.20, 1.45]	1.00 [0.00, 3.00]
ワルファリン10 mg	単回				
S-ワルファリン		28/25	0.99 [0.96, 1.01]	0.78 [0.74, 0.83]	4.02 [3.00, 5.00]
R-ワルファリン		28/25	0.99 [0.96, 1.02]	0.86 [0.82, 0.90]	5.50 [4.00, 8.00]
メトホルミン速放性製剤	2回目	12/12	1.12 [1.02, 1.22]	0.88 [0.80, 0.98]	0.02 [-0.05, 1.03]
	4回目	12/11	1.15 [1.05, 1.26]	0.99 [0.89, 1.10]	-0.02 [-1.03, 1.02]
ジゴキシン0.25 mg	1回目	21/21	0.96 [0.88, 1.03]	0.78 [0.67, 0.92]	0.50 [0.00, 1.50]
	2回目	21/20	0.96 [0.89, 1.04]	0.83 [0.71, 0.98]	0.50 [0.00, 0.50]
アトルバスタチン40 mg	単回	27/27	0.79 [0.75, 0.82]	0.30 [0.25, 0.36]	—
経口避妊薬 ^b	単回				
ノルエルゲストロミン ^c		19/14	0.90 [0.83, 0.98]	0.74 [0.65, 0.85]	2.00 [0.00, 2.00]
エチニルエストラジオール		19/14	0.99 [0.90, 1.09]	0.87 [0.79, 0.97]	0.30 [0.00, 2.00]
シタグリプチン100 mg	1回目	28/29	1.01 [0.86, 1.17]	0.89 [0.73, 1.08]	0.50 [0.00, 1.02]
	2回目	28/27	0.93 [0.79, 1.09]	0.77 [0.63, 0.94]	0.50 [0.00, 1.00]

デュラグルチド投与: アセトアミノフェンとシタグリプチン以外の併用薬の薬物動態は、デュラグルチド単回皮下投与又は週1回反復皮下投与2日後(約48時間後:デュラグルチドt_{max}に相当)に評価した。アセトアミノフェンは注1)参照。シタグリプチンはデュラグルチド投与1日後に評価した。

N: デュラグルチド非投与時/デュラグルチド併用投与時

AUC: AUC₀₋₂₄(ワルファリンとアトルバスタチンはAUC_{0-∞})

AUC比、C_{max}比: デュラグルチド併用投与時/デュラグルチド非投与時

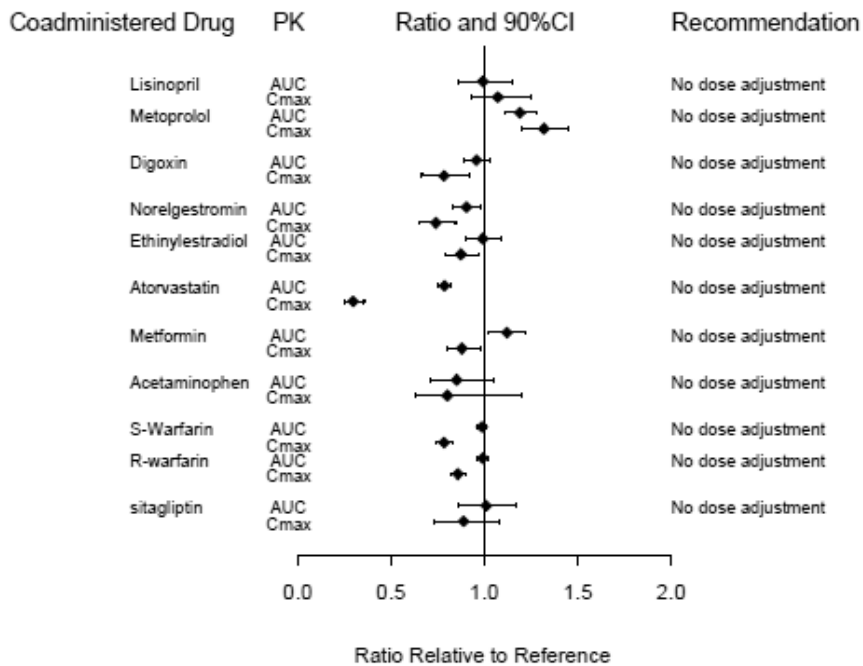
t_{max}差: デュラグルチド併用投与時-デュラグルチド非投与時

a. アセトアミノフェンの薬物動態は、デュラグルチド週1回4週間反復皮下投与時の初回及び最終投与の2日後(約48時間後:デュラグルチドt_{max}に相当)、さらにデュラグルチド最終投与の2週間後に評価した。

b. ノルゲスチメート0.25 mg(国内未発売)、エチニルエストラジオール0.035 mg

c. ノルゲスチメートの活性代謝物

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mgを週に1回、皮下投与である。



各試験のデュラグルチドの投与量: 1.5 mg (アセトアミノフェンの試験は 1.0 又は 3.0 mg)

併用薬の曝露量(AUC 又は C_{max})に対するデュラグルチドの影響

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

ノンコンパートメント解析により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

日本人 2 型糖尿病患者 24 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したとき、定常状態における見かけのクリアランス(CL/F)の幾何平均値は 0.0875 L/h(N=23)であった¹⁵⁾。

(5) 分布容積

日本人 2 型糖尿病患者 24 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を週 1 回反復皮下投与したとき、1 回目投与後における見かけの分布容積(V_z/F)の幾何平均値は 11.9 Lであった¹⁵⁾。

外国人健康被験者 22 例を対象に、デュラグルチド 0.1 mg を単回静脈内投与したときの分布容積(V_z)の幾何

平均値は、5.32 L であり、デュラグルチドは主に血液中に分布することが示された²³⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルにより解析した。

(2) パラメータ変動要因

国内臨床試験[第 I 相 (GBCB、GBCL 試験)、第 II 相 (GBCZ 試験)]、外国臨床試験[第 I 相 (GBCD)、第 II 相 (GBCJ、GBCK、GBDN)]並びに外国第 II/III 試験 (GBCF 試験)の用量選択期 (Stage 1) のデータ[1065 例(うち日本人 152 例)]より、デュラグルチドの薬物動態は、1 次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルによって表すことができた。最終モデルより算出した薬物動態パラメータの推定値は、吸収速度定数 (Ka) が 0.0186 hr^{-1} 、クリアランス (CL) が 0.0600 L/hr 、中央コンパートメントの分布容積 (V2) が 5.15 L、末梢コンパートメントの分布容積 (V3) が 2.06 L、コンパートメント間のクリアランス (Q) が 0.0426 L/hr であった。年齢、体重、BMI、性別、民族(日本人/外国人)、血清クレアチニン、用量、喫煙及び腎機能を薬物動態に影響を及ぼす可能性のある要因として検討した結果、薬物動態に統計学的に有意な影響を及ぼす要因として体重が特定され、体重の軽い患者でデュラグルチドの曝露量が高くなることが示された。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

4. 吸収

(外国人データ)

絶対的バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者 16 例を対象に、デュラグルチド 1.5 mg 単回皮下投与又はデュラグルチド 0.1 mg 単回静脈内投与した 2 期クロスオーバー試験より、 $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値に基づき算出した静脈内投与に対する皮下投与の絶対的バイオアベイラビリティの推定値 [$AUC_{0-\infty}$ 比 (90%信頼区間)] は 0.443 (0.395、0.497)、 AUC_{0-168} の最小二乗幾何平均値に基づき算出した平均絶対的バイオアベイラビリティ [AUC_{0-168} 比 (90%信頼区間)] は 0.371 (0.335、0.410) であった。

なお、母集団薬物動態解析より推定した 0.75 及び 1.5 mg の絶対的バイオアベイラビリティはそれぞれ 0.647 及び 0.470 であった²³⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

(外国人データ)

相対的バイオアベイラビリティ

外国人健康被験者 8 例を対象に、デュラグルチド 0.75 mg を単回皮下投与又は単回筋肉内投与した 2 期クロスオーバー試験より、皮下投与に対する筋肉内投与の相対的バイオアベイラビリティ[AUC_{0-∞}比(90%信頼区間)]は 0.962(0.858、1.08)であった²³⁾。

外国人健康被験者 45 例を対象に、3 つの異なる投与部位(腹部、上腕部及び大腿部)にデュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したとき、腹部投与に対する相対的バイオアベイラビリティ[AUC_{0-∞}比(90%信頼区間)]は、上腕部で 0.973(0.941、1.01)、大腿部で 0.989(0.956、1.02)であった²⁴⁾。

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当しない

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

一般的なタンパク異化経路によってアミノ酸に分解されると推定される。

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当しない

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

1) 65 歳以上の 2 型糖尿病患者での薬物動態(外国人)[外国臨床薬理試験(GBCT 試験)]¹¹⁾

高齢の外国人 2 型糖尿病患者 29 例(65~76 歳)を各投与群に割付け、デュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg を週 1 回 6 週間(Day 1、8、15、22、29 及び 36)反復皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

1 回目(Day 1)及び 6 回目(Day 36)投与後の t_{max} は 48~72 時間、最終投与後の $t_{1/2}$ は 117~131 時間であった。Day 36 の累積係数は、約 1.5 であった。

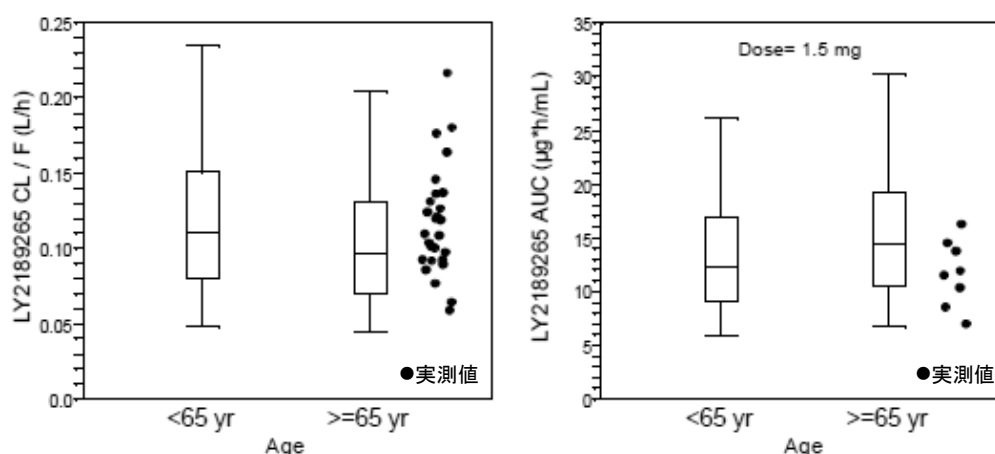
さらに、本試験の 65 歳以上の 2 型糖尿病患者でのデュラグルチドの薬物動態は、他の 6 試験[国内臨床試験(GBCB、GBCL 及び GBCZ 試験)、外国臨床試験(GBCD、GBCJ 及び GBCK 試験)]の母集団薬物動態モデルを用いて推定した 65 歳未満の 2 型糖尿病患者の薬物動態と全般的に一致していた。

65 歳以上の外国人 2 型糖尿病患者にデュラグルチド 0.5、0.75 又は 1.5 mg を週 1 回 6 週間反復皮下投与したときの 1 回目及び 6 回目投与後のデュラグルチドの薬物動態パラメータ

デュラグルチド 投与量(mg)	N	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (hr)	t _{1/2} ^b (hr)	CL/F (L/hr)	V _z /F (L)	R _A
0.5	1回目	9 3160 (41)	24.8 (44)	72.0 (48.0-95.5)	—	—	—	—
	6回目	9 4680 (42)	34.6 (37)	48.0 (12.0-72.0)	123 ^c (113-134)	0.107 (42)	18.0 ^c (21)	1.48 (17)
0.75	1回目	11 4630 (31)	37.7 (33)	71.7 (12.0-95.2)	—	—	—	—
	6回目	11 6730 (32)	51.6 (30)	48.0 (24.0-72.5)	131 ^d (107-189)	0.111 (32)	19.2 ^d (19)	1.45 (17)
1.5	1回目	9 7700 (22)	62.2 (23)	48.0 (24.0-95.8)	—	—	—	—
	6回目	8 11300 (29)	89.4 (30)	48.0 (24.0-72.0)	117 (98.1-147)	0.133 (29)	22.5 (24)	1.51 (19)

CL/F: 見かけのクリアランス、V_z/F: 見かけの分布容積、R_A: 蓄積係数
幾何平均値(変動係数%)

a. 中央値(範囲)、b. 幾何平均値(範囲)、c. N=7、d. N=9



年齢別(65歳未満、65歳以上)の他の6試験の母集団薬物動態モデルからのCL/Fの推定値(左図)及びデュラグルチド1.5mg週1回皮下投与後の定常状態でのAUCの推定値(右図)と本試験の実測値との比較

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75mgを週に1回、皮下投与である。

2) 腎機能障害患者での薬物動態(外国人)[外国臨床薬理試験(GBCM試験)]²⁵⁾

腎機能正常被験者[クレアチニンクリアランス(CrCL)>80 mL/min]16例、軽度腎機能障害患者(50<CrCL≤80 mL/min)8例、中等度腎機能障害患者(30≤CrCL≤50 mL/min)8例、高度腎機能障害患者(CrCL<30 mL/min)8例及び末期腎疾患患者(ESRD)(3ヵ月以上血液透析を受けている)8例を対象に、デュラグルチド1.5mgを単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

腎機能障害の程度によりデュラグルチドの t_{max} 及び $t_{1/2}$ に明らかな違いは認められなかった。いずれの薬物動態パラメータにおいても、腎機能正常被験者に対する最小二乗幾何平均値の比は末期腎疾患患者(ESRD)で最も小さく、中等度腎機能障害患者で最も大きかった。中等度腎機能障害患者は腎機能正常被験者と比べ、 $AUC_{0-\infty}$ が約28%、 C_{max} が約23%、統計学的に有意に増加、上昇した($p \leq 0.031$)。腎機能正常被験者に対する軽度、中等度及び高度腎機能障害患者、末期腎疾患患者(ESRD)のデュラグルチドの $AUC_{0-\infty}$ の最小二乗幾何平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.20(1.06、1.35)、1.28(1.13、1.44)、1.14(1.00、1.29)及び1.12(0.995、1.26)であった。また、 C_{max} の最小二乗幾何平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ1.13(0.963、1.31)、1.23(1.05、1.43)、1.20(1.02、1.40)及び1.11(0.950、1.30)であった。

腎機能障害の程度別のデュラグルチド 1.5 mg 単回皮下投与後のデュラグルチドの薬物動態パラメータ

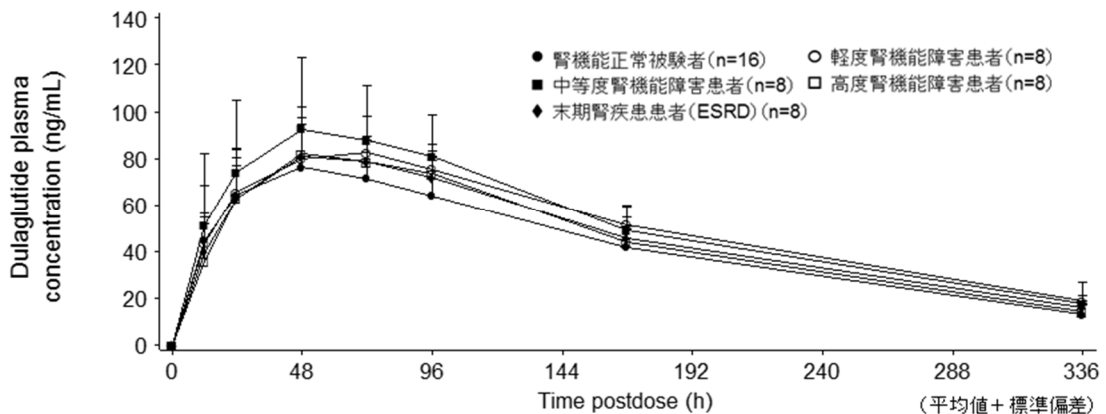
腎機能障害の程度	N	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (hr)	t _{1/2} ^b (hr)	CL/F (L/hr)	V _z /F (L)
正常	16	9460 (25)	15900 ^c (24)	74.7 (29)	48.10 (12.02-96.05)	108 ^c (84.4-169)	0.0941 ^c (24)	14.6 ^c (23)
軽度	8	10900 (11)	19700 (18)	86.1 (15)	71.38 (47.37-94.47)	119 (96.9-187)	0.0763 (18)	13.1 (13)
中等度	8	11400 (23)	20500 (12)	92.3 (26)	71.73 (47.88-97.02)	137 (83.3-168)	0.0730 (12)	14.4 (36)
高度	8	10200 (19)	17000 ^d (15)	85.0 (20)	59.95 (47.60-97.47)	103 ^d (88.8-121)	0.0881 ^d (15)	13.1 ^d (22)
末期(ESRD)	8	10400 (11)	18300 (14)	84.6 (13)	60.68 (46.70-72.33)	123 (90.6-203)	0.0819 (14)	14.6 (20)

CL/F: 見かけのクリアランス、V_z/F: 見かけの分布容積

幾何平均値(変動係数%)

a. 中央値(範囲)、b. 幾何平均値(範囲)

c. N=15、d. N=7



デュラグルチド 1.5mg を単回皮下投与したときの腎機能障害の程度別の血漿中デュラグルチド濃度推移

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

3) 肝機能障害患者での薬物動態(外国人)[外国臨床薬理試験(GBDO 試験)]²⁶⁾

肝機能正常被験者 11 例、軽度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 A)6 例、中等度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B)6 例、高度肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 C)3 例を対象に、デュラグルチド 1.5 mg を単回皮下投与したときのデュラグルチドの薬物動態パラメータは次頁のとおりであった。

肝機能障害患者では肝機能正常被験者と比べて統計学的に有意な AUC_{0-∞} の減少及び C_{max} の低下が認められた。AUC_{0-∞} 及び C_{max} (いずれも最小二乗幾何平均値) は中等度肝機能障害患者で最も低く、その値は、肝機能正常被験者の AUC_{0-∞} の約 67%、C_{max} の約 70% であった。肝機能正常被験者に対する、軽度、中等度及び高度肝機能障害患者のデュラグルチドの AUC_{0-∞} の最小二乗幾何平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ 0.774(0.649, 0.922)、0.669(0.556, 0.805) 及び 0.791(0.632, 0.989) であった。また、C_{max} の最小二乗幾何平均値の比(90%信頼区間)は、それぞれ 0.791(0.654, 0.957)、0.703(0.582, 0.849) 及び 0.761(0.597, 0.971) であった。t_{max} は肝機能障害の重症度の上昇に伴い遅延した。

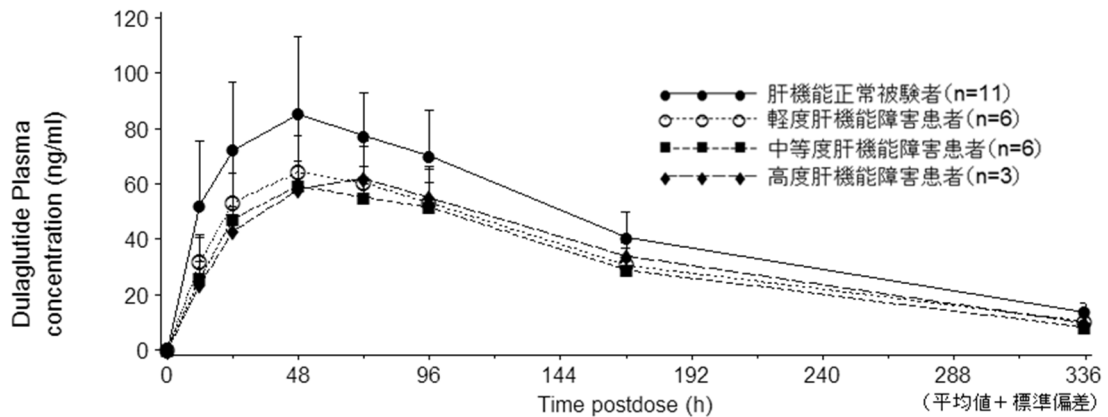
肝機能障害の程度別のデュラグルチド 1.5 mg 単回皮下投与後のデュラグルチドの薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	N	AUC ₀₋₁₆₈ (ng·hr/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (hr)	t _{1/2} ^b (hr)	CL/F (L/hr)	V _z /F (L)
正常	11	10200 (26)	16300 (24)	84.5 (29)	48.00 (24.02-72.02)	104 (88.6-116)	0.0920 (24)	13.8 (27)
軽度	6	7670 (27)	12200 (26)	63.0 (30)	48.01 (47.95-72.02)	101 (86.2-116)	0.123 (26)	17.9 (27)
中等度	6	7220 (19)	11200 ^c (14)	58.1 (28)	59.96 (47.10-95.97)	88.2 ^c (75.1-104)	0.135 ^c (14)	17.1 ^c (20)
高度	3	7660 (13)	12500 (5)	61.3 (18)	71.93 (71.90-71.98)	99.2 (76.4-121)	0.120 (5)	17.1 (24)

CL/F: 見かけのクリアランス、V_z/F: 見かけの分布容積
幾何平均値(変動係数%)

a. 中央値(範囲)、b. 幾何平均値(範囲)

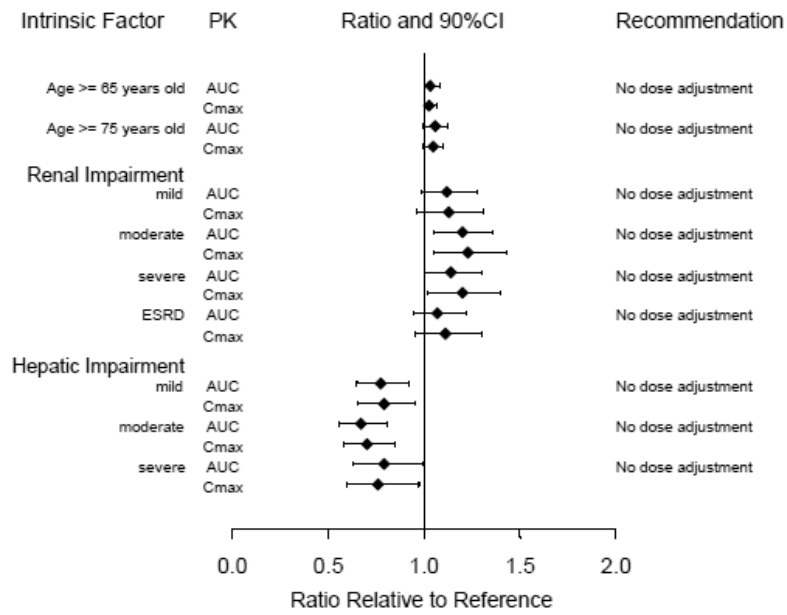
c. N=5



デュラグルチド 1.5mg を単回皮下投与したときの肝機能障害の程度別の血漿中デュラグルチド濃度推移

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下投与である。

年齢、腎機能障害又は肝機能障害の影響を図にまとめた。これらの要因に基づく、デュラグルチドの用量調整は不要と考えられた。



デュラグルチドの薬物動態に対する年齢(65歳未満、65歳以上)、腎機能障害及び肝機能障害の程度の影響

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者[インスリン製剤による速やかな治療が必須となるので、本剤を投与すべきでない。]
- 2.3 重症感染症、手術等の緊急の場合[インスリン製剤による血糖管理が望まれるので、本剤の投与は適さない。]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対する過敏症の既往がある患者に本剤を再投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が十分考えられるため、このような患者には本剤の投与を避けること。
- 2.2 糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性昏睡又は前昏睡、1型糖尿病の患者に対しては、インスリン製剤による速やかな治療が必須となるため、このような患者には本剤の投与を避けること。
- 2.3 一般に、感染、手術、外傷などのストレスは、交感神経の緊張やインスリン拮抗ホルモン分泌増加を介して血糖値を上昇させると考えられている²⁷⁾。そのためインスリン必要量が増加し、GLP-1受容体作動薬を含むインスリン以外の薬剤では、十分な血糖コントロールが期待できずに代謝性アシドーシスを惹起する可能性があるため、こまめな血糖チェックをしながら病態に応じてインスリン投与にて血糖コントロールすることが適切と考えられる²⁸⁾。

27) 小林正 編集, インスリン療法マニュアル第4版, 106-109 (2008)

28) 日本糖尿病学会 編・著, 糖尿病専門医研修ガイドブック(改訂第6版), 361-364, (2014)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤はインスリンの代替薬ではない。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。類薬において、インスリン依存状態の患者で、インスリンから GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現した症例が報告されている。

8.2 投与する場合には、血糖、尿糖を定期的に検査し、薬剤の効果を確かめ、3~4 ヶ月間投与して効果が不十分な場合には、より適切と考えられる治療への変更を考慮すること。

8.3 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。[16.1 参照]

8.4 本剤の使用にあたっては、患者に対し、低血糖症状及びその対処方法について十分説明すること。[9.1.3、11.1.1 参照]

8.5 低血糖があらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときは注意すること。[11.1.1 参照]

8.6 急性膵炎が発現することがあるので、急性膵炎の初期症状(嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等)があらわれた場合は、使用を中止し、速やかに医師の診断を受けるよう指導すること。[9.1.2、11.1.3 参照]

8.7 胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性を考慮し、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。[9.1.2、11.1.3 参照]

8.8 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。[15.2 参照]

8.9 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもと実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

8.10 本剤と DPP-4 阻害剤はいずれも GLP-1 受容体を介した血糖降下作用を有している。両剤を併用した際の臨床試験成績はなく、有効性及び安全性は確認されていない。

(解説)

8.1 デュラグルチドはインスリン製剤の代替薬ではない。類薬において、インスリン依存状態の患者(1 型糖尿病患者、インスリン治療が不可欠な 2 型糖尿病患者等)で、インスリン製剤から GLP-1 受容体作動薬に切り替え、急激な高血糖及び糖尿病性ケトアシドーシスが発現したとの報告があるため、インスリン依存状態の患者では、インスリン製剤から本剤への切り替えを行わないこと。本剤の投与に際しては、患者のインスリン依存状態を確認し、投与の可否を判断すること。

インスリン依存状態とは、インスリンが絶対的に欠乏し、生命維持の為にインスリン治療が不可欠な状態のことをいう。インスリン分泌能の目安である、空腹時血中 C ペプチド値が 0.5 ng/mL 以下、24 時間尿中 C ペプチド排泄量が 20 µg/日以下であれば、インスリン依存状態と考えられている²⁹⁾。ただし、C ペプチドは腎機能の低下により、みかけ上高値に出ることもあり鑑別が難しい場合がある。患者の合併症や糖尿病治療歴を確認し総合的に判断すること。

29) 日本糖尿病学会 編, 糖尿病治療ガイド, 11-12, 2014-2015

8.2 本剤投与時には、HbA1c 値を含む血糖、尿糖検査を定期的に実施して、薬効発現の有無を確認すること。

3～4ヵ月間投与しても効果不十分な場合は、他の治療薬への切り替えを検討すること。

<国内第Ⅲ相臨床試験[単独療法(GBDP試験)]>

食事・運動療法、又は食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤投与(試験開始前にウォッシュアウト)にて治療中の日本人2型糖尿病患者280例を対象に、デュラグルチド0.75mgを週1回52週間皮下投与した結果、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 $p<0.001$)。

<国内第Ⅲ相臨床試験[併用療法(GBDQ試験)]>

食事・運動療法に加え経口血糖降下薬単剤(SU、ビッグアナイド、TZD、 α -GI又はグリニド^{a)})投与にて血糖コントロール不十分な日本人2型糖尿病患者394例を対象に、デュラグルチド0.75mgを週1回52週間併用投与した結果、いずれの併用群でも、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14週時から投与52週時(LOCF*)まで認められた(いずれも $p<0.001$)。

a:速効型インスリン分泌促進剤

*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

- 8.3 本剤は持続性製剤であり、本剤中止後も効果が持続する可能性があるため、血糖値の変動や副作用予防、副作用発現時の処置について十分留意すること。

日本人2型糖尿病患者24例を対象に、デュラグルチド0.75mgを週1回反復皮下投与した国内第Ⅲ相臨床試験(GBDP試験)では、1回目及び5回目投与後の血漿中デュラグルチドの半減期は4.5日(108時間)であり、投与5回目における AUC_{0-168} の累積係数は1.45であった¹⁵⁾。

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

15) 社内資料:日本人2型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験(GBDP試験)
(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.5)

- 8.4 患者に対して、低血糖症状及びその対処方法について十分に説明し、低血糖症状が認められた場合、糖質を含む食品や砂糖を摂取するなどの適切な処置を行うこと。

「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

- 8.5 低血糖により集中力低下、精神障害、意識障害、痙攣、昏睡等を起こすことがあるため、高所作業、自動車の運転等に従事している患者に投与するときには注意すること。

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

- 8.6 国内及び外国の臨床試験において、急性膵炎の報告がある。急性膵炎が発現した場合には、本剤の投与を中止し、再投与しないこと。患者には、急性膵炎に特徴的な症状(上腹部の急性腹痛発作や圧痛、嘔吐を伴うような持続的な激しい腹痛等)を説明し、症状が見られた場合は使用を中止し、医師の診断を受けるよう指導すること。

- 8.7 国内及び外国の臨床試験において、悪心、嘔吐、下痢、便秘等のデュラグルチドとの因果関係が否定できない有害事象の発現が報告されている。このような胃腸障害が発現した場合、急性膵炎の可能性もありうることから、必要に応じて画像検査等による原因精査を考慮するなど、慎重に対応すること。

- 8.8 本剤投与中は、甲状腺関連の症候の有無を確認し、異常が認められた場合には、専門医を受診するよう指導すること。

「Ⅷ. 12. (2) 非臨床試験に基づく情報」の項参照

8.9 本剤を患者が自己注射するにあたっては、患者が自己注射方法を十分に理解し、実施することが必要である。また、注入器の安全な廃棄方法の指導も必要である。

自己注射に関する留意点を以下に示す。

- ・ 投与方法について十分な教育訓練を実施した後、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。
- ・ 注入器の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。
- ・ 添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

8.10 デュラグルチドとDPP-4阻害剤はいずれもGLP-1受容体を介した血糖降下作用を有しているが、両剤を併用した臨床試験は実施されておらず、有効性及び安全性が確認されていないため、設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者

使用経験がなく、胃腸障害の症状が悪化するおそれがある。

9.1.2 膵炎の既往歴のある患者

[8.6、8.7、11.1.3 参照]

9.1.3 低血糖を起こすおそれがある以下の患者又は状態

- ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全
- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
- ・激しい筋肉運動
- ・過度のアルコール摂取

[8.4、11.1.1 参照]

9.1.4 腹部手術の既往又は腸閉塞の既往のある患者

腸閉塞を起こすおそれがある。[11.1.4 参照]

(解説)

9.1.1 重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者での検討は行われていないが、国内及び外国の臨床試験において、悪心、嘔吐、下痢、便秘等のデュラグルチドとの因果関係が否定できない有害事象の発現が報告されているため、重症胃不全麻痺等の重度の胃腸障害のある患者には、これらの症状が悪化するおそれがあることを考慮して慎重に投与すること。

9.1.2 膵炎の既往のある患者での検討は行われていないが、国内及び外国の臨床試験において、膵炎の報告がある。2 型糖尿病患者では、一般集団と比べて急性膵炎の発現リスクが高いことが報告されており³⁰⁾⁻³³⁾、また、その他の GLP-1 受容体作動薬においても、急性膵炎の発現が報告されている。膵炎の既往のある患者においては、膵炎が発現するリスクが高まる可能性があるため、慎重に投与すること。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

30) Keech, A. et al.: Lancet, 366(9500), 1849-1861 (2005)

31) Noel, RA. et al.: Diabetes Care, 32(5), 834-838 (2009)

32) Girman, CJ. et al.: Diabetes Obes Metab., 12(9), 766-771 (2010)

33) Urushihara, H. et al.: PLoS One, 7(12), e53224 (2012)

9.1.3 ・脳下垂体機能不全又は副腎機能不全

脳下垂体機能不全になると、血糖上昇作用や催糖尿病作用を有する下垂体分泌ホルモンの分泌不全や欠乏を引き起こして、糖新生が減少し、そこにインスリン感受性の亢進も加わり、低血糖を来すことが知られている。また、副腎皮質ホルモンであるコルチゾールは、糖新生を促進してグルカゴン分泌を刺激したり、グルカゴンやアドレナリンによるグリコーゲン分解作用を促進する。つまり、副腎機能不全になると糖新生やグリコーゲン分解の低下等が生じ、低血糖が起こりうることが考えられている。

- ・栄養不良状態、飢餓状態、不規則な食事摂取、食事摂取量の不足又は衰弱状態
飢餓状態、不規則な食事摂取状態の患者においては、低血糖を生じやすくなる。

- ・ 激しい筋肉運動

運動すると、通常、骨格筋のインスリン感受性が増加する。また、運動による骨格筋の血流増加とそれに伴うインスリン及びグルコースの組織への到達量の増大により、運動強度の増加とともにブドウ糖の利用も増加する。

- ・ 過度のアルコール摂取者

アルコールを摂取すると肝での糖新生が抑制されて、低血糖が増悪するおそれがある。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

9.1.4 国内臨床試験(GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験)では、消化管閉塞は認められなかった。また、外国臨床試験での発現割合は低く、対照群と同程度であり、デュラグルチド投与による発現リスクの増加は示唆されなかったが、注意喚起が必要な事象であることから設定した。

「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。妊娠ラット又はウサギに本剤(ヒトに週1回本剤0.75 mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の71又は21倍以上)を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた。妊娠及び授乳期のラットに本剤(ヒトに週1回本剤0.75 mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の27倍)を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが、新生児ラットに本剤(ヒトに週1回本剤0.75 mgを皮下投与した場合の血漿中曝露量の149倍)を投与した場合、記憶障害は認められなかった。

(解説)

妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、妊婦における安全性は確立していないことから設定した。

ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ラットにデュラグルチド(0.49、1.63、4.89 mg/kg)を3日に1回皮下投与した結果、母動物の摂餌量減少及び体重低下に関連して、1.63 mg/kg(AUCに基づく臨床用量の22.5倍)以上の用量で胎児の体重低下が認められたほか、4.89 mg/kg群(AUCに基づく臨床用量の71.1倍)の胎児で生存率のわずかな低下及び骨化変異が認められたが、催奇形性は認められなかった³⁴⁾。また、ウ

サギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、妊娠ウサギにデュラグルチド(0.04、0.12、0.41 mg/kg)を3日に1回皮下投与した結果、母動物の摂餌量減少及び体重低下に関連して、0.41 mg/kg 群(AUCに基づく臨床用量の21.2倍)で胎児骨格に対する影響が認められたが、催奇形性は認められなかった³⁵⁾。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、着床から離乳期の間、妊娠ラットにデュラグルチド(0.2、0.49、1.63 mg/kg)を3日に1回皮下投与した結果、Biel型水迷路を用いたF1出生児の記憶評価の試行2回目に、1.63 mg/kg 群(AUCに基づく臨床用量の26.8倍)のF1雌で溶媒対照群と比較して統計学的に有意な回避時間の延長及びエラー数の増加が認められた。この所見は、母動物の摂餌量減少及び体重低下が認められた用量で認められた。記憶障害は記憶評価の試行1回目には認められず、また同用量群のF1雄には認められなかった³⁶⁾。新生児ラットを用いた毒性試験において、ラットにデュラグルチド(0.5、2、7 mg/kg)を生後7日から、3日に1回皮下投与した結果、Biel型水迷路を用いた評価において最高用量の7 mg/kg 群(AUCに基づく臨床用量の149倍)で記憶障害は認められなかった³⁷⁾。

このことから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいと考えられる。

「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

- 34) 社内資料:ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験(2015年7月3日承認、CTD2.6.6.6.3)
- 35) 社内資料:ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験(2015年7月3日承認、CTD2.6.6.6.4)
- 36) 社内資料:ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(2015年7月3日承認、CTD2.6.6.6.5)
- 37) 社内資料:新生児ラットを用いた毒性試験(2015年7月3日承認、CTD2.6.6.6.6)

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。

(解説)

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、授乳婦における安全性は確立していないことから設定した。デュラグルチドの乳汁中への移行は不明である。授乳中の婦人に投与する場合には、授乳の継続又は中止を検討すること。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性は確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。[16.6.3 参照]

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることから、高齢者に対する一般的注意として設定した。65歳以上の2型糖尿病患者を対象にデュラグルチド0.5、0.75及び1.5mgを週1回、6週間皮下投与した外国臨床薬理試験(GBCT試験)では、デュラグルチドの安全性及び良好な忍容性が確認され、また、デュラグルチドの薬物動態は、他の6試験[国内臨床試験(GBCB、GBCL及びGBCZ試験)、外国臨床試験(GBCD、GBCJ及びGBCK試験)]の母集団薬物動態モデルを用いて推定した65歳未満の2型糖尿病患者の薬物動態と全般的に一致していた¹¹⁾。日本人2型糖尿病患者を対象にデュラグルチド0.75mgを週1回皮下投与した国内第Ⅲ相臨床試験[単独療法(GBDP試験)、SU及び/又はビッグアナイドとの併用療法(GBDY試験)]では、ベースラインから投与26週までのHbA1c値及び体重の変化量に関して、年齢(65歳以上と65歳未満)による明らかな影響は見られなかった。また、デュラグルチド投与群の有害事象の発現割合に関して、両試験で年齢による明らかな影響は見られなかったが、GBDY試験の低血糖の発現率は、デュラグルチド投与群及びインスリン グラルギン投与群共に、年齢が65歳未満の被験者と比べて65歳以上の被験者で高かった。

「Ⅶ. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照

注)本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75mgを週に1回、皮下投与である。

10) 社内資料:高齢2型糖尿病患者における薬物動態試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.7)

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 インスリン製剤 SGLT2阻害剤 等 [11.1.1参照]	低血糖の発現に注意すること。特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤と併用する場合、低血糖のリスクが増加するおそれがある。これらの薬剤と併用する場合、低血糖のリスクを軽減するため、これらの薬剤の減量を検討すること。	血糖降下作用が増強される。

(解説)

GLP-1 受容体作動薬は、血糖値依存的にインスリン分泌促進作用を示すことから、単独療法において低血糖の発現割合は低い、特にスルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤又はインスリン製剤との併用により、血糖降下作用が増強され、低血糖の発現リスクを増加させる可能性があるため、十分注意すること。

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」、「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が増強される薬剤 β-遮断剤 モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤等 [11.1.1参照]	血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が増強される。

(解説)

これら血糖降下作用を増強する薬剤との併用により、デュラグルチドの血糖降下作用が増強される可能性があるため、十分に注意すること。

β-遮断剤

低血糖時にはアドレナリンのβ₂ 受容体刺激により肝の糖新生が起こり低血糖が回復するが、非選択性のβ遮断剤はこの回復を阻害するといわれている³⁸⁾。さらにβ遮断剤には低血糖に対する交感神経の症状(振戦、動悸等)を不顕在化し、低血糖を遷延させる可能性がある。

モノアミン酸化酵素(MAO)阻害剤

MAO 阻害剤はインスリンの分泌を促進し、糖新生を阻害する³⁹⁾。

「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照

38) 田原保宏 他:臨床と薬物治療, 9(2), 176-179(1990)

39) 仲川義人:医薬品相互作用, 医薬ジャーナル社, 第2版, 778-779(1998)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
血糖降下作用が減弱される薬剤 アドレナリン 副腎皮質ステロイド 甲状腺ホルモン等	血糖値、その他患者の状態を十分に観察しながら投与すること。	血糖降下作用が減弱される。

(解説)

これら血糖降下作用を減弱する薬剤との併用により、デュラグルチドの血糖降下作用が減弱される可能性があるため、十分に注意すること。

アドレナリン

アドレナリンは肝での糖新生を促進し、末梢での糖利用を抑制する。また、インスリン分泌抑制により血糖値を上昇させることも示唆されている。

副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは末梢組織でインスリンの作用に拮抗し、また肝での糖新生を促進することにより血糖値を上昇させる。

甲状腺ホルモン

甲状腺ホルモンは肝での糖新生を亢進させる可能性がある。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
クマリン系薬剤 ワルファリンカリウム [16.7参照]	ワルファリンの t_{max} が4~5.5時間遅延したとの報告がある。 類薬(エキセナチド)で出血を伴うINR増加が報告されている。	本剤の胃内容物排出遅延作用による。

(解説)

デュラグルチドとワルファリンとの相互作用試験(GBCS 試験)において、デュラグルチドの胃内容物排出遅延作用により、ワルファリンの t_{max} がS-ワルファリンで4時間、R-ワルファリンで5.5時間遅延した。デュラグルチドによるS-ワルファリン及びR-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$ 、R-ワルファリンの C_{max} に対する影響は認められなかった。S-ワルファリンの C_{max} の最小二乗幾何平均値はデュラグルチド併用投与により約22%低下したが、プロトロンビン時間の国際標準化比(International normalized ratio:INR)の最大値(INR_{max})の変化はなかった。また、デュラグルチド併用投与により、INRの $AUC(AUC_{INR})$ のわずかな増加(約2%)が認められたが、その変化は小さく、臨床的に重要ではないと考えられた。なお、類薬(エキセナチド)で出血を伴うINR増加が報告されているため本項目を設定した。

「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 低血糖(頻度不明)

低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等)があらわれることがある。また、DPP-4 阻害剤で、スルホニルウレア剤との併用で重篤な低血糖症状があらわれ、意識消失を来す例も報告されている。低血糖症状が認められた場合は、糖質を含む食品を摂取するなど適切な処置を行うこと。ただし、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用時はブドウ糖を投与すること。[8.4、8.5、9.1.3、10.2、17.1.1-17.1.4、17.2.1 参照]

11.1.2 アナフィラキシー、血管浮腫(頻度不明)

蕁麻疹、口唇腫脹、咽・喉頭浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 急性膵炎(0.1%)

嘔吐を伴う持続的な激しい腹痛等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、膵炎と診断された場合には、本剤を再投与しないこと。[8.6、8.7、9.1.2 参照]

11.1.4 腸閉塞(頻度不明)

高度の便秘、腹部膨満、持続する腹痛、嘔吐等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[9.1.4 参照]

11.1.5 重度の下痢、嘔吐(頻度不明)

重度の下痢、嘔吐から脱水を続発し、急性腎障害に至った例も報告されている。

(解説)

11.1.1 本剤の投与により、低血糖症状(脱力感、高度の空腹感、冷汗、顔面蒼白、動悸、振戦、頭痛、めまい、嘔気、知覚異常等)があらわれることがある。

国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験(デュラグルチド 0.75 mg 投与)における低血糖の発現割合は、単独療法(GBDP 試験、52 週時)では 280 例中 8 例(2.9%)、SU 及び/又はビッグアナイドとの併用療法(GBDY 試験、26 週時)では 181 例中 47 例(26.0%)、経口血糖降下薬との併用療法(GBDQ 試験、52 週時)では SU 併用群 131 例中 44 例(33.6%)、ビッグアナイド併用群 61 例中 2 例(3.3%)、 α -GI 併用群 65 例中 4 例(6.2%)、TZD 併用群 66 例中 4 例(6.1%)、グリニド[®]併用群 71 例中 7 例(9.9%)であり、特に SU との併用により、多く発現することが報告されている。なお、いずれの投与群においても重症低血糖(低血糖のうち、その治療に他人の介助が必要となるもの)は認められなかった。

外国で実施された 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験(デュラグルチド 0.75 mg 投与)における低血糖の発現割合は、単独療法(GBDC 試験、52 週時)では 270 例中 30 例(11.1%)、メトホルミン及びグリメピリドとの併用療法(GBDB 試験、78 週時)では 272 例中 154 例(56.6%)、インスリン リスプロとの併用療法(GBDD 試験、26 週時)では 293 例中 258 例(88.4%)であり、インスリン製剤との併用で低血糖がより多く発現することが報告されている。

また、DPP-4 阻害剤で、SU との併用で重篤な低血糖を発現し、意識消失を来した症例が報告されている⁴⁰⁾。
以上より、低血糖症状が認められた場合には、本剤あるいは併用しているインスリン製剤、経口血糖降下薬を一時的に中止するか、あるいは減量するなど慎重に投与し、糖質を含む食品(α-GI 併用時はブドウ糖)を摂取するなど適切な処置を行うこと。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」、「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」、「Ⅴ. 5. 臨床成績」の項参照

a: 速効型インスリン分泌促進剤

40) 岩倉敏夫 他: 糖尿病, 53(7), 505-508(2010)

11.1.2 外国の市販後の副作用発現状況及び企業中核データシート[Company Core Data Sheet(CCDS)]に基づき設定した。アナフィラキシーは重篤な症状を引き起こすため、観察を十分に行い、蕁麻疹、口唇腫脹、咽・喉頭浮腫、呼吸困難等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 国内及び外国の臨床試験において、急性膵炎の報告があり、注意喚起が必要な事象であることから設定した。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照

11.1.4 国内臨床試験(GBCZ、GBDP、GBDY 及び GBDQ 試験)では、消化管閉塞は認められなかった。また、外国臨床試験での発現割合は低く、対照群と同程度であり、デュラグルチド投与による発現リスクの増加は示唆されなかったが、GLP-1 受容体作動薬として注意喚起が必要な事象であることから設定した。

「Ⅷ. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照

11.1.5 企業中核データシート[CCDS]に基づき設定した。

国内外で集積されたデータを検討した結果、本剤投与開始後に重度の下痢、嘔吐を発現し、さらに、脱水から急性腎障害にまで至った症例が認められた。

本剤の有害事象として、下痢・嘔吐といった胃腸障害が知られており、また、急性腎障害の最大の原因は脱水に続発する体液量の減少といわれている。本剤投与により重度の下痢・嘔吐が発現し、その後、脱水状態から体液量減少に続発する急性腎障害が発現した症例が報告されているため、本剤が間接的に関与した可能性を鑑み、設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
副作用分類	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
循環器			心拍数増加 ^{注1)}	洞性頻脈、PR間隔延長／第一度房室ブロック ^{注2)}
消化器	便秘、悪心、下痢	食欲減退、消化不良、嘔吐、腹部不快感、腹痛、腹部膨満	胃食道逆流性疾患、おくび、胃炎	
注射部位		注射部位反応（紅斑、炎症、そう痒感、腫脹、発疹等）		
過敏症			過敏症反応（浮腫、蕁麻疹等）	
その他			疲労	

注1) 心拍数の増加が持続的にみられた場合には患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

注2) 房室ブロックを有する患者等に投与する場合には、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(解説)

承認時まで国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験並びに企業中核データシート[Company Core Data Sheet (CCDS)]に基づき設定した。

副作用一覧表

承認時まで国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験[単独療法 (GBDP 試験)、経口血糖降下薬との併用療法 (GBDY 及び GBDQ 試験)]の安全性評価対象症例において認められた副作用及び臨床検査値異常につき記載した。なお、安全性評価対象症例は計 917 例であり、272 例 (29.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が報告された。

国内第 III 相臨床試験 (GBDP/GBDY/GBDQ 試験) での副作用発現割合一覧表

(安全性解析対象集団)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver17.0)	併用群 (n=575)	単剤群 (n=342)	Total (n=917)
発現例数 (%)	193 (33.6)	79 (23.1)	272 (29.7)
血液およびリンパ系障害	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
貧血	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
赤血球増加症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
心臓障害	7 (1.2)	1 (0.3)	8 (0.9)
頻脈	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.4)
動悸	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
狭心症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
徐脈	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
耳および迷路障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
回転性めまい	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
内分泌障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
甲状腺機能低下症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
眼障害	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
糖尿病網膜症	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
網膜出血	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃腸障害	140 (24.3)	53 (15.5)	193 (21.0)
便秘	40 (7.0)	17 (5.0)	57 (6.2)
悪心	43 (7.5)	13 (3.8)	56 (6.1)
下痢	40 (7.0)	13 (3.8)	53 (5.8)
腹部膨満	13 (2.3)	9 (2.6)	22 (2.4)
消化不良	16 (2.8)	4 (1.2)	20 (2.2)
嘔吐	17 (3.0)	3 (0.9)	20 (2.2)
腹部不快感	10 (1.7)	9 (2.6)	19 (2.1)
胃炎	8 (1.4)	1 (0.3)	9 (1.0)
腹痛	5 (0.9)	1 (0.3)	6 (0.7)
上腹部痛	3 (0.5)	3 (0.9)	6 (0.7)
放屁	2 (0.3)	2 (0.6)	4 (0.4)
胃食道逆流性疾患	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.4)
おくび	1 (0.2)	2 (0.6)	3 (0.3)
腸酵素異常	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
異常便	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
硬便	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
消化管運動障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
胃酸過多	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
急性膵炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	26 (4.5)	13 (3.8)	39 (4.3)
注射部位そう痒感	8 (1.4)	4 (1.2)	12 (1.3)
注射部位反応	2 (0.3)	4 (1.2)	6 (0.7)
注射部位紅斑	3 (0.5)	1 (0.3)	4 (0.4)
疲労	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
注射部位皮膚炎	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
注射部位硬結	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
注射部位発疹	0 (0.0)	2 (0.6)	2 (0.2)
注射部位腫脹	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
倦怠感	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
浮腫	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
末梢性浮腫	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
胸部不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
異常感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
硬結	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
注入部位硬結	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位不快感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位過敏反応	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
注射部位疼痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
発熱	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝胆道系障害	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
胆管結石	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
脂肪肝	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

器官別大分類 基本語 (MedDRA ver17.0)	併用群 (n=575)	単剤群 (n=342)	Total (n=917)
感染症および寄生虫症	4 (0.7)	1 (0.3)	5 (0.5)
帯状疱疹	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
胃腸炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
歯肉炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
口腔ヘルペス	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
歯髄炎	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
臨床検査	45 (7.8)	12 (3.5)	57 (6.2)
リバーゼ増加	27 (4.7)	6 (1.8)	33 (3.6)
アミラーゼ増加	7 (1.2)	2 (0.6)	9 (1.0)
隣酵素増加	7 (1.2)	0 (0.0)	7 (0.8)
体重減少	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	1 (0.3)	2 (0.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
血圧上昇	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
拡張期血圧上昇	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿素増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血中尿酸増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
心拍数増加	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
肝機能検査異常	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
便潜血陽性	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
前立腺特異性抗原増加	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
皮膚テスト陽性	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
代謝および栄養障害	20 (3.5)	4 (1.2)	24 (2.6)
食欲減退	19 (3.3)	4 (1.2)	23 (2.5)
高尿酸血症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (0.9)	0 (0.0)	5 (0.5)
背部痛	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
筋痙縮	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
結節性変形性関節症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
四肢痛	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
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 (0.2)	3 (0.9)	4 (0.4)
胃腺癌	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
結腸癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
膵癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
前立腺癌	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
神経系障害	10 (1.7)	2 (0.6)	12 (1.3)
頭痛	3 (0.5)	0 (0.0)	3 (0.3)
傾眠	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
浮動性めまい	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
坐骨神経痛	2 (0.3)	0 (0.0)	2 (0.2)
自律神経失調	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
感覚鈍麻	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
振戦	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
精神障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
興味の減少	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
腎および尿路障害	2 (0.3)	1 (0.3)	3 (0.3)
非感染性膀胱炎	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
頻尿	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
蛋白尿	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
しゃっくり	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.5)	6 (1.8)	9 (1.0)
そう痒症	0 (0.0)	4 (1.2)	4 (0.4)
皮膚囊腫	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
薬疹	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.1)
湿疹	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
白斑症	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
蕁麻疹	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
血管障害	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
末梢冷感	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

承認時まで国内で実施された第 III 相臨床試験[単独療法(GBDP 試験)、SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法(GBDY 試験)]における、年齢、性別、体重、BMI、糖尿病の罹病期間並びに腎機能及び肝機能の程度別の部分集団解析の結果、デュラグルチド 0.75 mg 投与群の有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

国内第 III 相臨床試験[SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法(GBDY 試験)]における低血糖の発現率は、デュラグルチド 0.75 mg 投与群及びインスリン グラルギン投与群共に、65 歳以上の高齢被験者及び糖尿病罹病期間が長い被験者で高かった。

年齢別の低血糖の発現率(30日調整)(安全性解析対象集団)(GBDY試験)

年齢	デュラグルチド0.75 mg投与群 N=181		インスリン グラルギン投与群 N=180	
	n	Negative Binomial Mean(SE)	n	Negative Binomial Mean(SE)
65歳未満	136	0.07件/人・30日(0.02)	133	0.19件/人・30日(0.03)
65歳以上	45	0.14件/人・30日(0.04)	47	0.41件/人・30日(0.11)

糖尿病罹病期間別の低血糖の発現率(30日調整)(安全性解析対象集団)(GBDY試験)

糖尿病罹病期間	デュラグルチド0.75 mg投与群 N=181		インスリン グラルギン投与群 N=180	
	n	Negative Binomial Mean(SE)	n	Negative Binomial Mean(SE)
中央値(7.0年)未満	85	0.06件/人・30日(0.02)	81	0.16件/人・30日(0.04)
中央値(7.0年)以上	96	0.12件/人・30日(0.03)	99	0.31件/人・30日(0.06)

(参考)

デュラグルチド0.75 mg投与群、プラセボ/デュラグルチド0.75 mg投与群又はリラグルチド投与群のいずれかの群で2.0%以上発現した有害事象^{注)}の発現時期別の発現例数(安全性解析対象集団、デュラグルチド投与群)

(GBDP試験:52週間) 注) 治験薬との因果関係を問わない全ての有害事象を含む

器官別大分類 基本語	デュラグルチド0.75 mg投与群				
	合計 (N=280) n(%)	~3ヵ月 ^a (N=280) n	4~6ヵ月 ^a (N=273) n	7~9ヵ月 ^a (N=269) n	10ヵ月~ ^a (N=265) n
全有害事象	185 (66.1)	109	43	21	12
死亡に至った有害事象	0 (0.0)	0	0	0	0
死亡以外の重篤な有害事象	8 (2.9)	2	1	2	3
治験薬の中止に至った有害事象	11 (3.9)	6	0	4	1
胃腸障害	76 (27.1)	49	13	6	8
便秘	22 (7.9)	17	2	3	0
下痢	20 (7.1)	11	5	1	3
悪心	17 (6.1)	13	2	1	1
腹部膨満	12 (4.3)	7	0	0	5
腹部不快感	9 (3.2)	7	2	0	0
大腸ポリープ	5 (1.8)	2	0	2	1
齲歯	4 (1.4)	2	0	1	1
上腹部痛	4 (1.4)	4	0	0	0
消化不良	4 (1.4)	4	0	0	0
腹痛	3 (1.1)	1	1	0	1
胃食道逆流性疾患	2 (0.7)	0	0	1	1
胃炎	2 (0.7)	2	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	16 (5.7)	6	3	5	2
注射部位そう痒感	5 (1.8)	2	2	0	1
注射部位紅斑	1 (0.4)	0	1	0	0
疲労	1 (0.4)	1	0	0	0
感染症および寄生虫症	80 (28.6)	33	28	12	7
鼻咽頭炎	52 (18.6)	17	19	10	6
胃腸炎	8 (2.9)	4	1	0	3
気管支炎	7 (2.5)	3	3	0	1
咽頭炎	3 (1.1)	2	1	0	0
インフルエンザ	1 (0.4)	0	1	0	0
傷害、中毒および処置合併症	17 (6.1)	10	2	4	1
挫傷	4 (1.4)	1	1	1	1
熱傷	1 (0.4)	1	0	0	0
上顎炎	0 (0.0)	0	0	0	0
臨床検査	26 (9.3)	3	7	8	8
リパーゼ増加	10 (3.6)	1	3	4	2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.1)	0	0	1	2
代謝および栄養障害	6 (2.1)	3	2	0	1
食欲減退	2 (0.7)	2	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	34 (12.1)	8	13	8	5
背部痛	8 (2.9)	2	1	4	1
筋肉痛	1 (0.4)	0	0	0	1
神経系障害	16 (5.7)	6	5	5	0
頭痛	2 (0.7)	1	0	0	1
感覚鈍麻	2 (0.7)	0	1	1	0
浮動性めまい	1 (0.4)	0	1	0	0
精神障害	2 (0.7)	1	0	1	0
不眠症	1 (0.4)	0	0	1	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.9)	5	4	2	0
上気道の炎症	4 (1.4)	2	1	1	0
アレルギー性鼻炎	2 (0.7)	1	0	1	0
皮膚および皮下組織障害	18 (6.4)	9	3	3	3
そう痒症	4 (1.4)	3	0	0	1
蕁麻疹	0 (0.0)	0	0	0	0
血管障害	7 (2.5)	5	0	2	0
高血圧	7 (2.5)	5	0	2	0

N = 全被験者数、n = 発現例数

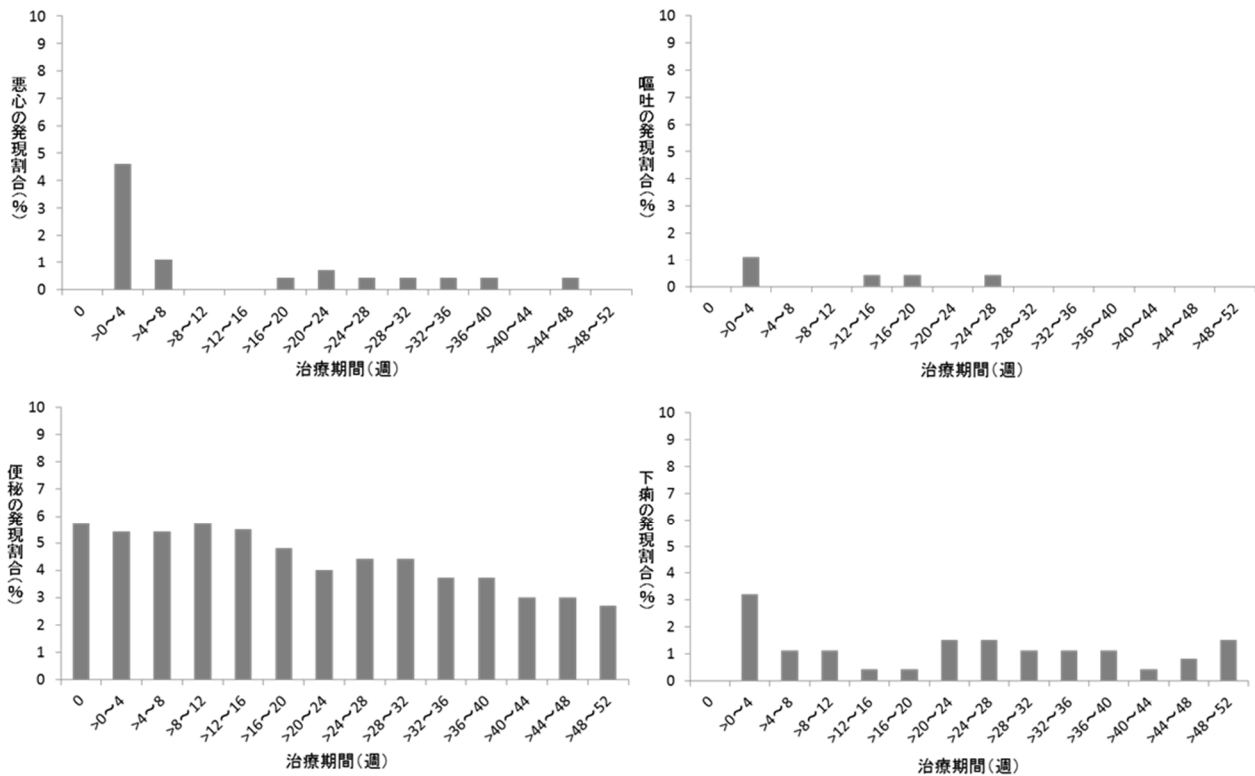
事象名 : MedDRA/J Version 17.0

本表の対象期間に後観察期間は含まない。

死亡・死亡以外の重篤な有害事象・中止例については、当該期間での報告例を示す。同一被験者で同一の有害事象が複数回発現した際は、初発のみ集計した。各評価期間の全被験者数は、当該期間の1日目の評価被験者数を示す。

a : ~3ヵ月は1~90日の期間を、4~6ヵ月は91~180日の期間を、7~9ヵ月は181~270日の期間を、10ヵ月~は271日~の期間を集計対象とした。

GBDP試験全体集団のいずれかの投与群(プラセボ/デュラグルチド群、デュラグルチド群、リラグルチド群)において2.0%以上の発現割合で認められた有害事象を示す。



デュラグルチド 0.75 mg 投与群の投与時期別の胃腸障害^{注)}の発現割合(安全性解析対象集団)(GBDP 試験)
 注) 治験薬との因果関係を問わない全ての有害事象を含む。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤投与前の注意 注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。</p> <p>14.2 薬剤投与時の注意</p> <p>14.2.1 皮下注射は、腹部、大腿部又は上腕部に行う。同じ部位の中で注射する場合、毎回注射する場所を変更すること。</p> <p>14.2.2 本剤は希釈せずに皮下投与すること。静脈内及び筋肉内に投与しないこと。</p>
--

(解説)

14.1 注入器の破損又は異常がないこと、薬液が無色澄明で浮遊物がないことを確認すること。

14.2.1 皮下注射を行う部位は、皮下脂肪の多い腹部、大腿部又は上腕部が適切である。注射場所は毎回変更

すること。

健康被験者を対象とした外国臨床薬理試験(GBCN 試験)において、腹部に皮下投与したときに対する上腕部及び大腿部に皮下投与したときのデュラグルチド 1.5 mg の相対的バイオアベイラビリティを評価した結果、デュラグルチドの曝露量に対する投与部位の影響は認められなかった。したがって、用量を調整することなく、3つの部位(腹部、上腕部及び大腿部)への投与が可能と考えられた²⁴⁾。

「VII. 4. 吸収」の項参照

24) 社内資料: 投与部位の影響を評価した試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.1)

注) 本剤の承認された用法・用量は、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mgを週に1回、皮下投与である。

14.2.2 本剤は希釈せずに必ず皮下投与すること。本剤は投与時の薬剤調製が不要である。デュラグルチドの静脈内又は筋肉内投与での安全性又は有効性は確立していないため、静脈内及び筋肉内に投与しないこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

国内第 III 相臨床試験における抗デュラグルチド抗体の発現割合は 1.4%(13/910 例)であった。

(解説)

国内で実施された日本人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相臨床試験(デュラグルチド 0.75 mg 投与)における抗デュラグルチド抗体発現が認められた被験者の割合は、単独療法(GBDP 試験)では抗デュラグルチド抗体を測定した 340 例中 3 例(0.9%)、SU 及び/又はビグアナイドとの併用療法(GBDY 試験)では抗デュラグルチド抗体を測定した 176 例中 1 例(0.6%)、経口血糖降下薬との併用療法(GBDQ 試験)では抗デュラグルチド抗体を測定した 394 例中 9 例(2.3%)であった。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

ラットを用いた長期がん原性試験において、甲状腺 C 細胞腺腫及び腫瘍(腺腫及び癌の合算)の発生頻度の増加が認められた(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 12 倍以上)。rasH2 トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験では、腫瘍の発生は認められなかった。

甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。[8.8 参照]

(解説)

長期がん原性試験において、ラットにデュラグルチド(0.05、0.5、1.5、5 mg/kg)を週 2 回 104 週間反復皮下投与した結果、0.5 mg/kg(AUC に基づくと臨床用量の 12.2 倍)以上の用量で甲状腺 C 細胞腺腫及び C 細胞腺腫/癌(合算)の発現頻度の上昇が認められた⁴¹⁾。短期がん原性試験において、rasH2 トランスジェニックマウスにデュラグルチド(0.3、1、3 mg/kg)を週 2 回 26 週間反復皮下投与した結果、腫瘍の発生頻度の上昇は認められなかった(3 mg/kg は AUC に基づくと臨床用量の 7.56 倍)⁴¹⁾。

「IX. 2. (4) がん原性試験」の項参照

甲状腺髄様癌の既往のある患者及び甲状腺髄様癌又は多発性内分泌腫瘍症 2 型の家族歴のある患者に対する本剤の安全性は確立していない。投与に際しては十分に注意すること。

「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照

41) Byrd RA et al.: Endocrinology., 156(7), 2417-2428 (2015)

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

In vitro hERG(ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子)試験、サルを用いた単回投与心血管系安全性薬理試験並びに安全性薬理評価(心血管系、呼吸器系及び中枢神経系)を組み込んだ反復投与毒性試験を実施した。

試験項目	動物種/系統 性別及び動物数	投与期間/ 投与経路	投与量(mg/kg) 又は濃度	結果
心血管系				
心室筋細胞の I_{Kr}	hERGチャネル発現 ヒトHEK293細胞株 (5-6 cell/群)	<i>In vitro</i>	0.51、1.52、5.1、 15.2 µg/mL	I_{Kr} に対する溶媒の影響により正確に評価できないと判断
心拍数、 dP/dt _{max} 、 全身血圧、 心電図	カニクイザル (無麻酔下) (各6/群)	単回皮下投与	0(溶媒)、1、10	・ ≥1 mg/kg : 心拍数及び dP/dt _{max} の用量依存的かつ持 続的な上昇 ・ 10 mg/kg: QTc間隔の延長
心拍数、 心電図	カニクイザル (無麻酔下) (雌雄各3/群)	週2回、4週間 (計9回) 反復皮下投与	0(溶媒)、1、3、 10	・ ≥1 mg/kg: QTc間隔の延長 ・ 心拍数の変化なし
	カニクイザル (無麻酔下) (雌雄各6/群)	週2回、13週間 (計27回) 反復皮下投与	0(溶媒)、0.41、 1.63、8.15	毒性学的に重要な心拍数及び QTc間隔の変化なし
	カニクイザル (ケタミン麻酔下) (0、8.15 mg/kg: 雌雄各6/群、 0.41、1.63 mg/kg: 雌雄各4/群)	週2回、9ヵ月間 (計79回) 反復皮下投与	0(溶媒)、0.41、 1.63、8.15	毒性学的に重要な心拍数及び QTc間隔の変化なし
呼吸器系				
呼吸深度、 呼吸数	カニクイザル (無麻酔下) (雌雄各3/群)	週2回、4週間 (計9回) 反復皮下投与	0(溶媒)、1、3、 10	影響なし
中枢神経系				
中枢神経系、 行動、 体温	カニクイザル (無麻酔下) (雌雄各3/群)	週2回、4週間 (計9回) 反復皮下投与	0(溶媒)、1、3、 10	影響なし

I_{Kr} : 急速活性化遅延整流カリウム電流、dP/dt_{max}: 左心室内圧最大立ち上がり速度、QTc: 補正QT間隔

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

独立した単回投与毒性試験は実施していない。デュラグルチドの急性毒性は、サルを用いた心血管系安全性薬理試験並びにマウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で評価した。サルを用いた心血管系安全性薬理試験において、最高用量(10 mg/kg)で死亡は認められず、薬理作用に関連した嘔吐及び摂餌量

減少が認められた。マウス、ラット及びサルを用いた1ヵ月間反復投与毒性試験において、最高用量(100、20及び10 mg/kg)の初回投与時の忍容性は良好であった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種/系統 性別及び動物数	投与 経路	投与期間	投与量 (mg/kg)	特記すべき所見
マウス /CBYB6F1-Tg(HRAS)2Jic(野生 型) (雌雄各10/群)	皮下	週2回、4週間 (計9回)	0(溶媒) 1 10 100	•NOAEL: 100 mg/kg • ≥ 10 mg/kg: 摂餌量及び体重の減少
ラット/Fischer344 (雌雄各10/群)	皮下	週2回、5週間 (計10回)	0(溶媒) 2 6 20	•NOAEL: 20 mg/kg • ≥ 2 mg/kg: 摂餌量及び体重の減少 • ≥ 6 mg/kg: 雄で胸腺萎縮 •20 mg/kg: 雄2例で投与部位の慢性炎症及 び出血 •20 mg/kg: 雄で精細管の萎縮、両側精巣上 体の内腔細胞残屑、精子数の減少、前立腺 及び精囊の分泌減少 •20 mg/kg: 雌で発情間期IIを示す例数の増 加
ラット/SD (雌雄各10/群)	皮下	週2回、13週間 (計27回)	0(溶媒) 1.63 4.89 16.29	•NOAEL: 16.29 mg/kg • ≥ 1.63 mg/kg: 摂餌量及び体重の減少
ラット/SD (0、16.29 mg/kg: 雌雄各25/群、 1.63、4.89 mg/kg: 雌雄各15/群) * 回復試験群: 0及び16.29 mg/kgの 雌雄各10	皮下	週2回、6ヵ月 (計53回) 回復期間: 1ヵ月	0(溶媒) 1.63 4.89 16.29	•NOAEL: 16.29 mg/kg • ≥ 1.63 mg/kg: 摂餌量及び体重の減少 (摂食量は投与の継続により回復し、体重は 休薬により回復)
カニクイザル (雌雄各3/群)	皮下	週2回、4週間 (計9回)	0(溶媒) 1 3 10	•NOAEL: 10 mg/kg • ≥ 1 mg/kg: 摂餌量及び体重の減少、嘔吐、 投与部位の慢性炎症(軽微～軽度)
カニクイザル (雌雄各6/群) * 回復試験群: 各群の雌雄各3	皮下	週2回、13週間 (計27回) 回復期間: 1ヵ月	0(溶媒) 0.41 1.63 8.15	•NOAEL: 8.15 mg/kg • ≥ 0.41 mg/kg: 摂餌量の減少 • ≥ 1.63 mg/kg: 体重の減少(雄)、嘔吐 •8.15 mg/kg: 雌1例で脱水症状 (摂食量は投与の継続により回復し、体重は 休薬により回復)
カニクイザル (0、8.15 mg/kg: 雌雄各6/群、 0.41、1.63 mg/kg: 雌雄各4/群) * 回復試験群: 0及び8.15 mg/kgの 雌雄各2	皮下	週2回、9ヵ月 (計79回) 回復期間: 2ヵ月	0(溶媒) 0.41 1.63 8.15	•NOAEL: 8.15 mg/kg • ≥ 0.41 mg/kg: 摂餌量及び体重の減少、嘔吐 •8.15 mg/kg: 雌1例で摂餌量の減少を伴う重 度の脱水症状が認められたため安楽殺 (摂食量は投与の継続により回復し、体重は 休薬により回復)

SD: Sprague Dawley、NOAEL: 無毒性量

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

① ラットを用いた長期がん原性試験⁴¹⁾

SD ラット(雌雄各 60/群)に 0(溶媒)、0.05、0.5、1.5 及び 5 mg/kg の用量で週 2 回、104 週間反復皮下投与してがん原性を評価した。[臨床用量との AUC 比は、0.05、0.5、1.5 及び 5 mg/kg 群でそれぞれ 0.829、12.2、32.5 及び 95.0 倍]

溶媒対照群において、生存例が 20/性/群を下回ったため、93 週で試験を終了した。0.05 mg/kg 以上で概して用量依存的な摂餌量及び体重の減少が認められた。0.5 mg/kg 以上で甲状腺 C 細胞腺腫及び C 細胞腺腫/癌(合算)の発現頻度の上昇が認められた。関連する増殖性病変として、0.5 mg/kg 以上の雌で C 細胞の限局性過形成、1.5 mg/kg の雄及び 5 mg/kg で C 細胞のびまん性過形成の発現頻度の上昇が認められた。脾臓を含む他の組織では、腫瘍の発現頻度の上昇は認められなかった。

以上より、腫瘍に関する無影響量(NOEL)は 0.05 mg/kg と判断した。

② rasH2トランスジェニックマウスを用いた短期がん原性試験⁴¹⁾

rasH2トランスジェニックマウス[CBYB6F1-Tg(HRAS)2Jic マウス(ヘミ接合)](雌雄各 25/群)に 0(溶媒)、0.3、1 及び 3 mg/kg の用量で週 2 回、26 週間反復皮下投与してがん原性を評価した。[臨床用量との AUC 比は、0.3、1 及び 3 mg/kg 群でそれぞれ 1.76、4.76 及び 7.56 倍]

C 細胞腺腫/癌を含め、デュラグルチド投与による腫瘍の発現頻度の上昇は認められなかった。非腫瘍性病変として、0.3 mg/kg 以上で C 細胞の細胞質肥大及びカルシトニン染色性の増加、0.3 mg/kg 以上の雌で髓外造血の亢進が認められた。

以上より、腫瘍に関する無影響量(NOEL)は 3 mg/kg と判断した。

(5) 生殖発生毒性試験

動物種/系統 性別及び 動物数	投与量(mg/kg) 投与経路/投与期間	特記すべき所見
受胎能及び着床までの初期胚発生		
ラット/SD 雄20/群	0(溶媒)、1.63、4.89、16.3 3日ごとに皮下投与 交配前(4週間)及び交配期間中 (2週間) (雌:投与なし) [臨床用量との AUC 比: 24.7、 60.7、264倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・≥ 1.63 mg/kg: 摂餌量及び体重の減少 ・≥ 4.89 mg/kg: 精囊/凝固腺及び前立腺重量の減少 ・16.3 mg/kg: 精巢上体及び精巢重量の減少 ・生殖機能(精子検査、交尾率、受精率、雌雄受胎率及び交配所要日数)並びに胚・胎児の子宮内生存に対する影響は認められなかった <p>[NOAEL(mg/kg)] 一般毒性、雄生殖能及び初期胚発生: 16.3</p>
ラット/SD 雌20/群	0(溶媒)、1.63、4.89、16.3 3日ごとに皮下投与 交配前(2週間)及び交配期間中、 妊娠4~6日 (雄:投与なし) [臨床用量との AUC 比: 24.7、 60.7、264倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・≥ 1.63 mg/kg: 摂餌量及び体重の減少 ・≥ 4.89 mg/kg: 発情周期の延長及び黄体数、着床数及び生存胎児数の減少 ・交尾率、受精率、受胎率及び胚生存率に対する影響は認められなかった <p>[NOAEL(mg/kg)] 一般毒性: 1.63未満 雌生殖能: 1.63</p>

胚・胎児発生		
ラット/SD ⁴³⁾ 雌25/群	0(溶媒)0.49、1.63、4.89 妊娠6、9、12、15日に皮下投与 [臨床用量とのAUC比: 7.15、 22.5、71.1倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・≥ 0.49 mg/kg: 母動物の摂餌量及び体重の減少等 ・≥ 1.63 mg/kg: 胎児の体重減少 ・4.89 mg/kg: 胎児の骨化変異(頭蓋骨及び椎弓の骨化度低下、 胸骨核分節及び舌骨の未骨化) [NOAEL(mg/kg)] 母動物一般毒性: 0.49未満 胚・胎児発生: 0.49
ウサギ/NZW ⁴⁴⁾ 雌20/群	0(溶媒)0.04、0.12、0.41 妊娠7、10、13、16、19日に皮下 投与 [臨床用量とのAUC比: 1.92、 7.22、21.2倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・≥ 0.12 mg/kg: 母動物の摂餌量及び体重の減少等 ・0.41 mg/kg: 胎児骨格に対する影響(椎骨異常、第13肋骨、第27 前仙椎椎骨、肋骨の骨化度低下等) [NOAEL(mg/kg)] 母動物一般毒性: 0.04 胚・胎児発生: 0.12
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能		
ラット/SD ⁴⁵⁾ 雌25/群	0(溶媒)、0.2、0.49、1.63 妊娠6、9、12、15、18日及び哺育 1、4、7、10、13、16、19日に皮下 投与 [臨床用量とのAUC比: 3.12、 7.29、26.8倍]	母動物 <ul style="list-style-type: none"> ・≥ 0.49 mg/kg: 母動物の摂餌量及び体重の減少等 F1児 <ul style="list-style-type: none"> ・1.63 mg/kg: 体重の減少、自発運動量の増加(生後21日) ・1.63 mg/kg雌: 聴覚性驚愕反応の低下(生後22日) ・1.63 mg/kg雌: Biel型水迷路を用いた学習・記憶評価において、 試行2回目により回避時間及びエラー数の増加 [NOAEL(mg/kg)] 母動物一般毒性: 0.2 F1児の一般毒性: 0.49 F1児の生殖及び発生毒性: 1.63 F1児の発生神経毒性: (雌)0.49、(雄)1.63
成長及び発達		
新生児ラット /SD ⁴⁶⁾ 雌雄各25/群	0(溶媒)、0.5、2、7 生後7日から最長で生後91日ま で、3日ごとに皮下投与 0、0.5及び2 mg/kg群の給餌量は 7 mg/kg群の平均摂餌量となるよ うに調整された(最低給餌量: 8 g/日) [臨床用量とのAUC比: 9.53、 34.9、149倍]	<ul style="list-style-type: none"> ・≥ 0.5 mg/kg: 血中成長ホルモン濃度の上昇(性成熟期) ・7 mg/kg雄: 血中黄体形成ホルモン濃度(性成熟期)及びエストロ ゲン濃度の上昇 ・7 mg/kg雌: 陰開口時期及び春機発動の早期化 ・生殖機能(精子検査、交尾率、受精率、雌雄受胎率、発情周期 及び交配所要日数)に対する影響は認められなかった ・自発運動量、聴覚性驚愕反応、学習及び記憶に対する影響は 認められなかった [NOAEL(mg/kg)] 一般毒性、発生神経毒性、生殖及び胚毒性: 7 性成熟: 2

SD: Sprague Dawley、NZW: ニュージーランドホワイト、NOAEL: 無毒性量

(6) 局所刺激性試験

デュラグルチドの局所刺激性を評価するための独立した試験は実施していない。反復投与毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験の一部として局所刺激性を評価した結果、毒性学的に重要な投与部位反応及び炎症は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性試験

ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験において免疫系器官の重量及び組織像に対する影響は認められなかったため、独立した免疫毒性試験は実施していない。サルを用いた 9 ヶ月間反復投与毒性試験において、抗 KLH IgM 及び IgG 抗体の産生に対するデュラグルチド投与の影響は認められなかった。

2) 補足的毒性試験

① ラットを用いた 1 年間反復投与毒性試験(甲状腺 C 細胞に対する影響)⁴¹⁾

SD ラット(雄 20/群)に無投与、0(溶媒)及び 5 mg/kg の用量で週 2 回、52 週間反復皮下投与して甲状腺 C 細胞量及び血中カルシトニン濃度に対する影響を評価した。[臨床用量との AUC 比は、5 mg/kg 群で 95.0 倍]

5 mg/kg では摂餌量及び体重の減少が認められた。5 mg/kg では試験 52 週にのみ C 細胞の限局性/多巣性の肥大/過形成の発現頻度及び重症度の上昇が認められた。また、形態計測学的評価により定量した C 細胞容積に対するデュラグルチド投与の影響は認められず、C 細胞のびまん性過形成の発現頻度の上昇及び血中カルシトニン濃度(ベースライン及びカルシウム刺激時)の上昇は認められなかった。

② Zucker 糖尿病肥満ラットを用いた 3 ヶ月間反復投与毒性試験(膵臓に対する影響)⁴²⁾

ZDF ラット*(0 mg/kg: 雄 27/群、0.5、1.5 及び 5 mg/kg: 雄 20/群)に 0(溶媒)、0.5、1.5 及び 5 mg/kg を週 2 回、13 週間反復皮下投与し、膵外分泌腺バイオマーカー及び膵臓の組織像に対する影響を評価した。[臨床用量との AUC 比は、0.5、1.5 及び 5 mg/kg 群でそれぞれ 4.33、13.4 及び 48.6 倍]

0.5 mg/kg 以上で摂餌量の減少が認められたほか、試験 1~4 週に体重の減少、糖尿病を発症する試験 4 週(約 12 週齢)以降は、体重の増加が認められた。また、血糖値及び HbA1c 値の低下が認められた。5 mg/kg では軽度のインスリン濃度の上昇及び尿素値の減少が認められた。5 mg/kg では膵腺房の好中球性炎症の発現頻度及び重症度の上昇が認められ、毒性と判断した。また、1.5 mg/kg 以上で膵管周囲の好中球性炎症が認められた。0.5 mg/kg 以上でアミラーゼ活性の軽度の上昇、膵管上皮の増加、腺房萎縮並びに島細胞の過形成が認められた。

以上より、膵外分泌腺の組織像及び機能に関する無毒性量(NOEL)は 1.5 mg/kg と判断した。

* ZDF ラット: 2 型糖尿病のモデル動物

③ サルを用いた 1 年間反復投与毒性試験(甲状腺 C 細胞及び膵臓に対する影響)^{43) 44)}

カニクイザル(雄 20/群)に 0(溶媒)及び 8.15 mg/kg を試験 1 週に 1 回、それ以降は週 2 回、52 週間反復皮下投与し、甲状腺 C 細胞量及び血中カルシトニン濃度並びに膵外分泌腺バイオマーカー及び膵臓の組織像に対する影響を評価した。

8.15 mg/kg では摂餌量及び体重の減少が認められた。血中カルシトニン濃度(ベースライン及びカルシウム刺激時)の上昇、甲状腺の重量増加及び組織像の変化、C 細胞の増殖性並びに C 細胞容積の変化は認められず、C 細胞に対するデュラグルチド投与の影響は認められなかった。また、8.15 mg/kg で小葉間膵管における杯細胞数の増加が認められたが、アミラーゼ及びリパーゼ活性の変化、膵臓の炎症、壊死、異形成性の膵管増殖並びにヒト PanIN*に相当する病変は認められなかった。

* PanIN: 膵癌の前駆病変(膵上皮内腫瘍性病変 pancreatic intraepithelial neoplasia)

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤 : トルリシテイ[®]皮下注 0.75 mg アテオス[®]

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)

有効成分 : デュラグルチド(遺伝子組換え)

毒薬、生物由来成分

2. 有効期間

24 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。凍結した場合は、使用しないこと。

20.2 室温で保存する場合は、14 日以内に使用すること。その際には、遮光にて保存し、また 30℃を超える場所で保存しないこと。

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド:あり、くすりのしおり:あり

(大日本住友製薬株式会社 患者さん向け健康情報サイト お薬ガイド:<https://kanja.ds-pharma.jp/products/>及び
日本イーライリリー 医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト:www.lillymedical.jpへ掲載)

6. 同一成分・同効薬

該当しない

7. 国際誕生年月日

2014 年 9 月 18 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2015年7月3日	22700AMX00701000	2015年8月31日	2015年9月16日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(13桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
2499416G1029	2499416G1029	1244229010101	622442201

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

	PMID	文献請求番号
1) Glaesner, W. et al.: Diabetes Metab Res Rev., 26(4), 287-296 (2010)	(20503261)	(HMN30205)
2) 田牧千裕 他: 日本薬理学雑誌, 146(4), 215-224 (2015)		(HMN30435)
3) 社内資料: 日本人2型糖尿病患者における第I相反復投与試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.22)		
4) Terauchi Y et al.: Endocrine Journal, 61(10), 949-959 (2014)	(25029955)	(HMN30397)
5) Miyagawa J et al.: Diabetes Obes Metab., 17(10), 974-983 (2015)	(26179187)	(HMN30428)
6) Odawara M et al.: Diabetes Obes Metab., 18(3), 249-257 (2016)	(26661514)	(HMN30506)
7) Araki E et al.: Diabetes Obes Metab., 17(10), 994-1002 (2015)	(26179754)	(HMN30429)
8) Emoto M et al.: Endocrine Journal, 62(12), 1101-1114 (2015)	(26477324)	(HMN30479)
9) Hitoshi Ishii et al.: Diabetes Ther., 11(1), 133-145 (2020)	(31758520)	(HMN30679)
10) 社内資料: 第1相及び第2相インスリン分泌に対するデュラグルチドの影響を評価した試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.18)		
11) 社内資料: 高齢2型糖尿病患者における薬物動態試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.7)		
12) 社内資料: 外国人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.30)		
13) 社内資料: シンチグラフィーを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.20)		
14) 社内資料: アセトアミノフェンを用いた胃内容排出に対する影響を評価した試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.17)		
15) 社内資料: 日本人2型糖尿病患者を対象とした第III相臨床試験 (GBDP試験) (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.5)		
16) 社内資料: リシノプリル及びメトプロロールとの薬物相互作用試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.10)		
17) 社内資料: ワルファリンとの薬物相互作用試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.13)		
18) 社内資料: ジゴキシンの薬物相互作用試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.9)		
19) 社内資料: アトルバスタチンとの薬物相互作用試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.11)		
20) Narwal, R et al.: Clin Pharmacokinet., 49(10), 693-702 (2010)	(20818835)	(HMN30392)
21) 社内資料: 経口避妊薬との薬物相互作用試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.12)		
22) 社内資料: シタグリプチンとの薬物相互作用試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.14)		
23) 社内資料: 絶対的バイオアベイラビリティを評価した試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.2)		
24) 社内資料: 投与部位の影響を評価した試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.1)		
25) 社内資料: 腎機能障害患者における薬物動態試験 (2015年7月3日承認、CTD2.7.6.6)		

- 26) 社内資料:肝機能障害患者における薬物動態試験(2015年7月3日承認、CTD2.7.6.8)
- 27) 小林正 編集, インスリン療法マニュアル第4版, 106-109 (2008) (HMN18061)
- 28) 日本糖尿病学会 編・著, 糖尿病専門医研修ガイドブック(改訂第6版), 361-364, (2014) (HMN30471)
- 29) 日本糖尿病学会 編, 糖尿病治療ガイド, 11-12, 2014-2015 (HMN30394)
- 30) Keech, A. et al.:Lancet, 366(9500), 1849-1861(2005) (16310551) (HMN30393)
- 31) Noel, RA. et al.:Diabetes Care, 32(5), 834-838(2009) (19208917) (HMN18830)
- 32) Girman, CJ. et al.:Diabetes Obes Metab., 12(9), 766-771(2010) (20649628) (HMN19010)
- 33) Urushihara, H. et al.:PLoS One, 7(12), e53224(2012) (23300896)
- 34) 社内資料:ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験(2015年7月3日承認、CTD2.6.6.6.3)
- 35) 社内資料:ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験(2015年7月3日承認、CTD2.6.6.6.4)
- 36) 社内資料:ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(2015年7月3日承認、CTD2.6.6.6.5)
- 37) 社内資料:新生児ラットを用いた毒性試験(2015年7月3日承認、CTD2.6.6.6.6)
- 38) 田原保宏 他:臨床と薬物治療, 9(2), 176-179(1990) (HMN04294)
- 39) 仲川義人:医薬品相互作用, 医薬ジャーナル社, 第2版, 778-779(1998) (HMN30395)
- 40) 岩倉敏夫 他:糖尿病, 53(7), 505-508(2010) (HMN19000)
- 41) Byrd RA et al.:Endocrinology, 156(7), 2417-2428 (2015) (25860029) (HMN30412)
- 42) Osborne A et al.:Toxicol Pathol., 43(8), 1093-1102 (2015) (26269615) (HMN30482)
- 43) Vahle JL et al.:Toxicol Pathol., 43(7), 1004-1014 (2015) (26059826) (HMN30434)
- 44) Vahle JL et al.:Endocrinology, 156(7), 2409-2416 (2015) (25860028) (HMN30413)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

日本における効能・効果、用法・用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

【効能又は効果】

2 型糖尿病

【用法及び用量】

通常、成人には、デュラグルチド(遺伝子組換え)として、0.75 mg を週に 1 回、皮下注射する。

外国における発売状況(2017 年 5 月)

国名	米国
販売名	Trulicity
会社名	Eli Lilly and Company
発売年	2014年
剤形	注射剤
含量	[プレフィルドペン] 1本当たり、注射液0.5 mL(デュラグルチド 0.75 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(デュラグルチド 1.5 mg)を含む。
効能又は効果	本剤は、成人2型糖尿病患者の血糖コントロールを改善するため、食事及び運動療法の補助療法として適用される。
用法及び用量	本剤開始時の推奨用量は0.75 mgの週1回投与である。さらなる血糖コントロール改善のため1.5 mgの週1回投与まで増量可能である。最大推奨用量は1.5 mgの週1回投与である。 本剤は週1回、食事に関係なく1日のいつの時点でも投与してよい。本剤は腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射する。

国名	欧州
販売名	Trulicity
会社名	Eli Lilly Nederland B.V.
発売年	2015年
剤形	注射剤
含量	[プレフィルドペン] 1本当たり、注射液0.5 mL(デュラグルチド 0.75 mg)を含む。 1本当たり、注射液0.5 mL(デュラグルチド 1.5 mg)を含む。
効能又は効果	本剤は、成人2型糖尿病患者の血糖コントロールの改善を目的として使用する。 [単剤療法] 食事及び運動療法で血糖が十分にコントロールされない患者において、メトホルミンに対する過敏症又は禁忌に該当するためメトホルミンの使用が不適切であると考えられる患者に使用する。 [併用療法] 食事及び運動療法に加えてインスリンを含む他の血糖降下薬による治療で血糖が十分にコントロールされない患者において、これら血糖降下薬と併用して使用する。
用法及び用量	[単剤療法] 推奨用量は0.75 mg/週である。 [併用療法] 推奨用量は1.5 mg/週である。 高齢者(75歳以上)等、身体機能が低下している患者に対しては、0.75 mg/週を開始用量として考慮してもよい。 本剤は腹部、大腿部又は上腕部に皮下注射する。静脈内又は筋肉内へ投与しないこと。食事に関係なく1日のいつの時点でも投与してよい。

2. 海外における臨床支援情報

<妊婦に関する海外情報(FDA、オーストラリア分類)>

日本における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりである。また、オーストラリア分類は以下のとおりである。なお、FDA では、2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類(A/B/C/D/X の表記:旧カテゴリー)の表記を終了した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には本剤を投与せず、インスリン製剤を使用すること。妊娠ラット又はウサギに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 71 又は 21 倍以上)を投与した場合、母動物の摂餌量の減少及び体重の低下に起因した胎児の発育遅延や骨格への影響が認められた^{1),2)}。妊娠及び授乳期のラットに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 27 倍)を投与した場合、雌出生児に記憶障害が認められたが³⁾、新生児ラットに本剤(ヒトに週 1 回本剤 0.75 mg を皮下投与した場合の血漿中曝露量の 149 倍)を投与した場合、記憶障害は認められなかった⁴⁾。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤の乳汁中への移行は不明である。

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3(2017年10月)

オーストラリアの添付文書(2019/2/8 アクセス)

<<https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/pdf?OpenAgent&id=CP-2015-PI-01412-1>>

なお、米国添付文書における妊娠・授乳の記載は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年1月)	<p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>Limited data with TRULICITY in pregnant women are not sufficient to determine a drug-associated risk for major birth defects and miscarriage. There are clinical considerations regarding the risks of poorly controlled diabetes in pregnancy [see <i>Clinical Considerations</i>]. Based on animal reproduction studies, there may be risks to the fetus from exposure to dulaglutide during pregnancy. TRULICITY should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>In pregnant rats administered dulaglutide during organogenesis, early embryonic deaths, fetal growth reductions, and fetal abnormalities occurred at systemic exposures at least 14-times human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 1.5 mg/week. In pregnant rabbits administered dulaglutide during organogenesis, major fetal abnormalities occurred at 13-times human exposure at the MRHD. Adverse embryo/fetal effects in animals occurred in association with decreased maternal weight and food consumption attributed to the pharmacology of dulaglutide [see <i>Data</i>].</p> <p>The estimated background risk of major birth defects is 6–10% in women with pre-gestational diabetes with an HbA1c >7% and has been reported to be as high as 20–25% in women with an</p>

	<p>HbA1c >10%. The estimated background risk of miscarriage for the indicated population is unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2–4% and 15–20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Disease-associated maternal and/or embryo/fetal risk</i></p> <p>Poorly controlled diabetes in pregnancy increases the maternal risk for diabetic ketoacidosis, pre-eclampsia, spontaneous abortions, preterm delivery, stillbirth and delivery complications. Poorly controlled diabetes increases the fetal risk for major birth defects, stillbirth, and macrosomia-related morbidity.</p> <p><u>Data</u></p> <p><i>Animal Data</i></p> <p>Pregnant rats given subcutaneous doses of 0.49, 1.63, or 4.89 mg/kg dulaglutide every 3 days during organogenesis had systemic exposures 4-, 14-, and 44-times human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) of 1.5 mg/week, respectively, based on plasma area under the time-concentration curve (AUC) comparison. Reduced fetal weights associated with decreased maternal food intake and decreased weight gain attributed to the pharmacology of dulaglutide were observed at ≥1.63 mg/kg. Irregular skeletal ossifications and increases in post-implantation loss also were observed at 4.89 mg/kg.</p> <p>In pregnant rabbits given subcutaneous doses of 0.04, 0.12, or 0.41 mg/kg dulaglutide every 3 days during organogenesis, systemic exposures in pregnant rabbits were 1-, 4-, and 13-times human exposure at the MRHD, based on plasma AUC comparison. Fetal visceral malformation of lung lobular agenesis and skeletal malformations of the vertebrae and/or ribs were observed in conjunction with decreased maternal food intake and decreased weight gain attributed to the pharmacology of dulaglutide at 0.41 mg/kg.</p> <p>In a prenatal-postnatal study in F₀ maternal rats given subcutaneous doses of 0.2, 0.49, or 1.63 mg/kg every third day from implantation through lactation, systemic exposures in pregnant rats were 2-, 4-, and 16-times human exposure at the MRHD, based on plasma AUC comparison. F₁ pups from F₀ maternal rats given 1.63 mg/kg dulaglutide had statistically significantly lower mean body weight from birth through postnatal day 63 for males and postnatal day 84 for females. F₁ offspring from F₀ maternal rats receiving 1.63 mg/kg dulaglutide had decreased forelimb and hindlimb grip strength and males had delayed balanopreputial separation. Females had decreased startle response. These physical findings may relate to the decreased size of the offspring relative to controls as they appeared at early postnatal assessments but were not observed at a later assessment. F₁ female offspring of the F₀ maternal rats given 1.63 mg/kg of dulaglutide had a longer mean escape time and a higher mean number of errors relative to concurrent control during 1 of 2 trials in the memory evaluation portion of the Biel water maze. These findings occurred in conjunction with decreased F₀ maternal food intake and decreased weight gain attributed to the pharmacologic activity at 1.63 mg/kg. The human relevance of these memory deficits in the F₁ female rats is not known.</p> <p>8.2 Lactation</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no data on the presence of dulaglutide in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. The presence of dulaglutide in milk of treated lactating animals was not determined. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for TRULICITY and any potential adverse effects on the breastfed infant from TRULICITY or from the underlying maternal condition.</p>
--	---

米国の添付文書(2019/2/8 アクセス)

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125469s023lbl.pdf>

<小児等への投与に関する情報>

日本における小児等への投与に関する記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び欧州の SPC とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年1月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of TRULICITY have not been established in pediatric patients. TRULICITY is not recommended for use in pediatric patients younger than 18 years.
欧州の SPC (2018年7月)	<i>Paediatric population</i> The safety and efficacy of dulaglutide in children aged less than 18 years have not yet been established. No data are available.

米国の添付文書(2019/2/8 アクセス)

<https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125469s023lbl.pdf>

欧州の SPC(2019/2/8 アクセス)

<https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_en.pdf>

XIII. 備考

その他の関連資料

最新の製品情報は以下のウェブサイトを参照

大日本住友製薬株式会社

医療関係者向け医療情報サイト: <https://ds-pharma.jp/>

および患者さん向け健康情報サイト お薬ガイド: <https://kanja.ds-pharma.jp/products/>

日本イーライリリー株式会社

医療関係者向け製品情報提供ポータルサイト: www.lillymedical.jp

最新の添付文書、患者向医薬品ガイド、インタビューフォームの他、添付文書改訂のお知らせ、製剤写真、患者用注意文書や製品 Q&A などを掲載

販売元(資料請求先)

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター

TEL 0120-034-389

受付時間/月~金 9:00~17:30(祝・祭日を除く)
【医療情報サイト】<https://ds-pharma.jp/>

製造販売元(資料請求先)

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通5丁目1番28号

Lilly Answers リリーアンサーズ

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日~金曜日 8:45~17:30^{※2}

※1通話料は無料です。携帯電話、PHSからもご利用いただけます
※2祝祭日及び当社休日を除きます

www.lillymedical.jp