ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.6.1 緒言

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
略語一覧 4
2.6.1 緒言 6
2.6.1.1 インスリン デグルデク 6
2.6.1.2 リラグルチド 7
2.6.1.3 IDegLira 8

図目次

ページ

図 2.6.1-1　IDeg の化学構造 7
図 2.6.1-2　リラグルチドの化学構造 8

略語一覧

略語一覧は Module 2.6 を通して用いられる。したがって、略語の中には本 Module には関連しないものも含まれる可能性がある。

ADA	:	Anti-drug antibody（抗薬物抗体）
AUC	:	area under the concentration-time curve（濃度－時間推移曲線下面積）
AUC/D	:	Dose normalised AUC（用量正規化 AUC）
BG	:	Blood glucose（血糖）
cAMP	:	Cyclic adenosine monophosphate（環状アデノシン一リン酸）
C_{max}	:	Maximum observed concentration in plasma/serum（最高血中濃度）
DRF	:	Dose range finding（用量範囲設定）
EDTA	:	Ethylene diamine tetra-acetic acid（エチレンジアミン四酢酸）
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫測定法）
FHD	:	First human dose（ヒト初回投与）
GIC	:	Previous name for IDegLira（IDegLira の旧名）
GLP	:	Good laboratory practice（医薬品の非臨床安全性試験の実施基準）
GLP-1	:	Glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
h	:	Hours（時間）
hERG	:	Human ether-à-go-go related gene（ヒト *ether-à-go-go* 関連遺伝子）
IDegLira	:	insulin degludec / liraglutide（インスリン デグルデク／リラグルチド）
ICH	:	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
i.m.	:	Intramuscular（筋肉内）
i.v.	:	Intravenous（静脈内）
LLOQ	:	Lower limit of quantification（定量下限）
LOCI	:	Luminescence oxygen channelling immunoassay（蛍光酸素チャネリング免疫測定法）
LYD	:	Crossbred of Duroc, Yorkshire and Danish Landrace（デュロック・ヨークシャー・デンマークランドレース交雑種）
M	:	Module（モジュール）
MRHD	:	Maximum recommended human dose（ヒトにおける最大推奨臨床用量）
MTD	:	Maximum tolerated dose（最大耐用量）
NOAEL	:	No observed adverse effect level（無毒性量）
PDE	:	Permitted daily exposure（許容一日曝露量）
PEG	:	Polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
PK	:	Pharmacokinetic（薬物動態）
PKB	:	Protein kinase B（プロテインキナーゼ B）
QC	:	Quality controlled（品質管理）
RIA	:	Radioimmunoassay（放射免疫測定）
SD	:	Standard deviation（標準偏差）
s.c.	:	Subcutaneous（皮下）
TK	:	Toxicokinetic（トキシコキネティクス）
T2DM	:	Type 2 diabetes mellitus（2 型糖尿病）
$t_{½}$	:	terminal half-life（消失半減期）

t_{max} : Time to reach C_{max}（最高血中濃度到達時間）

2.6.1　緒言

インスリン デグルデク／リラグルチド（以下、IDegLira）は、持効型 Basal インスリンアナログであるインスリン デグルデクとグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体アナログであるリラグルチドとの固定比率配合剤である。IDegLira は Xultophy®の販売名で、2014 年 9 月 18 日に欧州連合（EU）及び 2016 年 11 月 21 日に米国で承認されている。

IDegLira の予定している効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりである。

効能又は効果：
インスリン療法が適応となる 2 型糖尿病

用法及び用量：
通常、成人では、初期は 1 日 1 回 10 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 10 単位/0.36 mg）を皮下注射する。投与量は患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 50 ドーズ（インスリン デグルデク/リラグルチドとして 50 単位/1.8 mg）を超えないこと。注射時刻は原則として毎日一定とする。なお、本剤の用量単位である 1 ドーズには、インスリン デグルデク 1 単位及びリラグルチド 0.036 mg が含まれる。

インスリン デグルデク（IDeg）はトレシーバ®の販売名で、2012 年以降 EU、米国及び本邦で承認されている持効型 Basal インスリンアナログである。IDeg は、本邦ではインスリン療法が適応となる糖尿病患者に対し、1 日 1 回皮下投与による適用が承認されている。本文中では、トレシーバ®注は一般名であるインスリン デグルデク（IDeg）で表記する。

リラグルチドは成人 2 型糖尿病患者に対し、皮下投与により 1 日 1 回使用するようにデザインされたヒト GLP-1 アナログである。リラグルチドはビクトーザ®の販売名で 2009 年以降 EU、本邦、オーストリア及び米国で承認されている。本文中では、ビクトーザ®は一般名リラグルチドで表記する。

本邦では、リラグルチドの最大承認用量は 0.9 mg であったが、臨床試験（2211-4174）において、0.9 mg に対して 1.8 mg 用量での血糖コントロールにおける優越性が検討されたことから、IDegLira の承認申請に先立ち、日本人患者に対して最大用量を新たに 1.8 mg とする一部変更承認申請を 2018 年 7 月に行った。

2.6.1.1　　インスリン デグルデク

IDeg は持効型 Basal インスリンアナログである。IDeg はヒトインスリンのアミノ酸配列のうち、B 鎖 30 位のトレオニン残基を欠損させ、B 鎖 29 位のリジンの ε-アミノ基にグルタミン酸をスペーサーと

してヘキサデカン二酸を結合させたものである。構造式は B29 N(ε)-hexadecandioyl-γ-L-Glu desB30 human insulin、分子式は $C_{274}H_{411}N_{65}O_{81}S_6$、分子量は 6104.1 である。

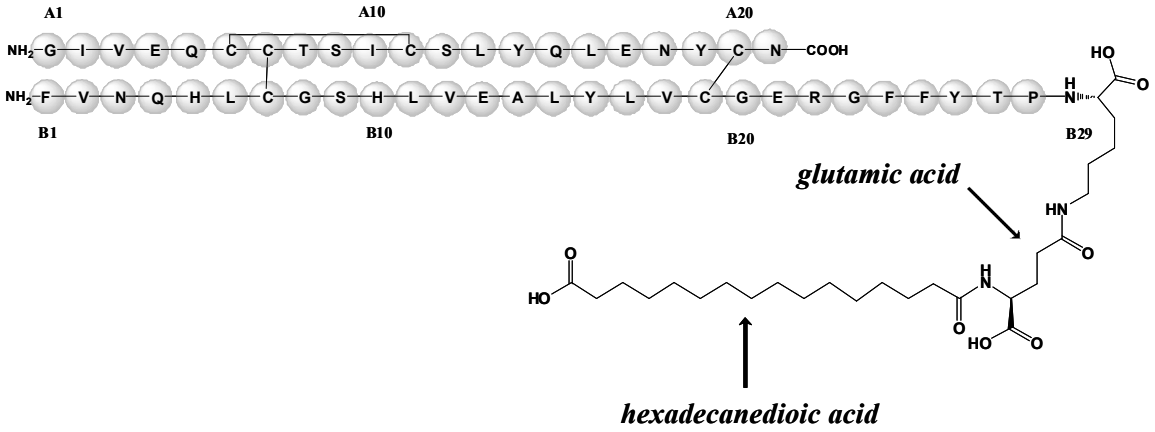


図 2.6.1-1　　IDeg の化学構造

皮下注射後、可溶性で安定したマルチヘキサマーとして存在可能となり、一時的に皮下組織にとどまる。マルチヘキサマーの形成は IDeg 固有の特性であり、グルタミン酸（リンカー）と脂肪二酸（側鎖）の組み合わせによるものである（図 2.6.1-1）。

IDeg モノマーがマルチヘキサマーから徐々に解離するため、IDeg は皮下注射部位から緩徐にかつ持続的に循環血中に吸収され、超持効型の薬物動態及び薬力学的プロファイルを示す。さらに、IDeg の構成成分である脂肪酸の一部を介してアルブミンと結合することも、作用の持続化に寄与している。IDeg の生物作用はインスリン受容体との特異的な結合及びそれに続くインスリン受容体のチロシンリン酸化反応の活性化を介するものである。したがって、IDeg の作用機序はヒトインスリン及び他のインスリンアナログと全く同じである。さらに、IDeg はヒトインスリンとの比較で同じ代謝作用を示すこと、また、細胞増殖能の増大又は IGF-1 受容体結合の増強はないことが示され、IDeg に施された修飾はその分子作用及び安全性プロファイルを変えるものではなかった。

2.6.1.2　　リラグルチド

リラグルチドはヒト GLP-1 と 97%の相同性を有し、GLP-1 受容体に結合し、これを活性化させる。GLP-1 は GLP-1 受容体を標的受容体とし、膵 β 細胞からグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進する内因性インクレチンホルモンである。リラグルチドは、GLP-1 とは異なり、ヒトにおける 1 日 1 回の注射に適した薬物動態学的及び薬力学的特徴を有している。

リラグルチドは、26 位リジンの ε-アミノ基に N-パルミトイル-グルタミン酸を附加し、34 位がアルギニン酸に置換された GLP-1 アナログである。この構造式は $Arg^{34}Lys^{26}$-(N-ε-(γ-Glu (N-α-

hexadecanoyl)))-GLP-1 [7-37]である。リラグルチドの分子式は $C_{172}H_{265}N_{43}O_{51}$ で、分子量は 3751.2 Da である（図 2.6.1-2）。

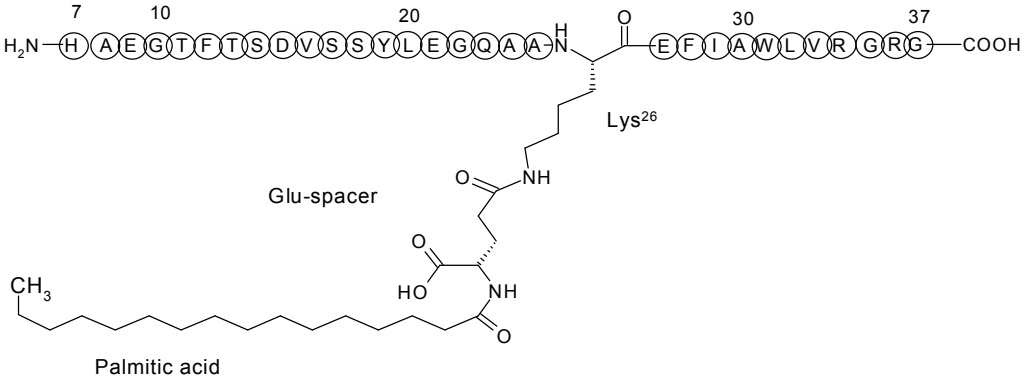


図 2.6.1-2　　リラグルチドの化学構造

リラグルチドは高い選択性を有する GLP-1 受容体アゴニストであり、持続化作用及び予想される薬理作用が *in vitro* 及び *in vivo* で認められている。薬物動態学的特性及び代謝経路はこの分子種で予想されたものであり、種差は認められていない。

2.6.1.3　　IDegLira

IDegLira（IDeg 及びリラグルチド）は有効成分に関して各成分での薬理特性及び非臨床安全性が十分明らかにされている。したがって、ICH M3（R2）ガイドラインに準拠し、IDegLira の非臨床安全性評価には、ラットを用いた 4 週間及び 13 週間反復投与毒性試験を実施した。局所刺激性はウサギ及びブタで評価した。

IDegLira は IDeg 及びリラグルチドの固定比率配合剤として製剤化している。開発中にリラグルチドの濃度を変更した 2 種類の IDegLira 処方が検討されている。

- 初期の処方（A3）：IDeg 600 nmol/mL 及びリラグルチド 1600 nmol/mL
- 2 番目の処方（B3）：IDeg 600 nmol/mL 及びリラグルチド 960 nmol/mL

2 番目の処方（B3）は第 3 相臨床試験及び販売を予定している製剤と同じ配合比率である。

非臨床試験に関して投与量は nmol/kg で表記しているが、それによって、2 つの有効成分（IDeg 及びリラグルチド）で同一の単位が用いられ、また IDeg の非臨床プログラムとの整合性が図られる。したがって、IDegLira の 20/54 nmol/kg/日は IDeg の 20 nmol/kg/日及びリラグルチドの 54 nmol/kg/日と同等である。IDegLira の臨床の概括評価及び概要文において、各成分ともヒトへの使用が承認されていることから、IDeg の投与量は単位（U）、リラグルチドの投与量は mg で表記する。用量を比較する場合、

IDeg の 60 nmol は 10 単位、リラグルチドの 100 nmol は 0.375 mg に相当することから、IDegLira のヒトにおける最大推奨臨床用量（MRHD）である 50 単位/1.8 mg は IDeg の 300 nmol 及びリラグルチドの 480 nmol に相当する。

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.6.2 薬理試験の概要文

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 3
略語一覧 4
2.6.2.1 まとめ 6
2.6.2.1.1 インスリン デグルデク（IDeg） 6
2.6.2.1.2 リラグルチド 6
2.6.2.1.3 IDegLira 7
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 8
2.6.2.2.1 皮下投与後のラットにおける薬効薬理効果（表 2.6.3.2, CFle080703） 8
2.6.2.3 副次的薬理試験 12
2.6.2.4 安全性薬理試験 12
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 12
2.6.2.6 考察及び結論 12

図目次

ページ

図 2.6.2-1　溶媒、リラグルチド、IDeg 及び IDegLira 投与後の血糖値プロファイル 9
図 2.6.2-2　溶媒、リラグルチド、IDeg 及び IDegLira 投与後の体重変化 10
図 2.6.2-3　溶媒、リラグルチド、IDeg 及び IDegLira 投与後の摂餌量変化 10
図 2.6.2-4　溶媒、リラグルチド、IDeg 及び IDegLira 投与後の摂水量変化 11

略語一覧

略語一覧は Module 2.6 をとおして用いられる。したがって、略語の中には本 Module には関連しないものも含まれる可能性がある。

ADA	:	Anti-drug antibody（抗薬物抗体）
AUC	:	area under the concentration-time curve（濃度－時間推移曲線下面積）
AUC/D	:	Dose normalised AUC（用量正規化 AUC）
BG	:	Blood glucose（血糖）
cAMP	:	Cyclic adenosine monophosphate（環状アデノシン一リン酸）
C_{max}	:	Maximum observed concentration in plasma/serum（最高血中濃度）
DRF	:	Dose range finding（用量範囲設定）
EDTA	:	Ethylene diamine tetra-acetic acid（エチレンジアミン四酢酸）
ELISA	:	Enzyme-linked immunosorbent assay（酵素免疫測定法）
FHD	:	First human dose（ヒト初回投与）
GIC	:	Previous name for IDegLira（IDegLira の旧名）
GLP	:	good labortory practice（医薬品の非臨床安全性試験の実施基準）
GLP-1	:	Glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
h	:	Hours（時間）
hERG	:	Human ether-à-go-go related gene（ヒト *ether-à-go-go* 関連遺伝子）
IDegLira	:	insulin degludec / liraglutide（インスリン デグルデク／リラグルチド）
ICH	:	International Conference on Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）
i.m.	:	Intramuscular（筋肉内）
i.v.	:	Intravenous（静脈内）
LLOQ	:	Lower limit of quantification（定量下限）
LOCI	:	Luminescence oxygen channelling immunoassay（蛍光酸素チャネリング免疫測定法）
LYD	:	Crossbred of Duroc, Yorkshire and Danish Landrace（デュロック・ヨークシャー・デンマークランドレース交雑種）
M	:	Module（モジュール）
MRHD	:	Maximum recommended human dose（ヒトにおける最大推奨臨床用量）
MTD	:	Maximum tolerated dose（最大耐用量）
NOAEL	:	No observed adverse effect level（無毒性量）
PDE	:	Permitted daily exposure（許容一日曝露量）
PEG	:	Polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
PK	:	Pharmacokinetic（薬物動態）
PKB	:	Protein kinase B（プロテインキナーゼ B）
QC	:	Quality controlled（品質管理）
RIA	:	Radioimmunoassay（放射免疫測定）
SD	:	Standard deviation（標準偏差）
s.c.	:	Subcutaneous（皮下）
TK	:	Toxicokinetic（トキシコキネティクス）
T2DM	:	Type 2 diabetes mellitus（2 型糖尿病）

$t_{½}$: terminal half-life（消失半減期）
t_{max} : Time to reach C_{max}（最高血中濃度到達時間）

2.6.2.1 まとめ

インスリン デグルデク／リラグルチド（IDegLira）は、Basal インスリンアナログであるインスリン デグルデク（IDeg）とグルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）アナログであるリラグルチドの固定比率配合剤である。各成分について包括的な非臨床開発プログラムが実施され、代表的な薬理学的特性及び非臨床安全性プロファイルが明らかにされている。したがって、IDegLira の非臨床特性解析には、血糖、体重ならびに摂餌量及び摂水量に対する単回投与の効果を検討する、ラットを用いた薬理試験の 1 試験を組み入れている。

2.6.2.1.1　　インスリン デグルデク（IDeg）

IDeg の *in vitro* 薬理試験から、ヒトインスリンと比較した作用機序及び薬効の両方の特性解析がなされている。受容体結合試験から、IDeg の生物学的作用は各種試験動物（ラット、イヌ、ブタ及びヒト）のインスリン受容体への特異的結合を介して生じることが示されている。さらに、インスリン受容体と比較し、インスリン様成長因子-1（IGF-1）受容体に対する IDeg の結合が相対的に減少することが示されている。IDeg はインスリン受容体のチロシンリン酸化及び下流のシグナル伝達［プロテインキナーゼ B（PKB）］を活性化し、IDeg の作用機序がヒトインスリン及び他のインスリンアナログと同様であることが示されている。IDeg は複数の細胞機能試験において、グルコースの取り込み、脂肪生成、及び脂肪細胞における脂肪分解の阻害、ならびに肝細胞及び筋細胞におけるグリコーゲン合成促進に関し、ヒトインスリンと同様の効果を有する、完全な薬効を持つインスリン受容体アゴニストである。IDeg の代謝及び細胞増殖作用について、インスリン及び IGF-1 受容体の発現レベルが異なる細胞タイプアレイにより検討し、IDeg の代謝作用と増殖作用のバランスが保持され、ヒトインスリンと変わらないことが示された。

IDeg の *in vivo* での薬理作用は、正常ラット、インスリン抵抗性ラット及びブタにより確認されている。ラット及びブタで実施されたインスリン負荷－正常グルコースクランプ試験から、IDeg の血糖降下作用が確認され、ヒトインスリンの薬理作用を保持することが示されている。

2.6.2.1.2　　リラグルチド

リラグルチドは、ヒト GLP-1 受容体に強力かつ選択的に作用するアゴニストであり、GLP-1 特有の薬効として多くの作用を *in vitro* で発現することが文献で示されている。リラグルチドは、検討したラット又はマウス組織のいずれでも、単離膵ランゲルハンス島のインスリン分泌をグルコース依存的に促進し、β 細胞増殖を刺激し、アポトーシスを抑制することが示された。

In vivo において、リラグルチドは正常動物、肥満動物及び 2 型糖尿病様動物を含む複数の動物モデルにおいて血糖降下作用及び体重減少が示された。

げっ歯類における作用機序は、グルコース依存性のインスリン分泌促進、グルカゴン分泌抑制、β細胞の増殖、β 細胞容積の増加、胃内容物排出能の抑制、体脂肪の減少、摂餌量減少、食物嗜好性の変化、及びエネルギー消費量の保持であった。

2.6.2.1.3 IDegLira

IDegLira 600/1600 nmol/ml（IDeg/リラグルチドとして 100 U/6 mg）の薬効薬理効果について、雄性 Wistar 系ラットを用いて検討している。IDegLira の効果を IDeg 及びリラグルチドの各効果と比較した。IDegLira ならびに各成分である IDeg 及びリラグルチドについて、それぞれ 3 用量で試験した。単回投与後の 24 時間血糖プロファイル、24 時間摂餌量、摂水量及び体重変化について評価した。測定したいずれの項目でも IDegLira の用量依存的な効果が観察された。IDegLira の血糖、24 時間摂餌量、摂水量及び体重変化に対する薬効薬理効果は、想定されたとおり各成分として試験した IDeg 及びリラグルチドの既知の効果に基づくものであった。IDegLira の血糖降下作用は IDeg に起因するものと考えられ、体重ならびに摂餌量及び摂水量の減少はリラグルチドの効果によるものと考えられた。本試験では正常血糖ラットを用いたことから、リラグルチドが血糖降下作用に寄与することはなかった。本試験の結果から、IDegLira 配合剤として投与したとき IDeg 及びリラグルチドのそれぞれの効果を保持するとの結論が裏付けられた。各成分である IDeg 及びリラグルチドの両方とも現行の基準に従って試験されており、各成分の薬理特性は十分に明らかにされていることから、疾患モデルを用いた IDegLira の効力を裏付ける試験は実施していない。

各成分である IDeg 及びリラグルチドとも現行の基準に従って試験されていることから、ICH M3（R2）に準拠し IDegLira の安全性薬理試験は実施していない。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1　　皮下投与後のラットにおける薬効薬理効果（表 2.6.3.2, CFIe080703）

［試験目的］

雄性 Wistar 系ラットを用いて、単回皮下投与後の 24 時間血糖値プロファイル、体重ならびに摂餌量及び摂水量に対する IDegLira の効果について検討した。

［試験方法］

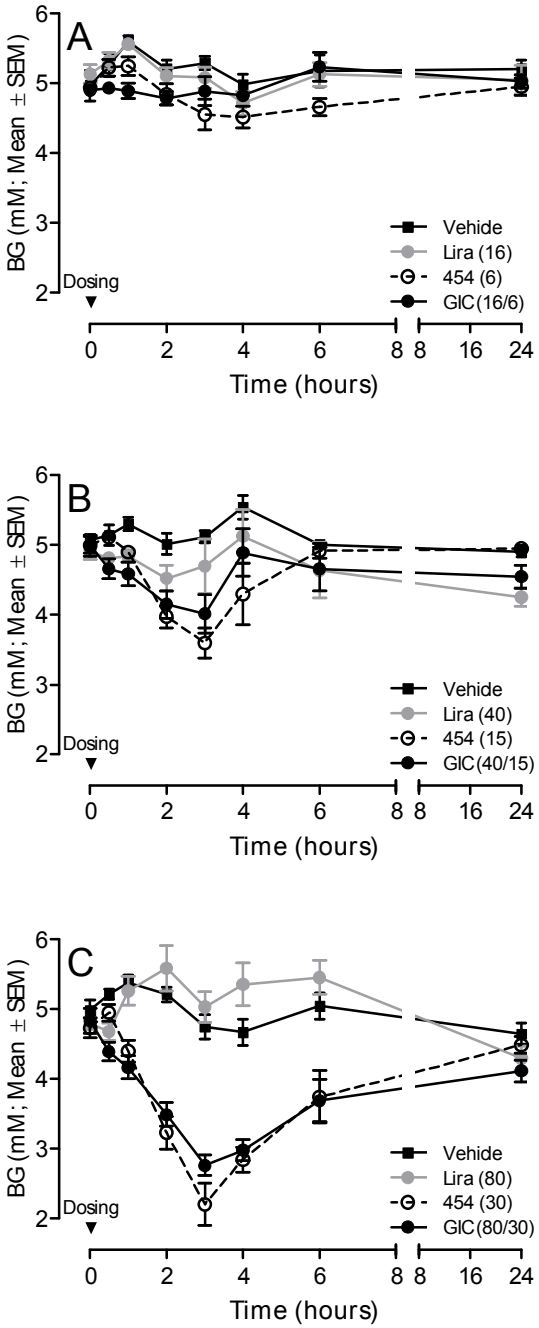
IDegLira 製剤 600/1600 nmol/mL（IDeg／リラグルチドとして 100 U/6 mg）を皮下（s.c.）投与後の薬効薬理効果を雄性 Wistar 系ラット（6 匹／群、8 週齢、体重 258 ～305 g、Taconic Europe A/S 社、Ejby、デンマーク）を用いて検討した。3 用量の IDegLira（IDeg／リラグルチドとして 6/16、15/40 及び 30/80 nmol/kg）を試験し、溶媒[redacted]、1.50 mg/mL フェノール、1.72 mg/mL m-クレゾール、3.3 mg/mL グリセロール、0.53 mg/mL リン酸水素二ナトリウム二水和物、pH 7.1）ならびに各成分である 3 用量の IDeg（6、15 及び 30 nmol/kg）及びリラグルチド（16、40 及び 80 nmol/kg）と比較した。全動物に対し 1 ml/kg の容量で投与した。午前中（概ね午前 8 時）にラットに皮下投与し、血糖値測定用に投与直前（0 時間）、ならびに投与後 1/2、1、2、3、6 及び 24 時間に血液を採取した。同様に、IDegLira 中のリラグルチド及び IDeg の血漿中曝露量測定用にも投与後 24 時間の血液試料を採取した。試験中は自由摂餌／摂水とし、ベースライン時及び投与後 24 時間の摂餌量及び摂水量を測定した。試験終了時に動物を安楽死させた。

［結果］

24 時間血糖値プロファイル、摂餌量、摂水量及び体重変化に関して、各用量における IDegLira、IDeg 及びリラグルチドの効果をそれぞれ図 2.6.2-1、図 2.6.2-2、図 2.6.2-3 及び図 2.6.2-4 に示す。IDegLira の投与により、用量依存的な血糖値の減少が認められ、投与後 24 時間では効果は消失した。さらに、IDegLira は用量依存的に投与後 24 時間の摂餌量、摂水量及び体重を減少させた（図 2.6.2-2～図 2.6.2-4）。

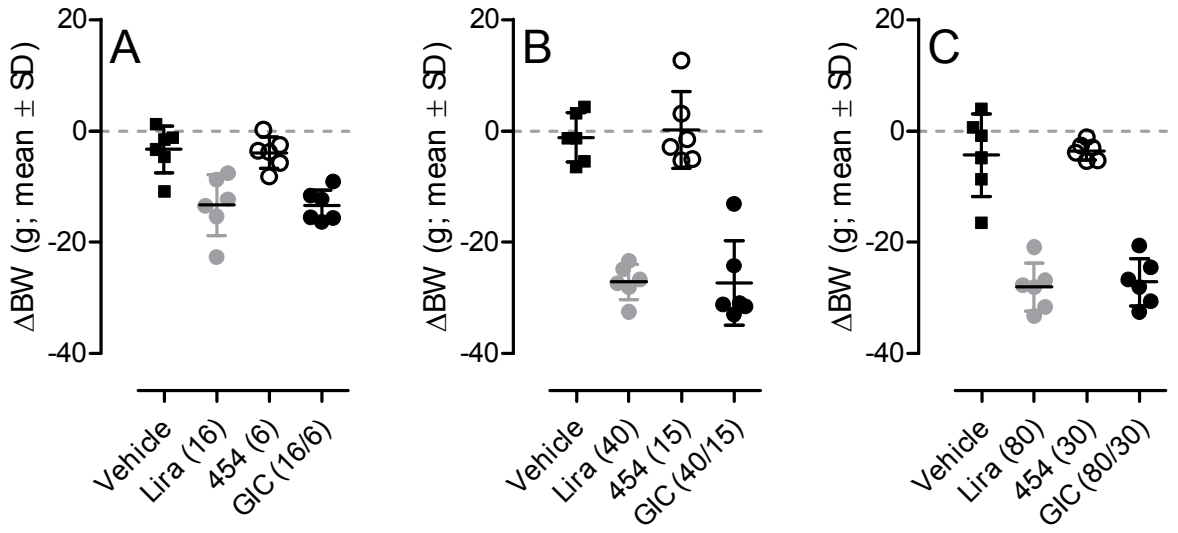
単一成分である IDeg は用量依存的に血糖値を減少させた（図 2.6.2-1）が、投与後 24 時間の摂餌量、摂水量及び体重に効果は認められなかった（図 2.6.2-2～図 2.6.2-4）。

正常血糖動物で想定されたとおり、単一成分であるリラグルチドでは、いずれの用量でも血糖値に対する明らかな効果は認められなかった（図 2.6.2-1）が、投与後 24 時間の摂餌量、摂水量及び体重の用量依存的な減少が認められた（図 2.6.2-2～図 2.6.2-4）。



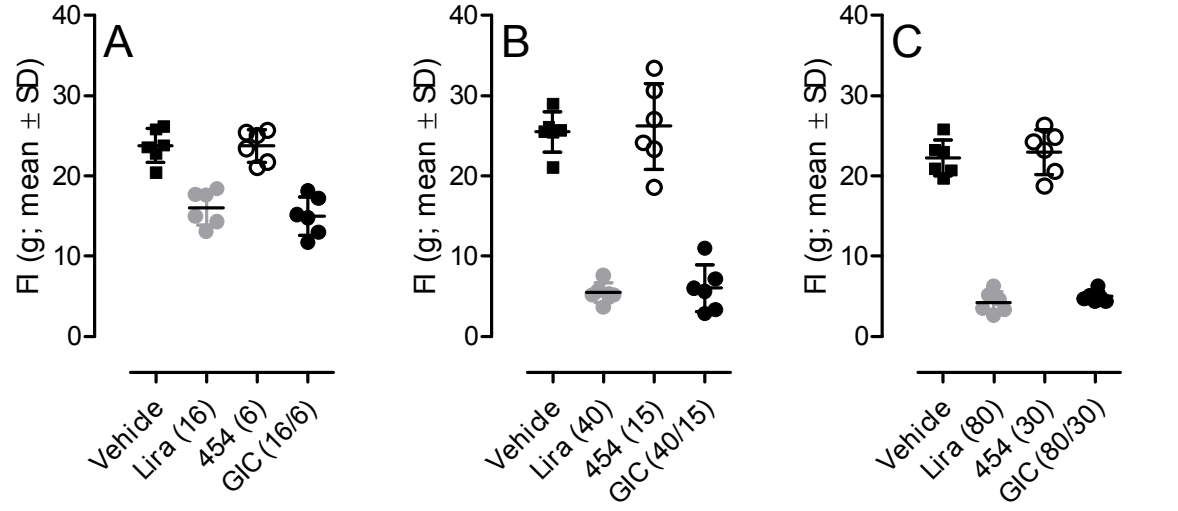
Data are expressed as group means ± 1SEM. Numbers in brackets show the dose in nmol/kg. Lira: Liraglutide, 454: IDeg, GIC: IDegLira. A: Study 1 (low dose level at each compound), B: Study 2 (middle dose level), C: Study 3 (high dose level).

図 2.6.2-1　　溶媒、リラグルチド、IDeg 及び IDegLira 投与後の血糖値プロファイル



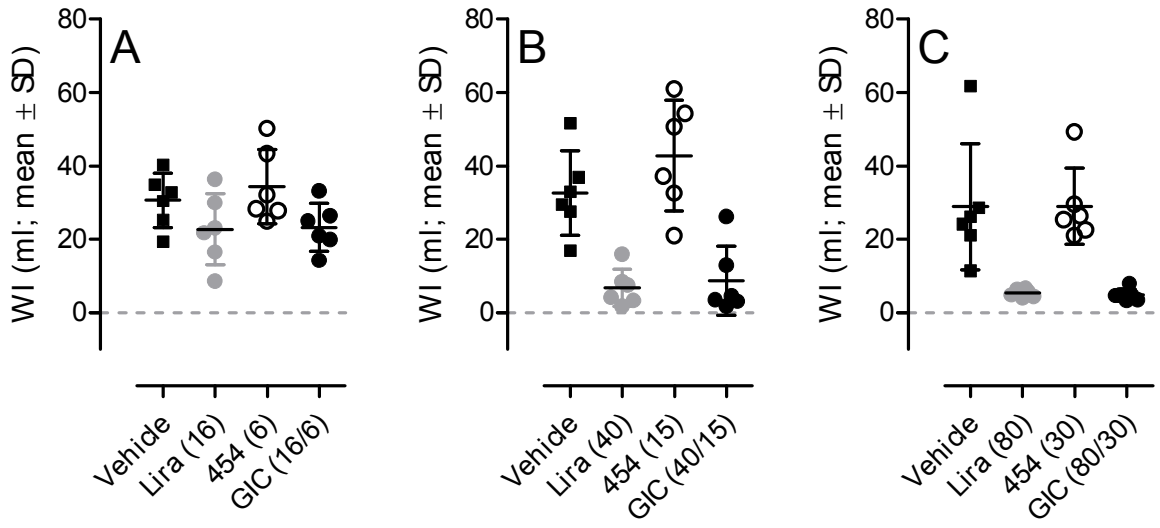
Numbers in brackets show the dose in nmol/kg. Lira: Liraglutide, 454: IDeg, GIC: IDegLira. A: Study 1 (low dose level at each compound), B: Study 2 (middle dose level), C: Study 3 (high dose level).

図 2.6.2-2　　溶媒、リラグルチド、IDeg 及び IDegLira 投与後の体重変化



Numbers in brackets show the dose in nmol/kg. Lira: Liraglutide, 454: IDeg, GIC: IDegLira. A: Study 1 (low dose level at each compound), B: Study 2 (middle dose level), C: Study 3 (high dose level).

図 2.6.2-3　　溶媒、リラグルチド、IDeg 及び IDegLira 投与後の摂餌量変化



Numbers in brackets show the dose in nmol/kg. Lira: Liraglutide, 454: IDeg, GIC: IDegLira. A: Study 1 (low dose level at each compound), B: Study 2 (middle dose level), C: Study 3 (high dose level).

図 2.6.2-4　　溶媒、リラグルチド、IDeg 及び IDegLira 投与後の摂水量変化

［結論］

正常ラットにおける血糖値、摂餌量ならびに摂水量、及び体重変化に対する IDegLira の薬効薬理効果は、想定されたとおり各成分である IDeg 及びリラグルチドの既知の効果に基づくものであった。すなわち、IDeg は用量依存的に血糖降下作用を示し、投与後 24 時間の摂餌量及び摂水量又は体重には効果が認められず、リラグルチドはいずれの用量でも血糖降下作用を示さなかったが、投与後 24 時間の摂餌量ならびに摂水量及び体重の用量依存的な減少が認められた。

2.6.2.3 副次的薬理試験

各成分である IDeg 及びリラグルチドの受容体選択性から、ICH S7A の注 2 で定義されている副次的薬理活性を発現する可能性はないことが示されている。したがって、IDeg 及びリラグルチドの直接的な全ての効能又は効果、すなわち、IDeg 及びリラグルチドの薬効はそれぞれインスリン及び GLP-1 受容体を介して発現することを検討済みであることから、IDegLira の試験は実施しなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

各成分とも現行の基準に従って試験されていることから、ICH M3（R2）に準拠し、IDegLira の安全性薬理試験は実施していない。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

IDeg 及びリラグルチドの薬理学的特性は、異なる細胞受容体及びシグナル経路を介して発現するため、分子薬理学的相互作用を生じることはないことから、薬力学的相互作用試験は実施していない。

2.6.2.6 考察及び結論

正常ラットでは、単回投与後の IDegLira の薬効薬理効果は、想定されたとおり各成分である IDeg 及びリラグルチドの既知の効果に基づくものであった。すなわち、IDeg は用量依存的に血糖降下作用を示した一方、投与後 24 時間の摂餌量、摂水量又は体重には効果が認められず、リラグルチドはいずれの用量でも血糖降下作用を示さなかったが、投与後 24 時間で摂餌量、摂水量及び体重に用量依存的な減少が認められた。

ゾルトファイ配合注フレックスタッチ

2.6.3 薬理試験の概要表

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
2.6.3.1 薬理試験一覧 3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.3.3 副次的薬理試験 4
2.6.3.4 安全性薬理試験 4
2.6.3.5 薬理学的相互作用 4

2.6.3.1 薬理試験一覧

Test Article: IDegLira

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
1.1 Primary Pharmacodynamics	Rat Wistar	s.c.	Novo Nordisk	CFle080703	4.2.1.1-1

1.2 Secondary Pharmacodynamics

No studies were conducted for IDegLira

1.3 Safety Pharmacology

No studies were conducted with IDegLira

1.4 Pharmacodynamic Drug Interactions

No dedicated pharmacodynamic interaction studies were conducted.

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

Study type	Species/ Strain	Method of Administration	Doses (nmol/kg)	Gender and No. per Group	Noteworthy Findings	GLP Compliance	Study Number
In vivo pharmacology	Rat Wistar	Subcutaneous	IDeg: 6, 15 and 30 Liraglutide: 16, 40 and 80 IDegLira: 6/16 15/40 30/80 Vehicle	Males 6 in each group (72 total)	The effects of IDegLira on 24-hour glucose profiles, body weight and food intake were compared to the effect of liraglutide or IDeg alone. The pharmacodynamic effects of IDegLira on blood glucose, food and water consumption and change in body weight were as expected based on the known effects of IDeg and liraglutide tested as monocomponents. It was observed that IDegLira resulted in a slightly earlier reduction in blood glucose than IDeg, while the maximal reduction in blood glucose was slightly smaller for IDegLira than for IDeg.	No	CFle080703

2.6.3.3 副次的薬理試験

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.3.4 安全性薬理試験

No studies were conducted for IDegLira.

2.6.3.5 薬理学的相互作用

No dedicated pharmacodynamic interaction studies were conducted.