サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.4 薬物動態試験の概要文

Total number of pages: 15

目　　次

目　　次 2

表　目　次 3

略号と用語の定義 4

1　　まとめ 5

2　　分析法 6

3　　吸収／薬物動態 7

4　　分布 10

5　　代謝 11

6　　排泄 12

7　　薬物動態学的薬物相互作用 13

8　　その他の薬物動態試験 14

9　　考察及び結論 15

表　目　次

表 1 分析法 6

表 2 イヌにインスリン グラルギン（0.3 単位/kg）とリキシセナチド（0.15 µg/kg）を混合又はインスリン グラルギン（0.3 単位/kg）を単独単回皮下投与したときの血漿中インスリン グラルギン代謝物 M1 の PK パラメータの平均値 7

表 3 イヌにインスリン グラルギン（0.3 単位/kg）とリキシセナチド（0.15 µg/kg）を混合又はリキシセナチド（0.15 µg/kg）を単独単回皮下投与したときの血漿中リキシセナチドの PK パラメータの平均値 8

表 4 インスリン グラルギンとリキシセナチド混合投与群及びリキシセナチド単独投与群の間でのリキシセナチドの PK パラメータ比（混合／単独）とその 95%信頼区間 9

略号と用語の定義

AUC_{0-8h}:	Area under the plasma concentration-time curve calculated from time 0 h to 8 h（0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積）
C_{max}:	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
ELISA:	Enzyme-linked immunosorbent assay（酵素結合免疫吸着測定法）
EU:	European Union（欧州連合）
GLP-1:	Glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド 1）
LC-MS/MS:	Liquid chromatography/tandem mass spectrometry（液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析）
LLOQ:	Lower limit of quantification（定量下限）
PK:	Pharmacokinetic(s)（薬物動態）
$t_{1/2z}$:	Terminal half-life associated with the terminal slope (lambda z)（終末相消失半減期）
t_{max}:	Time to maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
US:	United States（米国）

1　まとめ

インスリン グラルギン 100 単位/mL 製剤（以下、インスリン グラルギン）と、リキシセナチド製剤（以下、リキシセナチド）の固定比配合剤（インスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤）は、1 日 1 回皮下投与用として開発された。インスリン グラルギンは、日本、米国（US）及び欧州連合（EU）を含む世界各国にて 15 年以上にわたり販売されており、リキシセナチドも 2013 年以降、日本、US、及び EU を含む世界各国にて承認され、販売されている。

インスリン グラルギンは、ヒトインスリンの A 鎖 21 位のアミノ酸をアスパラギンからグリシンに置換し、B 鎖 30 位のトレオニンに 2 つのアルギニンを付加 した遺伝子組換え（大腸菌由来）長時間作用型ヒトインスリンアナログである。ランタスはインスリン グラルギンを有効成分とするインスリン製剤であり、1 日 1 回皮下投与により基礎インスリンを 24 時間にわたって供給する。インスリン グラルギンの非臨床薬物動態試験は、日本での初回承認申請時に審査された。Module 1.13.1-2「ランタス注カート、ランタス注キット資料概要（以下[Module 1.13.1-2]）参照。

グルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）は、炭水化物や脂肪性食品の摂取により消化管下部の L 細胞から分泌されるインクレチンホルモンであり、栄養素の代謝を調節するだけでなく、インスリン分泌の促進、グルカゴン分泌の抑制及び胃内容排出の遅延を介して血糖コントロールを改善することが知られている。また、非臨床試験にて GLP-1 が膵臓の β 細胞の増殖を誘導することが認められている。リキシセナチドは GLP-1 受容体アゴニストであり、1 日 1 回（維持用量 20 µg）投与される。リキシセナチドの非臨床薬物動態試験は、日本での初回承認申請時に審査された。Module 1.13.1-4「リキスミア皮下注 300 µg　CTD 第 2 部、添付資料一覧（以下[Module 1.13.1-4]）参照。

インスリン グラルギン／リキシセナチド配合剤の開発計画では、イヌ（ビーグル）にインスリン グラルギンとリキシセナチドを混合皮下投与した非臨床薬理試験を実施した（[Module 2.6.2 の 2.2.2 項]）。この試験において、インスリン グラルギン及びリキシセナチドの薬物動態（PK）パラメータを解析し、混合投与による各化合物の PK への影響を評価した（DIVV0050 [Module 4.2.1.1-17]）。本 Module では、この PK の結果を詳述した。

2　分析法

イヌ血漿中における総リキシセナチド（抗リキシセナチド抗体との結合体及び非結合体）の濃度分析のため、酵素結合免疫吸着測定法（ELISA）をバリデートした（DOS1247 試験：DOS1247 [Module 4.2.2.1-1] 、DOS1247 Amendment 01 [Module 4.2.2.1-2] 、DOS1247 Amendment 02 [Module 4.2.2.1-3] 及び DOS1247 Amendment 03 [Module 4.2.2.1-4]）。リキシセナチドの濃度分析における定量下限は 11 pg/mL であった。イヌ血漿中のリキシセナチドは、20±5°C で 2 時間、約-20°C で 26 週間、また、3 回の凍結融解において安定であった。3項に示すリキシセナチドの PK は、総リキシセナチド濃度に基づいて評価した。

イヌ血漿中におけるインスリン グラルギンとその代謝物である M1（21^{A}-Gly-インスリン）及び M2（21^{A}-Gly-des-30^{B}-Thr-インスリン）は、探索的目的のために開発した液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて測定した。本分析法は、生体試料の動物種の違いを除けば、ヒト血漿中におけるインスリン グラルギン、代謝物 M1 及び M2 の濃度分析のためにバリデートした LC-MS/MS 法（DOH1006 試験：DOH1006 Amendment 02 [Module 4.2.2.1-5]）と同一の分析法である。イヌ血漿中における各分析対象物の定量下限（LLOQ）は、いずれも 0.2 ng/mL とした。

表 1　分析法

分析法	動物種	生体試料	分析対象物	定量下限 ng/mL	定量濃度範囲 ng/mL	試験番号
ELISA	イヌ	血漿	総リキシセナチド	0.011	0.011 - 0.220	DOS1247
LC-MS/MS[a]	イヌ	血漿	インスリン グラルギン	0.2	0.2 – 10	DOH1006
LC-MS/MS[a]	イヌ	血漿	インスリン グラルギン代謝物 M1	0.2	0.2 – 10	DOH1006
LC-MS/MS[a]	イヌ	血漿	インスリン グラルギン代謝物 M2	0.2	0.2 – 10	DOH1006

a　生体試料の動物種の違いを除けば、ヒト血漿を用いてバリデートした LC-MS/MS 法（DOH1006 試験）と同一の探索的分析法を用いた。

3　吸収／薬物動態

イヌ（ビーグル）にインスリン グラルギン（0.3 単位/kg 、投与液濃度：100 又は 300 単位/mL）とリキシセナチド（0.15 µg/kg）を混合又はインスリン グラルギン（0.3 単位/kg 、投与液濃度：100 単位/mL）を単独（対照群）単回皮下投与したときのインスリン グラルギン代謝物 M1 の PK パラメータを表 2に示した。血漿中インスリン グラルギン濃度は、大部分の試料中において LLOQ 未満であった。また、血漿中インスリン グラルギン代謝物 M2 濃度は、すべての試料中において LLOQ 未満であった。そのため、インスリン グラルギン及び代謝物 M2 の PK パラメータは評価しなかった。

100 単位/mL のインスリン グラルギン投与液を用いて混合投与したとき、代謝物 M1 の 0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}8h}$）は 7.83 ng*h/mL であり、同じインスリン グラルギン濃度の投与液を単独投与したときの代謝物 M1 の $AUC_{0\text{-}8h}$ と同程度であった（表 2）（PMH0125 試験／DIVV0050 試験：PMH0125-BAPK2 [Module 4.2.2.2-1]、PMH0125-PK1 [Module 4.2.2.2-2]、PMH0125-BADS01 [Module 4.2.2.2-3]及び DIVV0050 [Module 4.2.1.1-17]）。この結果から、リキシセナチドと混合投与することによるインスリン グラルギン代謝物 M1 の曝露量への影響はほとんどないことが示された。300 単位/mL のインスリン グラルギン投与液を用いて混合投与したときの代謝物 M1 の $AUC_{0\text{-}8h}$ は、100 単位/mL のインスリン グラルギン投与液を用いたときの $AUC_{0\text{-}8h}$ と比べやや低かった。これは、高濃度の投与液を用いたことによる吸収速度の緩徐及び採血期間が 8 時間と比較的短かったことが理由として考えられる。なお、代謝物 M1 の PK プロファイルは平坦な挙動を示すため、最高血漿中濃度（C_{max}）及び最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）に基づいた評価はしなかった。代謝物 M1 の消失半減期については、投与後 8 時間までの結果からは評価できなかった。

表 2 イヌにインスリン グラルギン（0.3 単位/kg）とリキシセナチド（0.15 µg/kg）を混合又はインスリン グラルギン（0.3 単位/kg）を単独単回皮下投与したときの血漿中インスリン グラルギン代謝物 M1 の PK パラメータの平均値

動物種	性別	投与経路	インスリン グラルギン濃度 (単位/mL)	リキシセナチドの投与量 (µg/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng*h/mL)
イヌ	雄*a*	皮下	100	-	4.67	2.07	7.34
	雄*b*	皮下	100	0.15	2.47	2.13	7.83
	雄*b*	皮下	300	0.15	3.13	1.52	5.65

t_{max}＝（初回）最高血漿中濃度到達時間、C_{max}＝最高血漿中濃度、$AUC_{0\text{-}8h}$＝0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

a　n=6

b　n=8

イヌ（ビーグル）にインスリン グラルギン（0.3 単位/kg 、投与液濃度：100 又は 300 単位/mL）とリキシセナチド（0.15 µg/kg）を混合又はリキシセナチド（0.15 µg/kg）を単独（対照群）単回皮下投与したときのリキシセナチドの PK パラメータを表 3に示した。単独投与群及び混合投与群の間でのリキシセナチドの PK パラメータの比較及び有意差検定の結果を表 4に示した。

リキシセナチドと 100 単位/mL 又は 300 単位/mL の投与液のインスリン グラルギンを混合投与したとき、リキシセナチドの t_{max} はそれぞれ 1.09 時間及び 1.19 時間であり、いずれもリキシセナチドを単独投与したときの t_{max} と同程度であった（表 3）。混合投与したときのリキシセナチドの C_{max} は、それぞれ 223 pg/mL 及び 137 pg/mL であり、AUC_{0-8h} は、それぞれ 457 pg*h/mL 及び 328 pg*h/mL であった。これらの値は、単独投与したときのリキシセナチドの C_{max} 及び AUC_{0-8h} と比較したとき、有意な差は認められなかった（p 値>0.05、表 4）。以上の結果から、リキシセナチドの速やかな吸収及びその曝露量に対し、インスリン グラルギンとの混合投与による明らかな影響はないことが示された。インスリン グラルギンを混合投与したときのリキシセナチドの終末相消失半減期（$t_{1/2z}$）は約 1.1 時間であり、単独投与したときの $t_{1/2z}$ と比較して有意に短かった（p 値<0.05、表 3及び表 4）。リキシセナチドの PK は吸収律速であるため、この結果は、インスリン グラルギンと混合投与したとき、リキシセナチドの吸収期間が短縮する可能性が示された（PMH0125 試験／DIVV0050 試験）。

表 3 イヌにインスリン グラルギン（0.3 単位/kg）とリキシセナチド（0.15 µg/kg）を混合又はリキシセナチド（0.15 µg/kg）を単独単回皮下投与したときの血漿中リキシセナチドの PK パラメータの平均値

動物種	性別	投与経路	リキシセナチドの投与量 (µg/kg)	インスリン グラルギン濃度 (単位/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$t_{1/2z}$ (h)	AUC_{0-8h} (pg*h/mL)
イヌ	雄[a]	皮下	0.15	100	1.09	223	1.10	457
	雄[a]	皮下	0.15	300	1.19	137	1.12[b]	328
	雄[b]	皮下	0.15	-	1.00	138	1.86	327

t_{max}＝（初回）最高血漿中濃度到達時間、C_{max}＝ 最高血漿中濃度、$t_{1/2z}$＝終末相消失半減期、AUC_{0-8h}＝0 時間から 8 時間までの血漿中薬物濃度－時間曲線下面積

a n=8

b n=6

表 4 インスリン グラルギンとリキシセナチド混合投与群及びリキシセナチド単独投与群の間でのリキシセナチドの PK パラメータ比（混合／単独）とその 95%信頼区間

	100 単位/mL のインスリン グラルギン投与液を混合投与			300 単位/mL のインスリン グラルギン投与液を混合投与		
パラメータ	**平均比**	**95% CI**	**p 値**	**平均比**	**95% CI**	**p 値**
AUC_{0-8h}	1.52	0.92～2.49	0.0969	1.04	0.63～1.71	0.8705
C_{max}	1.61	0.95～2.70	0.0729	1.07	0.64～1.81	0.7829
$t_{1/2z}$	0.63	0.45～0.86	0.0067	0.63	0.45～0.89	0.0124

AUC_{0-8h}＝0 時間から 8 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積、C_{max}＝ 最高血漿中濃度、$t_{1/2z}$＝終末相消失半減期、95% CI＝95%信頼区間

インスリン グラルギン（0.3 単位/kg、投与液濃度：100 又は 300 単位/mL）とリキシセナチド（0.15 µg/kg）を混合又はリキシセナチド（0.15 µg/kg）を単独単回皮下投与した。対数変換したパラメータの値を用いて解析した。

4　分布

両化合物についての非臨床分布試験は既に実施されている（1項参照）。

インスリン グラルギン代謝物 M1 及びリキシセナチドの曝露量において、インスリン グラルギンとリキシセナチドの混合投与による明らかな影響は認められなかったことから（3項参照）、循環血中に到達したインスリン グラルギンとリキシセナチドの間に分布に関する相互作用はないと考えられる。そのため、インスリン グラルギンとリキシセナチドの混合投与による非臨床分布試験は実施しなかった。

5　代謝

両化合物についての非臨床代謝試験は既に実施されている（1項参照）。

インスリン グラルギン代謝物 M1 及びリキシセナチドの曝露量において、インスリン グラルギンとリキシセナチドの混合投与による明らかな影響は認められなかったことから（3項参照）、循環血中に到達したインスリン グラルギンとリキシセナチドの間に代謝に関する相互作用はないと考えられる。そのため、インスリン グラルギンとリキシセナチドの混合投与による非臨床代謝試験は実施しなかった。

6　排泄

イヌにリキシセナチド（0.15 µg/kg）と 100 単位/mL 又は 300 単位/mL のインスリン グラルギン（いずれも 0.3 単位/kg）を混合皮下投与したとき、リキシセナチドの消失については3項で考察した。

その他の非臨床排泄試験については、両化合物にて既に実施されている（1項参照）。

インスリン グラルギン代謝物 M1 及びリキシセナチドの曝露量において、インスリン グラルギンとリキシセナチドの混合投与による明らかな影響は認められなかったことから（3項参照）、循環血中に到達したインスリン グラルギンとリキシセナチドの間に排泄に関する相互作用はないと考えられる。そのため、インスリン グラルギンとリキシセナチドの混合投与による非臨床排泄試験は実施しなかった。

7　薬物動態学的薬物相互作用

インスリン グラルギンの非臨床薬物相互作用試験は実施していない。

リキシセナチドによるシトクロム P450 分子種の阻害及び誘導作用並びにトランスポーターの阻害作用を評価するため、ヒト生体試料を用いた*in vitro*試験を実施した。この試験結果については、[Module 1.13.1-4]を参照のこと。

インスリン グラルギン代謝物 M1 及びリキシセナチドの曝露量において、インスリン グラルギンとリキシセナチドの混合投与による明らかな影響は認められなかったことから（3項参照）、循環血中に到達したインスリン グラルギンとリキシセナチドの間に薬物間相互作用はないと考えられる。そのため、インスリン グラルギンとリキシセナチドの混合投与による非臨床相互作用試験は実施しなかった。

8　その他の薬物動態試験

インスリン グラルギンとリキシセナチドの混合投与によるその他の薬物動態試験は実施しなかった。

9　考察及び結論

イヌにインスリン グラルギンとリキシセナチドを混合又はインスリン グラルギン若しくはリキシセナチドを単独皮下投与した。インスリン グラルギン代謝物 M1 の曝露量（$AUC_{0\text{-}8h}$）において、リキシセナチドと混合投与による影響は認められなかった。また、リキシセナチドの曝露量（C_{max}及び$AUC_{0\text{-}8h}$）において、インスリン グラルギンとの混合投与による有意な影響は認められなかった。

サノフィ株式会社

HOE901/AVE0010

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.5 薬物動態試験概要表

Total number of pages: 20

目　　次

目　　次 2

表 目 次 3

1　　薬物動態試験－一覧表 4

2　　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験 5

3　　薬物動態試験－単回投与後の吸収 6

4　　薬物動態試験－反復投与後の吸収 8

5　　薬物動態試験－分布 9

6　　薬物動態試験－たん白結合 10

7　　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験 11

8　　薬物動態試験－その他の分布試験 12

9　　薬物動態試験－*In vivo* における代謝 13

10　　薬物動態試験－*In vitro* における代謝 14

11　　薬物動態試験－推定代謝経路 15

12　　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害 16

13　　薬物動態試験－累積排泄 17

14　　薬物動態試験－胆汁中排泄 18

15　　薬物動態試験－薬物相互作用 19

16　　薬物動態試験－その他 20

表 目 次

表 2.6.5.1 Pharmacokinetics Tabulated Summary – Overview – Study Program 4

表 2.6.5.2 Pharmacokinetics Tabulated Summary – Overview – Study Program – Methods of Analysis 5

表 2.6.5.3 Pharmacokinetics Tabulated Summary – Pharmacokinetic parameters after a single dose 6

1 薬物動態試験一覧表

表 2.6.5.1 Pharmacokinetics Tabulated Summary – Overview – Study Program

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number
Absorption				
	Dog (Beagle)	SC	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH R&D Diabetes Division / Translational Medicine, 65926 Frankfurt, Germany	PMH0125-BAPK2 ([Module 4.2.2.2-1]) PMH0125 - PK1 ([Module 4.2.2.2-2]) PMH0125 - BADS01 ([Module 4.2.2.2-3]) (DIVV0050 [Module 4.2.1.1-17])
Distribution				
No studies were conducted with the insulin glargine/lixisenatide combination.				
Metabolism				
No studies were conducted with the insulin glargine/lixisenatide combination.				
Elimination and Excretion				
No studies were conducted with the insulin glargine/lixisenatide combination.				
Drug Interactions				
No studies were conducted with the insulin glargine/lixisenatide combination.				
Other				
No studies were conducted with the insulin glargine/lixisenatide combination.				

Abbreviations: SC: subcutaneous

2　薬物動態試験－分析法及びバリデーション試験

表 2.6.5.2 Pharmacokinetics Tabulated Summary – Overview – Study Program – Methods of Analysis

Analyte	Test System	Testing Facility	Study Number
Total lixisenatide	Dog Plasma	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH GMPK/Biomarkers/Biologicals Global Meatbolism and Pharmacokinetics Department 65926 Frankfurt, Germany	DOS1247 [Module 4.2.2.1-1], DOS1247 Amendment 01 [Module 4.2.2.1-2] DOS1247 Amendment 02 [Module 4.2.2.1-3] DOS1247 Amendment 03 [Module 4.2.2.1-4]
Insulin glargine	Dog Plasma	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH Drug Disposition, Development Bioanalysis R&D – SCP Disposition, Safety & Animal Research, Operational Center Frankfurt 65926 Frankfurt, Germany	Exploratory assay based on validated assay DOH1006 Amendment 02 [Module 4.2.2.1-5]
Insulin glargine-M1	Dog Plasma		
Insulin glargine-M2	Dog Plasma		

3 薬物動態試験－単回投与後の吸収

表 2.6.5.3 Pharmacokinetics Tabulated Summary – Pharmacokinetic parameters after a single dose

Species (strain)	Dog (Beagle)		
Study No.	PMH0125-BAPK2 [Module 4.2.2.2-1], PMH0125-PK1 [Module 4.2.2.2-2], PMH0125-BADS01 [Module 4.2.2.2-3] (DIVV0050 [Module 4.2.1.1-17])		
No. of Animals#	8	8	6
Feeding Conditions	Animals were fasted 18 hours prior to study start and throughout the experiment. Animals were treated 0.5h prior to an oral gavage of 2 g/kg glucose.		
Test Article	Insulin glargine/lixisenatide combination	Insulin glargine/lixisenatide combination	Lixisenatide
Formulation:	50 µg/mL AVE0010/100 U/mL HOE901 premixed combination, [redacted]	150 µg/mL AVE0010/300 U/mL HOE901 premixed combination, [redacted]	50 µg/mL prepared from 2 equal portions of AVE0010 (100 µg/mL), [redacted] and HOE901 placebo, [redacted]
Method of Administration	SC	SC	SC
Dose (insulin glargine (U/kg))	0.3	0.3	0
Dose (lixisenatide (µg/kg))	0.15	0.15	0.15
Sample	plasma	plasma	plasma
Analyte	lixisenatide	lixisenatide	lixisenatide
Analytical method	ELISA	ELISA	ELISA
Gender	M	M	M
PK Parameters:			
t_{max} (h)	1.09	1.19	1.00
C_{max} (pg/mL)	223	137	138
AUC_{0-8h} (pg*h/mL)	457	328	327
$t_{1/2z}$ (h)	1.10	1.12	1.86

表 2.6.5.3 Pharmacokinetics Tabulated Summary – Pharmacokinetic parameters after a single dose（続き）

Species (strain)	Dog (Beagle)		
Study No.	PMH0125-BAPK2 [Module 4.2.2.2-1], PMH0125-PK1 [Module 4.2.2.2-2], PMH0125-BADS01 [Module 4.2.2.2-3] (DIVV0050 [Module 4.2.1.1-17])		
No. of Animals	6	8	8
Feeding Conditions	Animals were fasted 18 hours prior to study start and throughout the experiment. Animals were treated 0.5h prior to an oral gavage of 2 g/kg glucose.		
Test Article	Insulin glargine	Insulin glargine/lixisenatide combination	Insulin glargine/lixisenatide combination
Formulation:	Lantus®, 100 U/mL [redacted]	50 µg/mL AVE0010/100 U/mL HOE901 premixed combination, [redacted]	150 µg/mL AVE0010/300 U/mL HOE901 premixed combination, [redacted]
Method of Administration	SC	SC	SC
Dose (insulin glargine (U/kg))	0.3	0.3	0.3
Dose (lixisenatide (µg/kg))	0	0.15	0.15
Sample	plasma	plasma	plasma
Analyte	Insulin glargine-M1	Insulin glargine-M1	Insulin glargine-M1
Analytical method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Gender	M	M	M
PK Parameters:			
t_{max} (h)	4.67	2.47	3.13
C_{max} (ng/mL)	2.07	2.13	1.52
$AUC_{0\text{-}8h}$ (ng*h/mL)	7.34	7.83	5.65
$t_{1/2z}$ (h)	ND*	ND*	ND*
Additional Information: Values are rounded to 3 significant figures or less.			

Abbreviations: t_{max}: first time to reach C_{max}, C_{max}: maximum plasma concentration observed, $AUC_{0\text{-}8h}$: area under the plasma concentration from 0 to 8 hours, $t_{1/2z}$: terminal half-life associated with the terminal slope (lambda z), M: male, SC: subcutaneous.

Number of profiles suited to determine PK parameters can be lower.

* no half-lives could be evaluated in the observation period of 8 hours

4　薬物動態試験－反復投与後の吸収

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。

5　薬物動態試験－分布

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。

6　薬物動態試験－たん白結合

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。

7　薬物動態試験－妊娠または授乳動物における試験

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。

8　薬物動態試験－その他の分布試験

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。

9　薬物動態試験－*In vivo* における代謝

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。

10　薬物動態試験－*In vitro* における代謝

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。

11　薬物動態試験－推定代謝経路

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。

12　薬物動態試験－薬物代謝酵素の誘導/阻害

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。

13　薬物動態試験－累積排泄

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。

14　薬物動態試験－胆汁中排泄

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。

15　薬物動態試験－薬物相互作用

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。

16　薬物動態試験－その他

インスリン グラルギンとリキシセナチドの配合剤において、該当する試験は実施していない。