インスリン イコデク（遺伝子組換え）

2.7.2 臨床薬理試験

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 6
表目次 9
略語一覧 12
2.7.2.1 背景及び概観 13
2.7.2.1.1 インスリン イコデク 13
2.7.2.1.2 臨床薬理プログラムの概観 13
2.7.2.1.3 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観 14
2.7.2.1.3.1 血漿タンパク結合 15
2.7.2.1.3.2 受容体結合プロファイル 15
2.7.2.1.3.3 インスリン受容体シグナル伝達及び動態 15
2.7.2.1.3.4 代謝 16
2.7.2.1.3.5 細胞増殖促進作用及び代謝促進作用 16
2.7.2.1.3.6 薬物相互作用 16
2.7.2.1.4 臨床試験のデザインの主な特徴及びデータ解析 17
2.7.2.1.4.1 試験デザイン 17
2.7.2.1.4.1.1 試験デザイン及び無作為割り付け 17
2.7.2.1.4.1.2 試験対象集団 17
2.7.2.1.4.1.3 対照薬の選択 18
2.7.2.1.4.1.4 用法・用量 18
2.7.2.1.4.1.5 抗インスリン イコデク抗体 20
2.7.2.1.4.2 薬物動態の評価 21
2.7.2.1.4.2.1 概観 21
2.7.2.1.4.2.2 評価方法 22
2.7.2.1.4.2.2.1 生体試料分析法 22
2.7.2.1.4.2.2.2 薬物動態モデリング 22
2.7.2.1.4.2.3 薬物動態エンドポイントの評価 23
2.7.2.1.4.3 薬力学的作用の評価 23
2.7.2.1.4.3.1 概観 23
2.7.2.1.4.3.2 評価方法 24
2.7.2.1.4.3.2.1 正常血糖クランプ 24
2.7.2.1.4.3.2.2 薬力学モデリング 26
2.7.2.1.4.3.2.3 2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク投与時における低血糖の頻度及び生理学的反応 26
2.7.2.1.4.3.3 薬力学的作用エンドポイントの評価 27
2.7.2.1.4.4 母集団薬物動態解析 28

2.7.2.1.4.5 統計手法 29
2.7.2.1.4.5.1 薬物動態エンドポイント及び統計手法 29
2.7.2.1.4.5.1.1 定常状態における薬物動態に関するエンドポイント 29
2.7.2.1.4.5.1.2 単回投与後の薬物動態に関するエンドポイント 30
2.7.2.1.4.5.1.3 個々の臨床試験で実施した統計解析手法 30
2.7.2.1.4.5.1.4 全試験を通しての解析 32
2.7.2.1.4.5.2 薬力学的作用に関するエンドポイント及び統計手法 32
2.7.2.1.4.5.2.1 モデリングに基づく定常状態における薬力学的作用に関するエンドポイント 32
2.7.2.1.4.5.2.2 単回投与後の薬力学的作用に関するエンドポイント 32
2.7.2.1.4.5.2.3 2 倍量及び 3 倍量に対する低血糖反応を評価する薬力学的作用に関するエンドポイント 32
2.7.2.1.4.5.2.4 個々の試験で実施した統計手法 34
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 35
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 36
2.7.2.3.1 薬物動態及び薬力学的作用の特性の結論 36
2.7.2.3.2 薬物動態の特性 36
2.7.2.3.2.1 定常状態における薬物動態の特性 36
2.7.2.3.2.1.1 2 型糖尿病患者 36
2.7.2.3.2.1.1.1 コーカシアン 2 型糖尿病患者 36
2.7.2.3.2.1.1.2 中国人 2 型糖尿病患者 40
2.7.2.3.2.1.2 1 型糖尿病患者 43
2.7.2.3.2.1.2.1 コーカシアン 1 型糖尿病患者 43
2.7.2.3.2.1.2.2 日本人 1 型糖尿病患者 46
2.7.2.3.2.1.3 定常状態における薬物動態特性の要約 49
2.7.2.3.2.2 初回投与後の薬物動態の特性 50
2.7.2.3.2.2.1 2 型糖尿病患者 50
2.7.2.3.2.2.1.1 コーカシアン 2 型糖尿病患者 50
2.7.2.3.2.2.1.2 中国人 2 型糖尿病患者 51
2.7.2.3.2.2.2 1 型糖尿病患者 52
2.7.2.3.2.2.2.1 コーカシアン 1 型糖尿病患者 52
2.7.2.3.2.2.2.2 日本人 1 型糖尿病患者 53
2.7.2.3.2.3 薬物動態特性の被験者内変動 54
2.7.2.3.2.4 投与部位 55
2.7.2.3.2.5 分布及びタンパク結合 56
2.7.2.3.2.6 代謝及び消失 57
2.7.2.3.2.7 定常状態における 2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク投与後の曝露量 57
2.7.2.3.2.8 内因性要因 59
2.7.2.3.2.8.1 母集団薬物動態解析 59

2.7.2.3.2.8.2 体重 60
2.7.2.3.2.8.3 年齢 61
2.7.2.3.2.8.4 性別 62
2.7.2.3.2.8.5 人種及び民族 63
2.7.2.3.2.8.5.1 日本人被験者とコーカシアン被験者の比較 63
2.7.2.3.2.8.5.2 中国人被験者とコーカシアン被験者の比較 65
2.7.2.3.2.8.5.3 黒人、その他のアジア系及び民族 67
2.7.2.3.2.8.6 肝機能障害 68
2.7.2.3.2.8.7 腎機能障害 70
2.7.2.3.2.8.8 抗インスリン イコデク抗体 75
2.7.2.3.2.8.9 アルブミン 76
2.7.2.3.2.8.10 患者集団 78
2.7.2.3.2.8.11 内因性要因の要約 78
2.7.2.3.2.9 外因性要因 78
2.7.2.3.3 薬力学的作用特性 79
2.7.2.3.3.1 定常状態における薬力学的作用特性 79
2.7.2.3.3.1.1 2 型糖尿病患者 79
2.7.2.3.3.1.1.1 コーカシアン 2 型糖尿病患者 79
2.7.2.3.3.1.2 1 型糖尿病患者 83
2.7.2.3.3.1.2.1 コーカシアン 1 型糖尿病患者 83
2.7.2.3.3.1.2.2 日本人 1 型糖尿病患者 88
2.7.2.3.3.1.3 モル用量比 93
2.7.2.3.3.1.4 定常状態における薬力学的作用特性の要約 94
2.7.2.3.3.2 投与部位 94
2.7.2.3.3.3 内因性要因 95
2.7.2.3.3.3.1 人種及び民族 95
2.7.2.3.3.3.1.1 日本人被験者とコーカシアン被験者の比較 95
2.7.2.3.3.4 2 型糖尿病患者における 2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデクに対する低血糖の発現頻度ならびに生理学的反応 96
2.7.2.3.3.4.1 低血糖の発現頻度 97
2.7.2.3.3.4.2 低血糖誘発に対する生理学的反応 102
2.7.2.3.4 推奨される用法・用量 106
2.7.2.4 特別な試験 108
2.7.2.4.1 抗インスリン イコデク抗体 108
参考文献 109

2.7.2.5 付録

2.7.2.5.1 臨床薬理試験における薬物動態エンドポイント及び薬力学的作用エンドポイント

2.7.2.5.2 個々の試験の叙述

2.7.2.5.3 臨床薬理試験に関する帳票

2.7.2.5.4 4462 試験に関する追加帳票

2.7.2.5.5 Child-Pugh スコアの一覧（4570 試験）

図目次

ページ

図 2.7.2.1-1 臨床薬理プログラムの概要 14
図 2.7.2.1-2 定常状態において週 1 回投与時の投与間隔に実施したインスリン イコデクに対する正常血糖クランプの概観 25
図 2.7.2.1-3 低血糖の誘発 27
図 2.7.2.3-1 コーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態での 1 週間の投与間隔の平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル 37
図 2.7.2.3-2 コーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデク用量に対する AUC（左）及び C_{max}（右） 38
図 2.7.2.3-3 コーカシアン 2 型糖尿病患者における薬物動態モデリングに基づくインスリン イコデクの定常状態への到達-初回投与時のみ 50%増量した用量の投与あり（左）及び投与開始時の増量なし（右） 40
図 2.7.2.3-4 中国人 2 型糖尿病患者における定常状態での 1 週間の投与間隔の平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル 41
図 2.7.2.3-5 中国人 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデク用量に対する AUC（左）及び C_{max}（右） 42
図 2.7.2.3-6 中国人 2 型糖尿病患者における薬物動態モデリングに基づくインスリン イコデクの定常状態への到達-初回投与時のみ 50%増量した用量の投与あり（左）及び投与開始時の増量なし（右） 43
図 2.7.2.3-7 コーカシアン 1 型糖尿病患者における定常状態での 1 週間の投与間隔における平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル 44
図 2.7.2.3-8 コーカシアン 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデク用量に対する AUC（左）及び C_{max}（右） 45
図 2.7.2.3-9 コーカシアン 1 型糖尿病患者における最終的なインスリン イコデクトラフ濃度に対する平均相対値 46
図 2.7.2.3-10 日本人 1 型糖尿病患者における定常状態での 1 週間の投与間隔における平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル 47
図 2.7.2.3-11 日本人 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデク用量に対する AUC（左）及び C_{max}（右） 48
図 2.7.2.3-12 日本人 1 型糖尿病患者における最後のインスリン イコデクトラフ濃度に対する平均相対値 49
図 2.7.2.3-13 コーカシアン 2 型糖尿病患者における初回投与後の平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル 50
図 2.7.2.3-14 中国人 2 型糖尿病患者における初回投与後の平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル 52
図 2.7.2.3-15 コーカシアン 1 型糖尿病患者における初回投与後の平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル 53

図 2.7.2.3-16　日本人 1 型糖尿病患者における初回投与後の平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル 54
図 2.7.2 3-17　コーカシアン 2 型糖尿病患者における異なる投与部位に単回皮下投与後（左）及びモデルにより予測した定常状態（右）での平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル 55
図 2.7.2.3-18　異なる皮下投与部位の間でのインスリン イコデクの AUC 及び C_{max} の比較-forest plot 56
図 2.7.2.3-19　投与方法全体を通したインスリン イコデク（左）及びインスリン グラルギン（右）の平均濃度-時間プロファイル 58
図 2.7.2.3-20　通常用量投与時に対する 2 倍量及び 3 倍量投与時の AUC 及び C_{max} の比の箱ひげ図 59
図 2.7.2.3-21　母集団薬物動態解析に含めた共変量が定常状態における用量で補正したインスリン イコデク曝露量に対して及ぼす影響-forest plot 60
図 2.7.2.3-22　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された体重の四分位グループ別の濃度-時間プロファイル 61
図 2.7.2.3-23　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された年齢グループ別の濃度-時間プロファイル 62
図 2.7.2.3-24　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された性別ごとの濃度-時間プロファイル 63
図 2.7.2.3-25　日本人 1 型糖尿病患者（左）及びコーカシアン 1 型糖尿病患者（右）における定常状態での平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル 64
図 2.7.2.3-26　日本人 1 型糖尿病患者及びコーカシアン 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデク用量に対する AUC（左）及び C_{max}（右） 64
図 2.7.2.3-27　中国人 2 型糖尿病患者（左）及びコーカシアン 2 型糖尿病患者（右）における定常状態での平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル 65
図 2.7.2.3-28　中国人 2 型糖尿病患者及びコーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデク用量に対する AUC（左）及び C_{max}（右） 66
図 2.7.2.3-29　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された人種別の濃度-時間プロファイル 67
図 2.7.2.3-30　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された民族別の濃度-時間プロファイル 68
図 2.7.2.3-31　程度の異なる肝機能障害を有する被験者における単回投与後（左）及び定常状態（モデルによる予測）（右）の平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル（0～168 時間） 69
図 2.7.2.3-32　インスリン イコデクの単回投与後の AUC（左）及び C_{max}（中央）、ならびにモデルにより予測した定常状態での C_{max}（右）の程度の異なる肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者との比較-forest plot 70
図 2.7.2.3-33　程度の異なる腎機能障害を有する被験者における単回投与後（左）及び定常状態（モデルによる予測）（右）の平均インスリン イコデク濃度-時間プロファイル 71

図 2.7.2.3-34　程度の異なる腎機能障害を有する被験者における GFR に対するインスリン イコデクの AUC_{Ico} 72
図 2.7.2.3-35　程度の異なる腎機能障害を有する被験者における GFR に対するインスリン イコデクの $C_{max,Ico}$ 73
図 2.7.2.3-36　インスリン イコデクの単回投与後の AUC（左）及び C_{max}（中央）、ならびにモデルにより予測した定常状態での C_{max}（右）の程度の異なる腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者との比較-forest plot 74
図 2.7.2.3-37　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された抗インスリン イコデク抗体のピーク抗体価の四分位グループ別の濃度-時間プロファイル 75
図 2.7.2.3-38　程度の異なる肝機能障害を有する被験者におけるベースライン時のアルブミン値に対するインスリン イコデクの AUC_{Ico}（左）及び $C_{max,Ico}$（右） 76
図 2.7.2.3-39　程度の異なる腎機能障害を有する被験者におけるベースライン時のアルブミン値に対するインスリン イコデクの AUC_{Ico}（左）及び $C_{max,Ico}$（右） 77
図 2.7.2.3-40　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定されたアルブミン値別の濃度-時間プロファイル 77
図 2.7.2.3-41　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された患者集団ごとの濃度-時間プロファイル 78
図 2.7.2.3-42　コーカシアン 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの平均 GIR プロファイル 80
図 2.7.2.3-43　コーカシアン 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの定常状態での 1 週間にわたる平均 GIR プロファイル（薬物動態／薬力学モデリング） 81
図 2.7.2.3-44　コーカシアン 2 型糖尿病患者におけるモデルにより予測した 1 週間の投与間隔の 1 日あたりの GIR で示される効果の分布 82
図 2.7.2.3-45　コーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態での投与間隔の最後の 24 時間（投与後 144～168 時間）の被験者個々の血中グルコース濃度プロファイル 83
図 2.7.2.3-46　コーカシアン 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクのスムージング化した平均 GIR プロファイル 84
図 2.7.2.3-47　コーカシアン 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの定常状態での 1 週間にわたる平均 GIR プロファイル（薬物動態／薬力学モデリング） 85
図 2.7.2.3-48　コーカシアン 1 型糖尿病患者におけるモデルにより予測した 1 週間の投与間隔の 1 日あたりの GIR で示される効果の分布 86
図 2.7.2.3-49　コーカシアン 1 型糖尿病患者における定常状態での投与間隔の最後の 30 時間（投与後 138～168 時間）における被験者個々の血中グルコース濃度プロファイル 87
図 2.7.2.3-50　コーカシアン 1 型糖尿病患者における 1 週間の定常状態での平均 CGM プロファイル 88
図 2.7.2.3-51　日本人 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクのスムージング化した平均 GIR プロファイル 89

図 2.7.2.3-52　日本人 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの定常状態での 1 週間にわたる平均 GIR プロファイル（薬物動態／薬力学モデリング）.....90
図 2.7.2.3-53　日本人 1 型糖尿病患者におけるモデルにより予測した 1 週間の投与間隔の 1 日あたりの GIR で示される効果の分布.....91
図 2.7.2.3-54　日本人 1 型糖尿病患者における定常状態での投与間隔の最後の 18 時間（投与後 150～168 時間）における被験者個々の血中グルコース濃度プロファイル.....92
図 2.7.2.3-55　日本人 1 型糖尿病患者における 1 週間の定常状態での平均 CGM プロファイル.....93
図 2.7.2.3-56　コーカシアン 2 型糖尿病患者における異なる投与部位でのスムージング化した平均 GIR プロファイル.....95
図 2.7.2.3-57　日本人 1 型糖尿病患者（左）及びコーカシアン 1 型糖尿病患者（右）における定常状態でのインスリン イコデクの 1 週間にわたる平均 GIR プロファイル（薬物動態／薬力学モデリング）.....96
図 2.7.2.3-58　2 倍量及び 3 倍量の投与後に臨床的に問題となる低血糖を発現した被験者の割合.....98
図 2.7.2.3-59　2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデク投与後における CGM 中央値の 1 日のプロファイル.....101
図 2.7.2.3-60　2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖に対する生理学的反応の解析に含めた被験者の内訳.....103
図 2.7.2.3-61　3 倍量投与後における低血糖症状スコアの変化量.....104
図 2.7.2.3-62　3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンを投与後の拮抗ホルモンの変化量.....106

表目次

ページ

表 2.7.2.1-1　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験.....15
表 2.7.2.1-2　試験デザインの概観.....17
表 2.7.2.1-3　観察期間及び用量調節の概観.....19
表 2.7.2.1-4　薬物動態特性を検討した試験.....21
表 2.7.2.1-5　生体試料分析法の概観.....22
表 2.7.2.1-6　薬力学的作用特性を検討した試験.....24
表 2.7.2.1-7　正常血糖クランプの概観.....25
表 2.7.2.1-8　母集団薬物動態モデリングのための薬物動態評価用検体採取.....29
表 2.7.2.3-1　コーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの用量比例性.....38
表 2.7.2.3-2　コーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント（4569 試験）.....38
表 2.7.2.3-3　コーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント（4314 試験）.....39

表 2.7.2.3-4　2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの終末相の消失半減期.....39
表 2.7.2.3-5　中国人 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの用量比例性.....42
表 2.7.2.3-6　中国人 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント.....42
表 2.7.2.3-7　コーカシアン 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの用量比例性.....45
表 2.7.2.3-8　コーカシアン 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント.....45
表 2.7.2.3-9　日本人 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの用量比例性.....48
表 2.7.2.3-10　日本人 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント.....48
表 2.7.2.3-11　コーカシアン 2 型糖尿病患者における初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント（4569 試験）.....51
表 2.7.2.3-12　コーカシアン 2 型糖尿病患者における初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント（4314 試験）.....51
表 2.7.2.3-13　中国人 2 型糖尿病患者における初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント.....52
表 2.7.2.3-14　コーカシアン 1 型糖尿病患者における初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント.....53
表 2.7.2.3-15　日本人 1 型糖尿病患者における初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント.....54
表 2.7.2.3-16　異なる投与部位におけるインスリン イコデク皮下投与時の薬物動態エンドポイント.....56
表 2.7.2.3-17　試験を通した定常状態における終末相の消失半減期.....57
表 2.7.2.3-18　日本人 1 型糖尿病患者及びコーカシアン 1 型糖尿病患者の薬物動態エンドポイント.....65
表 2.7.2.3-19　中国人 2 型糖尿病患者及びコーカシアン 2 型糖尿病患者の薬物動態エンドポイント.....66
表 2.7.2.3-20　程度の異なる肝機能障害を有する被験者におけるインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント.....70
表 2.7.2.3-21　程度の異なる腎機能障害を有する被験者におけるインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント.....74
表 2.7.2.3-22　1 週間全体（0～168 時間）でのモル用量比.....93
表 2.7.2.3-23　2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンを投与後の糖力学（glucodynamics）.....99
表 2.7.2.3-24　2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク投与後に CGM 測定値が目標範囲内であった時間-最大の解析対象集団.....101

表 2.7.2.3-25　2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク投与後に CGM 測定値が目標範囲内であった時間-臨床的に問題となる低血糖を発現した被験者 102
表 2.7.2.3-26　2 倍量及び 3 倍量を投与後の単位時間あたりの低血糖の発現件数及び低血糖の持続時間 102
表 2.7.2.3-27　低血糖に対する自覚 104

略語一覧

4CRT	:	four choice reaction time
AUC	:	area under the curve（曲線下面積）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
CGM	:	continuous glucose monitoring（持続血糖測定）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
CYP	:	cytochrome P450（チトクローム P450）
DSST	:	digit symbol substitution test（数字符号置換検査）
FD	:	first dose（初回投与）
GCP	:	good clinical practice（医薬品の臨床試験の実施基準）
GFR	:	glomerular filtration rate（糸球体濾過量）
GIR	:	glucose infusion rate（グルコース注入速度）
HA	:	hypoglycaemia awareness（低血糖に対する自覚）
HSS	:	hypoglycaemia scale score（低血糖症状スコア）
ICH	:	International Council for Harmonisation（医薬品規制調和国際会議）
Ico	:	Insulin icodec（インスリン イコデク）
IDeg	:	insulin degludec（インスリン デグルデク）
IGF-1	:	insulin-like growth factor 1（インスリン様成長因子-1）
IGlar	:	Insulin glargine（インスリン グラルギン）
PG	:	plasma glucose（血漿中グルコース濃度）
SD	:	single dose（単回投与）
SS	:	Steady state（定常状態）
$t_{½}$	:	terminal elimination half-life（終末相の消失半減期）
t_{max}	:	time to maximum concentration（最高血中濃度到達時間）
TMB	:	trail making B （トレイルメイキングテスト Part B）

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 インスリン イコデク

インスリン イコデクは、週 1 回の皮下投与で基礎インスリン必要量を 1 週間にわたって安全に補充することを目的として開発された、作用が長時間持続する新規のインスリンアナログであり、成人の糖尿病治療を目的としている。

インスリン イコデクはペプチド骨格と脂肪酸を含む側鎖からなる分子である。インスリン イコデクの作用持続化の機序においては、他の Basal インスリン製剤に比べ、皮下投与後の持続的な放出の関与は小さい。インスリン イコデクの半減期の大幅な延長は、主にアルブミンとの強力でありながら可逆的な結合によるものである。これにより、基本的に不活性であるインスリン イコデクの貯蔵体が循環血液及び間質コンパートメント全体に形成され、そこから持続的かつ緩徐に放出される[1]。また、インスリン イコデクのペプチド骨格における 3 つのアミノ酸の置換（A 鎖 14 位のグルタミン酸への置換、B 鎖 16 位及び B 鎖 25 位のヒスチジンへの置換）は、分子の安定性を高め、インスリン受容体との結合低下及びクリアランスの低下に寄与し、その結果、半減期の延長をもたらす。インスリン イコデクは、主にインスリン受容体への結合及びインスリン受容体活性化を介した細胞内への取り込みにより消失する。したがって、緩徐かつ安定した血糖降下作用は、主にアルブミンとの可逆的な結合、インスリン受容体への結合の低下及び受容体を介した循環血液中のインスリン イコデクの貯蔵体からの消失によるものである。この特有な持続化の機序及び作用機序のため、インスリン イコデクの臨床的に重要なパラメータは薬物動態特性よりも薬力学的作用特性で示される。

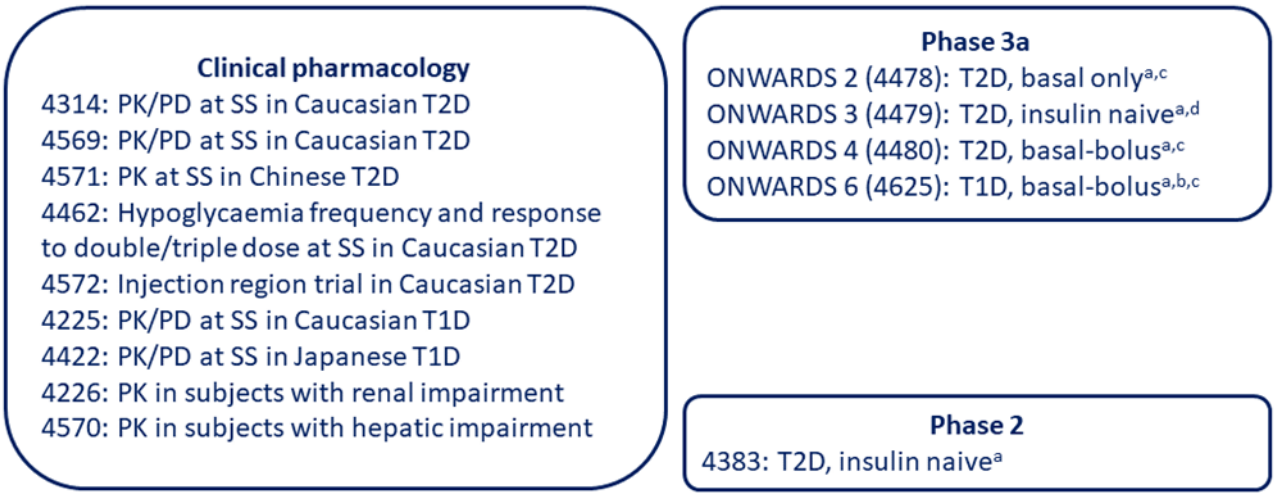
2.7.2.1.2 臨床薬理プログラムの概観

本概要では、様々な集団におけるインスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性を示す。

インスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性を評価するために、多くの臨床薬理プログラムが実施された。本プログラムには計 9 つの臨床薬理試験が含まれた（図 2.7.2.1-1）。また、母集団薬物動態解析には 5 つの治療試験が含まれた。すべての試験において、同じインスリン イコデク製剤を用いた。これらの試験の概要を付録 2.7.2.5.2 に示す。

インスリン イコデクの開発において実施した臨床試験は、プロジェクト番号である NN1436 と、それに続く 4 桁の試験番号にて特定する。本概要では、臨床試験はこの試験番号を用いて「XXXX 試験」と表記する。個々の試験の治験総括報告書及び母集団薬物動態解析の modelling report は Module 5 に示す。ヒト生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験の参照先一覧を付録 2.7.2.5.2、Table 5.2.1 に示す。

図 2.7.2.1-1　　臨床薬理プログラムの概要



[a] These trials are part of the population PK analysis. [b] Data from main part of trial included in this application. [c] Therapeutic confirmatory trial including Japanese subjects. [d] Therapeutic confirmatory trial including Chinese subjects.
Abbreviations: PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SS = steady state; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

本臨床薬理プログラムの目的を以下に示す。：

- 2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者を対象として定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性を検討する。
- インスリン イコデクの薬物動態特性に対する内因性要因（体重、年齢、性別、人種／民族、抗体価、アルブミン値、腎機能及び肝機能）の影響を評価する。
- 2 型糖尿病患者を対象として、定常状態において 2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデクを投与した後の臨床的に問題となる低血糖〔血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L 以下（54 mg/dL 以下）〕の発現頻度をインスリン グラルギンと比較検討する。
- 2 型糖尿病患者を対象として、定常状態において 2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデクを投与した後の低血糖〔血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L 以下（54 mg/dL 以下）及び／又は低血糖症状を伴う〕に対する生理学的反応をインスリン グラルギンと比較検討する。
- 異なる部位にインスリン イコデクを皮下注射した時のインスリン イコデクの薬物動態特性への影響の有無を検討する。
- インスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性を、市販の持効型 Basal インスリンアナログと比較する。

2.7.2.1.3　　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概観

包括的な非臨床試験プログラム（Module 2.4）により、インスリン イコデクの評価を行った。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の概要を表 2.7.2.1-1 に示す。

表 2.7.2.1-1　　ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

Type of study[a]	**Study ID**
PK: Protein binding	[redacted]120427, [redacted]120428, 212036, 210235
PK: Metabolism	316976, 214386, 211508
PD: Receptor binding	[redacted]_12-11-2010, [redacted]120424, [redacted]120425, [redacted]120429
PD: Receptor signalling	[redacted]111101
PD: Mitogenic effects	211021, 211431, 301435, 215074, [redacted] 110406
PD: Metabolic effects	[redacted] 20110524.2
PD: Receptor selectivity	[redacted]120426, [redacted]110524

[a] only studies on human biomaterials that supported the interpretation of pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) properties of insulin icodec are included. Links to the individual studies are available in Appendix 2.7.2.5.2, Table 5.2.1.

2.7.2.1.3.1　　血漿タンパク結合

インスリン イコデクの血漿タンパク結合及びアルブミンとの結合を 2 つの異なる方法（表面プラズモン共鳴バイオセンサー技術及び平衡結合アッセイ）で評価した。いずれの方法を用いた場合でも、インスリン イコデクの血漿タンパク結合率は 99%を超え、アルブミンが主要な結合タンパク質であった（Module 2.6.4）。

アルブミンと結合したインスリン イコデクが他の薬剤によって競合的に置換される可能性は極めて低いと考えられる。アルブミン濃度は、平均してインスリン イコデク濃度より 2000 倍超高いこととなる（Module 2.6.4）。さらに、各アルブミン分子には 7 つの脂肪酸結合部位が存在し、これによりアルブミンの結合能はさらに高まっている [2]。

2.7.2.1.3.2　　受容体結合プロファイル

インスリン イコデクはインスリン受容体に特異的に結合し、インスリン受容体 A アイソフォームとインスリン受容体 B アイソフォームに対して同等かつ良好に結合する。2 つのアイソフォームに対する結合親和性に有意差は認められなかった。ヒトインスリンと比較したインスリン イコデクの親和性は 1%未満（すなわち、100 分の 1 の親和性）であり、アルブミン存在下では競合的結合のため、さらに低下する（Module 2.6.2）。

インスリンは、インスリン受容体との結合に加え、インスリン様成長因子-1（IGF-1）受容体へも結合するが、その親和性は低い（IGF-1 の親和性の約 1000 分の 1）。したがって、IGF-1 受容体に対するインスリンの結合は生理学的インスリン濃度において意味を持たない。インスリン イコデクの IGF-1 受容体に対する親和性は、インスリン受容体に対する親和性と比較して 100 分の 1 よりも低い（Module 2.6.2）。

2.7.2.1.3.3　　インスリン受容体シグナル伝達及び動態

インスリン イコデクは、効力は弱いながらもヒトインスリンと同様に用量依存的にインスリン受容体をリン酸化し、受容体下流の細胞内シグナル伝達経路を促進する能力によって示されるように、インスリン受容体を活性化する。このことから、インスリン イコデクの作用機序はヒトインスリン及び他の既知のインスリンアナログと同様であることが示された。

ヒトインスリン受容体に対するインスリン イコデクの結合速度はヒトインスリンと同様である。インスリン イコデクのヒトインスリン受容体からの解離速度はヒトインスリンよりも速い（Module 2.6.2）。

2.7.2.1.3.4 代謝

ヒト肝細胞

ヒト肝細胞と 10 nM 及び 1000 nM の[^{3}H]-Eic-インスリン イコデクを 4 時間インキュベートし、代謝物プロファイルを分析した。ヒト肝細胞において計 9 種類の代謝物が認められた。ヒト特有の代謝物は認められなかった（Module 2.6.4）。

インスリン分解酵素による代謝

インスリン分解酵素によるインスリン イコデクの分解は、ヒトインスリンと比較して大幅に緩徐であったが（180 倍）、酵素による切断は、大部分の切断部位が両インスリンに認められ、同様であった（Module 2.6.4）。

皮下投与後の代謝

4314 試験における 2 型糖尿病患者に対して皮下投与後の血清中代謝物から、すべての測定時点の検体においてインスリン イコデクが血清中の主要な成分であることが示された。循環血液中では 4 種の代謝物が認められ、主代謝物はインスリン イコデク関連物質の総曝露量の 11%であった。これらの代謝物は薬理作用を有さないため、有害事象を誘発するリスクはない。4226 試験における程度の異なる腎機能障害を有する被験者でのインスリン イコデク未変化体の尿中排泄は極めて少なかった（Module 2.6.4）。

2.7.2.1.3.5 細胞増殖促進作用及び代謝促進作用

インスリン イコデクの細胞増殖促進作用／代謝促進作用の効力比はヒトインスリンと同様であり、ヒトインスリンと比較して細胞増殖のリスクは増加しないことが示唆された（Module 2.6.2）。データの一覧表を付録 2.7.2.5.2、Table 5.2.1 に示す。

2.7.2.1.3.6 薬物相互作用

アルブミン結合の置換

ヒト血液中の存在量が最も多い脂肪酸であるパルミチン酸を用いて、ヒト血清アルブミンに結合するインスリン イコデクの置換を検討した。臨床濃度において、パルミチン酸はインスリン イコデクと血清アルブミンとの結合に顕著な影響を及ぼさなかった。その他の相互作用はないと考えられることから、検討を実施していない（Module 2.6.4）。

2.7.2.1.4　臨床試験のデザインの主な特徴及びデータ解析

2.7.2.1.4.1　試験デザイン

2.7.2.1.4.1.1　試験デザイン及び無作為割り付け

大部分の臨床薬理試験は、対照薬あり又は対照薬なしの非盲検試験として実施した。主な目的はインスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性を明らかにすることであったため、対照薬のない非盲検デザインが結果の解釈及び妥当性のいずれにも影響することはなかった。被験者内変動を制御し、試験に組み入れる総被験者数を少なく抑えることを目的として、一部の試験は無作為割り付け、2 期クロスオーバー試験として実施した。臨床薬理プログラムに含まれる試験のデザインの概観を表 2.7.2.1-2 に示す。

大部分の試験は、ばらつきを抑えてより頑健な薬物動態特性及び薬力学的作用特性の推定値を得られるように 1 施設で実施した。肝機能障害を有する被験者を対象とした試験（4570 試験）は、被験者の組み入れを促進するために 2 施設で実施した。

すべての試験は、医薬品規制調和国際会議（ICH）医薬品の臨床試験の実施基準（GCP）ガイドライン [3] 及び適用される関連法令を遵守し、ヘルシンキ宣言に則って実施された。

表 2.7.2.1-2　試験デザインの概観

Trial ID	Population	Trial design	Dosing	Comparator
4314	T2D Caucasian	RND, DB, MD	Fixed dose	IDeg
4569	T2D Caucasian	OL, MD	Individualised	-
4571	T2D Chinese	OL, MD	Individualised	-
4462	T2D Caucasian	RND, OL, CO, MD	Individualised	IGlar
4572	T2D Caucasian	RND, OL, CO, SD	Fixed dose	-
4225	T1D Caucasian	RND, OL, CO, MD	Individualised	IGlar
4422	T1D Japanese	RND, OL, CO, MD	Individualised	IGlar
4226	Renal impairment	OL, PG, SD	Fixed dose	-
4570	Hepatic impairment	OL, PG, SD	Fixed dose	-

Abbreviations: CO = crossover; DB = double blinded; IDeg = insulin degludec; IGlar = insulin glargine; MD = multiple dose; OL = open label; PG = parallel group; RND = randomised; SD = single dose; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

2.7.2.1.4.1.2　試験対象集団

インスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性は、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者を含む適切な対象集団において検討され、すべての試験に男性及び女性を組み入れた。試験間の比較を行うために、標準的な選択基準及び除外基準を採用した。糖尿病患者は腎機能障害及び／又は肝機能障害を有していることが多いため [4,5]、4226 試験及び 4570 試験は様々な程度の腎機能障害及び肝機能障害を有する被験者を含めて計画された。これらの試験における対照群は健康被験者であった（図 2.7.2.1-1）。

大部分の臨床薬理試験が欧州で実施されたため、これらの試験に組み入れられた被験者の多くがコーカシアンであった。また、中国人 2 型糖尿病患者を対象とした試験（4571 試験）を中国で実施し、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした試験（4422 試験）を日本で実施した。母集団薬物動態解析は、5 つ

の治療試験〔2 型糖尿病患者（4383 試験、4478 試験、4479 試験及び 4480 試験）及び 1 型糖尿病患者（4625 試験）〕について実施した（図 2.7.2.1-1）。この母集団薬物動態解析により、白人、黒人、中国人、日本人、その他のアジア人及びヒスパニックを含む人種及び民族の影響を評価することが可能であり、これによって臨床薬理試験から得られた結果が裏付けられた（図 2.7.2.1-1）。また、この母集団薬物動態解析では体重、年齢、抗体価、アルブミン、性別及び患者集団の影響を評価した。この解析の詳細は、2.7.2.1.4.4 項に示す。

2.7.2.1.4.1.3　対照薬の選択

現在、週 1 回投与のインスリン製剤は市販されていないため、インスリン イコデクの適切な対照薬はない。大部分の試験は、主な目的がインスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性の評価であることから対照薬なしで実施した。対照薬を含む試験では、一般的に使用されている Basal インスリンアナログとの比較を目的として、1 日 1 回投与のインスリン グラルギン又はインスリン デグルデクを用いた。4225 試験、4422 試験及び 4462 試験において、被験者は、第 1 期にインスリン イコデクを週 1 回投与し、第 2 期にインスリン グラルギンを 1 日 1 回投与する、又はその逆の順序で投与するかのいずれかに無作為に割り付けられた。4314 試験は二重盲検で実施され、被験者はインスリン イコデク投与又はインスリン デグルデク投与のいずれかに無作為に割り付けられた（表 2.7.2.1-2）。

2.7.2.1.4.1.4　用法・用量

インスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性は、治療上意味のある用量で、かつ市販予定の製剤を用いて得られた結果に基づき記述される。

インスリン イコデクは皮下投与用製剤であり、本開発プログラムのすべての試験においてこの投与経路が用いられた。試験間の比較を行えるように、すべての試験で投与部位は大腿部とした。4572 試験では、1 日 1 回投与の Basal インスリンの皮下投与部位として承認されており、インスリン イコデクの投与にも適している投与部位間の薬物動態特性及び薬力学的作用特性を比較するために、上腕部及び腹部へも皮下投与した。

インスリン イコデク製剤の濃度は 1 つ（700 単位/mL）のみである。高濃度にすることで、被験者が 1 日 1 回投与の Basal インスリンから切り替える際に、同じ容量で投与することが可能である。

投与は、試験ごとに事前に規定された用量、又は観察期間に個別に調節された用量のいずれかを用いて行った（表 2.7.2.1-2）。

事前に規定した固定用量で投与した試験（4314 試験、4572 試験、4226 試験及び 4570 試験）では、投与量は異なる基準で選択された。4314 試験では、用量漸増法を用いて 3 つの用量を 5 週間反復投与した。本試験では、被験者の試験参加前のインスリン必要量を考慮せず、規定のインスリン用量に被験者を無作為に割り付けた。この 3 つの用量（2.0、3.3 及び 4.0 単位/kg/週）は、臨床的に適切な用量であった。4572 試験では、5.6 単位/kg の単回投与が行われた。この用量は、適切な曝露量及び血糖降下作用が得られると同時に、安全かつ良好な忍容性が示されると考えられた。4314 試験においてインスリン イコデクの累積係数の平均値は、AUC 及び C_{max} のいずれについても約 2.0 であることが示された。したがって、5.6 単位/kg の単回投与は 2.8 単位/kg を週 1 回投与した時の定常状態に相当することから、4314 試験で投与した用量と同じ用量範囲である。4226 試験及び 4570 試験では、程度の異なる腎

機能障害を有する被験者及び肝機能障害を有する被験者を対象として、薬物動態特性を健康被験者と比較した。糖尿病を有さない被験者では臨床的に適切な用量での反復投与試験を実施できないため、いずれの試験でも 1.5 単位/kg を単回皮下投与した。この用量は、薬物動態特性の推定に十分な曝露量が得られる。また、この用量は通常の用量範囲内であり、低血糖誘発リスクを最小限に抑え、かつ臨床的に適切な用量であると考えられた。

反復投与試験である 4225 試験、4422 試験、4462 試験、4569 試験及び 4571 試験は、適切な血糖コントロールの確保及び低血糖のリスクを低減すると同時に、インスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性を検討することを目的として臨床的に適切な用量を用いるために、被験者ごとに最適化した用量を採用した。インスリン イコデク投与前の観察期間において、血糖値が臨床上適切な目標範囲内に確実におさまるように 1 日 1 回投与の Basal インスリンの用量を最適化した（表 2.7.2.1-3）。最適化された 1 日 1 回投与の Basal インスリンの用量は、1 週間の投与量として同じモル用量となる（すなわち、1 週間の総インスリン単位数がインスリン デグルデク及びインスリン グラルギンとインスリン イコデクとで同一となる）と考えられる、インスリン イコデクの用量を被験者ごとに算出するために用いた。インスリン イコデクの用量は、観察期間において使用されたインスリンの 1 日量の 7 倍とした。無作為割り付けは、連続した 3 日間に測定された 3 回の空腹時血糖自己測定値の平均が規定の血糖自己測定値の目標範囲内であった場合に、観察期間終了後に実施された（表 2.7.2.1-3）。

4569 試験では、臨床的に適切な幅広い用量範囲で薬物動態特性を確実に評価できるように、1 用量グループあたり少なくとも 8 例の被験者を組み入れることを目的として、通常の Basal インスリン必要量に基づき被験者のスクリーニングを実施した。3 つのグループの用量範囲は、0.35 単位/kg/日以下、0.35 単位/kg/日超 0.5 単位/kg/日以下、及び 0.5 単位/kg/日超であった。

表 2.7.2.1-3　　観察期間及び用量調節の概観

Trial ID (population)	Once-daily basal insulin during run-in period	Duration of run-in period (days)	Fasting SMPG target
4462 (T2D)	IGlar	3-28	4.4-7.2 mmol/L (80-130 mg/dL)
4569 (T2D)	IDeg	7-56	4.4–7.0 mmol/L (80–126 mg/dL)
4571 (T2D)	IDeg	7-56	4.4–7.0 mmol/L (80–126 mg/dL)
4225 (T1D)	IGlar	2-70	4.4-7.2 mmol/L (80-130 mg/dL)
4422 (T1D)	IGlar	2-70	4.4-7.2 mmol/L (80-130 mg/dL)

Abbreviations: IDeg = Insulin degludec; IGlar = Insulin glargine; SMPG = self-measured plasma glucose; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

インスリン イコデクの用量を個別に調節したにもかかわらず、4225 試験及び 4422 試験の一部の 1 型糖尿病患者では投与量が不十分であったと考えられた〔4225 試験（Module 5.3.4.2）Section 10.6、4422 試験（Module 5.3.4.2）Section 10.6〕。グルコースクランプのプロファイルの評価期間において（グルコースクランプの手法は 2.7.2.1.4.3.2 項に示す）、一部の 1 型糖尿病患者が、1 回以上のグルコースクランプにおいて事前に規定したグルコースクランプの条件を満たしていなかったことが明らかとなった。グルコースクランプを実施した長時間にわたり、これらの患者から得られたデータはグルコース注入が行われていなかったか極めて少なく、血糖値は事前に規定したグルコースクランプの目標血糖値である 6.7 mmol/L（120 mg/dL）を上回って顕著に上昇していた。

週 1 回投与のインスリンによる血糖コントロールのために個別に調節した用量が、グルコースクランプにおいて有効なグルコース注入速度（GIR）の値を得るには不十分であった可能性が考えられる。グルコースクランプは人工的な条件であり、通常、1 日 1 回投与の Basal インスリンを用いたグルコースクランプで使用されるインスリンの用量は、日常診療下で血糖コントロールのために必要とされる用量よりも高用量（過量投与）となる。これは、グルコースクランプ法の前提条件を満たし、かつ検討対象のインスリンの血糖降下作用の特性を把握できる十分なインスリン量を確保するためである。グルコースクランプ試験におけるこのような過量投与の手法を、週 1 回投与のインスリンを数週間反復投与した後に行うことは、安全性の理由からできない。1 日 1 回投与のインスリンは、半減期が短く、定常状態に到達するために必要な投与期間も大幅に短いため（週単位ではなく日単位）、このような制限はない。血糖値を事前に規定した目標値に人工的に維持するにもかかわらず、グルコースクランプは血糖降下作用を評価するためのゴールドスタンダードと考えられている。グルコースクランプの結果及び結論は投与量が十分であった被験者に基づいており、このような被験者が大部分であったことから、4225 試験及び 4422 試験におけるグルコースクランプを用いた薬力学的作用エンドポイントに関して、2.7.2.3.3.1.2 項及び 2.7.2.3.3.1.2.2 項で示すように結論づけることは十分可能であると考えられた。

「不十分な投与量」という用語が関連するのはグルコースクランプ反応の評価に対してのみであるという点に注意が必要である。該当する被験者が、日常診療下においてコントロールが不十分であった可能性を示すものではない。日常診療下では、インスリン用量は、例えば 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）のような臨床的に適切な目標空腹時血糖値を達成するよう調節される。

一部の被験者において無作為割り付け後に用量の増量又は減量が必要であったと考えられた 4225 試験及び 4422 試験での経験に基づき、4569 試験では試験期間中にインスリン イコデクの用量の変更を可能とした。インスリン イコデクの用量は、最初の 2 週間においてはインスリン デグルデクの 1 日用量の 7 倍とし、食前の血糖自己測定値が目標範囲外であった場合には、用量調節ガイドラインに従って用量を変更した。用量の変更は 3 週間（3 回のインスリン イコデク投与）以上継続される維持期間において行われたが、最大 8 週間まで延長可能であった。このため投与期間は計 16 週間まで延長できた。グルコースクランプ期間へ移行する前には、インスリン イコデクを安定した用量で 4 回以上投与することが必要であった。これにより、薬物動態特性及び薬力学的作用特性の評価時点において、インスリン イコデクの用量を確実に被験者ごとに最適化された用量とすることができた。

4462 試験では、定常状態に到達するまでの時間を早めるために、week 1 開始時に 1 回のみ 100%増量した用量のインスリン イコデクを投与した。Week 2 では通常の用量、week 3 では 2 倍量（低血糖誘発前）、week 4 では投与を行わず（前週に 2 倍量を投与したため）、week 5 では通常の用量、week 6 では 3 倍量（低血糖誘発前）を投与した。

2.7.2.1.4.1.5　抗インスリン イコデク抗体

抗体価を測定した試験では、インスリン イコデク投与前に抗インスリン イコデク抗体の総抗体価を測定した。総抗体価には交叉反応性を有する抗インスリン抗体及びインスリン イコデクに対する特異抗体が含まれる。抗インスリン イコデク抗体測定は全長のインスリン イコデクに基づくものであり、全長のインスリン イコデクは天然ヒトインスリンと高い類似性を有する。このため、投与前に存在す

る抗体は、インスリン イコデクに対して産生されたのではなく、過去のインスリン投与によって存在する交叉反応性を有する抗体である。

インスリン イコデクの薬物動態特性に対する抗インスリン イコデク抗体の影響は、抗体価に対する終末相の消失半減期を評価した 3 つの試験で検討した（2.7.2.3.2.8.8 項）。母集団薬物動態解析には、パラメータとして抗インスリン イコデク抗体（ピーク時の抗体価）を含め、曝露量への抗体価の影響を評価した（2.7.2.3.2.8.8 項）。母集団薬物動態解析の詳細を 2.7.2.1.4.4 項に示す。有効性のパラメータ及び安全性のパラメータに対する影響の評価は、Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 5.1.1.2 及び Module 2.7.4.2.2.12 に示す。

2.7.2.1.4.2 薬物動態の評価

2.7.2.1.4.2.1 概観

インスリン イコデクの薬物動態特性を検討した試験の概観を表 2.7.2.1-4 に示す。内因性要因は、臨床薬理プログラムの特定の試験、母集団薬物動態解析、又はその両方を組み合わせて評価した。個々の試験における薬物動態エンドポイントの一覧は付録 2.7.2.5.1 に示す。

表 2.7.2.1-4 薬物動態特性を検討した試験

Population/Intrinsic factor/Special study	Multiple-dose trials[a]	Single-dose trials
Subjects with T2D	4314, 4569, 4571	4572
Subjects with T1D	4225, 4422	
Intrinsic factors:		
- Body weight	4383, 4478, 4479, 4480 (T2D); 4625 (T1D)	-
- Age	4383, 4478, 4479, 4480 (T2D); 4625 (T1D)	-
- Sex	4383, 4478, 4479, 4480 (T2D); 4625 (T1D)	-
- Hepatic function	-	4570
- Renal function	-	4226
- Race/ethnicity	4383, 4478, 4479, 4480, 4571 (T2D); 4422, 4625 (T1D)	-
- Antibody levels	4314, 4383, 4478, 4479, 4480 (T2D); 4225, 4422, 4625 (T1D)	-
- Albumin	4383, 4478, 4479, 4480 (T2D); 4625 (T1D)	4226, 4570
- Population	4383, 4478, 4479, 4480 (T2D); 4625 (T1D)	
Hypoglycaemia frequency and physiological response to 2x or 3x doses of insulin icodec in subjects with T2D	4462	

[a] including phase 2 exploratory and phase 3 confirmatory trials. **Abbreviations:** T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

コーカシアン 2 型糖尿病患者を対象とした 4569 試験及び 4314 試験は、薬物動態エンドポイントに関する主要な試験であると考えられる。これらの試験は中国人 2 型糖尿病患者を対象とした同様のデザインの試験（4571 試験）により裏付けられる。1 型糖尿病患者については、4225 試験においてコーカ

シアン被験者を対象として主な薬物動態エンドポイントを検討し、4422 試験では日本人 1 型糖尿病患者を対象として同様の薬物動態エンドポイントを検討した。内因性要因については、母集団薬物動態解析で評価し、程度の異なる腎機能障害又は肝機能障害を有する被験者を対象とした試験（4226 試験及び 4570 試験）により裏付けられる（表 2.7.2.1-4）。

2.7.2.1.4.2.2 評価方法

インスリン イコデクはアルブミンに可逆的に結合し、定量測定法ではインスリン イコデクの総量（結合型及び遊離型の両方）が測定されるため、測定値はアルブミンと結合していない半減期が短いインスリンよりも相対的に高い値を示す。このため、インスリン イコデク及びその他の市販のインスリン製剤の絶対濃度は直接比較することができない。皮下投与後の吸収の機序や曝露期間などの違いを特徴づける目的で、終末相の消失半減期（$t_{½}$）及び最高血中濃度到達時間（t_{max}）のような薬物動態エンドポイントについては異なるインスリン製剤間で直接比較することができる。

インスリン イコデクの薬物動態プロファイルのための検体採取は、個々の試験で規定されたフローチャートに従って実施された。データは、定常状態及び初回投与後において平均濃度 - 時間プロファイルを作成するために収集された。反復投与試験では、投与前の血液検体を採取してインスリン イコデクのトラフ値を測定した。インスリン イコデクの投与期間の後には、5 週間にわたり週 1 回の頻度で血液検体を採取し、インスリン イコデクの終末相の消失半減期を算出した。

2.7.2.1.4.2.2.1 生体試料分析法

血清中インスリン イコデク濃度は、バリデーション済みの免疫測定法を用いて専門の検査機関で測定した。インスリン イコデクの定量下限値（LLOQ）は 500 pmol/L である。生体試料分析法の要約を表 2.7.2.1-5 に示す。すべての測定法の開発及びバリデーションはノボ ノルディスク社が実施し、その後、開発業務受託機関がバリデーションを実施した。詳細については、Module 2.7.1.1.3.1 に示す。

表 2.7.2.1-5 生体試料分析法の概観

Substance	Method	Media	Lower Limit of Quantification
Insulin icodec[a]	LOCI	Serum	500 pmol/L

[a] the assay measures total (both albumin-bound and free) substance concentration.
Abbreviations: LOCI = Luminescent Oxygen-Channelling Immuno assay.

2.7.2.1.4.2.2.2 薬物動態モデリング

定常状態におけるインスリン イコデクの薬物動態エンドポイントは、長期間のインスリン投与において臨床的に最も重要な薬物動態特性であるため、単回投与試験（4226 試験、4570 試験及び 4572 試験）ではモデルに基づく外挿を用いて、定常状態における薬物動態エンドポイントを算出した。これらの試験で得られた単回投与時の血清中インスリン イコデク濃度データを用いて薬物動態モデルを構築し、被験者ごとに個別の定常状態プロファイルを得るために、各被験者のモデルパラメータの事後推定値を用いて、これらのパラメータが時間の経過により変化しないと仮定して外挿した。この仮定のもとでは、外挿は総曝露量の結果には影響しないが（$AUC_{tau,SS}$ は $AUC_{0\text{-}inf,SD}$ と等しい）、最高血中濃度（C_{max}）の結果は蓄積に伴い変化するため、定常状態の C_{max} のみを個々の定常状態プロファイルから導出して、評価した。

4569 試験において、一部の被験者で試験期間中に用量が変更されたことにより観察データに基づく評価ができなかったことから、モデルに基づく手法を用いて、インスリン イコデクの蓄積性及び定常状態への到達を評価した。試験から得られた血清中インスリン イコデク濃度データを用いて薬物動態モデルを構築し、被験者ごとに個別のプロファイルを得るために、各被験者のモデルパラメータの事後推定値及び定常状態における用量を用いてシミュレーションを実施した。個別のプロファイルから初回投与後及び定常状態における AUC 及び C_{max} の値、ならびにトラフ濃度の値を求めて、AUC 及び C_{max} の累積係数を算出した。初回投与時に 50%増量した用量の投与を行った場合の定常状態への到達を評価するため、同じモデルを用いて同様の手法によりシミュレーションを行った。

4225 試験、4422 試験及び 4571 試験では、4569 試験と同様のモデルに基づく手法を用いて、初回投与時に 50%増量した用量の投与を行った場合の定常状態への到達を評価した。

4462 試験では、モデルに基づく内挿を用いて、通常の用量、2 倍量及び 3 倍量をそれぞれ投与後の投与間隔におけるインスリン イコデクとインスリン グラルギンの薬物動態エンドポイントを求めた。試験から得られた血清中インスリン イコデク濃度及び血清中インスリン グラルギン濃度のデータを用いて各インスリン製剤の薬物動態モデルを構築し、被験者ごとに個別のプロファイルを得るために、各被験者のモデルパラメータの事後推定値を用いて内挿した。個別のプロファイルから各投与間隔における AUC 及び C_{max} の値を求め、曝露量の比を算出した。

2.7.2.1.4.2.3 薬物動態エンドポイントの評価

インスリン イコデクの薬物動態特性は、臨床的に重要な条件下である定常状態に重点を置いて示し、完全性を期すために初回投与時／単回投与時の薬物動態特性についても示す。

総曝露量及び最高血中濃度は要約した。大部分の反復投与試験では被験者ごとに設定した用量を用いたことから、用量で補正した $AUC_{Ico,tau,SS}$ 及び用量で補正した $C_{max,Ico,SS}$ を算出して、集団間での比較及びこれらのエンドポイントの変動の比較を実施できるようにした。用量比例性は被験者ごとに設定した用量を用いて評価した。詳細を 2.7.2.1.4.5.1.3 項に示す。

インスリン イコデクの曝露量プロファイルは比較的平坦であると予測されたため、最高濃度到達時間（$t_{max,Ico,SS}$）は被験者間変動が大きくなると考えられる。$t_{max,Ico,SS}$ の中央値を報告し、平均及び標準偏差により補足される。

終末相の消失半減期（$t_{½,Ico}$）は定常状態における最終投与後に評価した。血清中インスリン イコデクのトラフ濃度（C_{trough}）は、最終的なプラトー値と比較して報告した。初回投与から血清中トラフ濃度が最終的なプラトー値の 90%を超えるまでの時間は、一般的に臨床的な定常状態の閾値とみなされる [5]。

個別の薬物動態エンドポイントの一覧を付録 2.7.2.5.1 に示す。

2.7.2.1.4.3 薬力学的作用の評価

2.7.2.1.4.3.1 概観

インスリン イコデクの薬力学的作用特性を検討した試験の概観を表 2.7.2.1-6 に示す。個々の試験における薬力学的作用エンドポイントの一覧は付録 2.7.2.5.1 に示す。

表 2.7.2.1-6　　薬力学的作用特性を検討した試験

Population/Special study	Multiple-dose trials	Single-dose trials
Subjects with T2D	4314, 4569	4572
Subjects with T1D	4225, 4422	
Hypoglycaemia frequency and physiological response to 2x or 3x doses of insulin icodec in subjects with T2D	4462	

Abbreviations: T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

コーカシアン 2 型糖尿病患者を対象とした 4569 試験では、空腹時血糖値が 4.4～7.0 mmol/L（80～126 mg/dL）の範囲内を達成できるようにインスリン デグルデクを用いて被験者ごとに用量を調節し、必要な場合にはインスリン イコデクへの切り替え後に追加の用量調節ができるようにした上で被験者ごとに設定した用量の投与を被験者が受けたことから、薬力学的作用エンドポイントに関する主要な試験であると考えられる。本試験は 2 型糖尿病患者を対象とした固定用量の反復投与試験（4314 試験）により裏付けられる。1 型糖尿病患者については、4225 試験においてコーカシアン被験者を対象として主な薬力学的作用エンドポイントを検討し、4422 試験では日本人 1 型糖尿病患者を対象として同様の薬力学的作用エンドポイントを検討した。いずれの試験でも、被験者は、空腹時血糖値が 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）の範囲内を達成できるようにインスリン グラルギンを用いて用量を調節することにより被験者ごとに設定した用量の投与を受けた（表 2.7.2.1-3）。

4572 試験では、インスリン イコデクの薬力学的作用特性に対する注射部位の影響を検討した。

4462 試験では、2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデクに対する低血糖の発現頻度及び生理学的反応を評価した（2.7.2.1.4.3.2.3 項）。

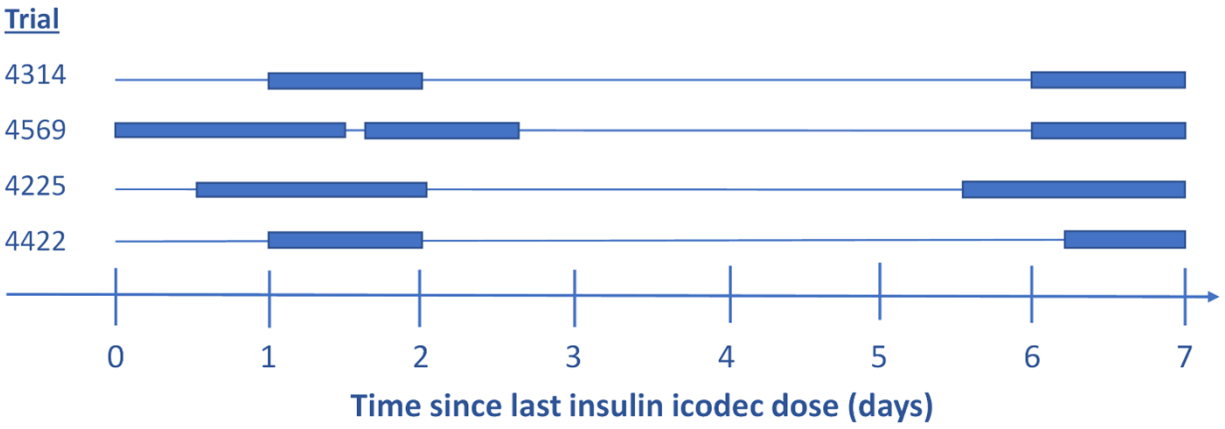
2.7.2.1.4.3.2　　評価方法

2.7.2.1.4.3.2.1　正常血糖クランプ

インスリン イコデクの部分的な血糖降下作用は、正常血糖クランプにより評価した。正常血糖クランプはバリデーションの取られた評価方法であり、血糖値を事前に規定した目標値に維持するために必要な GIR を、外因性インスリンの薬力学的作用の代替マーカー（surrogate marker）として用いる[6]。正常血糖クランプは、外因性インスリンの効果を評価する際のゴールドスタンダードと考えられている[7]。

4314 試験、4569 試験、4225 試験及び 4422 試験では、標準的な GIR に関するエンドポイントを定常状態においてインスリン イコデク投与後に得られた GIR プロファイルから求めた。1 週間の投与間隔における正常血糖クランプのタイミングの概観を図 2.7.2.1-2 に示す。また、4225 試験、4422 試験及び 4314 試験では、1 日 1 回投与の対照群において、1 日 1 回投与時の投与間隔全体をカバーする 24 時間クランプを実施した。

図 2.7.2.1-2　　定常状態において週 1 回投与時の投与間隔に実施したインスリン イコデクに対する正常血糖クランプの概観



Notes: Data from these four trials gave input for PK/PD modelling of GIR across one full week. Timing of the insulin icodec clamps since last administration is shown in the figure. In trial 4569, the clamps took place at different visits during the steady-state period.

インスリン イコデクの 1 週間の投与間隔全体をカバーするグルコースクランプを実施することはできなかったことから、1 週間にわたる GIR の薬物動態／薬力学モデリングを実施した（2.7.2.1.4.3 項）。投与間隔内の複数時点における薬力学的作用を評価するために、グルコースクランプを実施する特定のタイミングを選択した（図 2.7.2.1-2）。以上のことから、グルコースクランプは、1 週間の投与間隔の開始時点付近、最大の効果が予測される時点付近、及び 1 週間の投与間隔の終末時点に実施した。これらのグルコースクランプから、1 週間にわたる GIR の薬力学モデリングを行うために必要となる入力値が得られた。

1 週間の投与間隔全体にわたるインスリン イコデクの血糖降下作用を評価するために実施した正常血糖クランプに加えて、4572 試験ではインスリン イコデクの薬力学的作用特性への投与部位の影響を評価するために正常血糖クランプを実施した。4572 試験において、被験者 1 例あたり 3 回（皮下投与部位ごとに 1 回）の正常血糖クランプが実施された。正常血糖クランプは、最大の血糖降下作用が予測される時点（投与後 36～60 時間）に実施した。

手動式グルコースクランプと自動式グルコースクランプの両方を使用した。臨床薬理プログラムの試験において使用した正常血糖クランプの概観を表 2.7.2.1-7 に示す。グルコースクランプの手順及び方法は試験を通して同様とした。

表 2.7.2.1-7　　正常血糖クランプの概観

Trial	Population	Clamp type	Clamp target
4569	T2D	Manual	7.5 mmol/L (135 mg/dL)
4314	T2D	ClampArt	5.5 mmol/L (100 mg/dL)
4572	T2D	ClampArt	7.5 mmol/L (135 mg/dL)
4225	T1D	ClampArt	6.7 mmol/L (120 mg/dL)
4422	T1D	STG-55	6.7 mmol/L (120 mg/dL)

Abbreviations: T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

2.7.2.1.4.3.2.2 薬力学モデリング

正常血糖クランプを実施した反復投与試験（4314 試験、4569 試験、4225 試験及び 4422 試験）において、モデルに基づく内挿を用いて、1 週間全体をカバーする定常状態での GIR プロファイルを得た。試験から得られた血清中インスリン イコデク濃度データ及び GIR データを用いて薬物動態／薬力学モデルを構築し、被験者ごとに個別の定常状態での 1 週間の GIR プロファイルを得るために、各被験者のモデルパラメータの事後推定値を用いて内挿した。個々のプロファイルから AUC_{GIR} 及び GIR_{max} の値を導出して、評価した。すべての試験において、薬物動態／薬力学モデルには GIR の日内変動が含まれた。

対照薬を含む試験であった 4314 試験、4225 試験及び 4422 試験では、モデリングにより得られた定常状態における 1 週間の GIR プロファイルに基づき、インスリン デグルデク（4314 試験）又はインスリン グラルギン（4225 試験及び 4422 試験）に対するインスリン イコデクのモル用量比を評価した。具体的には、1 週間あたりの同じモル用量に対する相対的な薬力学的反応（1 週間の AUC_{GIR}）を算出することにより、インスリン デグルデク又はインスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの相対的生物学的有効性を推定した。

4314 試験では、上述の薬物動態／薬力学モデリングによりインスリン イコデク及びインスリン デグルデクの 1 週間の AUC_{GIR} を求めた。インスリン イコデクについては、対数変換したエンドポイントを従属変数、用量を独立変数とする非線形正規モデルを用いて、3 つの固定用量コホートにおける AUC_{GIR} と用量との関数関係をモデル化した。インスリン デグルデクについては、すべてのコホートで共通の平均パラメータを別途仮定して解析した。分散はインスリン イコデクとインスリン デグルデクで異なると仮定した。この統計モデルから、インスリン デグルデクと同様の AUC_{GIR} を得られるインスリン イコデクの用量を算出し、インスリン イコデク及びインスリン デグルデクの間の用量の比として相対的生物学的有効性を算出した。

4225 試験及び 4422 試験では、インスリン イコデクについては上述の薬物動態／薬力学モデリングにより 1 週間の AUC_{GIR} を求め、インスリン グラルギンについては 24 時間の AUC_{GIR} の観測値を 7 倍することにより、1 週間の AUC_{GIR} を求めた。このエンドポイントを用量で補正し、対数変換を行い、治療及び被験者を固定効果とした線形正規モデルを用いて解析した。治療間差の推定値を元のスケールに逆変換することにより相対的生物学的有効性を算出した。

2.7.2.1.4.3.2.3 2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク投与時における低血糖の頻度及び生理学的反応

4462 試験では、2 型糖尿病患者を対象として、2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデクの週 1 回投与後の低血糖の発現頻度、低血糖発現までの時間及び低血糖からの回復について、1 日 1 回投与のインスリン グラルギンと比較して評価した。また、2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデクの週 1 回投与後の生理学的反応についても評価した。

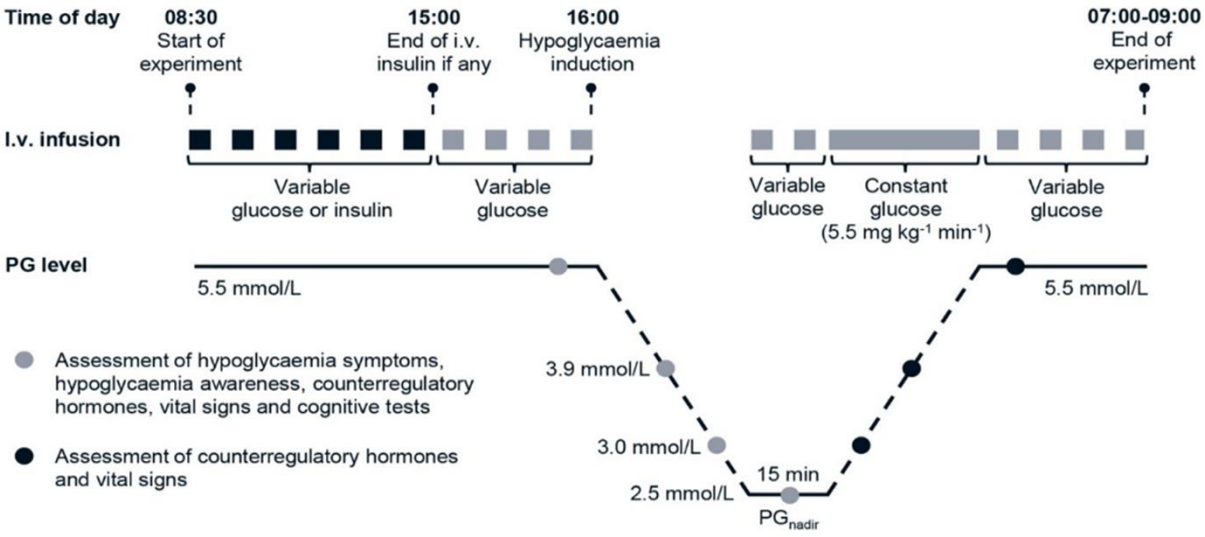
低血糖の誘発は、インスリン イコデクについては week 3（2 倍量）及び week 6（3 倍量）の定常状態に、インスリン グラルギンについては Day 4（2 倍量）及び Day 11（3 倍量）の定常状態において実施した。低血糖誘発の開始時刻は、2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンの投与後の、それぞれ 44 時間及び 7 時間に相当する 16:00 とした（図 2.7.2.1-3）。これは、両インス

リン製剤の血糖降下作用が最大になると予想される期間に相当した。低血糖を誘発する前の 7.5 時間は、グルコース又はインスリンを静脈内に注入して血漿中グルコース濃度を 5.5 mmol/L（100 mg/dL）に安定させた。低血糖の誘発はグルコースの注入を停止することにより開始し、血漿中グルコース濃度を目標最低値（底値：nadir）である 2.5 mmol/L（45 mg/dL）未満まで低下させた。治験責任医師は、血漿中グルコース濃度の底値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満又は 3.0 mmol/L 以上でも低血糖症状がみられたかを記録した。必要に応じて速度を変えてグルコースを静脈内に注入することにより血漿中グルコース濃度を底値レベルで 15 分間維持し、その期間に低血糖反応の評価を行った。その後、血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）になるまで一定速度（5.5 mg/kg/分）でグルコース注入を行い、正常血糖値〔5.5 mmol/L（100 mg/dL）〕に回復させた。速度を変えてグルコースを静脈内に注入することにより、翌朝 7:00 まで（ただし 9:00 を超えないように）この血漿中グルコース濃度を維持した（図 2.7.2.1-3）。この試験手順の間に、血漿グルコース濃度及び拮抗ホルモン値を評価するために採血を行った。図 2.7.2.1-3 に従って、低血糖に対する自覚、バイタルサイン及び認知機能を頻回に記録し、低血糖症状に関する質問票〔Edinburgh Hypoglycaemia Scale Score（HSS）〕を用いて評価した。認知機能検査の内容を以下に示す：

- Four-choice reaction time（4CRT）（平均反応時間及び正確性）
- 数字符号置換検査〔Digit Symbol Substitution Test（DSST）〕
- トレイルメイキングテスト Part B〔Trail Making B（TMB）〕

これらの評価方法の詳細は、4462 試験（Module 5.3.4.2）Appendix 16.1 及び Section 9.3.2.5 に示す。各被験者は計 4 回〔インスリン イコデクで 2 回（2 倍量及び 3 倍量）、インスリン グラルギンで 2 回（2 倍量及び 3 倍量）〕のグルコースクランプを実施した。

図 2.7.2.1-3　　低血糖の誘発



Abbreviations: PG = plasma glucose.

2.7.2.1.4.3.3　　薬力学的作用エンドポイントの評価

臨床試験から得られた個別の薬力学的作用エンドポイントの一覧を 2.7.2.1.4.5.2 項に示す。インスリン イコデクの薬力学的作用は、正常血糖クランプにより部分的にしか評価されないため、全体的な薬

力学的作用は薬力学モデリングを用いて評価した。1 週間の投与間隔においてグルコースクランプで検討した範囲については 2.7.2.1.4.3.2.1 項に示した。投与後の期間及び時点という観点でグルコースクランプの期間がわずかに異なっていたため、$AUC_{GIR,t,SS}$ 及び $GIR_{max,t,SS}$（t は投与後のグルコースクランプ期間を示す）を含むグルコースクランプのパラメータについて、試験間及び対象集団間で比較及び評価は実施しなかった。代わりに、モデルに基づく 1 週間の GIR プロファイル及び 1 日あたりの GIR の効果の分布に基づき評価を行った。

作用持続時間については、1 週間の投与間隔の最後の 24 時間をカバーするグルコースクランプ期間において、グルコース持続注入及び血糖値のプロファイルを評価することにより検討した。この評価は、投与量が不十分であったことによるグルコースクランプの早期中止に至らなかった被験者に基づき実施した。一部の試験において、薬力学的作用は、定常状態における 1 週間の投与間隔を網羅する持続血糖測定（CGM）データにより裏付けられた。

4462 試験では、2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンに対する低血糖反応を評価した。この評価には、2 倍量及び 3 倍量投与後に発現した低血糖の割合や程度に加え、糖力学（glucodynamics）の評価も含めた。臨床的に問題となる低血糖を発現した被験者については、血漿中グルコース濃度、低血糖に対する自覚、拮抗ホルモンを含む低血糖症状、認知機能への影響などの生理的反応を評価した。

臨床試験から得られた個々の薬力学的作用エンドポイントの一覧を付録 2.7.2.5.1 に示す。個々の治験総括報告書に含まれない、本概要のために算出及び作成されたエンドポイント及び図については付録 2.7.2.5.3 及び付録 2.7.2.5.4 に示す。薬物動態／薬力学モデリングの手法の詳細については 2.7.2.1.4.3.2.2 項に示した。

2.7.2.1.4.4　母集団薬物動態解析

母集団薬物動態解析モデリングアプローチを用いて、インスリン イコデクの薬物動態特性に対する内因性要因の影響を評価した。モデリングの詳細については Modelling Report（Module 5.3.3.5）に示す。以下の内因性要因を評価した：

- 年齢グループ（18～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）
- ベースライン時の体重
- 民族（非ヒスパニック、ヒスパニック）
- 人種（白人、黒人、中国人、日本人、その他のアジア人）
- 性別（女性、男性）
- 抗体価（抗体陰性、ピーク抗体価の第 1 四分位、第 2 四分位、第 3 四分位、第 4 四分位）
- ベースライン時のアルブミン値
- 患者集団（2 型糖尿病、1 型糖尿病）

母集団薬物動態解析モデルに寄与した試験及び薬物動態評価用検体採取のタイミングの概観を表 2.7.2.1-8 に示す。

表 2.7.2.1-8　　母集団薬物動態モデリングのための薬物動態評価用検体採取

Trial ID	**4383**	**4478 (ONWARDS 2)**	**4479 (ONWARDS 3)**	**4480 (ONWARDS 4)**	**4625 (ONWARDS 6)**
Treatment duration	26 weeks	26 weeks	26 weeks	26 weeks	26 weeks + 26 weeks extension[a]
Population	Insulin-naïve subjects with T2D inadequately controlled on metformin with or without DPP4i	Insulin-treated subjects with T2D inadequately controlled on once- or twice-daily basal insulin	Insulin-naïve subjects with T2D inadequately controlled on non-insulin anti-diabetic drugs	Subjects with T2D treated with once-daily basal insulin and 2-4 daily injections of bolus insulin	Subjects with T1D treated with multiple daily insulin injections
Planned #subjects with PK samples	125	260	290	290	290
Timing of PK samples	Weeks 2, 6, 12, 16, 20, 26 + FU	Weeks 2, 6, 10, 18, 26 + FU	Weeks 2, 6, 10, 18, 26 + FU	Weeks 2, 6, 10, 18, 26 + FU	Weeks 2, 6, 10, 18, 26, 36[a], 52[a] + FU[a]

[a] Data from the 26 weeks extension of trial 4625 was not included in the analysis. **Abbreviations:** FU = follow up; PK = pharmacokinetic; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

ベースモデルは一次吸収過程及び一次消失過程を伴う 1 - コンパートメントモデルであった。モデルの推定及びバリデーションに関する詳細な情報は Modelling Report（Module 5.3.3.5）Section 5 に示す。

2.7.2.1.4.5　　統計手法

2.7.2.1.4.5.1　　薬物動態エンドポイント及び統計手法

全体として、統計解析では群間差を推定し、有意水準を 5%とした。これに対し、群間に違いがないという帰無仮説に対する検定をした試験では、95%信頼区間を算出した。原則として、統計解析にはエンドポイントの対数値を用いたため、算出された推定値は群間の比であり、信頼区間に 1 が含まれない場合に統計的に有意であるとみなした。

2.7.2.1.4.5.1.1 定常状態における薬物動態に関するエンドポイント

定常状態における 168 時間の投与間隔（tau）でのインスリン イコデクの薬物動態特性は、以下に示す薬物動態に関するエンドポイントにより評価した：

- $AUC_{Ico,tau,SS}$：定常状態における 1 投与間隔（0～168 時間）での血清中インスリン イコデク濃度 - 時間曲線下面積
- 用量で補正した $AUC_{Ico,tau,SS}$：定常状態における 1 投与間隔（0～168 時間）での血清中インスリン イコデク濃度 - 時間曲線下面積を用量で除した値
- $C_{max,Ico,SS}$：最終投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度
- 用量で補正した $C_{max,Ico,SS}$：最終投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度を用量で除した値
- $t_{max,Ico,SS}$：最終投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度到達時間

- $t_{½,Ico,SS}$：定常状態におけるインスリン イコデクの終末相の消失半減期
- $C_{Ico,trough}$：血清中インスリン イコデクトラフ濃度
- $AUC_{Ico,tau,SS}/AUC_{Ico,0-168,FD}$：定常状態と初回投与後の 1 投与間隔における血清中インスリン イコデク濃度 - 時間曲線下面積の比
- $C_{max,Ico,SS}/C_{max,Ico,FD}$：定常状態と初回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度の比

2.7.2.1.4.5.1.2 単回投与後の薬物動態に関するエンドポイント

4572 試験、4226 試験及び 4570 試験において、単回投与後のインスリン イコデクの薬物動態特性は、以下に示す薬物動態に関するエンドポイントにより評価した：

- $AUC_{Ico,0-inf,SD}$：単回投与後の血清中インスリン イコデク濃度 - 時間曲線下面積
- $C_{max,Ico,SD}$：単回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度
- $t_{max,Ico,SD}$：単回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度到達時間
- $t_{½,Ico,SD}$：単回投与後のインスリン イコデクの終末相の消失半減期

4226 試験では、単回投与後 840 時間の血清中インスリン イコデク濃度 - 時間曲線下面積（$AUC_{Ico,0-840h,SD}$）も評価した。

2.7.2.1.4.5.1.3 個々の臨床試験で実施した統計解析手法

4314 試験、4569 試験、4571 試験、4225 試験及び 4422 試験では、対数変換した用量に対する対数変換した $AUC_{Ico,tau,SS}$ 及び対数変換した $C_{max,Ico,SS}$ の線形回帰モデルを用いて、インスリン イコデクの用量比例性を評価した。傾きが 1 であれば用量比例性を意味する。回帰直線の傾きの推定値、対応する 95%信頼区間、及び傾きが 1 に等しいという仮説に対する検定の p 値を示した。4571 試験では、他の被験者と比較して 1 例の被験者の $AUC_{Ico,tau,SS}$ 及び $C_{max,Ico,SS}$ が高値であったため、感度分析を行った。詳細については 4571 試験（Module 5.3.3.3）Section 9.7.3 に示す。その他の詳細については、4314 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7、4569 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7、4571 試験（Module 5.3.3.3）Section 9.7、4225 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7 及び 4422 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7 に示す。

4314 試験、4571 試験、4225 試験及び 4422 試験では、総曝露量（$AUC_{Ico,tau,SS}/AUC_{Ico,0-168h,FD}$）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico,tau,SS}/C_{max,Ico,0-168h,FD}$）について累積係数を推定した。詳細については 4314 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7.4、4571 試験（Module 5.3.3.3）Section 9.7.1.2.2、4225 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7.1.2 及び 4422 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7.1 に示す。累積係数は、2.7.2.1.4.2.2.2 項の記載に従い算出した。

4569 試験では、被験者内変動係数（%）の平均値及び対応する 95%信頼区間を用いて $AUC_{Ico,tau,SS}$ 及び $C_{max,Ico,SS}$ の被験者内変動を評価した。Day 36、43 及び 50 における投与後の $AUC_{Ico,tau,SS}$ 及び $C_{max,Ico,SS}$ は、3 つのプロファイルに共通の薬物動態測定用検体の予定採血時間に基づいて求めた。詳細については 4569 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7.1.2.2 に示す。

4571 試験では、定常状態の期間（Day 22、29 及び 36）における被験者内変動係数（%）の平均値及び対応する 95%信頼区間を用いて $C_{Ico,trough}$ の被験者内変動を評価した。4225 試験では、定常状態の期間（Day 29、36、43、50 及び 57）における被験者内変動係数（%）の平均値及び対応する 95%信頼区

間を用いて $C_{Ico,trough}$ の被験者内変動を評価した。詳細については 4571 試験（Module 5.3.3.3）Section 9.7.1.2.2 及び 4225 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7.1.2 に示す。

4462 試験では、統計解析を実施しなかった。詳細については 4462 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7 に示す。

4572 試験では、エンドポイントである $AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$ 及び $C_{max,Ico,SD}$ を対数変換し、投与部位及び時期を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合モデルを用いて解析した。残差分散は投与部位に依存することとした。腹部と大腿部の差、上腕部と大腿部の差及び上腕部と腹部の差を元のスケールに逆変換し、比と 95%信頼区間を示した。詳細については 4572 試験（Module 5.3.1.1）Section 9.7.1.2.2 に示す。

4570 試験では、エンドポイントである $AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$ 及び $C_{max,Ico,SD}$ を対数変換し、対数変換したベースライン時の体重及び年齢を共変量、肝機能グループ及び性別を固定効果とした正規線形モデルを用いて解析した。軽度肝機能障害を有する被験者、中等度肝機能障害を有する被験者及び重度肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者との差を元のスケールに逆変換し、比と 95%信頼区間を示した。詳細については 4570 試験（Module 5.3.3.3）Section 9.7 に示す。

4226 試験では、$AUC_{Ico,0\text{-}840h,SD}$ 及び $C_{max,Ico,SD}$ に関して末期腎疾患を有する被験者も含めた解析を行った。エンドポイントである $AUC_{Ico,0\text{-}840h,SD}$ 及び $C_{max,Ico,SD}$ を対数変換し、対数変換したベースライン時の体重及び年齢を共変量、腎機能グループ及び性別を固定効果とした正規線形モデルを用いて解析した。軽度腎機能障害を有する被験者、中等度腎機能障害を有する被験者、重度腎機能障害を有する被験者及び末期腎疾患を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者との差を元のスケールに逆変換し、比及び 95%信頼区間を示した。詳細については、4226 試験（Module 5.3.3.3）Section 9.7.1 に示す。

4226 試験ではエンドポイントである $AUC_{Ico,0\text{-}840h,SD}$ 及び $C_{max,Ico,SD}$ を対数変換し、対数変換したベースライン時のトレーサークリアランス、対数変換したベースライン時の体重及び年齢を共変量、性別を固定効果とした正規線形モデルを用いて解析した。末期腎疾患を有する被験者では糸球体濾過量（GFR）の測定値が得られなかったため解析から除外した。モデルのすべてのパラメータの推定値及び両側 95%信頼区間を、腎機能が影響を及ぼさないという仮説に対する検定の p 値とともに示した。トレーサークリアランスの対数変換値の推定パラメータである傾きが 0 に等しい場合、比の期待値は 1 に等しくなることから、エンドポイントに対する腎機能の影響はないことに相当する。詳細については 4226 試験（Module 5.3.3.3）Section 9.7.1 に示す。

4226 試験では、曝露量が非生理学的に低かった 1 例の被験者が $AUC_{Ico,0\text{-}840h,SD}$ 及び $C_{max,Ico,SD}$ の統計解析結果に対して与える影響を探索的に検討するために、この被験者を除外した感度分析を実施した。感度分析は上述の 2 つの解析と同様に行った。詳細については 4226 試験（Module 5.3.3.3）Section 9.7.3 に示す。

4570 試験及び 4226 試験では、$AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$ 及び $C_{max,Ico,SD}$ に対するアルブミンの影響を統計解析により探索的に検討した。$AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$ 及び $C_{max,Ico,SD}$ を対数変換し、対数変換したベースライン時の体重、年齢及び対数変換したベースライン時のアルブミンを共変量、性別を固定効果とした正規線形モデルを用いて解析した。対数変換したベースライン時のアルブミンの傾きが 0 である（ベースライン時のアルブミンがエンドポントに影響を及ぼさないことに相当）という仮説に対する検定を行った。共変量及び固定効果の推定値と対応する 95%信頼区間を、ベースライン時のアルブミンが影響を及ぼさな

いという仮説に対する検定の p 値とともに示した。詳細については、4570 試験（Module 5.3.3.3）Section 9.7.1.2.2 に示す。4226 試験についてはこの解析が治験総括報告書に含まれていないため、結果を付録 2.7.2.5.3、Table 5.3.21 に示す。

2.7.2.1.4.5.1.4 全試験を通しての解析

2 型糖尿病患者を対象とした試験（4569 試験及び 4314 試験）を通して、定常状態におけるインスリン イコデクの終末相の消失半減期を解析した。また、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験（4569 試験、4314 試験及び 4225 試験）を通して、定常状態におけるインスリン イコデクの終末相の消失半減期も解析した。

2.7.2.1.4.5.2 薬力学的作用に関するエンドポイント及び統計手法

全体として、統計解析では群間差を推定し、有意水準を 5%とした。これに対応し、群間に違いがないという帰無仮説に対する検定をした試験では、95%信頼区間を算出した。原則として、統計解析は、エンドポイントの性質に応じてエンドポイントの絶対値又は対数値のいずれかを用いて行った。このため、算出された推定値は群間の差又は群間の比のいずれかであり、信頼区間にそれぞれ 0 又は 1 が含まれない場合に統計的に有意であるとみなした。

2.7.2.1.4.5.2.1 モデリングに基づく定常状態における薬力学的作用に関するエンドポイント

- $AUC_{GIR,tau,SS}$：定常状態におけるグルコース注入速度 - 時間曲線下面積
- $GIR_{max,t,SS}$：定常状態における最高グルコース注入速度
- 空腹時の血中グルコース濃度

t は、個々の試験においてグルコースクランプが行われた投与後の特定の期間を示す。図 2.7.2.1-2 に、4569 試験、4314 試験、4225 試験及び 4422 試験における正常血糖クランプの実施タイミングの概観を示した。

2.7.2.1.4.5.2.2 単回投与後の薬力学的作用に関するエンドポイント

4572 試験では単回投与後のインスリン イコデクの薬力学的作用特性を評価した：

- $AUC_{GIR,36\text{-}60h,SD}$：単回投与後のグルコース注入速度 - 時間曲線下面積

2.7.2.1.4.5.2.3 2 倍量及び 3 倍量に対する低血糖反応を評価する薬力学的作用に関するエンドポイント

4462 試験では、2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンにより低血糖を誘発した後の薬力学的作用に関するエンドポイントを評価した：

- 被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後に臨床的に問題となる低血糖〔血漿中グルコース濃度の底値（nadir）が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満及び血漿中グルコース濃度の底値が 2.5 mmol/L（45 mg/dL）以下〕を発現した被験者の割合
- PG_{nadir}：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の血漿中グルコース濃度の底値

- $t_{decline,PG\ 5.5\ mmol/L\text{-}PG3.0\ mmol/L}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の低血糖誘発開始から血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）に到達するまでの時間
- $t_{decline,PG\ 5.5\ mmol/L\text{-}PGnadir}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の低血糖誘発開始から血漿中グルコース濃度が底値レベルに到達するまでの時間
- $t_{recovery,PGnadir\text{-}PG\ 5.5mmol/L}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の血漿中グルコース濃度が底値レベルから 5.5 mmol/L（100 mg/dL）に到達するまでの時間
- $AUC_{GIR,recovery,PGnadir\text{-}PG5.5mmol/L}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後に血漿中グルコース濃度が底値レベルから 5.5 mmol/L（100 mg/dL）に回復するまでの期間におけるグルコース注入速度 - 時間曲線下面積
- $HA_{PG,\ nadir}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける低血糖に対する自覚
- $HSS_{PG\ 5.5\ mmol/L\ -\ PG\ nadir}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後に血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでの低血糖症状スコア（HSS）の変化量
- $C_{glucagon,PG\ nadir}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける血漿中グルカゴン濃度
- $C_{adrenaline,PG\ nadir}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける血漿中アドレナリン濃度
- $C_{noradrenaline,PG\ nadir}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける血漿中ノルアドレナリン濃度
- $C_{cortisol,PG\ nadir}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける血清中コルチゾール濃度
- $C_{GH,PG\ nadir}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける血清中成長ホルモン濃度
- $DSST_{PG5.5mmol/L\text{-}PGnadir}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでの DSST スコアの変化量
- $4CRT(reaction\ time)_{PG5.5mmol/L\text{-}PGnadir}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでの 4CRT の結果（反応時間）の変化量
- $4CRT(\%\ correct\ answers)_{PG5.5mmol/L\text{-}PGnadir}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでの 4CRT の成績〔正答率（%）〕の変化量
- $TMB_{PG5.5mmol/L\text{-}PGnadir}$：被験者ごとに設定した最適な Basal インスリン量の 2 倍量及び 3 倍量を投与後の血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでの TMB の変化量

2.7.2.1.4.5.2.4 個々の試験で実施した統計手法

4462 試験では、インスリン イコデク及びインスリン グラルギンを 2 倍量及び 3 倍量で投与した後の臨床的に問題となる低血糖〔血漿中グルコース濃度の底値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満は「あり」、それ以外は「なし」〕及び血漿中グルコース濃度の底値が 2.5 mmol/L（45 mg/dL）以下というエンドポイントについて、治療及び時期を固定効果、被験者を変量効果とし、ロジットリンク関数を用いたロジスティック回帰モデルにより解析した。血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満又は血漿中グルコース濃度が 2.5 mmol/L（45 mg/dL）以下を発現するオッズの治療ごとの推定値に加えて、インスリン イコデクとインスリン グラルギンとの間のオッズ比と両側 95%信頼区間、ならびに治療間差がないという仮説に対する検定の p 値を報告した。

2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンを投与後のエンドポイントである血漿グルコース濃度の底値、実際の血漿中グルコース濃度の底値、及び拮抗ホルモンに関連するエンドポイントは、治療及び時期を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、インスリン イコデクとインスリン グラルギンとの間で比較した。エンドポイントを解析前に対数変換する乗法モデルを用いた。各治療の平均の推定値、治療間差の推定値と対応する 95%信頼区間を元のスケールに逆変換し、幾何平均の推定値、治療間の比の推定値及び治療間の比の 95%信頼区間とともに、治療間差がないという仮説に対する検定の p 値を示した。

2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンを投与後の HSS、バイタルサイン、DSST、4CRT（反応時間）、4CRT（正答率）及び TMB に関連するエンドポイントは、治療及び期間を固定効果、被験者を変量効果とした線形混合効果モデルを用いて、インスリン イコデクとインスリン グラルギンとの間で比較した。低血糖誘発開始前の血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）の時点での対応する値を共変量としてモデルに含めた。解析前にエンドポイントを対数変換しない加法モデルを用いた。各治療の平均の推定値、治療間差の推定値と対応する 95%信頼区間、ならびに治療間差がないという仮説に対する検定の p 値を報告した。

詳細については 4462 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7.1.2.2 に示す。実際の血漿中グルコース濃度の底値については治験総括報告書に含まれていないため、付録 2.7.2.5.4、Table 5.4.12 に示す。

4569 試験、4572 試験、4225 試験及び 4422 試験では統計解析を行わなかったため、本概要には記述統計量のみが含まれている。詳細については 4569 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7.1.2.2、4572 試験（Module 5.3.1.1）Section 9.7.1.2.2、4225 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7.1.2.2 及び 4422 試験（Module 5.3.4.2）Section 9.7.1 に示す。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

ヒト生体試料を用いた試験の概要を付録 2.7.2.5.2、Table 5.2.1 に示す。
臨床薬理試験の概要を付録 2.7.2.5.2、Table 5.2.2 に示す。
検証的試験の概要を付録 2.7.2.5.2、Table 5.2.3 に示す。

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態及び薬力学的作用の特性の結論

定常状態におけるインスリン イコデクの終末相の消失半減期（$t_{½,Ico,SS}$）は用量に関係なく約 1 週間であり、週 1 回投与が支持された。2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者のいずれにおいても、治療用量範囲内でインスリン イコデクの皮下投与の用量の増加に比例して総曝露量（AUC_{Ico}）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico}$）が増加した。被験者ごとに設定した用量を用いた試験では、用量で補正した AUC 及び用量で補正した C_{max} は同程度であった。

全体として、インスリン イコデクの投与開始時に初回投与のみ 50%増量した用量を投与した場合には 2～3 週間後、インスリン イコデクの投与開始時に増量を行わなかった場合には 2～4 週間後に臨床的な定常状態に到達した。曝露量における週ごとの被験者内変動は小さかった。全体として、総曝露量は年齢、性別、人種及び民族、肝機能障害、腎機能障害、抗インスリン イコデク抗体、アルブミンならびに患者集団（2 型糖尿病、1 型糖尿病）間で同程度であった。予想されたとおり、総曝露量に対して体重のみが臨床的に意味のある影響を及ぼした。

インスリン イコデクの血糖降下作用は、2 型糖尿病患者では投与間隔の 1 週間を通じて等しく分配され、1 型糖尿病患者では概ね等しく分配されていた。臨床的に適切な用量においてインスリン イコデクの血糖降下作用は 1 週間持続した。

インスリン イコデクは、腹部、上腕部又は大腿部に皮下投与することが可能であり、曝露量及び血糖降下作用は全体的に同程度であった。

2 倍量を投与後に次の週の投与を行わなかった場合には、インスリン グラルギンと比較してインスリン イコデクで臨床的に問題となる低血糖の発現リスクの増加はみられなかった。3 倍量を投与後に次の週の投与を行わなかった場合には、臨床的に問題となる低血糖の発現リスクはインスリン グラルギンと比較してインスリン イコデクで低かった。2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデク投与後のいずれについても、投与期間において重大な低血糖は認められなかった。2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデク投与後の低血糖誘発期間中に、拮抗ホルモンであるアドレナリン、ノルアドレナリン、グルカゴン、コルチゾール及び成長ホルモンの濃度は増加した。2 倍量又は 3 倍量のインスリンで誘発された低血糖が発現している期間において、インスリン グラルギンと比較して、インスリン イコデクで低血糖症状は同程度であったが、やや大きな内分泌反応が引き起こされた。

2.7.2.3.2 薬物動態の特性

2.7.2.3.2.1 定常状態における薬物動態の特性

2.7.2.3.2.1.1 ２型糖尿病患者

2.7.2.3.2.1.1.1 コーカシアン 2 型糖尿病患者

全体として、コーカシアン 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの薬物動態特性は週 1 回投与を支持するものであった。総曝露量（AUC_{Ico}）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico}$）は、インスリン イコデクの皮下投与の用量の増加に比例して増加した。インスリン イコデクの投与開始時に初回投与のみ 50%増量した用量を投与した場合には 2～3 週間後、インスリン イコデクの投与開始時に増量を行わなかった場合には 3～4 週間後に臨床的な定常状態に到達した。

4314 試験及び 4569 試験において、コーカシアン 2 型糖尿病患者を対象とした定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態特性を検討した。

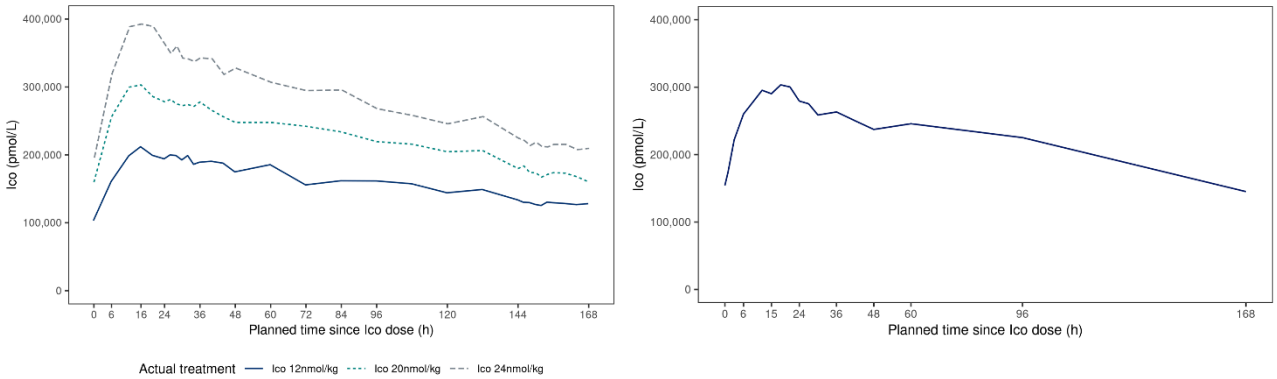
4569 試験は、インスリン デグルデクを用いた用量の最適化〔観察期間において朝食前の血糖自己測定値が 4.4～7.0 mmol/L（80～126 mg/dL）の範囲内となるように用量を調節〕に基づき、被験者ごとに設定したインスリン イコデクの用量を用いて実施した、1 施設、非盲検、1 期、反復投与試験であった。開始用量は最適化したインスリン デグルデクの用量の 7 倍量とした。血糖値を目標範囲内に確実にコントロールするため、インスリン イコデクの薬物動態特性を評価する前の試験の初期において用量調節を行うことが可能であった（表 2.7.2.1-3）。インスリン イコデクは 8 週間以上 16 週間まで週 1 回投与した。用量を変更した場合には、定常状態の期間の前までに安定した用量で 4 回以上投与することが必要であった。定常状態における平均用量は 2.9 単位/kg/週（範囲：1.5～5.6 単位/kg/週）であった。

4314 試験は、用量漸増法を用いた、1 施設、無作為割り付け、ダブルダミー、二重盲検、実薬対照、反復投与試験であった。5 週間のインスリン イコデク週 1 回投与（2.0 単位/kg/週、3.3 単位/kg/週及び 4.0 単位/kg/週）を 5 週間のインスリン デグルデク 1 日 1 回投与（0.4 単位/kg/日）と比較した。

吸収、消失及び用量 - 濃度の相関関係

定常状態におけるインスリン イコデク濃度 - 時間プロファイルから、曝露量は 1 週間の投与間隔（168 時間）にわたって分布していることが示された（図 2.7.2.3-1）。インスリン イコデク濃度分析では、遊離型及びアルブミン結合型のインスリン イコデクが測定される。強力でありながら可逆的なアルブミン結合とインスリン受容体に対する低い親和性により、循環血液中の不活性な貯蔵体からインスリン イコデクが緩徐に放出され、定常状態において、より平滑かつ平坦な薬力学的作用プロファイルが得られる。この特有な持続化の機序及び作用機序のため、インスリンイコデクの臨床的に重要なパラメータは、薬物動態特性よりも薬力学的作用特性で示される（2.7.2.3.3.1.1.1 項）。

図 2.7.2.3-1　コーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態での 1 週間の投与間隔の平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル



Notes: Left: Trial 4314; Right: Trial 4569. Doses for trial 4314 were given in nmol/kg/week corresponding to 2.0, 3.3, and 4.0 U/kg/week. Mean dose at steady state in trial 4569: 2.9 U/kg/week (range: 1.5-5.6 U/kg/week). **Abbreviations:** h = hours; Ico = insulin icodec.

総曝露量（$AUC_{Ico,tau,SS}$）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico,SS}$）は用量の増加に伴い増加した〔4569 試験：図 2.7.2.3-2、4314 試験：4314 試験（Module 5.3.4.2）Figure 11-2〕。4569 試験及び 4314 試験では、対数変換した用量に対する対数変換した $AUC_{Ico,tau,SS}$ の線形回帰モデル、ならびに対数変換した用量に対する

対数変換した $C_{max,Ico,SS}$ の線形回帰モデルを用いて、傾きの推定値及び信頼区間を評価した。4569 試験及び 4314 試験のいずれにおいても、総曝露量及び最高血中濃度の傾きの推定値は 1 と比較して有意な差が認められなかった。以上のことから、2 つの試験において、いずれのエンドポイントについても用量比例性が支持された（表 2.7.2.3-1）。

図 2.7.2.3-2　コーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデク用量に対する AUC（左）及び C_{max}（右）

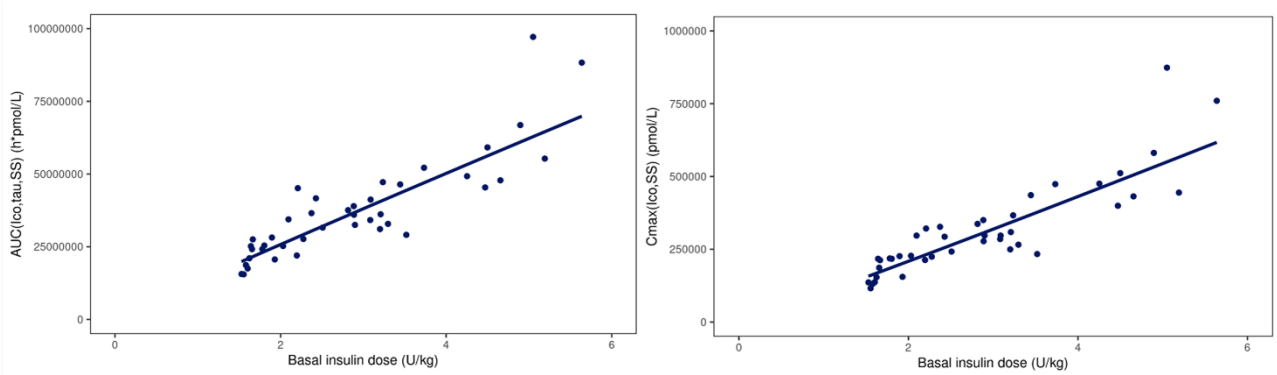


表 2.7.2.3-1　コーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの用量比例性

Trial	Endpoint	N	Estimated slope	95% CI	p-value for test of slope=1
4314	$AUC_{Ico,tau,SS}$ (pmol*h/L)	35	0.83	[0.56; 1.10]	0.22
4569	$AUC_{Ico,tau,SS}$ (pmol*h/L)	41	0.96	[0.80 ; 1.12]	0.64
4314	$C_{max,Ico,SS}$ (pmol/L)	35	0.86	[0.61; 1.11]	0.25
4569	$C_{max,Ico,SS}$ (pmol/L)	41	1.05	[0.88 ; 1.22]	0.59

Notes: tau was equal to one week (168 hours). **Abbreviations**: CI = confidence interval; N = Number of subjects; SS = steady state.

4569 試験において用量で補正した $AUC_{Ico,tau,SS}$ 及び $C_{max,Ico,SS}$ の要約を表 2.7.2.3-2 に示す。4314 試験における固定用量を用いた薬物動態エンドポイントの要約を表 2.7.2.3-3 に示す。定常状態における最高インスリン イコデク濃度到達時間（$t_{max,Ico,SS}$）の中央値は、4569 試験では投与後 15 時間であり〔平均：17.6（標準偏差：6.2）、4569 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-7〕（表 2.7.2.3-2）、4314 試験ではすべての用量を併合した場合に投与後 16 時間であった〔併合データの平均：20.0（標準偏差：13.5）、4314 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-1〕（表 2.7.2.3-3）。

表 2.7.2.3-2　コーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント（4569 試験）

Dose-normalised $AUC_{Ico,tau,SS}$ ((pmol*h/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)	**Dose-normalised $C_{max,Ico,SS}$ ((pmol/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)**	**$t_{max,Ico,SS}$ (h) Median**
12,748,402 (20.0)	105,822 (21.0)	15

Notes: Number of subjects = 41. **Abbreviations:** CV = coefficient of variation; h = hours; SS = steady state.

表 2.7.2.3-3　　コーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント（4314 試験）

Dose	N	$AUC_{Ico,tau,SS}$ (pmol*h/L) Geometric mean (CV%)	$C_{max,Ico,SS}$ (pmol/L) Geometric mean (CV%)	$t_{max,Ico,SS}$ (h) Median
2.0 U/kg	11	26,254,425 (27.8)	223,945 (22.0)	16
3.3 U/kg	12	37,602,218 (22.9)	309,878 (19.3)	16
4.0 U/kg	12	46,918,670 (24.1)	414,549 (21.2)	16
Pooled data	35			16

Abbreviations: CV = coefficient of variation; h = hours; N = Number of subjects; SS = steady state.

曝露期間

2 つの試験に組み入れられた 2 型糖尿病患者全体での終末相の消失半減期（幾何平均）は 172 時間であった（表 2.7.2.3-4）。コーカシアン 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの曝露期間は最終投与後 5 週間以上であった。

表 2.7.2.3-4　　2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの終末相の消失半減期

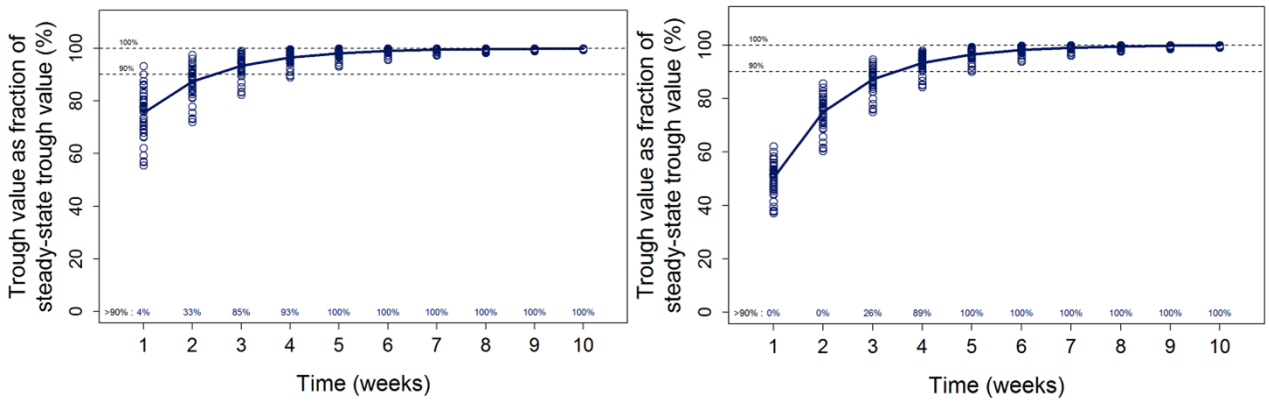
Trial	N	$t_{½,SS}$ (h) Geometric mean (CV%)
4314	35	196 (28.1)
4569	42	155 (15.3)
Pooled 4314 and 4569	77	172 (23.6)

Abbreviations: CV = coefficient of variation; h = hours; N = number of subjects; SS = steady state.

定常状態への移行

インスリン イコデクの投与開始時に初回投与のみ 50%増量した用量を投与した場合には 2～3 週間後、インスリン イコデクの投与開始時に増量を行わなかった場合には 3～4 週間後に臨床的な定常状態に到達した。その後、曝露量はわずかに増加した（図 2.7.2.3-3）。初回投与から曝露量が最終的なプラトー値の 90%を超えるまでの時間を、一般的に臨床的な定常状態の閾値とみなす[5]。

図 2.7.2.3-3　　コーカシアン 2 型糖尿病患者における薬物動態モデリングに基づくインスリン イコデクの定常状態への到達 - 初回投与時のみ 50%増量した用量の投与あり（左）及び投与開始時の増量なし（右）



Notes: Left: Model-derived trough values if subjects received a one-time additional dose of 50%. Right: Dosed according to protocol. Points are individual model-predicted trough concentrations as a fraction of model-predicted steady state trough concentration. Line connects means of individual values. Percentage at the bottom show percentage of subjects that have reached >90% of their steady state trough value.

4569 試験では、定常状態における曝露量と初回投与後の投与間隔における曝露量との比は、AUC_{Ico} 及び $C_{max,Ico}$ のいずれにおいても 2.0（幾何平均）であった〔Modelling documentation（社内資料）〕。4314 試験では、3 つの用量の累積係数の平均値が AUC_{Ico} で 2.1～2.3、$C_{max,Ico}$ で 2.1～2.3 であった〔4314 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-1〕。したがって、定常状態におけるインスリン イコデクの総曝露量及び最高血中濃度は、半減期及び投与頻度から予測されたとおり、初回投与後の約 2 倍であった。

2.7.2.3.2.1.1.2 中国人 2 型糖尿病患者

全体として、中国人 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの薬物動態特性は週 1 回投与を支持するものであった。総曝露量（AUC_{Ico}）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico}$）は、インスリン イコデクの皮下投与の用量の増加に比例して増加した。インスリン イコデクの投与開始時に初回投与のみ 50%増量した用量を投与した場合には 2～3 週間後、インスリン イコデクの投与開始時に増量を行わなかった場合には 3～4 週間後に臨床的な定常状態に到達した。

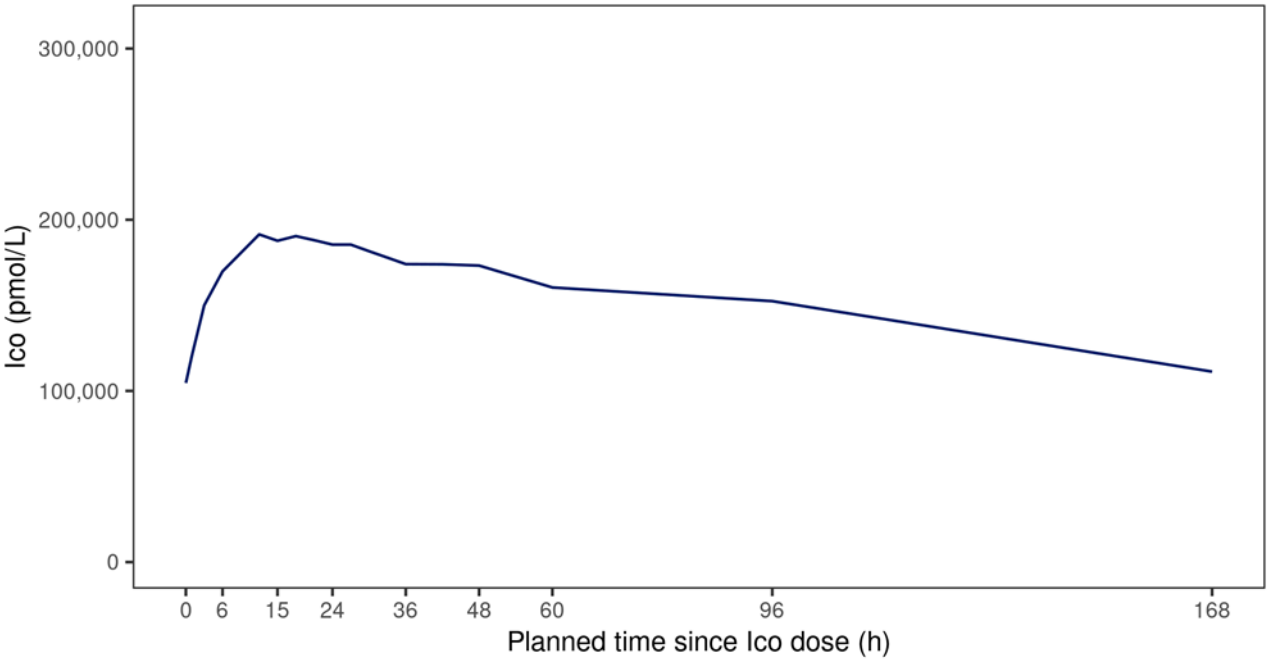
4571 試験において、中国人 2 型糖尿病患者を対象として定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態特性を検討した。本試験は、インスリン デグルデクを用いた用量の最適化〔観察期間において朝食前の血糖自己測定値が 4.4～7.0 mmol/L（80～126 mg/dL）の範囲内となるように用量を調節〕に基づき被験者ごとに設定したインスリン イコデクの用量を用いて実施した、1 施設、非盲検、1 期、反復投与試験であった。インスリン イコデクの開始用量は、最適化したインスリン デグルデクの用量の 7 倍量とし、週 1 回投与を 6 週間行った。定常状態における平均用量は 2.2 単位/kg/週（範囲：1.3～4.9 単位/kg/週）であった。

吸収、消失及び用量 - 濃度の相関関係

定常状態におけるインスリン イコデク濃度 - 時間プロファイルから、曝露量は 1 週間の投与間隔（168 時間）にわたって分布していることが示された（図 2.7.2.3-4）。インスリン イコデク濃度分析では、遊離型及びアルブミン結合型のインスリン イコデクが測定される。強力でありながら可逆的なア

ルブミン結合とインスリン受容体に対する低い親和性により、循環血液中の不活性な貯蔵体からインスリン イコデクが緩徐に放出され、定常状態において、より平滑かつ平坦な薬力学的作用プロファイルが得られる。この特有な持続化の機序及び作用機序のため、インスリンイコデクの臨床的に重要なパラメータは、薬物動態特性よりも薬力学的作用特性で示される（2.7.2.3.3.1.1.1 項）。

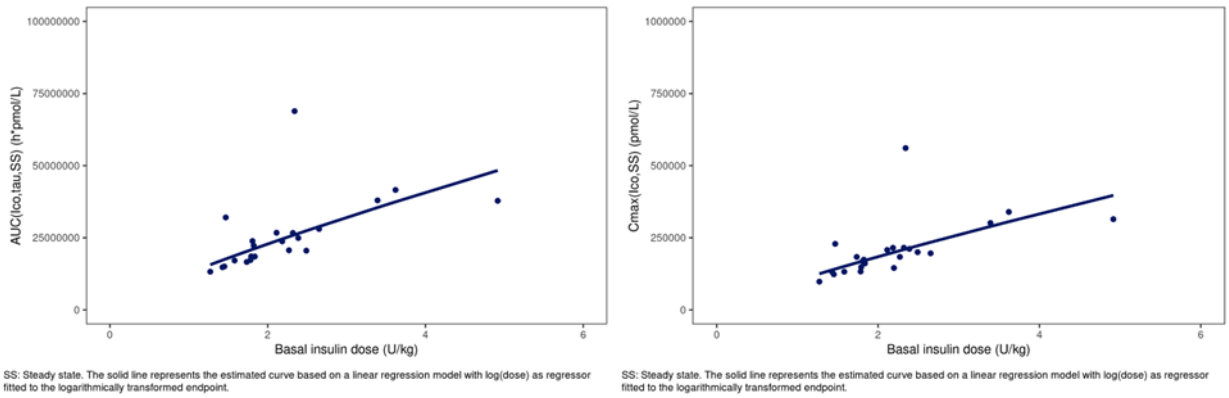
図 2.7.2.3-4　　中国人 2 型糖尿病患者における定常状態での 1 週間の投与間隔の平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル



Notes: Mean dose at steady state was 2.2 U/kg/week (range: 1.3-4.9 U/kg/week). **Abbreviations:** h = hours; Ico = insulin icodec.

総曝露量（$AUC_{Ico,tau,SS}$）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico,SS}$）は用量の増加に伴い増加した（図 2.7.2.3-5）。対数変換した用量に対する対数変換した $AUC_{Ico,tau,SS}$ の線形回帰モデル、ならびに対数変換した用量に対する対数変換した $C_{max,Ico,SS}$ の線形回帰モデルを用いて、傾きの推定値及び信頼区間を評価した。総曝露量及び最高血中濃度の傾きの推定値は 1 と比較して有意な差が認められなかったことから、いずれのエンドポイントについても用量比例性が支持された（表 2.7.2.3-5）。1 例の被験者の総曝露量が非生理学的に大きかったため、エンドポイントについて感度分析を実施した。感度分析により、この被験者を除外しても結論は変わらなかった。

図 2.7.2.3-5　　中国人 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデク用量に対する AUC（左）及び C_{max}（右）



SS: Steady state. The solid line represents the estimated curve based on a linear regression model with log(dose) as regressor fitted to the logarithmically transformed endpoint.

SS: Steady state. The solid line represents the estimated curve based on a linear regression model with log(dose) as regressor fitted to the logarithmically transformed endpoint.

表 2.7.2.3-5　　中国人 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの用量比例性

Endpoint	N	Estimated slope	95% CI	p-value for test of slope=1
$AUC_{Ico,tau,SS}$ (pmol*h/L)	22	0.83	[0.43; 1.24]	0.40
$C_{max,Ico,SS}$ (pmol/L)	23	0.85	[0.47; 1.23]	0.43

Notes: Full analysis set. **Abbreviations:** CI = confidence interval; N = number of subjects; SS = steady state.

用量で補正した $AUC_{Ico,tau,SS}$ 及び用量で補正した $C_{max,Ico,SS}$ の要約を表 2.7.2.3-6 に示す。定常状態における最高インスリン イコデク濃度到達時間（$t_{max,Ico,SS}$）の中央値は、投与後 18 時間であった〔平均：23.4（標準偏差：13.4）、4571 試験（Module 5.3.3.3）Table 11-3〕（表 2.7.2.3-6）。

表 2.7.2.3-6　　中国人 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント

Dose-normalised $AUC_{Ico,tau,SS}$ ((pmol*h/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)	Dose-normalised $C_{max,Ico,SS}$ ((pmol/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)	$t_{½,Ico,SS}$ (h) Geometric mean (CV%)	$t_{max,Ico,SS}$ (h) Median
11,337,079 (29.9)	91,554 (27.9)	159 (22.2)	18

Notes: Number of subjects = 23 (22 subjects for dose-normalised $AUC_{Ico,tau,SS}$). **Abbreviations:** CV = coefficient of variation; h = hours; SS = steady state.

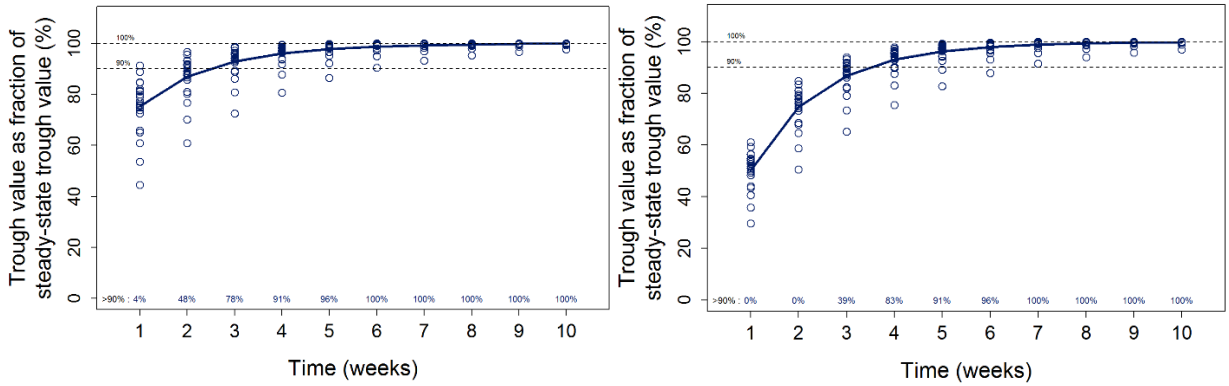
曝露期間

定常状態におけるインスリン イコデクの終末相の消失半減期（$t_{½,Ico,SS}$）は 159 時間（幾何平均）であった（表 2.7.2.3-6）。中国人 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの曝露期間は最終投与後 5 週間以上であった。

定常状態への移行

インスリン イコデクの投与開始時に初回投与のみ 50%増量した用量を投与した場合には 2～3 週間後、インスリン イコデクの投与開始時に増量を行わなかった場合には 3～4 週間後に臨床的な定常状態に到達した。その後、曝露量はわずかに増加した（図 2.7.2.3-6）。初回投与から曝露量が最終的なプラトー値の 90%を超えるまでの時間を、一般的に臨床的な定常状態の閾値とみなす[5]。

図 2.7.2.3-6　　中国人 2 型糖尿病患者における薬物動態モデリングに基づくインスリン イコデクの定常状態への到達 - 初回投与時のみ 50%増量した用量の投与あり（左）及び投与開始時の増量なし（右）



Notes: One subject with unphysiologically low trough values has been excluded from this plot. Left: Model-derived trough values if subjects received a one-time additional dose of 50%. Right: Dosed according to protocol. Points are individual model-predicted trough concentrations as a fraction of model-predicted steady state trough concentration. Line connects means of individual values. Percentage at the bottom show percentage of subjects that have reached >90% of their steady state trough value.

定常状態における曝露量と初回投与後の曝露量との比は、AUC_{Ico} で 2.29（幾何平均）及び $C_{max,Ico}$ で 2.09（幾何平均）であった〔4571 試験（Module 5.3.3.3）Table 11-3〕。したがって、定常状態におけるインスリン イコデクの総曝露量及び最高血中濃度は、半減期及び投与頻度から予測されたとおり、初回投与後の約 2 倍であった。

2.7.2.3.2.1.2　　1 型糖尿病患者

2.7.2.3.2.1.2.1　コーカシアン 1 型糖尿病患者

全体として、コーカシアン 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの薬物動態特性は週 1 回投与を支持するものであった。総曝露量（AUC_{Ico}）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico}$）はインスリン イコデクの皮下投与の用量の増加に比例して増加した。初回投与時に増量した用量の投与を行わなかった場合には、インスリン イコデクの初回投与から 2～3 週間後に臨床的な定常状態に到達した。初回投与時に 50%増量した用量を投与してインスリン イコデクの投与を開始した場合には、1 週間早く定常状態に到達することが可能であった。

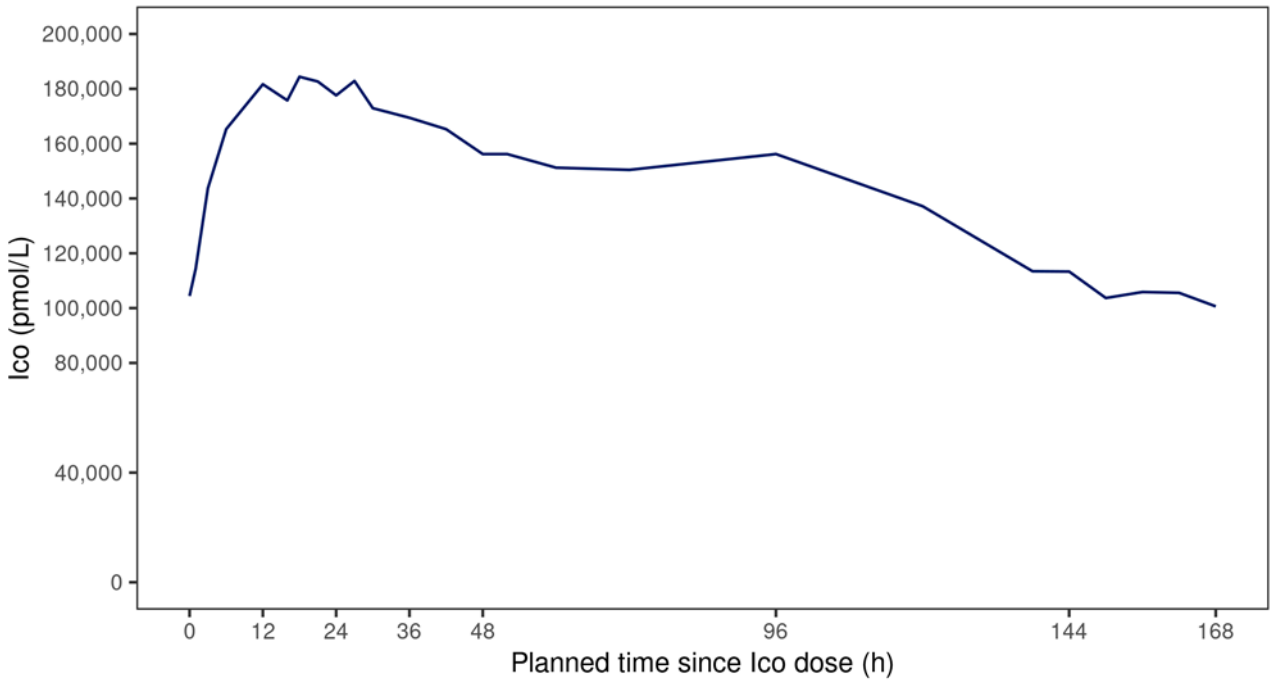
4225 試験において、コーカシアン 1 型糖尿病患者を対象として定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態特性を検討した。本試験は、8 週間のインスリン イコデク週 1 回投与（平均用量：1.9 単位/kg/週、範囲：1.1～3.3 単位/kg/週）及び 2 週間のインスリン グラルギン 1 日 1 回投与（平均用量：0.27 単位/kg/日、範囲：0.2～0.5 単位/kg/日）を評価した、1 施設、無作為割り付け、2 期クロスオーバー、非盲検、反復投与試験であった。観察期間において朝食前の血糖自己測定値が 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）の範囲内となるように各被験者の Basal インスリン用量を調節し、被験者ごとに投与量を最適化した（表 2.7.2.1-3）。インスリン イコデク及びインスリン グラルギンの 1 週間あたりの用量は同程度であった。

吸収、消失及び用量 - 濃度の相関関係

定常状態におけるインスリン イコデク濃度 - 時間プロファイルから、曝露量は 1 週間の投与間隔（168 時間）にわたって分布していることが示された（図 2.7.2.3-7）。インスリン イコデク濃度分析で

は、遊離型及びアルブミン結合型インスリン イコデクが測定される。強力でありながら可逆的なアルブミン結合とインスリン受容体に対する低い親和性により、循環血液中の不活性な貯蔵体からインスリン イコデクが緩徐に放出され、定常状態において、より平滑かつ平坦な薬力学的作用プロファイルが得られる。この特有な持続化の機序及び作用機序のため、インスリンイコデクの臨床的に重要なパラメータは、薬物動態特性よりも薬力学的作用特性で示される（2.7.2.3.3.1.2.1 項）。

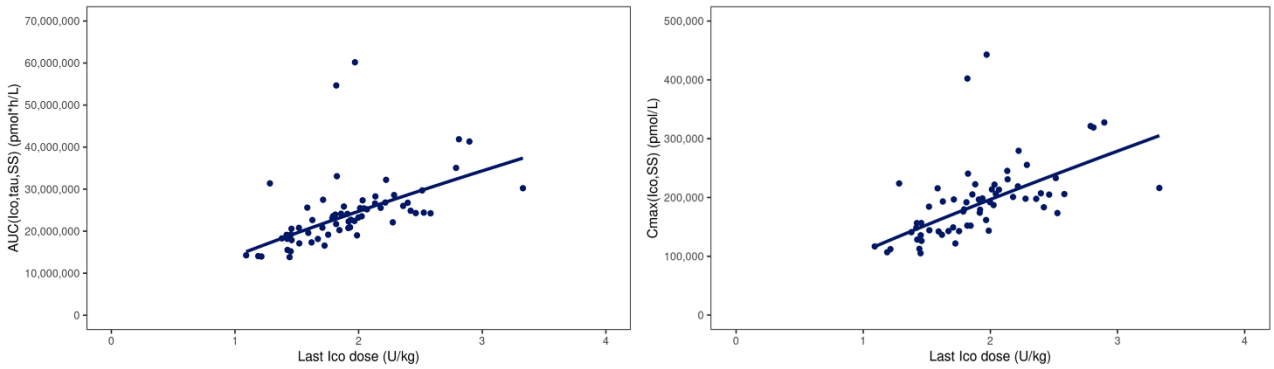
図 2.7.2.3-7　　コーカシアン 1 型糖尿病患者における定常状態での 1 週間の投与間隔における平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル



Notes: Mean dose at steady state: 1.9 U/kg/week (range 1.1-3.3 U/kg/week). **Abbreviations:** h = hours; Ico = insulin icodec.

総曝露量（$AUC_{Ico,tau,SS}$ として測定）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico,SS}$ として測定）は用量の増加に伴い増加した（図 2.7.2.3-8）。対数変換した用量に対する対数変換した $AUC_{Ico,tau,SS}$ の線形回帰モデル、ならびに対数変換した用量に対する対数変換した $C_{max,Ico,SS}$ の線形回帰モデルを用いて、傾きの推定値及び信頼区間を評価した。総曝露量及び最高血中濃度の傾きの推定値は 1 と比較して有意な差が認められなかったことから、いずれのエンドポイントについても用量比例性が支持された（表 2.7.2.3-7）。

図 2.7.2.3-8　　コーカシアン 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデク用量に対する AUC（左）及び C_{max}（右）



Abbreviations: Ico = insulin icodec; SS = steady state.

表 2.7.2.3-7　　コーカシアン 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの用量比例性

Endpoint	N	Estimated slope	95% CI	p-value for test of slope=1
$AUC_{Ico,tau,SS}$ (pmol*h/L)	65	0.81	[0.57; 1.06]	0.13
$C_{max,Ico,SS}$ (pmol/L)	65	0.86	[0.61; 1.11]	0.28

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; SS = steady state.

用量で補正した $AUC_{Ico,tau,SS}$ 及び用量で補正した $C_{max,Ico,SS}$ の要約を表 2.7.2.3-8 に示す。定常状態における最高インスリン イコデク濃度到達時間（$t_{max,Ico,SS}$）の中央値は、投与後 18 時間であった〔平均：21.5（標準偏差：13.2）、4225 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-6〕（表 2.7.2.3-8）。

表 2.7.2.3-8　　コーカシアン 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント

Dose-normalised $AUC_{Ico,tau,SS}$ ((pmol*h/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)	**Dose-normalised $C_{max,Ico,SS}$ ((pmol/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)**	**$t_{½Ico,,SS}$ (h) Geometric mean (CV%)**	**$t_{max,Ico,SS}$ (h) Median**
12,524,774 (23.0)	99,258 (23.2)	175 (19.3)	18

Notes: Number of subjects = 65. **Abbreviations:** CV = coefficient of variation; h = hours.; SS = steady state.

曝露期間

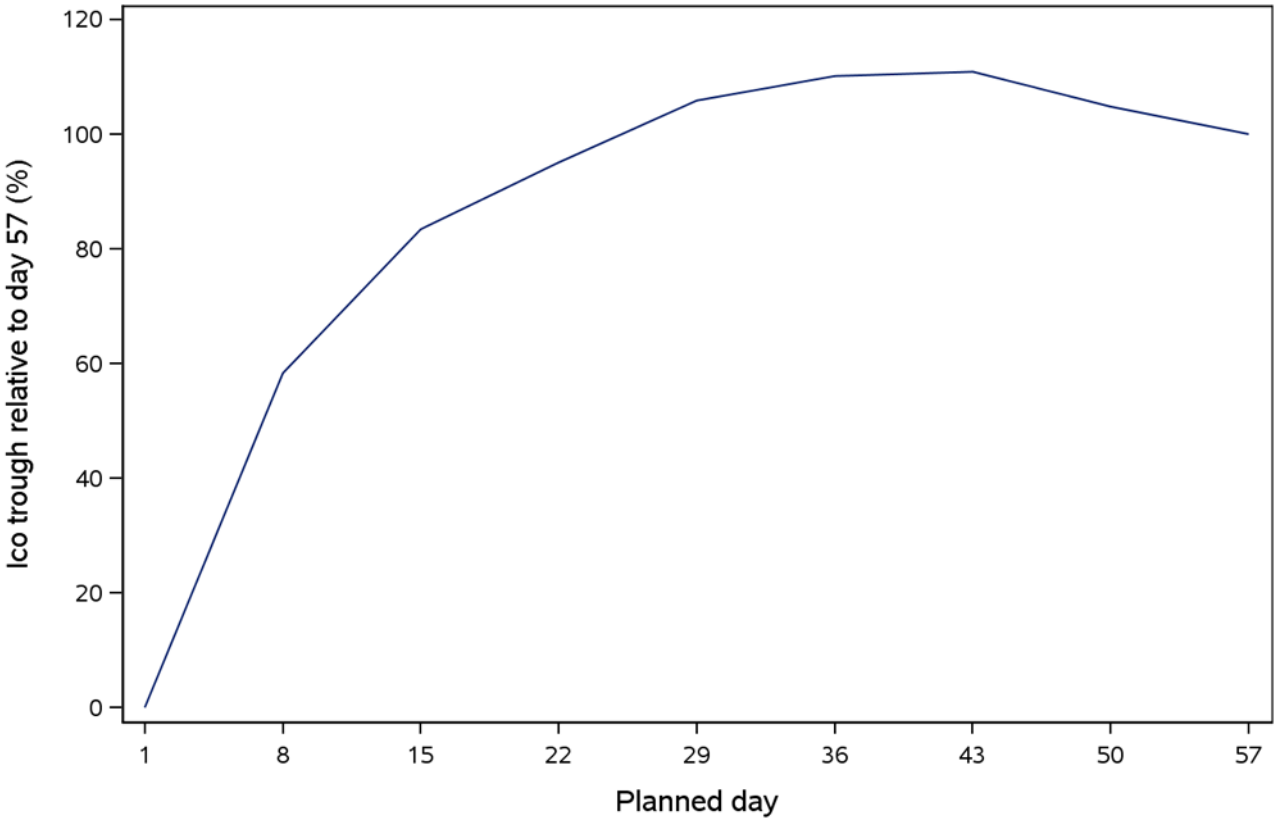
定常状態におけるインスリン イコデクの終末相の消失半減期（$t_{½,Ico,SS}$）は 175 時間（幾何平均）であった（表 2.7.2.3-8）。コーカシアン 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの曝露期間は最終投与後 5 週間以上であった。

定常状態への移行

定常状態に到達するまでの時間を評価するため、各 1 週間の投与間隔の終了時にトラフ濃度を測定した。初回投与から曝露量が最終的なプラトー値の 90%を超えるまでの時間を、一般的に臨床的な定常状態の閾値とみなす[5]。初回投与時に増量した用量の投与を行わなかった場合には、インスリン イコデクの初回投与から平均で 2～3 週間後に臨床的な定常状態に到達した（図 2.7.2.3-9）。その後、曝露量はわずかに増加した。初回投与時に 50%増量した用量を投与してインスリン イコデクの投与を開始

した場合には、1 週間早く定常状態に到達することが可能であった〔Modelling documentation（社内資料）〕。

図 2.7.2.3-9　　コーカシアン 1 型糖尿病患者における最終的なインスリン イコデク トラフ濃度に対する平均相対値



Abbreviations: Ico = insulin icodec.

定常状態における曝露量と初回投与後の曝露量との比は、AUC_{Ico} で 1.92（幾何平均）、$C_{max,Ico}$ で 1.82（幾何平均）であった〔4225 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-9〕。したがって、定常状態におけるインスリン イコデクの総曝露量及び最高血中濃度は、半減期及び投与頻度から予測されたとおり、初回投与後の約 2 倍であった。

2.7.2.3.2.1.2.2 日本人 1 型糖尿病患者

全体として、日本人 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの薬物動態特性は週 1 回投与を支持するものであった。総曝露量（AUC_{Ico}）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico}$）はインスリン イコデクの皮下投与の用量の増加に比例して増加した。初回投与時に増量した用量の投与を行わなかった場合には、インスリン イコデクの初回投与から 2～3 週間後に臨床的な定常状態に到達した。初回投与時に 50%増量した用量を投与して、インスリン イコデクの投与を開始した場合には、1 週間早く定常状態に到達することが可能であった。

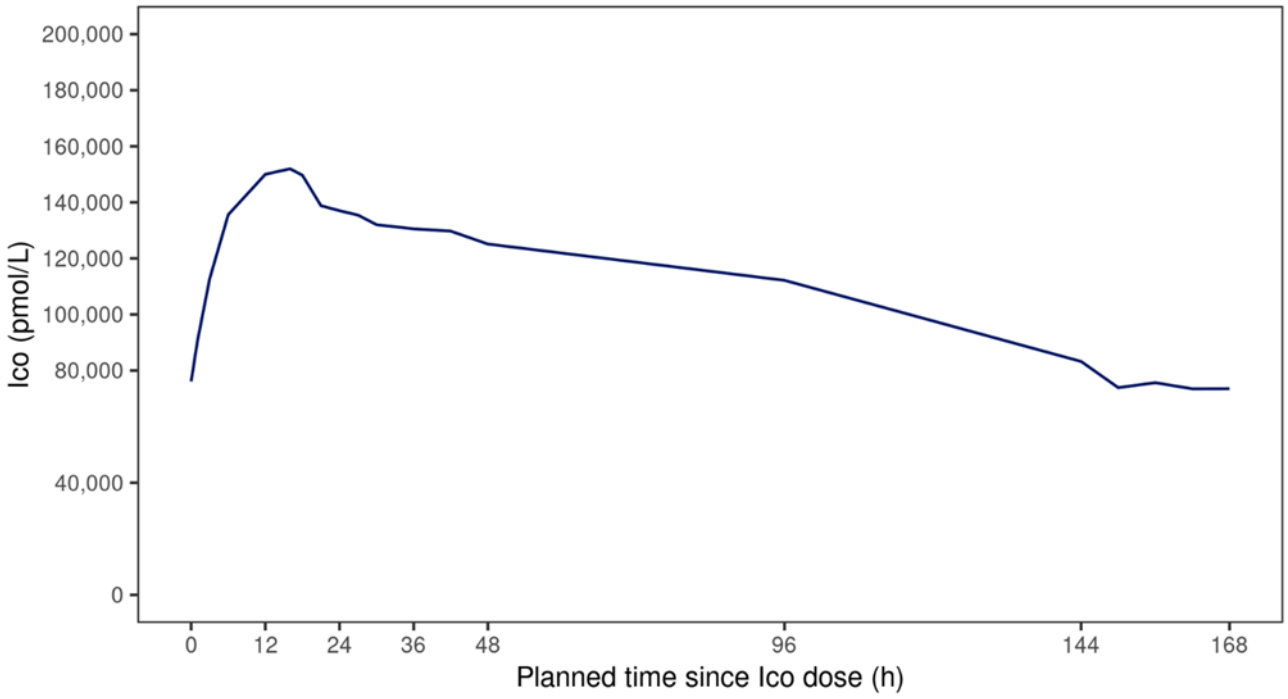
4422 試験において、日本人 1 型糖尿病患者を対象として定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態特性を検討した。本試験は、8 週間のインスリン イコデク週 1 回投与（平均用量：1.7 単位/kg/週、範囲：1.2～3.1 単位/kg/週）及び 2 週間のインスリン グラルギン 1 日 1 回投与（平均用量：0.24 単位/kg/日、範囲：0.2～0.4 単位/kg/日）を比較する、1 施設、無作為割り付け、2 期クロスオーバー、非盲検、

反復投与試験であった。観察期間において朝食前の血糖自己測定値が 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）の範囲内となるように各被験者の Basal インスリン用量を調節し、被験者ごとに投与量を最適化した（表 2.7.2.1-3）。インスリン イコデク及びインスリン グラルギンの 1 週間あたりの用量は同程度であり、試験デザインはコーカシアン 1 型糖尿病患者を対象とした 4225 試験と同様であった。

吸収、消失及び用量 - 濃度の相関関係

定常状態におけるインスリン イコデク濃度 - 時間プロファイルから、曝露量は 1 週間の投与間隔（168 時間）にわたって分布していることが示された（図 2.7.2.3-10）。インスリン イコデク濃度分析では、遊離型とアルブミン結合型インスリン イコデクが測定される。強力でありながら可逆的なアルブミン結合とインスリン受容体に対する低い親和性により、循環血液中の不活性な貯蔵体からインスリン イコデクが緩徐に放出され、定常状態において、より平滑かつ平坦な薬力学的作用プロファイルが得られる。この特有な持続化の機序及び作用機序のため、インスリンイコデクの臨床的に重要なパラメータは、薬物動態特性よりも薬力学的作用特性で示される（2.7.2.3.3.1.2.2 項）。

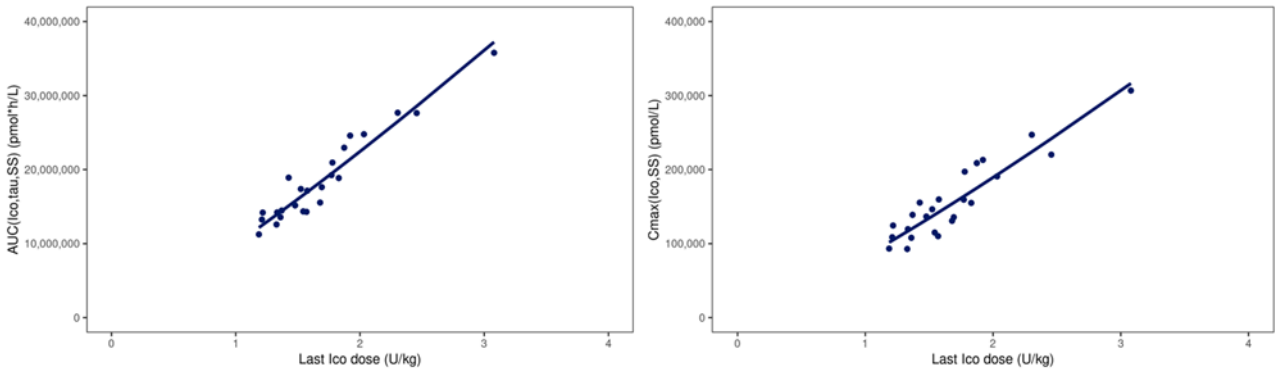
図 2.7.2.3-10　日本人 1 型糖尿病患者における定常状態での 1 週間の投与間隔における平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル



Notes: Mean dose at steady state: 1.7 U/kg/week (range: 1.2-3.1 U/kg/week). **Abbreviations:** h = hours; Ico = insulin icodec.

総曝露量（$AU_{CIco,tau,SS}$ として測定）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico,SS}$ として測定）は用量増加に伴い増加した（図 2.7.2.3-11）。対数変換した用量に対する対数変換した $AUC_{Ico,tau,SS}$ の線形回帰モデル、ならびに対数変換した用量に対する対数変換した $C_{max,Ico,SS}$ の線形回帰モデルを用いて、傾きの推定値及び信頼区間を評価した。総曝露量及び最高血中濃度の傾きの推定値は 1 と比較して有意な差は認められなかったことから、いずれのエンドポイントについても用量比例性が支持された（表 2.7.2.3-9）。

図 2.7.2.3-11　日本人 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデク用量に対する AUC（左）及び C_{max}（右）



Abbreviations: Ico = insulin icodec; SS = steady state.

表 2.7.2.3-9　日本人 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの用量比例性

Endpoint	N	Estimated slope	95% CI	p-value for test of slope=1
$AUC_{Ico,tau,SS}$ (pmol*h/L)	24	1.17	[0.99; 1.36]	0.065
$C_{max,Ico,SS}$ (pmol/L)	24	1.19	[0.93; 1.45]	0.15

Abbreviations: CI = confidence interval; N = number of subjects; SS = steady state.

用量で補正した $AUC_{Ico,tau,SS}$ 及び用量で補正した $C_{max,Ico,SS}$ の要約を表 2.7.2.3-10 に示す。定常状態における最高インスリン イコデク濃度到達時間（$t_{max,Ico,SS}$）の中央値は、投与後 16 時間であった〔平均：15.1（標準偏差：2.4）、4422 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-5〕（表 2.7.2.3-10）。

表 2.7.2.3-10　日本人 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント

Dose-normalised $AUC_{Ico,tau,SS}$ ((pmol*h/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)	Dose-normalised $C_{max,Ico,SS}$ ((pmol/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)	$t_{½,Ico,SS}$ (h) Geometric mean (CV%)	$t_{max,Ico,SS}$ (h) Median
10,848,960 (10.6)	91,201 (14.7)	164 (11.4)	16

Notes: Number of subjects = 24. **Abbreviations:** CV = coefficient of variation; h = hours; SS = steady state.

曝露期間

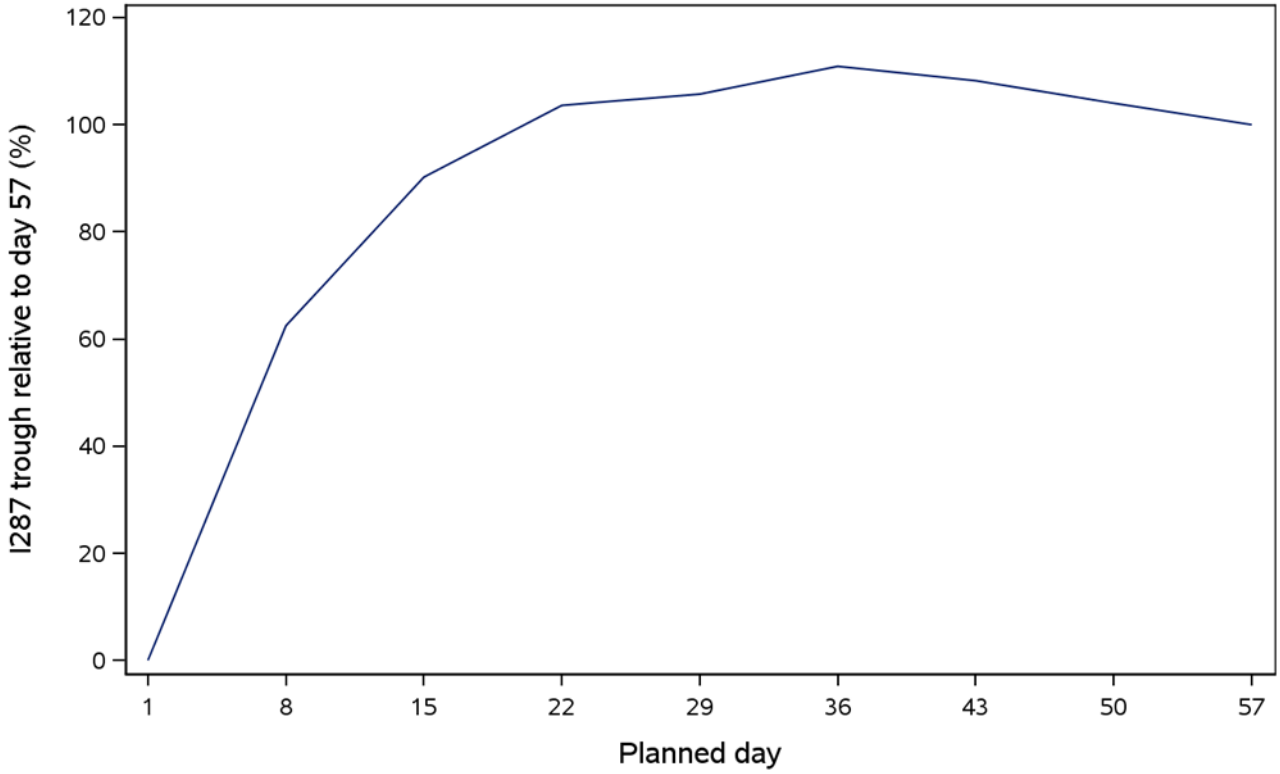
定常状態におけるインスリン イコデクの終末相の消失半減期（$t_{½,Ico,SS}$）は 164 時間（幾何平均）であった（表 2.7.2.3-10）。日本人 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの曝露期間は最終投与後 5 週間以上であった。

定常状態への移行

定常状態に到達するまでの時間を評価するため、各 1 週間の投与間隔の終了時にトラフ濃度を測定した。初回投与から曝露量が最終的なプラトーの値の 90%を超えるまでの時間を、一般的に臨床的な定常状態の閾値とみなす[5]。初回投与時に増量した用量の投与を行わなかった場合には、インスリン イコデクの初回投与から平均で 2～3 週間後に臨床的な定常状態に到達した（図 2.7.2.3-12）。その後、曝露量はわずかに増加した。初回投与時に 50%増量した用量を投与してインスリン イコデクの投与を開

始した場合には、1 週間早く定常状態に到達することが可能であった〔Modelling documentation（社内資料）〕。

図 2.7.2.3-12　　日本人 1 型糖尿病患者における最後のインスリン イコデク トラフ濃度に対する平均相対値



Abbreviations: I287 = insulin icodec.

定常状態における曝露量と初回投与後の曝露量との比は、AUC_{Ico} で 1.76（幾何平均）、$C_{max,Ico}$ で 1.73（幾何平均）であった〔4422 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-7〕。したがって、定常状態におけるインスリン イコデクの総曝露量及び最高血中濃度は、半減期及び投与頻度から予測されたとおり、初回投与後の約 2 倍であった。

2.7.2.3.2.1.3　　定常状態における薬物動態特性の要約

2 型糖尿病患者については、4569 試験、4314 試験及び 4571 試験から以下の結論が得られた。定常状態における曝露は 1 週間の投与間隔である 168 時間持続した。最高血中濃度到達時間の中央値は、投与後 15～18 時間であった。中国人 2 型糖尿病患者（4571 試験）及びコーカシアン 2 型糖尿病患者（4569 試験及び 4314 試験）では、総曝露量（AUC_{Ico}）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico}$）はインスリン イコデク皮下投与の用量の増加に比例して増加した。インスリン イコデクの投与開始時に初回投与のみ 50%増量した用量を投与した場合には 2～3 週間後、インスリン イコデクの投与開始時に増量を行わなかった場合には 3～4 週間後に臨床的な定常状態に到達した。

1 型糖尿病患者については、4225 試験及び 4422 試験から以下の結論が得られた。定常状態における曝露は 1 週間の投与間隔である 168 時間持続した。最高血中濃度到達時間の中央値は、投与後 16～18 時間であった。日本人 1 型糖尿病患者（4422 試験）及びコーカシアン 1 型糖尿病患者（4225 試験）では、総曝露量（AUC_{Ico}）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico}$）はインスリン イコデクの皮下投与の用量の増加

に比例して増加した。インスリン イコデクの初回投与から 2～3 週間後に臨床的な定常状態に到達した。初回投与時に 50%増量した用量を投与してインスリン イコデクの投与を開始した場合には、1 週間早く定常状態に到達することが可能であった。

2.7.2.3.2.2 初回投与後の薬物動態の特性

2.7.2.3.2.2.1 2 型糖尿病患者

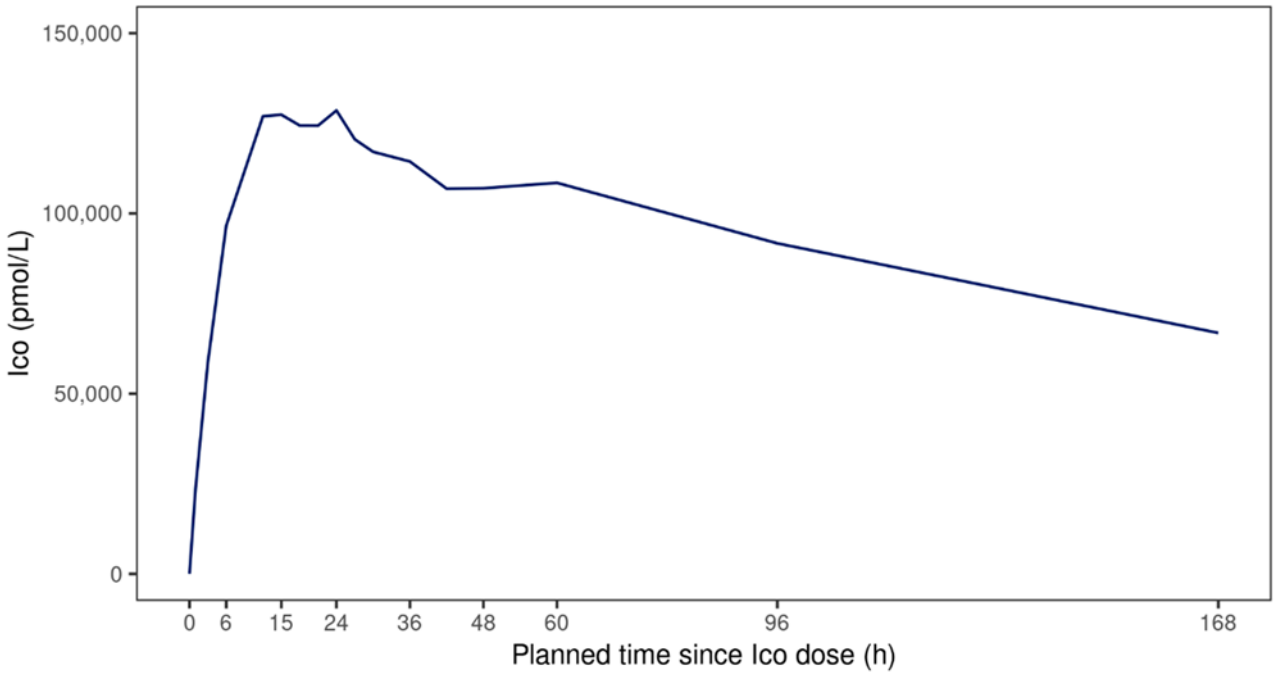
2.7.2.3.2.2.1.1 コーカシアン 2 型糖尿病患者

4569 試験及び 4314 試験において、コーカシアン 2 型糖尿病患者を対象とした初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態特性を検討した。全体として、最初の 1 週間の投与間隔（168 時間）におけるプロファイルから、インスリン イコデク濃度は投与後 24 時間以内にプラトーまで増加することが示された：

- 4569 試験：$t_{max,Ico,FD}$ の中央値は 21 時間〔平均：23.1（標準偏差：11.7）〕〔4569 試験（Module 5.3.4.2）Table 14.2.18〕
- 4314 試験：併合データに基づく $t_{max,Ico,FD}$ の中央値は 20 時間〔平均：26.1（標準偏差：18.2）〕〔4314 試験（Module 5.3.4.2）Table 14.2.6〕

その後、濃度は徐々に減少した（図 2.7.2.3-13）。初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態エンドポイントを表 2.7.2.3-11 及び表 2.7.2.3-12 に示す。

図 2.7.2.3-13 コーカシアン 2 型糖尿病患者における初回投与後の平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル



Notes: Mean first dose: 2.6 U/kg/week (range: 1.2-5.3 U/kg/week). **Abbreviations:** h = hours; Ico = insulin icodec.

表 2.7.2.3-11　コーカシアン 2 型糖尿病患者における初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント（4569 試験）

Dose-normalised $AUC_{Ico,0-168h,FD}$ ((pmol*h/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)	**Dose-normalised $C_{max,Ico,FD}$ ((pmol/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)**	**$t_{max,\ Ico,\ FD}$ (h) Median**
6,064,501 (15.8)	50,771 (22.5)	21

Notes: Number of subjects = 46. **Abbreviations:** CV = coefficient of variation; FD = first dose; h = hours.

表 2.7.2.3-12　コーカシアン 2 型糖尿病患者における初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント（4314 試験）

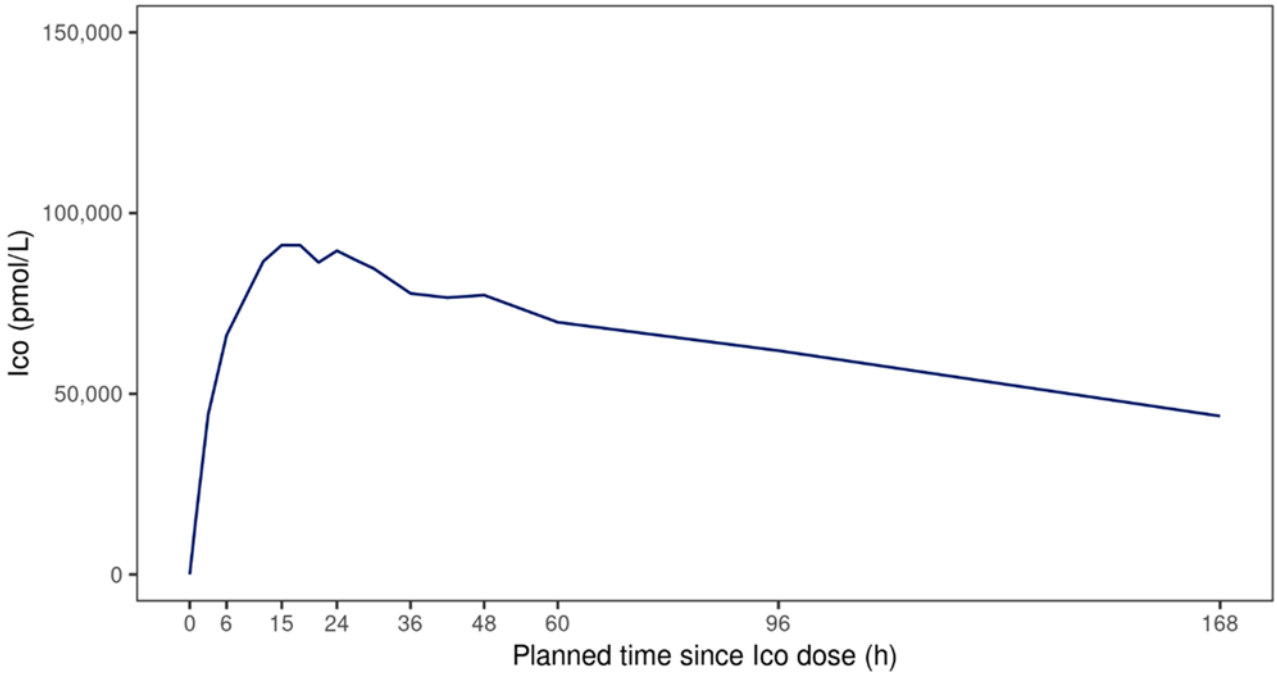
Dose	**N**	**$AUC_{Ico,0-168h,FD}$ (pmol*h/L) Geometric mean (CV%)**	**$C_{max,Ico,FD}$ (pmol/L) Geometric mean (CV%)**	**$t_{max,\ Ico,\ FD}$ (h) Median**
2.0 U/kg	13	11,848,352 (12.3)	100,351 (16.1)	24
3.3 U/kg	13	18,874,250 (16.6)	159,632 (24.6)	18
4.0 U/kg	12	22,504,810 (10.4)	195,956 (11.2)	20
Pooled data	38			20

Abbreviations: CV = coefficient of variation; FD = first dose; h = hours; N = number of subjects.

2.7.2.3.2.2.1.2 中国人 2 型糖尿病患者

4571 試験において、中国人 2 型糖尿病患者を対象とした初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態特性を検討した。最初の 1 週間の投与間隔（168 時間）におけるプロファイルから、インスリン イコデク濃度は投与後 24 時間以内にプラトーまで増加し〔t_{max} の中央値：18 時間、平均：21.0（標準偏差：8.2）、4571 試験（Module 5.3.3.3）Table 14.2.3〕、その後は徐々に減少することが示された（図 2.7.2.3-14）。インスリン イコデクの初回投与後の薬物動態エンドポイントを表 2.7.2.3-13 に示す。

図 2.7.2.3-14　　中国人 2 型糖尿病患者における初回投与後の平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル



Notes: Mean first dose: 2.2 U/kg/week (range: 1.3-4.9 U/kg/week). **Abbreviations:** h = hours; Ico = insulin icodec.

表 2.7.2.3-13　　中国人 2 型糖尿病患者における初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント

Dose-normalised $AUC_{Ico,0-168h,FD}$ ((pmol*h/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)	**Dose-normalised $C_{max,Ico,FD}$ ((pmol/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)**	**$t_{max,\ Ico,\ FD}$ (h) Median**
4,808,576 (15.9)	43,076 (16.5)	18

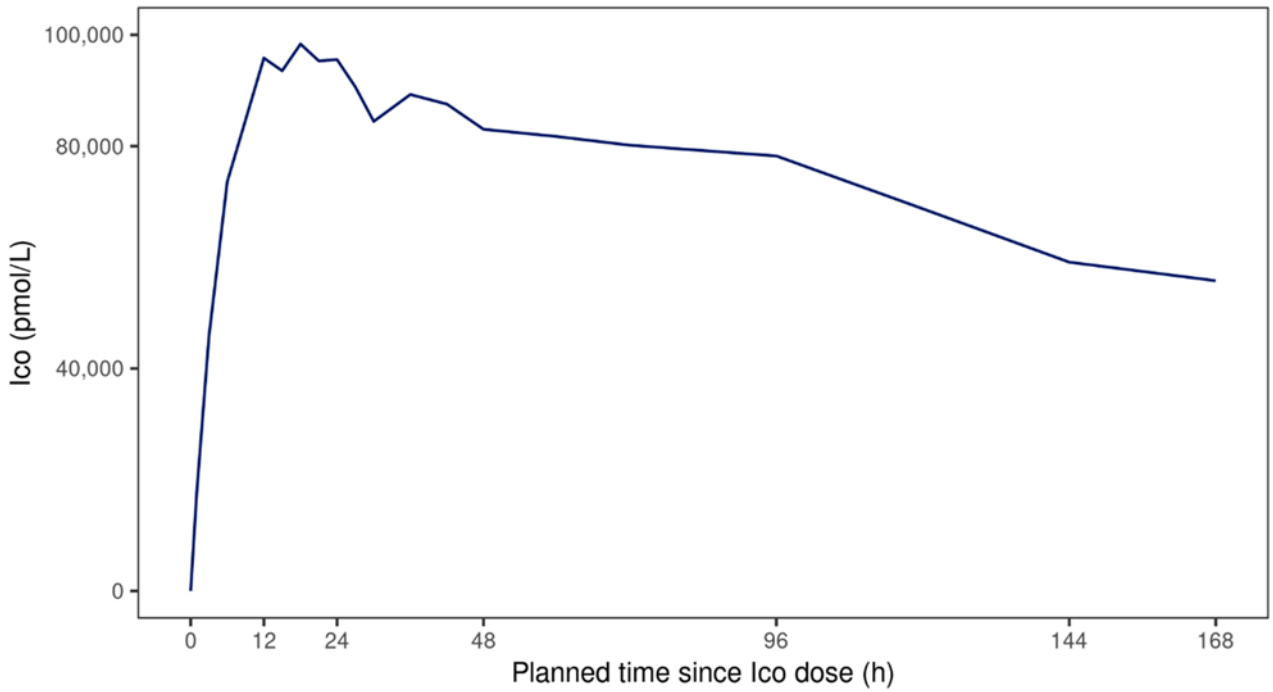
Notes: Number of subjects = 24. **Abbreviations**: CV = coefficient of variation; FD = first dose; h = hours

2.7.2.3.2.2.2　1 型糖尿病患者

2.7.2.3.2.2.2.1　コーカシアン 1 型糖尿病患者

4225 試験において、コーカシアン 1 型糖尿病患者を対象とした初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態特性を検討した。最初の 1 週間の投与間隔（168 時間）におけるプロファイルから、インスリン イコデク濃度は投与後 24 時間以内にプラトーまで増加し〔t_{max} の中央値：18 時間、平均：27.4（標準偏差：24.8）、4225 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-8〕、その後は徐々に減少することが示された（図 2.7.2.3-15）。インスリン イコデクの初回投与後の薬物動態エンドポイントを表 2.7.2.3-14 に示す。

図 2.7.2.3-15　コーカシアン 1 型糖尿病患者における初回投与後の平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル



Notes: Mean first dose: 1.9 U/kg/week (range: 1.2-3.2 U/kg/week). **Abbreviations:** h = hours; Ico = insulin icodec

表 2.7.2.3-14　コーカシアン 1 型糖尿病患者における初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント

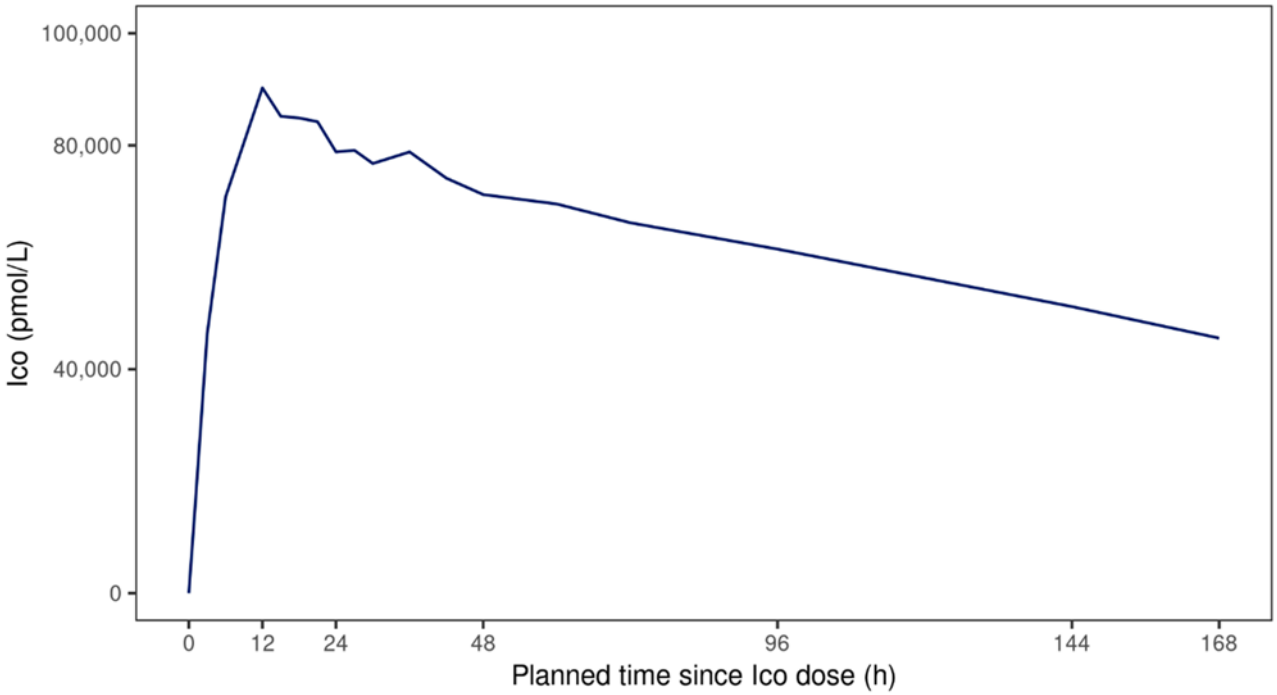
Dose-normalised $AUC_{Ico,0-168h,FD}$ ((pmol*h/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)	**Dose-normalised $C_{max,Ico,FD}$ ((pmol/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)**	**$t_{max,\ Ico,\ FD}$ (h) Median**
6,503,061 (13.9)	54,403 (18.1)	18

Notes: number of subjects = 65. **Abbreviations**: CV = coefficient of variation; FD = first dose; h = hours.

2.7.2.3.2.2.2.2　日本人 1 型糖尿病患者

4422 試験において、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態特性を検討した。最初の 1 週間の投与間隔（168 時間）におけるプロファイルから、インスリン イコデク濃度は投与後 24 時間以内にプラトーまで増加し〔t_{max} の中央値：12 時間、平均：16.1（標準偏差：6.1）、4422 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-8〕、その後は徐々に減少することが示された（図 2.7.2.3-16）。インスリン イコデクの初回投与後の薬物動態エンドポイントを表 2.7.2.3-15 に示す。

図 2.7.2.3-16　　日本人 1 型糖尿病患者における初回投与後の平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル



Notes: Mean first dose: 1.7 U/kg/week (range: 1.2-3.1 U/kg/week). **Abbreviations:** h = hours; Ico = insulin icodec.

表 2.7.2.3-15　　日本人 1 型糖尿病患者における初回投与後のインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント

Dose-normalised $AUC_{Ico,0-168h,FD}$ ((pmol*h/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)	**Dose-normalised $C_{max,Ico,FD}$ ((pmol/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)**	**$t_{max,\ Ico,\ FD}$ (h) Median**
6,108,460 (12.8)	52,158 (19.0)	12

Notes: number of subjects = 24. **Abbreviations:** CV = coefficient of variation; FD = first dose; h = hours.

2.7.2.3.2.3　　薬物動態特性の被験者内変動

全体として、インスリン イコデクの曝露量における週ごとの被験者内変動は小さいと考えられる。

被験者内変動は複数の試験において評価した。4569 試験では、コーカシアン 2 型糖尿病患者を対象として、被験者ごとに調節した用量を用いて、定常状態における曝露量の週ごとの被験者内変動〔変動係数（CV）%として測定）を $AUC_{Ico,tau,SS}$ 及び $C_{max,Ico,SS}$ に関して評価した。最後の 3 回の投与における被験者内変動（CV%）の平均値は、総曝露量で 5.90%（42 例）であり、最高血中濃度で 8.25%（42 例）であった〔4569 試験（Module 5.3.4.2）Table 11-6〕。

中国人 2 型糖尿病患者を対象とした 4571 試験では、定常状態到達後の Day 22、29 及び 36 におけるインスリン イコデクのトラフ濃度の被験者内変動（CV%）の平均値は 10.8%（23 例）であった（付録 2.7.2.5.3、Table 5.3.32）。コーカシアン 1 型糖尿病患者を対象とした 4225 試験では、定常状態到達後の最後の 5 回のインスリン イコデクのトラフ濃度の被験者内変動（CV%）の平均値は 7.84%（62 例）であった〔4225 試験（Module 5.3.4.2）Table 14.2.15〕。

インスリン イコデクの曝露量の被験者内変動が小さいことは、強力ではありながら可逆的なアルブミンへのインスリン イコデクの結合によるものであると考えられ、血糖降下作用における週ごとの変動が小さくなることが期待される。

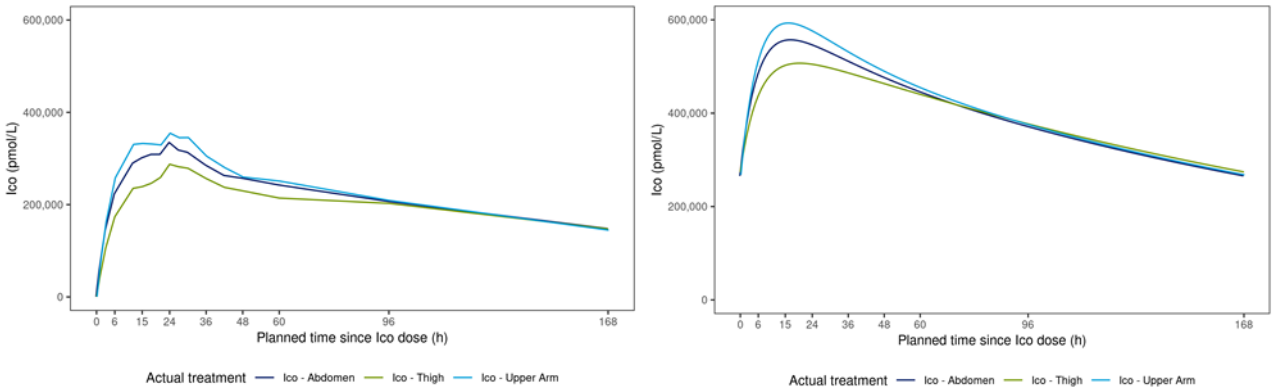
2.7.2.3.2.4 投与部位

全体として、大腿部、腹部及び上腕部にインスリン イコデクを皮下投与した時の薬物動態特性及び総曝露量は同様であった。他のインスリン製剤でも認められるように[8]、最高血中濃度は、大腿部への皮下投与後と比較して腹部及び上腕部への皮下投与後でわずかに高かった。いずれの投与部位においても血糖降下作用は同程度であったことを考慮すると（2.7.2.3.3.2 項）、最高血中濃度の相対的なわずかな差について臨床的な重要性は低いと考えられた。

4572 試験では、コーカシアン 2 型糖尿病患者を対象としてインスリン イコデクを異なる部位へ皮下投与した時の全身への吸収を検討した。本試験は 1 施設、無作為割り付け、非盲検、3 期クロスオーバー試験であった。薬物動態モデリングを用いて、異なる投与部位に皮下投与した時の定常状態におけるインスリン イコデクの薬物動態特性を予測した（2.7.2.1.4.2.2.2 項）。

単回投与後のインスリン イコデクの薬物動態プロファイルは、いずれの投与部位においても同様であった（図 2.7.2 3-17）。これは、シミュレーションにより予測された定常状態におけるプロファイルでも認められた（図 2.7.2 3-17）。

図 2.7.2 3-17　コーカシアン 2 型糖尿病患者における異なる投与部位に単回皮下投与後（左）及びモデルにより予測した定常状態（右）での平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル

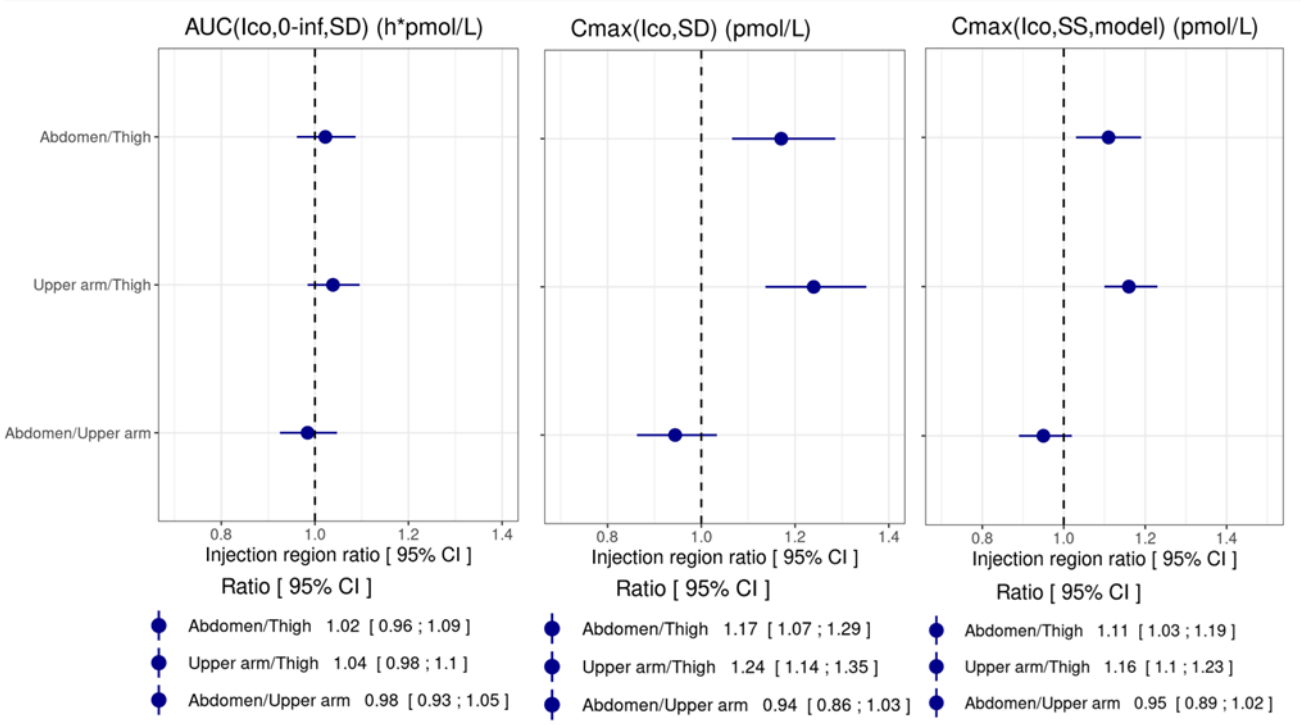


単回投与後のインスリン イコデクの総曝露量（$AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$）は、異なる投与部位間を比較した場合の比が 1 とほぼ等しいことから、3 つの投与部位間で同程度であった（図 2.7.2.3-18）。統計解析の結果はこの結果を支持するものであった。

単回投与後の最高血中濃度（$C_{max,Ico}$）は、大腿部と比較して腹部及び上腕部で 17～24%高く、統計的に有意な差が認められた（図 2.7.2.3-18）。定常状態における $C_{max,Ico}$ の投与部位による差は、モデリングを用いて検討した（2.7.2.1.4.2 項）。大腿部と比較した腹部及び上腕部の $C_{max,Ico}$ の差は、単回投与時の差よりも定常状態において相対的に小さかった（11～16%、統計的な有意差が認められた）（図 2.7.2.3-18）。定常状態における投与間隔の曝露は最後の 4～5 回の投与による曝露であることから、こ

れは予測された通りの結果であった。いずれの投与部位においても血糖降下作用は同程度であったことも考慮すると（2.7.2.3.3.2 項）、このわずかな差について臨床的な重要性は低いと考えられた。

図 2.7.2.3-18　異なる皮下投与部位の間でのインスリン イコデクの AUC 及び C_{max} の比較 - forest plot



Notes: Left panel shows AUC ratios after single dose, central panel shows C_{max} ratios after single dose while the right panel shows modelled C_{max} ratios at steady state. Ratios and confidence intervals are provided for all panels.
Abbreviations: CI = confidence interval; SD = single dose; SS = steady state.

インスリン イコデク単回投与後の最高血中濃度到達時間の中央値は、大腿部への投与後では 27 時間〔平均：35.3（標準偏差：24.1）〕であり、腹部及び上腕部への投与後では 24 時間であった〔腹部の平均：24.1（標準偏差：6.8）及び上腕部の平均：21.9（標準偏差：5.8）〕。インスリン イコデク単回投与後の終末相の消失半減期は、いずれの投与部位においても同程度（150～153 時間）であった。エンドポイントの要約は表 2.7.2.3-16 及び 4572 試験（Module 5.3.1.1）Table 11-3 に示す。

表 2.7.2.3-16　異なる投与部位におけるインスリン イコデク皮下投与時の薬物動態エンドポイント

Injection site	**N**	**$t_{max,Ico,SD}$ (h)** **Median**	**$t_{1/2,Ico,SD}$ (h)** **Geometric mean (CV%)**
Abdomen	24	24	150 (15.5)
Thigh	23	27	153 (23.5)
Upper arm	23	24	150 (19.9)

Abbreviations: CV = coefficient of variation; h = hours; N = number of subjects; SD = single dose.

2.7.2.3.2.5　分布及びタンパク結合

インスリン イコデクの脂肪酸部位は、血流中で強力でありながら可逆的にアルブミンと結合し、血漿中タンパク結合率は 99%を超える（Module 2.6.4.4.2）。したがって、インスリン イコデクの分布は

アルブミンの分布する血管及び血管外スペース等の組織に限定され、インスリン イコデクの分布容積（V_d）は小さく、アルブミンの分布容積（0.1 L/kg）とほぼ同様であると考えられる。

非臨床試験における分布及びタンパク結合のデータの要約を 2.7.2.1.3 項、詳細を Module 2.6.4.4 に示す。

2.7.2.3.2.6　代謝及び消失

インスリン イコデクの消失には主にインスリン受容体が介在し、一部は非特異的な分解でも消失する。

腎機能障害を有する被験者及び腎機能障害を有さない被験者を対象とした試験の結果から、インスリン イコデクの腎クリアランスはごくわずかあることが示された〔4226 試験（Module 5.3.3.3）Section 11.5〕。

インスリン イコデクの半減期の大幅な延長は、主にアルブミンとの強力でありながら可逆的に結合することにより、基本的に不活性であるインスリン イコデクの貯蔵体が循環血液及び間質コンパートメント全体に形成され、そこから持続的かつ緩徐に放出されることによるものである[1]。また、インスリン イコデクのペプチド骨格における 3 つのアミノ酸の置換（A 鎖 14 位のグルタミン酸への置換、B 鎖 16 位及び B 鎖 25 位のヒスチジンへの置換）が分子を安定化し、インスリン受容体への結合の低下及びクリアランスの低下に寄与し、半減期の延長をもたらす。インスリン イコデクは、主にインスリン受容体への結合及びインスリン受容体の活性化を介した細胞内への取り込みにより消失する。したがって、緩徐かつ安定した血糖降下作用は、主にアルブミンとの可逆的な結合、インスリン受容体との結合の低下及び受容体を介した循環血液中のインスリン イコデクの貯蔵体からの消失によるものである。

2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者を併合した場合の終末相の消失半減期は 173 時間であり、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者で同程度であった（表 2.7.2.3-17）。

表 2.7.2.3-17　試験を通した定常状態における終末相の消失半減期

Subjects with T2D and T1D (trial)	**$t_{½Ico,SS}$ (h)** **Geometric mean (CV%)**
T2D (4314, 4569)	172 (23.6)
T1D (4225)	175 (19.3)
Pooled across T2D and T1D (4314, 4569, 4225)	173 (21.6)

Abbreviations: CV = coefficient of variation; h = hours; Ico= insulin icodec; SS = steady state.

代謝及び消失に関するデータの要約を 2.7.2.1.3 項に、詳細を Module 2.6.4 に示す。

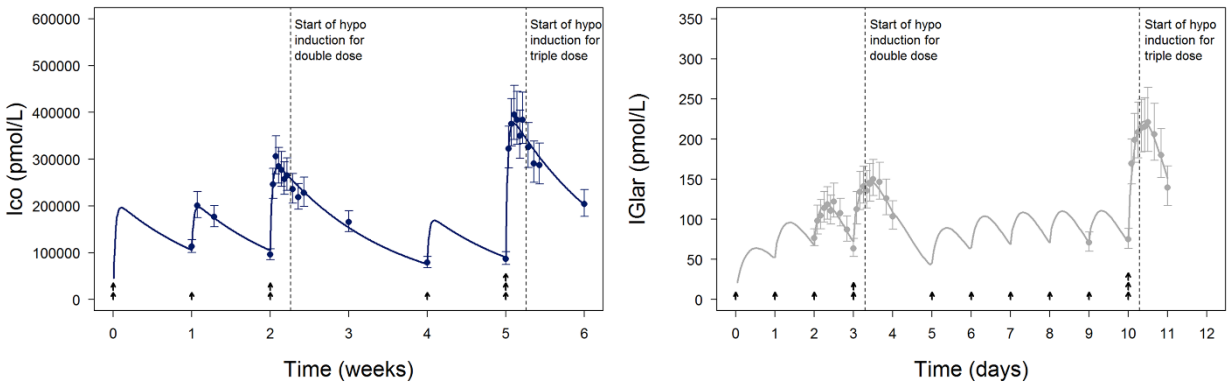
2.7.2.3.2.7　定常状態における 2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク投与後の曝露量

全体として、2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデクの投与により、総曝露量（AUC）及び最高血中濃度（C_{max}）は通常用量の投与時よりも大きくなった。両パラメータの被験者間変動はインスリン グラルギンと比較してインスリン イコデクで小さかったことから、通常用量の投与に対する 2 倍量及び 3 倍量の投与後の曝露量は、インスリン グラルギンと比較してインスリン イコデクで安定していることが示唆された。

2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデクを投与後の曝露量は、2 型糖尿病患者を対象とした無作為割り付け、1 施設、非盲検、2 期クロスオーバー、反復投与試験である 4462 試験で検討した。被験者はインスリン グラルギンを 1 日 1 回投与する 3～28 日間の観察期間から開始し、被験者ごとに Basal インスリンとしてのインスリン グラルギンの用量を調節し、最適化した〔血糖自己測定の目標値：4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）〕。この用量は、被験者ごとのインスリン イコデクの用量の基準とするだけではなく、2 倍量及び 3 倍量の用量の基準とした。連続した 3 日間の血糖自己測定値が目標範囲内に入った時点で、6 週間のインスリン イコデク週 1 回投与と 12 日間のインスリン グラルギン 1 日 1 回投与のランダムな投与順序に被験者を無作為に割り付けた。各投与期間の間に、インスリン イコデク投与後には 35～49 日間、インスリン グラルギン投与後には 4～11 日間の wash-out 期間を設けた。

定常状態において、2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク又はインスリン グラルギンを投与した。インスリン イコデク及びインスリン グラルギンの濃度 - 時間プロファイルを図 2.7.2.3-19 に示す。

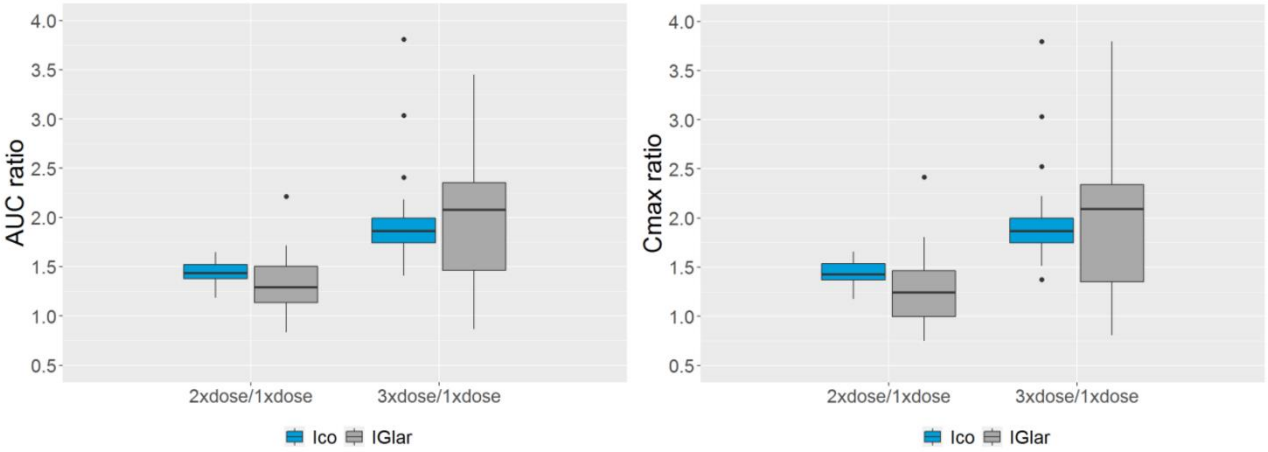
図 2.7.2.3-19　　投与方法全体を通したインスリン イコデク（左）及びインスリン グラルギン（右）の平均濃度 - 時間プロファイル



Notes: Points and error bars are geometric means and 95% confidence interval of observed concentrations. Lines represent geometric mean of individual, model-predicted concentration profiles. All doses are indicated with arrows including time of double and triple doses. Hypo inductions are marked by dashed, vertical lines. N = 39 for insulin icodec, N = 38 for insulin glargine.
Abbreviations: Ico = insulin icodec; IGlar = insulin glargine.

定常状態において、2 倍量投与時の曝露量の比はインスリン イコデクとインスリン グラルギンで同程度であり、通常用量投与時と比較して 2 倍量投与時の総曝露量（AUC）は 30～45%（幾何平均）増加した（図 2.7.2.3-20）。定常状態において、3 倍量投与時でも曝露量の比はインスリン イコデクとインスリン グラルギンで同程度であり、通常用量投与時と比較して両インスリンともに総曝露量は 90%（幾何平均）増加した（図 2.7.2.3-20）。C_{max} についても同様の傾向が認められた〔図 2.7.2.3-20、Modelling documentation（社内資料）〕。図 2.7.2.3-20 の箱の幅は、総曝露量及び最高血中濃度のいずれについてもインスリン グラルギンで大きく、インスリン イコデクと比較してインスリン グラルギンで被験者間変動が大きいことを反映するものであった。

図 2.7.2.3-20　　通常用量投与時に対する 2 倍量及び 3 倍量投与時の AUC 及び C_{max} の比の箱ひげ図



Notes: Median ratio is marked with a horizontal line. The box indicates the interquartile range and whiskers include data up to 1.5x the interquartile range. Data beyond the whiskers are marked as points. N=42/39 (double/triple) for insulin icodec. N=40/38 (double/triple) for insulin glargine. **Abbreviations:** Ico = insulin icodec; IGlar = insulin glargine.

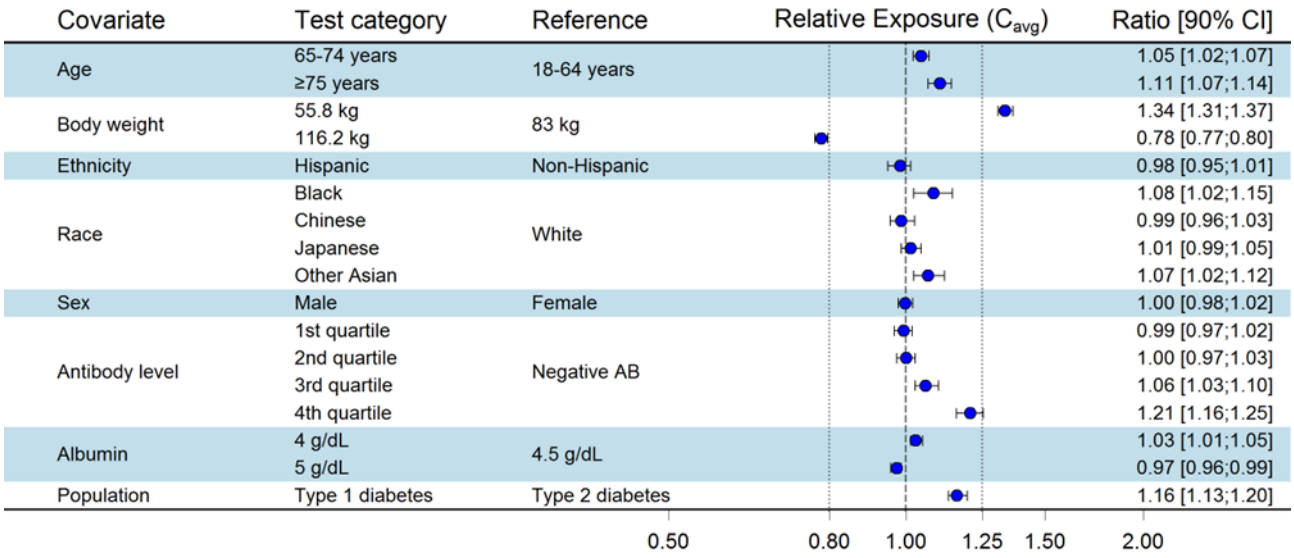
2.7.2.3.2.8　　内因性要因

2.7.2.3.2.8.1　　母集団薬物動態解析

全体として、母集団薬物動態解析により、年齢、民族、人種（白人、黒人、日本人、中国人、その他のアジア系）、性別、抗体価、アルブミン値及び患者集団（2 型糖尿病、1 型糖尿病）を通じて曝露量は同程度であることが示された。体重がインスリン イコデクの曝露量に対して明らかな影響を及ぼすことが認められたが、一般的にクリアランス及び分布容積は身体の大きさによるため予測されるものであった。モデルにおけるその他のすべての共変量は、曝露量に対してわずかな影響を及ぼすのみであった（図 2.7.2.3-21）。

母集団薬物動態解析の結果は forest plot（図 2.7.2.3-21）に示す。検討したすべての共変量と、定常状態における用量で補正したインスリン イコデクの曝露量〔投与間隔における平均濃度（C_{avg}）により評価〕に対する各共変量の影響を示した。計 1244 例の被験者から得られた 6939 個の検体を母集団薬物動態解析に用いた。ベースライン特性についての詳細は、Modelling report（Module 5.3.3.5）Section 6 に示す。各共変量の影響について、評価カテゴリ（test category）と参照カテゴリ（reference category）の比の平均と 90%信頼区間により示し、共変量が及ぼす全体的な影響については、薬物動態エンドポイントの同等性評価に通常用いられる 0.8～1.25 までの範囲から比が外れるかという観点で評価した。0.80～1.25 の範囲に含まれない場合にのみ、共変量は臨床的に意味があると考えられる。詳細は Modelling Report（Module 5.3.3.5）に示す。

図 2.7.2.3-21　母集団薬物動態解析に含めた共変量が定常状態における用量で補正したインスリン イコデク曝露量に対して及ぼす影響 - forest plot

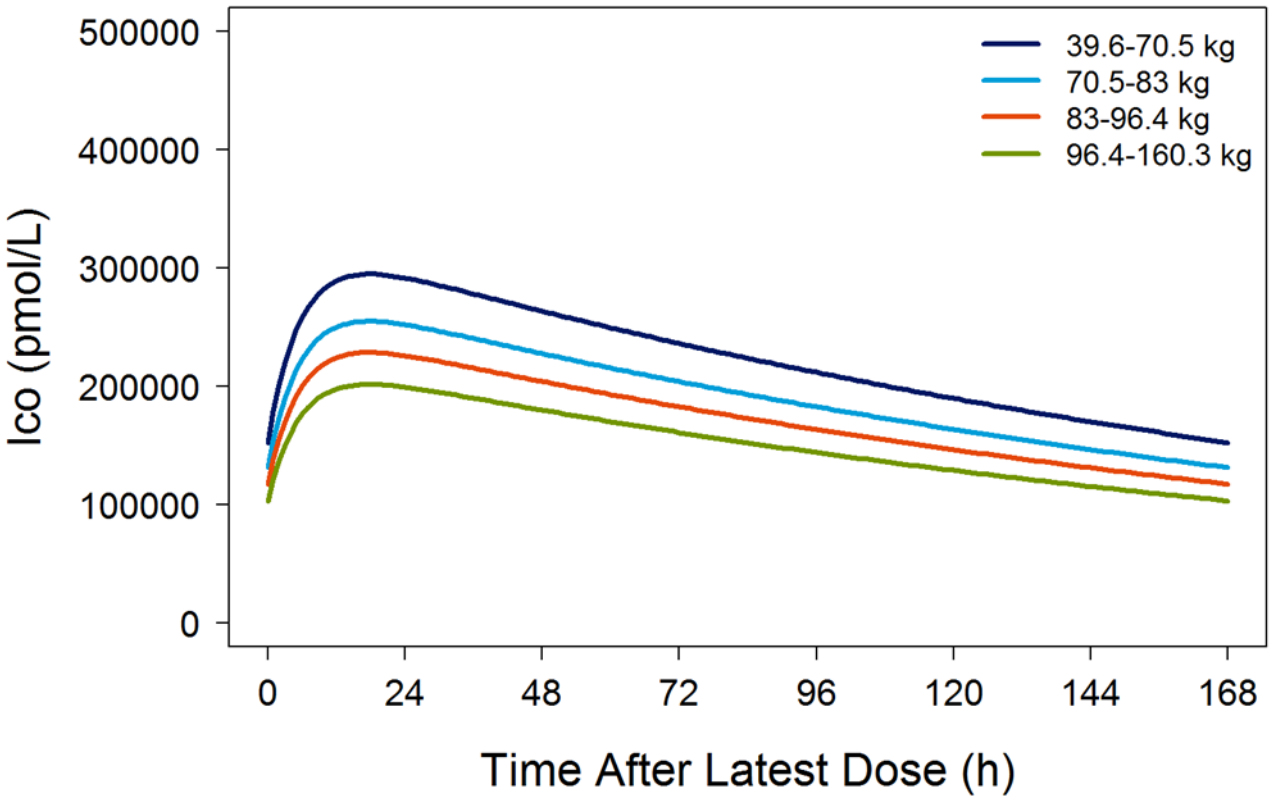


Notes: Each covariate is presented with test categories compared to a reference category. Body weight and albumin test categories represent the 5th and 95th percentiles in the data. Exposure for each test category relative to the reference category is plotted as a blue dot and error bars denote 90% confidence interval. Vertical lines corresponding to equal exposure (dashed line) and the typical pharmacokinetic equivalence interval from 0.8 to 1.25 (dotted lines) are included for comparison. The calculated ratio and confidence interval (CI) for each covariate is also given to the right.

2.7.2.3.2.8.2　体重

全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性はすべての体重の四分位グループにおいても同様に認められた。母集団薬物動態解析により、体重がインスリン イコデクの曝露量に対して明らかな影響を及ぼし（図 2.7.2.3-21）、体重が重いほど曝露量は小さくなり、体重が軽いほど曝露量は大きくなることが示された。体重の影響は、母集団薬物動態解析対象集団におけるベースライン時の体重分布の四分位グループごとにモデルにより推定された定常状態での濃度 - 時間プロファイルにより示した（図 2.7.2.3-22）。一般的にクリアランス及び分布容積は身体の大きさよるため、曝露量に対する体重の影響は予測されるものであった。投与は患者ごとの必要量に合わせて用量調節が行われることから、体重に関連した用量の調節は必要ない。

図 2.7.2.3-22　　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された体重の四分位グループ別の濃度 - 時間プロファイル

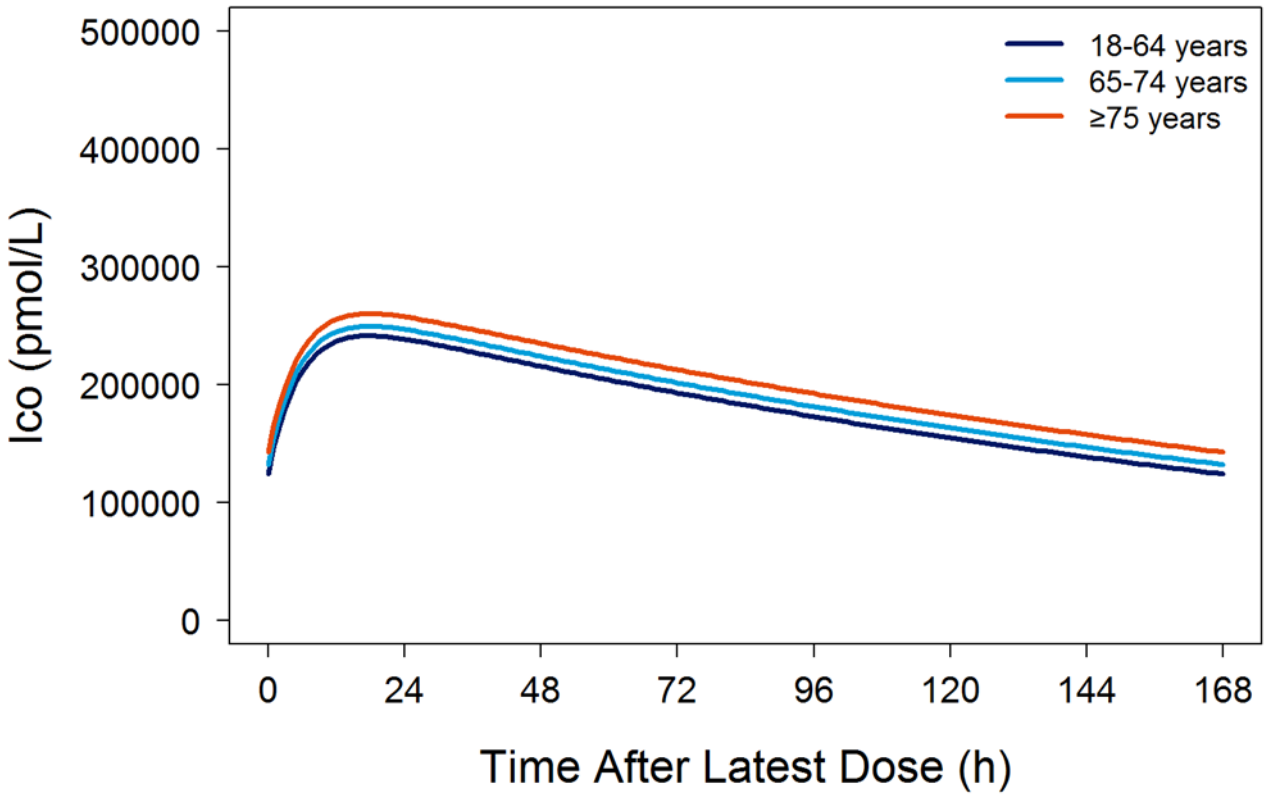


Notes: Model-derived concentration time profiles corresponding to the median end-of-treatment dose for the subjects included in the population PK analysis. **Abbreviations:** h = hours.

2.7.2.3.2.8.3　　年齢

全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性はすべての年齢グループにおいて同様に認められ、年齢はインスリン イコデクの曝露量に対して意味のある影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.3-21）。これは、母集団薬物動態解析のために規定した 3 つの年齢グループ（2.7.2.1.4.4 項）についてモデルにより推定された定常状態での濃度 - 時間プロファイルからも示された（図 2.7.2.3-23）。以上のことから、インスリン イコデクは他のインスリンと同様に、患者ごとの必要量に合わせて投与が行われることから高齢者において用量を調節する必要はない。

図 2.7.2.3-23　　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された年齢グループ別の濃度 - 時間プロファイル

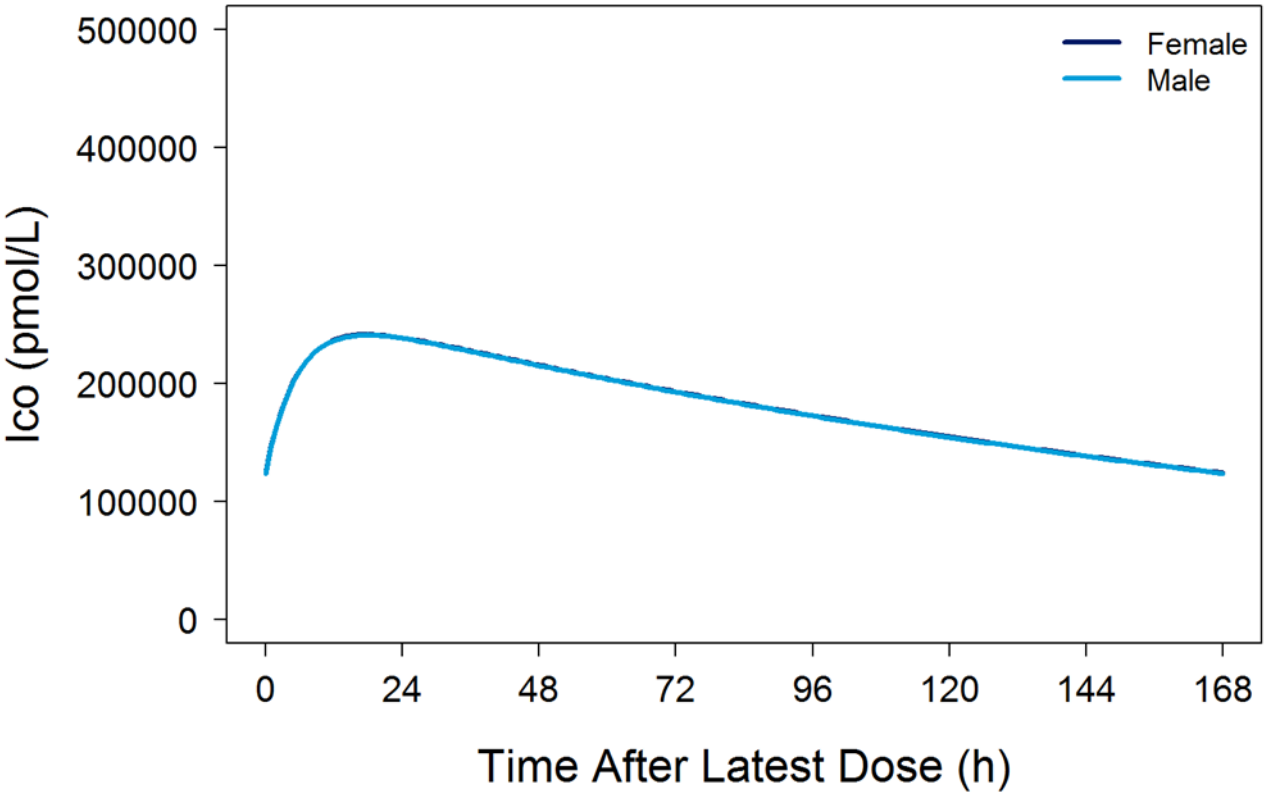


Notes: Model-derived concentration time profiles corresponding to the median end-of-treatment dose for the subjects included in the population PK analysis. **Abbreviations:** h = hours.

2.7.2.3.2.8.4　　性別

全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性は性別にかかわらず同様に認められた。性別はインスリン イコデクの曝露量に対して影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.3-21）。これは、モデルにより推定された定常状態での濃度 - 時間プロファイルが女性と男性で重なり合っていることからも示された（図 2.7.2.3-24）。

図 2.7.2.3-24　　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された性別ごとの濃度 - 時間プロファイル



Notes: Model-derived concentration time profiles corresponding to the median end-of-treatment dose for the subjects included in the population PK analysis. **Abbreviations:** h = hours

2.7.2.3.2.8.5　人種及び民族

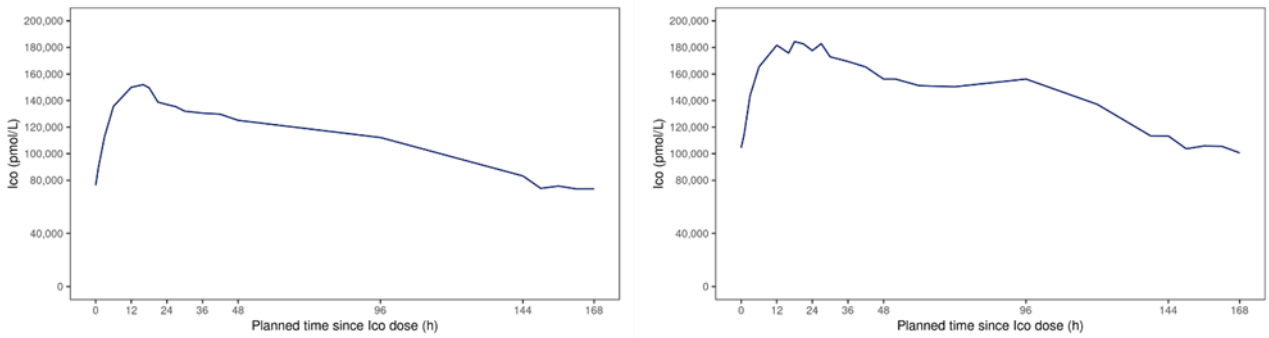
2.7.2.3.2.8.5.1 日本人被験者とコーカシアン被験者の比較

全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性は 2 型糖尿病又は 1 型糖尿病を有する日本人被験者とコーカシアン被験者との間で同様であった。

母集団薬物動態解析（2.7.2.1.4.4 項及び図 2.7.2.3-21）に含めた第 3 相検証的試験である 4478 試験、4480 試験及び 4625 試験には、2 型糖尿病又は 1 型糖尿病を有する日本人被験者が組み入れられた。母集団薬物動態解析の結果は、日本人 1 型糖尿病患者（4422 試験）及びコーカシアン 1 型糖尿病患者（4225 試験）におけるインスリン イコデクの薬物動態特性を評価した臨床薬理試験により裏付けられた。用いられた試験デザイン及び方法は 4422 試験及び 4225 試験で同様であった。

日本人 1 型糖尿病患者及びコーカシアン 1 型糖尿病患者において、定常状態でのインスリン イコデク濃度 - 時間プロファイルから、曝露量は 1 週間の投与間隔にわたって分布していることが示された。定常状態でのインスリン イコデク濃度 - 時間プロファイルの形は日本人被験者とコーカシアン被験者との間で同様であった（図 2.7.2.3-25）。コーカシアン被験者においてインスリン イコデク濃度が高かったのは、投与量が多かったことによるものである。

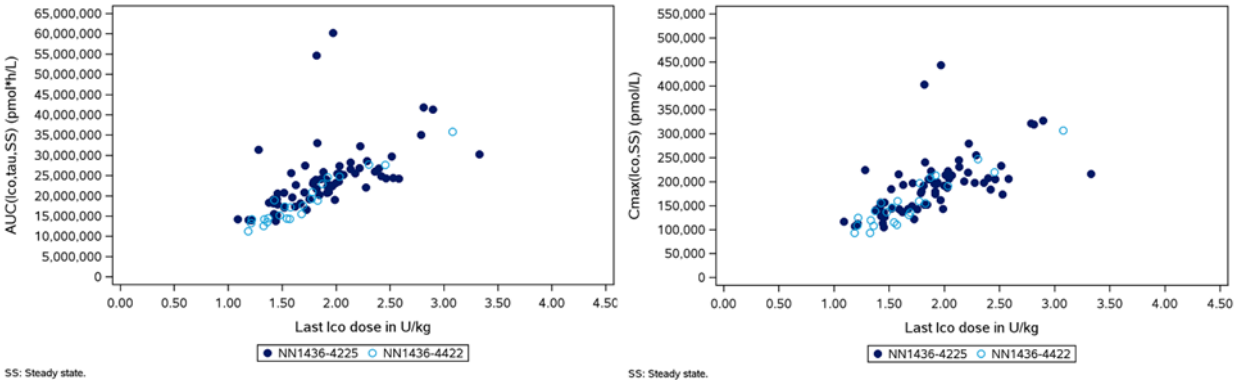
図 2.7.2.3-25　日本人 1 型糖尿病患者（左）及びコーカシアン 1 型糖尿病患者（右）における定常状態での平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル



Notes: Japanese subjects (left): Mean dose at steady state: 1.7 U/kg/week (range: 1.2-3.1 U/kg/week). Caucasian subjects (right): Mean dose at steady state: 1.9 U/kg/week (range: 1.1-3.2 U/kg/week). **Abbreviations:** h = hours; Ico = insulin icodec.

日本人 1 型糖尿病患者及びコーカシアン 1 型糖尿病患者のいずれにおいても、総曝露量（$AUC_{Ico,tau,SS}$ として測定）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico,SS}$ として測定）は用量の増加に伴い増加した（図 2.7.2.3-26）。両試験のデータが重なっていたことから、用量 - 濃度関係は同様であることが示唆された。

図 2.7.2.3-26　日本人 1 型糖尿病患者及びコーカシアン 1 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデク用量に対する AUC（左）及び C_{max}（右）



Notes: Plots present combined data from trials 4422 (Japanese subjects) and 4225 (Caucasian subjects). Japanese subjects are shown as light blue circles, while Caucasian subjects are represented as dark blue dots. Each datapoint represents one subject.

日本人 1 型糖尿病患者及びコーカシアン 1 型糖尿病患者の薬物動態エンドポイントを表 2.7.2.3-18 に示す。用量で補正した AUC_{Ico} 及び $C_{max,Ico}$ は日本人 1 型糖尿病患者とコーカシアン 1 型糖尿病患者の間で同様であった。総曝露量及び最高血中濃度は用量の増加に伴い増加したことから、日本人 1 型糖尿病患者及びコーカシアン 1 型糖尿病患者いずれにおいても用量比例性が支持された（2.7.2.3.2.1.2.2 項及び 2.7.2.3.2.1.2.1 項）。

インスリン イコデクの終末相の消失半減期について日本人被験者とコーカシアン被験者との間で明らかな違いは認められず、週 1 回投与が支持された（表 2.7.2.3-18）。このことは、日本人被験者とコーカシアン被験者との間の薬力学的作用特性の評価及び比較においても確認された（2.7.2.3.3.3.1.1 項）。最高血中濃度到達時間の中央値は、日本人 1 型糖尿病患者とコーカシアン 1 型糖尿病患者で同程度であった（表 2.7.2.3-18、2.7.2.3.2.1.2.2 項及び 2.7.2.3.2.1.2.1 項）。

表 2.7.2.3-18　日本人 1 型糖尿病患者及びコーカシアン 1 型糖尿病患者の薬物動態エンドポイント

Population (Trial)	Dose-normalised $AUC_{Ico,tau,SS}$ ((pmol*h/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)	Dose-normalised $C_{max,Ico,SS}$ ((pmol/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)	$t_{½,Ico,SS}$ (h) Geometric mean (CV%)	$t_{max,Ico,SS}$ (h) Median
Japanese (4422)	10,848,960 (10.6)	91,201 (14.7)	164 (11.4)	16
Caucasian (4225)	12,524,774 (23.0)	99,258 (23.2)	175 (19.3)	18

Notes: Data taken from Section 2.7.2.3.2.1.2.1and Section 2.7.2.3.2.1.2.2. **Abbreviations:** CV = coefficient of variation; h = hours; SS = steady state.

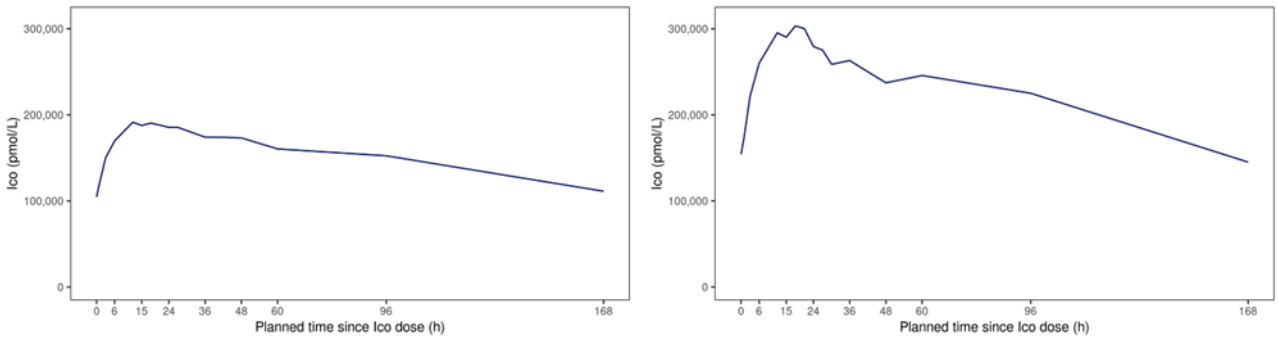
日本人 2 型糖尿病患者及び日本人 1 型糖尿病患者における総曝露量は、コーカシアン被験者と同程度であり（図 2.7.2.3-21）、4422 試験の日本人 1 型糖尿病患者及び 4225 試験のコーカシアン 1 型糖尿病患者において認められた薬物動態特性が同様であるという結果を裏付けるものであった。これは、モデルにより推定された定常状態での濃度 - 時間プロファイルからも示された（図 2.7.2.3-29）。

2.7.2.3.2.8.5.2 中国人被験者とコーカシアン被験者の比較

母集団薬物動態解析（2.7.2.1.4.4 項及び図 2.7.2.3-21）に含めた第 3 相検証的試験である 4479 試験には中国人 2 型糖尿病患者が組み入れられた。母集団薬物動態解析の結果は、中国人 2 型糖尿病患者（4571 試験）及びコーカシアン 2 型糖尿病患者（4314 試験及び 4569 試験）におけるインスリン イコデクの薬物動態特性を評価した臨床薬理試験により裏付けられた。全般的に、用いられた試験デザイン及び方法は 4571 試験及び 4569 試験で同様であり、本項ではこれらの試験を比較する。4314 試験では固定用量のインスリン イコデクが用いられた。

中国人 2 型糖尿病患者及びコーカシアン 2 型糖尿病患者において、定常状態でのインスリン イコデク濃度 - 時間プロファイルから、曝露量が 1 週間の投与間隔にわたって分布していることが示された。定常状態でのインスリン イコデク濃度 - 時間プロファイルの形は試験間及び集団間で同様であった（図 2.7.2.3-27）。コーカシアン被験者においてインスリン イコデク濃度が高かったのは、投与量が多かったことによるものである。

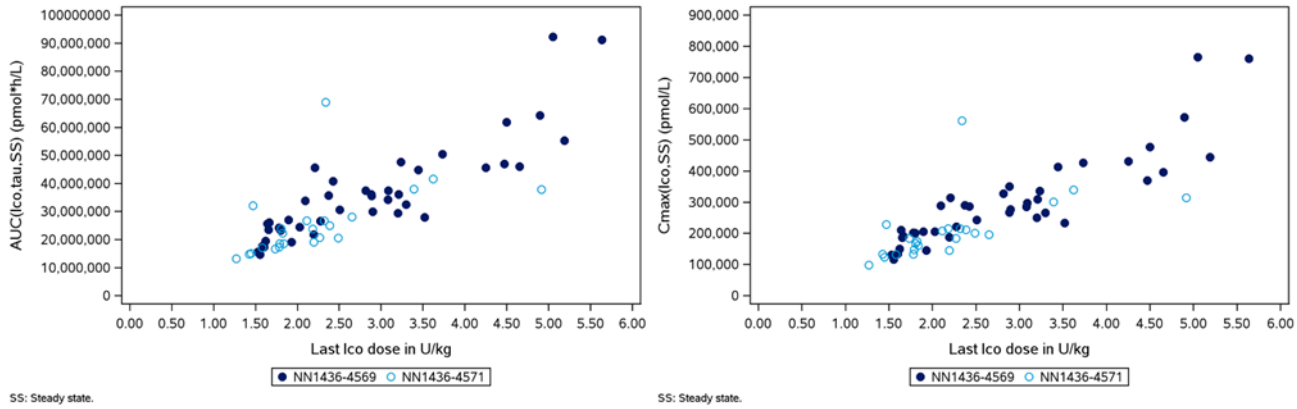
図 2.7.2.3-27　中国人 2 型糖尿病患者（左）及びコーカシアン 2 型糖尿病患者（右）における定常状態での平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル



Notes: Chinese subjects (left): Mean dose at steady state: 2.2 U/kg/week (range: 1.3-4.9 U/kg/week). Caucasian subjects (right): Mean dose at steady state: 2.9 U/kg/week (range: 1.5-5.6 U/kg/week). **Abbreviations:** h = hours.

中国人 2 型糖尿病患者及びコーカシアン 2 型糖尿病患者のいずれにおいても、総曝露量（$AUC_{Ico,tau,SS}$ として測定）及び最高血中濃度（$C_{max,Ico,SS}$ として測定）は用量の増加に伴い増加した（図 2.7.2.3-28）。両試験のデータが重なっていたことから、用量 - 濃度関係は同様であることが示唆された。

図 2.7.2.3-28　　中国人 2 型糖尿病患者及びコーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態でのインスリン イコデク用量に対する AUC（左）及び C_{max}（右）



Notes: Plots present combined data from trials 4571 (Chinese subjects) and 4569 (Caucasian subjects). Chinese subjects are shown as light blue circles, while Caucasian subjects are represented as dark blue dots. Each datapoint represents one subject.

中国人 2 型糖尿病患者及びコーカシアン 2 型糖尿病患者の薬物動態エンドポイントを表 2.7.2.3-19 に示す。用量で補正した AUC_{Ico} 及び $C_{max,Ico}$ は中国人 2 型糖尿病患者とコーカシアン 2 型糖尿病患者の間で同様であった。総曝露量及び最高血中濃度は用量の増加に伴い増加したことから、中国人 2 型糖尿病患者及びコーカシアン 2 型糖尿病患者いずれにおいても用量比例性が支持された（2.7.2.3.2.1.1.2 項及び 2.7.2.3.2.1.1.1 項）。

インスリン イコデクの終末相の消失半減期について中国人被験者とコーカシアン被験者との間で明らかな違いは認められず、週 1 回投与が支持された（表 2.7.2.3-19）。最高血中濃度到達時間の中央値は、中国人 2 型糖尿病患者とコーカシアン 2 型糖尿病患者で同程度であった（表 2.7.2.3-19、2.7.2.3.2.1.1.2 項及び 2.7.2.3.2.1.1.1 項）。

表 2.7.2.3-19　　中国人 2 型糖尿病患者及びコーカシアン 2 型糖尿病患者の薬物動態エンドポイント

Population (Trial)	**Dose-normalised $AUC_{Ico,tau,SS}$ ((pmol*h/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)**	**Dose-normalised $C_{max,Ico,SS}$ ((pmol/L)/(U/kg)) Geometric mean (CV%)**	**$t_{½,Ico,SS}$ (h) Geometric mean (CV%)**	**$t_{max,Ico,SS}$ (h) Median**
Chinese (4571)	11,337,079 (29.9)	91,554 (27.9)	159 (22.2)	18
Caucasian (4569)	12,748,402 (20.0)	105,822 (21.0)	155 (15.3)	15
Caucasian (4314)	NA	NA	196 (28.1)	16

Abbreviations: CV = coefficient of variation; h = hours; NA = not applicable; SS = steady state.

中国人 2 型糖尿病患者における総曝露量はコーカシアン被験者と同程度であり（図 2.7.2.3-21）、4571 試験の中国人 2 型糖尿病患者及び 4569 試験のコーカシアン 2 型糖尿病患者において認められた薬

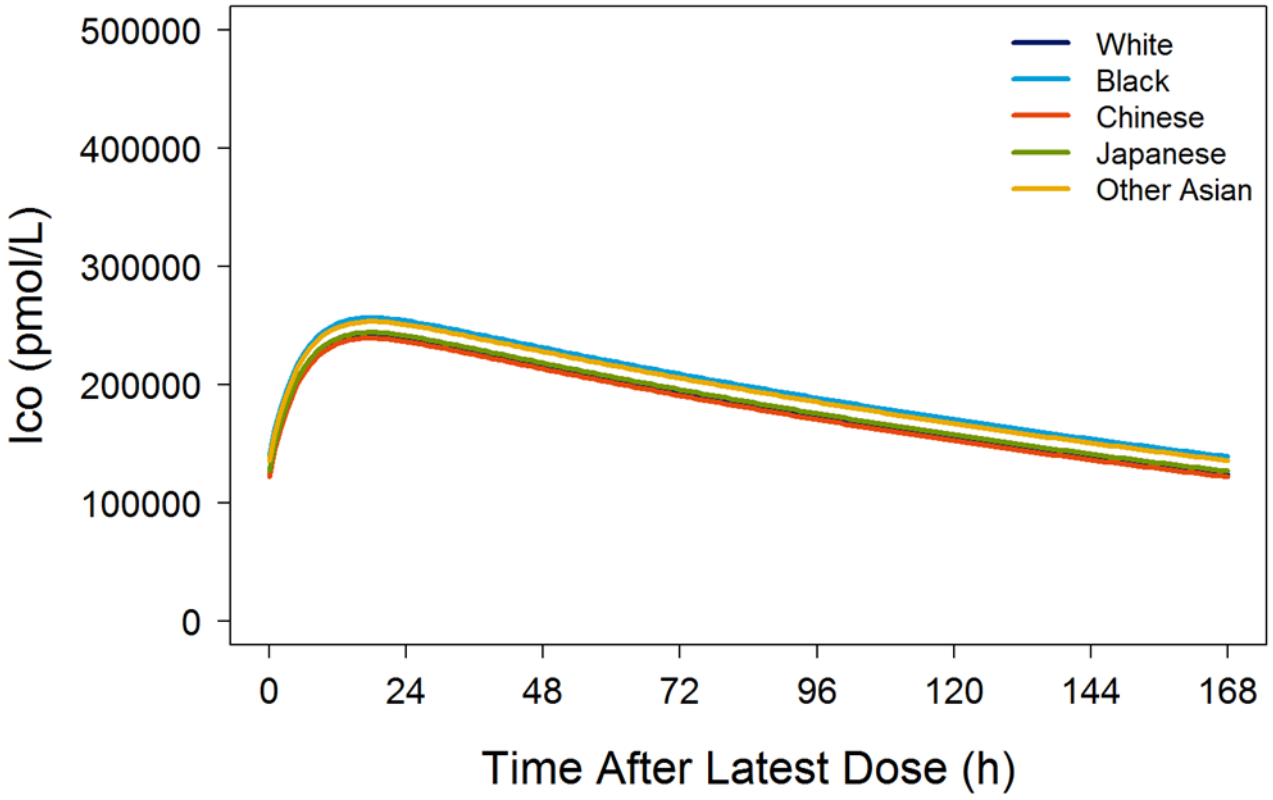
物動態特性が同様であるという結果を裏付けるものであった。これは、モデルにより推定された定常状態での濃度 - 時間プロファイルからも示された（図 2.7.2.3-29）。

2.7.2.3.2.8.5.3 黒人、その他のアジア系及び民族

全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性はいずれの人種及び民族の被験者においても同様に認められた。

人種はインスリン イコデクの曝露量に対して意味のある影響を及ぼさなかった（図 2.7.2.3-21）。これは、母集団薬物動態解析のために規定した人種グループ（2.7.2.1.4.4 項）についてモデルにより推定された定常状態での濃度 - 時間プロファイルからも示された（図 2.7.2.3-29）。この結果は、中国人 2 型糖尿病患者及びコーカシアン 2 型糖尿病患者（2.7.2.3.2.8.5.2 項）ならびに日本人 1 型糖尿病患者及びコーカシアン 1 型糖尿病患者（2.7.2.3.2.8.5.1 項）においてインスリン イコデクの特性を比較検討するために実施された臨床薬理試験から得られた結果を裏付けるものであった。

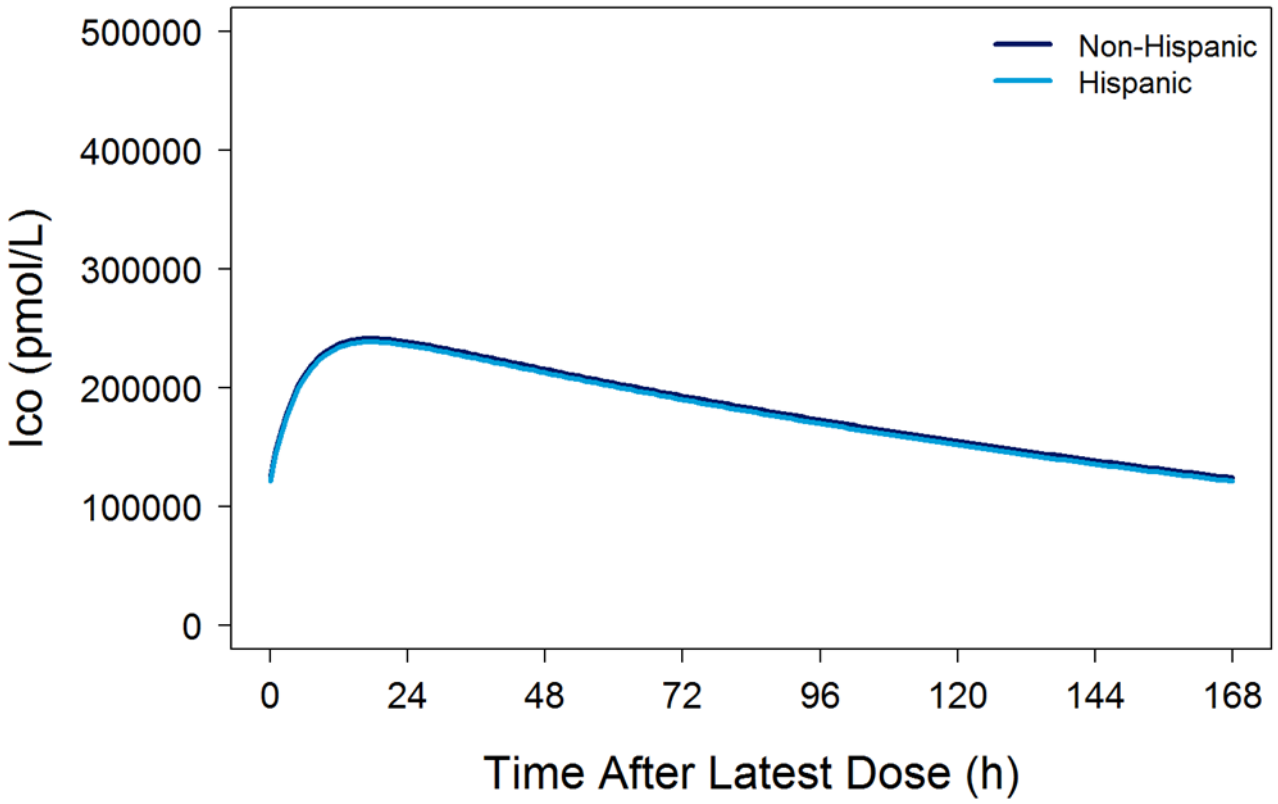
図 2.7.2.3-29 母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された人種別の濃度 - 時間プロファイル



Notes: Model-derived concentration time profiles corresponding to the median end-of-treatment dose for the subjects included in the population PK analysis. **Abbreviations:** h = hours.

民族はインスリン イコデクの曝露量に対して影響を及ぼさなかった。この結果は、モデルにより推定された定常状態での濃度 - 時間プロファイルについてヒスパニック系／ラテン系被験者と非ヒスパニック系／非ラテン系被験者の比較からも示された（図 2.7.2.3-30）。

図 2.7.2.3-30　　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された民族別の濃度 - 時間プロファイル



Notes: Model-derived concentration time profiles corresponding to the median end-of-treatment dose for the subjects included in the population PK analysis. **Abbreviations:** h = hours.

2.7.2.3.2.8.6　　肝機能障害

全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性は肝機能障害を有する被験者においても同様に認められた。正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者では総曝露量及び最高血中濃度がわずかに増加したが、重度の肝機能障害を有する被験者ではいずれのパラメータも同様であった。肝機能が正常な被験者と比較してわずかな差であったことを考慮すると、曝露量において認められたこの差の臨床的な意義は限定的であると考えられた。以上のことから、インスリン イコデクは他のインスリンと同様に、患者ごとの必要量に合わせて投与が行われることから、用量を調節する必要はないと考える。

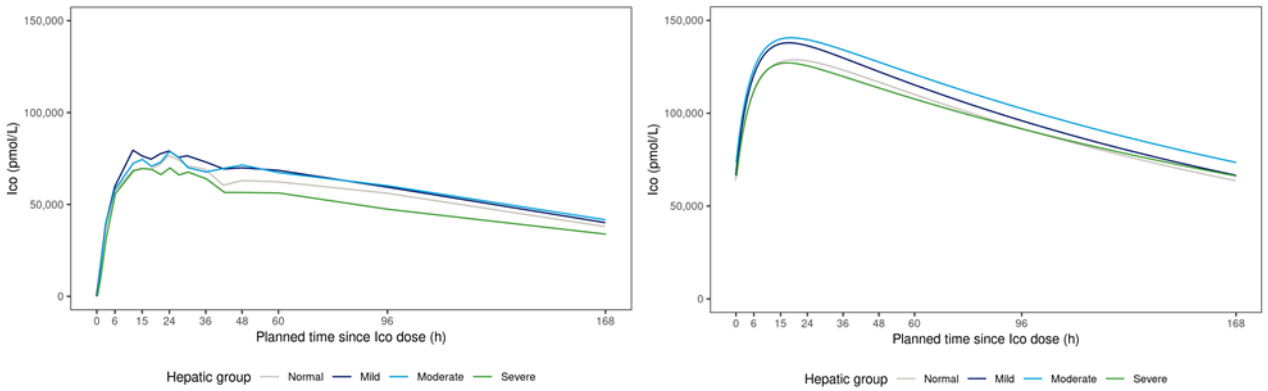
インスリン イコデク曝露量に対する肝機能障害の影響は、1.5 単位/kg のインスリン イコデクを単回投与した多施設共同、非盲検、単回投与、並行群間試験である 4570 試験において検討した。本試験には、3 段階の異なる程度の肝機能障害を有する被験者が組み入れられた。これらの被験者を正常な肝機能を有する被験者と比較した。薬物動態モデリングを用いて、異なる程度の肝機能障害を有する被験者における定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態特性を予測した（2.7.2.1.4.2.2.2 項）。

肝機能障害は、米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）のガイドライン [9, 10] の推奨に従って、Child-Pugh スコアに基づいて分類した。複合的な Child-Pugh スコアの詳細を付録 2.7.2.5.5、Table 5.5.1 及び Listing 5.5.2 に示す。被験者を以下に基づき分類した：

- 正常肝機能
- 軽度肝機能障害：Child-Pugh スコア 5～6 点（グループ A）
- 中等度肝機能障害：Child-Pugh スコア 7～9 点（グループ B）
- 重度肝機能障害：Child-Pugh スコア 10～15 点（グループ C）

インスリン イコデクの薬物動態プロファイルは、肝機能障害の程度にかかわらず、いずれの肝機能グループにおいても同様であった（図 2.7.2.3-31）。この結果は、モデルにより予測された定常状態でのプロファイルでも認められた（図 2.7.2.3-31）。モデルにより予測された定常状態での平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイルから、曝露量が 1 週間の投与間隔にわたって分布していることが示された。

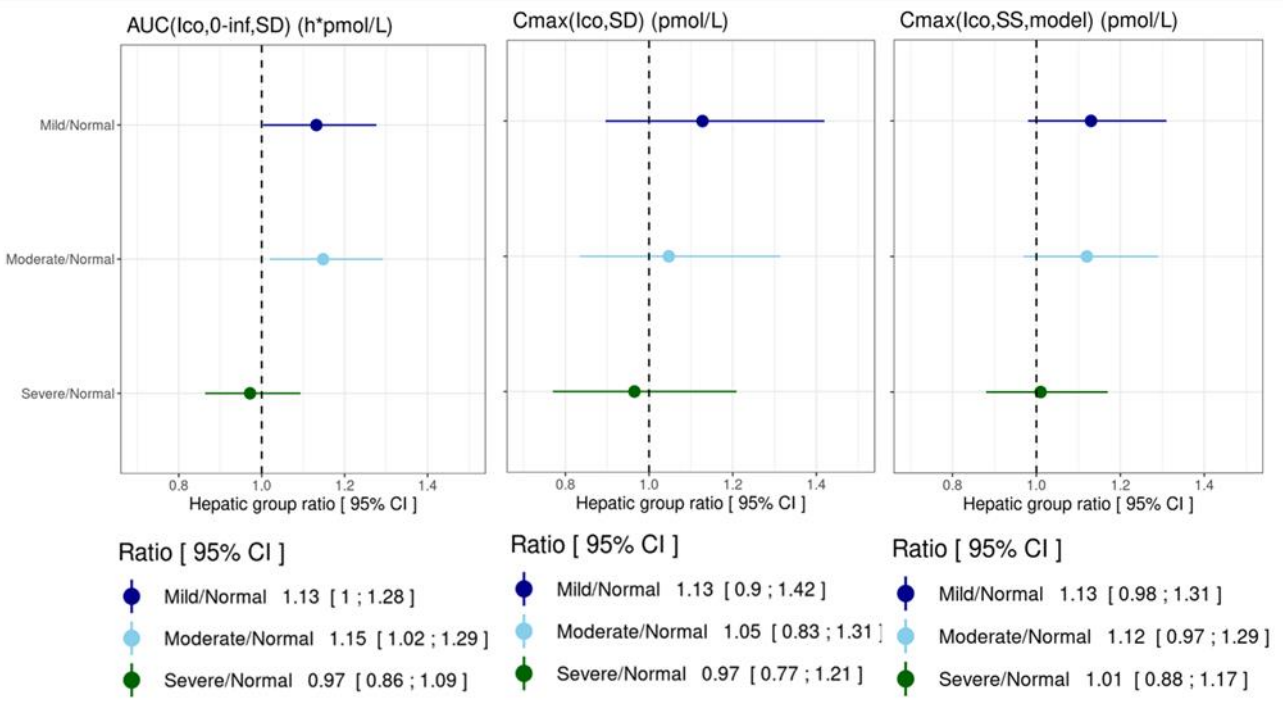
図 2.7.2.3-31　　程度の異なる肝機能障害を有する被験者における単回投与後（左）及び定常状態（モデルによる予測）（右）の平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル（0～168 時間）



Notes: The model-predicted data represent the geometric mean. **Abbreviations:** h = hours.

総曝露量は、正常な肝機能を有する被験者と比較して軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者において 13～15%大きかったが（統計的な有意差が認められた）（図 2.7.2.3-32）、重度肝機能障害を有する被験者では正常な肝機能を有する被験者と同程度であった。単回投与後及び定常状態における最高血清中インスリン イコデク濃度は、正常な肝機能を有する被験者と比較して軽度肝機能障害を有する被験者で 13%高く（図 2.7.2.3-32）、定常状態での最高血清中濃度は、正常な肝機能を有する被験者と比較して中等度肝機能障害を有する被験者において 12%高かった。重度肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者の最高血清中濃度は同程度であった（図 2.7.2.3-32）。以上のことから、インスリン イコデクの薬物動態特性は程度の異なる肝機能障害を有する被験者においても保持されており、認められた差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

図 2.7.2.3-32　　インスリン イコデクの単回投与後の AUC（左）及び C_{max}（中央）、ならびにモデルにより予測した定常状態での C_{max}（右）の程度の異なる肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者との比較 - forest plot



Notes: Left panel shows AUC ratios after single dose, central panel shows Cmax ratios after single dose while the right panel shows model-predicted Cmax ratios at steady state. Ratios and confidence intervals are provided for all panels.
Abbreviations: CI = confidence interval; inf = infinity; SD = single dose; SS = steady state.

インスリン イコデクの単回投与後の最高血中濃度到達時間の中央値は 18～27 時間であった。インスリン イコデクの単回投与後の終末相の消失半減期は 134～161 時間（幾何平均）の範囲であった（表 2.7.2.3-20）。

表 2.7.2.3-20　　程度の異なる肝機能障害を有する被験者におけるインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント

Group	**N**	**$t_{max,Ico,SD}$ (h) Median**	**$t_{1/2,Ico,SD}$ (h) Geometric mean (CV%)**
Normal function	6	22	134 (12.3)
Mild impairment	6	18	134 (7.1)
Moderate impairment	6	25	148 (14.5)
Severe impairment	6	27	161 (6.8)

Abbreviations: CV = coefficient of variation; h = hours; N = number of subjects; SD = single dose.

2.7.2.3.2.8.7　　腎機能障害

全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性は腎機能障害を有する被験者においても同様に認められた。腎機能障害の程度と総曝露量との間に、相対的に軽度であるものの、統計的に有意な正の相関が認められた。これは定常状態での最高血中濃度でも認められた。正常な腎機能を有する被験者と比較してわずかな差であったことを考慮すると、この相関の臨床的な意義は限定的であると考えら

れた。以上のことから、インスリン イコデクは他のインスリンと同様に患者ごとの必要量に合わせて投与が行われることから、用量を調節する必要はないと考える。

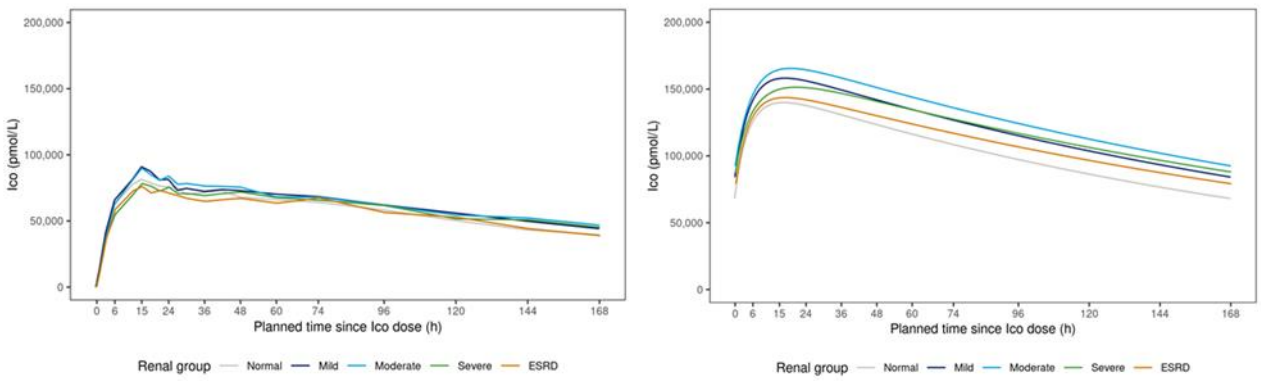
インスリン イコデク曝露量に対する腎機能障害の影響は、1.5 単位/kg のインスリン イコデクを単回投与した 1 施設、非盲検、並行群間試験である 4226 試験において検討した。本試験には、血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者を含めて 4 段階の異なる程度の腎機能障害を有する被験者が組み入れられた。これらの被験者を正常な腎機能を有する被験者と比較した。薬物動態モデリングを用いて、程度の異なる腎機能障害を有する被験者における定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態特性を予測した（2.7.2.1.4.2.2.2 項）。

腎機能障害は、外因性物質（イオヘキソール）をトレーサーとして用いた実測の GFR 又は血液透析により治療中であること（末期腎疾患を有する被験者）に基づき分類した。グレード評価は Kidney Disease: Improving Global Outcomes（KDIGO）が推奨するカテゴリー[11]に基づいて実施した。被験者を以下に基づき分類した：

- 正常：正常腎機能－GFR が 90 mL/分以上（12 例）
- 軽度：軽度の腎機能低下－GFR が 60 mL/分以上 90 mL/分未満（12 例）
- 中等度：中等度の腎機能低下－GFR が 30 mL/分以上 60 mL/分未満（12 例）
- 重度：重度の腎機能低下－GFR が 30 mL/分未満で血液透析を必要としない（12 例）
- 末期腎疾患：血液透析治療を必要とする（10 例）

インスリン イコデクの薬物動態プロファイルは、腎機能障害の程度にかかわらず、いずれの腎機能グループにおいても同様であった（図 2.7.2.3-33）。この結果は、モデルにより予測された定常状態でのプロファイルでも認められた（図 2.7.2.3-33）。モデルにより予測された定常状態の平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイルから、曝露量が 1 週間の投与間隔にわたって分布していることが示された。

図 2.7.2.3-33　　程度の異なる腎機能障害を有する被験者における単回投与後（左）及び定常状態（モデルによる予測）（右）の平均インスリン イコデク濃度 - 時間プロファイル

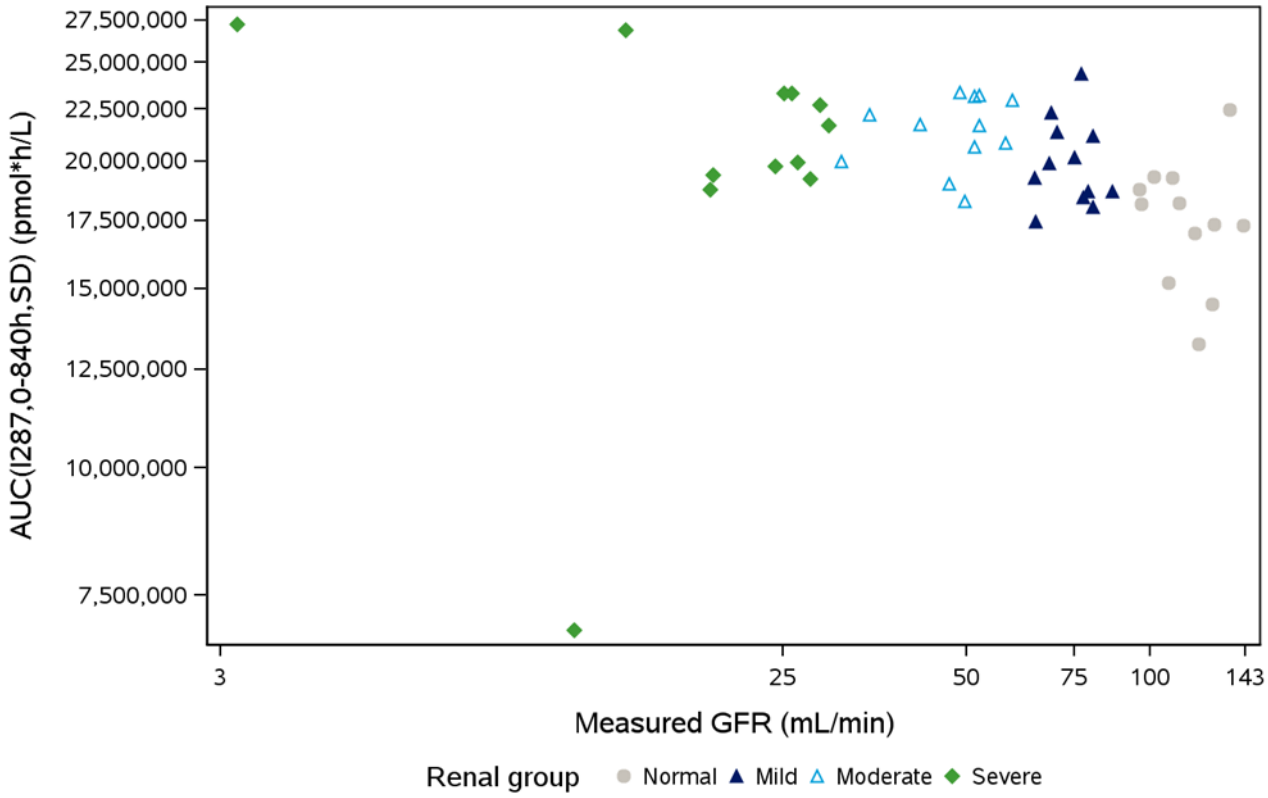


Notes: Outlier is not included in these plots. The model-predicted data represent the geometric mean.
Abbreviations: ESRD = end-stage renal disease; h = hours; Ico = insulin icodec.

GFR に対する総曝露量及び最高血中濃度

総曝露量と GFR との間に負の相関関係が認められ、$AUC_{Ico,0\text{-}840h,SD}$ として測定した総曝露量は腎機能障害の程度が重くなることに伴いわずかに増加した（図 2.7.2.3-34）。主要解析では、実測 GFR の $AUC_{Ico,0\text{-}840h,SD}$ に対する統計的に有意な影響は示されなかった〔-0.069（95%信頼区間：-0.150; 0.013）、p=0.099）。非生理学的に曝露量が小さかった被験者を除外して事後解析として実施した感度分析〔4226 試験（Module 5.3.3.3）Section 9.7.3〕から、実測 GFR の $AUC_{Ico,0\text{-}840h,SD}$ に対する統計的に有意な影響が示された〔-0.132（95%信頼区間：-0.175; -0.090）、p<0.0001〕。

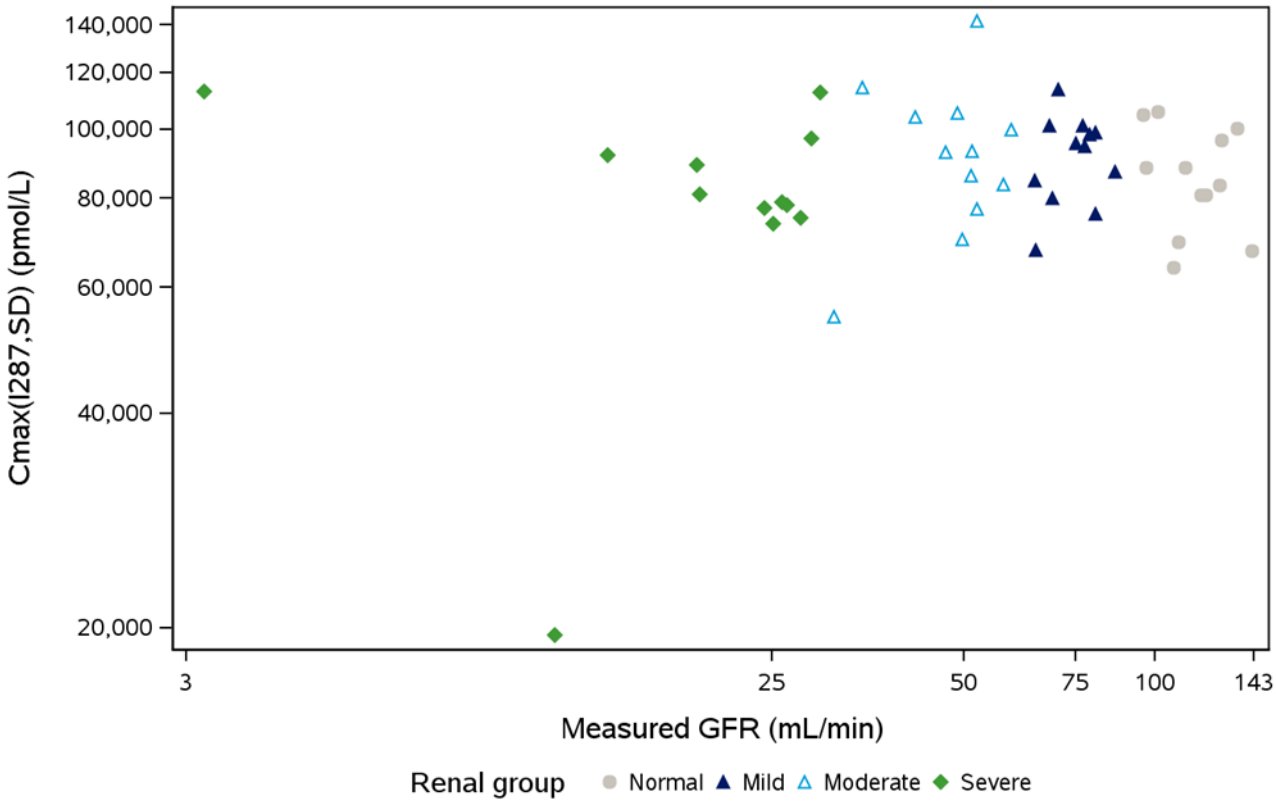
図 2.7.2.3-34　　程度の異なる腎機能障害を有する被験者における GFR に対するインスリンイコデクの AUC_{Ico}



Notes: Full analysis set. **Abbreviations:** GFR = glomerular filtration rate, SD = single dose.

$C_{max,Ico}$ はすべての腎機能グループで同程度であり、GFR との相関はみられなかった（図 2.7.2.3-35）。主要解析では、実測 GFR の $C_{max,Ico,SD}$ に対する統計的に有意な影響は示されなかった〔0.064（95%信頼区間：-0.048; 0.176）p=0.26〕。曝露量が小さかった被験者を除外して事後解析として実施した感度分析でも同様の結果が得られた〔-0.014（95%信頼区間：-0.089; 0.060）p=0.70〕。モデルにより予測した定常状態での $C_{max,Ico,SS}$ に対する GFR の影響の解析から、すべての被験者を解析対象とした場合には影響が認められなかったが〔-0.035（95%信頼区間：-0.12; 0.051）p=0.42〕、外れ値を除外した後に解析した場合には、$C_{max,Ico,SS}$ に対する GFR の統計的に有意な負の影響が認められた〔-0.099（95%信頼区間：-0.147; -0.052）p<0.0001〕。

図 2.7.2.3-35　　程度の異なる腎機能障害を有する被験者における GFR に対するインスリン イコデクの $C_{max,Ico}$

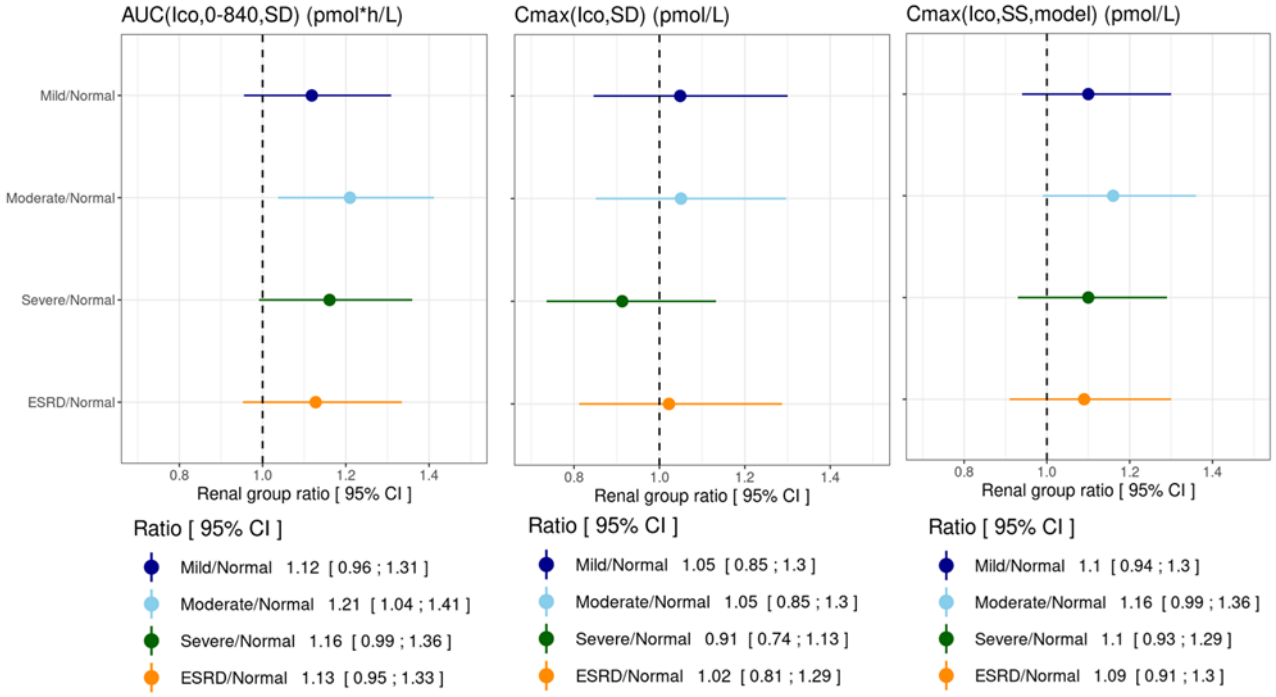


Notes: Full analysis set. **Abbreviations:** GFR = glomerular filtration rate, SD = single dose.

程度の異なる腎機能障害の間の薬物動態特性及び比の比較

総曝露量（AUC）は、正常な腎機能を有する被験者と比較して、中等度の腎機能障害を有する被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者で 16～21%大きかった（図 2.7.2.3-36）。曝露量が小さかった被験者を除外した場合には、総曝露量は、正常な腎機能を有する被験者と比較して中等度の腎機能障害を有する被験者及び重度の腎機能障害を有する被験者において 22～26%大きかった（図 2.7.2.3-36）〔4226 試験（Module 5.3.3.3）Table 11-3〕。末期腎疾患を有する被験者及び軽度の腎機能障害を有する被験者では、総曝露量は正常な腎機能を有する被験者と比較して 12～13%大きかった（図 2.7.2.3-36）。C_{max} については、単回投与後及び定常状態へ外挿した場合のいずれにおいてもすべての腎機能グループで同程度であった（図 2.7.2.3-36）。インスリン イコデクは、他のインスリンと同様に患者ごとに用量を調節するため、認められた差は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

図 2.7.2.3-36　インスリン イコデクの単回投与後の AUC（左）及び C_{max}（中央）、ならびにモデルにより予測した定常状態での C_{max}（右）の程度の異なる腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者との比較 - forest plot



Notes: Left panel shows AUC ratios after single dose, central panel shows Cmax ratios after single dose, the right panel shows model-predicted Cmax ratios at steady state. Ratios and confidence intervals are provided for all panels. All plots are based on full analysis set. **Abbreviations:** CI = confidence interval; ESRD = end-stage renal disease; Ico = insulin icodec; SD = single dose; SS = steady state.

インスリン イコデクの単回投与後の最高血中濃度到達時間の中央値は 15～21 時間であった。インスリン イコデクの単回投与後の終末相の消失半減期は 160～178 時間（幾何平均）の範囲であり、正常な腎機能を有する被験者における 139 時間と比較すると、腎機能障害を有する被験者の方が数値的に長かった（表 2.7.2.3-21）。

表 2.7.2.3-21　程度の異なる腎機能障害を有する被験者におけるインスリン イコデクの薬物動態エンドポイント

Group	**N**	**$t_{max,Ico,SD}$ (h)** **Median**	**$t_{1/2,Ico,SD}$ (h)** **Geometric mean (CV%)**
Normal function,	12	15	139 (11.2)
Mild impairment	12	15	160 (9.0)
Moderate impairment	12	21	169 (7.6)
Severe impairment	12	21	178 (18.6)
ESRD	10	18	171 (9.0)

Notes: These endpoints were estimated using full analysis set. **Abbreviations:** CV = coefficient of variation; h = hours; ESRD = end-stage renal disease; Ico = insulin icodec; N = number of subjects; SD = single dose.

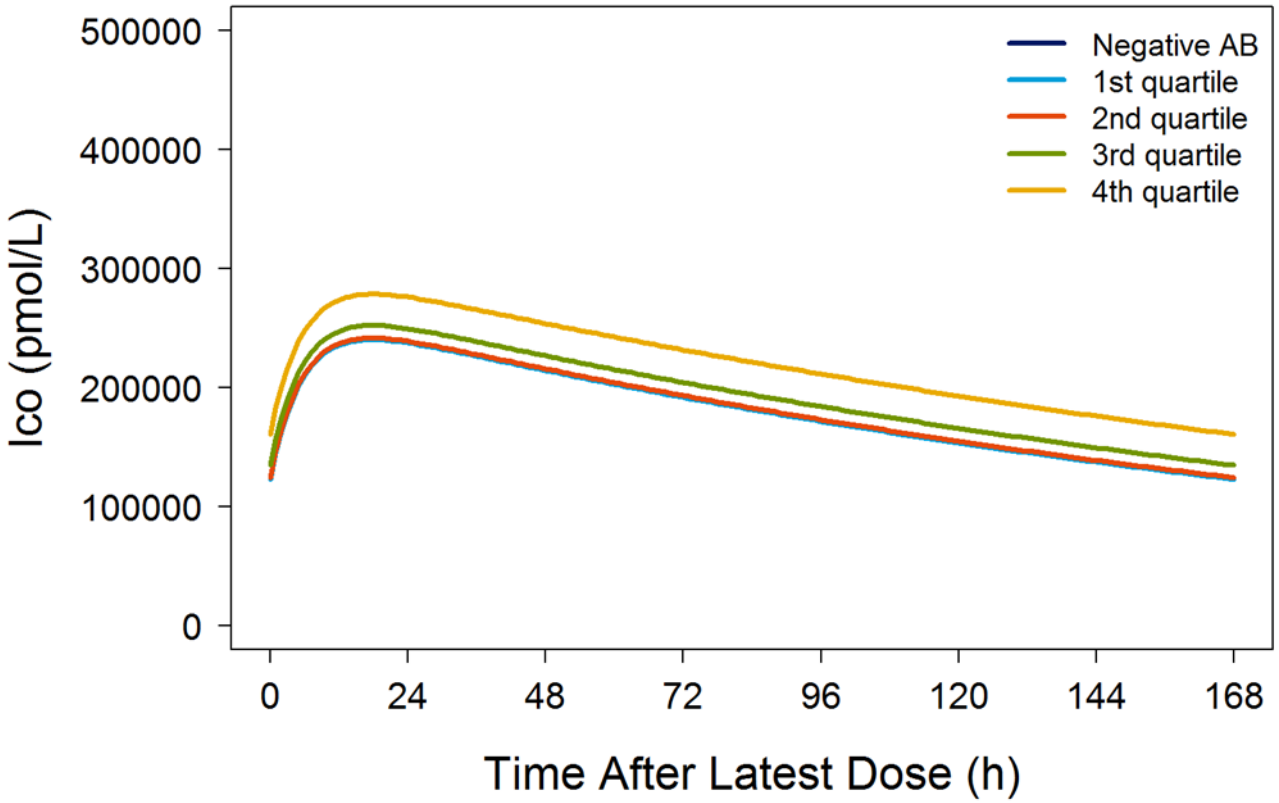
2.7.2.3.2.8.8　抗インスリン イコデク抗体

全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性はピーク抗体価の 4 つの四分位グループのいずれにおいても同様に認められた。インスリン イコデクの薬物動態特性に対する抗インスリン イコデク抗体の影響は、臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

抗インスリン イコデク抗体価とインスリン イコデクの薬物動態特性との相関は、5 つの検証的試験（4383 試験、4478 試験、4479 試験、4480 試験及び 4625 試験）及び 3 つの臨床薬理試験（4314 試験、4225 試験及び 4422 試験）において評価された。投与期間が抗インスリン イコデク抗体価に影響するため、抗インスリン イコデク抗体価の薬物動態特性への影響を比較する場合には、検証的試験の方がより適切である。

母集団薬物動態解析により、抗体が陰性であった被験者と比較した相対的な曝露量（C_{avg}）が 0.8～1.25 の範囲内であったことから、インスリン イコデクの曝露量に対して抗体価の四分位グループによる臨床的に意味のある影響は示されなかった（図 2.7.2.3-21）。これは、母集団薬物動態解析のために規定した 5 つの抗体価グループ（2.7.2.1.4.4 項）についてモデルにより推定された定常状態での濃度 - 時間プロファイルからも示された（図 2.7.2.3-37）。

図 2.7.2.3-37　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された抗インスリン イコデク抗体のピーク抗体価の四分位グループ別の濃度 - 時間プロファイル



Notes: Model-derived concentration time profiles corresponding to the median end-of-treatment dose for the subjects included in the population PK analysis. **Abbreviations:** h = hours.

2 型糖尿病患者（4314 試験）では、抗体価と半減期との間に正の相関関係がみられた〔4314 試験（Module 5.3.4.2）Figure 14.2.150〕。抗体価は総放射能レベルに対する結合画分の割合（%B/T）として報告された〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）〕。半減期と抗体価の相関関係に

用量依存性は認められなかった。抗インスリン イコデク特異抗体又は抗インスリン抗体のいずれについても、総曝露量（AUC）との間に明らかな相関関係はみられなかった〔4314 試験（Module 5.3.4.2）Figure 14.2.148 及び Figure 14.2.149〕。

1 型糖尿病患者については、コーカシアン被験者（4225 試験）及び日本人被験者（4422 試験）において半減期に対する抗インスリン イコデク抗体価の影響を評価した。これらの試験において、抗インスリン イコデク抗体価と終末相の消失半減期との間に相関関係はみられなかった〔4225 試験（Module 5.3.4.2）Figure 14.2.78、4422 試験（Module 5.3.4.2）Figure 14.2.71〕。

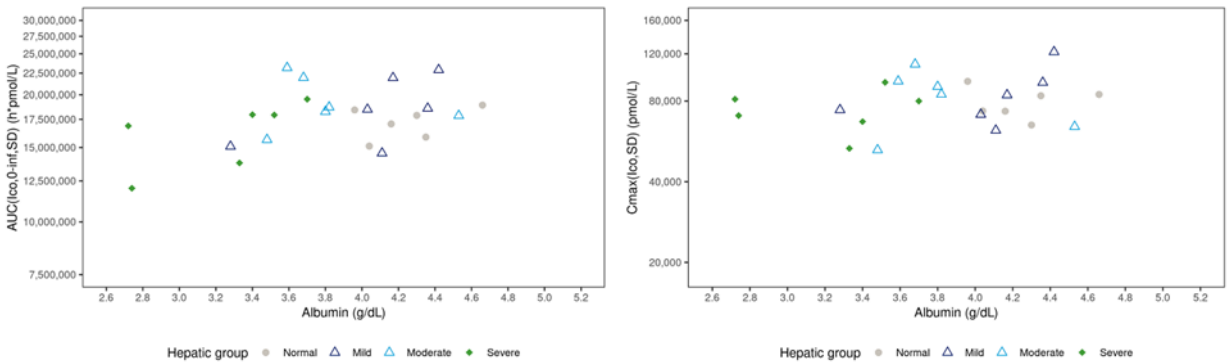
2.7.2.3.2.8.9　アルブミン

全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性はベースライン時の血清アルブミンの 4 つの四分位グループのいずれにおいても同様に認められた。血清アルブミンはインスリン イコデクの曝露量に影響を及ぼさなかった。

インスリン イコデクは血清アルブミンに結合し、アルブミンは循環血液中及び間質中において貯蔵体を形成するため、血清アルブミン値は曝露量に影響を及ぼす可能性がある。インスリン イコデクと比較してアルブミンは平均 2000 倍過剰に存在する（占有率 0.05%未満）ため（2.7.2.1.3.1 項）、血清アルブミン濃度の相対的に小さな減少が貯蔵体の特性に影響を及ぼさないと考えられる。したがって、インスリン イコデク濃度が最も高い場合でも、インスリン イコデクに対しモル濃度にして約 500 倍過剰の血清アルブミンが存在する。インスリン イコデクの薬物動態特性に対する血清アルブミン値の影響は、母集団薬物動態解析及び腎機能障害を有する被験者及び肝機能障害を有する被験者を対象とした試験（4226 試験及び 4570 試験）において探索的に検討した。

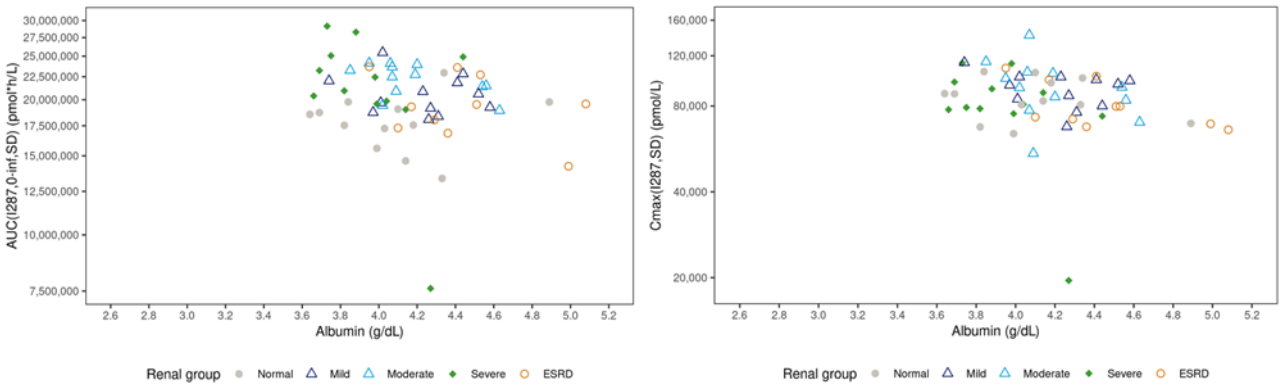
4570 試験及び 4226 試験において、程度の異なる肝機能障害を有する被験者及び腎機能障害を有する被験者におけるアルブミン濃度と曝露量との相関を評価した。肝機能障害を有する被験者では、循環血液中のアルブミン値が低い[12]。いずれの試験においても、ベースライン時のアルブミン濃度と総曝露量又は最高血中濃度との間に相関は認められなかった（図 2.7.2.3-38 及び図 2.7.2.3-39）。これは統計解析により裏付けられた（4570 試験：p_{AUC} = 0.14 及び p_{Cmax} = 0.77、4226 試験：p_{AUC} = 0.28 及び p_{Cmax} = 0.16）〔4570 試験（Module 5.3.3.3）Table 14.2.9 及び付録 2.7.2.5.3、Table 5.3.21〕。

図 2.7.2.3-38　程度の異なる肝機能障害を有する被験者におけるベースライン時のアルブミン値に対するインスリン イコデクの AUC_{Ico}（左）及び $C_{max,Ico}$（右）



Notes: Full analysis set. **Abbreviations:** Ico = insulin icodec; Inf = infinity; SD = single dose.

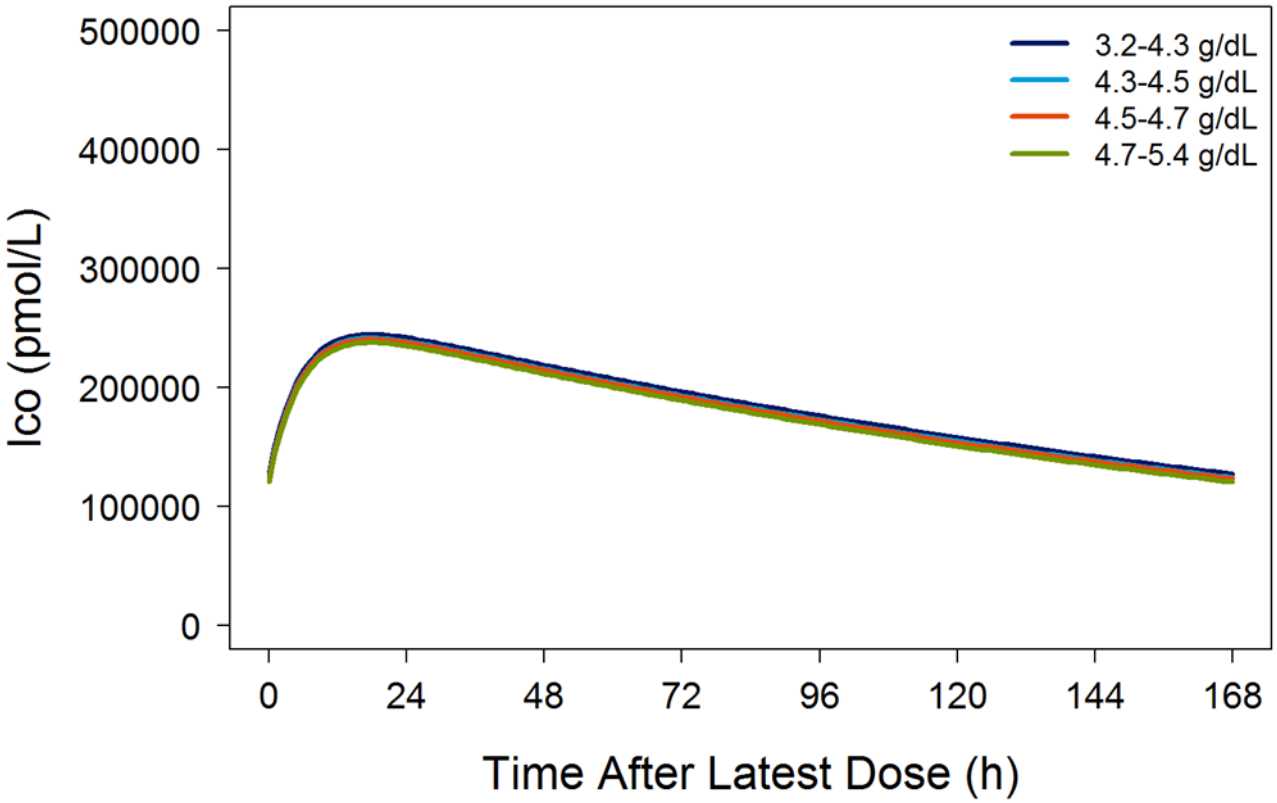
図 2.7.2.3-39　　程度の異なる腎機能障害を有する被験者におけるベースライン時のアルブミン値に対するインスリン イコデクの AUC_{Ico}（左）及び $C_{max,Ico}$（右）



Notes: Full analysis set. **Abbreviations:** ESRD = end-stage renal disease; SD = single dose.

母集団薬物動態解析により、ベースライン時の血清アルブミン値はインスリン イコデクの曝露量に対して意味のある影響を及ぼさないことがさらに裏付けられた（図 2.7.2.3-21）。これは、母集団薬物動態解析においてベースライン時のアルブミン分布の各四分位グループについてモデルにより推定された定常状態での濃度 - 時間プロファイルからも示された（図 2.7.2.3-40）。

図 2.7.2.3-40　　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定されたアルブミン値別の濃度 - 時間プロファイル

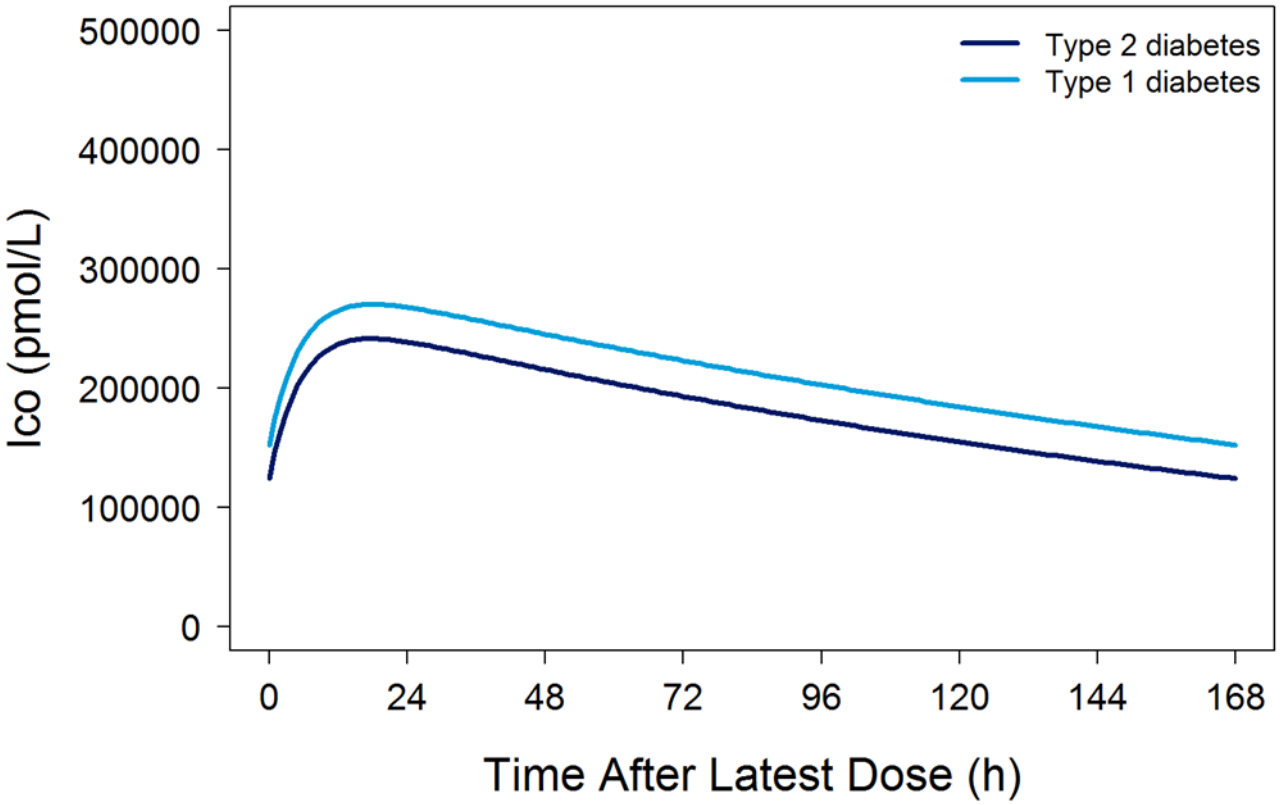


Notes: Model-derived concentration time profiles corresponding to the median end-of-treatment dose for the subjects included in the population PK analysis. **Abbreviations:** h = hours.

2.7.2.3.2.8.10　患者集団

全体として、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの薬物動態特性は同様であった。母集団薬物動態解析から、曝露量は 2 型糖尿病患者と比較して 1 型糖尿病患者でわずかに大きいことが示された（図 2.7.2.3-21 及び図 2.7.2.3-41）。インスリン イコデクは、他のインスリンと同様に患者ごとに用量を調節するため、認められた差は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

図 2.7.2.3-41　母集団薬物動態解析を用いてモデルにより推定された患者集団ごとの濃度 - 時間プロファイル



Notes: Model-derived concentration time profiles corresponding to the median end-of-treatment dose for the subjects included in the population PK analysis. **Abbreviations:** h = hours.

2.7.2.3.2.8.11　内因性要因の要約

以上のことから、インスリン イコデクの薬物動態特性は様々な内因性要因別のグループを通じて保持されていた。体重を除いて、すべての内因性要因のインスリン イコデクの曝露量に対する影響は限定的であった。予測されたように、曝露量は体重が重いほど小さくなり、体重が軽いほど大きくなった。全体的に、インスリン イコデクは、他のインスリンと同様に患者個々の必要量に合わせて投与されるため、認められた差はいずれも臨床的に意味のあるものではないと考えられる。

2.7.2.3.2.9　外因性要因

非臨床試験において、インスリン イコデクが薬物相互作用を起こす可能性が低いことが示されたことから（Module 2.6.4.7）、薬物相互作用を検討する臨床試験は実施しなかった。

ヒト血液中に最も豊富に存在する脂肪酸であるパルミチン酸を用いて、ヒト血清アルブミンからインスリン イコデクを置換させた。結論としては、インスリン イコデクの結合を 50%減少させるには、アルブミン濃度より 28 倍高い濃度のパルミチン酸の存在が必要である。通常の血清アルブミン濃度である 4%（600 µmol/L）において、パルミチン酸はインスリン イコデクと血清アルブミンとの結合に対して顕著な影響を及ぼさない。

その他の相互作用が起こる可能性は低いと考えられるため、検討していない。

インスリン イコデクと比較して血清アルブミン濃度は高いため、アルブミンに結合した薬物をインスリン イコデクが競合的に置換する可能性は極めて低いと考えられる。インスリン イコデクの平均 C_{max} は 266 nmol/L であり、平均血清アルブミン濃度（600,000 nmol/L）と比較すると、インスリン イコデクに対する血清アルブミンのモル濃度は 2000 倍超高くなる。検証的試験全体を通して、インスリン イコデクの推定 C_{max} の最高値は 1297 nmol/L 未満であった。したがって、インスリン イコデク濃度が最高濃度の場合でも、インスリン イコデクに対しモル濃度にして約 500 倍過剰の血清アルブミンが存在する。また、アルブミンにはインスリン イコデクに対する結合部位が 7 つあるため、インスリン イコデクの割合がさらに減少する。これらの知見に基づき、インスリン イコデクにおいてタンパク結合による相互作用ほとんどないと考えられる。

一般的に、タンパク質医薬品はヒトチトクローム P450（CYP）に対する阻害剤とはされておらず、インスリン イコデクが CYP の存在する細胞内の小胞体へ分布する可能性は低い。このため、ヒト CYP に対するインスリン イコデクの影響は検討していない。

2.7.2.3.3 薬力学的作用特性

2.7.2.3.3.1 定常状態における薬力学的作用特性

2.7.2.3.3.1.1 2 型糖尿病患者

要約すると、2 型糖尿病患者においてインスリン イコデクの血糖降下作用は 1 週間持続した。

2.7.2.3.3.1.1.1 コーカシアン 2 型糖尿病患者

全体として、コーカシアン 2 型糖尿病患者において、インスリン イコデクの血糖降下作用は投与間隔の 1 週間を通じて等しく分配され、血糖降下作用は 1 週間持続した。

4569 試験及び 4314 試験では、コーカシアン 2 型糖尿病患者を対象としてインスリン イコデクの定常状態における薬力学的作用特性を検討した。主要試験である 4569 試験の結果を以下に示す。4314 試験においても同様の特性が得られた〔4314 試験（Module 5.3.4.2）Section 11〕。

4569 試験は、インスリン デグルデクを用いた用量の最適化〔観察期間において朝食前の血糖自己測定値が 4.4～7.0 mmol/L（80～126 mg/dL）の範囲内となるように用量調節〕に基づき、被験者ごとに設定したインスリン イコデクの用量を用いて実施した、1 施設、非盲検、1 期、反復投与試験であった。開始用量は最適化したインスリン デグルデクの用量の 7 倍量とした。血糖値を目標範囲内に確実にコントロールするため、インスリン イコデクの薬力学的作用特性を評価する前の試験の初期において用量調節を行うことが可能であった。インスリン イコデクは 8 週間以上 16 週間まで週 1 回投与した。用量を変更した場合には、定常状態の期間の前までに安定した用量で 4 回以上投与することが必要であった。定常状態における平均用量は 2.9 単位/kg/週（範囲：1.5～5.6 単位/kg/週）であった。

1 週間にわたるグルコースクランプは実施できないため、1 週間の投与間隔におけるインスリン イコデクの血糖降下作用は、以下に述べる部分的なグルコースクランプに基づく薬力学的モデリングを用いて評価した。

4569 試験では、2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの部分的な薬力学的作用特性を、7 日間にわたる投与間隔のうち 3.5 日間をカバーするように定常状態において 3 回の正常血糖クランプ〔6.7 mmol/L（120 mg/dL）〕により測定した：

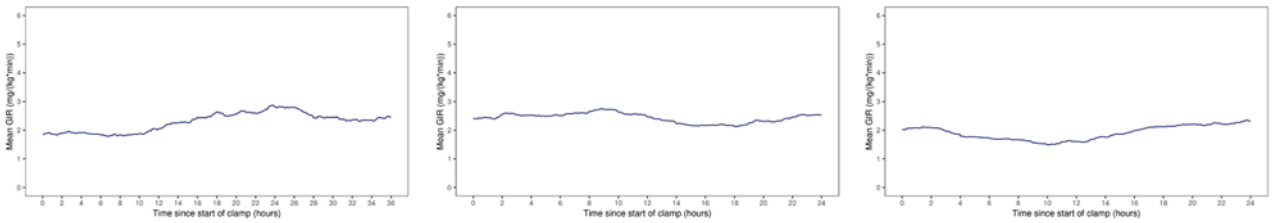
- 36 時間グルコースクランプ（20:00～8:00）：インスリン イコデク投与後 0～36 時間に実施
- 24 時間グルコースクランプ（12:00～12:00）：インスリン イコデク投与後 40～64 時間に実施
- 24 時間グルコースクランプ（20:00～20:00）：インスリン イコデク投与後 144～168 時間に実施

最初のグルコースクランプは治験薬投与時点付近をカバーし、2 回目のグルコースクランプは最大の血糖降下作用が予測される期間をカバーし、3 回目のクランプは投与間隔終了時を含む期間に実施することで作用持続時間を評価した。完全な血糖降下作用は、2.7.2.1.4.3 項に記載したように薬力学モデルを用いて予測した。

血糖降下作用

4569 試験において血糖降下作用を評価した。本試験では、インスリン イコデクの用量は被験者ごとに調節した。したがって、血糖降下作用の評価は臨床的に適切な用量で実施された。3 回すべてのクランプの GIR プロファイルを図 2.7.2.3-42 に示す。

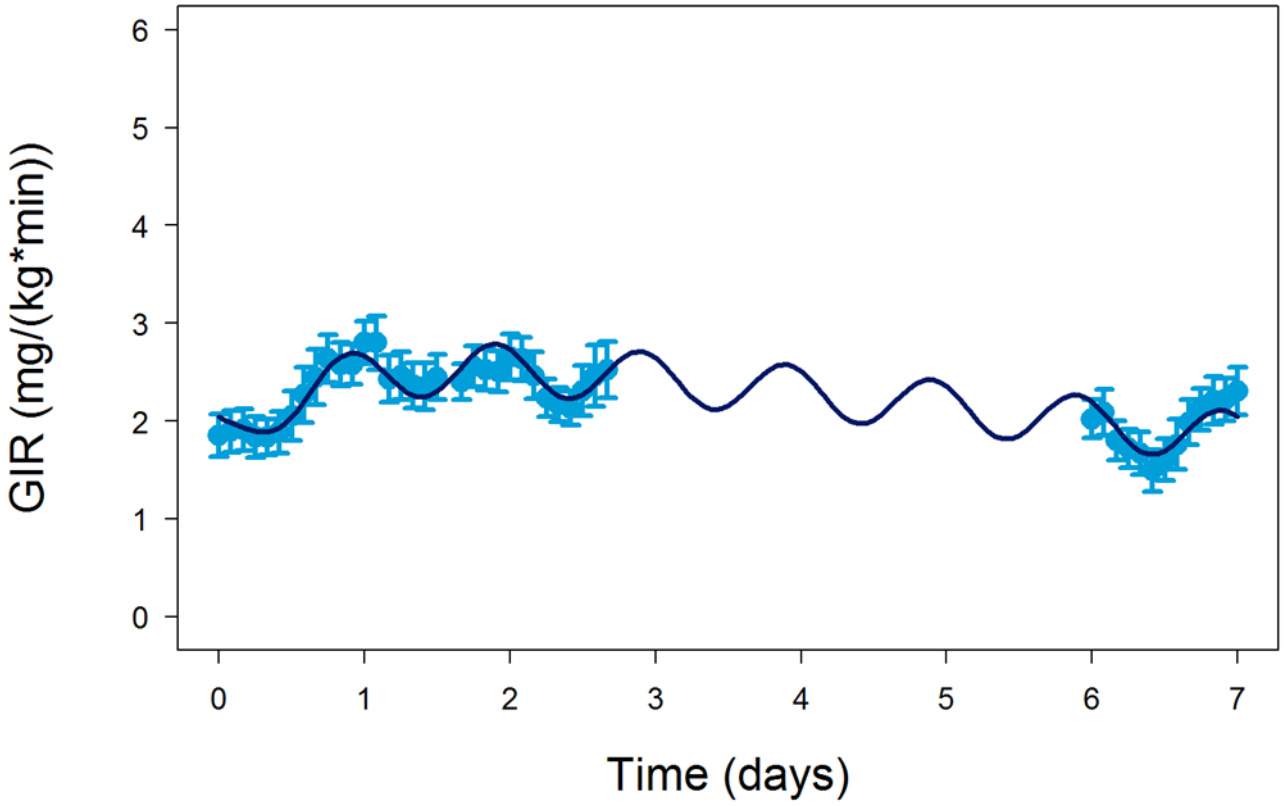
図 2.7.2.3-42　　コーカシアン 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの平均 GIR プロファイル



Notes: Left panel presents mean GIR 0-36 hours after dosing, central panel presents mean GIR 40-64 hours after dosing and right panel presents mean GIR 144-168 hours after dosing. Mean individual dose of insulin icodec at steady state: 2.9 U/kg (range: 1.5-5.6 U/kg, N = 42). **Abbreviations:** GIR = glucose infusion rate.

図 2.7.2.3-42 に示す実際の GIR プロファイルを、モデルにより推定した 1 週間にわたるデータとともに図 2.7.2.3-43 に示す。インスリン イコデクの薬物動態特性のため、インスリン イコデク濃度はグルコースクランプ期間を通じてほぼ一定であった（2.7.2.3.2.1.2.1 項）。したがって GIR の変動は、夜間のインスリン感受性低下により血糖降下作用が低下する、インスリン感受性の日内変動に起因している可能性が最も高い[13]。

図 2.7.2.3-43　　コーカシアン 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの定常状態での 1 週間にわたる平均 GIR プロファイル（薬物動態／薬力学モデリング）

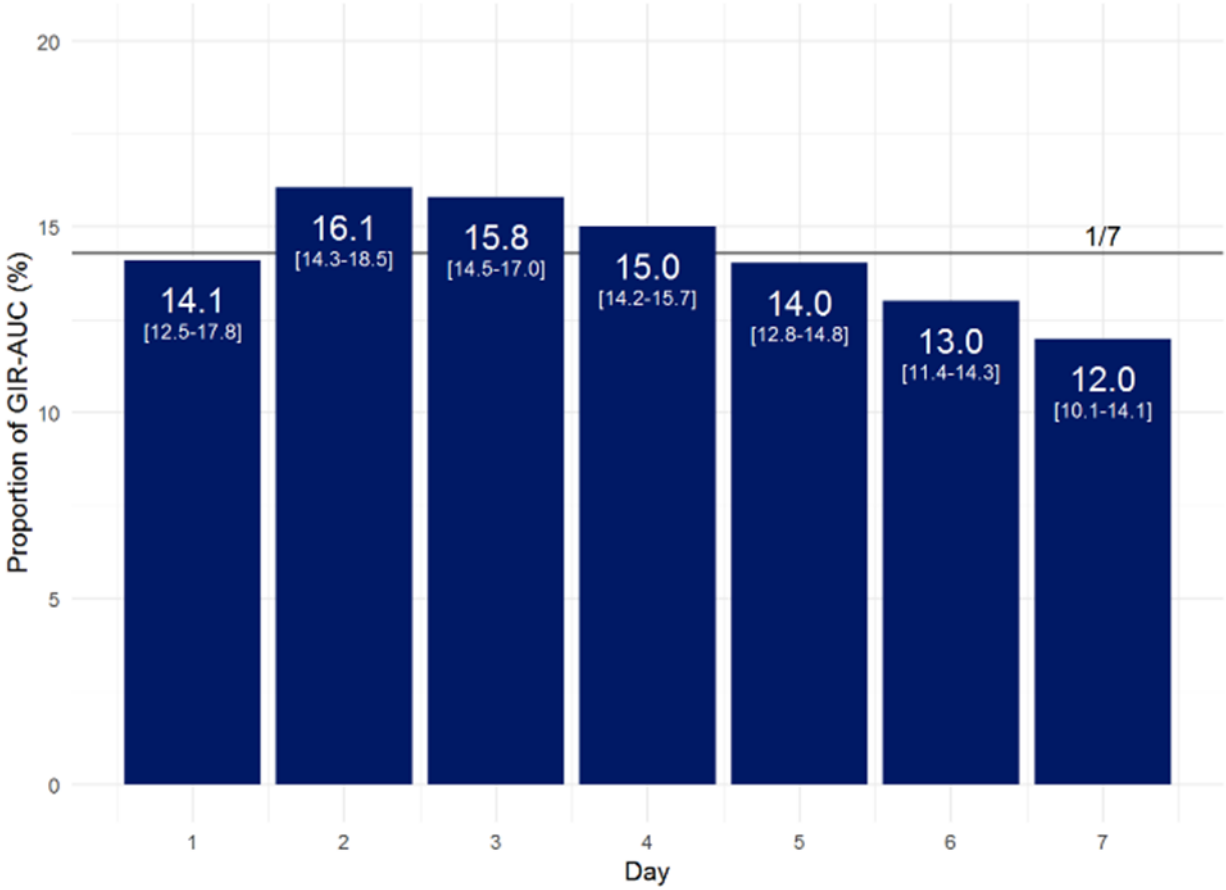


Notes: Points and error bars are mean and 95% confidence interval of individual GIR profiles (pooled across the three steady-state weeks). Line is mean of individual model-predicted GIR profiles (for one steady-state week).
Abbreviations: GIR = glucose infusion rate.

GIR_{max} 到達時間の中央値は 46.5 時間であった（付録 2.7.2.5.1）。

モデリングに基づき、週 1 回投与のインスリン イコデクの投与間隔における 1 日あたりの GIR で示される効果を算出した。1 日あたりの GIR で示される効果への寄与は、1 週間の投与間隔にわたって等しく分配されていた（図 2.7.2.3-44）。この結果はコーカシアン 2 型糖尿病患者を対象とした両試験において認められた。

図 2.7.2.3-44　　コーカシアン 2 型糖尿病患者におけるモデルにより予測した 1 週間の投与間隔の 1 日あたりの GIR で示される効果の分布

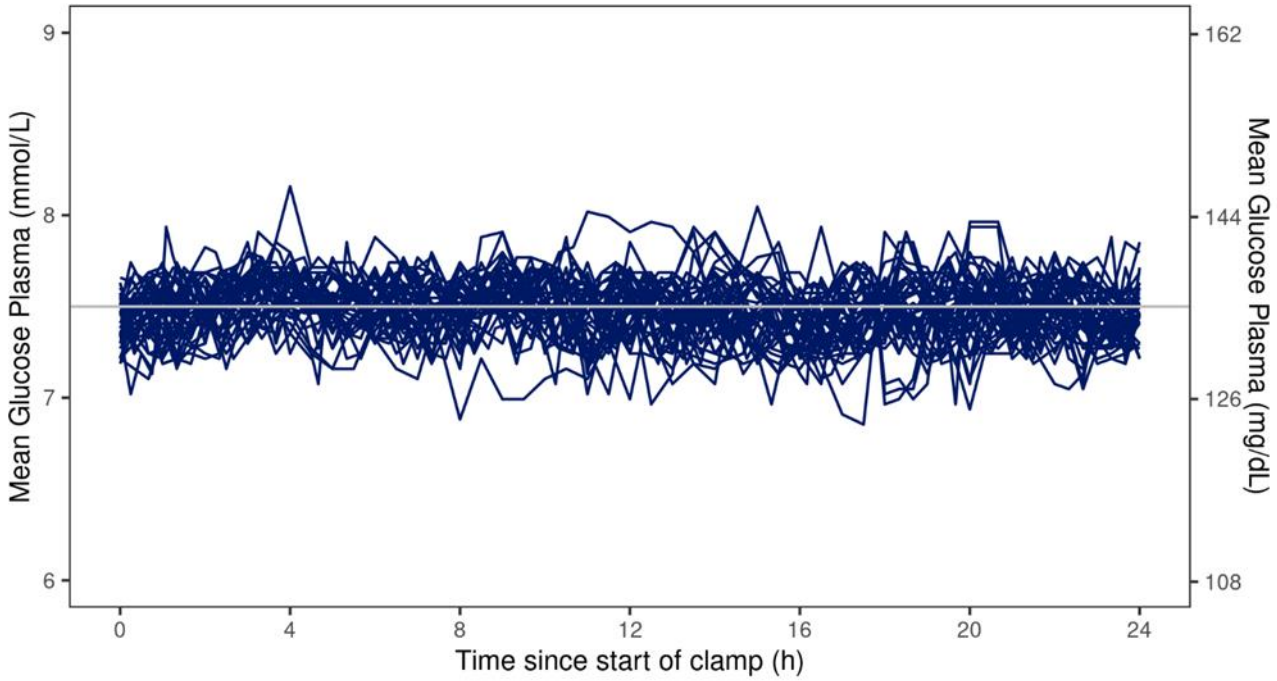


Notes: Numbers on bars are mean and range of daily proportions of total weekly GIR-AUC based on individual model-predicted GIR profiles. The full horizontal line shows the GIR contribution if the contribution per day was exactly the same each day.
Abbreviations: GIR = glucose infusion rate.

作用持続時間

4569 試験では、1 週間の投与間隔の最後の 24 時間をカバーするグルコースクランプ期間における血中グルコース濃度プロファイルは目標値を維持できており、グルコースクランプの終了時点においてグルコースエスケープ（血中グルコース濃度が目標値より上昇する現象）は認められなかった（図 2.7.2.3-45）。これはコーカシアン 2 型糖尿病患者において臨床的に適切な用量を投与した場合の作用持続時間が 1 週間を超えることを示唆している。これらの結果は、モデルにより予測した GIR プロファイルにおいて投与間隔全体にわたってグルコースが注入されたことからも裏付けられる（図 2.7.2.3-43）。

図 2.7.2.3-45　　コーカシアン 2 型糖尿病患者における定常状態での投与間隔の最後の 24 時間（投与後 144～168 時間）の被験者個々の血中グルコース濃度プロファイル



Notes: Horizontal grey line at 7.5 mmol/L (135 mg/dL) indicates clamp target. **Abbreviations:** h = hours.

2.7.2.3.3.1.2　　1 型糖尿病患者

要約すると、1 型糖尿病患者においてインスリン イコデクの血糖降下作用は 1 週間持続した。

2.7.2.3.3.1.2.1 コーカシアン 1 型糖尿病患者

全体として、コーカシアン 1 型糖尿病患者において、インスリン イコデクの血糖降下作用は投与間隔の 1 週間を通じて概ね等しく分配され、血糖降下作用は 1 週間持続した。

4225 試験では、コーカシアン 1 型糖尿病患者を対象としてインスリン イコデクの定常状態における薬力学的作用特性を検討した。本試験は、8 週間のインスリン イコデク週 1 回投与（用量が十分であった被験者の平均用量：2.0 単位/kg/週、範囲 1.2～3.2 単位/kg/週）及び 2 週間のインスリン グラルギン 1 日 1 回投与（用量が十分であった被験者の平均用量：0.29 単位/kg/日、範囲 0.2～0.5 単位/kg/日）を評価した、1 施設、無作為割り付け、2 期クロスオーバー、非盲検、反復投与試験であった。各被験者の用量は、観察期間において朝食前の血糖自己測定値が目標血糖値である 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）の範囲内となるように被験者ごとの Basal インスリン用量を調節することで最適化した。インスリン イコデク及びインスリン グラルギンの 1 週間あたりの用量は同程度であった〔4225 試験（Module 5.3.4.2）Table 10-7〕。

1 週間にわたるグルコースクランプは実施できないため、1 週間の投与間隔におけるインスリン イコデクの血糖降下作用は、以下に述べる部分的なグルコースクランプに基づく薬力学モデリングを用いて評価した。

インスリン イコデクの部分的な薬力学的作用特性を、7 日間にわたる投与間隔のうち 2 日間超をカバーするように定常状態において 2 回の正常血糖クランプ〔グルコースクランプの目標値：6.7 mmol/L（120 mg/dL）〕により測定した：

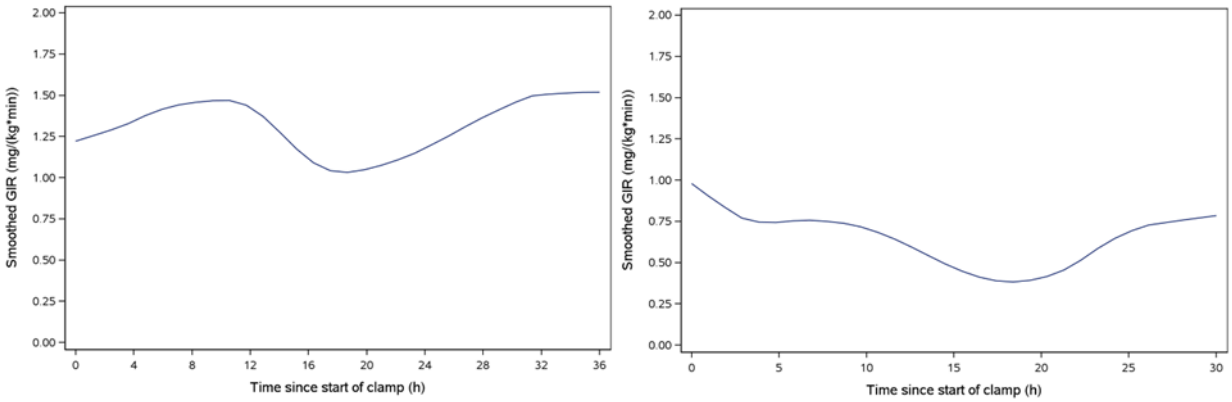
- 36 時間グルコースクランプ（12:00～24:00）：インスリン イコデク投与後 16～52 時間に実施
- 30 時間グルコースクランプ（14:00～20:00）：インスリン イコデク投与後 138～168 時間に実施

最初のグルコースクランプは最大の血糖降下作用が予測される期間をカバーし、2 回目のグルコースクランプは投与間隔終了時を含む期間に実施することで作用持続時間を評価した。完全な血糖降下作用は、2.7.2.1.4.3 項に記載したように薬力学モデルを用いて予測した。

血糖降下作用

7 週間のインスリン イコデク週 1 回投与後に、部分的な GIR プロファイルを得た。2 回のグルコースクランプにおける GIR プロファイルを図 2.7.2.3-46 に示す。

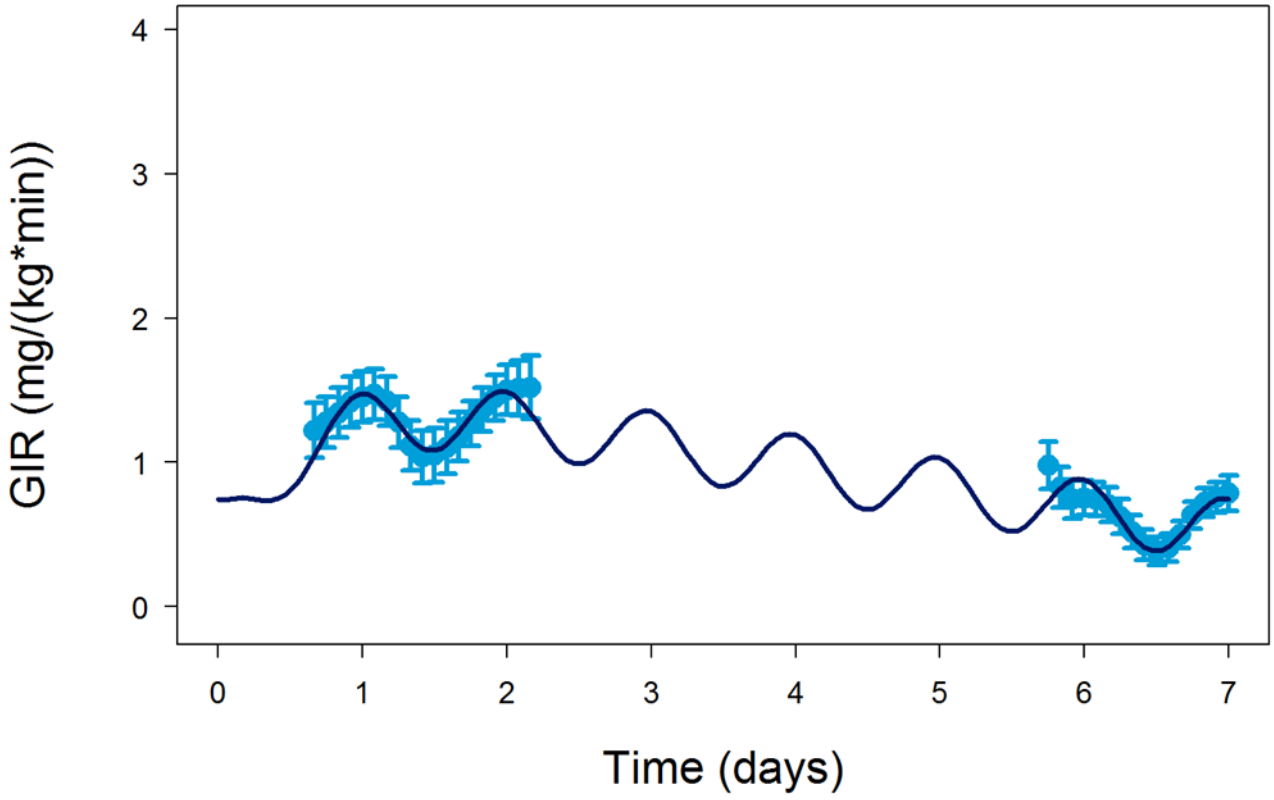
図 2.7.2.3-46　　コーカシアン 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクのスムージング化した平均 GIR プロファイル



Notes: The figure to the left presents the 36-hour clamp, the right figure presents the 30-hour clamp. Mean individual dose of insulin icodec at steady state: 2.0 U/kg (range: 1.2-3.3 U/kg, N = 49). Only sufficiently-dosed subjects included.
Abbreviations: GIR = glucose infusion rate; h = hours.

図 2.7.2.3-46 に示す実際の GIR プロファイルを、モデルにより推定した 1 週間全体のデータと合わせて図 2.7.2.3-47 に示す。インスリン イコデクの薬物動態特性のため、インスリン イコデク濃度はグルコースクランプ期間を通じてほぼ一定であった（2.7.2.3.2.1.2.1 項）。したがって GIR の変動は、夜間のインスリン感受性低下により血糖降下作用が低下する、インスリン感受性の日内変動に起因している可能性が最も高い[13]。

図 2.7.2.3-47　　コーカシアン 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの定常状態での 1 週間にわたる平均 GIR プロファイル（薬物動態／薬力学モデリング）

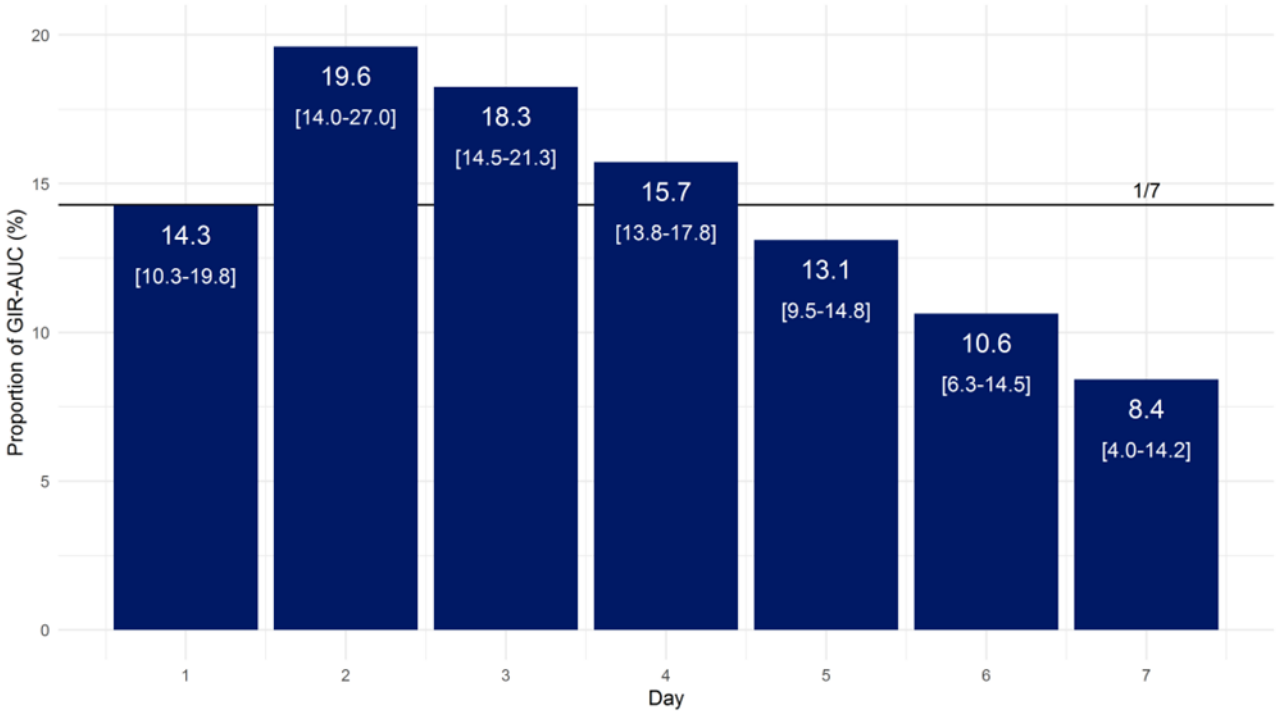


Notes: Includes sufficiently-dosed subjects. Line is mean of individual model-predicted GIR profiles. Points and error bars are mean and 95% confidence interval of individual smoothed GIR profiles. **Abbreviations:** GIR = glucose infusion rate.

GIR_{max} 到達時間の中央値は 46 時間であった（付録 2.7.2.5.1）。

モデリングに基づき、週 1 回投与のインスリン イコデクの投与間隔における 1 日あたりの GIR で示される効果を算出した。1 日あたりの GIR で示される効果への寄与は、1 週間の投与間隔にわたって概ね等しく分配されていた（図 2.7.2.3-48）。

図 2.7.2.3-48　　コーカシアン 1 型糖尿病患者におけるモデルにより予測した 1 週間の投与間隔の 1 日あたりの GIR で示される効果の分布



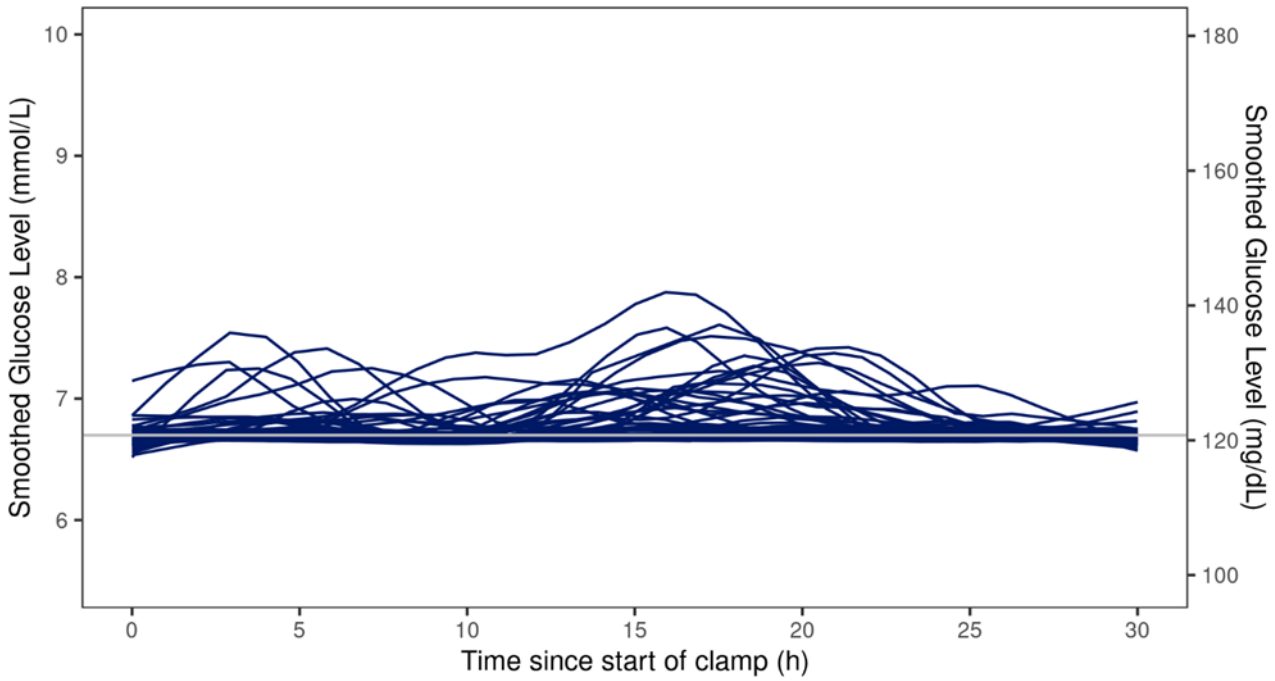
Notes: Numbers on bars are mean and range of daily proportions of total weekly GIR-AUC based on individual model-predicted GIR profiles. The full horizontal line shows the GIR contribution if the contribution per day was exactly the same each day.
Abbreviations: GIR = glucose infusion rate.

作用持続時間

1 週間の投与間隔の最後の 30 時間をカバーするグルコースクランプ期間の血中グルコース濃度プロファイルは目標値に維持されており、グルコースクランプの終了時点においてグルコースエスケープは認められなかった（図 2.7.2.3-49）。これは、コーカシアン 1 型糖尿病患者において臨床的に適切な用量を投与した場合の作用持続時間が 1 週間を超えることを示唆している。これらの結果は、モデルにより予測した GIR プロファイルにおいて投与間隔全体にわたってグルコースが注入されたことからも裏付けられる（図 2.7.2.3-47）。

図 2.7.2.3-49 に示したデータは十分な用量の投与を受けたコーカシアン被験者の結果である。一部の被験者に認められた変動の大きさと投与間隔の終了時点における効果の低さから、本試験においてインスリン イコデクの用量調節をより厳密に行っていれば良好な血糖コントロールが得られた可能性があったことが示された。

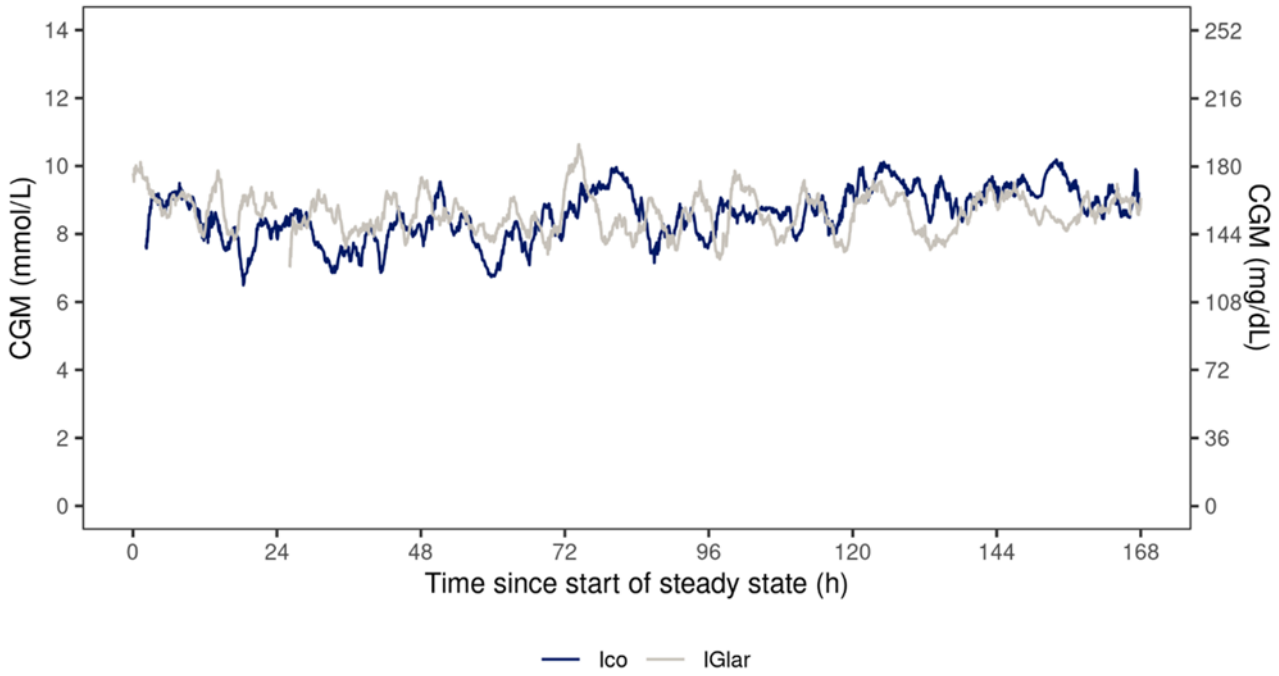
図 2.7.2.3-49　コーカシアン 1 型糖尿病患者における定常状態での投与間隔の最後の 30 時間（投与後 138～168 時間）における被験者個々の血中グルコース濃度プロファイル



Notes: Only sufficiently-dosed subjects were included. Horizontal grey line at 6.7 mmol/L (120 mg/dL) indicates clamp target.
Abbreviations: h = hours.

さらに、コーカシアン 1 型糖尿病患者において、定常状態で 1 週間にわたり持続血糖測定を行った（図 2.7.2.3-50）。CGM の結果から、インスリン イコデクの投与を受けたコーカシアン被験者の血糖値の変動はわずかであることが示され、1 週間の投与間隔を通して血糖値がコントロールされていたことが裏付けられた。しかし、本試験が治療試験であった場合には、一部の被験者においてインスリン イコデクの用量を増量すべきであったことは明らかであった。

図 2.7.2.3-50　　コーカシアン 1 型糖尿病患者における 1 週間の定常状態での平均 CGM プロファイル



Notes Only sufficiently-dosed subjects were included. **Abbreviations:** CGM = continuous glucose monitoring; h = hours; Ico = insulin icodec; IGlar = insulin glargine.

2.7.2.3.3.1.2.2 日本人 1 型糖尿病患者

全体として、日本人 1 型糖尿病患者において、インスリン イコデクの血糖降下作用は投与間隔の 1 週間を通じて概ね等しく分配され、血糖降下作用は 1 週間持続した。

4422 試験では、日本人 1 型糖尿病患者を対象としてインスリン イコデクの定常状態における薬力学的作用特性を検討した。本試験は、8 週間のインスリン イコデク週 1 回投与（用量が十分であった被験者の平均用量：1.6 単位/kg/週、範囲 1.2～2.4 単位/kg/週）及び 2 週間のインスリン グラルギン 1 日 1 回投与（用量が十分であった被験者の平均用量：0.22 単位/kg/日、範囲 0.2～0.3 単位/kg/日）を比較する、1 施設、無作為割り付け、2 期クロスオーバー、非盲検、反復投与試験であった。各被験者の用量は、観察期間において朝食前の血糖自己測定値が目標血糖値である 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）の範囲内となるように被験者ごとの Basal インスリン用量を調節することで最適化した（表 2.7.2.1-3）。インスリン イコデク及びインスリン グラルギンの 1 週間あたりの用量は同程度であり〔4422 試験（Module 5.3.4.2）Table 14.2.3〕、試験デザインはコーカシアン被験者を対象とした 4225 試験と同様であった。

1 週間にわたるグルコースクランプは実施できないため、1 週間の投与間隔におけるインスリン イコデクの血糖降下作用は、以下に述べる部分的なグルコースクランプに基づく薬力学モデリングを用いて評価した。

インスリン イコデクの部分的な薬力学的作用特性を、7 日間にわたる投与間隔のうち 2 日間近くをカバーするように定常状態において 2 回の正常血糖クランプ〔グルコースクランプの目標値：6.7 mmol/L（120 mg/dL）〕により測定した：

- 24 時間グルコースクランプ（20:00～20:00）：インスリン イコデク投与後 24～48 時間に実施

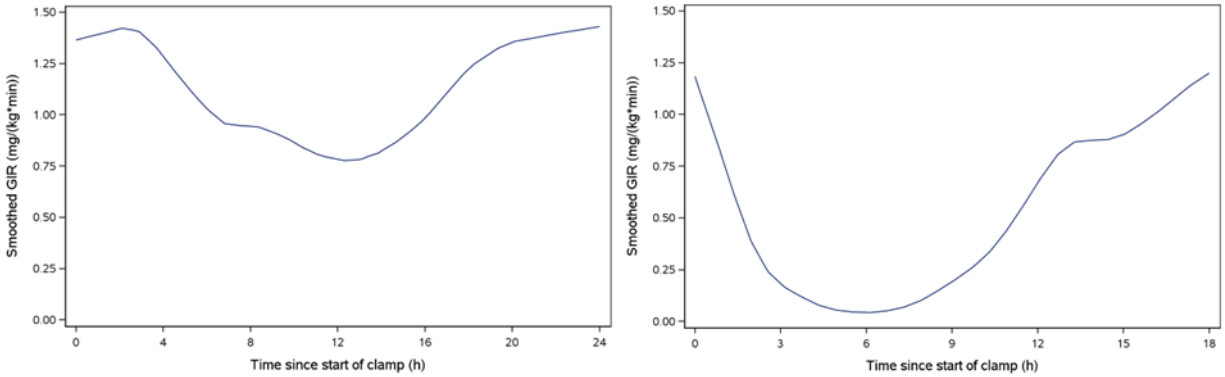
- 18 時間グルコースクランプ（2:00～20:00）：インスリン イコデク投与後 150～168 時間に実施

最初のグルコースクランプは最大の血糖降下作用が予測される期間をカバーし、2 回目のグルコースクランプは投与間隔終了時を含む期間に実施することで作用持続時間を評価した。完全な血糖降下作用は、2.7.2.1.4.3 項に記載したように薬力学モデルを用いて予測した。

血糖降下作用

7 週間のインスリン イコデク週 1 回投与後に、部分的な GIR プロファイルを得た。2 回のグルコースクランプにおける GIR プロファイルを図 2.7.2.3-51 に示す。

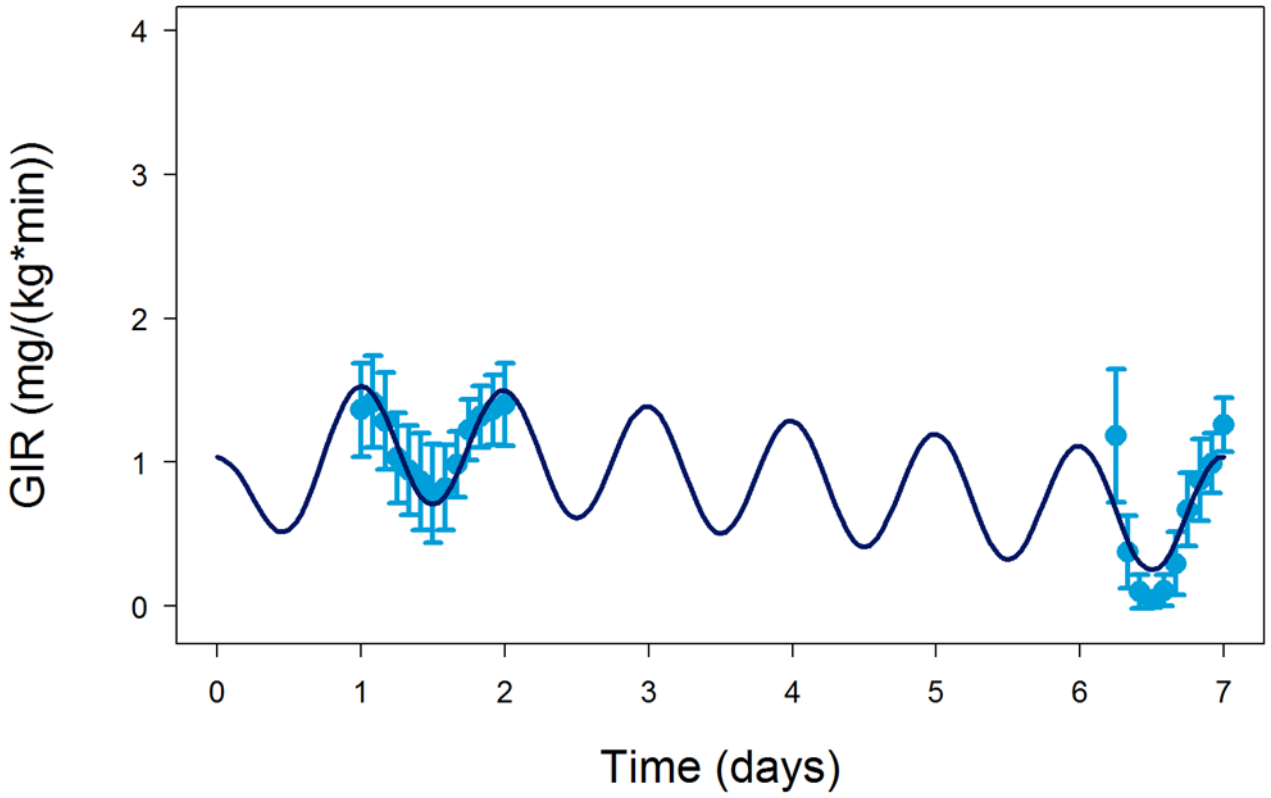
図 2.7.2.3-51　　日本人 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクのスムージング化した平均 GIR プロファイル



Notes: The figure to the left represents the 24-hour clamp, the right figure represents the 18-hour clamp. Mean individual dose of insulin icodec at steady state: 1.6 U/kg (range: 1.2-2.3 U/kg, N = 13). Only sufficiently-dosed subjects were included.
Abbreviations: GIR = glucose infusion rate; h = hours.

図 2.7.2.3-51 に示す実際の GIR プロファイルを、モデルにより推定した 1 週間全体のデータと合わせて図 2.7.2.3-52 に示す。インスリン イコデクの薬物動態特性のため、インスリン イコデク濃度はグルコースクランプ期間を通じてほぼ一定であった（2.7.2.3.2.1.2.2 項）。したがって GIR の変動は、夜間のインスリン感受性低下により血糖降下作用が低下する、インスリン感受性の日内変動に起因している可能性が最も高い[13]。

図 2.7.2.3-52　　日本人 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの定常状態での 1 週間にわたる平均 GIR プロファイル（薬物動態／薬力学モデリング）

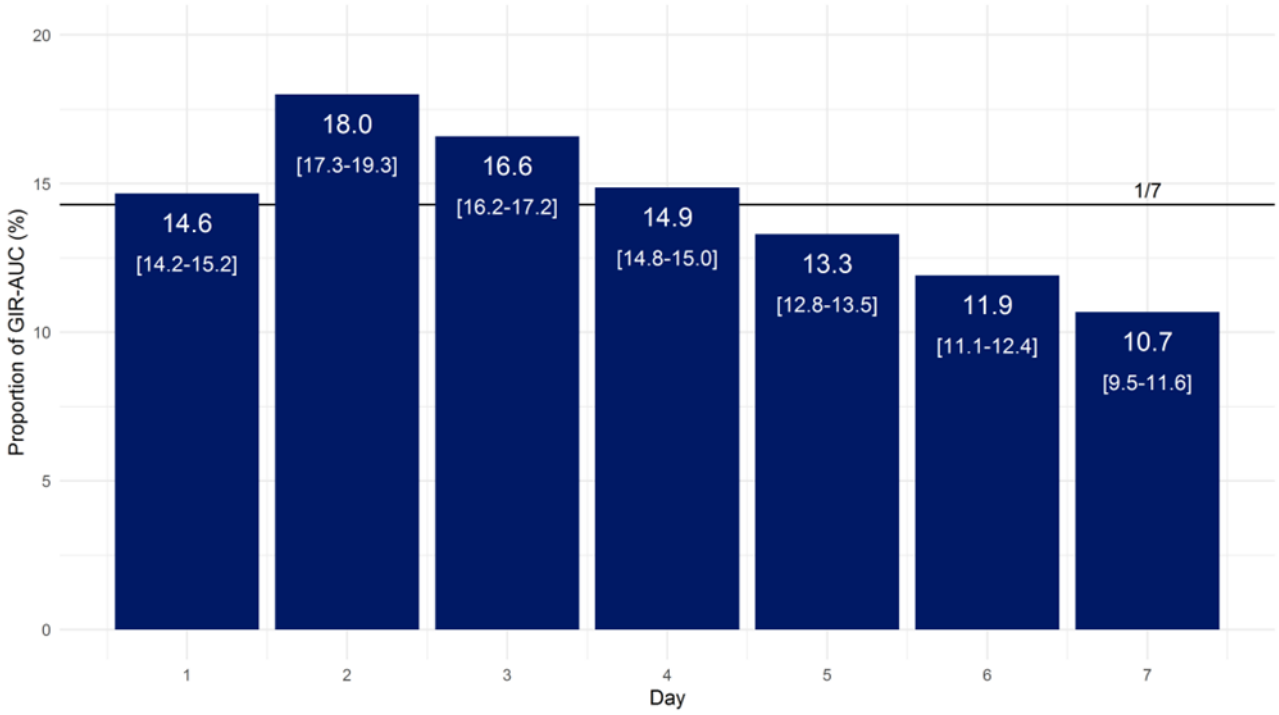


Notes: Includes sufficiently-dosed subjects. Line is mean of individual model-predicted GIR profiles. Points and error bars are mean and 95% confidence interval of individual smoothed GIR profiles. **Abbreviations:** GIR = glucose infusion rate.

GIR_{max} 到達時間の中央値は 24 時間であった（付録 2.7.2.5.1）。

モデリングに基づき、週 1 回投与のインスリン イコデクの投与間隔における 1 日あたりの GIR で示される効果を算出した。1 日あたりの GIR で示される効果への寄与は、1 週間の投与間隔にわたって概ね等しく分配されていた（図 2.7.2.3-53）。

図 2.7.2.3-53　日本人 1 型糖尿病患者におけるモデルにより予測した 1 週間の投与間隔の 1 日あたりの GIR で示される効果の分布



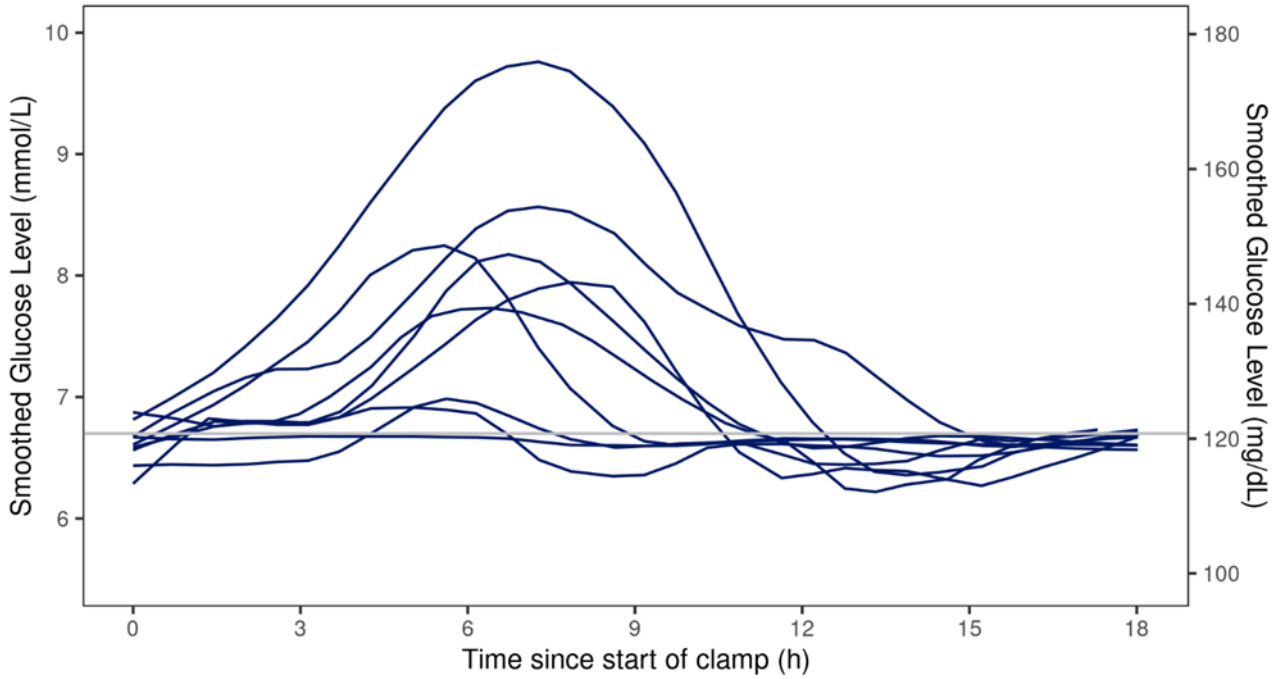
Notes: Numbers on bars are mean and range of daily proportions of total weekly GIR-AUC based on individual model-predicted GIR profiles. The full horizontal line shows the GIR contribution if the contribution per day was exactly the same each day.
Abbreviations: GIR = glucose infusion rate.

作用持続時間

1 週間の投与間隔の最後の 18 時間をカバーするグルコースクランプ期間の血中グルコース濃度プロファイルは目標値に維持されており、グルコースクランプの終了時点においてグルコースエスケープは認められなかった（図 2.7.2.3-54）。これは、日本人 1 型糖尿病患者において臨床的に適切な用量を投与した場合の作用持続時間が 1 週間を超えることを示唆している。これらの結果は、モデルにより予測した GIR プロファイルにおいて投与間隔全体にわたってグルコースが注入されたことからも裏付けられる（図 2.7.2.3-52）。

図 2.7.2.3-54 に示したデータは十分な用量の投与を受けた日本人被験者の結果である。一部の被験者に認められた変動の大きさと投与間隔の終了時点における効果の低さから、本試験においてインスリン イコデクの用量調節をより厳密に行っていれば良好な血糖コントロールが得られた可能性があったことが示された。

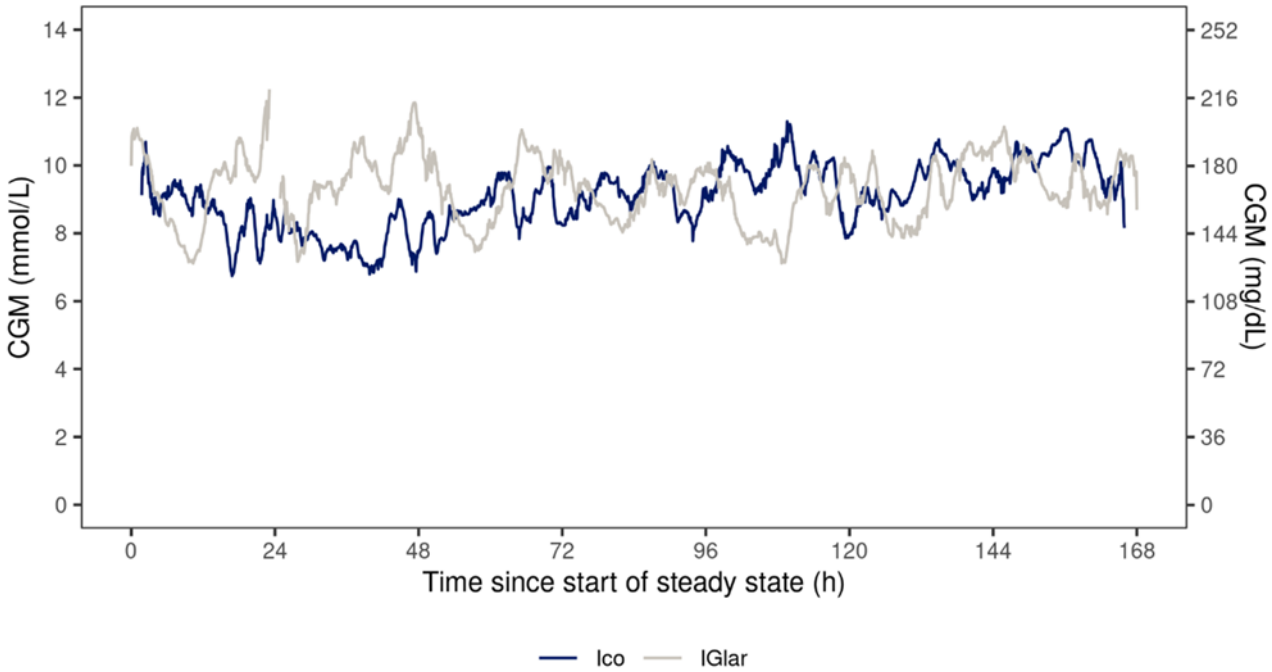
図 2.7.2.3-54　日本人 1 型糖尿病患者における定常状態での投与間隔の最後の 18 時間（投与後 150～168 時間）における被験者個々の血中グルコース濃度プロファイル



Notes: Only sufficiently-dosed subjects were included. Horizontal grey line at 6.7 mmol/L (120 mg/dL) indicates clamp target.
Abbreviations: h = hours.

さらに、日本人 1 型糖尿病患者において、定常状態で 1 週間にわたり持続血糖測定を行った（図 2.7.2.3-55）。CGM の結果から、インスリン イコデクの投与を受けた日本人被験者の血糖値の変動はわずかであることが示され、1 週間の投与間隔を通して血糖値がコントロールされていたことが裏付けられた。しかし、本試験が治療試験であった場合には、一部の被験者においてインスリン イコデクの用量を増量すべきであったことは明らかであった。

図 2.7.2.3-55　　日本人 1 型糖尿病患者における 1 週間の定常状態での平均 CGM プロファイル



Notes Full analysis set. **Abbreviations:** CGM = continuous glucose monitoring; h = hours; Ico = insulin icodec; IGlar = insulin glargine.

2.7.2.3.3.1.3　　モル用量比

全体として、同じモル用量で投与した場合、インスリン イコデクはインスリン デグルデク（2 型糖尿病患者で検討）及びインスリン グラルギン（1 型糖尿病患者で検討）と同程度の血糖降下作用が認められた。

対照群が含まれた 3 つの試験において、モル用量比を評価した。2 型糖尿病患者においてインスリン デグルデク（4314 試験）及び 1 型糖尿病患者においてインスリン グラルギン（4225 試験及び 4422 試験）とインスリン イコデクとをそれぞれ比較し、推定された生物学的有効性の要約を表 2.7.2.3-22 に示す。

全体として、インスリン イコデクはインスリン グラルギン 100 単位/mL 及びインスリン デグルデクと同等の効力を有すると考えられ、外挿によりインスリン デテミル及び NPH インスリンとも同等の効力を有すると考えられる（Module 2.7.3.3.3）。

表 2.7.2.3-22　　1 週間全体（0～168 時間）でのモル用量比

Population (Trial)	Comparator	Estimated relative bio-efficacy [95% CI]
Caucasian subjects with T2D (4314)	IDeg	103% [74-144%]
Caucasian subjects with T1D (4225)	IGlar	119% [100-143%]
Japanese subjects with T1D (4422)	IGlar	101% [82-124%]

Abbreviations: CI = confidence interval; IDeg = insulin degludec; IGlar = insulin glargine.

2.7.2.3.3.1.4　定常状態における薬力学的作用特性の要約

2 型糖尿病患者では、インスリン イコデクの血糖降下作用が投与間隔の 1 週間を通じて等しく分配され、インスリン イコデクの血糖降下作用は 1 週間持続した。投与間隔の最後の 24 時間における血中グルコースプロファイルは目標血糖値に維持され、グルコースエスケープは認められず、2 型糖尿病患者において作用持続時間が 1 週間であることが裏付けられた。

1 型糖尿病患者では、インスリン イコデクの血糖降下作用が投与間隔の 1 週間を通じて概ね等しく分配され、インスリン イコデクの血糖降下作用は 1 週間持続した。投与間隔の最後の 18～24 時間における血中グルコースプロファイルにグルコースエスケープは認められず、コーカシアン 1 型糖尿病患者及び日本人 1 型糖尿病患者において作用持続時間が 1 週間であることが裏付けられた。しかし、4225 試験及び 4422 試験に組み入れられた一部の 1 型糖尿病患者においては、これらの試験が治療試験であった場合には、血糖コントロールを最適化するためにインスリン イコデクの用量を増量すべきであったことは明らかであった。したがって、1 型糖尿病患者を対象としたこれらの試験で得られた薬力学的作用に関する結果は、特に投与間隔の最後の部分において、インスリン イコデクの血糖降下作用を過小評価している可能性がある。

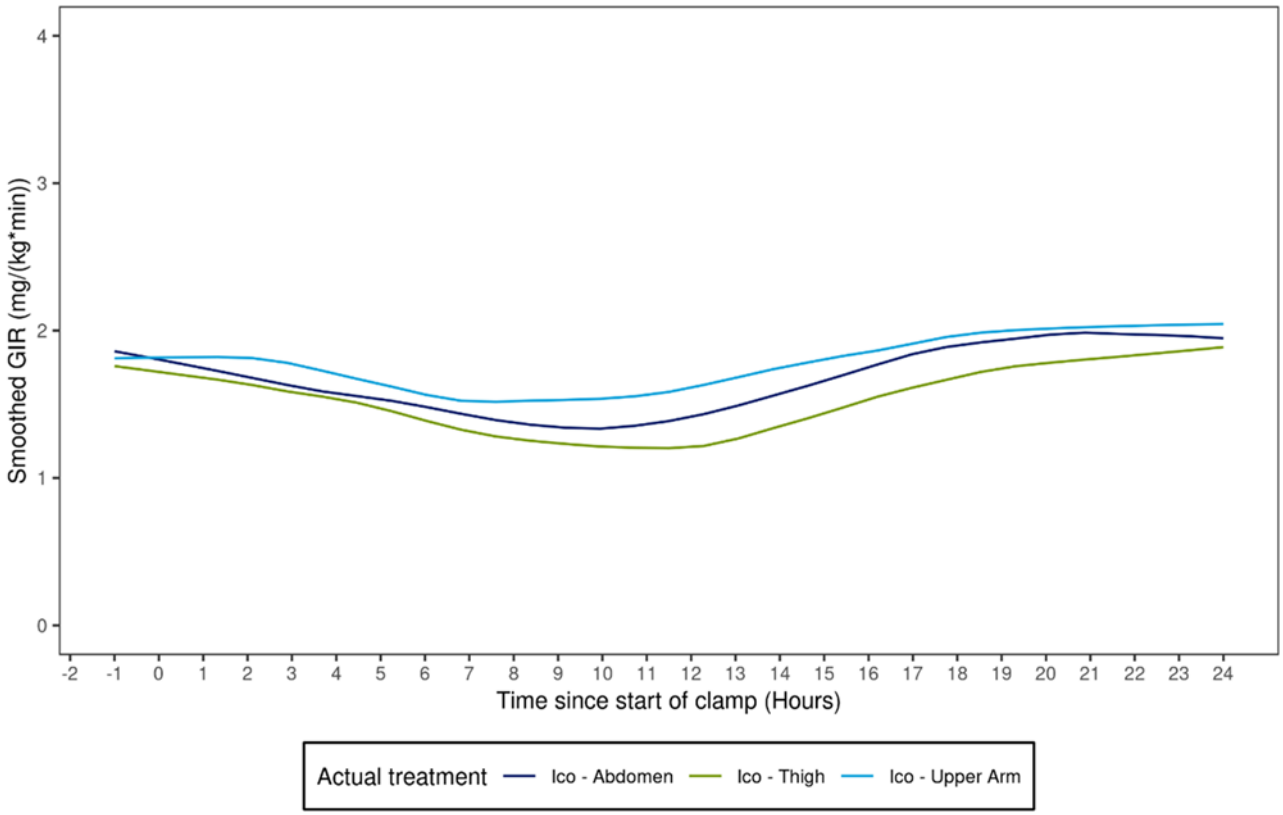
2.7.2.3.3.2　投与部位

全体として、コーカシアン 2 型糖尿病患者において大腿部、腹部及び上腕部へ皮下投与後のインスリン イコデクの血糖降下作用は同様であった。

4572 試験では、異なる部位へ皮下投与した時のインスリン イコデクの血糖降下作用を検討した。本試験は 1 施設、無作為割り付け、非盲検、3 期クロスオーバー試験であった。

2 型糖尿病患者において大腿部、腹部及び上腕部へ皮下投与した時のインスリン イコデクの血糖降下作用を測定するため、正常血糖クランプが実施された〔グルコースクランプの目標値：7.5 mmol/L（135 mg/dL）〕。部分的な血糖降下作用（GIR として測定）は、最大の血糖降下作用が予測される期間をカバーするように投与後 36～60 時間まで測定した（図 2.7.2.3-56）。

図 2.7.2.3-56　　コーカシアン 2 型糖尿病患者における異なる投与部位でのスムージング化した平均 GIR プロファイル



Notes: The time period 0-24 hours corresponds to 36-60 hours after dosing. **Abbreviations:** GIR = glucose infusion rate.

2.7.2.3.3.3　内因性要因

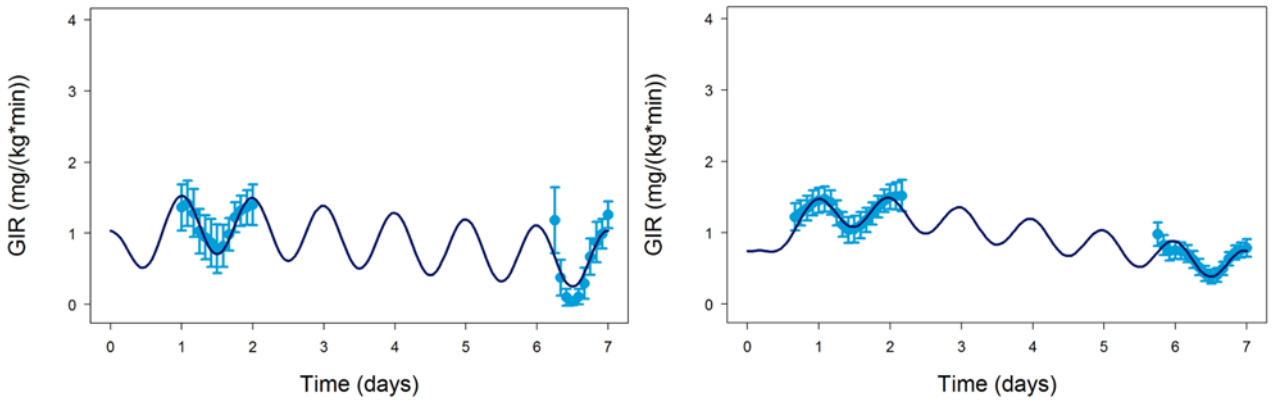
2.7.2.3.3.3.1　人種及び民族

2.7.2.3.3.3.1.1 日本人被験者とコーカシアン被験者の比較

全体として、インスリン イコデクの血糖降下作用は日本人 1 型糖尿病患者及びコーカシアン 1 型糖尿病患者において同程度であった。血糖降下作用は、いずれの集団においても投与間隔の 1 週間を通じて概ね等しく分配され、作用持続時間は臨床的に適切な用量において 1 週間を超えた。

インスリン イコデクの薬力学的作用特性は、日本人 1 型糖尿病患者（4422 試験）及びコーカシアン 1 型糖尿病患者（4225 試験）において評価した。いずれの集団においても、2 回の正常血糖クランプから得られたデータを、1 週間の投与間隔全体にわたる GIR を評価するための薬力学的モデリングの入力値として用いた（図 2.7.2.1-2）。モデリングの結果により、1 週間の投与間隔にわたり GIR が安定していることが示された（図 2.7.2.3-57）。

図 2.7.2.3-57　日本人 1 型糖尿病患者（左）及びコーカシアン 1 型糖尿病患者（右）における定常状態でのインスリン イコデクの 1 週間にわたる平均 GIR プロファイル（薬物動態／薬力学モデリング）



Notes: Time is measured in hours (h) after dosing. GIR profiles are presented for Japanese subjects (left) and Caucasian subjects (right). Plots include sufficiently-dosed subjects.

日本人 1 型糖尿病患者及びコーカシアン 1 型糖尿病患者において、血中グルコース濃度は 2 つのグルコースクランプ期間で一定かつ安定しており、作用持続時間は 1 週間の投与間隔全体をカバーした（付録 2.7.2.5.3、Figure 5.3.24 及び Figure 5.3.25）。ただし、4225 試験及び 4422 試験に組み入れられた一部の 1 型糖尿病患者では、血糖コントロールを最適化するためにインスリン イコデクの用量をより高用量に調節すべきであったことは明らかであった。

2.7.2.3.3.4　2 型糖尿病患者における 2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデクに対する低血糖の発現頻度ならびに生理学的反応

全体として、インスリン グラルギン 1 日 1 回投与と比較して、2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデクの週 1 回投与は臨床的に問題となる低血糖のリスクの増加はみられず、低血糖発現までの時間及び低血糖からの回復までの時間は同程度であった。また、インスリン グラルギンと比較して、インスリン イコデクにより誘発された低血糖発現時では、低血糖症状は同程度であったが、内分泌拮抗反応はやや大きかった。

4462 試験は 2 型糖尿病患者を対象とした無作為割り付け、1 施設、非盲検、2 期クロスオーバー、反復投与試験であった。被験者はインスリン グラルギンを 1 日 1 回投与する 3～28 日間の観察期間から開始し、被験者ごとに Basal インスリンとしてのインスリン グラルギン用量を調整し、最適化した〔血糖自己測定の目標値：4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）〕。この用量は、被験者ごとのインスリン イコデク用量の基準とするだけではなく、2 倍量及び 3 倍量の用量の基準とした。連続した 3 日間の血糖自己測定値が目標範囲内に入った時点で、6 週間のインスリン イコデク週 1 回投与と 12 日間のインスリン グラルギン 1 日 1 回投与のランダムな投与順序に被験者を無作為に割り付けた。各投与期間の間に、インスリン イコデク投与後には 35～49 日間、インスリン グラルギン投与後には 4～11 日間の wash-out 期間を設けた。定常状態において 2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク又はインスリン グラルギンを投与し、インスリン イコデクについては投与後 44 時間、インスリン グラルギンについては投与後 7 時間に低血糖を誘発した（図 2.7.2.1-3）。これらの時間は、各インスリン製剤の血糖降下作用が最大になると予測される時間に相当する。

詳細な情報は 2.7.2.1.4.3.2.3 項に示した。2 倍量及び 3 倍量を投与時の薬物動態に関する評価は 2.7.2.3.2.7 項に示した。

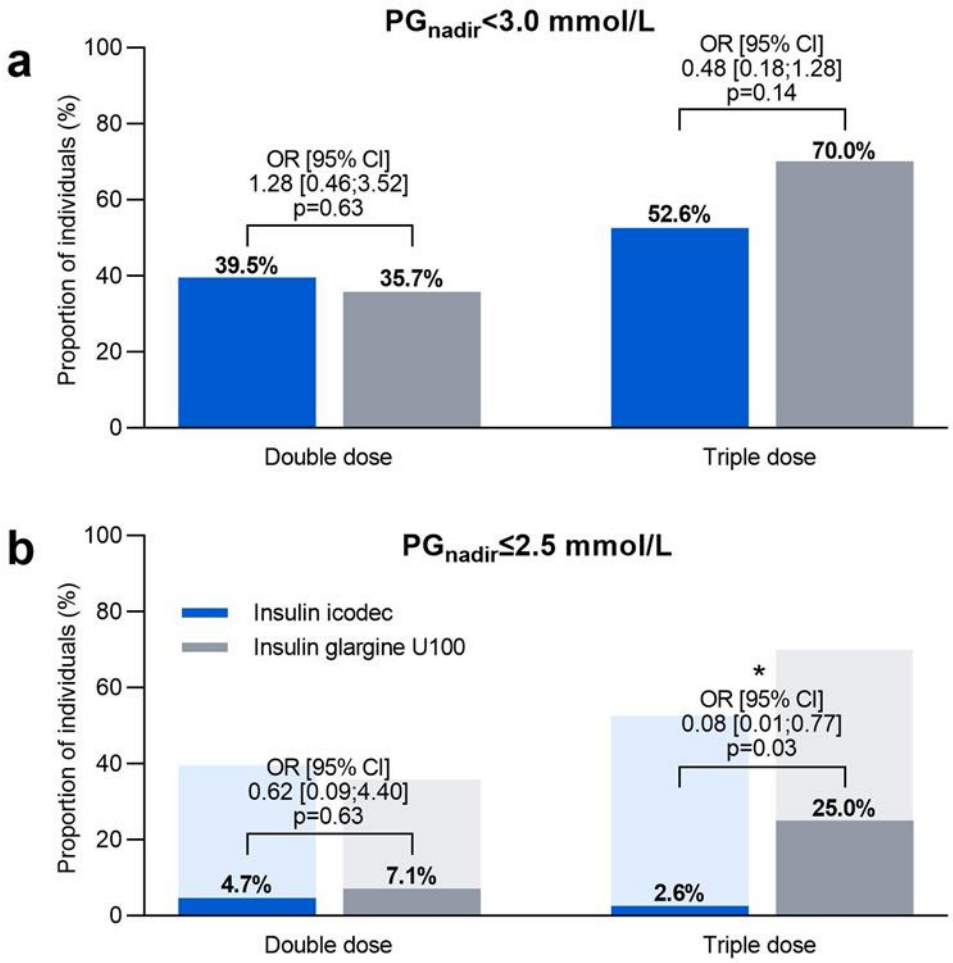
2.7.2.3.3.4.1　低血糖の発現頻度

全体として、次の週の投与を行わなかった場合には、インスリン グラルギンと比較して 2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデクの投与では臨床的に問題となる低血糖のリスクの増加はみられなかった。それに対して、血漿中グルコース濃度の底値（nadir）が 2.5 mmol/L（45 mg/dL）以下となった被験者の割合は、インスリン イコデクと比較してインスリン グラルギンで高く、3 倍量投与時の血漿中グルコース濃度の底値の平均は、インスリン イコデクと比較してインスリン グラルギンで低かった。低血糖からの回復時間及び血漿中グルコース濃度を 5.5 mmol/L（100 mg/dL）まで回復させるために必要なグルコース量は同程度であった。投与期間中、2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデクを投与後のいずれにおいても重大な低血糖は認められなかった。CGM データにより、血糖値がコンセンサスガイダンス [14] の臨床的な目標範囲内に十分に収まっていることが示された。

低血糖の発現

インスリン グラルギンと比較して、インスリン イコデク投与後に臨床的に問題となる低血糖〔血漿中グルコース濃度の底値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕を発現した被験者の割合は、2 倍量投与後（インスリン イコデクで 39.5%、インスリン グラルギンで 35.7%、p=0.63）及び 3 倍量投与後（インスリン イコデクで 52.6%、インスリン グラルギンで 70.0%、p=0.14）のいずれにおいても同程度であった（図 2.7.2.3-58）。血漿中グルコース濃度の底値が 2.5 mmol/L（45 mg/dL）以下となった被験者の割合は、2 倍量投与後ではインスリン イコデクとインスリン グラルギンで同程度であり（インスリン イコデクで 4.7%、インスリン グラルギンで 7.1%、p=0.63）、3 倍量投与後ではインスリン グラルギンと比較してインスリン イコデクで統計的に有意に低かった（インスリン イコデクで 2.6%、インスリン グラルギンで 25.0%、p=0.03）（図 2.7.2.3-58）。血漿中グルコース濃度の底値の平均は、2 倍量投与後では投与群間で同程度であったが、3 倍量投与後ではインスリン グラルギンと比較してインスリン イコデクでわずかであるが統計的に有意に高かった（表 2.7.2.3-23）。

図 2.7.2.3-58　　2 倍量及び 3 倍量の投与後に臨床的に問題となる低血糖を発現した被験者の割合



[a] PGnadir <3.0 mmol/L (<54 mg/dL) [b] PGnadir≤ 2.5 mmol/L (≤45 mg/dL). The data from PGnadir <3.0 mmol/L are presented in plot b in a paler shade. Figures are generated based on data from Trial 4462 (Module 5.3.4.2), Tables 11-2, 11-3, and 11-4, Appendix 5.4, Table 5.4.11. **Abbreviations:** CI = confidence interval; OR = odds ratio.

血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から 3.9 mmol/L（70 mg/dL）まで、又は 5.5 mmol/L から 3.0 mmol/L（54 mg/dL）まで低下する時間に投与群間で明らかな違いはみられず（表 2.7.2.3-23）、インスリン イコデクとインスリン グラルギンとの間の生理学的反応が比較可能であることが裏付けられた。

表 2.7.2.3-23　　2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンを投与後の糖力学（glucodynamics）

Endpoint	Double dose		Triple dose	
	Insulin icodec	Insulin glargine	Insulin icodec	Insulin glargine
Mean PG_{nadir} (mmol/L)				
N	43	42	38	40
Geometric mean (CV%)	3.2 (12)	3.3 (17)	3.1 (13)	2.9 (14)
Treatment ratio[a] [95% CI]	0.97 [0.94;1.00]		1.07 [1.04;1.11]	
P-value	0.067		0.0002	
Time to decline from $PG_{5.5\ mmol/L}$ to $PG_{3.9\ mmol/L}$ (hours)[b]				
N	20	19	20	29
Mean (SD)	0.75 (0.39)	1.4 (1.1)	0.67 (0.24)	0.83 (0.46)
Time to decline from $PG_{5.5\ mmol/L}$ to $PG_{3.0\ mmol/L}$ (hours)[c]				
N	17	15	20	28
Mean (SD)	4.8 (4.6)	5.7 (3.2)	3.7 (4.1)	3.1 (2.9)
Time to recovery from PG_{nadir} to $PG_{5.5\ mmol/L}$ (minutes)[d]				
N	15	13	18	22
Mean (SD)	29.4 (9.2)	22.2 (6.0)	24.9 (8.5)	24.4 (7.4)
Glucose needed from PG_{nadir} to $PG_{5.5\ mmol/L}$ (mg/kg)[d]				
N	15	13	18	22
Geometric mean (CV%)	139 (34)	111 (27)	116 (32)	115 (29)

[a] Insulin icodec versus insulin glargine. Described in Section 2.7.2.1.4.5.2.4; [b] Determined in individuals with PG decline to <3.0 mmol/L and/or hypoglycaemia symptoms; [c] Determined in individuals with PG decline to <3.0 mmol/L; [d] Determined in individuals with PG<3.3 mmol/L at the time of initiation of recovery. **Abbreviations:** CI = confidence interval; CV = coefficient of variation; N = number of subjects; PG = plasma glucose; SD = standard deviation.

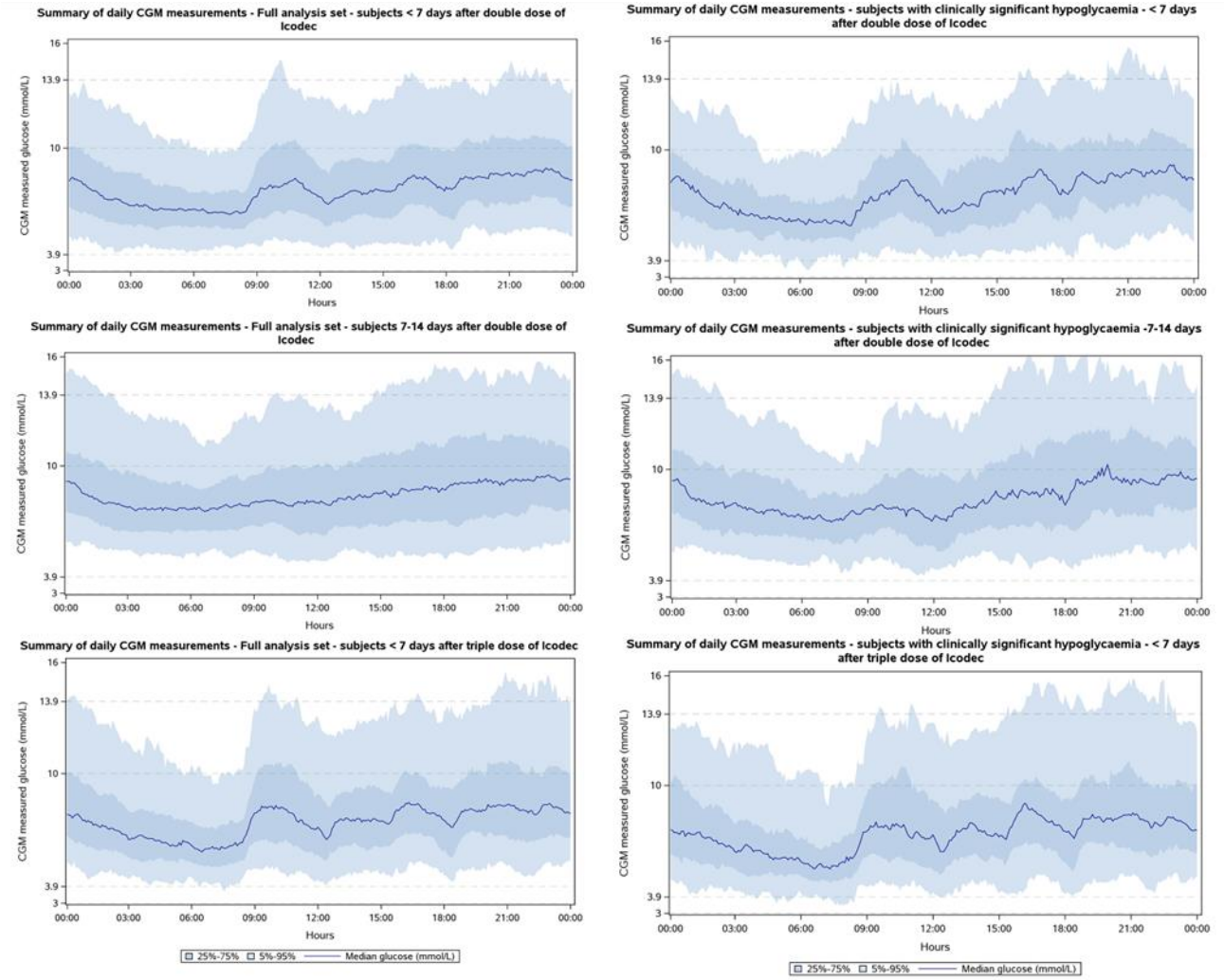
低血糖からの回復

一定のグルコース注入速度（5.5 mg kg^{-1} min^{-1}）のもとで低血糖から回復する期間において、血漿中グルコース濃度が底値から 5.5 mmol/L（100 mg/dL）に回復するまでにかかった時間は平均 30 分弱で、必要グルコース量は平均で 111～139 mg/kg であり、インスリン イコデクとインスリン グラルギンとの間に差は認められなかった（表 2.7.2.3-23）。

2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデクの投与後における持続血糖測定及び安全性

2 倍量のインスリン イコデク投与後の最初の 14 日間及び 3 倍量のインスリン イコデク投与後の最初の 7 日間（低血糖誘発期間を除く）において、血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満であった時間の割合の平均はすべての被験者で低く（インスリン イコデクで 0.15%、インスリン グラルギンで 0.29%）（表 2.7.2.3-24）、低血糖誘発期間において臨床的に問題となる低血糖を発現した被験者においても低い（インスリン イコデクで 0.21%、インスリン グラルギンで 0.56%）ことが CGM により示された（図 2.7.2.3-59 及び表 2.7.2.3-25）。これは、当該期間において低血糖を回避するために被験者及び治験実施医療機関のスタッフが細心の注意を払っていたことを反映している可能性が考えられる。血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満であった時間の割合も低く、すべての被験者ではインスリン イコデクで 0.99%、インスリン グラルギンで 1.6%（表 2.7.2.3-24）であり、臨床的に問題となる低血糖を発現した被験者ではインスリン イコデクで 1.6%及びインスリン グラルギンで 2.7%であった（表 2.7.2.3-25）。2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデクを投与後の当該期間中はその他のインスリン製剤の使用を禁止していたため、結果に対して交絡が生じる可能性はない。CGM から得られたその他のデータを表 2.7.2.3-24 及び表 2.7.2.3-25 に示す。

図 2.7.2.3-59　　2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデク投与後における CGM 中央値の 1 日のプロファイル



Notes: Median daily CGM profiles following a double or triple dose of insulin icodec in all participants (left panels) and in participants with PG_{nadir}<3.0 mmol/L (54 mg/dL) during hypoglycaemia induction (right panels). First row: first week after double dose, second row: second week after double dose and third row: first week after triple dose. The dark blue bands represent the 25th to 75th percentiles and the light blue bands represent the 5th to 95th percentiles. In left panels: N = 38 for double dose and N = 39 for triple dose and in right panels N = 15 for double dose and N = 20 for triple dose.

表 2.7.2.3-24　　2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク投与後に CGM 測定値が目標範囲内であった時間 - 最大の解析対象集団

Time spent in PG range	**14 days after double dose (N=38)** **Mean (SD)** **Median**	**7 days after triple dose (N=39)** **Mean (SD)** **Median**
Time spent < 3.9 mmol/L (70 mg/dL) (%)	0.99 (2.1) 0.22	1.6 (3.5) 0.50
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) (%)	0.15 (0.44) 0.00	0.29 (1.2) 0.00
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180 mg/dL) (%)	74 (16) 78	80 (14) 83
Time spent > 10.0 mmol/L (180 mg/dL) (%)	25 (16) 22	18 (15) 16

Abbreviations: CGM = continuous glucose monitoring; N = number of subjects; PG = plasma glucose; SD = standard deviation.

表 2.7.2.3-25　2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク投与後に CGM 測定値が目標範囲内であった時間 - 臨床的に問題となる低血糖を発現した被験者

Time spent in PG range	**14 days after double dose (N=15)** **Mean (SD)** **Median**	**7 days after triple dose (N=20)** **Mean (SD)** **Median**
Time spent < 3.9 mmol/L(70 mg/dL) (%)	1.6 (2.75) 0.89	2.7 (4.7) 1.1
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) (%)	0.21 (0.45) 0.03	0.56 (1.7) 0.03
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180 mg/dL) (%)	74 (12) 77	78 (17) 81
Time spent > 10.0 mmol/L (180 mg/dL) (%)	24 (13) 22	19 (18) 14

Abbreviations: CGM = continuous glucose monitoring; N = number of subjects; PG = plasma glucose; SD = standard deviation.

投与期間において、重大な低血糖（レベル 3）は認められず、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数はインスリン イコデク（3.4 件／曝露人・年）とインスリン グラルギン（3.0 件／曝露人・年）で同程度であった（表 2.7.2.3-26）。また、レベル 2 の低血糖の平均持続時間はインスリン イコデクで 25.3 分、インスリン グラルギンで 37.7 分であった（表 2.7.2.3-26）。インスリン イコデクにおけるレベル 2 の低血糖の発現件数は、低血糖誘発終了時点から 2 倍量投与後 2 週間まで（3 例 4 件）、及び 3 倍量投与後 1 週間まで（5 例 6 件）において少なかった（付録 2.7.2.5.4、Table 5.4.19 及び Table 5.4.30）。

表 2.7.2.3-26　2 倍量及び 3 倍量を投与後の単位時間あたりの低血糖の発現件数及び低血糖の持続時間

Parameter	**Insulin icodec (N = 43)** **Rate per subject year of exposure**	**Insulin glargine (N = 42)** **Rate per subject year of exposure**
Clinically significant hypoglycaemia (level2)	3.37	3.00
Severe hypoglycaemia (level 3)	0	0
	Duration of hypoglycaemic episodes Mean (SD) in minutes	**Duration of hypoglycaemic episodes Mean (SD) in minutes**
Hypoglycaemia alert value (level 1)	24.8 (13.2)	22.2 (11.1)
Clinically significant hypoglycaemia (level 2)	25.3 (8.5)	37.7 (15.0)
Severe hypoglycaemia (level 3)	0	0

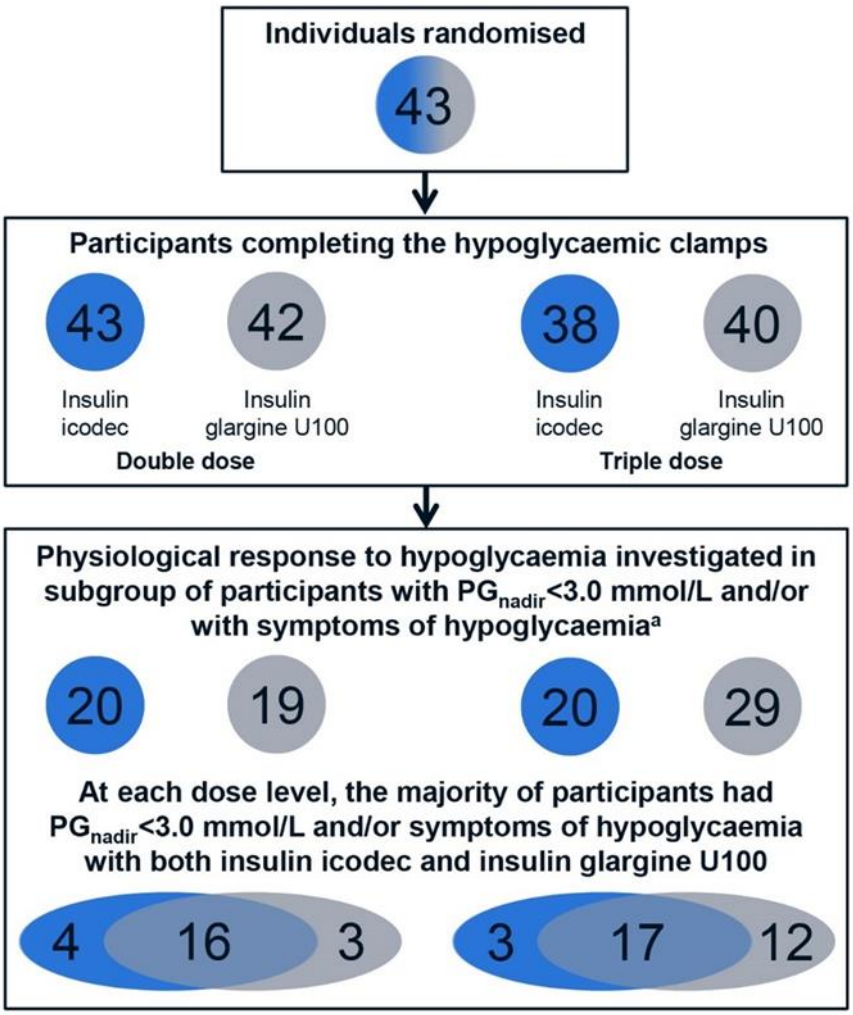
Abbreviations: N = number of subjects; SD = standard deviation.

2.7.2.3.3.4.2　低血糖誘発に対する生理学的反応

本試験で得られた主要な結果は、2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデクを投与後に臨床的に問題となる低血糖〔血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満及び／又は低血糖症状を伴う〕を発現した被験者において、低血糖に対して明確な症候性の拮抗反応が認められたことであった。

低血糖誘発期間において臨床的に問題となる低血糖及び／又は低血糖症状を発現した被験者は、2 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンの投与後ではそれぞれ 20 例及び 19 例、3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンの投与後ではそれぞれ 20 例及び 29 例であった。臨床的に問題となる低血糖（血漿グルコース濃度の底値が 3.0 mmol/L 未満及び／又は低血糖症状を伴う）を発現した被験者は、2 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンの投与後ではそれぞれ 20 例（47%）及び 19 例（45%）、3 倍量を投与後ではそれぞれ 20 例（53%）及び 29 例（73%）であった（図 2.7.2.3-60）。これらの被験者では血漿中グルコース濃度の底値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満及び／又は治験責任医師の判断による低血糖症状が認められた。したがって、これらの被験者により、低血糖に対する生理学的反応の検討に用いるサブグループを形成した。2 つの用量それぞれにおいて、インスリン イコデクのサブグループとインスリン グラルギンのサブグループとの間には被験者の重複が多く認められた。サブグループのベースライン特性は 4462 試験の全被験者と同様であり、2 倍量及び 3 倍量のいずれについてもインスリン イコデクとインスリン グラルギンとの間で同様であった（付録 2.7.2.5.4、Table 5.4.47、Table 5.4.48 及び Table 5.4.49）。

図 2.7.2.3-60　　2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖に対する生理学的反応の解析に含めた被験者の内訳



[a] The number of individuals who only had symptoms of hypoglycaemia (i.e. with PGnadir≥3.0 mmol/L [≥54 mg/dL]) was 3, 4, 0 and 1 for the four treatments (insulin icodec double dose, insulin glargine double dose, insulin icodec triple dose and insulin glargine triple dose, respectively). **Abbreviations:** PG = plasma glucose.

低血糖に対する自覚及び症状

低血糖に対する自覚は、低血糖症状を感じたかどうかを質問することにより評価した。2 倍量の投与後に、血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L 時点（$PG_{3.0mmol/L}$）及び血漿中グルコース濃度が底値（PG_{nadir}）レベルにおいて「あり」と回答した被験者の割合は、インスリン グラルギンと比較してインスリン イコデクで高かった。3 倍の用量の投与後では、$PG_{3.0mmol/L}$ 及び PG_{nadir} のいずれにおいてもインスリン イコデク及びインスリン グラルギン間で被験者の割合は同程度であった（表 2.7.2.3-27）。

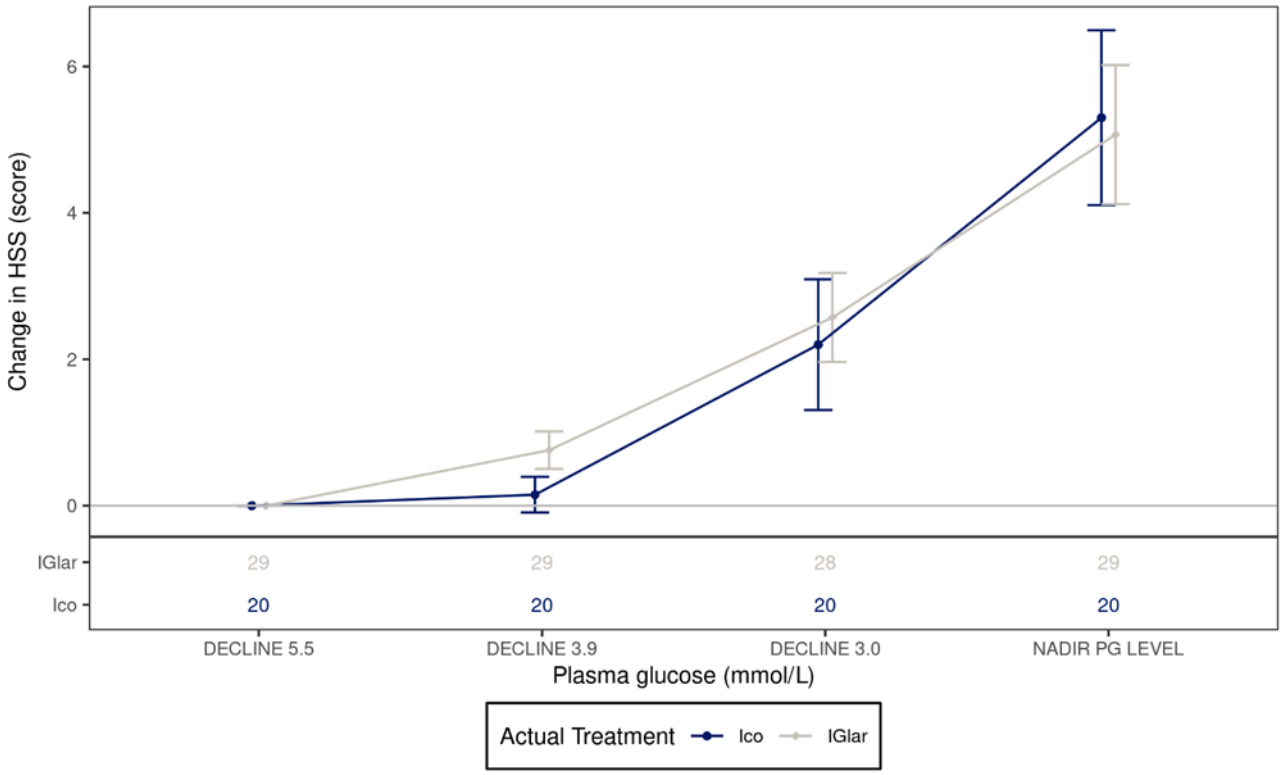
表 2.7.2.3-27　　低血糖に対する自覚

Endpoint	Double dose		Triple dose	
	Insulin icodec	Insulin glargine	Insulin icodec	Insulin glargine
$PG_{3.0mmol/L}$ (%)	52.9	13.3	25.0	28.6
PG_{nadir} (%)	70.0	52.6	45.0	51.7

Notes: % refers to percentage of subjects feeling a hypo**. Abbreviations** PG = plasma glucose.

低血糖の症状は、バリデーション済みの Edinburgh Hypoglycaemia Scale を用いて数値化した（2.7.2.1.4.3.2.3 項）。低血糖症状スコア（HSS）のベースラインからの変化量は、インスリン イコデク及びインスリン グラルギンのいずれにおいても同程度まで増加した（図 2.7.2.3-61）。

図 2.7.2.3-61　　3 倍量投与後における低血糖症状スコアの変化量



Notes: Date are mean ± standard error. **Abbreviations:** HSS = hypoglycaemia scale score; Ico = insulin icodec; IGlar = insulin glargine; PG = plasma glucose.

拮抗ホルモン及び認知機能

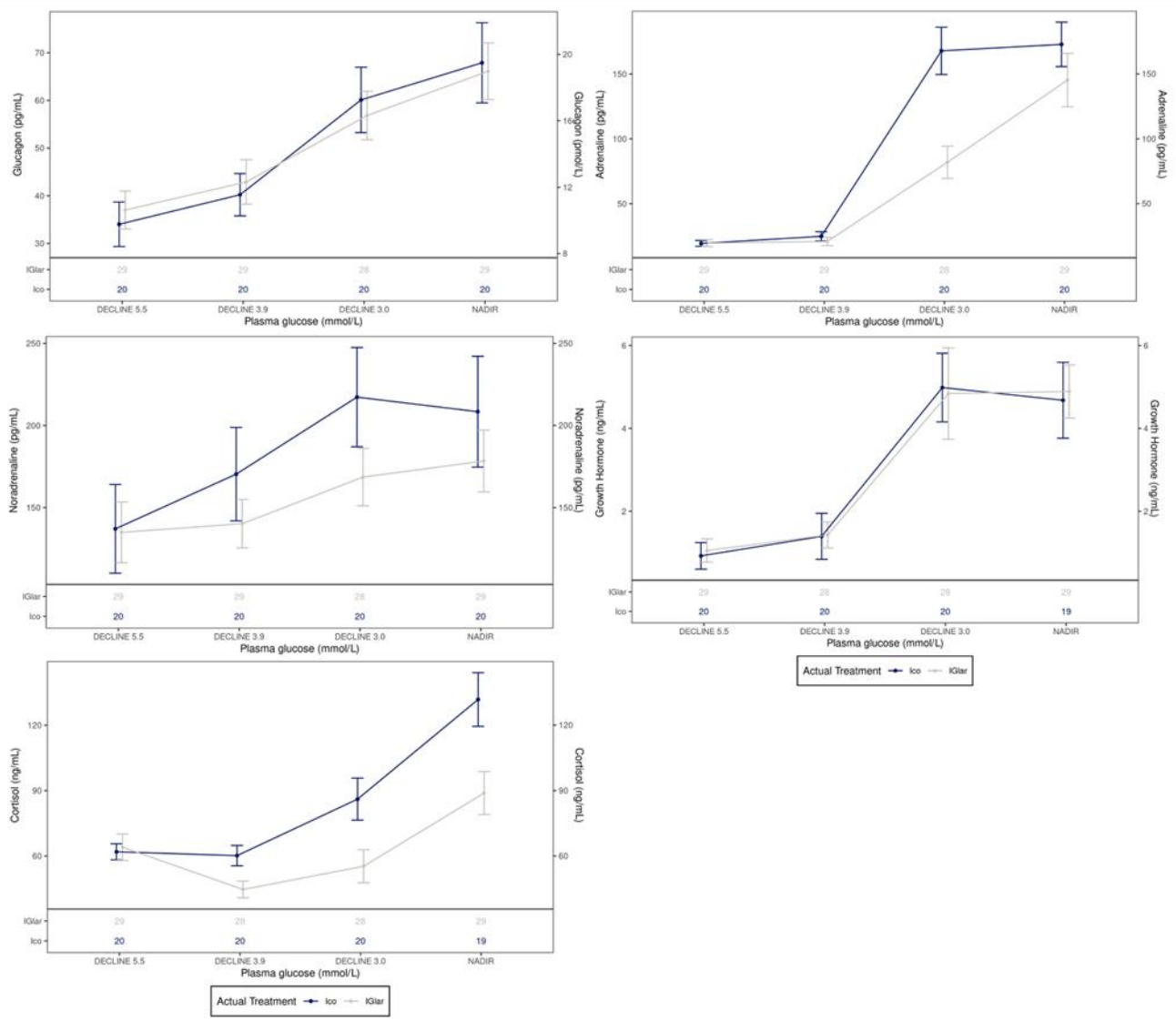
低血糖に対する反応として、拮抗ホルモンが分泌され、循環血液中のこれらのホルモンの濃度が増加する [15]。アドレナリン、ノルアドレナリン及びグルカゴンは、低血糖が起こると速やかに分泌され

糖新生を刺激する。コルチゾール及び成長ホルモンは前述のホルモンよりも遅れて分泌される拮抗ホルモンであると考えられている。

低血糖誘発期間において、インスリン イコデク及びインスリン グラルギンについて、5 種類の拮抗ホルモンすべての濃度の増加が、2 倍量投与後〔4462 試験（Module 5.3.4.2）Figure 14.2.44、Figure 14.2.46、Figure 14.2.48、Figure 14.2.50 及び Figure 14.2.52〕及び 3 倍量投与後（図 2.7.2.3-62）に認められた。3 倍量投与後、血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）時点でのアドレナリン濃度ならびに血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L 及び底値レベルでのコルチゾール濃度は、インスリン グラルギンと比較してインスリン イコデクで統計的に有意に高かった（図 2.7.2.3-62）。それ以外の拮抗ホルモン濃度については、2 倍量又は 3 倍量を投与後のインスリン イコデクとインスリン グラルギンとの間で統計的な有意差は認められなかった（付録 2.7.2.5.4、Table 5.4.29 及び Table 5.4.31）。

インスリン イコデク及びインスリン グラルギンについて、臨床的に問題となる低血糖を発現した被験者のみを含めた感度分析では、すべてのホルモンについて図 2.7.2.3-62 に示した結果と同様の数値的な結果が得られ、アドレナリンについては、血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）時点での濃度がインスリングラルギンと比較してインスリン イコデクで統計的に有意に高かった。

図 2.7.2.3-62　　3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンを投与後の拮抗ホルモンの変化量



Notes: Date are mean ± standard error. **Abbreviations:** HSS = hypoglycaemia scale score; Ico = insulin icodec; IGlar = insulin glargine; PG = plasma glucose.

2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンの投与による低血糖誘発期間において、DSST スコアにおける正答数の減少及び 4CRT 検査における反応時間の増加がみられた。TMB の所要時間又は 4CRT 検査における正答率には大きな変化は認められなかった〔4462 試験（Module 5.3.4.2）Table 14.2.14、Table 14.2.15、Table 14.2.16 及び Table 14.2.17〕。

2.7.2.3.4　　推奨される用法・用量

インスリン イコデクは、治療を担当する医師の判断により患者個人の必要量に基づいて投与することが推奨され、また空腹時血糖値に基づき血糖コントロールが最適化されるように用量を調節することが推奨される。

インスリン イコデクは週 1 回皮下投与される Basal インスリンであり、週の同じ曜日に投与することが推奨される。

インスリン イコデクの投与開始時に初回投与のみ 50%増量した用量を投与した場合には 2～3 週間後、インスリン イコデクの投与開始時に増量を行わなかった場合には 2～4 週間後に臨床的な定常状態に到達した。初回投与時に 50%増量した用量を投与することで、1 週間早く定常状態に到達する（2.7.2.3.2.1 項）。第 3 相検証的試験に基づく推奨用法・用量については、Module 2.7.3.4 に示す。

高齢被験者、腎機能障害を有する被験者、肝機能障害を有する被験者、ならびに異なる性別、人種及び民族の被験者を対象としたインスリン イコデクの薬物動態特性及び／又は薬力学的作用特性の検討結果から、使用上の特別な注意の必要性は示されなかった。以上のことから、インスリン イコデクの用量は、他のインスリン製剤と同様に個々の患者の必要量に基づき調節すべきであると考える。

2.7.2.4 特別な試験

2.7.2.4.1 抗インスリン イコデク抗体

抗インスリン イコデク抗体の薬物動態特性に対する影響は 2.7.2.3.2.8.8 項に示した。免疫原性に関する詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

参考文献

1. Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. J Med Chem. 2021;64(13):8942-50.
2. Fujiwara S, Amisaki T. Identification of high affinity fatty acid binding sites on human serum albumin by MM-PBSA method. Biophys J. 2008;94(1):95-103.
3. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R2), Current step 4 version. 09 Nov 2016.
4. MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Panagiotopoulos S, Smith TJ, McNeil KJ, Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2004;27(1):195-200.
5. Haahr H, Heise T. A Review of the Pharmacological Properties of Insulin Degludec and Their Clinical Relevance. Clinical Pharmacokinetics. 2014;53(9):787-800.
6. Heinemann L, Anderson JH, Jr. Measurement of insulin absorption and insulin action. Diabetes Technol Ther. 2004;6(5):698-718.
7. Heise T, Zijlstra E, Nosek L, Heckermann S, Plum-Mörschel L, Forst T. Euglycaemic glucose clamp: what it can and cannot do, and how to do it. Diabetes Obes Metab. 2016;18(10):962-72.
8. Nosek L, Coester HV, Roepstorff C, Thomsen HF, Kristensen NR, Haahr H, et al. Glucose-lowering effect of insulin degludec is independent of subcutaneous injection region. Clin Drug Investig. 2014;34(9):673-9.
9. EMA guideline on the evaluation of the pharmacokinetics of medicinal products in patients with impaired hepatic function (CPMP/EWP/2339/02). 2005.
10. Food and Drug Administration. Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Patients with Impaired Hepatic Function: Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labelling. 5/1/2003 2003.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150.
12. Flint A, Nazzal K, Jagielski P, Hindsberger C, Zdravkovic M. Influence of hepatic impairment on pharmacokinetics of the human GLP-1 analogue, liraglutide. Br J Clin Pharmacol. 2010;70(6):807-14.
13. Boden G, Chen X, Urbain JL. Evidence for a circadian rhythm of insulin sensitivity in patients with NIDDM caused by cyclic changes in hepatic glucose production. Diabetes. 1996;45(8):1044-50.
14. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-603.
15. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. Diabetes. 2002;51(3):724-33.