

二次出版

週1回投与型インスリンの基本原則

—インスリン イコデクおよび Insulin Efsitora Alfa についてのエビデンスは進化し続ける—

Julio Rosenstock¹⁾Rattan Juneja²⁾John M. Beals²⁾Julie S. Moyers²⁾Liza Ilag²⁾Rory J. McCrimmon³⁾

要約

基礎インスリンは、多くの糖尿病患者にとって重要な治療法の一つである。インスリンの効果を持続させるための最初の試みは懸濁液の開発であったが、注射前に均一化を要した。これら、1日1回または2回の注射が必要なインスリンは、インスリン曝露量が大きく変動し、想定外の血糖降下作用をもたらした。過去20年間の進歩により、薬物動態的な曝露の変動が小さな長時間作用型の可溶性基礎インスリンアナログが開発され、とくに夜間低血糖の減少により基礎インスリンの有効性および安全性に改善が認められるようになった。しかし、低血糖への懸念や治療負担など多くの理由から、1日1回投与の基礎インスリンのアドヒアランスと継続性は依然として低かった。曝露の変動がより小さく、より作用時間の長いプロファイルを有する可溶性基礎インスリンであれば、薬力学的な変動を低減させるとともに低血糖を減少させ、1日1回投与の基礎インスリンと同程度の有効

性で、投与方法の簡略化によりアドヒアランスを向上させる可能性がある。インスリン イコデク (Novo Nordisk) および Insulin Efsitora Alfa (基礎インスリン Fc, BIF, Eli Lilly and Company) は、週1回投与となるように設計されたインスリンで、基礎インスリン補充療法をさらに進歩させる可能性がある。イコデクおよび Efsitora の第II相臨床試験、ならびにイコデクの第III相臨床試験で得られたデータから、週1回投与型インスリンが1日1回投与のアナログと同等の血糖コントロールを示し、低血糖のリスクも同程度であることが示されている。本稿では、週1回投与型基礎インスリンの開発に用いられたテクノロジー、週1回投与型インスリンの臨床的根拠およびベネフィットを述べるとともに、実臨床下での限界や課題の可能性についても考察する (図: Graphical abstract)。

[本総説は、Endocrine Reviews 誌で公刊された以下総説の二次出版 (日本語訳) である。

Julio Rosenstock, Rattan Juneja, John M. Beals, Julie S. Moyers, Liza Ilag, and Rory J.

Key words : Basal insulin, Once-weekly insulin, Insulin Icodec, Insulin Efsitora alfa, Peak-to-trough ratio, Hypoglycemia

¹⁾Velocity Clinical Research at Medical City, Dallas, TX 75230, USA

²⁾Lilly Diabetes and Obesity, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46225, USA

³⁾School of Medicine, University of Dundee, Dundee DD1 9SY, Scotland, UK

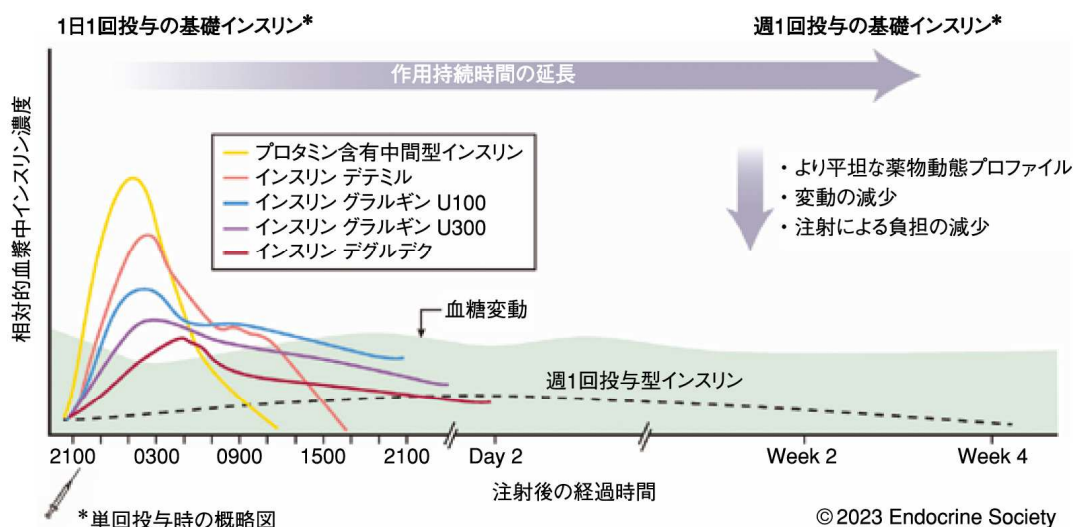


図 Graphical abstract

Rosenstock J, et al. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodec and insulin efsitora alfa. *Endocr Rev* 2024. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnad037>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

McCrimmon. The Basis for Weekly Insulin Therapy: Evolving Evidence With Insulin Icodec and Insulin Efsitora Alfa. *Endocr Rev* 2024;45(3):379-413. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnad037>.

Translated and reproduced by permission of Oxford University Press on behalf of the Endo-

crine Society.

Translation Disclaimer: OUP and the Endocrine Society are not responsible or in any way liable for the accuracy of the translation. The Licensee is solely responsible for the translation in this publication/reprint.

日本語の監訳者として、居森 真 (日本イーラ

【略号一覧】 ADA: 米国糖尿病協会, ATP: アデノシン三リン酸, AUC: 曲線下面積, AUC_{GIR}: グルコース注入速度-時間曲線下面積, CGM: 持続血糖モニタリング, CKD: 慢性腎臓病, C_{max}: 最高血中濃度, DKA: 糖尿病性ケトアシドーシス, DTSQ: Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (糖尿病治療満足度質問票), ERR: 推定率比, ETD: 治療群間差の推定値, ETR: 治療群間比の推定値, FcRn: 胎児性 Fc 受容体, FDA: 米国食品医薬品局, FPG: 空腹時血糖値, GIP: グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド, GIR: グルコース注入速度, GIR_{max}: 最大グルコース注入速度, GLP-1: グルカゴン様ペプチド-1, GLP-1 RA: グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬, GLUT4: グルコーストランスポーター 4 型, HbA1c: 糖化ヘモグロビン A1c, HGP: 肝グルコース産生, HSA: ヒト血清アルブミン, IDE: インスリン分解酵素, IDeg: インスリン デグルデク, IDet: インスリン デテムル, IGF-1: インスリン様成長因子 1, IGF-1R: インスリン様成長因子 1 受容体, IgG: 免疫グロブリン G, IGlir: インスリン グラルギン, ins: インスリン (アナログ) 濃度, IR: インスリン受容体, IV: 静脈内, LLOQ: 定量下限, MAD: 反復投与用量漸増試験, MAPK: マイトジェン活性化プロテインキナーゼ, NPH: プロタミン含有中間型インスリン, OR: オッズ比, PD: 薬力学, PEG: ポリエチレングリコール, PK: 薬物動態, PKB: プロテインキナーゼ B, P/T ratio: ピーク・トラフ比, QWINT: Once Weekly [QW] INsulin Treatment, RA: 受容体作動薬, SAD: 単回投与用量漸増試験, SCI: 単鎖インスリンアナログ, TAR: Time above range (血糖値が >180 mg/dL または >250 mg/dL で推移する時間の割合), TBR: Time below range (血糖値が <70 mg/dL または <54 mg/dL で推移する時間の割合), TIR: Time in range [血糖値が基準範囲 (70~180 mg/dL) にある時間の割合], t_{max}: 最高血中濃度到達時間, t_{1/2}: 半減期, TRIM-D: Treatment-Related Impact Measure for Diabetes (糖尿病治療関連影響評価)

イリリー株式会社) が関与した。]

要 点

- ・過去 25 年間で、1 日 1 回投与の長時間作用型可溶性基礎インスリンアナログの有効性と安全性は、初期のインスリン製剤と比較して改善されてきた。
- ・1 日 1 回投与のインスリンが使用可能となったものの、アドヒアランスおよび治療の継続性は、望ましいレベルに至っていない。
- ・薬物動態の変動が小さな週 1 回投与型インスリンは、注射の負担および血糖変動を軽減し、インスリン治療のアドヒアランスおよび継続性の向上につながる可能性がある。
- ・アシル化インスリンアナログであるインスリン イコデクと、Fc 融合インスリン受容体作動薬である Insulin Efsitora alfa は、週 1 回投与型インスリンとして臨床開発の最終段階にある。
- ・インスリン イコデクおよび Insulin Efsitora alfa は、1 日 1 回投与のアナログと比較して、血糖コントロールは同等で、低血糖のリスクも同程度であることが臨床データから示されている。
- ・週 1 回投与型インスリンの安全かつ効果的な使用を促進するために、新しい投与レジメンに関する教育が必要である。

はじめに

インスリンの発見以来、過去 1 世紀にわたり、生理的なインスリン分泌のパターンに類似した挙動を示すインスリン分子の創出が試みられ、初期のウシ由来またはブタ由来の未精製の膵抽出物から、アミノ酸の配列の変更および化学修飾を可能にする生合成分子へと進化してきた。目標とするのは、内因性分泌（基礎分泌と追加分泌）に類似したパターンを示す外因性インスリンの開発であり、この試みは現在も継続されている。

作用時間を持続させるため、当初は短時間作用型インスリン製剤の組成の改良が試みられた。1930 年代から、過剰量の亜鉛（レンテおよびウルトラレンテ）やプロタミン [neutral protamine Hagedorn インスリン（プロタミン含有中間型インスリン：NPH）およびプロタミン亜鉛インスリン] の添加により、中～長時間作用型製剤が開発された¹⁾。これらの非晶質製剤や結晶製剤は、皮下で形成されたデポからのインスリン吸収を遅らせるように設計されたが、1 日 1 回または 2 回の投与前に再懸濁する必要があった。また、血糖コントロールが安定せず、低血糖を引き起こすことが多かった。これは (a) 作用時間が不十分なため、1 日に複数回の注射が必要であること、(b) 血糖コントロールが安定しないため、用量の算出が困難であること、(c) 皮下腔が不均一であるため、皮下での懸濁液の溶解度が変動すること、および (d) 懸濁液をつねに同じように均一化するのが難しいこと、等に起因するものであった²⁾。これらの限界は、Basel/Bolas 投与の際に大きな問題となった。

過去 25 年間、インスリン製剤の設計・開発の進歩によって、インスリンが複合体を形成する性質（自己会合）を高める製剤設計が可能となり、長時間作用型可溶性基礎インスリン製剤が開発された。これは、インスリンの血中濃度が維持される時間を延長するとともに、体内のインスリン曝露量を平坦にし、血糖値の変動を 24 時間にわたって小さくすることで、内因性のインスリンの作用に近づけるものである。この戦略により、第 1 世代の基礎インスリンアナログであるインスリン グラルギン (insulin glargine : IGlar U100, Sanofi S/A) およびインスリン デテムイル (insulin detemir : IDet U100, Novo Nordisk A/S) が開発された。これらの分子は基礎インスリンの望ましい特性をすべて達成したわけではなかったものの、NPH と比較して、IGlar では作用時間に、IDet では血糖変動の制御に進歩がみられた¹⁾。IGlar U100 は溶液製剤で、安定した代謝活性プロファイルにより、NPH と比較して夜間低血糖の減少が示された。また、

日々の空腹時血糖値に基づき週1回用量を調整する treat-to-target という概念が導入され、2型糖尿病のインスリン治療における標準治療に変革をもたらし、基礎インスリン治療に大きな進展をもたらした³⁻⁵⁾。しかし、依然として IGlax U100 または IDet の1日2回投与が必要な患者も存在する¹⁾。そのため、これら第1世代基礎インスリンアナログ製剤への工夫や化学修飾を繰り返すことにより、より長い時間作用する第2世代アナログ、IGlax U300 (Sanofi) およびインスリン デグルデク (insulin degludec : IDeg U100, IDeg U200, Novo Nordisk) が開発された。これら第2世代の基礎インスリンの導入により、多くの患者で1日1回投与での基礎インスリン治療が可能となった。

1日1回投与の基礎インスリンが治療選択肢として使用可能になったが、投与のタイミング、頻繁な用量調整、および注射回数の多さ(約365回/年)等、基礎インスリン治療では改善すべき課題が残されている¹⁾。総じて、これらの要素はアドヒアランスに影響を及ぼしていると考えられ、事実として、実臨床下で目標血糖値を達成する患者は約5%~45%にとどまっている⁶⁻⁸⁾。

過去10年間、タンパク質工学では、これらの第1世代および第2世代の基礎インスリンアナログ、ならびに臨床試験が完了した他の基礎インスリン(例:インスリン ペグリスプロ; Eli Lilly and Company) から得られた知見をもとに、第3世代の基礎インスリン治療を創出するため、新たな戦略を反映した分子設計が進められている。これらの第3世代インスリンは、インスリンの作用時間を延長して週1回投与を可能にするとともに、内因性インスリンの分布プロファイルをより厳密に再現している。曝露量がより長時間にわたり平坦になる週1回投与の基礎インスリンは、組織への分布をコントロールでき、インスリン受容体 (insulin receptor : IR) での用量効果を減弱させ、低血糖の発現を最小限に抑えつつ、1週間の血糖変動を小さくすることができる。しかし、インスリン必要量

の変化に対して迅速に適応できないことが、これらのインスリンの大きな限界である。

ベネフィットとして他に考えられることとして、1年あたり365回の注射よりも52回の注射を好む患者が多いと考えられるため、注射回数が少なくなることでインスリンによる治療を受け入れやすく、アドヒアランスの改善と治療を継続しやすくなる可能性があげられる。1型糖尿病患者では、週1回投与型インスリンは、注射回数の減少だけでなく、インスリン治療を正しく用法用量どおりに投与できていない可能性のある未成年者などの高リスク集団での糖尿病性ケトアシドーシス (diabetic ketoacidosis : DKA) の再発頻度を減少させる可能性もある。他方、これらのインスリンを安全に使用するために、新しい投与レジメンについて知る機会をもつことが重要である。これらには、(a) 初回限りの負荷投与が必要となる可能性、(b) インスリン1日1回投与から週1回投与(またはその逆)への移行方法、(c) 打ち忘れまたは投与量過誤に対する対処、(d) 入院時、手術時、絶食時および運動時の対処等が含まれる。

本稿では、週1回投与の基礎インスリンの開発に関連するテクノロジー、ならびに1週間にわたりIRに作用し、内因性インスリンと類似の作用を示すインスリンの循環「プール」または「リザーバー」を安全に作るための戦略について述べる。また、週1回投与型インスリンの臨床的根拠と考え得るベネフィットとともに、実臨床での課題についても触れる。

I 体外から投与されるインスリンの用語

体外から投与される基礎インスリンは、長時間にわたり作用する内因性インスリンによる血清インスリン濃度の動きに薬物動態 (pharmacokinetic : PK) プロファイルができるだけ類似するように設計され、同時にグルコースに対して食間の空腹時にも薬力学 (pharmacodynamic : PD) 的作用を有している。ここでは、治療に用いられる基礎インスリンの特性を説明するうえで用いられる用語を説明する(図1)。

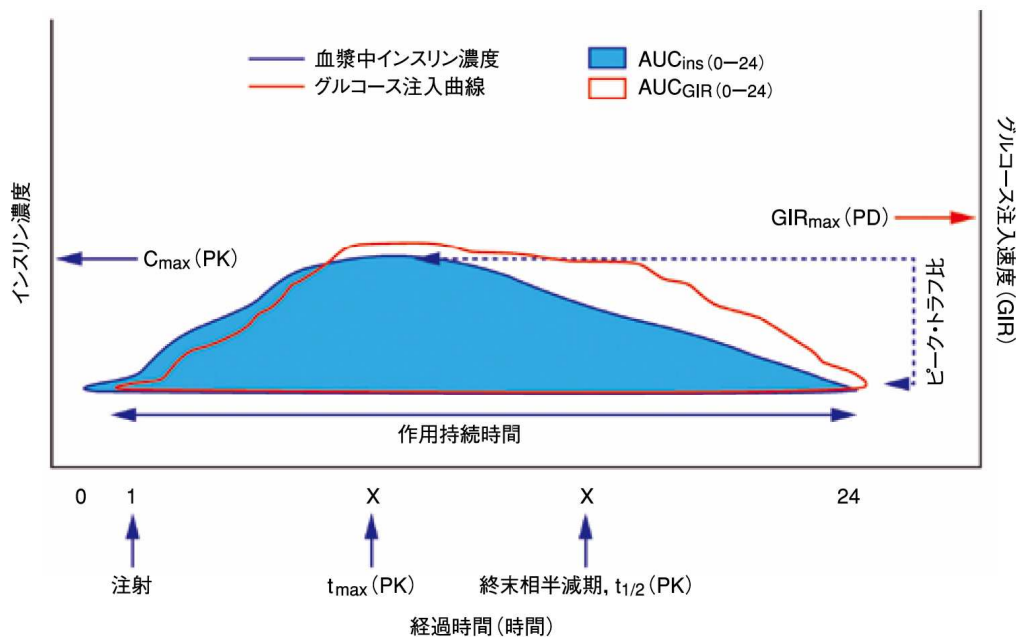


図1 インスリンの薬物動態

定常状態到達後に基礎インスリンを単回投与したときの、主要な PK/PD パラメータを示した PK/PD プロファイル概略図である。ピーク・トラフ比は、定常状態到達後にインスリンを投与したときのインスリン濃度の最高値と最低値の比を示す。半減期は、 C_{max} に対し 50% の薬剤が排泄されると推定される時間を示す。

AUC：曲線下面積， C_{max} ：最高血中濃度，GIR：グルコース注入速度， GIR_{max} ：最大グルコース注入速度，ins：インスリン（アナログ）濃度，PD：薬力学，PK：薬物動態， t_{max} ：最高血中濃度到達時間， $t_{1/2}$ ：半減期

Used with permission of Elsevier Science & Technology Journals, from Insulin stacking versus therapeutic accumulation: understanding the differences, Heise T and Meneghini LF, Endocr Pract 20(1)2014⁹⁾; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

超長時間作用型基礎インスリンの開発により、医師はインスリンの蓄積を懸念する可能性がある。したがって、インスリンの「定常状態」を理解することが重要である。これは、インスリン濃度の動的平衡が投与と投与の間も継続して治療域にあることを示している。定常状態では、基礎インスリンがコントロール下で蓄積し、これはそれまでに投与されたインスリンが除去される前に次のインスリンが投与されることで実現する。この蓄積の程度は、基礎インスリンの半減期、インスリン用量、および投与頻度によって変わるものの、投与を継続することで最終的には定常状態に達する。通常、定常状態に達するには半減期の3~5倍に相当する期

間が必要で、目安として、半減期の3倍の時間が経過すると定常状態の血中濃度の約90%、5倍の時間が経過すると約99%に達する⁹⁾。臨床的に意義のある閾値は、定常状態の血中濃度の約90%（半減期の約3倍の時間が経過）と考えられている。いったん定常状態に達すると、インスリンの半減期に対して適切な間隔を空けてほぼ同用量を投与すれば、インスリン濃度はそれ以上上昇しない⁹⁾。一方、定常状態に達する前にインスリン用量を増量するとインスリン過剰となり、低血糖を誘発するおそれがある。

ピーク・トラフ比 (peak-to-trough ratio : P/T比) は、投与されたインスリンの最高血中濃度と最低血中濃度の比を意味する。糖尿病の

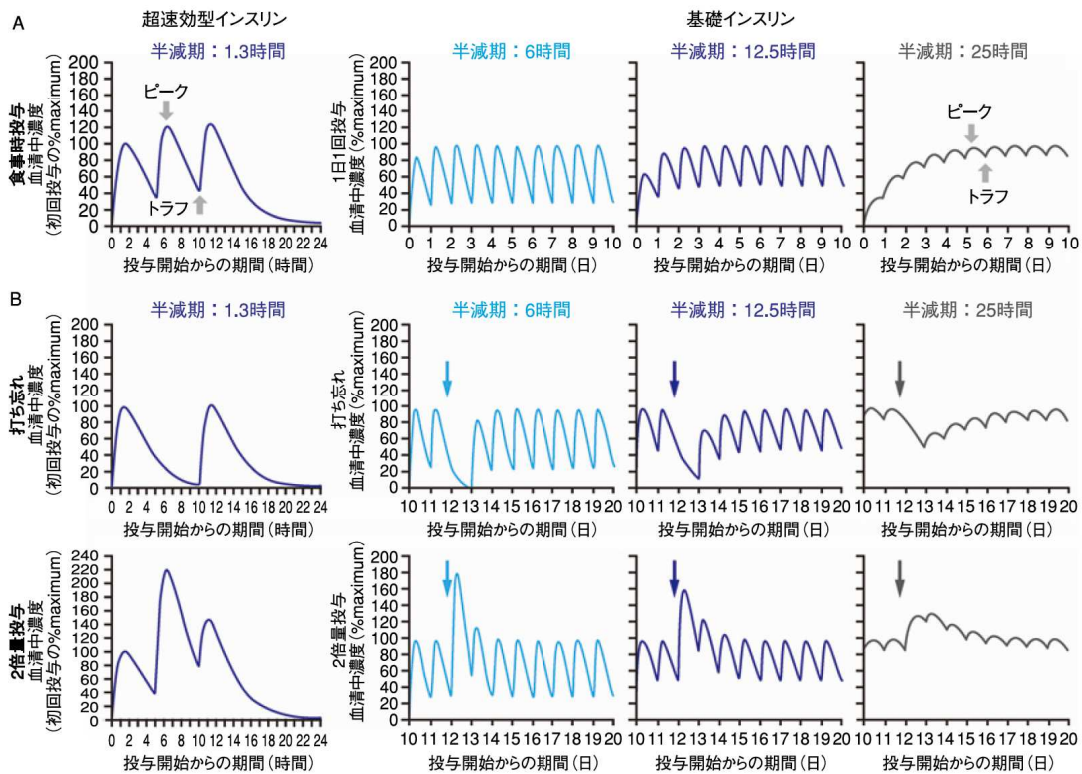


図2 超速効型インスリンおよび基礎インスリンの薬物動態プロファイル

A: (左) 半減期が1.3時間の超速効型インスリンアナログのPKプロファイル, (右) 半減期が6時間(プロタミン含有中間型インスリン), 12.5時間(インスリン グラルギン U100), および25時間(インスリン デグルデク)の基礎インスリンのPKプロファイル。

B: 定常状態到達後に, 超速効型インスリンまたは基礎インスリンを打ち忘れた場合, ならびに2倍量投与した場合のPKプロファイルへの影響。打ち忘れ, 2倍量投与の影響は, 半減期の短い基礎インスリンで最も大きい。

PK: 薬物動態

Used with permission of Elsevier Science & Technology Journals, from Insulin stacking versus therapeutic accumulation: understanding the differences, Heise T and Meneghini LF, Endocr Pract 20(1)2014⁹⁾; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

ない人では体内で分泌されるインスリンが常にグルコースの変動に一致していることから, 一般的に, 治療用インスリンにのみP/T比が使用される。とくに食事時に投与する超速効型インスリンでは高いP/T比が望ましく, 基礎インスリンでは低いP/T比が望ましい(図1および図2A)。インスリンの作用時間を延長させることにより, 投与による蓄積およびその後のPKプロファイルの平坦化が可能になり, P/T比の低下につながる⁹⁾。P/T比は, インスリンの吸収

率, 半減期, および投与間隔等の影響を受ける。P/T比が低いということは, 血漿中インスリン濃度が一定であることを意味するので, 投与間におけるインスリン濃度がより予測しやすい⁹⁾。インスリン血中濃度を適切に一定に維持すると, 血糖値の日内変動や日間変動を減少させ, 低血糖リスクが低下する可能性があり, またPD的効果を予測しやすくなるため, 糖尿病患者の満足度を高める可能性がある。

現在, 基礎インスリン治療で用いられている

第2世代の1日1回投与の基礎インスリンアナログ IDeg および IGlax U300 は、IGlax U100 と比較して作用時間が長く、低血糖リスクが低いことが示されている^{10~16}。これらの薬剤では、夜間および日中の低血糖がともに減少しており¹⁾、糖尿病診療ガイドライン〔翻訳註：米国糖尿病協会（American Diabetes Association：ADA）糖尿病診療ガイドライン、以下 ADA ガイドライン〕では IDeg および IGlax U300 が基礎インスリン治療薬として推奨されている¹⁷⁾。

初回限りの負荷投与とは、定常状態に達するまでの時間を短縮するために、初回のみ高用量を投与することを指す。週1回投与型インスリンなど、半減期が非常に長いインスリンでは、有効なインスリン濃度域に速やかに到達するため負荷投与が有用であり、おのおのの糖尿病患者に合ったインスリンの用量調整によって目標血糖値に安全に到達できる。負荷投与は現在の基礎インスリン治療では使用されないが、初期の長時間作用型基礎インスリンであるウシ由来ウルトラレンテ インスリンでは、ある特定の条件下で定常状態までの時間を短縮するために、負荷投与が使用されていた¹⁸⁾。

II 基礎インスリン補充療法の生理学的根拠

週1回投与の基礎インスリン治療が実臨床で有用である理由を理解するうえで、内因性インスリンと皮下投与型インスリン治療の類似点と相違点を、シグナル伝達、分布、クリアランス、および作用時間の観点から知ることが近道である。しかし、現状もつとも有用とされる基礎インスリンでも膵分泌インスリンを完全に再現できていないことに留意する必要がある¹⁹⁾。

1 内因性インスリン

1) 構造

成熟した内因性インスリンは、51個のアミノ酸からなる2本鎖ホルモンで、膵臓のβ細胞中の1本鎖プロインスリンから酵素により誘導される²⁾。成熟インスリンの自己会合および亜鉛結合特性により、安定なヘキサマー（六量体）の形で分泌顆粒に貯蔵される。膵臓で分泌後に

門脈へ移行し、六量体から活性単量体へと解離する²⁰⁾。

2) 受容体シグナル伝達

モノマー（単量体）のインスリンは、細胞外αサブユニットおよび細胞内βサブユニットからなる膜貫通型チロシンキナーゼ受容体であるIRを介してシグナルを伝達する²¹⁾。すでに報告されているとおり、αサブユニットへのインスリン結合は、一連のリン酸化を引き起こす^{21,22)}。これらのリン酸化は細胞内活性を多面的に媒介し、グリコーゲン合成を促したり、グルコーストランスポーター4型（glucose transporter type 4：GLUT4）の細胞膜への移動を介してグルコース取込みを刺激して、筋肉や脂肪でのグルコース取込みに関与したりする²¹⁾。概して、内因性インスリンはAKT/プロテインキナーゼB（protein kinase B：PKB）代謝経路を介して代謝活性を媒介する²³⁾。さらに、持続的なIRへの刺激が続くと、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（mitogen-activated protein kinase：MAPK）経路を介してマイトジェン反応を誘発する可能性がある²³⁾。内因性インスリンの血清中濃度は通常低く、綿密に制御されているため、この経路が果たす役割は小さいが、治療用インスリン、とくにインスリンアナログでは、MAPK経路やそれに関連するインスリン様成長因子1（insulin-like growth factor-1：IGF-1）受容体シグナル伝達経路の影響に留意する必要がある。したがって、治療用インスリンは、代謝や分裂促進シグナルに関する特性が天然型インスリンのように適切なものとなるよう設計することが重要である²⁴⁾。

インスリンがIRに結合すると、IRのβサブユニットのリン酸化により、受容体介在性エンドサイトーシスを介し、IRの細胞内への取込みや輸送が起こる^{22,23)}。酸性化した細胞内エンドソームにおいてインスリンはIRから解離し、さまざまな酵素、おもにインスリン分解酵素（insulin-degrading enzyme：IDE）²⁵⁾、カテプシンD^{26,27)}、およびタンパク質ジスルフィドイソメラーゼ²⁸⁾等により分解される（図3）。インス

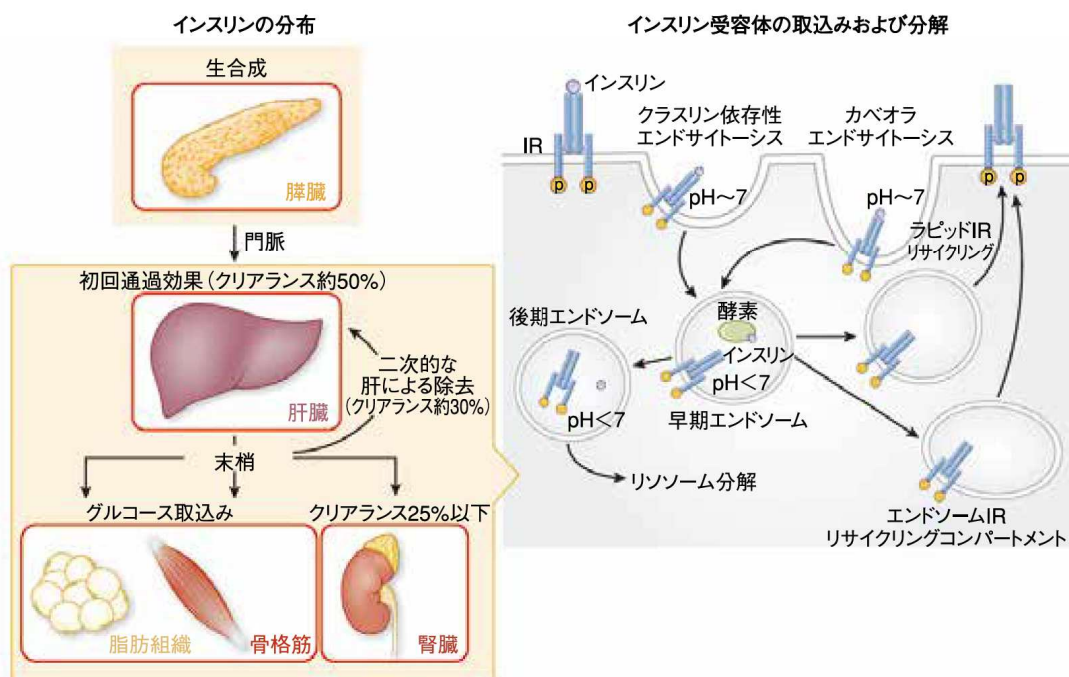


図3 内因性インスリンの代謝経路

左図：体内での内因性インスリンの分布。内因性インスリンは膵臓で産生される。その後、門脈循環を介して肝臓に輸送される。約50%が初回通過効果の影響で代謝を受け、これを含む大部分（40～80%）が肝細胞によって肝臓から除去される。肝臓を通過したインスリンは脂肪組織、筋肉、および腎臓に分布し、そこでグルコースおよび遊離脂肪酸のエネルギーとしての利用をコントロールしている。実質組織に分布しないインスリンは、腎臓でろ過されるか（約25%）、動脈血流によって肝臓へ再び輸送され、さらに約30%が除去される。

右図：肝臓でのIR介在性エンドサイトーシスを介した細胞内でのインスリン分解のメカニズム。インスリンはIRに結合し、クラスリン依存性エンドサイトーシスまたはカベオラエンドサイトーシスの2つの経路を介して細胞内への取込みを誘発する複合体を形成する。IRに結合したインスリンは酸性の早期エンドソームで放出され、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ、インスリン分解酵素、およびカテプシンDなどの酵素によって分解される。IRはラピッドIRリサイクリングおよびエンドソームIRリサイクリングコンパートメント経路を介して細胞表面に再利用される。分解されたIRおよびインスリン断片は、さらなる分解のためにリソソームに輸送される。

IR：インスリン受容体

Rosenstock J, et al. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodec and insulin efsitora alfa. *Endocr Rev* 2024. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnad037>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

リンはおもにこの細胞内への取込み後の分解により代謝される。後述するように、週1回投与型インスリンとIRとの結合能が低下し、結果としてIR結合後のクリアランスが低下することは、週1回投与型インスリンの作用持続時間が延長する機序の一つである。

3) 生物学

インスリンの生物学については、すでに広く報告されている²⁹⁾。ヒトが消費するエネルギー [アデノシン三リン酸 (adenosine triphosphate: ATP)] の供給源として、インスリンやグルカゴン等のエネルギー源の貯蔵や利用を促進するホルモンに応じて、さまざまな基質源（グルコー

ス、グリコーゲン、脂肪酸、ケトン体、まれにアミノ酸)が利用されている³⁰⁾。インスリンは、筋、脂肪、肝、腎などの組織で多くの細胞への作用をもたらす。とくに、インスリンは炭水化物、脂質、およびタンパク質の貯蔵や利用の調節を行っている [(a) 炭水化物：グルコース取込みの増加、解糖促進、グリコーゲン合成の促進、グリコーゲン分解の抑制、(b) 脂質：遊離脂肪酸の利用率を制御するための脂肪分解の抑制、トリグリセリド合成の増加、血液からのトリグリセリド取込みの増加、脂肪酸酸化の抑制、(c) タンパク質：一部のアミノ酸の取込み増加、筋肉でのタンパク質合成の促進、タンパク質分解の抑制]³¹⁾。

したがって、健康人では、インスリンは膵臓β細胞から持続的に放出され、肝臓での内因性グルコース産生、量は少ないが腎臓からのグルコース産生、および食事間や食事時間帯に食物から取り込まれる外因性グルコースを調節することにより、適正な血糖値を維持している³²⁾。このインスリンは拍動性に分泌され、分泌の頻度は5~15分ごとである^{33~35)}。絶食状態では、基礎分泌とよばれる少量のインスリンのみが分泌されている。食後は、インスリン分泌が増加し(追加分泌)、肝グルコース産生(hepatic glucose production: HGP)が減弱し、グルコース利用が増加する。健康人では、適正な血糖値を維持するために分泌される1日あたりのインスリンの基礎分泌と追加分泌の割合は、それぞれ50%、50%である³²⁾。内因性インスリンの拍動性分泌は概日リズムと連動するため、朝の時間に上昇、午後にピークに達し、夜および睡眠時に低下する^{34,36)}。この概日周期は、インスリン拮抗ホルモン(成長ホルモン、コルチゾール等)が朝に急増するのに応じて、内因性インスリンの放出を制御したり、夜間のHGPを促進して食事間の血糖値の低下を補ったりしている。

4) 全身分布

健康人では、膵分泌インスリンの40%~80%が利用され、肝組織でIRを介して除去される(図3)^{37~40)}。肝組織におけるインスリン除去

は、門脈からの初回通過効果(約50%)および肝動脈血供給からの二次除去(約30%)の両方による^{41,42)}。とくに初回通過効果では、局所的に高いインスリン濃度と天然型インスリンのIRに対する高い親和性により、グリコーゲン分解⁴³⁾および糖新生⁴⁴⁾の抑制を通じて、HGPが効果的に抑制される。肝臓への取込みと除去により肝臓と末梢でインスリン濃度に勾配が生じることで、末梢組織でのインスリン曝露が肝臓での曝露と異なるレベルに調節され^{41,42)}、血液からのグルコース取込みが制御される。

実質組織(脂肪、筋等)でのインスリンの曝露は、毛細血管内皮の傍細胞の結合部によって制御される(図4)。これらの組織での動きは、インスリンの流体力学的サイズによって毛細血管内皮を通過できるという「pore theory」によって適切に説明できる。毛細血管内皮の輸送では、接着結合部での高い過率や液体の再吸収がみられる。接着結合部は直径3nm以下で、毛細血管内皮の総表面積の約0.2%を占めており、まれに存在する傍細胞の大きな孔は直径25~30nmで、毛細血管内皮の総表面積の0.002%~0.02%を占めると推定されている^{19,29,45)}。後者の傍細胞の大きな孔は、直径が100nmを超える肝臓や腎臓の有窓類洞内皮と混同してはならない。

最後に、肝臓で除去されなかったインスリンの約25%が腎臓で排泄される^{46~48)}。腎臓はインスリンクリアランスにとって2番目に重要な臓器である(図3)。腎臓では、インスリンろ過は糸球体毛細血管での拡散によって近位尿細管で行われ、尿細管周囲の毛細血管のIRに取り込まれる。腎臓でのインスリンとIRの結合は、糸球体上皮細胞(足細胞)によるグルコース取込み、バリア透過性の維持、グルコース再吸収の促進、腎臓の糖新生の制御、インスリン分解等、多くの活性を引き起こす⁴⁹⁾。とくに、糖尿病性腎症や慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)のある人ではインスリンの排泄が遅くなることがあり、腎機能が悪化した場合、ヒトインスリンやIGlarなどの一部のインスリン療法

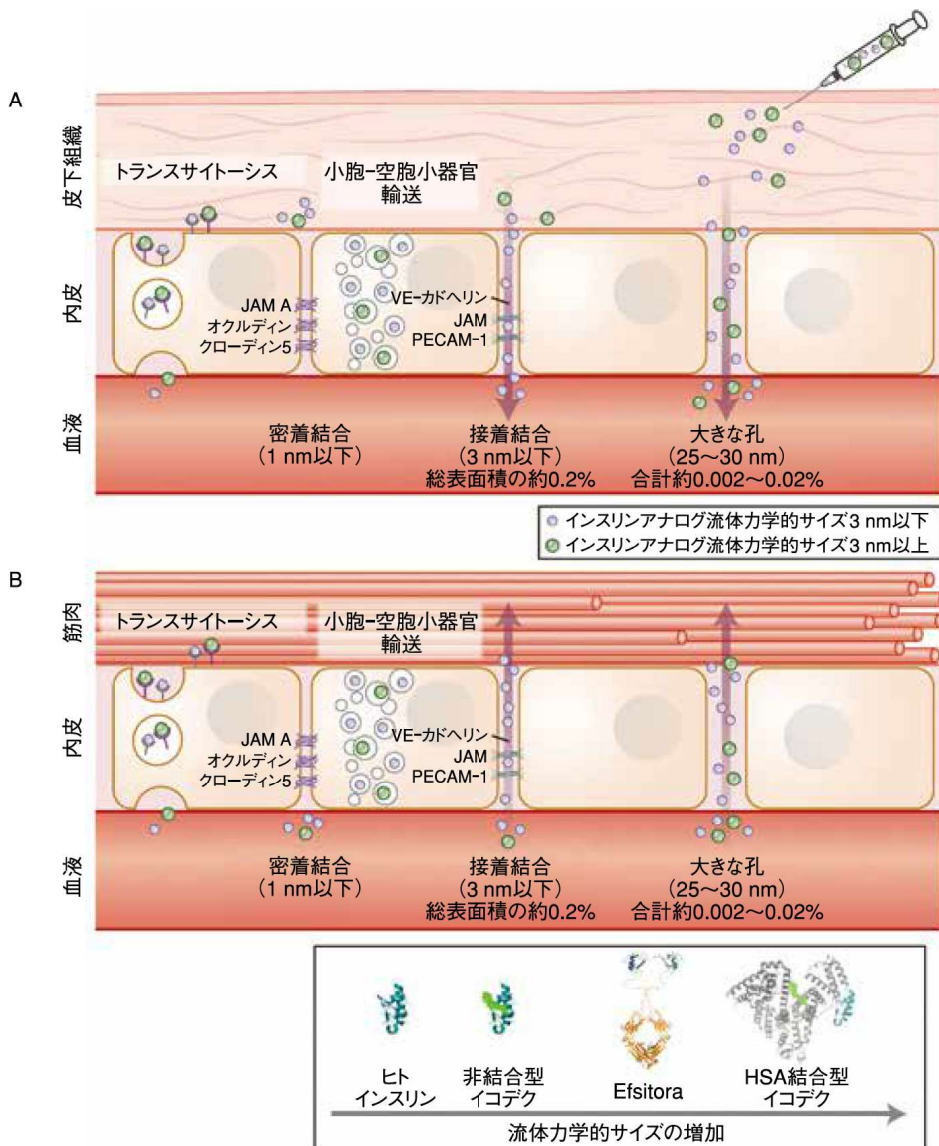


図4 インスリン輸送経路の pore theory

インスリン分子は、その流体力学的サイズに基づき、複数の経路を介して、皮下腔から血液循環へ (A)、血液循環から実質組織へ (B) 到達する。インスリンの経細胞性輸送は、小胞-空胞小器官輸送または IR への結合を介したトランスサイトーシスにより行われる。ヒトインスリンや非結合型イコデク等、流体力学的サイズが3 nm 未満のインスリン分子は、傍細胞輸送に接着結合部を使用することもできる。Efsitora (分子量 64.1 kDa) や HSA 結合型イコデク (分子量約 73 kDa) などの非常に大きなインスリン分子は、おもに大きな孔 (25~30 nm) を使用すると考えられている。いずれも流体力学的サイズが大きいことで、循環血中への放出が遅延し、曝露を制限するため、緩徐に流れるリンパ系を介して皮下のデポから吸収されると考えられている。

HSA : ヒト血清アルブミン, IR : インスリン受容体, JAM A : junctional adhesion molecule A, PECAM-1 : platelet endothelial cell adhesion molecule-1

Rosenstock J, et al. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodex and insulin efsitora alfa. *Endocr Rev* 2024. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad037>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

の用量調節が必要となることがある^{50~52)}。

5) クリアランス

内因性インスリンの生物学的半減期は3~10分^{29,53)}、血液からのクリアランス速度は32~84 L/h¹⁹⁾と、速やかに分解または血中から消失する性質を有し、クリアランス速度が145 L/hの小ペプチドであるグルカゴン様ペプチド-1 (glucagon-like peptide-1 : GLP-1) に類似している⁵⁴⁾。このインスリンのクリアランスおよび循環血中からのインスリンの消失は、肝臓、腎臓、および実質組織への分布と関連しており、IR誘導性エンドサイトーシスによって速やかに血漿から消失し、細胞内での酵素による分解に至る^{19,25)} (図3)。

2 1日1回投与の外因性基礎インスリン

1) 構造および構造特性

内因性インスリンの分泌や利用は健康人では高度に調節されているが、インスリン欠乏が著しい1型糖尿病患者や症状が進行している2型糖尿病患者では、必要なインスリン量、とくに基礎分泌でまかなわれるべきインスリン量を分泌することができない。したがって、適正な血糖値を維持するために治療用インスリンの補充が必要である。本項では、現在使用可能な1日1回投与の基礎インスリンの特徴、特性、および限界について考察する。

治療用基礎インスリンは、少なくとも (a) 作用持続時間、(b) 皮下吸収の日間・日内変動、(c) 低血糖リスク (特に夜間) の3つの課題に対処できることが望ましい。

これらの課題に対処する最初の突破口は、インスリンアナログであるIGlar U100の開発であった (2000年に承認) (翻訳註：米国での承認時期)¹⁾。この基礎インスリンは、優れた分子設計によりアミノ酸配列を変更し、インスリンの等電点を中性に近づけた。この改良により、IGlarを酸性非緩衝溶液として注射することで、中性pH下、皮下で形成されたデポでインスリン沈殿物の生成が可能となった (図5)。このため、循環血中へのインスリン放出が最長18~24時間遅延し、半減期が12~15時間となっ

た^{1,19,55)}。IGlar U100は溶液であるため、NPHやウルトラレンテとは異なり、再懸濁は不要である。半減期が長くなったことで、血糖コントロールが可能な時間も延長されることとなった。さらに、IGlar U100のP/T比の低下により、NPHと比較して夜間低血糖のリスクが減少したため、基礎インスリン補充療法にベネフィットと臨床的進歩をもたらした¹⁾。

IDet U100 (欧州では2004年、米国では2005年に承認) およびIDeg U100/U200 (2015年に承認) (翻訳註：米国での承認時期) では、作用時間の延長および作用のばらつきの低減という戦略を採用した¹⁾。いずれの製剤も溶液で、リジン (Lys-B29) にアシル鎖を結合させた修飾インスリン (des-B30) である^{56,57)}。アシル鎖は、作用時間を延長させるための2つの特性をもたらした。1つ目は皮下で形成されたデポでの高次六量体集合、2つ目は皮下、血清、間質液でのヒト血清アルブミン (human serum albumin : HSA) との可逆的結合である。IDetは14-炭素脂肪酸鎖を有し、第2世代IDegは16-炭素アシル二酸を組み込むことで、作用持続時間をさらに延長した^{56,57)}。これらの修飾により、皮下で形成されたデポで、IDetは六量体が2つ結合したダイヘキサマー形成⁵⁶⁾およびIDegは六量体が複数結合したマルチヘキサマー形成⁵⁷⁾が高次で干渉しあうことにより、循環血中への単量体インスリンの放出を遅延させた (図5)。また、HSAとの可逆的結合により、ほぼ不活性のインスリン結合の「リザーバー」も形成され、これがHSAから解離してアシル化インスリン誘導体となりIRに結合する。

これらのアシル化インスリンは製剤中や皮下で形成されたデポにおいて可溶性であるため、使用前に再懸濁を必要とする第1世代の基礎インスリンNPHやウルトラレンテにくらべ、作用のばらつきが小さくなった。しかし、IDetの作用持続時間は、半減期が5~7時間、クリアランス速度は8.4 L/hと内因性インスリンよりも血中からの消失が約10倍遅いものの、多くの糖尿病患者で、とくに1型糖尿病患者では、1日

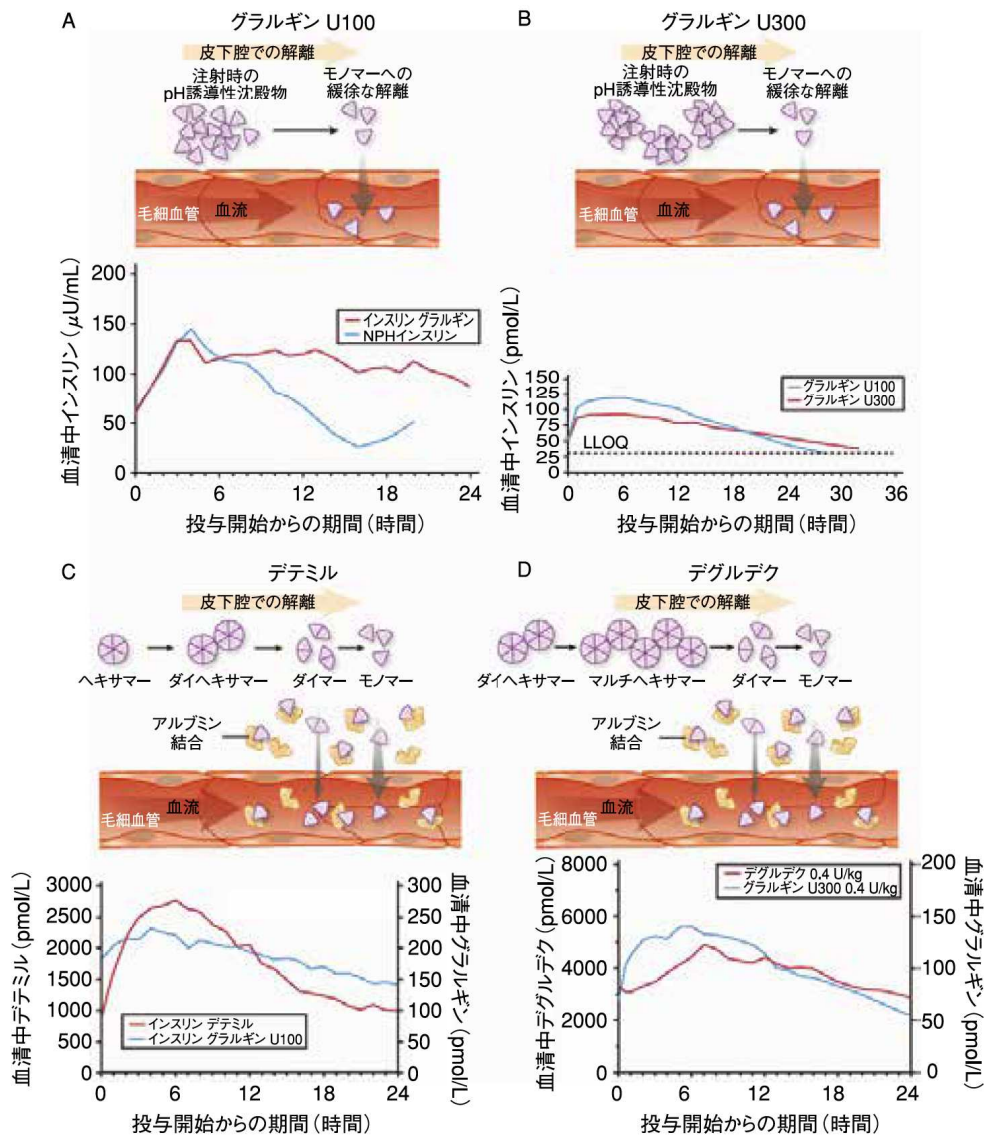


図 5 1日1回投与の基礎インスリンアナログ

A: 上図は、皮下腔で IGLar U100 が pH 誘導性沈殿物から緩徐に解離される概要図。下図は、正常血糖クランプ法実施下で 1 型糖尿病患者 20 名に IGLar U100 と NPH (それぞれ 0.3 U/kg) を投与したときの血中濃度の推移。

データ出典: Lepore M, et al. Diabetes 2000;49(12):2142-8⁵⁰⁾。

B: 上図は、皮下腔で IGLar U300 が pH 誘導性沈殿物から緩徐に解離・放出される概要図。機序は IGLar U100 と同じであるが、より濃縮された製剤組成であるため、沈殿物からの解離が緩徐となり放出が持続する。下図は、正常血糖クランプ法実施下で 1 型糖尿病患者 18 名に IGLar U300 と IGLar U100 (それぞれ 0.4 U/kg) を投与したときの血中濃度の推移。

データ出典: Becker RH, et al. Diabetes Care 2015;38:637-43¹³⁾。

C: 上図は、皮下腔でのダイヘキサマーの形成およびアルブミンとの結合により、IDet が緩徐に血管に移行する概要図。下図は、正常血糖クランプ法実施下で 1 型糖尿病患者 12 名に IDet と IGLar U100 (それぞれ 0.35 U/kg) を投与したときの血中濃度の推移。

データ出典: Porcellati F, et al. Diabetes Care 2007;30:2447-52⁸⁸⁾。

D: 上図は、マルチヘキサマー形成を介した持続的な放出とアルブミンとの結合により、IDeg が緩徐に血管内に移行する概要図。下図は、正常血糖クランプ法実施下で 1 型糖尿病患者 22 名に IDeg と IGLar U100 (それぞれ 0.4 U/kg) を投与したときの血中濃度の推移。

データ出典: Heise T, et al. Exp Opin Drug Metab Toxicol 2015;11:1193-201¹¹⁾。

IGlar: インスリン グラルギン, IDeg: インスリン デグルデク, IDet: インスリン デテミル, LLOQ: 定量下限, NPH: プロタミン含有中間型インスリン

Hirsch IB, et al. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. Endocr Rev 2020. <https://doi.org/10.1210/endo/rev/bnaa015>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

に必要とする基礎インスリンを十分に補うために、1日2回の投与が必要であった^{1,19,58)}。IDegでは作用持続時間が1日間を超え、半減期が25時間、クリアランス速度は2.1 L/hと内因性インスリンよりも血中からの消失が最大40倍遅くなった。これらはHSAへの結合が強くなったことが一因である^{1,19)}。これらの特性により、IDegは有効性を担保し、蓄積したインスリンを失うことなく、定常状態において8~40時間の時間枠内で投与のタイミングを柔軟に決めることが可能であることが示された⁵⁹⁾。さらに、IDegはIGlar U100と比較して血糖変動が小さいため、低血糖のリスクを低下させた。

2018年(翻訳註:原文ママ)に、IGlarをさらに濃縮させた組成のIGlar U300が開発された。これにより皮下で形成されたデポでの沈殿物が改良され、インスリンの吸収が遅延し、半減期が19時間に延長した(図5)¹⁹⁾。IGlar U100と比較して血糖変動の制御および低血糖リスクの低下に、より寄与することから、臨床的に意義のある改善であると考えられた^{15,16)}。

2) シグナル伝達と生物学

外因性基礎インスリン分子は、内因性インスリンでみられるインスリンシグナル伝達や細胞生物学に類似するように、つまり、前述したIRへの結合により多面的な細胞内活性を媒介する一連のリン酸化を引き起こすよう設計・開発された。第1世代および第2世代の長時間作用型可溶性基礎インスリンのIR結合能は、IGlar⁶⁰⁾ではヒトインスリンの約50%、IDet⁶¹⁾およびIDeg⁶²⁾では約15%とヒトインスリンと比較して弱い。内因性インスリンと同様のシグナル伝達および細胞生物学経路活性を引き起こす⁶³⁾。

これらの外因性インスリンの設計/アシル化には、MAPK経路を介した分裂促進性の精査が必要である。とくに重要なのは、基礎インスリンアナログの分裂促進能で、天然型ヒトインスリンよりも高い細胞増殖のリスク(腫瘍原性リスク)を防ぐために、分裂促進と代謝活性の相対的な関係性が天然型ヒトインスリンと同程度である必要がある⁶⁴⁾。このリスクは、IGlar

U100に対して提起された懸念であったが、IGlar代謝物M1とM2の作用がより深く理解されるにつれて解消された⁶⁵⁾。しかし、すべてのインスリンアナログの分裂促進能を検討しなければならないことには変わりはないと考えられる。

3) 全身分布

前述したpore theoryで触れたように、内因性インスリンと同様に、治療用基礎インスリンが毛細血管内皮の傍細胞の結合部を通過することで、実質組織がインスリンに曝露することができる。その流体力学的サイズに応じて、一部の基礎インスリン(ヒトインスリン、IGlar、非結合型IDet、および非結合型IDeg等)は、3 nm以下の接着結合部がある毛細血管内皮を通過できるが、より高分子のインスリン(すなわち、HSA結合型IDet、HSA結合型IDeg)は、仮説に基づく、まれに存在する25~30 nmの傍細胞の大きな孔(図4)を通過する¹⁹⁾。したがって、どの傍細胞結合部を通過できるかは基礎インスリンによって定まるため、末梢での曝露が制御される。しかし、これらのインスリンアナログはすべて、有窓類洞内皮を有する組織にもアクセスできることに留意すべきである。

インスリンの皮下投与は、血漿中濃度、および作用時間に影響を及ぼすだけでなく、肝臓および実質組織のインスリンの分布も変化させる。とくに、治療用インスリンのほとんどは肝臓や肝外組織に均等に分布するため、治療用インスリンでは、相対的に末梢組織でインスリンが過剰になったり、肝臓のインスリンが不足したりすることがある¹⁹⁾。したがって、治療用インスリンではHGPの抑制が不十分となる場合がある^{66~71)}。これは、哺乳類における内因性インスリンとは対照的で、内因性のインスリンでは、分泌されたインスリンが直接門脈に移行し肝臓へ流れ込み、約50%がHGPの制御に使われるため、肝での利用と細胞内分解により、全身のインスリン濃度を最小限に抑えることができる^{41,42)}。次世代の週1回投与型基礎インスリンが、末梢インスリン濃度を過度に上昇(結果として低血糖のリスクを伴う)させることなく肝臓

で十分なインスリン活性を得るには、末梢組織への曝露を制御し、内因性インスリンでみられる肝臓・末梢組織の勾配を再現する必要がある。

4) クリアランス

内因性インスリンと同様に、外因性基礎インスリンの血漿中濃度は、組織分布(肝臓、腎臓、実質組織)および関連する IR 誘発性エンドサイトーシス、酵素分解に大きく影響を受ける。しかし、インスリンクリアランスの大半が肝臓で生じる内因性インスリンとは対照的に⁴⁰⁾、外因性非修飾インスリンやヒト NPH インスリンはおもに腎臓(30%~80%)で排泄される⁷²⁾。アシル化基礎インスリン、IDet、および IDeg は、分子サイズや負電荷により腎臓でろ過されにくい HSA と可逆的に結合しているため、腎クリアランスが最小限に抑えられ、血漿中濃度が上昇する。しかし、実質組織へのアシル化インスリンの分布は、非結合型アシル化インスリンの接着結合部を介した輸送と、仮説に基づく、HSA 結合型アシル化インスリンの場合は、まれに存在する傍細胞の大きな孔の通過によるものに限定される。これにより、肝臓・末梢組織の勾配が内因性インスリンでみられる勾配に近づく^{67~69,73)}。腎不全のある人(末期腎不全を含む)を対象とした試験では、IDeg⁷⁴⁾と IDet⁷⁵⁾に PK の違いは認められなかった。その一方、IGlar の作用時間およびクリアランスは、外因性ヒトインスリンと同様に皮下での吸収および組織分布に完全に依存していた。腎不全のある人で IGlar の PK は評価されていないが、ヒトインスリンについての一部の試験では、腎機能低下状態で血漿中インスリン濃度が上昇し、用量の減量が必要となることが示されているため、IGlar を投与している患者でも用量の調整を要する可能性がある^{76,77)}。

3 1日1回投与の基礎インスリンの限界

1) インスリンの分布における課題

基礎インスリン補充療法の目標は、内因性基礎インスリン作用を再現することである。現在使用可能な1日1回投与の基礎インスリンアナログは、内因性ヒトインスリンとは異なり皮下

腔に投与する。これにより、内因性インスリン分泌によって生成されるような肝臓・末梢組織の濃度勾配が失われるため^{2,41)}、肝臓のインスリン不足が生じ、HGP を効果的に制御するのが難しくなる場合がある。また、ヒトインスリンやインスリンアナログにより肝臓インスリン濃度を増加させようとする、末梢組織がインスリン過剰となることもあり、低血糖や体重増加のリスクが増加する可能性がある⁴¹⁾。これらの限界は、おもにヒトインスリン製剤(NPH等)やIGlarに該当し、アシル化インスリン分子(IDet, IDeg等)では、より望ましい肝臓・末梢組織の濃度勾配を有すると示唆されている^{41,67,73,78,79)}。

過去10年間の非臨床および臨床研究では、肝臓インスリン曝露の増強を伴うようなインスリンアナログの効果が報告されている^{67,69~71)}。末梢組織での曝露が制御され、より肝臓選択的なプロファイルを有するインスリンアナログは、内因性インスリンでみられる肝臓・末梢組織のインスリン濃度勾配に近い状態を作り出すことができると考えられる⁴¹⁾。インスリンペグリスプロは、インスリンリスプロとそのB鎖28位のリジンに共有結合した20 kDaのポリエチレングリコール(polyethylene glycol: PEG)鎖からなる25.8 kDaの分子で、「生理的」なインスリンと類似した性質をもつように開発された⁸⁰⁾。インスリンペグリスプロの分布特性は、正常な生理機能でみられる肝臓・末梢組織の分布勾配をある程度再現している⁸⁰⁾。インスリンペグリスプロは流体力学的サイズが大きいいため、肝臓洞内皮の開窓(100~200 nm)を介して肝臓組織へ通過が可能であるのと、実質組織への分布は傍細胞の大きな孔(25~30 nm)を介した通過に限定されるため、実質組織への曝露が遅延した。インスリンペグリスプロの半減期は長く(24~46時間)、クリアランス速度は緩徐(1.3 L/h)で、天然型インスリンよりも血中からの消失が約65倍遅かった¹⁹⁾。さらに、インスリンペグリスプロは、健康被験者⁶⁹⁾および1型糖尿病患者^{70,80,81)}において、IGlar U100と同等のHGP抑制条件下で、末梢組織でのグルコース取

込みを減少させた。臨床試験5試験の併合解析では、インスリン ペグリスプロによる夜間低血糖はIGlarと比較して減少することが示された⁸²⁾。しかし、肝臓の副作用、とくにPEGの肝胆道クリアランスとの関連が推測されるアラニントランスアミナーゼ (ALT) の増加が認められるとともに、IGlarと比較し、肝脂肪分布に変化が生じたため、インスリン ペグリスプロの開発は2015年に中止された⁸⁰⁾。

2) 薬物動態のばらつき

1日1回投与の基礎インスリンにおけるPK・PDのばらつきは、投与部位による吸収の違い、インスリンの物理的状態 (結晶性、非晶質沈殿物、または溶液)、インスリンの半減期やクリアランスに基づいた投与頻度設定等による。現在の1日1回または2回投与の基礎インスリンアナログでは、沈殿と再溶解 (IGlar)、高次六量体形成およびアシル鎖の付加によるHSA結合 (IDetとIDeg)により、その吸収率が改良された。IGlar U100はIDetおよびIDegと比較してばらつきが大きく^{83,84)}、これは、皮下でのインスリン沈殿・不溶状態のインスリンの再溶解が理由の一つであった。さらに、基礎インスリンの半減期が延長すると、治療薬の蓄積を可能にすることによりP/T比を低下させることができる^{9,85)}。半減期の延長とP/T比の低下により、打ち忘れや2倍量投与によるPKプロファイルへの影響を軽減できる (図2B)。半減期が1日未満の基礎インスリンを1日1回投与した場合、投与ごとにそれ以前の投与とは無関係なばらつきを認めるが、IDeg等のように投与間隔よりも半減期が長い基礎インスリンでは、それ以前の投与により変動を平均化することができ、投与ごとの吸収の違いによる影響を最小限にすることができる (図5D)。

4 理想的な基礎インスリンの特性

理論的には、理想的な基礎インスリン治療に必要なものとして、(a) グルコース産生を持続的に制御するPKプロファイルを有する (より生理学的な挙動)、(b) 日間変動を最小限に抑えるPK・PDプロファイルを有する (より正確

な予測が可能)、(c) 内因性インスリンでみられる肝臓・末梢組織のインスリン濃度勾配を示し (より生理学的な挙動)、肝外組織のインスリン過剰を最小限に抑えて、低血糖のリスクを低下させる (より安全)、(d) 注射の頻度を減らす (治療の受容度、アドヒアランス、および治療の継続性の向上)、(e) 用量設定の単純化 (アドヒアランスおよび治療の継続性の向上)、(f) 血糖値の変動に適応する (より生理学的な挙動) が考えられる。次の項では、1日1回投与の基礎インスリンアナログで認められた課題に対処するために、週1回投与の基礎インスリンを開発する際に使用されたテクノロジーに触れ、現実的かつ理想的な基礎インスリンの特性についても検討する。

III 週1回投与の基礎インスリンの開発方針

化学修飾インスリン、すなわちIGlar, IDet, IDeg, インスリン-327とインスリン-406 (Novo Nordisk)、およびインスリン ペグリスプロの開発で科学者が得た知見は、週1回投与型インスリンであるインスリンイコデク (イコデクまたはIDec, Novo Nordisk) およびInsulin Efsitora alfa (Efsitora, 基礎インスリンFc, またはBIF, Eli Lilly and Company) の設計戦略の指針となった^{86,87)}。これらの分子は臨床開発の後期段階にあり、これまでの基礎インスリンと類似した戦略を採用した一方で、いくつかの重要な違いがある。とくに注目すべき特性として、(a) 適切にインスリン活性を調節するIR結合能を著しく低下させ、血中濃度による反応を調節したこと、(b) イコデクはHSAに、Efsitoraは胎児性Fc受容体 (neonatal Fc receptor: FcRn) に副次的に結合させ、作用時間を延長するとともにクリアランスを緩やかにし、組織での曝露を制御したこと、の2点があげられる。これらの特性によって超長時間作用型基礎インスリンが現実のものとなり、投与間隔が延長されるなど使用方法が単純化され、アドヒアランス向上に寄与する可能性が出てきている。

近年、イコデクは大規模第III相試験

(ONWARDS 試験) を完了し⁸⁸⁾, 承認申請された。審査結果は2024年に報告されると見込まれている⁸⁹⁾。Efsitora は第Ⅱ相試験を完了し, 第Ⅲ相試験 (QWINT 試験) を開始している。いずれのインスリンも週1回投与用に設計されており, 初回限りの負荷投与を要すると考えられる。これらの分子は, 過去20年間に treat-to-target アプローチによって確立された基礎インスリン補充療法に進展をもたらすと考えられている⁴⁾。これらのインスリン開発時の方針と週1回投与型インスリンに関する新たな臨床データについて考察する。

1 作用時間の延長

イコデクおよび Efsitora では, 作用時間を延長するために, 複数の新しいメカニズムを採用している。

1) 血糖降下作用を延長するための インスリンの循環「リザーバー」

これまで, 作用時間を延長する手段として, 注射後皮下に形成されたデポからの放出を制御するという方法がおもに用いられていた。また, 六量体形成および HSA との結合により, 毛細血管内皮を通過して末梢組織に到達するインスリン単量体の分布を制御するという方法も1日1回投与のアシル化インスリンである IDet ならびに IDeg で用いられていた^{90,91)}。インスリンが HSA に結合すると, インスリン活性と腎臓の初回通過クリアランスの両方が最小限に抑えられる。

興味深いことに, 週1回投与のイコデクもアシル化インスリンで, 六量体を形成するが, IDet および IDeg と異なり, 六量体が2つ結合したダイヘキサマーや複数結合したマルチヘキサマーは形成しない (図6)。イコデクは, 可逆的に HSA と強く結合することにより作用時間を延長させ, 流体力学的サイズの大きいインスリン-HSA 複合体を形成し, 全身を循環しつつ, 血中に寿命が長いリザーバーを形成して, 基礎血糖コントロールのために適度に活性型インスリンを生成する (図6)^{86,92)}。非結合型 (遊離型) イコデクの分子量は 6.4 kDa である⁹³⁾。

非結合型イコデクの流体力学的サイズでは, 皮下から毛細血管内皮の結合部を通過して血液へ到達し (図4A), 血液から接着結合部を通過して実質組織へ分布する (図4B) 可能性が高いが, HSA 結合の大きいイコデク (分子量約 73 kDa) は, これらの結合部を通過できない。したがって, HSA に結合したイコデクでは, まれに存在する傍細胞の大きな孔を介して毛細血管内皮を通過する, リンパ系を利用する⁹⁴⁾, または, 非結合型イコデクの生成を制御することにより, 吸収と分布を調整していると考えられる。

他方で, 週1回投与型インスリン Efsitora は, Fc ドメインと融合することで, 流体力学的サイズを大きくしている (Efsitora の分子量は 64.1 kDa) (図7)⁸⁷⁾。Efsitora は, 皮下から流れが緩徐なリンパ系に移行したのち吸収され⁹⁵⁾, 毛細血管内皮を通過するルートとしてはまれに存在する傍細胞の大きな孔を介したものに限られる (図4A および 4B)。さらに, Efsitora は FcRn リサイクリングシステムを利用することで作用時間を延長させる。Efsitora の Fc ドメインは内因性 FcRn に結合することにより, 曝露時間を延長させ, Efsitora が飲作用 (ピノサイトーシス) により除去されないようにする⁹⁶⁾。これにより, 血糖コントロールのためのインスリンの全身性リザーバーが形成される (図7)。血中タンパク質 [免疫グロブリン G (immunoglobulin G : IgG) 等] は, 小胞を介して細胞外の溶質が細胞内に取り込まれる飲作用によって細胞に取り込まれやすい。FcRn 系は, 飲作用で生じる酸性小胞での分解から Fc ドメインを含む IgG を保護し, pH 依存的に IgG を血中へ戻し再利用することにより曝露時間を延長する。この保護-リサイクリングシステムは pH によって調節される。すなわち, 酸性小胞 (pH 約 5.8) では Fc ドメイン-FcRn 結合が優先されて保護が得られるが, 細胞外中性 pH 環境下 (pH 約 7.2) では解離が優先され, 再利用が可能となる (図7)⁹⁶⁾。Efsitora⁸⁷⁾ やデュラグルチド⁹⁷⁾ などの融合タンパク質は, この Fc ドメインを組み込んで, FcRn リサイクリングシステムを用い, 長期か

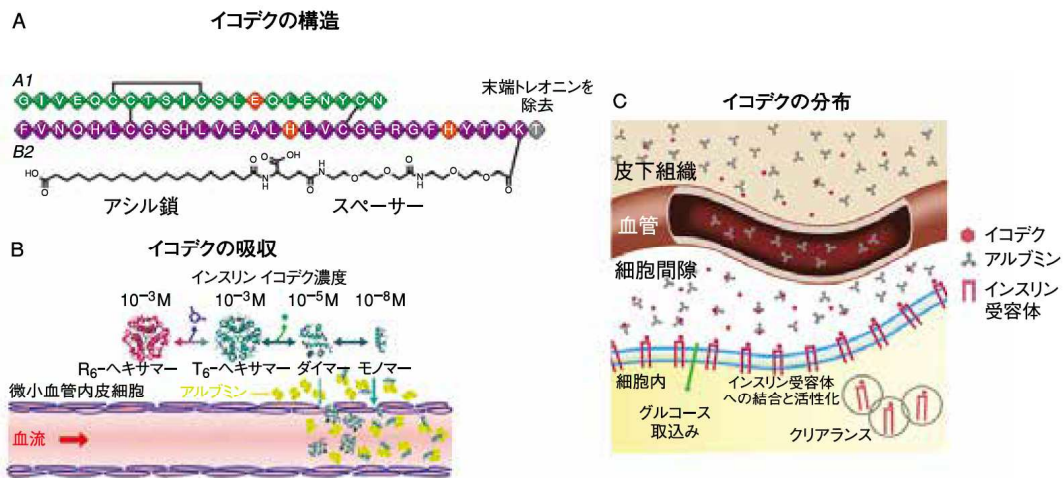


図6 インスリン イコデク

A: イコデクは、3つのアミノ酸変化 [TyrA14Glu, TyrB16His, および PheB25His (オレンジ)] を有するアシル化インスリンアナログで、ヒトインスリンよりも安定しており、また IR との親和性が低下している。IR との親和性が低下していることで、受容体介在性のクリアランスが抑制される。C20 イコサン二酸をスペーサーとして追加することで、強力かつ可逆的な HSA 結合により血漿中の半減期を延長している。

B: ヘキサマーの解離を拡散により制御し、かつ HSA とモノマーが結合することで、皮下からのイコデクの吸収が遅延する。

C: イコデクは、おもに HSA と結合した状態で循環するため、非結合型イコデクの濃度は限られている。イコデクと IR との親和性が低下すると、結合に高い濃度を必要とすることで IR への結合を制御する。そのため、細胞でのグルコース取込みをさらに制御することが可能となる。

HSA: ヒト血清アルブミン, IR: インスリン受容体

Rosenstock J, et al. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodec and insulin efsitora alfa. *Endocr Rev* 2024. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnad037>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

つ持続的な作用を有する治療薬の循環リザーバーを形成できる。

2) クリアランス

治療用インスリンは、肝臓、腎臓、および実質組織の IR を介したエンドサイトーシスにより分解され、血液から除去される。したがって、体内からの除去を遅らせるには、組織分布を制御し、IR 介在性エンドサイトーシスを減少させて、腎臓の初回通過クリアランスを制限する必要がある。

3) 組織分布の制御

週1回投与のイコデク、Efsitora について、体内分布試験の結果はこれまで報告されていないが、多くの文献から推察できる。

イヌで肝選択性を示し、HSA に強い親和性が

ある2種類のアシル化インスリン、インスリン-327 およびインスリン-406 の非臨床試験^{67,98)}、および IDet の臨床試験の報告⁷³⁾から、イコデクの HSA に対する結合能の上昇は、末梢の曝露を減少させ、肝曝露を増加させる可能性が示唆されている。

また、抗体^{99~101)}や分子量の異なる抗体断片¹⁰²⁾に関する研究で得られたエビデンスによると、Efsitora に類似した分子は、血管壁のさまざまな大きさの孔を介した対流によって血管内皮を緩徐に通過する。さらに、この緩徐な対流性取込みと迅速な標的介在性の除去により、流体力学的に大きい極性タンパク質の組織中濃度は、血漿中濃度に対して大幅に低下する。非結合型 IgG を用いた生体内分布試験では、組

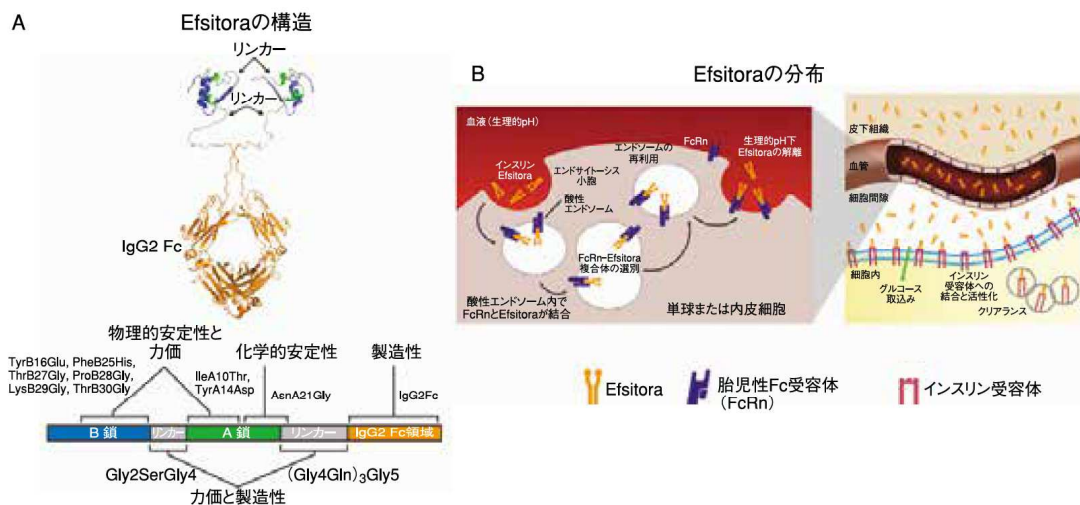


図7 Insulin Efsitora alfa

- A: Efsitoraは新規IR作用薬で、ヒトIgG2Fcドメインに融合した単鎖インスリンアナログで構成される。インスリン分子はアミノ酸配列を変更し、IRの親和性を調節するとともに、IRと結合後のクリアランスを低下させる。さらに、化学的安定性と製造性を高める。EfsitoraとIRとの親和性が低下すると、結合に高い濃度を必要とすることでIRへの結合を制御する。そのため、細胞でのグルコース取込みをさらに制御することが可能となる。
- B: 注射後、循環血中のEfsitoraは内皮細胞内のFcRnに結合する(図参照)。FcRnと結合したEfsitoraは分解されず、細胞表面および血液に再循環される。これによりインスリンのリザーバーが形成され、循環血中での曝露が延長する。この保護リサイクリングシステムはpHの切替えにより制御され、酸性エンドソーム下(pH約5.8)ではFcドメインとFcRnの結合が優先される。しかし、血液中などの細胞外中性pH環境下(pH約7.2)では、FcRnからのEfsitora解離が優先される。EfsitoraとIRとの親和性が低下すると、結合に高い濃度を必要とすることでIRへの結合を制御する。そのため、細胞でのグルコース取込みをさらに制御することが可能となる。

FcRn: 胎児性Fc受容体, IR: インスリン受容体

Rosenstock J, et al. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodex and insulin efsitora alfa. *Endocr Rev* 2024. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad037>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

織/血液比の範囲が0.004~0.68であると確認された^{100,101}。血糖コントロールに関連する臓器や組織での血漿中濃度に対する組織内抗体濃度は、腎臓で14%、肝臓で12%、脂肪組織で5%、筋肉組織で4%であった^{100,101}。さらに、さまざまな分子量の抗体断片を用いた試験では、約60kDaの分子[単鎖生体特異的抗体(scFv)₂等]は、糖新生臓器、すなわち肝臓と腎臓でEfsitoraと同様に体内分布することが示されている¹⁰²。Efsitoraの組織作用プロファイルを明らかにした試験はまだないが、Efsitoraのリザーバーとして全身デポシステムを利用すること、傍細胞

の大きな孔を利用して組織への分布を制御すること、IRとの結合を減弱させることにより、末梢組織でのインスリン濃度を適切に制御することが可能になるかもしれない。

4) IR介在性エンドサイトーシスの減少

適切なタンパク質の設計およびアシル化を介してIRとの結合能を低下させると、IR結合に必要な局所濃度が上がるため、インスリン感受性組織での受容体介在性クリアランスを減弱させる可能性がある。この結合能の低下は、肝外組織に分布する基礎インスリンの活性を制御するとともに、IR活性や受容体介在性エンドサ

イトーシス、ひいてはインスリンのクリアランスと分解も制御する。

イコデクでは、3つのアミノ酸置換 (TyrA14Glu, TyrB16His, および PheB25His) により IR との結合能を低下させ、安定性を向上させることにより、受容体介在性クリアランスを低下させた (図 6)。イコサン C20 脂肪酸を用いてアルブミンと強く結合して IR 結合能を調節することで、血中と末梢組織に HSA 結合したインスリンの大きなリザーバーが形成され、IR 結合能を低下させつつ、活性型インスリンの持続的な放出が可能となる (図 8)^{86,92)}。

受容体のレベルでは、イコデクは IGF-1 受容体 (IGF-1 receptor: IGF-1R) よりも IR に対して選択性が高く、IR に結合すると IR アイソフォーム A および B の両方に対して同様の親和性を示す⁸⁶⁾。IR アイソフォーム A に対するイコデクの結合親和性は、ヒトインスリンの 0.5% (血清アルブミン非存在下) およびインスリンの 0.03% (1.5% HSA の存在下で評価) である⁸⁶⁾。セルベースアッセイでは、イコデクは IR に対する完全な作動薬であり、シグナル伝達 (IR のリン酸化, AKT/PKB, 細胞外シグナル調節キナーゼ), 代謝活性 (脂肪合成, グリコーゲン合成), および分裂促進活性 (DNA 合成) によってモニターしたところ、インスリンと同様の分裂一代謝バランスを有する。IGF-1R 結合能に加えて、IR (とくに IR アイソフォーム A) 滞留時間は、インスリンアナログの分裂促進因子と関連している場合がある²³⁾。イコデクの IR 結合動態および滞留時間は報告されていないが、細胞分裂促進活性に関して、*in vitro* でのイコデクの分裂促進効果はヒトインスリンと比較して低いと分類された⁸⁶⁾。つまり、イコデクのシグナル特性は天然型インスリンと同様であるが、IR 結合能は低い。IR 結合能の低下にもかかわらず、イコデクは IR の完全な作動薬であり、強力な血糖降下作用を引き起こす⁹²⁾。

Efsitora は、単鎖インスリンアナログ (single-chain variant of insulin: SCI) で構成される単量体が共有結合した二量体で、A 鎖と B 鎖は短鎖

リンカーで連結され、SCI と Fc ドメインは SCI の C 末端と IgG2 の Fc 領域の N 末端をつなぐドメイン間リンカーで連結されている (図 7)⁸⁷⁾。Efsitora は、SCI の構成とともに TyrB16Glu, PheB25His, ThrB27Gly, ProB28Gly, LysB29Gly, ThrB30Gly, IleA10Thr, TyrA14Asp, および AsnA21Gly でのアミノ酸の置換によって IR 結合能を調節し、これが製造特性 (発現, 化学的・物理的安定性等) に寄与している (図 7)⁸⁷⁾。

非臨床データから、Efsitora は IGF-1R よりも IR に対する選択性をもつ作動薬であることが示された⁸⁷⁾。Efsitora は、IR 結合アッセイにおいて、天然型インスリンと比較して結合能が約 100 倍低下していた。また、セルベースアッセイで IR のチロシン自己リン酸化による機能活性化を評価したところ、結合能と同じく活性化する力が弱く、天然型インスリンとくらべて IR-A よりも IR-B のリン酸化の活性化にある程度の選択性を示した。この生物学的な重要性は明らかではないが、このデータは、Efsitora が分裂促進性シグナルに関連する IR-A ではなく、代謝シグナルに関連する IR-B に対する選択性をより有する可能性を示している⁸⁷⁾。Efsitora による IR の活性化後、天然型インスリンと比較して迅速な IR の脱リン酸化が認められたことから、Efsitora は IR からの解離速度がより速く、分裂促進性インスリンアナログ (AspB10) と比較して良好な脱リン酸化プロファイルを有することが示唆された⁸⁷⁾。代謝能 (脂肪合成) および分裂促進能に関するセルベースの機能アッセイでは、Efsitora は IR に対して完全に作動したが、ヒトインスリンよりも代謝・分裂に関する用量効果が低下しており、これは IR 結合能の低下と一致していた。*in vivo* では、Efsitora の IR 結合能が低下しているにもかかわらず、長時間にわたる強力な血糖降下作用が認められた⁸⁷⁾。

インスリン感受性組織での IR 結合能とクリアランスの低下により、イコデクと Efsitora はいずれもその蓄積が促進され、インスリン濃度が上昇する。これは IR 結合能が非常に低下して

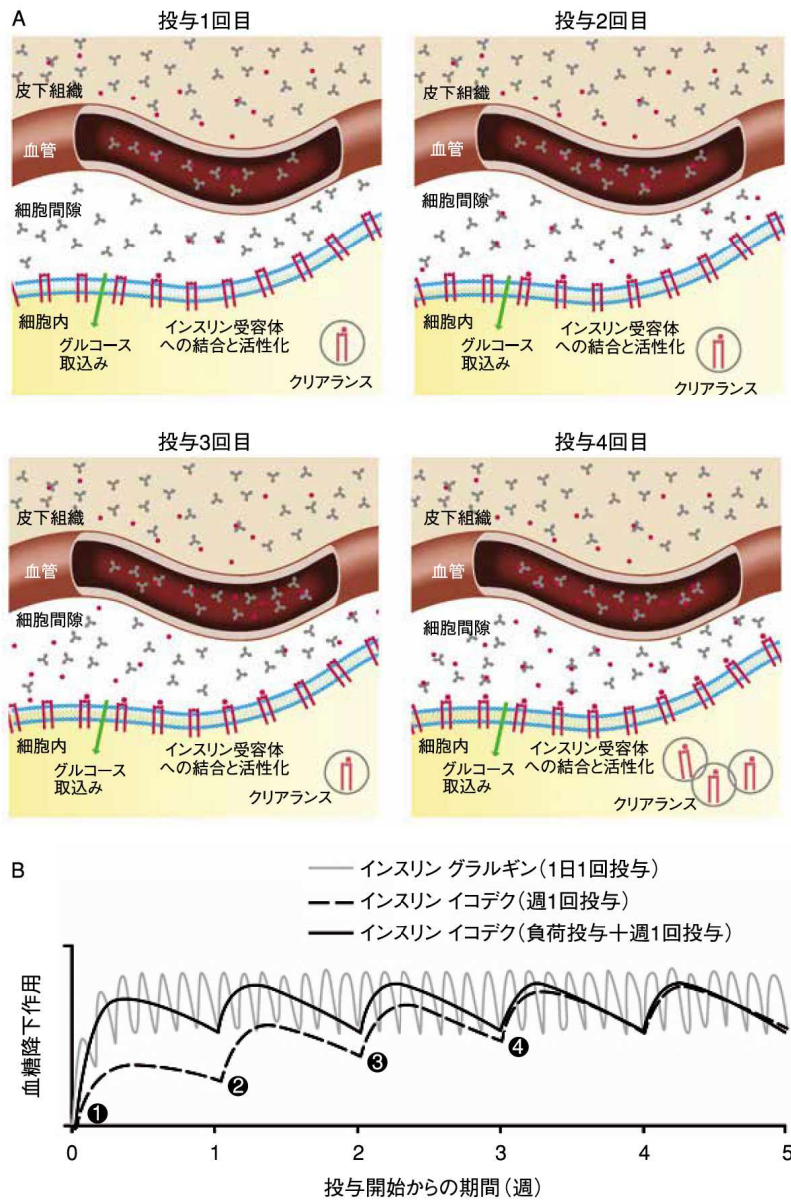


図8 イコデクの投与と体内での蓄積

A: 投与1回目から4回目までの、アルブミン(灰色)に結合したインスリンイコデク(赤い六角形)の経時的体内分布。細胞間隙にインスリンイコデクが蓄積する。

B: インスリン グラルギン U100 を1日1回投与した場合(灰色)と比較した、インスリンイコデクを負荷投与なしで投与した場合(黒破線)、および負荷投与ありで投与した場合(黒実線)のインスリンイコデク濃度。

Rosenstock J, et al. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodec and insulin efsitora alfa. *Endocr Rev* 2024. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad037>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

いるにもかかわらず、強力な血糖降下作用を示すことの説明となる。しかし、これらのインスリンの組織中濃度は不明であるため、これらの仮説は推測の域を出ない。

イコデクおよび Efsitora とともに、非臨床試験（動物試験、*in vitro*）で分裂促進性の懸念は認められていないが、いずれの新規のインスリンであっても、安全性に対する確証を得るためには、実臨床下において注意してモニタリングする必要がある。

5) 腎臓での初回通過クリアランスへの影響

腎臓での初回通過クリアランス（有窓性内皮細胞による）は、ヒトインスリンや IGlax など、分子量 6 kDa 程度の治療用非修飾インスリンの重要なクリアランス経路である。糖尿病性腎症や CKD のある人ではインスリンの排泄が遅くなる可能性があるため、腎機能障害患者では、腎機能が悪化するにつれて、ヒトインスリンや IGlax の用量調整が必要となる^{50~52}。しかし、インスリン ペグリスプロ¹⁰³のような流体力学的サイズの大きいインスリンや、IDeg¹⁰⁴のようにアシル化インスリンと HSA を結合したもので、CKD を併発する糖尿病患者での用量調整は必要ない。これらの知見は、週 1 回の基礎インスリンの開発にも反映されている¹⁰⁵。イコデクのアシル化では、リンカー（2xOEG-gGlu）や脂肪酸残基（C20 脂肪酸）を用いて HSA 結合を可逆的かつ強力なものとする事で、腎クリアランスを低下させた⁹²。Efsitora では、Fc 領域との結合によって、腎糸球体ろ過をも制限できるような HSA に類似した大きさの高分子（64.1 kDa）を生成した⁸⁷。

6) 作用時間延長への影響

PK および血糖降下作用の延長には、分布、IR 結合能、および腎クリアランスの制御が複合的に影響していると考えられる。イコデクでは、糖尿病ラットにおいて作用時間が延長するとともに糖化ヘモグロビン A1c (glycated hemoglobin A1c : HbA1c) が減少した⁹²。Efsitora でも、ストレプトゾチン投与糖尿病ラットで作用時間と血糖降下作用の延長が示されてい

る⁸⁷。これらの長期曝露プロファイルは、イコデクおよび Efsitora の臨床試験実施を支持するデータとなった。

2 低血糖リスクの最小化

週 1 回の基礎インスリン投与では必然的に作用時間が延長するが、遷延性低血糖や反復性低血糖の可能性はある。グルコース感受性基礎インスリン（循環血中のグルコース濃度によってインスリン活性が制御される）により低血糖の可能性が軽減または予防できるのが理想である。しかし、現時点ではこのようなインスリンはない。そのため、あらゆる新規インスリンは低血糖のリスクを注意深く確認する必要がある。

歴史的にみて、Novo Nordisk 社は、インスリンの半減期を望ましい投与プロファイルと一致させるといった戦略を採用してきたと考えられる。たとえば、1 日 1 回投与用に設計された IDeg の半減期は 25 時間で、週 1 回投与用に設計されたイコデクの半減期は 196 時間（約 8 日）である¹⁹。この戦略により、定常状態への早期到達と投与後の血漿中濃度の早期低下が可能となるものの、P/T 比はわずかに高い。同用量を週 1 回 5 週間投与した後、定常状態濃度に到達するが、初回限りの負荷投与によって定常状態までの時間を短縮することができる（図 8）。インスリン イコデクの P/T 比は報告されていないが、半減期に基づき、Heise¹⁰⁶ はイコデクの P/T 比を 1.81 と推定した。イコデクのデータを用いた PD モデリングでは、定常状態で 7 日間のうち活性がもっとも高かったのは 3 日目（約 16%）で、これに対し 7 日目は約 12% であった（図 9）⁸⁶。Home¹⁰⁷ の推定値から、イコデクの有効性の日間変動は、7 日目と比較して 3 日目では 1.36 であることが示唆されている。

Eli Lilly and Company が Efsitora の開発にあたり採用した戦略は、P/T 比を低くするというものであったと考えられる。Efsitora は比較的平坦な PK プロファイルを示し、半減期は約 17 日間で、週 1 回投与が可能である（図 10）。Efsitora の P/T 比は、定常状態で 1.14 である¹⁰⁸（図 11）。初回限りの負荷投与によって、定常

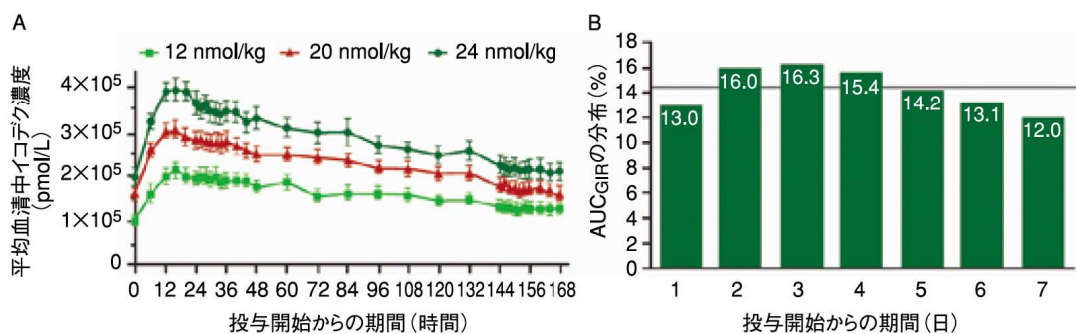


図9 2型糖尿病患者におけるイコデクの薬物動態および薬力学的プロファイル

A: イコデクを週1回投与(12, 20, 24 nmol/kg)したときの、Week 5の平均血清中濃度(標準誤差)の推移。 t_{max} は投与後16時間で、平均半減期は196時間であった。
 B: PK/PDモデルを用い、実測値から得られた週1回投与時のインスリンイコデクのPD作用。活性がもっとも高かったのは3日目(約16%)、これに対し7日目の活性は約12%で、7日間を通じた平均的な活性は14.3%であった(実線)。

データ出典: Nishimura E, et al. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2021;9:e002301⁸⁶⁾。

AUC_{GIR}: グルコース注入速度-時間曲線下面積, PD: 薬力学, PK: 薬物動態, t_{max} : 最高血中濃度到達時間
 Rosenstock J, et al. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodex and insulin efsitora alfa. *Endocr Rev* 2024. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnad037>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

状態までの時間を短縮できる(図10)。Efsitoraは半減期が長いいため、週1回投与した場合、治療上の蓄積と低いP/T比が可能となる。Efsitoraは半減期が長いため投与間隔を1週間以上空けることができるが、これにより各投与時の用量が増えてピーク濃度が上昇し、P/T比を上昇させる可能性があることに注意を払う必要がある。また、患者にとっては、隔週投与よりも週1回投与のほうが投与を忘れづらいため、週1回投与よりも治療が単純になるとは限らない。

低血糖は、血糖値とインスリン量の不一致によって引き起こされるが、PKデータから、イコデクとEfsitoraはいずれも基礎インスリン1日1回投与と比較してインスリン曝露プロファイルが平坦であることが示されている。このことから、日々の低血糖リスクは基礎インスリン1日1回投与と同程度であるか、それよりも低くなる可能性もあると考えられる。さらに、先に述べたように、HSA結合型イコデクやEfsitoraは、流体力学的サイズが大きいいため、末梢での曝露や活性が低下する可能性がある。しかし、末梢でのグルコースの取込みに対する、イ

コデクやEfsitoraの肝糖放出への影響の大きさについてはまだ研究されておらず、先に述べた低血糖のリスクを低下させるという理論は、臨床試験や実臨床下での使用で得られたデータを用いて確認する必要がある。

3 開発中のその他の週1回投与の基礎インスリン

週1回投与の基礎インスリンとして研究されている分子は、イコデクとEfsitora以外にもいくつかあり、開発の早期段階のものもあるが、中止されているものもある。これらは既報の総説で報告されている¹⁰⁹⁾。

IV 週1回投与型インスリンによる新たな臨床データ

1 インスリンイコデク

1) 第I相試験

2型糖尿病患者を対象とした第I相臨床試験($n=50$)では、イコデクの最高血中インスリン濃度到達時間の中央値は16時間、平均半減期は196時間(約8日)であった⁸⁶⁾。この二重盲検、ダブルダミー、ランダム化臨床試験では、インスリンを投与されていた患者(コホート3のみ、

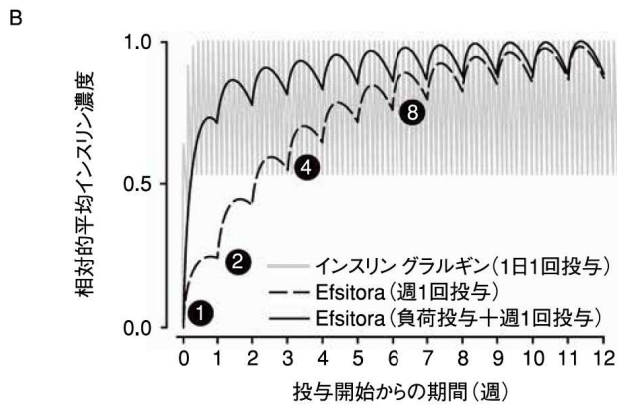
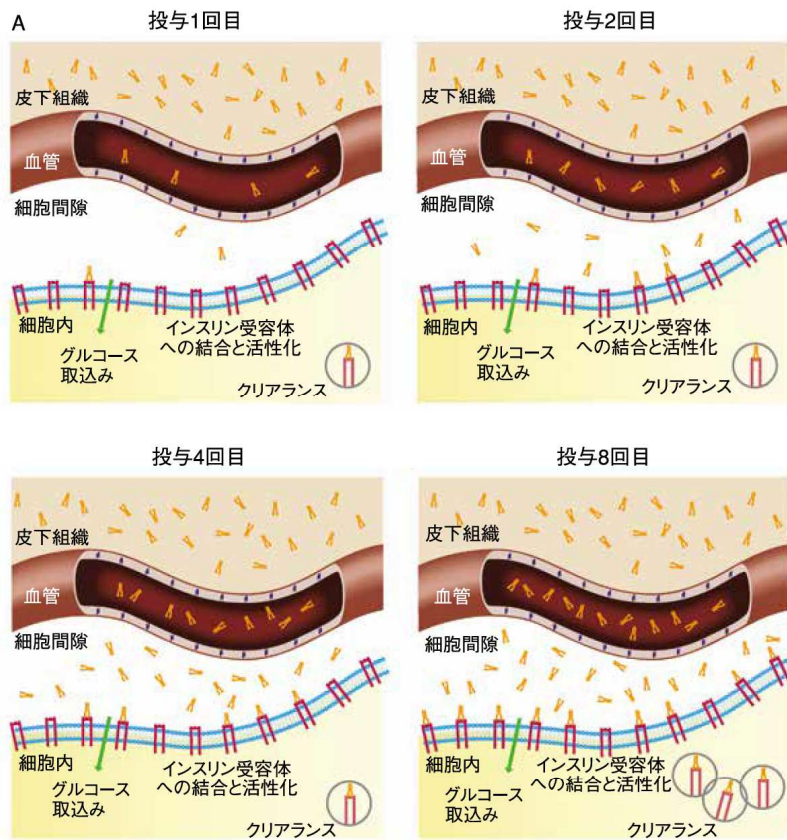


図 10 Insulin Efsitora alfa の投与と体内での蓄積

A: 投与 1 回目から 8 回目までの Efsitora の経時的体内分布。皮下組織から血液を経て、蓄積が生じる細胞間隙へ Efsitora が徐々に移動する。

B: インスリン グラルギン U100 を 1 日 1 回投与した場合 (灰色) と比較した、Efsitora を負荷投与なしで投与した場合 (黒破線)、および負荷投与ありで投与した場合 (黒実線) の Efsitora 濃度。

Rosenstock J, et al. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodex and insulin efsitora alfa. *Endocr Rev* 2024. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad037>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

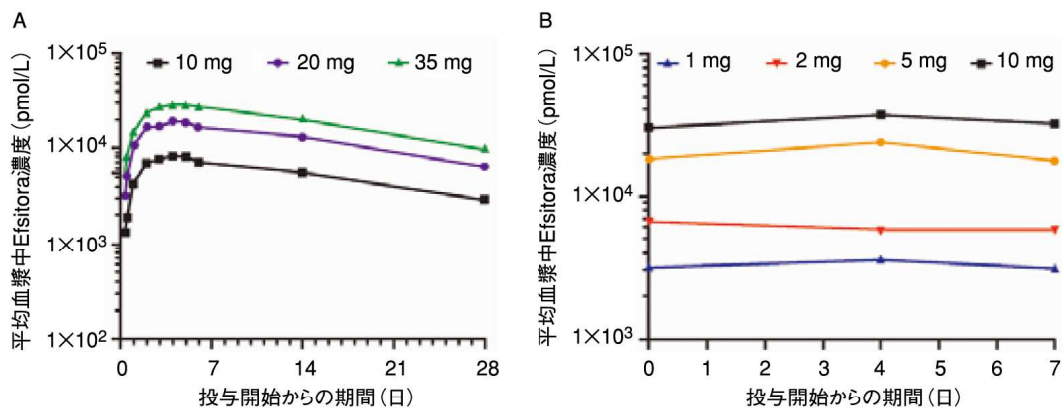


図 11 2 型糖尿病患者における Insulin Efsitora alfa の薬物動態特性

A: 2 型糖尿病患者に Efsitora を単回皮下投与 (10, 20, および 35 mg) したときの平均血漿中濃度の推移。t_{max} は投与後 4 日で、平均半減期は約 17 日間であった。

B: 2 型糖尿病患者を対象とした 6 週間用量漸増試験において、Efsitora を 1, 2, 5, または 10 mg 投与したときの平均血漿中濃度の推移。ピーク・トラフ比は、1.14 であった。

データ出典: Heise T, et al. Diabetes Obes Metab 2023;25:1080-90¹⁰⁸⁾.

t_{max}: 最高血中濃度到達時間

Rosenstock J, et al. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodec and insulin efsitora alfa. Endocr Rev 2024. <https://doi.org/10.1210/edrv/bnad037>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

メトホルミンを併用していた患者も可) を対象に、イコデク (12, 20, または 23 nmol/kg) 週 1 回 + プラセボ 1 日 1 回 (それぞれ n=13, 13, 12), または IDeg 1 日 1 回 (0.4 単位/kg) + プラセボ 週 1 回 (n=12) を 5 週間投与した。ベースライン時、イコデク群の HbA1c (平均値 ± 標準偏差) は 7.4% ± 0.6%, 年齢 (平均値 ± 標準偏差) は 57.8 ± 4.3 歳であった⁸⁶⁾。インスリン最終投与の 2 日後および 7 日後に、定常状態に近い状態の PD 特性を 24 時間血糖クランプ法で評価するとともに、実測値を用いた PK/PD モデルにより投与から次回投与までの 1 週間における血糖降下作用を推算した。血糖降下作用 [グルコース注入速度 - 時間曲線下面積 (%) (area under the curve for glucose infusion rate: AUC_{GIR}) を測定] は、7 日間でほぼ均一な分布を示したが、1 日目 (13.0%) から 3 日目 (16.3%) まではずかには増加し、3 日目と比較して 7 日目 (12.0%) ははずかには減少した (図 9)⁸⁶⁾。Home¹⁰⁷⁾ の解釈によると、推定値の差は、7 日目よりも 3 日目の作用のほうが約 36% 高いこと

を示している。この第 I 相試験では、重篤な有害事象、重度の有害事象、重症低血糖、および注射部位反応は報告されなかった⁸⁶⁾。

2 つ目の試験では、注射部位のイコデクの曝露量および血糖降下作用への影響を評価した¹¹⁰⁾。2 型糖尿病患者 25 名の大腿、腹部、または上腕に、イコデク (5.6 単位/kg) を単回皮下投与した。単回投与後 0 時間から無限時間までの血中濃度 - 時間曲線下面積で測定したイコデクの総曝露量は、3 注射部位において同程度で、血糖降下作用の変動係数も同程度であった¹¹⁰⁾。

2) 第 II 相試験

2 型糖尿病患者を対象とした第 II 相試験 (インスリンによる治療歴のない患者を対象とした 2 試験^{111,112)} および 1 日 1 回投与の基礎インスリンによる治療をしている患者を対象とした 1 試験¹¹³⁾) は、第 III 相試験でのイコデクの用量とその調整方法の設定の参考となるように計画された。

最初に実施された第 II 相試験は、インスリン

による治療歴のない2型糖尿病患者247名を対象に、イコデクを週1回〔70単位（10単位×7）で開始〕またはIGlar U100を1日1回（10単位で開始）26週間投与する試験であった¹¹¹⁾。いずれのインスリンも皮下投与で、従来のtreat-to-targetアプローチを用い、空腹時血糖の目標値70~108 mg/dLに到達するまで用量を調整した。主要評価項目はベースラインから26週までのHbA1cの変化量であった。Rosenstockら¹¹¹⁾の報告によると、26週時のHbA1cはそれぞれ6.7%、6.9%で、ベースライン（それぞれ8.1%、8.0%）から低下し、イコデク群で変化量が大きかった〔変化量の群間差（推定値）は-0.18%（95%信頼区間：-0.38%~0.02%、 $p=0.080$ ）〕。レベル1（血糖値： ≥ 54 mg/dL、 < 70 mg/dL）の低血糖の発現率は、IGlar U100群（2.11件/人年）と比較して、イコデク群（5.09件/人年）で高かった〔推定率比（estimated rate ratio：ERR）：2.42（95%信頼区間：1.50~3.88）〕。しかし、レベル2（ < 54 mg/dL）またはレベル3（重症低血糖、介助が必要と定義）の低血糖の発現割合は、イコデク群で16.0%、IGlar U100群で9.8%で、統計学的な有意差は認められなかった。発現率はそれぞれ0.53件/人年、0.46件/人年〔ERR：1.09（95%信頼区間：0.45~2.65）〕と低かった。イコデク群で重症低血糖が1名に報告された。

次に実施された試験も、インスリンによる治療歴のない2型糖尿病患者を対象とし、イコデクまたはIGlar U100を16週間投与する試験であった。イコデク群は、ADA推奨の80~130 mg/dL、およびより厳格な70~108 mg/dLの2つの空腹時血糖を目標値とした3つの用量調整アルゴリズムを設定し、いずれの場合も週1回投与とした¹¹²⁾。ADA推奨の空腹時血糖（80~130 mg/dL）を目標値とした群として、イコデクを21単位で週1回増減する群（A群）、および28単位で増減する群（B群）を設定した。より厳格な空腹時血糖（70~108 mg/dL）を目標とした群としては、イコデクを週1回28単位で増減する群（C群）を設定した。対照薬はIGlar

U100の1日1回投与で、この群では空腹時血糖の目標値を80~130 mg/dLとし、週1回4単位で増減することとした。主要評価項目は、評価期間の最後の2週間（15週目および16週目）の血糖値が基準範囲（70~180 mg/dL）にある時間の割合（time in range：TIR）とし、これをDexcom G6リアルタイム持続血糖モニタリング（continuous glucose monitoring：CGM）を使用して盲検下で評価した。この試験の結果から、A群（目標値80~130 mg/dL、イコデクを21単位で週1回増減）では、IGlar U100群と比較して低血糖のリスクを抑えつつ血糖コントロールをもたらす最良のバランスが認められた。B群（目標用量80~130 mg/dL、イコデクを28単位で週1回増減）では、IGlar U100群と比較してTIRが有意に長かった〔治療群間差の推定値（estimated treatment difference：ETD）：7.08%、95%信頼区間：2.12%~12.04%、 $p=0.005$ 〕。これは、102分を超えるTIRの延長に相当する。いずれの投与群でも重症低血糖は認められず、レベル2または3の低血糖発現率はすべてのイコデク群で低かった。イコデク群の低血糖の発現率は総じて低かったが、B群のレベル2または3の低血糖発現率は、IGlar U100群と比較して高かった（それぞれ、0.15件/人年、0件/人年）。また、より厳格な空腹時血糖の目標値70~108 mg/dLを設定したC群での低血糖の発現率も、IGlar U100群と比較して高かったが、TIRに統計学的な有意差は認められなかった。イコデクのA群およびB群（血糖目標値80~130 mg/dL）で、注射日以降にレベル1の低血糖が集中する日はみられなかったことから、この用量調整アルゴリズムでは低血糖の顕著な「ピーク」はないことを示唆している。この結果は、空腹時血糖の目標値を80~130 mg/dLとし、イコデクを20単位で週1回増減する用量調整アルゴリズムを第Ⅲ相試験で採用することを支持すると考えられた⁸⁸⁾。

これまでに述べてきたように、現在使用可能な1日1回の基礎インスリンと週1回の基礎インスリンのおもな違いは、インスリン濃度がよ

り迅速に定常状態に達するために、初回限りの負荷投与が必要であるかという点である。これは、1日1回の基礎インスリンから週1回のインスリンに切り替える患者にとって、移行期間中の一過性の高血糖を予防するために、とくに重要である。基礎インスリンの投与歴を有する2型糖尿病患者154名を対象に、週1回投与のイコデクに切り替える2つの方法を比較する16週間の試験を実施し、インスリン切替え時の負荷投与の必要性を検証した¹¹³⁾。初回限りの負荷投与ありのイコデク群にランダム化された54名は、切替え前基礎インスリンの7倍量のさらに2倍量のイコデクを切替え時に投与され(切替え前の基礎インスリン1日量 $\times 7 \times 2$, すなわち切替え前の1週間分のインスリン量の倍量を初回に限り投与), その後、切替え前の1週間分の量(切替え前の基礎インスリン1日量 $\times 7$)のイコデクを週1回投与された。この切替え方法と、初回限りの負荷投与なしのイコデク群50名を比較した。さらに、対照群(50名)にはIGlar U100を1日1回投与した。3群とも、空腹時血糖の目標値80~130 mg/dLまで、イコデクを28単位で週1回増減、またはIGlar U100を4単位で週1回増減し用量を調整することとした。主要評価項目は、評価期間の最後の2週間(15週目および16週目)のTIR(70~180 mg/dL)とし、これをCGM(Dexcom G6)を使用して盲検下で評価した。負荷投与ありのイコデク群のTIRは、IGlar U100群と比較して統計学的に有意な差(群間差:7.9%, 95%信頼区間:1.8%~13.9%)が認められ、負荷投与なしのイコデク群とIGlar U100群との間に有意な差は認められなかった。レベル1の低血糖の発現割合と発現率はすべての投与群で同程度で、レベル2または3の低血糖発現率およびパターンは、IGlar U100群と比較して負荷投与なしのイコデク群で低かったが、負荷投与ありのイコデク群とIGlar U100群では同程度であった。血糖値が規定値未満で推移する時間の割合(Time below range : TBR, ここではTBR<70 mg/dL)は、負荷投与なしのイコデク群(0.6%)および

IGlar U100群(0.5%)と比較して、負荷投与ありのイコデク群(1.6%)でわずかに高かった。この結果から、TIRを延長させ、一過性高血糖を回避するのに初回限りの負荷投与がもっとも有効であることが示されたため、1日1回から週1回の基礎インスリンに切り替える患者を対象としたイコデクの第Ⅲ相臨床試験では、初回限りの負荷用量あり(100%追加増量ではなく50%追加増量)の用量設定となった⁸⁸⁾。

第Ⅱ相試験で、イコデクはIGlar U100と同様の血糖コントロールが認められた^{111~113)}。レベル2または3の低血糖発現率は、すべての投与群で低かった。また、第Ⅱ相試験の2試験のデータを用いた事後解析では、インスリンによる治療歴のない2型糖尿病患者およびインスリンによる治療歴のある2型糖尿病患者の双方で、低血糖の持続期間は、用量調整アルゴリズムならびに負荷投与の有無にかかわらず、IGlar U100とイコデクで同程度であることが示された¹¹⁴⁾。

3) 第Ⅲ相試験

イコデクの第Ⅲ相試験はONWARDSと題され、6つの臨床試験で構成された。表1に各試験の試験デザインをまとめた。詳細はPhilis-Tsimikasら⁸⁸⁾の報告を参照されたい。ONWARDS 1~5は、2型糖尿病患者を対象としたtreat-to-target試験で、1日1回のインスリン(IGlar U100またはIDeg)とプラセボのいずれか、または両方を対照薬とし、インスリン以外の血糖降下薬との併用療法下でイコデクの有効性および安全性を評価した。ONWARDS 1, 3, および5では、インスリンによる治療歴のない患者を対象とした。ONWARDS 2および4は、インスリンによる治療歴があり、ONWARDS 2では基礎インスリンのみを投与していた患者、ONWARDS 4では基礎インスリンに加えて追加インスリンを投与していた患者を対象とした。ONWARDS 6は、1型糖尿病患者を対象としたtreat-to-target試験で、対照薬をIDegとした。

ONWARDS 1~4および6では、朝食前血糖80~130 mg/dLを目標値として、イコデク群は

20単位で週1回増減，1日1回インスリン投与群では3単位で週1回増減することで，インスリンの用量を調整した⁸⁸⁾。ONWARDS 5では，他の ONWARDS 試験で用いた用量調整アルゴリズムに基づき，デジタルアプリを用いてイコデクの用量を調整した。一方，対照薬である1日1回の基礎インスリンは，医師がIDeg, IGlax U100, またはIGlar U300から選択，医師の判断で増減し，標準治療とした^{88,115)}。

インスリンによる治療歴のない患者を対象とした試験 (ONWARDS 1, 3, および5) では，イコデク群の開始用量は70単位/週であった^{115~117)}。ONWARDS 1および3では，1日1回投与の対照薬群の開始用量は10単位/日で，ONWARDS 5では各国の添付文書に従って対照薬群の開始用量を定めた。基礎インスリンの切替え試験 (ONWARDS 2および4) では，イコデク群の開始用量は，試験開始前の1日インスリン用量の7倍量とした^{118,119)}。初回限りの負荷投与時のみ，この7倍量のさらに1.5倍量を投与し，2週時は標準の週1回用量を投与，3週時以降は用量を調整することとした。1型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 6では，週1回の用量を同じ方法 (試験開始前の1日の基礎インスリン量×7) で計算したうえで，初回限りの負荷用量が投与された⁸⁸⁾。初回限りの負荷用量は，算出された週1回の用量の1.5倍量または2倍量で，スクリーニング時のHbA1cに応じて (それぞれ<8.0%，≥8.0%) または試験開始前のインスリン治療に応じて (スクリーニング時のHbA1cにかかわらず，IGlar U300または1日2回の基礎インスリンを投与されていた患者は算出された負荷用量の1.5倍量) 選択された。CGM データはDexcom G6システムを用いて，ONWARDS 1, 2, および4では間欠的に装着した盲検モードで，ONWARDS 6では試験期間を通して非盲検下で収集した⁸⁸⁾。

いずれの試験も，HbA1cのベースラインからの変化量について，1日1回投与の対照薬に対する非劣性の主要評価項目を達成した (非劣性マージン:0.3%)^{115~120)}。また，ONWARDS 1,

2, 3, および5では，HbA1cの変化量について統計学的に有意な優越性も達成した^{115~118)}。

4) インスリンによる治療歴のない

2型糖尿病患者を対象とした試験

インスリンによる治療歴のない患者を対象とした3試験 (ONWARDS 1, 3, および5) のすべてで，HbA1cの変化量について，1日1回インスリン投与群と比較して週1回投与のイコデク群で統計学的優越性が示された^{115~117)}。

ONWARDS 1において，52週時の平均HbA1cはイコデク群で6.9%，IGlar U100群で7.1%で，ベースライン (それぞれ8.5%，8.4%) から低下し，HbA1cの変化量のETDは-0.19% (95%信頼区間: -0.36%~-0.03%) で，イコデク群のIGlar U100群に対する非劣性および優越性が確認された¹¹⁶⁾。また，48~52週時のTIR (70~180mg/dL) は，IGlar U100群 (66.9%) と比較してイコデク群 (71.9%) が有意に高かった (ETD: 4.27%，95%信頼区間: 1.92%~6.62%)。これらの統計学的に有意なTIRの差は，本試験の継続投与期間 (74~78週時) も維持された¹¹⁶⁾。血糖値が規定値超で推移する時間の割合 (Time above range: TAR, ここではTAR>180mg/dL) は，48~52週時，IGlar U100群 (32%) と比較してイコデク群が統計学的に有意に低かった (27%; ETD: -4.58%，95%信頼区間: -6.99%~-2.17%)。この treat-to-target 試験では，空腹時血糖値 (fasting plasma glucose: FPG) が2群間で類似していたにもかかわらず，HbA1cおよびTIRはIGlar U100群と比較してイコデク群で優れていた。これらの結果から，FPGは週1回のインスリンの用量設定の指標として適切であると思われるものの，CGMは週1回のインスリン治療に対する反応をモニタリングするうえでより有益な情報をもたらす可能性があることが示された。この点は臨床的意義の項で詳述する。イコデクとIDegを比較した26週間の二重盲検 ONWARDS 3でも同様の結果が得られ，ベースラインから26週時までのHbA1cの変化量で，イコデク群のIDeg群に対する統計学的な優越性が示された

表 1 インスリン イコデクの第 3 相臨床試験 (ONWARDS 1-6)

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5
Clinicaltrials. gov number	NCT04460885	NCT04795531	NCT04760626
対象	インスリンによる治療歴のない 2 型糖尿病患者		
試験の進捗	完		
(各試験の詳細)			
主要目的	HbA1c のベースラインからの変化量を評価項目とした,		
おもな副次評価項目	血糖値が 70~180 mg/dL の範囲にあった時間の優越性, HbA1c の変化量の優越性, レベル 2 または 3 の低血糖の発現率および発現割合	HbA1c の変化量の優越性, レベル 2 または 3 の低血糖の発現率および発現割合	患者報告アウトカム, レベル 2 または 3 の低血糖の発現率および発現割合
ランダム化試験デザイン	非盲検	二重盲検	非盲検 リアルワールド
組入れ数	984	588	1085
試験期間 (週)	78	26	52
主要エンドポイントまでの期間	52	26	52
継続投与期間	26	—	—
対照薬 (1 日 1 回投与)	グラルギン U100	デグルデク	デグルデク, グラルギン U100, またはグラルギン U300
試験中の追加インスリン	—	—	—
併用薬	インスリン以外の血糖降下薬		
試験中に使用されたデバイス	持続血糖モニタリング	—	用量漸増アプリ
(おもな適格基準)			
人口統計学的特性	18 歳以上		
スクリーニング時の HbA1c [% (mmol)]	7.0-11.0 (53.0-96.7)	7.0-11.0 (53.0-96.7)	>7.0 (>53.0)
Body mass index (kg/m ²)	≤40.0	≤40.0	—

Rosenstock J, et al. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodex and insulin efsitora alfa. *Endocr Rev* 2024. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnad037>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
NCT04770532	NCT04880850	NCT04848480
インスリンによる治療歴を有する 2型糖尿病患者		1型糖尿病患者

了

1日1回投与のインスリンに対する非劣性

HbA1cの変化量の優越性, 血糖値が70~180 mg/dLの範囲にあった時間, 患者報告アウトカム, レベル2または3の低血糖の発現率および発現割合	HbA1cの変化量の優越性, 血糖値が70~180 mg/dLの範囲にあった時間, レベル2または3の低血糖の発現率および発現割合	血糖値が70~180 mg/dLの範囲にあった時間, レベル2または3の低血糖の発現率および発現割合
非盲検	非盲検	非盲検
526	582	583
26 26 —	26 26 —	52 26 26
デグルデク	グラルギン U100	デグルデク
—	インスリン アスパルト 1日2~4回投与	インスリン アスパルト 1日2回以上投与
インスリン以外の血糖降下薬の併用可		—
持続血糖モニタリング	持続血糖モニタリング	持続血糖モニタリング

の成人

7.0-10.0 (53.0-85.8)	7.0-10.0 (53.08-85.8)	<10.0 (<85.8)
≤40.0	≤40.0	—

(ETD: -0.2%, 95% 信頼区間: -0.3% ~ -0.1%)。ここでも投与群間でベースラインからの FPG の変化量は同様であった (ETD: 0, 95% 信頼区間: -6~5 mg/dL)¹¹⁷⁾。ONWARDS 5 では、クラウドベースの投与アプリで用量調整したイコデクと医師が選択した 1 日 1 回の基礎インスリンアナログ (IDeg, IGlax U100, または IGlax U300, 標準治療に基づいて医師の判断で用量調整を実施) を比較した。実臨床の要素を組み入れたこの試験で、52 週時の平均 HbA1c は、アプリ使用のイコデク群で 7.2%, 1 日 1 回投与の基礎インスリンアナログ群で 7.6% で、ベースライン (それぞれ 9.0%, 8.9%) から低下し、HbA1c の変化量の ETD は -0.38% (95% 信頼区間: -0.66% ~ -0.09%) で、アプリ使用のイコデク群の非劣性 ($p < 0.001$) および優越性 ($p = 0.009$) が確認された¹¹⁵⁾。

インスリンによる治療歴のない患者を対象としたこれらの試験すべてで、レベル 2 (< 54 mg/dL) の低血糖の発現率は低かった (< 1 件/人年)。重症低血糖は、ONWARDS 3 および 5 のイコデク群では報告されず、ONWARDS 1 では IGlax U100 群で 7 件、イコデク群で 1 件が報告された^{115~117)}。

ONWARDS 1 では、52 週時点のイコデク群での臨床的に重要な低血糖および重症低血糖を合わせた発現率は 0.30 件/人年であったのに対し、IGlax U100 群では 0.16 件/人年 (ERR: 1.64, 95% 信頼区間: 0.98~2.75) であった¹¹⁶⁾。26 週間の継続投与期間および 5 週間の追跡期間を含めた場合の 83 週時点の臨床的に重要な低血糖および重症低血糖を合わせた発現率は、IGlax U100 群 (0.16 件/人年) と比較して、イコデク群 (0.30 件/人年) のほうが有意に高かったが (ERR: 1.63, 95% 信頼区間: 1.02~2.61), 発現率は 1 件/人年未満であった。このレベル 2 または 3 の低血糖発現率の増加は、低血糖が 3 年ごとに 1 件増加するものと同様であると考えられた。48~52 週時の TBR < 54 mg/dL (血糖値が < 54 mg/dL で推移する時間の割合) は、IGlax U100 群 (0.2%) とイコデク群 (0.3%) で有意

な差は認められず [治療群間比の推定値 (estimated treatment ratio: ETR): 1.27, 95% 信頼区間: 0.94~1.71], 両群とも ADA ガイドラインの推奨値である 1% 未満であった。レベル 2 または 3 の低血糖を伴わずに ADA ガイドラインの HbA1c 目標値である 7% 未満を達成できた患者は、IGlax 群と比較して、イコデク群で有意に多かった [52 週時イコデク群で 53%, IGlax 群で 43%, オッズ比 (odds ratio: OR) 1.49, 95% 信頼区間: 1.15~1.94]。

ONWARDS 3 でも、レベル 2 または 3 の低血糖を伴わずに ADA ガイドラインの HbA1c 目標値である 7% 未満を達成した患者の割合は、IDeg 群と比較してイコデク群のほうが高かった (イコデク群で 52%, IDeg 群で 40%)。一方、レベル 2 または 3 の低血糖発現件数は、対照薬が IGlax U100 であった ONWARDS 1 とは異なり、IDeg 群と比較してイコデク群で約 3 倍 (イコデク群で 50 件, IDeg 群で 17 件) であった。また、0~26 週時のレベル 2 または 3 の低血糖発現率も、IDeg 群と比較してイコデク群で統計学的に有意に高かった (イコデク群で 0.35 件/人年, IDeg 群 0.12 件/人年, 95% 信頼区間: 1.30~7.51, $p = 0.01$)。すべての事象はレベル 2 の低血糖で、重症低血糖は報告されなかった¹¹⁷⁾。この差は、この試験での IDeg による低血糖の発現率の大幅な低下と関連する可能性がある。先に述べたように、IDeg は IGlax U100 と比較して低血糖リスクが低いことが示されている¹⁰⁾。

ONWARDS 5 では、HbA1c の変化量で、アプリ使用のイコデク群の 1 日 1 回投与の基礎インスリンアナログ群に対する優越性が確認された。レベル 2 または 3 の低血糖発現率は、統計学的な有意差は認められなかったものの (イコデク群で 0.19 件/人年, 1 日 1 回インスリン投与群で 0.14 件/人年, ERR: 1.17, 95% 信頼区間: 0.73~1.86), 1 日 1 回投与の基礎インスリンアナログ群と比較して、アプリ使用のイコデク群で数値的にわずかに高かった¹¹⁵⁾。レベル 2 または 3 の低血糖を伴わずに ADA ガイドラインの

HbA1c 目標値である 7%未満を達成した患者の割合は、1日1回投与の基礎インスリンアナログ群と比較して、アプリ使用のイコデク群のほうが高かった（イコデク群で 41%、1日1回インスリン投与群で 32%）。この試験では、1日1回投与の基礎インスリンアナログ群と比較して、アプリ使用のイコデク群での投与量が有意に多かった（イコデク群で 227 単位/週、1日1回インスリン投与群で 185 単位/週、ETR: 1.22, 95%信頼区間: 1.12~1.33）。また、52 週間の試験期間中にイコデクの用量にプラトーは認められなかったが、医師が1日1回投与の基礎インスリンアナログ群の用量を調整し標準治療を実施した場合、22 週時付近でインスリンの用量にプラトーが認められた。これらの結果から、実臨床下で不十分となりがちな用量調整をアプリにより支援できる可能性が示唆された。

インスリンによる治療歴のない 2 型糖尿病患者の低血糖データから、低血糖の発現頻度の低さを再確認できる。また、3 試験すべてで HbA1c の変化量について統計学的優越性がみられたが、同時にイコデク群の低血糖の発現率は、とくに IDeg 群と比較した場合は総じて相対的に高かった。したがって、とくに実臨床で使用する場合は、モニタリングを厳密に行うことができないので、医療従事者および患者がこの治療について多くの経験を積むまでは注意を要すると考えられる。

インスリンによる治療開始におけるもう一つの懸念は体重増加である。ONWARDS 1, 3, および 5 では、イコデク群で軽度の体重増加 (2.2~2.8kg) が認められたが、イコデク群と 1日1回インスリン投与群との間に有意な差は認められなかった^{115~117}。これらの試験でみられた体重増加は、IGlar を用いた初期の試験⁴ および大規模な観察試験¹²¹で認められた体重増加と類似しており、HbA1c の変化量についてイコデク群が優越、かつイコデク群の総インスリン用量が、1日1回インスリン投与群と比較して同程度、もしくはイコデク群が多い (ONWARDS 5) 状態で、体重増加がみられた。

週 1 回のインスリン投与は治療アドヒアランスの改善に役立つ可能性があるため、患者の嗜好性を評価することが重要である。ONWARDS 5 では、患者報告アウトカムを評価項目とした¹¹⁵。Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (糖尿病治療満足度質問票: DTSQ) の総治療満足度スコアのベースラインから 52 週時までの変化量 (ETD: 0.78, 95%信頼区間: 0.10~1.47)、52 週時の Treatment Related Impact Measure for Diabetes (糖尿病治療関連影響評価: TRIM-D) のコンプライアンスドメインスコア (ETD: 3.04, 95%信頼区間: 1.28~4.81) は、いずれも 1日1回インスリン投与群と比較して、アプリ使用のイコデク群で統計学的に有意に大きかった。よって、アプリ使用のイコデクの投与は、1日1回の基礎インスリン投与と比較して患者の受容度が高く、不十分となりがちな用量調整および治療アドヒアランス不良という課題に対処できる可能性があると考えられる。

5) 2 型糖尿病患者を対象とした

基礎インスリン切替え試験

ONWARDS 2 は、1日1回または 2 回の基礎インスリン治療で血糖コントロール不良の 2 型糖尿病患者を対象に、1日1回投与の IDeg とイコデクを比較した 26 週間の試験であった¹¹⁸。26 週時の平均 HbA1c はイコデク群で 7.2%、IDeg 群で 7.4%で、ベースライン (それぞれ 8.2%, 8.1%) から低下し、ETD は -0.22% (95%信頼区間: -0.37%~-0.08%) で、IDeg 群に対するイコデク群の非劣性 ($p < 0.0001$) および優越性 ($p = 0.0028$) が確認された。22~26 週時の TIR (70~180 mg/dL) および TAR (>180 mg/dL) に統計学的な有意差は認められず、いずれの群も TIR (70~180 mg/dL) 70%超や TAR (>180 mg/dL) 25%未満という ADA ガイドラインで推奨された目標値を達成しなかった。イコデク群と IDeg 群の TIR (70~180 mg/dL) (ETD: 2.41%, 95%信頼区間: -0.84%~5.65%, $p = 0.15$) および FPG の変化量 (ETD: 0.71 mg/dL, 95%信頼区間: -5.12~6.54 mg/

dL, $p=0.81$) は、いずれも試験終了時に類似に留まっていたにもかかわらず、HbA1cの結果はイコデク群で優越であった。

26週時点でのレベル2または3の低血糖発現率は、イコデク群で0.73件/人年、IDeg群で0.27件/人年であった¹¹⁸⁾。レベル2または3の低血糖発現率は、IDeg群と比較してイコデク群のほうが数値的には総じて高かったが、統計的有意差は認められず (ERR: 1.93件/人年, 95%信頼区間: 0.93~4.02件/人年), イコデク群ではレベル2または3の低血糖を経験することなくADAガイドラインで推奨されたHbA1c目標値である7%未満を達成した患者が多かった (イコデク群で37%, IDeg群で27%)。22~26週時のCGMデータを評価したところ、TBR (<54 mg/dL) は投与群間で同様で、ADAガイドラインで推奨された目標値である1%未満であった (イコデク群で0.3%, IDeg群で0.2%, ETR: 1.37, 95%信頼区間: 0.92~2.04, $p=0.12$)。

ベースラインから26週時までの体重の平均変化量は、イコデク群で+1.4 kg, IDeg群で-0.3 kgで、イコデク群で若干増加した (ETD: 1.70 kg, 95%信頼区間: 0.76~2.63 kg)。これは、試験終了時の総インスリン用量が、IDeg群と比較してイコデク群のほうが高い状況で認められた (イコデク群で268単位/週, IDeg群で244単位/週)¹¹⁸⁾。

インスリンによる治療歴のない患者を対象としたONWARDS 5で認められた結果と同様に、試験登録時にすでに基礎インスリンを使用していた患者を対象としたONWARDS 2でも、イコデク群のDTSQ総治療満足度スコアが有意に高かったことから、IDegよりイコデクが好まれると考えられた (ETD: 1.25, 95%信頼区間: 0.41~2.10, $p=0.0035$)¹¹⁸⁾。この結果からも、週1回投与型インスリンは患者の受容度が高い可能性が示された。しかし、これらのDTSQデータは非盲検試験で得られたもので、この試験デザインを考慮するとバイアスが生じている可能性がある。さらに、臨床試験の設定は、実臨床下で患者の好みを完全に反映していない可

能性がある。

ONWARDS 4は、基礎+追加インスリン療法でコントロール不良な2型糖尿病患者を対象に、1日1回投与のIGlar U100とイコデクを比較した26週間の試験であった¹¹⁹⁾。26週時の平均HbA1cは両群で7.1%で、ベースライン (両群とも8.3%) から低下し、HbA1cの変化量のETDは0.02% (95%信頼区間: -0.11%~0.15%, $p<0.0001$) で、IGlar U100群に対するイコデクの非劣性が確認された。22~26週時のTIR (70~180 mg/dL) はイコデク群 (67%) とIGlar U100群 (66%) で同様で、TAR (>180 mg/dL) も同様であった (イコデク群で30.5%, IGlar U100群で31.3%)。いずれの群も、TIR (70~180 mg/dL) 70%超やTAR (>180 mg/dL) 25%未満というADAガイドラインで推奨された目標値を達成しなかった。ベースラインから26週時までのFPGの変化量は、投与群間で同程度であった (ETD: -2.48 mg/dL, 95%信頼区間: -10.59~5.63 mg/dL, $p=0.55$)。

IGlar U100群と比較して、イコデク群ではレベル1の低血糖の発現率が有意に高かった (イコデク群で31.5件/人年, IGlar U100群で24.9件/人年, ERR: 1.25, 95%信頼区間: 1.03~1.52, $p=0.025$)¹¹⁹⁾。しかし、レベル2または3の低血糖発現率は、イコデク群とIGlar U100群で同程度であった (イコデク群で5.6件/人年, IGlar U100群で5.6件/人年, ERR: 0.99, 95%信頼区間: 0.73~1.33, $p=0.93$)。試験期間を通して、イコデク群およびIGlar U100群のいずれの時点でも、レベル2または3の低血糖が集中して発現することはなく、夜間低血糖も差は認められなかった。重症低血糖の発現件数は、イコデク群で7件, IGlar U100群で3件であった。TBR (<54 mg/dL) は、イコデク群とIGlar U100群の間に有意な差は認められず、いずれもADAガイドラインで推奨された目標値である1%未満であった。

当該試験の論文を発表した著者らによると、*treat-to-target* 試験における想定どおりに両群で総インスリン用量が増加したが、24~26週時

のイコデク群の総用量 [514 単位/週 (約 73 単位/日)] は, IGlax U100 群 [559 単位/週 (約 80 単位/日)] と比較して有意に低かった (ETR: 0.92, 95%信頼区間: 0.85~0.99, $p=0.034$)¹¹⁹⁾。さらに, 著者らは, この低い総用量の要因として, 追加インスリンとしてのインスリンアスパルトの食事時用量が低かったこと (食事時投与の頻度ではない), ならびに興味深いことに, 基礎インスリンとしてのイコデク群の用量が IGlax U100 群と比較して高かったこと [イコデク群で 305 単位/週 (約 44 単位/日), IGlax U100 群で 279 単位/週 (約 40 単位/日), ETR: 1.09, 95%信頼区間: 1.01~1.18, $p=0.029$] に起因すると述べている。総インスリン用量に群間差があるものの, ベースラインからの体重の平均増加量は, イコデク群 (2.7 kg) と IGlax U100 群 (2.2 kg) で同程度であった (ETD: 0.57 kg, 95%信頼区間: -0.39~1.54 kg, $p=0.34$)。

ONWARDS 2 および 4 (インスリンによる治療歴のある患者が対象) のデータを用いた事後解析で, イコデクへの切替え時 (0~4 週時) および定常状態時 (22~26 週時) の TIR 指標を事後解析したところ, イコデク群と 1 日 1 回インスリン投与群で切替え時の TIR 指標に群間差は認められなかった¹²²⁾。定常状態時でも, 両群の TIR および TAR で同様の改善が認められ, 統計学的な有意差は認められなかった。ONWARDS 4 では, TBR の結果も類似していた。ONWARDS 2 で TBR (<70 mg/dL) は, IDeg 群と比較してイコデク群で統計学的に有意に高かった (ERR: 1.59, 95%信頼区間: 1.21~2.08, $p=0.001$) が, TBR (<54 mg/dL) はそうではなかった¹²²⁾。ONWARDS 2 および 4 のデータを用いてさらに解析を進めたところ, 70 mg/dL 未満の低血糖の時間も, 切替え時, 定常状態時ともにイコデク群と 1 日 1 回インスリン投与群 (IDeg 群または IGlax U100 群) で類似していた¹²³⁾。この解析結果を, これらの試験の他の公表データとあわせて検討すると, 試験期間を通して低血糖がある時期に集中的に多発することはとくに認められなかったため, 負荷投与によ

る低血糖のリスク増大の可能性は低いことが確認できる。

6) 1 型糖尿病患者を対象とした試験

ONWARDS 6 は, 1 型糖尿病患者を対象に, イコデクと IDeg を比較した 52 週間 (主要エンドポイントまでの期間: 26 週間) の試験であった^{88,120)}。26 週時の平均 HbA1c はイコデク群で 7.15%, IDeg 群で 7.10% で, ベースライン (それぞれ 7.59%, 7.63%) から低下し, HbA1c の変化量の ETD は 0.05% (95%信頼区間: -0.13%~0.23%, $p=0.0065$) で, イコデク群の IDeg 群に対する非劣性が確認された¹²⁰⁾。ベースラインから 52 週時までの平均 HbA1c の変化量は, IDeg 群 (-0.54%) と比較してイコデク群 (-0.37%) のほうが統計学的に有意に小さかった (ETD: 0.17%, 95%信頼区間: 0.02%~0.31%, $p=0.021$)。22~26 週時の TIR (70~180 mg/dL) および TAR (>180 mg/dL) は投与群間で類似しており, いずれの群も TIR (70~180 mg/dL) 70% 超や TAR (>180 mg/dL) の 25% 未満という ADA ガイドラインで推奨された目標値を達成しなかった。ベースラインから 26 週時までの FPG の平均変化量は, IDeg 群 (-33.7 mg/dL) と比較してイコデク群 (-15.1 mg/dL) のほうが小さかった (ETD: 18.6 mg/dL, 95%信頼区間: 8.6~28.6 mg/dL, $p=0.0003$)。

ベースラインから 26 週時までのレベル 2 または 3 の低血糖発現率は, 総じて IDeg 群 (10.37 件/人年) と比較してイコデク群 (19.93 件/人年) のほうが統計学的に有意に高かった (ERR: 1.89, 95%信頼区間: 1.54~2.33, $p<0.0001$)¹²⁰⁾。イコデク群でのレベル 2 または 3 の低血糖発現率が有意に高い状態は, 継続投与期間 (26 週間) および追跡期間 (5 週間) を含めた計 57 週間について解析した場合も同様であった。また, 夜間の臨床的意義のあるまたは重症低血糖の発現率も, IDeg 群と比較してイコデク群で統計学的に有意に高かった。22~26 週時の TBR (<54 mg/dL) は, IDeg 群 (0.7%) と比較してイコデク群 (1.0%) のほうが統計学的に有意に高かった ($p=0.0014$)。

1週間あたりの総インスリン用量の平均値(スクリーニング用量に対して調整済)は、24~26週時までイコデク群[311単位/週(約44単位/日)]とIDeg群[323単位/週(約46単位/日)]の間で統計学的な有意差は認められなかった(ETR:0.96, 95%信頼区間:0.90~1.03, $p=0.27$)¹²⁰⁾。24~26週時の基礎インスリン用量の平均値は、IDeg群[151単位/週(約22単位/日)]と比較してイコデク群[170単位/週(約24単位/日)]で統計学的に有意に高かったが(ETR:1.12, 95%信頼区間:1.07~1.18, $p<0.0001$), イコデク群では食事時に投与する追加インスリンの平均用量が統計学的に有意に低かった[イコデク群で132単位/週(約19単位/日), IDeg群で161単位/週(約23単位/日), ETR:0.82, 95%信頼区間:0.74~0.90, $p<0.0001$]。ベースラインから26週時までの体重の平均増加量は、イコデク群(1.3kg)とIDeg群(1.0kg)で同程度であった(ETD:0.28kg, 95%信頼区間:-0.37~0.92kg, $p=0.41$)。52週時での結果も同様であった。

DTSQ 総治療満足度スコアのベースラインから26週時までの平均変化量は、IDeg群(3.06)と比較してイコデク群(1.97)のほうが統計学的に有意に小さかった(ETD:-1.09, 95%信頼区間:-1.85~-0.34, $p=0.0044$)¹²⁰⁾。52週時の結果も同様であった。論文著者によると、1日1回の基礎インスリンを使用していた経験のある患者が、週1回のインスリンを使用することに苦慮したことが、この満足度の差に反映されている可能性が考えられた。

ONWARDS 6 でみられた低血糖の発現率の差を十分に説明し、イコデクの用量調整方法をよりの確なものとするため、1型糖尿病患者を対象とした研究がさらに必要なことは明らかである。これには、2型糖尿病患者を対象として用いられた用量調整方法と同じものではなく、CGM プロファイルに基づいた方法が理想的である。イコデクの用量調整にCGMを用いることで、1型糖尿病患者での低血糖リスクが軽減されることを期待したい。

7) 臨床薬理試験

1日1回の基礎インスリンを投与した場合と比較して、週1回のインスリン投与で想像される懸念として、低血糖の可能性があげられる。これに対し、1) 低血糖はどのくらい持続するか、2) 反復するか、という2つの重要な問題がある。

このリスクを検討するため、Pieberらは、インスリンを単独投与、またはインスリンおよび経口血糖降下薬を併用投与されている2型糖尿病患者を対象に、2期クロスオーバー試験で、イコデクおよびIGlar U100の2倍量および3倍量投与に対する臨床的、生理学的、および拮抗ホルモンの反応を比較した¹²⁴⁾。試験参加者は、週1回投与のイコデクを6週間、または1日1回投与のIGlar U100を11日間投与された。1週間の総インスリン投与量は、各患者の導入期のIGlar用量(平均 30 ± 14 単位)に基づいて等モルとし、FPGの目標値80~130mg/dLとなるまで用量を調整した。定常状態に達した後、各投与期間中に2倍量および3倍量のイコデクまたはIGlar U100を投与し、その後、最大血糖降下作用が予測される時点(イコデクでは投与後44時間、IGlar U100では7時間)で低血糖を誘発した。血漿中血糖値は、当初グルコースやインスリンを調整して静脈内(intravenous: IV)に投与することで正常血糖値(100mg/dL)を維持し、その後、グルコースのIV投与を中止して最低値(ただし ≥ 45 mg/dL)まで低下させた。血糖値が最低値に達した後15分間維持し、その後グルコースのIV投与を再開し正常血糖値まで回復させた。低血糖が生じている間に、低血糖症状スコアおよび認知機能検査を実施し、血糖値が最低に達したときに拮抗ホルモンを測定した。また、全参加者で投与期間を通してリアルタイムCGMを実施した。

臨床的に重要な低血糖(< 54 mg/dL)は、過量投与を受けた患者で、同程度の割合で発現した(2倍量投与時:イコデク群で40%, IGlar U100群で36%, OR:1.28, $p=0.63$, 3倍量投与時:イコデク群で53%, IGlar U100群で70%,

OR : 0.48, $p=0.14$)。3 倍量投与後の血糖値の平均最低値は、イコデク群で 56 mg/dL, IGlax U100 群で 52 mg/dL であった (治療比 1.07, $p<0.001$)。イコデクの各投与で、正常血糖値への回復に要した時間は 30 分未満であった。IGlax U100 投与時と比較して、イコデク投与時の回復までの時間は、3 倍量投与時は同程度であったが、2 倍量投与時は長かった。低血糖誘発時の拮抗ホルモン濃度は、イコデク 3 倍量投与後の低血糖に反応したアドレナリンおよびコルチゾールの上昇がわずかに大きかったことを除き、イコデク投与時と IGlax U100 投与時で同程度に増加した。低血糖に関連する症状も、イコデク投与時と IGlax U100 投与時で同程度であった。低血糖症状スコアおよび誘発された拮抗ホルモンの反応はイコデク投与時と IGlax U100 投与時で類似していたため、1 日 1 回投与のインスリンアナログ使用時の低血糖症状の認識および急性期の対処は週 1 回のインスリン治療でも適用可能であると考えられる。

ただし、イコデクは作用持続時間が長いいため、低血糖反復のリスクがある。この試験の CGM データから、臨床的に重要な低血糖を発現した被験者でも、2 倍量、3 倍量投与後の数週間のうち低血糖状態で過ごした時間は少なかったことが示された [TBR (<54 mg/dL) (平均 ± 標準偏差) : 2 倍量投与時 $0.21 \pm 0.45\%$, 3 倍量投与時 $0.56 \pm 1.70\%$]。レベル 2 の低血糖が報告された件数は、低血糖誘発試験の終了時からイコデクの 2 倍量投与後 2 週間までに 3 名 4 件、3 倍量投与後 1 週間までに 5 名 6 件と低かった。これらの知見は心強いものであるが、この試験にはいくつかの限界がある。1) 低血糖のリスクが高い人、腎不全のある人、72 歳超の高齢者は除外されている。2) 低血糖からの回復は、グルコースの IV 持続注入によるもので、経口での炭水化物の摂取やグルカゴン投与などの従来の対処方法ではない。3) 低血糖誘発後、次に予定されていたイコデク (または IGlax U100) の投与をスキップすることで低血糖反復リスクを低下させた。それでもなお、これらのデータは、不

注意による過量投与で何が起こりうるかについての教訓となるほか、重大な低血糖が発現した場合に、次の週 1 回のインスリン投与をスキップすることで反復リスクを低下させる可能性も考えられた。

その他にも、腎機能障害患者を対象とした試験 (NCT identifier : NCT03723785)¹²⁵⁾、肝機能障害患者を対象とした試験 (NCT identifier : NCT04597697)¹²⁶⁾ などの低血糖のリスクが高い人についての試験が完了している。腎機能障害のある人を対象とした試験では、さまざまな腎機能の 58 名 [正常 ($n=12$), 軽度障害 ($n=12$), 中等度障害 ($n=12$), 重度障害 ($n=12$), および末期腎不全 ($n=10$)] を対象にイコデクの単回皮下投与 (1.5 単位/kg) および PK のモニタリングを実施した¹²⁵⁾。腎機能が正常な人と比較して腎機能障害のある人は、イコデクの曝露量が数値的にわずかに高い傾向にあると報告されている¹²⁵⁾。この分子は腎排泄されないため、腎不全のある人でイコデクの用量変更は必要とされない一方、患者の臨床特性に基づいた調整を要することが考えられる。肝機能障害のある人を対象とした試験では、さまざまな肝機能の 25 名 [正常 ($n=6$), 軽度障害 ($n=6$), 中等度障害 ($n=6$), および重度障害 ($n=7$)] を対象にイコデクの単回皮下投与 (1.5 単位/kg) および PK のモニタリングを実施した¹²⁶⁾。イコデクの総曝露量は、肝機能が正常な人と比較して、軽度または中等度の肝機能障害のある人でわずかに高かったが、重度の肝機能障害のある人で差は認められず¹²⁶⁾、肝障害のある人でイコデクの用量調整はとくに必要ないと結論づけている。

2 Insulin Efsitora alfa

1) 第 I 相試験

単回投与用量漸増 (single ascending dose : SAD) および反復投与用量漸増 (multiple ascending doses : MAD) の試験デザインを用いて、Efsitora の PK プロファイルを評価した¹⁰⁸⁾。健康成人 (5 および 10 mg, それぞれ $n=6$) および 2 型糖尿病患者 (10, 20, および 35 mg, そ

れぞれ $n=6$) を対象に実施した6週間のSAD試験では、Efsitoraの投与後3日以内に血糖値低下が認められた。また、FPGは投与量に応じて低下し、その値は投与後5日間以上持続した(図11A)。この試験結果から、2型糖尿病患者の場合、Efsitoraは投与後4日で最高血中インスリン濃度到達時間に達し、平均半減期は約17日(範囲:14.8~18.5日)であることが示された。4日目および43日目(最終投与の1週間後)に1日7回測定した血糖値の平均値はEfsitora群で一定で、IGlar U100群(1単位/kg, $n=8$)と同様であった。Efsitora群での低血糖の発現率および低血糖持続期間はIGlar U100群と同様であった¹⁰⁸⁾。

MAD試験では、2型糖尿病患者33名を1日1回投与のIGlar U100群または週1回投与のEfsitora群にランダムに割り付けた。SADデータおよびPKモデリングの結果に基づいて、初回限りの負荷投与によって定常状態への到達時間を短縮した。Efsitora群では、負荷投与時に週1回投与の3倍量を負荷投与し、その後、5週間にわたり固定用量(1, 2, 5および10mg)を週1回投与した。IGlar U100群では、試験期間を通して通常の投与レジメンを継続した。定常状態での1週間のEfsitora血中濃度のP/T比は1.14であった。これは、投与時から1週間でEfsitoraの血中濃度が約14%上昇したことを意味する。このP/T比は、投与後168時間(7日)時点の血中濃度に対する投与後4日目の最高血中濃度の比として算出した。Efsitora血中濃度はいずれの用量でも平坦に推移していた(図11B)。また、イコデクPK試験⁸⁶⁾とは異なり、この試験のEfsitora群では初回限りの負荷用量を用いて定常状態到達時間を短縮したことに留意すべきである(図10B)。

2) 第II相試験

Efsitoraの第II相試験は、1日1回投与の基礎インスリンによる治療歴のある2型糖尿病患者を対象とした試験¹²⁷⁾、インスリンによる治療歴のない2型糖尿病患者を対象とした試験、1型糖尿病患者を対象とした試験¹²⁸⁾の3つの

treat-to-target試験で構成された。これらの第II相試験では、まだEfsitora可溶性インスリン製剤を入手できなかったため、凍結乾燥粉末を再溶解した溶液を用いてミリグラム単位で投与した。

もっとも早期に開始されたEfsitora第II相試験は、基礎インスリンをすでに投与している2型糖尿病患者を対象に実施された。この32週間の試験の目的は、有効性のみならず用量調整の頻度の評価、ならびに最適な初回限りの負荷用量の決定であった¹²⁷⁾。対象患者399名が、空腹時血糖の目標値および用量漸増頻度の異なる2つのEfsitora群(週1回投与)、またはIDeg群(対照群、1日1回投与)のいずれかに1:1:1の比でランダムに割り付けられた。1つ目のEfsitora群は、Efsitoraを週1回投与して、空腹時血糖の目標値を140mg/dL以下とし、2週間に1回用量を調整した。これに対し、2つ目のEfsitora群は、同じくEfsitoraを週1回投与したが、空腹時血糖の目標値を120mg/dL以下とし、4週間に1回用量を調整した。すなわち、Efsitora群は用量調整頻度の異なる(2週間または4週間に1回)2つの群が設定されたこととなる。いずれのEfsitora群でも、週1回用量の1.5~3倍の初回限りの負荷用量を投与した¹²⁷⁾。IDeg群は、空腹時血糖の目標値を100mg/dL以下として、IDeg U100を1日1回投与し、用量を週1回調整した。評価には、CGM(Dexcom G6)を非盲検下で使用した。本試験の主要評価項目は、ベースラインからのHbA1cの変化量とした。

32週間の投与後、平均HbA1cは8.1%から、いずれのEfsitora群でも-0.6%、IDeg群で-0.7%の変動が認められた。Efsitora群の統合解析で、HbA1cの変化量について、Efsitora群のIDeg群に対する非劣性が確認された。レベル1の低血糖の発現率は、IDeg群と比較してEfsitora群で約25%低かった。レベル2の低血糖の発現率は、IDeg群と比較してEfsitora群のほうが数値的に低かったが、統計学的な有意差は認められなかった。しかし、空腹時血糖値はIDeg

群と比較して、いずれの Efsitora 群でも高く、これにより Efsitora による低血糖リスクが低くみえた可能性が考えられた¹²⁷⁾。また、いずれの Efsitora 群も空腹時血糖値が高かったにもかかわらず、HbA1c の変化量は、空腹時血糖値の低い IDeg 群と類似していたことが示された。これは、Efsitora が長時間作用したことで、日中の血糖コントロールが良好であった可能性を示唆している。これは CGM で得られたデータでも裏づけられ、32 週間の投与期間中、24 時間の TIR (70~180 mg/dL), TAR (>180 mg/dL), および TBR (≤ 70 mg/dL) は、Efsitora 群と IDeg 群で同程度であった。夜間は、空腹時血糖の目標値が厳格であった IDeg 群と比較して、空腹時血糖目標値が 140 mg/dL 以下の Efsitora 群で有意に低い TBR (≤ 70 mg/dL) が認められた¹²⁷⁾。また、32 週時の TBR は低値で、Efsitora 投与後の 7 日間にわたって同程度であったことから、低血糖領域にある時間は投与日の影響を受けないことが示された。しかし、Efsitora のこれらの低血糖データについては、第Ⅲ相試験での検証が必要である。現在、より厳格な空腹時血糖の目標値 80~120 mg/dL を設定した第Ⅲ相試験が進められており、いずれ検証されるであろう。

空腹時血糖値と HbA1c の不一致は、前述のイコデク第Ⅲ相試験の結果と類似している。イコデクの臨床試験では、対照群と類似した FPG 値にもかかわらずイコデク群で有意な HbA1c 低下が認められた。これは、週 1 回のインスリン投与を継続することで、空腹時血糖値以外の血糖パラメータにも影響を及ぼす可能性があることを示している。

ベースラインから 32 週時までの体重増加は、IDeg 群 (2.0 kg) と比較して Efsitora 群 (1.0 kg) で有意に少なかった¹²⁷⁾。この試験では、Efsitora について mg 単位から国際単位 (IU) への正確な単位換算係数が確定されていなかったため、Efsitora と IDeg のインスリン用量を比較することはできない。しかし、Efsitora 群では低血糖発現率が低かったことが、体重増加の抑制

と関係した可能性がある。

インスリンによる治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした 26 週間の非盲検第Ⅱ相試験からもデータが得られている。試験参加者 278 名を 1:1 の比で週 1 回投与の Efsitora 群または 1 日 1 回の IDeg 群にランダムに割り付けた¹²⁹⁾。Efsitora 群では、ベースライン時の空腹時血糖の中央値および体重に基づき、週あたりの用量が決定された¹²⁹⁾。初回限りの負荷用量は週あたりの用量の 3 倍量で、その範囲は、3 mg (空腹時血糖値の中央値が ≤ 140 mg/dL, かつ体重が ≤ 80 kg の患者) から 16.5 mg (空腹時血糖値の中央値が >220 mg/dL, かつ体重が ≥ 120.1 kg の患者) であった。2 週時から算出された用量の投与を受け、その後は空腹時血糖の目標値 80~100 mg/dL に到達するまで、12 週時まで週 1 回、それ以降は 4 週間に 1 回の頻度で用量を調整した。IDeg 群は 10 単位で投与を開始し、同じ目標値まで週 1 回用量を調整した。評価には 0 週時、12 週時、26 週時それぞれの直前の 14 日間、CGM (Abbott Libre Pro) を盲検下で使用した。主要評価項目は、ベースラインから 26 週時までの HbA1c の変化量であった。

HbA1c は、8.0% (ベースライン) から Efsitora 群で -1.20%、IDeg 群で -1.26% の変動が認められ、Efsitora 群の IDeg 群に対する非劣性が確認された [ETD: 0.06%, 90% 信頼区間: -0.11%~0.24%), $p=0.56$]¹²⁹⁾。患者報告によるレベル 1 および 2 の低血糖発現率は、Efsitora 群 (それぞれ 3.29 件/人年, 0.22 件/人年) と IDeg 群 (それぞれ 2.77 件/人年, 0.15 件/人年) と同程度で、いずれの群でも重症低血糖は報告されなかった。24 時間中の TIR (70~180 mg/dL) は、ベースラインと比較して、両群とも 12 週時と 26 週時の評価で増加し、最終評価時まで平均値が 75% 以上となった。TBR (54~<70 mg/dL) は、IDeg 群 (7.06%) と比較して Efsitora 群 (4.60%) のほうが低かった ($p<0.1$)。ベースラインから 26 週時までの体重増加は、Efsitora (2.9 kg) と IDeg (2.5 kg) との間に統計学的有意差は認められなかった。この試験でイ

ンスリン用量の変化量に関する統計解析は示されていないが、試験終了時の Efsitora 用量の変化量は数値的には大きく、試験開始時の約14単位/日から26週時の51単位/日まで増加し、これと比較して IDeg 用量は約10単位/日から45単位/日まで増加していた。この差の意義は現時点では明らかではないが、同様の集団を対象とした第Ⅲ相試験が進められており、そこから何らかの答えが得られることが期待される。

1型糖尿病患者265名を対象とした第Ⅱ相試験では、Efsitora と IDeg の有効性を比較することを目的として、試験薬を26週間投与した¹²⁸⁾。Efsitora 群は、週1回の投与を行い、12週時まで週1回、それ以降は4週間に1回の頻度で用量を調整した。初回の投与では、前述のインスリンによる治療歴のない2型糖尿病患者を対象とした試験での初回限りの負荷用量の設定と同様の方法で投与量を決定した。この試験の参加者はすでに基礎インスリンにより治療を受けていたため、これまでの基礎インスリン用量を考慮し、空腹時血糖値で調整したうえで、週あたりの用量の3倍量を初回限りの負荷用量とした。その後、これまでの基礎インスリン用量に基づいて週1回投与を受け、空腹時血糖が目標値80~100mg/dLに到達するまで週1回用量を調整した。IDeg は1日1回自己投与し、同じ目標値に到達するまで用量を調整した。食事時のインスリン量の調整は、標準治療に基づいて治療医師の判断で行った。評価には、CGM (Dexcom G6) を非盲検下で使用した。本試験の主要評価項目は、ベースラインから26週時までの HbA1c の変化量とした。

HbA1c は、7.5% (ベースライン) から Efsitora 群で0.04%、IDeg 群で-0.13%の変動が認められ、HbA1c の変化量において、Efsitora 群の IDeg 群に対する非劣性が確認された (ETD: 0.17%, 90%信頼区間: 0.01%~0.32%, $p=0.07$)。26週時の24時間中の TIR (70~180mg/dL) は、投与群間で同程度であった。CGM から得られた低血糖の発現率は、レベル1 (Efsitora 群で207.6件/人年、IDeg 群で206.7件/人

年)、レベル2 (Efsitora 群で40.7件/人年、IDeg 群で45.5件/人年) とも、投与群間で同程度であった。レベル1の低血糖の時間 (Efsitora 群で28.4分、IDeg 群で32.0分, $p=0.371$)、レベル2の低血糖の時間 (Efsitora 群で7.46分、IDeg 群で7.89分, $p=0.82$) も両群間で同程度で、遷延性低血糖や反復性低血糖は認められなかった¹²⁸⁾。ベースラインから26週時までの体重増加は、IDeg 群 (0.6kg) と比較して、Efsitora 群 (0.1kg) で有意に少なかった ($p=0.028$)。試験期間を通して、基礎インスリン用量に有意な変化は認められず、食事時のインスリン用量は投与群間で同程度であった。これに加え、とくに HbA1c の変化が小さかったことが、体重の変化がほとんどなかったことの説明になると考えられる。

なお、インスリンの国際単位の決定に第Ⅰ相試験のデータを用いることがすべての集団にとってもっとも正確であるといえるわけではなく¹³⁰⁾、また第Ⅱ相試験のデータを用いることで国際単位への変換がより適切に計算できるという理由から、第Ⅱ相試験では、Efsitora が国際単位ではなくミリグラム単位で投与されている。先に述べたように、3つの第Ⅱ相試験すべてで、定常状態に達するまでの時間を短縮させるため、初回限りの負荷投与を行った^{127~129)}。

第Ⅱ相試験の結果から、2型糖尿病患者は、IDeg 投与時と同程度の血糖コントロールが Efsitora 投与でも認められ、低血糖の発現率に臨床的に意義のある差は認められなかった。基礎インスリン切替え試験では、空腹時血糖の目標値が100mg/dL未満の IDeg 群と比較して、空腹時血糖の目標値を140mg/dLと設定した Efsitora 群で、低血糖全体および夜間でのレベル1低血糖が有意に少なく、これは先に述べたようにリスクの低下に寄与していたと考えられる¹²⁷⁾。この試験で、Efsitora 群での TBR は、直近の投与からの経過日数に関係なく同程度であった¹²⁷⁾。Efsitora のこれら低血糖データについては、第Ⅲ相試験で検証が必要で、より厳格な空腹時血糖の目標値80~120mg/dLを設定し

た試験が現在進められている。いずれの2型糖尿病患者を対象とした試験でも、TIRはIDeg群と同様の改善を示し、また、とくに夜間のTBRはIDeg群と比較して低値であった。Efsitoraで低血糖が少なかったことはイコデクと異なるが、これは治験デザイン、血糖コントロールやインスリンの用量調整方法、あるいはEfsitoraの平坦なPKプロファイルの影響を受けている可能性がある。第II相試験と同様の結果が得られるか、進行中の第III相試験の解析結果が待たれる。

1型糖尿病患者を対象とした試験では、空腹時血糖の目標値が100 mg/dL未満と厳格な設定の場合でも、IDeg群と比較してEfsitora群の低血糖の発現率が高いとの結果を示すものではなかった。TIR関連の測定指標においても、IDeg群と比較してEfsitora群での低血糖の増加や持続時間の延長は示されず、これは上記の結果を支持するものと考えられた。第II相試験の全データを用いた後ろ向き解析の結果、1型糖尿病患者には、Efsitoraが約30%過少投与されていたと論文著者が指摘している¹²⁸⁾。このため、治験開始当初は高血糖になり、最初の数週間は食事時インスリンの代償性増加により血糖を管理することにつながった。これらの報告から、正しい換算係数を用いた負荷投与の重要性が強調されるとともに、1型糖尿病患者での週1回の基礎インスリン用量の調整については、今後さらなる検討を要することが示唆された。

3) 第III相試験

現在、Efsitoraでは、第II相試験の結果に基づき、5つの臨床試験から構成され、QWINT [Once-Weekly (QW) INsulin Treatment]と題される第III相試験が開始されており、すべての試験が進行中である(翻訳註:原典出版時点)。第III相試験では、Efsitoraは溶液製剤としてプレフィールドデバイスを用いて国際単位で投与された。

表2に各試験の試験デザインをまとめた。QWINT 1~4は、2型糖尿病患者を対象とした treat-to-target 試験で、1日1回のインスリン

(IDegまたはIGlar U100)を対照薬として、インスリン以外の血糖降下薬との併用療法下で、Efsitoraの有効性と安全性を評価した。QWINT 1では、インスリンによる治療歴のない患者を対象に、週1回Efsitoraを固定用量で漸増する用法での投与と1日1回投与のIGlar U100を比較した。QWINT 2もインスリンによる治療歴のない患者を対象とした。QWINT 3および4は、インスリンによる治療歴のある患者で、前者は基礎インスリンのみを投与していた患者、後者は基礎インスリンに加えて、追加インスリンを投与していた患者を対象とした。QWINT 5は、1型糖尿病患者を対象とした。

4) 臨床薬理

2型糖尿病患者を対象として、低血糖リスクが高まる状況下でのEfsitoraの効果をIGlar U100と比較することを目的とした2期非盲検臨床試験(NCT identifier:NCT04957914)が実施され、ClinicalTrials.govでは主要評価項目のデータ収集を完了したと報告されているが、本稿(翻訳註:原典)作成時点でその結果は掲載・開示されていない。

V 週1回投与の基礎インスリン治療で考えられるベネフィットと懸念

1 1日1回投与の基礎インスリンのアドヒアランスと長期継続

少なくとも4種類の基礎インスリンアナログが使用可能であるにもかかわらず、基礎インスリン補充療法にはいまだに課題があり、これには基礎インスリンによる治療を開始するまでの課題[臨床的ないしインスリン開始の惰性(clinical inertia or insulin initiation inertia)]、および開始したときの目標血糖値への到達までの課題[治療のまたは用量調整の惰性(treatment inertia or titration inertia)]があげられる。

複数の研究により、多くの糖尿病患者および医療従事者がインスリンの開始に消極的であること(開始の惰性)が示されている^{131~135)}。この臨床的惰性の理由としていくつか指摘されており、おもな要因は、針や疼痛に対する恐怖、

表 2 Insulin Efsitora alfa の第 3 相臨床試験 (QWINT 1-5)

	QWINT 1	QWINT 2	QWINT 3
Clinicaltrials. gov number	NCT05662332	NCT05362058	NCT05275400
対象	インスリンによる治療歴のない 2 型糖尿病患者		インスリンによる 2 型糖尿
〔各試験の詳細〕			
主要目的	HbA1c のベースラインからの変化量を評価項目とした, 1 日 1 回		
おもな副次評価項目	HbA1c の変化量の優越性, レベル 2 または 3 の低血糖の発現率および発現割合, 患者報告アウトカム	HbA1c の変化量, 血糖値が 70~180 mg/dL の範囲にあった時間, および夜間低血糖の発現率の優越性, 患者報告アウトカム	HbA1c の変化量, 血糖値が目標範囲内にあった時間, およびレベル 2 の夜間低血糖の発現率の優越性
ランダム化試験デザイン	非盲検	非盲検	非盲検
組入れ数	670 ^a	912 ^a	986
試験開始日	2023 年 1 月	2022 年 6 月	2022 年 3 月
試験期間 (週)	52	52	78
主要エンドポイントまでの期間	52	52	26
継続投与期間	—	—	52
対照薬 (1 日 1 回投与)	グラルギン U100	デグルデク	デグルデク
試験中の追加インスリン	—	—	—
併用薬	インスリン以外に 1 種類以上の血糖降下薬を併用		インスリン以外に 3 種類までの血糖降下薬の併用可
試験中に使用されたデバイス	—	持続血糖	
〔おもな適格基準〕			
人口統計学的特性	18 歳以上の成人		
スクリーニング時の HbA1c [% (mmol)]	7-10 (53.0-85.8)	7-10.5 (53.0-91.3)	6.5-10 (47.5-85.8)
Body mass index (kg/m ²)	—	≤45	≤45

^a組入れ予定数

Rosenstock J, et al. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodex and insulin efsitora alfa. *Endocr Rev* 2024. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnad037>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

QWINT 4	QWINT 5
NCT05462756	NCT05463744
治療歴を有する 病患者	1型糖尿病患者
投与のインスリンに対する非劣性	
HbA1cの変化量および レベル2の夜間低血糖の 発現率の優越性	HbA1cの変化量, 血糖値 が70~180 mg/dLの範囲 にあった時間, およびレ ベル2の夜間低血糖の発 現率の優越性
非盲検	非盲検
670 ^a	692
2022年8月	2022年8月
26 26 —	52 26 26
グラルギン U100	デグルデク
リスプロ	リスプロ
インスリン以外に 3種類までの血糖 降下薬の併用可	—
モニタリング	
7-10 (53.0-85.8)	7-10 (53.0-85.8)
≤45	≤35

副作用（とくに低血糖や体重増加）に対する心配、インスリン投与および血糖モニタリングの複雑さ、さらには雇用への影響があげられている¹³⁵⁾。

インスリン療法が開始された後も、推奨される目標血糖値に達する患者は少数派である^{6~8)}。医療従事者はインスリンの用量調整に伴う複数の課題（治療の惰性）、すなわち副作用（とくに低血糖や体重増加）に対する懸念のほか、患者トレーニングのためのリソース不足、ならびにアドヒアランス不良への懸念をあげている^{133,136~138)}。糖尿病患者自身も、懸念事項として低血糖および体重増加をあげるとともに、インスリン投与は疾患が重症化していることを意味するという認識もあげている。投与の複雑さ、インスリンとそれに伴う注射およびモニタリング用デバイスにかかる費用も、治療の惰性に大きく関わっている^{131,139~143)}。インスリン治療に伴うこれらの障壁は、結果として目標血糖値の未到達を招いているだけでなく、長期的な経済コストも伴う可能性がある¹⁴⁴⁾。

インスリン開始の惰性および治療の惰性を乗り越えるために、糖尿病自己管理トレーニング、看護師および薬剤師主導のインスリン管理、心理的支援の拡大のほか、注射製剤の改良など多様な対応策が試みられている¹³¹⁾。しかし、こうした介入にもかかわらず、1日1回投与の基礎インスリン治療に伴う課題はいまだ解決されていない。米国の大規模なデータベースによると、基礎インスリン治療の開始から1年以内に、ほぼ半数が最初の3ヵ月で治療を中断し、15%がこの3ヵ月間でインスリン治療を完全に中止していたことが示されている¹⁴⁵⁾。米国と複数の欧州諸国での40,000名を超える電子カルテのデータを用いた研究では、インスリン治療開始後6ヵ月時点でHbA1cの初期低下が認められたが、その後HbA1cに変化はみられず、24ヵ月時点でHbA1cの目標値である7%以下を達成した患者は3分の1未満であった¹⁴⁶⁾。しかし、処方されたとおりにインスリンを注射していたかをデータから確かめることは難しい。言

い換えれば、実臨床下でアドヒアランスを評価することは困難で、それを本当に評価するためには、スマートインスリンペンのようなテクノロジーの進歩が必要だと考えられる。

1日1回投与のインスリン治療に対する障壁が複数認められる状況において、週1回の基礎インスリンが使用可能になり、注射回数が大幅に減少することで、有望な治療選択肢が増えることになると考えられる。

2 考え得る週1回投与型インスリンのベネフィット

1) 投与タイミングの柔軟性

週1回投与の基礎インスリンの安定的かつ予測可能なPKプロファイルにより、患者の負担および良好な血糖コントロールを維持するために必要な治療上の細やかな管理を最小限に抑えられる可能性がある。この超長時間作用型インスリンによって、投与のタイミングをより柔軟に決めることが可能となり、投与量過誤や打ち忘れ等による影響を軽減できると思われる。先に述べた1日1回投与の基礎インスリン(図2B)と比較すると、週1回投与型インスリンは、定常状態に達すると1日1回のインスリンよりも投与の柔軟性がある。これは、薬剤の半減期が長いため、打ち忘れによって、有効性が瞬時にもしくは回復不能なほど消失することはないと考えられるためである。イコデクの治験実施計画書の投与指針には、打ち忘れたときは可能な限り速やかに注射することとしているが、次の投与まで3日以内であれば、その週は打たないように指示している¹¹⁶⁾。デュラグルチドやセマグルチドなどの糖尿病治療に使用される週1回投与の他の薬剤でも、打ち忘れたことに気づいたタイミングによっては打たないというアプローチがとられている^{147,148)}。先に述べたように、半減期が最も長い1日1回投与インスリンであるIDegでも、8~40時間の時間枠内での投与について試験が行われ、有効性の低下は認められていない⁵⁹⁾。週1回投与型インスリンは半減期がはるかに長いため、同様に投与のタイミングを柔軟に決めることが可能と考え

られる。

同様に、週1回投与型インスリンの平坦なPKプロファイルにより、食事時インスリン製剤を投与している患者では、追加インスリンの投与量をより一定に、かつおそらく頻度を減らすことが可能になる。というのも、基礎インスリンの定常状態が一日を超えて続くため、とくに夜間または食間の追加インスリン投与の必要性が低下すると考えられるからである。一方、投与の柔軟性が増すことで自己満足してしまい、血糖コントロールの悪化につながりかねないとも言える。最終的には実臨床のエビデンスがこの懸念に対する答えを示すことになると思われるが、長時間作用型GLP-1受容体作動薬(receptor agonist: RA)の使用経験から、注射頻度の減少が治療の継続を妨げることはないと報告されている¹⁴⁹⁾。

糖尿病患者および医療従事者を対象とした調査では、インスリン、GLP-1 RAとも注射回数が少ないほうが好まれている^{137,150~156)}。それゆえ、週1回投与という用法の簡略化によって患者の負担を軽減し、注射による負担を毎年313回減らすことでインスリンによる治療のアドヒアランスの向上および長期継続につながると考えられる。さらに、いったん定常状態に達すると、血糖値の自己測定頻度も減り、インスリン投与に伴う治療負担が軽減されると考えられる。

さらに、投与ガイドアプリなどのデジタルヘルスツールは、インスリンによる治療の障壁を低減すると考えられ、今日使用可能なテクノロジーには、2型糖尿病患者の血糖コントロールの改善と関連しているものもあることが示されている^{157,158)}。インスリンによる治療歴のない2型糖尿病患者を対象としたイコデクのONWARDS 5では、投与アプリを利用した週1回投与型インスリン治療を、実臨床的観点から評価した。先に述べたように、投与アプリ使用のイコデク群で、1日1回の基礎インスリンを用いた標準治療と比較して、有意なHbA1c低下、用量調整の継続によるインスリン用量の増加が認められ、低血糖発現率は投与群間で同程

度とのデータから、このアプローチが成功していることが示された。さらに、この試験の患者報告アウトカムから、投与アプリを用いたイコデクの治療満足度およびアドヒアランスの向上も示されている¹¹⁵⁾。このような研究から、患者自身でインスリン用量を調整することの実現性について有用な知見が得られた。

2) 血糖変動の減少

低血糖とそれに伴って起こり得る事象（認知機能障害等）に対する不安は、インスリンによる治療のストレスを増大させると考えられる^{159,160)}。週1回投与型インスリンのPKプロファイルがより平坦になり、血糖値の日内および日間変動が減少すれば、インスリン治療の予測不能な要素による精神的・身体的負担は軽減される可能性がある。Efsitoraの第II相試験の初期データでは、IDeg群と比較して血糖値の日内変動が小さいことが示された。日間変動も夜間でのみ認められ、小さかった¹²⁷⁾。しかし、空腹時血糖の目標値が、IDeg群と比較してEfsitora群で20~40 mg/dL高かったため、このデータの解釈には慎重を要する。これらの暫定的な結果には検証が必要で、第III相試験での多くのデータが求められている。低血糖の評価の難しさとして、2型糖尿病患者が基礎インスリンによる治療のみを受けているときには、低血糖の発現率がきわめて低く、週1回投与型インスリンと1日1回投与のインスリンでの差を明らかにすることが困難であるということがあげられる。第III相試験で多くのCGMのデータが得られれば、1日1回投与のインスリンでこれまでも調べられてきた血糖値の日内変動だけでなく、週1回投与型インスリンを評価する際により重要な評価指標と考えられる日間変動についても、検討する機会が得られるだろう。

3) 週1回投与型インスリンによる治療が有益となり得る患者

複数の血糖降下薬による治療にてコントロールが不良で、基礎インスリン療法を必要とする2型糖尿病患者は、週1回投与型インスリンによる治療の対象として適していると考えられ

る。週1回投与型インスリンであれば、1日1回投与のインスリンと比較して注射の負担が軽減されるというだけで十分に受け入れやすく、また投与のタイミングを柔軟に決めることが可能であることも多くの患者にとって魅力的と考えられる。とくに、服薬遵守が難しい2型糖尿病患者にとっては、注射の負担が軽減されること、投与のタイミングを柔軟に決めることが可能であること、打ち忘れたときも血糖コントロールへの影響が少ないこと等、多くのベネフィットがあると思われる。

介助者や医療従事者にインスリンを持参し投与してもらうことが必要な人で、それほど厳格ではない血糖値を目標としている場合¹⁶¹⁾、週1回投与の基礎インスリンによる治療は、より安全で、経済的負担を減らすと考えられる。これは、治療にかかる総費用にはインスリン自体の費用だけでなく、こうした訪問診療の費用も含まれるためである。具体的には、高齢者、介護施設、その他長期療養施設の入居者があげられる。週1回投与型インスリンは作用持続時間が長く、また何度も用量調整することなく、数日間というよりも数週間にわたって血糖値が安定するため、このような方々も自身で投与できるようになる可能性さえある。また、服薬遵守が困難で、インスリン投与を規則正しく継続できずにDKAを繰り返す1型糖尿病患者にも同じことが言えるだろう。これらの人々、とくに10代の人ではインスリン投与を継続できないことがDKAのおもな要因となっており、また週1回投与型インスリンは安定的かつ予測可能なプロファイルであることから、とくにこれらの人に有益であると考えられる¹⁶²⁾。また、このインスリンの作用持続時間が長いことで、理論上、ケトン体生成ホルモン産生を抑制するとも考えられる。

さらに、週1回投与型インスリンは、医師が糖尿病管理に対するアプローチをこれまでと異なる視点で考えることを可能とし、新たな治療レジメンの模索につながる可能性がある。たとえば、インスリンポンプを使用している患者が

DKAを繰り返す場合、低用量の週1回基礎インスリンをバックグラウンドとして併用投与することは有益であるか、といったことがあげられる。

3 週1回投与型インスリンによる治療に対し予測される懸念

1) 用量計算

週1回投与の基礎インスリンによる治療で考え得るベネフィットがあるにもかかわらず、この治療には理論上、いくつかの懸念がある。現在、1日1回投与の基礎インスリンによる治療が広く用いられているため、週1回投与の基礎インスリンによる治療は現行の投与レジメンを大きく変えるものである。今日使用されている1日1回投与の基礎インスリンの用量は、異なるインスリンアナログ間でも同量であるが、週1回投与型インスリンを用いた新たなレジメンを理解するために、患者側と医療従事者側双方の努力が必要となる。すなわち、インスリンによる治療歴のない患者のみならず、1日1回投与から週1回投与に切り替える患者も、週1回投与で必要なインスリン量を改めて算出する必要がある。

1日1回と週1回の投与レジメンには、いくつかの大きな違いが考えられる。1つ目は、1週間分の基礎インスリン用量を一度に投与するため、投与量が多すぎる（リスク）と直感的に感じてしまう点である。週1回の投与レジメンでは、1回あたりの投与量が標準的な1日量の7日分に相当することを、患者と医療従事者があらかじめ理解していなければ、一見多すぎるように感じる投与量そのものが両者にとってストレスとなる可能性がある。「1回あたりの投与量が標準的な1日量の7日分に相当する」という説明は、用量に対する懸念を和らげるのに役立つと考えられる。たとえば、体重70 kgの患者に0.4 U/kg/日のインスリンを投与すると、毎週約196単位投与していることとなり、これは1日換算では28単位/日である。すなわち、医療従事者と患者の両者が1日量に換算することで、受け入れやすくなると考えられる。2つ目は、定常状態に達するまでの時間を短縮するた

め、臨床試験ではイコデク群およびEfsitora群の両群とも初回限りの負荷投与を行っている点で、これにより、負荷投与しない場合と比較して有効血中濃度に早く達している（図8および図10）。この負荷投与時の用量は、週1回基礎インスリンアナログごとのPKの違いに基づき、薬剤によって異なる可能性が高い。負荷投与は、薬物動態の観点から正確でありかつ必要と考えられるものの、間違いなく患者と医療従事者の双方に不安を与えることとなるので、インスリン治療の原則を題材としたトレーニングの必要性が改めて強調される。これまでの臨床試験において、週1回投与型インスリンによる治療開始直後の数週間で、初回限りの負荷投与による低血糖リスクの増加が認められていないことは、有益な情報と言える。

2) 週1回投与型インスリンによる治療が困難と考えられる患者

長期1型糖尿病患者は、内因性インスリン産生が不足し、拮抗ホルモンの反応も鈍化しているため、週1回投与型インスリンによる治療がより困難であると考えられる。血糖降下作用の発現が遅いことを考慮すると、新たに1型糖尿病と診断された患者には、週1回投与型インスリンによる治療が最初の基礎インスリンとしてもっとも適しているとは言えないかもしれないが、β細胞の機能が一部残存している初期の1型糖尿病患者にとっては、管理しやすい治療法である可能性もあるため、選択肢として考え得るかもしれない。しかし、先に述べたように、イコデクの1型糖尿病患者を対象とした第Ⅲ相試験（ONWARDS 6）では、IDeg群と比較してイコデク群で、低血糖の増加が認められている¹²⁰⁾。ONWARDS 6では、臨床的に重要な低血糖および重症低血糖をあわせた発現率は、IDeg群と比較してイコデク群で高かった。ただし、この発現率は1型糖尿病患者を対象にこれまでに実施されたIDegの treat-to-target 試験で報告されたものよりも低かった。また、DTSQ 総治療満足度スコアが、IDeg群と比較してイコデク群で統計学的に有意に低かったことから

は、1日1回投与の基礎インスリンによる治療歴のあった患者が、週1回投与型インスリンを使用することに苦慮していた可能性が考えられた。Efsitoraは、1型糖尿病患者を対象とした第Ⅱ相試験で、IDeg群と比較して低血糖を増加させてはいないが¹²⁸⁾、結論は進行中の第Ⅲ相試験(QWINT5)の結果を受けて出す必要がある。1型糖尿病患者を対象とした週1回投与の基礎インスリンおよび食事時インスリンの最適な用量調整法に関する実臨床下での使用経験も、この集団にもっとも適した投与方法を決めるうえで有用なデータとなるだろう。ただし、週1回投与型インスリンによる治療について成人1型糖尿病患者から得られたデータは、総じて暫定的なものと考えべきで、1型糖尿病患者での低血糖発現を最小限にする方法を明らかにするためには、CGMデータを含む多くのデータが必要である。さらに、小児1型糖尿病患者も治療の対象とする場合は、小児特有のデータを慎重に評価することが求められる。

同様に、週1回投与型インスリンは血糖をコントロールできるようになるまでに数週間かかることもあるため、急性疾患で入院した患者に投与するのは適切ではなく、このような患者では血糖降下作用の発現が速やかに半減期の短めな基礎インスリンを選択することが望ましい。

Ⅵ 臨床への影響

1 1日1回投与の基礎インスリンとの投与量の違い

1) 投与頻度の異なる(1日1回投与または週1回投与)インスリンへの切替え

1日1回投与から週1回投与型インスリンへの切替え、またはその逆への切替えが可能であるかは、臨床試験で投与を開始または終了するときに、部分的に検討されてきた。これまでに報告されている第Ⅱ相試験では、試験開始時に週1回投与の基礎インスリンへ切り替えた場合、および1日1回投与の基礎インスリンへ戻した場合のいずれも、問題となる事象が生じることはなかった。また、先に述べたように、2

つのイコデクの第Ⅲ相試験で得られた1日1回投与の基礎インスリンからイコデクへの切替え時のTIRのデータから、切替え時の負荷投与が血糖コントロール不良や低血糖の増加にはつながらなかったことが示されている^{122,123)}。インスリンによる治療歴のない患者を対象としたONWARDS1では、試験終了時に治験実施計画書に従って、イコデク最終投与から2週間の間隔をあけて、試験終了後初めての1日1回のインスリンが投与され、その時に血糖モニタリングの頻度を上げることが推奨された¹¹⁶⁾。1日1回投与のインスリンに戻した時点の血糖値が入手できることで、多くのことがわかるだろう。切替え時とその後数週間で重なっているCGMデータがあれば、そのデータはとくに貴重である。

2) 週1回投与の基礎インスリン投与と血糖モニタリング

週1回投与型インスリンの作用持続時間が長いことや、CGMの使用が増加していることを踏まえると、週1回投与型インスリンを用いた治療のモニタリングは、TIRデータによって容易になると考えられる¹⁶³⁾。先に述べたように、イコデクの第Ⅲ相試験で、空腹時血糖値の低下とHbA1cの変化量の結果は一致しておらず、空腹時血糖値の低下は対照薬である1日1回投与のインスリン投与群とイコデク群で同程度であったが、HbA1cの変化量は対照群と比較してイコデク群のほうが優れていた^{115~119)}。また、Efsitora第Ⅱ相試験では、Efsitora群で空腹時血糖の目標値をIDeg群よりも20~40mg/dL高く設定したとき、IDeg群と比較してHbA1cの変化量は同程度で、低血糖の発現率は低かった¹²⁷⁾。これらの知見から2つの臨床上の疑問が生じる。1つ目に空腹時血糖値は、週1回投与型インスリンを用いた治療のモニタリング方法として理想的であるかということ、2つ目に1日1回投与のインスリン用に標準化された空腹時血糖の目標値は、週1回投与型インスリンにも適用できるのかということである。臨床試験では、いまだに空腹時血糖値が使用され、規制

当局の指示により空腹時血糖の目標値を狭く設定した treat-to-target アプローチを採用しているが、実臨床では、週1回投与型インスリンの用量調整に空腹時血糖値というパラメータを使用するとしても、治療への反応は、血糖値の傾向に関するデータを詳細に得ることが可能なCGMのほうが、空腹時血糖値単独よりも、より適切に評価できると考えられる。2つ目の疑問について、新薬の承認審査のための臨床試験で用いられてきた空腹時血糖値80~130 mg/dLという treat-to-target 目標値の範囲を拡大することは、CGMを使用できない場合でも、週1回投与型インスリンを用いた治療で考慮し得るアプローチであると考えられる。Efsitoraの第II相試験の1群で用いられた空腹時血糖の目標値を140 mg/dL以下とする¹²⁷⁾ような目標値の範囲拡大は、1日1回投与のインスリンを用いた治療と比較して、低血糖のリスクを低下させる可能性がある。目標範囲の変更によって、厳格なHbA1cの目標値が達成できない可能性もあるが、これらの目標値は、高齢者や心血管リスクの高い人、CKDのある人など、一部の高リスク集団にとっては適切なものと考えられる。週1回投与型インスリンの進行中および完了した臨床試験で得られたCGMデータを追加解析することで、これらの臨床的意義を明らかにする一助となる可能性がある。

2 低血糖の評価

低血糖については、医師と患者が週1回投与型インスリン治療へ移行する際に参照できるように、臨床試験でこれまでも実施されてきたモニタリング方法を用いて、夜間低血糖、全低血糖、および重症低血糖の発現率を算出すべきである。

2型糖尿病患者を対象とした第II相および第III相試験では、用量調節および低血糖の評価に血糖自己測定が用いられている。その使用手順は明確で、実臨床でも容易に採用することが可能である^{88,116)}。実臨床では、治療開始時の用量調節期に血糖降下を確認するだけでなく、低血糖を検出するためにも血糖値の頻回なモニタリ

ングが必要である。CGMは、1日だけでなく1週間を通して、低血糖の回復および反復をモニタリングすることが可能という点で有用である¹⁶³⁾。さらに、1日1回投与の基礎インスリンでは、用量変更による変化が投与後24時間以内に現れるが、週1回投与型インスリンではその変化が数週間は現れない場合もある。しかし、CGMでモニタリングすることで、血糖値の傾向から低血糖（または高血糖）を予防するために積極的に用量変更することも可能かもしれない。2型糖尿病患者を対象としたイコデクおよびEfsitoraの進行中および完了した臨床試験では、多くの場合、CGMデータを盲検下で収集したため、そのデータは治療に反映されなかった。最近、成人2型糖尿病患者を対象に、インスリンの用量調節にフラッシュCGMを用いたイコデクの臨床試験が開始された（NCT identifier：NCT05823948）。このデータによって、実臨床で週1回投与型インスリンを用いた場合のCGMの有用性がさらに明らかになるだろう。しかし、この方法の大きな弱点は、すべての患者がCGMを使用できるわけではないということである。

3 実臨床でよく遭遇するシナリオにおける投与管理

1日1回投与の基礎インスリンの半減期が延長されるにつれて、医療従事者は低血糖時、入院時、絶食時（医療処置、宗教上の理由、体重管理のため）、運動時等、実臨床でよく遭遇するシナリオにおける投与の管理方法について、診療、リアルワールド試験、および臨床薬理試験を通じて知見を深めてきた。これらの知見の一部は、週1回投与型インスリンに応用できる可能性がある。

1) 週1回投与型インスリンによる低血糖管理

糖尿病患者では、低血糖からの回復に影響を与えたり、遷延性低血糖や反復性低血糖を引き起こしたりする要因が複数存在する。遷延性低血糖は、(a) グルカゴンおよびその他拮抗ホルモンの反応不全（おもに1型糖尿病があてはま

るが、罹病期間の長い2型糖尿病でも起こりうる)、(b)体内のインスリンがうまく減衰しない、(c)低血糖の原因となる誘発因子が認識されず、低血糖の反復を予防するための対処が講じられない、といったことから生じる。週1回投与型インスリンの半減期が長いことを鑑み、急性低血糖をどのように管理するかだけではなく、遷延性低血糖や反復性低血糖をどのようにモニタリングするのがもっとも適切かを検討することも重要である。

少なくとも2型糖尿病患者では、急性低血糖を発現したとき、イコデクはIGlar U100と同様の拮抗ホルモンの反応を示し、低血糖からの回復が認められている¹²⁴⁾。これは良好な結果で、急性低血糖の管理という観点では、算出された量の炭水化物を投与または摂取し、反応をモニタリングし、必要に応じてこれを繰り返すという、1日1回投与の基礎インスリンを投与した場合と基本的な原則はまったく変わらないことを示すものである。週1回投与型インスリンを用いた第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験で、レベル2の低血糖または少数で認められた重症低血糖からの回復の遅れや抵抗性を示すエビデンスは示されていないことから、この原則に合致しているものと考えられる。

イコデク投与時のCGMデータの事後解析では、用量調整アルゴリズムまたは負荷投与の有無にかかわらず、低血糖の持続時間はイコデク群とIGlar U100群間で同程度であることが示された^{114,123)}。また、Efsitoraの第Ⅱ相基礎インスリン切替え試験でも、CGMで測定した低血糖(レベル1および2)の持続時間は、投与後の7日間を通して同程度であった¹²⁷⁾。ただし、ランダム化臨床試験は一般的に低リスク集団で実施されているため、実臨床では低血糖のリスクが臨床試験より高い可能性がある。また、低血糖の反復は必ずしもインスリン自体が直接的な原因ではなく、他の基礎疾患、投与過誤、食事療法の不遵守、低血糖管理の指示に従わなかったこと等が原因となる場合もあることに留意する必要がある。臨床試験からより多くのデータが

得られ、週1回投与型インスリンの実臨床下での使用経験が蓄積されるまでは、少なくとも低血糖発現後の数日間モニタリングを頻回に行うべきである。このようなモニタリングは、内因性グルコースの産生が唯一の炭水化物の供給源となる夜間でとくに重要と思われる。さらに、週1回投与型インスリンは、1日1回投与のインスリンと比較して消失に時間を要するため、レベル1の低血糖が頻発した場合は(警戒レベルとみなされる)、目標血糖値の範囲を広げたり、このインスリンの減量による変化はただちに現れないことを念頭においたうえで、積極的な減量を始めたりするきっかけとなるかもしれない。一方、レベル2の低血糖が発現した場合、またはレベル1の低血糖でもより頻発した場合は、次回投与時の用量を減らすだけでなく、イコデクの臨床薬理試験で、管理された状況下で低血糖を誘発させたときと同じように、次回投与を完全にスキップすることも検討する必要があるかもしれない¹²⁴⁾。これらは、HbA1cを非常に厳格にコントロールしている人、高齢者、食事量が少ない人や体重を減らしている人、ならびにCKDのある人では、とくに留意する必要がある。

2) 入院時、絶食時、および運動時の管理

入院中および手術の際には、患者および医療従事者とも、超長時間作用型基礎インスリンが及ぼす影響を理解する必要がある。ウルトラレンテが最初に導入されたとき¹⁸⁾、また、現状で半減期がもっとも長い1日1回投与の基礎インスリンであるIDegの開発の際にも¹⁶⁴⁾、この影響は懸念とされた。実臨床ではそれほど認識されていないが、この懸念は現実のものであり、週1回投与型インスリンを含むすべての新規長時間作用型基礎インスリンで留意する必要がある。われわれの知る限り、第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験で、これらの週1回投与型インスリンを使用中に入院を要した参加者に関する具体的な報告はない。第Ⅲ相臨床試験の治験実施計画書には、実臨床下でよく遭遇するこれらの事態をどのように管理するかが記載されており、手がか

りになるかもしれないが、やはり専門病院での研究および実臨床での経験が、真に参考となる情報であろう。前述したように、現在、低血糖のリスクが高まる状況下(運動時および絶食時)での Efsitora の効果を IGLar と比較すべく、低血糖の発現頻度および重症度を評価項目とした臨床試験が実施されているが(NCT identifier: NCT04957914)、本稿(翻訳註:原典)の作成時点でそのデータは公表されていない。

長期療養を要する疾患や経腸または経静脈栄養で一定量の栄養素を摂取している入院中の患者で、入院前から週1回投与の基礎インスリンを使用し、定常状態に到達している場合、それは基礎代謝に必要なインスリンの供給源を安定的に確保しているということの意味するため、理論上は週1回の基礎インスリンを継続することが有益であると考えられる。同様に、1泊または24時間未満の短期入院で、すでに外来で安定した量の週1回投与型インスリンを使用している場合、治療の変更は必要ないと思われる。しかし、このような患者でも、低血糖を検出するために、または望ましくない程度の高血糖が生じた場合に超速効型インスリンを補充するために、綿密な血糖モニタリングが必要である。

図12に、週1回投与型インスリンともっともよく使用されている基礎インスリンである IGLar の PK をシナリオ別に比較した模式図を示す。これは、週1回投与型インスリンによる治療を、絶食時および運動時など実臨床下でよく遭遇する事態が起こった時にどのように管理していくかを検討するうえで参考になると思われる。

4 GLP-1 RAと週1回投与型インスリンを用いた併用療法の意義

2005年に2型糖尿病治療薬として最初のインクレチンが承認されて以来(翻訳註:米国での承認)、GLP-1 RAは現在も広く使用されている¹⁶⁵⁾。このような普及は、より新しく強力な GLP-1 RA およびグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド (glucose-dependent insulinotropic polypeptide: GIP)/GLP-1 RA (チ

ルゼパチド)が使用可能になったことのみならず、心血管疾患に対するベネフィット、ならびに毎日投与が必要な第一世代の薬剤と比較して投与頻度が少なく済む製剤が使用できるようになったことによってももたらされている。これらのベネフィットから、GLP-1 RAを第一選択薬として推奨するよう、ADAガイドラインが変更された¹⁷⁾。また、ADAガイドラインでは、インスリンを使用する場合、高い有効性とその持続のためにGLP-1 RAとの併用を推奨している¹⁷⁾。この推奨は、GLP-1 RAと基礎インスリンをそれぞれ投与、または固定用量の配合剤として投与した場合、HbA1c、体重、および低血糖に対する良好な結果が得られたとのデータに基づいている¹⁶⁶⁾。

しかし、GLP-1 RAでコントロール不良な2型糖尿病患者では、インスリンの追加による治療強化が大幅に遅れていることが報告されている¹⁶⁷⁾。投与頻度が同じである週1回投与の基礎インスリンと週1回投与のインクレチンは、投与のタイミングをあわせることができ、このとき両薬剤をそれぞれ投与することも、固定用量の配合剤として1つにまとめて投与することも可能である。イコデクとGLP-1 RAのセマグルチドの固定用量配合剤(IcoSema)では、この併用療法の有効性および安全性を評価することを目的とした3つの第Ⅲ相試験[COMBINE 1(NCT identifier: NCT05352815)、COMBINE 2(NCT identifier: NCT05259033)、およびCOMBINE 3(NCT identifier: NCT05013229)]が進行中である。

Ⅶ 今後の展望

Efsitoraは臨床開発の最終段階にあり(翻訳註:原典出版時点)、イコデクは規制当局に承認申請中である。これらのインスリンが承認された場合の、今後の展望について検討したい。

米国および欧州糖尿病学会のガイドラインでは、2型糖尿病患者への治療として、低血糖を引き起こす傾向がもっとも低い基礎インスリンの使用を推奨している^{17,168)}。低血糖の検出のた

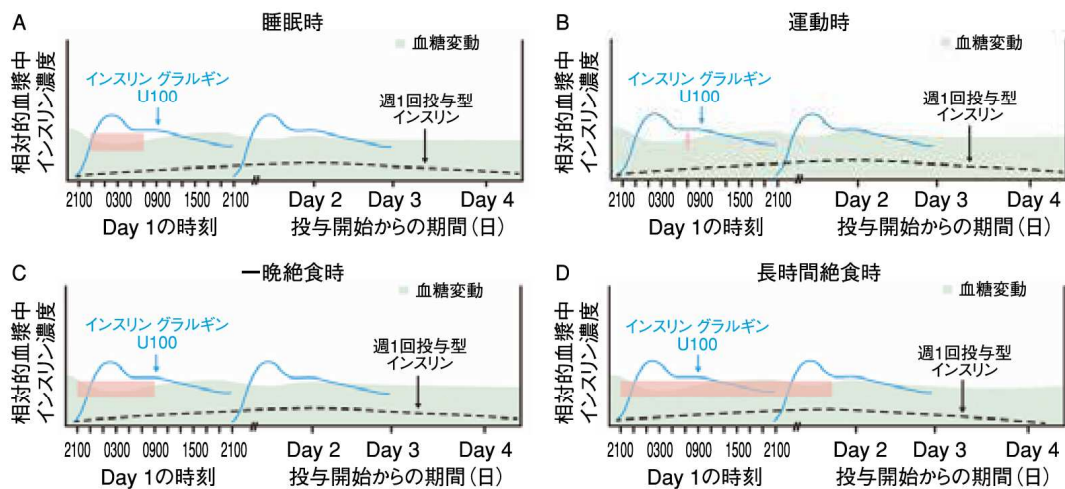


図 12 午後 9 時にインスリン グラルギン U100 を投与した場合と比較した、週 1 回投与型インスリン（イコデクおよび Efsitora）投与の睡眠時、運動時、一晩絶食時、および長時間絶食時の血糖値に対する影響（図内赤枠）

- A：午後 9 時にインスリン グラルギン U100 を投与した場合、最高血中濃度到達は早朝と予想される。週 1 回投与型インスリン（イコデクおよび Efsitora）投与時のインスリン曝露量の変動は、わずかとみられる。
- B：午後 9 時にインスリン グラルギン U100 を投与し、翌日午前 7 時頃に 30 分間運動した場合、運動は最高血中濃度到達時、またはその直後に行われることとなる。週 1 回投与型インスリン（イコデクおよび Efsitora）投与時は、インスリン濃度がピークに達することなく一定に保たれるため、血糖値に対する運動の影響を予測しやすい。
- C：インスリン グラルギン U100 は早朝に最高血中濃度に到達するため、一晩絶食により低血糖のリスクを高める可能性がある。絶食時の夜はインスリン グラルギン U100 減量の検討を要する。週 1 回投与型インスリン（イコデクおよび Efsitora）では、用量の変更は不要である。
- D：腹部の手術後など長時間絶食時で、内因性グルコースまたは外因性グルコース源に依存している場合でも、血糖値の目標範囲に基づき、週 1 回投与型インスリンでは用量調節を必要とせず、一方、インスリン グラルギン U100 では用量調節を複数回必要とする場合がある。

Rosenstock J, et al. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodec and insulin efsitora alpha. *Endocr Rev* 2024. <https://doi.org/10.1210/endo/rev/bnad037>, licensed under CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

めに TBR のような CGM 指標を使用することは実臨床でも増えており、週 1 回投与型インスリンの第Ⅲ相試験ではほとんどの試験でデータが収集されているが、低血糖の発現率を比較する方法としては、規制当局やガイドラインで現状認められていない。しかし、米国食品医薬品局 (U. S. Food and Drug Administration: FDA) から発表されたガイダンス案 (翻訳註: 2023 年 5 月発表) が承認されれば、これらの内容に影響を及ぼす可能性がある¹⁶⁹⁾。

FDA およびその他の規制当局は、インスリンの臨床試験では treat-to-target アプローチを推

奨している¹⁷⁰⁾。このアプローチで重要なことは、空腹時血糖の目標値を固定して (かつ狭く) 設定することで、80~120 または 130 mg/dL とすることが多い。低血糖や体重増加等の他の評価項目指標を適切に評価できるよう、被験薬であるインスリンおよび対照薬は同一の目標値に到達するまで用量調整される。このような方法をとる理由は、被験薬であるインスリンと対照薬となる標準治療で用いられるインスリンで血糖コントロールが同程度である場合に、はじめて副次的効果の比較が可能となるためである。この方法は、1 日 1 回投与のインスリンを別の

1日1回投与のインスリンと比較する場合には、とくに問題なかった。しかし、半減期が約8日（イコデク）または約17日（Efsitora）のインスリンと、IGlar U100（半減期：12～15時間）またはIDeg（半減期：約25時間）のいずれかと比較する場合、薬物動態が大きく異なることを考慮すると、副次的評価項目を公平に評価できる状況を作り出すことが難しい可能性がある。対照薬である1日1回投与のインスリンの血中濃度がnadir値に達したときでも（ほぼ毎日、場合によっては1日が終わる前に達する）、週1回投与型インスリンは作用持続時間が長いことからグルコース代謝が可能となるため、有効性の評価において有利になる可能性がある。この週1回投与型インスリンのベネフィットは、イコデクの第Ⅲ相試験の結果からも明らかであり、2型糖尿病患者を対象とした5試験のうち4試験で、主要評価項目であるHbA1cの変化量について、IGlar U100やIDegと比較して、イコデクで優越性が示された^{115~119}。さらに、前述したように、イコデクと対照薬である1日1回投与のインスリンでは、空腹時血糖値の低下が同程度であったにもかかわらず、HbA1cの変化量はイコデクで優れていた。つまり、HbA1cの変化量について優れた結果が得られたのは、空腹時以外の時間帯で発揮された週1回投与型インスリンの効果によるものと考えられ、これはCGMで測定できる可能性がある。しかし、現時点では、インスリンの臨床試験においてCGM指標を薬事評価項目として使用したり、CGMデータを活用したりするための薬事規制上の道筋は示されていない。

ただ、この状況は変わりつつあると考えられる。FDAは、1)臨床試験でのCGMの使用、2)臨床試験での有効性評価項目としての低血糖の評価、この2つの問題に対処するためのガイダンス案を発表した。このガイダンス案によると、TIRを評価するためにCGMを使用することは容認される可能性があるが、それは副次有効性評価項目としてのみで、主要評価項目は依然としてHbA1cである必要がある。ただ、FDA

は、CGMが自己血糖測定では見逃される可能性のある低血糖を検出できることから、低血糖の評価において、CGMが自己血糖測定よりも優れている可能性があると認めている。しかし、FDAは、試験群と対照群のHbA1cの変化量が同程度であった場合、安全性および有効性を主張するうえでの副次評価項目として低血糖を採用するのであれば、レベル3の低血糖発現率とするのが望ましいと考えている。低血糖リスクが低いと予想される場合は、レベル2とレベル3の複合的評価でもよいとされる場合がある。さらに、使用されるCGMテクノロジーは、FDAによって適切に検証ならびに評価されている必要がある。ガイダンス案の詳細は、このレビューの範囲を超えているため、FDAの草案を参照されたい¹⁶⁹。

しかし、新たなガイダンスができて解決すべき課題は残されており、週1回投与型インスリンと1日1回投与のインスリンをどのように比較すれば、有効性と安全性の両方について臨床的に意義のある解釈ができるのかについて、明確な道筋は示されていない。1日1回投与のインスリン、食事時インスリン、およびポンプ療法については、TIR、TBR、および血糖値の日内変動に関する標準化されたCGM指標が開発されている。週1回投与型インスリンの長いPKプロファイルを考慮した新たな評価指標を開発し、これらのインスリンによる血糖変動を正確に評価することが求められる。現時点では明確かつ簡単な答えはないが、臨床医師、研究者、および規制当局の間でより多くの議論が必要である。

インスリンの費用についての懸念は、とくに米国で続いており、その理由はこれまでも報告されてきた^{171,172}。週1回投与型インスリンが承認されれば、大きなベネフィットをもたらす可能性があり、とくに投与に介助が必要なフレイル患者にインスリンを投与する場合、投与頻度が減らせることはとても有益である¹⁷³。1日1回投与のインスリンと比較して注射の負担が軽減されるだけでなく、一度定常状態に達すれ

ば自己血糖測定の頻度も減らすことができる。たとえば、Efsitora を2週間または4週間ごとに用量調整した場合、1日1回投与のIDegを週1回用量調整した場合と同程度のHbA1cの低下が認められた¹²⁷⁾。半減期が非常に長いインスリンを使用する場合、不注意による打ち忘れの場合にも血糖コントロールが維持される。これは打ち忘れてしまう患者にとって大きなベネフィットとなるだろう。

結 論

インスリンが100年以上前に発見されて以来、内因性インスリンの作用に近づけることをめざし、安全で有効性の高い製剤が次々に開発されたことで、インスリンによる治療は大きく進歩してきた。週1回投与型インスリンは、基礎インスリン療法に大きな変革をもたらす可能性を秘めた最新の成果である。イコデクとEfsitora は、臨床開発の最終段階に差しかかっており、今後数年以内に糖尿病患者のもとに届けられる可能性がある。

イコデク、Efsitora とも、IRに結合する活性型インスリンを持続的に放出するインスリンの循環リザーバーを形成する。イコデクはHSAと結合することでこれを達成し、Efsitora はヒトIgG2 Fcドメインと融合した新規の単鎖インスリンアナログで構成される。いずれも流体力学的サイズが大きく、天然型インスリンと比較してIR結合能が低いため、細胞内への取込みおよびIRを介したクリアランスが制限される。これらの分子特性により、毛細血管内皮を通る輸送を抑制し、活性を制限することで作用時間を延長させるため、週1回投与を可能にする。2つの分子のおもな違いは半減期にあり、イコデクでは約8日、Efsitora では約17日である。この差によって、イコデクでは定常状態到達までの時間が速くなり、Efsitora ではPKプロファイルがより平坦になる。

これまでのデータから、いずれの週1回投与型インスリンも1日1回投与の基礎インスリンと同等の有効性を示すと考えられる。2型糖尿

病患者で低血糖の発現頻度は総じて低く、これまでのところ、1日1回投与の基礎インスリンと比較して、レベル2または3の低血糖発現率に臨床的に意義のある差は認められていない。ただし、1型糖尿病患者では追加データが得られるまで注意を払う必要があり、1型糖尿病患者での週1回投与型インスリンの使用方法について、今後さらなる検討を要する段階にある。イコデクおよびEfsitora の第Ⅲ相試験から得られた低血糖および高血糖に関するCGMデータを含め、さらなる研究は有益であるが、これらのインスリンの低血糖および安全性のプロファイルを確立するには、実臨床での長期的な評価が必要であろう。

しかし、これらの週1回投与型インスリンは、基礎インスリンの投与方法に大きな変化をもたらす可能性がある。投与方法は1日1回投与の基礎インスリンと比較すると特殊で、医療従事者にとっては投与管理などを習得するまでに多大な時間と労力をかける必要があるが、患者の注射の負担が大幅に改善されることで、治療の受容度、アドヒアランス、および治療の継続性の向上につながる「ゲーム・チェンジャー」となる可能性を秘めている。週1回投与型インスリンの使用が承認された場合、実臨床下での使用経験が、その成功の最終的な判断材料となるであろう。

【筆者の貢献】 全筆者が、Endocrine Reviews 誌で公開された論文¹⁷⁴⁾の作成および推敲に関与し、最終稿を承認した。

【利益相反】 Julio Rosenstock は、研究費・奨学寄附金 (grants/research support) を Applied Therapeutics, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, Hanmi, Merck, Oramed, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, および Sanofi から受領している。また、謝礼・コンサルティング費用 (honorarium or consulting fees) を Applied Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, Hanmi, Novo Nordisk, Oramed, Sanofi, Structure Therapeutics, Terns Pharma, および Zealand から、講演料 (honorarium for lectures and/or educational events) を Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk, および Sanofi から、会議

出席に対するサポート・旅費 (support for attending meetings and/or travel) を Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk, および Sanofi から、アドバイザリーボード出席への謝礼 (served on scientific advisory boards and received honorarium) を Applied Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly and Company, Hanmi, Novo Nordisk, Oramed, Sanofi, Structure Therapeutics, Terns Pharma, および Zealand から受領している。Rattan Juneja, Julie S. Moyers, および Liza Ilag は Eli Lilly and Company の社員で、同社の株式を保有している。John M. Beals は Eli Lilly and Company の元社員で、2022年1月に Eli Lilly and Company を退職した。Rory J. McCrimmon は、Novo Nordisk および Sanofi のアドバイザリーボードに出席し (served on scientific advisory boards), 講演料 (lecture fees) を受領している。また、所属機関に対する研究費 (institutional research support) を Sanofi, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk, MSD, Astra Zeneca, Abbott, Amgen, および Accunostics から受領している。監訳者である居森真は、日本イーライリリー株式会社の社員で、Eli Lilly and Company の株式を保有している。

【謝辞】 筆者である John M. Beals は、2022年1月14日に Eli Lilly and Company を退職した。

Endocrine Reviews 誌で公刊された論文¹⁷⁴⁾のライティング・エディトリアルサポートには、Alastair Knight (Eli Lilly and Company) が関与し、本稿作成に関する費用は Eli Lilly and Company が負担した。

日本語訳の作成・投稿サポートには、本間由紀子および海老名寛子 (Envision Pharma Group, ProScribe 株式会社) が関与し、投稿に関する費用は日本イーライリリー株式会社が負担した。

文 献

- Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE Jr. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocr Rev* 2020;41:733-55.
- Beals JM, DeFelippis MR, Paavola CD, Allen DP, Garg A, Bruce Baldwin D. Insulin. In: Crommelin DJA Sindelar RD and Meibohm B (eds.). *Pharmaceutical Biotechnology: Fundamentals and Applications*. Springer International Publishing; 2019. p.403-27.
- Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. *Diabetes Care* 2000;23:644-9.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-6.
- Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care* 2000;23:1130-6.
- Blonde L, Brunton SA, Chava P, Zhou R, Meyers J, Davis KL, et al. Achievement of target A1C<7.0% (<53 mmol/mol) by U. S. type 2 diabetes patients treated with basal insulin in both randomized controlled trials and clinical practice. *Diabetes Spectr* 2019;32:93-103.
- Blonde L, Meneghini L, Peng XV, Boss A, Rhee K, Shaunik A, et al. Probability of achieving glycemic control with basal insulin in patients with type 2 diabetes in real-world practice in the USA. *Diabetes Ther* 2018;9:1347-58.
- Raccach D, Chou E, Colagiuri S, Gaál Z, Lavalley F, Mkrtumyan A, et al. A global study of the unmet need for glycemic control and predictor factors among patients with type 2 diabetes mellitus who have achieved optimal fasting plasma glucose control on basal insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33:e2858.
- Heise T, Meneghini LF. Insulin stacking versus therapeutic accumulation: understanding the differences. *Endocr Pract* 2014;20:75-83.
- Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:175-84.
- Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Hermanski L, Böttcher SG, Haahr H. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. *Exp Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:1193-201.
- Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: The SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:45-56.
- Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 units · mL⁻¹. *Diabetes*

- Care 2015;38:637–43.
- 14) Becker RHA, Nowotny I, Teichert L, Bergmann K, Kapitza C. Low within- and between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:261–7.
 - 15) Goldman J, White JR Jr. New insulin glargine 300 U/mL for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2015;49:1153–61.
 - 16) Pasquel FJ, Lansang MC, Khowaja A, Urrutia MA, Cardona S, Albury B, et al. A randomized controlled trial comparing glargine U300 and glargine U100 for the inpatient management of medicine and surgery patients with type 2 diabetes: glargine U300 hospital trial. *Diabetes Care* 2020;43:1242–8.
 - 17) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S140–57.
 - 18) Turner RC, Phillip MA, Ward EA. Ultralente based insulin regimens—clinical applications, advantages and disadvantages. *Acta Med Scand* 1983;213:75–86.
 - 19) Paavola CD, Allen DP, Shekhawat D, Hansen RJ, Beals JM. ADME Properties of Insulins. The ADME encyclopedia: a comprehensive guide on biopharmacy and pharmacokinetics: Springer International Publishing; 2021. p.1–13.
 - 20) Pertusa JAG, León-Quinto T, Berná G, Tejedó JR, Hmadcha A, Bedoya FJ, et al. Zn²⁺ chelation by serum albumin improves hexameric Zn²⁺-insulin dissociation into monomers after exocytosis. *PLoS One* 2017;12:e0187547.
 - 21) De Meyts P. The insulin receptor and its signal transduction network. [updated 2016 Apr 27]. In: Feingold KR Anawalt B and Blackman MR, et al. (eds.). *Endotext*. MDText. com, Inc.; 2000.
 - 22) Liao Z, Zhang C, Ding L, Moyers JS, Tang JX, Beals JM. Comprehensive insulin receptor phosphorylation dynamics profiled by mass spectrometry. *FEBS J* 2022;289:2657–71.
 - 23) Belfiore A, Malaguarnera R, Vella V, Lawrence MC, Sciacca L, Frasca F, et al. Insulin receptor isoforms in physiology and disease: an updated view. *Endocr Rev* 2017;38:379–431.
 - 24) Hansen BF, Kurtzhals P, Jensen AB, Dejgaard A, Russell-Jones D. Insulin X10 revisited: a supermitogenic insulin analogue. *Diabetologia* 2011;54:2226–31.
 - 25) Duckworth WC. Insulin degradation: mechanisms, products, and significance. *Endocr Rev* 1988;9:319–45.
 - 26) Authier F, Métioui M, Fabrega S, Kouach M, Briand G. Endosomal proteolysis of internalized insulin at the C-terminal region of the B chain by cathepsin D. *J Biol Chem* 2002;277:9437–46.
 - 27) Posner BI. Insulin signalling: The inside story. *Can J Diabetes* 2017;41:108–13.
 - 28) Wroblewski VJ, Masnyk M, Khambatta SS, Becker GW. Mechanisms involved in degradation of human insulin by cytosolic fractions of human, monkey, and rat liver. *Diabetes* 1992;41:539–47.
 - 29) Tokarz VL, MacDonald PE, Klip A. The cell biology of systemic insulin function. *J Cell Biol* 2018;217:2273–89.
 - 30) Da Poian AT, El-Bacha T, Luz MRMP. Nutrient utilization in humans: metabolism pathways. *Nat Educ* 2010;3:11.
 - 31) Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93(Suppl 1):S52–9.
 - 32) Polonsky KS, Given BD, Van Cauter E. Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988;81:442–8.
 - 33) Lang DA, Matthews DR, Peto J, Turner RC. Cyclic oscillations of basal plasma glucose and insulin concentrations in human beings. *N Engl J Med* 1979;301:1023–7.
 - 34) Boden G, Ruiz J, Urbain JL, Chen X. Evidence for a circadian rhythm of insulin secretion. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* 1996;271:E246–52.
 - 35) Goodner CJ, Walike BC, Koerker DJ, Ensinnck JW, Brown AC, Chideckel EW, et al. Insulin, glucagon, and glucose exhibit synchronous, sustained oscillations in fasting monkeys. *Science* 1977;195:177–9.
 - 36) Stenvers DJ, Scheer FAJL, Schrauwen P, la Fleur SE, Kalsbeek A. Circadian clocks and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol* 2019;15:75–89.
 - 37) Campioni M, Toffolo G, Basu R, Rizza RA, Cobelli C. Minimal model assessment of hepatic insulin extraction during an oral test from standard insulin kinetic parameters. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* 2009;297:E941–8.
 - 38) Eaton RP, Allen RC, Schade DS. Hepatic removal of insulin in normal man: dose response to endogenous insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1294–300.
 - 39) Polonsky KS, Rubenstein AH. C-peptide as a measure of the secretion and hepatic extraction of insulin. Pitfalls and limitations. *Diabetes* 1984;33:486–

- 94.
- 40) Meier JJ, Veldhuis JD, Butler PC. Pulsatile insulin secretion dictates systemic insulin delivery by regulating hepatic insulin extraction in humans. *Diabetes* 2005;54:1649-56.
 - 41) Herring R, Jones RH, Russell-Jones DL. Hepatoselectivity and the evolution of insulin. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1-8.
 - 42) Bergman RN. Non-esterified fatty acids and the liver: why is insulin secreted into the portal vein? *Diabetologia* 2000;43:946-52.
 - 43) Marks JS, Botelho LH. Synergistic inhibition of hepatic glycogenolysis in the presence of insulin and a cAMP antagonist. *J Biol Chem* 1986;261:2781-5.
 - 44) Claus TH, Pilkis SJ. Regulation by insulin of gluconeogenesis in isolated rat hepatocytes. *Biochim Biophys Acta* 1976;421:246-62.
 - 45) Yuan SY, Rigor RR. Regulation of Endothelial Barrier Function. Chapter 2, Structure and Function of Exchange Microvessels. Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
 - 46) Henriksen JH, Tronier B, Bülow JB. Kinetics of circulating endogenous insulin, C-peptide, and proinsulin in fasting nondiabetic man. *Metabolism* 1987;36:463-8.
 - 47) Ferrannini E, Wahren J, Faber O, Felig P, Binder C, DeFronzo RA. Splanchnic and renal metabolism of insulin in human subjects: a dose-response study. *Am J Physiol-Endocrinol Metab* 1983;244:E517-27.
 - 48) Rabkin R, Simon NM, Steiner S, Colwell JA. Effect of renal disease on renal uptake and excretion of insulin in man. *N Engl J Med* 1970;282:182-7.
 - 49) Pina AF, Borges DO, Meneses MJ, Branco P, Birne R, Vilasi A, et al. Insulin: trigger and target of renal functions. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:519.
 - 50) Rabkin R, Ryan MP, Duckworth WC. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984;27:351-7.
 - 51) Rave K, Heise T, Pfützner A, Heinemann L, Sawicki PT. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and Pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:886-90.
 - 52) Cavanaugh KL. Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease. *Clin Diabetes* 2007;25:90-7.
 - 53) Arnolds S, Kuglin B, Kapitza C, Heise T. How pharmacokinetic and pharmacodynamic principles pave the way for optimal basal insulin therapy in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 2010;64:1415-24.
 - 54) Meier JJ, Nauck MA, Kranz D, Holst JJ, Deacon CF, Gaeckler D, et al. Secretion, degradation, and elimination of glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide in patients with chronic renal insufficiency and healthy control subjects. *Diabetes* 2004;53:654-62.
 - 55) Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49:2142-8.
 - 56) Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Vølund A, Markussen J, et al. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004;21:1498-504.
 - 57) Steensgaard DB, Schluckebier G, Strauss HM, Norrman M, Thomsen JK, Friderichsen AV, et al. Ligand-controlled assembly of hexamers, dihexamers, and linear multihexamer structures by the engineered acylated insulin degludec. *Biochemistry* 2013;52:295-309.
 - 58) Porcellati F, Rossetti P, Busciantella NR, Marzotti S, Lucidi P, Luzio S, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Care* 2007;30:2447-52.
 - 59) Meneghini L, Atkin SL, Gough SC, Raz I, Blonde L, Shestakova M, et al. The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: a 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:858-64.
 - 60) Sommerfeld MR, Müller G, Tschank G, Seipke G, Habermann P, Kurrle R, et al. In vitro metabolic and mitogenic signaling of insulin glargine and its metabolites. *PLoS One* 2010;5:e9540.
 - 61) Owens RA, Hansen RJ, Kahl SD, Zhang C, Ruan X, Koester A, et al. In vivo and in vitro characterization of basal insulin peglispro: a novel insulin analog. *J Pharmacol Exp Ther* 2016;357:459-65.
 - 62) Nishimura E, Sorensen A, Hansen B, Stidsen C, Olsen GS, Schaffer L, et al. Insulin degludec: a new ultra-long, basal insulin designed to maintain full metabolic effect while minimizing mitogenic potential. *Diabetologia* 2010;53(Suppl 1):S388-9.
 - 63) Varewijck AJ, Janssen JAMJJL. Insulin and its analogues and their affinities for the IGF1 receptor.

- Endocr-Related Cancer 2012;19:F63-75.
- 64) Tennagels N, Werner U. The metabolic and mitogenic properties of basal insulin analogues. Arch Physiol Biochem 2013;119:1-14.
- 65) Owens DR. Glargine and cancer: can we now suggest closure? Diabetes Care 2012;35:2426-8.
- 66) DeFronzo RA, Eldor R, Abdul-Ghani M. Pathophysiologic approach to therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Care 2013;36 (Suppl 2):S127-38.
- 67) Edgerton DS, Moore MC, Winnick JJ, Scott M, Farmer B, Naver H, et al. Changes in glucose and fat metabolism in response to the administration of a hepato-preferential insulin analog. Diabetes 2014; 63:3946-54.
- 68) Edgerton DS, Kraft G, Smith M, Farmer B, Williams PE, Coate KC, et al. Insulin's direct hepatic effect explains the inhibition of glucose production caused by insulin secretion. JCI Insight 2017;2:e91863.
- 69) Henry RR, Mudaliar S, Ciaraldi TP, Armstrong DA, Burke P, Pettus J, et al. Basal insulin peglispro demonstrates preferential hepatic versus peripheral action relative to insulin glargine in healthy subjects. Diabetes Care 2014;37:2609-15.
- 70) Mudaliar S, Henry RR, Ciaraldi TP, Armstrong DA, Burke PM, Pettus JH, et al. Reduced peripheral activity leading to hepato-preferential action of basal insulin peglispro compared with insulin glargine in patients with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2016;18 (Suppl 2):17-24.
- 71) Moore MC, Smith MS, Sinha VP, Beals JM, Michael MD, Jacober SJ, et al. Novel PEGylated basal insulin LY2605541 has a preferential hepatic effect on glucose metabolism. Diabetes 2014;63:494-504.
- 72) Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. Diabetes Obes Metab 2008;10:811-23.
- 73) Hordern SVM, Wright JE, Umpleby AM, Shojaee-Moradie F, Amiss J, Russell-Jones DL. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. Diabetologia 2005; 48:420-6.
- 74) Novo Nordisk. Tresiba® [Prescribing Information]. <https://www.novo-pi.com/tresiba.pdf> (2023年2月13日閲覧)
- 75) Novo Nordisk A/S. Levemir® [Prescribing Information]. <https://www.novo-pi.com/levemir.pdf> (2023年2月13日閲覧)
- 76) Sanofi-aventis. Lantus® [Prescribing Information]. <http://products.sanofi.us/lantus/lantus.pdf> (2023年2月13日閲覧)
- 77) Sanofi-aventis. Toujeo® [Prescribing Information]. <https://www.campus.sanofi/dam/jcr:52ab94b2-83e1-4493-9cd8-01d3b033c4aa/toujeo-lantus-combined-pi.pdf> (2023年2月17日閲覧)
- 78) Edgerton DS, Scott M, Farmer B, Williams PE, Madsen P, Kjeldsen T, et al. Targeting insulin to the liver corrects defects in glucose metabolism caused by peripheral insulin delivery. JCI Insight 2019;4: e126974.
- 79) Tiffner K, Boulgaropoulos B, Höfferer C, Birngruber T, Porksen N, Linnebjerg H, et al. Quantification of basal insulin peglispro and human insulin in adipose tissue interstitial fluid by open-flow microperfusion. Diabetes Technol Ther 2017;19:305-14.
- 80) Jacober SJ, Prince MJ, Beals JM, Hartman ML, Qu Y, Linnebjerg H, et al. Basal insulin peglispro: Overview of a novel long-acting insulin with reduced peripheral effect resulting in a hepato-preferential action. Diabetes Obes Metab 2016;18 (Suppl 2):3-16.
- 81) Bergenstal RM, Lunt H, Franek E, Travert F, Mou J, Qu Y, et al. Randomized, double-blind clinical trial comparing basal insulin peglispro and insulin glargine, in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 1 diabetes: IMAGINE 3. Diabetes Obes Metab 2016;18:1081-8.
- 82) Rosenstock J, Marre M, Qu Y, Zhang S, Bastyr EJ 3rd, Prince MJ, et al. Reduced nocturnal hypoglycaemia with basal insulin peglispro compared with insulin glargine: pooled analyses of five randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab 2016;18: 1093-7.
- 83) Heise T, Nosek L, Rønn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. Diabetes 2004;53:1614-20.
- 84) Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab 2012;14:859-64.
- 85) Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. Clin Pharmacokinet 2014;53:787-800.
- 86) Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, Hansen BF, Hubálek F, Kjeldsen T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodex: a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. BMJ Open Diabetes Res Care 2021;9:e002301.
- 87) Moyers JS, Hansen RJ, Day JW, Dickinson CD, Zhang C, Ruan X, et al. Preclinical characterization

- of LY3209590, a novel weekly basal insulin Fc-fusion protein. *J Pharmacol Exp Ther* 2022;382:346-55.
- 88) Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, Cailleteau R, Gowda A, Lingvay I, et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:331-41.
 - 89) Novo Nordisk. Novo Nordisk A/S: New data show once-weekly insulin icodec met additional endpoints in adults with type 2 diabetes in phase 3a trials [press release]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/new-data-show-once-weekly-insulin-icodec-met-additional-endpoints-in-adults-with-type-2-diabetes-in-phase-3a-trials-301862521.html> (2023年6月25日閲覧)
 - 90) Søeborg T, Rasmussen CH, Mosekilde E, Colding-Jørgensen M. Absorption kinetics of insulin after subcutaneous administration. *Eur J Pharm Sci* 2009;36:78-90.
 - 91) Gradel AKJ, Porsgaard T, Lykkesfeldt J, Seested T, Gram-Nielsen S, Kristensen NR, et al. Factors affecting the absorption of subcutaneously administered insulin: effect on variability. *J Diabetes Res* 2018;2018:1205121.
 - 92) 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;64:8942-50.
 - 93) Med Chem Express. Insulin icodec. <https://www.medchemexpress.com/insulin-icodec.html> (2023年4月19日閲覧)
 - 94) Charman SA, McLennan DN, Edwards GA, Porter CJ. Lymphatic absorption is a significant contributor to the subcutaneous bioavailability of insulin in a sheep model. *Pharm Res* 2001;18:1620-6.
 - 95) Liu L. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies and Fc-fusion proteins. *Protein Cell* 2018;9:15-32.
 - 96) Cavaco M, Castanho MAB, Neves V. Peptibodies: an elegant solution for a long-standing problem. *Peptide Science* 2018;110:e23095.
 - 97) Glaesner W, Vick AM, Millican R, Ellis B, Tschang SH, Tian Y, et al. Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:287-96.
 - 98) Gregory JM, Kraft G, Scott MF, Neal DW, Farmer B, Smith MS, et al. Peripherally delivered hepatopreferential insulin analog insulin-406 mimics the hypoglycaemia-sparing effect of portal vein insulin infusion in dogs. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2294-304.
 - 99) Richter WF, Jacobsen B. Subcutaneous absorption of biotherapeutics: knowns and unknowns. *Drug Metab Dispos* 2014;42:1881-9.
 - 100) Lobo ED, Hansen RJ, Balthasar JP. Antibody pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pharm Sci* 2004;93:2645-68.
 - 101) Shah DK, Betts AM. Antibody biodistribution coefficients: inferring tissue concentrations of monoclonal antibodies based on the plasma concentrations in several preclinical species and human. *MAbs* 2013;5:297-305.
 - 102) Li Z, Krippendorff BF, Sharma S, Walz AC, Lavé T, Shah DK. Influence of molecular size on tissue distribution of antibody fragments. *MAbs* 2016;8:113-9.
 - 103) Linnebjerg H, Choi SL, Lam ECQ, Mace KF, Hodgson TS, Sinha VP. Pharmacokinetics of the long-acting basal insulin LY2605541 in subjects with varying degrees of renal function. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2016;5:216-24.
 - 104) Kiss I, Arold G, Roepstorff C, Böttcher SG, Klim S, Haahr H. Insulin degludec: pharmacokinetics in patients with renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:175-83.
 - 105) Tencer J, Frick IM, Öquist BW, Alm P, Rippe B. Size-selectivity of the glomerular barrier to high molecular weight proteins: upper size limitations of shunt pathways. *Kidney Int* 1998;53:709-15.
 - 106) Heise T. The future of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;175:108820.
 - 107) Home P. Making sense of weekly insulins. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:140-1.
 - 108) Heise T, Chien J, Beals JM, Benson C, Klein O, Moyers JS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the novel basal insulin Fc (insulin efsitora alfa), an insulin fusion protein in development for once-weekly dosing for the treatment of patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:1080-90.
 - 109) Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins: the way of the future! *Metabolism* 2022;126:154924.
 - 110) Plum-Mörschel L, Andersen LR, Hansen S, Hövelmann U, Krawietz P, Kristensen NR, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of insulin icodec after subcutaneous administration in the thigh, abdomen or upper arm in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Investig* 2023;43:119-27.
 - 111) Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, Silver R, Begtrup K,

- Hansen MV, et al. Once-weekly insulin for type 2 diabetes without previous insulin treatment. *N Engl J Med* 2020;383:2107-16.
- 112) Lingvay I, Buse JB, Franek E, Hansen MV, Koefoed MM, Mathieu C, et al. A randomized, open-label comparison of once-weekly insulin icodec titration strategies versus once-daily insulin glargine U100. *Diabetes Care* 2021;44:1595-603.
- 113) Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, Davies MJ, Gowda A, Isendahl J, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes inadequately controlled on daily basal insulin: a phase 2 randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2021;44:1586-94.
- 114) Silver RJ, Asong M, Begtrup K, Koefoed MM, Heller SR, Rosenstock J. 191-OR: similar hypoglycemia duration with once-weekly insulin icodec vs. insulin glargine U100 in insulin naïve or experienced patients with T2D. *Diabetes* 2021;70(Suppl 1):191-OR.
- 115) Bajaj HS, Aberle J, Davies M, Donatsky AM, Frederiksen M, Yavuz DG, et al. Once-weekly insulin icodec with dosing guide app versus once-daily basal insulin analogues in insulin-naïve type 2 diabetes (ONWARDS 5): a randomized trial. *Ann Intern Med* 2023;176:1476-85.
- 116) Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, Jódar E, Liang B, Lingvay I, et al. Weekly icodec versus daily glargine U100 in type 2 diabetes without previous insulin. *N Engl J Med* 2023;389:297-308.
- 117) Lingvay I, Asong M, Desouza C, Gourdy P, Kar S, Vianna A, et al. Once-weekly insulin icodec vs once-daily insulin degludec in adults with insulin-naïve type 2 diabetes: the ONWARDS 3 randomized clinical trial. *JAMA* 2023;330:228-37.
- 118) Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E, Jia T, Rosenstock J, Stachlewska K, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:414-25.
- 119) Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, Lane W, Matos A, Murthy S, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *Lancet* 2023;401:1929-40.
- 120) Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard MIS, et al. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *Lancet* 2023;402:1636-47.
- 121) Balkau B, Home PD, Vincent M, Marre M, Freemantle N. Factors associated with weight gain in people with type 2 diabetes starting on insulin. *Diabetes Care* 2014;37:2108-13.
- 122) Bajaj H, Ásbjörnsdóttir B, Lehrskov L, Kellerer M, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, et al. Continuous glucose monitoring in insulin-experienced individuals with type 2 diabetes switched to once-weekly insulin icodec versus once-daily comparators in onwards 2 and 4: post-hoc analysis. *OP032. Diabetes Technol Ther* 2023;25:A-1-A-269.
- 123) Bajaj H, Ásbjörnsdóttir B, Carstensen L, Lehrskov L, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, et al. 804-P: similar hypoglycemia duration with once-weekly icodec vs. degludec or glargine U100 in insulin-treated T2D—a post hoc CGM analysis from ONWARDS 2 and 4. *Diabetes* 2023;72(Suppl 1):804-P.
- 124) Pieber TR, Arfelt KN, Cailleateau R, Hart M, Kar S, Mursic I, et al. Hypoglycaemia frequency and physiological response after double or triple doses of once-weekly insulin icodec vs once-daily insulin glargine U100 in type 2 diabetes: a randomised crossover trial. *Diabetologia* 2023;66:1413-30.
- 125) Haahr H, Kristensen NR, Larsen JH, Wagner F-DH, Ignatenko S. 808-P: Pharmacokinetic properties of once-weekly insulin icodec in individuals with renal impairment vs. normal renal function. *Diabetes* 2023;72(Suppl 1):808-P.
- 126) Haahr H, Cieslarova B, Donatsky AM, Joseph JR, Kristensen NR, Kupcová V, et al. 809-P: The effect of various degrees of hepatic impairment on the pharmacokinetic characteristics of once-weekly insulin icodec. *Diabetes* 2023;72(Suppl 1):809-P.
- 127) Frias J, Chien J, Zhang Q, Chigutsa E, Landschulz W, Syring K, et al. Safety and efficacy of once-weekly basal insulin Fc in people with type 2 diabetes previously treated with basal insulin: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023;11:158-68.
- 128) Kazda CM, Bue-Valleskey JM, Chien J, Zhang Q, Chigutsa E, Landschulz W, et al. Novel once-weekly basal insulin Fc achieved similar glycemic control with a safety profile comparable to insulin degludec in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2023;46:1052-9.
- 129) Bue-Valleskey JM, Kazda CM, Ma C, Chien J,

- Zhang Q, Chigutsa E, et al. Once-weekly basal insulin Fc demonstrated similar glycemic control to once-daily insulin degludec in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a phase 2 randomized control trial. *Diabetes Care* 2023;46:1060-7.
- 130) Qu Y, Luo J, Garhyan P, Antalis CJ, Chang AM, Jacober SJ. Dose unit establishment for a new basal insulin using joint modeling of insulin dose and glycemic response. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:155-62.
- 131) Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:488-96.
- 132) Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013;36:3411-7.
- 133) Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005;28:2673-9.
- 134) Reach G, Consoli SM, Halimi S, Colas C, Duclos M, Fontaine P, et al. The multinational second Diabetes, Attitudes, Wishes and Needs study: results of the French survey. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:289-97.
- 135) Ng CJ, Lai PSM, Lee YK, Azmi SA, Teo CH. Barriers and facilitators to starting insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2015;69:1050-70.
- 136) Sorli C, Heile MK. Identifying and meeting the challenges of insulin therapy in type 2 diabetes. *J Multidiscip Healthc* 2014;7:267-82.
- 137) Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med* 2012;29:682-9.
- 138) Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2019;10:10.1177/2042018819844694.
- 139) Hancu N, Janez A, Lalic N, Papanas N, Rahelic D, Roman G, et al. Expert opinion: a call for basal insulin titration in patients with type 2 diabetes in daily practice: southeast European perspective. *Diabetes Ther* 2021;12:1575-89.
- 140) Alvarenga MA, Komatsu WR, de Sa JR, Chacra AR, Dib SA. Clinical inertia on insulin treatment intensification in type 2 diabetes mellitus patients of a tertiary public diabetes center with limited pharmacologic armamentarium from an upper-middle income country. *Diabetol Metab Syndr* 2018;10:77.
- 141) Kunt T, Snoek F. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract* 2009;63:6-10.
- 142) Perreault L, Vincent L, Neumiller JJ, Santos-Cavaioia T. Initiation and titration of basal insulin in primary care: Barriers and practical solutions. *J Am Board Fam Med* 2019;32:431-47.
- 143) Mocarski M, Yeaw J, Divino V, DeKoven M, Guerrero G, Langer J, et al. Slow titration and delayed intensification of basal insulin among patients with type 2 diabetes. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24:390-400.
- 144) Wei W, Pan C, Xie L, Baser O. Real-world insulin treatment persistence among patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2014;20:52-61.
- 145) Perez-Nieves M, Kabul S, Desai U, Ivanova JI, Kirson NY, Cummings AK, et al. Basal insulin persistence, associated factors, and outcomes after treatment initiation among people with type 2 diabetes mellitus in the US. *Curr Med Res Opin* 2016;32:669-80.
- 146) Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, Liao L, Wang H, Tong L, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:1155-64.
- 147) Eli Lilly and Company. Trulicity US prescribing information. <http://pi.lilly.com/us/trulicity-uspi.pdf> (2023年7月27日閲覧)
- 148) Novo Nordisk. Ozempic US prescribing information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/2096371bl.pdf (2023年7月27日閲覧)
- 149) Jung H, Tittel SR, Schloot NC, Heitmann E, Otto T, Lebrech J, et al. Clinical characteristics, treatment patterns, and persistence in individuals with type 2 diabetes initiating a glucagon-like peptide-1 receptor agonist: a retrospective analysis of the Diabetes Prospective Follow-Up Registry. *Diabetes Obes Metab* 2023;25:1813-22.
- 150) Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:144-9.
- 151) Qiao Q, Ouwens MJ, Grandy S, Johnsson K, Kostev K. Adherence to GLP-1 receptor agonist therapy

- administered by once-daily or once-weekly injection in patients with type 2 diabetes in Germany. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016;9:201-5.
- 152) Qin L, Chen S, Flood E, Shaunik A, Romero B, de la Cruz M, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment attributes important to injection-experienced patients with type 2 diabetes mellitus: a preference study in Germany and the United Kingdom. *Diabetes Ther* 2017;8:335-53.
- 153) Nguyen H, Dufour R, Caldwell-Tarr A. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP-1RA) therapy adherence for patients with type 2 diabetes in a medicare population. *Adv Ther* 2017;34:658-73.
- 154) Weeda ER, Muraoka AK, Brock MD, Cannon JM. Medication adherence to injectable glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists dosed once weekly vs once daily in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2021;75:e14060.
- 155) Morieri ML, Rigato M, Frison V, Simioni N, D'Ambrosio M, Tadiotto F, et al. Effectiveness of dulaglutide vs liraglutide and exenatide once-weekly. A real-world study and meta-analysis of observational studies. *Metabolism* 2020;106:154190.
- 156) Polonsky WH, Arora R, Faurby M, Fernandes J, Liebl A. Higher rates of persistence and adherence in patients with type 2 diabetes initiating once-weekly vs daily injectable glucagon-like peptide-1 receptor agonists in US clinical practice (STAY Study). *Diabetes Ther* 2022;13:175-87.
- 157) Kerr D, Edelman S, Vespasiani G, Khunti K. New digital health technologies for insulin initiation and optimization for people with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2022;28:811-21.
- 158) Moschonis G, Siopis G, Jung J, Eweka E, Willems R, Kwasnicka D, et al. Effectiveness, reach, uptake, and feasibility of digital health interventions for adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Digit Health* 2023;5:e125-43.
- 159) Wredling RAM, Theorell PGT, Roll HM, Lins PES, Adamson UKC. Psychosocial state of patients with IDDM prone to recurrent episodes of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 1992;15:518-21.
- 160) Przekaz A, Bielka W, Molęda P. Fear of hypoglycemia—An underestimated problem. *Brain Behav* 2022;12:e2633.
- 161) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 13. Older adults: standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl 1):S216-29.
- 162) Flores M, Amir M, Ahmed R, Alashi S, Li M, Wang X, et al. Causes of diabetic ketoacidosis among adults with type 1 diabetes mellitus: insulin pump users and non-users. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001329.
- 163) Skyler JS. Weekly insulin becoming a reality. *Diabetes Care* 2021;44:1459-61.
- 164) Hirsch IB, Draznin B. Transition of patients to and from insulin degludec: a clinical challenge. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:e2294-8.
- 165) Crunkhorn S. Illuminating the incretin effect. *Nature Milestones, Diabetes*. June 2021; S11. <https://www.nature.com/articles/d42859-021-00012-3> (2023年3月23日閲覧)
- 166) Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017;40:614-24.
- 167) Montvida O, Klein K, Kumar S, Khunti K, Paul SK. Addition of or switch to insulin therapy in people treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a real-world study in 66 583 patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:108-17.
- 168) Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2022;45:2753-86.
- 169) U. S. Food and Drug Administration (FDA). Diabetes Mellitus: efficacy endpoints for clinical trials investigating antidiabetic drugs and biological products guidance for industry; DRAFT GUIDANCE. May 26, 2023. <https://www.regulations.gov/document/FDA-2023-D-0625-0002> (2023年7月14日閲覧)
- 170) U. S. Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research. Guidance for industry. Diabetes mellitus: developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention. 2008. <https://www.federalregister.gov/documents/2008/03/03/E8-3974/draft-guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-developing-drugs-and-therapeutic-biologics-for> (2023年2月16日閲覧)
- 171) Cefalu WT, Dawes DE, Gavlak G, Goldman D, Herman WH, Van Nuys K, et al. Insulin access and affordability working group: conclusions and recommendations. *Diabetes Care* 2018;41:1299-311.
- 172) Herman WH, Kuo S. 100 years of insulin: why is

- insulin so expensive and what can be done to control its cost? *Endocrinol Metab Clin North Am* 2021; 50:e21-34.
- 173) Abdelhafiz A, Bisht S, Kovacevic I, Pennells D, Sinclair A. Insulin in frail, older people with type 2 diabetes—low threshold for therapy. *Diabetology* 2022;3:369-83.
- 174) Rosenstock J, Juneja R, Beals JM, Moyers JS, Ilag L, McCrimmon RJ. The basis for weekly insulin therapy: evolving evidence with insulin icodec and insulin efsitora alfa. *Endocr Rev* 2024;45:379-413.

Secondary Publication

The Basis for Weekly Insulin Therapy

Evolving Evidence with Insulin Icodec and Insulin Efsitora Alfa

Julio Rosenstock¹, Rattan Juneja², John M. Beals²,
Julie S. Moyers², Liza Ilag² and Rory J. McCrimmon³

¹Velocity Clinical Research at Medical City, Dallas, TX 75230, USA

²Lilly Diabetes and Obesity, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN 46225, USA

³School of Medicine, University of Dundee, Dundee DD1 9SY, Scotland, UK

Basal insulin continues to be a vital part of therapy for many people with diabetes. First attempts to prolong the duration of insulin formulations were through the development of suspensions that required homogenization prior to injection. These insulins, which required once- or twice-daily injections, introduced wide variations in insulin exposure contributing to unpredictable effects on glycemia. Advances over the last 2 decades have resulted in long-acting, soluble basal insulin analogues with prolonged and less variable pharmacokinetic exposure, improving their efficacy and safety, notably by reducing nocturnal hypoglycemia. However, adherence and persistence with once-daily basal insulin treatment remains low for many reasons including hypoglycemia concerns and treatment burden. A soluble basal insulin with a longer and flatter exposure profile could reduce pharmacodynamic variability, potentially reducing hypoglycemia, have similar efficacy to once-daily basal insulins, simplify dosing regimens, and improve treatment adherence. Insulin icodec (Novo Nordisk) and insulin efsitora alfa (basal insulin Fc [BIF], Eli Lilly and Company) are 2 such insulins designed for once-weekly administration, which have the potential to provide a further advance in basal insulin replacement. Icodec and efsitora phase 2 clinical trials, as well as data from the phase 3 icodec program indicate that once-weekly insulins provide comparable glycemic control to once-daily analogues, with a similar risk of hypoglycemia. This manuscript details the technology used in the development of once-weekly basal insulins. It highlights the clinical rationale and potential benefits of these weekly insulins while also discussing the limitations and challenges these molecules could pose in clinical practice (**Figure: Graphical abstract**).

<2024年6月13日 受稿>