

press release

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

2023年8月10日

PRESS-23-22

ノボ ノルディスク ファーマ、週1回投与の「インスリン イコデク (遺伝子組換え)」について、インスリン療法が適応となる糖尿病の適応症で日本において製造販売承認申請

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 (代表取締役社長：キャスパー ブッカマイルヴァン、本社：東京都千代田区) は、本日、週1回皮下投与のインスリンアナログ製剤である「インスリン イコデク (遺伝子組換え)」(以下、インスリン イコデク) について、「インスリン療法が適応となる糖尿病」を適応症として、厚生労働省に医薬品製造販売承認申請を行いました。

インスリン イコデクは世界で初めてとなる週1回投与の新しい Basal インスリン製剤です。半減期は約1週間であり、長時間作用が持続します¹。皮下投与後、インスリン イコデクは強力かつ可逆的にアルブミンと結合しますが、持続的かつ緩徐にアルブミンから解離しインスリン受容体と結合して作用することで、血糖降下作用が1週間にわたって持続します。

Basal インスリン製剤は生理的なインスリンの基礎分泌を補充する目的で糖尿病を有する方の血糖管理に用いられ、通常1日1回もしくは2回の皮下注射が必要です。インスリン イコデクは週1回皮下注射製剤であるため、従来のインスリン製剤よりも投与回数を大幅に減らすことができ、利便性が高く、患者さんの治療負担感の軽減によって生活の質や治療実施率の向上が期待されます。

今回の承認申請は、インスリン イコデクの第3相試験プログラムである ONWARDS 試験の結果に基づいています²。ONWARDS 試験は、1型糖尿病または2型糖尿病の成人患者4,000例以上を対象とした6つのグローバル第3相臨床試験で構成され、そのうち4つの試験 (ONWARDS 1、2、4 および 6) に日本人400例以上が参加しています。ONWARDS 試験はいずれも、インスリン イコデクの有効性および安全性を実薬対照と比較する無作為割り付け、並行群間、多施設共同、国際共同試験です。ONWARDS 試験を通じて、週1回投与のインスリン イコデクでは、1日1回投与の持効型溶解インスリンと比較して非劣性が検証され、良好な有効性が認められました。また、全ての試験において、インスリン イコデクの投与は安全かつ忍容性は良好であり、予期されない安全性の問題は認められませんでした。

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社 取締役副社長 開発本部長の杉井寛は次のように述べています。「この度、世界初の週1回投与インスリン製剤としてインスリン イコデクの製造販売承認申請をできたことを大変嬉しく思います。この画期的なインスリン製剤の登場により、これまでの Basal インスリンと比較して注射回数を大幅に減らすことができるため、治療における利便性と簡便性が大きく向上することが期待できます。糖尿病を有する高齢者が多く存在する日本においては、インスリン注

射に家族はもとより、介護士や医療従事者のサポートが必要なことも多く、必要なインスリン治療を十分に行えないケースも少なくありません。また、インスリン注射に対する心理的抵抗性により、適切な時期にインスリン治療を開始することが難しいことも知られています³。インスリン イコデクにはこれらの課題も解決できる可能性があります。このように新しい治療オプションを提供することにより、糖尿病を有する方の適切な血糖管理や長期的な予後の向上に貢献できると考えています。」

インスリン イコデクについて

インスリン イコデクは、半減期が約 1 週間で作用が長時間持続するインスリンアナログです¹。投与後、インスリン イコデクは強力かつ可逆的にアルブミンと結合しますが、持続的かつ緩徐にアルブミンから解離することで、血糖降下作用が 1 週間にわたって持続します。700 単位/mL と高濃度の製剤であるため、週 1 回投与のインスリン イコデクの注射量は 1 日 1 回の持効型溶解インスリンの 1 日投与量と同等です⁴。

ONWARDS プログラムについて

ONWARDS 1 試験はインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者 984 例を対象に、78 週間投与における、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の効果および安全性をインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較しました。主要評価項目である、ベースラインから 52 週までの HbA1c の変化量について、インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの非劣性が検証されました ($p < 0.0001$)⁵。

ONWARDS 2 試験は Basal インスリン療法で治療中の 2 型糖尿病患者 526 例を対象に、26 週間投与における、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用/非併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の効果および安全性をインスリン デグルデク 1 日 1 回投与と比較しました。主要評価項目である、ベースラインから 26 週までの HbA1c の変化量について、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性が検証されました ($p < 0.0001$)⁶。

ONWARDS 4 試験は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者 582 例を対象に、26 週間投与における、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用/非併用下でインスリン アスパルトを併用した場合のインスリン イコデク週 1 回投与の効果および安全性をインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較しました。主要評価項目である、ベースラインから 26 週までの HbA1c の変化量について、インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの非劣性が検証されました ($p < 0.0001$)⁷。

ONWARDS 6 試験は成人 1 型糖尿病患者 582 例を対象に、52 週間投与における、インスリン アスパルトの併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の効果および安全性をインスリン デグルデク 1 日 1 回投与と比較しました⁸。主要評価項目である、ベースラインから 26 週までの HbA1c の変化量について、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性が検証されました ($p = 0.006$)。

糖尿病について

糖尿病とは、インスリンの作用不足による慢性の高血糖状態を主徴とする代謝疾患群です⁹。糖尿病には、1 型、2 型と呼ばれるタイプがあり、それぞれ発症要因が異なります。

1 型糖尿病ではすい臓の β 細胞の破壊によってインスリンが絶対的に欠乏することで発症する糖尿病です。原因としては自己免疫反応の異常やウイルス感染が考えられていますが、原因のわからない特発性のももあります。日本で糖尿病全体の約 95% を占める 2 型糖尿病は、遺伝的要因と環境的要因(過食や運動不足、肥満、加齢など)が重なり合い、インスリン分泌の低下やインスリンの働きが悪くなること(インスリン抵抗性)が原因でインスリンの相対的な不足が起きることで発症します。

参考資料

1. Hövelmann U, Brøndsted L, Kristensen NR. *et al.* Insulin Icodec: An Insulin Analog Suited for Once-Weekly Dosing in Type 2 Diabetes. Abstract 237-OR. Presented at the 80th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, Insulin Therapies, 18:00-18:15 CDT on 14 June 2020.
2. Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, *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* ;25(2):331-341, Feb, 2023.
3. Ishii H, Iwamoto Y, Tajima N. An exploration of barriers to insulin initiation for physicians in Japan: findings from the Diabetes Attitudes, Wishes And Needs (DAWN) JAPAN study. *PLoS One*. 7(6):e36361, (2012)
4. Nishimura E, Kjeldsen T, Hubálek F, *et al.* Molecular and Biological Properties of Insulin Icodec, a New Insulin Analog Designed to Give a Long Half-Life Suitable for Once-Weekly Dosing. Abstract 236-OR. 80th Scientific Sessions of the American Diabetes Association; Insulin Therapies, 17:45-18:00 CDT on 14 June 2020.
5. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, *et al.* Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med*. 2023 Jul 27;389(4):297-308.
6. Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E, *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 Jun;11(6):414-425.
7. Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, *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 Jun 10;401(10392):1929-1940.
8. ClinicalTrials.gov. A Research Study to Compare a New Weekly Insulin, Insulin Icodec, and an Available Daily Insulin, Insulin Degludec, Both in Combination With Mealtime Insulin in People With Type 1 Diabetes (ONWARDS 6). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04848480> Last accessed: July 2023
9. 糖尿病学会 編・著「糖尿病治療ガイド 2022-2023」文光堂、2022 年発行

ノボ ノルディスクについて

ノボ ノルディスクは、1923 年創立のデンマークに本社を置く世界有数のヘルスケア企業です。私たちのパーパスは、変革を推進し、糖尿病および肥満症、希少血液疾患、希少内分泌疾患などのその他の深刻な慢性疾患を克服することです。その目的達成に向け、科学的革新を見出し、医薬品へのアクセスを拡大するとともに、病気の予防ならびに最終的には根治を目指して取り組んでいます。ノボ ノルディスクは現在 80 カ国に約 57,100 人の社員を擁し、製品は約 170 カ国で販売されています。日本法人のノボ ノルディスク ファーマ株式会社は 1980 年に設立されました。詳細はウェブサイトをご覧ください。(www.novonordisk.co.jp)