

総説

# インスリン イコデクの分子薬理学的研究： ナラティブレビュー

東京慈恵会医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科

西村 理明

## 要 旨

本稿では、週1回投与の作用が長時間持続するインスリンアナログであるインスリンイコデクの分子薬理学的特性について概説した。インスリンイコデクでは、長い半減期を実現するために、ヒトインスリン構造に対していくつかのアミノ酸を置換し、脂肪酸を含む側鎖を付加した。その結果、アルブミンとの強力かつ可逆的な結合とインスリン受容体との結合能低下による受容体を介したクリアランスの低下がもたらされた。したがってインスリンイコデクは、体内でアルブミンと結合し、不活性な状態で循環する。

*In vitro* 試験および前臨床 *in vivo* 試験において、インスリンイコデクがヒトインスリンと同様に血糖降下に関する経路を活性化すること、細胞増殖能も低く安全性が高いことが確認されている。第1相試験において、インスリンイコデクの半減期の平均値は196時間であり、週1回投与に適した特性を示した。さらに、モデル予測による血糖降下作用は1週間を通して一貫した効果を示した。

以上より、インスリンイコデクは従来のBasalインスリンと比べて注射の負担を大幅に減らし、1週間を通して持続的に作用するインスリンであると言えるだろう。

## Molecular and Pharmacological Characterization of Insulin Icodec : A Narrative Review

Rimei Nishimura

*Division of Diabetes, Metabolism, and Endocrinology, Department of Internal Medicine,  
Jikei University School of Medicine*

3-25-8 Nishishinbashi, Minatoku, Tokyo 105-8461

## 緒言

インスリン療法は1型糖尿病患者の治療の基本であり、他の治療薬で血糖をコントロールできない2型糖尿病患者においても必要な治療である。1日1回のインスリン注射を生理的必要性を踏まえて適量かつ適時に実施することは難しく、このことが1型糖尿病患者および2型糖尿病患者にみられるアドヒアランス不良や血糖コントロール不良を招いている可能性がある<sup>1)~3)</sup>。このような問題に加えて、2型糖尿病患者で頻発するインスリン療法に対する抵抗に起因するインスリン療法開始が先延ばしとなる問題が重なりさらに悪化する<sup>1)~4)</sup>。

日本における糖尿病の有病率は成人の10%以上と推定されている。これは、2型糖尿病の発症リスクが高い高齢者が多いことや<sup>5)</sup>、日本をはじめとする東アジア諸国の人々は欧米諸国の人々よりもBMIが低いことや若年期に2型糖尿病を発症することなどが要因と考えられる。このような背景から、日本の特に高齢の糖尿病患者では生涯にわたる治療を必要とする場合が少なくない<sup>5)</sup>。その中で、インスリン注射が必要であるのに自己注射を実施できない高齢の糖尿病患者の存在が顕在化してきている。以上を踏まえると週1回投与のインスリン製剤のベネフィットが1日1回投与のインスリン製剤のそれを上回る可能性が高く、その有効性と安全性が大きな関心を集めている。週1回投与のインスリン製剤のベネフィットとして考えられる点に、その利便性から1日1回以上の投与が必要なインスリン製剤に比べて、注射実施率の上昇、QOLの向上<sup>1)3)</sup>や、高齢者でよくみられる患者自身がインスリン注射を管理できない場合の介護者の負担軽減がある<sup>5)</sup>。現在、複数の週1回投与インスリン製剤が臨床開発されている段階にあり、アシル化インスリンアナログのインスリン イコデクや、Fc融合インスリンのBasalインスリンFcがある<sup>1)</sup>。

本稿では、初の週1回投与インスリンアナログであるインスリン イコデクの分子構造と薬理学的特性を概説する。

## 分子特性

### 1. 分子設計

インスリン イコデクは、強力かつ可逆的なアルブミン結合能、低いインスリン受容体結合能、高い分子安定性および溶解性という4つの重要な特性を持ち、半減期が長く、1週間を通して持続的な血糖降下作用を発揮できるように設計されている<sup>2)6)</sup>。このような特性を、インスリン蛋白質への脂肪酸を含む側鎖の付加およびそのアミノ酸配列の修飾によって達成した(図1)<sup>2)</sup>。

ペプチドまたは蛋白質への脂肪酸側鎖の付加は、作用が長時間持続するインスリンアナログ製剤の開発における1つの手段としてここ20年にわたって用いられている。脂肪酸側鎖をインスリンなどのペプチドホルモンに付加すると、アルブミンとの可逆的な結合が促進され、分子量が増大する。これによって組織拡散が遅くなるほか、腎臓からの排出が阻害されることで循環血液中に留まり半減期が延長する<sup>3)</sup>。このようなものに、いずれも1日1回投与のBasalインスリンアナログ製剤であるインスリン デテムルおよびインスリン デグルデクがあり、糖尿病の治療に広く用いられている<sup>3)</sup>。

インスリン イコデクの側鎖に関しては、C20の脂肪酸(イコサン二酸)が親水性リンカーを介してB鎖29位のリジンと結合することによって、強力かつ可逆的なアルブミン結合が実現された<sup>2)</sup>。また、インスリン受容体との結合能低下による受容体を介したクリアランスの低下、酵素による分解を最小限にすることで得られる高い分子安定性、さらには溶解性の向上を実現させるためにヒトインスリンに4つのアミノ酸修飾を行った。具体的にはヒト

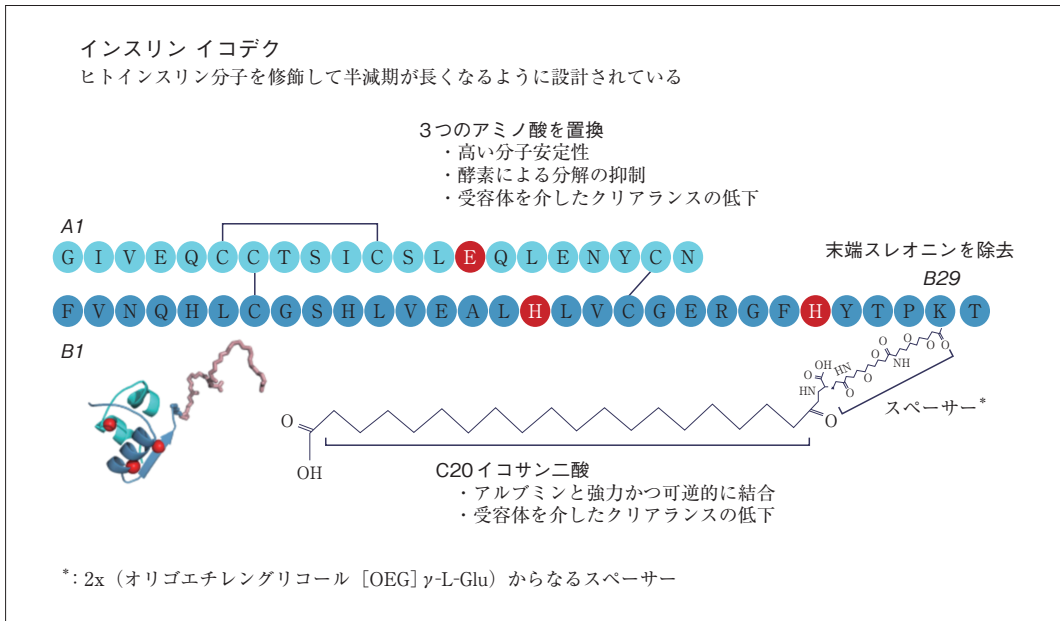


図1 週1回投与のための分子修飾を既存のインスリンより強化したインスリン イコデクの構造

インスリンのB鎖30位のスレオニンを欠失させ、A鎖14位のチロシンをグルタミン酸に置換し、B鎖16位のチロシンおよびB鎖25位のフェニルアラニンをヒスチジンに置換した<sup>2)</sup>。また、インスリン イコデクはヒトインスリンと比較して溶解性が高いことから、週1回であったとしても1度に投与するインスリン イコデクの液量は、1日1回投与のBasalインスリンの液量と同程度とすることが可能である<sup>2)</sup>。

## 2. 作用機序

インスリン イコデクは、投与されるとそのほとんどはアルブミンに結合し、不活性化状態で血液中を循環すると考えられる。その後、時間と共にインスリン イコデクの一部がゆっくりと少量ずつアルブミンから遊離してインスリン受容体に移行することにより、1週間にわたる持続的な血糖降下作用が期待できる<sup>2)</sup>。非臨床試験において、インスリン イコデクはヒトインスリンと同様にインスリン受容体を活性化させることが示され、良好な血糖降下作用が予想されている<sup>2)6)</sup>。一方、ヒトイン

スリンはインスリン受容体の活性化を介した脂肪合成やグリコーゲン蓄積といった代謝能に加えて、インスリン様成長因子-1受容体(IGF-1R)の活性化を介した細胞増殖能も有する。IGF-1Rは成長にかかわる受容体であり、インスリン受容体への結合能よりもIGF-1Rへの結合能が不均衡に増大しているインスリンアナログは細胞増殖能が増大し得る。したがって、インスリンアナログのIGF-1Rへの結合能はヒトインスリンよりも増大していないことが望ましい。インスリン イコデクにおいては、IGF-1Rに対する結合能がヒトインスリンよりも低かった<sup>2)</sup>。さらに、インスリン受容体やIGF-1Rを発現する種々の細胞において、細胞増殖能が代謝能よりも不均衡に増大することはなかった<sup>2)</sup>。これらの結果から、インスリン イコデクが安全性の高い細胞増殖能/代謝能比を有することが示された。

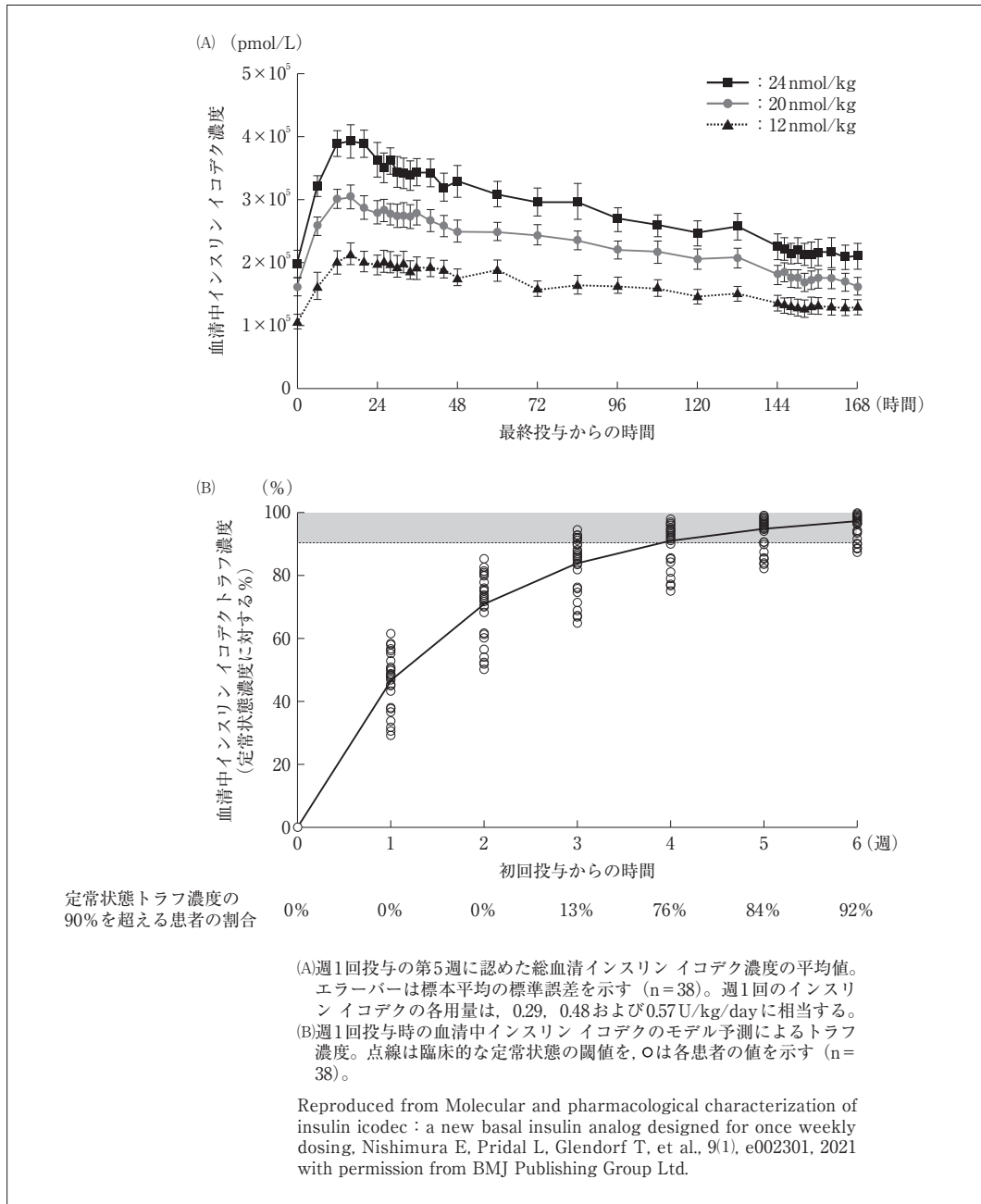


図2 第1相試験の2型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの薬物動態および薬力学(1)

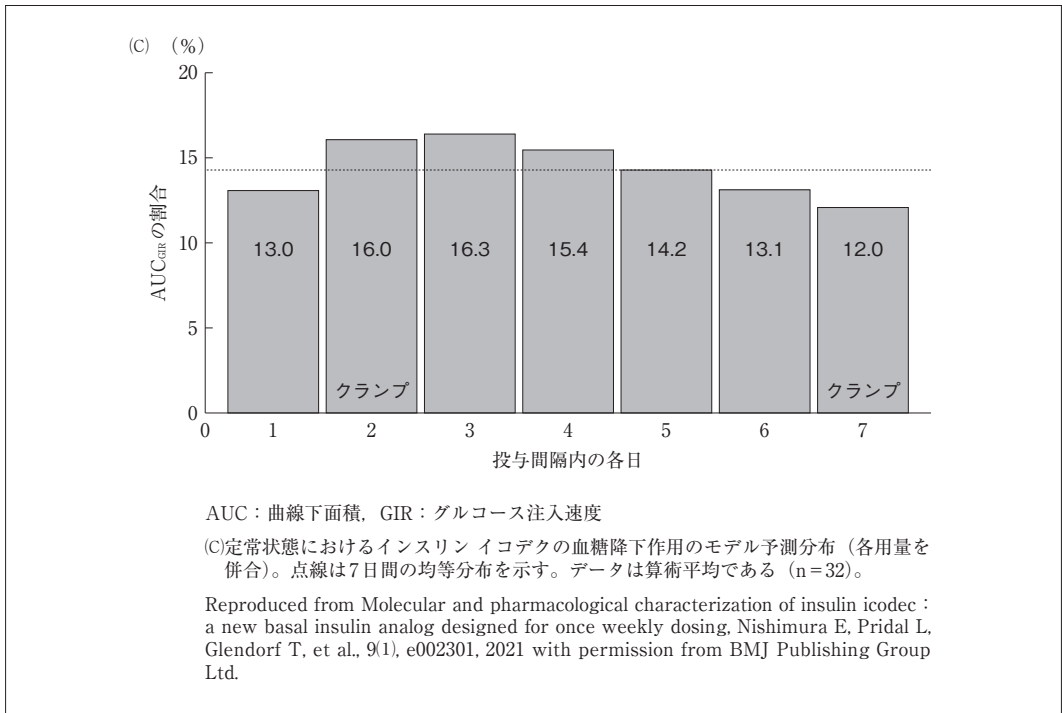


図2 第1相試験の2型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの薬物動態および薬力学(2)

## 薬理学的特性

### 第1相試験

インスリン イコデクの薬理学的特性を検討するために、複数の臨床試験が実施されており、その主な結果を以下に示す。

インスリン イコデクの薬物動態および薬力学のプロファイルを検討するため、第1相、無作為化、二重盲検、実薬対照、反復投与、用量漸増試験が実施された。試験開始前に何らかのインスリン療法を受けている2型糖尿病患者38例が、無作為にインスリン イコデク 12nmol/kg群 (n=13)、インスリン イコデク 20nmol/kg群 (n=13) またはインスリン イコデク 24nmol/kg群 (n=12) の3つの用量のいずれかに割り付けられ、治験薬が5週間投与された<sup>2)</sup>。その結果、半減期の平均値は196時間、最高濃度到達時間の中央値は16時間であった。したがって、インスリン イコデク

の薬物動態プロファイルは週1回投与に適した特性を示した<sup>2)</sup>。ほとんどの患者が週1回のインスリン イコデク投与開始後3~4週間以内に臨床的定常状態 (定常状態のトラフ濃度の約90%と定義) に達したことから、第2相試験の1つでは投与開始後から数週間における血糖値の一時的な上昇を避けるため初回投与時に限り1回分の追加投与 (2倍量投与) が行われた<sup>2)7)</sup>。モデル予測による血糖降下作用に関する薬力学的所見についての報告では、臨床的に適切な用量のインスリン イコデクの投与により、1週間を通して一貫した効果を示すことが示された (図2)<sup>2)</sup>。

## 結論と今後の展望

週1回投与のインスリン イコデクは、アルブミンとの強力かつ可逆的な結合によって循環血液中に留まり、さらにインスリン受容体

との結合能低下による受容体を介したクリアランスの低下により、1週間にわたる持続的なインスリン作用が期待できる<sup>2)</sup>。インスリン イコデクは週1回投与のBasalインスリンとして有望であり、従来のインスリン療法と比較して、有効性と安全性を損なうことなく、注射の負担を大幅に軽減することが可能となる。1日1回投与のインスリンと比較すると週1回投与のインスリンでは注射の負担が軽いことが、1型糖尿病患者および2型糖尿病患者におけるアドヒアランスおよび健康関連QOLを改善すると思われるが、これらについて臨床現場でのさらなる検証が必要である。すでに発表された、第2相試験の結果は、週1回投与で持続的なインスリン作用を示しており、インスリン イコデクは良好な血糖コントロールと低い低血糖リスクを併せ持つインスリン製剤であると考えられる<sup>1)2)7)~9)</sup>。

1型糖尿病患者および2型糖尿病患者を対象に、インスリン イコデクの有効性および安全性を確認するための複数の第3相試験<sup>10)</sup>が進行中である。

#### <謝辞>

本研究はNovo Nordiskの資金提供を受けているほか、Novo Nordiskの資金提供によるOxford PharmaGenesis（イギリス オックスフォード）のEmma Butcher PhD.によるメディカルライティング支援を受けた。

#### 利益相反

筆者は、日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社、日本イーライリリー株式会社、キッセイ薬品工業株式会社、日本メドトロニック株式会社、ノボ ノルディスク ファーマ株式会社、サノフィ株式会社、武田薬品工業株式会社、小野薬品工業株式会社、大正製薬株式会社、田辺三菱製薬株式会社、テルモ株式会社、MSD、アボットジャパン合同会社、第一三共株式会社、サントリー株式会社および住友ファーマ株式会社の講演事務局ないし諮問委員会に参加した。

#### 参 考 文 献

- 1) Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins : the way of the future!. *Metabolism*. 2022 ; **126** : 154924.
- 2) Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec : a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 ; **9**(1) : e002301.
- 3) Kurtzhals P, Østergaard S, Nishimura E, Kjeldsen T. Derivatization with fatty acids in peptide and protein drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2023 ; **22**(1) : 59-80.
- 4) Khunti K, Gomes MB, Pocock S, et al. Therapeutic inertia in the treatment of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes : a systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2018 ; **20**(2) : 427-437.
- 5) Kaneko S. Novel approaches to pharmacological management of type 2 diabetes in Japan. *Expert Opin Pharmacother*. 2021 ; **22**(16) : 2235-2249.
- 6) Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem*. 2021 ; **64**(13) : 8942-8950.
- 7) Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, 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**(7) : 1586-1594.
- 8) Lingvay I, Buse JB, Franek E, et al. A randomized, open-label comparison of once-weekly insulin icodec titration strategies versus once-daily insulin glargine U100. *Diabetes Care*. 2021 ; **44**(7) : 1595-1603.
- 9) Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al. Once-

- Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med.* 2020 ; **383**(22) : 2107-2116.
- 10) 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.* 2022 ; **25**(2): 331-341.

(受理日 : 2023年9月22日)