インスリン イコデク（遺伝子組換え）

2.5 臨床に関する概括評価

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

ページ

目次 2
図目次 4
表目次 4
略語一覧 6
2.5.1 製品開発の根拠 7
2.5.1.1 治療の背景 7
2.5.1.2 インスリン イコデク 9
2.5.1.3 臨床開発プログラム 10
2.5.1.4 COVID-19 の影響 11
2.5.1.5 規制当局の助言 12
2.5.1.6 Module 5 の未記載の項目 12
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 13
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 14
2.5.3.1 臨床薬理プログラム 14
2.5.3.2 薬物動態及び薬力学的作用特性 14
2.5.3.2.1 方法 14
2.5.3.2.2 持続化の機序及び作用機序 14
2.5.3.2.3 分布、代謝及び消失 15
2.5.3.2.4 薬力学的作用プロファイル及び特性 15
2.5.3.2.5 薬物動態特性 17
2.5.3.2.6 内因性要因及び外因性要因 19
2.5.3.2.7 2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデクに対する低血糖の発現頻度ならびに生理学的反応 21
2.5.4 有効性の概括評価 23
2.5.4.1 試験デザイン及び試験方法の概要 23
2.5.4.2 第 3 相試験プログラムの患者集団 26
2.5.4.3 有効性に関する解析の要約 26
2.5.4.4 血糖コントロール 30
2.5.4.4.1 HbA1c の変化量 30
2.5.4.4.2 CGM 指標 33
2.5.4.4.3 空腹時血糖値 35
2.5.4.5 1 週間あたりのインスリン投与量 36
2.5.4.6 患者報告アウトカム 37
2.5.4.7 部分集団における有効性の結果の比較 38
2.5.4.8 ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）の延長パートから得られた有効性の結果 39

2.5.5 安全性の概括評価 41
2.5.5.1 曝露 41
2.5.5.2 有害事象プロファイル 41
2.5.5.2.1 注目すべき安全性領域 43
2.5.5.3 低血糖 45
2.5.5.3.1 2 型糖尿病患者集団における低血糖（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験） 45
2.5.5.3.2 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）における低血糖 48
2.5.5.4 抗体を含む臨床検査値の評価 49
2.5.5.5 バイタルサイン及び身体的所見 50
2.5.5.5.1 体重 50
2.5.5.6 部分集団における安全性の結果の比較 51
2.5.5.7 ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）の延長パートを含む安全性の結果 51
2.5.6 推奨用法・用量 53
2.5.7 ベネフィットとリスクに関する結論 57
2.5.7.1 治療の背景 57
2.5.7.1.1 疾患又は症状 57
2.5.7.1.2 現行の治療 57
2.5.7.2 ベネフィット 57
2.5.7.3 リスク 59
2.5.7.4 ベネフィット・リスク評価 61
参考文献 63

図目次

ページ

図 2.5.1-1 臨床開発プログラムの概要 11
図 2.5.3-1 コーカシアン 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの定常状態での 1 週間にわたる平均 GIR プロファイル（薬物動態／薬力学モデリング） 15
図 2.5.3-2 コーカシアン 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの定常状態での 1 週間にわたる平均 GIR プロファイル（薬物動態／薬力学モデリング） 16
図 2.5.3-3 コーカシアン 2 型糖尿病患者におけるモデルにより予測した 1 週間の投与間隔の 1 日あたりの GIR で示される効果の分布 17
図 2.5.3-4 コーカシアン 2 型糖尿病患者における薬物動態モデリングに基づくインスリン イコデクの定常状態への到達-初回投与時のみ 50%増量した用量の投与あり（右）及び投与開始時の増量なし（左） 19
図 2.5.3-5 母集団薬物動態解析に含めた共変量が用量で補正した定常状態におけるインスリン イコデク曝露量に対して及ぼす影響-forest plot 20
図 2.5.4-1 ONWARDS 試験のデザイン 24
図 2.5.4-2 HbA1c（%）のベースラインからの変化量の推定値（ONWARDS 試験） 30
図 2.5.4-3 投与期間の最後の 12 週間に重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現せずに HbA1c 7%未満を達成した被験者 32
図 2.5.4-4 投与期間の最後の 12 週間に重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現せずに HbA1c 6.5%以下を達成した被験者 32
図 2.5.4-5 予定された投与期間の終了時点における各 CGM 指標の分布（%）－投与期間の最後の 4 週間－最大の解析対象集団 33
図 2.5.5-1 有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－概要－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） 42

表目次

ページ

表 2.5.1-1 Module 5 における未記載の項目の理由 12
表 2.5.2-1 インスリン イコデクの製剤組成 13
表 2.5.3-1 インスリン イコデクの終末相の消失半減期 18
表 2.5.4-1 有効性に関する解析の要約 27
表 2.5.5-1 併合及び試験別の曝露状況－要約－安全性解析対象集団 41
表 2.5.5-2 第 3 相試験で報告された有害事象の要約－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団 42
表 2.5.5-3 注目すべき安全性領域の結論の要約 43
表 2.5.5-4 低血糖の概観 47

表 2.5.6-1　インスリンで治療中の 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデク週 1 回投与の投与量の例 54

略語一覧

ADA	:	American Diabetes Association（米国糖尿病学会）
AE	:	adverse event（有害事象）
ANCOVA	:	analysis of co-variance（共分散分析）
AUC	:	Area under curve（曲線下面積）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
BMI	:	body mass index（体容量指数）
C_{avg}	:	average concentration（平均濃度）
CGM	:	continuous glucose monitoring（持続血糖測定）
CI	:	confidence interval（信頼区間）
COVID-19	:	Coronavirus Disease 19（新型コロナウイルス感染症）
C_{max}	:	maximum concentration（最高血中濃度）
CTD	:	common technical document（コモン・テクニカル・ドキュメント）
CTR	:	clinical trial report（治験総括報告書）
CV	:	coefficient of variation（変動係数）
DTSQ	:	diabetes treatment satisfaction questionnaire（糖尿病治療満足度質問票）
EAC	:	event adjudication committee（イベント判定委員会）
ECG	:	Electrocardiogram（心電図）
EOR	:	Estimated odds ratio（オッズ比の推定値）
ETD	:	Estimated treatment difference（治療間差の推定値）
FPG	:	fasting plasma glucose（空腹時血糖値）
GIR	:	glucose infusion rates（グルコース注入速度）
GLP-1	:	glucagon like peptide 1（グルカゴン様ペプチド-1）
HbA1c	:	glycated haemoglobin
ICH	:	International Council for Harmonisation（医薬品規制調和国際会議）
PT	:	preferred term（基本語）
PYE	:	patient years exposure（曝露人・年）
SS	:	steady state（定常状態）
SU	:	Sulphonylurea（スルホニルウレア薬）
$t_{½}$	:	terminal elimination half-life（終末相の消失半減期）
TAR	:	time above glycaemic range（血糖値が目標範囲を超えた時間）
TBR	:	time below glycaemic range（血糖値が目標範囲未満の時間）
TIR	:	time in glycaemic range（血糖値の目標範囲内時間）
TRIM-D	:	treatment related impact measures – diabetes

臨床試験の表記：
本概括評価では、インスリン イコデクの開発プログラムに含まれる臨床試験は、プロジェクト番号である NN1436 と 4 桁の固有の番号（例：NN1436-4477）で特定する。全体として、本開発プログラムに含まれる試験は NN1436 を省略して表記する（4477 試験）インスリン イコデクの第 3 相試験プログラムに含まれる 6 試験（4477 試験、4478 試験、4479 試験、4480 試験、4481 試験及び 4625 試験）は、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験と表記する。

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 治療の背景

疾患の背景

糖尿病は、インスリン分泌不全、インスリン作用不全、又はその両方によって引き起こされる高血糖を特徴とする代謝疾患である。糖尿病患者では慢性的な高血糖により、長期にわたる重大な合併症、具体的には様々な組織、特に腎臓、眼、神経、心臓及び血管における損傷、機能障害及び機能不全が引き起こされる[1]。糖尿病は、一般に病因により分類され、大部分の症例が 1 型糖尿病及び 2 型糖尿病に分類される。国際糖尿病連合の糖尿病アトラス最新版（2021 年）では、全世界での糖尿病患者数は 5 億 3700 万人と推定されており、2045 年までに糖尿病患者数は 7 億 8300 万人に増加すると予測されている[2]。

2 型糖尿病は、末梢組織におけるインスリン抵抗性、インスリン分泌障害、及び／又はグルカゴン調節異常による肝臓での糖産生亢進が引き起こす慢性的な高血糖を特徴とする[3]。発症機序は完全には解明されていないが、環境、生活習慣、遺伝的素因等の様々な要因が関与していると考えられる[4]。現行の治療では、生活習慣の改善と薬物治療を組み合わせた段階的なアプローチがとられており、体重減少とインスリン感受性の改善を目的とした健康的な食事や身体活動の増加など、生活習慣の改善が第一選択となっている[5, 6]。このような変化は、脂質や血圧にも好ましい効果をもたらす可能性がある。

1 型糖尿病は、T 細胞依存性自己免疫によるインスリン産生膵 β 細胞の破壊を特徴とする多様性のある疾患である[7]。β 細胞機能が障害されると、インスリンが欠乏し、生涯にわたり外因性インスリンの投与が必要となる。糖尿病のコントロール及び合併症を検討した試験及び追跡調査の結果から、糖尿病に伴う長期合併症のリスクを低減するためには厳格な血糖コントロールの維持が重要であることが明らかにされている[8-10]。このため、1 型糖尿病に対するインスリン治療の基本原則は、正常な生理的分泌パターンに可能な限り近づけることとなっている。現在の標準治療は、食事時インスリン及び Basal インスリンの頻回注射法又は持続皮下インスリン注入療法による強化インスリン療法が基本となっている[11]。

糖尿病は重大な臨床的合併症を引き起こす可能性がある。糖尿病の大血管合併症には、不安定狭心症、心筋梗塞、脳卒中、末梢動脈疾患、うっ血性心不全が含まれる。心血管疾患は糖尿病患者の主な死因となっており、母集団にほぼ関係なく糖尿病患者の死亡の 50%超が心血管疾患によるものであり、糖尿病患者の障害の多くが心血管疾患によるものである。糖尿病に伴う細小血管症は、網膜症、腎症及び神経障害である。糖尿病神経障害は重大な疾患や死亡につながり[12, 13]、足潰瘍による非外傷性下肢切断の主な原因となっている[14]。糖尿病ケトアシドーシスは生命にかかわる急性の合併症で、主に 1 型糖尿病患者にみられる。糖尿病ケトアシドーシスはインスリンの欠乏により高血糖や代謝性アシドーシスをきたすことを特徴とする。

現行の治療

2 型糖尿病では、一般に血糖降下薬の単剤療法が第一選択として推奨されている。米国、欧州、中国及びカナダでは一般にメトホルミンが第一選択薬として推奨されているが、日本では、病態、患者の年齢、代謝異常、糖尿病合併症の状況に応じて、薬理作用と副作用を鑑みて血糖降下薬が選択されている[15-17]。病状が進行すると、他の経口糖尿病薬[18]、グルカゴン様ペプチド-1（GLP-1）受容体作動薬

[19, 20]又はインスリンとの併用療法が行われる[21]。食事及び運動療法のみによる治療で効果が得られない場合には、良好な血糖コントロールを達成／維持するために平均 3～4 年ごとに血糖降下薬による新たな治療が必要になる[22]。

2 型糖尿病患者において、インスリン療法の導入及びインスリン治療強化に対する抵抗に起因する clinical inertia（臨床的な惰性）が、目標とする血糖値を達成できない主な原因となっている[23-25]。利便性の向上は、2 型糖尿病の治療において適切な時期にインスリン療法を導入することを助け、それによってインスリン療法開始に関連する clinical inertia を克服できると考えられている。

現在、2 型糖尿病の治療薬として様々なインスリン製剤が承認されている。Basal インスリンは 1 日 1 回投与を必要とし、Bolus インスリンは 1 日に頻回な投与を必要とする。インスリンは非常に有効な血糖降下作用を有し、速効型インスリンや超速効型インスリンは食後の血糖値の変動を抑制する。しかしながら、インスリン治療には、投与量の調節方法が複雑で、個別に頻回に投与量の調節をする必要があること、体重を増加させること、低血糖（第三者による処置を必要とする重大な低血糖を含む）のリスクが高いこと、速効型インスリン又は超速効型インスリンを含む製剤や治療法では食事に合わせて頻回な投与が必要であること、個別に設定した食事回数を増やす食事療法によりさらに体重が増加する可能性があることなど、いくつかの欠点がある。

1 型糖尿病の特徴は、インスリンが絶対的に欠乏し、正常な生理的分泌パターンに可能な限り近づけるために生涯にわたり外因性インスリンの投与が必要なことである[26]。1 型糖尿病に対しては主にインスリンによる治療が行われ、頻回注射による強化インスリン療法が現在の標準治療とされている[6, 27]。次のようなヒトインスリン製剤又はインスリンアナログ製剤を用いた治療法がある。

- Basal-Bolus 療法：頻回注射法とも呼ばれる。Basal（中間型又は持効型）インスリンを 1 日 1～2 回投与して基礎インスリン必要量を補充し、Bolus（速効型又は超速効型）インスリンを食事時に投与して食後の血糖値の変動を抑制する。
- 中間型又は持効型インスリンと速効型又は超速効型インスリンを含む混合型又は配合溶解インスリン製剤を投与し、少ない注射回数で基礎インスリン必要量と食事に関連したインスリン必要量を補充する。
- 持続皮下インスリン注入療法（CSII）：インスリンポンプを用いて Basal インスリン量を一定の速度又は様々な速度で 24 時間注入し、食事時に Bolus インスリン量を追加する。

アンメットメディカルニーズ

糖尿病治療の主要な目的は、糖尿病合併症を未然に防ぐために血糖値を正常化する、あるいは正常に近づけることである。国際的な推奨事項〔米国糖尿病学会（ADA）を含む〕によると、HbA1c が 7%未満であれば血糖コントロールが良好とされている。糖尿病患者における大血管合併症及び細小血管合併症の発症や進行のリスクを低減するためには、低い HbA1c 値を維持することが極めて重要である[28]。実際には、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者がこの目標値を達成するのは難しく、インスリン治療へのアドヒアランスが不良で目標値を達成していない糖尿病患者が全体の約 3 分の 1 に達する[28-32]。インスリン治療へのアドヒアランスの程度が HbA1c 低下の重要な予測因子であることが示されている。十分な血糖コントロールが得られない場合には、糖尿病よる合併症及び併存疾患（複数の細小血管合併症及び大血管合併症を含む）のリスクが高まる[9, 10]。Diabetes Control and Complications Trial では、血糖コントロールの強化により 35～70%以上の糖尿病患者において糖尿病網膜症（視力を脅かす

病変を含む）、糖尿病腎症及び糖尿病神経障害の発症及び進行を効果的に遅らせることができることが示された[33]。複数の治療法があるにもかかわらず、多くの患者において血糖コントロールの最適化は依然として困難である。

Basal インスリン治療を必要とする糖尿病患者では、Basal インスリン治療の負担が大きい。治療や日常生活に関して様々な配慮が必要であることに加えて、血糖コントロールを維持するために毎日という多くの注射を行う必要がある。Basal インスリンのみで治療中の 2 型糖尿病患者では、現時点では週 1 回投与のインスリン製剤が承認されていないため、1 日 1 回以上の注射が必要である。Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者又は 1 型糖尿病患者では、注射回数はさらに増え、1 日 4 回以上となる（Basal インスリンを 1 回以上及び Bolus インスリンを 3 回以上）。複雑な頻回注射法の治療の要件は、2 型糖尿病におけるインスリン導入の障壁となる可能性があり[25]、患者や医師の負担となっている[31]。1 型糖尿病患者では、インスリン治療が必須であり、長時間作用する Basal インスリンの注射回数を 1 日 1 回から週 1 回に減らすことにより、使用する Basal インスリンと Bolus インスリンの組み合わせを簡略化することができる。患者と医師を対象とした研究では、インスリンで治療中の患者の 93%が毎日の注射を行わずに良好な血糖コントロールを得たいと考え、医師の 59%が毎日の注射の回数が患者にとって障害になっていると回答した[31, 34]。治療における過度な負担は治療アドヒアランスの低下や臨床的転帰の不良、併存疾患、入院の増加、死亡など、負のスパイラルを引き起こす可能性がある[35, 36]。治療の負担によって、血糖コントロールが不良であるにもかかわらずインスリン導入が遅れることが少なくない[37, 38]。

このため、より簡便かつ効果の高い糖尿病治療に対するアンメットメディカルニーズが存在する。週 1 回の投与であれば Basal インスリンの注射回数は少なくとも 1 年間に 365 回から約 52 回に減る。医師[39]と患者を対象とした調査[40]から、週 1 回の投与という注射回数の少ない治療法により、治療の負担が軽減し、患者のアドヒアランスが向上し、結果として臨床的転帰を改善する可能性がある。適切な血糖コントロールを得るためには十分なアドヒアランスが必要であり、週 1 回の Basal インスリンは個々の患者のニーズに沿った治療法になりうる。

2.5.1.2 インスリン イコデク

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

インスリン イコデクはペプチド骨格と脂肪酸を含む側鎖からなる分子である。作用持続化の機序においては、他の Basal インスリン製剤に比べ、皮下投与後の持続的な放出の関与は小さい。インスリン イコデクの半減期の大幅な延長は、主にアルブミンとの強力でありながら可逆的な結合によるものである。これにより、基本的に不活性であるインスリン イコデクの貯蔵体が循環血液及び間質コンパートメント全体に形成され、そこから持続的かつ緩徐に放出される[41]。また、インスリン イコデクのペプチド骨格における 3 個のアミノ酸の置換は、分子の安定性を高め、インスリン受容体との結合低下及びクリアランスの低下に寄与し、その結果、半減期の延長をもたらす。

2.5.1.3 臨床開発プログラム

臨床開発プログラムは、ICH GCP[42]及び関連する規制当局のガイダンス及び助言[43, 44]に従って実施した。週 1 回投与のインスリン イコデクの承認申請には、18 試験のデータが含まれる（図 2.5.1-1）。

- 有効性及び安全性を検証する第 3 相試験：6 試験（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験）
- 第 2 相探索的試験：3 試験
- 臨床薬理試験：9 試験

第 3 相試験は、特に HbA1c における実薬対照に対する非劣性を前向きに検定するために計画した（2.5.4.4.1 項）。さらに、ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験は、非劣性が検証された場合に優越性を前向きに検定するために計画した。ONWARDS 1 試験では、血糖値の目標範囲内時間（TIR）の割合における優越性の検定も実施した。

母集団薬物動態の評価は 4383 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験に基づいて行った。

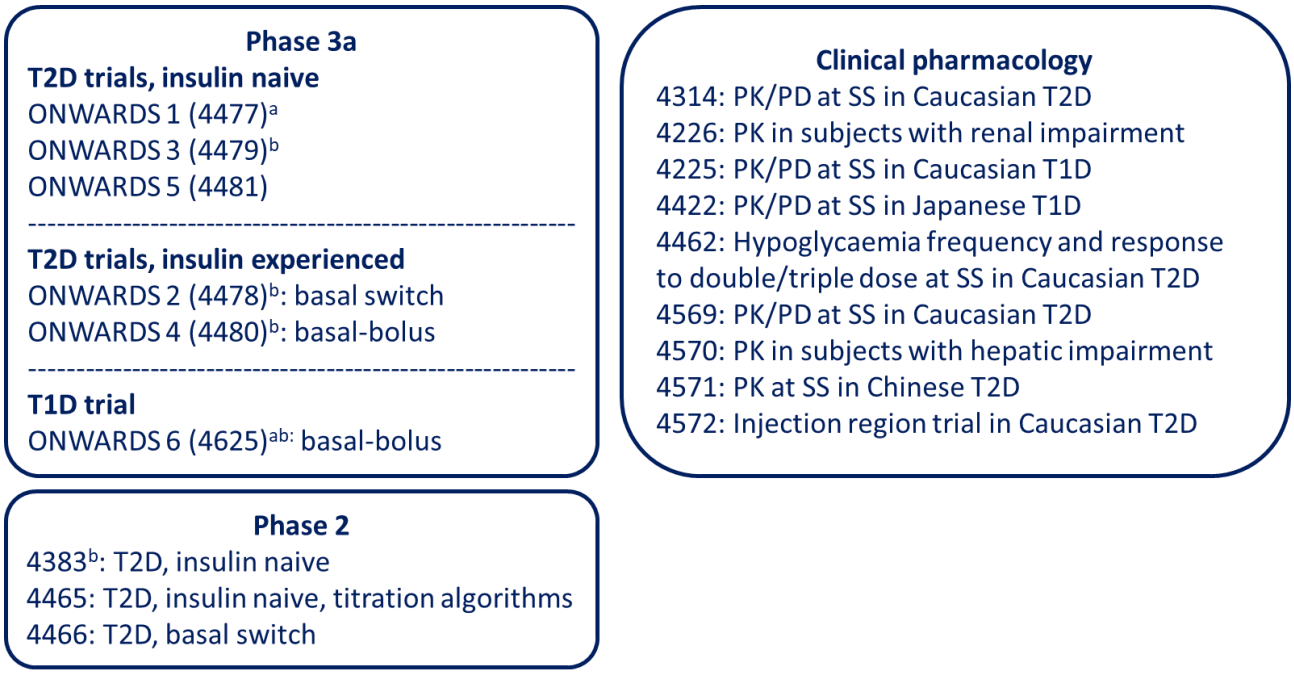
本申請資料には、ONWARDS 5 試験のデータベースロック日である 2022 年 9 月 19 日の cut-off date 時点までのデータを主に含めた。すなわち、ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験については、主要パートから得られたデータが主に含まれる。

ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験は、それぞれ 52 週及び 26 週に主要解析を行う主要パートと 26 週の延長パートから構成された。これらの 2 つの試験の主要パートから得られたデータは、ONWARDS 2 試験～ONWARDS 5 試験のデータとともに本申請に主に含まれる。延長パートから得られたデータについては、別の項で示す。

また、インスリン イコデクの安全性に関する補足情報を提供することを目的として、2 型糖尿病に対する IcoSema（インスリン イコデクと GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチドを固定比率で配合した、週 1 回投与の注射製剤）の臨床開発プログラムで実施した 1 つの臨床薬理試験（NN1535-4359 試験）を Module 5 に含めた。

医薬品製造販売承認申請において、日本人被験者を組み入れた 4 つの国際共同第 3 相試験〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）、ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕及び 1 つの日本人被験者を対象とした臨床薬理試験（4422 試験）を評価資料とした。インスリン イコデクの臨床開発プログラムに含まれる他の 13 試験及び NN1535-4359 試験を参考資料とした。

図 2.5.1-1　　臨床開発プログラムの概要



[a] Data from main part of trial primarily included in the application. [b] Trial data included in population pharmacokinetics assessment.
Abbreviations: PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SS = steady state; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes .

ペン型注入器

すべての第 3 相試験において、インスリン イコデク用として市販予定の PDS290 ペン型注入器を投与に使用した。PDS290 ペン型注入器は複数回使用可能なプレフィルドペン型注入器であり、インスリン イコデクの投与量を 10 単位刻みで設定できる。インスリン イコデク用の PDS290 ペン型注入器は、注射針を使用する注入システムの国際規格 ISO 11608-1[45]に適合している。インスリン イコデク用の PDS290 ペン型注入器は、すでにノボ ノルディスク社の様々なインスリン製剤での使用が承認されている PDS290 ペン型注入器（商品名：フレックスタッチ）を基にした注入器である。PDS290 ペン型注入器は、単回使用の使い捨て注射針 NovoTwist、NovoFine 及びペンニードルのすべての規格と組み合わせて使用する。注射前に毎回新しい注射針を取り付け、注射後に廃棄する。PDS290 ペン型注入器のダイアルを回転させることで投与量を調節することができる。

2.5.1.4　COVID-19 の影響

ノボ ノルディスク社は、インスリン イコデクの開発プログラムにおいて、COVID-19 に関連する試験の変更の取り扱いに関する米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁が提供するガイダンス[46, 47]に従った。

初期の臨床薬理試験（4314 試験、4226 試験、4422 試験）及び第 2 相試験（4383 試験、4465 試験、4466 試験）は、COVID-19 のパンデミック前に完了していたため（最後の被験者の最終来院は 2020 年より前であった）、パンデミックの影響は受けなかった。以下の試験は COVID-19 のパンデミックが発生した時点（2019 年 3 月以降）で進行中であった。

- 臨床薬理試験：4225 試験、4462 試験、4569 試験、4570 試験、4571 試験、4572 試験
- 第 3 相試験：ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験

試験を継続させ、安定している結論を下すため、可能な場合には治験実施医療機関への来院を電話コンタクトに切り替えるなどの調整や軽減措置を行った。プライマリーエンドポイントの評価のための来院は電話コンタクトに切り替えなかった。治験の実施における COVID-19 に関連する変更点は、治験実施計画書の改訂版にすべて記載されており、COVID-19 による治験実施計画書からの逸脱は Module 5 の各治験総括報告書に記載した。以上のことから、いずれの試験においても COVID-19 の影響は軽微であったため、データは頑健で、結果の解釈においては許容範囲内と考えられる（Module 2.7.4.1.1.3.4）。

2.5.1.5 規制当局の助言

インスリン イコデク臨床開発プログラムは、各国の規制当局との協議を重ねた上で策定した。独立行政法人医薬品医療機器総合機構との相談内容の詳細は Module 1 に提示する。該当する場合には、これらの協議に関連する助言及び合意を本書において参照した。製品開発の全体的な根拠は、成人糖尿病患者に対する週 1 回皮下投与に適した安全かつ有効な Basal インスリンを開発することである。本申請資料では、成人糖尿病患者に対する治療を目的としたインスリン イコデクの使用を支持するデータを提示する。

2.5.1.6 Module 5 の未記載の項目

電子化コモン・テクニカル・ドキュメント（eCTD）の Module 5 において未記載の項目の理由を表 2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1 Module 5 における未記載の項目の理由

CTD	Section	Rationale and guidance
5.3.1.2	Comparative bioavailability and Bioequivalence Study Reports	Comparative bioavailability and bioequivalence studies were not considered necessary as only one bioavailability study (trial 4572) was performed
5.3.1.3	*In Vitro - In vivo* Correlation Study Reports	Such studies are not appropriate for insulin icodec as the product is an injectable with an intended altered pharmacokinetics profile compared with human insulin. Direct *in vitro - in vivo* correlation studies based on pharmacological efficacy are not feasible.
5.3.2.3	Reports of Studies Using Other Human Biomaterials	The studies performed using human biomaterials are plasma protein binding studies, studies in hepatic metabolism and drug interaction studies, and these are placed in M 5.3.2.1 and M 5.3.2.2. No studies in other human biomaterials were considered relevant.
5.3.3.1	Healthy Subject PK and Initial Tolerability Study Reports	No HV tolerability studies, as FHD done with earlier formulation which was discontinued. HV has been part of “normal group” in trials 4226 and 4570.
5.3.3.4	Extrinsic Factor PK Study Reports	Non-clinical studies showed low potential of influence of extrinsic factors. Therefore, no clinical pharmacology trials have been conducted to investigate the influence of extrinsic factors on exposure, see Module 2.7.2.3.2.9.
5.3.4.1	Healthy Subject PD and PK/PD Study Reports	No trials were conducted in healthy subjects with the current formulation of insulin icodec.
5.3.5.2	Study Reports of Uncontrolled Clinical Studies	All efficacy and safety trials were controlled and are included in M 5.3.5.1.

Abbreviations: FHD = first human dose; HV = healthy volunteers; PK = pharmacokinetics; PD = pharmacodynamics.

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

インスリン イコデク製剤の組成は、インスリン イコデクの週 1 回投与の注射容量と 1 日 1 回投与の Basal インスリンの注射容量が同程度になるよう選択された。インスリン イコデク 700 単位/mL 製剤の組成及び各成分の配合目的を表 2.5.2-1 に示す。本製剤は、本申請に含まれる 2022 年 9 月 19 日の cut-off 時点で完了及び進行中の 18 試験において使用した製剤であり、市販予定の製剤でもある（Module 2.7.1.1.1）。

インスリン イコデク 700 単位/mL 製剤は 4200 nmol/mL のインスリン イコデクを含む。添加剤はすべて非動物由来かつ医薬品グレードであり、市販のインスリン注射剤に広く使用されている。本製剤はフェノール及び m-クレゾールを防腐剤として、グリセロール及び塩化ナトリウムを等張化剤として含有する。本製剤の保存効力試験の結果、インスリン イコデク 700 単位/mL 製剤は米国薬局方及び日本薬局方の判定基準及び欧州薬局方 criteria B に適合している。亜鉛は安定性を確保するため添加されている。さらに、亜鉛はインスリンのオリゴマー形成作用を有しており、この作用が薬物動態プロファイルに影響を及ぼす。本製剤の pH は 7.4 である。

表 2.5.2-1　　インスリン イコデクの製剤組成

Component	Quantity per ml	Function
Active ingredient		
Insulin icodec drug substance	4200 nmol	Active pharmaceutical ingredient
Excipients		
Zinc (as zinc acetate)	101 µg	Stabilising agent
Phenol	5.65 mg[a]	Stabilising agent, Preservative
Metacresol	1.08 mg[a]	Preservative
Glycerol	15 mg	Tonicity agent
Sodium chloride	1.17 mg	Tonicity agent
Hydrochloric acid	q.s.[b]	pH adjustment
Sodium hydroxide	q.s.[b]	pH adjustment
Water for injections	To make 1 ml	Solvent

[a] An overage of [redacted] is added to compensate for loss during manufacturing. [b] To reach pH 7.4.

今回の承認申請において申請資料に含めたすべての臨床試験は市販予定の 700 単位/mL 製剤を用いて実施しているため、生物学的同等性試験は不要であった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理プログラム

臨床薬理プログラムは、インスリン イコデクの薬物動態及び薬力学的作用を詳細に評価することを目的とし、計 9 つの臨床薬理試験が含まれた（図 2.5.1-1）。また、母集団薬物動態解析には 1 つの第 2 相探索的試験及び 4 つの第 3 相検証的試験が含まれた。この詳細については、Module 2.7.2.1.4.4 に示す。すべての試験は同じインスリン イコデク製剤を用いて、ICH GCP ガイドライン [42]に従って実施した。

臨床薬理プログラムの目的は、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者を対象として定常状態におけるインスリン イコデクの薬物動態及び薬力学的作用特性を明らかにすることであった。また、インスリン イコデクの薬物動態特性に対する内因性要因の影響も評価した。さらに、低血糖の発現頻度及び誘発した低血糖に対する生理学的反応を検討するために、インスリン イコデク及びインスリン グラルギンを定常状態において 2 倍量又は 3 倍量投与した。試験デザイン及び目的の詳細については、Module 2.7.2.1.2 及び Module 2.7.2.1.4 に示す。

2.5.3.2 薬物動態及び薬力学的作用特性

2.5.3.2.1 方法

血清中インスリン イコデク濃度は、バリデーション済みの免疫測定法を用いて測定した。インスリン イコデクは血清アルブミンに可逆的に結合することから、インスリン イコデクの総量（結合型及び遊離型の両方）が測定される。このため、血清中濃度は、血清タンパク質と結合しないインスリンと比較して高い値を示す。

インスリン イコデクの部分的な血糖降下作用は、正常血糖クランプを用いて評価した。グルコースクランプにより、インスリン イコデクの 1 週間の投与間隔全体をカバーすることはできないことから、1 週間にわたるグルコース注入速度（GIR）の薬物動態／薬力学モデリングを実施した。血糖降下作用は、被験者ごとに設定した臨床的に適切なインスリン イコデクの用量を用いた反復投与試験で評価した。

方法の詳細については、Module 2.7.2.1.4 に示す。

2.5.3.2.2 持続化の機序及び作用機序

インスリン イコデクは週 1 回投与に適した半減期となるように設計されており、作用持続化の機序において、他の Basal インスリン製剤に比べ、皮下の投与部位からの持続的な放出の関与は小さい（2.5.1.2 項）。インスリン イコデクの半減期の大幅な延長は、主にアルブミンとの強力でありながら可逆的な結合によるものである。これにより、基本的に不活性であるインスリン イコデクの貯蔵体が循環血液及び間質コンパートメント全体に形成され、そこから持続的かつ緩徐に放出される（Module 2.4）。インスリン イコデクは、主にインスリン受容体への結合及びインスリン受容体活性化を介した細胞内への取り込みにより消失する。したがって、緩徐かつ安定した血糖降下作用は、主にアルブミンとの可逆的な結合、インスリン受容体への結合の低下及び受容体を介した循環血液中のインスリン イコデクの貯蔵体からの消失によるものである。この特有な持続化の機序及び作用機序のた

め、インスリン イコデクの臨床的に重要なパラメータは薬物動態特性よりも薬力学的作用特性で示される。

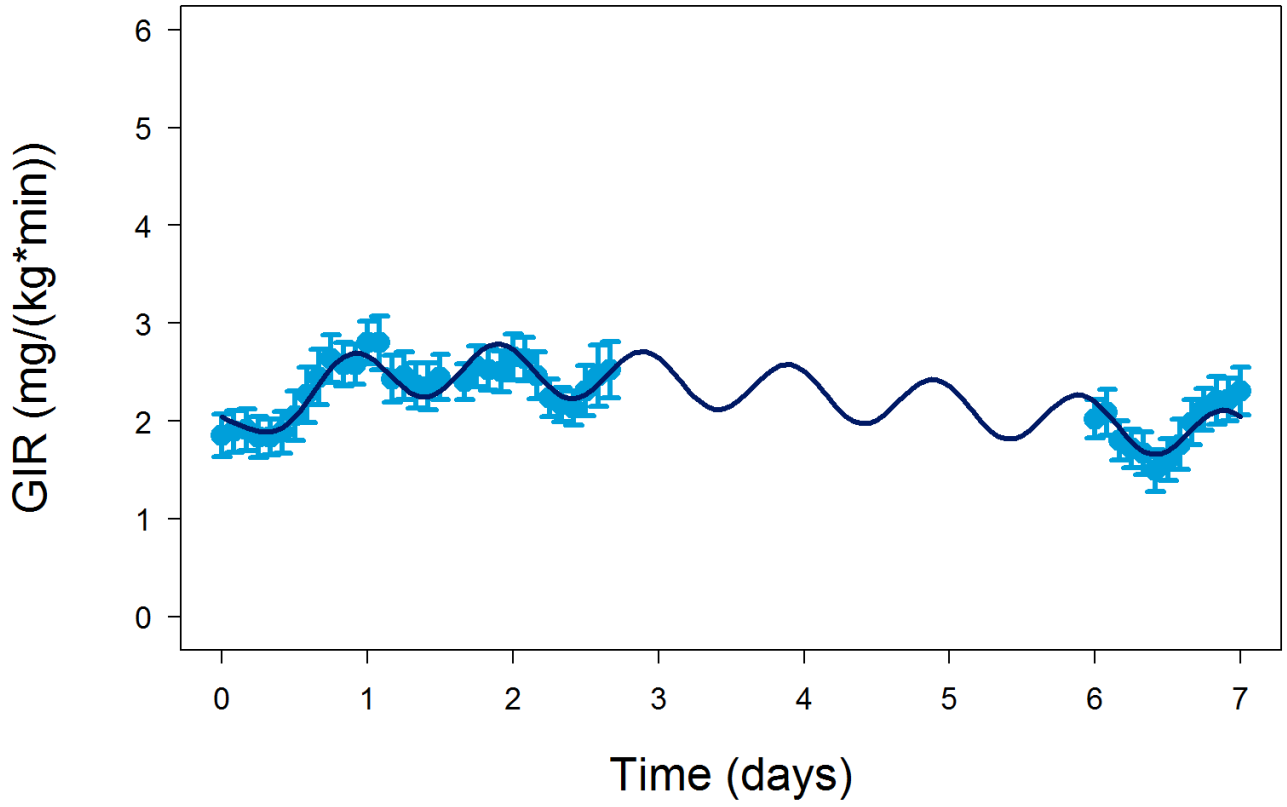
2.5.3.2.3　分布、代謝及び消失

他のすべてのインスリン製剤と同様に、インスリン イコデクの消失は主にインスリン受容体が介在し、一部は非特異的な分解でも消失する。インスリン イコデクの最初のペプチド切断はヒトインスリンと同様であり、2 つのインスリン分子が同じ代謝経路を有することを裏付けるものである。腎機能障害を有する被験者及び腎機能障害を有さない被験者を対象とした試験（4226 試験）の結果から、インスリン イコデク未変化体の腎クリアランスはごくわずかであることが示された。詳細については、Module 2.7.2.3.2.6 に示す。

2.5.3.2.4　薬力学的作用プロファイル及び特性

2 型糖尿病患者では、血糖降下作用は投与間隔の 1 週間を通じて等しく分配され、臨床的に適切な用量において血糖降下作用は 1 週間持続した（図 2.5.3-1）。

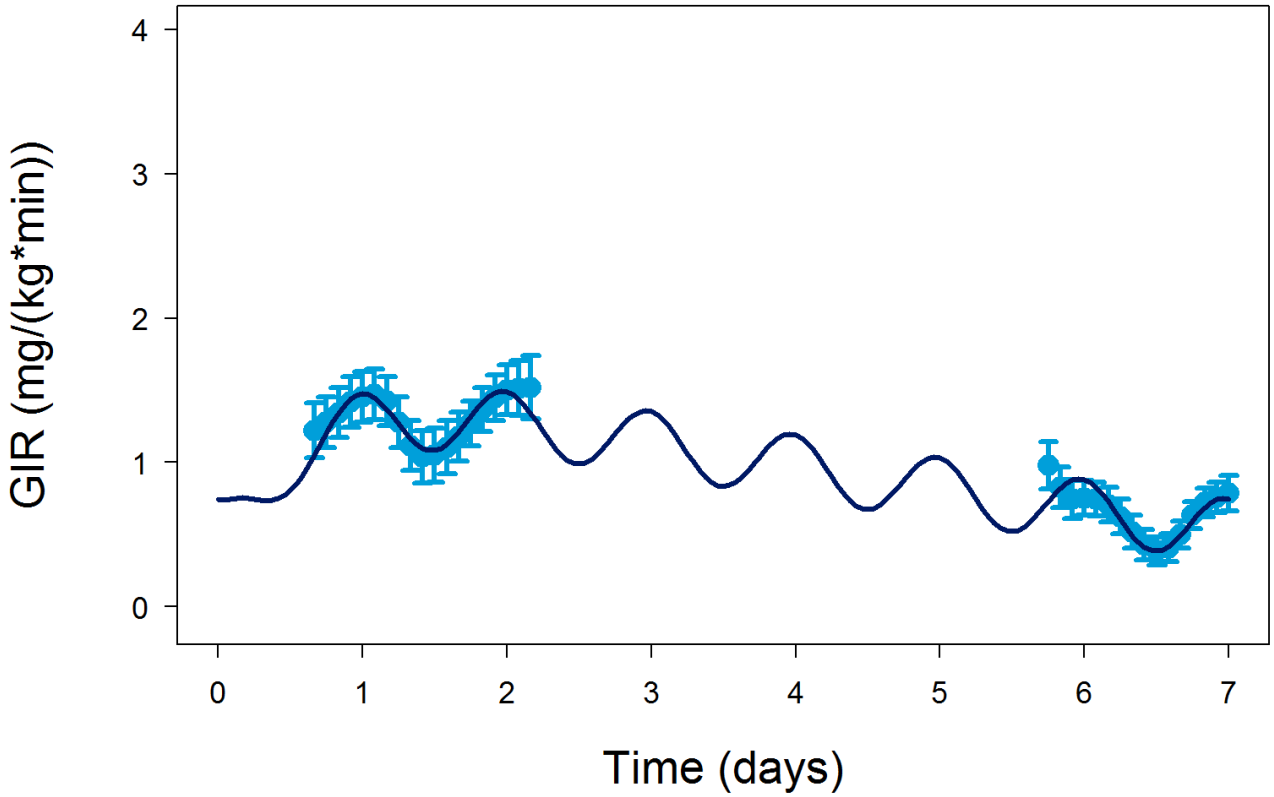
図 2.5.3-1　コーカシアン 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの定常状態での 1 週間にわたる平均 GIR プロファイル（薬物動態／薬力学モデリング）



Notes: Trial 4569. Points and error bars are mean and 95% confidence interval of individual GIR profiles (pooled across three steady-state weeks). Line is mean of individual model-predicted GIR profiles (for one steady-state week).
Abbreviations: GIR = glucose infusion rate.

1 型糖尿病患者では、血糖降下作用は投与間隔の 1 週間を通じて概ね等しく分配され、臨床的に適切な用量において血糖降下作用は 1 週間持続した（図 2.5.3-2）。

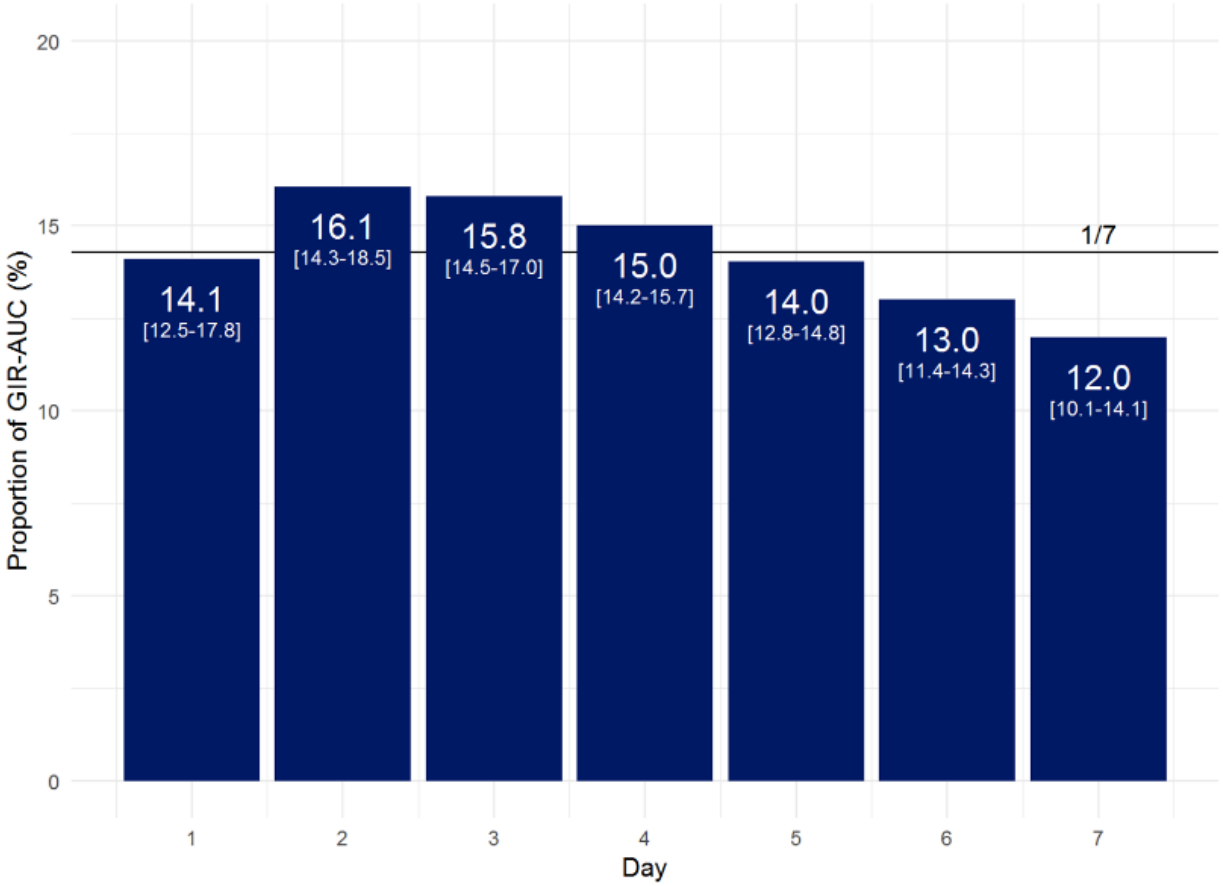
図 2.5.3-2　　コーカシアン 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの定常状態での 1 週間にわたる平均 GIR プロファイル（薬物動態／薬力学モデリング）



Notes: Trial 4225. Points and error bars are mean and 95% confidence interval of individual GIR profiles. Line is mean of individual model-predicted GIR profiles. **Abbreviations**: GIR = glucose infusion rate.

モデリングに基づく定常状態での 1 週間の投与間隔にわたる 1 日あたりの GIR で示される効果を算出したところ、その効果は概ね等しく分配されることが示された。（図 2.5.3-3）。

図 2.5.3-3　コーカシアン 2 型糖尿病患者におけるモデルにより予測した 1 週間の投与間隔の 1 日あたりの GIR で示される効果の分布



Notes: Trial 4569. Numbers on bars are mean and range of daily proportions of total weekly GIR-AUC based on individual model-predicted GIR profiles. The full horizontal line shows the GIR contribution if the contribution per day was exactly the same each day. **Abbreviations:** GIR = glucose infusion rate.

2.5.3.2.5　薬物動態特性

吸収、消失及び用量 - 濃度の相関関係

コーカシアン 2 型糖尿病患者における濃度 - 時間プロファイルから、曝露量は 1 週間の投与間隔にわたって分布していることが示された（Module 2.7.2.3.2.1）。最高血中濃度到達時間の中央値はすべての臨床薬理試験で同程度であり、全体として定常状態では投与後 15～18 時間であった（Module 2.7.2、付録 2.7.2.5.1）。定常状態における薬力学的作用プロファイルは、薬物動態プロファイルよりも平坦であったが、これは強力でありながらも可逆的なアルブミン結合とインスリン受容体に対する低い親和性を反映するものであった（Module 2.7.2.3.2.1）。

総曝露量と最高血中濃度は用量の増加に伴い増加したことから、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者において用量比例性が支持された。

大部分の反復投与試験では、各被験者が臨床的に適切な用量まで最適に投与量を調節できるように被験者ごとに設定した用量を用いたため、各試験において用量で補正した AUC 及び用量で補正した C_{max} を推定した。これらのパラメータは患者集団間（2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者）及び人種間で同様であった（Module 2.7.2.3.2）。

終末相の消失半減期

定常状態におけるインスリン イコデクの終末相の消失半減期（$t_{½,Ico,SS}$）は、用量に関係なく約 1 週間であり、週 1 回投与が支持された（表 2.5.3-1）。2 型糖尿病患者全体での終末相の消失半減期（幾何平均）は 172 時間であった。2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験から得られたデータを併合した場合の終末相の消失半減期は 173 時間であった（表 2.5.3-1）。

表 2.5.3-1　　インスリン イコデクの終末相の消失半減期

Trial (population)	**N**	**$t_{½,Ico,SS}$ (h)** **Geometric mean (CV%)**
4314 (T2D)	35	196 (28.1)
4569 (T2D)	42	155 (15.3)
Pooled 4314 and 4569 (T2D)	*77*	*172 (23.6)*
4225 (T1D)	65	175 (19.3)
Pooled 4314, 4569, and 4225 (Pooled T2D and T1D)	*142*	*173 (21.6)*

Abbreviations: CV = coefficient of variation; N = number of subjects; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

週ごとの被験者内変動

低血糖のリスクを増大させることなく空腹時血糖値の目標値の達成に向けてインスリンの投与量を調節しやすくするためには、血糖降下作用が一貫して安定しており、同一被験者に同じインスリン用量を投与した場合に週ごとに同じ血糖降下作用が得られることが重要である。

アルブミンの緩衝作用ならびにインスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性に基づき、インスリン イコデクの効果における週ごとの被験者内変動は小さいと考えられた。このことは、週ごとの被験者内変動を評価した複数の試験により裏付けられた。

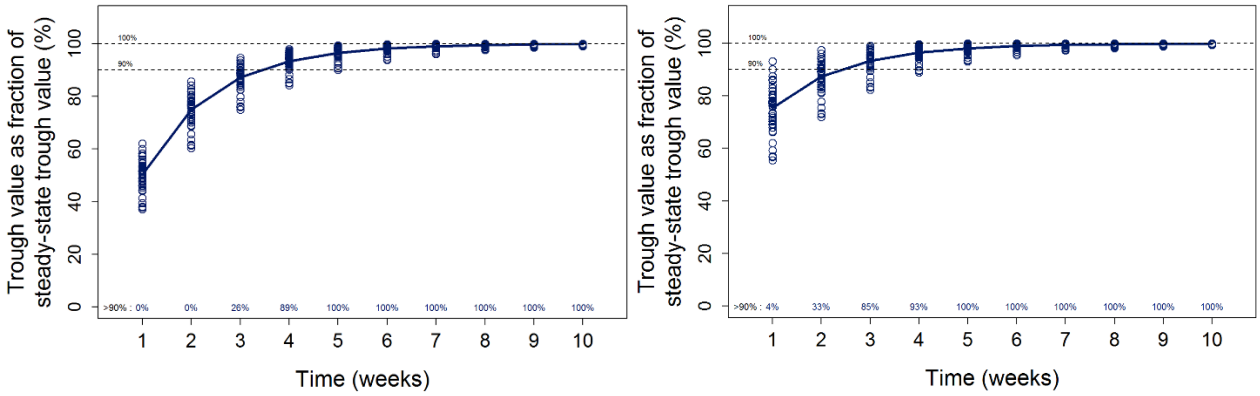
2 型糖尿病患者を対象として被験者ごとに調節した用量を用いた 4569 試験では、定常状態での最後の 3 回の投与における曝露量についての週ごとの被験者内変動（CV%として測定）は、$AUC_{Ico,tau,SS}$ で 5.9%（42 例）、$C_{max,Ico,SS}$ で 8.2%（42 例）であった。1 型糖尿病患者を対象として被験者ごとに調節した用量を用いた 4225 試験では、定常状態到達後の最後の 5 回のインスリン イコデクのトラフ濃度の被験者内変動（CV%）は 7.8%（62 例）であった（Module 2.7.2.3.2.3）。これは、1 日 1 回投与で報告されている被験者内変動[48]よりも明らかに小さかった。

定常状態に到達するまでの時間

初回投与から曝露量が最終的なプラトー値の 90%を超えるまでの時間を、一般的に臨床的な定常状態の閾値とみなす。定常状態に到達するまでの時間は終末相の消失半減期と関連するため、終末相の消失半減期が長いほど初回投与から定常状態に到達するまでの時間が長くなる。インスリン イコデクの初回投与時に増量した用量の投与を行わなかった場合と比較して、投与開始時に初回投与時のみ 50%増量した用量を投与した場合には、約 1 週間早く定常状態に到達する。2 型糖尿病患者では、4569 試験のモデリングデータである図 2.5.3-4 に示すように、初回投与時のみ 50%増量した用量の投与により初回投与から 2～3 週間後に定常状態に到達することが可能であり、投与開始時に増量を行わなかった場合には 3～4 週間後に定常状態に到達することが可能であった。1 型糖尿病患者では、インスリン

イコデクの初回投与から 2～3 週間後に臨床的な定常状態に到達し、初回投与時にのみ 50%増量した用量を投与した場合には、1 週間早く定常状態に到達した（Module 2.7.2.3.2.1）

図 2.5.3-4　コーカシアン 2 型糖尿病患者における薬物動態モデリングに基づくインスリン イコデクの定常状態への到達 - 初回投与時のみ 50%増量した用量の投与あり（右）及び投与開始時の増量なし（左）



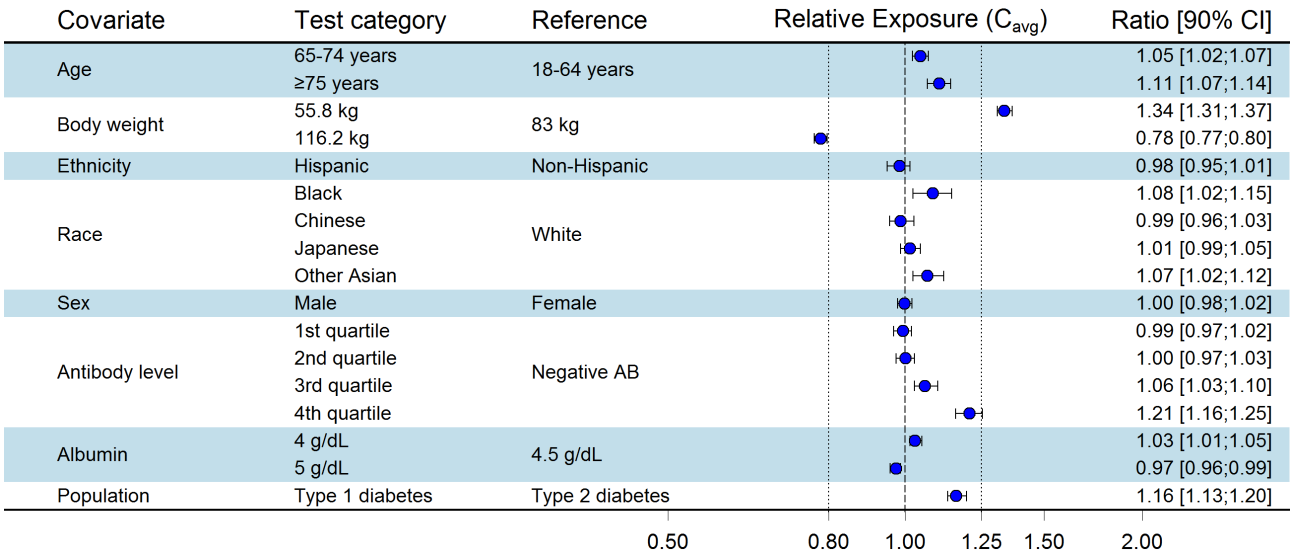
Notes: Trial 4569. Left: Dosed according to protocol. Right: Model-derived trough values if subjects received a one-time additional dose of 50%. Points are individual model-predicted trough concentrations as a fraction of model-predicted steady state trough concentration. Line connects means of individual values. Percentage at the bottom show percentage of subjects that have reached >90% of their steady state trough value.

2.5.3.2.6　内因性要因及び外因性要因

インスリン イコデクの薬物動態特性は、様々な内因性要因〔年齢、体重、性別、人種／民族、抗インスリン イコデク抗体価、アルブミン、腎機能障害、肝機能障害、患者集団（2 型糖尿病、1 型糖尿病）〕別のグループを通じて保持されていた（Module 2.7.2.3.2.8）。

全体として、母集団薬物動態解析により、体重のみがインスリン イコデクの曝露量（C_{avg} として評価）に対して明らかな影響を及ぼすことが示された。体重の影響は他のインスリンでも認められ、かつ一般的にクリアランス及び分布容積は身体の大きさによることから、予測されるものであった。モデルにおけるその他のすべてのパラメータは、C_{avg} に対してわずかに寄与するのみであり、典型的な薬理学的同等性の指標である 0.8～1.25 の範囲内であった（図 2.5.3-5）。したがって、年齢、性別、人種及び民族、抗インスリン イコデク抗体、アルブミンならびに患者集団（2 型糖尿病、1 型糖尿病）を通じて曝露量は同程度であった。

図 2.5.3-5　母集団薬物動態解析に含めた共変量が用量で補正した定常状態におけるインスリン イコデク曝露量に対して及ぼす影響 - forest plot



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

図 2.5.3-5 に示すように、人種及び民族はインスリン イコデクの曝露量に影響を及ぼさなかった。これは、中国人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（4571 試験）及び日本人 1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（4422 試験）でも評価された。全体として、薬力学的作用特性及び薬物動態特性は、アジア人被験者とコーカシアン被験者との間で同様であった（Module 2.7.2.3.2.8.5）。

インスリン イコデクの薬物動態特性は、程度の異なる肝機能障害を有する被験者（4570 試験）及び程度の異なる腎機能障害を有する被験者（4226 試験）でも評価された。全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性は、腎機能障害を有する被験者及び肝機能障害を有する被験者においても同様に認められた。正常な肝機能を有する被験者と比較して、軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者では総曝露量及び最高血中濃度がわずかに増加したが、重度の肝機能障害を有する被験者ではいずれのパラメータも正常な肝機能を有する被験者と同様であった。また、腎機能障害の程度と総曝露量との間に、相対的に軽度であるものの、統計的に有意な正の相関が認められた。肝機能障害を有する被験者及び腎機能障害を有する被験者における曝露量の軽度な増加の臨床的な意義は限定的であり、用量を調節する必要はないと考えられた。ただし、他のインスリン製剤と同様に、インスリン イコデクは患者ごとの必要量に合わせて投与する必要がある（Module 2.7.2.3.2.8.6 及び Module 2.7.2.3.2.8.7）。

全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性はベースライン時の血清アルブミンの 4 つの四分位グループのいずれにおいても同様に認められた。血清アルブミンは、インスリン イコデクの曝露量に影響を及ぼさなかった（Module 2.7.2.3.2.8.9）。

腹部、上腕部及び大腿部への皮下投与（4572 試験）においては、インスリン イコデクの単回投与後の総曝露量（$AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$）及び血糖降下作用は同程度であった。インスリン イコデクの有効性や安全

性に影響を及ぼす可能性のあるバイオアベイラビリティに関する重要な問題は認められなかった（Module 2.7.2.3.2.4）。

In vitro 試験において、インスリン イコデクについての薬物相互作用は認められなかった。外因性要因に関する詳細については、Module 2.7.2.3.2.9 に示す。

2.5.3.2.7　2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデクに対する低血糖の発現頻度ならびに生理学的反応

他の新たなインスリンと同様に、過量投与時の血糖反応の特性を検討すること、ならびに低血糖からの回復の特性を明らかにすることが重要である。4462 試験では、2 型糖尿病患者を対象として、管理された臨床条件下でインスリン イコデクの 2 倍量又は 3 倍量に対する低血糖の発現頻度及び生理学的反応をインスリン グラルギン（100 単位/mL）の 2 倍量及び 3 倍量と比較検討した。低血糖の誘発は定常状態において被験者ごとに設定した投与量を用いて行われた。全体として、次の投与を行わなかった場合には、インスリン グラルギンの 2 倍量又は 3 倍量と比較して、インスリン イコデクの 2 倍量又は 3 倍量では低血糖のリスクが増大しないことが結果から示された。臨床的に問題となる低血糖〔血漿中グルコース濃度の底値（nadir）が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕を発現した被験者の割合は、2 倍量投与後（インスリン イコデクで 39.5%、インスリン グラルギンで 35.7%、p=0.63）及び 3 倍量投与後（インスリン イコデクで 52.6%、インスリン グラルギンで 70.0%、p=0.14）のいずれにおいても同程度であった。血漿中グルコース濃度の底値が 2.5 mmol/L（45 mg/dL）以下となった被験者の割合は、2 倍量投与後ではインスリン イコデク（4.7%）とインスリン グラルギン（7.1%）で同程度であり（p=0.63）、3 倍量投与後ではインスリン グラルギン（25.0%）と比較してインスリン イコデク（2.6%）で統計的に有意に低かった（p=0.03）。

血漿中グルコース濃度の底値の幾何平均は、2 倍量投与後では投与群間で同程度であったが〔インスリン イコデクで 3.2 mmol/L（57.6 mg/dL）、インスリン グラルギンで 3.3 mmol/L（59.4 mg/dL）〕、3 倍量投与後ではインスリン グラルギン〔2.9 mmol/L（52.2 mg/dL）〕と比較してインスリン イコデク〔3.1 mmol/L（55.8 mg/dL）〕でわずかであるが統計的に有意に高かった。低血糖から回復するまでの時間及び回復に必要とされたグルコース量は同様であった。

低血糖誘発期間の終了時点から、2 倍量のインスリン イコデクの投与の 2 週間後まで、ならびに 3 倍量の投与の 1 週間後まで（すなわち、他のインスリンの投与と交絡する可能性のない、可能な限り長い評価期間）の持続血糖測定（CGM）の測定値から、血糖値が目標範囲未満であった時間の割合の平均値は CGM データに関するコンセンサスガイダンス [49] の臨床目標〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間が 1%未満及び血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の時間が 4%未満〕を大きく下回っていることが示された。本試験のすべての被験者において、血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満であった時間は 0.15～0.29%、血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満であった時間は 0.99～1.6%であった。低血糖誘発期間において臨床的に問題となる低血糖を発現した被験者において、血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満であった時間は 0.21～0.56%、血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満であった時間は 1.6～2.7%であった。

インスリン イコデクの低血糖に対する反応は妥当なものと考えられた。インスリン イコデク及びインスリン グラルギンのいずれについても、2 倍量及び 3 倍量を投与後の低血糖誘発期間において拮抗ホルモンである、アドレナリン、ノルアドレナリン、グルカゴン、コルチゾール及び成長ホルモンの

濃度は増加した。2 倍量又は 3 倍量のインスリンで誘発された低血糖が発現している期間において、インスリン グラルギンと比較して、インスリン イコデクで低血糖症状は同程度であったが、やや大きな内分泌反応が引き起こされた。

低血糖の発現頻度及び誘発された低血糖に対する生理学的反応の詳細については、Module 2.7.2.3.3.4 に示す。第 3 相試験プログラムにおける低血糖については、2.5.5.3 項に示す。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 試験デザイン及び試験方法の概要

有効性は、第 3 相試験（ONWARDS 試験）プログラムにおける 6 つの検証的試験の結果に基づき評価した（図 2.5.1-1）。

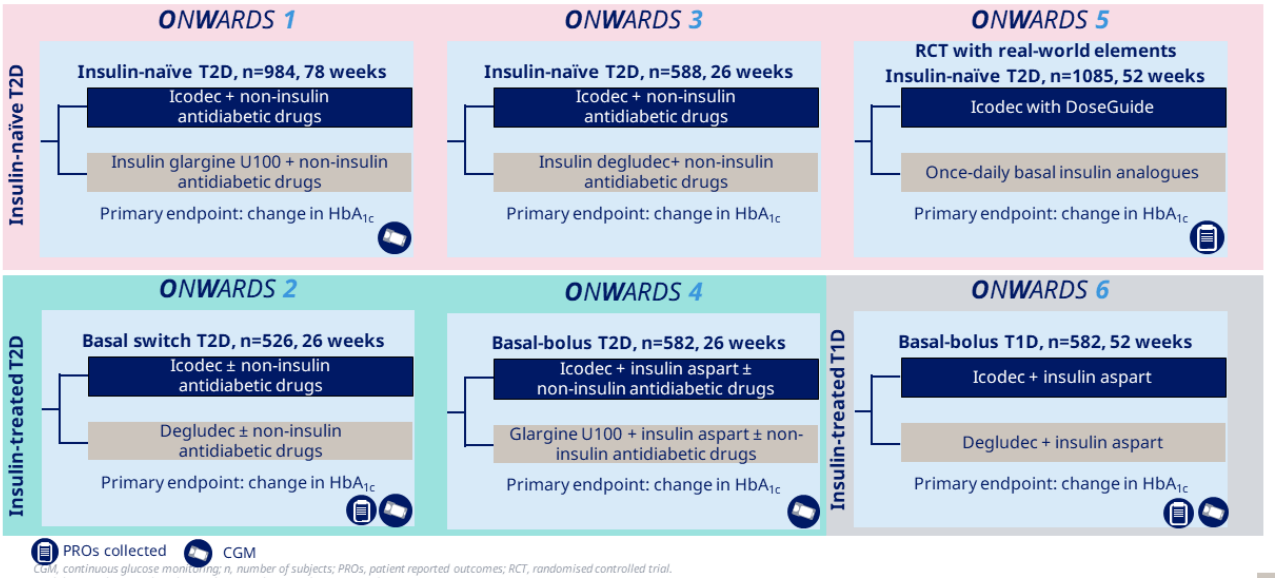
試験デザインの概要を図 2.5.4-1 及び Module 2.7.3.1.4 に示す。2 つの試験（ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験）は、それぞれ 52 週及び 26 週に主要解析を行う主要パート（本申請に主に含まれる）と、2022 年 9 月 19 日の cut-off date 時点で進行中であった追加の 26 週の延長パートから構成された。実臨床を模倣し、インスリン イコデクと投与量ガイドアプリを共に使用するように計画された ONWARDS 5 試験を除くすべての試験において、treat-to-target 法が採用された。

さらに、ONWARDS 5 試験では、日常診療により近い形で、実臨床下を反映する実践的（pragmatic）な要素が試験デザインに組み込まれた。本試験では、日常生活における様々な 2 型糖尿病患者を反映させるために、幅広い患者集団を組み入れた。すなわち、何らかの合併症を有する被験者は、安全性の懸念がないと治験責任医師が判断する限り、本試験では除外されなかった。また、スクリーニング時の HbA1c の上限値も設定しなかった。ONWARDS 5 試験では、実臨床下での来院頻度を反映することを目的として、事前に規定された来院は 3 ヵ月ごと（13 週、26 週、39 週及び 52 週頃）と来院頻度も低く設定された。

インスリン イコデクの投与量の調節は、投与前の 2 日間及び投与日当日に測定した朝食前血糖自己測定値に基づく投与量調節アルゴリズムにより treat-to-target 法を用いて行った。すべての ONWARDS 試験において、空腹時の朝食前血糖自己測定値の目標値は 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）であった。ONWARDS 1 試験～ONWRADS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、インスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群に対して treat-to-target 法を用いたが、ONWARDS 5 試験ではインスリン イコデク群に対して投与量ガイドアプリを用いて、同じ投与量調節アルゴリズムで同じ目標血糖値範囲を達成できるよう投与量を調節した。ただし、モニタリング及びフォローアップは簡略化した。

すべての試験において、被験者をインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンのいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けた。二重盲検及びダブルダミー試験であった ONWARDS 3 試験を除き、すべての試験が非盲検試験であった。

図 2.5.4-1　　ONWARDS 試験のデザイン



Notes : DoseGuide is a dosing guidance application used in ONWARDS 5.

目的及び estimand

第 3 相試験の主要目的は、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者を対象として、Basal インスリン 1 日 1 回投与と比較してインスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果を検証することであった。プライマリーエンドポイントである HbA1c の変化量は、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験ではベースラインから 26 週まで、ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 5 試験ではベースラインから 52 週までについて評価した。さらに血糖コントロールを評価するために、ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では CGM プロファイルを収集した。また、治療満足度を評価するために、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 5 試験及び ONWARDS 6 試験では患者報告アウトカムを使用した。試験の目的、エンドポイント及び試験デザインの詳細については、Module 2.7.3.1.3 に示す。

Estimand は、無作為割り付けされた治療へのアドヒアランス及び糖尿病に対する基礎治療薬の変更に関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者における HbA1c のベースラインから 26 週（ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）又は 52 週（ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 5 試験）までの変化量のインスリン イコデクと対照薬である 1 日 1 回投与の Basal インスリンとの治療間差と定義した。したがって、以下に挙げる中間事象を治療方針ストラテジーによって対応した：（1）治療の中止、又は（2）Bolus インスリンによる治療歴のない被験者における 2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療の開始（ONWARDS 1 試験 ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 3 試験）。この estimand は、intention-to-treat 解析を意図した集団レベルの治療効果の推定値を得ることを目的としたものであった。

適格性基準

試験の適格性基準は、インスリン イコデクの目標とする患者集団が組み入れられるよう設定した。第 3 相試験全体では、患者集団はインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験）、他の Basal インスリンから切り替えを行う 2 型糖尿病患者

（ONWARDS 2 試験）及び Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者（ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）で構成された。ONWRADS 5 試験では、実臨床において投与対象となる 2 型糖尿病患者集団をより反映した広範な患者集団を組み入れられるように、適格性基準を幅広い設定とした（2.5.4.1 項）。両性別におけるインスリン イコデクの有効性及び安全性に関する情報を得るため、男性及び女性の被験者を組み入れた。また、高齢被験者におけるインスリン イコデクの有効性及び安全性を評価するために、65 歳以上の被験者（年齢の上限なし）も組み入れた。適格性基準の詳細については、Module 2.7.3.1.4.2.1 に示す。

統計解析

統計的評価は、第 3 相試験プログラム全体での共通の統計的原則に加え、試験ごとに事前に規定した解析に基づいて実施した。詳細は、Module 2.7.3.1.5 に示す。

すべての試験において、プライマリーエンドポイント（ベースラインからの HbA1c の変化量）の平均値の差の 95%信頼区間の上限を、事前に規定した非劣性マージンである 0.3%と比較した。ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験では、さらに臨床的に意味のある検証的仮説を評価し、階層的な検定手順を用いることにより多重性を制御した。検定は両側有意水準 5%で実施した。非劣性が検証された場合に、HbA1c における優越性の検定を実施した。ONWARDS 1 試験では、HbA1c における非劣性が検証された場合には、HbA1c における優越性の検定の前に TIR の割合における優越性の検定を実施した。

血糖値が目標範囲未満の時間（TBR）を除く連続値のエンドポイント（プライマリーエンドポイントを含む）は、治療、層別因子（ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 6 試験）、個人の CGM 使用の有無（ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験）及び地域を固定効果、応答変数のベースライン値（ベースラインがある場合）を共変量とする、共分散分析（ANCOVA）により解析した。投与期間の最後の 2 週間における平均インスリン投与量の解析では、対数変換値を用いた。二値の評価では、ANCOVA モデルと同じ固定効果を用いて、該当するベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルにより解析した。低血糖及び TBR は、対数リンク関数を仮定し、観察期間の対数値をオフセットとする負の二項回帰モデルにより解析した。このモデルには ANCOVA モデルと同じ固定効果を含めた。

欠測データ

プライマリーエンドポイント、検証的セカンダリーエンドポイント及び体重の欠測値は、中間事象が発現し、ランドマーク来院の測定値を有する被験者から多重補完法により補完した。補完モデルにおいて、意味のある補完を行うにはデータ量が不十分であった場合には、補完モデルを単純化するか、return-to-baseline 多重補完法又は投与を完了した対照群に基づく補完（TIR に用いた）に置き換えた。

ベースラインでのデータ収集が計画されていた補足的セカンダリーエンドポイントの欠測値は、return-to-baseline 多重補完法により補完した。ベースラインの評価が行われなかった補足的セカンダリーエンドポイントについては、試験を完了し、ランドマーク来院の測定値を有する対照群の被験者から補完した。

全体として、試験デザインは適切であり、申請を支持するために十分に管理されていたと考えられる。

2.5.4.2 第 3 相試験プログラムの患者集団

第 3 相試験プログラムに組み入れられた被験者は、世界中（33 ヵ国）の多様な 1 型糖尿病患者集団及び 2 型糖尿病患者集団を代表していた。臨床試験における患者集団は、特に ONWARDS 5 試験における幅広い選択基準の結果として、目標とする投与対象集団に適合した被験者サンプルであると考えられる。全体として、様々な程度の糖尿病を有する被験者の幅広い多様な患者集団が臨床開発プログラムにおいて検討された。試験対象集団のベースライン特性及び疾患特性は、出生国、治療法、年齢、人種、腎機能障害、肝機能障害及び糖尿病に対する基礎治療薬に関して、幅広い糖尿病患者集団を代表していた。

インスリン イコデクの第 3 相試験プログラムでは、計 2170 例の被験者がインスリン イコデクの投与を受け、このうち 1880 例が 2 型糖尿病患者、290 例が 1 型糖尿病患者であった。第 3 相併合データにおけるインスリン イコデクの総曝露は、1681.23 曝露人・年（PYE）（2 型糖尿病併合データでは 1538.92 PYE、1 型糖尿病患者では 142.31 PYE）であった。インスリン イコデクの曝露は、対象患者集団における有効性及び安全性プロファイルを評価するには十分であり、ガイドラインの要件を満たしていると考えられる [43, 50-52]。

いずれの ONWARDS 試験及びいずれの投与群においても、予定された投与終了来院を完了した被験者の割合は高かった（91.3～98.9%）。予想された通り、最も割合が低かったのは ONWARDS 5 試験であり、実臨床を模して来院回数を少なく設定したために、被験者の試験参加継続率が両投与群で低くなった。インスリン イコデクの投与を中止することなく予定された投与来院を完了した被験者の割合も高く、ONWARDS 5 試験の 89.1%から ONWARDS 2 試験の 97.3%の範囲であった（Module 2.7.3、表 2.7.3.3-1）。治験薬の投与を中止した被験者の割合は、2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験）ではインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同程度であり、1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（3.1%）と比較して、インスリン イコデク群（6.2%）で高かった。詳細については、Module 2.7.3.3.1 及び Module 2.7.4.1.2 に示す。

2.5.4.3 有効性に関する解析の要約

すべての試験において主要目的が達成された。2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者において 1 日 1 回投与の Basal インスリンに対する週 1 回投与のインスリン イコデクの非劣性が示され、検定することが事前に規定されていた 4 つの試験においては優越性が示された。第 3 相試験プログラムの試験全体における有効性エンドポイントの統計解析結果の概要を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1　　有効性に関する解析の要約

Endpoint	Population		Trial	Insulin icodec	Daily insulin comparator	Insulin icodec vs. Daily insulin comparator			
				Estimated mean change from baseline		ETD/ETR[a]	95% CI	P Value	
								Non-inferiority	Superiority[b]/no difference
ΔHbA1c (%)	T2D	Insulin naïve	4477 (OW1)	-1.55	-1.35	-0.19	-0.36 ; -0.03	<0.0001	0.0210
			4479 (OW3)	-1.57	-1.36	-0.21	-0.34 ; -0.08	<0.0001	0.0016
			4481 (OW5)	-1.68	-1.31	-0.38	-0.66 ; -0.09	<0.0001	0.0092
		Basal switch	4478 (OW2)	-0.93	-0.71	-0.22	-0.37 ; -0.08	<0.0001	0.0028
		Basal/bolus	4480 (OW4)	-1.16	-1.18	0.02	-0.11 ; 0.15	<0.0001	
	T1D	Basal/bolus	4625 (OW6)	-0.47	-0.51	0.05	-0.13 ; 0.23	0.0065	
ΔFPG (mmol/L)[c]	T2D	Insulin naïve	4477 (OW1)	-3.35	-3.33	-0.01	-0.27 ; 0.24		0.9200
			4479 (OW3)	-3.01	-2.99	-0.02	-0.34 ; 0.29		0.8965
		Basal switch	4478 (OW2)	-1.58	-1.62	0.04	-0.28 ; 0.36		0.8121
		Basal/bolus	4480 (OW4)	-1.75	-1.61	-0.14	-0.59 ; 0.31		0.5489
	T1D	Basal/bolus	4625 (OW6)	-0.84	-1.87	1.03	0.48 ; 1.59		0.0003
				Estimated frequency					
HbA1c <7.0% w/o level 2 or level 3 hypoglycaemic episodes (%)	T2D	Insulin naïve	4477 (OW1)	52.56	42.58	1.49*	1.15 ; 1.94		0.0028
			4479 (OW3)	52.13	39.86	1.64*	1.16 ; 2.33		0.0054
			4481 (OW5)	40.53	31.61	1.47*	1.13 ; 1.92		0.0040
		Basal switch	4478 (OW2)	36.73	26.79	1.59*	1.07 ; 2.36		0.0223
		Basal/bolus	4480 (OW4)	26.48	25.24	1.07*	0.73 ; 1.55		0.7352

Endpoint	Population		Trial	Insulin icodec	Daily insulin comparator	Insulin icodec vs. Daily insulin comparator		
	T1D	Basal/bolus	4625 (OW6)	9.55	16.74	0.52*	0.33 ; 0.85	0.0080
HbA_{1c} ≤6.5% w/o level 2 or level 3 hypoglycaemic episodes (%)	T2D	Insulin naïve	4477 (OW1)	29.68	22.74	1.43*	1.07 ; 1.92	0.0149
			4479 (OW3)	28.33	18.69	1.72*	1.16 ; 2.54	0.0065
			4481 (OW5)	20.43	14.73	1.49*	1.09 ; 2.03	0.0123
		Basal switch	4478 (OW2)	12.54	7.77	1.70*	1.00 ; 2.91	0.0517
		Basal/bolus	4480 (OW4)	11.24	12.64	0.88*	0.54 ; 1.41	0.5837
	T1D	Basal/bolus	4625 (OW6)	5.48	7.59	0.71*	0.41 ; 1.23	0.2197
				Observed mean for last 4 weeks of treatment				
TIR (%)[g]	T2D	Insulin naïve	4477 (OW1)[d,e]	71.94	66.90	4.27	1.92 ; 6.62	0.0004
		Basal switch	4478 (OW2)[f]	63.13	59.50	2.41	-0.84 ; 5.65	0.1461
		Basal/bolus	4480 (OW4)[f]	66.88	66.44	0.29	-2.52 ; 3.09	0.8406
	T1D	Basal/bolus	4625 (OW6)[f]	59.10	60.85	-2.00	-4.38 ; 0.38	0.0991
TBR (%)[g]	T2D	Insulin naïve	4477 (OW1)[d]	0.27	0.21	1.27*	0.94 ; 1.71	0.1134
		Basal switch	4478 (OW2)[f]	0.34	0.22	1.37*	0.92 ; 2.04	0.1180
		Basal/bolus	4480 (OW4)[f]	0.73	0.61	1.20*	0.91 ; 1.58	0.2050
	T1D	Basal/bolus	4625 (OW6)[f]	1.02	0.68	1.46*	1.16 ; 1.85	0.0014
TAR (%)[g]	T2D	Insulin naïve	4477 (OW1)[d]	26.86	32.27	-4.58	-6.99 ; 2.17	0.0002
		Basal switch	4478 (OW2)[f]	35.52	39.71	-2.93	-6-25 ; 0.39	0.0833
		Basal/bolus	4480 (OW4)[f]	30.47	31.30	-0.60	-3.47 ; 2.28	0.6826
	T1D	Basal/bolus	4625 (OW6)[f]	37.03	36.25	1.14	-1.34 ; 3.61	0.3689

Endpoint	Population		Trial	Insulin icodec	Daily insulin comparator	Insulin icodec vs. Daily insulin comparator		
				Estimated mean during last 2 weeks of treatment[h]				
Average Weekly Total Insulin Dose (U)	T2D	Insulin naïve	4477 (OW1)	214.23	222.39	0.96*	0.89 ; 1.05	0.3701
			4479 (OW3)	204.28	186.52	1.10*	0.98 ; 1.22	0.0932
			4481 (OW5)[i]	226.51	185.23	1.22*	1.12 ; 1.33	
		Basal switch	4478 (OW2)	267.96	244.22	1.10*	1.01 ; 1.20	0.0348
		Basal/bolus	4480 (OW4)	513.54	559.05	0.92*	0.85 ; 0.99	0.0342
	T1D	Basal/bolus	4625 (OW6)	310.52	322.68	0.96*	0.90 ; 1.03	0.2748
Average Weekly Basal Insulin dose (U)	T2D	Basal/bolus	4480 (OW4)	305.06	279.42	1.09*	1.01 ; 1.18	0.0286
	T1D	Basal/bolus	4625 (OW6)	169.96	151.24	1.12*	1.07 ; 1.18	<0.0001
Average Weekly Bolus Insulin Dose (U)	T2D	Basal/bolus	4480 (OW4)	197.45	255.26	0.77*	0.70 ; 0.86	<0.0001
	T1D	Basal/bolus	4625 (OW6)	131.86	161.42	0.82*	0.74 ; 0.90	<0.0001
ΔDTSQs total satisfaction score	T2D	Insulin naïve	4481 (OW5)	4.68	3.90	0.78	0.10 ; 1.47	0.0247
		Basal switch	4478 (OW2)	4.22	2.96	1.25	0.41 ; 2.10	0.0036
	T1D	Basal/bolus	4625 (OW6)	1.97	3.06	-1.09	-1.85 ; -0.34	0.0044
				Estimated mean score at end of treatment				
TRIM-D (score)	T2D	Insulin naïve	4481 (OW5)	90.42	87.37	3.04	1.28 ; 4.81	0.0007

Notes: [a] ETR values indicated by asterisk (*), [b] two sided p-value for test of superiority for HbA_{1c} in certain trials, otherwise two-sided test for no treatment difference, [c] FPG values in mg/dL are available in the individual CTRs, [d] From week 48 – 52, [e] Confirmatory secondary endpoint with pre-defined superiority testing, [f] From week 22 – 26, [g] For CGM outputs, 1% equates to approximately 14 minutes per day, [h]From week 50 to 52 for ONWARDS 1 and 24 to 26 for others. [i]Dose was not an endpoint in ONWARDS 5. **Abbreviations**: CI = confidence interval; DTSQs = Diabetes treatment satisfaction questionnaire; ETD = estimated treatment difference; ETR = Estimated treatment ratio; OW = ONWARDS; PRO = Patient reported outcome; TAR = Time spent > 10.0 mmol/L (180 mg/dL); TBR = Time spent < 3.0 mmol/L (70 mg/dL); TIR = Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180 mg/dL); TRIM-D = Treatment related impact measures for diabetes; w/o = without; Δ = change.

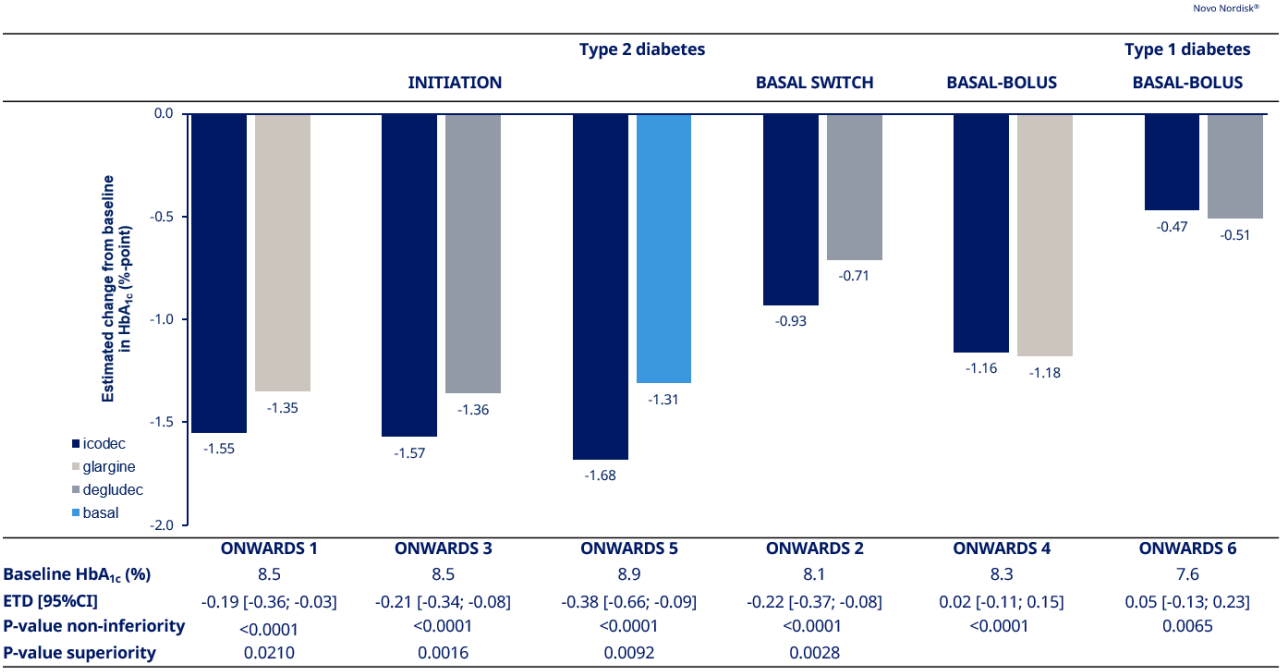
2.5.4.4 血糖コントロール

2.5.4.4.1 HbA1c の変化量

第 3 相試験プログラム全体を通して、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者のいずれにおいても対照薬である 1 日 1 回投与のインスリンと比較してインスリン イコデクの投与は、HbA1c の低下において優れているか、又は少なくとも同様の効果が示された。すべての試験において主要目的が達成され、HbA1c のベースラインからの低下について、市販の 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤（対照薬）に対するインスリン イコデクの非劣性が示された。さらに、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験ならびに Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象としてインスリン イコデクへの切り替えを行った ONWARDS 2 試験では、HbA1c のベースラインから予定された投与終了来院までの低下について、1 日 1 回投与の Basal インスリン（インスリン デグルデク及びインスリン グラルギン）に対するインスリン イコデクの優越性が示された。インスリン イコデクは、主要な検証的試験（pivotal confirmatory trials）において、市販のインスリン製剤（インスリン デグルデク 100 単位/mL、インスリン グラルギン 100 単位/mL）と比較して treat-to-target 法を用いた血糖コントロールについて統計的な優越性を示した初めてのインスリンである [53-55]。優越性は、事前に統計的な階層的検定に優越性の検定が含まれていた 4 つのすべての第 3 相試験において一貫して示された。

HbA1c のベースラインからの変化量について、治療間差の推定値と信頼区間を表 2.5.4-1 と図 2.5.4-2 に示す。詳細については、Module 2.7.3.3.2.2 に示す。

図 2.5.4-2　　HbA1c（%）のベースラインからの変化量の推定値（ONWARDS 試験）



	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Baseline HbA_{1c} (%)	8.5	8.5	8.9	8.1	8.3	7.6
ETD [95%CI]	-0.19 [-0.36; -0.03]	-0.21 [-0.34; -0.08]	-0.38 [-0.66; -0.09]	-0.22 [-0.37; -0.08]	0.02 [-0.11; 0.15]	0.05 [-0.13; 0.23]
P-value non-inferiority	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0065
P-value superiority	0.0210	0.0016	0.0092	0.0028		

Notes: ONWARDS 5 is insulin icodec with dosing guidance application. **Abbreviations:** CI = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; HbA1c = glycated haemoglobin.

HbA1c 目標値の達成

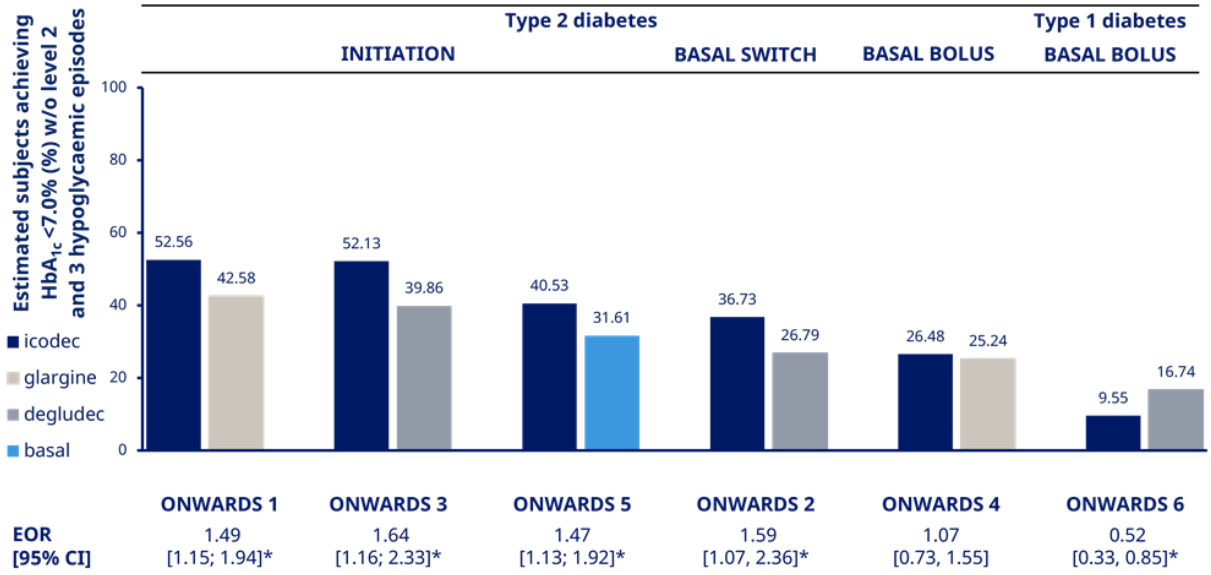
臨床ガイドラインでは、血糖コントロールを維持するために 2 つの HbA1c の目標値（7%未満及び 6.5%以下）が設定されている [56-58]。すべての第 3 相試験において、インスリン イコデクの投与では、HbA1c がこれらの基準値以下の達成に関するオッズについてインスリン イコデクの投与で同程度又はより良い結果が得られた。ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験（インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした試験）及び ONWARDS 2 試験（2 型糖尿病患者を対象に Basal インスリンの切り替えを行った試験）では、HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成に関するオッズは、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。ONWARDS 4 試験（Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験）及び ONWARDS 6 試験（1 型糖尿病患者を対象とした試験）では、HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成に関するオッズについて、インスリン イコデク群と対照群との間で統計的な有意差は認められなかった（Module 2.7.3.3.2.2.2.1）。

2 型糖尿病患者では、重大な低血糖（レベル 3）を発現せずに HbA1c の目標値の達成に関するオッズ（Module 2.7.3.3.2.2.2.2）、及び臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）又は重大な低血糖（レベル 3）を発現せずに HbA1c の目標値の達成に関するオッズ（表 2.5.4-1、図 2.5.4-3 及び図 2.5.4-4）についても同様の傾向が認められた。これらの複合的な目標により、実臨床において重要な考慮事項である HbA1c の低下と低血糖のリスクのバランスを評価することが可能である。2 型糖尿病患者集団全体において、1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与を受けた被験者と比較して、インスリン イコデクの投与を受けた被験者は臨床的に重要な低血糖を発現することなく、血糖の目標値を達成する可能性が高い、又は同程度であった（Module 2.7.3.3.2.2.2.3）。

1 型糖尿病患者集団では、レベル 2 又はレベル 3 の低血糖の発現せずに HbA1c 7%未満の達成に関するオッズは、統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった（表 2.5.4-1、図 2.5.4-3 及び図 2.5.4-4）。レベル 2 又はレベル 3 の低血糖の発現せずに HbA1c 6.5%以下の達成に関するオッズについて統計的な有意差は認められず、過去に報告された結果の範囲内であった（Module 2.7.3.3.2.2.2.3）。

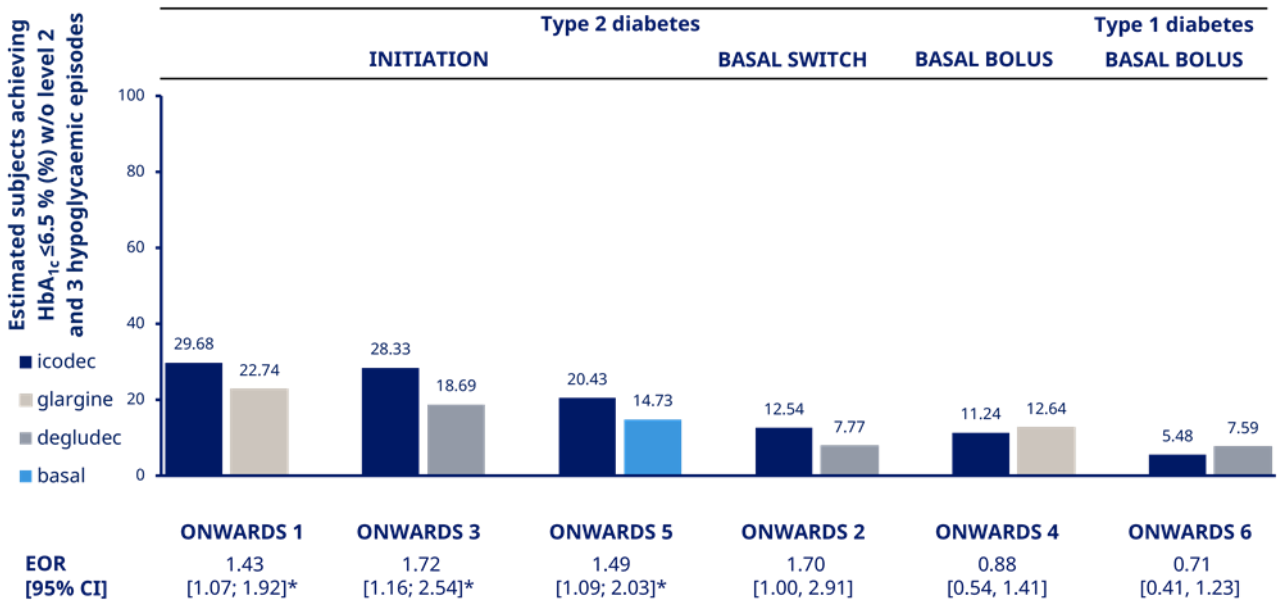
HbA1c の低下は低血糖のリスクを伴う。全体として、オッズの推定値は大部分の 2 型糖尿病患者を対象とした試験及び目標値においてインスリン イコデクを支持する結果であり、より多くの 2 型糖尿病患者において、インスリン イコデクによりレベル 2 及びレベル 3 の低血糖を発現することなく良好な血糖コントロールが得られることが示された。ONWARDS 6 試験（1 型糖尿病患者を対象とした試験）では、オッズ比の推定値はインスリン デグルデクを支持する結果であった。

図 2.5.4-3　投与期間の最後の 12 週間に重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現せずに HbA1c 7%未満を達成した被験者



Notes: Y axis represents the estimated proportion of subjects achieving HbA1c <7% without level 2 and level 3 hypoglycaemic episodes. ONWARDS 5 is insulin icodec with dosing guidance application. * Statistically significant difference.
Abbreviations: CI = confidence interval; EOR = estimated odds ratio, HbA1c = glycated haemoglobin.

図 2.5.4-4　投与期間の最後の 12 週間に重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現せずに HbA1c 6.5%以下を達成した被験者



Notes: Y axis represents the estimated proportion of subjects achieving HbA_{1c} <7% without level 2 and level 3 hypoglycaemic episodes. ONWARDS 5 is insulin icodec with dosing guidance application. * Statistically significant difference.
Abbreviations: CI = confidence interval; EOR = estimated odds ratio; HbA_{1c} = glycated haemoglobin.

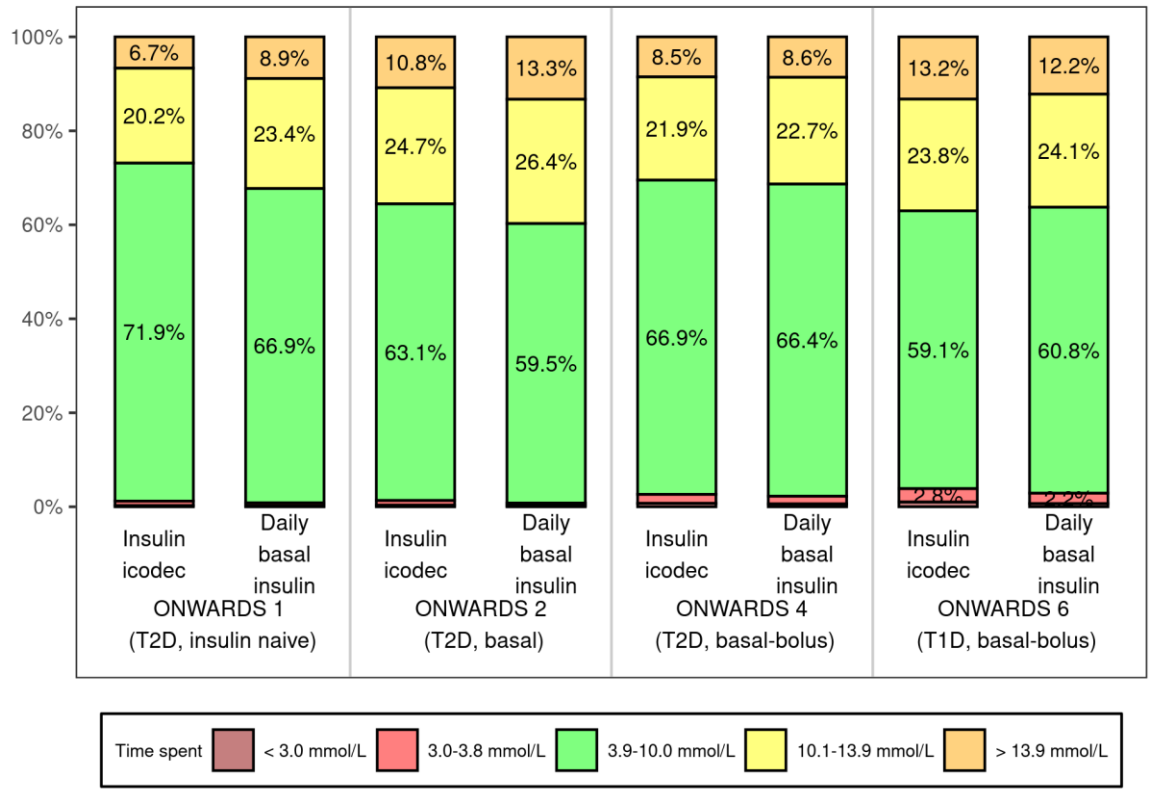
2.5.4.4.2　CGM 指標

血糖値の目標範囲内時間（TIR：time in range）

CGM を使用することにより、血糖値の変動及び逸脱に関する情報を得ることが可能である。直接的な観察と日々のプロファイルから、CGM は血糖反応の評価において HbA1c を補完し得る臨床的に意味のある知見を提供することが可能である[49]。TIR は血糖コントロールの評価において重要かつ臨床的に意味のあるエンドポイントであり、血糖値の目標範囲内〔3.9−10.0 mmol/L（70–180 mg/dL）〕であった時間と定義される[59, 60]。臨床ガイダンスでは、最適な血糖コントロールを達成するためには、被験者の血糖値がこの目標範囲内である時間が 70%以上であることが望ましいとされている[49]。

複数の試験において、投与期間の最初の 4 週間及び最後の 4 週間に CGM データを収集した。治験薬投与開始前に 14 日間以上の CGM を必要とする TIR の実際のベースライン測定値は含まれなかった。CGM での測定を行ったすべての第 3 相試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）において、1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較して、予定された投与期間の最後の 4 週間における TIR〔血糖値の目標範囲：3.9−10.0 mmol/L（70–180 mg/dL）〕についてインスリン イコデクの投与で同程度又はより良い結果が得られた（図 2.5.4-5 及び表 2.5.4-1）。

図 2.5.4-5　予定された投与期間の終了時点における各 CGM 指標の分布（%）－投与期間の最後の 4 週間－最大の解析対象集団



Observed data. Values <2% are shown on the plot but the numbers are not displayed. CGM: Continuous glucose monitoring, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 6), and IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4). Data from ONWARDS 1, 2, 4 and 6, only main part of ONWARDS 1 and 6. End of treatment: ONWARDS 1 (main part): Week 48-52, ONWARDS 2, 4 and 6 (main part): Week 22-26. Time spent is defined as 100 times the number of recorded measurements in a given range, divided by the total number of recorded measurements.

2 型糖尿病患者集団については、3 つのすべての 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験）において、インスリン イコデク群の被験者の TIR（観測値）は 1 日 1 回投与の Basal インスリン投与群（対照群）と少なくとも同程度に一貫して良好な結果であった（図 2.5.4-5）。インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 1 試験では、事前に規定された統計的な検定階層において TIR が検証的セカンダリーエンドポイントであった。インスリン グラルギン 100 単位/mL 群と比較して、インスリン イコデク群の TIR（48～52 週）は統計的に有意に高かった〔治療間差の推定値：4.27%（95%信頼区間：1.92; 6.62）〕（表 2.5.4-1）。ONWARDS 1 試験におけるインスリン イコデク群の被験者の TIR（48～52 週）の観測値の平均値は 71.94%であり、これは現行の臨床ガイドライン[61]に示された目標値である 70%超に合致するものであった。TIR の違いは、1 日あたり約 1 時間長く血糖値が目標範囲内であったことに相当する（TIR の 4.27%の違いは約 61 分に相当する）。また、TIR の平均値は投与開始時（0～4 週）の約 50%から試験期間中に 71.94%まで増加した〔4477 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.2.32〕。インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験）ならびに 1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では、TIR についてインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群との間で統計的な有意差は認められなかった（ONWARDS 2 試験：差は 2.41%であり、1 日あたり約 35 分に相当、ONWARDS 4 試験：差は 0.29%であり、1 日あたり約 4 分に相当、ONWARDS 6 試験：差は-2.00%であり、1 日あたり約-29 分に相当）（Module 2.7.3.3.2.3）。インスリン イコデクの投与により、臨床ガイドラインに近い TIR が得られ、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者において臨床的に重要なベネフィットをもたらす[49, 62, 63]。全体として、TIR の結果は HbA1c の改善と一致したものであり、血糖コントロールのさらなるエビデンスを提供する。

血糖値が目標範囲未満の時間（TBR：Time below range）

血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満と定義される TBR は、臨床的に問題となる生化学的な低血糖の閾値と考えられ、低血糖の減少における介入の有効性の比較が可能となる[64]。国際コンセンサスグループから、被験者の目標値として血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間は 1%未満、血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の時間は 4%未満とすることが提唱されている[61, 65]。

2 型糖尿病患者集団において、投与期間の最後の 4 週間における TBR（観測値）は 0.21～0.73%であり、すべての試験のインスリン イコデクの投与を受けた被験者において、臨床ガイドラインの目標値である 1.0%を十分に下回っていた（表 2.5.4-1）[65]。TBR は、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした試験及び Basal インスリンの切り替えを行った試験で特に低く（0.4%未満）、2 型糖尿病患者を対象とした試験において重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の全体的な単位時間あたりの発現件数が少なかった（曝露人・年あたり 1 件未満）ことと一致していた（Module 2.7.4.2.1.6、表 2.5.5-4）。インスリン イコデクの投与を受けた被験者において、血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の時間は 1.20～2.65%であり、ガイドラインの目標値である 4%を十分に下回っていた[64]。投与期間の最後の 4 週間において、2 型糖尿病患者では、TBR については 1 日 1 回投与の Basal インスリン（対照薬）群と比較してインスリン イコデク群で統計的な有意差は認められなかった。したがって、インスリン イコデクの投与により、臨床ガイドラインに基づく生化学的な低血糖状態である時間が減少し、2 型糖尿病患者における臨床的転帰の改善をもたらす[64]。

1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、インスリン イコデクの投与を受けた被験者において、投与期間の最後の 4 週間における TBR（観測値）が 1.02%であり（表 2.5.4-1）、臨床ガイドラインの目標値よりもわずかに高かった。血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の時間は 3.86%であった。これは血糖値が低値の領域の時間に関する副次的な指標であり、臨床ガイドラインの目標値である 4%の範囲内であった[64]。TBR は、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。CGM データから、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で生化学的な低血糖状態であった時間の割合が高いことが示されたが、この差は 1 日あたり約 5 分に相当した（Module 2.7.4.2.1.6.3.7）

血糖値が目標範囲を超えた時間（TAR：Time above range）

血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）（レベル 1）及び 13.9 mmol/L（250 mg/dL）（レベル 2）を超えた時間と定義される TAR は、臨床的に問題となる生化学的な高血糖の閾値と考えられる[61]。国際コンセンサスグループから、被験者の目標値として血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）を超える時間は 25%未満、かつ 60 歳を超える高齢者や高リスクの患者では 10%未満とすることが提唱されている[65]。

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験）では、血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）を超えた時間は統計的に有意にインスリン イコデクを支持する結果であった。ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、TAR は中程度であり、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同程度であった（Module 2.7.3.3.2.3.3）。この結果は、高血糖の報告件数が少なく、糖尿病ケトアシドーシスが認められなかったことを裏付けるものである（Module 2.7.4.2.2.3）。

2.5.4.4.3　空腹時血糖値

空腹時血糖値は、ONWARDS 5 試験を除くすべての第 3 相試験において補足的セカンダリーエンドポイントであった。すべての第 3 相試験において、空腹時血糖値はベースラインから低下した（表 2.5.4-1）。2 型糖尿病患者を対象としたすべての第 3 相試験では、インスリン イコデク群においてベースラインから投与終了時点までに 1.5 mmol/L（27.03 mg/dL）を超える空腹時血糖値の低下が認められ、1 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 6 試験では、ベースラインから投与終了時点に空腹時血糖値は 0.84 mmol/L（15.08 mg/dL）低下した。

2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験）では、インスリン イコデクの投与は、対照薬である市販の 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤と同程度以上の空腹時低血糖の低下が認められたが、空腹時血糖値のベースラインからの変化量に統計的な有意差は認められなかった（表 2.5.4-1）。1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では、ベースラインから予定された投与終了時点までの空腹時血糖値の低下量は、インスリン イコデク群と比較してインスリン デグルデク群で統計的に有意に大きかった（Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.15）。ただし、ONWARDS 6 試験における HbA1c の低下量が投与群間で同程度であり〔治療間差の推定値：0.05%（95%信頼区間：0.13; 0.23）〕（表 2.5.4-1）、1 週間全体の血糖自己測定値の平均値が同程度であったことから（Module 2.7.3、図 2.7.3.4-9）、インスリン イコデク群と比較してインスリン デグルデク群で空腹時血糖値の低下量が大きかったことは、全体的な血糖コントロールには直接関係しないと考えら

れた。投与量調節のために用いた 1 週間あたり 3 回分の血糖自己測定値の平均値がインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で数値的に高かったことから、空腹時血糖値における差は、効果の欠如によるものではなく（Module 2.7.3.3.2.4）、主に 2 型糖尿病患者と比較すると 1 型糖尿病患者で 1 週間の効果が等しく分配されていない（2.5.3.2.4 項）ことによることが示唆された。

2.5.4.5　1 週間あたりのインスリン投与量

実臨床下では、インスリン投与量は、血糖コントロールと低血糖のリスクのバランスを考慮し、個々の必要量に基づいて決定される。すべての第 3 相試験において、事前に規定された目標血糖値の達成を目指して被験者ごとに投与量を調節した。

ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験ではインスリン イコデク及び 1 日 1 回投与の Basal インスリンに対して treat-to-target 法を採用したが、ONWARDS 5 試験ではより実践的（pragmatic）な方法を採用し、1 週間あたりの平均インスリン投与量をエンドポイントに含めなかった。

全体として、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者に対して、インスリン イコデクは 70 単位の週 1 回投与（典型的な 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤の開始用量である 10 単位の 7 倍量）で開始することが安全かつ有効であることが示された。同様に、インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者に対して、1：1 での同単位（試験参加前に使用していた 1 日 1 回投与の Basal インスリン投与量の 7 倍量）でインスリン イコデクに切り替え、初回投与時のみ 50%増量した用量を投与することが安全かつ有効であることが示された（Module 2.7.3.4.2.1.2）。

1 型糖尿病患者については、ONWARDS 6 試験において、1：1 での同単位（試験参加前に使用していた 1 日 1 回投与の Basal インスリン投与量の 7 倍量）でインスリン イコデクに切り替え、初回投与時のみベースラインの HbA1c 値及び試験参加前の Basal インスリン療法により 50%又は 100%増量した用量を投与することが安全かつ有効であることが示された。無作為割り付け前にインスリン グラルギン 300 単位/mL の投与又は Basal インスリンの 1 日 2 回投与を受けていた被験者は、ベースライン時の HbA1c にかかわらず、初回投与時に 50%増量した用量の投与を受けた。ONWARDS 6 試験の結果に基づき、本申請における推奨用法・用量では、すべての 1 型糖尿病患者に対して初回投与時に 50%増量した用量の投与に簡略化した。この推奨用法・用量は、2 型糖尿病患者に対する推奨用法・用量と同様である。1 型糖尿病患者において、インスリン イコデクへの切り替え方法を簡略化した理由については、Module 2.7.3.4.2.1.3 に示す。

インスリン イコデクの推奨用法・用量については 2.5.6 項に示す。推奨用法・用量は、インスリン イコデクが対照薬である 1 日 1 回投与の Basal インスリンと同等の効力を示すことに基づき設定した。

インスリン イコデクの有効性が 1 日 1 回投与のインスリンアナログと同等であるという主なエビデンスは第 3 相試験プログラムから得られた。ONWARDS 試験全体で、投与終了時点での 1 週間あたりの総インスリン投与量の対照薬に対するインスリンイコデクの比の推定値は、0.92～1.10 の範囲であった（Module 2.7.3.2.2）。ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 6 試験では、予定された投与期間の最後の 2 週間において、1 週間あたりの総インスリン投与量（Basal インスリン及び Bolus インスリンを含む）の平均値に統計的な有意差は認められなかったが、1 週間あたりの総インスリン投与量がインスリン イコデク群で ONWARDS 4 試験では統計的に有意に少なく、ONWARDS 2 試験では

統計的に有意に多かった（表 2.5.4-1）。2 つの Basal-Bolus 試験（2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 4 試験と 1 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 6 試験）では、対照群と比較してインスリン イコデク群で 1 週間あたりの Basal インスリン投与量の平均値が統計的に有意に多く、1 週間あたりの Bolus インスリン投与量の平均値が統計的に有意に少なかった。治療間の比の推定値は±10%の範囲内であり、この差がわずかな差であることが示唆されたことから、1 週間あたりの総インスリン投与量はいずれの試験においても同様であると考えられた（表 2.5.4-1）。全体として、第 3 相試験に組み入れた被験者において、対照薬である 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較してインスリン イコデクはほぼ同程度の投与量でありながら、同様又はより良好な有効性を示した（Module 2.7.3.3.3）。

第 3 相試験から得られたエビデンスを裏付けるため、3 つの臨床薬理試験（4314 試験、4225 試験及び 4422 試験）では、直接モデル化し、インスリン グラルギン 100 単位/mL 及びインスリン デグルデクと比較したインスリン イコデクの相対的生物学的有効性を推定した。3 つの試験すべてにおけるモデリングから、相対的生物学的有効性は約 100%と推定され（Module 2.7.2.3.3.1.3）、インスリン イコデクの 1 単位が 1 日 1 回投与の Basal インスリンと同等の効力を有することが示唆された。

2.5.4.6 患者報告アウトカム

客観的評価を補足することを目的として、インスリン イコデクの投与が治療満足度に与える影響を評価するために患者報告アウトカムを ONWARDS 2 試験、ONWARDS 5 試験及び ONWARDS 6 試験に含めた。臨床的には、患者報告アウトカムは治療のベネフィットに関する患者の直接的な視点を提供することが重要であると考えられており、実臨床に情報を提供するための追加のエビデンスの情報源を提供することが可能である [66, 67]。患者報告アウトカムは、臨床医や他の誰によっても患者の反応を解釈することなく、患者から直接もたらされる患者の健康状態の報告である [68]。

ONWARDS 2 試験、ONWARDS 5 試験及び ONWARDS 6 試験では、糖尿病患者における糖尿病治療法に対する治療満足度の変化量を評価するために糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）を用いた臨床アウトカム評価を実施した（Module 2.7.3.3.4）。6 項目バージョンの DTSQ 質問票は、簡便性と有効性を含む治療経験の顕著な特徴に関する被験者の評価に焦点を当てており、世界保健機関（WHO）によって推奨されている手法である [69-72]。

2 型糖尿病患者では、両投与群の被験者において DTSQ の総スコアのベースラインからの改善が報告された。インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 5 試験）及び 2 型糖尿病患者を対象に Basal インスリンの切り替えを行った試験（ONWARDS 2 試験）では、ベースラインからのスコアの改善が認められ、治療満足度のスコアの改善は対照薬である 1 日 1 回投与の市販の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に大きかった（表 2.5.4-1）。週 1 回投与のインスリン イコデク群の 2 型糖尿病患者では、治療満足度に関する項目における改善の平均（推定値）は ONWARDS 5 試験で 4.68（1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 3.90）、ONWARDS 2 試験で 4.22（1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 2.96）であった（Module 2.7.3.2.2）。DTSQ の結果から、2 型糖尿病患者では対照薬である 1 日 1 回投与のインスリンと比較して週 1 回投与のインスリン イコデクで治療満足度が高かったことが示唆された。

1 型糖尿病患者では、両投与群の被験者において DTSQ の総スコアのベースラインからの改善が報告され、改善の平均（推定値）はインスリン イコデク群で 1.97、インスリン デグルデク群で 3.06 であっ

た（Module 2.7.3.2.2.3）。インスリン イコデク群と比較して、インスリン デグルデク群で統計的に有意に DTSQ スコアが改善した。2 型糖尿病患者で認められた変化量と比較して DTSQ スコアの改善が小さかったことは、インスリン イコデク群において Bolus インスリンの投与量を頻回に調節する必要性が高まったことによるものと考えられる。1 型糖尿病患者においては、Basal インスリンの投与を週 1 回に減らしても Bolus インスリンの投与の必要性が残っているために、全体的な治療の柔軟性や利便性へ同様の影響を及ぼさないと考えられた。

ONWARDS 5 試験では、treatment related impact measures – diabetes（TRIM-D）質問票の治療遵守に関するドメインを用いて、予定された投与終了時における投与群間の治療遵守状況を評価及び比較した。TRIM-D は、糖尿病治療及び管理が日常生活に与える影響を測定するものである [73]。本試験では、2 型糖尿病患者において、TRIM-D の治療遵守に関するドメインのスコアが対照薬である市販の 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（87.37）と比較してインスリン イコデク群（90.42）で統計的に有意に高く、各国の実臨床に従って投与した 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較して投与量ガイドアプリを用いたインスリン イコデクは治療遵守状況を改善できる可能性があることが示唆された（Module 2.7.3.3.4.2）。

2.5.4.7　部分集団における有効性の結果の比較

インスリン イコデクの有効性の反応が部分集団によって異なるかを検討するため、主要な血糖パラメータである HbA1c について、事前に規定したサブグループ解析を実施した。

内因性要因及び外因性要因（年齢、性別、BMI、人種、民族、地域、ベースラインの HbA1c、糖尿病罹病期間、推定腎機能、推定肝機能、試験参加前のスルホニルウレア薬（SU）の使用、試験参加前の GLP-1 受容体作動薬の使用、試験参加前のインスリン療法：Module 2.7.3、表 2.7.3.3-7）とインスリン イコデクの投与に対する HbA1c の反応性の検討から、全体として、各試験のいずれのサブグループにおいてもインスリン イコデクの一貫した治療効果が示された（Module 2.7.3.3.5）。唯一認められた違いは ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験の腎機能障害サブグループにおけるわずかな違いであった。治療間差に特定の傾向は認められなかった（すなわち、腎機能障害の程度による HbA1c の変化量に特定の傾向は認められなかった）（Module 2.7.3.3.5.2.3）。これは、インスリン イコデクの薬物動態特性が腎機能障害を有する被験者においても同様に認められたこと（2.5.3.2.6 項、Module 2.7.2.3.2.8.7）と一致するものであった。また、治療間差は人種のサブグループを通じて一貫しており、治療と人種との間に統計的に有意な交互作用は認められず（Module 2.7.3.3.5.1.4）、薬物動態特性における違いも認められなかった（Module 2.7.2.3.2.8.5）。これは、各投与群における被験者数が少なかった黒人／アフリカ系アメリカ人（各試験において 2～28 例）にも当てはまる。試験開始前の SU、GLP-1 受容体作動薬、インスリンの使用の治療効果への影響は限定的であり、統計的に有意な交互作用は認められなかった（Module 2.7.3.3.5.3）。

抗インスリン イコデク抗体の産生については、Integrated summary of immunogenicity (Module 5.3.5.3) Section 5.1.1.2 に記載する。抗インスリン イコデク抗体の存在は、インスリン イコデクの有効性プロファイル及び 1 週間あたりのインスリン イコデク投与量のいずれにも影響を及ぼすことはないと結論付けられた。

日本人被験者が組み入れられた ONWARDS 1 試験 ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験について、日本人集団におけるベースライン特性及び有効性の結果を全集団と比較した。4 つの試験において、検討を行った内因性民族的要因のベースライン特性（年齢、性別、糖尿病罹病期間、BMI、eGFR、ベースラインの HbA1c 及びベースラインの空腹時血糖値）は日本人集団と全集団の間で概ね同様であったが、4 つの試験のすべてにおいて全集団と比較して日本人集団では eGFR の平均が低く、一部の試験において、BMI の平均が低く、女性の割合が低かった。日本人集団と全集団の間で認められたベースライン特性の違いは、試験結果の評価について臨床的に意味のある影響を与えるものではないと考えられた（Module 2.7.3.3.6.2）。いずれの試験においても、有効性及び安全性の評価は適切に行うことができると判断した。

4 つの試験では、HbA1c、TIR、空腹時血糖値及び 1 週間あたりのインスリン投与量についての有効性の結果に、日本人と全集団との間で一貫した傾向が認められた（Module 2.7.3.3.6.3）。

2.5.4.8 ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）の延長パートから得られた有効性の結果

ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）は、それぞれ 52 週及び 26 週に主要解析を行う主要パートと追加の 26 週の延長パートから構成される。

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 1 試験（4477 試験）では、全体として、延長パートの終了時点（78 週）における有効性の結果は、主要パート（52 週）で認められた結果と概ね同様であった。HbA1c は 26 週まで低下し、その後は 78 週まで安定して推移した（Module 2.7.3、図 2.7.3.5-4）。HbA1c 低下について 52 週で認められたインスリン イコデクを支持する治療間の数値的な差は 78 週まで維持されたが、78 週において治療間に統計的な有意差は認められなかった。HbA1c のベースラインから 78 週までの変化量の推定値は、インスリン イコデク群で-1.55%、インスリン グラルギン群で-1.44%であった〔治療間差の推定値：-0.11%（95%信頼区間：-0.22; 0.00）〕。78 週において HbA1c 7%未満の達成に関するオッズは、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。HbA1c 6.5%以下の達成に関するオッズもインスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で高かったが、統計的な有意差は認められなかった。レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満又は HbA1c 6.5%以下の達成に関するオッズは、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった（レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合の推定値は、インスリンイコデク群で 54.45%、インスリン グラルギン群で 46.36%。HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合の推定値は、インスリンイコデク群で 33.47%、インスリン グラルギン群で 27.35%であった）（Module 2.7.3、表 2.7.3.2-7）。

ONWARDS 1 試験（4477 試験）において、78 週の HbA1c、TIR、空腹時血糖値及び 1 週間あたりインスリン投与量について、日本人集団と全集団で認められたインスリン イコデクの有効性プロファイルは同様であった（Module 2.7.3.5.2.1）。

1 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 6 試験（4625 試験）試験では、全体として延長パート終了時点（52 週）における有効性の結果は、主要パート（26 週）で認められた結果と概ね同様であった。HbA1c は両投与群共にベースラインから 10 週まで低下し、その後は緩やかに上昇する傾向が認めら

れ、最終来院時には投与群間でやや乖離した（Module 2.7.3、図 2.7.3.5-6）。HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量の推定値は、インスリン イコデク群で-0.37%、インスリン デグルデク群で-0.54%であった。ベースラインから 52 週までの HbA1c の低下量は、統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった〔治療間差の推定値：0.17%（95%信頼区間：0.02; 0.31）〕。52 週において HbA1c 7%未満又は HbA1c 6.5%以下の達成に関するオッズについては、投与群間に統計的な有意差は認められなかった。レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満又は HbA1c 6.5%以下の達成に関するオッズは、統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった（レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合の推定値は、インスリンイコデク群で 7.21%、インスリン デグルデク群で 11.63%。HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合の推定値は、インスリンイコデク群で 3.56%、インスリン デグルデク群で 7.50%であった）（Module 2.7.3、表 2.7.3.2-19）。

HbA1c の低下量について、全集団と同様の傾向が日本人集団にも認められたが、投与群間の差はより顕著であった〔治療間差の推定値：0.44%（95%信頼区間：0.13; 0.75）〕。日本人集団と全集団との間のこの HbA1c の傾向に影響を及ぼす要因について検討を行った。この検討の詳細については、Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Section 3.4.2 に示す。その他の有効性の結果について、TIR、空腹時血糖値、1 週間あたりの平均インスリン投与量におけるインスリン イコデクの治療効果は、日本人集団と全集団で一貫した傾向が認められた。有効性に関するデータの総合的な検討に基づくと、全集団で認められた 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの有効性は、日本人 1 型糖尿病患者においても同様に期待できると考える（Module 2.7.3.5.2.2）。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 曝露

インスリン イコデクを投与された被験者数は、対象患者集団である 1 型糖尿病又は 2 型糖尿病の成人患者においてインスリン イコデクの安全性プロファイルを評価するには十分であり、ICH ガイドラインに規定された曝露に関する要件を満たしているものと考えられる [51, 52]。

曝露期間は on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間の長さと定義した。第 3 相併合データ及び試験別の曝露を表 2.5.5-1 に示す。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間におけるインスリン イコデクの総曝露は、第 3 相併合データでは 1681.23 曝露人・年（PYE）、2 型糖尿病併合データでは 1538.92 PYE、1 型糖尿病患者（ONWARDS 6 試験）では 142.31 PYE であった。

表 2.5.5-1　　併合及び試験別の曝露状況－要約－安全性解析対象集団

	Insulin icodec		Daily basal insulin		Total	
	N	(PYE)	N	(PYE)	N	(PYE)
Phase 3a pool	2170	(1681.23)	2170	(1680.58)	4340	(3361.81)
T2D pool	1880	(1538.92)	1878	(1536.46)	3758	(3075.38)
ONWARDS 1	492	(485.88)	492	(485.03)	984	(970.91)
ONWARDS 2	262	(155.25)	263	(152.77)	525	(308.02)
ONWARDS 3	293	(170.90)	294	(171.13)	587	(342.03)
ONWARDS 4	291	(167.36)	291	(166.80)	582	(334.16)
ONWARDS 5	542	(559.54)	538	(560.72)	1080	(1120.26)
ONWARDS 6	290	(142.31)	292	(144.12)	582	(286.43)

N: Number of subjects, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), T2D: Type 2 diabetes. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 3, ONWARDS 6), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4), and once-daily analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300) (ONWARDS 5). Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. T2D pool: ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1.

インスリン イコデクの安全性プロファイルを幅広い被験者で十分に評価できるようにするため、本臨床開発プログラムでは高齢者〔65 歳以上（30.8%）〕のみならず、スクリーニング時点で心疾患を有する被験者（20.9%）、慢性腎臓病を有する被験者（4.5%）についても十分な被験者数を登録した（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.4～Table 7.1.22）。個々の試験及び併合データにおける被験者の内訳、ベースライン特性及び被験者背景は投与群間で概ね同様であった（Module 2.7.3.3.1 及び Module 2.7.4.1.2）。

2.5.5.2 有害事象プロファイル

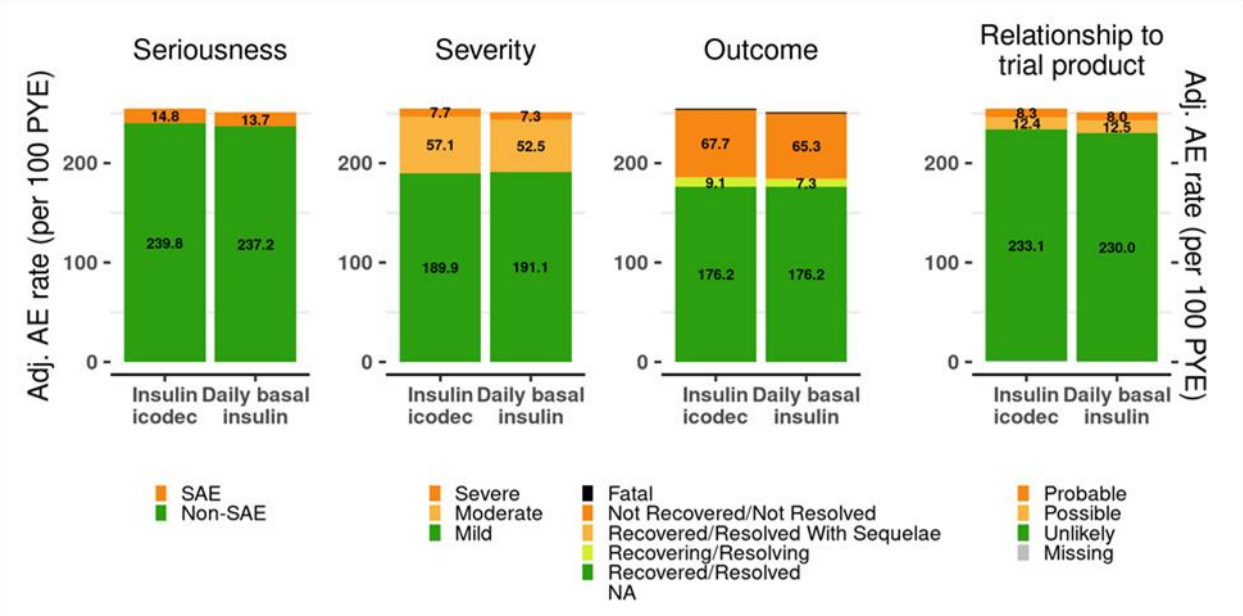
インスリン イコデクの全体的な有害事象プロファイルは 1 日 1 回投与の Basal インスリンと同様であった。個々の試験（表 2.5.5-2）及び第 3 相併合データ（図 2.5.5-1）における有害事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で概ね同程度であった。試験間でみられた差は、試験期間、試験対象集団及び試験デザインの違いによるものである。高頻度（5%以上）で報告された有害事象（基本語別）の分布は 6 つの第 3 相試験で同様であった。有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象の報告には 6 つの試験で同様のパターンが認められた（Module 2.7.4.2.1）。

表 2.5.5-2　第 3 相試験で報告された有害事象の要約－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団

Population		Trial /duration (weeks)		Total AEs		Serious AEs		Severe AEs	
				Insulin icodec	Daily basal insulin	Insulin icodec	Daily basal insulin	Insulin icodec	Daily basal insulin
T2D	Insulin naive	ONWARDS 1	%	71.3	68.1	10.4	10.0	3.7	4.1
		/ 52[a]	R	252.53	239.57	15.23	15.05	5.35	7.01
		ONWARDS 3	%	60.4	56.8	5.1	5.1	4.4	1.4
		/ 26	R	299.01	247.76	12.87	10.52	8.19	2.34
		ONWARDS 5	%	51.5	50.2	8.3	10.6	5.2	7.1
		/ 52	R	146.37	141.78	12.33	15.16	6.08	11.24
	Basal switch	ONWARDS 2	%	61.5	51.0	8.4	6.1	4.2	4.2
		/ 26	R	300.17	214.70	19.32	13.09	10.95	8.51
	Basal/ bolus	ONWARDS 4	%	58.8	57.4	7.6	8.6	4.5	4.1
		/ 26	R	271.87	329.74	20.91	19.78	11.95	8.39
T1D	Basal/ bolus	ONWARDS 6	%	65.2	65.1	3.8	2.4	3.1	1.4
		/ 26[a]	R	356.27	429.50	10.54	6.24	7.03	3.47

Notes: [a] main part of trial. Trial designs are provided in 表 2.5.4-1. **Abbreviations**: AE = adverse event; % = percentage of subjects with one or more events; R = rate (number of adverse events per 100 PYE); PYE = patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days).

図 2.5.5-1　有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－概要－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）



AE rate: Rate (number of adverse events per 100 patient years of exposure). Adj.: Adjusted rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. Safety analysis set. Event rates <5.0 are shown in bar plots but numbers are not displayed. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

個々の試験における有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で概ね同程度であった（Module 2.7.4.2.1.1）。試験対象集団間に軽微な差がみられたが、いずれの試験又は試験対象集団においても投与群間で一貫した差はみられなかった。大部分の有害事象は軽度であり、重度の有害事象の単位時間あたりの発現件数は少なく、投与群間で同程度であった。

有害事象の全体的なパターンは第 3 相併合データ、2 型糖尿病併合データ及び 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で同様であったが、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、2 型糖尿病併合データと比較して 1 型糖尿病患者集団で低かった。1 型糖尿病患者集団において、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で高く、重篤な有害事象、重度の有害事象ともに基本語で「低血糖」の事象がより多く報告されたことによるものであった（表 2.5.5-2、2.5.5.3.2 項）。

2 型糖尿病併合データにおいて、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であり、インスリン イコデク群で 21 例（1.1%）27 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 18 例（1.0%）23 件であった（Module 2.7.4、付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.54）。1 型糖尿病患者集団では、インスリン デグルデク群の 1 例（0.3%）で治験薬の投与中止に至った有害事象が報告され、インスリン イコデク群では報告されなかった〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.18〕。

死亡に至った有害事象及び死亡に関するインスリン イコデクの安全性プロファイルは 1 日 1 回投与の Basal インスリンと同様であった。第 3 相併合データでは、死亡に至った有害事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（0.6%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（0.6%）で同様であり、イベント判定委員会の分類による死因に差は認められなかった。インスリン イコデク群では、治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された、死亡に至った有害事象は認められなかった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-11 及び表 2.7.4.2-12）。

2.5.5.2.1　注目すべき安全性領域

インスリンを用いた治療経験及び規制当局からの助言及び要求事項に基づき、インスリン イコデクの安全性の評価において注目すべき安全性領域を事前に定義した（Module 2.7.4、表 2.7.4.1-4）。第 3 相併合データに基づく注目すべき安全性領域ごとの結論を表 2.5.5-3 に示す。

表 2.5.5-3　　注目すべき安全性領域の結論の要約

注目すべき安全性領域	観察人・年又は曝露人・年あたりの発現件数及び結論	参照
新生物	単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で4.44件/100 PYO、1日1回投与のBasalインスリン群で5.18件/100 PYOであった。新生物の発現頻度には全体としてインスリン イコデクと1日1回投与のBasalインスリンとの間に差はみられなかった。	Module 2.7.4.2.2.1
網膜障害	単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で9.85件/100 PYO、1日1回投与のBasalインスリン群で10.22件/100 PYOであった。有害事象及び眼の検査の評価からは、網膜障害のリスクが1日1回投与のBasalインスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。	Module 2.7.4.2.2.2

注目すべき安全性領域	観察人・年又は曝露人・年あたりの発現件数及び結論	参照
高血糖（糖尿病ケトアシドーシスを含む）	単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で0.66件/100 PYE、1日1回投与のBasalインスリン群で1.38件/100 PYEであった。高血糖（糖尿病ケトアシドーシスを含む）のリスクが1日1回投与のBasalインスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。	Module 2.7.4.2.2.3
低カリウム血症	インスリン イコデク群で2件、1日1回投与のBasalインスリン群で1件認められた。低カリウム血症のリスクが1日1回投与のBasalインスリンと比較してインスリン イコデクの方が高いことは示されなかった。	Module 2.7.4.2.2.4
その他の糖尿病細小血管合併症	単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で0.85件/100 PYO、1日1回投与のBasalインスリン群で1.34件/100 PYOであった。有害事象及びeGFRの評価からは、その他の糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害）のリスクが1日1回投与のBasalインスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。	Module 2.7.4.2.2.5
臨床的に問題となる末梢性浮腫	単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で1.57件/100 PYE、1日1回投与のBasalインスリン群で0.87件/100 PYEであった。これらのデータからは末梢性浮腫のリスクが1日1回投与のBasalインスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。	Module 2.7.4.2.2.6
リポジストロフィー	インスリン イコデク群で1件、1日1回投与のBasalインスリン群で2件認められた。リポジストロフィーのリスクが1日1回投与のBasalインスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。	Module 2.7.4.2.2.7
限局性アミロイドーシス	限局性アミロイドーシスは第3相併合データでは報告されなかったため、限局性アミロイドーシスのリスクが1日1回投与のBasalインスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。	Module 2.7.4.2.2.8
心血管障害	インスリン イコデク群で86件、1日1回投与のBasalインスリン群で77件の事象がイベント判定委員会に送付された。このうち、インスリン イコデク群の34件及び1日1回投与のBasalインスリン群37件がイベント判定委員会により確認された。インスリン イコデクの第3相試験におけるイベント判定委員会により確認された心血管系事象の評価、心電図データ及びMACEのメタアナリシスから、心血管系事象のリスクが1日1回投与のBasalインスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。	Module 2.7.4.2.2.9
注射部位反応	注射部位反応は注射剤を投与した際に起こる可能性がある。注射部位反応を発現した被験者は少数であったため、注射部位反応のリスクが1日1回投与のBasalインスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。第3相併合データでは、注射部位反応のMedDRA検索で特定された有害事象の単位時間あたりの発現件数は、1日1回投与のBasalインスリン群（3.97件/100 PYE）と比較してインスリン イコデク群（6.04件/100 PYE）で多かった。注射部位反応の大部分がダブルダミー二重盲検試験（ONWARDS 3試験）で収集されたデータによるものであり、第3相併合データで認められた148件中84件（非重篤な事象）を占めた。	Module 2.7.4.2.2.10
誤用及び乱用を含む投薬過誤	投薬過誤を報告した被験者の割合はインスリン イコデク群と1日1回投与のBasalインスリン群で同様であった。初回投与時の増量を行った試験のインスリン イコデク群で過量投与及び投薬ミスが多くみられたのは、主に投与開始後10日以内に報告されたことによることから、これらの事象が初回投与時の増量に関連するものであることが示唆される。全体的には、投薬過誤の発生件数は少なく、インスリン イコデク群と1日1回投与のBasalインスリン群で同程度であった。	Module 2.7.4.5.6

注目すべき安全性領域	観察人・年又は曝露人・年あたりの発現件数及び結論	参照
過敏症及び全身性過敏症	過敏症反応（事前に規定したMedDRA検索で特定）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で6.20件/100 PYE、1日1回投与のBasalインスリン群で7.47件/100 PYEであり、過敏症反応のリスクが1日1回投与のBasalインスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。 治験責任医師の報告による全身性過敏症の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で0.89件/100 PYE、1日1回投与のBasalインスリン群で0.52件/100 PYEであった。過敏症反応のリスクが1日1回投与のBasalインスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。過敏症反応と報告された事象の詳細な医学的評価を実施した。この因果関係の評価から、基本語「蕁麻疹」、「口唇腫脹」、「顔面腫脹」がインスリン イコデクと関連すると考えられる。上記のいずれかの基本語の全身性過敏症反応を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（0.4%）と1日1回投与のBasalインスリン群（0.6%）で同様であった。	Module 2.7.4.2.2.11
稀な事象	単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で6.28件/100 PYO、1日1回投与のBasalインスリン群で5.84件/100 PYOであった。稀な事象の評価からは、稀な事象のリスクが1日1回投与のBasalインスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示唆されなかった。	Module 2.7.4.2.2.13

脚注：単位時間あたりの発現件数は、MedDRA 検索に基づく。**略語：**eGFR = 推算糸球体濾過量; MACE = 主要な心血管イベント; PYE = 曝露人・年; PYO = 観察人・年

2.5.5.3 低血糖

Basal インスリン療法は、低血糖のリスクを伴う。全体として、2 型糖尿病患者においてはインスリン イコデクの低血糖のリスクは低く、1 日 1 回投与の Basal インスリンと同程度であったのに対し、1 型糖尿病患者においては 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較してインスリン イコデクで低血糖のリスクが高かった（Module 2.7.4.2.1.6）。2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者においてベースラインの腎機能、BMI、年齢及び試験で分類したところ、サブグループ間で重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数に特定のパターンは認められなかった。

2.5.5.3.1 2 型糖尿病患者集団における低血糖（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験）

すべての 2 型糖尿病患者集団を対象とした試験（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験）を通じて、重大な低血糖（レベル 3）の発現件数、単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群、1 日 1 回投与の Basal インスリン群ともに低かった。2 型糖尿病患者を対象とした 5 試験（1880 例がインスリン イコデクの投与を受けた）を通じて、インスリン イコデクの投与を受けた被験者では 5 例 8 件の重大な低血糖（レベル 3）が発現し、予想された通り、このうちの 4 例 7 件が Basal-Bolus 療法で治療中の被験者を対象とした試験（ONWARDS 4 試験）で発現した。ONWARDS 4 試験では、重大な低血糖（レベル 3）の単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与の Basal インスリン（インスリン グラルギン）群よりインスリン イコデク群で多かった（表 2.5.5-4、Module 2.7.4.2.1.6.2.1）。重大な低血糖のうち夜間低血糖は少数であり、重大な夜間低血糖はインスリン イコデク群では認められなかった。

2 型糖尿病患者集団において、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満、血糖測定器により確認〕を発現した被験者の割合は低く、

全体的に 1 日 1 回投与の Basal インスリン群とインスリン イコデク群で同程度であった（表 2.5.5-4、Module 2.7.4.2.1.6.2.2）。試験を通じて、低血糖の単位時間あたりの発現件数は、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 4 試験）においては投与群間で同様であったことを除き、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で多かった。2 型糖尿病患者集団における単位時間あたりの発現件数の群間差は、主に少数の被験者が臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を多く発現したことによると考えられる。単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で同様又は多かったが、統計的に有意な差は認められなかった（Module 2.7.4.2.1.6.2.2）。インスリン イコデクの投与を受けた 2 型糖尿病患者の臨床的に問題となる低血糖を発現した被験者の割合は、2 型糖尿病患者を対象とした 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤の臨床試験でこれまでに報告されているデータの範囲内であった [53, 55, 74]。この比較にあたっては、試験方法、投与量調節の目標値、低血糖の基準値、及び経口糖尿病薬に違いがあることを考慮する必要がある [75-77]。2 型糖尿病患者集団において、これらの低血糖の単位時間あたりの発現件数について統計的に有意な差は認められなかった（Module 2.7.4.2.1.6.2.2）。ONWARDS 2 試験を除く 2 型糖尿病患者集団を対象としたすべての試験において、重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で低いか同様であった（Module 2.7.4.2.1.6.2.2）。

2 型糖尿病患者の大多数の被験者（98.6%超）では重大な低血糖（レベル 3）は発現しなかった。インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験）の大多数の被験者（88%超）及び Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験）の大多数の被験者（85%超）では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）は発現しなかったのに対し、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 4 試験）では、その割合はインスリン イコデク群で 48.5%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 44.3%であった（Module 2.7.4.2.1.6.2.4）。

インスリン イコデク群において低血糖のリスクが時間とともに増大することは示されなかった（インスリン イコデク群の曲線の傾きは時間の経過とともに一定又は小さくなったことに基づく）。ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験において、投与量調節期間及び維持期間が定義され、投与量調節期間は治験薬の初回投与日から 12 週、維持期間は 12 週から投与終了来院日又は主要パートの最終来院日のいずれかのうち早い日までとした。2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験を除く）では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも維持期間と比較して投与量調節期間の方が少ないか同様であった。ONWARDS 2 試験では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも維持期間と比較して投与量調節期間の方が多く、これは両投与群において投与量の調節が時間とともに改善されたことを反映している可能性がある（Module 2.7.4、図 2.7.4.2-5）。

全体として、重大な低血糖（レベル 3）、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）又は低血糖の警告値（レベル 1）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群では週 1 回投与後 2～4 日に最も多かったが、1 日 1 回投与の Basal インスリン群では 1 週間を通して同様であった

（Module 2.7.4.2.1.6.2.5）。しかし、インスリン イコデク群で認められた 1 週間の低血糖のばらつき（weekly variation）は、文献で報告されているインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者における 1 日 1 回投与の Basal インスリンの日内変動（daily variation）よりも小さいと考えられた[78]。

被験者が入力する電子日誌の Hypoglycaemic Episode Form に収集された血糖自己測定データを用いて、報告された低血糖の持続時間を事後に検討した。利用可能なデータから、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の大部分は、いずれの投与群においても持続時間が 60 分未満であった（持続時間の中央値はインスリン イコデク群で 19.0～31.5 分、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 14.0～22.0 分であった）。これは、インスリン イコデクとインスリン グラルギンの過量投与後の低血糖反応を検討した臨床薬理試験の結果（2.5.3.2.7 項）と一致している（Module 2.7.4.2.1.6.2.6）。

低血糖の単位時間あたりの発現件数が少なかったことと一致して、TBR は低く、国際的なガイドラインにおける臨床的目標値の範囲内であった（2.5.4.4.2 項）[61]。

表 2.5.5-4　　低血糖の概観

				Insulin icodec				Daily basal insulin			
				N	%	E	R	N	%	E	R
Level 2 or 3 hypo-glycaemia	T2D	Insulin naive	ONWARDS 1	48	9.8	144	29.64	52	10.6	78	16.08
			ONWARDS 3	26	8.9	53	31.01	18	6.1	25	14.61
			ONWARDS 5	64	11.8	104	18.59	45	8.4	81	14.45
		Basal switch	ONWARDS 2	37	14.1	113	72.79	19	7.2	42	27.49
		Basal bolus	ONWARDS 4	150	51.5	944	564.05	162	55.7	938	562.49
	T1D	Basal bolus	ONWARDS 6	247	85.2	2836	1992.86	223	76.4	1495	1037.33
Level 3 hypo-glycaemia	T2D	Insulin naive	ONWARDS 1	1	0.2	1	0.21	3	0.6	3	0.62
			ONWARDS 3	0	-	-	-	2	0.7	2	1.17
			ONWARDS 5	0	-	-	-	4	0.7	5	0.89
		Basal switch	ONWARDS 2	0	-	-	-	1	0.4	1	0.65
		Basal bolus	ONWARDS 4	4	1.4	7	4.18	2	0.7	3	1.80
	T1D	Basal bolus	ONWARDS 6	9	3.1	47	33.03	9	3.1	17	11.80

Notes: Clinically significant hypoglycaemia (level 2): Plasma glucose value of < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) confirmed by BG meter. Severe hypoglycaemia (level 3): Hypoglycaemia with severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 3, ONWARDS 6), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4), and once-daily analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300) (ONWARDS 5). Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. **Abbreviations**: % = Percentage of subjects with one or more events; BG = Blood glucose; PYE = Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days); E = Number of events; N = Number of subjects; R = Rate (number of adverse events per 100 PYE).

2.5.5.3.2　1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）における低血糖

1 型糖尿病患者において、重大な低血糖（レベル 3）を発現した被験者数及び割合はインスリン イコデク群、1 日 1 回投与の Basal インスリン（インスリン デグルデク）群ともに 9 例（3.1%）で、同様であったのに対し、重大な低血糖（レベル 3）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン デグルデク群（11.80 件/100 PYE）よりインスリン イコデク群（33.03 件/100 PYE）で多かった（表 2.5.5-4、Module 2.7.4.2.1.6.3.1）。これまでに報告されているインスリンの臨床試験[79, 80]と一致して、重大な低血糖（レベル 3）の多くは少数の被験者から報告されており、インスリン イコデク群の 47 件の重大な低血糖（レベル 3）のうち 33 件は 1 例の被験者から報告されていた。重大な低血糖（レベル 3）を報告した被験者に、被験者の特性、低血糖が発現した時期又は既往歴に関する特定の傾向は認められず、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。重大な低血糖の大部分は日中に認められた（Module 2.7.4.2.1.6.3.1）。

重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕を発現した被験者の割合は 1 日 1 回投与の Basal インスリン（インスリン デグルデク）群（76.4%）よりもインスリン イコデク群（85.2%）で高く（表 2.5.5-4）、単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群（1037.33 件/100 PYE）よりインスリン イコデク群（1992.86 件/100 PYE）で統計的に有意に多かった（Module 2.7.4、表 2.7.4.2-23）。重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合もインスリン イコデク群（46.6%）の方がインスリン デグルデク群（33.6%）よりも高く、単位時間あたりの発現件数も統計的に有意に多かった（インスリン イコデク群で 338.00 件/100 PYE、インスリン デグルデク群で 157.51 件/100 PYE）（Module 2.7.4.2.1.6.3.2）。

評価した期間における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の被験者ごとの発現件数は、インスリン イコデク群の約 63%、インスリン デグルデク群の約 82%の被験者では 10 件未満であり、インスリン イコデク群の 14.8%及びインスリン デグルデク群の 23.6%では 0 件であった。重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を 20 件以上発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 14.8%、インスリン デグルデク群で 5.8%であった。重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖を 20 件以上発現した被験者のうち、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（Module 2.7.4.2.1.6.3.4）。

インスリン イコデク群及びインスリン デグルデク群のレベル 3 及びレベル 2 の低血糖の発現件数が多い被験者のベースライン特性を評価したところ、いずれの投与群でも低血糖の発現件数が多い被験者では、低血糖の発現件数が少ない被験者と比較してベースラインの HbA1c が高く、糖尿病罹病期間が長く、体重が低い傾向がみられた（Module 2.7.4.2.1.6.3.4）。

1 型糖尿病患者集団では、ONWARDS 6 試験の最初の数週間における低血糖の発現は相対的に少なく、投与群間で同程度であったが、その後インスリン イコデク群及び Basal インスリン 1 日 1 回投与（インスリン デグルデク）群の曲線は分かれ始めた。重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、治験薬投与開始後 1 ヵ月以降と比較して最初の 1 ヵ月間で同様であったことから、インスリン イコデク群での初回投与時の増量した用量の投与は、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数を増加させなかった。2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 試験でみられたように、ONWARDS

6 試験における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも維持期間と比較して投与量調節期間の方が多く、これは両投与群において投与量の調節が時間とともに改善されたことを反映している可能性がある。インスリン イコデク群の曲線の傾きが維持期間において一定であったことから、インスリン イコデク群において低血糖のリスクが時間とともに増大することは示されなかった（Module 2.7.4、図 2.7.4.2-10）。

全体として、重大な低血糖（レベル 3）、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）又は低血糖の警告値（レベル 1）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群では週 1 回投与後 2～4 日に最も多かった。全体として重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の 1 週間における発現状況を投与後の日数及び期間別にみると、投与量調節期間と維持期間で同様のパターンを示したが、単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群においても投与量調節期間の方が維持期間より多かった。予想された通り、Basal インスリン（インスリン デグルデク）1 日 1 回投与群では 1 週間を通して同様であった（Module 2.7.4.2.1.6.3.5）。

2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 試験及び 4462 試験（2.5.3.2.7 項）でみられたように、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）又は重大な低血糖（レベル 3）の大部分は、1 型糖尿病患者集団でも持続時間が 60 分未満であり（持続時間の中央値はインスリン イコデク群で 13～24 分、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 14～21 分）、インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群で概ね同様であった。

1 型糖尿病患者では TBR はインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で約 5 分長く、TBR は臨床ガイドラインの目標値未満又は近い値であった（2.5.4.4.2 項）[61, 65]。

インスリン イコデク群の評価した投与期間の最後の 4 週間における血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間は 1.02%、血糖値 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の時間は 3.86%であった（2.5.4.4.2 項）。

2.5.5.4 抗体を含む臨床検査値の評価

第 3 相併合データにおいて、血液学的検査値、血液生化学的検査値又は脂質パラメータに臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められなかった（Module 2.7.4.3）。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間には、いずれの投与群においても臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められず、ベースライン以降の最低値及び最高値に群間差は認められなかった。

ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験において、抗インスリン イコデク抗体及びヒトインスリンと交叉反応を有する抗インスリン イコデク抗体を評価した。全体として、インスリン イコデクの安全性プロファイルは抗インスリン イコデク抗体の影響を受けないと考えられる（Module 2.7.4.2.2.12）。

ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、試験期間中いずれかの時点で抗インスリン イコデク抗体陽性となった被験者の割合は 70.2～79.0%であり、このうち大部分でヒトインスリンと交叉反応を有する抗体が認められた（66.7～77.4%）〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Table 5-2〕。ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験では、抗インスリン イコデク抗体価のベースラインから事後調査までの変化量と重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数との間に有意な相関は認められなかった。1 型糖尿病患者集団を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）は、2022 年 9 月 19 日の cut-off date 時点で進行中であっ

たため、この分析に事後調査時の抗インスリン イコデク抗体価は含まれていない。詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

インスリン イコデクの投与により抗インスリン イコデク抗体が産生される可能性は、全体としてすべての集団で高いと考えられる。しかし、ベースラインから事後調査までの抗体価の変化量とレベル 2 及び 3 の低血糖の単位時間あたりの発現件数との間に統計的に有意な相関は認められておらず、報告された事象から、 抗インスリン イコデク抗体は注射部位反応及び過敏症反応などの有害事象と相関しないと考えられる〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）〕。以上のことから、インスリン イコデクの免疫原性のリスクは懸念すべき臨床的影響を引き起こすものではないと考えられ、ベネフィット・リスクプロファイルの評価に影響を及ぼすものではないと考える。

2.5.5.5 バイタルサイン及び身体的所見

身体所見として全身の所見及び体重を評価した。体重を除く身体所見のカテゴリーの改善又は悪化についてインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群との間に問題となる違いは認められなかった（Module 2.7.4.4.1）。

バイタルサイン（脈拍数及び血圧）を第 3 相試験のベースライン及び選択した来院時に測定した。第 3 相併合データでは、血圧及び脈拍数はインスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群のいずれにおいても安定していた（Module 2.7.4.4.2）。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間には、いずれの投与群においても臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められず、ベースライン以降の最低値及び最高値に群間差は認められなかった。

2.5.5.5.1 体重

血糖コントロールを改善するインスリン治療で予測されるとおり、ONWARDS 2 試験のインスリン デグルデク群を除き、すべての試験及びすべての投与群において、平均体重はベースラインから投与終了時まで増加した。体重増加量の推定値は、ONWARDS 試験全体を通じてインスリン イコデク群で 1.29～2.77 kg の範囲であった。

すべての第 3 相試験（ONWARDS 2 試験を除く）において、体重のベースラインから評価した投与期間終了までの変化量（推定値）に投与群間で統計的有意差は認められなかった（Module 2.7.4.4.1.1）。ONWARDS 2 試験では、1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与を受けた被験者でベースラインから評価した投与期間終了まで体重に変化がみられなかった。Basal インスリン治療の開始により通常は体重が増加する [81]が、ONWARDS 2 試験では 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で増加しなかったため、インスリン イコデク群で統計的に有意に増加がみられる結果となった。全体として、ベースラインから評価した投与期間終了までの体重の変化量の推定値は、試験を通じて 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の方が好ましい傾向がみられた。

以上のことから、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験で認められた体重の変動はインスリン治療でこれまで観察されてきたことを反映しているものであり、インスリン イコデクの臨床的リスクではないと考えられた [81]。

2.5.5.6 部分集団における安全性の結果の比較

試験間の結果における類似性及び違い、ならびに安全性データの解釈におけるそれらの影響について解析した。全体として、サブグループに分けたとき、インスリン イコデクの有害事象プロファイルは 1 日 1 回投与の Basal インスリンと同様であると考えられ、内因性要因及び外因性要因（年齢、性別、BMI、人種、民族、地域、ベースラインの HbA1c、糖尿病罹病期間、推定腎機能及び肝機能、試験参加前のインスリン治療、ならびに COVID-19、Module 2.7.4、表 2.7.4.1-7）のいずれについても、インスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンとの間に臨床的問題となる違いは認められなかった。インスリン イコデクの有害事象プロファイルは 1 日 1 回投与の Basal インスリンと同様であり、インスリン イコデクの開発プログラムでは、インスリン イコデクと内因性要因及び外因性要因との間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった（Module 2.7.4.5.1 及び Module 2.7.4.5.2）。

全体的にみると、ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では日本人集団と全集団で安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった（Module 2.7.4.5.3）。

2.5.5.7 ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）の延長パートを含む安全性の結果

ONWARDS 1 試験（4477 試験）において、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（インスリン グラルギン）間で、延長パートを含む on-treatment 観察期間に有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数に明らかな違いは認められなかった（Module 2.7.4、表 2.7.4.5-12）。有害事象の重篤性、重症度、治験薬との因果関係及び転帰に関して、2 つの投与群間で明らかな違いは認められなかった。

ONWARDS 6 試験（4625 試験）において、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（インスリン デグルデク）間で、延長パートを含む on-treatment 観察期間に有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数に明らかな違いは認められなかった（Module 2.7.4、表 2.7.4.5-12）。有害事象の重篤性、重症度、治験薬との因果関係及び転帰に関して、2 つの投与群間で明らかな違いは認められなかった。

注目すべき安全性領域について、延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）のデータに基づくインスリン イコデクの有害事象プロファイルは、概ねこれらの試験の主要パートで認められたプロファイルと一致している（Module 2.7.4.5.11.2）。

ONWARDS 1 試験（4477 試験）において、on-treatment 観察期間における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群も main-on-treatment 観察期間と同様であったが、on-treatment 観察期間の単位時間あたりの発現件数は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりもインスリン イコデク群の方が統計的に有意に多かった〔投与群間の比：1.63（95%信頼区間：1.02; 2.61）、p＝0.0428〕（Module 2.7.4.5.11.2）。

ONWARDS 6 試験（4625 試験）において、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で高く、単位時間あたりの発現件数は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（916.07 件/100 人 PYE）と比較してインスリン イコデク群（1700.10 件/100 PYE）で統計的に有意に多かった〔投与群

間の比：1.80（95%信頼区間：1.48; 2.18）、p<0.0001〕〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.60〕。しかし、単位時間あたりの発現件数は main-on-treatment 観察期間と同様であった（Module 2.7.4.5.11.2）。

ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）の延長パートを含む総合的なデータに基づいて、インスリン イコデクの投与を受けたインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者又は 1 型糖尿病患者における低血糖のリスクは、これらの試験の主要パートで認められたリスクと一致していると考えられる。

延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）では、臨床検査値、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に関連する新たな安全性の問題は認められなかった（Module 2.7.4.5.11.3）。

全体として、主要パートと同様に、延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）において、日本人集団と全集団で安全性プロファイル（有害事象及び低血糖）に明らかな差は認められなかった（Module 2.7.4.5.11.4）。

以上のことから、更新された安全性データベースに基づき、延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）において新たな安全性の所見は認められなかった。

2.5.6　推奨用法・用量

概要

インスリン イコデクは週 1 回皮下投与を目的とした Basal インスリンである。インスリン イコデクは、週 1 回、同じ曜日に投与することが推奨される。

有効性及び安全性を検討した第 3 相検証的試験の結果から、インスリン イコデクは 1 日 1 回投与の Basal インスリンと同等の効力を有することが示された。これは、3 つの臨床薬理試験におけるモデリングによっても裏付けられた。インスリン イコデクの 1 単位は、インスリン グラルギン 100 単位/mL の 1 単位、インスリン デテミルの 1 単位、インスリン デグルデクの 1 単位又はヒトインスリンの 1 国際単位に相当する（Module 2.7.2.3.3.1.3 及び Module 2.7.3.3.3）。

製剤中のインスリン イコデクの濃度は 700 単位/mL のみである。必要な投与量を 10 単位刻みで調節する。

2 型糖尿病患者では、臨床開発プログラムに基づき、インスリン イコデクは単独療法においても、経口糖尿病薬、GLP-1 受容体作動薬又は Bolus インスリンとの併用療法においても有効かつ安全であると考えられる。

1 型糖尿病患者では、ONWARDS 6 試験で検討したとおり、インスリン イコデクは食事時のインスリン必要量を補充するために Bolus インスリンと併用しなければならない。

インスリン イコデクは、医師の判断で、個々の患者の必要量に合わせて投与することが推奨される。空腹時血糖値に基づいて血糖コントロールを最適化するために投与量を調節することが推奨される。

インスリン イコデクは半減期が長いため、急性疾患に罹患している期間や、身体活動量又は通常の食事に大きな変化がある場合には投与量の調節は推奨されない。

インスリン イコデクの初期用量

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの初期用量は、海外では週 1 回 70 単位を推奨し、その後の週 1 回の投与量は個別に調節することを検討している。この初期用量は ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験で検討し、インスリン イコデクの投与を安全かつ有効に開始できることが示された（Module 2.7.3.4.2.1.1）。日本におけるインスリン イコデクの推奨初期用量は、1 週間 1 回 30～140 単位とする。これは日本の実臨床を考慮し、市販の 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤の初期用量である 1 日 4～20 単位と一致している（Module 2.7.3.4.2.5.1）。

2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者において、1 日 1 回又は 1 日 2 回投与の Basal インスリンからインスリン イコデクに切り替える場合には、切り替え後の初回投与時のみ 50%増量した用量を投与することでベネフィットが得られる。この切り替え時の増量が推奨されるのは、初回投与時に 50%増量した用量を投与しない場合には定常状態の濃度に到達するまでインスリン イコデクを 2～4 週間投与する必要があるためである。この切り替え方法は ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験で検討し、インスリン イコデクの投与を安全かつ有効に開始できることが示されている（Module 2.7.3.4.2.1.2）。

1 日 1 回又は 1 日 2 回投与の Basal インスリンから切り替える場合、インスリン イコデクの推奨投与量は切り替え前の Basal インスリンの 1 日投与量の 7 倍量とする。初回投与（1 週目の投与）時のみイ

ンスリン イコデクの投与量を 50%増量することが推奨される。すなわち、1 週目の投与量は切り替え前の Basal インスリンの 1 日投与量の 7 倍量の 1.5 倍とし、10 の倍数になるように四捨五入する（表 2.5.6-1）。2 回目の投与時には 50%の増量しない用量での投与を行い、3 回目以降は医師の判断で個々の患者の必要量に合わせて投与量を調節する。投与開始方法は 2 型糖尿病患者と 1 型糖尿病患者で同じとする。切り替え方法を第 3 相試験で使用した方法から簡略化した理由については Module 2.7.3.4.2.1.3 に示す。

表 2.5.6-1　インスリンで治療中の 1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデク週 1 回投与の投与量の例

Previous total daily dose of once- or twice-daily basal insulin (units)[a]	Week 1 (units)[b]	Week 2 (units)[c]
10	110	70
11	120	80
12	130	80
…	...	...
49	510	340
50	530	350
100	1050[d]	700

Notes: Only some examples are included in the table. [a] all doses are rounded to the nearest 10 units. [b] 1.5 x Previous total daily basal insulin requirement multiplied by 7. [c] Previous total daily basal insulin requirement multiplied by 7. [d] When the required dose is larger than the maximum dose stop of FlexTouch® pen, split dose with two injections may be needed; not applicable for the 300 mL Pen.

日本での、インスリンイコデクにおける、他のインスリン製剤の投与量を含めた推奨維持量は、1 週 30～560 単位になると考えられる。これは、市販の Basal インスリン製剤の維持用量である 1 日 4～80 単位の 7 倍量を 10 の倍数に四捨五入した単位数に相当する（Module 2.7.3.4.2.5.2 及び Module 2.7.3.5.2.3）。

投与忘れ時の対応及び投与日の変更

投与を忘れた場合は、気づいた時点で直ちに投与できるが、次回の投与までの期間を 4 日以上確保し、変更後も週 1 回投与を継続するよう患者に指導することが推奨される。空腹時の血糖モニタリングも行うことが推奨される。

週 1 回投与を行う曜日を変更する必要がある場合には、投与間隔が 4 日以上となるようにした上で、投与曜日を変更することができる。投与曜日の変更後は、週 1 回投与を継続する。

投与忘れ時の対応及び投与日の変更に関するガイダンスは、第 3 相試験における投与日の変更に基づいて設定している（Module 2.7.3.4.2.4）。すべての ONWARDS 試験において、インスリン イコデクの投与を受けていた被験者のほぼ半数以上が試験期間中いずれかの時点で週 1 回投与の投与日を変更した。投与日を変更したにもかかわらず有効性及び安全性の結果は一貫していたことから、投与日の変更に関する推奨の妥当性が裏付けられた。

インスリン イコデクの投与日の変更及び投与忘れ時の対応は、5 つの第 3 相試験（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）から得られた血糖自己測定値データに基づく投与日の変更に関するシミュレーションからも支持された（Module 2.7.3.4.2.4）。

誤って 2 回投与（過量投与）した場合、次の投与を行わないことを推奨する（Module 2.7.2.3.3.4）。この推奨は、主に計画的に 2 倍量及び 3 倍量投与した時のインスリン イコデクとインスリン グラルギン 100 単位/mL を比較した試験に基づくものである。（2.5.3.2.7 項）。この試験では、次の週 1 回投与を行わなかった場合に、インスリン グラルギンと比較してインスリン イコデクで低血糖の全体的なリスクの増大、又は低血糖の持続時間の延長は認められなかった。また、4462 試験では試験期間中に重大な低血糖は認められなかった。過量投与時には上述のような対応を推奨するが、投与に関する決定は医師の判断に委ねる。

特定の患者集団への投与

高齢者（65 歳以上）

インスリン イコデクは高齢者に使用することが可能である。より頻回な血糖モニタリングが推奨され、投与量は個別に調節される。第 3 相試験には 65 歳以上の高齢者を組み入れており（年齢の上限は設定しなかった）、患者集団の 30.9%が 65 歳以上であった（第 3 相併合データ）。全体として、有効性の結果について治療と年齢グループとの間に統計的に有意な交互作用は認められず、安全性の結果についても臨床的に問題となる交互作用は認められなかった（Module 2.7.3.3.5.1.1 及び Module 2.7.4.5.1.3）。75 歳以上の被験者では、有害事象を発現した被験者の割合がインスリン イコデク群で高かったが、主に非重篤な有害事象の報告が多かった。重度の有害事象を報告した被験者の割合は、投与群間で同様であった。

腎機能障害

インスリン イコデクは腎機能障害を有する患者に使用することが可能である。腎機能障害を有する患者では、より頻回な血糖モニタリングが推奨され、投与量は個別に調節される。腎機能障害を有する患者における結果の要約を 2.5.4.7 項及び 2.5.5.6 項に示し、詳細は Module 2.7.3.3.5.2.3 及び Module 2.7.4.5.1.9 に示す。腎機能障害を有する患者への投与に関する推奨事項に影響を及ぼす結果は認められなかった。

肝機能障害

インスリン イコデクは肝機能障害を有する患者に使用することが可能である。肝機能障害を有する患者では、より頻回な血糖モニタリングが推奨され、投与量は個別に調節される。肝機能障害を有する患者における結果の要約を 2.5.4.7 項及び 2.5.5.6 項に示し、詳細を Module 2.7.3.3.5.2.4 及び Module 2.7.4.5.1.10 に示す。肝機能障害を有する患者への投与に関する推奨事項に影響を及ぼす結果は認められなかった。

小児

欧州医薬品庁より、2 型糖尿病及び 1 型糖尿病の小児患者集団（0～18 歳）のすべての部分集団におけるインスリン イコデクの試験成績の提出義務の免除を受けた。

18 歳までの小児及び青年におけるインスリン イコデクのデータは得られておらず、安全性及び有効性は確立されていない。

妊婦及び授乳婦

妊婦におけるインスリン イコデクの安全性は確立されていない。ONWARDS 試験全体で、インスリン イコデク群において計 3 例の妊娠が報告され（Module 2.7.4.5.5.2.1）、妊娠が判明した時点で治験薬の投与を中止した。妊娠可能な女性に対しては、妊娠を希望する場合にはインスリン イコデクの投与を中止するよう指導すること。

2.5.7　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.7.1　治療の背景

2.5.7.1.1　疾患又は症状

糖尿病の背景の詳細は 2.5.1.1 項に記載した。糖尿病は進行性の重篤な慢性疾患である。国際糖尿病連合の糖尿病アトラス最新版（2021 年）では、全世界での糖尿病患者数は 5 億 3700 万人と推定されており、さらに増加すると予測されている[2]。糖尿病は進行性であるため、いくつかの臓器に複数の臨床的合併症が起こり、糖尿病治療が十分でない場合は悪化する。1 型糖尿病患者では診断された時点からインスリン治療が必要となるが、2 型糖尿病患者では進行してからインスリン治療を開始することが多い。

2.5.7.1.2　現行の治療

投与経路、有効性及び安全性プロファイル、患者の意向の点で異なるベネフィットを有する様々な糖尿病治療薬がある（2.5.1.1 項）。2 型糖尿病患者では、進行するとインスリンによる治療が勧められるが、インスリン導入や治療強化に対する抵抗が推奨目標血糖値を達成できない要因の一つであることが明らかにされている[23-25]。1 型糖尿病患者では、生涯にわたり外因性インスリンの投与が必要である。さらに治療の負担を軽減し、治療選択肢を増やし、最終的に血糖コントロールを改善するためには、新しい治療法が必要である。糖尿病の治療は、患者集団が多様であることにより高度な個別化が必要であるため、患者と医療従事者双方の立場から選択できる治療法が増えれば、治療法がさらに向上すると期待される。

インスリン イコデクは、世界初の週 1 回投与の Basal インスリンとして、Basal インスリンの注射回数を 7 分の 1 に減らすとともに良好な血糖コントロールをもたらし、許容可能な安全性プロファイルを有することで、糖尿病患者の生活を向上させ、Basal インスリン治療を必要とする患者のアンメットメディカルニーズを満たす、新たな治療選択肢となりうる。

2.5.7.2　ベネフィット

2 型糖尿病患者

開発プログラムを通じて、インスリン イコデクにより HbA1c のベースラインからの変化量を指標とした良好な血糖コントロールが得られ、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験）及び Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験）では対照薬である 1 日 1 回投与の Basal インスリンに対する優越性が一貫して示された（治療間差の推定値：-0.38～-0.19）。さらに、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 4 試験）において 1 日 1 回投与の Basal インスリンに対する非劣性が示された。

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験ならびに Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 2 試験で認められた HbA1c の低下における優越性は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較して HbA1c の目標値である 7%未満及び 6.5%以下を達成した被験者の割合が一貫して統計的に有意に高かったこ

とにより裏付けられている。ベネフィット・リスク評価の観点から重要なことは、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）及び重大な低血糖（レベル 3）を発現せずに HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合が高いという結果が、いずれの試験でも同様にみられたことである（被験者の割合の推定値：36.73～52.56%）。このように、多くの被験者において低血糖のリスクが増加することなく血糖コントロールの改善が得られた。

CGM は、日々の血糖プロファイルが確認でき、患者自身が血糖変動に対応することにより血糖コントロールを改善できるため、HbA1c 測定値を補完する有用な手段である[49]。インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 1 試験では、事前に規定された統計的な検定階層において TIR が検証的セカンダリーエンドポイントであった。本試験では、インスリン イコデク群において 48～52 週の TIR〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕の時間が 70%を超え、現行の臨床ガイドラインの目標値[65]に合致した。治療間差の推定値は 4.27%（1 日あたり約 61 分間に相当）であり、1 日 1 回投与の Basal インスリンに対するインスリン イコデクの TIR の優越性が統計的に検証されたことから、臨床的に意味のあるものと考えられる。インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験）では、TAR も 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に低かった。Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験）又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 4 試験）では、TIR（63.1～66.9%）及び TAR はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同程度であった。

ONWARDS 1 試験では、インスリン イコデクの投与は、HbA1c の低下、空腹時血糖値の低下、HbA1c 7%未満及び 6.5%以下を達成した被験者の割合ならびに TIR に関して、血糖コントロールの継続的な改善が延長パートを含む 78 週まで認められた。

糖尿病患者では、生活の質を維持するために複雑なセルフケアを行う必要があることが多いため治療の負担が大きい。患者の好ましい経験は良好なアドヒアランス／治療の継続及び良好な血糖コントロールにつながることから[66, 68]、糖尿病の治療では患者の経験を理解することが重要である。インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 5 試験）及び Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験）の患者報告アウトカムの結果から、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群では被験者の満足度が高いことが示された。DTSQ の変化量及び TRIM-D において、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデクで統計的な有意差が認められた。なお、改善は複数のドメインで認められ、1 つのドメインのみの改善によるものではない。

1 型糖尿病患者

1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）において、インスリン イコデクにより良好な血糖コントロールが得られ、1 日 1 回投与の Basal インスリンに対する非劣性が示された。HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成に関するオッズは、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群との間に統計的な有意差は認められなかった。

インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験と同様に、1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）でも TIR 及び TAR はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同程度であり、TIR は臨床ガイドラインの目標値に近かった。

1 型糖尿病患者では、52 週間の投与期間においてインスリン イコデクの投与により HbA1c は低下したが、インスリン イコデク群と比較してインスリン デグルデク群で HbA1c の低下量は統計的に有意に大きかった。26 週の投与期間で認められた結果と同様に、HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成に関するオッズについて、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群との間に統計的な有意差は認められなかった。インスリン イコデク群において、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）及び重大な低血糖（レベル 3）を発現せずに HbA1c 6.5%以下を達成（3.56%）又は HbA1c 7%未満を達成（7.21%）した被験者も認められた。TIR 及び TAR はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同程度であった。

1 型糖尿病患者では、いずれの投与群でも DTSQ の総スコアのベースラインからの改善が認められ、満足度スコアの平均は 36 点中 30 点を超えた。ベースラインからの増加量はインスリン イコデク群と比較してインスリン デグルデク群で大きかった。この結果は、Basal-Bolus 療法で治療中の糖尿病患者では、Bolus インスリンの投与を引き続き 1 日に複数回行う必要があることを考慮すると、1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較して週 1 回投与の Basal インスリンによるベネフィットが小さいことを反映していると考えられる。また、インスリン イコデク群では Bolus インスリンの投与量を頻回に調節する必要性が高まったことからも、この結果を説明することができると考える。このため、Basal インスリンのみの投与を受けている患者よりも利点が小さい可能性がある。個々の 1 型糖尿病患者によってはこの治療法を好ましいと考える可能性があることや、良好な血糖コントロールが得られることが示されていることから、週 1 回投与の Basal インスリンを治療選択肢の一つとすることは、1 型糖尿病においても意味のあることであると考える。

2.5.7.3 リスク

2 型糖尿病患者

様々な 2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験では、重大な低血糖（レベル 3）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群、1 日 1 回投与の Basal インスリン群のいずれにおいても低かった。重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合もインスリン イコデク群、1 日 1 回投与の Basal インスリン群のいずれにおいても低かった。単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で全体的に多かったが、統計的に有意な差は認められなかった。臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を多数発現した被験者が少数例いたが、インスリン治療歴のない被験者（88%超）及び Basal インスリン単独療法により治療中の被験者（85%超）の大部分は重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現しなかった。

CGM データにより低血糖の発現件数が少なかったことが裏付けられている。臨床ガイドラインの目標値が 1%未満である TBR〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕は 0.21～0.73%、臨床ガイドラインの目標値が 4%未満である TBR〔血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満〕は 1.20～2.65%であった。このことから、TBR は臨床ガイドラインの目標値を十分に下回っていることが示された。重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の大部分は、持続時間が 60 分未満であり、持続時間の中央値はインスリン イコデク投与群で 19.0～31.5 分であった。

2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 試験では、有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両投与群で同程度であった。ONWARDS 1 試験の 78 週までの安全性データは、インスリン イコデクは安全であり、予測されない新たな安全性に関する所見は認められないことを示していた。全体としてインスリン イコデクは安全で良好な忍容性を示し、インスリン製剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

1 型糖尿病患者

Basal-Bolus 療法で治療中の 1 型糖尿病患者（ONWARDS 6 試験）では、重大な低血糖（レベル 3）の単位時間あたりの発現件数は少なく、インスリン イコデクとインスリン デグルデクとの間に統計的有意差は認められなかった。重大な低血糖の大部分は日中に発現した。これまでのインスリンの試験と同様に [79, 80]、少数の被験者で重大な低血糖（レベル 3）が多数発現していた。重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群（85.2%）でインスリン デグルデク群（76.4%）よりも高く、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群でインスリン デグルデク群よりも統計的に有意に多かった。また、重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群（46.6%）でインスリン デグルデク群（33.6%）よりも高く、単位時間あたりの発現件数は統計的に有意に多かった（インスリン イコデク群で 338.00 件/100 PYE、インスリン デグルデク群で 157.51 件/100 PYE）。

少数の被験者で低血糖の再発が多かったが、インスリン イコデク群の約 63%、インスリン デグルデク群の約 82%では重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現件数は 10 件未満であり、インスリン イコデク群の 14.8%及びインスリン デグルデク群の 23.6%では、評価期間中の発現件数は 0 件であった。低血糖の性質（持続時間、回復状況、再発性、重症度等に基づく）は 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤と同じであり、発現後も同様に対応することが可能であった。多数（20 件以上）の低血糖を再発した被験者では、低血糖は評価した試験期間を通して認められた。これらの被験者のうち治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

2 型糖尿病患者を対象とした複数の ONWARDS 試験でみられたように、ONWARDS 6 試験における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも維持期間と比較して投与量調節期間に多く、投与量の調節が時間とともに改善されたことを反映していると考えられる。維持期間におけるインスリン イコデク群の曲線の傾きが一定であったことから、インスリン イコデクにより低血糖のリスクが時間とともに増大することは示されなかった。

1 型糖尿病患者集団では、2 型糖尿病併合データと比較して重篤な有害事象を発現した被験者の割合が低かった。しかし、単位時間あたりの発現件数は多く、主に重篤な有害事象及び重度の有害事象のいずれについても基本語で「低血糖」の事象の報告が多かったことによるものであった。

52 週までの安全性データに基づき、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（85.6%）と比較してインスリン イコデク群（90.7%）で高く、単位時間あたりの発現件数は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。しかし、単位時間あたりの発現件数は主要

パート（26 週まで）と同様であり、低血糖の性質はインスリン デグルデク群と同様であったことから、インスリン デグルデクと同じ方法で管理可能であった。

全体としてインスリン イコデクは安全で良好な忍容性を示し、インスリン製剤の既知の安全性プロファイルと一致していた。

2.5.7.4 ベネフィット・リスク評価

2 型糖尿病患者及び一定数の 1 型糖尿病患者において、インスリン イコデクのベネフィット・リスクプロファイルは全体的に良好であると考える。

インスリン イコデクの週 1 回投与により、糖尿病患者において良好な血糖コントロールが得られた。血糖コントロールの改善は 26～78 週まで持続し、被験者背景要因で分類したすべてのサブグループでも一貫して認められた。このことから、成人糖尿病患者の幅広い集団において、申請効能・効果でのインスリン イコデクの使用が支持される（2.5.1.5 項）。

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者及び Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者では、インスリン イコデクが標準治療となる可能性がある。その根拠は、有効性において優越性が示され、低血糖の発現が少なく、利便性の高い週 1 回投与であることである。これらはいずれも無作為化比較試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験）及び実臨床を反映した試験（ONWARDS 5 試験、投与量ガイドアプリを使用）の両方で示された。Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者（ONWARDS 4 試験）では、インスリン イコデクは有効かつ安全であり、有効性においてインスリン グラルギン 100 単位/mL に対する非劣性が示され、低血糖プロファイルはインスリン グラルギン 100 単位/mL と同程度であった。2 型糖尿病の治療は、患者集団が多様であるため高度に個別化されており、このことは試験デザインにも反映している。インスリン イコデクは、患者と医療従事者の双方にとって、患者の治療法を最適化する上で考慮すべき他の薬剤とは異なった治療選択肢となる。

Basal-Bolus 療法で治療中の 1 型糖尿病患者では、インスリン イコデクは有効性においてインスリン デグルデクに対する非劣性が示された。レベル 3 及びレベル 2 の低血糖の単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で多く、レベル 3 の低血糖については、主に多数の低血糖を繰り返し発現した数例の被験者により引き起こされた。レベル 2 の低血糖の単位時間あたりの発現件数は統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であったが、これまでに Basal インスリンの試験で報告された範囲内であった。週 1 回投与のインスリンで単位時間あたりの発現件数が多くなる可能性がある少数の患者は、1 日 1 回投与の Basal インスリンに容易に戻すことが可能である。

インスリン イコデクの臨床開発プログラムの結果により、インスリン イコデクは糖尿病患者に安全に使用できることが示された。有害事象に関する全体的な安全性プロファイルはインスリン イコデクと対照薬である 1 日 1 回投与の Basal インスリンで同様であり、この薬剤クラスで予測されるものであった。

以上のように、インスリン イコデクの週 1 回投与は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは市販の他のインスリン製剤と同様であり、予測されない所見又は許容できないリスクは認められていない。インスリン イコデクは、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者及び Basal インスリンから切り替

える 2 型糖尿病患者では、HbA1c の低下に関して対照薬である 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤に対する優越性が示され、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者では、対照薬である 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤と HbA1c の低下は同様であった。血糖コントロールが良好であることは TIR が高い又は同程度であることによって裏付けられており、低血糖プロファイルは概ね許容範囲内であった。1 型糖尿病患者では、インスリン デグルデクと比較してインスリン イコデクで低血糖のリスクが高いが、低血糖の性質が 1 日 1 回投与のインスリン製剤の報告と同様であったことから、管理可能であると考えられる。提示した臨床データに基づき、インスリン イコデクの週 1 回投与は、2 型糖尿病患者及び一定数の 1 型糖尿病患者において良好なベネフィット・リスクプロファイルを有すると評価した。インスリン イコデクは、糖尿病の治療において既存の 1 日 1 回投与の Basal インスリンを上回る利点を有し、血糖コントロールの改善や治療負担の軽減をもたらす Basal インスリンを必要としている患者において、治療の開始を促し、治療遵守を改善させることが期待できる有用な選択肢となり得ると考える。

参考文献

1. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes:. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S13-S28.
2. Federation ID. IDF Diabetes Atlas, 10th Edition. Brussels, Belgium2021.
3. Leahy JL. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Arch Med Res. 2005;36(3):197-209.
4. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Med Clin North Am. 2004;88(4):787-835, ix.
5. Rosenbloom AL, Silverstein JH, Amemiya S, Zeitler P, Klingensmith GJ. Type 2 diabetes in children and adolescents. Pediatr Diabetes. 2009;10 Suppl 12:17-32.
6. Danne T, Becker D. Paediatric diabetes: achieving practical, effective insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. Acta Paediatr. 2007;96(11):1560-70.
7. DiMeglio LA, Evans-Molina C, Oram RA. Type 1 diabetes. Lancet. 2018;391(10138):2449-62.
8. Davies M, Aroda V, Collins B. 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*. 2022:1-34.
9. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Outcomes in Type 1 Diabetes: The DCCT/EDIC Study 30-Year Follow-up. Diabetes Care. 2016;39(5):686-93.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. Diabetes. 1995;44(8):968-83.
11. American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents:. Diabetes Care. 2019;42(Suppl 1):S148-S64.
12. Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Lawrenson RA, et al. Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. Diabetologia. 2006;49(12):2859-65.
13. Mahmood D, Singh BK, Akhtar M. Diabetic neuropathy: therapies on the horizon. J Pharm Pharmacol. 2009;61(9):1137-45.
14. Tahrani AA, Askwith T, Stevens MJ. Emerging drugs for diabetic neuropathy. Expert Opin Emerg Drugs. 2010;15(4):661-83.
15. Araki E, Goto A, Kondo T, Noda M, Noto H, Origasa H, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. Diabetol Int. 2020;11(3):165-223.
16. International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. 2011.
17. Zeitler P. Considerations Regarding the Diagnosis and Treatment of Childhood Type 2 Diabetes. Postgraduate Medicine. 2010;122(3):89-97.
18. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. Acute and chronic complications of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. Lancet. 2007;369(9575):1823-31.
19. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia. 2012;55(6):1577-96.
20. Morales J. The Pharmacologic Basis for Clinical Differences Among GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors. Postgraduate Medicine. 2011;123(6):189-201.
21. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia. 2015;58(3):429-42.
22. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1). 14 May 2012.
23. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. N Engl J Med. 2013;368(17):1613-24.
24. Halimi S, Balkau B. Better analyze the determinants of therapeutic inertia to overcome it. Diabetes Metab. 2012;38 Suppl 3:S27-8.
25. Khunti K, Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. Prim Care Diabetes. 2017;11(1):3-12.
26. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:115-35.
27. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman F, Laffel L, et al. Care of children and adolescents with type 1 diabetes: a statement of the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2005;28(1):186-212.

28. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care. 2018;41:S1-S159.
29. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM, et al. Most Youth With Type 1 Diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry Do Not Meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes Clinical Guidelines. Diabetes Care. 2013;36(7):2035-7.
30. Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. Int J Clin Pract. 2010;64(12):1705-11.
31. 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(5):682-9.
32. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM, Darts Memo collaboration. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. QJM. 2007;100(6):345-50.
33. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
34. Okemah J, Peng J, Quiñones M. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. Adv Ther. 2018;35(11):1735-45.
35. Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. International Journal of Clinical Practice. 2009;63(164):6-10.
36. Vijan S, Hayward RA, Ronis DL, Hofer TP. Brief report: the burden of diabetes therapy: implications for the design of effective patient-centered treatment regimens. J Gen Intern Med. 2005;20(5):479-82.
37. Hauber AB, Johnson FR, Sauriol L, Lescrauwaet B. Risking health to avoid injections: preferences of Canadians with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005;28(9):2243-5.
38. Ali SN, Dang-Tan T, Valentine WJ, Hansen BB. Evaluation of the Clinical and Economic Burden of Poor Glycemic Control Associated with Therapeutic Inertia in Patients with Type 2 Diabetes in the United States. Adv Ther. 2020;37(2):869-82.
39. Jain AB, Ali A, Gorgojo Martínez JJ, Hramiak I, Kavia K, Madsbad S, et al. Switching between GLP-1 receptor agonists in clinical practice: Expert consensus and practical guidance. Int J Clin Pract. 2021;75(2):e13731.
40. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. Diabetes Obesity & Metabolism. 2011;13(2):144-9.
41. Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. J Med Chem. 2021;64(13):8942-50.
42. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E6(R1): Guideline for Good Clinical Practice. 10 Jun 1996.
43. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus: Developing Drugs and Therapeutic Biologics for Treatment and Prevention, Draft Guidance. February 2008.
44. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus (CPMP/EWP/1080/00 Rev. 2). 29 Jan 2018.
45. EN ISO11608-1:2015 Needle-based injection systems for medical use - Requirements and test methods - Part 1: Needle-based injection systems. 31 January 2015.
46. Food and Drug Administration C, CBER, CDRH, OCE, OGCP. Guidance for industry. Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. Aug 2021.
47. European Medicine Agency. GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALSDURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC - Version 5. 10 Feb 2022.
48. Heise T, Nosek L, Ronn 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(6):1614-20.
49. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593-603.
50. European Medicines Agency, Committee for Proprietary Medicinal Products. EMEA/CPMP/EWP/1080/00 - Note for guidance on clinical investigations of medicinal products in the treatment of diabetes mellitus. 2002.
51. International Conference of Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Step 4 Version. 24 Jun 1993.
52. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety E1, Step 5. 01 Jun 1995.
53. Novo Nordisk A/S. Tresiba® (insulin degludec), US Prescribing Information (PI). Jul 2022.
54. Groupe S-A. Lantus (insulin glargine), US Prescribing information (PI). Jan 2021.

55. Novo Nordisk A/S. Toujeo® - U.S. Label information. 2015.
56. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College og Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm - 2016 executive summary. Endocr Pract. 2016;22(1):84-113.
57. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. Diabetes Care. 2016;39 (Suppl. 1):S1-S109.
58. Boguszewski MCS, Boguszewski CL, Chemaililly W, Cohen LE, Gebauer J, Higham C, et al. Safety of growth hormone replacement in survivors of cancer and intracranial and pituitary tumours: a consensus statement. Eur J Endocrinol. 2022;186(6):P35-P52.
59. Hood KK, DiMeglio LA, Riddle MC. Putting Continuous Glucose Monitoring to Work for People With Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2020;43(1):19-21.
60. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2017;40(12):1631-40.
61. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Supplement_1):S83-S96.
62. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. Diabetes Care. 2019;42(3):400-5.
63. Kalra S, Shaikh S, Gagan P, Baruah MP, Verma A, Das AK, et al. Individualizing Time-in-Range Goals in Management of Diabetes Mellitus and Role of Insulin: Clinical Insights From a Multinational Panel. Diabetes Therapy. 2021;12(2):465-85.
64. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(1):155-7.
65. Battelino T, Alexander CM, Amiel SA, Arreaza-Rubin G, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Continuous glucose monitoring and metrics for clinical trials: an international consensus statement. The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2023;11:42–57.
66. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Reflection Paper On The Regulatory Guidance For The Use Of Health-Related Quality Of Life (HRQL) Measures In The Evaluation Of Medicinal Products. 27 July 2005.
67. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2012;35(6):1364-79.
68. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. December 2009.
69. Speight J. Assessing patient satisfaction: concepts, applications, and measurement. Value Health. 8 Suppl 1. United States2005. p. S6-8.
70. Bradley C, Lewis KS. Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from the responses of people with tablet-treated diabetes. Diabet Med. 1990;7(5):445-51.
71. Bradley C, Gamsu DS. Guidelines for encouraging psychological well-being: report of a Working Group of the World Health Organization Regional Office for Europe and International Diabetes Federation European Region St Vincent Declaration Action Programme for Diabetes. Diabet Med. 1994;11(5):510-6.
72. Arabiat D, Whitehead L, Abu Sheikh B, Afrifa-Yamoah E. Confirmatory Factor Analysis and Reliability of the Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) for Arabic Speaking Patients with Type II Diabetes. J Multidiscip Healthc. 2020;13:953-61.
73. Brod M, Hammer M, Christensen T, Lessard S, Bushnell DM. Understanding and assessing the impact of treatment in diabetes: the Treatment-Related Impact Measures for Diabetes and Devices (TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device). Health Qual Life Outcomes. 2009;7:83.
74. Sanofi-Aventis Groupe. Lantus (Insulin glargine), US Prescribing Information (PI). 2019.
75. Ratner RE, Gough SC, 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(2):175-84.
76. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia. 2008;51(3):408-16.
77. Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. Diabetes Care. 2010;33(6):1176-8.

78. Cheng A, Harris S, Giorgino F, Seufert J, Ritzel R, Khunti K, et al. Similar glycaemic control and less hypoglycaemia during active titration after insulin initiation with glargine 300 units/mL and degludec 100 units/mL: A subanalysis of the BRIGHT study. Diabetes Obes Metab. 2020;22(3):346-54.
79. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Aglialoro A, Chiambretti A, Baccetti F, et al. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. Acta Diabetol. 2015;52(5):845-53.
80. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jørgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. Diabetes Metab Res Rev. 2004;20(6):479-86.
81. Blak BT, Smith HT, Hards M, Maguire A, Gimeno V. A retrospective database study of insulin initiation in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. Diabet Med. 2012;29(8):e191-8.