インスリン イコデク（遺伝子組換え）

2.7.3 臨床的有効性

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 5
表目次 7
略語一覧 10
2.7.3.1 背景及び概観 11
2.7.3.1.1 インスリン イコデクの適応症及び背景 11
2.7.3.1.2 臨床開発プログラムの概要 11
2.7.3.1.2.1 臨床試験の表記及び用語 13
2.7.3.1.2.2 臨床試験に対する COVID-19 の影響 18
2.7.3.1.3 ONWARDS 試験の目的、estimand 及びエンドポイント 18
2.7.3.1.3.1 有効性に関する試験の目的 18
2.7.3.1.3.2 Estimand 18
2.7.3.1.3.3 エンドポイント 18
2.7.3.1.4 ONWARDS 試験における試験デザイン及び試験方法の概要 20
2.7.3.1.4.1 無作為割り付け、層別化及び盲検化 20
2.7.3.1.4.2 試験対象被験者 20
2.7.3.1.4.2.1 適格性基準 20
2.7.3.1.4.2.2 観察期間に関する基準及び無作為割り付け基準 23
2.7.3.1.4.3 用法及び用量 23
2.7.3.1.4.3.1 用法及び投与間隔 23
2.7.3.1.4.3.2 開始用量 24
2.7.3.1.4.3.3 投与量調節 24
2.7.3.1.4.3.3.1 Basal インスリンの投与量調節 24
2.7.3.1.4.3.3.2 Bolus インスリンの投与量調節 25
2.7.3.1.4.4 治験薬投与の早期中止 26
2.7.3.1.4.4.1 治験薬投与の一時的な中断 26
2.7.3.1.4.4.2 治験薬投与の中止 26
2.7.3.1.4.5 治験からの中止・脱落 27
2.7.3.1.5 統計手法 27
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 31
2.7.3.2.1 第 2 相試験 31
2.7.3.2.1.1 4383 試験 31
2.7.3.2.1.2 4465 試験 33
2.7.3.2.1.3 4466 試験 35
2.7.3.2.2 第 3 相試験 37
2.7.3.2.2.1 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 38

2.7.3.2.2.1.1　ONWARDS 1 試験（4477 試験）.....38
2.7.3.2.2.1.2　ONWARDS 3 試験（4479 試験）.....43
2.7.3.2.2.1.3　ONWARDS 5 試験（4481 試験）.....45
2.7.3.2.2.2　Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験.....47
2.7.3.2.2.2.1　ONWARDS 2 試験（4478 試験）.....47
2.7.3.2.2.2.2　ONWARDS 4 試験（4480 試験）.....49
2.7.3.2.2.3　1 型糖尿病患者を対象とした試験.....51
2.7.3.2.2.3.1　ONWARDS 6 試験（4625 試験）.....51
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....57
2.7.3.3.1　試験対象集団.....57
2.7.3.3.1.1　被験者の内訳.....57
2.7.3.3.1.2　ベースラインの被験者背景.....57
2.7.3.3.1.2.1　糖尿病に対する基礎治療薬.....65
2.7.3.3.2　血糖反応.....66
2.7.3.3.2.1　要約.....66
2.7.3.3.2.2　HbA1c.....67
2.7.3.3.2.2.1　HbA1c の欠測データ及び感度分析.....69
2.7.3.3.2.2.2　HbA1c 目標値の達成.....69
2.7.3.3.2.2.2.1　HbA1c の目標値 7%未満又は 6.5%以下の達成.....69
2.7.3.3.2.2.2.2　投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成.....71
2.7.3.3.2.2.2.3　投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成.....71
2.7.3.3.2.3　CGM 指標.....74
2.7.3.3.2.3.1　血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（TIR：time in range）.75
2.7.3.3.2.3.2　血糖値が目標範囲未満の時間（TBR：time below range）.....76
2.7.3.3.2.3.3　血糖値が目標範囲を超えた時間（TAR：time above range）.....77
2.7.3.3.2.4　空腹時血糖値.....79
2.7.3.3.2.5　結論.....79
2.7.3.3.3　1 週間あたりの平均インスリン投与量.....80
2.7.3.3.4　患者報告アウトカム.....82
2.7.3.3.4.1　DTSQ.....82
2.7.3.3.4.2　TRIM-D.....85
2.7.3.3.5　部分集団における血糖反応の結果の比較.....86
2.7.3.3.5.1　被験者背景要因による治療への影響.....87
2.7.3.3.5.1.1　年齢グループ.....87
2.7.3.3.5.1.2　性別.....88
2.7.3.3.5.1.3　BMI グループ.....88

2.7.3.3.5.1.4　人種.....89
2.7.3.3.5.1.5　民族.....90
2.7.3.3.5.1.6　地域.....91
2.7.3.3.5.2　疾患要因による治療への影響.....92
2.7.3.3.5.2.1　ベースラインの HbA1c グループ.....92
2.7.3.3.5.2.2　糖尿病罹病期間.....93
2.7.3.3.5.2.3　推定腎機能障害.....93
2.7.3.3.5.2.4　推定肝機能障害.....94
2.7.3.3.5.3　糖尿病治療による治療への影響.....95
2.7.3.3.5.3.1　試験参加前の SU の使用.....95
2.7.3.3.5.3.2　ベースラインにおける GLP-1 受容体作動薬の使用.....95
2.7.3.3.5.3.3　試験参加前の Basal インスリン療法.....95
2.7.3.3.5.4　要約.....96
2.7.3.3.6　日本人集団における結果の比較.....96
2.7.3.3.6.1　被験者の内訳に関する日本人集団と全集団の比較.....97
2.7.3.3.6.2　ベースライン特性に関する日本人集団と全集団の比較.....97
2.7.3.3.6.3　有効性の結果に関する日本人集団と全集団の比較.....97
2.7.3.3.6.4　日本人集団と全集団の間の有効性の結果の一貫性に関する要約.....100
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....101
2.7.3.4.1　第 3 相試験で用いた用法及び用量ならびに投与量調節方法の設定根拠.....101
2.7.3.4.1.1　投与間隔.....101
2.7.3.4.1.2　インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者における開始用量.....101
2.7.3.4.1.3　Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の患者における開始用量.....101
2.7.3.4.1.3.1　Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者における初回投与時の追加用量.....102
2.7.3.4.1.3.2　1 型糖尿病患者における初回投与時の追加用量.....102
2.7.3.4.1.4　投与量調節アルゴリズム.....103
2.7.3.4.2　第 3 相試験におけるインスリン イコデク投与量に関する結果の分析.....103
2.7.3.4.2.1　開始用量.....103
2.7.3.4.2.1.1　インスリン治療歴のない患者におけるインスリン イコデクの開始用量.....103
2.7.3.4.2.1.2　Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者における開始用量.....105
2.7.3.4.2.1.3　1 型糖尿病患者における開始用量.....106
2.7.3.4.2.2　投与量調節及び血糖自己測定値.....110
2.7.3.4.2.3　試験終了時の投与量.....113
2.7.3.4.2.4　投与日の変更及び投与を忘れた場合の対応.....113
2.7.3.4.2.5　日本人被験者におけるインスリン イコデクの投与量.....118
2.7.3.4.2.5.1　日本におけるインスリン イコデクの初期用量.....118
2.7.3.4.2.5.2　日本人被験者における試験終了時の投与量（維持用量）.....119

2.7.3.4.3　用法・用量（案）.....121
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性.....122
2.7.3.5.1　52 週間の投与後の有効性の結果〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）主要パート〕.....122
2.7.3.5.2　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結果.....124
2.7.3.5.2.1　78 週間の有効性の結果〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）〕.....124
2.7.3.5.2.2　52 週間の有効性の結果〔ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕.....126
2.7.3.5.2.3　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結果に基づくインスリン イコデクの維持用量の解析.....129
参考文献.....131

2.7.3.6　付録
2.7.3.6.1　ベースライン特性（第 3 相試験）
2.7.3.6.2　有効性に関するエンドポイント（第 3 相試験）
2.7.3.6.3　サブグループ別のデータ（第 3 相試験）
2.7.3.6.4　推奨用法・用量に関するデータ（第 3 相試験）
2.7.3.6.5　日本の推奨用法・用量に関するデータ（日本人被験者を含む第 3 相試験）
2.7.3.6.6　サブグループ別のデータ〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）、延長パートを含む〕
2.7.3.6.7　日本の推奨用法・用量に関するデータ〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）、延長パートを含む〕

図目次

ページ

図 2.7.3.1-1　臨床開発プログラムの概要.....12
図 2.7.3.1-2　検証的な統計的検定の階層（ONWARDS 試験）.....30
図 2.7.3.2-1　ONWARDS 試験の概要.....38
図 2.7.3.3-1　HbA1c の変化量の推定値（すべての ONWARDS 試験）.....67
図 2.7.3.3-2　ベースラインからの HbA1c の変化量（平均）の推移-in-trial 観察期間-最大の解析対象集団.....68
図 2.7.3.3-3　HbA1c 7%未満を達成した被験者.....70
図 2.7.3.3-4　HbA1c 6.5%以下を達成した被験者.....71
図 2.7.3.3-5　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.....72
図 2.7.3.3-6　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.....73
図 2.7.3.3-7　予定された投与終了時点における各 CGM 指標の分布（%）-in-trial 観察期間-最大の解析対象集団.....76

図 2.7.3.3-8 予定された投与終了時において血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満であった時間（%）-in-trial 観察期間-治療間の比の推定値-最大の解析対象集団 77
図 2.7.3.3-9 予定された投与終了時において血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超であった時間（%）-in-trial 観察期間-治療間差の推定値-最大の解析対象集団 78
図 2.7.3.3-10 予定された投与終了時における空腹時血糖値（mmol/L）-ベースラインからの変化量-in-trial 観察期間-治療間差の推定値-最大の解析対象集団 79
図 2.7.3.3-11 予定された投与期間の最後の 2 週間における実際の 1 週間あたりの総 Basal インスリン投与量-on-treatment 観察期間-治療間の比の推定値-最大の解析対象集団 81
図 2.7.3.3-12 予定された投与終了時における DTSQ の治療満足度に関する総スコア（質問項目別）-ベースラインからの変化量（平均値）-in-trial 観察期間-最大の解析対象集団 84
図 2.7.3.3-13 予定された投与終了時における DTSQ の治療満足度に関する総スコア-ベースラインからの変化量-in-trial 観察期間-治療間差の推定値-最大の解析対象集団 85
図 2.7.3.3-14 母集団薬物動態解析に含めたパラメータがインスリン イコデク曝露量に対して及ぼす影響-forest plot 87
図 2.7.3.3-15 年齢グループ別の予定された投与終了時における HbA1c（%）-ベースラインからの変化量-in-trial 観察期間-治療間差の推定値-最大の解析対象集団 88
図 2.7.3.3-16 BMI グループ別の予定された投与終了時における HbA1c（%）-ベースラインからの変化量-in-trial 観察期間-治療間差の推定値-最大の解析対象集団 89
図 2.7.3.3-17 人種別の予定された投与終了時における HbA1c（%）-ベースラインからの変化量-in-trial 観察期間-治療間差の推定値-最大の解析対象集団 90
図 2.7.3.3-18 民族別の予定された投与終了時における HbA1c（%）-ベースラインからの変化量-in-trial 観察期間-治療間差の推定値-最大の解析対象集団 91
図 2.7.3.3-19 地域別の予定された投与終了時における HbA1c（%）-ベースラインからの変化量-in-trial 観察期間-治療間差の推定値-最大の解析対象集団 92
図 2.7.3.3-20 ベースラインの HbA1c グループ別の予定された投与終了時における HbA1c（%）-ベースラインからの変化量-in-trial 観察期間-治療間差の推定値-最大の解析対象集団 93
図 2.7.3.3-21 ベースラインの推定腎機能別の予定された投与終了時における HbA1c（%）-ベースラインからの変化量-in-trial 観察期間-治療間差の推定値-最大の解析対象集団 94
図 2.7.3.3-22 試験参加前の Basal インスリン療法別の予定された投与終了時における HbA1c（%）-ベースラインからの変化量-in-trial 観察期間-治療間差の推定値-最大の解析対象集団 96
図 2.7.3.4-1 Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の被験者におけるインスリン イコデクの開始用量 102
図 2.7.3.4-2 空腹時血糖自己測定値の週ごとの平均値の推移-0 週から 8 週-in-trial 観察期間-最大の解析対象集団 104
図 2.7.3.4-3 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）-平均累積関数-on-treatment 観察期間の 0 週～4 週-安全性解析対象集団 105

図 2.7.3.4-4　インスリン イコデクの初回投与量（単位）とスクリーニング時の Basal インスリンの週投与量（単位）-散布図-安全性解析対象集団〔ONWARDS 2 試験（左）、ONWARDS 4 試験（右）〕 106
図 2.7.3.4-5　インスリン イコデクの初回投与量（単位）とスクリーニング時の Basal インスリンの週投与量（単位）-散布図-安全性解析対象集団（ONWARDS 6 試験） 107
図 2.7.3.4-6　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）-層別化に基づく分類別-平均累積関数-on-treatment 観察期間-安全性解析対象集団（ONWARDS 6 試験） 108
図 2.7.3.4-7　血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満であった時間-層別化に基づく分類別及び日別-week 1 及び week 2-in-trial 観察期間-最大の解析対象集団（ONWARDS 6 試験） 109
図 2.7.3.4-8　血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超であった時間-層別化に基づく分類別及び日別-week 1 及び week 2-in-trial 観察期間-最大の解析対象集団（ONWARDS 6 試験） 110
図 2.7.3.4-9　1 週間全体の空腹時血糖自己測定値の平均値の推移-in trial 観察期間-最大の解析対象集団 112
図 2.7.3.5-1　ベースラインからの HbA1c の変化量（平均）の推移-in-trial 観察期間-最大の解析対象集団（ONWARDS 1 試験） 122
図 2.7.3.5-2　実際の 1 週間あたりの総インスリン投与量（単位）の週ごとの推移（幾何平均）-main-on-treatment 観察期間-安全性解析対象集団（ONWARDS 1 試験） 123
図 2.7.3.5-3　1 週間全体の空腹時血糖自己測定値の週ごとの平均値の推移-in-trial 観察期間-最大の解析対象集団（ONWARDS 1 試験） 123
図 2.7.3.5-4　ベースラインからの HbA1c の変化量（平均）の推移-in-trial 観察期間-最大の解析対象集団〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、延長パートを含む 78 週〕 125
図 2.7.3.5-5　実際の 1 週間あたりの総インスリン投与量（単位）の週ごとの推移（幾何平均）-on-treatment 観察期間-安全性解析対象集団〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、延長パートを含む 78 週〕 126
図 2.7.3.5-6　ベースラインからの HbA1c の変化量（平均）の推移-in-trial 観察期間-最大の解析対象集団〔ONWARDS 6 試験（4625 試験）、延長パートを含む 52 週〕 127
図 2.7.3.5-7　実際の 1 週間あたりの総インスリン投与量（単位）の週ごとの推移（幾何平均）-on-treatment 観察期間-安全性解析対象集団〔ONWARDS 6 試験（4625 試験）、延長パートを含む 52 週〕 128

表目次

ページ

表 2.7.3.1-1　第 3 相試験の試験デザインの主な特徴（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験） 14
表 2.7.3.1-2　第 2 相試験の試験デザインの主な特徴 16
表 2.7.3.1-3　有効性に関するエンドポイント（ONWARDS 試験） 19
表 2.7.3.1-4　選択基準の概要（ONWARDS 試験） 21

表 2.7.3.1-5 除外基準（ONWARDS 試験）.....22
表 2.7.3.1-6 その他の試験特有の除外基準（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）.....23
表 2.7.3.1-7 インスリン イコデクの開始用量（ONWARDS 試験）.....24
表 2.7.3.1-8 インスリン イコデク及び対照薬（インスリン グラルギン、インスリン デグルデク）の投与量調節アルゴリズム.....25
表 2.7.3.1-9 インスリン アスパルトの投与量調節（ONWARDS 4 試験）.....26
表 2.7.3.1-10 インスリン アスパルトの投与量調節（ONWARDS 6 試験）.....26
表 2.7.3.1-11 治験薬の投与を中止した被験者の来院.....27
表 2.7.3.2-1 主な有効性の結果-仮想 estimand（4383 試験）.....32
表 2.7.3.2-2 主な有効性の結果-仮想 estimand（4465 試験）.....35
表 2.7.3.2-3 主な有効性の結果-仮想 estimand（4466 試験）.....37
表 2.7.3.2-4 主な有効性 [a] の結果-治療方針 estimand（ONWARDS 1 試験、主要パート）.....40
表 2.7.3.2-5 予定された投与終了時における HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 1 試験、主要パート）.....41
表 2.7.3.2-6 主な有効性の結果-治療方針 estimand（ONWARDS 1 試験、延長パートを含む）.....42
表 2.7.3.2-7 78 週の HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 1 試験）.....42
表 2.7.3.2-8 主な有効性 [a] の結果-治療方針 estimand（ONWARDS 3 試験）.....44
表 2.7.3.2-9 予定された投与終了時における HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 3 試験）.....44
表 2.7.3.2-10 主な有効性の結果-治療方針 estimand（ONWARDS 5 試験）.....46
表 2.7.3.2-11 予定された投与終了時における HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 5 試験）.....46
表 2.7.3.2-12 主な有効性 [a] の結果-治療方針 estimand（ONWARDS 2 試験）.....48
表 2.7.3.2-13 予定された投与終了時における HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 2 試験）.....49
表 2.7.3.2-14 主な有効性 [a] の結果-治療方針 estimand（ONWARDS 4 試験）.....50
表 2.7.3.2-15 予定された投与終了時における HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 4 試験）.....51
表 2.7.3.2-16 主な有効性 [a] の結果-治療方針 estimand（ONWARDS 6 試験、主要パート）.....53
表 2.7.3.2-17 予定された投与終了時における HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 6 試験、主要パート）.....54
表 2.7.3.2-18 主な有効性の結果-治療方針 estimand（ONWARDS 6 試験、延長パートを含む）.....55
表 2.7.3.2-19 52 週の HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 6 試験）.....56
表 2.7.3.3-1 被験者の内訳.....59
表 2.7.3.3-2 ベースラインの被験者背景-最大の解析対象集団.....61
表 2.7.3.3-3 ベースラインの糖尿病特性-最大の解析対象集団.....63
表 2.7.3.3-4 スクリーニング時におけるインスリンを除く糖尿病に対する基礎治療薬-最大の解析対象集団.....65
表 2.7.3.3-5 CGM 測定値の標準的な目標範囲.....74
表 2.7.3.3-6 予定された投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均インスリン投与量の推定値.....80

表 2.7.3.3-7 内因性要因及び外因性要因別に定義した検討サブグループ 86
表 2.7.3.3-8 日本人集団及び全集団における HbA1c（%）-in-trial 観察期間-最大の解析対象集団〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験） 99
表 2.7.3.4-1 層別化に基づく分類-最大の解析対象集団（ONWARDS 6 試験） 107
表 2.7.3.4-2 投与日の変更-インスリン イコデク群-on-treatment 観察期間-安全性解析対象集団 115
表 2.7.3.4-3 投与予定日からの変更の頻度-インスリン イコデク群-on-treatment 観察期間-安全性解析対象集団 116
表 2.7.3.4-4 投与忘れ時の投与-インスリン イコデク群-on-treatment 観察期間-安全性解析対象集団 117
表 2.7.3.4-5 投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの Basal インスリン投与量（実投与量）及び総インスリン投与量（実投与量）-日本人集団及び全集団-安全性解析対象集団〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕 120
表 2.7.3.4-6 投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの総インスリン投与量（平均値）が 560 単位以下の被験者の割合〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕 121
表 2.7.3.5-1 予定された投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均インスリン投与量の推定値〔ONWARDS 6 試験（4625 試験）、延長パートを含む 52 週〕 128
表 2.7.3.5-2 投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの Basal インスリン投与量（実投与量）及び総インスリン投与量（実投与量）－日本人集団及び全集団－安全性解析対象集団〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）延長パートを含む 78 週、及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）延長パートを含む 52 週〕 129
表 2.7.3.5-3 投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの総インスリン投与量（平均値）が 560 単位以下の被験者の割合〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）延長パートを含む 78 週、及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）延長パートを含む 52 週〕 130

略語一覧

ANCOVA	:	analysis of covariance（共分散分析）
CGM	:	continuous glucose monitoring（持続血糖測定）
COVID-19	:	Coronavirus Disease 19（新型コロナウイルス感染症）
DPP-4	:	dipeptidyl peptidase 4（ジペプチジルペプチダーゼ 4）
DTSQ	:	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire（糖尿病治療満足度質問票）
eGFR	:	estimated glomerular filtration rate （推算糸球体濾過量）
EOR	:	estimated odds ratio（オッズ比の推定値）
ETD	:	estimated treatment difference（治療間差の推定値）
FAS	:	full analysis set（最大の解析対象集団）
FPG	:	fasting plasma glucose（空腹時血糖値）
GLP-1	:	glucagon like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）
HbA1c	:	glycated haemoglobin
NPH	:	Neutral Protamine Hagedorn
ONWARDS 1	:	NN1436-4477
ONWARDS 2	:	NN1436-4478
ONWARDS 3	:	NN1436-4479
ONWARDS 4	:	NN1436-4480
ONWARDS 5	:	NN1436-4481
ONWARDS 6	:	NN1436-4625
SAS	:	safety analysis set（安全性解析対象集団）
SGLT2	:	sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors（ナトリウム・グルコース共輸送体-2）
SU	:	Sulphonylure（スルホニルウレア薬）
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

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　　インスリン イコデクの適応症及び背景

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[1]。また、インスリン イコデクのペプチド骨格における 3 つのアミノ酸の置換（A 鎖 14 位のグルタミン酸、B 鎖 16 位及び B 鎖 25 位のヒスチジンへの置換）は、分子の安定性を高め、インスリン受容体との結合低下及びクリアランスの低下に寄与し、その結果、半減期の延長をもたらす。インスリン イコデクは、主にインスリン受容体への結合及びインスリン受容体活性化を介した細胞内への取り込みにより消失する。したがって、緩徐かつ安定した血糖降下作用は、主にアルブミンとの可逆的な結合、インスリン受容体への結合の低下及び受容体を介した循環血液中のインスリン イコデクの貯蔵体からの消失によるものである。

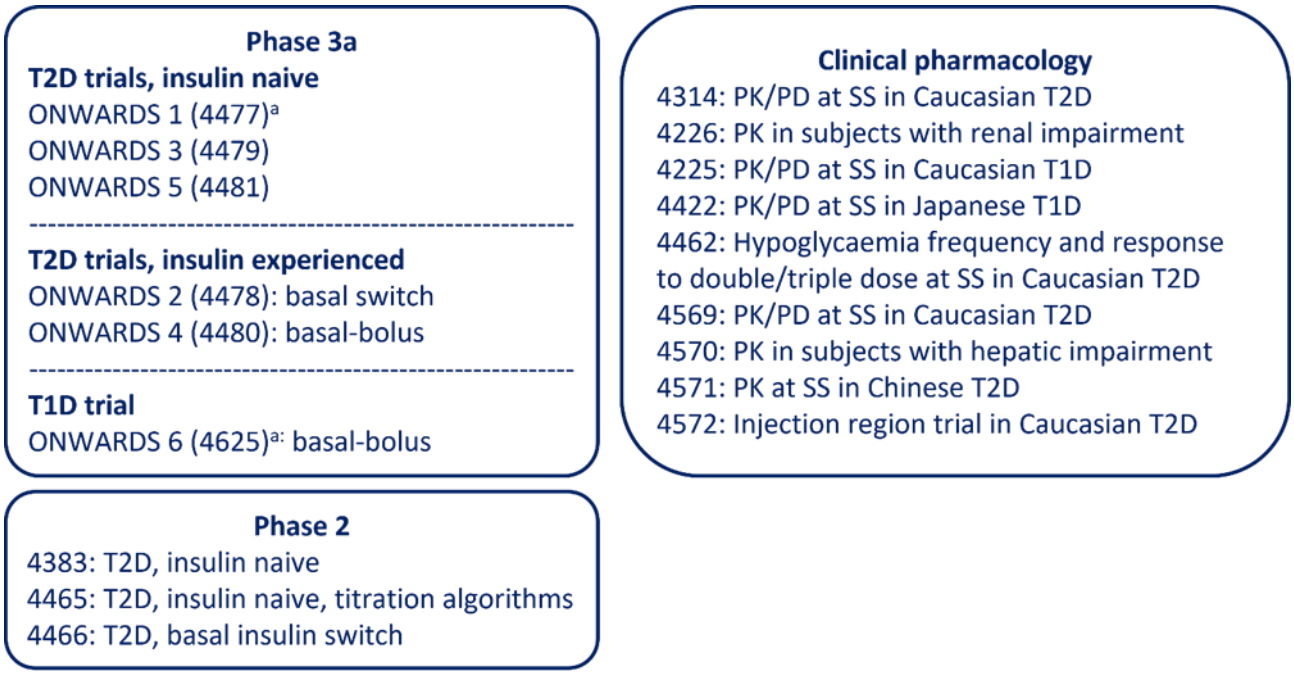
本概要では、1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者における血糖コントロールを目的としたインスリン イコデク週 1 回皮下投与の有効性に関するデータを提示する。

2.7.3.1.2　　臨床開発プログラムの概要

承認申請のための週 1 回投与のインスリン イコデクの臨床開発プログラムは、18 試験のデータから構成される（図 2.7.3.1-1）。

- 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
- 第 1 相臨床薬理試験：9 試験

図 2.7.3.1-1　　臨床開発プログラムの概要



Abbreviations: PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SS = steady state; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.
Notes: "Insulin experienced" is subjects previously on basal insulin or basal-bolus regimen.
a Data from main part of trials mainly included in this summary. Data from extension part is provided in Section 2.7.3.2.2.1.1, 2.7.3.2.2.3.1and 2.7.3.5.2.

インスリン イコデクの臨床開発プログラムに含まれる 6 つの第 3 相試験（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験）は、目標とする患者集団を対象としてインスリン イコデクを検討した試験であり、インスリン イコデクの総曝露の大部分に寄与していることから、インスリン イコデクの有効性を検証するための主要なエビデンスとなる。

ONWARDS 試験はいずれも、インスリン イコデクの有効性及び安全性を実薬対照と比較する無作為割り付け、並行群間、多施設共同、国際共同試験であった。試験対象集団は、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者、Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者であった。

ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験は treat-to-target 試験であり、全体のデザインの特徴及び試験手順は同様であった。試験デザイン上の違いは、対象とする糖尿病患者集団、糖尿病に対する基礎治療薬、対照薬の選択及び試験期間（26、52 又は 78 週間）であった（表 2.7.3.1-1）。

ONWARDS 5 試験は、実践的な（pragmatic）デザインの要素を含むため、他の ONWARDS 試験と比較すると、除外基準が少なく（表 2.7.3.1-5）、来院回数も少なかった。ONWARDS 5 試験において、インスリン イコデクは、推奨投与量を算出し、被験者に提示するためのプログラム医療機器である投与量ガイドアプリと共に使用した。ONWARDS 5 試験の対照薬は、1 日 1 回投与の Basal インスリンアナログ（インスリン グラルギン 100 単位/mL、インスリン グラルギン 300 単位/mL 又はインスリン デグルデク 100 単位/mL）であった。

ONWARDS 試験の試験デザインの主な特徴を表 2.7.3.1-1 に示し、詳細を 2.7.3.1.3 項及び 2.7.3.1.4 項に示す。

3 つの第 2 相試験はいずれも、2 型糖尿病患者を対象とし、インスリン グラルギン 100 単位/mL を対照薬とした、無作為割り付け、treat-to-target、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同試験であった。その他の主な試験デザインの特徴を表 2.7.3.1-2 に示し、第 2 相試験で得られた有効性の結果を 2.7.3.2 項に試験ごとに示す。第 2 相試験では異なる投与量調節アルゴリズムが使用され、2 つの試験では試験期間が短かった（4465 試験及び 4466 試験の投与期間は 16 週間）ことから、2.7.3.3 項の有効性の評価には含めなかった。

臨床薬理試験については Module 2.7.2 に示す。

ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験には日本人被験者が組み入れられた。試験の全体集団（以降、全集団）の結果を日本人集団に外挿することの妥当性を評価するため、ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験における日本人集団と全集団との間の有効性の結果の一貫性評価の要約を 2.7.3.3.6 項に示す[2,3]。日本人集団と全集団におけるベースラインの内因性民族的要因の違いが試験結果の評価に及ぼす影響に関する検討の詳細は、Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Section 2 に示す。

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、追加の 26 週間の延長パートから構成された。本概要では、これらの試験の主要パートのデータを主に示す。延長パートから得られたデータについては、2.7.3.2.2.1.1 項、2.7.3.2.2.3.1 項及び 2.7.3.5.2 項に示す。

2.7.3.1.2.1　臨床試験の表記及び用語

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：NN1436-4383）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（例：4383 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（図 2.7.3.1-1）。

第 2 相試験（4466 試験）、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験の治験実施計画書ならびに治験総括報告書で使用した「投与開始時の投与量の増量（loading dose）」という用語は、本概要では「初回投与時のみ xx%増量した用量（one-time additional xx% dose）」（xx は 50%又は 100%）と表記する。

ONWARDS 5 試験の治験実施計画書及び治験総括報告書で使用した「DoseGuide」という用語は、本概要では「投与量ガイドアプリ（Dosing guidance application）」と表記する。ONWARDS 5 試験では、この投与量ガイドアプリによりインスリン イコデク群の被験者に対して推奨投与量を提示した。「投与量ガイドアプリを用いたインスリン イコデク」は、インスリン イコデク群の呼称を試験間で統一させるため「インスリン イコデク」と表記する。

「投与終了（End of treatment）」は、多くのエンドポイントで評価期間の終了の総称として用いた。ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験については、延長パートのデータを示す 2.7.3.2.2.1.1 項、2.7.3.2.2.3.1 項及び 2.7.3.5.2 項を除き、「投与終了（End of treatment）」は主要パートの終了に相当する。

表 2.7.3.1-1　　第 3 相試験の試験デザインの主な特徴（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験）

試験名（試験番号）	試験期間（週）[a]	被験者数（FAS/SAS）[b]	試験対象集団	スクリーニング時の HbA1c 値	試験参加前のインスリン治療	インスリン イコデクの開始用量	対照薬としての Basal インスリン（開始用量）	盲検化	インスリンを除く糖尿病治療薬に対する対応	層別化
ONWARDS 1（4477）	78（52[c]）	984/984	2 型糖尿病患者	7.0～11.0%	インスリン治療歴なし	70 単位	インスリン グラルギン（10 単位）	非盲検	試験参加前の投与量で継続するが、SU 及びグリニドは中止することとした。	なし
ONWARDS 2（4478）	26	526/525	2 型糖尿病患者	7.0～10.0%	Basal インスリンのみ	無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量＋追加の投与量[d]	インスリン デグルデク（添付文書に従う）	非盲検	試験参加前の投与量で継続するが、SU 及びグリニドは中止することとした[e]。	なし
ONWARDS 3（4479）	26	588/587	2 型糖尿病患者	7.0～11.0%	インスリン治療歴なし	70 単位	インスリン デグルデク（10 単位）	二重盲検	試験参加前の投与量で継続するが、SU 及びグリニドは治験責任医師の判断で最大 50%まで減量することとした。	地域及び SU 又はグリニドの使用（あり／なし）で層別化
ONWARDS 4（4480）	26	582/582	2 型糖尿病患者	7.0～10.0%	Basal-Bolus 療法	無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量＋追加の投与量[d]	インスリン グラルギン[f]（添付文書に従う）	非盲検	試験参加前の投与量で継続するが、SU 及びグリニドは中止することとした[e]。	なし
ONWARDS 5（4481）[j]	52	1085/1080	2 型糖尿病患者	＞7.0%	インスリン治療歴なし	70 単位	Basal インスリンアナログ[g]（添付文書に従う）	非盲検	治験責任医師の判断で SU 及びグリニドを最大 50%まで減量するよう被験者に求めた。	なし

試験名（試験番号）	試験期間（週）[a]	被験者数（FAS/SAS）[b]	試験対象集団	スクリーニング時のHbA1c値	試験参加前のインスリン治療	インスリン イコデクの開始用量	対照薬としてのBasalインスリン（開始用量）	盲検化	インスリンを除く糖尿病治療薬に対する対応	層別化
ONWARDS 6（4625）	52（26[c]）	582/582	1型糖尿病患者	<10%	Basal-Bolus療法	無作為割り付け前のBasalインスリンの1日総投与量の7倍量＋追加の投与量[d,h]	インスリン デグルデク[f]（添付文書に従う）	非盲検	1型糖尿病では該当しない。	試験参加前のBasalインスリン治療[i]及びスクリーニング時のHbA1c（8%未満又は8%以上）で層別化

FAS＝full analysis set（最大の解析対象集団）、SAS=safety analysis set（安全性解析対象集団）、SU=sulfonylureas（スルホニルウレア薬）

[a] すべての試験において、記載された投与期間に加えて5週間の事後調査期間が設けられた。

[b] 日本人被験者数（最大の解析対象集団）は、ONWARDS 1試験で164例、ONWARDS 2試験で100例、ONWARDS 4試験で85例、ONWARDS 6試験で80例であった。

[c] 主要パートの期間。本概要では主要パートの結果を主に示す。延長パートから得られたデータについては、2.7.3.2.2.1.1項、2.7.3.2.2.3.1項及び2.7.3.5.2項に示す。

[d] 初回投与時に50%増量した用量を投与した（2.7.3.1.4.3.2項）。

[e] 本試験では、被験者はインスリンを除く糖尿病治療薬を使用している必要はなかった。

[f] 本試験では、いずれの投与群においてもBolusインスリン（インスリン アスパルト）の投与も行われた。

[g] インスリン グラルギン100単位/mL、インスリン グラルギン300単位/mL又はインスリン デグルデク

[h] スクリーニング時のHbA1cが8%以上であった被験者は、初回投与時に50%ではなく100%増量した用量の投与を受けた。ただし、無作為割り付け前にインスリン グラルギン300単位/mLの投与を受けていた被験者、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、初回投与時に50%増量した用量の投与を受けた。

[i] Basalインスリンの1日2回投与／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1日1回投与のいずれか

[j] 投与量ガイドアプリを用いたインスリン イコデク

表 2.7.3.1-2　　第 2 相試験の試験デザインの主な特徴

試験番号	試験期間（週）	被験者数（FAS）	投与群	試験対象集団	スクリーニング時の HbA1c 値	試験開始前の糖尿病治療薬	盲検化	層別化
4383	26	247	2 群（無作為割り付け比率は 1：1）： • インスリン イコデク週 1 回皮下投与及びプラセボ 1 日 1 回投与 • インスリン グラルギン 1 日 1 回皮下投与及びプラセボ週 1 回投与 開始用量はインスリン イコデクが 70 単位、インスリン グラルギンが 10 単位とした。 インスリン イコデク／プラセボ週 1 回投与の投与量調節： • 血糖自己測定値の平均値が 7.0 mmol/L（126 mg/dL）を超える場合は+28 単位 • 血糖自己測定値の平均値が 6.1～7.0 mmol/L（109～126 mg/dL）の場合は+14 単位 • 血糖自己測定値の最低値が 3.0～3.8 mmol/L（54～69 mg/dL）の場合は-14 単位 • 血糖自己測定値の最低値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の場合は-28 単位 インスリン グラルギン／プラセボ 1 日 1 回投与の投与量調節： • 上記と同じとするが、増減幅はそれぞれ±4 単位及び±2 単位とする。	インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者	7.0～9.5%	メトホルミン± DPP-4 阻害薬	二重盲検	DDP-4 阻害薬の使用（あり／なし）で層別化
4465	16	205	4 群（無作為割り付け比率は 1：1：1：1）： インスリン イコデク週 1 回皮下投与は 70 単位から投与を開始し、投与量調節アルゴリズムに従って投与量を調節した。 • A：血糖自己測定値の平均値が 7.2 mmol/L（130 mg/dL）を超える場合は+21 単位 血糖自己測定値の最低値が 4.4 mmol/L（80 mg/dL）未満の場合は-21 単位 • B：血糖自己測定値の平均値が 7.2 mmol/L（130 mg/dL）を超える場合は+28 単位 血糖自己測定値の最低値が 4.4 mmol/L（80 mg/dL）未満の場合は-28 単位 • C：血糖自己測定値の平均値が 6.0 mmol/L（108 mg/dL）を超える場合は+28 単位 血糖自己測定値の最低値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の場合は-28 単位 インスリン グラルギン 1 日 1 回皮下投与は 10 単位から投与を開始し、投与量調節アルゴリズムに従って投与量を調節した。 • D：血糖自己測定値の平均値が 7.2 mmol/L（130 mg/dL）を超える場合は+4 単位 血糖自己測定値の最低値が 4.4 mmol/L（80 mg/dL）未満の場合は-4 単位	インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者	7.0～10.0%	メトホルミン ±DPP-4 阻害薬 ±SGLT2 阻害薬	非盲検	SGLT2 阻害薬の使用（あり／なし）で層別化

試験番号	試験期間（週）	被験者数（FAS）	投与群	試験対象集団	スクリーニング時のHbA1c値	試験開始前の糖尿病治療薬	盲検化	層別化
4466	16	154	3群（無作為割り付け比率は1：1：1）： 2種類の方法を用いて、試験参加前のBasalインスリンからインスリン イコデク週1回皮下投与に切り替えた。 • 初回投与時に用量の増量なしで、1：1での同単位切り替え • 初回投与時に100%増量した用量を投与する、1：1での同単位切り替え インスリン グラルギン100単位/mLの1日1回皮下投与は、試験参加前のBasalインスリンと同じ投与量で投与を開始した（ただし、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、又はいずれかのBasalインスリンアナログの1日2回投与を受けていた被験者は20%減量した）。 インスリン イコデクの投与量調節： • 血糖自己測定値の平均値が7.2 mmol/L（130 mg/dL）を超える場合は+28単位 • 血糖自己測定値の最低値が4.4 mmol/L（80 mg/dL）未満の場合は-28単位 インスリン グラルギンの投与量調節： • 血糖自己測定値の平均値が7.2 mmol/L（130 mg/dL）を超える場合は+4単位 • 血糖自己測定値の最低値が4.4 mmol/L（80 mg/dL）未満の場合は-4単位	Basalインスリンで治療中の2型糖尿病患者	7.0～10.0%	Basalインスリン（1日1回投与又は1日2回投与）＋メトホルミン±DPP-4阻害薬±SGLT2阻害薬	非盲検	試験参加前のインスリン治療及びSGLT2阻害薬の使用（あり／なし）で層別化

FAS＝full analysis set（最大の解析対象集団）、DPP-4＝dipeptidyl peptidase 4（ジペプチジルペプチダーゼ4）、SGLT2＝sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors（ナトリウム・グルコース共輸送体-2）

第2相試験における治験薬の投与量調節は、表に示す詳細に従って投与量調節前の2日間及び治験実施医療機関とのコンタクト当日に測定した3回分の朝食前血糖自己測定値に基づき実施した。インスリン イコデクの投与には、PDS290プレフィルドペン型注入器を使用した。インスリン グラルギンの投与には、バイアルと注射器を使用した4383試験を除き、ソロスタープレフィルドペン型注入器を使用した。すべての試験において、記載された試験期間に加えて5週間の事後調査期間が設けられた。試験デザインの詳細は、各試験の治験総括報告書及び治験実施計画書（すべての治験総括報告書において治験実施計画書はAppendix 16.1.1に添付）に示す。これらの試験において、最大の解析対象集団に含まれる被験者数は、治験薬の投与を受けた被験者数と同じであった。

2.7.3.1.2.2 臨床試験に対する COVID-19 の影響

臨床試験に対する COVID-19 の影響については、Module 2.7.4.1.1.3.4 に示す。

2.7.3.1.3 ONWARDS 試験の目的、estimand 及びエンドポイント

2.7.3.1.3.1 有効性に関する試験の目的

6 つの第 3 相試験（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験）の主要目的は、検討対象とした特定の糖尿病患者集団において、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（表 2.7.3.1-1）。効果の検証は、ベースラインから投与終了までの HbA1c の変化量の対照薬との差を非劣性マージンである 0.3%と比較することによって行った。

すべての ONWARDS 試験の副次的目的は、インスリン イコデク週 1 回投与の安全性パラメータを Basal インスリン 1 日 1 回投与と比較することであった。

一部の ONWARDS 試験では、副次的目的として以下のパラメータも検討した。

- ONWARDS 1 試験：血糖コントロールのパラメータ
- ONWARDS 2 試験、ONWARDS 5 試験及び ONWARDS 6 試験：患者報告アウトカム

2.7.3.1.3.2 Estimand

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。

中間事象の発現のあった被験者は、予定された投与終了来院（ランドマーク来院）におけるプライマリーエンドポイント及び検証的エンドポイントの評価を行うため、治験への参加を継続することが推奨された。

2.7.3.1.3.3 エンドポイント

ONWARDS 試験における有効性に関するエンドポイントの概要を表 2.7.3.1-3 に示す。大部分のエンドポイントは、糖尿病の開発プログラムにおいて標準的なエンドポントである血糖コントロールに関連するものであった。

HbA1c のベースラインからの変化量は、すべての ONWARDS 試験においてプライマリーエンドポイントであった。検証的セカンダリーエンドポイントであった ONWARDS 1 試験の血糖値の目標範囲内

〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（TIR：time in range）を除き、その他のすべてのエンドポイントは補足的セカンダリーエンドポイントであった。

血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間及び 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超えた時間は、ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験において安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイントであったが、TIR とともに本概要に評価を記載する。1 週間あたりの平均インスリン投与量は、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験において安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイントであったが、投与方法の検討のため本概要に記載する。

患者報告アウトカムは ONWARDS 2 試験、ONWARDS 5 試験及び ONWARDS 6 試験において有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイントであった。

有効性評価はすべて、2.7.3.1.5 項に定義する最大の解析対象集団（FAS）の被験者のデータに基づき実施した。

表 2.7.3.1-3　　有効性に関するエンドポイント（ONWARDS 試験）

	OW1	OW2	OW3	OW4	OW5	OW6
Change from baseline in:						
HbA_{1c}	P	P	P	P	P	P
FPG	S	S	S	S		S
Time spent (%) week 22 to 26[a]						
Time in target range 3.9-10.0 mmol/L (70-180 mg/dL)	C	S		S		S
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	S	S		S		S
Time spent > 10.0 mmol/L (180 mg/dL)	S	S		S		S
Mean weekly insulin dose week 24 to 26[b]	S	S	S	S		S
Time from baseline to treatment discontinuation or intensification					S	
Patient reported outcomes (PROs)						
Change from baseline in DTSQ score		S			S	S
Trim-D compliance domain score					S	

Abbreviation: C = confirmatory secondary endpoint; DTSQ = Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; FPG = fasting plasma glucose; HbA1c = glycated haemoglobin; OW = ONWARDS; P: primary endpoint; S = supportive secondary endpoint; Trim-D = Treatment Related Impact Measure for Diabetes.
Notes: [a] week 48 to 52 for ONWARDS 1; [b] week 50 to 52 for ONWARDS 1.

ONWARDS 6 の延長パートでは以下の評価が含まれた。

- 有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量
- 安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：50 週から 52 週までの 1 週間あたりの総インスリン投与量の平均値

2.7.3.1.4　ONWARDS 試験における試験デザイン及び試験方法の概要

2.7.3.1.4.1　無作為割り付け、層別化及び盲検化

すべての試験において、被験者を 1：1 の比率でインスリン 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無作為に割り付けた。対照薬を以下に示す：

- ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 4 試験：インスリン グラルギン 100 単位/mL
- ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 6 試験：インスリン デグルデク 100 単位/mL
- ONWARDS 5 試験：インスリン グラルギン 100 単位/mL、インスリン グラルギン 300 単位/mL 又はインスリン デグルデク 100 単位/mL

これらの対照薬は、十分に確立され、広く使用されている Basal インスリンであり、糖尿病患者における現在の標準治療の選択肢であることから選択した。

層別化は 2 つの試験で実施した。

- ONWARDS 3 試験：無作為割り付け時に、地域（アジア、北米、南米、欧州）及びスルホニルウレア薬（SU）又はグリニドの使用（あり／なし）によって層別化された。
- ONWARDS 6 試験：無作為割り付け時に、試験参加前の Basal インスリン療法（Basal インスリンの 1 日 2 回投与／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 1 回投与）及びスクリーニング時の HbA1c（8%未満又は 8%以上）によって層別化された。

二重盲検で実施した ONWARDS 3 試験を除き、すべての試験は非盲検であった。

2.7.3.1.4.2　試験対象被験者

2.7.3.1.4.2.1　適格性基準

選択基準

ONWARDS 試験では、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者、Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者を試験対象集団とした。HbA1c 及び現在の糖尿病治療に関する選択基準（表 2.7.3.1-4）は、すべての被験者が治療強化の対象であり、インスリン イコデクの投与対象と考えられる糖尿病患者集団を反映するものとなるように設定した。グリニド又は SU を除き、試験参加前に投与していたインスリンを除くすべての糖尿病治療薬は、同じ用量で継続が可能であった。低血糖のリスクを最小限に抑えるため、無作為割り付け時に、グリニド又は SU の投与は中止するか（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験）、又は最大 50%まで減量（ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験）することとした。

両性別におけるインスリン イコデク投与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、年齢の上限を設けなかったため、高齢被験者における有効性及び安全性も評価可能であった。

表 2.7.3.1-4　　選択基準の概要（ONWARDS 試験）

	OW1	OW2	OW3	OW4	OW5	OW6
全般的な基準						
治験に関連する何らかの手順を開始する前に、本治験の参加について同意が得られている被験者	X	X	X	X	X	X
18 歳以上の男性又は女性 [a]	X	X	X	X	X	X
HbA1c に関する基準						
7.0～10.0%（53～85.8 mmol/mol）		X		X		
7.0～11.0%（53～96.7 mmol/mol）	X		X			
7.0%（53 mmol/mol）超					X	
10%（85.8 mmol/mol）未満						X
スクリーニング時の糖尿病歴						
1 年以上前に 1 型糖尿病と診断されている被験者						X
180 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている被験者	X	X	X	X	X	
目標血糖値〔4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）〕を達成するためにインスリンによる治療の強化が必要な被験者（治療担当医の判断による）					X	
スクリーニング時の糖尿病治療薬に関する基準						
インスリン治療歴のない被験者	X		X		X	
90 日以上前から Basal インスリンの 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与を受けている被験者		X				
Basal[b]-Bolus 療法による治療を受けている被験者				X[c]		X[d]
90 日以上前から、安定した用量で経口糖尿病薬又は注射剤の GLP-1 受容体作動薬の単独療法もしくは併用療法による治療を受けている被験者	X	X[e]	X	X[e]	X	
Body mass index（BMI）						
BMI：40.0 kg/m^2 以下	X	X	X	X		

GLP-1=glucagon like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1）、HbA1c＝glycated haemoglobin、OW＝ONWARDS

[a] 日本人被験者（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）については同意取得時点で 20 歳以上。

[b] ONWARDS 4 試験では Basal インスリンアナログ製剤又は NPH インスリン。ONWARDS 6 試験では Basal インスリンアナログ製剤のみ。

[c] スクリーニングの 90 日以上前。

[d] スクリーニングの 1 年以上前。

[e] インスリンを除く糖尿病治療薬の投与を受けている被験者のみ（これらの治療薬の投与は試験期間中も継続した）。本試験では、被験者はインスリンを除く糖尿病治療薬を使用している必要はなかった。

除外基準

除外基準では、被験者の安全を脅かす又は治験実施計画書の遵守を困難にする可能性のある状態を伴う被験者は除外した。これは被験者を保護し、試験の妥当性を損なうことなく、試験結果への交絡を避けるために設定した。除外基準の大部分は ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び

ONWARDS 6 試験で共通であったが、ONWARDS 5 試験では 5 つの基準のみを適用した（表 2.7.3.1-5）。その他の試験特有の除外基準を表 2.7.3.1-6 に示す。

表 2.7.3.1-5　　除外基準（ONWARDS 試験）

除外基準（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験）
治験薬又は関連製剤に対して過敏症を有する又はその疑いのある被験者
過去に本治験に参加したことがある被験者。参加とは同意書への署名と定義する。
妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性被験者又は妊娠可能で適切な避妊法（各国の規則又は慣習に基づく適切な避妊法）を受け入れられない女性被験者
スクリーニング前90日以内に既承認又は未承認の治験薬を用いた臨床研究に参加した被験者[a]
被験者の安全を脅かす又は治験実施計画書の遵守を困難にする可能性のある疾患（2型糖尿病[b]に関連する症状は除く）を有する被験者（治験責任医師の判断による）[c]
その他の除外基準（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）
スクリーニング前180日以内に心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者
スクリーニング時に慢性心不全〔ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類IV〕を有する被験者
冠動脈、頸動脈又は末梢動脈の血行再建術が予定されている被験者
スクリーニング時に腎機能障害を有する被験者（推算糸球体濾過量が 30 mL/min/1.73m^2 未満、中央検査機関の結果に基づく）
スクリーニング時に肝機能障害を有する被験者（アラニンアミノトランスフェラーゼが基準値上限の2.5倍以上又はビリルビンが基準値上限の1.5倍を超えると定義する、中央検査機関の結果に基づく）
血圧が十分にコントロールされていない被験者（スクリーニング時の収縮期血圧が180 mmHg以上又は拡張期血圧が110 mmHg以上）
スクリーニング前90日以内に選択基準に記載されている薬剤以外の糖尿病又は肥満を適応症とする何らかの薬剤による治療を受けた被験者
体重又は糖代謝に影響することが知られている併用薬剤（オルリスタット、甲状腺ホルモン又は副腎皮質ステロイドの投与等）を、連続14日間を超えて開始又は変更する予定の被験者
コントロール不良で状態が不安定になる可能性がある糖尿病網膜症又は黄斑症を有する被験者。スクリーニング前90日以内又はスクリーニングから無作為割り付けまでの期間に実施された眼底検査により確認する。無散瞳デジタル眼底カメラを使用しない場合は、薬剤により散瞳させる必要がある。
悪性新生物（ただし、皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、子宮頚部上皮内癌、前立腺上皮内癌を除く）を有する又はスクリーニング前5年以内にその既往歴を有する被験者

[a] COVID-19 又は感染後の症状に対する予防又は治療のために、承認済み又は未承認の治験薬を評価することを主要目的とした臨床試験へ同時に参加することは、COVID-19 に対する治験薬の最終投与がスクリーニングの 30 日以上前である場合に許容される。

[b] ONWARDS 6 試験では 1 型糖尿病。

[c] ONWARDS 5 試験において、当該基準は「被験者の安全を脅かす可能性のある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）」であった。

表 2.7.3.1-6　　その他の試験特有の除外基準（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）

	OW1	OW2	OW3	OW4	OW6
スクリーニング前 90 日以内に糖尿病ケトアシドーシスを発症した被験者	X	X	X	X	
血糖コントロールに影響を及ぼす生活習慣の変更を予定している被験者	X	X	X	X	
Clarke の質問票の質問に基づき、無自覚性低血糖を有すると判断される被験者（治験責任医師の判断による）		X		X	X
過去 1 年以内に重大な低血糖を繰り返し発現した被験者（治験責任医師の判断による）		X		X	X

OW＝ONWARDS

2.7.3.1.4.2.2　観察期間に関する基準及び無作為割り付け基準

いずれの ONWARDS 試験も該当しない。

2.7.3.1.4.3　用法及び用量

2.7.3.1.4.3.1　用法及び投与間隔

ONWARDS 試験において、インスリン イコデクは、投与時刻はいずれでもよいが毎週同じ曜日に週 1 回皮下投与することとした。ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験では、週 1 回投与の日は、必要に応じて次の投与までの間隔を最低 4 日間確保すれば変更することが可能であった。

対照薬（インスリン グラルギン又はインスリン デグルデク）は、投与時刻はいずれでもよいが、投与期間を通して毎日一定の時間に 1 日 1 回皮下投与することとした。

ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験において、インスリン アスパルトは 1 日 2～4 回主な食事時に皮下投与することとした。

非盲検試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験～ONWARDS 6 試験）では、大腿部、上腕部又は腹部に皮下投与した。二重盲検試験であった ONWARDS 3 試験では、インスリン イコデク（及び週 1 回投与のプラセボ）は左側大腿部、インスリン デグルデク（及び 1 日 1 回投与のプラセボ）は右大腿部に投与した。

インスリン イコデクは臨床試験用に 700 単位/mL に相当する 4200 nmol/mL 溶液として製剤化され、3 mL のカートリッジに充填された。

インスリン イコデク、インスリン デグルデク及び 1 日 1 回／週 1 回投与のプラセボは、PDS290 プレフィルドペン型注入器を用いて投与した。インスリン グラルギンは、ソロスタープレフィルドペン型注入器を用いて投与した。

投与を忘れた場合

インスリン イコデクの投与を忘れた場合、予定した投与日から 3 日以内であれば、できる限り速やかに予定投与量を投与し、血糖値の管理のために血糖自己測定を実施することとした。

投与を忘れ、予定した投与日から 3 日を経過している場合には、被験者は次回の投与予定日を待つこととした。次回の投与予定日を待つ間、ONWARDS 6 試験の被験者は自身の血糖コントロール状況

を注意深く確認するために血糖自己測定を頻回に行い、必要に応じて Bolus インスリン投与量を調節することとした。

2.7.3.1.4.3.2　開始用量

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者では、インスリン イコデクの開始用量は治験実施計画書において 70 単位と規定した。

Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者では、インスリン イコデクの開始用量は、各被験者の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量（10 の倍数に四捨五入した単位数）とし、初回投与時に表 2.7.3.1-7 に従って 1 回のみ増量した用量の投与を受けた。投与開始後から数週間における血糖値の一時的な上昇を避けるために、初回投与時に用量を追加した。

表 2.7.3.1-7　　インスリン イコデクの開始用量（ONWARDS 試験）

	Population	Starting dose insulin icodec
ONWARDS 1	T2D, insulin naïve	70 U
ONWARDS 2	T2D, basal only	Total daily basal insulin dose x 7 + one-time additional 50% dose
ONWARDS 3	T2D, insulin naïve	70 U (also for weekly placebo)
ONWARDS 4	T2D, basal-bolus	Total daily basal insulin dose x 7 + one-time additional 50% dose
ONWARDS 5	T2D, insulin naïve	70 U
ONWARDS 6	T1D, basal-bolus	HbA_{1c} <8% (64 mmol/mol) or subjects who received insulin glargine U300 or twice daily basal insulin prior to randomisation: Total daily basal insulin dose x 7 + one-time additional 50% dose HbA_{1c} ≥ 8% (64 mmol/mol): Total daily basal insulin dose x 7 + one-time additional 100% dose

Abbreviations: HbA_{1c} = glycated haemoglobin; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes; U = units.

対照薬の開始用量は、ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 3 試験では 10 単位とし、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験、ONWARDS 5 試験及び ONWARDS 6 試験では規定せず、各国の添付文書に従った。

ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、試験開始前の Bolus インスリンからの切り替えは、食事ごとに 1：1 での同単位とした。

2.7.3.1.4.3.3　投与量調節

ONWARDS 試験においてインスリンの最高用量又は最低用量は規定しなかった。各インスリン製剤の投与量調節は、以下に示すように、血糖自己測定値に基づいて実施した。

2.7.3.1.4.3.3.1 Basal インスリンの投与量調節

治験責任医師は、インスリン イコデク及び対照薬の Basal インスリンの投与量を、1 週間に 1 回（ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）又は試験スケジュールに従って（ONWARDS 1 試験）調節することとした。治験実施計画書に従い、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4

試験及び ONWARDS 6 試験では、投与開始後 2 週目にインスリン イコデクの投与調節は実施しなかった。ONWARDS 5 試験では、投与量ガイドアプリを用いて、被験者の要求により推奨投与量が提示された。

Basal インスリンの投与量調節は、3 回分の朝食前血糖自己測定値（投与量調節前の 2 日間及びコンタクト当日に測定した朝食前血糖自己測定値）に基づいて調節した。血糖自己測定値に 1 回以上の欠測がある場合には残りの血糖自己測定値を用いることとし、表 2.7.3.1-8 に従って投与量調節を実施した。

表 2.7.3.1-8　　インスリン イコデク及び対照薬（インスリン グラルギン、インスリン デグルデク）の投与量調節アルゴリズム

Pre-breakfast self-measured plasma glucose (SMPG)			**Dose adjustment insulin icodec**	**Dose adjustment insulin degludec or insulin glargine[a,b]**
Value to use	mmol/L	mg/dL	U	U
Lowest of the SMPG values[c]	<4.4	<80	–20	–3
Mean of the SMPG values[c]	4.4–7.2	80–130	0	0
	>7.2	>130	+20	+3

Notes: [a] In ONWARDS 5, the titration of daily basal insulins in ONWARDS 5 was at the discretion of the investigator according to local clinical practice.
[b] In ONWARDS 3, the insulin degludec/daily placebo dose was calculated from the insulin icodec/weekly placebo dose (and not based on SMPG).
[c] In ONWARDS 6, the lowest of the SMPG values was always to be used.

ONWARDS 5 試験では、この投与量調節アルゴリズムが投与量ガイダンスシステムに組み込まれ、投与量ガイドアプリがインスリン イコデクの推奨投与量を提示した。投与量ガイダンスシステムが一時的に停止されていた場合、表 2.7.3.1-8 に従ってインスリン イコデクの投与量を調節することが可能であった。

2.7.3.1.4.3.3.2 Bolus インスリンの投与量調節

2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 4 試験及び 1 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 6 試験では、インスリン アスパルトを Bolus インスリンとして使用した。無作為割り付け後の最初の 8 週間においては、インスリン アスパルトの投与量の調節は安全性上の理由がある場合にのみ行うこととした。その後は、投与量の調節を以下の頻度で検討した：

- ONWARDS 4 試験：被験者自身又は治験責任医師により 1 週間に 2 回、3～4 日ごと
- ONWARDS 6 試験：治験責任医師により週 1 回

表 2.7.3.1-9（ONWARDS 4 試験）、表 2.7.3.1-10（ONWARDS 6 試験）及び以下に従って投与量を調節した。

- 朝食時の投与量は、昼食前の血糖自己測定値に基づき調節した。
- 昼食時の投与量は、夕食前の血糖自己測定値に基づき調節した。
- 夕食時の投与量は、就寝時の血糖自己測定値に基づき調節した。

被験者が 1 日 4 回以上食事を摂る場合には、4 回目の投与量は治験責任医師の同意の下で調節した。

ONWARDS 4 試験では、表 2.7.3.1-9 に従って、投与量調節前の 3 日間に測定した食前／就寝時の血糖自己測定値に基づいてインスリン アスパルトの投与量を調節した。

表 2.7.3.1-9　　インスリン アスパルトの投与量調節（ONWARDS 4 試験）

Target pre-prandial and bedtime self-measured plasma glucose (SMPG)		**Rule**	**Dose adjustment**
mmol/L	mg/dL		U
4.4–7.2	80–130	≥1 SMPG below target	-1
		No SMPG below target 0-1 SMPG above target	0
		No SMPG below target ≥2 SMPG above target	+1

ONWARDS 6 試験では、表 2.7.3.1-10 に従って、投与量調節前の 1 週間に測定した食前／就寝時の血糖自己測定値の最低値に基づいてインスリン アスパルトの投与量を調節した。代替の方法として、カーボカウントに基づいてインスリン アスパルトの投与量を調節することも可能であった。

表 2.7.3.1-10　　インスリン アスパルトの投与量調節（ONWARDS 6 試験）

Lowest pre-prandial or bedtime self-measured plasma glucose (SMPG)		**Dose adjustment**
mmol/L	mg/dL	U
<4.4	<80	–1
4.4–7.2	80–130	0
>7.2	>130	+1

2.7.3.1.4.4　治験薬投与の早期中止

2.7.3.1.4.4.1　治験薬投与の一時的な中断

治験薬の投与を一時的に中断した被験者（例：入院又は安全性の懸念のため）は、中止基準のいずれにも該当しない場合（2.7.3.1.4.4.2 項）には、治験薬の投与を再開することが可能であった

2.7.3.1.4.4.2　治験薬投与の中止

被験者からの申し出、あるいは安全性の懸念又は試験の手順に対する不遵守と治験責任医師により判断された場合には、治験薬の投与を中止することが可能であった。以下のいずれかの基準に該当した場合、治験薬の投与を中止することとした。

- 治験薬に関連する安全性の懸念が認められた場合
- 妊娠した場合又は妊娠を希望した場合
- 承認済み又は未承認の治験薬を用いた別の臨床試験に同時に参加した場合。ただし、本治験薬を中止することなく、COVID-19 又は感染後の症状に対する予防又は治療のために、治験薬を評価することを主な目的とした臨床試験へ同時に参加することは、治験責任医師の裁量で許容された。

ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、さらに以下の治験薬の投与中止基準を設定した。

- 効果不十分（以下の 4 つすべての基準を満たす場合と定義）：
  - ベースラインから HbA1c 測定用検体の採取が予定されている各来院までに、中央検査機関で測定した HbA1c の低下がみられない場合
  - 投与量を適切に調節したにも関わらず、過去 2 週間以内の朝食前の血糖自己測定値が 3 日間連続して 240 mg/dL（13.3 mmol/L）を超える場合
  - 中央検査機関で測定された確認のための空腹時血糖値が 240 mg/dL（13.3 mmol/L）を超える場合
  - 高血糖に対する対処可能な原因（不遵守など）がない場合（治験責任医師の判断による）

ONWARDS 5 試験では、さらに以下の 2 つの治験薬の投与中止基準を設定した。

- 他の Basal インスリンアナログ製剤に切り替える場合
- Basal-Bolus 療法への治療強化又は Bolus インスリンの継続使用

治験薬投与を中止した被験者は、表 2.7.3.1-11 に示す来院を可能な限り実施する必要があった。

表 2.7.3.1-11　　治験薬の投与を中止した被験者の来院

Trial	End of treatment visit	Follow-up visits	Discontinuation follow-up visit(s)
ONWARDS 1	As soon as possible	3 and 6 weeks after discontinuation of once weekly insulin icodec[a] or 2 and 5 weeks after discontinuation of daily basal insulin	52 and 78[b] weeks after randomisation
ONWARDS 2			26 weeks after randomisation
ONWARDS 3			26 weeks after randomisation
ONWARDS 4			26 weeks after randomisation
ONWARDS 5			52 weeks after randomisation
ONWARDS 6			26 and 52[b] weeks after randomisation

Notes: [a] or weekly placebo in ONWARDS 3
[b] for the extension part

2.7.3.1.4.5　　治験からの中止・脱落

ONWARDS 試験において、被験者はいつでも同意を撤回することができた。被験者が同意撤回した場合又は追跡不能となった場合に、治験から中止・脱落したとみなした。

治験から中止・脱落した被験者は、可能な限り速やかに投与終了来院の評価を実施することを推奨された。

いずれの ONWARDS 試験においても、治験から中止・脱落した被験者の補充は行わなかった。

2.7.3.1.5　　統計手法

統計的評価は、試験プログラム全体で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。

統計手法の詳細（解析計画書）については、各試験の治験総括報告書の Appendix 16.1.9 に示す。

Estimand

2.7.3.1.3.2 項に示した。

観察期間及び解析対象集団

報告したすべての試験において、以下の解析対象集団を定義した：

解析対象集団	定義
無作為割り付け例	無作為割り付けされたすべての被験者
最大の解析対象集団（FAS）	無作為割り付けされたすべての被験者。被験者は無作為割り付けされた治療に従って解析した。
安全性解析対象集団（SAS）	治験薬に無作為に割り付けられ、治験薬の投与を少なくとも1回受けたすべての被験者。被験者は実際に受けた治療に従って解析した。

有効性に関する統計的評価は最大の解析対象集団に基づいて実施した。安全性に関する評価は安全性解析対象集団に基づいて記述的に示し、統計解析は最大の解析対象集団に基づいて実施した。

データの評価については、以下に示す観察期間を考慮した：

In-trial 観察期間

In-trial 観察期間は無作為割り付け日から以下の日までとした。

- 被験者と治験実施医療機関が最後に直接連絡を取った日
- 同意を撤回した被験者については、同意撤回日
- 追跡不能となった被験者については、被験者と治験責任医師が最後に連絡を取った日（規定外の電話コンタクトの場合もある）
- 上記のいずれかの日より前に死亡した被験者については、死亡日

In-trial 観察期間は、治療方針 estimand に沿ったすべての有効性に関する評価に加え、以下の評価にも用いた：

- 血糖値の目標範囲内時間（TIR）、血糖値が目標範囲を超えた時間（TAR）、血糖値が目標範囲未満の時間（TBR）を含む持続血糖測定（CGM）に関するすべてのエンドポイント。相互に依存する CGM 指標である TIR、TAR 及び TBR を一貫して提示するためであった。

On-treatment 観察期間

On-treatment 観察期間は治験薬の初回投与日から次のいずれかのうち最も早い日までの期間とした。

- 事後調査来院
- 治験薬の最終投与日＋5 週間（1 日 1 回投与のインスリン）及び＋6 週間（週 1 回投与のインスリン）
- In-trial 観察期間の終了日

On-treatment 観察期間は被験者が治験薬に曝露されているとみなされる期間とした。したがって、上述した TAR 及び TBR を除き、本概要に含まれる安全性に関する評価のために on-treatment 観察期間を用いた。

統計解析

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（ベースライン値がある場合）を共変量とする、標準的な共分散分析（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。TBR は、対数リンク関数を仮定し、測定値の総数の対数をオフセット項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及び検証的セカンダリーエンドポイントの欠測値は、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（ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 3 試験のプライマリーエンドポイント）、return-to-baseline 補完法（ONWARDS 4 試験のプライマリーエンドポイント）又は投与を完了した対照群の被験者に基づく補完（ONWARDS 1 試験の検証的セカンダリーエンドポイント）に置き換えた。

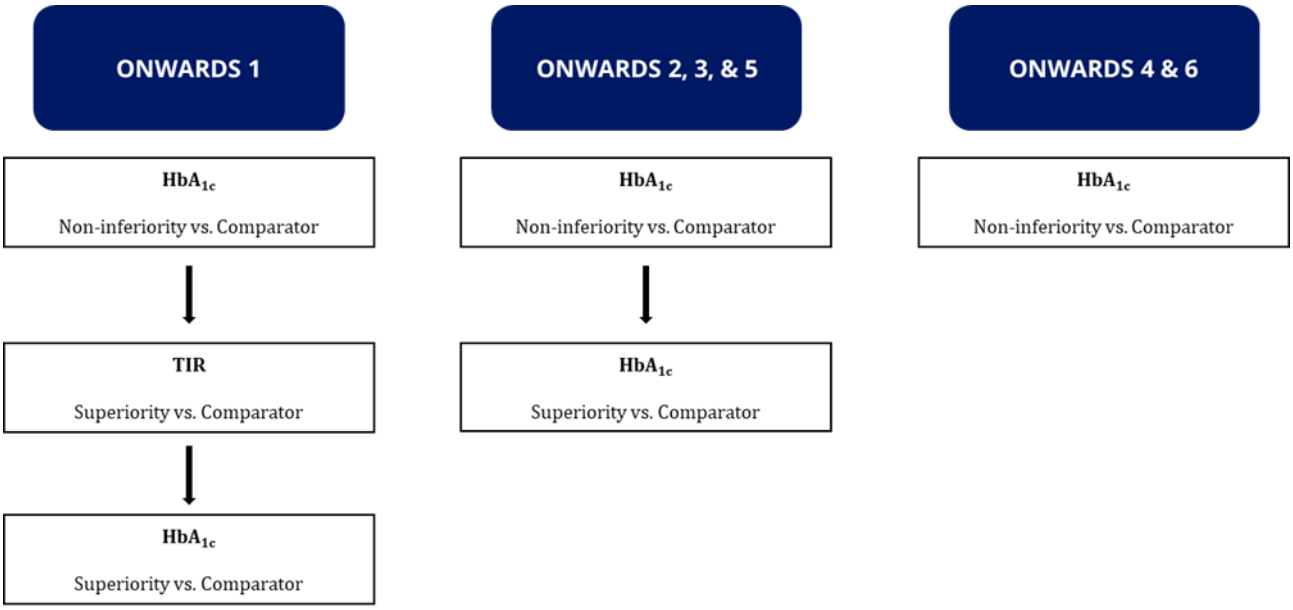
ベースラインでのデータ収集が計画されていた補足的セカンダリーエンドポイントの欠測値は、return-to-baseline 多重補完法により補完した。ベースラインの評価が行われなかった補足的セカンダリーエンドポイントについては、試験を完了し、ランドマーク来院の測定値を有する対照群の被験者から補完した。

検証的な統計的検定方法

主要な仮説は、HbA1c のベースラインから 26 週まで（ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）又は 52 週まで（ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 5 試験）の変化量におけるインスリン イコデクの対照薬である 1 日 1 回投与のインスリンに対する非劣性とした。非劣性マージンは事前に 0.3%と設定した。

ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験では、週 1 回投与のインスリン イコデクのさらなるベネフィットを対照薬である 1 日 1 回投与のインスリンと比較検討するために、臨床的に意味のある検証的仮説をさらに検定した。これらの検証的仮説の評価では、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。すなわち、主要な仮説が検証された場合にのみ、副次的な検証的仮説の検定を実施し、すべての先行する仮説が検証された場合にのみ、後に続く副次的な検証的仮説の検定を実施した。仮説の検定はすべて両側有意水準 5%で実施した。検証的な階層的検定手順の概要を図 2.7.3.1-2 に示す。

図 2.7.3.1-2　　検証的な統計的検定の階層（ONWARDS 試験）



Abbreviation: HbA1c = glycated haemoglobin; TIR = time in range

部分集団における血糖反応の評価

HbA1c のベースラインからの変化量について観察された治療効果が、選択した部分集団間で一貫して認められるか否かを評価するため、多くの探索的な事後解析を実施した（表 2.7.3.3-7）。統計解析は、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）、地域、治療及びサブグループとの交互作用を固定効果、HbA1c のベースライン値を共変量とする、ANCOVA モデルを用いて試験ごとに実施した。欠測値は、各試験の主要解析と同じ方法で多重補完法により補完した

特定のサブグループについて被験者数が計 8 例未満であった場合には、サブグループの順序に従って（例：年齢又は腎機能のように、順序のあるサブグループの場合）、そのサブグループを別のサブグループと併合した。順序がなく、合理的な併合方法を定義できないサブグループでは、被験者数が少ない当該サブグループの被験者は解析に寄与しなかった（例：人種）。サブグループが 2 つしか定義されておらず、1 つのサブグループの被験者数が少なすぎる場合には解析を実施しなかった（例：肝機能）。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

本項では、インスリン イコデクの有効性評価に含まれる第 3 相試験（ONWARDS 試験）及び第 2 相試験について試験ごとに説明する。説明には主として、試験デザインの主な特徴と主要な有効性の結果を示す。ONWARDS 試験の有効性の結果に関する詳細な記述及び試験間の比較は 2.7.3.3 項に示す。安全性の結果は、Module 2.7.4 及び各試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に提示する。すべての試験において、インスリン イコデクの投与は安全かつ忍容性は良好であり、予期されない安全性の問題は認められなかった。

本項に示す解析に使用した統計手法については 2.7.3.1.5 項に示した。すべての ONWARDS 試験では、エンドポイントは治療方針 estimand を用いて評価した（2.7.3.1.3.2 項）。第 2 相試験に用いた estimand は各試験の項に示す。

2.7.3.2.1　　第 2 相試験

第 2 相試験の標題では、インスリン イコデクを「NNC0148-0287 C（insulin 287）」とした。

2.7.3.2.1.1　　4383 試験

詳細は、4383 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す。

標題

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした、メトホルミン単剤又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬との併用下での NNC0148-0287 C（insulin 287）週 1 回投与の有効性及び安全性をインスリン グラルギン 1 日 1 回投与と比較する試験

目的

主要目的は、メトホルミン単剤又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬による治療では十分なコントロールが得られていないインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン単剤又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬との併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の 26 週間投与後の血糖コントロールに対する効果をインスリン グラルギン 1 日 1 回投与と比較検討することであった。

副次的目的は安全性及び忍容性を比較することであった。

試験デザイン及び方法

本試験は、26 週間、無作為割り付け（1：1）、層別化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験であった。DPP-4 阻害薬の使用の有無による層別無作為割り付けを行った。

プライマリーエンドポイントは、ベースラインから投与終了までの HbA1c の低下量であった。

有効性に関するエンドポイントは、「仮想 estimand」を主要 estimand とするフレームワークで評価した。仮想 estimand は、無作為割り付けされたすべての被験者において、すべての被験者が治療を遵守し、補助的治療を開始しなかった場合の治療効果を反映することを目的とした。

以下に挙げる中間事象を仮想ストラテジーによって対応した：

- 補助的治療の開始

- 無作為割り付けされたインスリン治療の中止
- 治験への参加の中止

被験者

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者 247 例が無作為に割り付けられた。女性の割合は 43.7%であった。白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人及びヒスパニック／ラテン系の割合は、それぞれ 89.9%、4.9%、4.9%、6.5%であった。 ベースラインの平均年齢は 59.6 歳、平均 HbA1c は 8.0%、平均空腹時血糖値は 10.0 mmol/L（180.9 mg/dL）、平均 BMI は 31.3 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 9.7 年であった。

計 125 例がインスリン イコデク、122 例がインスリン グラルギンの投与を受け、それぞれ 121 例（96.8%）及び 115 例（94.3%）が治験薬の投与を中止することなく試験を完了した。

有効性の結果

26 週間投与後の HbA1c の低下量及び空腹時血糖値の低下量には、インスリン イコデク群とインスリン グラルギン群との間に統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-1）。

投与期間の最後の 2 週間において、フラッシュグルコースモニタリングを用いて測定した TIR〔血糖値の目標範囲：3.9～7.8 mmol/L（70～140 mg/dL）〕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。また、この 2 週間における 1 週間あたりのインスリン投与量は、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少なかった（表 2.7.3.2-1）。

表 2.7.3.2-1　　主な有効性の結果 - 仮想 estimand（4383 試験）

	Insulin icodec FAS n = 125	**Insulin glargine FAS n = 122**	**Estimated treatment difference[a] [95%CI] Insulin icodec vs insulin glargine**
PRIMARY ENDPOINT			
HbA_{1c} (%)			
Estimated cfb (week 26)	-1.33	-1.15	-0.18 [-0.38; 0.02]
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
FPG			
Estimated cfb (week 26) mmol/L	-3.20	-2.99	-0.22 [-0.66; 0.23]
Estimated cfb (week 26) mg/dL	-57.74	-53.86	-3.88 [-11.92; 4.16]
Body weight (kg)			
Estimated cfb (week 26)	1.49	1.56	-0.08 [-1.08; 0.93]
Mean weekly insulin dose (U)			
Estimated level (week 25-26)	229.06	284.05	0.81[a] [0.69; 0.94]▼
Time in range 3.9-7.8 mmol/L (70-140 mg/dL) (%)[b]			
Estimated time in range (week 25 and 26)	66.11	60.71	5.39 [0.69; 10.09]*

Abbreviations: cfb = change from baseline; CI: = confidence interval; FAS = full analysis set; FPG = fasting plasma glucose; n = number of subjects; U = units.

Notes: ▼ Statistically significantly lower for insulin icodec.

* Statistically significant treatment difference in favour of insulin icodec.

[a] for mean weekly insulin dose it is estimated treatment ratio.

[b] Time in range (%) (week 25 and 26) was an exploratory endpoint.

2.7.3.2.1.2　4465 試験

詳細は、4465 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す。

標題

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬との併用下での NNC0148-0287 C（insulin 287）とインスリン グラルギン 100 単位/mL を比較する試験

目的

主要目的は、メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬による治療で十分なコントロールが得られていないインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬との併用下での 3 種類の投与量調節アルゴリズムを用いたインスリン 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インスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較することであった。

副次的目的は安全性及び忍容性を比較することであった。

試験デザイン及び方法

本試験は、16 週間、無作為割り付け（1：1：1：1）、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験であった。メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬で治療中のインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、3 種類の投与量調節アルゴリズム（A 群、B 群、C 群）を用いたインスリン イコデクの投与をインスリン グラルギン 100 単位/mL（D 群）と比較検討した。

- A 群：血糖自己測定値が 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）未満の場合は-21 単位、超える場合は+21 単位
- B 群：血糖自己測定値が 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）未満の場合は-28 単位、超える場合は+28 単位
- C 群：血糖自己測定値が 3.9～6.0 mmol/L（70～108 mg/dL）未満の場合は-28 単位、超える場合は+28 単位
- D 群：血糖自己測定値が 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）未満の場合は-4 単位、超える場合は+4 単位

プライマリーエンドポイントは、投与期間の最後の 2 週間において CGM を用いて測定した TIR（%）〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕であった。

有効性に関するエンドポイントは、「仮想 estimand」を主要 estimand とするフレームワークで評価した。仮想 estimand は、無作為割り付けされたすべての被験者において、すべての被験者が予定されたインスリン治療を遵守し、予定投与期間の最後の 2 週間（15 週～16 週）において計画された CGM 測定値の 70%が得られた場合の治療効果の推定値を反映することを目的とした。

以下に挙げる中間事象を仮想ストラテジーによって対応した：

- 無作為割り付けされた治療以外のインスリン治療の開始
- 無作為割り付けされたインスリン治療の中止
- 治験への参加の中止
- 投与期間の最後の 2 週間において予定されていた CGM 測定値について得られた記録が 70%未満

被験者

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者 205 例が無作為に割り付けられ、治験薬の投与を受けた。女性の割合は 46.3%であった。白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人及びヒスパニック／ラテン系の割合は、それぞれ 96.6%、1.0%、1.0%、5.9%であった。ベースラインの平均年齢は 60.7 歳、平均 HbA1c は 8.1%、平均空腹時血糖値は 9.7 mmol/L（174.9 mg/dL）、平均 BMI は 31.3 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 10.1 年であった。

計 154 例（A 群、B 群及び C 群）がインスリン イコデク、51 例（D 群）がインスリン グラルギンの投与を受け、それぞれ 153 例（99.4%）及び 51 例（100.0%）が治験薬の投与を中止することなく試験を完了した。

有効性の結果

投与期間の最後の 2 週間において、CGM を用いて測定した TIR〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕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 B 群で統計的に有意に高かった（表 2.7.3.2-2）。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 A 群又はインスリン イコデク C 群は TIR に統計的な有意差は認められなかった。

16 週間投与後の HbA1c の低下量、空腹時血糖値の低下量、及び投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりのインスリン投与量は、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 C 群で統計的に有意に多かった（表 2.7.3.2-2）。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 A 群又はインスリン イコデク B 群では HbA1c の低下量及び空腹時血糖値の低下量に統計的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3.2-2　　主な有効性の結果 - 仮想 estimand（4465 試験）

	Insulin icodec			Insulin glargine
	arm A FAS n = 51	**arm B FAS n = 51**	**arm C FAS n = 52**	**arm D FAS n = 51**
Adjustment/glycaemic target mmol/L (mg/dL)	±21 U/ 4.4-7.2 (80-130)	±28 U/ 4.4-7.2 (80-130)	±28 U/ 3.9-6.0 (70-108)	±4 U/ 4.4-7.2 (80-130)
PRIMARY ENDPOINT				
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180 mg/dL)				
Estimated time in range (%) (week 15 and 16)	76.65	82.97	80.89	75.89
ETD vs insulin glargine	0.76 [-4.28; 5.80]	7.08 [2.12; 12.04]*	5.01 [-0.04; 10.05]	-
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS				
HbA_{1c} (%)				
Estimated cfb (week 16)	-1.00	-1.22	-1.38	-1.02
ETD vs insulin glargine	0.02 [-0.20; 0.24]	-0.20 [-0.42; 0.02]	-0.36 [-0.58; -0.14]*	-
FPG				
Estimated cfb (week 16) mmol/L	-2.23	-2.42	-3.01	-2.34
ETD vs insulin glargine	0.12 [-0.36; 0.59]	-0.08 [-0.56; 0.40]	-0.67 [-1.14; -0.19]*	-
Estimated cfb (week 16) mg/dL	-40.16	-43.67	-54.26	-42.24
ETD vs insulin glargine	2.09 [-6.44; 10.62]	-1.43 [-10.01; 7.15]	-12.02 [-20.52: -3.51]*	-
Body weight (kg)				
Estimated cfb (week 16)	0.87	1.11	1.25	0.63
ETD vs insulin glargine	0.24 [-0.74; 1.22]	0.48 [-0.49; 1.44]	0.62 [-0.34; 1.58]	-
Mean weekly insulin dose (U)				
Estimated level (week 15 and 16)	142.47	176.38	208.90	145.56
ETR vs insulin glargine	0.98 [0.77; 1.25]	1.21 [0.95; 1.55]	1.44 [1.12; 1.83]¤	-

Abbreviations: cfb = change from baseline; ETD = estimated treatment difference; ETR = estimated treatment ratio; FAS = full analysis set; FPG = fasting plasma glucose; n = number of subjects, U = units; [95% confidence interval]
Notes: * Statistically significant difference in favour of insulin icodec, ¤ Statistically significantly higher for insulin icodec

2.7.3.2.1.3　　4466 試験

詳細は、4466 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す。

標題

Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬との併用下での NNC0148-0287 C（insulin 287）とインスリン グラルギン 100 単位/mL を比較する試験

目的

主要目的は、メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬との併用下での Basal インスリンアナログの治療により十分なコントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬との

併用下で 2 種類の切り替え方法を用いたインスリン 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インスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較することであった。

試験デザイン及び方法

本試験は、16 週間、無作為割り付け（1：1：1）、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、treat-to-target 試験であった。メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬との併用下での Basal インスリンアナログの治療により十分なコントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象として、2 種類の切り替え手法を用いたインスリン イコデクの投与をインスリン グラルギンの 1 日 1 回投与と比較検討した。

2 つのインスリン イコデク群では、1：1 での同単位切り替えを用いた。ただし、無作為割り付け前に Basal インスリンの 1 日 2 回投与又はインスリン グラルギン 300 単位/mL の投与を受けていた被験者は、投与量を 20%減量した。インスリン イコデク A 群の被験者は、初回投与時のみ 100%増量した用量のインスリン イコデクを投与し、インスリン イコデク B 群の被験者は初回投与時の増量を行わなかった。

プライマリーエンドポイントは、投与期間の最後の 2 週間において CGM を用いて測定した TIR（%）〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕であった。

有効性に関するエンドポイントは、「仮想 estimand」を主要 estimand とするフレームワークで評価した。詳細は、2.7.3.2.1.2 項に示した。

被験者

Basal インスリン投与で治療中の 2 型糖尿病患者 154 例が無作為に割り付けられ、治験薬の投与を受けた。女性被験者の割合は 27.9%であった。白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人及びヒスパニック／ラテン系の割合は、それぞれ 83.8%、10.4%、5.2%、8.4%であった。ベースラインの平均年齢は 61.7 歳、平均 HbA1c は 7.9%、平均空腹時血糖値は 8.0 mmol/L（144.3 mg/dL）、平均 BMI は 29.8 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 15.1 年であった。

計 104 例（A 群及び B 群）がインスリン イコデク、50 例（C 群）がインスリン グラルギンの投与を受け、それぞれ 103 例（99.0%）及び 49 例（98.0%）が治験薬の投与を中止することなく試験を完了した。

有効性の結果

投与期間の最後の 2 週間において、CGM を用いて測定した TIR〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕は、インスリン グラルギン C 群と比較して初回投与時に 100%増量した用量を投与したインスリン イコデク A 群で統計的に有意に高かった。インスリン グラルギン C 群と比較して、初回投与時の増量を行わなかったインスリン イコデク B 群では TIR に統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-3）。

16 週間投与後の HbA1c の低下量及び空腹時血糖値の低下量は、インスリン グラルギン群と比較して初回投与時の用量の増量の有無にかかわらず、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（表 2.7.3.2-3）。

表 2.7.3.2-3　　主な有効性の結果 - 仮想 estimand（4466 試験）

	Insulin icodec		Insulin glargine
	With one-time additional dose (arm A) FAS n = 54	**No additional dose (arm B) FAS n = 50**	**arm C FAS n = 50**
PRIMARY ENDPOINTS			
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180 mg/dL)			
Estimated time in range % (week 15 and 16)	72.86	65.99	64.98
ETD vs insulin glargine	7.88 [1.83; 13.93]*	1.01 [-5.33; 7.35]	-
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
HbA_{1c} (%)			
Estimated cfb (week 16)	-0.77	-0.47	-0.54
ETD vs insulin glargine	-0.23 [-0.49; 0.02]	0.07 [-0.19; 0.33]	-
FPG			
Estimated cfb (week 16) mmol/L	-0.69	-0.83	-0.57
ETD vs insulin glargine	-0.12 [-0.74; 0.50]	-0.26 [-0.90; 0.38]	-
Estimated cfb (week 16) mg/dL	-12.41	-14.96	-10.22
ETD vs insulin glargine	-2.20 [-13.33; 8.94]	-4.74 [-16.28; 6.80]	-
Body weight (kg)			
Estimated cfb (week 16)	0.61	1.32	0.10
ETD vs insulin glargine	0.51 [-0.44; 1.47]	1.22 [0.24; 2.21]¤	-
Mean weekly insulin dose (U)			
Estimated level (week 15 and 16)	191.03	242.31	195.91
ETR vs insulin glargine	0.98 [0.78; 1.23]	1.24 [0.98; 1.56]	-

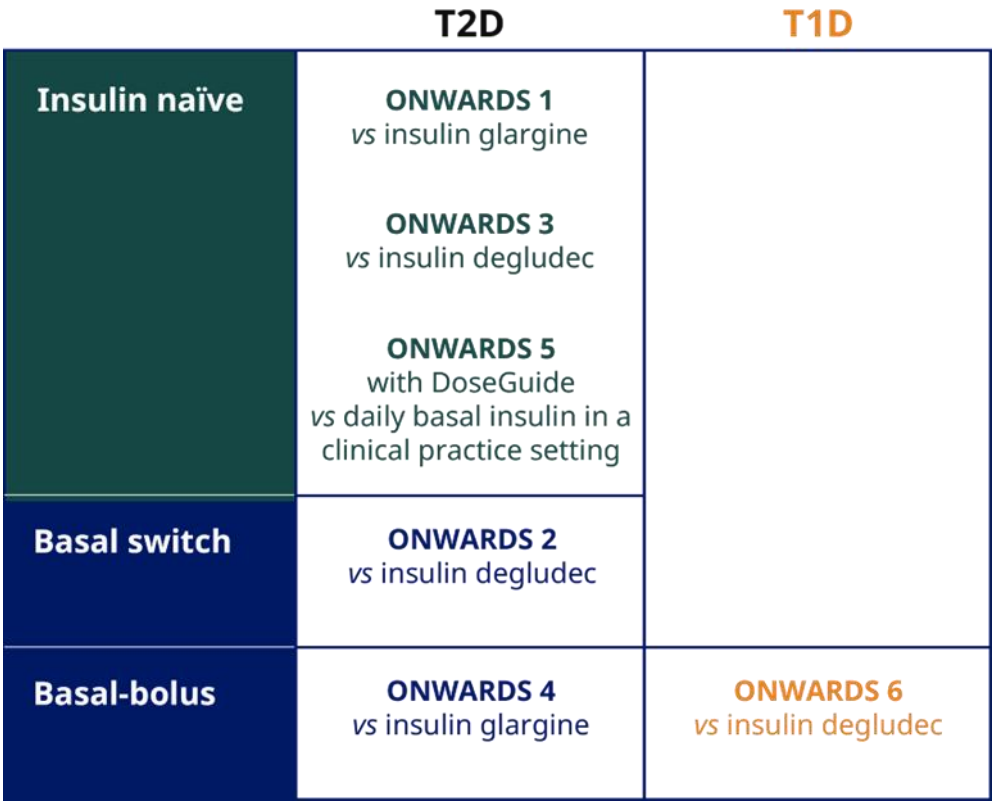
Abbreviations: cfb = change from baseline; ETD = estimated treatment difference; ETR = estimated treatment ratio; FPG = fasting plasma glucose; FAS = full analysis set; n = number of subjects; U = units; [95% confidence interval]

Notes: * Statistically significant difference in favour of insulin icodec, ¤ Statistically significant difference in favour of insulin glargine.

2.7.3.2.2　　第 3 相試験

第 3 相試験（ONWARDS 試験）の概要を図 2.7.3.2-1 に示す。インスリン治療歴のない被験者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験）をまとめ、Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の被験者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）と分けて示すため、本項では ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 5 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験の順序で提示する。本概要の以降の項における表、一覧表及び図についてもこの順序で示す。

図 2.7.3.2-1　　ONWARDS 試験の概要



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

2.7.3.2.2.1　　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

2.7.3.2.2.1.1　　ONWARDS 1 試験（4477 試験）

詳細は、4477 試験の主要パートの治験総括報告書（Module 5.3.5.1）及び 4477 試験の延長パートを含む治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す。

標題

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の効果及び安全性をインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較する 78 週間の試験

目的

主要目的は、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下で、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。

副次的目的は、血糖コントロールに関するパラメータ及び安全性を比較することであった。

試験デザイン及び方法

本試験は、2 つの投与期間（52 週間の主要パート及び 26 週間の延長パート）から構成される、無作為割り付け（1：1）、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験であった。

被験者

インスリン治療歴がなくインスリンによる治療を開始する必要のある 2 型糖尿病患者 984 例を、各投与群 492 例ずつに無作為に割り付けた。女性被験者の割合は 43.3%であった。白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人及びヒスパニック／ラテン系の割合は、それぞれ 66.1%、27.8%、2.7%、10.8%であった。ベースラインの平均年齢は 58.96 歳、平均 HbA1c は 8.47%、平均空腹時血糖値は 10.29 mmol/L（185.51 mg/dL）、平均 BMI は 30.06 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 11.54 年であった。

計 492 例（100%）がインスリン イコデクの投与を受け、計 492 例（100%）がインスリン グラルギンの投与を受けた。それぞれ 475 例（96.5%）及び 479 例（97.4%）が治験薬の投与を中止することなく 52 週の来院を完了した。

延長パートでは、インスリン イコデク群で 466 例（94.7%）、インスリン グラルギン群で 472 例（95.9%）が治験薬の投与を中止することなく、78 週の来院を完了した。

有効性の結果（主要パート）

プライマリーエンドポイントである、ベースラインからの HbA1c の変化量について、インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの非劣性が検証された（p <0.0001）。

48 週から 52 週までの TIR〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕（p = 0.0004）及びベースラインからの HbA1c の変化量（p = 0.0210）について、インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの優越性が検証された。

TAR〔血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超〕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低かった。TBR〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕、ベースラインからの空腹時血糖値の変化量及び、投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均インスリン投与量については、インスリン イコデク群とインスリン グラルギン群との間に統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-4）。

表 2.7.3.2-4　　主な有効性[a]の結果 - 治療方針 estimand（ONWARDS 1 試験、主要パート）

	Insulin icodec FAS n= 492	Insulin glargine FAS n = 492	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin glargine
PRIMARY ENDPOINT			
HbA_{1c} (%)			
Estimated cfb (week 52)	-1.55	-1.35	ETD: -0.19 [-0.36; -0.03]♦
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
FPG			
Estimated cfb (week 52) mmol/L	-3.35	-3.33	ETD: -0.01 [-0.27; 0.24]
Estimated cfb (week 52) mg/dL	-60.32	-60.08	ETD: -0.24 [-4.89; 4.41]
Mean weekly insulin dose (U)			
Estimated level (week 50 to 52)	214.23	222.39	ETR: 0.96 [0.89; 1.05]
Time spent (%) week 48 to 52			
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180mg/dL)[b]	71.94	66.90	ETD: 4.27 [1.92: 6.62]•
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.27	0.21	ETR: 1.27 [0.94; 1.71]
Time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL)	26.86	32.27	ETD: -4.58 [-6.99; -2.17]*

Abbreviations: cfb = change from baseline; CI: = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; ETR = estimated treatment ratio; FAS = full analysis set; FPG = fasting plasma glucose; n = number of subjects; U = units.

Notes: ♦ Non-inferiority and superiority was confirmed for insulin icodec

• Superiority was confirmed for insulin icodec

* Statistically significant treatment difference in favour of insulin icodec

[a] mean weekly insulin dose, time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) and time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL) were supportive secondary safety endpoints, see Section 2.7.3.1.3.3

[b] Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180mg/dL) was a confirmatory secondary endpoint in this trial

投与終了時における HbA1c 7.0%未満又は 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（表 2.7.3.2-5）。投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成、あるいは投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成についても同様の結果が認められた。

表 2.7.3.2-5　予定された投与終了時における HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 1 試験、主要パート）

	Estimated proportion of subjects (%)		Estimated odds ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin glargine
	Insulin icodec	Insulin glargine	
HbA_{1c} <7.0%	57.57	45.44	1.63 [1.24; 2.14]*
HbA_{1c} ≤6.5%	33.24	24.96	1.50 [1.12; 2.01]*
HbA_{1c} <7.0% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	55.69	44.42	1.57 [1.21; 2.05]*
HbA_{1c} ≤6.5% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	31.52	24.25	1.44 [1.08; 1.92]*
HbA_{1c} <7.0% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	52.56	42.58	1.49 [1.15; 1.94]*
HbA_{1c} ≤6.5% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	29.68	22.74	1.43 [1.07; 1.92]*

Notes: * Statistically significantly higher odds of achieving the target for insulin icodec
[a] during the prior 12 weeks

有効性の結果（延長パートを含む）

ベースラインから 78 週までの HbA1c の変化量については、インスリン イコデク群とインスリン グラルギン群との間に統計的な有意差はみられなかった。

74 週から 78 週までの TIR〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕及び TAR〔血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超〕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。

TBR〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕、ベースラインからの空腹時血糖値の変化量及び、投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均インスリン投与量については、インスリン イコデク群とインスリン グラルギン群との間に統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-6）。

表 2.7.3.2-6　主な有効性の結果 - 治療方針 estimand（ONWARDS 1 試験、延長パートを含む）

	Insulin icodec FAS n= 492	Insulin glargine FAS n = 492	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin glargine
HbA_{1c} (%)			
Estimated cfb (week 78)	-1.55	-1.44	ETD: -0.11 [-0.22; 0.00]
FPG			
Estimated cfb (week 78) mmol/L	-3.32	-3.28	ETD: -0.04 [-0.31; 0.23]
Estimated cfb (week 78) mg/dL	-59.83	-59.09	ETD: -0.74 [-5.66; 4.17]
Mean weekly insulin dose (U)			
Estimated level (week 76 to 78)	223.81	234.35	ETR: 0.96 [0.87; 1.04]
Time spent (%) week 74 to 78			
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180mg/dL)	70.18	64.83	ETD: 4.41 [1.92; 6.90]*
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.29	0.24	ETR: 1.20 [0.89; 1.61]
Time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL)	28.71	34.34	ETD: -4.65 [-7.20; -2.10]*

Abbreviations: cfb = change from baseline; CI: = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; ETR = estimated treatment ratio; FAS = full analysis set; FPG = fasting plasma glucose; n = number of subjects; U = units.
Notes: * Statistically significant treatment difference in favour of insulin icodec

78 週の HbA1c 7.0%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（表 2.7.3.2-7）。投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満の達成、あるいは投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満の達成を評価した場合も同様の結果が認められた。78 週の HbA1c 6.5%以下の達成に関するオッズはインスリン グラルギン群とインスリン イコデク群との間に統計的な有意差はみられなかったが、投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 6.5%以下の達成、あるいは投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 6.5%以下の達成に関するオッズは、インスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。

表 2.7.3.2-7　78 週の HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 1 試験）

	Estimated proportion of subjects (%)		Estimated odds ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin glargine
	Insulin icodec	Insulin glargine	
HbA_{1c} <7.0%	56.83	49.06	1.37 [1.04; 1.80]*
HbA_{1c} ≤6.5%	34.81	28.81	1.32 [1.00; 1.75]
HbA_{1c} <7.0% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	55.15	47.05	1.38 [1.06; 1.80]*
HbA_{1c} ≤6.5% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	34.00	27.70	1.34 [1.02; 1.77]*
HbA_{1c} <7.0% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	54.45	46.36	1.38 [1.06; 1.80]*
HbA_{1c} ≤6.5% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	33.47	27.35	1.34 [1.01; 1.76]*

Notes: * Statistically significantly higher odds of achieving the target for insulin icodec
[a] during the prior 12 weeks

2.7.3.2.2.1.2　ONWARDS 3 試験（4479 試験）

詳細は、4479 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す。

標題

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の効果及び安全性をインスリン デグルデク 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較する、26 週間、二重盲検、国際共同試験

目的

主要目的は、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下で、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。

副次的目的は安全性を比較することであった。

試験デザイン及び方法

本試験は 26 週間、無作為割り付け（1：1）、層別化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験であった。無作為割り付けにおいては、地域（アジア、北米、南米、欧州）及び SU 又はグリニドによる治療の有無により層別化した。

被験者

インスリン治療歴がなくインスリンによる治療を開始する必要のある 2 型糖尿病患者 588 例を、各投与群 294 例ずつに無作為に割り付けた。女性被験者の割合は 37.2%であった。白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人及びヒスパニック／ラテン系の割合は、それぞれ 60.2%、28.1%、2.6%、27.9%であった。ベースラインの平均年齢は 58.13 歳、平均 HbA1c は 8.52%、平均空腹時血糖値は 10.07 mmol/L（181.43 mg/dL）、平均 BMI は 29.56 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 11.32 年であった。

計 293 例（99.7%）がインスリン イコデクの投与を受け、計 294 例（100%）がインスリン デグルデクの投与を受けた。それぞれ 281 例（95.6%）及び 283 例（96.3%）が治験薬の投与を中止することなく 26 週の来院を完了した。

有効性の結果

プライマリーエンドポイントである、ベースラインからの HbA1c の変化量について、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性及び優越性が検証された（それぞれ、p <0.0001 及び p ＝0.0016）。

ベースラインからの空腹時血糖値の変化量及び投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均インスリン投与量については、インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群との間に統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-8）。

表 2.7.3.2-8　　主な有効性[a]の結果 - 治療方針 estimand（ONWARDS 3 試験）

	Insulin icodec FAS n= 294	Insulin degludec FAS n= 294	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin degludec
PRIMARY ENDPOINT			
HbA_{1c} (%)			
Estimated cfb (week 26)	-1.57	-1.36	ETD: -0.21 [-0.34; -0.08]♦
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
FPG			
Estimated cfb (week 26) mmol/L	-3.01	-2.99	ETD: -0.02 [-0.34; 0.29]
Estimated cfb (week 26) mg/dL	-54.28	-53.90	ETD: -0.38 [-6.05; 5.30]
Mean weekly insulin dose (U)			
Estimated level (week 24 to 26)	204.28	186.52	ETR: 1.10 [0.98; 1.22]

Abbreviations: cfb = change from baseline; CI: = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; ETR = estimated treatment ratio; FAS = full analysis set; FPG = fasting plasma glucose; n = number of subjects; U = units.
Notes: ♦ Non-inferiority and superiority were confirmed for insulin icodec
[a] mean weekly insulin dose was a supportive secondary safety endpoint, see Section 2.7.3.1.3.3

投与終了時における HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成に関するオッズは、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（表 2.7.3.2-9）。投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成、あるいは投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成についても同様の結果が認められた。

表 2.7.3.2-9　　予定された投与終了時における HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 3 試験）

	Estimated proportion of subjects (%)		Estimated odds ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin degludec
	Insulin icodec	Insulin degludec	
HbA_{1c} <7.0%	56.83	41.64	1.85 [1.29; 2.64]*
HbA_{1c} ≤6.5%	31.00	19.60	1.84 [1.25; 2.71]*
HbA_{1c} <7.0% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	55.21	40.57	1.81 [1.27; 2.56]*
HbA_{1c} ≤6.5% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	30.50	19.04	1.87 [1.27; 2.75]*
HbA_{1c} <7.0% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	52.13	39.86	1.64 [1.16; 2.33]*
HbA_{1c} ≤6.5% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	28.33	18.69	1.72 [1.16; 2.54]*

Notes: * Statistically significant treatment difference in favour of insulin icodec
[a] during the prior 12 weeks

2.7.3.2.2.1.3　ONWARDS 5 試験（4481 試験）

詳細は、4481 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す。

標題

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした、実臨床下における DoseGuide を用いたインスリン イコデク週 1 回投与の有用性（effectiveness）及び安全性を Basal インスリンアナログ 1 日 1 回投与と比較する試験

目的

主要目的は、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、実臨床下における、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下での、投与量ガイドアプリを用いたインスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する有用性（effectiveness）を検証することであった。

副次的目的は、安全性ならびに治療満足度及び治療遵守に関連する患者報告アウトカムを比較することであった。

試験デザイン及び方法

本試験は、リアルワールドの要素を導入した、52 週間、無作為割り付け（1：1）、非盲検、並行群間、実薬対照、多施設共同、国際共同試験であった。

被験者

インスリン治療歴がなくインスリンによる治療を開始する必要のある 2 型糖尿病患者 1085 例を、インスリン イコデク群 542 例、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 543 例に無作為に割り付けた。女性被験者の割合は 42.7%であった。白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人及びヒスパニック／ラテン系の割合は、それぞれ 89.5%、4.3%、4.8%、8.8%であった。ベースラインの平均年齢は 59.27 歳、平均 HbA1c は 8.92%、平均 BMI は 32.75 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 11.92 年であった。本試験では空腹時血糖値を測定しなかった。

計 542 例（100%）がインスリン イコデクの投与を受け、538 例（99.1%）が Basal インスリンの 1 日 1 回投与を受けた。それぞれ 483 例（89.1%）及び 493 例（90.8%）が治験薬の投与を中止することなく 52 週の来院を完了した。

有効性の結果

プライマリーエンドポイントである、ベースラインからの HbA1c の変化量について、1 日 1 回投与の Basal インスリンに対するインスリン イコデクの非劣性及び優越性が検証された（それぞれ、$p < 0.0001$ 及び $p = 0.0092$）。

2 つの患者報告アウトカム、すなわち、糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）スコア及び Treatment Related Impact Measure – Diabetes（TRIM-D）の治療遵守に関するドメインにおけるベースラインから 52 週までの変化量は、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（表 2.7.3.2-10）。ベースラインから 52 週までの治療中止又は治療強化のリスクについて、投与群間で統計的な有意差は認められなかった（$p = 0.337$）。

表 2.7.3.2-10　　主な有効性の結果 - 治療方針 estimand（ONWARDS 5 試験）

	Insulin icodec FAS n= 542	Daily basal insulin FAS n= 543	Estimated treatment difference [95% CI] Insulin icodec vs daily basal insulin
PRIMARY ENDPOINT			
HbA_{1c} (%)			
Estimated cfb (week 52)	-1.68	-1.31	-0.38 [-0.66; -0.09]♦
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
Patient reported outcomes (PROs)			
Estimated DTSQ score (0 to 36) cfb (week 52)	4.68	3.90	0.78 [0.10; 1.47]*
Estimated Trim-D compliance domain score (week 52)	90.42	87.37	3.04 [1.28; 4.81]*

Abbreviations: cfb = change from baseline; CI: = confidence interval; DTSQ = Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; FAS = full analysis set; n = number of subjects; Trim-D = Treatment Related Impact Measure for Diabetes.
Notes: ♦ Non-inferiority and superiority was confirmed for insulin icodec
* Statistically significant treatment difference in favour of insulin icodec

投与終了時における HbA1c 7.0%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（表 2.7.3.2-11）。投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成、あるいは投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成についても同様の結果が認められた。

表 2.7.3.2-11　　予定された投与終了時における HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 5 試験）

	Estimated proportion of subjects (%)		Estimated odds ratio [95% CI] Insulin icodec vs daily basal insulin
	Insulin icodec	Daily basal insulin	
HbA_{1c} <7.0%	46.76	34.65	1.66 [1.24; 2.21]*
HbA_{1c} ≤6.5%	24.91	17.21	1.60 [1.15; 2.21]*
HbA_{1c} <7.0% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	42.43	33.05	1.49 [1.15; 1.94]*
HbA_{1c} ≤6.5% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	21.84	15.85	1.48 [1.09; 2.01]*
HbA_{1c} <7.0% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	40.53	31.61	1.47 [1.13; 1.92]*
HbA_{1c} ≤6.5% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	20.43	14.73	1.49 [1.09; 2.03]*

Notes: * Statistically significant treatment difference in favour of insulin icodec
[a] during the prior 12 weeks

2.7.3.2.2.2　Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験

2.7.3.2.2.2.1　ONWARDS 2 試験（4478 試験）

詳細は、4478 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す。

標題

Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用／非併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の効果及び安全性をインスリン デグルデク 1 日 1 回投与と比較する 26 週間の試験

目的

主要目的は、Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用／非併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の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。

副次的目的は、安全性及び患者報告アウトカムを比較することであった。

試験デザイン及び方法

本試験は 26 週間、無作為割り付け（1：1）、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験であった。

被験者

Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者 526 例を、各投与群 263 例ずつに無作為に割り付けた。女性被験者の割合は 42.6%であった。白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人及びヒスパニック／ラテン系の割合は、それぞれ 56.7%、37.3%、4.4%、6.1%であった。ベースラインの年齢は 62.47 歳、平均 HbA1c は 8.13%、平均空腹時血糖値は 8.41 mmol/L（151.48 mg/dL）、平均 BMI は 29.35 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 16.74 年であった。

計 262 例（99.6%）がインスリン イコデクの投与を受け、計 263 例（100%）がインスリン デグルデク投与を受けた。それぞれ 256 例（97.3%）及び 253 例（96.2%）が治験薬の投与を中止することなく 26 週の来院を完了した。

有効性の結果

プライマリーエンドポイントである、ベースラインからの HbA1c の変化量について、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性及び優越性が検証された（それぞれ、$p < 0.0001$ 及び $p = 0.0028$）。

DTSQ スコアのベースラインからの変化量は、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。投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均インスリン投与量は、統計的に有意にインスリン イコデク群で多かった（表 2.7.3.2-12）。体重で補正した投与量では、投与群間で統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.3-6）。

CGM エンドポイントの結果及びベースラインからの空腹時血糖値の変化量については、インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群との間に統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-12）。

表 2.7.3.2-12　　主な有効性[a]の結果 - 治療方針 estimand（ONWARDS 2 試験）

	Insulin icodec FAS n= 263	Insulin degludec FAS n= 263	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin degludec
PRIMARY ENDPOINT			
HbA_{1c} (%)			
Estimated cfb (week 26)	-0.93	-0.71	ETD: -0.22 [-0.37; -0.08]♦
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
FPG			
Estimated cfb (week 26) mmol/L	-1.58	-1.62	ETD: 0.04 [-0.28; 0.36]
Estimated cfb (week 26) mg/dL	-28.47	-29.18	ETD 0.71 [-5.12; 6.54]
Mean weekly insulin dose (U)			
Estimated level (week 24 to 26)	267.96	244.22	ETR: 1.10 [1.01; 1.20]¤
Time spent (%) week 22 to 26			
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180mg/dL)	63.13	59.50	ETD: 2.41 [-0.84; 5.65]
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.34	0.22	ETR: 1.37 [0.92; 2.04]
Time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL)	35.52	39.71	ETD: -2.93 [-6.25; 0.39]
Patient reported outcome (PRO)			
Estimated DTSQ score (0 to 36) cfb	4.22	2.96	ETD: 1.25 [0.41; 2.10]*

Abbreviations: cfb = change from baseline; CI: = confidence interval; DTSQ = Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; FAS = full analysis set; FPG = fasting plasma glucose; n = number of subjects; U = units.

Notes: ♦ Non-inferiority and superiority was confirmed for insulin icodec

* Statistically significant treatment difference in favour of insulin icodec

¤ Statistically significantly higher for insulin icodec

[a] mean weekly insulin dose, time spent < 3.0 mmol/L and time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL) were supportive secondary safety endpoints, see Section 2.7.3.1.3.3

投与終了時における HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成に関するオッズは、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（表 2.7.3.2-13）。投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成、あるいは投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満の達成についても同様の結果が認められた。投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 6.5%以下の達成については、投与群間で統計的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3.2-13　予定された投与終了時における HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 2 試験）

	Estimated proportion of subjects (%)		Estimated odds ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin degludec
	Insulin icodec	Insulin degludec	
HbA_{1c} <7.0%	40.32	26.49	1.88 [1.26; 2.79]*
HbA_{1c} ≤6.5%	13.51	7.49	1.93 [1.13; 3.28]*
HbA_{1c} <7.0% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	39.09	26.27	1.80 [1.22; 2.67]*
HbA_{1c} ≤6.5% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	12.92	7.45	1.84 [1.08; 3.13]*
HbA_{1c} <7.0% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	36.73	26.79	1.59 [1.07; 2.36]*
HbA_{1c} ≤6.5% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	12.54	7.77	1.70 [1.00; 2.91]

Notes: * Statistically significant treatment difference in favour of insulin icodec
[a] during the prior 12 weeks

2.7.3.2.2.2.2　ONWARDS 4 試験（4480 試験）

詳細は、4480 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す。

標題

Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用／非併用下で Bolus インスリンを併用した場合のインスリン イコデク週 1 回投与の効果及び安全性をインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較する 26 週間の試験

目的

主要目的は、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用／非併用下でインスリン アスパルトを併用した場合の、インスリン イコデク週 1 回投与の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。

副次的目的は、安全性を比較することであった。

試験デザイン及び方法

本試験は 26 週間、無作為割り付け（1：1）、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験であった。

被験者

Basal-Bolus 療法を受けている 2 型糖尿病患者 582 例を、各投与群 291 例ずつに無作為に割り付けた。女性被験者の割合は 47.8%であった。白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人及びヒスパニック／ラテン系の割合は、それぞれ 63.6%、32.3%、3.6%、18.0%であった。ベースラインの平均年齢は 59.79 歳、平均 HbA1c は 8.30%、平均空腹時血糖値は 9.42 mmol/L（169.82 mg/dL）、平均 BMI は 30.26 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 17.15 年であった。

計 291 例（100%）がインスリン イコデクの投与を受け、計 291 例（100%）がインスリン グラルギンの投与を受けた。それぞれ 274 例（94.2%）及び 269 例（92.4%）が治験薬の投与を中止することなく 26 週の来院を完了した。

有効性の結果

プライマリーエンドポイントである、ベースラインからの HbA1c の変化量について、インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの非劣性が検証された（p <0.0001）。

投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均総インスリン投与量は、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少なかった（表 2.7.3.2-14）。Basal インスリン投与量と Bolus インスリン投与量に分けると、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群では、1 週間あたりの Basal インスリン投与量が統計的に有意に多く、1 週間あたりの Bolus インスリン投与量が統計的に有意に少なかった（表 2.7.3.3-6）。

CGM エンドポイントの結果及びベースラインからの空腹時血糖値の変化量については、インスリン イコデク群とインスリン グラルギン群との間に統計的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3.2-14　　主な有効性 [a] の結果 - 治療方針 estimand（ONWARDS 4 試験）

	Insulin icodec FAS n= 291	**Insulin glargine FAS n= 291**	**Estimated treatment difference/ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin glargine**
PRIMARY ENDPOINT			
HbA_{1c} (%)			
Estimated cfb (week 26)	-1.16	-1.18	ETD: 0.02 [-0.11; 0.15]♦
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
FPG			
Estimated cfb (week 26) mmol/L	-1.75	-1.61	ETD: -0.14 [-0.59; 0.31]
Estimated cfb (week 26) mg/dL	-31.54	-29.06	ETD: -2.48 [-10.59; 5.63]
Mean total weekly insulin dose (U)			
Estimated level (week 24 to 26)	513.54	559.05	ETR: 0.92 [0.85; 0.99]*
Time spent (%) week 22 to 26			
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180mg/dL)	66.88	66.44	ETD: 0.29 [-2.52; 3.09]
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.73	0.61	ETR: 1.20 [0.91; 1.58]
Time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL)	30.47	31.30	ETD: -0.60 [-3.47; 2.28]

Abbreviations: cfb = change from baseline; CI: = confidence interval; ETD = estimated treatment difference; ETR = estimated treatment ratio; FAS = full analysis set; FPG = fasting plasma glucose; n = number of subjects; U = units.

Notes: ♦ Non-inferiority was confirmed for insulin icodec

* Statistically significantly lower for insulin icodec

[a] mean weekly insulin dose, time spent < 3.0 mmol/L and time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL) were supportive secondary safety endpoints, see Section 2.7.3.1.3.3

投与終了時における HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成に関するオッズは、インスリン イコデク群とインスリン グラルギン群との間に統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-15）。投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成、あるいは投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成についても同様の結果が認められた。

表 2.7.3.2-15　　予定された投与終了時における HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 4 試験）

	Estimated proportion of subjects (%)		Estimated odds ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin glargine
	Insulin icodec	Insulin glargine	
HbA_{1c} <7.0%	40.69	45.48	0.82 [0.58; 1.17]
HbA_{1c} ≤6.5%	19.81	21.64	0.89 [0.60; 1.33]
HbA_{1c} <7.0% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	39.63	44.20	0.83 [0.59; 1.17]
HbA_{1c} ≤6.5% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	19.51	21.65	0.88 [0.59; 1.30]
HbA_{1c} <7.0% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	26.48	25.24	1.07 [0.73; 1.55]
HbA_{1c} ≤6.5% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	11.24	12.64	0.88 [0.54; 1.41]

Notes: [a] during the prior 12 weeks

2.7.3.2.2.3　1 型糖尿病患者を対象とした試験

2.7.3.2.2.3.1　ONWARDS 6 試験（4625 試験）

詳細は、4625 試験の主要パートの治験総括報告書（Module 5.3.5.1）及び 4625 試験の延長パートを含む治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す。

標題

成人 1 型糖尿病患者を対象とした、インスリン アスパルトの併用下でのインスリン デグルデク 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較したインスリン イコデク週 1 回投与の有効性及び安全性

目的

主要目的は、1 型糖尿病患者を対象として、インスリン アスパルトの併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の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。

副次的目的は、安全性及び患者報告アウトカムを比較することであった。

試験デザイン及び方法

本試験は、2 つの投与期間（26 週間の主要パート及び 26 週間の延長パート）から構成される、無作為割り付け（1：1）、層別化、非盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験であった。無作為割り付けにおいては、試験参加前の Basal インスリン療法及びスクリーニング時の HbA1c により層別化した。

被験者

Basal-Bolus 療法で治療中の 1 型糖尿病患者 582 例を、インスリン イコデク群 290 例、インスリンデグルデク群 292 例に無作為に割り付けた。女性被験者の割合は 42.1%であった。白人、アジア人、黒人／アフリカ系アメリカ人及びヒスパニック／ラテン系の割合は、それぞれ 77.0%、21.1%、1.9%、3.4%であった。ベースラインの平均年齢は 44.18 歳、平均 HbA1c は 7.61%、平均空腹時血糖値は 9.75 mmol/L（175.67 mg/dL）、平均 BMI は 26.51 kg/m^2、平均糖尿病罹病期間は 19.51 年であった。

層別化については、スクリーニング時に HbA1c が 8%未満であった被験者の割合は 64.4%、HbA1c が 8%以上であった被験者の割合は 35.6%であった。試験参加前に Basal インスリンの 1 日 1 回投与を受けていた被験者の割合は 77.3%、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割合は 22.7%であった。

計 290 例（100%）がインスリン イコデクの投与を受け、計 292 例（100%）がインスリン デグルデク投与を受けた。それぞれ 272 例（93.8%）及び 283 例（96.9%）が治験薬の投与を中止することなく 26 週の来院を完了した。

延長パートでは、インスリン イコデク群の 262 例（90.3%）及びインスリン デグルデク群の 278 例（95.2%）が治験薬の投与を中止することなく 52 週の来院を完了した。

有効性の結果（主要パート）

プライマリーエンドポイントである、ベースラインからの HbA1c の変化量について、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性が検証された（p =0.0065）（表 2.7.3.2-16）。

22 週から 26 週までの TBR〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕、ベースラインからの空腹時血糖値の変化量及びベースラインからの DTSQ スコアの変化量については、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。TIR 及び TAR については、インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群との間に統計的な有意差は認められなかった。

投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均総インスリン投与量については、投与群間で統計的な有意差は認められなかった。Basal インスリン投与量と Bolus インスリン投与量に分けると、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群では、1 週間あたりの平均 Basal インスリン投与量が統計的に有意に多く、1 週間あたりの平均 Bolus インスリン投与量が統計的に有意に少なかった（表 2.7.3.3-6）。

表 2.7.3.2-16　　主な有効性[a]の結果 - 治療方針 estimand（ONWARDS 6 試験、主要パート）

	Insulin icodec FAS n= 290	Insulin degludec FAS n= 292	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin degludec
PRIMARY ENDPOINT			
HbA_{1c} (%)			
Estimated cfb (week 26)	-0.47	-0.51	ETD: 0.05 [-0.13; 0.23]♦
SUPPORTIVE SECONDARY ENDPOINTS			
FPG			
Estimated cfb (week 26) mmol/L	-0.84	-1.87	ETD: 1.03 [0.48; 1.59]¤
Estimated cfb (week 26) mg/dL	-15.08	-33.66	ETD: 18.58 [8.58; 28.58]¤
Mean total weekly insulin dose (U)			
Estimated level (week 24 to 26)	310.52	322.68	ETR: 0.96 [0.90; 1.03]
Time spent (%) week 22 to 26			
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180mg/dL)	59.10	60.85	ETD: -2.00 [-4.38; 0.38]
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	1.02	0.68	ETR: 1.46 [1.16; 1.85]¤
Time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL)	37.03	36.25	ETD: 1.14 [-1.34; 3.61]
Patient reported outcome (PRO)			
Estimated DTSQ score (0 to 36) cfb (week 52)	1.97	3.06	ETD: -1.09 [-1.85; -0.34]¤

Abbreviations: cfb = change from baseline; CI: = confidence interval; DTSQ = Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; ETD = estimated treatment difference; ETR = estimated treatment ratio. FAS = full analysis set; FPG = fasting plasma glucose; n = number of subjects; U = units.

Notes: ♦ Non-inferiority was confirmed for insulin icodec

¤ Statistically significant difference in favour of insulin degludec

[a] mean weekly insulin dose, time spent < 3.0 mmol/L and time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL) were supportive secondary safety endpoints, see Section 2.7.3.1.3.3.

投与終了時における HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成に関するオッズは、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な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-17）。投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成についても同様の結果が認められた。投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満の達成に関するオッズは、インスリン イコデク群で統計的に有意に低かったが、投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 6.5%以下の達成については統計的な有意差は認められなかった。

表 2.7.3.2-17　予定された投与終了時における HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 6 試験、主要パート）

	Estimated proportion of subjects (%)		Estimated odds ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin degludec
	Insulin icodec	Insulin degludec	
HbA_{1c} <7.0%	40.20	45.72	0.80 [0.53; 1.19]
HbA_{1c} ≤6.5%	23.95	18.42	1.39 [0.88; 2.22]
HbA_{1c} <7.0% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	37.55	44.20	0.76 [0.52; 1.12]
HbA_{1c} ≤6.5% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	21.87	17.58	1.31 [0.84; 2.06]
HbA_{1c} <7.0% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	9.55	16.74	0.52 [0.33; 0.85][¤]
HbA_{1c} ≤6.5% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	5.48	7.59	0.71 [0.41; 1.23]

Notes: [¤] Statistically significant difference in favour of insulin degludec
[a] during the prior 12 weeks

有効性の結果（延長パートを含む）

ベースラインから 52 週までの HbA1c の変化量は、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（表 2.7.3.2-18）。

ベースラインからの空腹時血糖値の変化量及びベースラインからの DTSQ スコアの変化量については、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。CGM 指標に関する結果について、インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群との間に統計的な有意差は認められなかった。

投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均総インスリン投与量については、投与群間で統計的な有意差は認められなかった。Basal インスリン投与量と Bolus インスリン投与量に分けると、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群では、1 週間あたりの平均 Basal インスリン投与量が統計的に有意に多く、1 週間あたりの平均 Bolus インスリン投与量が統計的に有意に少なかった（表 2.7.3.5-1）。

表 2.7.3.2-18　主な有効性の結果 - 治療方針 estimand（ONWARDS 6 試験、延長パートを含む）

	Insulin icodec FAS n= 290	Insulin degludec FAS n= 292	Estimated treatment difference/ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin degludec
HbA_{1c} (%)			
Estimated cfb (week 52)[a]	-0.37	-0.54	ETD: 0.17 [0.02; 0.31]¤
FPG			
Estimated cfb (week 52) mmol/L	-0.58	-1.88	ETD: 1.30 [0.73; 1.86]¤
Estimated cfb (week 52) mg/dL	-10.46	-33.81	ETD: 23.35 [13.11; 33.59]¤
Mean total weekly insulin dose (U)			
Estimated level (week 50 to 52)	310.14	328.90	ETR: 0.94 [0.88; 1.01]
Time spent (%) week 48 to 52			
Time in range 3.9-10.0 mmol/L (70-180mg/dL)	57.26	59.60	ETD: -2.42 [-4.90; 0.07]
Time spent < 3.0 mmol/L (54 mg/dL)	0.84	0.80	ETR: 1.02 [0.80; 1.30]
Time spent > 10 mmol/L (180 mg/dL)	39.32	37.25	ETD: 2.27 [-0.39; 4.94]
Patient reported outcome (PRO)			
Estimated DTSQ score (0 to 36) cfb (week 52)	1.41	3.00	ETD: -1.59 [-2.51; -0.67]¤

Abbreviations: cfb = change from baseline; CI: = confidence interval; DTSQ = Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire; ETD = estimated treatment difference; ETR = estimated treatment ratio. FAS = full analysis set; FPG = fasting plasma glucose; n = number of subjects; U = units.

Notes: ¤ Statistically significant difference in favour of insulin degludec

[a] change in HbA1c from baseline to week 52 was supportive secondary efficacy endpoint.

52 週の HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成に関するオッズは、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な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-19）。投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下の達成についても同様の結果が認められた。投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 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。

表 2.7.3.2-19　　52 週の HbA1c の目標値の達成（ONWARDS 6 試験）

	Estimated proportion of subjects (%)		**Estimated odds ratio [95% CI] Insulin icodec vs insulin degludec**
	Insulin icodec	Insulin degludec	
HbA_{1c} <7.0%	33.92	36.99	0.87 [0.57; 1.33]
HbA_{1c} ≤6.5%	14.65	18.11	0.78 [0.48; 1.24]
HbA_{1c} <7.0% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	28.66	33.91	0.78 [0.52; 1.17]
HbA_{1c} ≤6.5% without level 3 hypoglycaemic episodes[a]	13.36	17.65	0.72 [0.46; 1.14]
HbA_{1c} <7.0% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	7.21	11.63	0.59 [0.37; 0.95][¤]
HbA_{1c} ≤6.5% without level 2 or 3 hypoglycaemic episodes[a]	3.56	7.50	0.45 [0.25; 0.83][¤]

Notes: [¤] Statistically significant difference in favour of insulin degludec
[a] during the prior 12 weeks

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

第 3 相試験（ONWARDS 試験）プログラムでは、計 4347 例が最大の解析対象集団に含まれた。計 2170 例がインスリン 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（表 2.7.3.3-1）。

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%）（表 2.7.3.3-1）。予想されたとおり、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 イコデク投与を中止することなく予定された投与終了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（表 2.7.3.3-1）。被験者の内訳の詳細を表 2.7.3.3-1 に示す。

2.7.3.3.1.2　ベースラインの被験者背景

試験対象集団のベースラインの被験者背景及び疾患特性は、実臨床でみられるような幅広い糖尿病患者集団を代表するものであった。各試験における被験者背景及びベースライン特性を表 2.7.3.3-2 に示す。

ONWARDS 試験には主に欧州、アジア及び北米の被験者が組み入れられ、このうち 37.2～47.8%が女性であり、大部分の被験者が 18～65 歳未満であった（表 2.7.3.3-2）。2 型糖尿病患者と比較して、1 型糖尿病患者（ONWARDS 6 試験）は全体的に若かった。ONWARDS 6 試験では被験者の 7.6%が 65 歳以上であったが、2 型糖尿病患者を対象とした試験では 30.1～44.1%であった。ONWARDS 試験全体で、180 例の 75 歳以上の被験者が組み入れられた。

ONWARDS 試験プログラムの試験対象集団は、インスリンによる治療の開始を必要とする 2 型糖尿病患者（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験。平均糖尿病罹病期間は 11～12 年）、Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病被験者（ONWARDS 2 試験、平均糖尿病罹病期間は 16.7 年）又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者（ONWARDS 4 試験、平均糖尿病罹病期間は 17.1 年）、Basal-Bolus 療法で治療中の 1 型糖尿病の長期罹患患者（ONWARDS 6 試験、平均糖尿病罹病期間は 19.5 年）であった（表 2.7.3.3-3）。ベースラインの平均 HbA1c 値は 7.6～8.9%、平均空腹時血糖値は 8.4～10.3 mmol/L（151.5～185.5 mg/dL）であった（表 2.7.3.3-3）。ONWARDS 5 試験では、実臨床下を模倣し、空腹来院を求めないことにより被験者の試験参加継続を最大限に高めるため、空腹時血糖値を測定しなかった。

すべての試験に腎機能障害を有する被験者を組み入れ、その割合は試験全体で被験者の 33.5～61.4%であった（表 2.7.3.3-3）。ONWARDS 1 試験、ONWARDS 4 試験、ONWARDS 5 試験及び ONWARDS 6 試験には、肝機能障害を有する被験者が組み入れられたが、試験対象集団の 1%未満であった（表 2.7.3.3-3）。表 2.7.3.3-3 に示す肝機能障害の定義（血清アルブミン低値及び／又はビリルビン高値に基づき、modified Child-Pugh 分類による合計スコアが 2 を超える）は、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験で除外基準として用いた肝機能の定義（スクリーニング時のアラニンアミ

ノトランスフェラーゼが基準値上限の 2.5 倍以上又はビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超える）とは異なる。

表 2.7.3.3-1　　被験者の内訳

	ONWARDS 1		ONWARDS 3		ONWARDS 5		ONWARDS 2		ONWARDS 4		ONWARDS 6	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Randomised												
Insulin icodec	492	(100.0)	294	(100.0)	542	(100.0)	263	(100.0)	291	(100.0)	290	(100.0)
Daily basal insulin	492	(100.0)	294	(100.0)	543	(100.0)	263	(100.0)	291	(100.0)	292	(100.0)
Total	984	(100.0)	588	(100.0)	1085	(100.0)	526	(100.0)	582	(100.0)	582	(100.0)
Exposed												
Insulin icodec	492	(100.0)	293	(99.7)	542	(100.0)	262	(99.6)	291	(100.0)	290	(100.0)
Daily basal insulin	492	(100.0)	294	(100.0)	538	(99.1)	263	(100.0)	291	(100.0)	292	(100.0)
Total	984	(100.0)	587	(99.8)	1080	(99.5)	525	(99.8)	582	(100.0)	582	(100.0)
Full analysis set (FAS)												
Insulin icodec	492	(100.0)	294	(100.0)	542	(100.0)	263	(100.0)	291	(100.0)	290	(100.0)
Daily basal insulin	492	(100.0)	294	(100.0)	543	(100.0)	263	(100.0)	291	(100.0)	292	(100.0)
Total	984	(100.0)	588	(100.0)	1085	(100.0)	526	(100.0)	582	(100.0)	582	(100.0)
Safety analysis set (SAS)												
Insulin icodec	492	(100.0)	293	(99.7)	542	(100.0)	262	(99.6)	291	(100.0)	290	(100.0)
Daily basal insulin	492	(100.0)	294	(100.0)	538	(99.1)	263	(100.0)	291	(100.0)	292	(100.0)
Total	984	(100.0)	587	(99.8)	1080	(99.5)	525	(99.8)	582	(100.0)	582	(100.0)
Permanent discontinuation of trial product												
Insulin icodec	17	(3.5)	13	(4.4)	59	(10.9)	7	(2.7)	17	(5.8)	18	(6.2)
Daily basal insulin	12	(2.4)	11	(3.7)	50	(9.2)	10	(3.8)	22	(7.6)	9	(3.1)
Total	29	(2.9)	24	(4.1)	109	(10.0)	17	(3.2)	39	(6.7)	27	(4.6)
Withdrawn from trial												
Insulin icodec	10	(2.0)	6	(2.0)	45	(8.3)	3	(1.1)	16	(5.5)	11	(3.8)
Daily basal insulin	7	(1.4)	8	(2.7)	50	(9.2)	5	(1.9)	18	(6.2)	8	(2.7)
Total	17	(1.7)	14	(2.4)	95	(8.8)	8	(1.5)	34	(5.8)	19	(3.3)

	ONWARDS 1		ONWARDS 3		ONWARDS 5		ONWARDS 2		ONWARDS 4		ONWARDS 6	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Completed scheduled end-of-treatment visit												
Insulin icodec	482	(98.0)	288	(98.0)	496	(91.5)	260	(98.9)	278	(95.5)	277	(95.5)
Daily basal insulin	482	(98.0)	286	(97.3)	496	(91.3)	259	(98.5)	275	(94.5)	285	(97.6)
Total	964	(98.0)	574	(97.6)	992	(91.4)	519	(98.7)	553	(95.0)	562	(96.6)
Completed scheduled end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product												
Insulin icodec	475	(96.5)	281	(95.6)	483	(89.1)	256	(97.3)	274	(94.2)	272	(93.8)
Daily basal insulin	479	(97.4)	283	(96.3)	493	(90.8)	253	(96.2)	269	(92.4)	283	(96.9)
Total	954	(97.0)	564	(95.9)	976	(90.0)	509	(96.8)	543	(93.3)	555	(95.4)
Completed scheduled end-of-treatment visit after permanent discontinuation of trial product												
Insulin icodec	7	(1.4)	7	(2.4)	13	(2.4)	4	(1.5)	4	(1.4)	5	(1.7)
Daily basal insulin	3	(0.6)	3	(1.0)	3	(0.6)	6	(2.3)	6	(2.1)	2	(0.7)
Total	10	(1.0)	10	(1.7)	16	(1.5)	10	(1.9)	10	(1.7)	7	(1.2)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Lack of efficacy criterion applies to all trials except ONWARDS 5, while both switch to another basal insulin analogue and intensification to a basal bolus regime or continuous use of bolus insulin only apply to ONWARDS 5. Scheduled end-of-treatment visit refers to week 26 visit for ONWARDS 2-4 and 6 (main part), and to week 52 visit for ONWARDS 1 (main part) and 5. 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).

表 2.7.3.3-2　　ベースラインの被験者背景 - 最大の解析対象集団

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Number of subjects	984	588	1085	526	582	582
Sex, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Male	558 (56.7)	369 (62.8)	622 (57.3)	302 (57.4)	304 (52.2)	337 (57.9)
Female	426 (43.3)	219 (37.2)	463 (42.7)	224 (42.6)	278 (47.8)	245 (42.1)
Age (years)						
N	984	588	1085	526	582	582
Mean (SD)	59.0 (9.9)	58.1 (10.0)	59.3 (10.5)	62.5 (9.1)	59.8 (10.0)	44.2 (14.1)
Median	60.0	58.0	60.0	63.0	61.0	44.0
Min ; max	27.0 ; 84.0	26.0 ; 81.0	27.0 ; 94.0	26.0 ; 86.0	19.0 ; 85.0	18.0 ; 82.0
Age group, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
>=18 - <65 years	665 (67.6)	411 (69.9)	722 (66.5)	294 (55.9)	373 (64.1)	538 (92.4)
>=65 - <75 years	278 (28.3)	158 (26.9)	304 (28.0)	198 (37.6)	188 (32.3)	38 (6.5)
>=65 years	319 (32.4)	177 (30.1)	363 (33.5)	232 (44.1)	209 (35.9)	44 (7.6)
>=75 years	41 (4.2)	19 (3.2)	59 (5.4)	34 (6.5)	21 (3.6)	6 (1.0)
Race, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
White	650 (66.1)	354 (60.2)	971 (89.5)	298 (56.7)	370 (63.6)	448 (77.0)
Black or African American	27 (2.7)	15 (2.6)	52 (4.8)	23 (4.4)	21 (3.6)	11 (1.9)
Asian	274 (27.8)	165 (28.1)	47 (4.3)	196 (37.3)	188 (32.3)	123 (21.1)
Other	33 (3.4)	23 (3.9)	14 (1.3)	9 (1.7)	2 (0.3)	0
Missing	0	31 (5.3)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
Ethnicity, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Not Hispanic or Latino	878 (89.2)	393 (66.8)	989 (91.2)	494 (93.9)	476 (81.8)	562 (96.6)
Hispanic or Latino	106 (10.8)	164 (27.9)	95 (8.8)	32 (6.1)	105 (18.0)	20 (3.4)
Missing	0	31 (5.3)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
Region, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Europe	471 (47.9)	142 (24.1)	557 (51.3)	167 (31.7)	205 (35.2)	275 (47.3)
North America	220 (22.4)	149 (25.3)	528 (48.7)	139 (26.4)	133 (22.9)	191 (32.8)
South America	41 (4.2)	152 (25.9)	0	0	66 (11.3)	0
Africa	0	0	0	50 (9.5)	0	0
Asia	252 (25.6)	145 (24.7)	0	170 (32.3)	178 (30.6)	116 (19.9)

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
BMI (kg/m^2)						
N	984	588	1084	526	582	582
Mean (SD)	30.1 (4.9)	29.6 (5.1)	32.8 (7.0)	29.3 (5.0)	30.3 (5.0)	26.5 (4.8)
Median	29.9	28.8	31.5	29.0	30.2	26.0
Min ; max	15.4 ; 40.3	16.6 ; 41.1	17.7 ; 85.6	16.9 ; 40.6	18.1 ; 41.2	16.2 ; 46.6
BMI (kg/m^2), N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
<25	167 (17.0)	110 (18.7)	105 (9.7)	110 (20.9)	91 (15.6)	240 (41.2)
>=25 - <30	335 (34.0)	230 (39.1)	313 (28.8)	197 (37.5)	191 (32.8)	220 (37.8)
Missing	0	0	1 (0.1)	0	0	0
>=30 - <35	308 (31.3)	146 (24.8)	311 (28.7)	132 (25.1)	192 (33.0)	87 (14.9)
>=35	174 (17.7)	102 (17.3)	355 (32.7)	87 (16.5)	108 (18.6)	35 (6.0)

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, N: Number of subjects, SD: Standard deviation. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Other race includes American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander. Subjects from France did not report race and ethnicity.

表 2.7.3.3-3　　ベースラインの糖尿病特性 - 最大の解析対象集団

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Number of subjects	984	588	1085	526	582	582
HbA1c (%)						
N	984	588	1084	526	582	582
Mean (SD)	8.5 (1.0)	8.5 (1.1)	8.9 (1.6)	8.1 (0.8)	8.3 (0.9)	7.6 (0.9)
Median	8.3	8.4	8.5	8.0	8.2	7.6
Min ; max	6.6 ; 12.8	6.7 ; 11.6	6.3 ; 16.3	6.4 ; 11.0	6.6 ; 12.9	5.1 ; 10.1
HbA1c, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
<8%	358 (36.4)	217 (36.9)	346 (31.9)	251 (47.7)	237 (40.7)	378 (64.9)
>=8%	626 (63.6)	371 (63.1)	738 (68.0)	275 (52.3)	345 (59.3)	204 (35.1)
Missing	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HbA1c (mmol/mol)						
N	984	588	1084	526	582	582
Mean (SD)	69.1 (11.0)	69.6 (11.6)	74.0 (17.0)	65.4 (8.5)	67.2 (9.6)	59.7 (10.3)
Median	67.2	68.3	69.4	63.9	66.1	59.6
Min ; max	48.6 ; 116.4	49.7 ; 103.3	45.4 ; 154.7	46.5 ; 96.7	48.6 ; 117.5	32.2 ; 86.9
FPG (mmol/L)						
N	954	574	N/A	517	567	563
Mean (SD)	10.3 (2.8)	10.1 (2.8)	N/A	8.4 (2.5)	9.4 (3.3)	9.7 (4.1)
Median	9.9	9.5	N/A	8.2	8.9	9.0
Min ; max	4.1 ; 22.6	4.5 ; 24.3	N/A	2.9 ; 18.7	3.1 ; 24.2	2.2 ; 27.7
FPG (mg/dL)						
N	954	574	N/A	517	567	563
Mean (SD)	185.5 (50.3)	181.4 (50.4)	N/A	151.5 (44.3)	169.8 (59.0)	175.7 (73.1)
Median	178.4	171.2	N/A	147.8	160.4	162.2
Min ; max	73.9 ; 407.3	81.1 ; 437.9	N/A	52.3 ; 337.0	55.9 ; 436.1	39.6 ; 499.2
Duration of diabetes (years)						
N	984	588	1085	526	582	582
Mean (SD)	11.5 (6.7)	11.3 (6.6)	11.9 (7.3)	16.7 (8.1)	17.1 (8.4)	19.5 (13.0)
Median	10.8	10.6	11.2	15.5	16.5	17.2
Min ; max	0.5 ; 41.3	0.0 ; 40.7	0.2 ; 51.5	0.7 ; 51.3	0.6 ; 59.6	1.1 ; 62.5

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Duration of diabetes (years), N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
<10 years	441 (44.8)	274 (46.6)	471 (43.4)	102 (19.4)	117 (20.1)	157 (27.0)
>=10 years	543 (55.2)	314 (53.4)	614 (56.6)	424 (80.6)	465 (79.9)	425 (73.0)
eGFR (mL/min/1.73m^2)						
N	984	587	1084	526	582	582
Mean (SD)	85.5 (18.9)	90.8 (18.9)	88.1 (20.7)	80.6 (19.3)	81.9 (20.4)	97.8 (19.2)
Median	88.0	95.0	92.0	84.0	84.0	98.0
Min ; max	26.0 ; 148.0	32.0 ; 140.0	17.0 ; 135.0	32.0 ; 140.0	33.0 ; 149.0	36.0 ; 161.0
Renal function (eGFR, mL/min/1.73m^2), N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Normal (>=90)	446 (45.3)	358 (60.9)	618 (57.0)	203 (38.6)	250 (43.0)	387 (66.5)
Mild impairment (>=60 - <90)	436 (44.3)	185 (31.5)	345 (31.8)	243 (46.2)	241 (41.4)	181 (31.1)
Moderate impairment (>=30 - <60)	101 (10.3)	44 (7.5)	113 (10.4)	80 (15.2)	91 (15.6)	14 (2.4)
Severe impairment (<30)	1 (0.1)	0	8 (0.7)	0	0	0
Missing	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Hepatic function, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Normal	928 (94.3)	570 (96.9)	1044 (96.2)	498 (94.7)	552 (94.8)	566 (97.3)
Impaired	2 (0.2)	0	8 (0.7)	0	4 (0.7)	1 (0.2)
Missing	54 (5.5)	18 (3.1)	33 (3.0)	28 (5.3)	26 (4.5)	15 (2.6)
Personal CGM device use, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Yes	0	0	0	23 (4.4)	102 (17.5)	0
No	0	0	0	503 (95.6)	480 (82.5)	0
Not Collected	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	0	0	582 (100.0)

%: Percentage of subjects, CGM: Continuous glucose monitoring, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, FPG: Fasting plasma glucose, N: Number of subjects, SD: Standard deviation. N/A: Not applicable, FPG was not collected in ONWARDS 5. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Baseline refers to week 0 except for renal function and hepatic function, these are evaluated at screening. Renal function categories are based on eGFR derived using the 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation. Impaired hepatic function is defined as having a total score of >2 according to a modified Child-Pugh classification based on low serum albumin and/or increased bilirubin.

2.7.3.3.1.2.1 糖尿病に対する基礎治療薬

ONWARDS 試験プログラムにおける糖尿病に対する基礎治療薬は、2 型糖尿病の進行に伴い適用される治療原則を反映した、インスリンを除く広範囲の糖尿病治療薬及び様々なインスリン療法が網羅されていた（表 2.7.3.3-4）。

メトホルミンは、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験の被験者の 83.7～92.0%に使用された（表 2.7.3.3-4）。Basal-Bolus 療法で治療中の被験者を対象とした ONWARD 4 試験では、66.2%の被験者がメトホルミンを使用し、他の試験と比較して当該試験ではインスリンを除く様々な糖尿病治療薬を使用する被験者の割合が低かった。SU は、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験の被験者と比較して、インスリン治療歴のない被験者においてより広く使用された（表 2.7.3.3-4）。

表 2.7.3.3-4 スクリーニング時におけるインスリンを除く糖尿病に対する基礎治療薬 - 最大の解析対象集団

	ONWARDS 1		ONWARDS 3		ONWARDS 5		ONWARDS 2		ONWARDS 4	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	984		588		1085		526		582	
Metformin	885	(89.9)	530	(90.1)	998	(92.0)	440	(83.7)	385	(66.2)
SGLT-2i	359	(36.5)	214	(36.4)	474	(43.7)	173	(32.9)	168	(28.9)
GLP-1 RA	175	(17.8)	112	(19.0)	306	(28.2)	137	(26.0)	71	(12.2)
Injectable	171	(17.4)	112	(19.0)	296	(27.3)	136	(25.9)	71	(12.2)
Oral	4	(0.4)	0		9	(0.8)	1	(0.2)	0	
DPP-4i	347	(35.3)	156	(26.5)	306	(28.2)	128	(24.3)	83	(14.3)
SU	446	(45.3)	260	(44.2)	439	(40.5)	114	(21.7)	44	(7.6)
Alpha-glucosidase inhibitor	45	(4.6)	38	(6.5)	6	(0.6)	28	(5.3)	18	(3.1)
Thiazolidinediones	49	(5.0)	45	(7.7)	45	(4.1)	21	(4.0)	18	(3.1)
Glinides	26	(2.6)	11	(1.9)	13	(1.2)	19	(3.6)	2	(0.3)

%: Percentage of subjects, DPP-4i: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, GLP-1 RA: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, N: Number of subjects, SU: Sulfonylureas, SGLT-2i: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. Data from ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1.

ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験において最も多く用いられていたインスリン療法（75%超）は、Basal インスリンアナログの 1 日 1 回投与と Bolus インスリンの 1 日 3 回投与であった〔4480 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.1.10 及び 4625 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Table 14.1.9〕。

ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験でスクリーニング時に最も多く使用されていた 1 日 1 回投与の Basal インスリンは、インスリン グラルギン 100 単位/mL（41.6%及び 47.8%）であり、次いでインスリン デグルデク及びインスリン グラルギン 300 単位/mL であった（付録 2.7.3.6.1、Table 6.1.5）。ONWARDS 6 試験では、インスリン デグルデク（40.0%）が最も多く使用されていた 1 日 1 回投与の Basal インスリンであり、次いでインスリン グラルギン 100 単位/mL 及びインスリン グラルギン 300 単

位/mL であった（付録 2.7.3.6.1、Table 6.1.5）。各試験のスクリーニング時における実際の 1 週間あたりの Basal インスリン投与量は、付録 2.7.3.6.4、Table 6.4.1 に示す。

2.7.3.3.2　血糖反応

2.7.3.3.2.1　　要約

全体として、糖尿病患者においてインスリン イコデクの週 1 回投与により良好な血糖コントロールが得られることが示された。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）において、HbA1c の低下について、1 日 1 回投与の Basal インスリンに対するインスリン イコデクの優越性が示された。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）及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では、HbA1c の低下について、1 日 1 回投与の Basal インスリンに対するインスリン イコデクの非劣性が示された。

ONWARDS 試験で認められた HbA1c 低下に対する効果は、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 HbA1c 7%未満又は 6.5%以下を達成した被験者の割合が高かったこと（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験）又は同程度であったこと（ONWARDS 4 試験）にも反映されていた。ベネフィット・リスク評価の観点から重要なことは、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 7%未満を達成した被験者の割合についても同様の傾向が認められたことであった。

1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）において、HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成に関するオッズは投与群間で同程度であったが、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 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。全体として、レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c の目標値を達成した 1 型糖尿病患者の割合はいずれの投与群においても低かった。

4 つの ONWARDS 試験で収集された TIR のデータから、インスリン イコデクによる良好な血糖コントロールがさらに裏付けられた。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 1 試験）において、インスリン イコデク群では TIR〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕が 70%を超え、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較すると統計的に有意に高かった。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）、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）及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では、TIR 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。

2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験）において、インスリン イコデクの週 1 回投与によるベースラインから投与終了時までの空腹時血糖値の低下量は、1 日 1 回投与の Basal インスリンと同程度であった。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 インスリンと比較して、インスリン イコデク投与によるベースラインから投与終了時までの空腹時血糖値の低下量は、統計的に有意に小さかった。

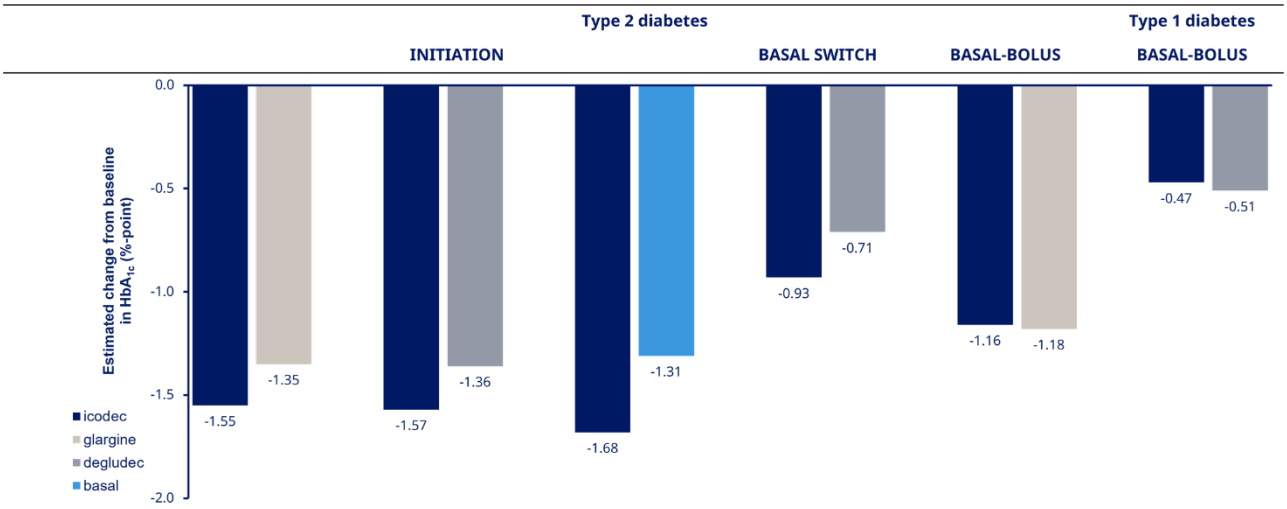
全体として、糖尿病患者において、複数のパラメータを通じてインスリン イコデクの週 1 回投与による良好な血糖コントロールが一貫して示された。低血糖を発現せずに臨床的に意味のある HbA1c の目標値を達成した被験者の割合は高く、全体的な血糖コントロールは CGM 指標から裏付けられた。

2.7.3.3.2.2 HbA1c

すべての ONWARDS 試験におけるプライマリーエンドポイントは、HbA1c のベースラインから投与終了時までの変化量であり、治療方針 estimand のフレームワークで評価した（2.7.3.1.3.2 項）。

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）において、HbA1c のベースラインから投与終了時までの低下について、インスリン イコデクの 1 日 1 回投与の Basal インスリンに対する優越性が示された（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.3）。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）及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では、インスリン イコデクの非劣性が検証された（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.3）。ベースラインの HbA1c 値、HbA1c のベースラインからの変化量の推定値及び治療間差の推定値と 95%信頼区間を、ONWARDS 試験ごとに図 2.7.3.3-1 に示す。6 つのすべての試験について、HbA1c のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3-2 に示す。

図 2.7.3.3-1 HbA1c の変化量の推定値（すべての ONWARDS 試験）



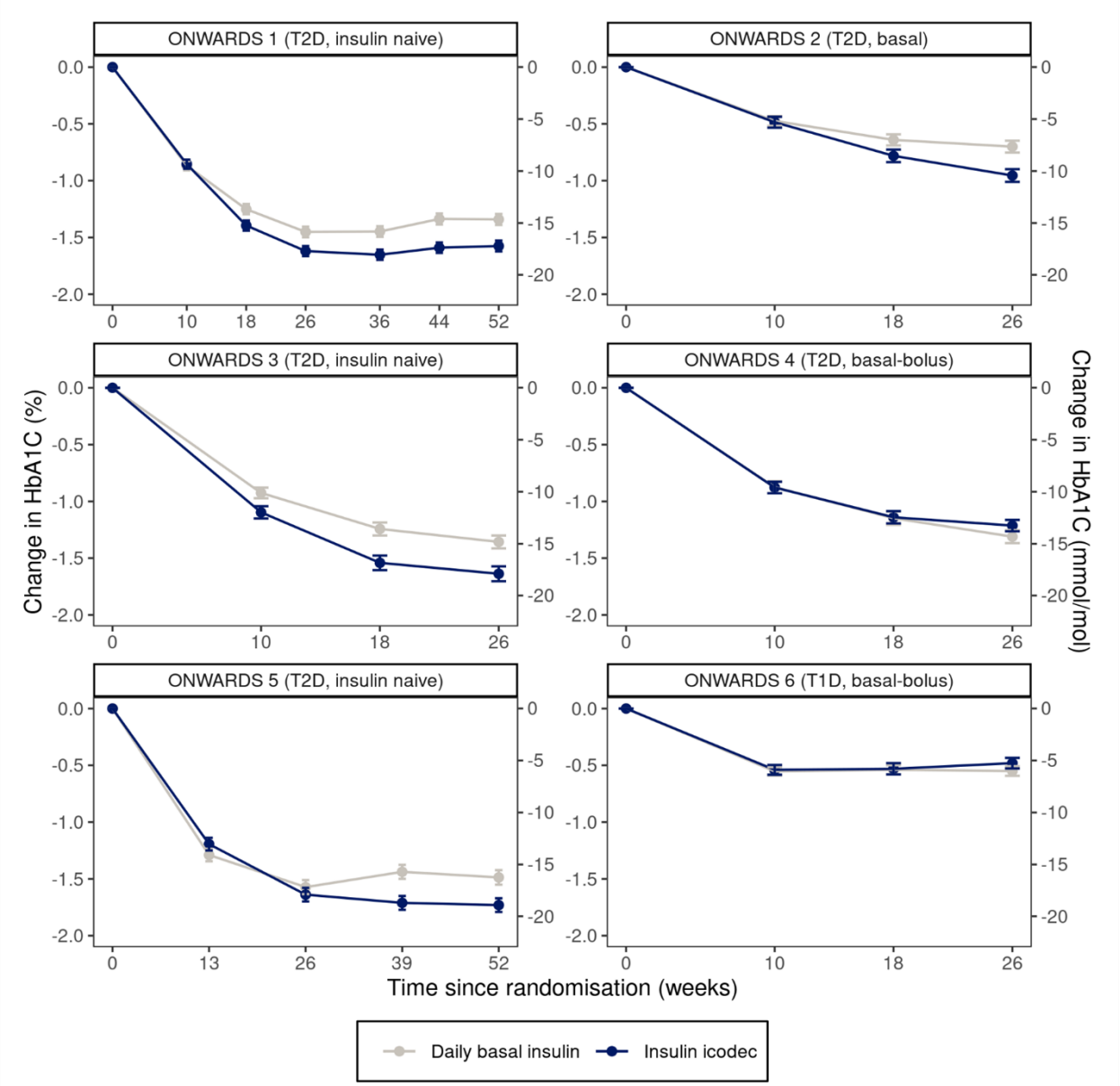
	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARD6 4	ONWARDS 6
Baseline HbA_{1c} (%)	8.5	8.5	8.9	8.1	8.3	7.6
ETD [95%CI]	-0.19 [-0.36; -0.03]	-0.21 [-0.34; -0.08]	-0.38 [-0.66; -0.09]	-0.22 [-0.37; -0.08]	0.02 [-0.11; 0.15]	0.05 [-0.13; 0.23]
P-value non-inferiority	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0065
P-value superiority	0.0210	0.0016	0.0092	0.0028		

Abbreviations: CI = confidence interval; ETD = estimated treatment difference.
Notes: ONWARDS 5 is insulin icodec with Dosing guidance application.

2 型糖尿病患者において、HbA1c はベースラインから 26 週（ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 4 試験の投与終了時）まで大きく低下し、その後は 52 週（ONWARDS 5 試験の投与終了時及び ONWARDS 1 試験の主要パートの終了時）まで HbA1c は安定して推移した（図 2.7.3.3-2）。

1 型糖尿病患者（ONWARDS 6 試験）では、HbA1c はベースラインから 10 週まで大きく低下し、その後は主要パートの終了時（26 週）まで HbA1c は安定して推移した（図 2.7.3.3-2）。

図 2.7.3.3-2　　ベースラインからの HbA1c の変化量（平均）の推移 - in-trial 観察期間 - 最大の解析対象集団



Observed data including data obtained after premature treatment discontinuation. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars). HbA1c: Haemoglobin A1c, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. 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).

各試験において、ベースラインの HbA1c の平均値は投与群間で同程度であったが、試験間では異なっていた。ベースラインの HbA1c の平均値は、1 型糖尿病患者（ONWARDS 6 試験）と比較して 2 型糖尿病患者（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験）で高かった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.1）。

HbA1c の変化量に関する要約

以上のことから、HbA_{1c}の低下量について、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、1 日 1 回投与の Basal インスリンに対するインスリン イコデクの優越性が示され、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）及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6）では、非劣性が示された。

2.7.3.3.2.2.1　HbA1c の欠測データ及び感度分析

すべての試験において、最大の解析対象集団に含まれる被験者数に対する欠測データの量は少なかった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.5）。

統計解析の解釈に対する潜在的な影響に関する傾向を検出するため、視覚的に HbA1c の欠測データの傾向を評価した。欠測データの傾向を示した図において、特定の傾向は認められなかった（付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.6～Figure 6.2.11）。

事前に規定した感度分析を用いて、予定された投与終了時点における HbA1c の欠測データの影響を統計的に評価した。これらの tipping point analysis から、プライマリーエンドポイントの解析に関する結論の安定性が裏付けられた〔付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.12（非劣性）及び Figure 6.2.13（優越性）〕。

2.7.3.3.2.2.2　HbA1c 目標値の達成

糖尿病患者では、糖尿病の合併症リスクの低下との関連から、HbA1c 7%未満又は HbA1c 6.5%以下が HbA1c 目標値として一般的に用いられている[4]。HbA1c 目標値と投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖の発現がないことを組み合わせることにより、対照薬と比較して血糖コントロールが改善する代償として、低血糖が過剰に発現しないことを確認できる。

すべての ONWARDS 試験において、以下の項目について被験者の達成の有無を評価した。

- HbA1c 7%未満
- HbA1c 6.5%以下
- 投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満
- 投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 6.5%以下
- 投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満
- 投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 6.5%以下

2.7.3.3.2.2.2.1　HbA1c の目標値 7%未満又は 6.5%以下の達成

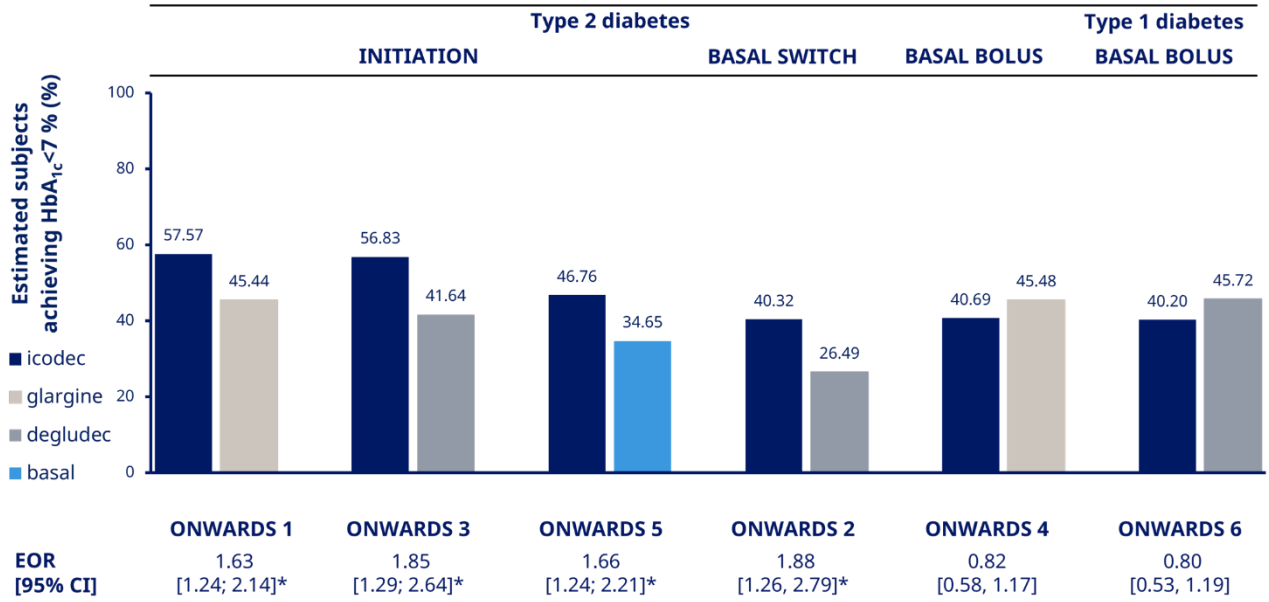
HbA1c 7%未満の達成

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）において、HbA1c 7%未満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が、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）及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験

（ONWARDS 6 試験）では統計的な有意差は認められなかった（図 2.7.3.3-3 及び付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.29）。

HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合の推定値を図 2.7.3.3-3 に示す。すべての試験において、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較して、インスリン イコデク群で HbA1c の目標値を達成した被験者の割合が高い又は同程度であるという一貫した傾向がみられた。

図 2.7.3.3-3　　HbA1c 7%未満を達成した被験者



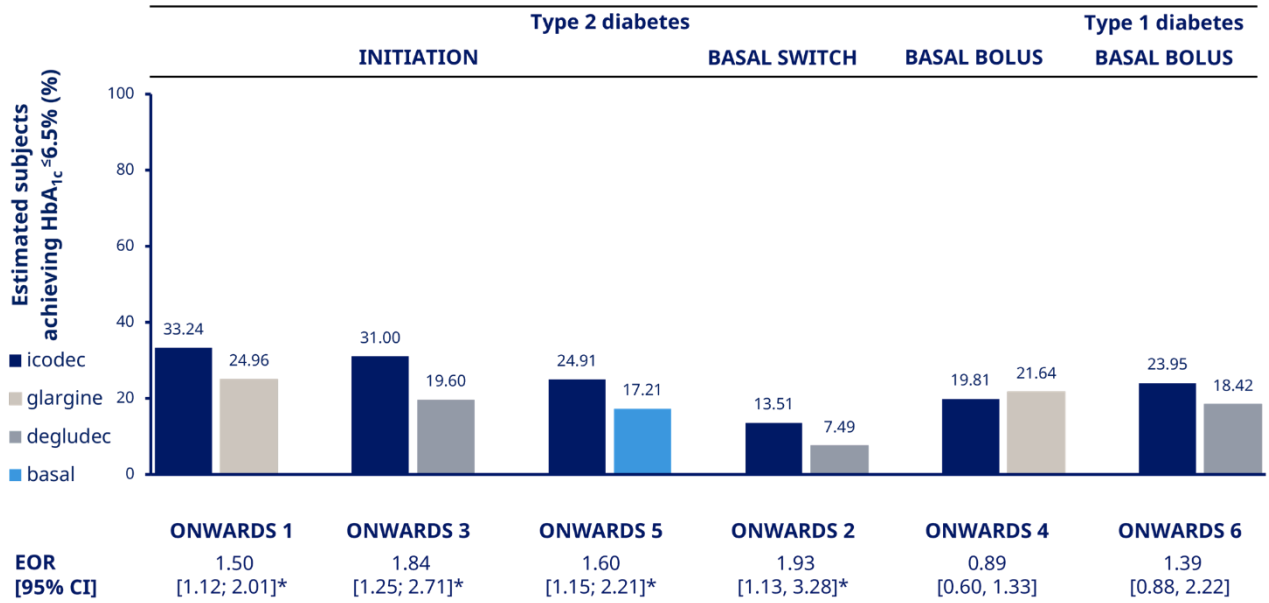
Abbreviations: CI = confidence interval; EOR = estimated odds ratio.
Notes: ONWARDS 5 is insulin icodec with Dosing guidance application.
* Statistically significant difference

HbA1c 6.5%以下の達成

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）において、HbA1c 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が、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）及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では統計的な有意差は認められなかった（図 2.7.3.3-4 及び付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.30）。

HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合の推定値を図 2.7.3.3-4 に示す。すべての試験において、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で HbA1c の目標値を達成した被験者の割合が高い又は同程度であるという一貫した傾向がみられた。

図 2.7.3.3-4　　HbA1c 6.5%以下を達成した被験者



Abbreviations: CI = confidence interval; EOR = estimated odds ratio.
Notes: ONWARDS 5 is insulin icodec with Dosing guidance application.
* Statistically significant difference.

2.7.3.3.2.2.2.2　投与期間の最後の 12 週間にレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成

全体として、すべての試験において重大な低血糖（レベル 3）の発現件数が少なかったことから（Module 2.7.4.2.1.6）、レベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成の評価では、2.7.3.3.2.2.2.1 項に示した HbA1c の目標値の達成と同様の傾向が認められた。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 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）において、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（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.32、Table 6.2.33 及び Figure 6.2.34）。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）及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では、統計的な有意差は認められなかった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.32 及び Table 6.2.33）。

2.7.3.3.2.2.2.3　投与期間の最後の 12 週間にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成

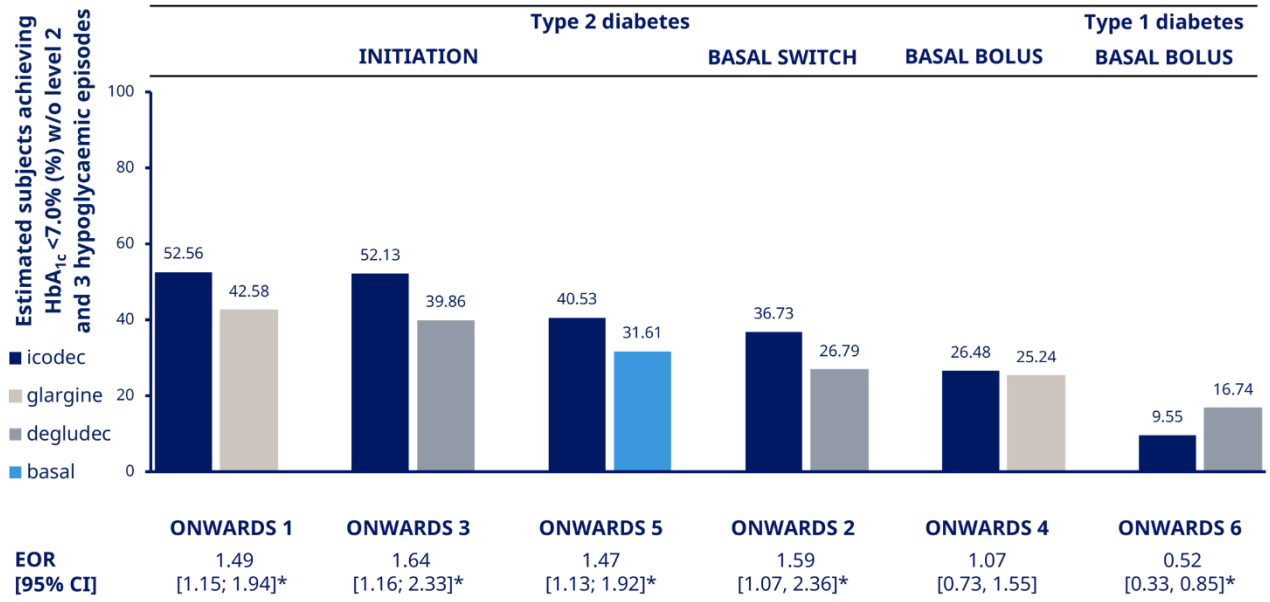
レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満の達成

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）において、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 7%未満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が、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）では統計的な有意差は認められなかった（図 2.7.3.3-5 及び付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.35）。1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では、レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c の目標値の達成に関するオッズはインスリン 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高かった（図 2.7.3.3-5、低血糖の詳細については Module 2.7.4.2.1.6）。

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を図 2.7.3.3-5 に示す。1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）を除くすべての試験において、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で HbA1c の目標値を達成した被験者の割合が高い又は同程度であるという一貫した傾向がみられた。1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では、レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c の目標値を達成した被験者の割合は、インスリン イコデク群（9.55%）と比較してインスリン デグルデク群（16.74%）で高かった。

図 2.7.3.3-5　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



Abbreviations: CI = confidence interval; EOR = estimated odds ratio.
Notes: ONWARDS 5 is insulin icodec with Dosing guidance application.
* Statistically significant difference.

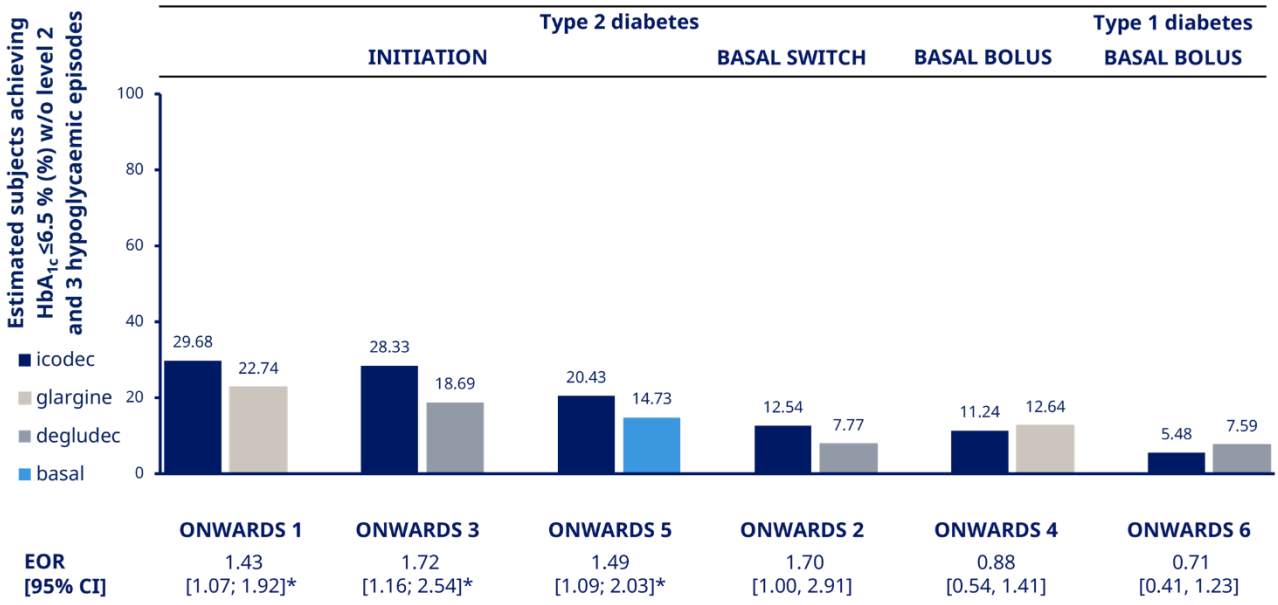
レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 6.5%以下の達成

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）において、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 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が、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）、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）又は 1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では統計的な有意差は認められなかった（図 2.7.3.3-6 及び付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.36）。

レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合の推定値を図 2.7.3.3-6 に示す。すべての試験において、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群では HbA1c の目標値を達成した被験者の割合が高い又は同程度であるという一貫した傾向がみられた。

図 2.7.3.3-6　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



Abbreviations: CI = confidence interval; EOR = estimated odds ratio.
Notes: ONWARDS 5 is insulin icodec with Dosing guidance application.
* Statistically significant difference.

HbA1c の目標値の達成に関する要約

すべての ONWARDS 試験において、HbA1c の目標値である 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 インスリンと比較して週 1 回投与のインスリン イコデクで高い又は同程度であった。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）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）において、HbA1c の目標値の達成に関するオッズはインスリン イコデクで統計的に有意に高く、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）及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では統計的な有意差は認められなかった。

HbA1c の目標値の達成率が 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較してインスリン イコデクで高かったことは、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 6.5%以下の達成という複合的な目標によっても支持された。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 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、7%未満の HbA1c 目標値についてのみ）において、レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c の目標値の達成に関するオッズはインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。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）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、6.5%以下の HbA1c 目標値についてのみ）では統計的な有意差が認められなかった。

1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では、レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに 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が認められず、レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満の達成に関するオッズは、インスリン デグルデク群で統計的に有意に高かった。

全体として、すべての試験において、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較して、インスリン イコデク群で HbA1c の目標値を達成した 2 型糖尿病患者の割合が高い又は同程度であるという一貫した傾向がみられた。1 型糖尿病患者では、レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満の達成を除き、すべての HbA1c の目標値及び HbA1c に関する複合的な目標を達成した被験者の割合はインスリン イコデク群とインスリン デグルデク群で同程度であった。

2.7.3.3.2.3 CGM 指標

CGM 指標は、直接的な観測結果及び継続的な 1 日の血糖プロファイルが得られ、被験者が血糖変動に対処することにより自身の血糖コントロールを改善することを可能とすることから、HbA1c 測定を補完するのに有用である [5]。糖尿病患者における標準的な目標範囲は、国際的なガイドラインに従って定義されている。要約を表 2.7.3.3-5 に示す。TBR の目標値はレベル 1 及びレベル 2 の低血糖の区分に相当する。

表 2.7.3.3-5 CGM 測定値の標準的な目標範囲

Range	Guidance for % readings
Time above range >13.9 mmol/L (>250mg/dL)	<5%
Time above range >10.0 mmol/L (>180 mg/dL)	<25%
Time in range 3.9–10.0 mmol/L (70–180 mg/dL)	>70%
Time below range <3.9 mmol/L (<70 mg/dL)	<4%
Time below range <3.0 mmol/L (<54 mg/dL)	<1%

Notes: Based on international guidelines[5], different guidance applies to elderly, pregnant and to people below 25 years of age with T1D and a HbA1c goal of 7.5%.

インスリン イコデクの第 3 相試験プログラムにおいて、ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、予定された投与期間の最後の 4 週間において CGM 指標に基づくエンドポイントを設定した。ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験では、被験者及び治験責任医師の両者に対して CGM データを盲検化したが、ONWARDS 6 試験では非盲検とした。

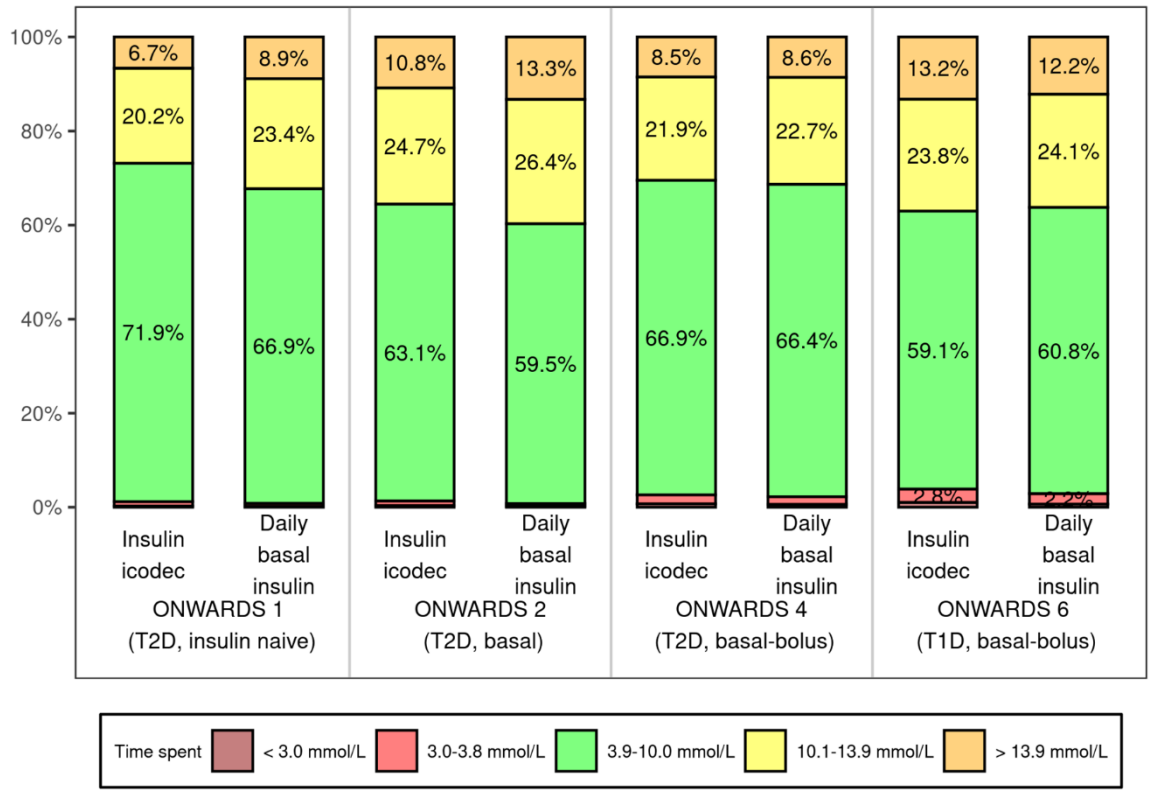
2.7.3.3.2.3.1　血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（TIR：time in range）

TIR は、ONWARDS 1 試験では検証的セカンダリーエンドポイントであり、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では補足的セカンダリーエンドポイントであった（2.7.3.1.3.3 項）。

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、投与期間の最後の 4 週間においてインスリン イコデク群の TIR は平均で 70%を超えており（図 2.7.3.3-7）、TIR に関する国際的なガイドラインで推奨されている目標値（表 2.7.3.3-5）に合致するものであった。48 週から 52 週の TIR〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕について、1 日 1 回投与の Basal インスリンに対するインスリン イコデクの優越性が示された（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.19）。感度分析の結果、検証的セカンダリーエンドポイントの解析から得られた結論の安定性が裏付けられた（付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.21）。TIR の 1%の違いは、1 日あたり 14.4 分長く血糖値が目標範囲内であったことに相当することから、インスリン イコデクで TIR が 4.27%高かったことは、投与期間の最後の 4 週間において 1 日あたり約 61.5 分間長く血糖値が目標範囲内であったことを示す。

TIR が補足的セカンダリーエンドポイントであった ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、投与群間で統計的な有意差は認められなかった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.19）。全体として、被験者は大部分の時間において血糖値が目標範囲内であった（図 2.7.3.3-7）。

図 2.7.3.3-7　　予定された投与終了時点における各 CGM 指標の分布（%） - in-trial 観察期間 - 最大の解析対象集団



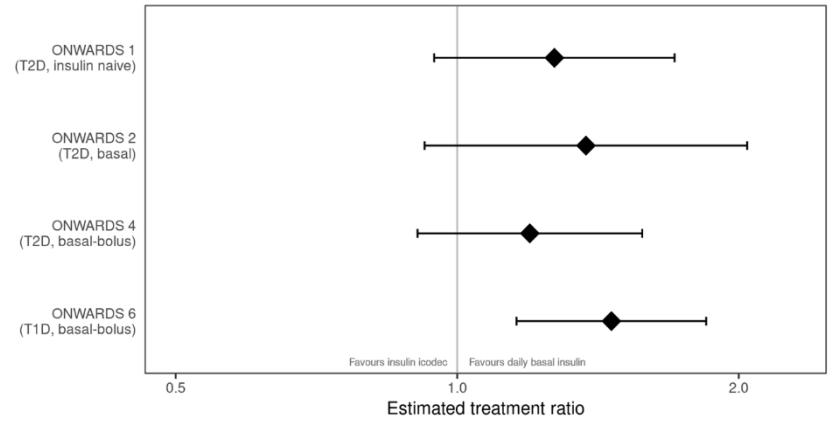
Observed data. Values <2% are shown on the plot but the numbers are not displayed. CGM: Continuous glucose monitoring, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 6), and IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4). Data from ONWARDS 1, 2, 4 and 6, only main part of 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.

2.7.3.3.2.3.2　血糖値が目標範囲未満の時間（TBR：time below range）

ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験において、血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の時間及び血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間は少なかった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.22 及び図 2.7.3.3-8）。ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験では、血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間について、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（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.23）。TBR が少なかったことは、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）の発現件数が少ないことを裏付けるものである（Module 2.7.4.2.1.6）。

1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）において、血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間は、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（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.22、Table 6.2.23 及び図 2.7.3.3-8）。

図 2.7.3.3-8　　予定された投与終了時において血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満であった時間（%） - in-trial 観察期間 - 治療間の比の推定値 - 最大の解析対象集団



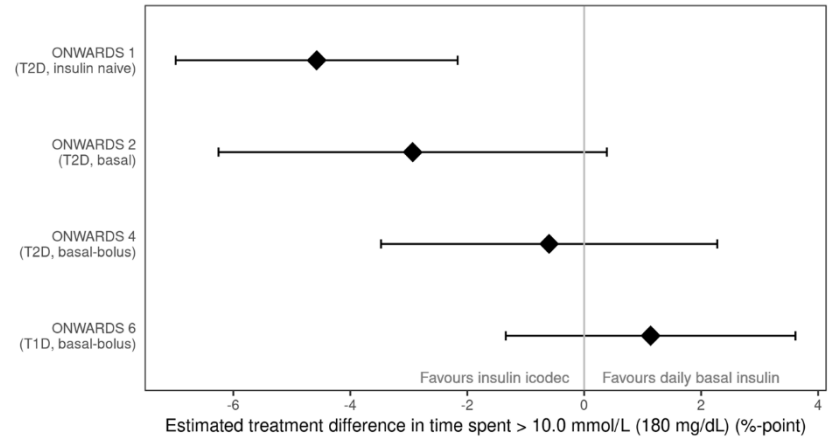
Estimates with 95% confidence interval. T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 6), and IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4). Data from ONWARDS 1, 2, 4 and 6, only main part of ONWARDS 1 and 6. End of treatment: ONWARDS 1 (main part): Week 48-52, ONWARDS 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. Negative binomial model (log link) on the number of recorded measurements in a given range. The model includes treatment, region and, if applicable, additional relevant factors as fixed factors, and the logarithm of the total number of recorded measurements as an offset.

2.7.3.3.2.3.3　　血糖値が目標範囲を超えた時間（TAR：time above range）

ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験において、血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超であった時間及び血糖値が 13.9 mmol/L（250 mg/dL）超であった時間は中程度であり、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（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.25、Table 6.2.26 及び図 2.7.3.3-9）。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）。

インスリン治療歴のない患者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験）において、血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超であっ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（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.26 及び図 2.7.3.3-9）。ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、TAR について統計的な有意差は認められなかった。

図 2.7.3.3-9　予定された投与終了時において血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超であった時間（%） - in-trial 観察期間 - 治療間差の推定値 - 最大の解析対象集団



Estimates with 95% confidence interval. 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. ANOVA with treatment, region and, if applicable, additional relevant factors as fixed factors. Missing data are imputed using multiple imputation.

CGM 指標に関する要約

ONWARDS 1 試験では、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 グラルギンに対するインスリン イコデクの優越性が検証された。インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした本試験では、インスリン イコデク群の TIR の平均値は 71.94%に達し、この患者集団に対する TIR のガイダンスに示された 70%超に合致した。これは、1 日あたり約 17.3 時間において血糖値が推奨された範囲内であったことに相当した。CGM を用いた他の 3 つの試験では、インスリン イコデク週 1 回投与の TIR は 1 日 1 回投与の Basal インスリンと同程度であった。

CGM を用いた 2 型糖尿病患者を対象としたすべての試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験）において、TBR〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕の平均値は 1%未満、TBR〔血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満〕の平均値は 4%未満であり、TBR のガイダンスに合致した。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 試験において、血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超であっ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が、この他に 2 型糖尿病患者を対象とした試験において統計的な有意差が認められた TBR 又は TAR はなかった。

1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では、インスリン イコデク群において血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間の平均値は 1.02%であり、ガイダンスに示された 1%未満に近かった。血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の時間はガイダンスに示された 4%未満に合致するものであった。血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間は、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、TAR については統計的な有意差は認められなかった。

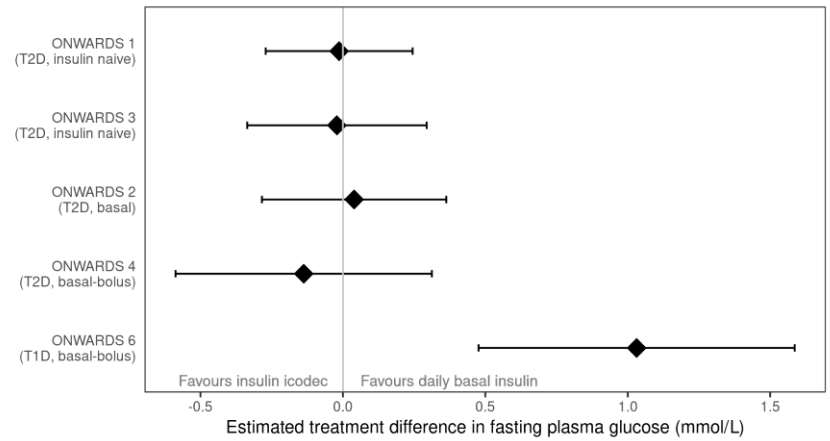
2.7.3.3.2.4　空腹時血糖値

ベースラインの空腹時血糖値の平均値は、試験を通じて 8.36～10.37 mmol/L（150.70～186.78 mg/dL）の範囲であり、各試験においてベースラインの空腹時血糖値の平均値は投与群間で同程度であった（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.14）。

2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験）において、空腹時血糖値のベースラインから投与終了時点までの低下量について、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（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.15 及び図 2.7.3.3-10）。ONWARDS 5 試験では空腹時血糖値の評価は行わなかった。

1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）において、空腹時血糖値のベースラインから投与終了時点までの低下量は、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（付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.15 及び図 2.7.3.3-10）。投与群間で認められたこの差は、空腹時血糖値が 1 週間の投与間隔の最終日に測定されたため、インスリン イコデクの 1 週間の投与間隔における空腹時血糖値の低下作用のばらつきが 2 型糖尿病患者と比較して 1 型糖尿病患者で大きいことが影響している可能性がある。図 2.7.3.4-9 において、1 型糖尿病患者では初期の用量調節以降の血糖自己測定値の 1 週間を通しての平均値が両投与群で明らかに同様であり、このことは、上述の空腹時血糖値の低下量における投与群間の違いが、効果の不足ではなく、1 週間の血糖変動に関連していることを裏付けるものである。

図 2.7.3.3-10　予定された投与終了時における空腹時血糖値（mmol/L） - ベースラインからの変化量 - in-trial 観察期間 - 治療間差の推定値 - 最大の解析対象集団



Estimates with 95% confidence interval. T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 3, ONWARDS 6), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4). End of treatment: Planned end-of-treatment visit for the trials or last planned visit in the main part of the trials, as applicable; ONWARDS 1 (main part): Week 52, ONWARDS 2-4 and 6 (main part): Week 26. Data from ONWARDS 1-4 and 6, only main part of ONWARDS 1 and 6. ANCOVA with treatment, region and, if applicable, additional relevant factors as fixed factors, and baseline response as covariate. Missing data are imputed using multiple imputation.

2.7.3.3.2.5　結論

データの総合的な検討に基づき、糖尿病患者において複数のパラメータを通じてインスリン イコデクの週 1 回投与による良好な血糖コントロールが一貫して示された。低血糖を発現せずに臨床的に意味のある HbA1c の目標値を達成した被験者の割合は高く、血糖値に対する全体的な有用性が CGM 指標から裏付けられた。

2.7.3.3.3　1 週間あたりの平均インスリン投与量

ONWARDS 試験では、実臨床下での糖尿病治療におけるインスリン療法を反映し、被験者個々に対して最適な治療を提供するため、インスリンの最高用量の制限を設けなかった。

予定された投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均 Basal インスリン投与量を表 2.7.3.3-6 に示す。Basal-Bolus 療法を検討した試験では、1 週間あたりの平均総インスリン投与量及び 1 週間あたりの平均総 Bolus インスリン投与量も示した。

表 2.7.3.3-6　予定された投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均インスリン投与量の推定値

	Insulin icodec	Daily basal insulin	Estimated treatment ratio
ONWARDS 1			
Basal (U)	214.23	222.39	0.96 [0.89; 1.05]
Basal (U/kg)	2.52	2.64	0.95 [0.88; 1.03]
ONWARDS 3			
Basal	204.28	186.52	1.10 [0.98; 1.22]
Basal (U/kg)	2.38	2.24	1.06 [0.97; 1.17]
ONWARDS 5[a]			
Basal	226.51	185.23	1.22 [1.12; 1.33]¤
Basal (U/kg)	2.50	2.02	1.24 [1.14; 1.34]¤
ONWARDS 2			
Basal	267.96	244.22	1.10 [1.01; 1.20]¤
Basal (U/kg)	3.26	3.05	1.07 [0.99; 1.16]
ONWARDS 4			
Total	513.54	559.05	0.92 [0.85; 0.99]*
Basal	305.06	279.42	1.09 [1.01; 1.18]¤
Basal (U/kg)	3.59	3.34	1.08 [1.00; 1.16]
Bolus	197.45	255.26	0.77 [0.70; 0.86]*
ONWARDS 6			
Total	310.52	322.68	0.96 [0.90; 1.03]
Basal	169.96	151.24	1.12 [1.07; 1.18]¤
Basal (U/kg)	2.21	1.97	1.12 [1.07; 1.18]¤
Bolus	131.86	161.42	0.82 [0.74; 0.90]*

Notes: Values are estimated geometric means. In ONWARDS 1-3 and 5, mean weekly basal insulin dose equals mean total weekly insulin dose.

¤ Statistically significantly higher for insulin icodec

* Statistically significantly lower for insulin icodec

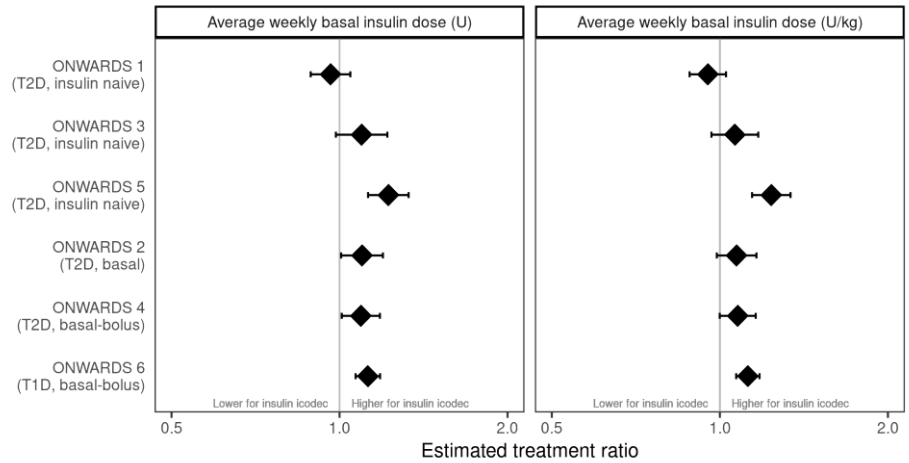
[a] mean weekly insulin dose was not an endpoint in ONWARDS 5 due to the different titration in the two treatment arms

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 試験及び ONWARDS 3 試験）では、予定された投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均 Basal インスリン投与量について、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（図 2.7.3.3-11 及び表 2.7.3.3-6）。ONWARDS 3 試験において、インスリン イコデク群の投

与量（単位）は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較して数値的に多かったが、体重で補正した投与量（単位/kg）ではその差が小さくなった。

ONWARDS 5 試験も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であったが、投与量の調節方法は 2 つの投与群で異なっていた。このため、試験終了時における投与群間の投与量の比較は意味のあるものではなく、他の試験とは異なり、ONWARDS 5 試験では 1 週間あたりの平均インスリン投与量はエンドポイントとはしなかった。

図 2.7.3.3-11　予定された投与期間の最後の 2 週間における実際の 1 週間あたりの総 Basal インスリン投与量 - on-treatment 観察期間 - 治療間の比の推定値 - 最大の解析対象集団



Estimates with 95% confidence interval. T1D: Type 1 diabetes, 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). Last two weeks of treatment: Last two weeks of planned treatment or last two weeks of the main part of the trials, as applicable; ONWARDS 1 (main part) and 5: Week 50-52, ONWARDS 2-4 and 6 (main part): Week 24-26. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. ANCOVA based on log-transformed values with treatment, region and, if applicable, additional relevant factors as fixed factors, and (ONWARDS 2, 4 and 6) log-transformed baseline response as covariate. Missing data are imputed using multiple imputation.

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）において、予定された投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均 Basal インスリン投与量は、インスリン イコデク群で統計的に有意に多かったが、体重で補正した投与量の比較では、2 つの投与群間に統計的な有意差は認められなかった（図 2.7.3.3-11 及び表 2.7.3.3-6）。

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、予定された投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均総インスリン投与量は、インスリン イコデク群で統計的に有意に少なかった（表 2.7.3.3-6 及び付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.42）。

1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）において、予定された投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均総インスリン投与量は、2 つの投与群間で統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.3-6 及び付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.42）。

Basal-Bolus 療法を検討した 2 つの試験（ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）において、1 週間あたりの平均 Basal インスリン投与量の推定値は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で多かったが（図 2.7.3.3-11 及び表 2.7.3.3-6）、1 週間あたりの平均 Bolus インスリ

ン投与量の推定値は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で少なかった（表 2.7.3.3-6 及び付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.43）。

1 週間あたりの平均投与量に関する要約

投与量調節用のアプリを使用しなかったインスリン治療歴がない 2 型糖尿病患者及び Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験において、体重で補正した 1 週間あたりの平均 Basal インスリン投与量に統計的な有意差が認められなかった。また、これらの患者集団では、Basal インスリン投与量が 0.5 単位/kg/日（overbasalisation を示す一般的な閾値）[4]に達した被験者はいなかった。この結果は、インスリン イコデクが市販されている Basal インスリンと同様の効力を有し、患者の基礎インスリン必要量を同様に補充することを示唆している。

Basal-Bolus 療法を検討した試験（ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）において、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較して、1 週間あたりの平均総インスリン投与量はインスリン イコデク群で同様又は少なく、被験者が使用した Bolus インスリン投与量はインスリン イコデク群で少なかった。同様の血糖コントロールが、様々な血糖の指標（HbA1c、1 週間の空腹時血糖自己測定値の平均値、TIR）でも一貫して認められたにもかかわらず、この差がみられた。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、体重で補正した Basal インスリン投与量は、過去に報告された試験 [6, 7] と比較して同様又はさらに少なかった。1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）においても、体重で補正した Basal インスリン投与量は、過去に報告された試験 [8-10] と比較して、同様又は少なかった。これらの結果から、週 1 回投与のインスリンが作用を示す範囲により、通常の総インスリン投与量に対する Basal インスリン投与量の比が変わる可能性があるものの [10-12]、個々の患者のインスリン必要量は変化しないことが示唆される。

全体として、インスリン イコデクの効力はインスリン グラルギン 100 単位/mL 及びインスリン デグルデクと同等であると考えられ、また、外挿により、インスリン デテミル及び NPH インスリンとも同等であると考えられる。

2.7.3.3.4 患者報告アウトカム

2.7.3.3.4.1 DTSQ

ONWARDS 2 試験、ONWARDS 5 試験及び ONWARDS 6 試験では、総治療満足度のベースラインから投与終了時までの変化量を評価するため、DTSQ を用いた。DTSQ は、0～6 の尺度でスコア化する 6 項目で構成され、合計スコアは 0～36 の範囲となる。スコアが高いほど治療満足度が高い。

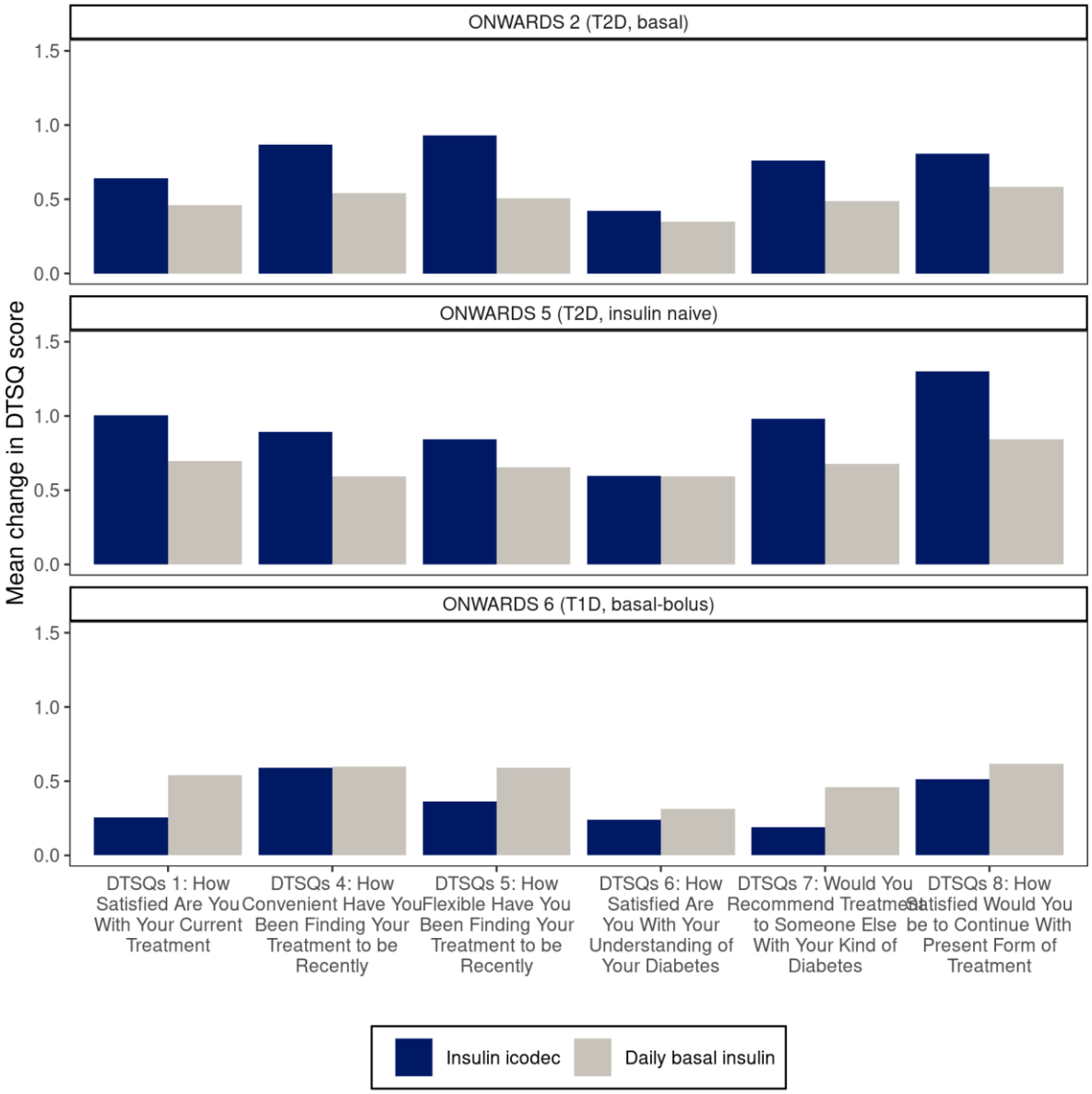
ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 5 試験において、ベースラインにおける DTSQ の総スコアの平均は両投与群で 26～27 であった〔4478 試験（Module 5.3.5.1）Table14.2.39 及び 4481 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.2.32〕。投与終了時におけるインスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群における DTSQ の総スコアの平均の推定値は、ONWARDS 2 試験ではそれぞれ 30.95 及び 29.69、ONWARDS 5 試験ではそれぞれ 31.13 及び 30.35 であった〔4478 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.2.41 及び 4481 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.2.34〕。ベースライン時の満足度は高く（総スコアに寄与する各質問項目の平均スコアの最小値は 4.19）、両投与群でベースライ

ンからの変化量について、総スコアに寄与する 6 つの質問項目を通じて肯定的な結果が得られた（図 2.7.3.3-12）。

ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 5 試験において、投与終了時の DTSQ スコアの増加量はインスリン イコデク群で統計的に有意に大きく、対照薬の 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較してインスリン イコデク週 1 回投与で被験者の治療満足度が高いことが示された（図 2.7.3.3-13）。

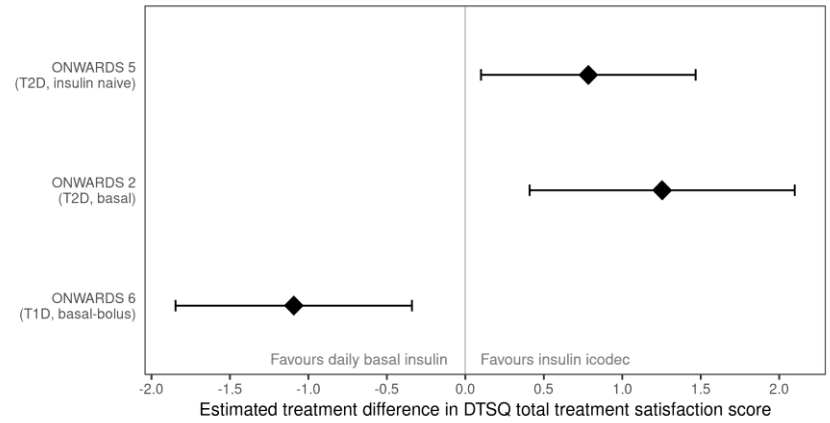
1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）において、ベースラインにおける DTSQ の総スコアの平均はインスリン イコデク群で 28.45、インスリン デグルデク群で 28.33 であり、高い治療満足度を反映していた（総スコアに寄与する各質問項目の平均スコアの最小値は 4.45）〔4625 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Table 14.2.47〕。投与終了時の DTSQ の総スコアの平均の推定値はインスリン イコデク群で 30.36、インスリン デグルデク群で 31.46 であり〔4625 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Table 14.2.49〕、両投与群で 6 つの質問項目すべてを通じて治療満足度が増していることを反映していた（図 2.7.3.3-12）。ONWARDS 6 試験における投与終了時の DTSQ の総スコアの増加量は、インスリン イコデク群と比較してインスリン デグルデク群で統計的に有意に大きかった（図 2.7.3.3-13）。DTSQ の総スコアの増加量にみられた差は、インスリン イコデク群において Bolus インスリン投与量の頻回な調節の必要性が増加したことによる可能性がある（2.7.3.3.3 項）。

図 2.7.3.3-12　予定された投与終了時における DTSQ の治療満足度に関する総スコア（質問項目別） - ベースラインからの変化量（平均値） - in-trial 観察期間 - 最大の解析対象集団



DTSQ: Diabetes treatment satisfaction questionnaire, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Observed data. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 6) and once-daily analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300) (ONWARDS 5).
End-of-treatment visit: Planned end-of-treatment visit for the trials or last planned visit in the main part of the trials, as applicable; ONWARDS 5: Week 52, ONWARDS 2 and 6 (main part): Week 26. Data from ONWARDS 2, 5 and 6, only main part of ONWARDS 6.

図 2.7.3.3-13　予定された投与終了時における DTSQ の治療満足度に関する総スコア - ベースラインからの変化量 - in-trial 観察期間 - 治療間差の推定値 - 最大の解析対象集団



Estimates with 95% confidence interval. DTSQ: Diabetes treatment satisfaction questionnaire, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 6) and once-daily analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300) (ONWARDS 5). End-of-treatment visit: Planned end-of-treatment visit for the trials or last planned visit in the main part of the trials, as applicable; ONWARDS 5: Week 52, ONWARDS 2 and 6 (main part): Week 26. Data from ONWARDS 2, 5 and 6, only main part of ONWARDS 6. ANCOVA with treatment, region and, if applicable, additional relevant factors as fixed factors, and baseline response as covariate. Missing data are imputed using multiple imputation.

2.7.3.3.4.2　TRIM-D

ONWARDS 5 試験では、TRIM-D 質問票の治療遵守に関するドメインを用いて、投与終了時における各投与群の治療遵守状況を評価した。52 週における TRIM-D の治療遵守に関するドメインのスコアの平均値はいずれの投与群でも高く、100 点中インスリン イコデク群で 90.42 点、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 87.37 点であった〔4481 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.2.31〕。1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較して、インスリン イコデク群のスコアは統計的に有意に高く、全体のスコアに寄与する 4 つの質問項目すべてについてインスリン イコデク群でスコアがより高かったことを反映していた（付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.40）。

患者報告アウトカムに関する要約

2 型糖尿病患者を対象とした試験である ONWARD 2 試験及び ONWARDS 5 試験において、1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較して DTSQ 質問票のスコアの変化量は一貫してインスリン イコデクを支持する結果であり、インスリン イコデクの週 1 回投与は利便性が高くかつ柔軟性のある治療法として認識されていることを反映していた。この結果は、ONWARDS 5 試験で TRIM-D の治療遵守に関するドメインのスコアがインスリン イコデクで統計的に有意に高く、実臨床を模した当該試験で極めて高い治療遵守状況を反映していたことによりさらに裏付けられた。

1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）では、DTSQ の総スコアにおけるベースラインからの変化量においていずれの投与群においても肯定的な結果が示されたが、インスリン イコデクと比較して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。しかし、それでもなお、インスリン イコデク群の治療満足度スコアの平均値は 36 点中 30 点を超えており、DTSQ の結果からインスリン イコデクの投与を受けた被験者が治療に満足していたことが示唆された。

2.7.3.3.5　部分集団における血糖反応の結果の比較

インスリン イコデクの治療効果に部分集団間で差が認められるかを検討するため、事前に規定した表 2.7.3.3-7 に示すサブグループ別に、ベースラインからの HbA1c の変化量を評価した。

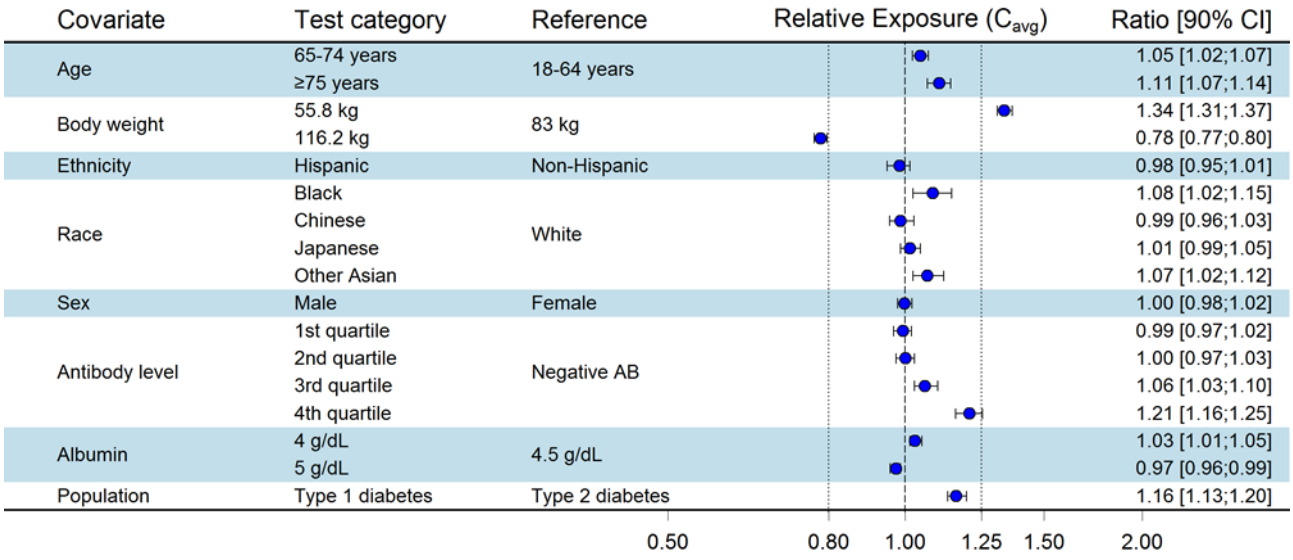
6 つの第 3 相試験について、別々に解析を実施した（サブグループ解析の詳細については 2.7.3.1.5 項に示す）。治療とサブグループとの統計的に有意な交互作用がみられた場合に加え、p 値が 0.1 を下回る場合、インスリン イコデクを支持する治療効果ではあるが、その大きさが小さい場合、又はサブグループ間で異なる方向の治療間差が得られた場合の解析について、以下の項で言及する。

表 2.7.3.3-7　内因性要因及び外因性要因別に定義した検討サブグループ

Intrinsic factors		**Extrinsic factors**
Demographic factors	Disease factors	Anti-diabetic treatment
Age	Baseline HbA_{1c}	Pre-trial SU use
Sex	Diabetes duration	Pre-trial GLP-RA use
BMI	Estimated renal function	Pre-trial insulin regimen
Race		
Ethnicity		
Region		

インスリン イコデクの曝露量が内因性要因によって受ける影響の程度については、第 2 相試験（4383 試験）に加えて、ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験に基づき、インスリン イコデクの母集団薬物動態解析で検討した。全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性は、年齢、民族、人種（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、日本人、中国人、その他のアジア人）、性別、抗体価、アルブミン値及び患者集団（2 型糖尿病、1 型糖尿病）を通じて保持されていた（図 2.7.3.3-14）。一般的にクリアランス及び分布容積は身体の大きさによるため、予測された通り、体重はインスリン イコデクの曝露量に対して明らかな影響を及ぼす共変量であった。モデルにおけるその他すべての共変量は、曝露量に対してわずかな影響を及ぼすのみであった（Module 2.7.2.3.2.8）。

図 2.7.3.3-14　母集団薬物動態解析に含めたパラメータがインスリン イコデク曝露量に対して及ぼす影響 - forest plot



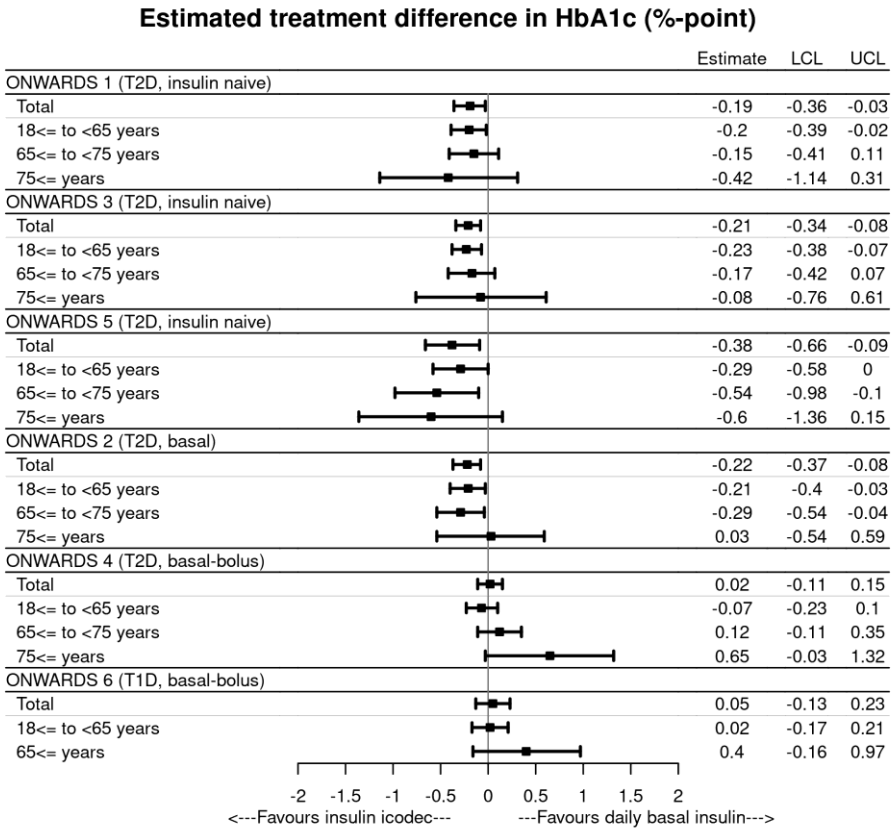
2.7.3.3.5.1　被験者背景要因による治療への影響

2.7.3.3.5.1.1　年齢グループ

被験者を 3 つの年齢グループ（18 歳以上 65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上）に分類した。ONWARDS 6 試験では、被験者の年齢が全体的に低く、75 歳以上は 6 例のみであった（表 2.7.3.3-2）。このため、ONWARDS 6 試験では、65 歳以上 75 歳未満及び 75 歳以上のサブグループを併合し、インスリン イコデク群 23 例及びインスリン デグルデク群 21 例からなる 65 歳以上のサブグループとした（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.6）。

全体として、治療間差の推定値は年齢グループ間で同様であったが、最も高齢のサブグループについては、一部の試験（ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）において、インスリン イコデクの治療効果に他のサブグループと比較して好ましくない傾向がみられた。その他の試験（ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 5 試験）では、インスリン イコデクの治療効果に他のサブグループと比較してより好ましい傾向がみられた（図 2.7.3.3-15）。ただし、これらの試験の各投与群における 75 歳以上の被験者数は少なかった（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験で 9～33 例）。全体として、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なかった（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.1～Table 6.3.6）。

図 2.7.3.3-15　　年齢グループ別の予定された投与終了時における HbA1c（%） - ベースラインからの変化量 - in-trial 観察期間 - 治療間差の推定値 - 最大の解析対象集団



HbA1c: Haemoglobin A1c, LCL: lower 95% confidence limit, UCL: upper 95% confidence limit, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Missing data are imputed using multiple imputation.

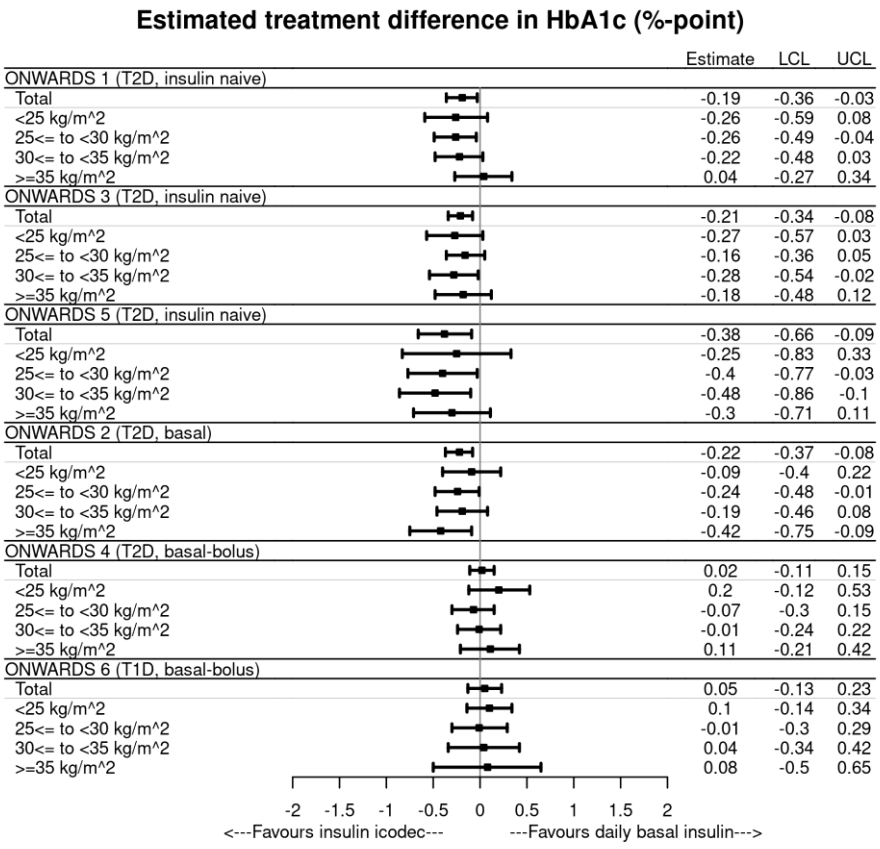
2.7.3.3.5.1.2　　性別

HbA1c の変化量における 1 日 1 回投与の Basal インスリンに対するインスリン イコデクの治療間差の推定値は、すべての試験において両性別で同様であり、治療と性別との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.8～Table 6.3.13 及び Figure 6.3.14）。

2.7.3.3.5.1.3　　BMI グループ

被験者を 4 つの BMI グループ（25 kg/m^2 未満、25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満、30 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 未満及び 35 kg/m^2 以上）に分類した。HbA1c の変化量における 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較したインスリン イコデクの治療間差の推定値は、いずれの試験においても BMI グループ間で一貫した結果であったが、ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 2 試験の 35 kg/m^2 以上のサブグループは他の BMI サブグループと異なる傾向がみられた。ただし、その方向は ONWARDS 1 試験の 35 kg/m^2 以上のサブグループと ONWARDS 2 試験の 35 kg/m^2 以上のサブグループで異なるものであった（図 2.7.3.3-16）。全体として、治療と BMI グループとの間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.15～Table 6.3.20）。

図 2.7.3.3-16　　BMI グループ別の予定された投与終了時における HbA1c（%） - ベースラインからの変化量 - in-trial 観察期間 - 治療間差の推定値 - 最大の解析対象集団

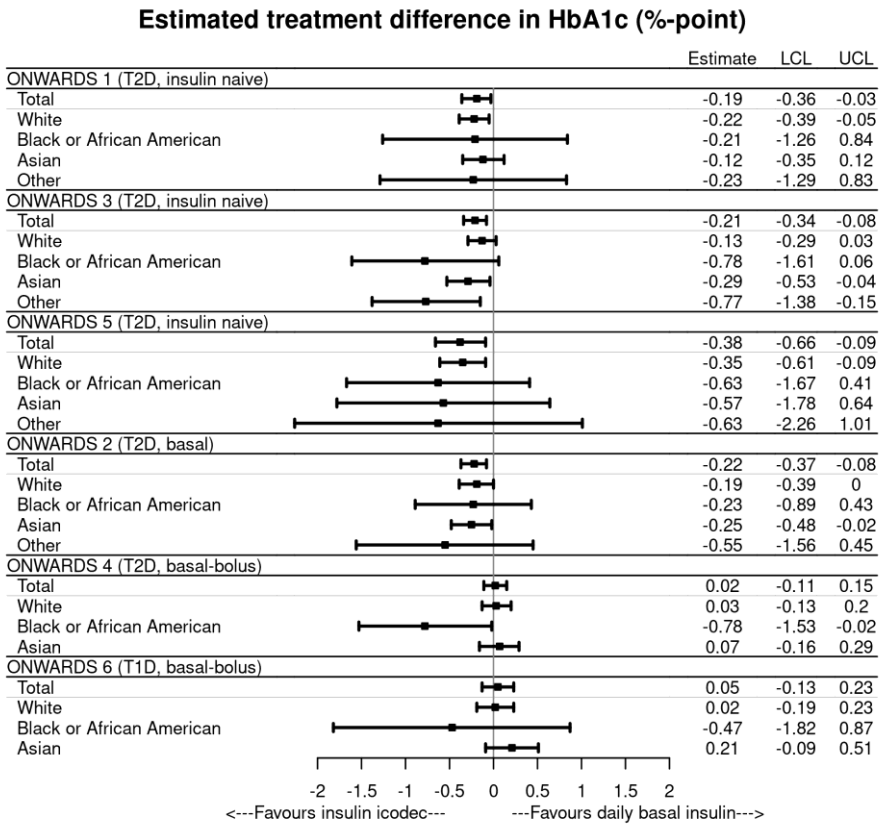


HbA1c: Haemoglobin A1c, BMI: Body mass index, LCL: lower 95% confidence limit, UCL: upper 95% confidence limit, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Missing data are imputed using multiple imputation.

2.7.3.3.5.1.4　　人種

試験において代表する人種により、被験者を最大 4 つの人種グループ（白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人及びその他）に分類した。全体として、インスリン イコデクの治療効果は人種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なかった（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.22～Table 6.3.27）。ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験の黒人／アフリカ系アメリカ人のサブグループでは、HbA1c の変化量における治療間差の推定値が大きく、インスリン イコデクにより好ましい傾向がみられたが、信頼区間は極めて広かった（図 2.7.3.3-17）。この傾向については薬物動態データから裏付けられず、黒人／アフリカ系アメリカ人と白人との間に薬物動態特性における違いは認められなかった（図 2.7.3.3-14 及び Module 2.7.2.3.2.8.5.3）。以上のことから、インスリン イコデクは黒人／アフリカ系アメリカ人を含む人種間で同様の有効性を示すと予測される。

図 2.7.3.3-17　　人種別の予定された投与終了時における HbA1c（%） - ベースラインからの変化量 - in-trial 観察期間 - 治療間差の推定値 - 最大の解析対象集団

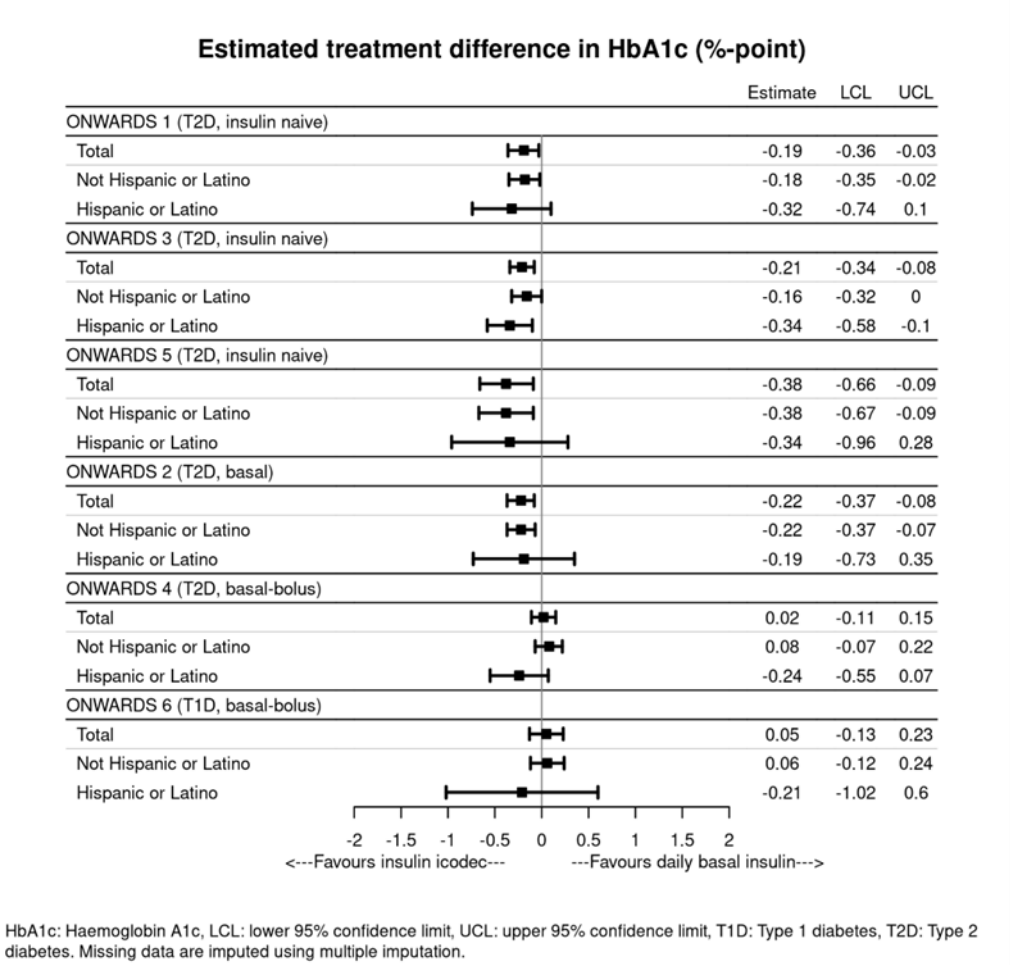


HbA1c: Haemoglobin A1c, LCL: lower 95% confidence limit, UCL: upper 95% confidence limit, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Other race includes American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander. Missing data are imputed using multiple imputation.

2.7.3.3.5.1.5　　民族

被験者を民族により 2 つのサブグループ（ヒスパニック／ラテン系及び非ヒスパニック／非ラテン系）に分類した。ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験のヒスパニック／ラテン系のサブグループでは、HbA1c の変化量における治療間差の推定値が大きく、インスリン イコデクにより好ましい傾向がみられた（図 2.7.3.3-18）。全体として、治療と民族との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.29～Table 6.3.34）。

図 2.7.3.3-18　民族別の予定された投与終了時における HbA1c（%） - ベースラインからの変化量 - in-trial 観察期間 - 治療間差の推定値 - 最大の解析対象集団

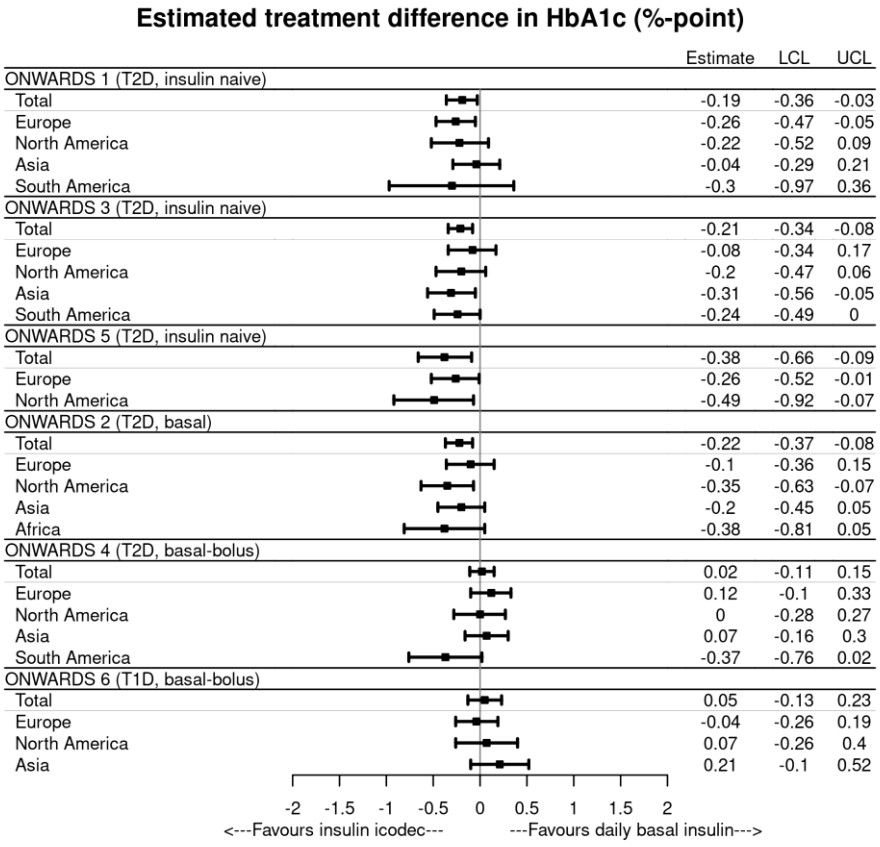


HbA1c: Haemoglobin A1c, LCL: lower 95% confidence limit, UCL: upper 95% confidence limit, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Missing data are imputed using multiple imputation.

2.7.3.3.5.1.6　地域

試験において代表する地域により、被験者を最大 4 つのサブグループ（1 試験あたり欧州、北米、南米、アジア及びアフリカの中から最大 4 つ）に分類した。ONWARDS 4 試験の南米サブグループでは、HbA1c の変化量における治療間差の推定値が大きく、インスリン イコデクにより好ましい傾向がみられた（図 2.7.3.3-19）。全体として、治療と地域との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.36～Table 6.3.41）。

図 2.7.3.3-19　　地域別の予定された投与終了時における HbA1c（%） - ベースラインからの変化量 - in-trial 観察期間 - 治療間差の推定値 - 最大の解析対象集団



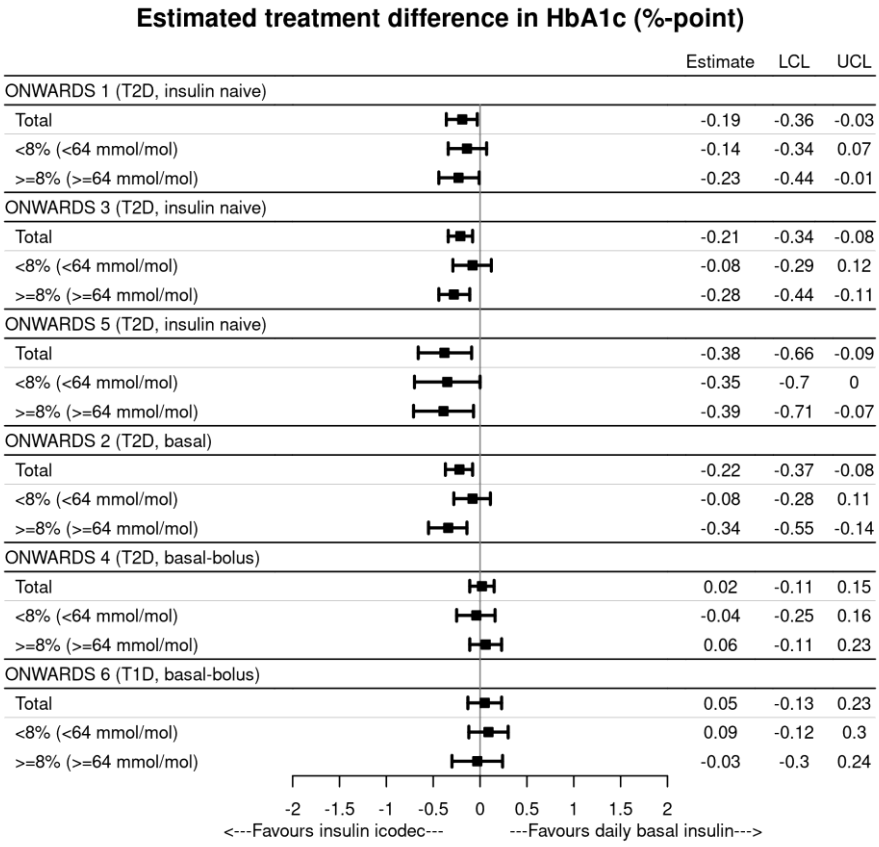
HbA1c: Haemoglobin A1c, LCL: lower 95% confidence limit, UCL: upper 95% confidence limit, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Missing data are imputed using multiple imputation.

2.7.3.3.5.2　　疾患要因による治療への影響

2.7.3.3.5.2.1　　ベースラインの HbA1c グループ

被験者をベースラインの HbA1c 値により 2 つのサブグループ〔8%未満（64 mmol/mol 未満）及び 8%以上（64 mmol/mol 以上）〕に分類した。ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 3 試験の HbA1c 8%未満のサブグループでは、HbA1c の変化量における治療間差の推定値は小さいが、インスリン イコデクに好ましい傾向がみられた。点推定値は試験対象集団全体と同じ方向であった（図 2.7.3.3-20）。全体として、治療とベースラインの HbA1c グループとの間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.43～Table 6.3.48）。

図 2.7.3.3-20　　ベースラインの HbA1c グループ別の予定された投与終了時における HbA1c（%） - ベースラインからの変化量 - in-trial 観察期間 - 治療間差の推定値 - 最大の解析対象集団



HbA1c: Haemoglobin A1c, LCL: lower 95% confidence limit, UCL: upper 95% confidence limit, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Missing data are imputed using multiple imputation.

2.7.3.3.5.2.2　　糖尿病罹病期間

被験者を糖尿病罹病期間により 2 つのサブグループ（10 年未満及び 10 年以上）に分類した。HbA1c の変化量における 1 日 1 回投与の Basal インスリンに対するインスリン イコデクの治療間差の推定値は、すべての試験において両サブグループで同様であり、治療と糖尿病罹病期間との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.50～Table 6.3.55 及び Figure 6.3.56）。

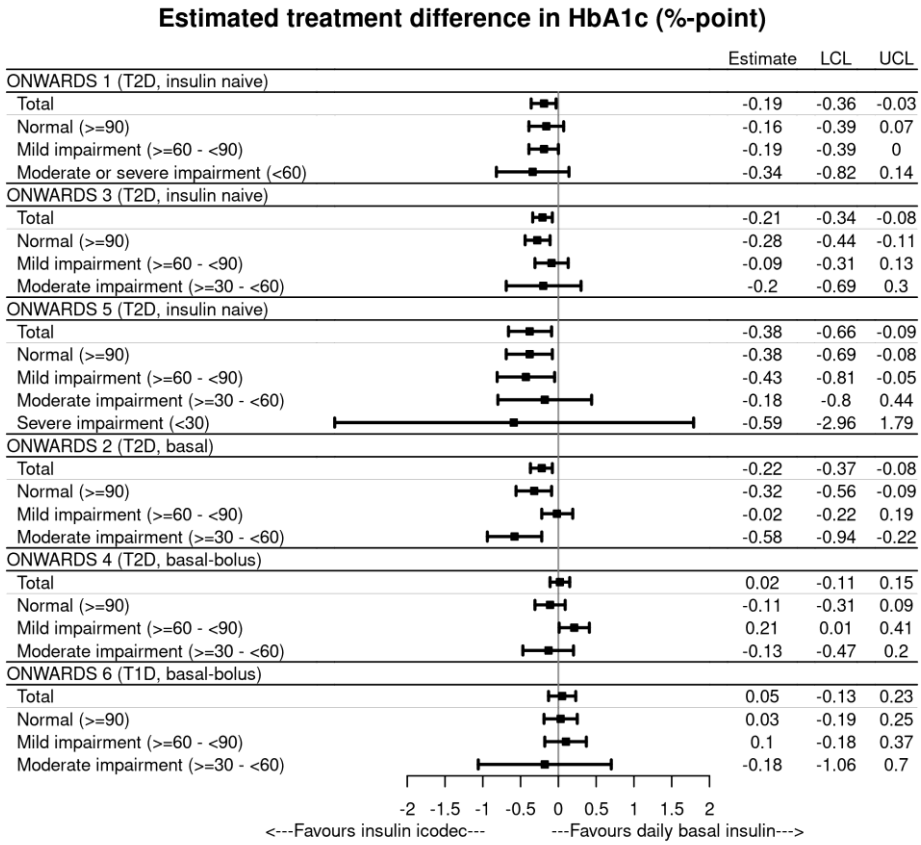
2.7.3.3.5.2.3　　推定腎機能障害

被験者を推定腎機能により最大 4 つのサブグループ〔正常（90 mL/min/1.73m^2 以上）、軽度腎機能障害（60 mL/min/1.73m^2 以上 90 mL/min/1.73m^2 未満）、中等度腎機能障害（30 mL/min/1.73m^2 以上 60 mL/min/1.73m^2 未満）又は重度腎機能障害（30 mL/min/1.73m^2 未満）〕に分類した。ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験において、治療と腎機能障害との間に統計的に有意な交互作用が認められた（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.57～Table 6.3.62）。ONWARDS 4 試験では、軽度腎機能障害サブグループにおける HbA1c の変化量の治療間差の推定値は、1 日 1 回投与の Basal インスリンに好ましい傾向がみられたが、ONWARDS 2 試験では治療間差の推定値は 0 に近かった。ONWARDS 3 試験では、軽度腎機

能障害サブグループにおける治療間差の推定値は小さいが、インスリン イコデクに好ましい傾向がみられた。点推定値は試験対象集団全体と同じ方向であり、この試験では、治療と腎機能障害との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（図 2.7.3.3-21）。

臨床薬理試験（4226 試験）では、正常な腎機能を有する被験者及び 4 段階の異なる程度の腎機能障害（軽度腎機能障害から血液透析を必要とする被験者まで）を有する被験者に対してインスリン イコデクを投与した。インスリン イコデクの薬物動態特性は、腎機能障害を有する被験者においても概ね同様に認められた。総曝露量は腎機能障害の程度に伴ってわずかに増加したが、正常な腎機能を有する被験者と比較してわずかな差であったことを考慮すると、臨床的な意義は限定的であると考えられた（Module 2.7.2.3.2.8.7）。

図 2.7.3.3-21　ベースラインの推定腎機能別の予定された投与終了時における HbA1c（%）- ベースラインからの変化量 - in-trial 観察期間 - 治療間差の推定値 - 最大の解析対象集団



HbA1c: Haemoglobin A1c, LCL: lower 95% confidence limit, UCL: upper 95% confidence limit, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Missing data are imputed using multiple imputation.

2.7.3.3.5.2.4　推定肝機能障害

被験者を肝機能により 2 つのサブグループ（正常又は肝機能障害）に分類した。肝機能障害は ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験の除外基準であったため（2.7.3.3.1.2 項）、ONWARDS 5 試験でのみサブグループ解析を実施したが、肝機能障害を有する被験者は各群 4

例のみであった。ONWARDS 5 試験では、肝機能の状態にかかわらず、インスリン イコデクにより HbA1c に対する同様の反応が得られたが、1 日 1 回投与の Basal インスリンでは、正常な肝機能を有する被験者でのみ HbA1c が低下する傾向がみられた。ただし、検討した被験者数は少なく、肝機能障害グループにおけるばらつきは非常に大きかった（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.64 及び Figure 6.3.65）。

治療と肝機能との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった。この結果は、正常な肝機能を有する被験者及び 3 段階の異なる程度の肝機能障害（Child-Pugh スコアに基づく分類により軽度から重度まで）を有する被験者にインスリン イコデクを投与した臨床薬理試験（4570 試験）で得られた結果と一致するものであった。全体として、インスリン イコデクの薬物動態特性は肝機能障害を有する被験者においても同様に認められ、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、総曝露量がわずかに増加したが、臨床的な意義は限定的であると考えられた（Module 2.7.2.3.2.8.6）。

2.7.3.3.5.3　糖尿病治療による治療への影響

2.7.3.3.5.3.1　試験参加前の SU の使用

2 型糖尿病患者を対象とした各試験において、試験参加前の SU の使用状況により被験者を 2 つのサブグループ（使用／不使用）に分類した。HbA1c の変化量における 1 日 1 回投与の Basal インスリンに対するインスリン イコデクの治療間差の推定値は、すべての試験において両サブグループで同様であり、治療と試験参加前の SU の使用との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.66～Table 6.3.70 及び Figure 6.3.71）。

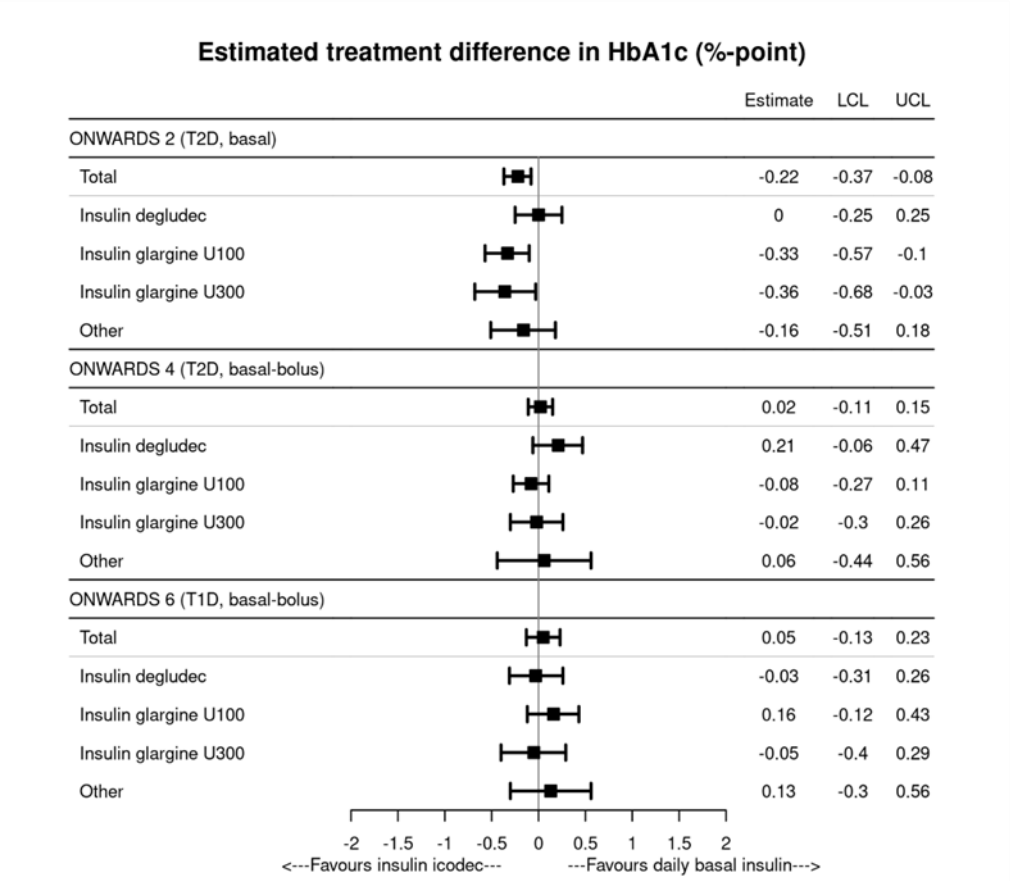
2.7.3.3.5.3.2　ベースラインにおける GLP-1 受容体作動薬の使用

2 型糖尿病患者を対象とした各試験において、ベースライン時の GLP-1 受容体作動薬の使用状況により被験者を 2 つのサブグループ（使用／不使用）に分類した。HbA1c の変化量における 1 日 1 回投与の Basal インスリンに対するインスリン イコデクの治療間差の推定値は、すべての試験において両サブグループで同様であり、治療とベースライン時の GLP-1 受容体作動薬の使用との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.72～Table 6.3.76 及び Figure 6.3.77）。

2.7.3.3.5.3.3　試験参加前の Basal インスリン療法

ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験において、試験参加前の Basal インスリン療法により被験者を 4 つのサブグループ（インスリン デグルデク、インスリン グラルギン 100 単位/mL、インスリン グラルギン 300 単位/mL、その他のインスリン製剤）に分類した。ONWARDS 2 試験において、試験参加前にインスリン デグルデクを使用したサブグループでは、インスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンの治療効果は同様であったが、他のサブグループでは、治療間差からインスリン イコデクに好ましい傾向がみられた（図 2.7.3.3-22）。ONWARDS 4 試験の試験参加前にインスリン デグルデクを使用したサブグループでは、HbA1c の変化量における治療間差の推定値から 1 日 1 回投与の Basal インスリン（インスリン グラルギン）に好ましい傾向がみられた。全体として、治療と試験開始前の Basal インスリン療法との間に統計的に有意な交互作用は認められなかった（付録 2.7.3.6.3、Table 6.3.78～Table 6.3.80）。

図 2.7.3.3-22　　試験参加前の Basal インスリン療法別の予定された投与終了時における HbA1c（%） - ベースラインからの変化量 - in-trial 観察期間 - 治療間差の推定値 - 最大の解析対象集団



HbA1c: Haemoglobin A1c, LCL: lower 95% confidence limit, UCL: upper 95% confidence limit, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Missing data are imputed using multiple imputation.

2.7.3.3.5.4　　要約

内因性要因及び外因性要因とインスリン イコデク投与に対する HbA1c の反応との交互作用を検討した解析により、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験における腎機能障害を除き、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。他の腎機能サブグループと比較して、軽度腎機能障害サブグループでは、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 HbA1c のベースラインからの変化量が小さかったが、この結果は臨床的に意味のあるものではないと考えられる。インスリン イコデクは、腎機能障害を有する被験者における血糖コントロールに対しても適切な効果を有すると考えられる。

2.7.3.3.6　　日本人集団における結果の比較

日本人被験者は ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）に組み入れられた。以降の項において、これらの試験を「4 つの試験」と記載する。評価の詳細については、Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）に示す。

2.7.3.3.6.1　被験者の内訳に関する日本人集団と全集団の比較

ONWARDS 2 試験（4478 試験）の 1 例の非日本人被験者を除き、4 つの試験において無作為に割り付けられたすべての被験者が治験薬の投与を受けた〔日本人集団については Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Section 3、全集団については 2.7.3.3.1.1 項〕。日本人集団及び全集団において、治験薬の投与を中止せずに 26 週の来院〔ONWARDS 2 試験（4478 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕又は 52 週の来院〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）〕を完了した被験者の割合は高く、投与群間で同程度であった。

2.7.3.3.6.2　ベースライン特性に関する日本人集団と全集団の比較

4 つの試験において、日本人集団と全集団との間でベースライン特性の類似性について検討した。検討を行った項目は、内因性民族的要因として、年齢、性別、糖尿病罹病期間、BMI、eGFR、ベースラインの HbA1c、ベースラインの空腹時血糖値であった。

4 つの試験において、ベースライン特性は日本人集団と全集団との間で概ね同様であった。4 つ試験すべてにおいて、全集団と比較して日本人集団では eGFR の平均が低かった（日本人集団：69.25～80.78 mL/min/1.73m^2、全集団：80.62～97.75 mL/min/1.73m^2）。ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）及び ONWARDS 4 試験（4480 試験）において、全集団と比較して日本人集団の BMI の平均が低かった（日本人集団：25.39～26.82 kg/m^2、全集団：29.35～30.26 kg/m^2）。ONWARDS 4 試験（4480 試験）では、全集団と比較して日本人集団で女性の割合が低かった（日本人集団：25.9%、全集団：47.8%）。

日本人集団と全集団におけるベースライン特性の違いが有効性及び安全性評価に影響を与えるかどうかをさらに検討した結果、日本人集団及び全集団間でみられたベースライン特性の違いは、試験結果の評価に対し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。

2.7.3.3.6.3　有効性の結果に関する日本人集団と全集団の比較

4 つの試験のいずれにおいても、HbA1c の低下については日本人集団及び全集団で概ね一貫した傾向がみられた。

ONWARDS 1 試験（4477 試験）では、日本人集団及び全集団のいずれでも、両投与群において平均 HbA1c はベースラインから 52 週まで低下した。日本人集団におけるインスリン グラルギン群と比較したインスリン イコデク群の治療効果の推定値は、全集団で認められた治療効果と同様であり、全集団での非劣性の結論と一致するものであった。

ONWARDS 2 試験（4478 試験）及び ONWARDS 4 試験（4480 試験）では、日本人集団及び全集団のいずれでも、両投与群において平均 HbA1c はベースラインから 26 週まで低下した。1 型糖尿病患者を対象とした試験〔ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕では、いずれの投与群においても平均 HbA1c はベースラインから 10 週にかけて低下した。その後、日本人集団のインスリン イコデク群ではベースライン値まで上昇する傾向がみられたが、日本人集団の 1 日 1 回投与の Basal インスリン群及び全集団の両投与群では安定して推移した。これらの 3 つの試験において、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較したインスリン イコデクの治療効果の推定値に、日本人集団と全集団との間で数値的な違いがみられたが、日本人集団における 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較したインスリン イコデク群の治

療効果の推定値は、それぞれの試験で得られた全集団での非劣性の結論と概ね一致するものであった。

日本人集団及び全集団の HbA1c の結果を表 2.7.3.3-8 に示す。

表 2.7.3.3-8　日本人集団及び全集団における HbA1c（%） - in-trial 観察期間 - 最大の解析対象集団〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）

	ONWARDS 1 (trial 4477)		**ONWARDS 2 (trial 4478)**		**ONWARDS 4 (trial 4480)**		**ONWARDS 6 (trial 4625)**	
Japanese population								
	Ico (N=78)	IGlar (N=86)	Ico (N=51)	IDeg (N=49)	Ico (N=44)	IGlar (N=41)	Ico (N=32)	IDeg (N=48)
Baseline[a]	8.06±0.83 (78)	8.01±0.84 (86)	8.10±0.70 (51)	7.98±0.74 (49)	7.90±0.70 (44)	8.15±0.83 (41)	7.49±0.65 (32)	7.63±0.74 (48)
Week 52 / Week 26[a, b]	6.86±0.61 (78)	6.91±0.62 (85)	7.24±0.78 (51)	7.10±0.68 (48)	6.90±0.62 (44)	6.79±0.59 (41)	7.46±0.78 (32)	7.27±0.67 (48)
Change from baseline[a]	-1.20±0.87 (78)	-1.10±0.74 (85)	-0.87±0.83 (51)	-0.86±0.68 (48)	-1.00±0.63(44)	-1.36±0.79 (41)	-0.03±0.66 (32)	-0.36±0.57 (48)
Estimated mean change from baseline[c]	-1.18 (78)	-1.09 (86)	-0.83 (51)	-0.89 (49)	-1.08 (44)	-1.27 (41)	-0.07 (32)	-0.33 (48)
Estimated treatment difference (ico – comparator) [95%CI]	-0.09 [-0.30; 0.12]		0.05 [-0.22; 0.33]		0.19 [-0.04; 0.43]		0.26 [0.01; 0.51]	
Entire trial population								
	Ico (N=492)	IGlar (N=492)	Ico (N=263)	IDeg (N=263)	Ico (N=291)	IGlar (N=291)	Ico (N=290)	IDeg (N=292)
Baseline[a]	8.50±0.99 (492)	8.44±1.02 (492)	8.17±0.77 (263)	8.10±0.77 (263)	8.29±0.86 (291)	8.31±0.90 (291)	7.59±0.96 (290)	7.63±0.93 (292)
Week 52 / Week 26[a, b]	6.93±0.78 (479)	7.09±0.82 (479)	7.21±0.74 (256)	7.39±0.78 (253)	7.06±0.73 (275)	6.99±0.71 (264)	7.11±0.88 (274)	7.08±0.79 (283)
Change from baseline[a]	-1.58±1.05 (479)	-1.34±1.06 (479)	-0.95±0.89 (256)	-0.70±0.83 (253)	-1.21±0.83 (275)	-1.31±0.93 (264)	-0.48±0.77 (274)	-0.55±0.71 (283)
Estimated mean change from baseline[c]	-1.55 (492)	-1.35 (492)	-0.93 (263)	-0.71 (263)	-1.16 (291)	-1.18 (291)	-0.47 (290)	-0.51 (292)
Estimated treatment difference (ico – comparator) [95%CI]	-0.19 [-0.36; -0.03]		-0.22 [-0.37; -0.08]		0.02 [-0.11; 0.15]		0.05 [-0.13; 0.23]	

Abbreviations: CI = Confidence interval; ico = insulin icodec; IGlar = insulin glargine; IDeg = insulin degludec; N = Number of subjects.

Notes: [a] mean ± standard deviation (number of subjects), [b] week 52 for trial 4477 and week 26 for trials 4478, 4480 and 4625, [c] estimated mean (number of subjects contributing the analysis).

日本人集団及び全集団における有効性の結果の一貫性に関して、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も検討した。

4 つの試験のいずれにおいても、予定された投与期間の最後の 4 週間における TIR について、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較したインスリン イコデク群の治療効果の推定値に日本人集団と全集団との間で明らかな違いは認められなかった。日本人集団及び全集団において、4 つのいずれの試験においても両投与群で空腹時血糖値の平均はベースラインから低下した。4 つの試験において、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較したインスリン イコデク群の治療効果の推定値に日本人集団と全集団との間で明らかな違いは認められなかった。

予定された投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの Basal インスリン投与量について、4 つの試験において日本人集団と全集団における一貫性を検討した。また、Basal-Bolus 療法を検討した試験〔ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕においては、1 週間あたりの総インスリン投与量及び Bolus インスリン投与量についても同様の検討を行った。4 つの試験において、予定された投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均インスリン投与量（単位）は、いずれの投与群についても全集団と比較して日本人集団で同様又は少なかったが、体重で補正した投与量（単位/kg）では、日本人集団と全集団との間の差が小さくなる傾向がみられた。4 つの試験において、インスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンの治療間の比の推定値に日本人集団と全集団との間で明らかな違いは認められなかった。

2.7.3.3.6.4　日本人集団と全集団の間の有効性の結果の一貫性に関する要約

ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）において、日本人集団と全集団との間に認められたベースライン特性の違いは、試験結果の評価に対し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。このことから、すべての試験について、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、有効性の結果に、日本人集団と全集団との間で一貫した傾向が認められた。

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本項では、インスリン イコデクの推奨用法・用量を裏付けるため、開始用量（ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験における他の Basal インスリンからの切り替え時に行う初回投与時の用量の増量を含む）、投与量調節アルゴリズム及び投与忘れ時の対応に関する第 3 相試験から得られた結果を要約する。ONWARDS 試験プログラムにおける実際のインスリン投与に関する安全性については Module 2.7.4 で評価する。インスリン イコデクの薬物動態は Module 2.7.2.3.2 に示し、全般的なベネフィット・リスクプロファイルに基づく用量選択については Module 2.5 に示す。

2.7.3.4.1　第 3 相試験で用いた用法及び用量ならびに投与量調節方法の設定根拠

実臨床では、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ながら、個々の必要性に基づいてインスリンの投与量を決定する。すべての第 3 相試験において、事前に規定した目標血糖値の達成を目的として、被験者ごとにインスリン イコデクの投与量を調節した（2.7.3.1.4.3 項）。

2.7.3.4.1.1　投与間隔

2 型糖尿病を対象とした臨床薬理試験（4314 試験）において、インスリン イコデクは週 1 回投与に適した薬物動態プロファイルを有し、血糖降下作用については 1 週間にわたってインスリン デグルデクと同等の効力を有することが示された。インスリン イコデクの週 1 回投与の適切性は、1 型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験（4225 試験、4422 試験）でも確認され、臨床開発プログラム全体を通して週 1 回投与が採用された。

2.7.3.4.1.2　インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者における開始用量

臨床薬理試験（4314 試験）のデータに基づき、第 2 相探索的試験（4383 試験及び 4465 試験）においてインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者に対する開始用量として 70 単位（1 日 1 回投与のインスリン製剤における開始用量の 7 倍量）を評価した。これらの試験の結果から、インスリン イコデクが 1 日 1 回投与のインスリンと同等の効力を有することが示された。以上のことから、ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験において、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病に対するインスリン イコデクの開始用量を 70 単位とした。

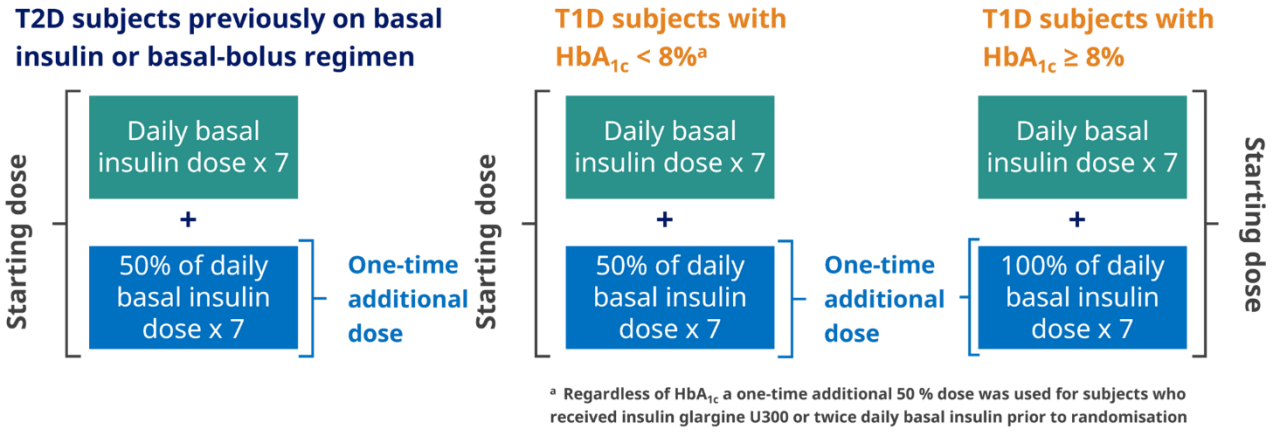
2.7.3.4.1.3　Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の患者における開始用量

Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の被験者を対象とした第 3 相試験において、インスリン イコデクの開始用量は、Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量（10 の倍数に四捨五入した単位数）とし、血糖値の一時的な上昇を避けるために初回投与時（week 1）に 1 回のみさらに用量を追加することとした。

Basal インスリンで治療中又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者（ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験）に対しては、初回投与時のみ 50%増量した用量のインスリン イコデクを投与し、1 型糖尿病患者（ONWARDS 6 試験）に対しては、初回投与時のみ 50%又は 100%増量した用量のインスリン イコデクを投与した（図 2.7.3.4-1）。

第 3 相試験において初回投与時の追加用量を選択した根拠について、2 型糖尿病患者、1 型糖尿病患者それぞれについて、2.7.3.4.1.3.1 項及び 2.7.3.4.1.3.2 項に示す。

図 2.7.3.4-1　　Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の被験者におけるインスリン イコデクの開始用量



Abbreviations: HbA1c = glycated haemoglobin; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

2.7.3.4.1.3.1　　Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者における初回投与時の追加用量

Basal インスリンで治療中の患者を対象とした第 2 相試験（4466 試験）では、1 日 1 回投与のインスリンからインスリン イコデクへの切り替え時の安全性及び有効性を検討した。本試験では、初回投与時に 100%増量した用量の投与を行うインスリン イコデク群、初回投与時の増量を行わない（1：1 での同単位切り替え）インスリン イコデク群及びインスリン グラルギン群を設定した。初回投与時に増量した用量の投与を行う目的は、1 日 1 回投与の Basal インスリンから半減期の長い週 1 回投与のインスリンに切り替える際の血糖値の上昇を回避することであった。空腹時の血糖自己測定値プロファイルから、血糖値の上昇が初回投与時に増量を行わないインスリン イコデク群で認められたが、初回投与時に 100%増量した用量の投与を行ったインスリン イコデク群では認められなかった〔4466 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.2.26〕。重大な低血糖（レベル 3）及び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非常に少なく、3 つの投与群のいずれにおいても最初の数週間は同程度であった〔4466 試験（Module 5.3.5.1）Figure 14.3.1.37〕。

モデリングデータによって支持された保守的なアプローチにより、Basal インスリンで治療中の被験者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験）又は Basal-Bolus 療法で治療中の被験者を対象とした試験（ONWARDS 4 試験）において、インスリン イコデクの初回投与時の用量は 50%増量とすることとした。

2.7.3.4.1.3.2　　1 型糖尿病患者における初回投与時の追加用量

初回投与時に増量した用量のインスリン イコデクの投与は 1 型糖尿病患者に対して検討されていなかったが、臨床薬理試験（4225 試験及び 4422 試験）ではインスリン イコデクの投与開始後 2 週間においてインスリン グラルギンを補助的に投与した情報を収集した。1 型糖尿病患者を対象としたこれらの試験では、インスリン イコデクの投与開始後 1 週目に各被験者の 1 日投与量の約 50%の用量のイン

スリン グラルギンを、インスリン イコデクの投与開始後 2 週間目には各被験者の 1 日投与量の約 25%の用量のインスリン グラルギンを補助的に 1 日 1 回投与できることとした〔4225 試験（Module 5.3.4.2）Section 10.3.2.1 及び 4422 試験（Module 5.3.4.2）Appendix 16.1.1〕。これは、インスリン イコデクの血中濃度が定常状態に到達するまで（約 3～4 週間）、十分な投与量を確保するためであった。

1 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 6 試験では、試験初期における高血糖及び糖尿病ケトアシドーシスの発現リスクを軽減するために、インスリン イコデクの初回投与時に用量を増量することとした。スクリーニング時に HbA1c が 8%（64 mmol/mol）以上であった被験者は、初回投与時に 100%増量した用量のインスリン イコデクを投与することとした。試験初期の低血糖のリスクを増加させないために、スクリーニング時に HbA1c が 8%（64 mmol/mol）未満であった被験者又は無作為割り付け時にインスリン グラルギン 300 単位/mL の投与もしくは Basal インスリンの 1 日 2 回投与を受けている被験者は、初回投与時に 50%増量した用量のインスリン イコデクを投与することとした。

2.7.3.4.1.4　投与量調節アルゴリズム

第 2 相試験（4465 試験）では、以下の 3 種類の投与量調節アルゴリズムを検討した：

- A 群：血糖自己測定値が 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）未満の場合は-21 単位、超える場合は+21 単位
- B 群：血糖自己測定値が 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）未満の場合は-28 単位、超える場合は+28 単位
- C 群：血糖自己測定値が 3.9～6.0 mmol/L（70～108 mg/dL）未満の場合は-28 単位、超える場合は+28 単位

A 群では、インスリン グラルギンと同程度の血糖反応を示した。A 群と比較して、B 群及び C 群では TIR が高く、HbA1c の低下量も大きかったが（2.7.3.2.1.2 項）、レベル 2 及びレベル 3 の低血糖の単位時間あたりの発現件数は A 群で少なかった（Module 2.7.4.2.1.6.3）。

以上のことから、ONWARDS 試験では目標血糖値を 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）として±20 単位の投与量調節が採用された。ONWARDS 試験プログラムで使用した PDS290 ペン型注入器が 10 単位刻みであったため、4465 試験で用いられた±21 単位ではなく、±20 単位の投与量調節を採用した。

2.7.3.4.2　第 3 相試験におけるインスリン イコデク投与量に関する結果の分析

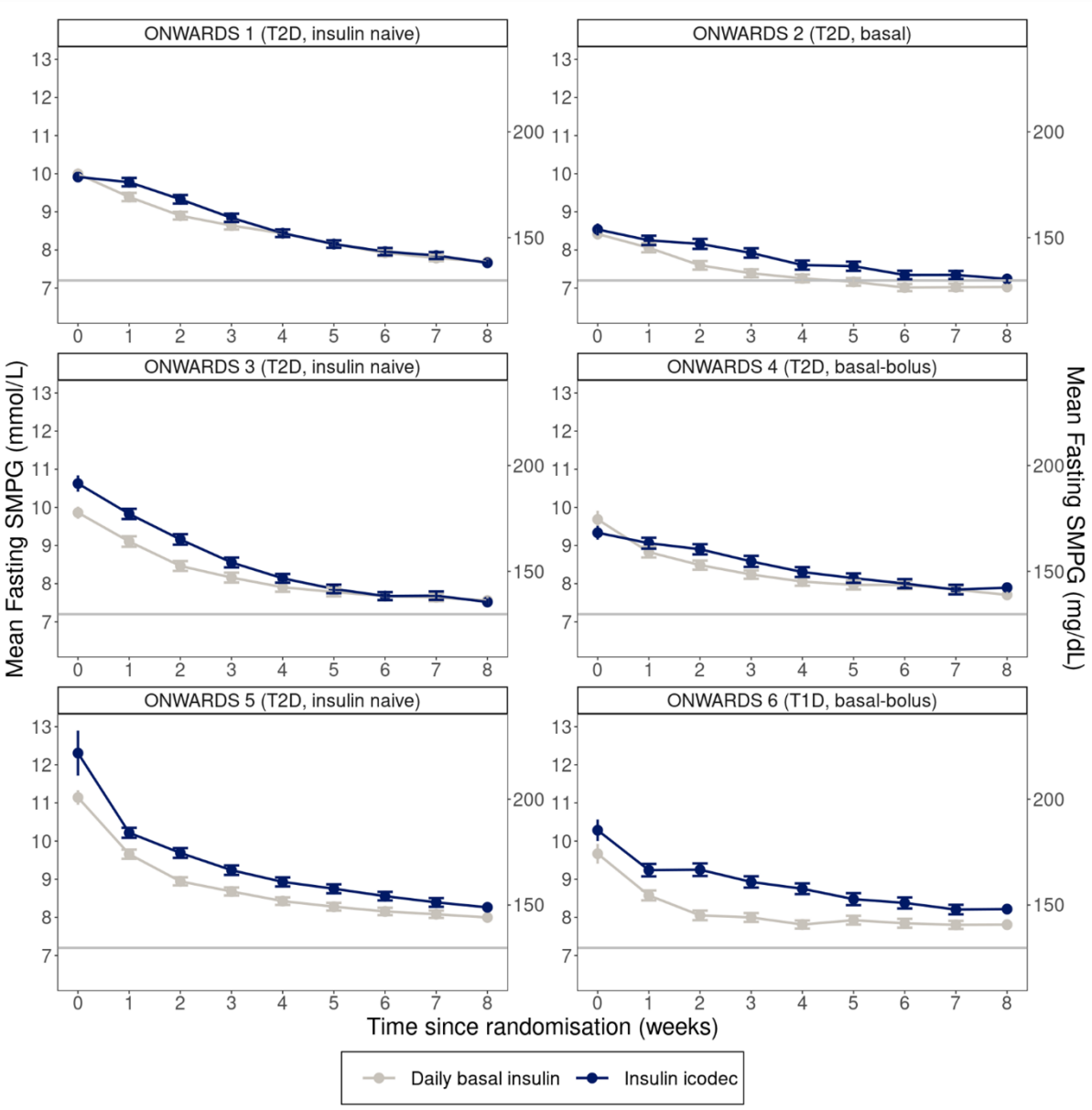
2.7.3.4.2.1　開始用量

2.7.3.4.2.1.1　インスリン治療歴のない患者におけるインスリン イコデクの開始用量

ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験において、インスリン治療歴のない被験者は 70 単位でインスリン イコデクの投与を開始することとした。1 週目（week 1）におけるインスリン イコデクの実際の平均用量は、ONWARDS 1 試験で 70.42 単位、ONWARDS 3 試験で 68.96 単位、ONWARDS 5 試験で 70.03 単位であった〔4477 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Table 14.2.3、4479 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.2.3 及び 4481 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.2.3〕。

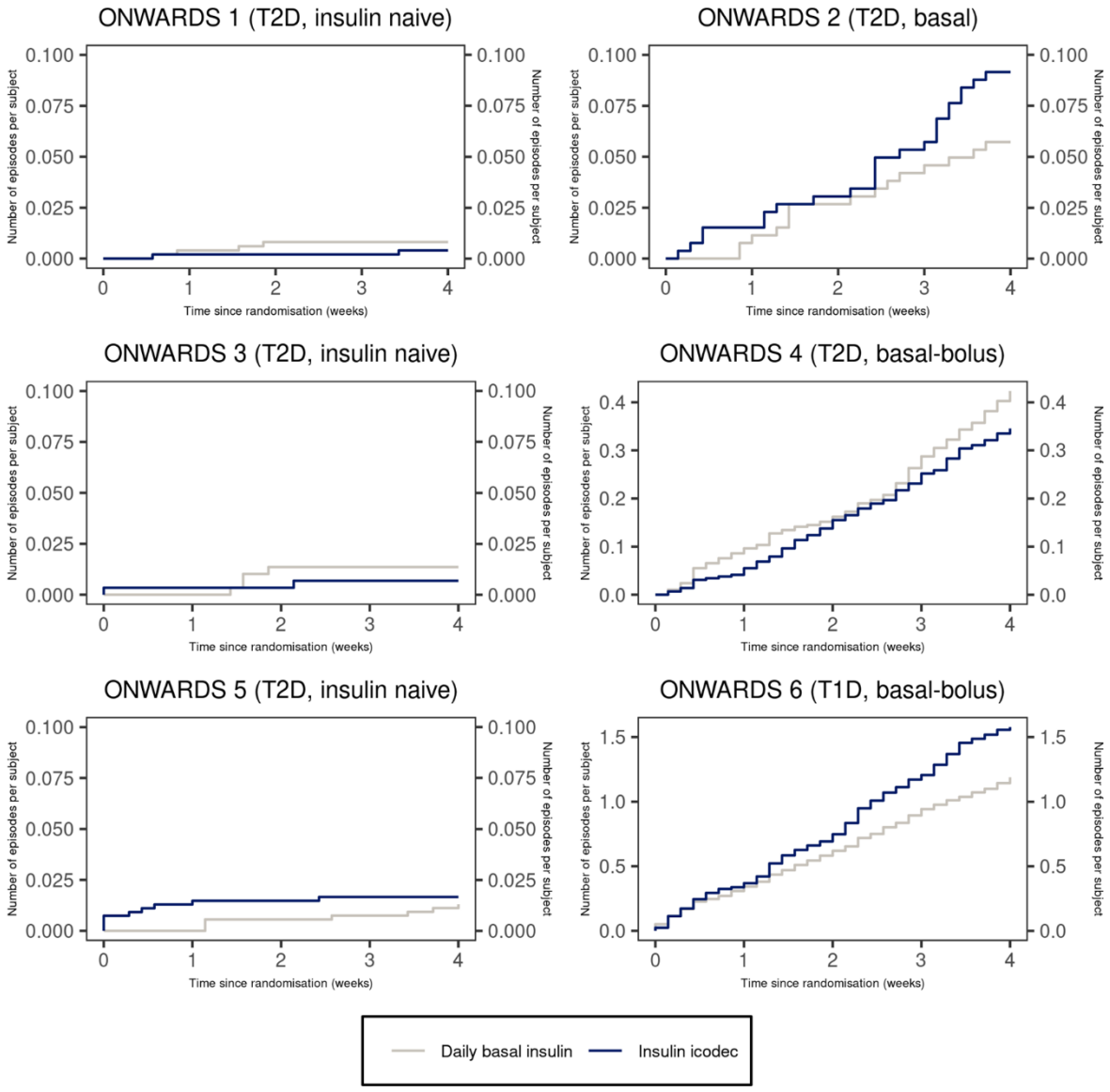
ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験において、空腹時血糖自己測定値の 1 週間の平均値は投与開始後最初の 4 週間に低下した（図 2.7.3.4-2）。同じ期間におけるインスリン イコデク群のレベル 2 及びレベル 3 の低血糖の発現は少なく、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と同程度であった（図 2.7.3.4-3）。インスリン治療歴のない患者を対象として CGM を用いた唯一の試験であった ONWARDS 1 試験では、0 週～4 週における CGM 指標について、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.4、Table 6.4.8～Table 6.4.10）。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 回投与で開始することが安全かつ有効であることが示された。

図 2.7.3.4-2　　空腹時血糖自己測定値の週ごとの平均値の推移 - 0 週から 8 週 - in-trial 観察期間 - 最大の解析対象集団



Observed data. SMPG: Self-measured plasma glucose assessed with glucose meter as plasma equivalent values of capillary whole blood glucose, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars). 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). Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

図 2.7.3.4-3　　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） - 平均累積関数 - on-treatment 観察期間の 0 週～4 週 - 安全性解析対象集団

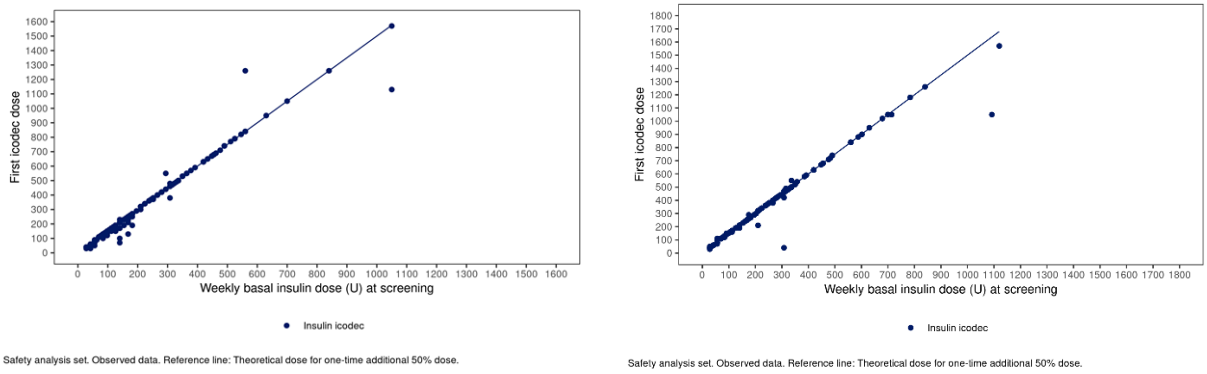


Observed data. BG: Blood glucose, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Clinically significant hypoglycaemia (level 2): Plasma glucose value of < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) confirmed by BG meter. Severe hypoglycaemia (level 3): Hypoglycaemia with severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery. 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). Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

2.7.3.4.2.1.2　　Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者における開始用量

1 週目（week 1）におけるインスリン イコデクの平均用量は、ONWARDS 2 試験で 244.05 単位、ONWARDS 4 試験で 297.97 単位であった〔4478 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.2.3 及び 4480 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.2.7〕。大部分の被験者は、インスリン イコデクの実際の開始用量と予定された開始用量（無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量を 10 の倍数に四捨五入した単位数をさらに 50%増量した用量）が一致していた（図 2.7.3.4-4）。

図 2.7.3.4-4　　インスリン イコデクの初回投与量（単位）とスクリーニング時の Basal インスリンの週投与量（単位） - 散布図 - 安全性解析対象集団〔ONWARDS 2 試験（左）、ONWARDS 4 試験（右）〕



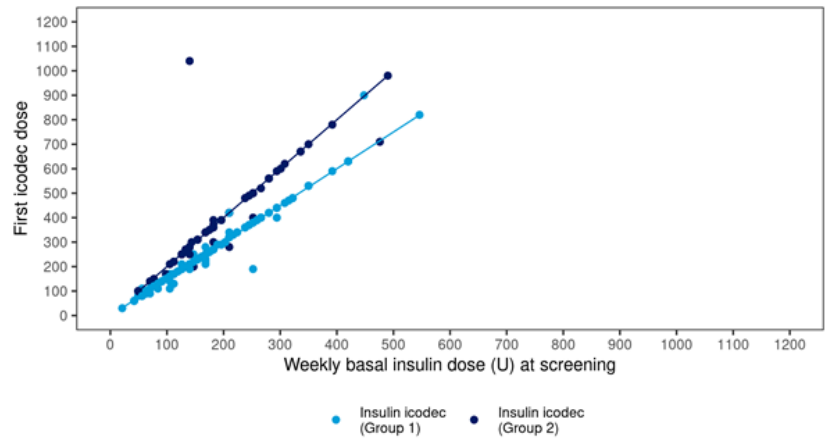
Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験）及び Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 4 試験）において、空腹時血糖自己測定値の 1 週間の平均値は投与開始後最初の 4 週間に低下した（図 2.7.3.4-2）。全体として、投与開始後数週間のレベル 2 及びレベル 3 の低血糖の発現状況はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同程度であった（図 2.7.3.4-3）。0 週～4 週における CGM 指標について、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験では投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.4、Table 6.4.8～Table 6.4.10）。

全体として、Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の被験者に対して、前治療の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量を 10 の倍数に四捨五入した単位数でインスリン 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。

2.7.3.4.2.1.3　　1 型糖尿病患者における開始用量

ONWARDS 6 試験では、week 1（投与開始時）におけるインスリン イコデクの平均用量は、243.60 単位であった〔4625 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Table 14.2.7〕。大部分の被験者は、インスリン イコデクの実際の開始用量と予定された開始用量〔無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量を 10 の倍数に四捨五入した単位数を、さらに 50%又は 100%増量した用量（図 2.7.3.4-1）〕が一致していた（図 2.7.3.4-5）。1 例の被験者における 1040 単位の開始用量は計算間違いによるものであり、治験総括報告書に治験実施計画書からの逸脱として記載されている〔4625 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.2.6〕。

図 2.7.3.4-5　　インスリン イコデクの初回投与量（単位）とスクリーニング時の Basal インスリンの週投与量（単位） - 散布図 - 安全性解析対象集団（ONWARDS 6 試験）



Safety analysis set. Observed data. Group 1: Basal insulin twice daily or IGlar U300, or HbA1c <8% (corresponding to planned one-time additional 50% dose in the insulin icodec arm), Group 2: Basal insulin once daily and HbA1c >=8% (corresponding to planned one-time additional 100% dose in the insulin icodec arm). Reference lines: Theoretical dose for one-time additional 50% and 100% dose.

計 215 例の被験者が初回投与時に 50%増量した用量のインスリン イコデクの投与を受ける予定であり、計 75 例の被験者が初回投与時に 100%増量した用量のインスリン イコデクの投与を受ける予定であった（表 2.7.3.4-1）。

表 2.7.3.4-1　　層別化に基づく分類 - 最大の解析対象集団（ONWARDS 6 試験）

	Insulin icodec		Daily basal insulin		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	290		292		582	
Group 1 (Insulin icodec: planned one-time additional 50% dose)	215	(74.1)	218	(74.7)	433	(74.4)
Group 2 (Insulin icodec: planned one-time additional 100% dose)	75	(25.9)	74	(25.3)	149	(25.6)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, Group 1: Basal insulin twice daily or IGlar U300, or HbA1c <8% (corresponding to planned one-time additional 50% dose in the insulin icodec arm), Group 2: Basal insulin once daily and HbA1c >=8% (corresponding to planned one-time additional 100% dose in the insulin icodec arm). Daily basal insulin: IDeg. Data from main part of ONWARDS 6.

ONWARDS 6 試験では、空腹時血糖自己測定値の 1 週間の平均値は、投与開始後最初の 4 週間において悪化することなく低下した（図 2.7.3.4-2）。レベル 2 及びレベル 3 の低血糖の発現状況は、投与開始後最初の 2 週間はインスリン イコデク群とインスリン デグルデク群で同様であったが、その後はインスリン イコデク群で多かった（図 2.7.3.4-3）。0 週～4 週における CGM 指標について、投与群間で臨床的に意味のある違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.4、Table 6.4.8～Table 6.4.10）。

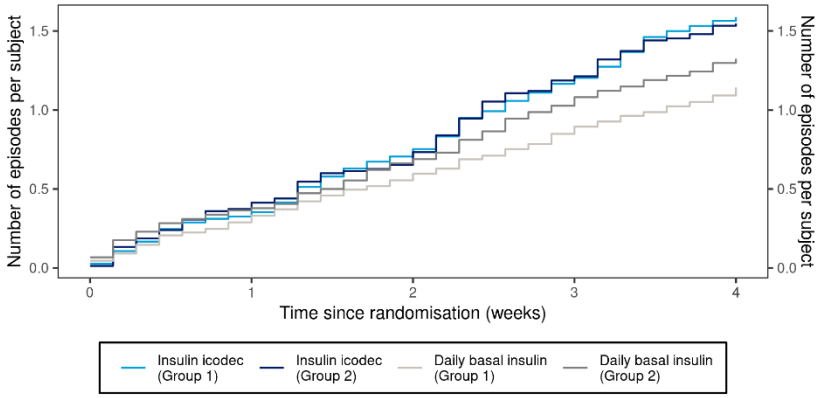
ONWARDS 6 試験で用いた 2 つの初回投与時の増量方法について検討するため、インスリン デグルデク群の被験者をスクリーニング時の HbA1c（8.0%未満、8.0%以上）及び試験参加前のインスリン療法（Basal インスリンの 1 日 1 回投与、インスリン グラルギン 300 単位/mL の投与及び Basal インスリンの 1 日 2 回投与）によって上述の 2 つのグループに分類して比較した。

初回投与時に 100%増量した用量のインスリン イコデクを投与したグループでは、空腹時血糖自己測定値（平均値）は 0 週～1 週まで急激に低下（約 2 mmol/L）したが、その後の 5 週間でさらなる低下はみられなかった（付録 2.7.3.6.5、Figure 6.5.19）。初回投与時に 50%増量した用量のインスリン イコデクを投与したグループでは、空腹時血糖自己測定値（平均値）は投与開始後 6 週間に徐々に低下した（付録 2.7.3.6.5、Figure 6.5.18）。

初回投与時に 50%増量した用量のインスリン イコデクを投与したグループの HbA1c の推移は、対応するインスリン デグルデクのグループ（group 1）と同様であり、初回投与時に 100%増量した用量のインスリン イコデクを投与したグループの HbA1c の推移は、対応するインスリン デグルデクのグループ（group 2）と同様であった（付録 2.7.3.6.4、Figure 6.4.16）。このことから、初回投与時の増量の程度が HbA1c の低下に影響を与えることはないと考えられた。

初回投与時の増量方法を検討するために、投与開始後最初の 4 週間におけるレベル 2 又はレベル 3 の低血糖の発現状況についても 2 つのグループに分けて比較した。投与開始後最初の 4 週間におけるレベル 2 及びレベル 3 の低血糖の単位時間あたりの発現件数は、投与開始時に 50%増量した用量のインスリン イコデクの投与を受けた被験者と 100%増量した用量のインスリン イコデクの投与を受けた被験者の間で同様であった（図 2.7.3.4-6）。それぞれ対応するインスリン デグルデク群と比較すると、いずれのグループにおいてもインスリン イコデク群の被験者において、投与開始後 2 週以降のレベル 2 又はレベル 3 の低血糖の単位時間あたりの発現件数がより多い傾向が認められた（図 2.7.3.4-6）。同様の分類を用いたレベル 1、レベル 2 及びレベル 3 の低血糖の月別の要約は、付録 2.7.3.6.5、Table 6.5.20 及び Table 6.5.21 に示す。

図 2.7.3.4-6　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） - 層別化に基づく分類別 - 平均累積関数 - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（ONWARDS 6 試験）



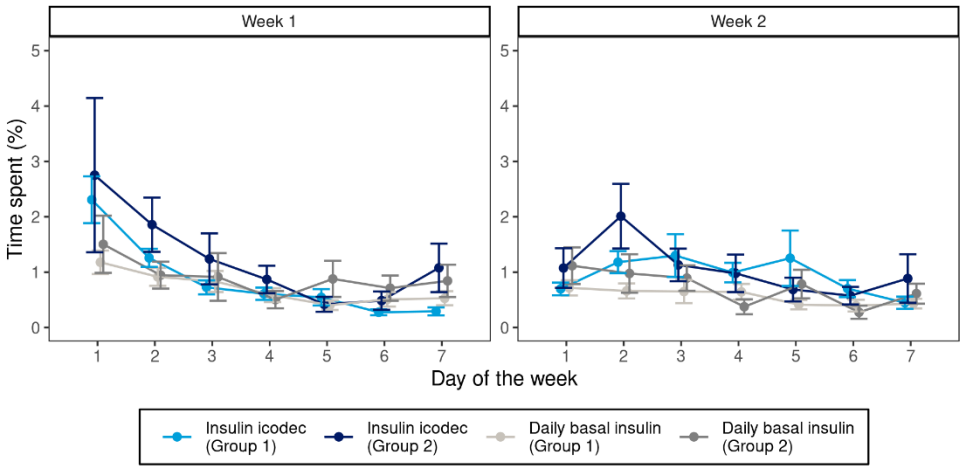
Observed data. BG: Blood glucose, Clinically significant hypoglycaemia (level 2): Plasma glucose value of < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) confirmed by BG meter. Severe hypoglycaemia (level 3): Hypoglycaemia with severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery. Daily basal insulin: IDeg. Data from main part of ONWARDS 6. Group 1: Basal insulin twice daily or IGlar U300, or HbA1c <8% (corresponding to planned one-time additional 50% dose in the insulin icodec arm), Group 2: Basal insulin once daily and HbA1c >=8% (corresponding to planned one-time additional 100% dose in the insulin icodec arm).

投与開始後最初の 1 週間において 1 日あたりの TBR〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕に注目すると、初回投与時に 100%増量した用量のインスリン イコデクの投与を受けた被験者において、対応するインスリン デグルデク群のグループ（group 2）及び初回投与時に 50%増量した用量のインスリン イコデクの投与を受けた被験者と比較して、TBR が高値を示す日が数日あった（図 2.7.3.4-7、左

図）。投与開始後 2 週目ではインスリン イコデクの投与量の増量は行っていないが、他のグループと比較して初回投与時に 100%増量した用量のインスリン イコデクの投与を受けた被験者では、TBR のピークが 2 回目のインスリン イコデク投与後 2 日目に認められた（図 2.7.3.4-7、右図）。

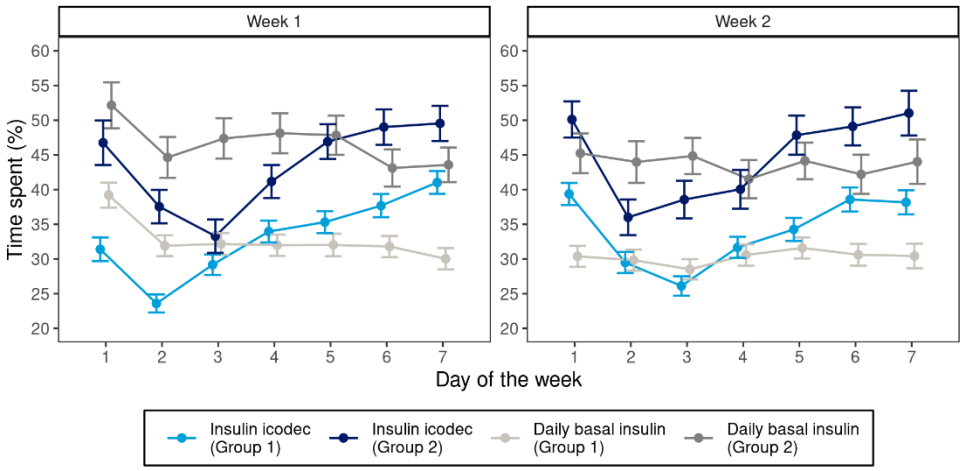
また、投与開始後最初の 1 週間の大部分において、TAR〔血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超〕は、初回投与時に 100%増量した用量のインスリン イコデクの投与を受けた被験者において、対応するインスリン デグルデク群のグループ（group 2）と比較して低かった（図 2.7.3.4-8）。以上のことから、初回投与時に 100%増量した用量のインスリン イコデクの投与は、血糖値の一時的な上昇を避けるために必要な量よりも多い可能性があると考えられた。

図 2.7.3.4-7　血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満であった時間 - 層別化に基づく分類別及び日別 - week 1 及び week 2 - in-trial 観察期間 - 最大の解析対象集団（ONWARDS 6 試験）



Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars). Group 1: Basal insulin twice daily or IGlar U300, or HbA1c <8% (corresponding to planned one-time additional 50% dose in the insulin icodec arm), Group 2: Basal insulin once daily and HbA1c >=8% (corresponding to planned one-time additional 100% dose in the insulin icodec arm). Time spent is defined as 100 times the number of recorded measurements in a given range, divided by the total number of recorded measurements. Daily basal insulin: IDeg. Data from main part of ONWARDS 6.

図 2.7.3.4-8　　血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超であった時間 - 層別化に基づく分類別及び日別 - week 1 及び week 2 - in-trial 観察期間 - 最大の解析対象集団（ONWARDS 6 試験）



Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars). Group 1: Basal insulin twice daily or IGlar U300, or HbA1c <8% (corresponding to planned one-time additional 50% dose in the insulin icodec arm), Group 2: Basal insulin once daily and HbA1c >=8% (corresponding to planned one-time additional 100% dose in the insulin icodec arm). Time spent is defined as 100 times the number of recorded measurements in a given range, divided by the total number of recorded measurements. Daily basal insulin: IDeg. Data from main part of ONWARDS 6.

全体として、1 型糖尿病患者に対して、Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量を 10 の倍数に四捨五入した単位数で切り替え、初回投与時のみ 50%又は 100%増量した用量（スクリーニング時の HbA1c 及び試験開始前のインスリン療法により分類）を投与することは安全であることが示された。

初回投与時に 1 回のみインスリン イコデクの増量を行うことで、いずれの方法（50%及び 100%）においても血糖値の上昇を防止した。また、ONWARDS 6 試験のインスリン イコデク群において高血糖又は糖尿病ケトアシドーシスは認められず〔4625 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.34〕、初回投与時の増量の程度は HbA1c の低下に影響を与えなかった。以上のことから、1 型糖尿病患者に対して 2 種類の切り替え方法を推奨することは、不必要な複雑さが生じることであると考える。推奨用法及び用量を簡略化し、投与開始後初期の数日に低血糖の発現リスクがわずかに増加することを避けるため、1 型糖尿病のすべての患者に対して、初回投与時に 50%増量した用量のインスリン イコデクの投与が推奨できると考える。したがって、1 型糖尿病患者に対しても 2 型糖尿病患者と同様の投与開始方法が推奨される。

2.7.3.4.2.2　　投与量調節及び血糖自己測定値

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。ONWARDS 5 試験では、インスリン イコデク群において投与量ガイダンスアプリを用いて、同じ用量調節アルゴリズムで同じ目標血糖値〔朝食前の血糖自己測定値：4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）〕を達成できるよう投与量を調節したが、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 ONWARDS 試験において、投与量は、投与量調節前 2 日間及びコンタクト日当日に測定した空腹時の朝食前血糖自己測定値に基づいて調節した（2.7.3.1.4.3.3.1 項）。

ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験において、1 日 1 回投与の Basal インスリン群の被験者と比較してインスリン イコデク群の被験者でベースラインの血糖自己測定値が高かったことを考慮すると（付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.17）、インスリン治療歴のない患者を対象とした試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験）では、投与量調節のための血糖自己測定値（すなわち、投与量調節前 2 日間及びコンタクト日当日の血糖自己測定値）の平均は投与群間で同程度であった。目標血糖自己測定値である 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）を達成するまでの時間の中央値は、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 1 週間長かった（付録 2.7.3.6.4、Table 6.4.6）。

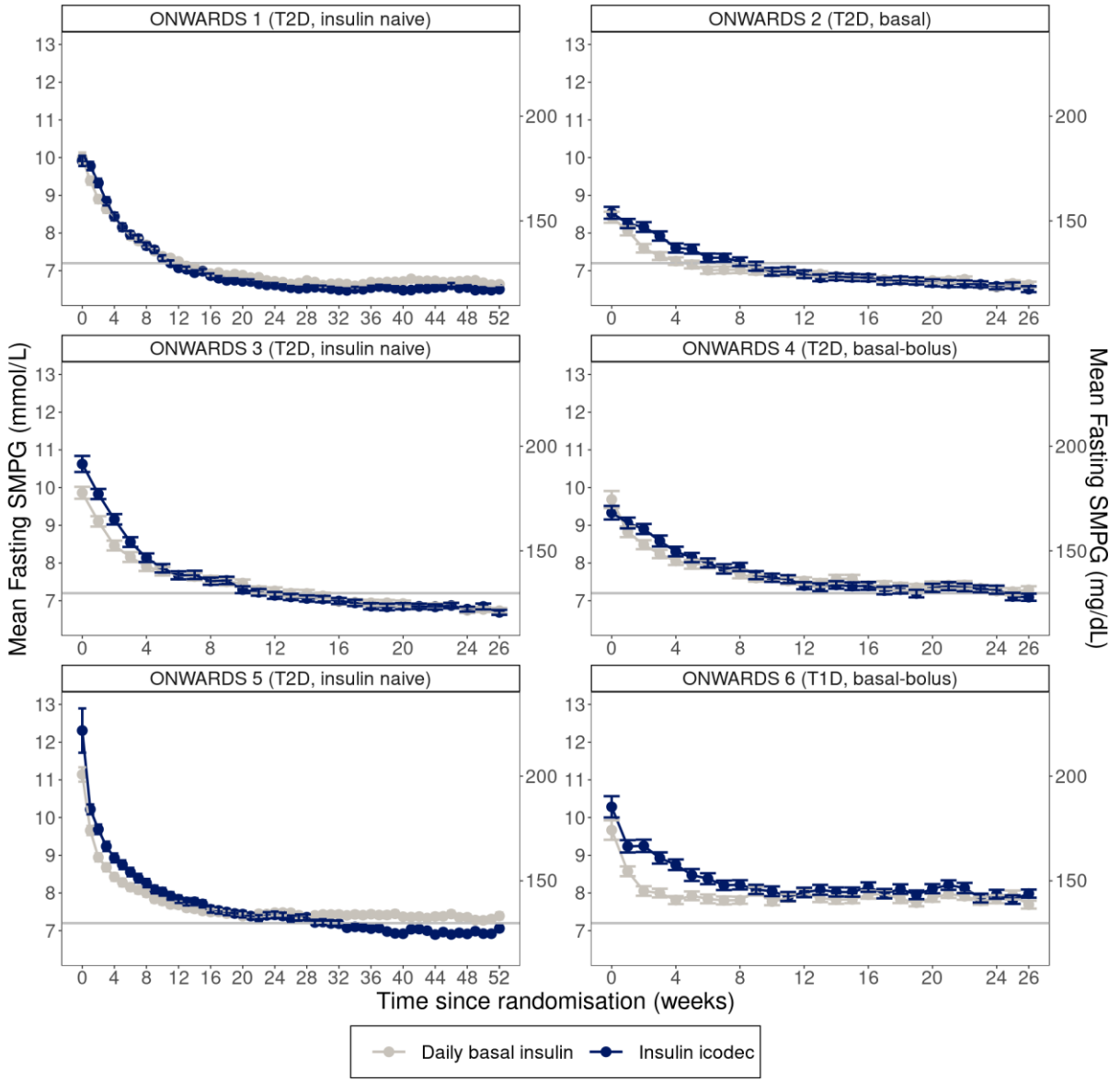
Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験）又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 4 試験）では、投与量調節のための血糖自己測定値の平均が 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群でやや高い傾向が認められ、特に投与初期の期間にこの傾向が認められた（付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.17）。目標血糖自己測定値である 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）を達成するまでの時間の中央値は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群では、Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者及び Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者において、それぞれ 2 週間及び 4 週間長かった（付録 2.7.3.6.4、Table 6.4.6）。

1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）において、投与量調節のための血糖自己測定値の平均は 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、特に投与初期の期間にこの傾向が認められた（付録 2.7.3.6.2、Figure 6.2.17）。目標血糖自己測定値である 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）を達成するまでの時間の中央値は、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 3 週間長かった（付録 2.7.3.6.4、Table 6.4.6）。

治験実施計画書に従い、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、2 週目（week 2）においてインスリン イコデクの投与量調節は実施しなかったが、1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与量は 2 週目（week 2）にも投与量を調節した。インスリン イコデクが定常状態に達するには 3～4 週間かかることを考慮すると、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群では投与開始初期の空腹時血糖自己測定値の平均が高いこと／目標血糖自己測定値を達成するまでの時間が長いこと、及びこれらが ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 6 試験で最も顕著に認められたことは説明可能である。最初の 4 週間における CGM 指標の結果から、この期間において適切な血糖コントロールが得られたことが示された（付録 2.7.3.6.4、Table 6.4.8～Table 6.4.10）。

1 週間全体の空腹時血糖自己測定値の平均（すなわち、投与量調節に用いた 3 回の測定値だけでなく 7 回すべての血糖自己測定値の平均）に注目すると、血糖自己測定値は投与群間で概ね同程度であった（図 2.7.3.4-9）。Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験では、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で最初の数週間における 1 週間あたりの血糖自己測定値の平均が高かった。この傾向は 1 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 6 試験において最も顕著に認められたが、ベースラインと比較してすべての週で改善が認められた。

図 2.7.3.4-9　　1 週間全体の空腹時血糖自己測定値の平均値の推移 - in trial 観察期間 - 最大の解析対象集団



Observed data. SMPG: Self-measured plasma glucose assessed with glucose meter as plasma equivalent values of capillary whole blood glucose, T1D: Type 1 diabetes, T2D: Type 2 diabetes. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars). 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). Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

全体として、血糖自己測定値プロファイルから、ベースライン時と比較した血糖値の一時的な上昇は示されなかった。Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者を対象とした試験では、1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較してインスリン イコデクによる血糖自己測定値の改善は遅いが、最終的に、1 週間全体での空腹時血糖自己測定値の平均は同程度であった。

2.7.3.4.2.3　　試験終了時の投与量

ONWARDS 試験の予定された投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均総インスリン投与量については、1 週間あたりの Basal インスリン投与量及び Bolus インスリン投与量とともに、2.7.3.3.3 項に示す。

2.7.3.4.2.4　　投与日の変更及び投与を忘れた場合の対応

インスリン イコデクの週 1 回投与の日は、次の投与までの期間が 4 日以上あれば変更することが可能であった。この投与方法は、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験の治験実施計画書に記載されていた。ONWARDS 6 試験については、試験開始前の時点で 1 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクのプロファイルに関して得られている情報が限られていたため、本試験の治験実施計画書には記載しなかった。投与予定日の前後最大 3 日までに行われた投与を投与日の変更とした。

また、第 3 相試験プログラムでは投与を忘れた場合のガイダンスを提供した。インスリン イコデクの投与を忘れた場合、投与予定日から 3 日以内であれば、被験者はできる限り速やかに予定投与量を投与することとした。投与予定日の 1～3 日後に投与された場合を、投与忘れ時の投与とした。投与予定日から 3 日を経過している場合には、次回の投与予定日を待つこととした（2.7.3.1.4.3.1 項）。

ONWARDS 試験において、インスリン イコデク群のほぼ半数以上の被験者が試験期間中のいずれかの時点で投与予定日を変更した。変更した被験者の割合が最も低い試験は ONWARDS 4 試験であり、最も高い試験は ONWARDS 5 試験であった（表 2.7.3.4-2）。被験者あたりの投与日を変更した回数（平均値）が最も多かった試験は ONWARDS 5 試験であった（表 2.7.3.4-2）。

すべての ONWARDS 試験を通じて、投与予定日からの変更の平均日数は 1.23～1.45 日であった（表 2.7.3.4-2）。すべての試験において前後 1 日の変更が最も多かった（表 2.7.3.4-3）。これは、実際には被験者が投与日を 1 日前倒し又は延期した場合、その後の投与は予定していた元の投与曜日に戻したことを反映している可能性がある。

投与忘れ時の投与（すなわち、投与予定日から遅れて 3 日後までに投与した場合）に注目すると（表 2.7.3.4-4）、被験者の割合及び被験者あたりの回数は低かったものの、いずれの試験においても全体的な傾向は投与日の変更（表 2.7.3.4-2）と同様であった。

投与日を変更することによる影響を評価するため、各試験における HbA1c の低下及びレベル 2 及びレベル 3 の低血糖の発現状況について、試験期間中に投与日を 1 回以上変更した被験者と、投与日を変更しなかった被験者に分けて比較した。すべての試験において、HbA1c の低下は上記の分類に基づく被験者の間で同程度であった。ONWARDS 5 試験では、投与日を変更しなかった被験者と比較して投与日を変更した被験者で HbA1c の低下の程度が小さい傾向がみられた（付録 2.7.3.6.4、Figure 6.4.23）。レベル 2 及びレベル 3 の低血糖の発現件数は概ね同程度であった。ONWARDS 1 試験では、投与日を変更しなかった被験者と比較して投与日を変更した被験者でレベル 2 及びレベル 3 の低血糖の発現が多い傾向が認められたが、ONWARDS 2 試験では投与日を変更した被験者と比較して投与日を変更しなかった被験者で低血糖の発現が多い傾向が認められた（付録 2.7.3.6.4、Figure 6.4.24）。

同様に、治験期間中に 1 回以上投与忘れ時の投与（投与予定日から遅れて 3 日後までの投与）を行った被験者と投与忘れ時の投与がなかった被験者を比較すると、いくつかの試験でわずかな違いが認

められたが、HbA1c の低下に一定の傾向は認められず、レベル 2 及びレベル 3 の低血糖の発現状況は同様であった（付録 2.7.3.6.4、Figure 6.4.25 及び Figure 6.4.26）。投与日の変更や投与忘れ時の投与の有無によるこれらの分類は無作為割り付け後に行われたためデータの解釈には注意が必要であるが、それらがインスリン イコデクの全般的な安全性及び有効性に影響を及ぼすことはないと考えられた。

さらに、5 つの第 3 相試験（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）のデータに基づいて血糖自己測定値モデルを構築し、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者における血糖自己測定値のシミュレーションを用いて、インスリン イコデク投与の投与日の変更が血糖コントロールへ与える影響について検討した。この結果から、全体としてインスリン イコデクの投与日を前後 3 日間の範囲内で変更することは安全であることが示唆され〔Modelling report of simulation for dosing day change（Module 5.3.3.5）〕、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案が支持された。

表 2.7.3.4-2　投与日の変更 - インスリン イコデク群 - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Number of subjects	492	293	542	262	291	290
Subjects changing dosing day at any time						
Yes	332	147	469	159	142	172
No	160	146	73	103	149	118
Number of times dosing day changed during trial						
N	332	147	469	159	142	172
Mean (SD)	6.98 (6.48)	3.54 (2.76)	8.07 (5.62)	4.57 (3.66)	4.12 (3.25)	4.25 (3.34)
Median	4.00	2.00	7.00	3.00	3.00	3.00
Min ; Max	1 ; 33	1 ; 15	1 ; 27	1 ; 16	1 ; 17	1 ; 16
Average number of days by which the dosing day changed						
N	332	147	469	159	142	172
Mean (SD)	1.35 (0.48)	1.37 (0.51)	1.30 (0.39)	1.31 (0.47)	1.45 (0.53)	1.23 (0.39)
Median	1.15	1.00	1.20	1.00	1.25	1.00
Min ; Max	1.00 ; 3.00	1.00 ; 3.00	1.00 ; 3.00	1.00 ; 3.00	1.00 ; 3.00	1.00 ; 3.00

N: Number of subjects changing the dosing day at any time, SD: Standard deviation. The average number of days is calculated based on the absolute number of days by which the dosing day changed. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Change of the dosing day of weekly insulin icodec up to +/-3 days is allowed in ONWARDS 1-5.

表 2.7.3.4-3 投与予定日からの変更の頻度 - インスリン イコデク群 - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	ONWARDS 1 N	(%)	ONWARDS 3 N	(%)	ONWARDS 5 N	(%)	ONWARDS 2 N	(%)	ONWARDS 4 N	(%)	ONWARDS 6 N	(%)
Total number of doses taken	25733		7562		24068		7099		7388		7373	
Deviation type												
-3	78	(0.30)	21	(0.28)	122	(0.51)	29	(0.41)	46	(0.62)	18	(0.24)
-2	234	(0.91)	63	(0.83)	283	(1.18)	77	(1.08)	85	(1.15)	48	(0.65)
-1	862	(3.35)	190	(2.51)	1404	(5.83)	272	(3.83)	200	(2.71)	267	(3.62)
1	853	(3.31)	182	(2.41)	1500	(6.23)	260	(3.66)	176	(2.38)	309	(4.19)
2	196	(0.76)	45	(0.60)	295	(1.23)	68	(0.96)	55	(0.74)	70	(0.95)
3	93	(0.36)	19	(0.25)	181	(0.75)	21	(0.30)	23	(0.31)	19	(0.26)

Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. N: Number of doses taken where the deviation type was used. %: Percentage of doses. Change of the dosing day of weekly insulin icodec up to +/-3 days is allowed in ONWARDS 1-5.

表 2.7.3.4-4　投与忘れ時の投与 - インスリン イコデク群 - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Number of subjects	492	293	542	262	291	290
Subjects delaying dose at any time						
Yes	305	125	463	140	115	164
No	187	168	79	122	176	126
Number of delayed doses during trial						
N	305	125	463	140	115	164
Mean (SD)	3.74 (3.29)	1.97 (1.29)	4.27 (3.00)	2.49 (1.95)	2.21 (1.61)	2.43 (1.72)
Median	2.00	1.00	4.00	2.00	2.00	2.00
Min ; Max	1 ; 16	1 ; 6	1 ; 15	1 ; 9	1 ; 7	1 ; 9
Average number of days delay from OW schedule						
N	305	125	463	140	115	164
Mean (SD)	1.34 (0.49)	1.31 (0.51)	1.31 (0.40)	1.29 (0.48)	1.34 (0.48)	1.24 (0.40)
Median	1.00	1.00	1.20	1.00	1.00	1.00
Min ; Max	1.00 ; 3.00	1.00 ; 3.00	1.00 ; 3.00	1.00 ; 3.00	1.00 ; 3.00	1.00 ; 3.00

N: Number of subjects delaying the dose at any time, SD: Standard deviation, Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. OW: Once weekly. A missed dose is defined as a dose that was taken with up to +3 days delay according to the weekly schedule.

2.7.3.4.2.5　日本人被験者におけるインスリン イコデクの投与量

日本におけるインスリン イコデクの初期用量及び維持用量は、市販の 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤の用量に基づき、1 日 1 回投与の Basal インスリンの用量の 7 倍量を 10 の倍数に四捨五入した単位数に設定した。本邦における用法・用量（案）は以下のとおりとした：通常、成人では、1 週間に 1 回皮下注射する。初期は通常 1 回 30～140 単位とし、患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常 1 週間あたり 30～560 単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。

日本におけるインスリン イコデクの初期用量及び維持用量を裏付けるため、日本人被験者を組み入れた 4 つの第 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）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕に基づくインスリン イコデクに関する結果の解析を以下に示す。

2.7.3.4.2.5.1　日本におけるインスリン 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〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）〕

全集団において、インスリン イコデク群の 98.4%の被験者が、70 単位（本試験の開始用量）で投与を開始した。インスリン イコデク群のすべての被験者が 40～70 単位の間でインスリン イコデクによる治療を開始した（付録 2.7.3.6.5、Table 6.5.1）。

日本人被験者における、1 週目（week 1）におけるインスリン イコデクの実際の平均用量は、67.75 単位であった〔4477-main-jp-efficacy-data（Module 5.3.5.4）Table 1〕。インスリン イコデク群の 89.7%の被験者が 70 単位で投与を開始し、すべての日本人被験者が 40～70 単位の間でインスリン イコデクによる治療を開始した（付録 2.7.3.6.5、Table 6.5.2）。

2.7.3.4.2.1.1 項に示したように、投与開始後 4 週間の低血糖の発現状況及び空腹時血糖自己測定値の平均を指標とした血糖コントロールに基づくと、インスリン イコデクの投与開始後に安全性及び有効性の問題はみられなかった。同様に、日本人被験者においてもインスリン イコデクの投与開始後に安全性及び有効性の問題はみられなかった〔4477-main-jp-efficacy-data（Module 5.3.5.4）Figure 19 及び 4477-main-jp-adverse-events（Module 5.3.5.4）Figure 46〕。

以上のことから、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 40～70 単位で、低血糖のリスクを増大させることなく投与を開始することができる。上記の結果及び日本の実臨床が考慮された既承認の 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤の用法及び用量に基づき、インスリン イコデクの初期用量として、30～140 単位〔市販の 1 日 1 回投与の Basal インスリンの用量（1 日 4～20 単位に相当）の 7 倍量を、10 の倍数に四捨五入した単位数に相当〕が推奨されると考える。

Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者における初期用量〔ONWARDS 2 試験（4478 試験）及び ONWARDS 4 試験（4480 試験）〕

2.7.3.4.2.1.2 項に示したように、大部分の被験者は、インスリン イコデクへの切り替え時に無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量をさらに 50%増量した用量の投与を受けた。

日本人被験者における、1 週目（week 1）におけるインスリン イコデクの実際の平均用量は、ONWARDS 2 試験で 118.50 単位、ONWARDS 4 試験で 134.07 単位であった〔4478-jp-efficacy-data（Module 5.3.5.4）Table 1 及び 4480-jp-efficacy-data（Module 5.3.5.4）Table 5〕。

2.7.3.4.2.1.2 項に示したように、いずれの試験においても、空腹時血糖自己測定値の平均を指標とした血糖コントロール及び投与開始後 4 週間の低血糖の発現状況に基づくと、試験参加前の Basal インスリンからインスリン イコデクへの切り替え後に安全性及び有効性の問題はみられなかった。同様に、日本人被験者においても両試験について、インスリン イコデクへの切り替え後に安全性及び有効性の問題はみられなかった〔4478-jp-efficacy-data（Module 5.3.5.4）Figure 19、4478-jp-adverse-events（Module 5.3.5.4）Figure 46、4480-jp-efficacy-data（Module 5.3.5.4）Figure 27 及び 4480-jp-adverse-events（Module 5.3.5.4）Figure 48〕。

以上のことから、Basal インスリン又は Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者に対して、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 イコデクへの切り替えは、前治療の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量とし、初回投与時のみ 50%増量した用量を投与することで、安全に実施できると考える。

1 型糖尿病患者〔ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕

2.7.3.4.2.1.3 項に示したように、大部分の被験者は、インスリン イコデクへの切り替え時に無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量をさらに 50%又は 100%増量した用量（スクリーニング時の HbA1c 及び試験開始前のインスリン療法により分類）の投与を受けた。

日本人被験者における、1 週目（week 1）におけるインスリン イコデクの実際の平均用量は、169.36 単位であった〔4625-main-jp-efficacy-data（Module 5.3.5.4）Table 5〕。

2.7.3.4.2.1.3 項に示したように、空腹時血糖自己測定値の平均を指標とした血糖コントロール、投与開始後 4 週間の低血糖の発現状況、及び CGM による TBR に基づくと、試験参加前の Basal インスリンから初回投与時のみ 50%又は 100%増量した用量でのインスリン イコデクへの切り替え後に安全性及び有効性の問題はみられなかった。同様に、日本人被験者においても、インスリン イコデクへの切り替え後に安全性及び有効性の問題はみられなかった〔4625-main-jp-efficacy-data（Module 5.3.5.4）Figure 26 及び 4625-main-jp-adverse-events（Module 5.3.5.4）Figure 48〕。推奨用法及び用量を簡略化し、投与開始後初期の数日に低血糖の発現リスクがわずかに増加することを避けるため、1 型糖尿病のすべての日本人患者に対しても、初回投与時に 50%増量した用量のインスリン イコデクの投与が推奨できると考える。

2.7.3.4.2.5.2　日本人被験者における試験終了時の投与量（維持用量）

日本人被験者を組み入れた 4 つの第 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）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕において、投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの総 Basal インスリン投与量及び総インスリン投与量の平均値を表 2.7.3.4-5 に示す。

表 2.7.3.4-5　投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの Basal インスリン投与量（実投与量）及び総インスリン投与量（実投与量） - 日本人集団及び全集団 - 安全性解析対象集団〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕

	Actual weekly Basal insulin (U)				Actual weekly total insulin (U)			
	Insulin icodec		Daily basal insulin		Insulin icodec		Daily basal insulin	
	N	geometric mean (CV%)	N	geometric mean (CV%)	N	geometric mean (CV%)	N	geometric mean (CV%)
ONWARDS 1 (4477)								
Japanese population	77	132.51 (83.36)	84	139.65 (70.44)	-	-	-	-
Entire trial population	472	215.59 (77.39)	477	220.85 (76.16)	-	-	-	-
ONWARDS 2 (4478)								
Japanese population	50	148.18 (73.12)	48	187.11 (75.22)	-	-	-	-
Entire trial population	249	254.59 (85.38)	252	255.97 (74.77)	-	-	-	-
ONWARDS 4 (4480)								
Japanese population	42	177.79 (83.99)	41	176.72 (73.97)	42	362.39 (67.39)	41	392.76 (54.66)
Entire trial population	261	328.19 (70.62)	264	282.57 (71.31)	273	512.87 (69.36)	266	566.23 (58.27)
ONWARDS 6 (4625)								
Japanese population	32	137.04 (61.80)	48	97.99 (65.24)	32	264.29 (52.30)	48	257.69 (46.83)
Entire trial population	263	178.42 (54.72)	282	148.35 (59.14)	269	307.93 (56.98)	282	311.99 (48.68)

Abbreviations: CV: Coefficient of variation; N: Number of subjects; U = units.

4 つのすべての試験において、インスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の大部分の被験者の 1 週間あたりの総インスリン投与量は 560 単位以下〔市販されている Basal インスリン製剤の用法及び用量に記載されている 1 日最大維持用量（総インスリン投与量）である 80 単位の 7 倍量に相当する単位数〕であった。

4 つの試験において、1 週間あたりの総インスリン投与量が 560 単位以下だった被験者の割合は、全集団と比較して日本人集団で高かった（表 2.7.3.4-6）。

また、インスリン投与量の分布（70 単位ごと）に注目すると、4 つの試験において、全集団及び日本人集団のいずれについても、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総インスリン投与量の分布に明らかな違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.5、Table 6.5.6～Table 6.5.9、Table 6.5.12、Table 6.5.13、Table 6.5.16 及び Table 6.5.17）

表 2.7.3.4-6　投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの総インスリン投与量（平均値）が 560 単位以下の被験者の割合〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕

	Entire trial population		Japanese population	
	Insulin icodec	Daily basal insulin	Insulin icodec	Daily basal insulin
ONWARDS 1 (4477), T2D insulin naïve	92.4%	93.1%	98.7%	100.0%
ONWARDS 2 (4478), T2D on basal insulin	86.7%	87.7%	96.0%	93.8%
ONWARDS 4 (4480), T2D on a basal-bolus regimen	51.6%	48.1%	71.4%	75.6%
ONWARDS 6 (4625), T1D on a basal-bolus regimen	89.6%	87.9%	96.9%	93.8%

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

Basal-Bolus 療法では、Basal インスリンと Bolus インスリンの配分は、疾患の状態や生活習慣の影響を受ける。Basal インスリン及び Bolus インスリンの投与量は、食前血糖値／食後血糖値に基づいて調節する。2 つの Basal-Bolus 療法を検討した試験〔ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕では、日本人集団及び全集団のいずれについても、投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均総インスリン投与量は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較して、インスリン イコデク群で同等またはわずかに少なかった。治療間の比の推定値は±10%の範囲内であり、これがわずかな差であることを示唆するものであった〔表 2.7.3.3-6、4480-jp-efficacy-data（Module 5.3.5.4）Table 3 及び 4625-main-jp-efficacy-data（Module 5.3.5.4）Table 3〕。

したがって、日本で既承認の 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤と同様に、Bolus インスリン用量を含む総投与量をインスリン イコデクの維持用量として示すことが適切であると考えられる。

以上のことから、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維持用量は 1 週 30～560 単位（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）になると考えられる。

2.7.3.4.3　用法・用量（案）

薬物動態データ及び薬力学的作用データにより、インスリン イコデクの週 1 回投与が支持された（Module 2.7.2.3.1）。

インスリン イコデクの推奨用法・用量は、糖尿病患者を対象とした ONWARDS 試験から得られた上述のデータ及び Module 2.5 のベネフィット・リスク評価に基づいている。インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者に推奨される初期用量は、海外では 1 週間あたり 70 単位である。1 型糖尿病患者及び 2 型糖尿病患者において、Bolus インスリンの併用の有無にかかわらず、1 日 1 回投与の Basal インスリンから切り替える際に推奨される初期用量は、Basal インスリンの総 1 日投与量の 7 倍量を 10 の倍数に四捨五入した単位数をさらに 50%増量した用量（初回投与時のみ）である。

日本における用法・用量（案）については、2.7.3.4.2.5 項に示す。

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

被験者 1 例あたりのインスリン イコデクの平均曝露が最も長かったのは、ONWARDS 1 試験の主要パート及び ONWARDS 5 試験であり（それぞれ、0.99 曝露人・年及び 1.03 曝露人・年）、他の ONWARDS 試験におけるインスリン イコデクの平均曝露は 0.49 曝露人・年（ONWARDS 6 試験の主要パート）～0.59 曝露人・年（ONWARDS 2 試験）であった〔各 ONWARDS 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）Table 14.2.1〕。ONWARDS 1 試験は Treat-to-target 法を用いた試験であったため、この試験をインスリン イコデクの効果の持続性を評価するために用いた。ONWARDS 5 試験では、インスリン イコデクに対して投与量ガイダンスアプリを用いたことから、この試験で得られたデータは本項で提示しない。

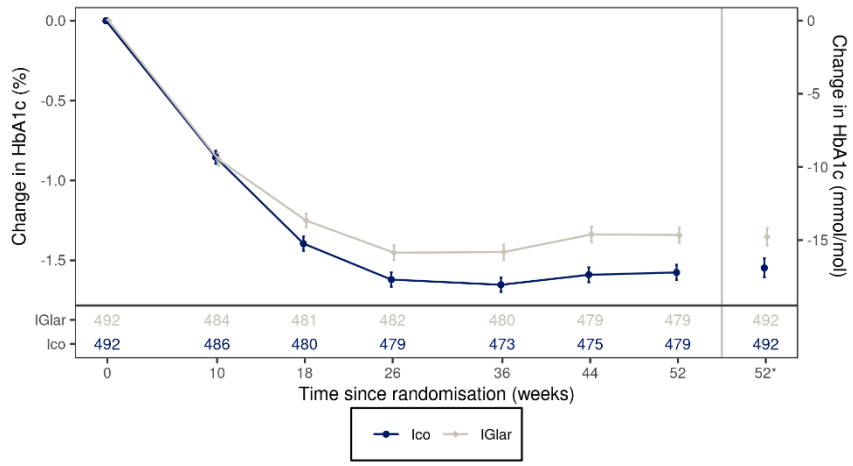
また、ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）の延長パートから得られた結果を 2.7.3.5.2 項に示す。

ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 4 試験における抗インスリン イコデク抗体の発現については、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。

2.7.3.5.1 52 週間の投与後の有効性の結果〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）主要パート〕

ONWARDS 1 試験について、52 週間の投与期間における HbA1c の推移を投与群別に図 2.7.3.5-1 に示す。HbA1c は 26 週まで低下し、その後は 52 週まで安定して推移した。同様の傾向が、空腹時血糖値の低下についても認められた〔4477 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Figure 14.2.27〕。

図 2.7.3.5-1 ベースラインからの HbA1c の変化量（平均）の推移 - in-trial 観察期間 - 最大の解析対象集団（ONWARDS 1 試験）

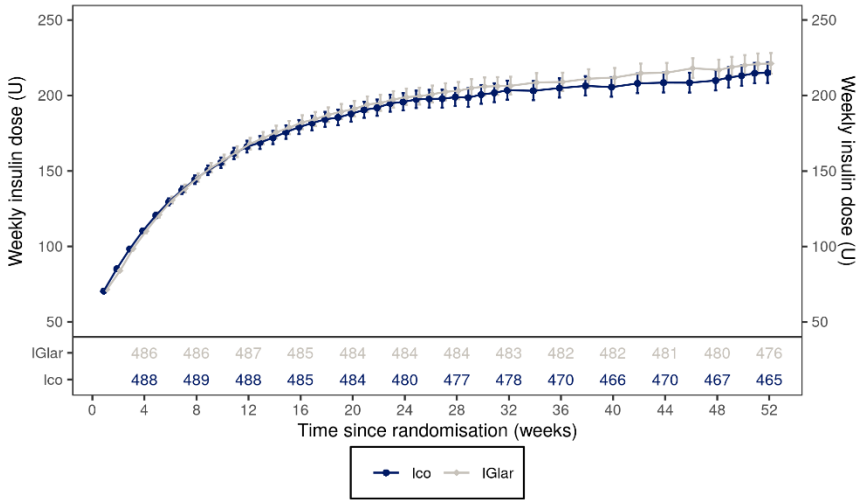


52*: Estimated mean values and the corresponding standard error at week 52 derived based on MI, MI: Multiple imputation, Full analysis set. Observed data including data obtained after premature treatment discontinuation. Number of subjects contributing to the data points appears in the bottom panel. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars). HbA1c: Haemoglobin A1c.

ONWARDS 1 試験における実際の 1 週間あたりの総インスリン投与量の週ごとの推移を図 2.7.3.5-2 に示す。インスリン イコデク群のインスリン投与量はインスリン グラルギン群と同様の傾向が認めら

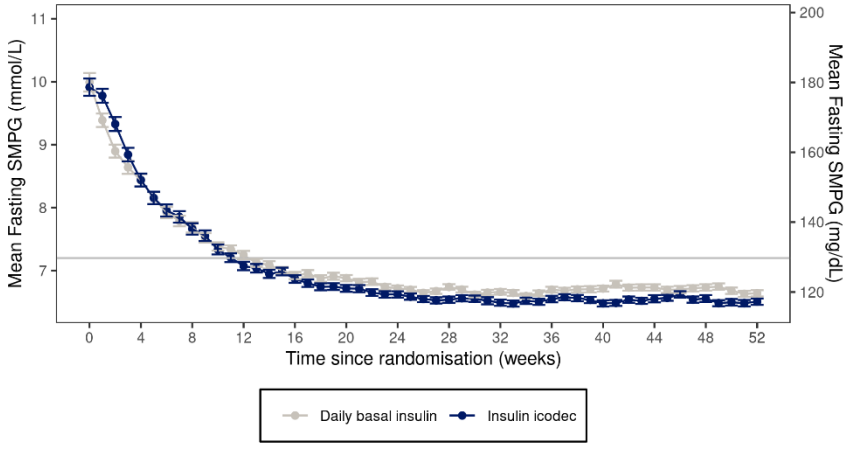
れ、投与開始後の 10 週間は投与量が週ごとに明らかに増加し、その後、緩やかかつわずかな増加が認められ、約 26 週からプラトーに達した。以上のことから、26 週～52 週におけるインスリン イコデクの血糖コントロールへの効果の持続（図 2.7.3.5-1）は、インスリン イコデクの安定した維持用量と安定した 1 週間の空腹時血糖自己測定値の平均（図 2.7.3.5-3）によっても示された。

図 2.7.3.5-2　実際の 1 週間あたりの総インスリン投与量（単位）の週ごとの推移（幾何平均） - main-on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団（ONWARDS 1 試験）



Safety analysis set. Observed data. Number of subjects contributing to the data points appears in the bottom panel. Legend: Geometric mean (symbol) and mean ± standard error to the mean on log-scale back transformed (error bars).

図 2.7.3.5-3　1 週間全体の空腹時血糖自己測定値の週ごとの平均値の推移 - in-trial 観察期間 - 最大の解析対象集団（ONWARDS 1 試験）



Observed data. SMPG: Self-measured plasma glucose assessed with glucose meter as plasma equivalent values of capillary whole blood glucose. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars). Daily basal insulin: IGlar U100. Data from main part of ONWARDS 1.

ONWARDS 1 試験の主要パート終了時（52 週）において HbA1c 7%未満又は 6.5%以下を達成したインスリン イコデクの投与を受けた被験者の割合は、26 週時点の結果と同様であった〔4477 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Table 14.2.20〕。

ONWARDS 1 試験において TIR〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕は 22～26 週（平均 73.38%）及び 48～52 週（平均 71.94%）で同様であったことからもインスリン イコデクの効果の持続がさらに裏付けられた〔4477 試験 主要パート（Module 5.3.5.1）Table 14.2.32〕。

以上のことから、26 週で認められた HbA1c の低下、空腹時血糖値の低下、HbA1c の目標値（7%未満及び 6.5%以下）の達成及び TIR（%）に関するインスリン イコデクによる血糖反応は、52 週までの曝露期間においても維持された。

2.7.3.5.2　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 週間の延長パートから構成された。ONWARDS 1 試験（4477 試験）における 78 週まで及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）における 52 週まで長期的に投与した時の有効性の結果を以下に示す。

2.7.3.5.2.1　78 週間の有効性の結果〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）〕

全体として、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者において、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。

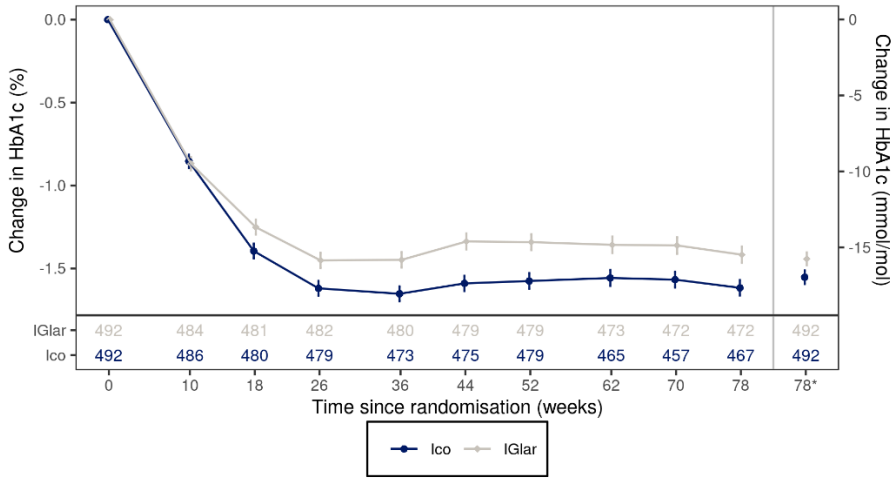
血糖反応

78 週の投与期間における HbA1c の推移を投与群別に図 2.7.3.5-4 に示す。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。HbA1c の低下について、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 週において治療間差について統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-6）。

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（表 2.7.3.2-7）。HbA1c 6.5%以下の達成に関するオッズについてもインスリン 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。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 7%未満又は 6.5%以下の達成、あるいは重大な低血糖（レベル 3）を発現せずに HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成についてはいずれも、統計的に有意にインスリン イコデク群で高かった。

内因性要因及び外因性要因（表 2.7.3.3-7 に示す事前に定義したサブグループ）とインスリン イコデクの治療に対する HbA1c 反応の交互作用を検討した解析に基づくと、地域を除いて、いずれのサブグループについても、78 週における傾向は主要パート（52 週まで）で認められた傾向と概ね同様であった（付録 2.7.3.6.6、Table 6.6.1、Table 6.6.3、Table 6.6.5、Table 6.6.7、Table 6.6.9、Table 6.6.13、Table 6.6.15、Table 6.6.17、Table 6.6.19 及び Table 6.6.20）。地域については、北米のサブグループにおいて、HbA1c の変化量における治療間差の推定値から、他のサブグループと比較してインスリン イコデクに好ましくない傾向がみられた（付録 2.7.3.6.6、Table 6.6.11）。

図 2.7.3.5-4　ベースラインからの HbA1c の変化量（平均）の推移 - in-trial 観察期間 - 最大の解析対象集団〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、延長パートを含む 78 週〕



78*: Estimated mean values and the corresponding standard error at week 78 derived based on MI, MI: Multiple imputation, Full analysis set. Observed data including data obtained after premature treatment discontinuation. Number of subjects contributing to the data points appears in the bottom panel. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars). HbA1c: Haemoglobin A1c.

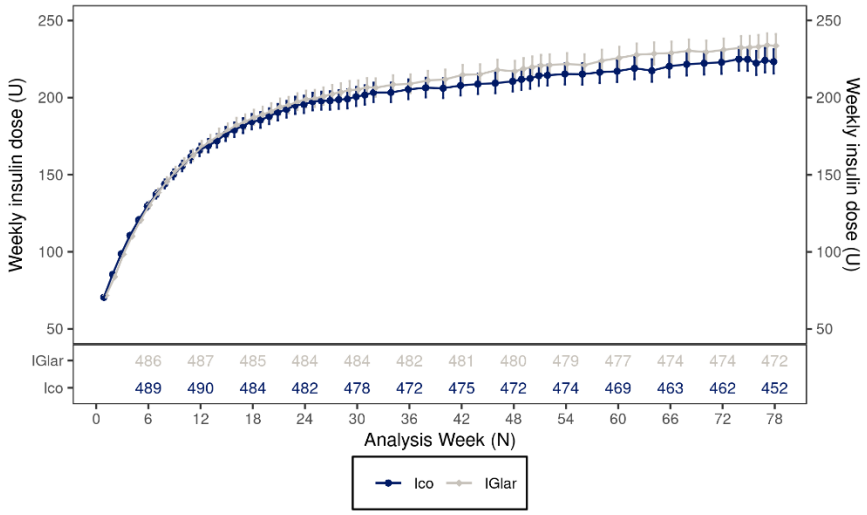
インスリン イコデク群では 74 週～78 週の TIR〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0mmol/L（70～180 mg/dL）〕は平均で 70%を超えており、これは TIR のガイダンスで推奨されている目標値に合致するものであった。インスリン グラルギン群と比較して、インスリン イコデク群の TIR は統計的に有意に高かった。TAR〔血糖値が 10.0mmol/L（180 mg/dL）超〕については、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に低かった。いずれの投与群においても、TBR〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕の平均値は 1%未満で、TBR〔血糖値が 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満〕の平均値は 4%未満であり、これらは TBR のガイダンスに合致した。また、TBR〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕について投与群間で統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-6）。

ベースラインから 78 週までの空腹時血糖値の低下量は、インスリン イコデク群とインスリン グラルギン群で同程度であり、投与群間に統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-6）。

1 週間あたりの平均インスリン投与量

実際の 1 週間あたりの総インスリン投与量の傾向は、インスリン イコデク群とインスリン グラルギン群で同様であった。インスリン投与量は、投与開始後の 10 週間に増加し、その後、緩やかかつわずかな増加が認められ、約 26 週から 78 週までプラトーであった（図 2.7.3.5-5）。76 週から 78 週までの 1 週間あたりの平均 Basal インスリン投与量は、インスリン イコデク群とインスリン グラルギン群の間に統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-6）。

図 2.7.3.5-5　実際の 1 週間あたりの総インスリン投与量（単位）の週ごとの推移（幾何平均） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、延長パートを含む 78 週〕



Safety analysis set. Observed data. Number of subjects contributing to the data points appears in the bottom panel. Legend: Geometric mean (symbol) and mean ± standard error to the mean on log-scale back transformed (error bars).

ONWARDS 1 試験（4477 試験）における 78 週の有効性の結果の詳細は、治験総括報告書〔4477 試験延長パート（Module 5.3.5.1）〕に示す。

ONWARDS 1 試験（4477 試験）の 78 週の HbA1c、TIR、空腹時血糖値、1 週間あたりのインスリン投与量についてのインスリン イコデクの有効性プロファイルは日本人集団と全集団で同様であった〔詳細は Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）に示す。

2.7.3.5.2.2　52 週間の有効性の結果〔ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕

全体として、1 型糖尿病患者において、延長パートの終了時点（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。

血糖反応

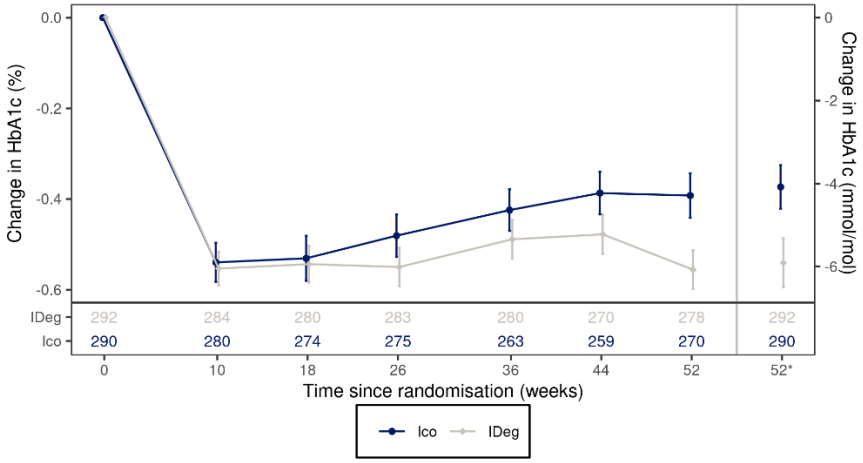
52 週の投与期間における HbA1c の推移を投与群別に図 2.7.3.5-6 に示す。HbA1c は両投与群ともにベースラインから 10 週まで低下し、その後は緩やかに上昇する傾向が認められ、最終来院時には投与群間でやや乖離した。HbA1c のベースラインから 52 週までの低下量は、インスリン イコデク群と比較してインスリン デグルデク群で統計的に有意に大きかった（表 2.7.3.2-18）。

52 週における HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成に関するオッズは、投与群間で統計的な有意差は認められなかった。重大な低血糖（レベル 3）の発現件数が少なかったことから（Module 2.7.4.5.11.2）、レベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7%未満又は 6.5%以下の達成に関するオッズは、HbA1c の目標値の達成で認められた結果と同様の傾向がみられ、投与群間で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 6.5%以下の達成に関するオッズは、インスリン イコデク群と比較してインスリン デグルデク群で統計的に有意に高かった。

内因性要因及び外因性要因（表 2.7.3.3-7 に示す事前に定義したサブグループ）とインスリン イコデクの治療に対する HbA1c 反応の交互作用を検討した解析に基づくと、いずれのサブグループについて

も、52 週における傾向は主要パート（26 週まで）で認められた傾向と概ね同様であった（付録 2.7.3.6.6、Table 6.6.2、Table 6.6.4、Table 6.6.6、Table 6.6.8、Table 6.6.10、Table 6.6.12、Table 6.6.14、Table 6.6.16、Table 6.6.18 及び Table 6.6.21）。

図 2.7.3.5-6　ベースラインからの HbA1c の変化量（平均）の推移 - in-trial 観察期間 - 最大の解析対象集団〔ONWARDS 6 試験（4625 試験）、延長パートを含む 52 週〕



52*: Estimated mean values and the corresponding standard error at week 52 derived based on MI, MI: Multiple imputation, Full analysis set. Observed data including data obtained after premature treatment discontinuation. Number of subjects contributing to the data points appears in the bottom panel. Legend: Mean (symbol) and mean ± standard error to the mean (error bars). HbA1c: Haemoglobin A1c.

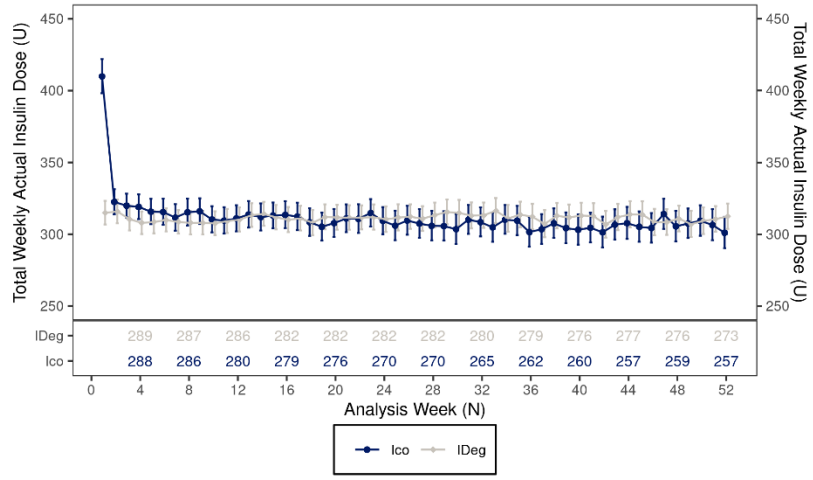
48 週～52 週の TIR〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕について投与群間で統計的な有意差は認められなかった。全体として、被験者は大部分の時間において血糖値が目標範囲内であった。TBR〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕及び TAR〔血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超〕についても、インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群で統計的な有意差は認められなかった（表 2.7.3.2-18）。

主要パートで認められた結果と同様に、ベースラインから 52 週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（表 2.7.3.2-18）。

1 週間あたりの平均インスリン投与量

実際の 1 週間あたりの総インスリン投与量の傾向は、インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群で同様であった。総インスリン投与量は、全投与期間を通して概ね安定していた（図 2.7.3.5-7）。50 週～52 週の 1 週間あたりの平均総インスリン投与量について、投与群間で統計的な有意差は認められなかった。主要パートで認められた結果と同様に、インスリン デグルデク群の被験者と比較して、インスリン イコデク群の被験者は、1 週間あたりの平均 Basal インスリン投与量の推定値が多く、1 週間あたりの平均 Bolus インスリン投与量の推定値が少なかった（表 2.7.3.5-1）。

図 2.7.3.5-7　実際の 1 週間あたりの総インスリン投与量（単位）の週ごとの推移（幾何平均） - on-treatment 観察期間 - 安全性解析対象集団〔ONWARDS 6 試験（4625 試験）、延長パートを含む 52 週〕



Safety analysis set. Observed data. Number of subjects contributing to the data points appears in the bottom panel. Legend: Geometric mean (symbol) and mean ± standard error to the mean on log-scale back transformed (error bars).

表 2.7.3.5-1　予定された投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均インスリン投与量の推定値〔ONWARDS 6 試験（4625 試験）、延長パートを含む 52 週〕

	Insulin icodec	Daily basal insulin	Estimated treatment ratio
Total	310.14	328.90	0.94 [0.88; 1.01]
Basal	169.47	152.78	1.11 [1.04; 1.18]¤
Bolus	135.72	161.25	0.84 [0.76; 0.93]*

Notes: Values are estimated geometric means.
¤ Statistically significantly higher for insulin icodec
* Statistically significantly lower for insulin icodec

ONWARDS 6 試験（4625 試験）における 52 週の有効性の結果の詳細は、治験総括報告書〔4625 試験延長パート（Module 5.3.5.1）〕に示す。

日本人集団における ONWARDS 6 試験（4625 試験）の 52 週までのインスリン イコデクの有効性プロファイルについて全集団の結果と比較することにより検討した。

全集団において、HbA1c 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（表 2.7.3.2-18）。同様の傾向が日本人集団においても認められたが、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）〕。日本人集団及び全集団の間のこの 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〔血糖値の目標範囲：3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕、空腹時血糖値、1 週間あたりの平均の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。

2.7.3.5.2.3　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結果に基づくインスリン イコデクの維持用量の解析

全体として、ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）の延長パートの終了時点におけるインスリン投与量は、主要パートの結果と概ね同様であった。

ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）の延長パートにおける投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの平均 Basal インスリン投与量及び平均総インスリン投与量を表 2.7.3.5-2 に示す。

表 2.7.3.5-2　投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの Basal インスリン投与量（実投与量）及び総インスリン投与量（実投与量）－日本人集団及び全集団－安全性解析対象集団〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）延長パートを含む 78 週、及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）延長パートを含む 52 週〕

	Actual weekly Basal insulin (U)				**Actual weekly total insulin (U)**			
	Insulin icodec		Daily basal insulin		Insulin icodec		Daily basal insulin	
	N	geometric mean (CV%)	N	geometric mean (CV%)	N	geometric mean (CV%)	N	geometric mean (CV%)
ONWARDS 1 (4477)								
Japanese population	75	136.89 (98.58)	83	145.46 (74.63)	-	-	-	-
Entire trial population	459	224.93 (87.74)	466	232.67 (80.44)	-	-	-	-
ONWARDS 6 (4625)								
Japanese population	31	129.29 (69.87)	48	99.46 (63.68)	31	266.10 (53.35)	48	258.75 (48.32)
Entire trial population	250	179.41 (61.05)	272	148.31 (61.58)	258	303.65 (61.62)	272	311.98 (49.63)

Abbreviations: CV: Coefficient of variation; N: Number of subjects; U = units.

いずれの試験においても、インスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の大部分の被験者の 1 週間の総インスリン投与量は 560 単位以下〔市販の Basal インスリン製剤の用法及び用量に記載されている 1 日最大維持用量（総インスリン投与量）である 80 単位の 7 倍量に相当する単位数〕であった。1 週間あたりの総インスリン投与量が 560 単位以下だった被験者の割合は、全集団と比較して日本人集団で高かった（表 2.7.3.5-3）。

両試験において、インスリン投与量の分布（70 単位ごと）に注目すると、全集団及び日本人集団のいずれについても、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の間で総インスリン投与量の分布に明らかな違いは認められなかった（付録 2.7.3.6.7、Table 6.7.1、Table 6.7.2、Table 6.7.5 及び Table 6.7.6）。

表 2.7.3.5-3　投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりの総インスリン投与量（平均値）が 560 単位以下の被験者の割合〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）延長パートを含む 78 週、及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）延長パートを含む 52 週〕

	Entire trial population		**Japanese population**	
	Insulin icodec	Daily basal insulin	Insulin icodec	Daily basal insulin
ONWARDS 1 (4477), T2D insulin naïve	89.8%	90.3%	98.7%	100.0%
ONWARDS 6 (4625), T1D on a basal-bolus regimen	88.8%	89.7%	96.8%	95.8%

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

以上のことから、延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）から得られた結果により、インスリン イコデクの維持用量（案）の妥当性が支持された。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維持用量は 1 週 30～560 単位（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）になると考えられる。

参考文献

1. Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, Tagmose TM, Nishimura E, Stidsen CE, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. J Med Chem. 2021;64(13):8942-50.
2. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data E5(R1), Current Step 4 version, including the post step 4 corrections. 05 Feb 1998.
3. 厚生労働省. 国際共同治験に関する基本的考え方（薬食審査発第 0928010 号）. 2007 年 9 月 28 日.
4. ADA. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care. 2022;45:S83-S96.
5. 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.
6. Garber AJ, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Munoz-Torres M, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012;379(9825):1498-507.
7. Riddle MC, Bolli GB, Ziemen M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). Diabetes Care. 2014;37(10):2755-62.
8. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012;379(9825):1489-97.
9. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemen M, Rojeski M, Espinasse M, et al. New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 1 Diabetes: A Randomized, Phase 3a, Open-Label Clinical Trial (EDITION 4). Diabetes Care. 2015.
10. Davies MJ, Gross JL, Ono Y, Sasaki T, Bantwal G, Gall MA, et al. Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Diabetes Obesity & Metabolism. 2014;16(10):922-30.
11. Shimoda S, Okubo M, Koga K, Sekigami T, Kawashima J, Kukidome D, et al. Insulin requirement profiles in Japanese hospitalized subjects with type 2 diabetes treated with basal-bolus insulin therapy. Endocr J. 2015;62(2):209-16.
12. Castellano E, Attanasio R, Giagulli VA, Boriano A, Terzolo M, Papini E, et al. The basal to total insulin ratio in outpatients with diabetes on basal-bolus regimen. J Diabetes Metab Disord. 2018;17(2):393-9.

インスリン イコデク（遺伝子組換え）

2.7.3.6 付録
1. ベースライン特性（第 3 相試験）

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

Table of contents

Page

6.1.1 Subject disposition - summary 3
6.1.2 Demographics and baseline characteristics - summary - full analysis set 8
6.1.3 Baseline diabetes characteristics - summary - full analysis set 12
6.1.4 Antidiabetic non-insulin background medication at screening - summary - full analysis set 14
6.1.5 Basal insulin at screening - summary - full analysis set 14

6.1 Baseline demographics across phase 3a trials

6.1.1 Subject disposition - summary

	ONWARDS 1		ONWARDS 3		ONWARDS 5		ONWARDS 2		ONWARDS 4		ONWARDS 6	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Randomised												
Insulin icodec	492	(100.0)	294	(100.0)	542	(100.0)	263	(100.0)	291	(100.0)	290	(100.0)
Daily basal insulin	492	(100.0)	294	(100.0)	543	(100.0)	263	(100.0)	291	(100.0)	292	(100.0)
Total	984	(100.0)	588	(100.0)	1085	(100.0)	526	(100.0)	582	(100.0)	582	(100.0)
Exposed												
Insulin icodec	492	(100.0)	293	(99.7)	542	(100.0)	262	(99.6)	291	(100.0)	290	(100.0)
Daily basal insulin	492	(100.0)	294	(100.0)	538	(99.1)	263	(100.0)	291	(100.0)	292	(100.0)
Total	984	(100.0)	587	(99.8)	1080	(99.5)	525	(99.8)	582	(100.0)	582	(100.0)
Full analysis set (FAS)												
Insulin icodec	492	(100.0)	294	(100.0)	542	(100.0)	263	(100.0)	291	(100.0)	290	(100.0)
Daily basal insulin	492	(100.0)	294	(100.0)	543	(100.0)	263	(100.0)	291	(100.0)	292	(100.0)
Total	984	(100.0)	588	(100.0)	1085	(100.0)	526	(100.0)	582	(100.0)	582	(100.0)
Safety analysis set (SAS)												
Insulin icodec	492	(100.0)	293	(99.7)	542	(100.0)	262	(99.6)	291	(100.0)	290	(100.0)
Daily basal insulin	492	(100.0)	294	(100.0)	538	(99.1)	263	(100.0)	291	(100.0)	292	(100.0)
Total	984	(100.0)	587	(99.8)	1080	(99.5)	525	(99.8)	582	(100.0)	582	(100.0)
Permanent discontinuation of trial product												
Insulin icodec	17	(3.5)	13	(4.4)	59	(10.9)	7	(2.7)	17	(5.8)	18	(6.2)
Daily basal insulin	12	(2.4)	11	(3.7)	50	(9.2)	10	(3.8)	22	(7.6)	9	(3.1)
Total	29	(2.9)	24	(4.1)	109	(10.0)	17	(3.2)	39	(6.7)	27	(4.6)
Adverse event												
Insulin icodec	8	(1.6)	4	(1.4)	8	(1.5)	5	(1.9)	4	(1.4)	1	(0.3)
Daily basal insulin	4	(0.8)	2	(0.7)	11	(2.0)	3	(1.1)	3	(1.0)	1	(0.3)
Total	12	(1.2)	6	(1.0)	19	(1.8)	8	(1.5)	7	(1.2)	2	(0.3)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Lack of efficacy criterion applies to all trials except ONWARDS 5, while both switch to another basal insulin analogue and intensification to a basal bolus regime or continuous use of bolus insulin only apply to ONWARDS 5. Scheduled end-of-treatment visit refers to week 26 visit for ONWARDS 2-4 and 6 (main part), and to week 52 visit for ONWARDS 1 (main part) and 5. 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).

Subject disposition - summary

	ONWARDS 1		ONWARDS 3		ONWARDS 5		ONWARDS 2		ONWARDS 4		ONWARDS 6	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Hypoglycaemic episode												
Insulin icodec	0		0		3	(0.6)	0		0		1	(0.3)
Daily basal insulin	1	(0.2)	0		0		0		0		0	
Total	1	(0.1)	0		3	(0.3)	0		0		1	(0.2)
Protocol deviation												
Insulin icodec	0		1	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.4)	0		1	(0.3)
Daily basal insulin	0		1	(0.3)	1	(0.2)	1	(0.4)	0		0	
Total	0		2	(0.3)	2	(0.2)	2	(0.4)	0		1	(0.2)
Lack of efficacy												
Insulin icodec	1	(0.2)	0		0		0		0		0	
Daily basal insulin	0		0		0		0		0		0	
Total	1	(0.1)	0		0		0		0		0	
Switch to another basal insulin analogue												
Insulin icodec	0		0		0		0		0		0	
Daily basal insulin	0		0		0		0		0		0	
Total	0		0		0		0		0		0	
Intensification to a basal bolus regime or continuous use of bolus insulin												
Insulin icodec	0		0		2	(0.4)	0		0		0	
Daily basal insulin	0		0		0		0		0		0	
Total	0		0		2	(0.2)	0		0		0	
Lost to follow-up												
Insulin icodec	1	(0.2)	0		10	(1.8)	0		3	(1.0)	0	
Daily basal insulin	0		1	(0.3)	14	(2.6)	0		6	(2.1)	1	(0.3)
Total	1	(0.1)	1	(0.2)	24	(2.2)	0		9	(1.5)	1	(0.2)
Pregnancy												
Insulin icodec	0		0		1	(0.2)	0		0		2	(0.7)
Daily basal insulin	0		0		0		0		0		0	
Total	0		0		1	(0.1)	0		0		2	(0.3)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Lack of efficacy criterion applies to all trials except ONWARDS 5, while both switch to another basal insulin analogue and intensification to a basal bolus regime or continuous use of bolus insulin only apply to ONWARDS 5. Scheduled end-of-treatment visit refers to week 26 visit for ONWARDS 2-4 and 6 (main part), and to week 52 visit for ONWARDS 1 (main part) and 5. 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).

Subject disposition - summary

	ONWARDS 1		ONWARDS 3		ONWARDS 5		ONWARDS 2		ONWARDS 4		ONWARDS 6	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Site closure												
Insulin icodec	1	(0.2)	0		0		0		0		0	
Daily basal insulin	0		0		0		0		0		0	
Total	1	(0.1)	0		0		0		0		0	
Epi/pandemic												
Insulin icodec	0		0		0		0		0		0	
Daily basal insulin	0		0		0		0		0		0	
Total	0		0		0		0		0		0	
Withdrawal of consent												
Insulin icodec	2	(0.4)	4	(1.4)	18	(3.3)	0		6	(2.1)	4	(1.4)
Daily basal insulin	5	(1.0)	3	(1.0)	17	(3.1)	2	(0.8)	8	(2.7)	3	(1.0)
Total	7	(0.7)	7	(1.2)	35	(3.2)	2	(0.4)	14	(2.4)	7	(1.2)
Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability												
Insulin icodec	0		0		0		0		0		0	
Daily basal insulin	0		0		0		0		0		0	
Total	0		0		0		0		0		0	
Other												
Insulin icodec	4	(0.8)	4	(1.4)	16	(3.0)	1	(0.4)	4	(1.4)	9	(3.1)
Daily basal insulin	2	(0.4)	4	(1.4)	7	(1.3)	4	(1.5)	5	(1.7)	4	(1.4)
Total	6	(0.6)	8	(1.4)	23	(2.1)	5	(1.0)	9	(1.5)	13	(2.2)
Withdrawn from trial												
Insulin icodec	10	(2.0)	6	(2.0)	45	(8.3)	3	(1.1)	16	(5.5)	11	(3.8)
Daily basal insulin	7	(1.4)	8	(2.7)	50	(9.2)	5	(1.9)	18	(6.2)	8	(2.7)
Total	17	(1.7)	14	(2.4)	95	(8.8)	8	(1.5)	34	(5.8)	19	(3.3)
Withdrawal of consent by subject												
Insulin icodec	3	(0.6)	4	(1.4)	24	(4.4)	0		9	(3.1)	9	(3.1)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Lack of efficacy criterion applies to all trials except ONWARDS 5, while both switch to another basal insulin analogue and intensification to a basal bolus regime or continuous use of bolus insulin only apply to ONWARDS 5. Scheduled end-of-treatment visit refers to week 26 visit for ONWARDS 2-4 and 6 (main part), and to week 52 visit for ONWARDS 1 (main part) and 5. 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).

Subject disposition - summary

	ONWARDS 1		ONWARDS 3		ONWARDS 5		ONWARDS 2		ONWARDS 4		ONWARDS 6	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Daily basal insulin	5	(1.0)	4	(1.4)	20	(3.7)	3	(1.1)	10	(3.4)	7	(2.4)
Total	8	(0.8)	8	(1.4)	44	(4.1)	3	(0.6)	19	(3.3)	16	(2.7)
Lost to follow-up												
Insulin icodec	2	(0.4)	0		14	(2.6)	0		3	(1.0)	1	(0.3)
Daily basal insulin	0		1	(0.3)	19	(3.5)	0		6	(2.1)	1	(0.3)
Total	2	(0.2)	1	(0.2)	33	(3.0)	0		9	(1.5)	2	(0.3)
Investigator decision												
Insulin icodec	2	(0.4)	0		3	(0.6)	1	(0.4)	2	(0.7)	0	
Daily basal insulin	0		2	(0.7)	5	(0.9)	0		1	(0.3)	0	
Total	2	(0.2)	2	(0.3)	8	(0.7)	1	(0.2)	3	(0.5)	0	
Death												
Insulin icodec	2	(0.4)	2	(0.7)	3	(0.6)	2	(0.8)	2	(0.7)	1	(0.3)
Daily basal insulin	2	(0.4)	1	(0.3)	6	(1.1)	2	(0.8)	1	(0.3)	0	
Total	4	(0.4)	3	(0.5)	9	(0.8)	4	(0.8)	3	(0.5)	1	(0.2)
Site closure												
Insulin icodec	1	(0.2)	0		1	(0.2)	0		0		0	
Daily basal insulin	0		0		0		0		0		0	
Total	1	(0.1)	0		1	(0.1)	0		0		0	
Epi/pandemic												
Insulin icodec	0		0		0		0		0		0	
Daily basal insulin	0		0		0		0		0		0	
Total	0		0		0		0		0		0	

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Lack of efficacy criterion applies to all trials except ONWARDS 5, while both switch to another basal insulin analogue and intensification to a basal bolus regime or continuous use of bolus insulin only apply to ONWARDS 5. Scheduled end-of-treatment visit refers to week 26 visit for ONWARDS 2-4 and 6 (main part), and to week 52 visit for ONWARDS 1 (main part) and 5. 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).

Subject disposition - summary

	ONWARDS 1		ONWARDS 3		ONWARDS 5		ONWARDS 2		ONWARDS 4		ONWARDS 6	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Completed scheduled end-of-treatment visit												
Insulin icodec	482	(98.0)	288	(98.0)	496	(91.5)	260	(98.9)	278	(95.5)	277	(95.5)
Daily basal insulin	482	(98.0)	286	(97.3)	496	(91.3)	259	(98.5)	275	(94.5)	285	(97.6)
Total	964	(98.0)	574	(97.6)	992	(91.4)	519	(98.7)	553	(95.0)	562	(96.6)
Completed scheduled end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product												
Insulin icodec	475	(96.5)	281	(95.6)	483	(89.1)	256	(97.3)	274	(94.2)	272	(93.8)
Daily basal insulin	479	(97.4)	283	(96.3)	493	(90.8)	253	(96.2)	269	(92.4)	283	(96.9)
Total	954	(97.0)	564	(95.9)	976	(90.0)	509	(96.8)	543	(93.3)	555	(95.4)
Completed scheduled end-of-treatment visit after permanent discontinuation of trial product												
Insulin icodec	7	(1.4)	7	(2.4)	13	(2.4)	4	(1.5)	4	(1.4)	5	(1.7)
Daily basal insulin	3	(0.6)	3	(1.0)	3	(0.6)	6	(2.3)	6	(2.1)	2	(0.7)
Total	10	(1.0)	10	(1.7)	16	(1.5)	10	(1.9)	10	(1.7)	7	(1.2)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Lack of efficacy criterion applies to all trials except ONWARDS 5, while both switch to another basal insulin analogue and intensification to a basal bolus regime or continuous use of bolus insulin only apply to ONWARDS 5. Scheduled end-of-treatment visit refers to week 26 visit for ONWARDS 2-4 and 6 (main part), and to week 52 visit for ONWARDS 1 (main part) and 5. 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).

6.1.2 Demographics and baseline characteristics - summary - full analysis set

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Number of subjects	984	588	1085	526	582	582
Sex, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Male	558 (56.7)	369 (62.8)	622 (57.3)	302 (57.4)	304 (52.2)	337 (57.9)
Female	426 (43.3)	219 (37.2)	463 (42.7)	224 (42.6)	278 (47.8)	245 (42.1)
Age (years)						
N	984	588	1085	526	582	582
Mean (SD)	59.0 (9.9)	58.1 (10.0)	59.3 (10.5)	62.5 (9.1)	59.8 (10.0)	44.2 (14.1)
Median	60.0	58.0	60.0	63.0	61.0	44.0
Min ; max	27.0 ; 84.0	26.0 ; 81.0	27.0 ; 94.0	26.0 ; 86.0	19.0 ; 85.0	18.0 ; 82.0
Age group, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
>=18 - <65 years	665 (67.6)	411 (69.9)	722 (66.5)	294 (55.9)	373 (64.1)	538 (92.4)
>=65 - <75 years	278 (28.3)	158 (26.9)	304 (28.0)	198 (37.6)	188 (32.3)	38 (6.5)
>=65 years	319 (32.4)	177 (30.1)	363 (33.5)	232 (44.1)	209 (35.9)	44 (7.6)
>=75 years	41 (4.2)	19 (3.2)	59 (5.4)	34 (6.5)	21 (3.6)	6 (1.0)
Race, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
White	650 (66.1)	354 (60.2)	971 (89.5)	298 (56.7)	370 (63.6)	448 (77.0)
Black or African American	27 (2.7)	15 (2.6)	52 (4.8)	23 (4.4)	21 (3.6)	11 (1.9)
Asian	274 (27.8)	165 (28.1)	47 (4.3)	196 (37.3)	188 (32.3)	123 (21.1)
Other	33 (3.4)	23 (3.9)	14 (1.3)	9 (1.7)	2 (0.3)	0
Missing	0	31 (5.3)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0
Ethnicity, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Not Hispanic or Latino	878 (89.2)	393 (66.8)	989 (91.2)	494 (93.9)	476 (81.8)	562 (96.6)
Hispanic or Latino	106 (10.8)	164 (27.9)	95 (8.8)	32 (6.1)	105 (18.0)	20 (3.4)
Missing	0	31 (5.3)	1 (0.1)	0	1 (0.2)	0

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, N: Number of subjects, SD: Standard deviation. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Other race includes American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander. Subjects from France did not report race and ethnicity.

Demographics and baseline characteristics - summary - full analysis set

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Region, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Europe	471 (47.9)	142 (24.1)	557 (51.3)	167 (31.7)	205 (35.2)	275 (47.3)
North America	220 (22.4)	149 (25.3)	528 (48.7)	139 (26.4)	133 (22.9)	191 (32.8)
South America	41 (4.2)	152 (25.9)	0	0	66 (11.3)	0
Africa	0	0	0	50 (9.5)	0	0
Asia	252 (25.6)	145 (24.7)	0	170 (32.3)	178 (30.6)	116 (19.9)

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, N: Number of subjects, SD: Standard deviation. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Other race includes American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander. Subjects from France did not report race and ethnicity.

Demographics and baseline characteristics - summary - full analysis set

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Country/area of residence, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Argentina	0	55 (9.4)	0	0	0	0
Austria	0	28 (4.8)	0	0	0	15 (2.6)
Belgium	0	0	0	0	18 (3.1)	0
Brazil	0	51 (8.7)	0	0	0	0
Bulgaria	0	0	0	33 (6.3)	0	0
Canada	0	54 (9.2)	181 (16.7)	0	0	29 (5.0)
China	0	100 (17.0)	0	0	0	0
Croatia	36 (3.7)	0	0	0	0	0
Czech Republic	0	51 (8.7)	0	0	0	0
Denmark	0	32 (5.4)	0	0	0	0
France	0	31 (5.3)	0	0	0	0
Germany	0	0	101 (9.3)	45 (8.6)	0	46 (7.9)
Greece	0	0	136 (12.5)	0	0	0
Hungary	0	0	142 (13.1)	0	0	0
India	88 (8.9)	0	0	0	93 (16.0)	36 (6.2)
Israel	37 (3.8)	0	0	0	0	0
Italy	46 (4.7)	0	0	0	40 (6.9)	35 (6.0)
Japan	164 (16.7)	0	0	100 (19.0)	85 (14.6)	80 (13.7)
Korea	0	0	0	70 (13.3)	0	0
Mexico	41 (4.2)	46 (7.8)	0	0	66 (11.3)	0
Netherlands	0	0	0	0	13 (2.2)	7 (1.2)
Poland	88 (8.9)	0	95 (8.8)	30 (5.7)	0	0
Portugal	0	0	0	29 (5.5)	0	0
Romania	0	0	0	0	39 (6.7)	0
Russia	117 (11.9)	0	0	0	95 (16.3)	67 (11.5)
Slovakia	63 (6.4)	0	0	0	0	0
South Africa	0	0	0	50 (9.5)	0	0
Spain	36 (3.7)	0	0	0	0	29 (5.0)
Taiwan	0	45 (7.7)	0	0	0	0
Turkey	0	0	83 (7.6)	0	0	31 (5.3)
Ukraine	0	0	0	30 (5.7)	0	0
United Kingdom	48 (4.9)	0	0	0	0	45 (7.7)
United States	220 (22.4)	95 (16.2)	347 (32.0)	139 (26.4)	133 (22.9)	162 (27.8)

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, N: Number of subjects, SD: Standard deviation. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Other race includes American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander. Subjects from France did not report race and ethnicity.

Demographics and baseline characteristics - summary - full analysis set

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Somker status, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Current smoker	169 (17.2)	84 (14.3)	199 (18.3)	73 (13.9)	67 (11.5)	84 (14.4)
Never smoked	562 (57.1)	320 (54.4)	551 (50.8)	280 (53.2)	368 (63.2)	391 (67.2)
Previous smoker	253 (25.7)	184 (31.3)	335 (30.9)	173 (32.9)	147 (25.3)	107 (18.4)
Body weight (kg)						
N	984	588	1084	526	582	582
Mean (SD)	84.7 (17.7)	84.5 (19.2)	93.8 (22.0)	82.6 (17.8)	84.3 (17.5)	77.9 (17.2)
Median	83.5	83.0	91.2	82.3	82.9	76.9
Min ; max	43.3 ; 142.0	43.5 ; 151.4	43.1 ; 208.4	40.8 ; 136.8	41.3 ; 143.1	39.6 ; 160.3
Body weight (lb)						
N	984	588	1084	526	582	582
Mean (SD)	186.8 (39.0)	186.3 (42.3)	206.7 (48.6)	182.2 (39.3)	185.8 (38.6)	171.7 (37.9)
Median	184.1	183.0	201.1	181.5	182.8	169.5
Min ; max	95.5 ; 313.1	95.9 ; 333.8	95.0 ; 459.5	89.9 ; 301.6	91.1 ; 315.5	87.3 ; 353.4
BMI (kg/m^2)						
N	984	588	1084	526	582	582
Mean (SD)	30.1 (4.9)	29.6 (5.1)	32.8 (7.0)	29.3 (5.0)	30.3 (5.0)	26.5 (4.8)
Median	29.9	28.8	31.5	29.0	30.2	26.0
Min ; max	15.4 ; 40.3	16.6 ; 41.1	17.7 ; 85.6	16.9 ; 40.6	18.1 ; 41.2	16.2 ; 46.6
BMI (kg/m^2), N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
<25	167 (17.0)	110 (18.7)	105 (9.7)	110 (20.9)	91 (15.6)	240 (41.2)
>=25 - <30	335 (34.0)	230 (39.1)	313 (28.8)	197 (37.5)	191 (32.8)	220 (37.8)
Missing	0	0	1 (0.1)	0	0	0
>=30 - <35	308 (31.3)	146 (24.8)	311 (28.7)	132 (25.1)	192 (33.0)	87 (14.9)
>=35	174 (17.7)	102 (17.3)	355 (32.7)	87 (16.5)	108 (18.6)	35 (6.0)

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, N: Number of subjects, SD: Standard deviation. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Other race includes American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander. Subjects from France did not report race and ethnicity.

6.1.3 Baseline diabetes characteristics - summary - full analysis set

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Number of subjects	984	588	1085	526	582	582
HbA1c (%)						
N	984	588	1084	526	582	582
Mean (SD)	8.5 (1.0)	8.5 (1.1)	8.9 (1.6)	8.1 (0.8)	8.3 (0.9)	7.6 (0.9)
Median	8.3	8.4	8.5	8.0	8.2	7.6
Min ; max	6.6 ; 12.8	6.7 ; 11.6	6.3 ; 16.3	6.4 ; 11.0	6.6 ; 12.9	5.1 ; 10.1
HbA1c, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
<8%	358 (36.4)	217 (36.9)	346 (31.9)	251 (47.7)	237 (40.7)	378 (64.9)
>=8%	626 (63.6)	371 (63.1)	738 (68.0)	275 (52.3)	345 (59.3)	204 (35.1)
Missing	0	0	1 (0.1)	0	0	0
HbA1c (mmol/mol)						
N	984	588	1084	526	582	582
Mean (SD)	69.1 (11.0)	69.6 (11.6)	74.0 (17.0)	65.4 (8.5)	67.2 (9.6)	59.7 (10.3)
Median	67.2	68.3	69.4	63.9	66.1	59.6
Min ; max	48.6 ; 116.4	49.7 ; 103.3	45.4 ; 154.7	46.5 ; 96.7	48.6 ; 117.5	32.2 ; 86.9
FPG (mmol/L)						
N	954	574	N/A	517	567	563
Mean (SD)	10.3 (2.8)	10.1 (2.8)	N/A	8.4 (2.5)	9.4 (3.3)	9.7 (4.1)
Median	9.9	9.5	N/A	8.2	8.9	9.0
Min ; max	4.1 ; 22.6	4.5 ; 24.3	N/A	2.9 ; 18.7	3.1 ; 24.2	2.2 ; 27.7
FPG (mg/dL)						
N	954	574	N/A	517	567	563
Mean (SD)	185.5 (50.3)	181.4 (50.4)	N/A	151.5 (44.3)	169.8 (59.0)	175.7 (73.1)
Median	178.4	171.2	N/A	147.8	160.4	162.2
Min ; max	73.9 ; 407.3	81.1 ; 437.9	N/A	52.3 ; 337.0	55.9 ; 436.1	39.6 ; 499.2

%: Percentage of subjects, CGM: Continuous glucose monitoring, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, FPG: Fasting plasma glucose, N: Number of subjects, SD: Standard deviation. N/A: Not applicable, FPG was not colledted in ONWARDS 5. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Baseline refers to week 0 except for renal function and hepatic function, these are evaluated at screening. Renal function categories are based on eGFR derived using the 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation. Impaired hepatic function is defined as having a total score of >2 according to a modified Child-Pugh classification based on low serum albumin and/or increased bilirubin.

Baseline diabetes characteristics - summary - full analysis set

	ONWARDS 1	ONWARDS 3	ONWARDS 5	ONWARDS 2	ONWARDS 4	ONWARDS 6
Duration of diabetes (years)						
N	984	588	1085	526	582	582
Mean (SD)	11.5 (6.7)	11.3 (6.6)	11.9 (7.3)	16.7 (8.1)	17.1 (8.4)	19.5 (13.0)
Median	10.8	10.6	11.2	15.5	16.5	17.2
Min ; max	0.5 ; 41.3	0.0 ; 40.7	0.2 ; 51.5	0.7 ; 51.3	0.6 ; 59.6	1.1 ; 62.5
Duration of diabetes (years), N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
<10 years	441 (44.8)	274 (46.6)	471 (43.4)	102 (19.4)	117 (20.1)	157 (27.0)
>=10 years	543 (55.2)	314 (53.4)	614 (56.6)	424 (80.6)	465 (79.9)	425 (73.0)
eGFR (mL/min/1.73m^2)						
N	984	587	1084	526	582	582
Mean (SD)	85.5 (18.9)	90.8 (18.9)	88.1 (20.7)	80.6 (19.3)	81.9 (20.4)	97.8 (19.2)
Median	88.0	95.0	92.0	84.0	84.0	98.0
Min ; max	26.0 ; 148.0	32.0 ; 140.0	17.0 ; 135.0	32.0 ; 140.0	33.0 ; 149.0	36.0 ; 161.0
Renal function (eGFR, mL/min/1.73m^2), N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Normal (>=90)	446 (45.3)	358 (60.9)	618 (57.0)	203 (38.6)	250 (43.0)	387 (66.5)
Mild impairment (>=60 - <90)	436 (44.3)	185 (31.5)	345 (31.8)	243 (46.2)	241 (41.4)	181 (31.1)
Moderate impairment (>=30 - <60)	101 (10.3)	44 (7.5)	113 (10.4)	80 (15.2)	91 (15.6)	14 (2.4)
Severe impairment (<30)	1 (0.1)	0	8 (0.7)	0	0	0
Missing	0	1 (0.2)	1 (0.1)	0	0	0
Hepatic function, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Normal	928 (94.3)	570 (96.9)	1044 (96.2)	498 (94.7)	552 (94.8)	566 (97.3)
Impaired	2 (0.2)	0	8 (0.7)	0	4 (0.7)	1 (0.2)
Missing	54 (5.5)	18 (3.1)	33 (3.0)	28 (5.3)	26 (4.5)	15 (2.6)
Personal CGM device use, N (%)						
N	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	526 (100.0)	582 (100.0)	582 (100.0)
Yes	0	0	0	23 (4.4)	102 (17.5)	0
No	0	0	0	503 (95.6)	480 (82.5)	0
Not Collected	984 (100.0)	588 (100.0)	1085 (100.0)	0	0	582 (100.0)

%: Percentage of subjects, CGM: Continuous glucose monitoring, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, FPG: Fasting plasma glucose, N: Number of subjects, SD: Standard deviation. N/A: Not applicable, FPG was not colledted in ONWARDS 5. Data from ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. Baseline refers to week 0 except for renal function and hepatic function, these are evaluated at screening. Renal function categories are based on eGFR derived using the 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation. Impaired hepatic function is defined as having a total score of >2 according to a modified Child-Pugh classification based on low serum albumin and/or increased bilirubin.

6.1.4 Antidiabetic non-insulin background medication at screening - summary - full analysis set

	ONWARDS 1		ONWARDS 3		ONWARDS 5		ONWARDS 2		ONWARDS 4	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	984		588		1085		526		582	
Metformin	885	(89.9)	530	(90.1)	998	(92.0)	440	(83.7)	385	(66.2)
SGLT-2i	359	(36.5)	214	(36.4)	474	(43.7)	173	(32.9)	168	(28.9)
GLP-1 RA	175	(17.8)	112	(19.0)	306	(28.2)	137	(26.0)	71	(12.2)
Injectable	171	(17.4)	112	(19.0)	296	(27.3)	136	(25.9)	71	(12.2)
Oral	4	(0.4)	0		9	(0.8)	1	(0.2)	0	
DPP-4i	347	(35.3)	156	(26.5)	306	(28.2)	128	(24.3)	83	(14.3)
SU	446	(45.3)	260	(44.2)	439	(40.5)	114	(21.7)	44	(7.6)
Alpha-glucosidase inhibitor	45	(4.6)	38	(6.5)	6	(0.6)	28	(5.3)	18	(3.1)
Thiazolidinediones	49	(5.0)	45	(7.7)	45	(4.1)	21	(4.0)	18	(3.1)
Glinides	26	(2.6)	11	(1.9)	13	(1.2)	19	(3.6)	2	(0.3)

%: Percentage of subjects, DPP-4i: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, GLP-1 RA: Glucagon-like peptide-1 receptor agonist, N: Number of subjects, SU: Sulfonylureas, SGLT-2i: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. Data from ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1.

adsl.xpt; variable(s): NA; criteria: FASFL == "Y" & STUDYID != "NN1436-4625"
adcm.xpt; variable(s): STDNM ADTYPE GLP1TYPE; criteria: FASFL == "Y" & STUDYID != "NN1436-4625" & CMCAT == "DIABETES CONCOMITANT MEDICATION" & SCSTT == "ONGOING AT" & CMCLASCD %in% c("A10BA", "A10BB", "A10BD", "A10BF", "A10BG", "A10BH", "A10BJ", "A10BK", "A10BX")
nn1436/nn1436-ise/submission_20221031_er
03NOV2022:23:19:56 - tcmantidiabsum/tcmantidiabsumfas.txt

6.1.5 Basal insulin at screening - summary - full analysis set

	ONWARDS 2		ONWARDS 4		ONWARDS 6	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	526		582		582	
Insulin degludec	148	(28.1)	140	(24.1)	233	(40.0)
Insulin glargine U100	219	(41.6)	278	(47.8)	186	(32.0)
Insulin glargine U300	82	(15.6)	123	(21.1)	109	(18.7)
Other	77	(14.6)	41	(7.0)	54	(9.3)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. Other basal insulin includes insulin detemir and isophane insulin. Data from ONWARDS 2, 4 and 6, only main part of ONWARDS 6.

adsl.xpt; variable(s): STDNM, INSTYP; criteria: STUDYID %in% c("NN1436-4478", "NN1436-4480", "NN1436-4625") & FASFL == "Y"
nn1436/nn1436-ise/submission_20221031_er
03NOV2022:23:13:15 - tcmbasalinstypsum/tcmbasalinstypsumfas.txt