# インスリン イコデク（遺伝子組換え）

## 2.7.4 臨床的安全性

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 ..... 10
表目次 ..... 12
略語一覧 ..... 17
2.7.4.1 医薬品への曝露 ..... 19
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 ..... 19
2.7.4.1.1.1 インスリン イコデクの対象疾患及び背景 ..... 19
2.7.4.1.1.2 非臨床安全性 ..... 19
2.7.4.1.1.3 臨床開発プログラムの概要 ..... 19
2.7.4.1.1.3.1 名称及び用語 ..... 21
2.7.4.1.1.3.1.1 第 3 相試験の主な試験デザインの特徴 ..... 21
2.7.4.1.1.3.1.2 試験参加前の糖尿病治療 ..... 22
2.7.4.1.1.3.1.3 インスリンの投与 ..... 25
2.7.4.1.1.3.2 第 2 相試験の主なデザインの特徴 ..... 26
2.7.4.1.1.3.3 盲検化 ..... 30
2.7.4.1.1.3.3.1 盲検化の方法の根拠 ..... 30
2.7.4.1.1.3.4 臨床試験に対する COVID-19 の影響 ..... 31
2.7.4.1.1.4 試験の併合及びグループ化 ..... 31
2.7.4.1.1.4.1 試験のグループ化 ..... 31
2.7.4.1.1.4.2 日本人における評価に用いるデータ ..... 32
2.7.4.1.1.4.3 第 2 相試験（2 型糖尿病患者） ..... 32
2.7.4.1.1.4.4 臨床薬理試験 ..... 33
2.7.4.1.1.5 本概要の全体的な構成 ..... 33
2.7.4.1.1.5.1 第 3 相の安全性データの提示 ..... 33
2.7.4.1.1.5.2 安全性評価の対象 ..... 33
2.7.4.1.1.5.2.1 安全性領域 ..... 34
2.7.4.1.1.6 本概要に記載したデータの cut-off date ..... 36
2.7.4.1.1.7 安全性データのソース ..... 36
2.7.4.1.1.8 安全性データの収集 ..... 37
2.7.4.1.1.8.1 症例の叙述及び症例報告書 ..... 43
2.7.4.1.1.9 統計手法及びデータの提示 ..... 44
2.7.4.1.1.9.1 解析対象集団 ..... 44
2.7.4.1.1.9.2 観察期間 ..... 44
2.7.4.1.1.9.3 有害事象及びイベント判定委員会により確認された事象 ..... 46
2.7.4.1.1.9.3.1 調整方法 ..... 46
2.7.4.1.1.9.3.2 併合データの有害事象の提示における cut-off ..... 47

2.7.4.1.1.9.3.3 有害事象の統計解析 ..... 47
2.7.4.1.1.9.3.4 注目すべき安全性領域の評価 ..... 47
2.7.4.1.1.9.3.5 サブグループにおける安全性データの評価 ..... 48
2.7.4.1.1.9.4 低血糖 ..... 49
2.7.4.1.1.9.5 心血管障害 ..... 50
2.7.4.1.1.9.5.1 心電図 ..... 50
2.7.4.1.1.9.5.2 眼の検査 ..... 51
2.7.4.1.1.9.6 身体所見 ..... 51
2.7.4.1.1.9.6.1 体重 ..... 51
2.7.4.1.1.9.7 臨床検査値及びバイタルサイン ..... 51
2.7.4.1.1.9.8 抗体 ..... 51
2.7.4.1.1.10 安全性データに寄与した試験の叙述 ..... 52
2.7.4.1.1.10.1 IcoSema（配合剤）の完了した試験 ..... 52
2.7.4.1.1.11 2022 年 9 月 19 日時点で進行中であったインスリン イコデク及び IcoSema の臨床試験 ..... 53
2.7.4.1.1.12 データベースロックから 2022 年 9 月 19 日までに更新された安全性データ ..... 53
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 ..... 53
2.7.4.1.2.1 曝露 ..... 53
2.7.4.1.2.2 総曝露期間 ..... 53
2.7.4.1.2.2.1 投与期間別の曝露状況 ..... 54
2.7.4.1.2.2.2 被験者背景及びベースライン特性別の曝露状況 ..... 54
2.7.4.1.2.3 被験者の内訳 ..... 55
2.7.4.1.2.3.1 被験者の内訳及び COVID-19 に関連する治験実施への影響 ..... 57
2.7.4.1.2.4 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 ..... 58
2.7.4.1.2.4.1 被験者背景 ..... 58
2.7.4.1.2.4.2 ベースライン特性 ..... 60
2.7.4.1.2.4.2.1 ベースラインの糖尿病の特性 ..... 61
2.7.4.1.2.4.3 既往歴及び併発疾患 ..... 63
2.7.4.1.2.4.4 併用薬剤 ..... 64
2.7.4.1.2.5 結論 ..... 67
2.7.4.2 有害事象 ..... 68
2.7.4.2.1 有害事象の解析 ..... 68
2.7.4.2.1.1 試験間の一貫性 ..... 68
2.7.4.2.1.2 有害事象（高頻度の有害事象を含む） ..... 70
2.7.4.2.1.2.1 背景及び方法 ..... 70
2.7.4.2.1.2.2 有害事象の概要 ..... 70
2.7.4.2.1.2.3 有害事象（器官別大分類及び基本語別） ..... 71
2.7.4.2.1.2.4 高頻度（5%以上）で報告された有害事象 ..... 72
2.7.4.2.1.2.4.1 第 3 相併合データ ..... 72

2.7.4.2.1.2.4.2　2 型糖尿病併合データ ..... 73
2.7.4.2.1.2.4.3　1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験） ..... 74
2.7.4.2.1.2.4.4　高頻度（5%以上）で報告され 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で発現した被験者の割合が同様又は高い有害事象 ..... 75
2.7.4.2.1.2.5　被験者の 1%以上 5%未満で報告された有害事象 ..... 75
2.7.4.2.1.2.5.1　第 3 相併合データ ..... 75
2.7.4.2.1.2.5.2　2 型糖尿病併合データ ..... 76
2.7.4.2.1.2.5.3　1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験） ..... 78
2.7.4.2.1.2.6　第 2 相試験及び臨床薬理試験で報告された有害事象 ..... 79
2.7.4.2.1.2.6.1　第 2 相試験（2 型糖尿病患者集団） ..... 79
2.7.4.2.1.2.6.2　臨床薬理試験 ..... 80
2.7.4.2.1.2.7　要約及び結論 ..... 84
2.7.4.2.1.3　死亡 ..... 84
2.7.4.2.1.3.1　背景及び方法 ..... 84
2.7.4.2.1.3.2　インスリン イコデクの臨床試験で報告された死亡の合計件数 ..... 84
2.7.4.2.1.3.3　第 3 相試験における死亡に至った有害事象及び死亡の概要 ..... 87
2.7.4.2.1.3.4　第 3 相試験における死亡に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）及び死亡（判定結果別） ..... 88
2.7.4.2.1.3.4.1　In-trial 観察期間中に発現した死亡に至った有害事象 ..... 88
2.7.4.2.1.3.4.2　イベント判定委員会による死亡の分類 ..... 90
2.7.4.2.1.3.5　結論 ..... 91
2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象 ..... 91
2.7.4.2.1.4.1　重篤な有害事象の概要 ..... 91
2.7.4.2.1.4.2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別） ..... 92
2.7.4.2.1.4.2.1　第 3 相試験 ..... 92
2.7.4.2.1.4.2.2　第 2 相試験（2 型糖尿病患者集団） ..... 94
2.7.4.2.1.4.2.3　臨床薬理試験 ..... 94
2.7.4.2.1.4.3　要約及び結論 ..... 94
2.7.4.2.1.5　治験薬投与の変更に至った有害事象 ..... 94
2.7.4.2.1.5.1　インスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与中止に至った有害事象 ..... 94
2.7.4.2.1.5.2　インスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与一時中断に至った有害事象 ..... 95
2.7.4.2.1.5.3　インスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与量減量に至った有害事象 ..... 95
2.7.4.2.1.5.4　インスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与量増量に至った有害事象 ..... 96
2.7.4.2.1.6　低血糖 ..... 96

2.7.4.2.1.6.1　背景及び方法 ..... 96
2.7.4.2.1.6.2　2 型糖尿病患者集団（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験）における低血糖 ..... 98
2.7.4.2.1.6.2.1　重大な低血糖（レベル 3） ..... 98
2.7.4.2.1.6.2.2　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） ..... 100
2.7.4.2.1.6.2.3　低血糖の警告値（レベル 1） ..... 103
2.7.4.2.1.6.2.4　2 型糖尿病患者における低血糖の再発 ..... 104
2.7.4.2.1.6.2.5　低血糖の発現状況の推移 ..... 106
2.7.4.2.1.6.2.6　低血糖の持続時間 ..... 110
2.7.4.2.1.6.2.7　血糖値が目標範囲未満の時間（TBR：Time below range） ..... 111
2.7.4.2.1.6.2.8　2 型糖尿病における低血糖に対する症状及び拮抗反応 ..... 111
2.7.4.2.1.6.2.9　血糖コントロールを達成した状態での低血糖 ..... 112
2.7.4.2.1.6.3　1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）における低血糖 ..... 113
2.7.4.2.1.6.3.1　重大な低血糖（レベル 3） ..... 113
2.7.4.2.1.6.3.2　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） ..... 114
2.7.4.2.1.6.3.3　低血糖の警告値（レベル 1） ..... 116
2.7.4.2.1.6.3.4　1 型糖尿病患者における低血糖の再発 ..... 116
2.7.4.2.1.6.3.5　低血糖の発現状況の推移 ..... 118
2.7.4.2.1.6.3.6　低血糖の持続時間 ..... 121
2.7.4.2.1.6.3.7　血糖値が目標範囲未満の時間（TBR：Time below range） ..... 121
2.7.4.2.1.6.3.8　血糖コントロールを達成した状況での低血糖 ..... 121
2.7.4.2.1.6.4　第 3 相試験における低血糖及び有害事象として報告されたその他の低血糖 ..... 122
2.7.4.2.1.6.5　第 2 相試験（2 型糖尿病患者集団）における低血糖 ..... 125
2.7.4.2.1.6.6　結論 ..... 126
2.7.4.2.1.7　器官別又は症候群別有害事象の解析 ..... 128
2.7.4.2.2　注目すべき安全性領域 ..... 128
2.7.4.2.2.1　新生物 ..... 128
2.7.4.2.2.1.1　背景及び方法 ..... 128
2.7.4.2.2.1.2　新生物－MedDRA 検索 ..... 129
2.7.4.2.2.1.3　結論 ..... 132
2.7.4.2.2.2　網膜障害 ..... 132
2.7.4.2.2.2.1　背景及び方法 ..... 132
2.7.4.2.2.2.2　糖尿病網膜症又は黄斑症－MedDRA 検索 ..... 132
2.7.4.2.2.2.2.1　眼の検査 ..... 134
2.7.4.2.2.2.3　結論 ..... 135
2.7.4.2.2.3　高血糖（糖尿病ケトアシドーシスを含む） ..... 135
2.7.4.2.2.3.1　背景及び方法 ..... 135
2.7.4.2.2.3.2　高血糖（糖尿病ケトアシドーシスを含む）－MedDRA 検索 ..... 136
2.7.4.2.2.3.3　血糖値が目標範囲を超えた時間（TAR：Time above range） ..... 137

2.7.4.2.2.3.4　結論 ..... 138
2.7.4.2.2.4　低カリウム血症 ..... 138
2.7.4.2.2.4.1　背景及び方法 ..... 138
2.7.4.2.2.4.2　低カリウム血症－MedDRA 検索 ..... 138
2.7.4.2.2.4.3　結論 ..... 139
2.7.4.2.2.5　その他の糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害） ..... 139
2.7.4.2.2.5.1　背景及び方法 ..... 139
2.7.4.2.2.5.2　その他の糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害）－MedDRA 検索 ..... 139
2.7.4.2.2.5.3　eGFR の評価 ..... 141
2.7.4.2.2.5.4　結論 ..... 141
2.7.4.2.2.6　臨床的に問題となる末梢性浮腫 ..... 141
2.7.4.2.2.6.1　背景及び方法 ..... 141
2.7.4.2.2.6.2　臨床的に問題となる末梢性浮腫－MedDRA 検索 ..... 141
2.7.4.2.2.6.3　結論 ..... 142
2.7.4.2.2.7　リポジストロフィー ..... 143
2.7.4.2.2.7.1　背景及び方法 ..... 143
2.7.4.2.2.7.2　リポジストロフィー－MedDRA 検索 ..... 143
2.7.4.2.2.7.3　結論 ..... 143
2.7.4.2.2.8　限局性アミロイドーシス ..... 144
2.7.4.2.2.8.1　背景及び方法 ..... 144
2.7.4.2.2.8.2　限局性アミロイドーシス－MedDRA 検索 ..... 144
2.7.4.2.2.8.3　結論 ..... 144
2.7.4.2.2.9　心血管障害 ..... 144
2.7.4.2.2.9.1　背景及び方法 ..... 144
2.7.4.2.2.9.2　判定された心血管系事象 ..... 145
2.7.4.2.2.9.3　心電図 ..... 147
2.7.4.2.2.9.4　MACE のメタアナリシス ..... 148
2.7.4.2.2.9.5　結論 ..... 149
2.7.4.2.2.10　注射部位反応 ..... 150
2.7.4.2.2.10.1　背景及び方法 ..... 150
2.7.4.2.2.10.2　注射部位反応－MedDRA 検索 ..... 150
2.7.4.2.2.10.3　結論 ..... 153
2.7.4.2.2.11　過敏症反応 ..... 153
2.7.4.2.2.11.1　背景及び方法 ..... 153
2.7.4.2.2.11.2　過敏症反応－MedDRA 検索 ..... 154
2.7.4.2.2.11.3　治験責任医師の報告による全身性過敏症反応 ..... 156
2.7.4.2.2.11.4　第 2 相試験及び臨床薬理試験における過敏症反応 ..... 159
2.7.4.2.2.11.5　結論 ..... 160

2.7.4.2.2.12 抗体産生に関連する免疫原性.....160
2.7.4.2.2.12.1 背景及び方法.....160
2.7.4.2.2.12.2 臨床効果の変化をもたらす抗体産生－MedDRA 検索.....160
2.7.4.2.2.12.3 抗インスリン イコデク抗体－ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験.....160
2.7.4.2.2.12.4 結論.....161
2.7.4.2.2.13 稀な事象.....162
2.7.4.2.2.13.1 背景及び方法.....162
2.7.4.2.2.13.2 事前に規定した稀な事象の MedDRA 検索で特定された有害事象－MedDRA 検索.....162
2.7.4.2.2.13.3 結論.....164
2.7.4.2.3 個別有害事象の文章による説明.....165
2.7.4.2.4 日本人被験者を組み入れた第 3 相試験.....165
2.7.4.2.4.1 有害事象の概要.....165
2.7.4.2.4.2 注目すべき安全性領域.....168
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....172
2.7.4.3.1 血液学的検査.....172
2.7.4.3.2 血液生化学的検査.....172
2.7.4.3.3 脂質.....173
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....175
2.7.4.4.1 身体所見.....175
2.7.4.4.1.1 体重.....175
2.7.4.4.1.1.1 結論.....177
2.7.4.4.2 バイタルサイン.....177
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....178
2.7.4.5.1 内因性要因別の有害事象.....178
2.7.4.5.1.1 背景及び方法.....178
2.7.4.5.1.2 性別.....178
2.7.4.5.1.2.1 男女別の有害事象の概要.....178
2.7.4.5.1.2.2 器官別大分類及び基本語別及び男女別の有害事象.....178
2.7.4.5.1.3 年齢.....179
2.7.4.5.1.3.1 年齢別の有害事象の概要.....179
2.7.4.5.1.3.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象.....180
2.7.4.5.1.4 人種.....181
2.7.4.5.1.4.1 人種別の有害事象の概要.....181
2.7.4.5.1.4.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象.....181
2.7.4.5.1.5 民族.....182
2.7.4.5.1.5.1 民族別の有害事象の概要.....182
2.7.4.5.1.5.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象.....182

2.7.4.5.1.6 ベースラインの HbA1c ..... 183
2.7.4.5.1.6.1 ベースラインの HbA1c 別の有害事象の概要 ..... 183
2.7.4.5.1.6.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象 ..... 184
2.7.4.5.1.7 糖尿病罹病期間 ..... 184
2.7.4.5.1.7.1 糖尿病罹病期間別の有害事象の概要 ..... 184
2.7.4.5.1.7.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象 ..... 185
2.7.4.5.1.8 ベースラインの BMI ..... 185
2.7.4.5.1.8.1 BMI 別の有害事象の概要 ..... 186
2.7.4.5.1.8.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象 ..... 186
2.7.4.5.1.9 ベースラインの腎機能 ..... 187
2.7.4.5.1.9.1 ベースラインの腎機能別の有害事象の概要 ..... 187
2.7.4.5.1.9.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象 ..... 187
2.7.4.5.1.10 ベースラインの肝機能 ..... 188
2.7.4.5.1.10.1 ベースラインの肝機能別の有害事象の概要 ..... 189
2.7.4.5.1.10.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象 ..... 189
2.7.4.5.1.11 結論 ..... 189
2.7.4.5.1.12 日本人被験者を組み入れた第 3 相試験 ..... 189
2.7.4.5.2 外因性要因 ..... 196
2.7.4.5.2.1 背景及び方法 ..... 196
2.7.4.5.2.2 地域 ..... 197
2.7.4.5.2.2.1 地域別の有害事象の概要 ..... 197
2.7.4.5.2.2.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象 ..... 197
2.7.4.5.2.3 試験参加前のインスリン治療 ..... 198
2.7.4.5.2.3.1 試験参加前のインスリン治療別の有害事象の概要 ..... 198
2.7.4.5.2.3.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象 ..... 199
2.7.4.5.2.4 COVID-19 試験への同時参加 ..... 199
2.7.4.5.2.5 結論 ..... 200
2.7.4.5.3 日本人集団と全集団における結果の一貫性の検討 ..... 200
2.7.4.5.3.1 背景及び方法 ..... 200
2.7.4.5.3.2 日本人集団と全集団との一貫性：被験者の内訳及び曝露量 ..... 200
2.7.4.5.3.3 日本人集団と全集団との一貫性：有害事象及び低血糖 ..... 200
2.7.4.5.3.4 日本人集団と全集団における安全性の結果の一貫性に関する結論 ..... 209
2.7.4.5.4 薬物相互作用 ..... 209
2.7.4.5.5 妊娠及び授乳時の使用 ..... 209
2.7.4.5.5.1 背景及び方法 ..... 209
2.7.4.5.5.2 妊娠－完了したすべての試験 ..... 210
2.7.4.5.5.2.1 完了した試験 ..... 210
2.7.4.5.6 乱用又は誤用を含む投薬過誤 ..... 210

2.7.4.5.6.1　背景及び方法 ..... 210
2.7.4.5.6.2　誤用及び乱用を含む投薬過誤－MedDRA 検索 ..... 210
2.7.4.5.6.3　結論 ..... 212
2.7.4.5.7　治験薬による病原体感染の疑い ..... 212
2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象 ..... 212
2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 212
2.7.4.5.10　テクニカルな苦情 ..... 212
2.7.4.5.11　ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の延長パートのデータ ..... 213
2.7.4.5.11.1　全般的な曝露状況 ..... 214
2.7.4.5.11.2　有害事象 ..... 214
2.7.4.5.11.3　その他の安全性評価 ..... 222
2.7.4.5.11.4　特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 222
2.7.4.5.11.5　結論 ..... 223
2.7.4.6　市販後データ ..... 224
参考文献 ..... 225

2.7.4.7　付録
2.7.4.7.1　曝露状況及びベースライン特性
2.7.4.7.2　有害事象
2.7.4.7.3　注目すべき安全性領域（イベント判定委員会が評価した事象を含む）
2.7.4.7.4　低血糖
2.7.4.7.5　臨床検査値の評価
2.7.4.7.6　身体所見、バイタルサイン、体重及び心電図
2.7.4.7.7　特別な患者集団及び状況下における安全性
2.7.4.7.8　進行中の試験（延長パートを含む）における曝露期間
2.7.4.7.9　有害事象の叙述の一覧
2.7.4.7.10　注目すべき安全性領域内の MedDRA 検索
2.7.4.7.11　イベント判定のための MedDRA 基本語検索式（PTQ）
2.7.4.7.12　進行中の試験（延長パートを含む）の安全性データ
2.7.4.7.13　データベースロック後に更新された安全性データ
2.7.4.7.14　重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象（試験別）
2.7.4.7.15　注目すべき安全性領域（試験別）
2.7.4.7.16　特別な患者集団における安全性（試験別）
2.7.4.7.17　主要な心血管イベント（MACE）報告書の統計解析計画書
2.7.4.7.18　主要な心血管イベント（MACE）報告書
2.7.4.7.19　過敏症報告書の要約
2.7.4.7.20　ONWARDS 6 試験における重大な低血糖（レベル 3）を発現した被験者の一覧
2.7.4.7.21　ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験（延長パートを含む）：重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象（試験別）

2.7.4.7.22 ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験（延長パートを含む）：低血糖

2.7.4.7.23 ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験（延長パートを含む）：注目すべき安全性領域（試験別）

2.7.4.7.24 ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験（延長パートを含む）：特別な患者集団における安全性（試験別）

## 図目次

ページ

図 2.7.4.1-1 臨床開発プログラムの概要 ..... 20

図 2.7.4.1-2 事象の種類及び記入するフォームならびに報告期限についてのフローチャート ..... 43

図 2.7.4.1-3 26 週間の第 3 相試験における on-treatment 観察期間の終了日の例 ..... 45

図 2.7.4.2-1 高頻度（5%以上）で報告された有害事象（基本語及び試験別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロットー安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 70

図 2.7.4.2-2 有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－概要－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 71

図 2.7.4.2-3 有害事象（器官別大分類別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドット及びフォレストプロットー安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 72

図 2.7.4.2-4 2 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約 ..... 102

図 2.7.4.2-5 2 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）（試験別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－平均累積関数－安全性解析対象集団 ..... 108

図 2.7.4.2-6 2 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）（試験及び投与後の日数別）－ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－棒グラフー安全性解析対象集団 ..... 110

図 2.7.4.2-7 2 型糖尿病患者集団において評価した投与期間の終了時点で重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現せずに HbA1c 7.0%未満を達成した被験者－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団 ..... 112

図 2.7.4.2-8 1 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 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）、重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数－main-on-treatment 観察期間 ..... 115

図 2.7.4.2-9 低血糖を 20 件以上発現した被験者における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現日－main-on-treatment 観察期間 ..... 117

図 2.7.4.2-10　1 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）－main-on-treatment 観察期間－平均累積関数－安全性解析対象集団 ..... 119
図 2.7.4.2-11　1 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）（投与後の日数別）－main-on-treatment 観察期間－棒グラフ－安全性解析対象集団（ONWARDS 6 試験） ..... 120
図 2.7.4.2-12　1 型糖尿病患者集団における最後の 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 7.0%未満又は 6.5%以下を達成した被験者 ..... 122
図 2.7.4.2-13　イベント判定委員会により確認された MACE の最初の発現までの期間－累積発現率プロット－in-trial 観察期間－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 149
図 2.7.4.4-1　体重のベースラインから治験終了までの変化量（試験別）－in-trial 観察期間－投与群間差の推定値のプロット－最大の解析対象集団 ..... 176
図 2.7.4.5-1　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（男女別及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 179
図 2.7.4.5-2　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（年齢グループ及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 180
図 2.7.4.5-3　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（人種及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ド　トプロ　ト－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 182
図 2.7.4.5-4　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（民族及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ド　トプロ　ト－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 183
図 2.7.4.5-5　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（ベースラインの HbA1c 及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 184
図 2.7.4.5-6　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（糖尿病罹病期間及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 185
図 2.7.4.5-7　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（ベースラインの BMI 及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 186
図 2.7.4.5-8　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（ベースラインの腎機能及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 188

図 2.7.4.5-9　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（地域及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ド　トプロ　トー安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）.....198
図 2.7.4.5-10　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（試験参加前のインスリン治療及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロットー安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）.....199
図 2.7.4.5-11　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）（試験別）－on-treatment 観察期間－平均累積関数－安全性解析対象集団（ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験）.....221

## 表目次

ページ

表 2.7.4.1-1　第 3 相試験の主な試験デザインの特徴－ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験.....23
表 2.7.4.1-2　ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験における Basal インスリンの投与量調節.....26
表 2.7.4.1-3　第 2 相試験の主な試験デザインの特徴.....28
表 2.7.4.1-4　評価した安全性領域及び評価対象の概要.....34
表 2.7.4.1-5　第 3 相試験（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験）における安全性データの収集.....38
表 2.7.4.1-6　有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数の調整に用いた試験の重み.....47
表 2.7.4.1-7　安全性データの評価に用いたサブグループ.....48
表 2.7.4.1-8　低血糖の分類.....49
表 2.7.4.1-9　併合及び試験別の曝露状況－要約－安全性解析対象集団.....53
表 2.7.4.1-10　期間（月）別の曝露状況－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）.....54
表 2.7.4.1-11　被験者背景別の曝露状況－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）.....55
表 2.7.4.1-12　被験者の内訳－要約（第 3 相併合データ）.....56
表 2.7.4.1-13　被験者の内訳及び COVID-19 に関連する治験実施への影響－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）.....58
表 2.7.4.1-14　被験者背景－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）.....59
表 2.7.4.1-15　ベースライン特性－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）.....61
表 2.7.4.1-16　ベースラインの糖尿病の特性－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）.....63
表 2.7.4.1-17　スクリーニング前又はスクリーニング時点での糖尿病合併症－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）.....64
表 2.7.4.1-18　スクリーニング時点で最も多く使用されていた糖尿病治療薬（試験別）.....65
表 2.7.4.1-19　スクリーニング時点で最も多く使用されていた非糖尿病治療薬（試験別）.....66
表 2.7.4.2-1　第 3 相試験で報告された有害事象の要約－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団.....69

表 2.7.4.2-2 高頻度（5%以上）で報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 73
表 2.7.4.2-3 高頻度（5%以上）で報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（2 型糖尿病併合データ） ..... 74
表 2.7.4.2-4 高頻度（5%以上）で報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）－main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（ONWARDS 6 試験） ..... 74
表 2.7.4.2-5 高頻度（1%以上）で報告され 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で発現した被験者の割合が同様又は高い有害事象（器官別大分類及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 76
表 2.7.4.2-6 高頻度（1%以上）で報告され 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で発現した被験者の割合が同様又は高い有害事象（器官別大分類及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（2 型糖尿病併合データ） ..... 77
表 2.7.4.2-7 高頻度（1%以上）で報告され 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で発現した被験者の割合が同様又は高い有害事象（器官別大分類及び基本語別）－main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（ONWARDS 6 試験） ..... 78
表 2.7.4.2-8 臨床薬理試験における有害事象 ..... 82
表 2.7.4.2-9 すべての死亡の概要（試験及び投与群別）－第 3 相試験 ..... 85
表 2.7.4.2-10 死亡－詳細－in-trial 観察期間－第 3 相試験 ..... 85
表 2.7.4.2-11 死亡に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 89
表 2.7.4.2-12 イベント判定委員会の判定による死因－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 90
表 2.7.4.2-13 重篤な有害事象－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 92
表 2.7.4.2-14 重篤な有害事象の基本語（0.3%超）－in-trial 観察期間－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 93
表 2.7.4.2-15 既存の持効型 Basal インスリン製剤で報告された低血糖に関するデータ ..... 98
表 2.7.4.2-16 2 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団 ..... 99
表 2.7.4.2-17 2 型糖尿病患者集団における重大な夜間低血糖（レベル 3）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団 ..... 100

表 2.7.4.2-18　2 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団 ..... 101
表 2.7.4.2-19　2 型糖尿病患者集団における重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団 ..... 103
表 2.7.4.2-20　2 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）（試験別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－合計発現件数別の要約－安全性解析対象集団 ..... 106
表 2.7.4.2-21　1 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）－main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団 ..... 113
表 2.7.4.2-22　1 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）－main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団 ..... 115
表 2.7.4.2-23　1 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）－main-on-treatment 観察期間－合計発現件数別の要約－安全性解析対象集団 ..... 117
表 2.7.4.2-24　低血糖及び有害事象として報告されたその他の低血糖（器官別大分類及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団 ..... 123
表 2.7.4.2-25　低血糖に関連する重篤な有害事象の詳細－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団 ..... 124
表 2.7.4.2-26　新生物（事前に規定した MedDRA 検索）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 130
表 2.7.4.2-27　新生物（事前に規定した MedDRA 検索）－インスリン イコデク群又は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の被験者の 0.2%以上で報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 131
表 2.7.4.2-28　糖尿病網膜症又は黄斑症（事前に規定した MedDRA 検索）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 133
表 2.7.4.2-29　糖尿病網膜症又は黄斑症（事前に規定した MedDRA 検索）－インスリン イコデク群又は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の被験者の 0.5%以上で報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 134
表 2.7.4.2-30　眼底検査及び眼底写真－ベースラインから評価した投与期間終了まで－on-treatment 観察期間/main-on treatment 観察期間－安全性解析対象集団 ..... 135
表 2.7.4.2-31　糖尿病ケトアシドーシスを含む高血糖（事前に規定した MedDRA 検索）（器官別大分類及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 137

表 2.7.4.2-32 その他の糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害）（事前に規定した MedDRA 検索）（器官別大分類及び基本語別）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 140
表 2.7.4.2-33 臨床的に問題となる末梢性浮腫（事前に規定した MedDRA 検索）－器官別大分類及び基本語別の有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 142
表 2.7.4.2-34 死亡及び心血管系事象の判定 ..... 145
表 2.7.4.2-35 判定の対象となったすべての事象－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 145
表 2.7.4.2-36 イベント判定委員会により確認された心血管系事象－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 147
表 2.7.4.2-37 イベント判定委員会により確認された MACE の最初の発現までの期間－Cox 比例ハザード解析－in-trial 観察期間－ 安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 148
表 2.7.4.2-38 注射部位反応（事前に規定した MedDRA 検索）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 151
表 2.7.4.2-39 過敏症反応（事前に規定した MedDRA 検索）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 155
表 2.7.4.2-40 全身性過敏症反応（治験責任医師の報告による）－器官別大分類及び基本語別の有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 157
表 2.7.4.2-41 稀な事象（事前に規定した MedDRA 検索）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 163
表 2.7.4.2-42 有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験） ..... 167
表 2.7.4.2-43 注目すべき安全性領域の概要（試験別）－安全性解析対象集団（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験） ..... 169
表 2.7.4.3-1 血液学的検査値－出力データ及びハイパーリンクの一覧 ..... 172
表 2.7.4.3-2 血液生化学的検査値－出力データ及びハイパーリンクの一覧 ..... 173
表 2.7.4.3-3 脂質－出力データ及びハイパーリンクの一覧 ..... 174
表 2.7.4.4-1 体重のベースラインから投与終了までの変化量（試験別）－in-trial 観察期間－補足的解析－最大の解析対象集団 ..... 176
表 2.7.4.5-1 日本人被験者を組み入れた第 3 相試験における年齢グループ別の有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団 ..... 190
表 2.7.4.5-2 日本人被験者を組み入れた第 3 相試験におけるベースラインの腎機能別の有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団 ..... 193
表 2.7.4.5-3 日本人被験者を組み入れた第 3 相試験におけるベースラインの肝機能別の有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団 ..... 195

表 2.7.4.5-4 有害事象－main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団－ONWARDS 1 試験（4477 試験） ..... 202
表 2.7.4.5-5 有害事象－on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団－ONWARDS 2 試験（4478 試験） ..... 203
表 2.7.4.5-6 有害事象－on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団－ONWARDS 4 試験（4480 試験） ..... 204
表 2.7.4.5-7 有害事象－main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団－ONWARDS 6 試験（4625 試験） ..... 205
表 2.7.4.5-8 低血糖（分類別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－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） ..... 208
表 2.7.4.5-9 インスリン イコデク臨床開発プログラムで報告された妊娠 ..... 210
表 2.7.4.5-10 誤用及び乱用を含む投薬過誤（事前に規定した MedDRA 検索）－器官別大分類及び基本語別の有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ） ..... 211
表 2.7.4.5-11 試験別の曝露状況－要約－安全性解析対象集団〔延長パートを含む ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験（4477 試験及び 4625 試験）〕 ..... 214
表 2.7.4.5-12 全試験期間の有害事象－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団〔ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験（4477 試験及び 4625 試験）〕 ..... 215
表 2.7.4.5-13 全試験期間のすべての死亡の概要（試験及び投与群別）－延長パートを含む ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験（4477 試験及び 4625 試験） ..... 215
表 2.7.4.5-14 全試験期間の死亡－詳細－in-trial 観察期間－延長パートを含む ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験（4477 試験及び 4625 試験） ..... 216
表 2.7.4.5-15 低血糖（分類別）－on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験） ..... 220

## 略語一覧

| | | |
|---|---|---|
| AE | : | adverse event（有害事象） |
| ALT | : | alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ） |
| AMI | : | acute myocardial infarction（急性心筋梗塞） |
| AST | : | aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ） |
| ATC | : | anatomical therapeutic chemical（解剖治療化学分類） |
| ATP | : | adenosine triphosphate（アデノシン三リン酸） |
| BG | : | blood glucose（血糖値） |
| BMI | : | body mass index（体容量指数） |
| CI | : | confidence interval（信頼区間） |
| CKD | : | chronic kidney disease（慢性腎臓病） |
| COVID-19 | : | coronavirus disease 2019（新型コロナウイルス感染症） |
| CRF | : | case report form（症例報告書） |
| CS | : | clinically significant（臨床的に問題となる） |
| CTR | : | clinical trial report（治験総括報告書） |
| CV | : | cardiovascular（心血管） |
| CYP | : | cytochrome P-450（チトクローム P450） |
| DBL | : | database lock（データベースロック） |
| EAC | : | event adjudication committee（イベント判定委員会） |
| ECG | : | electrocardiogram（心電図） |
| eCRF | : | electronic case report form（電子症例報告書） |
| eGFR | : | estimated glomerular filtration rate（推算糸球体濾過量） |
| EMA | : | European Medicines Agency（欧州医薬品庁） |
| ERR | : | estimated rate ratio（単位時間あたりの発現件数の比の推定値） |
| ETD | : | estimated treatment difference（投与群間差の推定値） |
| EU | : | European Union（欧州連合） |
| FAS | : | full analysis set（最大の解析対象集団） |
| FDA | : | U.S. Food and Drug Administration（米国食品医薬品局） |
| GLP-1 | : | glucagon-like peptide-1（グルカゴン様ペプチド-1） |
| HbA1c | : | glycosylated haemoglobin（グリコヘモグロビン） |
| HR | : | hazard ratio（ハザード比） |
| ICH | : | International Council for Harmonisation（日米 EU 医薬品規制調和国際会議） |
| IT | : | in-trial |
| J-NDA | : | Japanese New Drug Application（医薬品製造販売承認申請） |
| MACE | : | major adverse cardiovascular events（主要な心血管イベント） |
| MedDRA | : | Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集） |
| MOT | : | main-on-treatment |
| NN | : | Novo Nordisk（ノボ ノルディスク社） |
| NSTEMI | : | non-ST-segment-elevation myocardial infarction（非 ST 上昇型心筋梗塞） |
| ONWARDS 1 | : | NN1436-4477 |
| ONWARDS 2 | : | NN1436-4478 |
| ONWARDS 3 | : | NN1436-4479 |
| ONWARDS 4 | : | NN1436-4480 |
| ONWARDS 5 | : | NN1436-4481 |
| ONWARDS 6 | : | NN1436-4625 |
| OT | : | on-treatment |
| PD | : | pharmacodynamic(s)（薬力学的作用） |
| PG | : | plasma glucose〔血糖値（血漿）〕 |
| PK | : | pharmacokinetic(s)（薬物動態） |

| | | |
|---|---|---|
| PT | : | preferred term（基本語） |
| PYE | : | patient years of exposure（曝露人・年） |
| PYO | : | patient years of observation（観察人・年） |
| RI | : | renal impairment（腎機能障害） |
| SAE | : | serious adverse event（重篤な有害事象） |
| SAS | : | safety analysis set（安全性解析対象集団） |
| SGLT2i | : | sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor（ナトリウム・グルコース共役輸送体-2 阻害薬） |
| SMPG | : | self-measured plasma glucose（血糖自己測定） |
| STEMI | : | ST-segment-elevation myocardial infarction（ST 上昇型心筋梗塞） |
| T1D | : | type 1 diabetes mellitus（1 型糖尿病） |
| T2D | : | type 2 diabetes mellitus（2 型糖尿病） |
| TAR | : | time above range（目標範囲を超えた時間） |
| TBR | : | time below range（目標範囲未満の時間） |
| TFL | : | tables, figures and listings（表、図及び一覧表） |
| US | : | United States（米国） |
| USA | : | United States of America（アメリカ合衆国） |

## 2.7.4.1　医薬品への曝露

### 2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

#### 2.7.4.1.1.1　インスリン イコデクの対象疾患及び背景

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。インスリンイコデクの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 位のグルタミン酸への置換、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 型糖尿病又は 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 回皮下投与の安全性に関するデータを提示する。

#### 2.7.4.1.1.2　非臨床安全性

インスリン イコデクの包括的な非臨床評価を実施した。非臨床プログラムでは、反復投与毒性、生殖発生毒性、局所刺激性及びがん原性を評価した試験に基づき、ヒトにおけるインスリン イコデク長期皮下投与に対する安全性上の懸念はないことが示された。非臨床開発プログラムでは、既知のインスリンの薬理作用に起因する所見がみられたが、インスリンの過剰な薬理作用（低血糖）に起因するもの以外に有害作用は認められなかった。詳細は Module 2.4 に記載する。

#### 2.7.4.1.1.3　臨床開発プログラムの概要

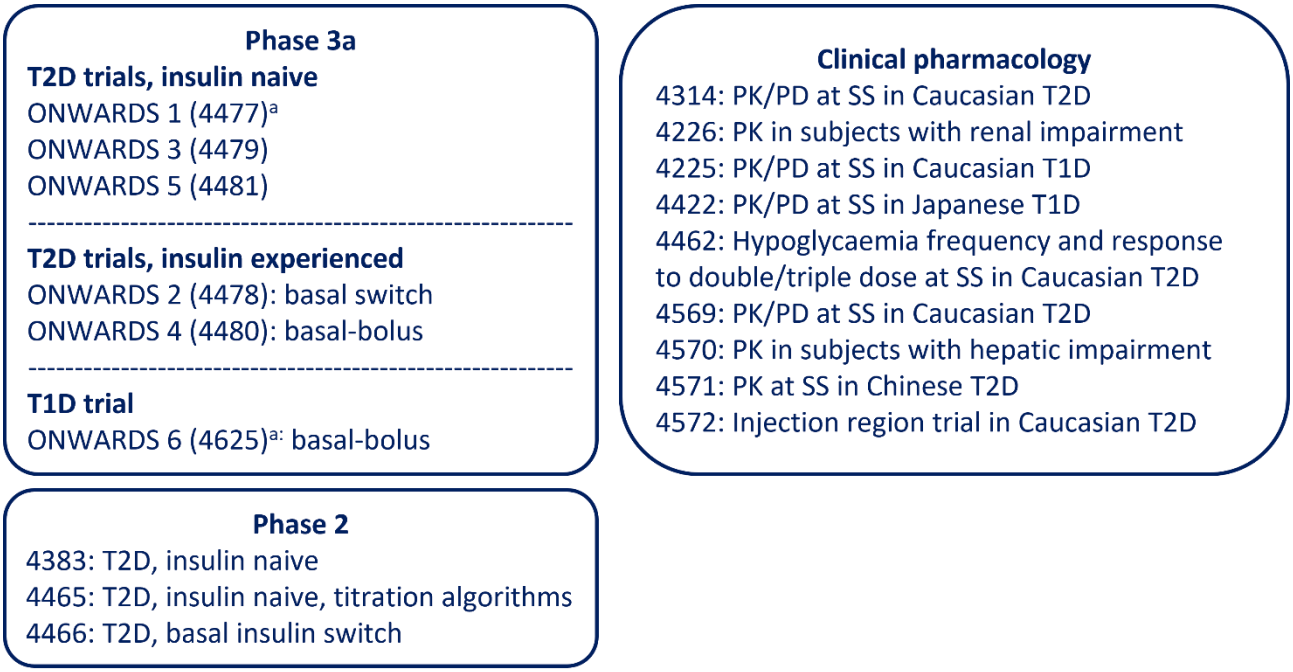
当該承認申請のための週 1 回投与のインスリン イコデクの臨床開発プログラムは、18 試験のデータから構成される（図 2.7.4.1-1）。

- 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）
- 探索的第 2 相試験：3 試験
- 臨床薬理試験：9 試験

本概要では、ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の延長パートが進行中であった 2022 年 9 月 19 日の cut-off date までのデータを主に記載する。完了した ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の

延長パートのデータについては、2.7.4.5.11 項に別途記載する。ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の延長パートの cut-off date は 2022 年 12 月 22 日である。

図 2.7.4.1-1　　臨床開発プログラムの概要




**Notes:** "Insulin experienced" is subjects previously on basal insulin or basal-bolus regimen. [a] Except for Section 2.7.4.5.11, data from main part of trial is included in this summary. Only section 2.7.4.5.11 includes data from completed extension part of trial.
**Abbreviations:** PD = pharmacodynamics; PK = pharmacokinetics; SS = steady state; T1D = type 1 diabetes; T2D = type 2 diabetes.

インスリン イコデク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、対象患者集団においてインスリン イコデクの安全性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ため、インスリン イコデクの安全性を評価するための主要なエビデンスとなっている。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 型糖尿病患者で構成されている（図 2.7.4.1-1）。第 3 相試験の主なデザインの特徴を 2.7.4.1.1.3.1.1 項に要約する。第 2 相試験及び臨床薬理試験で収集したデータも安全性の評価に寄与している。第 2 相試験の主なデザインの特徴を 2.7.4.1.1.3.2 項に記載し、臨床薬理試験については Module 2.7.2 に記載する。

上記の試験のほかに、本概要には以下の内容を記載する。

- IcoSema プログラムにおける完了した臨床薬理試験（NN1535-4359 試験）の安全性データの要約（2.7.4.1.1.10.1 項）
- 2022 年 9 月 19 日の cut-off date 時点で進行中であったインスリン イコデクプログラム及び IcoSema プログラムの試験の予備的安全性データ（付録 2.7.4.7.8 及び付録 2.7.4.7.12）。
- 完了した ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の延長パートの安全性データ（2.7.4.5.11 項）

IcoSema は、インスリン イコデクと GLP-1 受容体作動薬であるセマグルチドとの固定比率の配合剤であり、進行した 2 型糖尿病患者における晩期の治療強化を目的として開発された週 1 回投与の注射剤である。進行中の IcoSema プログラム（4591 試験、4592 試験、4593 試験、4710 試験）では、2 型糖

尿病患者における IcoSema の有効性及び安全性を検討しているため、これらの試験で得られた安全性データも提示する。

#### 2.7.4.1.1.3.1　名称及び用語

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 と固有の 4 桁の番号で識別する（例：NN1436-4383）。一般に、本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 イコデク第 3 相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 2.7.4.1-1）。

第 3 相併合データについては、インスリン イコデクの対照薬として使用した Basal インスリンアナログを本文、表、図及び一覧表のいずれにおいても「1 日 1 回投与の Basal インスリン（daily basal insulin）」と表記する（対照薬の定義は表 2.7.4.1-1 に示す）。

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 ONWARDS 2 試験の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 試験では、投与量ガイドアプリによってインスリン イコデク群の被験者に推奨投与量を提示した。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」と表記する。「投与量ガイドアプリを使用したインスリン 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。

##### 2.7.4.1.1.3.1.1　第 3 相試験の主な試験デザインの特徴

第 3 相試験はいずれも無作為割り付け（1：1）、2 群並行群間、実薬対照、多施設共同、国際共同試験であった。主なデザインの特徴を表 2.7.4.1-1 に記載する。適格性基準は Module 2.7.3.1.4.2.1 に記載する。

第 3 相試験では、糖尿病治療に関連する様々な治療シナリオにおいてインスリン イコデクの効果を検討した。2 型糖尿病患者集団には、インスリン治療歴のない患者（ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 3 試験）、Basal インスリンで治療中の患者（ONWARDS 2 試験）又は Basal-Bolus 療法で治療中の患者（ONWARDS 4 試験）、もしくは実臨床における患者（ONWARDS 5 試験）が含まれる。1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）には、Basal-Bolus 療法で治療中の患者が含まれる。本臨床開発プログラムにおける試験デザインは、十分な数の高齢者、心血管リスク因子を有する被験者、腎臓病又は肝機能障害を有する被験者を登録し、対象疾患におけるインスリン イコデクの安全性プロファイルを幅広い被験者で十分に評価することができるように設定した。

ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験は treat-to-target 試験であり、2 型糖尿病患者（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験）又は 1 型糖尿病患者（ONWARDS 6 試験）においてインスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果及び安全性を対照薬である 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較した。

ONWARDS 5 試験はリアルワールド要素を組み込んだ試験であり、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、投与量ガイドアプリを使用したインスリン イコデクと 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）の 1 日 1 回投与を比較した。リアルワールドの要素として、幅広い集団であること（最小限の適格性基準）と来院頻度が少ないことを含んでいた。1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与量調節は主治医が通常の診療に従って行った。

ONWARDS 5 試験では、インスリン イコデクの推奨投与量を計算して被験者に提示する「プログラム医療機器」である投与量ガイドアプリを使用した。投与量ガイドアプリに関する安全性は ONWARDS 5 試験の安全性評価に関する項に記載した〔データは 4481 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す〕。ONWARDS 5 試験で報告された有害事象はいずれも、治験責任医師により投与量ガイドアプリとの因果関係は「なし」と判定された。

ONWARDS 5 試験はリアルワールド要素を組み込んでいるため、適格性基準は ONWARDS 5 試験とその他の ONWARDS 試験で異なる。このため、ONWARDS 5 試験に参加する被験者の疾患等については、「被験者の安全を脅かす可能性がある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）」以外の除外基準は設定していない。一方、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、様々な疾患等を有する被験者が治験に参加できないようにするための除外基準を設定した（NYHA 分類クラス IV のうっ血性心不全、重度の腎機能障害又は肝機能障害、悪性新生物の併発又は既往歴など）。また、ONWARDS 5 試験では BMI に関する選択基準及びスクリーニング時の HbA1c の上限を設定していない。ONWARDS 6 試験では選択基準において HbA1c の上限を設定し、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験では選択基準において BMI（$kg/m^2$）を 40 以下とし、HbA1c の上限を設定した（各試験の HbA1c の上限は表 2.7.4.1-1、適格性基準の詳細は Module 2.7.3.1.4.2.1 に記載する）。

#### 2.7.4.1.1.3.1.2 試験参加前の糖尿病治療

ONWARDS 臨床プログラムにおける 2 型糖尿病患者集団は、インスリン治療歴のない患者及びインスリンで治療中の患者であった（表 2.7.4.1-1）。

2 型糖尿病患者については、ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験（インスリン治療歴のない患者）ではインスリンを除く糖尿病治療薬による安定した治療（90 日以上）を受けていることを選択基準の 1 つとし、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験（インスリンで治療中の患者）では、これを任意とした（詳細は Module 2.7.3.1.4.2.1 に示す）。試験参加前のインスリンを除く糖尿病治療薬は表 2.7.4.1-1 に記載したとおり、試験期間を通して継続することとした〔スルホニルウレア薬（SU）及びグリニドを除く〕。

1 型糖尿病患者（ONWARDS 6 試験）については、スクリーニング前に 1 年以上にわたりインスリン頻回注射療法（Basal 及び Bolus インスリンアナログ）を受けていることを選択基準とした。

表 2.7.4.1-1　　第 3 相試験の主な試験デザインの特徴－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（SAS）[b] | スクリーニング時の HbA1c | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者 | | | | | | | | |
| ONWARDS 1（4477） | 78（52[c]） | 984 | 7.0～11.0% | 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 3（4479） | 26 | 587 | 7.0～11.0% | 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 5（4481）[g] | 52 | 1080 | >7.0% | 70 単位 | Basal インスリンアナログ（インスリン グラルギン 100 単位/mL 又は 300 単位/mL、もしくはインスリン デグルデク）（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 |
| Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者 | | | | | | | | |
| ONWARDS 2（4478） | 26 | 525 | 7.0～10.0% | 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 |
| Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者 | | | | | | | | |
| ONWARDS 4（4480） | 26 | 582 | 7.0～10.0% | 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 |

| 試験名（試験番号） | 試験期間（週）[a] | 被験者数（SAS）[b] | スクリーニング時の HbA1c | 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 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 型糖尿病患者 | | | | | | | | |
| ONWARDS 6（4625） | 52（26[c]） | 582 | <10% | 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 型糖尿病には該当しない。 | 試験参加前の Basal インスリン治療[j]及びスクリーニング時の HbA1c（8%未満又は 8%以上）で層別化 |

[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（安全性解析対象集団）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。
[d] 初回投与時に 50%増量した用量を投与した。
[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] 投与量ガイドアプリを用いたインスリン イコデク
[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。
**Abbreviations**: SAS = safety analysis set（安全性解析対象集団）; SU = sulfonylurea（スルホニルウレア薬）

#### 2.7.4.1.1.3.1.3 インスリンの投与

インスリンの投与の概要を以下に記載する。詳細は Module 2.7.3.1.4.3 に記載する。

インスリン イコデク及びインスリン デグルデクの投与には PDS290 プレフィルドペン型注入器を用い、インスリン グラルギンの投与にはソロスター プレフィルドペン型注入器を用いた。

**インスリン イコデク**

インスリン イコデクは週 1 回、同じ曜日に投与することとした（投与忘れに関するガイダンスは Module 2.7.3.1.4.3.1 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）では、インスリン イコデクの開始用量は 70 単位とした。

インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験）では、インスリン イコデク週 1 回投与時の投与量は Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量（10 単位の倍数に四捨五入した単位数）とした。初回投与時（week 1 の投与）のみ 50%増量した。したがって、week 1 の投与量は、「Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量」＋「Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量の 50%」とした。

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 イコデク週 1 回投与時の投与量は、Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量（10 単位の倍数に四捨五入した単位数）とした。初回投与時（week 1 の投与）のみ、スクリーニング時の HbA1c 及び試験参加前のインスリン治療に応じて 50%又は 100%増量した（詳細は表 2.7.4.1-1 に示す）。したがって、week 1 の投与量は、「Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量」＋「Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量の 50%」又は「Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量」＋「Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量の 100%」とした。

インスリンで治療中の患者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）におけるインスリン イコデクの 2 回目の投与時の投与量は、無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量とした。3 回目以降の投与については、治験責任医師に投与量調節アルゴリズムに従ってそれぞれの患者の血糖コントロールに基づき、治験薬の投与量を週 1 回調節するよう勧めた（表 2.7.4.1-2）。

**対照薬となる Basal インスリン**

対照薬となる Basal インスリンはインスリン デグルデク、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 とし、すべての第 3 相試験で 1 日 1 回投与することとした。

インスリン治療歴のない被験者における開始用量は、ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 3 試験では 10 単位とし、ONWARDS 5 試験では各国の標準診療に従うこととした。

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、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）では、各国の添付文書に従って使用中の Basal インスリンから切り替えることした。

### Bolus インスリン

ONWARDS 4 試験及び 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、食事に合わせて 1 日 2～4 回投与することとした。使用中の Bolus インスリンからの切り替えは、食事ごとの投与量に合わせて同単位で行った。インスリン アスパルトの投与にはフレックスペン プレフィルドペン型注入器を用いた。

### ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験における投与量調節

無作為割り付け後、治験責任医師は投与量調節の 2 日前及び来院当日に測定した 3 回分の朝食前血糖自己測定値に基づき、インスリン イコデク及び対照薬の Basal インスリンの週 1 回（又は ONWARDS 1 試験のスケジュールに従う）投与時の投与量を調節した（表 2.7.4.1-2）。

表 2.7.4.1-2　ONWARDS 1 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験における Basal インスリンの投与量調節

| **Pre-breakfast self-measured plasma glucose (SMPG)** | | | **Adjustment Insulin icodec** | **Adjustment basal insulin comparator[b]** |
|---|---|---|---|---|
| Value to use | mmol/L | mg/dL | U | U |
| Lowest of the SMPG values | <4.4 | <80 | –20 | -3 |
| Mean of the SMPG values[a] | 4.4–7.2 | 80–130 | 0 | 0 |
| | >7.2 | >130 | +20 | +3 |

[a] in ONWARDS 6 the lowest SMPG values was always to be used, [b] for ONWARDS 3, which was double-blind, the recommended insulin degludec/placebo dose was to be calculated by dividing the recommended insulin icodec dose/placebo by 7 (for details see Trial 4479 [M 5.3.5.1], Appendix 16.1.1, Section 10.8)

インスリン アスパルトの投与量は、無作為割り付け後最初の 8 週間において、安全性上の理由によってのみ調節することとした。その後は、ONWARDS 4 試験では週 2 回、ONWARDS 6 試験では週 1 回投与量の調節を考慮することとした（投与量調節に関する詳細は Module 2.7.3.1.4.3.3 に示す）。

### ONWARDS 5 試験における投与量調節

ONWARDS 5 試験では、投与量調節アルゴリズムを投与量ガイドアプリに組み込み、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。投与量ガイドアプリが一時的に使用できない場合は、インスリン イコデクの投与量調節は表 2.7.4.1-2 の投与量調節と同様に行ってよいこととした〔詳細は 4481 試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す〕。

1 日 1 回投与の Basal インスリンアナログの投与量調節は、治験責任医師の判断で各国の標準診療に従って行った。

### 2.7.4.1.1.3.2　第 2 相試験の主なデザインの特徴

第 2 相試験は無作為割り付け、実薬対照、並行群間、国際共同、多施設共同、treat-to-target 試験である。これらの試験では以下の事項を検討した。

- 4383 試験：インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの有効性及び安全性

- 4465 試験：インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの 3 通りの投与量調節アルゴリズムの有効性及び安全性
- 4466 試験：Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者における初回投与時の 100%増量ありの場合と増量なしの場合のインスリン イコデクの有効性及び安全性

第 2 相試験ではいずれも、インスリン グラルギン 100 単位/mL を対照薬として使用した。主な試験デザインの特徴を表 2.7.4.1-3 に示し、各試験の臨床試験概要を Module 2.7.6 に示す。

表 2.7.4.1-3　　第 2 相試験の主な試験デザインの特徴

| 試験 ID | 対象集団 | 期間（週） | 被験者数 | | 投与群 | スクリーニング時の HbA1c | 試験参加前の糖尿病治療薬 | 盲検化 | 層別化 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | インスリン イコデク | インスリン グラルギン | | | | | |
| 4383 | インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者 | 26 | 125 | 122 | 2 群（無作為割り付け比率は 1：1）：<br>• 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<br>• 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<br><br>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。<br><br>インスリン イコデク／プラセボ週 1 回投与の投与量調節：<br>• 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<br>• 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<br>• 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<br>• 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<br>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：<br>• 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。 | 7.0～9.5% | メトホルミン±DPP4 阻害薬 | 二重盲検 | DDP4 阻害薬の使用（あり／なし）で層別化 |
| 4465 | インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者 | 16 | 154 | 51 | 4 群（無作為割り付け比率は 1：1：1：1）：<br>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。<br>• 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<br>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<br>• 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<br>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<br>• 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<br>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<br><br>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。<br>• 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<br>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 | 7.0～10.0% | メトホルミン±DPP4 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ID | 対象集団 | 期間（週） | 被験者数 | | 投与群 | スクリーニング時の HbA1c | 試験参加前の糖尿病治療薬 | 盲検化 | 層別化 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | インスリン イコデク | インスリン グラルギン | | | | | |
| 4466 | Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者 | 16 | 104 | 50 | 3 群（無作為割り付け比率は 1：1：1）：<br>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。<br>• 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<br>• 初回投与時のみ 100%増量した用量を投与する、1：1 での同単位切り替え<br><br>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いずれかの Basal インスリンアナログの 1 日 2 回投与又はインスリン グラルギン 300 単位/mL の 1 日 1 回投与を受けていた被験者は 20%減量した）。<br>インスリン イコデクの投与量調節<br>• 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<br>• 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<br>インスリン グラルギンの投与量調節<br>• 血糖自己測定値の平均が 7.2 mmol/L（130 mg/dL）を超える場合は+4 単位<br>• 血糖自己測定の最低値が 4.4 mmol/L（80 mg/dL）未満の場合は-4 単位 | 7.0～10.0% | Basal インスリン（1 日 1 回又は 2 回）＋<br>メトホルミン±DPP4 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 |

**Notes:** 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の 2 日前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。試験デザインの詳細は、Module 5 の各試験の治験総括報告書及び合わせて提出された治験実施計画書（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。

**Abbreviations:** DPP4 = dipeptidyl peptidase-4（ジペプチジルペプチダーゼ 4）; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2（ナトリウム・グルコース共役輸送体-2）

#### 2.7.4.1.1.3.3　盲検化

完了した非盲検第 3 相試験（表 2.7.4.1-1）については、エンドポイントの評価及びデータの解釈を担当するノボ ノルディスク社の社員に対して、データベースロックに際し、統計解析のためにデータベースをリリースするまで無作為割り付けされた治療の盲検性を維持した。延長パートがある ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験については、主要パートのデータベースロックまで治験データの盲検性を維持し、その後は完全に解除した。第 2 相試験である 4465 試験及び 4466 試験（表 2.7.4.1-3）については、データの盲検化は実施しなかったが（盲検化の例外が承認された）、無作為割り付けコードは盲検化し、データベースロックまで盲検性を維持した。非盲検試験については、グローバル安全性部門に対して重篤な有害事象に関連する症例の盲検化を解除した。

二重盲検試験である ONWARDS 3 試験及び 4383 試験では、ノボ ノルディスク社のすべての社員に対して、データベースロックまで無作為割り付けされた治療の盲検性を維持した。

臨床薬理試験の盲検化については Module 2.7.2.1.4.1、イベント判定に関連する盲検化については表 2.7.4.1-5 に記載する。

##### 2.7.4.1.1.3.3.1 盲検化の方法の根拠

**第 3 相試験**

第 3 相試験ではいずれも、被験者をインスリン イコデク又は Basal インスリン（対照薬）のいずれかに無作為に割り付けた。

ONWARDS 3 試験（二重盲検、ダブルダミー試験）では、インスリン デグルデクと比較したインスリン イコデクの盲検化された安全性データを確実に収集できるよう、治療の割り付けを盲検化した。

このほかの試験は、以下の理由で非盲検試験とした。

- 二重盲検ダブルダミー試験では注射回数増加による被験者の負担が大きい（ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 2 試験）
    - これは、治療の負担への影響に関する被験者の経験を調査するために患者報告アウトカム質問票を用いた ONWARDS 2 試験では特に重要であった。
- 3 種類のペン（Basal インスリン 2 本、Bolus インスリン 1 本）を使用する二重盲検ダブルダミー試験ではペンの取り違えのリスクがある（ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）
- ONWARDS 5 試験ではリアルワールド要素を組み込んだため、盲検化は不可能であった。

**第 2 相試験**

4383 試験では、結果の科学的価値を高めるため、非盲検デザインではなく二重盲検ダブルダミーデザインを採用したことから、治験責任医師及び被験者によるバイアスは回避された。4465 試験及び 4466 試験は、二重盲検ダブルダミー試験では注射回数の増加による被験者の負担が増大するため非盲検試験とした。また、4465 試験ではインスリン イコデクの 3 通りの投与量調節アルゴリズムの使用を盲検化することは不可能と判断された。

#### 2.7.4.1.1.3.4　臨床試験に対する COVID-19 の影響

ノボ ノルディスク社は、インスリン イコデク開発プログラムを通じて、COVID-19 に関連する試験の変更の取り扱いに関する FDA 及び EMA のガイダンス [2,3]に従った。

初期の臨床薬理試験（4314 試験、4226 試験、4422 試験）及び第 2 相試験（4383 試験、4465 試験、4466 試験）は COVID-19 のパンデミック前に完了していたため（最終の被験者の最終来院は 2020 年 2 月より前であった）、パンデミックの影響は受けなかった。

以下の試験は COVID-19 のパンデミックが発生した時点で進行中であった。

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

試験を継続させ、頑健な結論を下すため、可能な場合には治験実施医療機関への来院を電話コンタクトに切り替えるなどの調整や軽減措置を行った。治験の実施における COVID-19 に関連する変更点は、治験実施計画書の改訂版にすべて記載されており、COVID-19 による治験実施計画書からの逸脱は Module 5 の各治験総括報告書に記載した。

いずれの試験に対しても COVID-19 の影響は軽微であったため、データは頑健で、結果の解釈においては許容範囲内と考えられる。

第 3 相試験については、被験者の内訳及び COVID-19 に関連する治験の実施への影響を 2.7.4.1.2.3.1 項に記載し、COVID-19 の治療に関連する併用薬剤、COVID-19 ワクチン又はスクリーニング後に開始した COVID-19 予防薬を 2.7.4.1.2.4.4 項に記載する。

### 2.7.4.1.1.4　試験の併合及びグループ化

#### 2.7.4.1.1.4.1　試験のグループ化

安全性は次のように評価する。

- すべての第 3 相試験、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験（4477 試験、4478 試験、4479 試験、4480 試験、4481 試験及び 4625 試験）からなる**第 3 相併合データ**
  －糖尿病患者においてインスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンアナログを比較する。
- 2 型糖尿病患者を対象とした第 3 相試験、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験（4477 試験、4478 試験、4479 試験、4480 試験及び 4481 試験）からなる **2 型糖尿病併合データ**
  －2 型糖尿病患者においてインスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンアナログを比較する。
- **1 型糖尿病**試験：ONWARDS 6 試験（4625 試験）
  －1 型糖尿病患者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（インスリン デグルデク）を比較する。

各第 3 相試験で収集した安全性データの詳細な評価を治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に記載した。本概要では、インスリン イコデクの安全性に関する総合評価を補足し、潜在的な安全性シグナルを検出する可能性を高めるため、主に様々な試験の併合データに焦点を当てている。さらに、試験デ

ータを併合することの適切性を確認するため、また試験データを併合することで安全性上の懸念が見過ごされることのないよう、併合データ内の各試験間の一貫性も評価した。

本概要に記載する安全性評価は主に第 3 相併合データに焦点を当て、全体的な安全性評価については、2 型糖尿病併合データ又は個々の試験で補足した。

**第 3 相併合データ**

第 3 相併合データにはすべての第 3 相試験が含まれ、多くのデータが含まれるため、対象患者集団（糖尿病患者）におけるインスリン イコデクの安全性を 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較して評価する上で頑健な根拠となり、特に事象の発現件数が少ない安全性領域において安全性の問題が検出される可能性が高まる。

**2 型糖尿病併合データ及び 1 型糖尿病試験（ONWARDS 6 試験）**

2 型糖尿病併合データには 2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験が含まれる。この 2 型糖尿病併合データと 1 型糖尿病試験（ONWARDS 6 試験）により 2 型糖尿病と 1 型糖尿病における安全性を別々に評価することができる。

ただし、上記のグループには ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の延長パートは含まれない。

### 2.7.4.1.1.4.2　日本人における評価に用いるデータ

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含まれ、以下の安全性データの評価は、これら 4 試験で行われた。

- 全集団における試験別の有害事象データ（2.7.4.2.4 項）
- 日本人被験者のサブグループと全集団を比較した試験別の有害事象データ及び低血糖データ（2.7.4.5.3 項）
- 有害事象データの試験別のサブグループ解析（2.7.4.5.1.12 項）

完了した ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の延長パートの試験別安全性データについては、2.7.4.5.11 項に別途記載する。

また、試験の結果の評価に関連する日本人被験者と全集団におけるベースラインの内因性要因及び民族的要因の差の影響の詳細な検討を Justification of use of global trials for J NDA（Module 5.3.5.4）に記載する。

### 2.7.4.1.1.4.3　第 2 相試験（2 型糖尿病患者）

インスリン イコデクの臨床開発プログラムには 3 つの探索的第 2 相試験（4383 試験、4465 試験及び 4466 試験）が含まれる（図 2.7.4.1-1）。これらの試験の安全性データを試験ごとに提示し、要約しているが、第 2 相試験の試験デザインが検証的第 3 相試験と異なっていたため（4465 試験及び 4466 試験は 16 週間のみの試験であり、使用した投与量調節アルゴリズムが異なっていた）、安全性併合データには含まれていない。

#### 2.7.4.1.1.4.4　　臨床薬理試験

インスリン イコデクの臨床開発プログラムには 9 つの臨床薬理試験が含まれる（図 2.7.4.1-1）。各臨床薬理試験は、第 3 相試験と比較して試験期間が短く、被験者数が少なかったため、これらの試験の安全性データは簡潔に提示するにとどめた。これらの試験のデータは個々の治験総括報告書に記載した。

### 2.7.4.1.1.5　　本概要の全体的な構成

#### 2.7.4.1.1.5.1　　第 3 相の安全性データの提示

**併合データの提示**

本概要に記載する安全性評価は主に第 3 相併合データに焦点を当て、全体的な安全性評価については、2 型糖尿病併合データ又は個々の試験で補足した。

2 型糖尿病併合データの表、図及び一覧表を、第 3 相併合データの表、図及び一覧表と共に付録 2.7.4.7.1～2.7.4.7.7 に示し、第 3 相併合データの次に示す。1 型糖尿病集団の表、図及び一覧表は ONWARDS 6 試験の治験総括報告書〔4625 試験（Module 5.3.5.1）〕に示す。

**併合しないデータ**

以下の評価は、試験間でインスリン治療法及び対象集団に差があったため併合していない（詳細な説明は 2.7.4.1.1.9 項に示した）。

- 低血糖
- 体重
- 抗インスリン イコデク抗体及びヒトインスリンに対する交叉反応性を有する抗インスリン イコデク抗体
- 眼の検査

**臨床的有効性の概要に示す関連する評価**

第 3 相試験の以下の安全性評価は主に臨床的有効性の概要に記載する。

- インスリン投与量（Module 2.7.3.3.3 及び Module 2.7.3.4.2）
- 血糖値が目標範囲未満の時間（TBR：time below range）及び目標範囲を超えた時間（TAR：time above range）（本概要の 2.7.4.2.1.6.2.7 項、2.7.4.2.1.6.3.7 項及び 2.7.4.2.2.3.3 項に簡潔に記載し、Module 2.7.3.3.2.3 に詳細に記載する）（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験で測定）

#### 2.7.4.1.1.5.2　　安全性評価の対象

安全性は以下のデータに基づいて評価している。

- 曝露
- 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
- 安全性評価（2.7.4.1.1.8 項に記載）

評価にあたっては複数の試験の情報を統合している。

- 試験の併合データ：
  - 第 3 相併合データ及び 2 型糖尿病併合データ（2.7.4.1.1.4.1 項）
- 試験間での結果の比較
- 試験内又は試験間での被験者のサブセットの比較

#### 2.7.4.1.1.5.2.1 安全性領域

本概要で評価したすべての領域及び評価の根拠の概要（評価に用いた観察期間を含む）を表 2.7.4.1-4 に記載する。個々の安全性領域は、領域に応じて複数の方法及びデータソースを組み合わせて評価した。

MedDRA 検索により特定した注目すべき安全性領域に関する情報は、必要に応じて、追加のデータ収集用のフォームで治験責任医師が報告した情報により補足する（表 2.7.4.1-4 及び付録 2.7.4.7.3、Listing 7.3.137～Listing 7.3.139）。

**表 2.7.4.1-4　　評価した安全性領域及び評価対象の概要**

| **Analysis of adverse events** | | | |
|---|---|---|---|
| **Adverse event types** | **Section** | **Basis for the evaluation** | **Observation period** |
| Adverse events | 2.7.4.2.1.2 | All AEs, AEs in:<br>≥5% of subjects<br>≥1% of subjects | OT/MOT |
| Deaths | 2.7.4.2.1.3 | Adjudication outcome<br>AEs with fatal outcome | IT and OT/MOT[a] |
| SAEs | 2.7.4.2.1.4 | AEs reported as serious | IT and OT/MOT[a] |
| AEs leading to treatment intervention | 2.7.4.2.1.5 | AEs with action to trial product including: trial product permanently discontinued, trial product temporarily discontinued, and trial product dose changed | OT/MOT |
| **Safety focus areas for insulin icodec** | | | |
| **Safety focus area** | **Section** | **Basis for the evaluation** | **Observation period** |
| Hypoglycaemia | 2.7.4.2.1.6 | Hypoglycaemic episodes form | OT/MOT |
| Medication error incl. misuse and abuse | 2.7.4.5.6 | Predefined MedDRA search | OT/MOT |
| Injection site reactions | 2.7.4.2.2.10 | Predefined MedDRA search of injection site reactions | OT/MOT |
| Hypersensitivity | 2.7.4.2.2.11 | Predefined MedDRA search of hypersensitivity reactions | OT/MOT |
| | | Systemic hypersensitivity reactions reported by investigator | OT/MOT |
| Immunogenicity | 2.7.4.2.2.12 | Predefined MedDRA search of antibody formation leading to change in clinical effect | OT/MOT |
| | | Anti-insulin icodec antibodies[b] | IT |

| **Analysis of adverse events** | | | |
|---|---|---|---|
| **Other safety focus areas** | | | |
| **Safety focus area** | **Section** | **Basis for the evaluation** | **Observation period** |
| Neoplasms[c] | 2.7.4.2.2.1 | Predefined MedDRA search | IT and OT/MOT[a] |
| Retinal disorders[c] | 2.7.4.2.2.2 | Predefined MedDRA search of diabetic retinopathy or maculopathy | IT and OT/MOT[a] |
| | | Eye examination results | OT/MOT |
| Hyperglycaemia incl. diabetic ketoacidosis[c] | 2.7.4.2.2.3 | Predefined MedDRA search | OT/MOT |
| Hypokalaemia[c] | 2.7.4.2.2.4 | Predefined MedDRA search | OT/MOT |
| Other microvascular diabetic complications[c] | 2.7.4.2.2.5 | Predefined MedDRA search | IT and OT/MOT[a] |
| | | Laboratory assessment of eGFR | OT/MOT |
| Clinically meaningful peripheral oedema[c] | 2.7.4.2.2.6 | Predefined MedDRA search | OT/MOT |
| Lipodystrophy[c] | 2.7.4.2.2.7 | Predefined MedDRA search | IT and OT/MOT[a] |
| Localised amyloidosis[c] | 2.7.4.2.2.8 | Predefined MedDRA search | IT and OT/MOT[a] |
| Cardiovascular disorders | 2.7.4.2.2.9 | Adjudication outcome for heart failure (requiring hospitalisation or urgent heart failure visit), acute coronary syndrome (acute myocardial infarction or unstable angina pectoris requiring hospitalisation) and cerebrovascular events (stroke or transient ischemic attack) (see 表 2.7.4.1-5 for details) | IT and OT/MOT[a] |
| | | Electrocardiogram | OT/MOT |
| **Standard safety focus areas evaluated for all drugs** | | | |
| **Safety focus area** | **Section** | **Basis for the evaluation** | **Observation period** |
| Rare events | 2.7.4.2.2.13 | Predefined MedDRA search | IT and OT/MOT[a] |
| Suspected transmission of infectious agents | 2.7.4.5.7 | Predefined MedDRA search | OT/MOT |
| Clinical laboratory evaluations | 2.7.4.3 | Laboratory measurements of haematology, biochemistry and lipid parameters not covered under a safety focus area | OT/MOT |
| Physical examination | 2.7.4.4.1 | Physical examination | OT/MOT |
| | 2.7.4.4.1.1 | Body weight | IT |
| Vital signs | 2.7.4.4.2 | Blood pressure measurements and pulse | OT/MOT |

| Analysis of adverse events | | | |
|---|---|---|---|
| Use in pregnancy and lactation | 2.7.4.5.5 | Cases reported on pregnancy forms<br>Safety database pregnancy search | IT |
| Technical complaints | 2.7.4.5.10 | AEs reported in relation to a technical complaint | OT/MOT |

**Notes**: [a] Presented for in-trial period in the summary text, but TFL for on-treatment/main-on-treatment period is also available in Appendix 7.2 and 7.3. The observations periods, on-treatment/main-on-treatment and in-trial are explained in Section 2.7.4.1.1.9.2. [b]only assessed in ONWARDS 2-4 and 6. [c]other safety focus areas were defined after interactions with health authorities.
**Abbreviations:** AE = adverse event; eGFR = estimated glomerular filtration rate; IT = In-trial; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; MOT = main-on-treatment; OT = On-treatment; SAE = serious adverse event.

本概要に記載した事象は on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間に基づくものである。ただし、死亡、重篤な有害事象、心血管系事象の判定結果及び一部の注目すべき安全性領域における有害事象は in-trial 観察期間に基づいて記載する（表 2.7.4.1-4）。本概要に in-trial 観察期間に基づくデータを記載した注目すべき安全性領域の有害事象については、on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間に基づく有害事象の表、図及び一覧表を付録 2.7.4.7.3 にも記載する。観察期間の詳細は 2.7.4.1.1.9.2 項に記載した。

また、有害事象は関連する人口統計学的要因、ベースラインの疾患要因及び地理的地域より定義したサブグループ（2.7.4.1.1.9.3.5 項）別に 2.7.4.5.1～2.7.4.5.3 項に記載する。

### 2.7.4.1.1.6 本概要に記載したデータの cut-off date

2.7.4.5.11 項を除く本概要に含まれるデータの cut-off date は、2022 年 9 月 19 日（ONWARDS 5 試験のデータベースロック日）である。この cut-off date により、インスリン イコデク週 1 回投与プログラムに含まれる 18 の臨床試験（図 2.7.4.1-1）及び IcoSema プログラムに含まれる 1 つの第 1 相試験（NN1535-4359 試験）（2.7.4.1.1.10.1 項）で得られたデータを含めることができた。

また、進行中の以下の試験における重篤な有害事象及び妊娠に関する予備的安全性データを付録 2.7.4.7.8 及び付録 2.7.4.7.12 に記載する（cut-off date：2022 年 9 月 19 日）。

- ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の延長パート（盲検データ）
- IcoSema プログラムに含まれる試験（NN1535-4591 試験、NN1535-4592 試験、NN1535-4593 試験及び NN1535-4710 試験）（盲検データ）

完了した ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の延長パートの安全性データ（cut-off date：2022 年 12 月 22 日）については、2.7.4.5.11 項に記載する。

### 2.7.4.1.1.7 安全性データのソース

完了した試験の安全性データは、ノボ ノルディスク社の治験データベースにおいて固定された試験データに基づくものである。2.7.4.5.11 項を除き、ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の安全性データは、主要なデータベースロック時にノボ ノルディスク社の治験データベースにおいて固定されたスナップショットに基づくものである。治験データベースは臨床試験で収集されたデータの取り扱い及び保存に用いるもので、個々の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）及び概要に記載したデータの主要なデータ ソースとなっている。

申請資料に記載する死亡に至った有害事象及びその他の重篤な有害事象に関する叙述ならびに妊娠に関する叙述は、ノボ ノルディスク社の安全性データベースに登録されているデータ及び特定のイベントフォームで収集された追加データに基づくものである（図 2.7.4.1-2）。安全性データベースは治験の継続的な安全性モニタリングに用いる。安全性データベースに登録されている治験のデータは、その治験の終了時点では固定されていない。このため、完了した治験のデータベースロック後は、データベースロック前に報告された重篤な有害事象及び妊娠に関する更新された情報、又はデータベースロック後に報告された新規の事象又は更新された事象（新規の重篤な有害事象及び妊娠を含む）に関する情報は、安全性データベースには登録されるが、治験データベースには登録されない。

2022 年 9 月 19 日時点で完了していた試験については、個々の治験の重篤な有害事象及び妊娠に関する更新された情報、ならびにデータベースロック後に報告された新規の事象又は更新された事象については、各治験のデータベースロック時の治験データベースと 2022 年 9 月 19 日時点の安全性データベースを比較して概要を示し、付録 2.7.4.7.8 及び付録 2.7.4.7.13 に記載する。完了した試験で報告された妊娠に関する記述は、安全性データベースのデータに基づくものであり、2022 年 9 月 19 までに得られたフォローアップ情報が含まれる（妊娠に関する記述は 2.7.4.5.5 項に示す）。

2022 年 9 月 19 日時点で進行中であった試験については、死亡、重篤な有害事象及び妊娠に関する情報を付録 2.7.4.7.8 及び付録 2.7.4.7.12 に記載する（cut-off date：2022 年 9 月 19 日）。

本概要には、個々の治験総括報告書におけるデータ及び本概要のために作成した資料（付録を含む）の参照先を記載する。治験総括報告書は通常、xxxx 試験と表記し、その後に Module 5 の参照先を記載する〔例：4477 試験（Module 5.3.5.1）〕。

#### 2.7.4.1.1.8　安全性データの収集

第 3 相試験では、表 2.7.4.1-5 に従って安全性データを収集し、有害事象は図 2.7.4.1-2 に従って報告することとした。

第 1 相及び第 2 相試験でも、有害事象の収集及び報告は第 3 相試験と同様に行った。これらの試験における安全性データの収集に関する詳細は、Module 5 の個々の治験総括報告書に記載した。

表 2.7.4.1-5　　第 3 相試験（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験）における安全性データの収集

| **Parameter** | **Description** | **Methods of assessment and data collection** |
|---|---|---|
| Medical history and concomitant illnesses | Medical history was defined as a medical event that the subject experienced prior to the time point from which AEs were collected. Only relevant medical history as judged by the investigator was to be recorded in the eCRF.<br><br>A concomitant illness was defined as any illness that was already present at the time point from which AEs were collected or found as a result of a screening procedure or other trial procedures performed before exposure to trial product. | Medical history and concomitant illness were collected at screening and randomisation visits<br><br>In case of an abnormal and clinically significant finding fulfilling the definition of a concomitant illness or medical history, the investigator had to record the finding on the Medical History/ Concomitant Illness form. |
| Adverse events (AEs), including serious adverse events (SAEs) | AEs were defined as any untoward medical occurrence in a clinical trial subject that is temporally associated with the use of an IMP, whether or not considered related to the IMP. An AE could therefore be any unfavourable and unintended sign, including an abnormal laboratory finding, symptom or disease (new or exacerbated) temporally associated with the use of an IMP.<br><br>A SAE was defined as an AE that:<br>• Results in death<br>• Is life-threatening<br>• Requires inpatient hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation<br>• Results in persistent or significant disability/incapacity<br>• Is a congenital anomaly/birth defect<br>• Is an important medical event | All AEs and SAEs had to be collected from the randomisation visit and until the end of trial visit at the time points specified in the flowcharts of the individual trials. For patients discontinuing trial product prematurely, SAEs had to be collected from the end of trial visit until the discontinuation follow-up visit.<br><br>The investigator was to assess each AE with regard to:<br>• Seriousness (non-serious or serious [incl. the seriousness criteria fulfilled])<br>• Severity (mild, moderate or severe)<br>• Causality (probable, possible or unlikely relationship with IMP)<br>• Final outcome (recovered, recovering, recovered with sequelae, not recovered, fatal or unknown)<br><br>AEs were to be reported according to 図 2.7.4.1-2<br>• For all non-serious AEs, the applicable forms were to be signed when the event was resolved or at the end of the trial at the latest.<br>• For SAEs, information received by the trial site on a new SAE from a subject or updated data on a previously reported SAE after CRF decommission, could be reported on a paper AE and safety information form or to Novo Nordisk by telephone.<br><br>In ONWARDS 5, in which insulin icodec was used with Dosing guidance application, Medical device AEs were collected. These AEs are not part of the phase 3a or T2D data pools and are not presented in this summary (for details see trial 4481 [M 5.3.5.1]). |

| Parameter | Description | Methods of assessment and data collection |
|---|---|---|
| Adverse events with additional data collection | The following types of AEs required additional data collection:<br>• Medication error<br>• Misuse and abuse<br>• Hypersensitivity (systemic)<br>• Injection site reaction | This type of AE required additional data collection on a specific event form |
| Adverse events in scope for event adjudication | The following type of events were to be adjudicated<br>• Acute coronary syndrome (acute myocardial infarction [AMI] (STEMI, NSTEMI or undetermined) or unstable angina pectoris requiring hospitalisation)<br>• Cerebrovascular events (stroke or transient ischemic attack) (only stroke was to be confirmed by EAC)<br>• Heart failure (requiring hospitalisation or urgent heart failure visit)<br>• Death (all-cause death) | An independent external EAC was established to perform ongoing blinded adjudication of AEs in scope for adjudication and deaths.<br><br>AEs in scope for adjudication were to be reported as defined in 図 2.7.4.1-2.<br><br>Detailed information for the adjudication process is provided in the EAC charter in Appendix 16.1.13 in the individual CTRs (included in Module 5). |
| Hypoglycaemic episodes | Hypoglycaemic episodes were classified according to 表 2.7.4.1-8<br><br>Nocturnal hypoglycaemic episodes were defined as episodes occurring between 00:01 and 05:59 both inclusive<br><br>Subjects were to report the following as hypoglycaemic events:<br>• PG values < 3.9 mmol/L (70 mg/dL)<br>• Severe hypoglycaemic episodes without confirmed PG values | Hypoglycaemic episodes required data collection on a hypoglycaemic episode form in the eDiary (reported by the subjects and reviewed by investigator).<br><br>If the hypoglycaemic episode fulfilled the criteria for an SAE, then, in addition to the hypoglycaemic episodes form, an AE form and a safety information form had to be filled in in the eCRF |
| Clinical safety laboratory assessments | Haematology<br>• Erythrocytes<br>• Haematocrit<br>• Haemoglobin<br>• Leucocytes<br>• Thrombocytes<br>• Basophils[a]<br>• Eosinophils[a]<br>• Lymphocytes[a]<br>• Monocytes[a]<br>• Neutrophils[a] | Clinical laboratory assessments were collected at screening and at several visits during the ONWARDS trials (see flowcharts in individual CTRs).<br><br>All samples, except samples for anti-drug antibodies and systemic hypersensitivity, were analysed by the same central laboratory using the same validated methods.<br>The central lab was to communicate to the investigator abnormal values of parameters not requested in the protocol but identified by the laboratory equipment and/or their processes according to their lab standard operating procedures. These data were not to be transferred to the trial database. The investigator was to review such values for AEs and report these according to the trial protocol.<br><br>The investigator had to review all laboratory results for concomitant illnesses and AEs. |

| Parameter | Description | Methods of assessment and data collection |
|---|---|---|
| | Biochemistry<br>• Alanine Aminotransferase (ALT)<br>• Albumin<br>• Alkaline phosphatase<br>• Aspartate Aminotransferase (AST)<br>• Creatinine<br>• Potassium<br>• Sodium<br>• Bilirubin<br><br>Lipids<br>• Cholesterol<br>• High density lipoprotein (HDL) cholesterol<br>• Low density lipoprotein (LDL) cholesterol<br>• Triglycerides<br>• Free fatty acids (FFA)[a]<br><br>Pregnancy testing<br>• Highly sensitive urine human chorionic gonadotropin (hCG) pregnancy test (as needed for woman of childbearing potential)<br><br>eGFR<br>• eGFR at screening was calculated by the central laboratory based on the creatinine value using a CKD-EPI equation, used to assess exclusion criteria. In addition, eGFR was calculated by Novo Nordisk based on the creatinine value using a CKD-EPI equation, to assess renal safety with renal function. | |
| | Immunogenicity<br>• Anti-insulin icodec antibodies were assessed in ONWARDS 2-4 and 6 (detailed information provided in the Integrated summary of immunogenicity [M 5.3.5.3])<br>• In case of systemic hypersensitivity: Tryptase (optimal 0.5-2 hours post the hypersensitivity reaction), total IgE antibodies, anti-insulin icodec IgE antibodies, anti-insulin icodec antibodies, anti-human insulin IgE antibodies. | Anti-insulin icodec antibodies, assessed in ONWARDS 2-4 and 6, were analysed by a Novo Nordisk A/S appointed laboratory (detailed information on antibody measurements is provided in the Integrated summary of immunogenicity [M 5.3.5.3]). The investigator was not able to review the results of antibody measurements in relation to AEs as the samples were often analysed after last subject last visit<br><br>Analysis of samples in case of systemic hypersensitivity was based on 5 different assays of which 4 were performed by Novo Nordisk A/S and 1 by a Novo Nordisk A/S appointed laboratory. |
| Vital signs | Assessment of pulse rate, systolic blood pressure and diastolic blood pressure (5 min of rest before assessment was required in ONWARDS 1-4 and 6) | Vital signs were recorded at screening and at selected visits during the trial (specified in flowcharts in individual CTRs) |

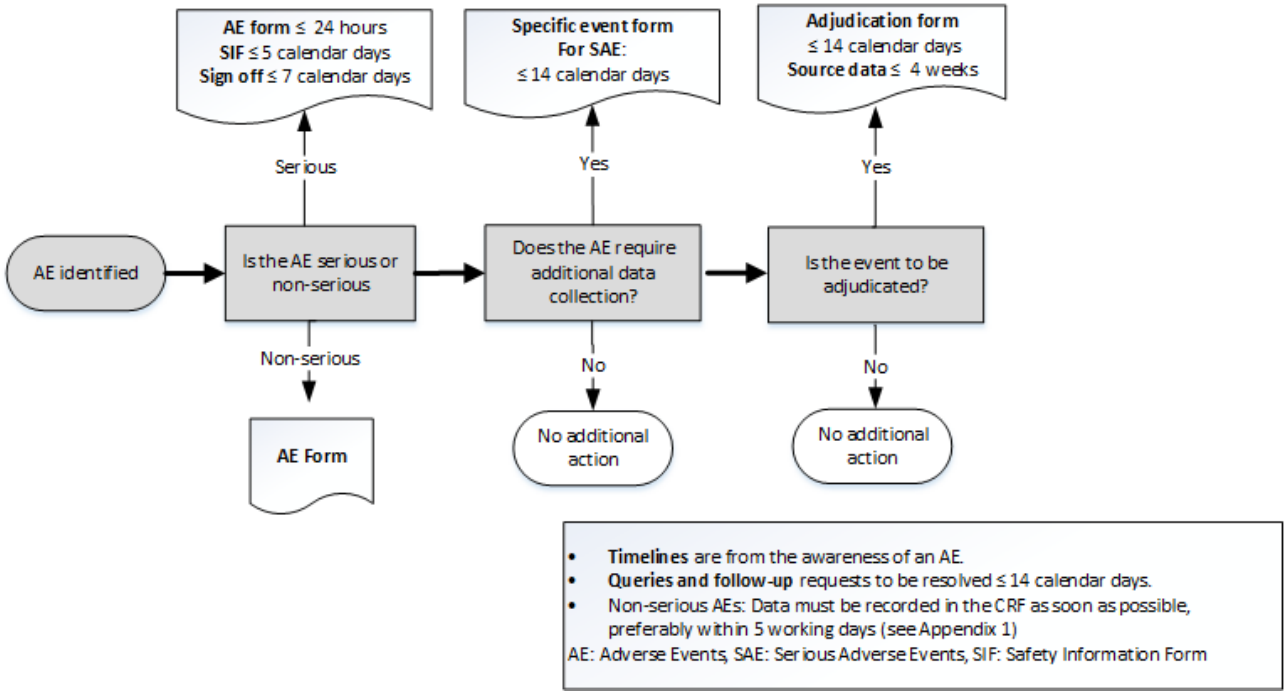
| Parameter | Description | Methods of assessment and data collection |
|---|---|---|
| | | Vital signs were to be recorded in the eCRF |
| Physical examination | Investigator assessments of head, ears, eyes, nose, throat, neck, cardiovascular system, respiratory system, gastrointestinal system, central and peripheral nervous system, musculoskeletal system and skin.<br><br>Body weight and hight were also to be measured (body measurements) | The physical examination was done at screening and at selected visits during the trial (specified in flowcharts in individual CTRs)<br><br>The physical examination was to be recorded in the eCRF as either 'normal' or 'abnormal'. If 'abnormal', a comment must be given together with an assessment of clinical significance (yes/no).<br><br>Abnormal, clinically significant findings at screening were to be recorded as concomitant illness in the eCRF. At the following visits, any new abnormal, clinically significant findings or clinically significant deteriorations from baseline were to be reported as an AE.<br><br>Body measurements were done at screening and at selected visits during the trial (specified in flowcharts in individual CTRs) Measurements were recorded in the eCRF |
| Electrocardiograms (ECG) | A 12-lead ECG had to be performed by the investigator or delegated staff as after at least 5 min of rest | ECG was to be performed at screening and at selected visits during the trial (specified in flowcharts in individual CTRs).<br><br>ECG had to be interpreted, signed and dated by investigator<br><br>Abnormal, clinically significant findings at screening were to be recorded as concomitant illness in the eCRF. At the following visits, any new abnormal, clinically significant findings or clinically significant deteriorations from baseline were to be reported as an AE |
| Eye examination | Eye examinations were performed to assess presence of diabetic retinopathy or maculopathy<br><br>Uncontrolled and potentially unstable diabetic retinopathy or maculopathy was an exclusion criterion in all the phase 3a trials, except ONWARDS 5. | Eye examination was to be performed at screening and at end-of-treatment in all the ONWARDS trials. In ONWARDS 6 an additional eye examination was to be done at the end of the main part.<br><br>Eye examination was to be performed as a fundus photography or by slit-lamp biomicroscopy examination. Pharmacological pupil-dilation was a requirement unless using a digital fundus photography camera specified for non-dilated examination.<br><br>The eye examination had to be performed by an ophthalmologist or another suitably qualified health care provider (e.g. optometrist). |

| Parameter | Description | Methods of assessment and data collection |
|---|---|---|
| | | Results of an eye examination had to be available and evaluated by the investigator before randomisation to assess eligibility. If the subject had such an eye examination performed within 90 days prior to screening, the investigator could base his/her evaluation upon the results of that examination.<br><br>Relevant findings prior to randomisation had to be recorded as concomitant illness/medical history. While relevant findings occurring after randomisation were to be reported as an AE |
| Technical complaints[b] | A technical complaint is any written, electronic or oral communication that alleges product (medicine or device) defects. The technical complaint may be associated with an AE but does not concern the AE itself. | All technical complaints which occurred from the time of receipt of the product at site until the time of the last usage of the product had to be collected for products predefined on the technical complaint form.<br><br>Technical complaints had to be reported on a separate technical complaint form, with one technical complaint form to be completed for each affected DUN. |

**Notes:** [a]Not measured in ONWARDS 6, [b]For details regarding technical complaints for Dosing guidance application in ONWARDS 5, see Trial 4481 (M 5.3.5.1).
Further information regarding definitions and collection of safety data (including timepoints for assessments) can be found in the individual CTRs and in protocols submitted with the CTRs in Module 5 (M 5.3.5.1) (the protocol is in all CTRs located in Appendix 16.1.1).

**Abbreviations:** AE = adverse event; AMI = acute myocardial infarction; DUN = dispensing unit number; EAC = event adjudication committee; ECG = electrocardiogram; eCRF = electronic case report from; NSTEMI = non-ST-segment elevation myocardial infarction; PG = plasma glucose; SAE = serious adverse event; STEMI = ST-segment elevation myocardial infarction.

図 2.7.4.1-2　　事象の種類及び記入するフォームならびに報告期限についてのフローチャート




### 2.7.4.1.1.8.1　　症例の叙述及び症例報告書

第 3 相試験については、以下に関する症例の叙述を示すこととした。

- 死亡
- 重篤な有害事象
- 妊娠
- 治験薬の投与中止に至った非重篤な有害事象
- 以下の注目すべき領域に含まれる非重篤な有害事象：
  - 新生物
  - 糖尿病網膜症又は黄斑症
  - 糖尿病ケトアシドーシスを含む高血糖
  - 低カリウム血症
  - その他の糖尿病細小血管合併症
  - 臨床的に問題となる末梢性浮腫
  - リポジストロフィー
  - 限局性アミロイドーシス

第 2 相試験及び臨床薬理試験については、以下に関する症例の叙述を示すこととした。

- 死亡（症例なし）
- その他の重篤な有害事象
- 妊娠（症例なし）

症例の叙述は個々の治験総括報告書の Section 14.3.3 に記載し、すべての叙述の概要（叙述へのハイパーリンクを含む）を本概要の付録 2.7.4.7.9 に示す。

症例報告書（CRF）は依頼に応じて提供する。

#### 2.7.4.1.1.9　統計手法及びデータの提示

##### 2.7.4.1.1.9.1　解析対象集団

ICH E9[4]に従って以下の解析対象集団を規定した。

| 解析対象集団 | 説明 |
|---|---|
| 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する。 |
| 安全性解析対象集団（SAS） | 治験薬に無作為割り付けされ、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する。 |

すべての試験、第 3 相併合データ及び 2 型糖尿病併合データについては、記述統計には安全性解析対象集団（SAS）を用い、安全性エンドポイントの統計解析には最大の解析対象集団（FAS）を用いた。

##### 2.7.4.1.1.9.2　観察期間

すべての第 3 相試験において最終の Basal インスリン 1 日 1 回投与の 5 週間後及び最終の Basal インスリン週 1 回投与の 6 週間後に事後調査来院を設定した。安全性データの評価では in-trial 観察期間と on-treatment 観察期間の 2 つの観察期間を考慮した。主要パート及び延長パートで構成される試験については、主要パートの on-treatment 観察期間は、定義がやや異なるため main-on-treatment 観察期間と表記している。In-trial 観察期間の定義は変更していない。評価において被験者が寄与するベースライン以降のデータポイントは観察期間によって決まる。ベースライン値は定義上、すべての観察期間に含まれる。観察期間は個々の治験総括報告書に用いたものと同じである。イベント判定対象の事象については、その事象が特定の観察期間に属するものであるかどうかを決める発現日をイベント判定委員会（EAC）が決定する。

安全性評価は on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間に基づいて行い、さらにいくつかの安全性評価については in-trial 観察期間にも基づいて行った（表 2.7.4.1-4）。

一部の安全性評価については、どの観察期間のデータであるかを表及び図のタイトルに記載する。

**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する。

- 被験者と治験実施医療機関が最後に連絡を取った日
- 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（治験責任医師が定義）（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

無作為割り付けされなかったにも関わらず治験薬の投与を受けた被験者については、治験薬の初回投与日を in-trial 観察期間の開始日とした。終了日は上記の定義に従った。

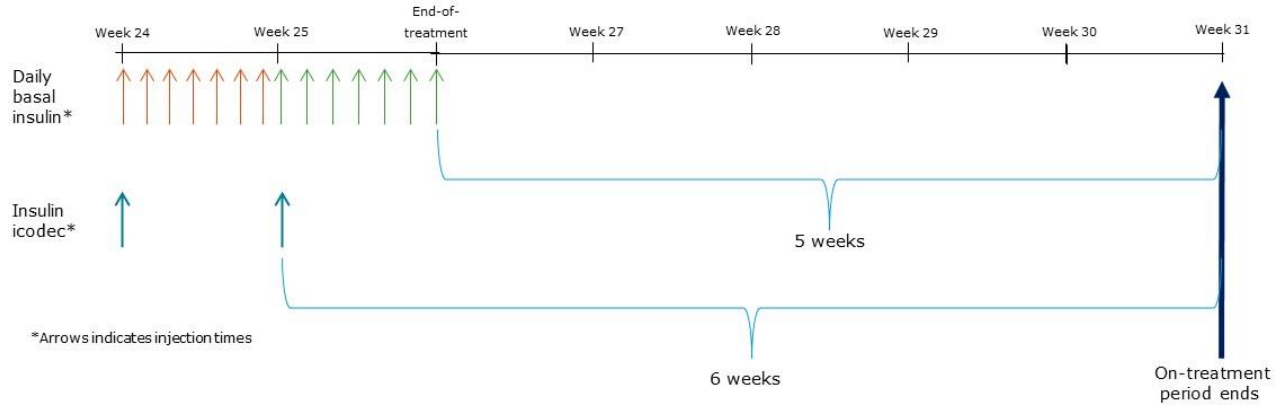
### On-treatment 観察期間

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する。

On-treatment 観察期間は eCRF に記録された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する。

- 治験終了来院（最終の事後調査来院）
- 治験薬の最終投与日＋5 週間（インスリン 1 日 1 回投与）及び＋6 週間（インスリン週 1 回投与）（両投与群の投与間隔終了後 5 週間に相当）（図 2.7.4.1-3）
- In-trial 観察期間の終了日

**図 2.7.4.1-3　　26 週間の第 3 相試験における on-treatment 観察期間の終了日の例**




### Main-on-treatment 観察期間

主要パート及び延長パートで構成される試験については、主要パートの報告には on-treatment 観察期間の代わりに以下の main-on-treatment 観察期間を用いた。延長パートにおいては、安全性のエンドポイントを先に定義した on-treatment 観察期間を用いて評価した。

Main-on-treatment 観察期間：Main-on-treatment 観察期間は eCRF に記録された治験薬の初回投与日から以下のいずれかのうち最も早い日までの期間とする。

- On-treatment 観察期間の終了日
- 主要パートにおける最終予定来院日〔ONWARDS 1 試験では 52 週（来院 46）、ONWARDS 6 試験では 26 週（来院 28）〕
- 早期中止時の事後調査来院（ONWARDS 1 試験では来院 46A、ONWARDS 6 試験では来院 28A）

主要パートにおける最終予定来院も早期中止時の事後調査来院も実施されない場合は、以下のいずれかのうち最も早い日までの期間とする。

- On-treatment 観察期間の終了日

- 治験薬の初回投与日＋主要パートの週数

#### 2.7.4.1.1.9.3　有害事象及びイベント判定委員会により確認された事象

有害事象及びイベント判定委員会により確認された事象は、有害事象を 1 件以上発現した被験者数（N）、有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合（%）、発現件数（E）及び単位時間あたりの発現件数（R）〔曝露期間 100 人・年あたり（PYE）又は観察期間 100 人・年あたり（PYO）の発現件数〕を要約する。併合データの評価の際、有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は 2.7.4.1.1.9.3.1 項に記載した方法で調整を行った。本概要では投与群間の正式な比較は実施しない。

結果を解釈しやすくするため、要約表のほかに様々な図を使用している。プロットにはドットプロットとフォレストプロットを組み合わせたものを使用し、有害事象を発現した被験者の割合及びオッズ比を器官別大分類別に示し、高頻度（5%以上）で報告された有害事象については、基本語別に示した。オッズ比とその信頼区間により投与群間差を示した（2.7.4.1.1.9.3.3 項）。高頻度（5%以上）で報告された有害事象については、併合データにおける各試験間の一貫性を速やかに把握できるよう、これらのプロットのほかに基本語別のドットプロットを提示する。

##### 2.7.4.1.1.9.3.1　調整方法

試験対象集団の差を原因とする試験による交絡のリスク（Simpson's Paradox）を最小限に抑えるため、第 3 相併合データ及び 2 型糖尿病併合データではそれぞれ、有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数を調整して提示する。

併合データにおける有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は Cochran-Mantel-Haenszel の重みを用いた直接標準化法 [5] により調整した。第 3 相併合データについては、試験 $j$ の重み $w_j$ をインスリン イコデク及び Basal インスリン 1 日 1 回投与併合群の被験者数の調和平均とした。

$$w_j = \left( \frac{n_{j,\text{insulin icodec}}^{-1} + n_{j,\text{daily basal insulin}}^{-1}}{2} \right)^{-1}$$

投与群 $k$ の調整後の有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合（adj.%）及び単位時間あたりの発現件数（adj.R）は、それぞれ試験ごとの有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数の加重平均として算出した。

$$\text{adj.}\,\% = \frac{\sum_j w_j \hat{p}_{jk}}{\sum_j w_j} \qquad \text{and} \qquad \text{adj.}\,\text{R} = \frac{\sum_j w_j \hat{r}_{jk}}{\sum_j w_j}$$

ここでは、併合データに含まれるすべての試験に対する和を計算する。$\hat{p}_{jk}$及び$\hat{r}_{jk}$は試験 $j$ の投与群 $k$ における実際の割合及び単位時間あたりの発現件数とする。2 型糖尿病併合データについても同様の方法を用いた。試験の重みを表 2.7.4.1-6 に示す。

この方法により、併合データに基づくインスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンの比較の統計的完全性を維持した調整後の割合及び単位時間あたりの発現件数が得られる。

表 2.7.4.1-6　有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数の調整に用いた試験の重み

| | Trial | Weight | Normalised weight |
|---|---|---|---|
| **Phase 3a pool** | ONWARDS 1 | 492.0 | 22.7% |
| | ONWARDS 2 | 262.5 | 12.1% |
| | ONWARDS 3 | 293.5 | 13.5% |
| | ONWARDS 4 | 291.0 | 13.4% |
| | ONWARDS 5 | 540.0 | 24.9% |
| | ONWARDS 6 | 291.0 | 13.4% |
| **T2D pool** | ONWARDS 1 | 492.0 | 26.2% |
| | ONWARDS 2 | 262.5 | 14.0% |
| | ONWARDS 3 | 293.5 | 15.6% |
| | ONWARDS 4 | 291.0 | 15.5% |
| | ONWARDS 5 | 540.0 | 28.7% |

#### 2.7.4.1.1.9.3.2 併合データの有害事象の提示における cut-off

高頻度で報告された有害事象を提示する際は、発現頻度について 2 つの cut-off を用いた。基本語にいずれのカットオフ値を用いるかは、いずれかの投与群で有害事象を 1 件以上発現した被験者の調整後の割合に基づいて選択した。

- cut-off を 5%とした場合の高頻度で報告された有害事象：5%以上
- cut-off を 1%とした場合の高頻度で報告された有害事象：1%以上

#### 2.7.4.1.1.9.3.3 有害事象の統計解析

有害事象の種類ごとに、有害事象を 1 件以上発現した被験者の二値エンドポイントを、治療及び試験を固定効果とするロジスティック回帰モデルで解析した。このモデルでは、単位時間あたりの発現件数が極めて少ないことによるバイアスの可能性を低減し、いずれかの投与群で有害事象の発現がなかった場合に有限の推定値を得るため、Firth の penalized likelihood 法を用いた[6]。オッズ比の推定値とその 95%信頼区間は、ドットプロットとフォレストプロットを組み合わせたプロットに示し、各群の有害事象を発現した被験者の割合、単位時間あたりの発現件数、オッズ比及び信頼区間を併せて示した。第 3 相併合データ及び 2 型糖尿病併合データについては、インスリン イコデク群における有害事象を発現した被験者の割合が高いものから順に有害事象を表示した。

#### 2.7.4.1.1.9.3.4 注目すべき安全性領域の評価

注目すべき安全性領域については、評価はその領域に関連性のある方法とデータソースを組み合わせて行った。特に注目すべき安全性領域については、治験責任医師が報告した情報に基づいて、事前に規定した有害事象の MedDRA 検索により評価を補足した（2.7.4.1.1.5.2.1 項）。MedDRA 検索の結果を付録 2.7.4.7.10 に示す。

様々な注目すべき安全性領域の評価に用いた観察期間を表 2.7.4.1-4 に示す。

### 2.7.4.1.1.9.3.5 サブグループにおける安全性データの評価

インスリン イコデクの安全性は、第 3 相併合データ及び 2 型糖尿病併合データのいずれについても、表 2.7.4.1-7 に記載するサブグループにおいて評価した。また、日本の評価資料に含まれる試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）については、（試験対象集団全体について）試験ごとにサブグループ評価を実施したが、民族、人種、地域及び試験参加前のインスリン治療ごとの評価は実施しない。サブグループ評価は主に第 3 相併合データを中心に提示している。第 3 相併合データは最大のデータであるため、評価する上で最も頑健な根拠である。

サブグループは関連性のある人口統計学的要因、ベースラインの疾患要因及び地理的地域に基づいて設定している。

表 2.7.4.1-7　　安全性データの評価に用いたサブグループ

| Subgroup | Categories | Comments |
|---|---|---|
| Sex | Male<br>Female | |
| Age (years) | ≥18 - <65 years<br>≥65 - <75 years<br>≥75 years | |
| Race[a] | White<br>Black/African American<br>Asian<br>Other | "Other" includes American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander |
| Ethnicity[a] | Hispanic/Latino<br>Not Hispanic/Latino | |
| Baseline $HbA_{1c}$ | <8% (<64 mmol/mol)<br>≥8% (≥64 mmol/mol) | Stratification level used in ONWARDS 6 and approximate mean level seen in phase 2 trials |
| Diabetes duration | <10 years<br>≥10 years | |
| Baseline BMI ($kg/m^2$) | <25<br>≥25 - <30<br>≥30 - <35<br>≥35 | |
| Baseline renal function[b] (eGFR, mL/min/1.73 $m^2$) | Normal (≥90)<br>Mild RI (60 ≤ to < 90)<br>Moderate RI (≥30 to <60) or Severe RI (<30) | |
| Baseline hepatic function[c] | Normal<br>Impaired | |
| Region | Europe<br>North America<br>South America<br>Africa<br>Asia | |
| Pre-trial insulin treatment | Insulin-naïve<br>Basal insulin<br>Basal-bolus insulin regimen | |

| Subgroup | Categories | Comments |
|---|---|---|
| COVID-19 trial co-participation | Yes | Selected AE tables are repeated for subjects co-participating in a COVID-19 trial |

**Notes:** [a]In France, the law prohibits collection of data on race and ethnicity. [b]Renal function categories are based on eGFR derived using the 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation.
[c]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 (see Section 2.7.4.5.1.10 for details).
**Abbreviations**: eGFR = estimated glomerular filtration rate; BMI = body mass index; RI = renal impairment

この評価では、曝露状況の表、有害事象の概要表、器官別大分類及び基本語別の有害事象、有害事象の器官別大分類別のドットプロット、高頻度で報告された（5%以上の被験者で報告された）基本語別の有害事象のドットプロットを作成する。

このほかに以下のサブグループ評価を実施した。

- 日本の評価資料に含まれる試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）の日本人サブグループにおける選択したパラメータの評価〔Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）〕。

#### 2.7.4.1.1.9.4 低血糖

低血糖のリスクは糖尿病のタイプ、インスリン治療歴（Basal インスリンのみ又は Basal-Bolus 療法）など様々な要因に大きく依存する。このため、各試験の要約はすべての試験のデータを併合せず別々に提示し、併合データの統計解析は行わない。試験ごとに提示するレベル 2、レベル 3 ならびにレベル 2 及びレベル 3 の低血糖の単位時間あたりの発現件数の統計的な比較は、治験総括報告書（Module 5.3.5.1）の内容に準ずる。治験総括報告書では、低血糖の発現件数を治療、地域のほか、該当する場合には関連する因子を固定効果、低血糖が認められたと考えられる期間の対数をオフセット項とする負の二項回帰モデル（対数リンク）により解析した。無作為割り付けされた治療を中止した被験者については、事後調査来院 2 より前の単位時間あたりの発現件数は各投与群の単位時間あたりの発現件数と等しく、事後調査来院 2 より後の単位時間あたりの発現件数は対照群の単位時間あたりの発現件数と等しいと仮定して、多重補完法により欠測データを補完した。補完した各データセットを別々に解析し、Rubin の方法を用いて推定値を統合した。

低血糖は eDiary の Hypoglycaemic Episode Form に収集し、表 2.7.4.1-8 に従って分類した。

**表 2.7.4.1-8 低血糖の分類**

| Classification of hypoglycaemia | | |
|---|---|---|
| Level | Glycaemic criteria | Description |
| Hypoglycaemia alert value (level 1) | < 3.9 mmol/L (70 mg/dL) and ≥ 3.0 mmol/L (54 mg/dL) | Sufficiently low for treatment with fast-acting carbohydrate and dose adjustment of glucose-lowering therapy |
| Clinically significant hypoglycaemia (level 2) | < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) | Sufficiently low to indicate serious, clinically important hypoglycaemia |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | No specific glucose threshold | Hypoglycaemia associated with severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery |

**Notes:** The Novo Nordisk terms are adapted from IHSG[7], ADA[8], ISPAD[9], type 1 diabetes outcomes program[10], ATTD[11]. Severe hypoglycaemia as defined by Seaquist[12] and ISPAD[9].

分類別の低血糖は、事象を 1 件以上発現した被験者数（N）、事象を 1 件以上発現した被験者の割合（%）、発現件数（E）及び単位時間あたりの発現件数（R）〔曝露期間 100 人・年（PYE）あたりの発現件数〕を要約する。

低血糖の発現時期に時間的な発生パターンがみられるかどうかを評価するため、低血糖を無作為割り付け後の月数及び投与後の日数別に分類して要約する。

また、低血糖を投与量調節期間と維持期間に分類して要約する。

- 投与量調節期間は、eCRF に記録された治験薬の初回投与日から、12 週、投与終了来院日、治験終了日又は治験薬投与終了日のいずれかのうち最も早い日までの期間とする。
- 維持期間は、12 週から投与終了来院日、治験終了日、治験薬投与終了日又は主要パートにおける最終来院日のいずれかのうち最も早い日までの期間とする。維持期間は、投与量調節期間の終了日が維持期間の開始日に相当する場合のみ存在する。

第 2 相試験では、インスリン イコデクの平均投与量は 12 週以降にプラトーに達したと考えられた。さらに、シミュレーションにより、適用した投与量調節アルゴリズムでは、第 3 相試験で検討した集団において約 12 週後に安定したインスリン投与量に達することが示唆された。これにより、この投与量調節期間を事前に設定した。

さらに、集団のサブグループにおける低血糖を評価するため、低血糖をベースラインの腎機能、ベースラインの BMI 及び年齢別に要約する。

低血糖の持続期間の要約を提示する。

低血糖の再発を評価するため、被験者ごとの重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の合計発現件数の要約及びプロットを提示する。

結果を解釈しやすくするため、要約表のほかに様々な図を使用する。低血糖の単位時間あたりの発現件数を糖尿病のタイプ別に分類した試験ごとのドットプロットや試験ごとの平均累積関数プロットも使用する。

#### 2.7.4.1.1.9.5　心血管障害

心血管障害の評価は、イベント判定及び心電図に基づいて行う。判定対象のイベントを表 2.7.4.1-5 に記載する。また、インスリン イコデクの心血管プロファイルを詳細に検討するため、事前に計画した主要な心血管イベント（MACE）のメタアナリシスを実施する（メタアナリシスの統計手法は付録 2.7.4.7.17 に示す）。

##### 2.7.4.1.1.9.5.1 心電図

心電図結果の全体的な解釈は、インスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンに分けて、「正常」、「異常、臨床的に問題なし」、「異常、臨床的に問題あり」のカテゴリー別に週ごとに要約する。これらのデータの裏付けとして、評価された投与期間の終了時にカテゴリーが変更になった被験者数及び被験者の割合を要約したシフトテーブルを示す。

#### 2.7.4.1.1.9.5.2 眼の検査

眼の検査の結果は、各第 3 相試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）のデータに基づいて記載する。

### 2.7.4.1.1.9.6 身体所見

身体所見の全体的な解釈は、インスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンでそれぞれ、「正常」、「異常、臨床的に問題なし」、「異常、臨床的に問題あり」のカテゴリー別に週ごとに要約することによって行う。これらのデータの裏付けとして、評価された投与期間の終了時にカテゴリーが変更になった被験者数及び被験者の割合を要約したシフトテーブルを示す。

#### 2.7.4.1.1.9.6.1 体重

すべての第 3 相試験において体重を評価した。体重はインスリン治療法、インスリン治療歴及び糖尿病のタイプに依存すると考えられるため、各試験の要約はすべての試験の体重データを併合せず別々に提示し、併合データの統計解析は行わない。体重のベースラインから評価された投与期間終了までの変化量の統計解析を治験総括報告書（Module 5.3.5.1）のデータに従って第 3 相試験ごとに提示する。治験総括報告書では、治療、地域のほか、該当する場合には関連する因子を固定効果、ベースライン値を共変量とする共分散分析により解析した。欠測データは多重補完法により補完した。また、体重をインスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンでそれぞれ記述的に要約し、各試験の平均値、中央値、変動及び範囲を週ごとに示す。体重の評価は in-trial 観察期間に基づいて行った。

### 2.7.4.1.1.9.7 臨床検査値及びバイタルサイン

臨床検査値の評価は、すべての第 3 相試験に基づいており、血糖値以外の臨床検査値が含まれる。血糖値は有効性に関する臨床検査項目とみなす（Module 2.7.3）。試験間で比較し、すべての試験を併合できるよう、すべての第 3 相試験で同じ中央検査機関及び方法を用いた。

第 3 相併合データ及び 2 型糖尿病併合データについては、臨床検査値及びバイタルサインをインスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンでそれぞれ記述的に要約し、平均値又は幾何平均値、中央値、変動及び範囲を週ごとに、またベースライン以降の最低値と最高値に分けて示す。各試験間の一貫性を評価しやすくするため、ベースライン及び評価された投与期間終了時のボックスプロット及び観測値の推移を示す幾何平均プロットを試験ごとに提示する。さらに、関連性のある肝機能マーカーを基準範囲上限又は基準範囲下限に基づくベースライン以降の最低値と最高値に分類して要約する。臨床検査値及びバイタルサインの要約には on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間を用いた。

### 2.7.4.1.1.9.8 抗体

ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、抗インスリン イコデク抗体及びヒトインスリンに対する交叉反応性を有する抗インスリン イコデク抗体を評価した。これらの試験には 1 型糖尿病患者、インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者及びインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者が含まれているが、既存の抗体に差があるため、抗体解析に関しては別々の集団として扱う。このた

め、抗体データはすべての試験のデータを併合せずに試験ごとに提示する〔抗体データの提示に関する詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す〕。

#### 2.7.4.1.1.10　安全性データに寄与した試験の叙述

インスリン イコデク臨床開発プログラムに含まれるすべての臨床試験が安全性データのほか、有効性データ又は臨床薬理データに寄与した。臨床薬理試験の叙述は Module 2.7.2.2 を記載した。個々の試験の概要は Module 2.7.6 に記載した。

また、IcoSema プログラムに含まれる完了した第 1 相試験（NN1535-4359 試験）について 2.7.4.1.1.10.1 項に記載する。

#### 2.7.4.1.1.10.1　IcoSema（配合剤）の完了した試験

IcoSema はインスリン イコデクとセマグルチド（皮下投与）との固定比率の配合剤であり、2 型糖尿病患者のための効果的かつ安全な週 1 回投与の注射剤として開発中である。現在、IcoSema の第 3 相臨床プログラム（COMBINE）が進行中である。IcoSema は第 1 相試験（NN1535-4359 試験）で検討された。NN1535-4359 試験は、2 型糖尿病患者（体重 80～120 kg でメトホルミン又は他の経口糖尿病薬による治療を受けている）を対象として、固定比率の配合剤（175 単位/0.5 mg）として単回投与したときと単剤のインスリン イコデク及びセマグルチドとして単回投与したときの薬物動態を比較する 1 施設、無作為割り付け、二重盲検、3 期クロスオーバー試験である〔詳細は NN1535-4359 試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2）に示す〕。

被験者 31 例を無作為割り付けし、31 例に治験薬を投与した。

試験期間中、183 件の有害事象が報告され、このうち 1 件が予測できない重篤な有害事象の疑いであった。有害事象は、予測できない重篤な有害事象の疑いを除いていずれも非重篤で、軽度又は中等度であった。最も高頻度で報告された有害事象は「悪心」及び「嘔吐」であった。死亡に至った有害事象の報告はなかった。

治験薬の初回投与（IcoSema の投与）後に 1 例が有害事象（1 型の薬剤性過敏症反応と診断された）により試験を中止した。

有害事象は IcoSema の投与後に 27 例に 100 件、インスリン イコデクの投与後に 15 例に 30 件、セマグルチドの投与後に 17 例に 53 件報告された。この差は主に IcoSema の投与後に胃腸障害の有害事象の報告が多かったためであり、IcoSema の投与後に「悪心」及び「嘔吐」の発現頻度が高かったのは、IcoSema 投与後のセマグルチドの最高濃度が単剤のセマグルチド 0.5 mg の投与後よりも高かったことに関連すると考えられる。

試験期間中、重大な低血糖又は血糖値確定症候性低血糖の報告はなかった〔低血糖の定義は NN1535-4359 試験の治験総括報告書（Module 5.3.1.2）Section 9.5.5.3 に示す〕。低血糖の発現件数は IcoSema の投与後と単剤のインスリン イコデクの投与後で概ね同程度であった。

IcoSema の投与後に各薬剤を単剤で投与した場合と比較して胃腸障害の有害事象が認められた被験者が多かったこと、及び IcoSema による I 型過敏症反応が報告されたこと以外は、安全性上の懸念は認められなかった。

#### 2.7.4.1.1.11　2022 年 9 月 19 日時点で進行中であったインスリン イコデク及び IcoSema の臨床試験

2022 年 9 月 19 日時点で進行中であったインスリン イコデク及び IcoSema の臨床試験の予備的安全性データは付録 2.7.4.7.8 及び付録 2.7.4.7.12 に示す。

#### 2.7.4.1.1.12　データベースロックから 2022 年 9 月 19 日までに更新された安全性データ

データベースロックから 2022 年 9 月 19 日までに更新された安全性データについては付録 2.7.4.7.13 に示す。ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験において更新されたすべての妊娠に関する叙述を付録 2.7.4.7.9、Section 6 に示す。

### 2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

#### 2.7.4.1.2.1　曝露

曝露期間は on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間の長さと定義した（観察期間の定義は 2.7.4.1.1.9.2 項に示した）。本項では、第 3 相併合データにおける曝露期間を中心に記載する（データ併合の定義は 2.7.4.1.1.4 項に示した）。

#### 2.7.4.1.2.2　総曝露期間

第 3 相併合データ及び試験別の曝露を表 2.7.4.1-9 に示す。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間におけるインスリン イコデクの総曝露は、第 3 相併合データでは 1681.23 PYE、2 型糖尿病併合データでは 1538.92 PYE、1 型糖尿病患者（4625 試験）では 142.31 PYE であった。これは、対象患者集団におけるインスリン イコデクの安全性プロファイルを評価するには十分であり、規制当局のガイダンスに規定された曝露に関する要件を満たしていると考えられる [13, 14]。

**表 2.7.4.1-9　　併合及び試験別の曝露状況－要約－安全性解析対象集団**

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

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

第 3 相試験のほかに完了した試験でインスリン イコデクを投与した被験者数は以下のとおりである。

- インスリン イコデクの 3 つの第 2 相試験：383 例（表 2.7.4.1-3）
- インスリン イコデクの 9 つの臨床薬理試験：348 例（表 2.7.4.2-8）

- IcoSema の臨床薬理試験：30 例〔NN1535-4359 試験（Module 5.3.1.2）Table 12-1〕

#### 2.7.4.1.2.2.1　投与期間別の曝露状況

第 3 相併合データでは、期間（月）ごとの治験薬を投与した被験者数及び被験者の割合はインスリン イコデク 群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった（表 2.7.4.1-10）。曝露状況が 6 ヵ月以上と比較して 8 ヵ月以上で短いのは、ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験の主要パートでは 26 週間であったが、ONWARDS 1 試験（主要パート）及び ONWARDS 5 試験では 52 週間であったことを反映している（表 2.7.4.1-1 の試験デザインの特徴に示した）。2 型糖尿病患者集団における期間（月）別の曝露状況は付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.3 に記載する。

**表 2.7.4.1-10　期間（月）別の曝露状況－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）**

| | Insulin icodec | | Daily basal insulin | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| Number of subjects | 2170 | | 2170 | | 4340 | |
| Duration of exposure | | | | | | |
| >= 1 month | 2156 | ( 99.3) | 2157 | ( 99.4) | 4313 | ( 99.4) |
| >= 2 months | 2146 | ( 98.9) | 2132 | ( 98.2) | 4278 | ( 98.6) |
| >= 3 months | 2135 | ( 98.4) | 2122 | ( 97.8) | 4257 | ( 98.1) |
| >= 4 months | 2118 | ( 97.6) | 2113 | ( 97.4) | 4231 | ( 97.5) |
| >= 5 months | 2105 | ( 97.0) | 2102 | ( 96.9) | 4207 | ( 96.9) |
| >= 6 months | 2038 | ( 93.9) | 2037 | ( 93.9) | 4075 | ( 93.9) |
| >= 7 months | 1779 | ( 82.0) | 1777 | ( 81.9) | 3556 | ( 81.9) |
| >= 8 months | 985 | ( 45.4) | 993 | ( 45.8) | 1978 | ( 45.6) |
| >= 9 months | 981 | ( 45.2) | 987 | ( 45.5) | 1968 | ( 45.4) |
| >= 10 months | 974 | ( 44.9) | 986 | ( 45.4) | 1960 | ( 45.2) |
| >= 11 months | 972 | ( 44.8) | 982 | ( 45.2) | 1954 | ( 45.0) |
| >= 12 months | 614 | ( 28.3) | 643 | ( 29.6) | 1257 | ( 29.0) |

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. 1 month = 30.5 days. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

#### 2.7.4.1.2.2.2　被験者背景及びベースライン特性別の曝露状況

第 3 相併合データにおける被験者背景によるサブグループ別の曝露状況を表 2.7.4.1-11 に示す。

インスリン イコデク及び 1 日 1 回投与の Basal インスリンのいずれについても、投与された被験者は女性よりも男性の方が多かった。インスリン イコデク及び 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与された被験者は 18～65 歳の成人が最も多かった。インスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与された 65 歳以上の被験者は試験対象集団における曝露期間の約 30%を占めた。75 歳以上の被験者のうち、100 例（総曝露期間の約 5%を占める）にインスリン イコデクが投与され、80 例（総曝露期間の約 4%を占める）に 1 日 1 回投与の Basal インスリンが投与された。大部分の被験者（約 94%）が白人又はアジア人であった（表 2.7.4.1-11）。人種別の曝露状況はグローバル試験であることを反映している。

第 3 相併合データにおける年齢、性別、人種、民族及び地域別の曝露状況はインスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンで概ね同様であった。

第 3 相併合データ及び 2 型糖尿病患者集団におけるベースライン特性（HbA1c、糖尿病罹病期間、BMI、腎機能及び肝機能）別の曝露状況はそれぞれ付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.6 及び Table 7.1.7 に記載す

る。2 型糖尿病患者集団における被験者背景によるサブグループ別の曝露状況は付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.5 に記載する。

表 2.7.4.1-11　　被験者背景別の曝露状況－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | Daily basal insulin | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (PYE) | N | (PYE) | N | (PYE) |
| Number of subjects | 2170 | (1681.23) | 2170 | (1680.58) | 4340 | (3361.81) |
| Sex | | | | | | |
| Male | 1268 | ( 983.62) | 1219 | ( 942.57) | 2487 | (1926.19) |
| Female | 902 | ( 697.61) | 951 | ( 738.01) | 1853 | (1435.62) |
| Age group | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 1501 | (1146.36) | 1498 | (1152.98) | 2999 | (2299.34) |
| >=65 - <75 years | 569 | ( 452.73) | 592 | ( 462.37) | 1161 | ( 915.10) |
| >=65 years | 669 | ( 534.87) | 672 | ( 527.60) | 1341 | (1062.47) |
| >=75 years | 100 | ( 82.14) | 80 | ( 65.23) | 180 | ( 147.37) |
| Race | | | | | | |
| White | 1563 | (1242.90) | 1522 | (1219.98) | 3085 | (2462.88) |
| Black or African American | 76 | ( 56.42) | 73 | ( 59.43) | 149 | ( 115.85) |
| Asian | 469 | ( 331.92) | 524 | ( 364.20) | 993 | ( 696.12) |
| Other | 47 | ( 40.57) | 34 | ( 26.92) | 81 | ( 67.49) |
| Missing | 15 | ( 9.42) | 17 | ( 10.06) | 32 | ( 19.47) |
| Ethnicity | | | | | | |
| Not Hispanic or Latino | 1898 | (1481.32) | 1889 | (1475.30) | 3787 | (2956.62) |
| Hispanic or Latino | 257 | ( 191.00) | 264 | ( 195.23) | 521 | ( 386.22) |
| Missing | 15 | ( 8.92) | 17 | ( 10.06) | 32 | ( 18.97) |
| Region | | | | | | |
| Europe | 918 | ( 760.68) | 894 | ( 732.19) | 1812 | (1492.88) |
| North America | 697 | ( 545.23) | 661 | ( 535.57) | 1358 | (1080.80) |
| South America | 128 | ( 82.20) | 131 | ( 85.02) | 259 | ( 167.21) |
| Africa | 25 | ( 15.03) | 25 | ( 14.82) | 50 | ( 29.85) |
| Asia | 402 | ( 278.09) | 459 | ( 312.98) | 861 | ( 591.07) |

N: Number of subjects, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). Other race includes American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander. Subjects from France did not report race and ethnicity. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

### 2.7.4.1.2.3　　被験者の内訳

#### 方法

本項には以下の被験者の概要を記載する。

- 各試験に登録された被験者
- 予定された投与終了来院を完了した被験者
- 治験薬の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
- 治験を中止・脱落した被験者

治験薬の投与中止基準の全項目は個々の第 3 相試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に記載した。

#### 結果

第 3 相併合データにおける被験者の内訳を表 2.7.4.1-12 に示す。

治験薬を投与された被験者数及び全体的な被験者の内訳はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。予定された投与終了来院を完了した被験者の割合（95.8%）及び治験薬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（94.3%）が高かったことは、治験が適切に実施されたことを示しており、治験結果の安定性を裏付けている（表 2.7.4.1-12）。

**表 2.7.4.1-12　　被験者の内訳－要約（第 3 相併合データ）**

| | Insulin icodec | | Daily basal insulin | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| Randomised | 2172 | (100.0) | 2175 | (100.0) | 4347 | (100.0) |
| Exposed | 2170 | ( 99.9) | 2170 | ( 99.8) | 4340 | ( 99.8) |
| Full analysis set (FAS) | 2172 | (100.0) | 2175 | (100.0) | 4347 | (100.0) |
| Safety analysis set (SAS) | 2170 | ( 99.9) | 2170 | ( 99.8) | 4340 | ( 99.8) |
| Permanent discontinuation of trial product | 131 | ( 6.0) | 114 | ( 5.2) | 245 | ( 5.6) |
| Adverse event | 30 | ( 1.4) | 24 | ( 1.1) | 54 | ( 1.2) |
| Hypoglycaemic episode | 4 | ( 0.2) | 1 | ( 0.0) | 5 | ( 0.1) |
| Protocol deviation | 4 | ( 0.2) | 3 | ( 0.1) | 7 | ( 0.2) |
| Lack of efficacy | 1 | ( 0.0) | 0 | | 1 | ( 0.0) |
| Switch to another basal insulin analogue | 0 | | 0 | | 0 | |
| Intensification to a basal bolus regime or continuous use of bolus insulin | 2 | ( 0.1) | 0 | | 2 | ( 0.0) |
| Lost to follow-up | 14 | ( 0.6) | 22 | ( 1.0) | 36 | ( 0.8) |
| Pregnancy | 3 | ( 0.1) | 0 | | 3 | ( 0.1) |
| Site closure | 1 | ( 0.0) | 0 | | 1 | ( 0.0) |
| Epi/pandemic | 0 | | 0 | | 0 | |
| Withdrawal of consent | 34 | ( 1.6) | 38 | ( 1.7) | 72 | ( 1.7) |
| Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability | 0 | | 0 | | 0 | |
| Other | 38 | ( 1.7) | 26 | ( 1.2) | 64 | ( 1.5) |
| Withdrawn from trial | 91 | ( 4.2) | 96 | ( 4.4) | 187 | ( 4.3) |
| Withdrawal of consent by subject | 49 | ( 2.3) | 49 | ( 2.3) | 98 | ( 2.3) |
| Lost to follow-up | 20 | ( 0.9) | 27 | ( 1.2) | 47 | ( 1.1) |
| Investigator decision | 8 | ( 0.4) | 8 | ( 0.4) | 16 | ( 0.4) |
| Death | 12 | ( 0.6) | 12 | ( 0.6) | 24 | ( 0.6) |
| Site closure | 2 | ( 0.1) | 0 | | 2 | ( 0.0) |
| Epi/pandemic | 0 | | 0 | | 0 | |
| Completed scheduled end-of-treatment visit | 2081 | ( 95.8) | 2083 | ( 95.8) | 4164 | ( 95.8) |
| Completed scheduled end-of-treatment visit without permanent discontinuation of trial product | 2041 | ( 94.0) | 2060 | ( 94.7) | 4101 | ( 94.3) |
| Completed scheduled end-of-treatment visit after permanent discontinuation of trial product | 40 | ( 1.8) | 23 | ( 1.1) | 63 | ( 1.4) |

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. 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, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

第 3 相併合データにおける被験者の治験薬投与中止の主な理由は、有害事象及び同意の撤回であった（表 2.7.4.1-12）。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 1.4%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1.1%であり、治験薬投与中止までの期間は両群で同様であった（付録 2.7.4.7.1、Figure 7.1.10）。治験薬投与中止の理由は、各治験総括報告書（Module 5.3.5.1）の Listing 16.2.1.1 に記載した。治験薬に対して講じられた措置が治験薬の投与中止であった有害事象（Adverse Event Form による）を 2.7.4.2.1.5.1 項に記載する。治験薬の投与中止に至った（End of

Treatment Form による）が、Adverse Event Form に記録された治験薬に対する措置が「治験薬の投与中止」でない有害事象は、表 2.7.4.1-12 には記載したが、2.7.4.2.1.5.1 項には記載していない。

第 3 相併合データにおける治験を中止・脱落した被験者の主な理由は同意の撤回であった（表 2.7.4.1-12）。同意を撤回した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 2.3%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 2.3%であり、同意撤回までの期間は両群で同様であった（付録 2.7.4.7.1、Figure 7.1.12）。

被験者の内訳は、第 3 相併合データと同じく、2 型糖尿病患者集団（2 型糖尿病併合データ）と 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で概ね同様であった〔付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.9 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 10-1〕。投与を中止した被験者の割合は、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）（インスリン イコデク群 6.2%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 3.1%）では、2 型糖尿病患者集団（インスリン イコデク群 6.0%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 5.6%）と比較してインスリン イコデク群の方が 1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりやや高かった。インスリン イコデクの投与を中止した主な理由は、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では主に同意撤回又はその他の理由であり、有害事象（死亡に至った事象）が主な理由であった被験者は 1 例のみであった。

#### 2.7.4.1.2.3.1　被験者の内訳及び COVID-19 に関連する治験実施への影響

被験者の内訳及び COVID-19 に関連する治験実施への影響は、第 3 相併合データ（表 2.7.4.1-13）及び 2 型糖尿病患者集団（付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.31）のいずれにおいてもインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。

表 2.7.4.1-13　被験者の内訳及び COVID-19 に関連する治験実施への影響－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | Daily basal insulin | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| Number of subjects | 2170 | | 2170 | | 4340 | |
| Discontinuation of trial product | 3 | ( 0.1) | 2 | ( 0.1) | 5 | ( 0.1) |
| Individual level | 3 | ( 0.1) | 2 | ( 0.1) | 5 | ( 0.1) |
| Site level | 0 | | 0 | | 0 | |
| Supply disruption | 0 | | 0 | | 0 | |
| Withdrawal from trial | 0 | | 0 | | 0 | |
| Individual level | 0 | | 0 | | 0 | |
| Site level | 0 | | 0 | | 0 | |
| Missed primary endpoint ascertainment | 4 | ( 0.2) | 6 | ( 0.3) | 10 | ( 0.2) |
| Individual level | 4 | ( 0.2) | 6 | ( 0.3) | 10 | ( 0.2) |
| Site level | 0 | | 0 | | 0 | |
| Missed confirmatory secondary endpoint ascertainment | 2 | ( 0.1) | 2 | ( 0.1) | 4 | ( 0.1) |
| Individual level | 2 | ( 0.1) | 2 | ( 0.1) | 4 | ( 0.1) |
| Site level | 0 | | 0 | | 0 | |
| Use of alternative endpoint ascertainment | | | | | | |
| primary endpoint | 14 | ( 0.6) | 19 | ( 0.9) | 33 | ( 0.8) |
| Remote visit | 0 | | 0 | | 0 | |
| Out-of-window visit | 14 | ( 0.6) | 19 | ( 0.9) | 33 | ( 0.8) |
| confirmatory secondary endpoint | 0 | | 2 | ( 0.1) | 2 | ( 0.0) |
| Remote visit | 0 | | 0 | | 0 | |
| Out-of-window visit | 0 | | 2 | ( 0.1) | 2 | ( 0.0) |
| COVID-19 positive | 204 | ( 9.4) | 207 | ( 9.5) | 411 | ( 9.5) |
| Serious | 24 | ( 1.1) | 11 | ( 0.5) | 35 | ( 0.8) |

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

### 2.7.4.1.2.4　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

**方法**

第 3 相試験の選択基準及び除外基準は、被験者背景、併発疾患、併用薬剤、試験参加前のインスリン治療、HbA1c 及び糖尿病罹病期間を考慮し、対象患者集団から被験者を登録することができるように設定した。

検討していない特別な集団は妊婦と小児であった。また、特定の疾患（NYHA 分類クラス IV のうっ血性心不全、重度の腎機能障害又は肝機能障害、悪性新生物の併発又は既往歴など）を有する被験者は、ONWARDS 5 試験を除くすべての第 3 相試験から除外することとした（詳細は 2.7.4.1.1.3.1.1 項に示した）。

様々な人種及び民族の被験者に治験薬を投与することができるよう、治験実施施設は北米、南米、ヨーロッパ、アフリカ及びアジア各国から選択した。

#### 2.7.4.1.2.4.1　被験者背景

第 3 相併合データにおける被験者背景を表 2.7.4.1-14 に示す。

第 3 相併合データでは、男性の方が女性よりも多く、大部分の被験者は白人及び非ヒスパニック／非ラテン系であった。被験者の平均年齢は 57.5 歳で、30.9%が 65 歳以上、4.1%が 75 歳以上であった（表 2.7.4.1-14）。ベースラインの被験者背景は個々の試験を反映して投与群間で同様であった。

被験者背景は第 3 相併合データと 2 型糖尿病患者集団で同様であったが（付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.15）、年齢には差がみられ、2 型糖尿病患者集団（平均 59.5 歳）の方が ONWARDS 6 試験の 1 型糖尿病患者集団（平均 44.18 歳）よりも全体的に高かったことを反映していた〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 10-3〕。

**表 2.7.4.1-14　　被験者背景－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）**

| | Insulin icodec | Daily basal insulin | Total |
|---|---|---|---|
| Number of subjects | 2170 | 2170 | 4340 |
| Sex, N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| Male | 1268 ( 58.4) | 1219 ( 56.2) | 2487 ( 57.3) |
| Female | 902 ( 41.6) | 951 ( 43.8) | 1853 ( 42.7) |
| Age (years) | | | |
| N | 2170 | 2170 | 4340 |
| Mean (SD) | 57.4 (12.1) | 57.6 (11.7) | 57.5 (11.9) |
| Median | 59.0 | 59.0 | 59.0 |
| Min ; Max | 18.0 ; 94.0 | 18.0 ; 84.0 | 18.0 ; 94.0 |
| Age group, N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| >=18 - <65 years | 1501 ( 69.2) | 1498 ( 69.0) | 2999 ( 69.1) |
| >=65 - <75 years | 569 ( 26.2) | 592 ( 27.3) | 1161 ( 26.8) |
| >=65 years | 669 ( 30.8) | 672 ( 31.0) | 1341 ( 30.9) |
| >=75 years | 100 ( 4.6) | 80 ( 3.7) | 180 ( 4.1) |
| Race, N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| White | 1563 ( 72.0) | 1522 ( 70.1) | 3085 ( 71.1) |
| Black or African American | 76 ( 3.5) | 73 ( 3.4) | 149 ( 3.4) |
| Asian | 469 ( 21.6) | 524 ( 24.1) | 993 ( 22.9) |
| Other | 47 ( 2.2) | 34 ( 1.6) | 81 ( 1.9) |
| Missing | 15 ( 0.7) | 17 ( 0.8) | 32 ( 0.7) |
| Ethnicity, N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| Not Hispanic or Latino | 1898 ( 87.5) | 1889 ( 87.1) | 3787 ( 87.3) |
| Hispanic or Latino | 257 ( 11.8) | 264 ( 12.2) | 521 ( 12.0) |
| Missing | 15 ( 0.7) | 17 ( 0.8) | 32 ( 0.7) |
| Region, N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| Europe | 918 ( 42.3) | 894 ( 41.2) | 1812 ( 41.8) |
| North America | 697 ( 32.1) | 661 ( 30.5) | 1358 ( 31.3) |
| South America | 128 ( 5.9) | 131 ( 6.0) | 259 ( 6.0) |
| Africa | 25 ( 1.2) | 25 ( 1.2) | 50 ( 1.2) |
| Asia | 402 ( 18.5) | 459 ( 21.2) | 861 ( 19.8) |

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects, SD: Standard deviation. Other race includes American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander. Subjects from France did not report race and ethnicity. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

Demographics - summary - safety analysis set - phase 3a pool

| | Insulin icodec | Daily basal insulin | Total |
|---|---|---|---|
| Country/area of residence, N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| Argentina | 27 ( 1.2) | 28 ( 1.3) | 55 ( 1.3) |
| Austria | 24 ( 1.1) | 19 ( 0.9) | 43 ( 1.0) |
| Belgium | 7 ( 0.3) | 11 ( 0.5) | 18 ( 0.4) |
| Brazil | 27 ( 1.2) | 24 ( 1.1) | 51 ( 1.2) |
| Bulgaria | 19 ( 0.9) | 14 ( 0.6) | 33 ( 0.8) |
| Canada | 142 ( 6.5) | 120 ( 5.5) | 262 ( 6.0) |
| China | 49 ( 2.3) | 51 ( 2.4) | 100 ( 2.3) |
| Croatia | 22 ( 1.0) | 14 ( 0.6) | 36 ( 0.8) |
| Czech Republic | 25 ( 1.2) | 26 ( 1.2) | 51 ( 1.2) |
| Denmark | 17 ( 0.8) | 15 ( 0.7) | 32 ( 0.7) |
| France | 14 ( 0.6) | 16 ( 0.7) | 30 ( 0.7) |
| Germany | 94 ( 4.3) | 98 ( 4.5) | 192 ( 4.4) |
| Greece | 72 ( 3.3) | 62 ( 2.9) | 134 ( 3.1) |
| Hungary | 67 ( 3.1) | 75 ( 3.5) | 142 ( 3.3) |
| India | 102 ( 4.7) | 115 ( 5.3) | 217 ( 5.0) |
| Israel | 20 ( 0.9) | 17 ( 0.8) | 37 ( 0.9) |
| Italy | 61 ( 2.8) | 60 ( 2.8) | 121 ( 2.8) |
| Japan | 205 ( 9.4) | 224 ( 10.3) | 429 ( 9.9) |
| Korea | 23 ( 1.1) | 47 ( 2.2) | 70 ( 1.6) |
| Mexico | 74 ( 3.4) | 79 ( 3.6) | 153 ( 3.5) |
| Netherlands | 11 ( 0.5) | 9 ( 0.4) | 20 ( 0.5) |
| Poland | 112 ( 5.2) | 101 ( 4.7) | 213 ( 4.9) |
| Portugal | 15 ( 0.7) | 13 ( 0.6) | 28 ( 0.6) |
| Romania | 22 ( 1.0) | 17 ( 0.8) | 39 ( 0.9) |
| Russia | 126 ( 5.8) | 153 ( 7.1) | 279 ( 6.4) |
| Slovakia | 30 ( 1.4) | 33 ( 1.5) | 63 ( 1.5) |
| South Africa | 25 ( 1.2) | 25 ( 1.2) | 50 ( 1.2) |
| Spain | 36 ( 1.7) | 29 ( 1.3) | 65 ( 1.5) |
| Taiwan | 23 ( 1.1) | 22 ( 1.0) | 45 ( 1.0) |
| Turkey | 58 ( 2.7) | 55 ( 2.5) | 113 ( 2.6) |
| Ukraine | 18 ( 0.8) | 12 ( 0.6) | 30 ( 0.7) |
| United Kingdom | 48 ( 2.2) | 45 ( 2.1) | 93 ( 2.1) |
| United States | 555 ( 25.6) | 541 ( 24.9) | 1096 ( 25.3) |

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects, SD: Standard deviation. Other race includes American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander. Subjects from France did not report race and ethnicity. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

### 2.7.4.1.2.4.2　ベースライン特性

第 3 相併合データにおけるベースライン特性を表 2.7.4.1-15 に示す。

第 3 相併合データでは、平均 BMI（kg/m$^2$）は 30.1 で、腎機能（52.0%）及び肝機能（95.6%）は大部分の被験者で正常であった（表 2.7.4.1-15）。約 10%の被験者で eGFR が慢性腎臓病を示唆する 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満であった。ベースライン特性は個々の試験を反映して、投与群間で同様であった。

ベースライン特性は第 3 相併合データと 2 型糖尿病患者集団で同様であったが（付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.17）、BMI は 2 型糖尿病患者集団の方がやや高く、BMI が 2 型糖尿病患者集団〔BMI（kg/m$^2$）：30.7〕で ONWARDS 6 試験の 1 型糖尿病患者集団〔BMI（kg/m$^2$）：26.51〕よりも全体的に高かったことを反映していた〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 10-3〕。

表 2.7.4.1-15　　ベースライン特性－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | Daily basal insulin | Total |
|---|---|---|---|
| Number of subjects | 2170 | 2170 | 4340 |
| Body weight (kg) | | | |
| N | 2170 | 2169 | 4339 |
| Mean (SD) | 86.3 (19.9) | 85.2 (19.4) | 85.7 (19.7) |
| Median | 84.9 | 83.4 | 84.0 |
| Min ; max | 39.6 ; 208.4 | 40.8 ; 196.0 | 39.6 ; 208.4 |
| Body weight (lb) | | | |
| N | 2170 | 2169 | 4339 |
| Mean (SD) | 190.2 (43.9) | 187.8 (42.8) | 189.0 (43.4) |
| Median | 187.2 | 183.9 | 185.2 |
| Min ; max | 87.3 ; 459.5 | 89.9 ; 432.0 | 87.3 ; 459.5 |
| BMI (kg/m^2) | | | |
| N | 2170 | 2169 | 4339 |
| Mean (SD) | 30.2 (5.8) | 30.0 (5.9) | 30.1 (5.9) |
| Median | 29.6 | 29.4 | 29.5 |
| Min ; max | 15.4 ; 85.6 | 16.2 ; 69.4 | 15.4 ; 85.6 |
| BMI (kg/m^2), N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| <25 | 394 ( 18.2) | 429 ( 19.8) | 823 ( 19.0) |
| >=25 - <30 | 736 ( 33.9) | 747 ( 34.4) | 1483 ( 34.2) |
| >=30 - <35 | 600 ( 27.6) | 572 ( 26.4) | 1172 ( 27.0) |
| >=35 | 440 ( 20.3) | 421 ( 19.4) | 861 ( 19.8) |
| Missing | 0 | 1 ( 0.0) | 1 ( 0.0) |
| Smoker status, N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| Current smoker | 337 ( 15.5) | 338 ( 15.6) | 675 ( 15.6) |
| Never smoked | 1233 ( 56.8) | 1233 ( 56.8) | 2466 ( 56.8) |
| Previous smoker | 600 ( 27.6) | 599 ( 27.6) | 1199 ( 27.6) |
| eGFR (mL/min/1.73m^2) | | | |
| N | 2169 | 2169 | 4338 |
| Mean (SD) | 87.7 (20.2) | 87.0 (20.4) | 87.4 (20.3) |
| Median | 91.0 | 90.0 | 90.0 |
| Min ; max | 19.0 ; 161.0 | 17.0 ; 149.0 | 17.0 ; 161.0 |
| Renal function (eGFR, mL/min/1.73m^2), N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| Normal (>=90) | 1121 ( 51.7) | 1137 ( 52.4) | 2258 ( 52.0) |
| Mild impairment (>=60 - <90) | 837 ( 38.6) | 791 ( 36.5) | 1628 ( 37.5) |
| Moderate impairment (>=30 - <60) | 206 ( 9.5) | 237 ( 10.9) | 443 ( 10.2) |
| Severe impairment (<30) | 5 ( 0.2) | 4 ( 0.2) | 9 ( 0.2) |
| Missing | 1 ( 0.0) | 1 ( 0.0) | 2 ( 0.0) |
| Hepatic function, N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| Normal | 2080 ( 95.9) | 2071 ( 95.4) | 4151 ( 95.6) |
| Impaired | 8 ( 0.4) | 7 ( 0.3) | 15 ( 0.3) |
| Missing | 82 ( 3.8) | 92 ( 4.2) | 174 ( 4.0) |

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, N: Number of subjects, SD: Standard deviation. 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 refers to week 0 except for renal function and hepatic function, these are evaluated at screening. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

### 2.7.4.1.2.4.2.1 ベースラインの糖尿病の特性

第 3 相併合データにおけるベースラインの糖尿病の特性を表 2.7.4.1-16 に示す。

第 3 相併合データにおけるベースラインの糖尿病の特性は、個々の試験の選択基準を反映していた（2.7.4.1.1.3.1.1 項）。

- 糖尿病罹病期間の範囲が比較的幅広かった（0～62.5 年）
- HbA1c の平均値は 8.4%
- ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験の選択基準を反映し、大部分の被験者（61.1%）がインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者であり、第 3 相併合データの被験者において高い割合を占めた（各試験で治験薬を投与した被験者数は表 2.7.4.1-9 に示した）。

第 3 相併合データにおけるベースラインの糖尿病の特性は、個々の試験を反映して投与群間で同様であった。

第 3 相併合データと比較して、2 型糖尿病患者集団（付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.19）では HbA1c の平均値が高く、糖尿病罹病期間が長く、インスリン治療歴のない被験者の割合が高かった。これは、2 型糖尿病患者集団（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験）と 1 型糖尿病患者集団〔ONWARDS 6 試験、4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 10-3〕の差を反映するものである。

表 2.7.4.1-16　　ベースラインの糖尿病の特性－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | Daily basal insulin | Total |
|---|---|---|---|
| Number of subjects | 2170 | 2170 | 4340 |
| Duration of diabetes (years) | | | |
| N | 2170 | 2170 | 4340 |
| Mean (SD) | 14.2 (9.0) | 13.9 (8.7) | 14.1 (8.9) |
| Median | 12.4 | 12.4 | 12.4 |
| Min ; Max | 0.0 ; 59.6 | 0.2 ; 62.5 | 0.0 ; 62.5 |
| Duration of diabetes, N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| <10 years | 764 ( 35.2) | 796 ( 36.7) | 1560 ( 35.9) |
| >=10 years | 1406 ( 64.8) | 1374 ( 63.3) | 2780 ( 64.1) |
| Pre-trial insulin treatment, N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| Insulin naive | 1327 ( 61.2) | 1324 ( 61.0) | 2651 ( 61.1) |
| Basal insulin | 262 ( 12.1) | 263 ( 12.1) | 525 ( 12.1) |
| Basal-bolus insulin regimen | 581 ( 26.8) | 583 ( 26.9) | 1164 ( 26.8) |
| HbA1c (%) | | | |
| N | 2170 | 2169 | 4339 |
| Mean (SD) | 8.4 (1.2) | 8.4 (1.2) | 8.4 (1.2) |
| Median | 8.2 | 8.2 | 8.2 |
| Min ; Max | 5.1 ; 15.8 | 5.5 ; 16.3 | 5.1 ; 16.3 |
| HbA1c (mmol/mol) | | | |
| N | 2170 | 2169 | 4339 |
| Mean (SD) | 68.7 (13.5) | 68.2 (12.8) | 68.4 (13.2) |
| Median | 66.1 | 66.1 | 66.1 |
| Min ; Max | 32.2 ; 149.2 | 36.6 ; 154.7 | 32.2 ; 154.7 |
| HbA1c, N (%) | | | |
| N | 2170 (100.0) | 2170 (100.0) | 4340 (100.0) |
| <8% (<64 mmol/mol) | 888 ( 40.9) | 897 ( 41.3) | 1785 ( 41.1) |
| >=8% (>=64 mmol/mol) | 1282 ( 59.1) | 1272 ( 58.6) | 2554 ( 58.8) |
| Missing | 0 | 1 ( 0.0) | 1 ( 0.0) |
| FPG (mmol/L) | | | |
| N | 1582 | 1592 | 3174 |
| Mean (SD) | 9.8 (3.2) | 9.6 (3.2) | 9.7 (3.2) |
| Median | 9.3 | 9.2 | 9.2 |
| Min ; Max | 2.4 ; 24.5 | 2.2 ; 27.7 | 2.2 ; 27.7 |
| FPG (mg/dL) | | | |
| N | 1582 | 1592 | 3174 |
| Mean (SD) | 175.7 (57.0) | 173.7 (56.8) | 174.7 (56.9) |
| Median | 167.6 | 165.8 | 165.8 |
| Min ; Max | 43.2 ; 441.5 | 39.6 ; 499.2 | 39.6 ; 499.2 |

%: Percentage of subjects, FPG: Fasting plasma glucose, N: Number of subjects, SD: Standard deviation. The duration of diabetes is calculated as the time from date of diagnosis to the randomisation date. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

### 2.7.4.1.2.4.3　　既往歴及び併発疾患

既往歴は、有害事象が収集される時点以前に被験者に認められた医学的事象と定義した。併発疾患は、有害事象が収集された時点ですでに認められた、又はスクリーニング手順もしくは治験薬に曝露される前に実施された他の治験手順の結果として発見されたあらゆる疾患と定義した（詳細は表 2.7.4.1-5 に示した）。糖尿病合併症を第 3 相併合データにおける既往歴及びスクリーニング時点での併発疾患別に表 2.7.4.1-17 に示す。スクリーニング時点での併発疾患を第 3 相併合データにおける器官別大分類及び基本語別に付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.22 に示す。

全体として、試験対象集団は、併発疾患の有無を問わず、様々な病期の 2 型糖尿病又は 1 型糖尿病の患者集団を反映していた。

第 3 相併合データでは、36.1%の被験者に糖尿病網膜症、糖尿病神経障害、糖尿病腎症などの糖尿病合併症がみられた（表 2.7.4.1-17）。第 3 相併合データにおける糖尿病合併症は、個々の試験を反映して投与群間で同様であった。

糖尿病合併症は、第 3 相併合データと同じく 2 型糖尿病患者集団（2 型糖尿病併合データ）と 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で概ね同様であった〔付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.21 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.1.15〕。

**表 2.7.4.1-17　　スクリーニング前又はスクリーニング時点での糖尿病合併症－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）**

| | Insulin icodec | | | Daily basal insulin | | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | N | (%) | E | N | (%) | E |
| Number of subjects | 2170 | | | 2170 | | | 4340 | | |
| All complications | 792 | (36.5) | 1374 | 777 | (35.8) | 1382 | 1569 | (36.1) | 2756 |
| Diabetic neuropathy | 522 | (24.1) | 539 | 492 | (22.7) | 511 | 1014 | (23.4) | 1050 |
| Diabetic retinopathy | 317 | (14.6) | 593 | 341 | (15.7) | 646 | 658 | (15.2) | 1239 |
| Diabetic nephropathy | 236 | (10.9) | 242 | 224 | (10.3) | 225 | 460 | (10.6) | 467 |

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

第 3 相併合データでは、95.8%の被験者に併発疾患がみられた。高頻度でみられた併発疾患は高血圧及び脂質異常症であった（付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.22）。第 3 相併合データにおける併発疾患は投与群間で同様であった。

第 3 相併合データと比較して、2 型糖尿病併合データ（付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.23）では脂質異常症及び高脂血症を有する被験者の割合が高かった。これは、2 型糖尿病患者集団（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験）と 1 型糖尿病患者集団〔ONWARDS 6 試験、4625 試験（Module 5.3.5.19）Table 14.1.16〕の差を反映するものである。

### 2.7.4.1.2.4.4　　併用薬剤

試験期間中、スクリーニング時点及びスクリーニング後に使用されていた併用薬剤を記録し、解剖治療化学分類（ATC 分類）を用いてコーディングした。併用薬剤は、スクリーニング期間及び事後調査期間を含む試験期間中に使用される、治験薬以外のすべての薬剤と定義した。各併用薬剤について収集する情報には、少なくとも商品名又は一般名、使用目的、投与開始日及び投与終了日が含まれる。

**スクリーニング時点で使用されていた併用薬剤**

スクリーニング時点で使用されていた併用薬剤は投与群間で同様であり、第 3 相併合データに含まれる試験の試験デザイン及び対象集団を反映していた（付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.24）。

2 型糖尿病併合データの被験者においてスクリーニング時点で最も多く使用されていた併用薬剤（付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.25、表 2.7.4.1-18 及び表 2.7.4.1-19）は、2 型糖尿病患者で予想されるものであり[15]、血糖コントロールのための薬剤ならびに高コレステロール血症及び高血圧の治療薬であった。進行した 2 型糖尿病患者は糖尿病治療薬としてインスリンを使用していたが（ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験）、インスリン治療歴のない患者はビグアナイド、SU 及びナトリウム・グルコース共役輸送体-2（SGLT2）阻害薬を使用していた（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験）。

1 型糖尿病患者集団においてスクリーニング時点で最も多く使用されていた併用薬剤は 1 型糖尿病患者で予想されるものであり[15]、血糖コントロールのための薬剤及び高コレステロール血症の治療薬であった（表 2.7.4.1-18 及び表 2.7.4.1-19）。

表 2.7.4.1-18　スクリーニング時点で最も多く使用されていた糖尿病治療薬（試験別）

| Trial / Population / Pre-trial insulin treatment | Anti-diabetic medication | Insulin icodec (%) | Daily basal insulin (%) |
|---|---|---|---|
| ONWARDS 1 (4477)[a] / | Biguanides (metformin) | 91.3 | 88.6 |
| T2D / insulin-naïve | SU | 44.5 | 46.1 |
| | SGLT2i | 38.0 | 35.0 |
| ONWARDS 2 (4478) / | Insulins and analogues for injection, long-acting | 88.2 | 88.2 |
| T2D / basal insulin | Biguanides (metformin) | 81.4 | 84.0 |
| | SGLT2i | 33.8 | 31.9 |
| ONWARDS 3 (4479) / | Biguanides (metformin) | 90.8 | 89.8 |
| T2D / insulin-naïve | SU | 44.9 | 43.5 |
| | SGLT2i | 40.5 | 32.3 |
| ONWARDS 4 (4480) / | Insulins and analogues for injection, long-acting | 99.0 | 97.2 |
| T2D / basal-bolus insulin | Insulin (human) | 91.4 | 89.3 |
| | Biguanides (metformin) | 67.3 | 65.0 |
| ONWARDS 5 (4481) / | Biguanides (metformin) | 92.6 | 91.3 |
| T2D / insulin-naïve | SGLT2i | 43.2 | 44.2 |
| | SU | 38.6 | 42.4 |
| ONWARDS 6 (4625)[a] / | Insulins and analogues for injection, long-acting | 99.0 | 99.7 |
| T1D / basal-bolus insulin | Insulin (human) | 91.7 | 91.8 |
| | Insulins and analogues for injection, fast-acting | 8.6 | 8.6 |

**Notes:** [a] main part of trial. For each trial, the 3 most frequently reported anti-diabetic medications by ATC class are included in this table.
**Abbreviations**: ATC= Anatomical Therapeutic Chemical; SGLT2i= sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SU= sulfonylureas

表 2.7.4.1-19　スクリーニング時点で最も多く使用されていた非糖尿病治療薬（試験別）

| Trial / Population / Pre-trial insulin treatment | Non-anti-diabetic medication | Insulin icodec (%) | Daily basal insulin (%) |
|---|---|---|---|
| ONWARDS 1 (4477) / | Statins | 62.8 | 59.1 |
| T2D / insulin-naïve | ACE inhibitors | 28.9 | 30.3 |
| | Angiotensin ii receptor blockers | 29.5 | 25.0 |
| ONWARDS 2 (4478) / | Statins | 72.2 | 63.1 |
| T2D / basal insulin | Platelet aggregation inhibitors (excl. heparin) | 36.9 | 37.6 |
| | Angiotensin ii receptor blockers | 25.5 | 31.9 |
| ONWARDS 3 (4479) / | Statins | 63.3 | 56.8 |
| T2D / insulin-naïve | Angiotensin ii receptor blockers | 27.6 | 25.2 |
| | ACE inhibitors | 26.9 | 24.1 |
| ONWARDS 4 (4480) / | Statins | 55.7 | 64.6 |
| T2D / basal-bolus insulin | Angiotensin ii receptor blockers | 36.4 | 34.7 |
| | Platelet aggregation inhibitors (excl. heparin) | 31.6 | 37.1 |
| ONWARDS 5 (4481) / | Statins | 61.4 | 62.4 |
| T2D / insulin-naïve | ACE inhibitors | 34.1 | 33.7 |
| | Platelet aggregation inhibitors (excl. heparin) | 27.5 | 29.6 |
| ONWARDS 6 (4625) / | Statins | 33.5 | 28.4 |
| T1D / basal-bolus insulin | Multiple atc | 21.0 | 17.8 |
| | Thyroid hormones | 14.5 | 15.4 |

**Notes:** [a] main part of trial. For each trial, the 3 most frequently reported anti-diabetic medications by ATC class are included in this table.
**Abbreviations**: ACE = angiotensin-converting enzyme, ATC = anatomical therapeutic chemical

### スクリーニング後に投与が開始された併用薬剤

第 3 相併合データにおいて、スクリーニング後に投与が開始された併用薬剤は投与群間で同様であった（付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.26）。2 型糖尿病併合データにおいて、スクリーニング後に投与が開始された併用薬剤も投与群間で同様であった（付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.27）。

### COVID-19 に関連する併用薬剤

スクリーニング後に投与が開始された COVID-19 に関連する併用薬剤（治療薬、ワクチン又は予防薬）は第 3 相併合データと 2 型糖尿病併合データで同様であった（付録 2.7.4.7.1、Table 7.1.28 及び Table 7.1.29）。

第 3 相併合データにおいて最も多く使用されていた COVID-19 に関連する併用薬剤は以下のとおりである。

- トジナメラン（ワクチン）（インスリン イコデク群 24.6%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 23.6%）
- エラソメラン（ワクチン）（インスリン イコデク群 7.0%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 7.5%）

### 2.7.4.1.2.5　結論

以上より、インスリン イコデクを投与された被験者数は、対象患者集団である 1 型糖尿病又は 2 型糖尿病の成人患者においてインスリン イコデクの安全性プロファイルを評価するには十分であり、ICH ガイドラインに規定された曝露に関する要件を満たしているものと考えられる [14, 16]。全体として、本臨床開発プログラムでは、十分な数の高齢者、心血管リスク因子を有する被験者、腎臓病を有する被験者を登録したため、対象疾患におけるインスリン イコデクの安全性プロファイルを幅広い被験者で十分に評価することができた。

個々の試験及び併合データにおける被験者の内訳、ベースライン特性及び被験者背景は投与群間で概ね同様であった。

## 2.7.4.2　有害事象

### 2.7.4.2.1　有害事象の解析

#### 2.7.4.2.1.1　　試験間の一貫性

本項では、第 3 相併合データにおいてデータを併合することの適切性を確認するため、また試験データを併合することで安全性上の懸念が見過ごされることのないよう、第 3 相試験のデータを試験間で比較する。

試験別の有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。個々の試験における有害事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で概ね同程度であった。試験間でみられた差は、試験期間、対象集団及び試験デザインの違いによるものである。

ONWARDS 2 試験では、有害事象を発現した被験者の割合は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群でやや高く、これは基本語で「上咽頭炎」の報告が多かったことによるものである〔4478 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.7〕。ONWARDS 5 試験では、試験期間が長かったにもかかわらず非重篤な有害事象を発現した被験者の割合が低かったが、これは来院回数が少ないという標準的な診療に類似する試験デザインに関連するものと考えられる〔4481 試験（Module 5.3.5.1）Table 9-5〕。

1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で重篤な有害事象を発現した被験者の割合が低かったのは、この試験に登録された 1 型糖尿病患者集団における年齢が全体的に低く、併発疾患が少なかったことによるものと考えられる（2.7.4.1.2.4.1 項）。1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で重篤な有害事象及び重度の有害事象の単位時間あたりの発現件数が多く、発現した被験者の割合が高かったが、これは重篤な有害事象及び重度の有害事象のいずれについても基本語で「低血糖」の事象の報告が多かったためであった〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.8 及び Table 14.3.1.13〕。有害事象として報告された低血糖を 2.7.4.2.1.6.4 項に記載する。

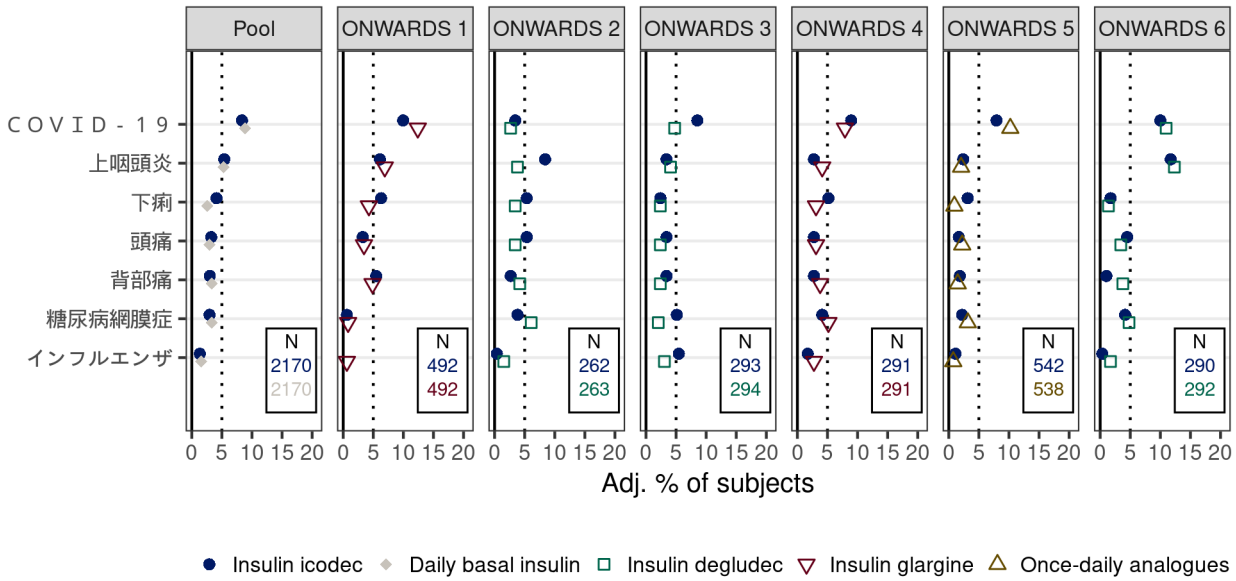
表 2.7.4.2-1　第 3 相試験で報告された有害事象の要約－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団

| Trial / duration (weeks) | | Total AEs | | Serious AEs | | Severe AEs | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Insulin icodec | Daily basal insulin | Insulin icodec | Daily basal insulin | Insulin icodec | Daily basal insulin |
| ONWARDS 1 (4477) / 52[a] | % | 71.3 | 68.1 | 10.4 | 10.0 | 3.7 | 4.1 |
| | R | 252.53 | 239.57 | 15.23 | 15.05 | 5.35 | 7.01 |
| ONWARDS 2 (4478) / 26 | % | 61.5 | 51.0 | 8.4 | 6.1 | 4.2 | 4.2 |
| | R | 300.17 | 214.70 | 19.32 | 13.09 | 10.95 | 8.51 |
| ONWARDS 3 (4479) / 26 | % | 60.4 | 56.8 | 5.1 | 5.1 | 4.4 | 1.4 |
| | R | 299.01 | 247.76 | 12.87 | 10.52 | 8.19 | 2.34 |
| ONWARDS 4 (4480) / 26 | % | 58.8 | 57.4 | 7.6 | 8.6 | 4.5 | 4.1 |
| | R | 271.87 | 329.74 | 20.91 | 19.78 | 11.95 | 8.39 |
| ONWARDS 5 (4481) / 52 | % | 51.5 | 50.2 | 8.3 | 10.6 | 5.2 | 7.1 |
| | R | 146.37 | 141.78 | 12.33 | 15.16 | 6.08 | 11.24 |
| ONWARDS 6 (4625) / 26[a] | % | 65.2 | 65.1 | 3.8 | 2.4 | 3.1 | 1.4 |
| | R | 356.27 | 429.50 | 10.54 | 6.24 | 7.03 | 3.47 |

**Notes**: [a] main part of trial. Trial designs are provided in 表 2.7.4.1-3.
**Abbreviations**: AE = adverse event; % = percentage of subjects with one or more events; R = rate (number of adverse events per 100 PYE), PYE = patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days).

高頻度（5%以上）で報告された有害事象（基本語別）の分布は 6 つの第 3 相試験で同様であった（図 2.7.4.2-1）。「COVID-19」及び「上咽頭炎」はいずれの試験でも高頻度で報告されたが、「下痢」の発現頻度は 2 型糖尿病患者集団（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験）と比較して 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で低かった。

図 2.7.4.2-1　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（基本語及び試験別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロットー安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）




% of subjects: Percentage of subjects with one or more events, Adj.: Adjusted percentages were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. N: Number of subjects. Selection of preferred terms is based on the adjusted percentage of subjects with at least one event in any treatment group in any trial. Safety analysis set. MedDRA version 24.1. OD analogues: Once-daily basal insulin analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300). Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象の報告には 6 つの試験で同様のパターンが認められたことから、試験対象集団の差を調整するために Cochran-Mantel-Haenszel の重み付け法によって併合する方法の妥当性が裏付けられた（調整法の詳細は 2.7.4.1.1.9.3.1 項に示した）。

### 2.7.4.2.1.2　有害事象（高頻度の有害事象を含む）

#### 2.7.4.2.1.2.1　背景及び方法

インスリン イコデクの安全性プロファイルは主に第 3 相併合データに基づいて評価している。

データは第 3 相併合データに基づいて提示し、次に、2 型糖尿病併合データ及び ONWARDS 6 試験の 1 型糖尿病患者集団で同じパターンが認められるかどうかを評価した。パターンに明らかな違いが認められるものについて評価した。

安全性評価の方法は 2.7.4.1.1.8 項に、統計手法は 2.7.4.1.1.9 項に記載した。

有害事象の評価は、付録 2.7.4.7.2 に示した表、図及び一覧表に基づくものである。

#### 2.7.4.2.1.2.2　有害事象の概要

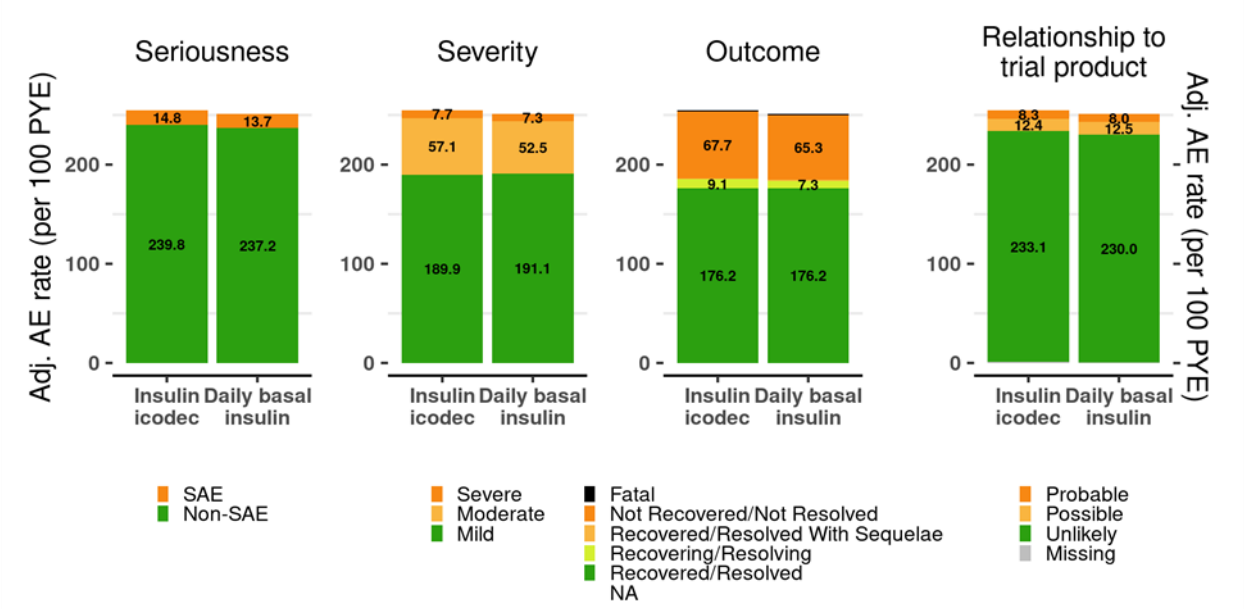
第 3 相併合データでは、有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった（表 2.7.4.2-1 及び付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.1）。有害事象の重篤性、重症度及び治験薬との因果関係別の単位時間あたりの発現件数も同様であった（図 2.7.4.2-2）。インスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群

で報告された有害事象の大部分は非重篤で軽度であり、治験薬との因果関係が治験責任医師により「なし」と判定され、転帰は「回復」であった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.1）。

治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数もインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.53）。

全体として、第 3 相併合データは個々の試験のデータと同様であった。

**図 2.7.4.2-2　　有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－概要－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）**




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

有害事象の全体的なパターンは第 3 相併合データ、2 型糖尿病併合データ及び 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で同様であったが、重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、2 型糖尿病併合データと比較して 1 型糖尿病患者集団で低かった〔付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.2 及び Figure 7.2.4、4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 12-1 及び Figure 12-1〕（試験間の一貫性については 2.7.4.2.1.1 項にも示した）。

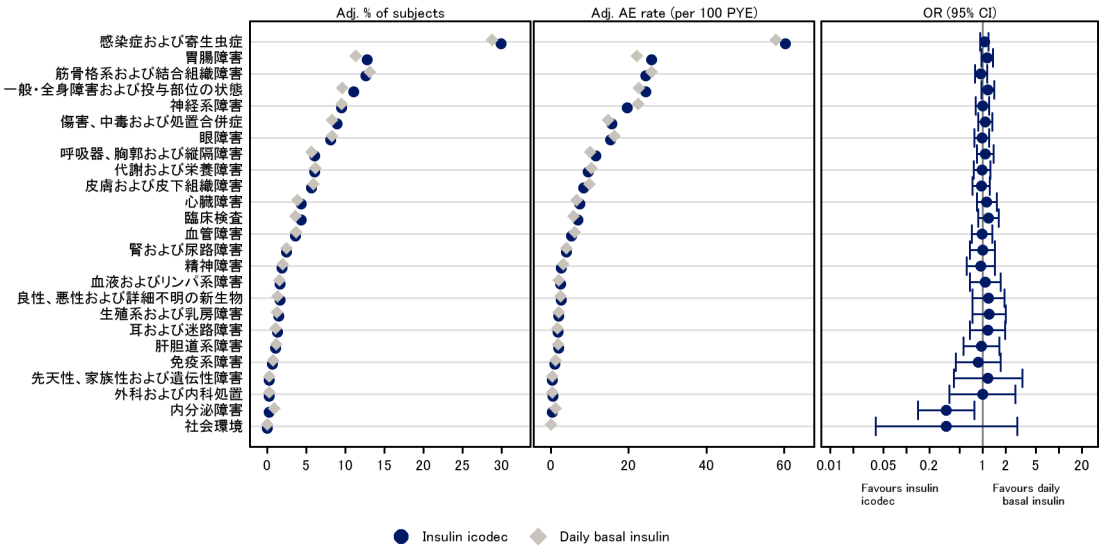
死亡はインスリン イコデク群で 14 例（死亡に至った事象 18 件）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 13 例（死亡に至った事象 15 件）認められた。インスリン イコデク群における死亡はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（2.7.4.2.1.3 項）。

### 2.7.4.2.1.2.3　　有害事象（器官別大分類及び基本語別）

第 3 相併合データでは、各器官別大分類における有害事象を発現した被験者の割合は全体としてインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であり、有害事象の単位時間あたりの発現件数は同程度であった（図 2.7.4.2-3 及び付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.11）。インスリン イコデク群及

び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群のいずれにおいても、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」、「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「一般および全身障害及び投与部位の状態」の有害事象が高頻度で報告された（図 2.7.4.2-3）。

図 2.7.4.2-3　有害事象（器官別大分類別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドット及びフォレストプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）




adsl.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL="Y" and POOLGR2N=2
adae.axp; variable(s): AEBODSYS; criteria: SAFFL="Y" and POOLGR2N=2 and ANL06FL="Y"

% of subjects: Percentage of subjects with one or more events, AE rate: Rate (number of adverse events per 100 patient years of exposure), CI: Confidence interval, OR: Odds ratio, Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. The binary endpoint of subjects having at least one event is analysed using a binary logistic regression model (logit link) applying Firth's penalised likelihood approach. The model includes treatment and trial as fixed factors. Safety analysis set. MedDRA version 24.1. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. 良性、悪性および詳細不明の新生物: 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）

2 型糖尿病併合データでは、器官別大分類別の有害事象のパターンは第 3 相併合データと同様であったが（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.5～7.2.18）、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」、「一般および全身障害及び投与部位の状態」及び「傷害、中毒および処置合併症」の有害事象が高頻度で報告された〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Figure 14.3.1.9〕。

### 2.7.4.2.1.2.4　高頻度（5%以上）で報告された有害事象

#### 2.7.4.2.1.2.4.1　第 3 相併合データ

第 3 相併合データにおいて高頻度（被験者の 5%以上）で報告された有害事象は、「COVID-19」及び「上咽頭炎」であった。これらの事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であり、単位時間あたりの発現件数は同程度であった（表 2.7.4.2-2 及び付録 2.7.4.7.2、Figure 7.2.15）。

表 2.7.4.2-2　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYE (years) | 1681.23 | | | | 1680.58 | | | |
| Events | 284 | (13.1) | 326 | 22.00 | 292 | (13.5) | 334 | 21.91 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 181 | ( 8.3) | 185 | 11.92 | 192 | ( 8.9) | 199 | 12.26 |
| 上咽頭炎 | 117 | ( 5.4) | 141 | 10.08 | 115 | ( 5.3) | 135 | 9.65 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. MedDRA version 24.1. On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

### 2.7.4.2.1.2.4.2　2 型糖尿病併合データ

2 型糖尿病併合データにおいて高頻度（被験者の 5%以上）で報告された有害事象は「COVID-19」であった（表 2.7.4.2-3）。「COVID-19」の有害事象はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（個々の治験総括報告書の Listing 16.2.7.1 に示す）。「COVID-19」の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群（10.50 件/100 PYE、8.1%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（10.51 件/100 PYE、8.5%）で同様であった（表 2.7.4.2-3）。

表 2.7.4.2-3　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（2 型糖尿病併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 1880 | | | | 1878 | | | |
| PYE (years) | 1538.92 | | | | 1536.46 | | | |
| Events | 152 | (8.1) | 155 | 10.50 | 160 | (8.5) | 165 | 10.51 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 152 | (8.1) | 155 | 10.50 | 160 | (8.5) | 165 | 10.51 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE), Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. MedDRA version 24.1. On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. T2D pool: ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1. T2D: Type 2 diabetes.

### 2.7.4.2.1.2.4.3　1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）

1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）において高頻度（被験者の 5%以上）で報告された有害事象は、「COVID-19」及び「上咽頭炎」であり、発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった（表 2.7.4.2-4）。

表 2.7.4.2-4　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）－main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（ONWARDS 6 試験）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 290 | | | | 292 | | | |
| PYE (years) | 142.31 | | | | 144.12 | | | |
| Events | 56 | (19.3) | 72 | 50.59 | 60 | (20.5) | 77 | 53.43 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | |
| 上咽頭炎 | 34 | (11.7) | 42 | 29.51 | 36 | (12.3) | 43 | 29.84 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 29 | (10.0) | 30 | 21.08 | 32 | (11.0) | 34 | 23.59 |

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or week 26 (V28). MedDRA version 24.1.

#### 2.7.4.2.1.2.4.4 高頻度（5%以上）で報告され 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で発現した被験者の割合が同様又は高い有害事象

第 3 相併合データにおいて高頻度（被験者の 5%以上）で報告された有害事象は「上咽頭炎」であり、「上咽頭炎」を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（5.4%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（5.3%）で同様であった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.5）。

2 型糖尿病併合データにおいて高頻度（被験者の 5%以上）で報告され 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で発現した被験者の割合が同様又は高い有害事象は「COVID-19」であり、「COVID-19」を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（8.1%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（8.5%）で同様であった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.6）。

1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、高頻度（被験者の 5%以上）で報告された有害事象のうち、両群で同程度又は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりインスリン イコデク群で発現した被験者の割合が高い有害事象はなかった（表 2.7.4.2-4）。

#### 2.7.4.2.1.2.5 被験者の 1%以上 5%未満で報告された有害事象

被験者の 1%以上 5%未満で報告された有害事象の評価では、単位時間あたりの発現件数にも差があり、かつ投与群間差が 0.5%超のものを選択した。

##### 2.7.4.2.1.2.5.1 第 3 相併合データ

第 3 相併合データでは、インスリン イコデク群又は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の被験者の 1%超で 26 個の基本語が報告され、このうち 22 個はインスリン イコデク群の被験者の 1%以上 5%未満で報告された（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.7）。

インスリン イコデク群の被験者の 1%以上 5%未満で報告された 22 個の基本語のうち、以下の基本語については、発現した被験者の割合はインスリン イコデク群の方が 1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりも高かった（投与群間差 0.5%超）（表 2.7.4.2-5）。

- 「下痢」：インスリン イコデク群で 4.1%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 2.5%
- 「上気道感染」：インスリン イコデク群で 3.1%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 2.4%
- 「胃腸炎」：インスリン イコデク群で 1.5%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.8%
- 「気管支炎」：インスリン イコデク群で 1.4%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.9%
- 「疲労」：インスリン イコデク群で 1.5%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.7%
- 「筋痙縮」：インスリン イコデク群で 1.2%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.4%

有害事象を発現した被験者の割合がインスリン イコデク群で 1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりも高かった高頻度の有害事象のうち、重篤な有害事象、重度の有害事象又は治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された事象は少数だった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.39、Table 7.2.21 及び Table 7.2.19）。これらの高頻度の事象により治験薬を中止した被験者はいなかった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.55）。

表 2.7.4.2-5　高頻度（1%以上）で報告され 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で発現した被験者の割合が同様又は高い有害事象（器官別大分類及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYE (years) | 1681.23 | | | | 1680.58 | | | |
| Events | 476 | (21.9) | 779 | 51.15 | 401 | (18.5) | 593 | 39.38 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | |
| 上咽頭炎 | 117 | ( 5.4) | 141 | 10.08 | 115 | ( 5.3) | 135 | 9.65 |
| 上気道感染 | 68 | ( 3.1) | 81 | 4.86 | 52 | ( 2.4) | 56 | 3.54 |
| 胃腸炎 | 32 | ( 1.5) | 33 | 2.45 | 18 | ( 0.8) | 19 | 1.34 |
| 気管支炎 | 30 | ( 1.4) | 31 | 2.05 | 19 | ( 0.9) | 19 | 1.20 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | |
| 下痢 | 89 | ( 4.1) | 108 | 6.65 | 55 | ( 2.5) | 57 | 3.70 |
| 悪心 | 41 | ( 1.9) | 42 | 2.58 | 35 | ( 1.6) | 37 | 2.47 |
| 嘔吐 | 31 | ( 1.4) | 39 | 2.79 | 21 | ( 1.0) | 24 | 1.55 |
| 神経系障害 | | | | | | | | |
| 頭痛 | 70 | ( 3.2) | 92 | 6.52 | 64 | ( 2.9) | 80 | 5.30 |
| 浮動性めまい | 40 | ( 1.8) | 51 | 3.18 | 39 | ( 1.8) | 47 | 3.07 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | |
| 四肢痛 | 37 | ( 1.7) | 39 | 2.31 | 37 | ( 1.7) | 43 | 2.90 |
| 筋痙縮 | 25 | ( 1.2) | 27 | 1.79 | 9 | ( 0.4) | 9 | 0.52 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | |
| 疲労 | 32 | ( 1.5) | 36 | 2.31 | 16 | ( 0.7) | 16 | 0.91 |
| 眼障害 | | | | | | | | |
| 白内障 | 28 | ( 1.3) | 33 | 1.97 | 27 | ( 1.2) | 30 | 1.83 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | |
| 口腔咽頭痛 | 24 | ( 1.1) | 26 | 1.60 | 19 | ( 0.9) | 21 | 1.41 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. MedDRA version 24.1. On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

### 2.7.4.2.1.2.5.2　2 型糖尿病併合データ

2 型糖尿病併合データにおけるインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の差は第 3 相併合データと同様であった。また、2 型糖尿病併合データにおいて被験者の 1%以上 5%未満で報告され、発現した被験者の割合がインスリン イコデク群の方が 1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりも高かった（0.5%超）基本語は、「悪心」（インスリン イコデク群で 2.0%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1.4%）及び「転倒」（インスリン イコデク群で 1.0%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.5%）であった（表 2.7.4.2-6）。

表 2.7.4.2-6　高頻度（1%以上）で報告され 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で発現した被験者の割合が同様又は高い有害事象（器官別大分類及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（2 型糖尿病併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 1880 | | | | 1878 | | | |
| PYE (years) | 1538.92 | | | | 1536.46 | | | |
| Events | 484 | (25.8) | 798 | 56.40 | 397 | (21.1) | 603 | 42.84 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | |
| 下痢 | 84 | ( 4.5) | 102 | 7.03 | 51 | ( 2.7) | 52 | 3.74 |
| 悪心 | 37 | ( 2.0) | 38 | 2.55 | 27 | ( 1.4) | 29 | 1.99 |
| 嘔吐 | 24 | ( 1.3) | 32 | 2.46 | 16 | ( 0.9) | 19 | 1.25 |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | |
| 上咽頭炎 | 83 | ( 4.4) | 99 | 7.07 | 79 | ( 4.2) | 92 | 6.52 |
| 上気道感染 | 62 | ( 3.3) | 75 | 4.96 | 45 | ( 2.4) | 48 | 3.23 |
| インフルエンザ | 28 | ( 1.5) | 31 | 2.60 | 28 | ( 1.5) | 31 | 2.57 |
| 胃腸炎 | 26 | ( 1.4) | 26 | 2.07 | 16 | ( 0.9) | 17 | 1.33 |
| 気管支炎 | 26 | ( 1.4) | 27 | 1.93 | 17 | ( 0.9) | 17 | 1.17 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | |
| 背部痛 | 62 | ( 3.3) | 66 | 4.50 | 61 | ( 3.2) | 64 | 4.61 |
| 筋痙縮 | 23 | ( 1.2) | 25 | 1.85 | 9 | ( 0.5) | 9 | 0.60 |
| 神経系障害 | | | | | | | | |
| 頭痛 | 57 | ( 3.0) | 73 | 5.46 | 54 | ( 2.9) | 67 | 4.72 |
| 浮動性めまい | 38 | ( 2.0) | 48 | 3.35 | 37 | ( 2.0) | 44 | 3.22 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | |
| 疲労 | 27 | ( 1.4) | 30 | 2.02 | 15 | ( 0.8) | 15 | 0.94 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | |
| 咳嗽 | 23 | ( 1.2) | 24 | 1.62 | 20 | ( 1.1) | 21 | 1.39 |
| 口腔咽頭痛 | 19 | ( 1.0) | 21 | 1.31 | 16 | ( 0.9) | 18 | 1.31 |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | |
| 脂質異常症 | 21 | ( 1.1) | 22 | 1.56 | 17 | ( 0.9) | 17 | 1.33 |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | | | |
| 貧血 | 19 | ( 1.0) | 21 | 1.53 | 14 | ( 0.7) | 14 | 0.94 |
| 臨床検査 | | | | | | | | |
| 体重増加 | 19 | ( 1.0) | 19 | 1.32 | 18 | ( 1.0) | 18 | 1.24 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | | | |
| 転倒 | 19 | ( 1.0) | 19 | 1.22 | 10 | ( 0.5) | 11 | 0.73 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE), Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. MedDRA version 24.1. On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. T2D pool: ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1. T2D: Type 2 diabetes.

### 2.7.4.2.1.2.5.3 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）

1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、全体的なパターンは第 3 相併合データ及び 2 型糖尿病併合データと同様であった（表 2.7.4.2-7）。ONWARDS 6 試験における器官別大分類及び基本語別の有害事象（治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された有害事象を含む）の詳細は 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.11 に記載した。

**表 2.7.4.2-7　高頻度（1%以上）で報告され 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で発現した被験者の割合が同様又は高い有害事象（器官別大分類及び基本語別）－main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（ONWARDS 6 試験）**

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 290 | | | | 292 | | | |
| PYE (years) | 142.31 | | | | 144.12 | | | |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | | | |
| 胃腸炎 | 6 | ( 2.1) | 7 | 4.92 | 2 | ( 0.7) | 2 | 1.39 |
| 尿路感染 | 6 | ( 2.1) | 6 | 4.22 | 6 | ( 2.1) | 8 | 5.55 |
| 咽頭炎 | 5 | ( 1.7) | 5 | 3.51 | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.69 |
| 副鼻腔炎 | 5 | ( 1.7) | 5 | 3.51 | 2 | ( 0.7) | 2 | 1.39 |
| 気管支炎 | 4 | ( 1.4) | 4 | 2.81 | 2 | ( 0.7) | 2 | 1.39 |
| 結膜炎 | 4 | ( 1.4) | 4 | 2.81 | 0 | | | |
| 膀胱炎 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.69 |
| ウイルス性気道感染 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 2 | ( 0.7) | 2 | 1.39 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | | | | | |
| 発熱 | 9 | ( 3.1) | 10 | 7.03 | 6 | ( 2.1) | 6 | 4.16 |
| 疲労 | 5 | ( 1.7) | 6 | 4.22 | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.69 |
| インフルエンザ様疾患 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.69 |
| 倦怠感 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 3 | ( 1.0) | 44 | 30.53 |
| 医療機器使用部位皮膚炎 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 3 | ( 1.0) | 4 | 2.78 |
| 医療機器使用部位反応 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 0 | | | |
| 疼痛 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 0 | | | |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | | | | |
| 偶発的過量投与 | 7 | ( 2.4) | 8 | 5.62 | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.69 |
| 処方に基づく過量投与 | 5 | ( 1.7) | 5 | 3.51 | 0 | | | |
| ワクチン接種合併症 | 5 | ( 1.7) | 5 | 3.51 | 8 | ( 2.7) | 11 | 7.63 |
| 誤用量投与 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 0 | | | |
| 靭帯捻挫 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 0 | | | |
| 眼障害 | | | | | | | | |
| 白内障 | 4 | ( 1.4) | 4 | 2.81 | 2 | ( 0.7) | 2 | 1.39 |
| 黄斑浮腫 | 3 | ( 1.0) | 4 | 2.81 | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.69 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | | | | | | | |
| 四肢痛 | 6 | ( 2.1) | 6 | 4.22 | 6 | ( 2.1) | 6 | 4.16 |
| 変形性関節症 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 2 | ( 0.7) | 2 | 1.39 |
| 神経系障害 | | | | | | | | |
| 頭痛 | 13 | ( 4.5) | 19 | 13.35 | 10 | ( 3.4) | 13 | 9.02 |
| 胃腸障害 | | | | | | | | |
| 嘔吐 | 7 | ( 2.4) | 7 | 4.92 | 5 | ( 1.7) | 5 | 3.47 |
| 下痢 | 5 | ( 1.7) | 6 | 4.22 | 4 | ( 1.4) | 5 | 3.47 |
| 上腹部痛 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.69 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | |
| 皮膚炎 | 4 | ( 1.4) | 4 | 2.81 | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.69 |
| 脱毛症 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 0 | | | |
| 発疹 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 0 | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | | | |
| 口腔咽頭痛 | 5 | ( 1.7) | 5 | 3.51 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.08 |
| 呼吸障害 | 4 | ( 1.4) | 4 | 2.81 | 2 | ( 0.7) | 2 | 1.39 |
| 心臓障害 | | | | | | | | |
| 心室性期外収縮 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 0 | | | |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | |
| 低血糖 | 5 | ( 1.7) | 7 | 4.92 | 3 | ( 1.0) | 4 | 2.78 |
| 血管障害 | | | | | | | | |
| 高血圧 | 5 | ( 1.7) | 5 | 3.51 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.08 |
| 肝胆道系障害 | | | | | | | | |
| 脂肪肝 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.11 | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.69 |

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or week 26 (V28). MedDRA version 24.1.

### 2.7.4.2.1.2.6　第 2 相試験及び臨床薬理試験で報告された有害事象

#### 2.7.4.2.1.2.6.1 第 2 相試験（2 型糖尿病患者集団）

第 2 相プログラムは有効性及び安全性を検討する 3 つの臨床試験で構成され（2.7.4.1.1.3.2 項）、インスリン イコデクは試験対象集団において全体として安全で良好な忍容性を示した。第 2 相試験では、安全性に関して以下の結果が得られた。

**4383 試験：インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの有効性及び安全性**

- 有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数：
  - インスリン イコデク群：52.0%、316.67 件/100 PYE
  - インスリン グラルギン群：50.8%、225.04 件/100 PYE
- 死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 大部分の有害事象は軽度又は中等度であり、大部分の有害事象の転帰は「回復」であった。
- 重篤な有害事象の発現件数は、インスリン イコデク群で 2 例（1.6%）2 件、インスリン グラルギン群で 3 例（2.5%）12 件であった。

**4465 試験：インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの 3 種類の投与量調節アルゴリズムの有効性及び安全性**

- インスリン イコデクの投与量調節 A 群、B 群、C 群及びインスリン グラルギン群において有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数：
  - 投与量調節 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〕：49.0%、214.34 件/100 PYE

- 投与量調節 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〕：54.9%、324.34 件/100 PYE
- 投与量調節 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〕：48.1%、276.06 件/100 PYE
- インスリン グラルギン群：47.1%、219.15 件/100 PYE

- 死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 大部分の有害事象は軽度又は中等度であり、大部分の有害事象の転帰は「回復」であった。
- 重篤な有害事象の発現件数：
  - 投与量調節 A 群〔血糖自己測定値が 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）未満又は 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）を超える場合は±21 単位〕：3 例（5.9%）4 件
  - 投与量調節 B 群〔血糖自己測定値が 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）未満又は 4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）を超える場合は±28 単位〕：1 例（2.0%）1 件
  - 投与量調節 C 群〔血糖自己測定値が 3.9～6.0 mmol/L（70～108 mg/dL）未満又は 3.9～6.0 mmol/L（70～108 mg/dL）を超える場合は±28 単位〕：0 件
  - インスリン グラルギン群：2 例（3.9%）2 件

**4466 試験：Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者における初回投与時の 100%増量ありの場合と増量なしの場合のインスリン イコデクの有効性及び安全性**

- 有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数：
  - インスリン イコデク群（初回投与時の 100%増量なし）：60.0%、380.11 件/100 PYE
  - インスリン イコデク群（初回投与時の 100%増量あり）：51.9%、390.03 件/100 PYE
  - インスリン グラルギン群：46.0%、377.06 件/100 PYE
- 死亡に至った有害事象は認められなかった。
- 大部分の有害事象は軽度又は中等度であり、大部分の有害事象の転帰は「回復」であった。
- 重篤な有害事象の発現件数：
  - インスリン イコデク群（初回投与時の 100%増量なし）：0 件
  - インスリン イコデク群（初回投与時の 100%増量あり）：2 例（3.7%）7 件
  - インスリン グラルギン群：1 例（2.0%）1 件

重篤な有害事象については 2.7.4.2.1.4.2.2 項に詳細に記載し、第 2 相試験における安全性の詳細な結果は個々の治験総括報告書〔4383 試験（Module 5.3.5.1）、4465 試験（Module 5.3.5.1）、4466 試験（Module 5.3.5.1）〕に記載する。第 2 相試験における低血糖は 2.7.4.2.1.6.5 項に記載した。

### 2.7.4.2.1.2.6.2 臨床薬理試験

9 つの臨床薬理試験におけるインスリン イコデク群及び対照薬群の有害事象の発現件数ならびに有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合のほか、インスリン イコデク群で最も高頻度で報告された基本語を表 2.7.4.2-8 に記載する。

すべての臨床薬理試験において、インスリン イコデクの投与を受けた被験者の 24.0～100.0%に有害事象が認められた。対照薬の方がインスリン イコデクよりも投与期間が短かった試験（4225 試験、

4422 試験及び 4462 試験）では、予測されたとおり、有害事象を発現した被験者の割合は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の方がインスリン イコデク群よりも低かった（表 2.7.4.2-8）。

大部分の有害事象は非重篤で軽度であり、死亡に至ったものはなかった（Module 5 の個々の臨床薬理試験の治験総括報告書の Table 12-1）。

重篤な有害事象は 2 試験のみで報告された。

- 4226 試験：1 例 3 件報告され、いずれも 1 件の偶発的転倒に関連するもので、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。詳細は 4226 試験（Module 5.3.3.3）Section 12.2.2 に記載した。
- 4570 試験：重度肝機能障害群で 3 例 4 件報告された。転帰はいずれも「回復」であった。詳細は 4570 試験（Module 5.3.3.3）Section 12.2.2 に記載した。

臨床薬理試験における全身性過敏症については 2.7.4.2.2.11 項に記載する。

安全性データの詳細は Module 5 の個々の臨床薬理試験の治験総括報告書に記載した。

表 2.7.4.2-8　　臨床薬理試験における有害事象

| Trial | SD or MD (dose) / treatment duration | | N exposed subjects | | All AEs | | | | SAEs | | | | Most common PTs in the insulin icodec group (E) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Insulin icodec | | Daily basal insulin | | Insulin icodec | | Daily basal insulin | | |
| | Insulin icodec (once weekly) | Daily basal insulin (once daily) | Insulin icodec | Daily basal insulin | E | % | E | % | E | % | E | % | |
| 4314: PK/PD in Caucasian T2D | MD (2 U/kg/week) / 5 weeks[1] | MD – degludec (0.4 U/kg/day) / 5 weeks[1] | 13 | 12 | 33 | 100.0 | 16 | 100.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 頭痛 (9), 背部痛 (4) |
| | MD (3.3 U/kg/week) / 5 weeks[1] | | 13 | | 19 | 69.2 | | | 0 | 0 | | | |
| | MD (4 U/kg/week) / 5 weeks[1] | | 12 | | 23 | 75.0 | | | 0 | 0 | | | |
| 4226: PK in subjects with renal impairment | SD[1] (1.5 U/kg) | NA | 58 | NA | 43 | 43.1 | NA | NA | 3 | 1.7 | NA | NA | 頭痛 (8), 上咽頭炎 (7) |
| 4225: PK/PD in Caucasian T1D | MD (1.1-3.3 U/kg/week)[2] / 8 weeks[3, 4] | MD – glargine (0.2-0.5 U/kg/day)[2] / 2 weeks[3, 4] | 65 | 66 | 60 | 50.8 | 12 | 16.7 | 0 | 0 | 0 | 0 | 上咽頭炎 (16), 頭痛 (13) |
| 4422: PK/PD in Japanese T1D | MD (1.2-3.1 U/kg/week)[2] / 8 weeks[3, 4] | MD – glargine (0.2-0.4 U/kg/day)[2] / 2 weeks[3, 4] | 24 | 24 | 16 | 45.8 | 2 | 8.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 上咽頭炎 (3), 血管穿刺部位疼痛 (2) |
| 4462: Hypoglycaemia frequency and response to double/triple dose at SS in Caucasian T2D | MD (2.24-13.95 U/kg/week)[2] / 6 weeks[4, 5] | MD – glargine (0.31-1.93 U/kg/day)[2] / 12 days[4, 5] | 43 | 42 | 52 | 55.8 | 33 | 31.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 頭痛 (25), 血栓性静脈炎 (5) |
| 4569: PK/PD in Caucasian T2D | MD (1.53-5.64 U/kg/week)[2] / 8 [1, 6] | NA | 46 | NA | 43 | 52.2 | NA | NA | 0 | 0 | NA | NA | 頭痛 (7), 関節痛 (4) |
| 4570: PK in subjects with hepatic impairment | SD[1] (1.5 U/kg) | NA | 25 | NA | 11 | 24.0 | NA | NA | 4 | 12.0 | NA | NA | Only single events reported |
| 4571: PK in Chinese T2D | MD (1.27-4.92 U/kg/week)[2] (6 weeks)[1] | NA | 24 | NA | 22 | 54.2 | NA | NA | 0 | 0 | NA | NA | 上気道感染 (4), 下痢 (3) |

| Trial | SD or MD (dose) / treatment duration | | N exposed subjects | | All AEs | | | | SAEs | | | | Most common PTs in the insulin icodec group (E) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Insulin icodec | | Daily basal insulin | | Insulin icodec | | Daily basal insulin | | |
| | Insulin icodec (once weekly) | Daily basal insulin (once daily) | Insulin icodec | Daily basal insulin | E | % | E | % | E | % | E | % | |
| 4572: Injection region trial in Caucasian T2D | 3 x SD (5.6 U/kg)[4, 7] | NA | 25[8] | NA | 28 | 48.0 | NA | NA | 0 | 0 | NA | NA | 頭痛 (11), 背部痛 (3) |

[1] AEs reported from first trial product administration to follow up visit (end-of-trial visit for trial 4570 and 4571)
[2] Range of doses. Individualised dosing based on titration in run-in period (for details see Module 2.7.2.1.4.1.4).
[3] AEs reported from first trial product administration to last trial product administration plus one dosing interval (7 days for insulin icodec and 1 day for comparator [insulin glargine])
[4] Cross-over design
[5] AEs reported from first trial product administration to last trial product administration plus one dosing interval (7 days) for insulin icodec and plus two dosing intervals (2 days) for comparator (insulin glargine)
[6] Treatment period could be extended up to 16 weeks if the insulin icodec dose was changed
[7] AE reported from trial product administration + 5 weeks for each SD treatment period
[8] Total of 25 subjects exposed; number of subjects for each injection region were 23 for abdomen, 24 for upper and 23 for thigh.
**Abbreviations:** E = number of events; N = number of subjects; NA = not applicable; MD = multiple dose; PT = preferred term; SD = single dose, SS = steady state; % = Percentage of subjects with one or more events.

#### 2.7.4.2.1.2.7　　要約及び結論

臨床試験における有害事象の分布及び単位時間あたりの発現件数は、投与群間で概ね同様であった。試験対象集団間に軽微な差がみられたが、いずれの試験又は試験対象集団においても投与群間で一貫した差はみられなかった。大部分の有害事象は軽度であり、重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は少なく、投与群間で同程度であった。インスリン イコデクの全体的な有害事象プロファイルは 1 日 1 回投与の Basal インスリンと一致していると考えられる。

### 2.7.4.2.1.3　　死亡

#### 2.7.4.2.1.3.1　　背景及び方法

死亡の評価は、主にインスリン イコデク開発プログラムに含まれる全 18 試験及び 1 つの IcoSema 臨床薬理試験（図 2.7.4.1-1）に基づくものである。

第 3 相試験における死亡の評価は、治験責任医師の報告による死亡に至った有害事象のほか、イベント判定委員会による死亡の評価に基づくものである。死亡を心血管死又は非心血管死に分類する目的で、死因にかかわらずすべての死亡をイベント判定委員会が判定した。イベント判定委員会が心血管死であるか非心血管死であるかを判定できなかった死亡は「死因不明」に分類した。以降に示すいずれの評価においても観察期間は in-trial 観察期間を用いた。第 3 相併合データ及び 2 型糖尿病併合データにおける on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間の表は付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.3 及び Table 7.3.4 に示す。

治験責任医師の報告による死亡に至った有害事象に基づく要約とイベント判定委員会により確認された死亡には相違がみられる可能性がある。これは目的が異なるためである。治験責任医師の報告による死亡に至った有害事象に基づく要約では、個々の死亡に至った有害事象を集計しているため、1 例の被験者で死亡に至った有害事象が複数報告されている場合があり、さらに、被験者の実際の死亡日ではなく、個々の死亡に至った有害事象の発現日（治験責任医師の報告による）が用いられている。イベント判定委員会により確認された死亡に基づく要約は、（個々の死亡に至った有害事象ではなく）イベント判定委員会による死亡の分類に基づいている。イベント判定委員会により確認された死亡の「発生日」は、個々の死亡に至った有害事象の発現日ではなく、原資料に基づいてイベント判定委員会が決定した死亡日を反映している。これは、死亡に至った有害事象は in-trial 観察期間に発現した可能性はあるが、死亡は当該被験者の in-trial 観察期間の後、その試験のデータベースロックの前に発生したということである。死亡に至った原因となる有害事象について、イベント判定委員会の評価と治験責任医師の評価が異なる場合がある。

#### 2.7.4.2.1.3.2　　インスリン イコデクの臨床試験で報告された死亡の合計件数

インスリン イコデク臨床開発プログラムでは、死亡に至った有害事象を発現した被験者の割合は低く、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。インスリン イコデクを投与した 18 試験において 27 例の死亡が報告された。

- 臨床薬理試験〔IcoSema 臨床薬理試験（NN1535 4359）を含む〕では死亡は認められなかった。
- 第 2 相試験では死亡は認められなかった。
- 第 3 相併合データに含まれる 6 試験では 27 例の死亡が認められた。

- インスリン イコデク群 14 例（2 型糖尿病患者集団 13 例、1 型糖尿病患者集団 1 例）
- 1 日 1 回投与の Basal インスリン群 13 例（すべて 2 型糖尿病患者集団）

表 2.7.4.2-9 にすべての第 3 相試験における死亡例数の概要を示し、治験総括報告書に記載した詳細の参照先を示す。個々の死亡の詳細は表 2.7.4.2-10 に記載する。この表にはイベント判定委員会及び治験責任医師が報告した情報が含まれる。

表 2.7.4.2-9　　すべての死亡の概要（試験及び投与群別）－第 3 相試験

| **Trial** | **Number of deaths per treatment group** | | **Hyperlinks to list of fatal AEs / narratives / list of adjudication outcome for deaths** |
|---|---|---|---|
| ONWARDS 1 (4477) | Insulin icodec | 4 | Trial 4477 (M 5.3.5.1), Section 14.3.3 (narratives), Listing 14.3.2.1 (fatal AEs) and Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.10 (adjudication outcome) |
| | Insulin glargine | 2 | |
| ONWARDS 2 (4478) | Insulin icodec | 2 | Trial 4478 (M 5.3.5.1), Section 14.3.3 (narratives), Listing 14.3.2.1 (fatal AEs) and Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.10 (adjudication outcome) |
| | Insulin degludec | 2 | |
| ONWARDS 3 (4479) | Insulin icodec | 2 | Trial 4479 (M 5.3.5.1), Section 14.3.3 (narratives), Listing 14.3.2.1 (fatal AEs) and Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.10 (adjudication outcome) |
| | Insulin degludec | 1 | |
| ONWARDS 4 (4480) | Insulin icodec | 2 | Trial 4480 (M 5.3.5.1), Section 14.3.3 (narratives), Listing 14.3.2.1 (fatal AEs) and Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.10 (adjudication outcome) |
| | Insulin glargine | 1 | |
| ONWARDS 5 (4481) | Insulin icodec | 3 | Trial 4481 (M 5.3.5.1), Section 14.3.3 (narratives), Listing 14.3.2.1 (fatal AEs) and Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.10 (adjudication outcome) |
| | Basal insulin analogues | 7 | |
| ONWARDS 6 (4625) | Insulin icodec | 1 | Trial 4625 (M 5.3.5.1), Section 14.3.3 (narratives), Listing 14.3.2.1 (fatal AEs) and Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.10 (adjudication outcome) |
| | Insulin degludec | 0 | |

表 2.7.4.2-10　　死亡－詳細－in-trial 観察期間－第 3 相試験

| | **Investigator-reported information** | | **EAC-reported information** | |
|---|---|---|---|---|
| Subject ID / Country / Age / sex / BMI | Preferred term(s) / Related to trial product | Observation period / onset day[a] | Adjudicated outcome / classification | Observation period / day of death[b] |
| **ONWARDS 1 (4477)** | | | | |
| **Insulin icodec** | | | | |
| 106008/USA/4[redacted]/M/3[redacted] | ＣＯＶＩＤ－１９/ unlikely | MOT/218 | non-CV death / infection | MOT/219 |
| 455002/Poland/7[redacted]/M/2[redacted] | 肝転移/ unlikely, 膵新生物/ unlikely | MOT / 236 (肝転移) MOT / 236 (膵新生物) | non-CV death / malignancy | MOT/236[c] |
| 456002/Poland/7[redacted]/M/2[redacted] | 多形性神経膠芽細胞腫/ unlikely | MOT/36 | non-CV death / malignancy | After IT[d]/159 |
| 604011/Italy/6[redacted]/M/2[redacted] | 急性冠動脈症候群/ unlikely | MOT/169 | CV death / acute myocardial infarction | MOT/174 |

| | Investigator-reported information | | EAC-reported information | |
|---|---|---|---|---|
| **Insulin glargine** | | | | |
| 406001/Japan/7[redacted]/M/2[redacted] | 狭心症/ unlikely,<br>処置後感染/ unlikely | MOT/306 (狭心症),<br>MOT/330 (処置後感染) | CV death / cardiovascular procedure | MOT/349 |
| 456006/Poland/7[redacted]/F/3[redacted] | 死亡/ possible | MOT/134 | CV death / sudden cardiac death | MOT/134 |
| **ONWARDS 2 (4478)** | | | | |
| **Insulin icodec** | | | | |
| 504008/Bulgaria/7[redacted]/M/2[redacted] | 急性呼吸不全/ unlikely,<br>ＣＯＶＩＤ－１９/ unlikely | OT/151 (急性呼吸不全),<br>OT/151 (ＣＯＶＩＤ－１９) | non-CV death / infection | OT/158 |
| 505005/Bulgaria/6[redacted]/M/3[redacted] | ＣＯＶＩＤ－１９/ unlikely | OT/96 | non-CV death / infection | OT/110 |
| **Insulin degludec** | | | | |
| 601005/Poland/7[redacted]/M/3[redacted] | 血栓性脳卒中/ unlikely | OT/101 | cardiovascular death / stroke | OT/112 |
| 804006/Japan/6[redacted]/F/2[redacted] | 遠隔転移を伴う膵癌/ unlikely | OT/102 | non-CV death / malignancy | IT/168 |
| **ONWARDS 3 (4479)** | | | | |
| **Insulin icodec** | | | | |
| 314008/USA/7[redacted]/M/3[redacted] | 心肺停止/ unlikely | OT/15 | undetermined cause of death / N/A | OT/12 |
| 901010/Denmark/6[redacted]/M/3[redacted] | 敗血症/ unlikely | OT/180 | non-CV death / malignancy | OT/180 |
| **Insulin degludec** | | | | |
| 716004/Canada/6[redacted]/M/2[redacted] | 急性心筋梗塞/ unlikely | OT/64 | CV-death /acute myocardial infarction | OT/64 |
| **ONWARDS 4 (4480)** | | | | |
| **Insulin icodec** | | | | |
| 311015/Russia/7[redacted]/M/3[redacted] | 慢性腎臓病/ unlikely,<br>多臓器機能不全症候群/ unlikely, 急性腎障害/ unlikely | OT/169 (慢性腎臓病),<br>OT/173 (多臓器機能不全症候群),<br>OT/173 (急性腎障害) | CV-death / peripheral arterial disease | OT/174 |
| 905004/Romania/6[redacted]/M/4[redacted] | ＣＯＶＩＤ－１９肺炎/ unlikely | OT/135 | non-CV death / infection | OT/136 |
| **Insulin glargine** | | | | |
| 304004/Russia/5[redacted]/M/2[redacted] | 胃腸出血/ unlikely | OT/137 | non-CV death / gastrointestinal causes | OT/138 |

| | Investigator-reported information | | EAC-reported information | |
|---|---|---|---|---|
| **ONWARDS 5 (4481)** | | | | |
| **Insulin icodec** | | | | |
| 205028/Turkey/6[redacted]/F/1[redacted] | 心不全/ unlikely | OT/178 | undetermined cause of death | IT/405 |
| 501007/USA/6[redacted]/M/2[redacted] | 動脈硬化症/ unlikely | OT/247 | undetermined cause of death | OT/249 |
| 551003/USA/7[redacted]/M/4[redacted] | 膵腺癌/ unlikely | OT/183 | non-CV death/Malignancy | IT/317 |
| **Daily basal insulin** | | | | |
| 104008/Germany/5[redacted]/F/3[redacted] | 遠隔転移を伴う乳癌/ unlikely | OT/293 | non-CV death/Malignancy | OT/410 |
| 111006/Germany/7[redacted]/F/3[redacted] | 死亡/ unlikely | OT/266 | undetermined cause of death | OT/266 |
| 550005/USA/6[redacted]/M/2[redacted] | 心停止/ unlikely | OT/226 | CV death /sudden cardiac death | OT/226 |
| 564006/USA/6[redacted]/M/2[redacted] | 心筋梗塞/ unlikely | OT/66 | CV-death /acute myocardial infarction | OT/82 |
| 578002/USA/8[redacted]/M/5[redacted] | ＣＯＶＩＤ－１９/ unlikely | OT/202 | non-CV death / pulmonary cause | IT/219 |
| 601002/Hungary/6[redacted]/M/3[redacted] | ＣＯＶＩＤ－１９肺炎/ unlikely, 呼吸不全/ unlikely | OT/341 (ＣＯＶＩＤ－１９肺炎), OT/341 (呼吸不全) | non-CV death / pulmonary cause | OT/346 |
| 805002/Canada/6[redacted]/F/3[redacted] | 死亡/ unlikely | OT/325 | undetermined cause of death | OT/325 |
| **ONWARDS 6 (4625)** | | | | |
| **Insulin icodec** | | | | |
| 618007/USA/7[redacted]/M/2[redacted] | 頭蓋内出血/ unlikely | MOT/162 | non-CV death / trauma | MOT/168 |

**Notes:** [a] onset day (investigator) = trial day of onset of AE leading to death; [b] day of death (EAC) = trial day of death as established by the EAC, [c] the trial day of death established by EAC was found after main-part reporting and is therefore not reflected in the CTR; [d] Deaths with EAC observation period outside the in-trial period are not included in the EAC determined cause of death in 表 2.7.4.2-12.
**Abbreviations**: CV = cardiovascular; EAC = event adjudication committee; IT = in-trial; M = male; MOT = main-on-treatment; OT = on-treatment; F = female; PT = preferred term.

2022 年 9 月 19 日時点で進行中であった試験で認められた死亡を付録 2.7.4.7.12 に記載する。

以下の項に記載した「死亡に至った有害事象及び死亡」の評価は第 3 相併合データに基づくものである。

### 2.7.4.2.1.3.3　第 3 相試験における死亡に至った有害事象及び死亡の概要

第 3 相併合データでは。27 例において in-trial 観察期間に死亡に至った有害事象が認められ〔インスリン イコデク群 14 例（0.6%）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 13 例（0.6%）〕（表 2.7.4.2-11）、このうち 25 例はイベント判定委員会によりこの期間中に死亡したことが確認された〔イ

ンスリン イコデク群 12 例（0.6%）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 13 例（0.6%）〕（表 2.7.4.2-12）。

In-trial 観察期間に死亡に至った有害事象を発現した被験者数とイベント判定委員会により確認された死亡に差があるのは、ONWARDS 1 試験のインスリン イコデク群の 2 例の死亡によるものである。このうち 1 例は、治験責任医師が死亡に至った有害事象の発現日は in-trial 観察期間内であったと報告したが、イベント判定委員会により確認された死亡日は in-trial 観察期間後であった（1 例）。別の 1 例については、治験責任医師が死亡に至った有害事象の発現日は in-trial 観察期間内であったと報告したが、イベント判定委員会により確認された死亡日は主要パートの報告後であった。主要パートの報告後の再判定により当該事象が main-on-treatment 観察期間に発現したという情報が得られたため表 2.7.4.2-10 に記載した。

#### 2.7.4.2.1.3.4 第 3 相試験における死亡に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）及び死亡（判定結果別）

##### 2.7.4.2.1.3.4.1 In-trial 観察期間中に発現した死亡に至った有害事象

死亡に至った有害事象は、インスリン イコデク群で 14 例 18 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 13 例 15 件認められ、様々な器官別大分類及び基本語で報告された（表 2.7.4.2-11）。インスリン イコデク群で報告された死亡に至った有害事象はいずれも、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された〔個々の第 3 相試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）の Listing 14.3.2.1〕。死亡に至った有害事象が特定の器官別大分類で多く発現することはなかった。

1 つの投与群の複数の被験者で報告された基本語は以下の 3 つのみであった。

- 「COVID-19」（器官別大分類「感染症および寄生虫症」）：インスリン イコデク群 3 例、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0 例
- 「死亡」（器官別大分類「一般および全身障害及び投与部位の状態」）：1 日 1 回投与の Basal インスリン群 3 例、インスリン イコデク群 0 例
- 「COVID-19 肺炎」（器官別大分類「感染症および寄生虫症」）：インスリン イコデク群 1 例、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 2 例

## 表 2.7.4.2-11　死亡に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYO (years) | 1707.11 | | | | 1702.14 | | | |
| Events | 14 | (0.6) | 18 | 1.16 | 13 | (0.6) | 15 | 0.80 |
| 感染症および寄生虫症 | 5 | (0.2) | 5 | 0.36 | 3 | (0.1) | 3 | 0.13 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 3 | (0.1) | 3 | 0.20 | 0 | | | |
| 敗血症 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 2 | (0.1) | 2 | 0.09 |
| 処置後感染 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 |
| 心臓障害 | 3 | (0.1) | 3 | 0.17 | 4 | (0.2) | 4 | 0.21 |
| 心肺停止 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| 急性冠動脈症候群 | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 0 | | | |
| 心不全 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 | 0 | | | |
| 心停止 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 |
| 心筋梗塞 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 |
| 狭心症 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 3 | (0.1) | 4 | 0.18 | 2 | (0.1) | 2 | 0.12 |
| 多形性神経膠芽細胞腫 | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 0 | | | |
| 肝転移 | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 0 | | | |
| 膵新生物 | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 0 | | | |
| 膵腺癌 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 | 0 | | | |
| 遠隔転移を伴う乳癌 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 |
| 遠隔転移を伴う膵癌 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| 神経系障害 | 1 | (0.0) | 1 | 0.09 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| 頭蓋内出血 | 1 | (0.0) | 1 | 0.09 | 0 | | | |
| 血栓性脳卒中 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 |
| 急性呼吸不全 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| 呼吸不全 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 3 | (0.1) | 3 | 0.13 |
| 多臓器機能不全症候群 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| 死亡 | 0 | | | | 3 | (0.1) | 3 | 0.13 |
| 腎および尿路障害 | 1 | (0.0) | 2 | 0.16 | 0 | | | |
| 急性腎障害 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| 慢性腎臓病 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| 血管障害 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 | 0 | | | |
| 動脈硬化症 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 | 0 | | | |
| 胃腸障害 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| 胃腸出血 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYO: Patient years of observation (1 PYO = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYO). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. MedDRA version 24.1. In-trial: Onset date on or after the day of randomisation and no later than the last subject-site contact or withdrawal/death date for subjects that withdraws/dies. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

### 2.7.4.2.1.3.4.2 イベント判定委員会による死亡の分類

In-trial 観察期間に認められた死亡 25 例のイベント判定委員会の分類によると（表 2.7.4.2-12）、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で死亡率に差は認められなかった。

- 心血管死（インスリン イコデク群 2 例、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 6 例）
- 死因不明（インスリン イコデク群 3 例、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 2 例）
- 非心血管死（インスリン イコデク群 7 例、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 5 例）。感染症（敗血症を含む）に関連する死亡 4 例は治験責任医師により「COVID-19」又は「COVID-19 肺炎」と報告された（表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.2-11）。

死亡の叙述を付録 2.7.4.7.9、Section 2 に記載する。

**表 2.7.4.2-12　イベント判定委員会の判定による死因－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）**

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYO (years) | 1707.1 | | | | 1702.1 | | | |
| Fatal events | 12 | (0.6) | 12 | 0.78 | 13 | (0.6) | 13 | 0.71 |
| Cardiovascular death | 2 | (0.1) | 2 | 0.13 | 6 | (0.3) | 6 | 0.34 |
| Acute myocardial infarction | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 2 | (0.1) | 2 | 0.12 |
| Sudden cardiac death | 0 | | | | 2 | (0.1) | 2 | 0.09 |
| Heart failure | 0 | | | | 0 | | | |
| Stroke | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| Cardiovascular procedures | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 |
| Cardiovascular hemorrhage | 0 | | | | 0 | | | |
| Other cardiovascular causes | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| Non-cardiovascular death | 7 | (0.3) | 7 | 0.49 | 5 | (0.2) | 5 | 0.29 |
| Pulmonary | 0 | | | | 2 | (0.1) | 2 | 0.09 |
| Renal | 0 | | | | 0 | | | |
| Gastrointestinal | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| Hepatobiliary | 0 | | | | 0 | | | |
| Pancreatic | 0 | | | | 0 | | | |
| Infection (includes sepsis) | 4 | (0.2) | 4 | 0.28 | 0 | | | |
| Inflammatory/immune (including autoimmune) | 0 | | | | 0 | | | |
| Hemorrhage that is neither CV bleeding or a stroke | 0 | | | | 0 | | | |
| Non-CV procedure or surgery | 0 | | | | 0 | | | |
| Trauma | 1 | (0.0) | 1 | 0.09 | 0 | | | |
| Suicide | 0 | | | | 0 | | | |
| Non-prescription drug reaction or overdose | 0 | | | | 0 | | | |
| Prescription drug reaction or overdose (may include anaphylaxis) | 0 | | | | 0 | | | |
| Neurological (non-CV) | 0 | | | | 0 | | | |
| Malignancy | 2 | (0.1) | 2 | 0.12 | 2 | (0.1) | 2 | 0.12 |
| Hypoglycaemia | 0 | | | | 0 | | | |
| Other non-cardiovascular causes | 0 | | | | 0 | | | |
| Undetermined cause of death | 3 | (0.1) | 3 | 0.16 | 2 | (0.1) | 2 | 0.09 |

%: Percentage of subjects with one or more events, CV: Cardiovascular, E: Number of adverse events, EAC: Event adjudication committee, N: Number of subjects with one or more events, PYO: Patient years of observation (1 PYO = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYO). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. In-trial status is defined based on the onset date as decided by the EAC. In-trial: Onset date on or after the day of randomisation and no later than the last subject-site contact or withdrawal/death date for subjects that withdraws/dies. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

#### 2.7.4.2.1.3.5　結論

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

### 2.7.4.2.1.4　その他の重篤な有害事象

本項では in-trial 観察期間（観察期間の定義は 2.7.4.1.1.9.2 項に示した）の重篤な有害事象について記載する。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間に報告された重篤な有害事象は付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.33～Table 7.2.42 に記載する。

#### 2.7.4.2.1.4.1　重篤な有害事象の概要

第 3 相併合データでは、重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は少なく、インスリン イコデク群（7.7%、14.87 件/100 PYO）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（7.8%、13.73 件/100 PYO）で同様であった（表 2.7.4.2-13）。重篤な有害事象におけるこのようなパターンはすべての 2 型糖尿病患者を対象とした試験及び 2 型糖尿病併合データで認められた〔2 型糖尿病併合データにおける重篤な有害事象は付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.44、試験ごとのデータは個々の第 3 相試験の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す〕。1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群（3.8%、10.54 件/100 PYE）でインスリン デグルデク群（2.4%、6.24 件/100 PYE）よりも多く、いずれかの投与群で 2 件以上報告されたものは「低血糖」のみであった。

第 3 相併合データでは、大部分の被験者が重篤な有害事象から回復した。重篤な有害事象を発現し、転帰が「未回復」又は「回復したが後遺症あり」であった被験者の割合は低く、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。重度の重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 3.7%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 3.3%であった。大部分の事象が治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（表 2.7.4.2-13）。治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された重篤な有害事象を器官別大分類及び基本語別に付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.51 に示す。

治験薬投与の変更に至った重篤な有害事象を 2.7.4.2.1.5 項に記載する。

表 2.7.4.2-13　重篤な有害事象－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYO (years) | 1707.11 | | | | 1702.14 | | | |
| Events | 167 | (7.7) | 250 | 14.87 | 170 | (7.8) | 241 | 13.73 |
| Serious | | | | | | | | |
| Yes | 167 | (7.7) | 250 | 14.87 | 170 | (7.8) | 241 | 13.73 |
| No | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Severity | | | | | | | | |
| Severe | 80 | (3.7) | 104 | 6.39 | 71 | (3.3) | 98 | 5.34 |
| Moderate | 91 | (4.2) | 121 | 7.03 | 72 | (3.3) | 93 | 5.65 |
| Mild | 22 | (1.0) | 25 | 1.44 | 42 | (1.9) | 50 | 2.74 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to basal insulin | | | | | | | | |
| Probable | 6 | (0.3) | 7 | 0.60 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 |
| Possible | 5 | (0.2) | 5 | 0.39 | 8 | (0.4) | 9 | 0.64 |
| Unlikely | 160 | (7.4) | 238 | 13.88 | 164 | (7.6) | 231 | 13.05 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to technical complaint for basal insulin | | | | | | | | |
| Yes | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| No | 167 | (7.7) | 249 | 14.79 | 170 | (7.8) | 241 | 13.73 |
| NA | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Outcome | | | | | | | | |
| Fatal | 14 | (0.6) | 18 | 1.16 | 13 | (0.6) | 15 | 0.80 |
| Not recovered/not resolved | 22 | (1.0) | 27 | 1.58 | 32 | (1.5) | 41 | 2.24 |
| Recovered/resolved with sequelae | 6 | (0.3) | 6 | 0.30 | 8 | (0.4) | 9 | 0.51 |
| Recovering/resolving | 14 | (0.6) | 21 | 1.37 | 16 | (0.7) | 18 | 1.13 |
| Recovered/resolved | 129 | (5.9) | 177 | 10.40 | 118 | (5.4) | 158 | 9.05 |
| Unknown | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, NA: Not applicable, PYO: Patient years of observation (1 PYO = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYO). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. In-trial: Onset date on or after the day of randomisation and no later than the last subject-site contact or withdrawal/death date for subjects that withdraws/dies. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

### 2.7.4.2.1.4.2　重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）

#### 2.7.4.2.1.4.2.1　第 3 相試験

第 3 相併合データにおいて、すべての投与群で最も高頻度で報告された重篤な有害事象は、器官別大分類で「感染症および寄生虫症」及び「心臓障害」の有害事象であった。器官別大分類別の重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、すべての投与群で同様であった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.49）。インスリン イコデク群又は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の被験者の 1%以上で報告された重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）はなかった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.47）。

基本語レベルでは、各基本語における重篤な有害事象の発現件数は比較的少なかった。0.3%を超える被験者で報告された重篤な有害事象の基本語について、インスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数を表 2.7.4.2-14 に示す。

**表 2.7.4.2-14　　重篤な有害事象の基本語（0.3%超）－in-trial 観察期間－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）**

| PT | Insulin icodec | | Daily basal insulin | |
|---|---|---|---|---|
| | Adj. Rate | Adj. % | Adj. Rate | Adj. % |
| ＣＯＶＩＤ－１９肺炎 | 0.84 | 0.6 | 0.38 | 0.3 |
| ＣＯＶＩＤ－１９ | 0.72 | 0.6 | 0.26 | 0.2 |
| 急性心筋梗塞 | 0.50 | 0.4 | 0.46 | 0.4 |
| 肺炎 | 0.49 | 0.4 | 0.12 | 0.1 |
| 冠動脈疾患 | 0.43 | 0.4 | 0.42 | 0.4 |

%: Percentage of subjects with one or more events, PYO: Patient years of observation (1 PYO = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYO). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. MedDRA version 24.1. In-trial: Onset date on or after the day of randomisation and no later than the last subject-site contact or withdrawal/death date for subjects that withdraws/dies. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

上記以外の基本語は 0.3%以下の被験者で報告された（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.49）。

2 型糖尿病併合データにおける結果は第 3 相併合データと同様であったが、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では重篤な有害事象が 24 件報告された〔付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.50 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.8〕。

1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、2 型糖尿病併合データと比較して主に被験者の年齢が比較的若く（平均年齢 44.18 歳）、併発疾患が少なかったことから、予測されたとおり重篤な有害事象を発現した被験者の割合が比較的低かった（インスリン イコデク群 3.8%、インスリン デグルデク群 2.4%）〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.1.6 及び 2.7.4.1.2.4.4 項〕。

1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）において重篤な有害事象として 2 件以上報告された基本語は「低血糖」のみであった（インスリン イコデク群 4 例 6 件、インスリン デグルデク群 0 件）。全体として、重篤な有害事象として報告された低血糖はごくわずかであった〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.7〕。いずれかの投与群において 2 件以上の重篤な有害事象が報告された器官別大分類を以下に示す。

- 「感染症および寄生虫症」（インスリン イコデク群 2 例 3 件、インスリン デグルデク群 2 例 2 件）
- 「神経系障害」（インスリン イコデク群 2 例 2 件、インスリン デグルデク群 1 例 1 件）
- 「胃腸障害」（インスリン イコデク群 1 例 1 件、インスリン デグルデク群 2 例 2 件）
- 「心臓障害」（インスリン イコデク群 0 件、インスリン デグルデク群 2 例 2 件）

インスリン イコデク群の 11 例で報告された 15 件の重篤な有害事象のうち、8 件は Basal インスリンとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.3〕。この 8 件中 7 件は低血糖に関連するものであった〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 16.2.7.1〕。インスリン デグルデク群では、7 例で報告された 9 件の重篤な有害事象のうち 2 件が Basal

インスリンとの因果関係が「可能性あり」と判定された。この 2 件中 1 件は低血糖に関連するものであった〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 16.2.7.1〕。

すべての重篤な有害事象の叙述を個々の治験総括報告書に記載し、症例の叙述の参照先を付録 2.7.4.7.9 に示す。

#### 2.7.4.2.1.4.2.2 第 2 相試験（2 型糖尿病患者集団）

インスリン イコデクを 383 例、インスリン グラルギンを 223 例に投与した第 2 相試験では、重篤な有害事象が 29 件報告された（インスリン イコデク群 8 例 14 件、インスリン グラルギン群 6 例 15 件）。重篤な有害事象は様々な器官別大分類に分布していたが、インスリン イコデク群の 1 例で偶発的な転倒による重篤な有害事象が 5 件認められた（器官別大分類「傷害、中毒および処置合併症」）〔4466 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.3.2〕。

第 2 相試験における有害事象の概要を 2.7.4.2.1.2.6.1 項に示し、詳細を個々の治験総括報告書に記載する〔4383 試験（Module 5.3.5.1）、4465 試験（Module 5.3.5.1）、4466 試験（Module 5.3.5.1）〕。

#### 2.7.4.2.1.4.2.3 臨床薬理試験

臨床薬理試験では重篤な有害事象が 4 例 7 件報告された。臨床薬理試験における有害事象の概要を表 2.7.4.2-8 に示す。

### 2.7.4.2.1.4.3 要約及び結論

重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は少なく、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。

## 2.7.4.2.1.5 治験薬投与の変更に至った有害事象

### 2.7.4.2.1.5.1 インスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与中止に至った有害事象

第 3 相併合データでは、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（1.0%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（0.9%）で同様であった。単位時間あたりの発現件数も同様であった（インスリン イコデク群 1.53 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1.48 件/100 PYE）（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.53）。

インスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群のいずれにおいても、重篤な有害事象が投与中止に至った有害事象の約半数を占めた（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.53）。

いずれかの投与群の 2 例以上で報告された投与中止に至った有害事象の基本語は、「体重増加」（インスリン イコデク群 2 例 2 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1 例 1 件）、「蕁麻疹」（インスリン イコデク群 3 例 3 件）、「膵腺癌」（インスリン イコデク群 2 例 2 件）及び「COVID-19 肺炎」（インスリン イコデク群 1 例 1 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 2 例 2 件）のみであった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.55）。

投与中止に至った有害事象の 2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データの差は、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）において 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で報告された 1 件のみであった（付

録 2.7.4.7.2、Table 7.2.54 及び 7.2.56、4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.18）。投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合は、第 3 相併合データ（1.0%及び 0.9%）及び 2 型糖尿病併合データ（1.1%及び 1.0%）では投与群間で同様であったが、1 型糖尿病患者集団では 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の方がインスリン イコデク群よりも高かった（インスリン イコデク群 0.0%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0.3%）。

低血糖による投与中止は、治験薬の投与中止に至った有害事象とは別に評価し、2.7.4.2.1.6 項に記載する。

死亡に至った有害事象は、Adverse Event Form に記載された治験薬に対する措置が投与中止であったとは限らない。これは、死亡に至った有害事象には End of Treatment Form で投与中止に至った有害事象として報告され、表 2.7.4.1-12 に含まれているものがあるということであるため、付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.53 には記載していない。

すべての重篤な有害事象及び投与中止に至った非重篤な有害事象の症例の叙述の参照先を付録 2.7.4.7.9、Section 3.16 及び Section 3.17 に示す。

#### 2.7.4.2.1.5.2　インスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与一時中断に至った有害事象

第 3 相併合データでは、投与中断に至った有害事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（1.5%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（2.4%）で同様であった。単位時間あたりの発現件数はやや多く、インスリン イコデク群で 3.05 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 4.61 件/100 PYE であった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.57）。

投与一時中断に至った有害事象に占める重篤な有害事象の割合は、インスリン イコデク群で約 56%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で約 73%であった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.57）。

投与中断に至った有害事象は、2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であったが、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、投与中断に至った有害事象を発現した被験者の割合が低かった〔インスリン イコデク群 3 例（1.0%）3 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 2 例（0.7%）2 件〕〔付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.58 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.17〕。

#### 2.7.4.2.1.5.3　インスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与量減量に至った有害事象

第 3 相併合データでは、投与量減量に至った有害事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（1.6%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（1.8%）で同様であった。単位時間あたりの発現件数もインスリン イコデク群（4.57 件/100 PYE）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（4.03 件/100 PYE）で同様であった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.59）。

投与中断に至った有害事象 66 件のうち、重篤な有害事象はインスリン イコデク群の 14 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群の 2 件であった。インスリン イコデク群における 14 件の重篤な有害事象は 5 例で認められた（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.59）。すべての投与群の 2 例以上で報告された投与中断に至った重篤な有害事象の基本語は「低血糖」のみであり、インスリン イコデク群では 4 例 5 件報告さ

れた（個々の治験総括報告書の Listing 16.2.7.1）。これらの「低血糖」5 件中 4 件は 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で報告された〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.7.1）。

第 3 相併合データでは、インスリン イコデク群における投与量減量に至った有害事象 66 件のうち、10 例 13 件（重篤な有害事象は 4 例 5 件）は 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で認められた〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.19〕。インスリン イコデク群で認められた 13 件中 4 件は「低血糖」、1 件は「低血糖性痙攣」、2 件は「偶発的過量投与」であり、いずれの投与群においても、このほかに同じ基本語で報告された事象は認められなかった。

このように、1 型糖尿病患者集団（3.4%）では 2 型糖尿病併合データ（1.3%）と比較してインスリン イコデク群における投与量減量に至った有害事象の発現頻度が高かった〔4625 試験（Module 5.3.5.1）、Table 14.3.1.19 及び付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.60〕。投薬過誤については 2.7.4.5.6 項に記載する。

#### 2.7.4.2.1.5.4　インスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与量増量に至った有害事象

第 3 相併合データでは、投与量増量に至った有害事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（1.5%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（1.7%）で同様であった。単位時間あたりの発現件数もインスリン イコデク群（3.06 件/100 PYE）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（2.64 件/100 PYE）で同様であった。発現件数はインスリン イコデク群で 33 例 54 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 36 例 41 件であった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.61）。

投与量増量に至った有害事象 95 件のうち、重篤な有害事象として報告されたものは 4 件のみであった（インスリン イコデク群 1 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 3 件）（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.61）。これらの有害事象は基本語で「胃腸出血」（1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1 例）、「COVID-19 肺炎」（インスリン イコデク群 1 例）、「高血糖」（1 日 1 回投与の Basal インスリン群）及び「虚血性脳卒中」（1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1 例）であった。

2 型糖尿病併合データ及び 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）における結果は第 3 相併合データと同様であった〔付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.62 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.20〕。

### 2.7.4.2.1.6　低血糖

#### 2.7.4.2.1.6.1　背景及び方法

低血糖はインスリン治療で最も多くみられる副作用であり [17-22]、インスリン必要量に対して投与量が多すぎた場合に起こる可能性がある。

低血糖に関するデータは表 2.7.4.1-5 に従って収集し、報告された低血糖は表 2.7.4.1-8 に示す最新のガイドラインに従って分類した。ONWARDS 2 試験～ONWARDS 5 試験については on-treatment 観察期間のデータ、ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験については main-on-treatment 観察期間のデータを提示する（2.7.4.1.1.9.2 項）。また、ONWARDS 2 試験～ONWARDS 5 試験におけるベースラインから投与終了来院までの低血糖に関するデータ（統計解析を含む）は個々の治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に記載した。

第 3 相試験ではいずれも下記の低血糖の分類を用い、これらの統計解析には、ONWARDS 2 試験～ONWARDS 5 試験については on-treatment 観察期間、ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験については main-on-treatment 観察期間を用いた。

- 重大な低血糖（レベル 3）の発現件数
- 臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満、血糖測定器により確認〕の発現件数
- 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）を合わせた発現件数

さらに、低血糖の警告値（レベル 1）の発生に関するデータを収集した。低血糖の警告値は、血糖値 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満かつ 3.0 mmol/L（54 mg/dL）以上（血糖測定器により確認）と定義した。低血糖の警告値の発現件数は、これらの試験ではエンドポイントとして設定していないため、統計解析は実施していない。

低血糖の潜在的なリスクは試験対象集団によって異なると予測されるため、低血糖は試験ごとに要約し、2 型糖尿病患者集団と 1 型糖尿病患者集団で別々に考察する。個々の試験における投与群間の統計的比較は治験総括報告書（Module 5.3.5.1）のデータに従って記載する（データの提示に関する詳細は 2.7.4.1.1.9.4 項に示した）。

インスリンで治療中の被験者を対象とした第 3 相試験では、スクリーニング前 1 年以内に重大な低血糖を繰り返し発現した、又は無自覚性低血糖を有する被験者（治験責任医師の判断による）を除外することとした（詳細は 2.7.4.1.1.3.1.2 項に示した）。

重篤な有害事象の基準を満たす低血糖（表 2.7.4.1-5）は、重篤な有害事象として報告し、Hypoglycaemic Episode Form に記入することとした。

ONWARDS 試験における低血糖の評価のための参考資料として、1 日 1 回投与の持効型 Basal インスリン製剤であるインスリン デグルデク（トレシーバ）、インスリン グラルギン 300 単位/mL（Toujeo）及びインスリン グラルギン 100 単位/mL（ランタス）の米国及び EU の処方情報に記載された低血糖の PYE あたりの発現件数及び発現した被験者の割合を表 2.7.4.2-15 に示す。文献データとの比較にあたっては、低血糖の定義が一貫していない、治療に関するガイドラインが時間とともに変更されている、検討された集団が異なる、併用薬剤としての糖尿病治療薬が異なるなど、複数の理由により注意する必要がある。例えば、用いる目標血糖値、試験期間、及びデータの収集に用いる方法については、試験デザイン自体の違いも重要である。2 型糖尿病患者集団において低血糖を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数に大きな開きがあったことは、インスリン治療歴のない被験者から Basal-Bolus 療法で治療中の被験者まで、病期によって低血糖のリスクが異なることを反映している。低血糖の発現頻度は、全体としてインスリン治療歴のない被験者（被験者の 9～50%）の方が進行した 2 型糖尿病及び Basal-Bolus 療法で治療中の被験者（被験者の 44.6～80.9%）よりも低かった [17-22]。

同様に、1 型糖尿病では β 細胞のインスリン分泌能が残っておらず、低血糖に対する拮抗反応が低下しているため、低血糖を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は全体として 2 型糖尿病患者よりも 1 型糖尿病患者の方が高かった。

表 2.7.4.2-15　　既存の持効型 Basal インスリン製剤で報告された低血糖に関するデータ

| Population | Hypoglycaemic episode | | Severe hypoglycaemic episode | |
|---|---|---|---|---|
| | % of subjects | Rates, per PYE | % of subjects | Rates, per PYE |
| T2D | 9.0-87.8 | 0.08-13.63 | 0-7.8 | 0-0.09 |
| T1D | 77.7-99.4 | 22.01-45.83 | 6.5-12.7 | 0.16-0.92 |

**Notes:** The table presents ranges of rate per PYE and proportion of subjects reporting hypoglycaemic episodes from the US and EU prescription information for the long-acting basal insulins Tresiba®, Toujeo® and Lantus®. The trial design, patient population, duration and definition of hypoglycaemic episode differs between trials. Hypoglycaemic episodes were defined as having a BG <54, <56 or <70 mg/dL, depending on the trial. Severe hypoglycaemic episodes were defined similarly across all trials referenced, being an episode requiring assistance of another person to actively administer carbohydrate, glucagon, or other resuscitative actions. Definitions are described in detail in the prescription information.[17-22]

**Abbreviations:** %, Percentage of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days).

### 2.7.4.2.1.6.2　2 型糖尿病患者集団（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験）における低血糖

#### 2.7.4.2.1.6.2.1 重大な低血糖（レベル 3）

2 型糖尿病患者集団を対象とした ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験で報告された重大な低血糖（レベル 3）及び重大な夜間低血糖（レベル 3）をそれぞれ表 2.7.4.2-16 及び表 2.7.4.2-17 に試験別に要約する。

全体として、異なる 2 型糖尿病患者集団を対象とした 3 試験のいずれにおいても、重大な低血糖（レベル 3）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群、1 日 1 回投与の Basal インスリン群ともに少なかった（表 2.7.4.2-16）。予想された通り、重大な低血糖（レベル 3）の単位時間あたりの発現件数は、2 型糖尿病患者集団の中では Basal-Bolus 療法で治療中の患者（ONWARDS 4 試験）が最も多く、インスリン治療歴のない患者（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患者（ONWARDS 2 試験）では少なかった。

表 2.7.4.2-16　2 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| **T2D, insulin-naïve** | | | | | | | | |
| ONWARDS 1 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 492 | | | | 492 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 1 | ( 0.2) | 1 | 0.21 | 3 | ( 0.6) | 3 | 0.62 |
| ONWARDS 3 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 293 | | | | 294 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 0 | | | | 2 | ( 0.7) | 2 | 1.17 |
| ONWARDS 5 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 542 | | | | 538 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 0 | | | | 4 | ( 0.7) | 5 | 0.89 |
| **T2D, basal insulin** | | | | | | | | |
| ONWARDS 2 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 262 | | | | 263 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 0 | | | | 1 | ( 0.4) | 1 | 0.65 |
| **T2D, basal-bolus insulin** | | | | | | | | |
| ONWARDS 4 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 291 | | | | 291 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 4 | ( 1.4) | 7 | 4.18 | 2 | ( 0.7) | 3 | 1.80 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Severe hypoglycaemia (level 3): Hypoglycaemia with severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 3), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4), and once-daily analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300) (ONWARDS 5). Data from ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1.

インスリン治療歴のない患者（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患者（ONWARDS 2 試験）では、重大な低血糖（レベル 3）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりもインスリン イコデク群で少なかった。4 試験を通じて、インスリン イコデク群では重大な低血糖（レベル 3）は 1 件のみであったが、1 日 1 回投与の Basal インスリン群では 10 例に計 11 件発現した（表 2.7.4.2-16）。これらの試験においては重大な低血糖の発現件数が少なかったため（いずれかの投与群あたり 5 件以下）、重大な低血糖（レベル 3）について統計解析は行わなかった。

Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者（ONWARDS 4 試験）においては、重大な低血糖（レベル 3）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与の Basal インスリン（インスリン グラルギン）群よりインスリン イコデク群で多かった。インスリン イコデク群では 4 例（1.4%）に 7 件発現し、単位時間あたりの発現件数は 4.18 件/100 PYE であり、インスリン グラルギン群では 2 例（0.7%）に 3 件発現し、単位時間あたりの発現件数は 1.80 件/100 PYE であった（表 2.7.4.2-16）。単位時間あたりの発現件数について、統計的に有意な差は認められなかった〔投与群間の比：2.19（95%信頼区間：0.20; 24.44）、p=0.5251〕（付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.9）。

重大な低血糖のうち夜間低血糖は少数であった。重大な夜間低血糖はインスリン イコデク群では認められず、すべて 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で認められた（5 つの ONWARDS 試験で計 3 例 4 件）（表 2.7.4.2-17）。

表 2.7.4.2-17　2 型糖尿病患者集団における重大な夜間低血糖（レベル 3）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| **T2D, insulin-naïve** | | | | | | | | |
| ONWARDS 1 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 492 | | | | 492 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 0 | | | | 1 | ( 0.2) | 1 | 0.21 |
| ONWARDS 3 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 293 | | | | 294 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 0 | | | | 0 | | | |
| ONWARDS 5 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 542 | | | | 538 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 0 | | | | 1 | ( 0.2) | 1 | 0.18 |
| **T2D, basal insulin** | | | | | | | | |
| ONWARDS 2 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 262 | | | | 263 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 0 | | | | 0 | | | |
| **T2D, basal-bolus insulin** | | | | | | | | |
| ONWARDS 4 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 291 | | | | 291 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 0 | | | | 1 | ( 0.3) | 2 | 1.20 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Severe hypoglycaemia (level 3): Hypoglycaemia with severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 3), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4), and once-daily analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300) (ONWARDS 5). Data from ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1. Nocturnal: The period between 00:01 and 05:59 (both included).

### 2.7.4.2.1.6.2.2 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）

ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験で報告された重大な低血糖（レベル 3）及び臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を合わせて表 2.7.4.2-18（すべての低血糖）及び表 2.7.4.2-19（夜間低血糖）に試験ごとに要約する。また、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数を試験ごとに図 2.7.4.2-4 に示す。図には投与群間差の統計解析の結果も記載する。

予想された通り、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、2 型糖尿病患者集団の中では Basal-Bolus 療法で治療中の患者（ONWARDS 4 試験）が最も多く、インスリン治療歴のない患者（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患者（ONWARDS 2 試験）では少なかった（表 2.7.4.2-18）。

表 2.7.4.2-18　2 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団

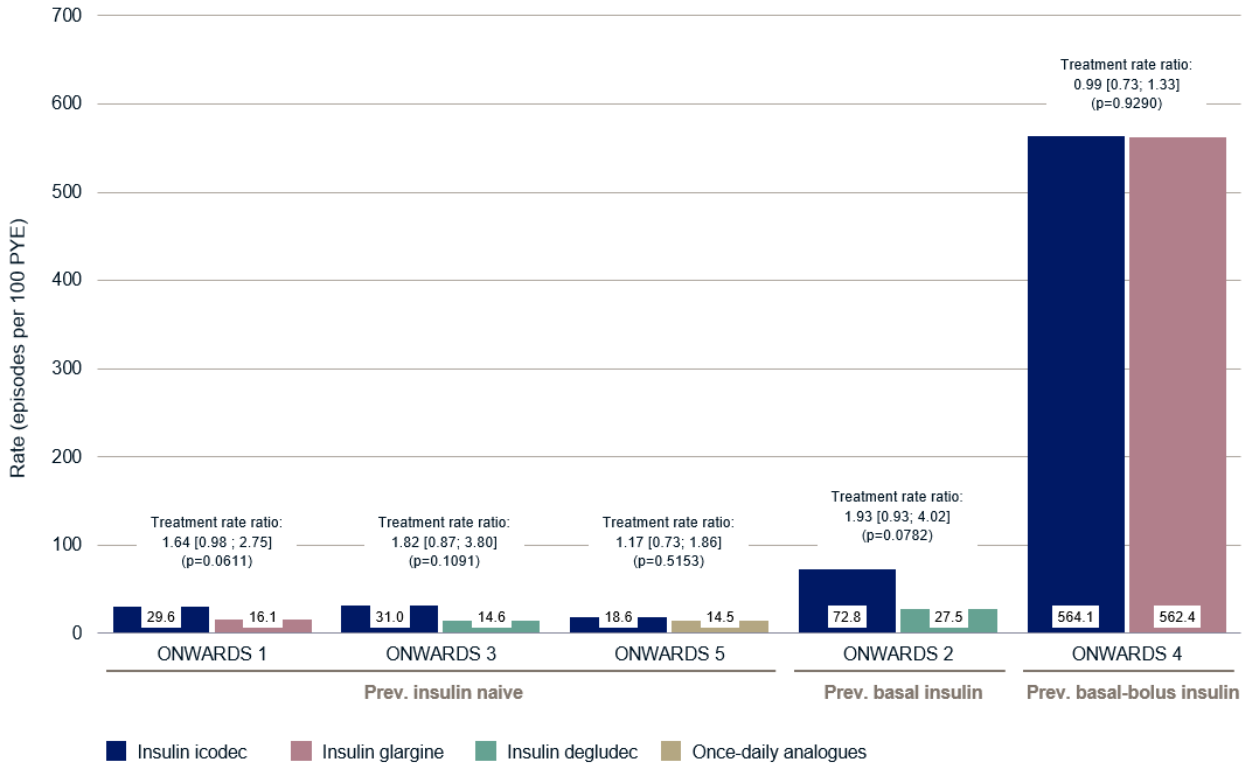
| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| **T2D, insulin-naïve** | | | | | | | | |
| ONWARDS 1 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 492 | | | | 492 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 48 | ( 9.8) | 144 | 29.64 | 52 | ( 10.6) | 78 | 16.08 |
| ONWARDS 3 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 293 | | | | 294 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 26 | ( 8.9) | 53 | 31.01 | 18 | ( 6.1) | 25 | 14.61 |
| ONWARDS 5 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 542 | | | | 538 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 64 | ( 11.8) | 104 | 18.59 | 45 | ( 8.4) | 81 | 14.45 |
| **T2D, basal insulin** | | | | | | | | |
| ONWARDS 2 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 262 | | | | 263 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 37 | ( 14.1) | 113 | 72.79 | 19 | ( 7.2) | 42 | 27.49 |
| **T2D, basal-bolus insulin** | | | | | | | | |
| ONWARDS 4 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 291 | | | | 291 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 150 | ( 51.5) | 944 | 564.05 | 162 | ( 55.7) | 938 | 562.36 |

%: Percentage of subjects with one or more events, BG: Blood glucose, E: Number of events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). 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), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4), and once-daily analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300) (ONWARDS 5). Data from ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1.

インスリン治療歴のない患者（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患者（ONWARDS 2 試験）において、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で同様又は多かったが、単位時間あたりの発現件数について統計的に有意な差は認められなかった。投与群間の比の推定値の範囲は 1.17～1.93 であった（図 2.7.4.2-4）。注目すべきことは、インスリン治療歴のない集団（ONWARDS 3 試験）では、ベースラインから投与終了来院までの臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群の方が統計的に有意に少なかったことである〔投与群間の比：3.12（95%信頼区間：1.30; 7.51）、p＝0.0111〕〔4479 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.4.3.2〕。

Basal-Bolus 療法で治療中の患者（ONWARDS 4 試験）において、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群（51.5%及び 564.05 件/100 PYE）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン（インスリン グラルギン）群（55.7%及び 562.36 件/100 PYE）で同様であった（表 2.7.4.2-18 及び図 2.7.4.2-4）。

図 2.7.4.2-4　2 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約




Observed rates based on the safety analysis set and estimated rate ratios with 95% CI based on full analysis set. 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. P-value: Two-sided p-value for test of no treatment difference. No correction for multiplicity. The number of events is analysed using a negative binomial regression model (log link) with treatment, region and, if applicable, additional relevant factors as fixed factors, and the logarithm of the time period for which the events are considered as an offset. Missing data are imputed using multiple imputation, assuming that event rate before follow-up 2 visit follows the respective treatment group's rate while the event rate after follow-up 2 visit is the rate of the comparator group. Each imputed dataset is analysed separately, and estimates are combined using Rubin's rules. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 2, ONWARDS 3), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4), and once-daily analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300) (ONWARDS 5). Data from ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1.
**Abbreviation**s: CI = confidence interval. OD analogues = IDeg, IGlar U100, IGlar U300

ONWARDS 2 試験を除く 2 型糖尿病患者集団を対象としたすべての試験において、重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で低いか同様であった。ONWARDS 2 試験では、発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はインスリン イコデク群の方が 1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりも高かった（インスリン イコデク群で 6.1%及び 20.61 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 3.4%及び 8.51 件/100 PYE）（表 2.7.4.2-19）。単位時間あたりの発現件数に統計的有意差は認められなかった〔投与群間の比：2.38（95%信頼区間：0.87; 6.51）、p＝0.0900〕（付録 2.7.4.7.4、Figure 7.4.8 及び Table 7.4.10）。なお、インスリン イコデク群では重大な夜間低血糖（レベル 3）は認められなかった（表 2.7.4.2-17）。

表 2.7.4.2-19　2 型糖尿病患者集団における重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| **T2D, insulin-naïve** | | | | | | | | |
| ONWARDS 1 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 492 | | | | 492 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 9 | ( 1.8) | 20 | 4.12 | 11 | ( 2.2) | 15 | 3.09 |
| ONWARDS 3 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 293 | | | | 294 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 0 | | | | 0 | | | |
| ONWARDS 5 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 542 | | | | 538 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 11 | ( 2.0) | 13 | 2.32 | 12 | ( 2.2) | 19 | 3.39 |
| **T2D, basal insulin** | | | | | | | | |
| ONWARDS 2 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 262 | | | | 263 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 16 | ( 6.1) | 32 | 20.61 | 9 | ( 3.4) | 13 | 8.51 |
| **T2D, basal-bolus insulin** | | | | | | | | |
| ONWARDS 4 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 291 | | | | 291 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 54 | (18.6) | 131 | 78.27 | 72 | (24.7) | 173 | 103.72 |

%: Percentage of subjects with one or more events, BG: Blood glucose, E: Number of events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). 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), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4), and once-daily analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300) (ONWARDS 5). Data from ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1. Nocturnal: The period between 00:01 and 05:59 (both included).

詳細は 2.7.4.2.1.6.4 項に記載するが、2 型糖尿病患者集団では低血糖の有害事象の発現件数が少なく、単位時間あたりの発現件数はインスリン イコデク併合群と Basal インスリン 1 日 1 回投与併合群で同程度であった。計 4 例の被験者が「低血糖」を主な理由として治験薬の投与を中止した。その内訳は、ONWARDS 5 試験のインスリン イコデク群 3 例〔4481 試験（Module 5.3.5.1）Table 10-1〕及び ONWARDS 1 試験のインスリン グラルギン群 1 例〔4477 試験（Module 5.3.5.1）、Table 10-1〕であった。これらの被験者ではいずれも重大な低血糖（レベル 3）は認められなかった。

**サブグループ解析**

2 型糖尿病患者集団の被験者をベースラインの腎機能、BMI、年齢及び試験で分類したところ、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数に特定のパターンは認められなかった（付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.15、Table 7.4.16 及び Table 7.4.17）。

### 2.7.4.2.1.6.2.3 低血糖の警告値（レベル 1）

全体的にみると、2 型糖尿病患者集団を対象とした 5 つの ONWARDS 試験では、低血糖の警告値（レベル 1）は Basal インスリン 1 日 1 回投与群（108.10～2485.04 件/100）と比較してインスリン イコ

デク群（183.72～3145.28 件/100 PYE）の方が高いという一貫したパターンがみられた（付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.1）。

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）を合わせた場合と同様に、低血糖の警告値（レベル 1）の単位時間あたりの発現件数は Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者集団（インスリン イコデク群 778.76 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 385.54 件/100 PYE）と比較してインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者集団（すべての投与群で 108.10～297.81 件/100 PYE）で低く、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者集団で最も高かった（インスリン イコデク群 3,145.28 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 2,485.04 件/100 PYE）。

#### 2.7.4.2.1.6.2.4 2 型糖尿病患者における低血糖の再発

低血糖を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数の投与群別の評価の補足として、低血糖の再発を確認するため、各試験の各被験者で報告された 重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現件数も評価した。

インスリン治療歴のない集団（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 型糖尿病患者集団（ONWARDS 2 試験）では、重大な低血糖（レベル 3）を発現しなかった被験者の割合はインスリン イコデク群で 99.8～100%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 99.3～99.6%であった（表 2.7.4.2-16）。Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者集団（ONWARDS 4 試験）では、重大な低血糖（レベル 3）を発現しなかった被験者の割合はインスリン イコデク群で 98.6%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 99.3%であった。

各被験者で報告された重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現件数をみると（表 2.7.4.2-20 及び付録 2.7.4.7.4、Figure 7.4.25）、2 型糖尿病患者集団における単位時間あたりの発現件数の群間差は、主に少数の被験者が臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を多く発現したことによると考えられる。

- ONWARDS 1 試験では、インスリン イコデク群の 3 例（0.6%）が臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）143 件中 61 件を発現し、この被験者以外に 5 件を超える臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者はいなかった〔4477 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.4.3.1.2 及び付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.1〕。
- ONWARDS 3 試験では、インスリン イコデク群の 2 例（0.7%）が臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）53 件中 15 件を発現し、この被験者以外に 4 件を超える臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者はいなかった〔4479 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.4.3.1.2 及び付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.1〕。

ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験におけるインスリン治療歴のない被験者の大部分（88%超）及び ONWARDS 2 試験における Basal インスリンで治療中の被験者の大部分（85%超）で重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）は認められなかった（表 2.7.4.2-20 及び付録 2.7.4.7.4、Figure 7.4.25）。

Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者集団（ONWARDS 4 試験）では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現しなかった被験者の割合はインスリン イコデク群で 48.5%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 44.3%であった。これは進行した糖尿病患者集団で

予測されるものである[23]。ONWARDS 4 試験において重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の大部分で発現件数が 1～9 件であった（表 2.7.4.2-20）。重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を 20 件以上発現した被験者の割合は、両投与群で同様であった（インスリン イコデク群 3.4%、インスリン グラルギン群 3.1%）（表 2.7.4.2-20）。これらの被験者のうち、いずれの投与群でも少数の被験者が 35 件を超える低血糖を発現した（付録 2.7.4.7.4、Figure 7.4.25）。

少数の被験者が多くの低血糖を発現するというパターンは、1 型糖尿病を対象としたインスリンの試験に関する文献で報告されている[24, 25]。

表 2.7.4.2-20　2 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）（試験別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－合計発現件数別の要約－安全性解析対象集団

| | Insulin icodec | | Daily basal insulin | |
|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | N | (%) |
| **T2D, insulin-naïve** | | | | |
| ONWARDS 1 | | | | |
| Number of subjects | 492 | | 492 | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | | | | |
| No episodes | 444 | (90.2) | 440 | (89.4) |
| 1-9 episodes | 45 | ( 9.1) | 52 | (10.6) |
| 10-19 episodes | 1 | ( 0.2) | 0 | |
| >=20 episodes | 2 | ( 0.4) | 0 | |
| ONWARDS 3 | | | | |
| Number of subjects | 293 | | 294 | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | | | | |
| No episodes | 267 | (91.1) | 276 | (93.9) |
| 1-9 episodes | 26 | ( 8.9) | 18 | ( 6.1) |
| 10-19 episodes | 0 | | 0 | |
| >=20 episodes | 0 | | 0 | |
| ONWARDS 5 | | | | |
| Number of subjects | 542 | | 538 | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | | | | |
| No episodes | 478 | (88.2) | 493 | (91.6) |
| 1-9 episodes | 64 | (11.8) | 44 | ( 8.2) |
| 10-19 episodes | 0 | | 1 | ( 0.2) |
| >=20 episodes | 0 | | 0 | |
| **T2D, basal insulin** | | | | |
| ONWARDS 2 | | | | |
| Number of subjects | 262 | | 263 | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | | | | |
| No episodes | 225 | (85.9) | 244 | (92.8) |
| 1-9 episodes | 35 | (13.4) | 19 | ( 7.2) |
| 10-19 episodes | 1 | ( 0.4) | 0 | |
| >=20 episodes | 1 | ( 0.4) | 0 | |
| **T2D, basal-bolus insulin** | | | | |
| ONWARDS 4 | | | | |
| Number of subjects | 291 | | 291 | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | | | | |
| No episodes | 141 | (48.5) | 129 | (44.3) |
| 1-9 episodes | 120 | (41.2) | 132 | (45.4) |
| 10-19 episodes | 20 | ( 6.9) | 21 | ( 7.2) |
| >=20 episodes | 10 | ( 3.4) | 9 | ( 3.1) |

%: Percentage of subjects, BG: Blood glucose, N: Number of subjects. 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), IGlar U100 (ONWARDS 1, ONWARDS 4), and once-daily analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300) (ONWARDS 5). Data from ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1.

### 2.7.4.2.1.6.2.5 低血糖の発現状況の推移

試験期間を通した発現状況、投与量調節期間中と維持期間中の発現状況の比較、1 週間における発現状況など、低血糖の発現における時間的パターンも評価した。

**試験期間を通した低血糖の発現状況の経時的推移**

重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の平均累積関数を試験別に図 2.7.4.2-5 に示し、低血糖の試験別、分類別及び無作為割り付け後の月数別の要約を付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.3 に示す。夜間低血糖の試験別、分類別及び無作為割り付け後の月数別の要約を付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.4 及び Figure 7.4.13 に示す。

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者集団（ONWARDS1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験）では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の治験薬投与開始後 12 週間（投与量調節期間に相当）の発現状況は投与群間で同様であった（0～12 週は 0.07 件/例未満）（付録 2.7.4.7.4、Figure 7.4.11）。その後、ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 3 試験では、維持期間（12 週から投与終了来院日又は主要パートの最終来院日のいずれかのうち早い日まで）にインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の間に差が生じ始め、単位時間あたりの発現件数は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で多かった。ONWARDS 5 試験でも、試験期間を通した発現状況はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。

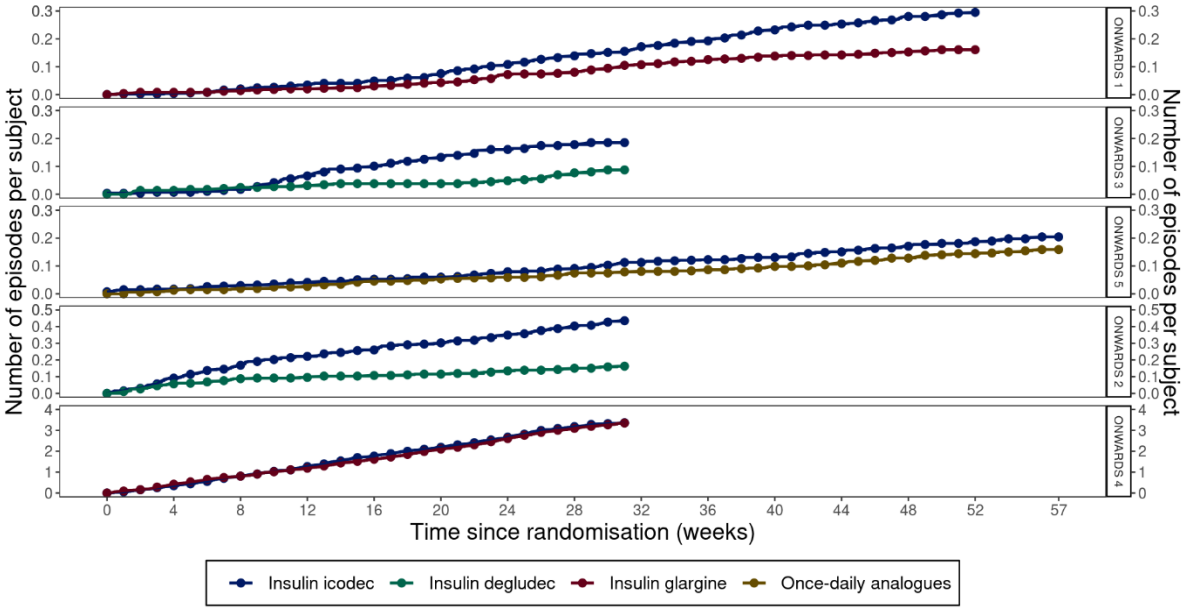
Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者集団（ONWARDS 2 試験）では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の治験薬投与開始後 4 週間の発現状況は投与群間で同様であったが、その後差が生じ始め、残りの試験期間中の単位時間あたりの発現件数は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で多かった。

Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者集団（ONWARDS 4 試験）では、単位時間あたりの発現件数は試験期間を通してインスリン イコデク群と Basal インスリン（インスリン グラルギン）1 日 1 回投与群で同様であった。

ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験では、インスリン イコデクの初回投与時に投与量を増量した。この初回投与時の増量は、いずれの試験においても単位時間あたりの発現件数が治験薬投与開始後最初の 1 ヵ月間の方が 1 ヵ月以降よりも少ないか同様であったことから、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現状況に影響を及ぼさなかったと考えられる（ONWARDS 2 試験の最初の 1 ヵ月は 114.27 件/100 PYE、次の 1 ヵ月は 114.53 件/100 PYE、ONWARDS 4 試験の最初の 1 ヵ月は 459.25 件/100 PYE、次の 1 ヵ月は 610.98 件/100 PYE）（付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.3）。

最後に、インスリン イコデク群の曲線の傾きが最後の数ヵ月間は一定であり、1 ヵ月あたりの低血糖の単位時間あたりの発現件数が同様であったことから、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）のリスクの時間経過に伴う増加は示されなかった（図 2.7.4.2-5 及び付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.3）。

図 2.7.4.2-5　2 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）（試験別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－平均累積関数－安全性解析対象集団




BG: Blood glucose. Safety analysis set. Observed data. 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. OD analogues: Once-daily basal insulin analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300). Data from ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1.

**低血糖（期間別）**

ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験の投与量調節期間及び維持期間における低血糖を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数を付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.5 に示す。投与量調節期間は、治験薬の初回投与日から 12 週又は投与終了来院日のいずれかのうち早い日までとした。維持期間は 12 週から投与終了来院日又は主要パートの最終来院日のいずれかのうち早い日までとした。投与終了来院は 12 週より前であったため、維持期間は設定していない（詳細は 2.7.4.1.1.9.4 項に示した）。

2 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 2 試験を除く）では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも維持期間と比較して投与量調節期間の方が少ないか同様であった。

ONWARDS 2 試験では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群でも維持期間と比較して投与量調節期間の方が多かった（インスリン イコデク群の投与量調節期間は 96.84 件/100 PYE、維持期間は 55.60 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群の投与量調節期間は 42.11 件/100 PYE、維持期間は 16.01 件/100 PYE）。これは treat-to-target 試験デザインであるためと考えられ、両投与群において投与量の調節（インスリン必要量に合わせた投与量の調節）が時間とともに改善されたことを反映している可能性がある。

**1 週間における低血糖の発現状況**

低血糖の試験別、分類別及び投与後の日数別の要約を付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.18 に示す。

全体的にみると、低血糖はインスリン イコデク群では 1 週間を通してすべての日にみられ、重大な低血糖（レベル 3）、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）又は低血糖の警告値（レベル 1）の単位

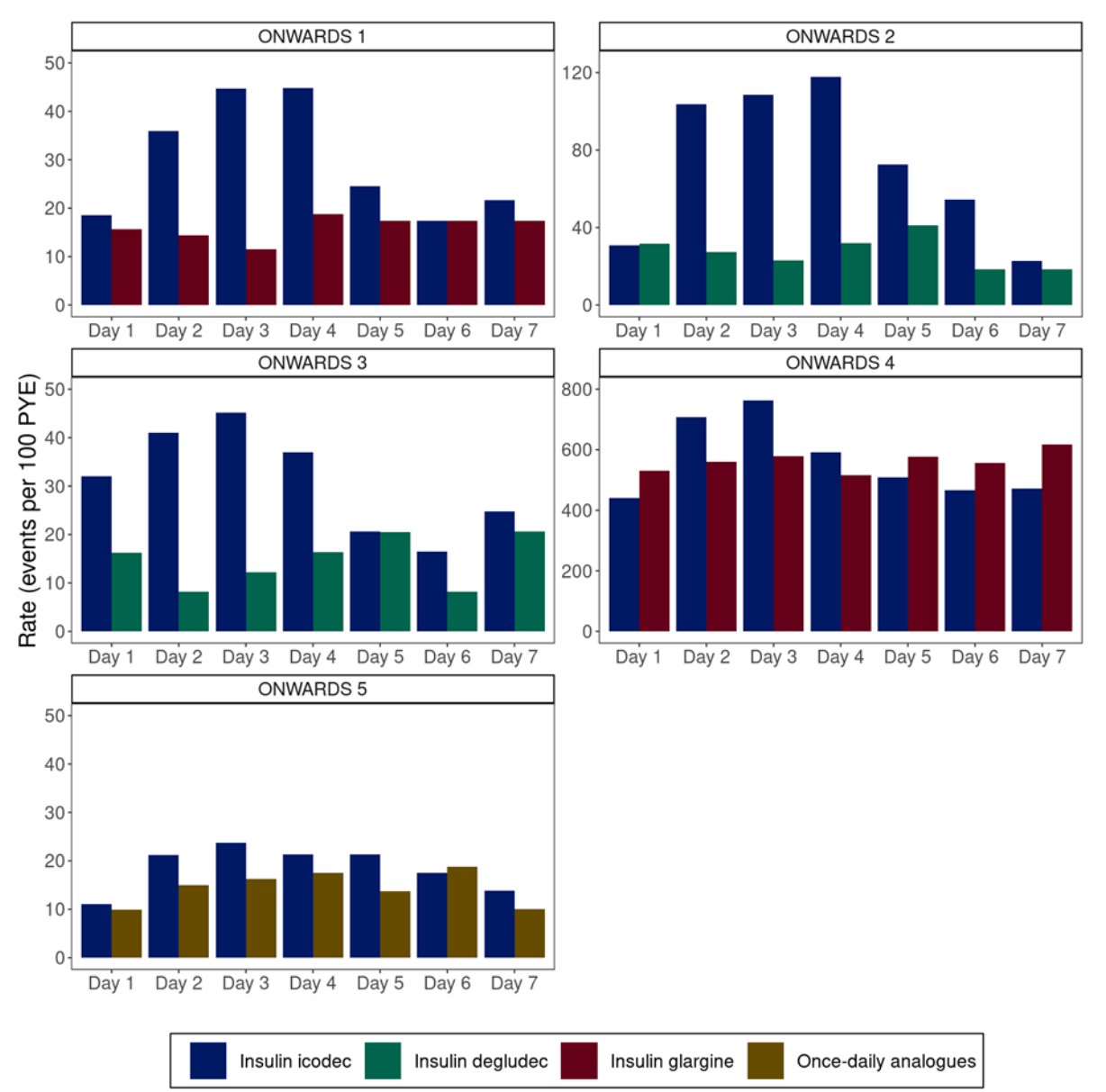
時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群では週 1 回投与後 2～4 日に最も多かったが、1 日 1 回投与の Basal インスリン群では 1 週間を通して同様であった（図 2.7.4.2-6 及び付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.18）。インスリン イコデク群における単位時間あたりの発現件数の最大値は、インスリン治療歴のない集団では 23.80～45.21 件/100 PYE、Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者集団では 117.68 件/100 PYE、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者集団では 763.12 件/100 PYE であり、Basal インスリンに関してこれまでに報告されているデータの範囲内であった（表 2.7.4.2-15）。

低血糖の試験別及び投与後の日数別の単位時間あたりの発現件数は、発現した被験者数に照らして評価する必要がある。発現した被験者の割合を投与後の日数別にみると、単位時間あたりの発現件数にも同様のパターンが認められた（付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.18）。

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験では、インスリン イコデク群における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合を投与後の日数別にみると、2～4 日後が最も高く、2～4 日後に発現した被験者の割合は 2.4～3.7%であった。Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした 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 ONWARDS 4 試験では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合を投与後の日数別にみると、それぞれ 4 日後（6.1%）及び 3 日後（25.8%）が最も高かった。

注目すべきことは、インスリン イコデク群で認められた低血糖を発現した被験者の割合の週ごとのばらつきは、これまでに報告されているインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者における 1 日 1 回投与の Basal インスリンの日ごとのばらつきよりも小さかったことである [26]。

図 2.7.4.2-6　　2 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）（試験及び投与後の日数別）－ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－棒グラフ－安全性解析対象集団




BG: Blood glucose, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). Safety analysis set. Observed data. 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. OD analogues: Once-daily basal insulin analogues (IDeg, IGlar U100, IGlar U300). Data from ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1.

### 2.7.4.2.1.6.2.6 低血糖の持続時間

低血糖の持続時間は、低血糖の臨床的重要性の評価において重要である。

低血糖〔低血糖の警告値（レベル 1）を含む〕及び臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の持続時間を 2 つの第 2 相試験の持続血糖測定データを用いて事後解析として検討した[27]。いずれの試験においても、低血糖の持続時間は投与群間で同様であり、持続期間別にみた低血糖の分布パターンも投与群間で同様であった。

第 3 相試験については、被験者が入力する電子日誌の Hypoglycaemic Episode Form に収集された血糖自己測定データを用いて、報告された低血糖の持続時間を事後に検討した。欠測値が多いため、これらの結果の解釈にあたっては注意しなければならない。利用可能なデータから（付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.22 及び Table 7.4.23）、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の大部分は、いずれの投与群においても持続時間が 60 分未満であった（持続時間の中央値はインスリン イコデク群で 19.0～31.5 分、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 14.0～22.0 分であった）。

これは、インスリン イコデクとインスリン グラルギンの過量投与後の低血糖反応を検討した臨床薬理試験の結果と一致している（Module 2.7.2.3.3.4）。全体的にみると、インスリン イコデク群及びインスリン グラルギン群のいずれにおいても、グルコースの持続点滴静注により臨床的に問題となる低血糖から 30 分以内に完全に回復し、必要としたグルコース量は両群とも同じであった。一定のグルコース注入速度（5.5 mg/kg/分）での臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）からの回復中、最低血糖値から 5.5 mmol/L に回復するために要した時間は、平均して 30 分よりやや短く、必要なグルコース量は平均 111～139 mg/kg であり、インスリン イコデク群とインスリン グラルギン 100 単位/mL 群の間に明らかな差は認められなかった。

### 2.7.4.2.1.6.2.7 血糖値が目標範囲未満の時間（TBR：Time below range）

低血糖の評価を補足するため、低血糖のリスクの指標として、血糖値の最適な目標範囲未満の時間（TBR）も測定した。TBR は ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験で測定した。これらの試験では、評価した投与期間の最後の 4 週間における血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間を補足的セカンダリーエンドポイントとしていた。血糖値 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の時間及び 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間の詳細は Module 2.7.3.3.2.3.2 に記載する。

2 型糖尿病患者では、3 つの 2 型糖尿病試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験）のすべての投与群において、評価した投与期間の最後の 4 週間における血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間は 0.21～0.73%、血糖値 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の時間は 1.20～2.65%であった。これはガイドラインで推奨されている目標値（血糖値 3.0 mmol/L 未満の時間は 1%未満、血糖値 3.9 mmol/L 未満の時間は 4%未満）を満たしている。血糖値 3.0 mmol/L 未満の時間の統計解析では、インスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンで TBR に統計的有意差は認められなかった。

### 2.7.4.2.1.6.2.8 2 型糖尿病における低血糖に対する症状及び拮抗反応

4462 試験〔4462 試験（Module 5.3.5.1）〕では、2 型糖尿病患者を対象として、2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデクの単回投与に対する低血糖の発現頻度及び生理学的反応を評価した。全体として、次の週の投与を行わなかった場合には、インスリン グラルギン 1 日 1 回投与と比較して、2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデクの週 1 回単回投与は臨床的に問題となる低血糖のリスクの増加はみられなかった。また、インスリン グラルギンと比較して、インスリン イコデクにより誘発された低血糖発現時では、低血糖症状は同程度であったが、内分泌拮抗反応はやや大きかった。詳細は Module 2.7.2.3.3.4 に記載する。

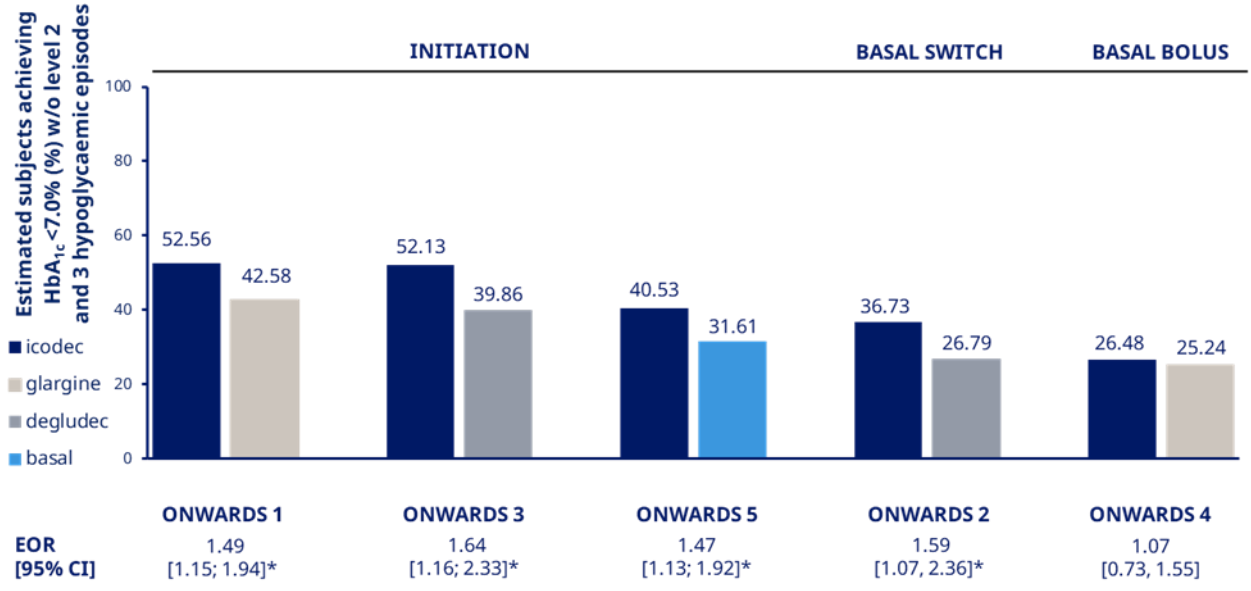
### 2.7.4.2.1.6.2.9 血糖コントロールを達成した状態での低血糖

インスリンの「望ましい」血糖降下作用は低血糖を引き起こす可能性があるため、血糖コントロールを達成した状態での低血糖の発現を常に確認する必要がある。ONWARDS 試験では、対照薬と比較してインスリン イコデクにより低血糖は過剰に発現するものの血糖コントロールの改善は得られるかを評価するため、HbA1c の目標値と重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現がないことを組み合わせた複合エンドポイントを定義することにより、この確認を行った。詳細は Module 2.7.3.3.2.2.2.3 に記載する。

ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験の 2 型糖尿病患者集団では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現することなく目標値である HbA1c 7.0 未満を達成した被験者の割合は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群（25.24～42.58%）と比較してインスリン イコデク群（26.48～52.56%）で高いか同程度であった（図 2.7.4.2-7）。インスリン治療歴のない被験者（ONWARDS1 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被験者（ONWARDS 2 試験）では、こ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が、ONWARDS 4 試験では統計的有意差は認められなかった。

さらに、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現することなく、より高い治療目標値である HbA1c 6.5 未満を達成した被験者の割合は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群（7.77%～22.74%）と比較してインスリン イコデク群（11.24%～29.68%）の方が高いか同程度であった（Module 2.7.3.3.2.2.2.3）。この目標値の達成に関するオッズは、インスリン治療歴のない集団（ONWARDS1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 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 イコデク群で統計的に有意に高かったが、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験では統計的有意差は認められなかった。

図 2.7.4.2-7　2 型糖尿病患者集団において評価した投与期間の終了時点で重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現せずに HbA1c 7.0%未満を達成した被験者－in-trial 観察期間－最大の解析対象集団



**Abbreviations**: w/o severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemic episodes = without severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemic episodes during the prior 12 weeks. CI = confidence interval; EOR = estimated odds ratio. 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.
**Notes:** ONWARDS 5 is insulin icodec with Dosing guidance application.
* Statistically significant difference.

### 2.7.4.2.1.6.3　1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）における低血糖

#### 2.7.4.2.1.6.3.1 重大な低血糖（レベル 3）

1 型糖尿病患者集団を対象とした ONWARDS 6 試験で報告された重大な低血糖（レベル 3）及び重大な夜間低血糖を表 2.7.4.2-21 に要約する。また、重大な低血糖（レベル 3）の単位時間あたりの発現件数を図 2.7.4.2-8 に示す。この図には投与群間差の統計解析の結果も示す。

1 型糖尿病患者を対象とした 4625 試験において、重大な低血糖（レベル 3）を発現した被験者はインスリン イコデク群、1 日 1 回投与の Basal インスリン（インスリン デグルデク）群ともに 9 例（3.1%）で、同様であった（表 2.7.4.2-21）。重大な低血糖（レベル 3）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン デグルデク群（11.80 件/100 PYE）よりインスリン イコデク群（33.03 件/100 PYE）で多かったものの、統計的に有意な差は認められなかった〔投与群間の比：2.08（95%信頼区間：0.39; 10.96）、p=0.3889〕（図 2.7.4.2-8）。

**表 2.7.4.2-21　1 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）－main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団**

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| **T1D, basal-bolus insulin** | | | | | | | | |
| ONWARDS 6 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 290 | | | | 292 | | | |
| Overall glycaemic episodes | | | | | | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 9 | ( 3.1) | 47 | 33.03 | 9 | ( 3.1) | 17 | 11.80 |
| Nocturnal hypoglycaemic episodes | | | | | | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 2 | ( 0.7) | 5 | 3.51 | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.08 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Severe hypoglycaemia (level 3): Hypoglycaemia with severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery. Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 6). Data from main part of ONWARDS 6. Nocturnal: The period between 00:01 and 05:59 (both included).

重大な低血糖（レベル 3）の多くは少数の被験者から報告されていた〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.4.3.1〕。インスリン イコデク群の 47 件の重大な低血糖（レベル 3）のうち 33 件は 1 例の被験者から報告されていた。33 件の重大な低血糖のうち大部分（32 件）は、週 1 回投与のインスリン イコデクに切り替えた後の投与量調節期間内に発現していた（付録 2.7.4.7.20）。いずれの低血糖も治験責任医師から重篤な有害事象として報告されず、入院に至った事象はなく、被験者はインスリンイコデクの投与を中止しなかった。また、当該被験者は試験期間中に生活様式に変化があり、体重が減少した。

インスリン デグルデク群の 17 件の重大な低血糖（レベル 3）のうち 7 件は 1 例の被験者から報告されていた。重篤な有害事象として報告された低血糖はなかった〔4625 試験（Module 5.3.5.1） Section 12.4.3.1〕。被験者はインスリン デグルデクの投与を中止しなかった。

少数の被験者が多数の低血糖を発現する事例は、これまでのインスリンの臨床試験でも報告されている [24, 25]。重大な低血糖（レベル 3）を報告した被験者に、被験者の特性、低血糖が発現した時期又は既往歴に関する特定の傾向は認められず、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。

重大な低血糖の大部分は日中に認められた。重大な夜間低血糖（レベル 3）は少数で、インスリン イコデク群で 2 例（0.7%）5 件、インスリン デグルデク群で 3 例（1.0%）3 件報告され、単位時間あたりの発現件数はそれぞれ 3.51 件/100 PYE、2.08 件/100 PYE であった（表 2.7.4.2-21）。

### 2.7.4.2.1.6.3.2 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）

ONWARDS 6 試験で報告されたすべて及び夜間の重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を表 2.7.4.2-22 に要約する。

重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合は 1 日 1 回投与の Basal インスリン（インスリン デグルデク）群（76.4%）よりもインスリン イコデク群（85.2%）で高く、単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群（1037.33 件/100 PYE）よりインスリン イコデク群（1992.86 件/100 PYE）で統計的に有意に多かった〔投与群間の比：1.89（95%信頼区間：1.54; 2.33）、p<0.0001〕（表 2.7.4.2-22 及び図 2.7.4.2-8）。

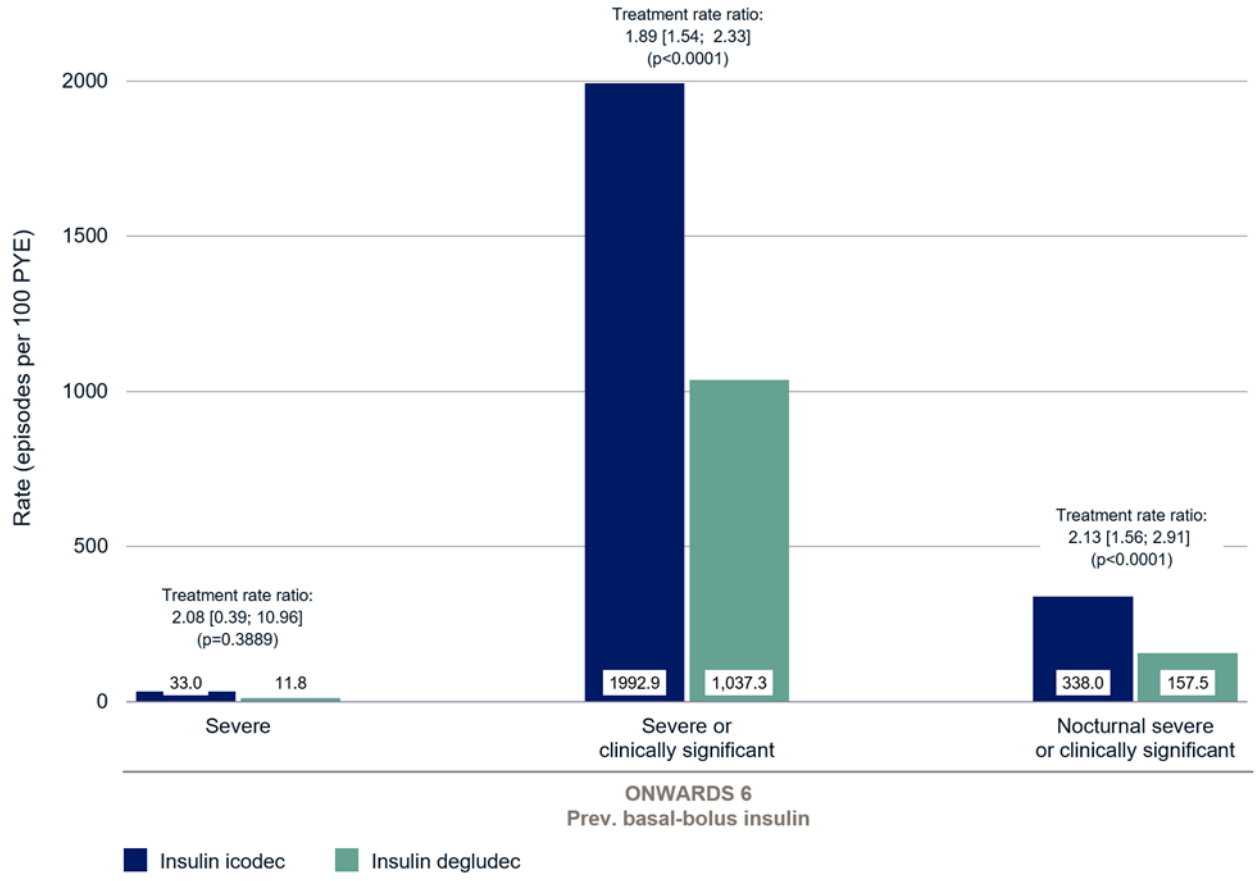
重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合もインスリン イコデク群（46.6%）の方がインスリン デグルデク群（33.6%）よりも高く、単位時間あたりの発現件数も統計的に有意に多かった〔インスリン イコデク群で 338.00 件/100 PYE、インスリン デグルデク群で 157.51 件/100 PYE、投与群間の比：2.13（95%信頼区間：1.56; 2.91）、p＜0.0001〕（表 2.7.4.2-22 及び図 2.7.4.2-8）。

表 2.7.4.2-22　1 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）－main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| **T1D, basal-bolus insulin** | | | | | | | | |
| ONWARDS 6 | | | | | | | | |
| Number of subjects | 290 | | | | 292 | | | |
| Overall glycaemic episodes | | | | | | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 247 | ( 85.2) | 2836 | 1992.86 | 223 | ( 76.4) | 1495 | 1037.33 |
| Nocturnal hypoglycaemic episodes | | | | | | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 135 | (46.6) | 481 | 338.00 | 98 | (33.6) | 227 | 157.51 |

%: Percentage of subjects with one or more events, BG: Blood glucose, E: Number of events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). 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 6). Data from main part of ONWARDS 6. Nocturnal: The period between 00:01 and 05:59 (both included).

図 2.7.4.2-8　1 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 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）、重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数－main-on-treatment 観察期間



Observed rates based on the safety analysis set and estimated rate ratios with 95% CI based on full analysis set. 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. P-value: Two-sided p-value for test of no treatment difference. No correction for multiplicity. The number of events is analysed using a negative binomial regression model (log link) with treatment, region and, if applicable, additional relevant factors as fixed factors, and the logarithm of the time period for which the events are considered as an offset. Missing data are imputed using multiple imputation, assuming that event rate before follow-up 2 visit follows the respective treatment group's rate while the event rate after follow-up 2 visit is the rate of the comparator group. Each imputed dataset is analysed separately, and estimates are combined using Rubin's rules.
Only main part of ONWARDS 6. Nocturnal: The period between 00:01 and 05:59 (both included).
**Abbreviation**s: CI = confidence interval. OD analogues = IDeg, IGlar U100, IGlar U300

詳細は 2.7.4.2.1.6.4 項に記載するが、ONWARDS 6 試験では低血糖の有害事象の発現件数が少なかった（インスリン イコデク群 8 件、インスリン デグルデク群 6 件）（表 2.7.4.2-24）。「低血糖」を主な理由として治験薬の投与を中止した被験者は、インスリン イコデク群で 1 例、インスリン デグルデク群で 0 例であった〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 10-1〕。

**サブグループ解析**

1 型糖尿病患者集団の被験者をベースラインの腎機能、ベースラインの BMI 及び年齢で層別化したところ、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数に特定のパターンは認められなかった（付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.15、Table 7.4.16 及び Table 7.4.17）。

### 2.7.4.2.1.6.3.3 低血糖の警告値（レベル 1）

1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で認められた重大な低血糖（レベル 3）及び臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）と一致して、低血糖の警告値（レベル 1）の単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群（5,135.29 件/100 PYE）に比べインスリン イコデク群（7,588.47 件/100 PYE）で高かった（付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.1）。

### 2.7.4.2.1.6.3.4 1 型糖尿病患者における低血糖の再発

低血糖の再発に関して特定のパターンがみられるかどうかを評価するため、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現件数を被験者ごとに評価した。

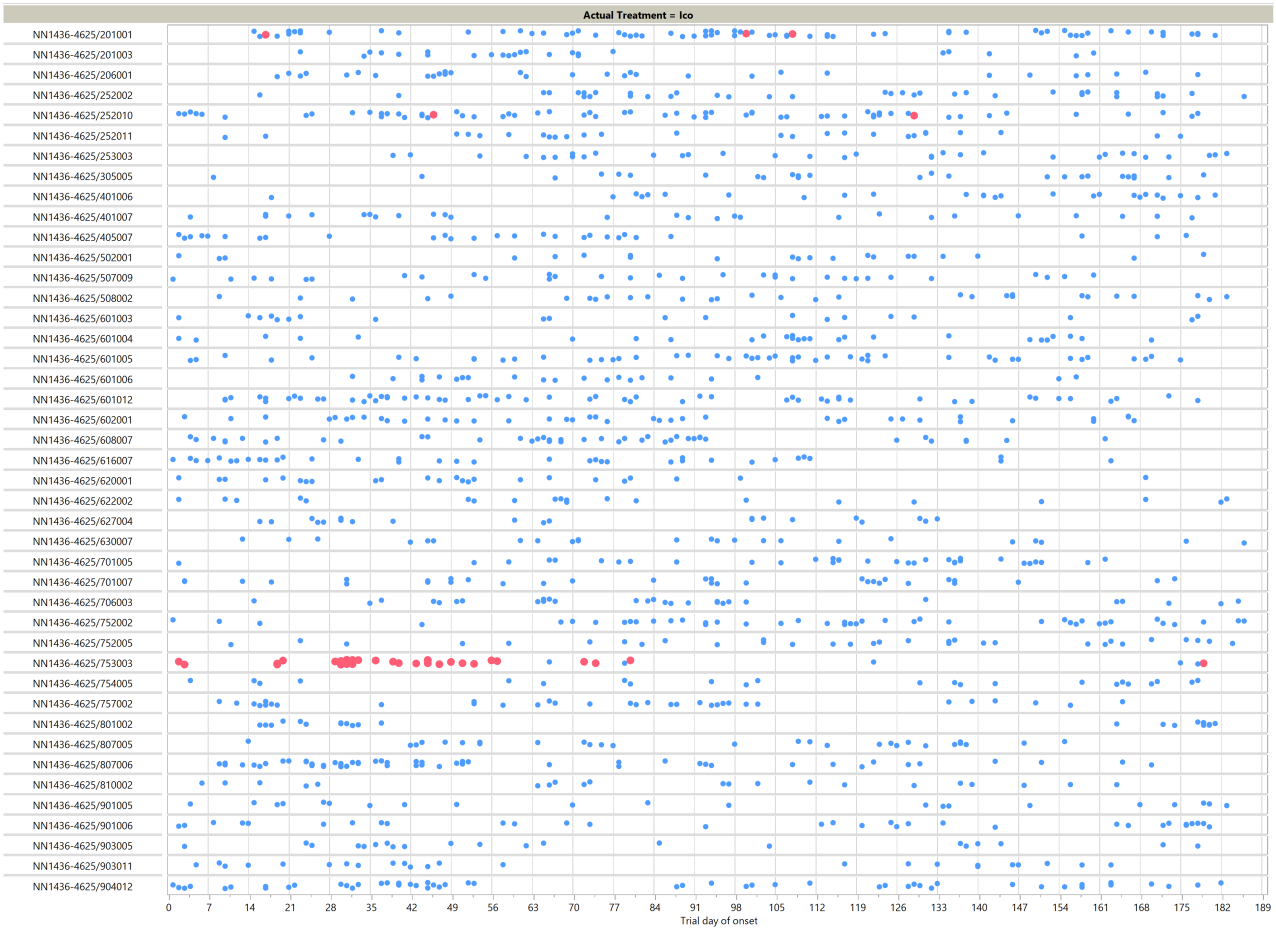
重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現件数別にみた被験者の分布を投与群別に表 2.7.4.2-23 及び付録 2.7.4.7.4、Figure 7.4.26 に示す。評価した期間における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の被験者ごとの発現件数は、インスリン イコデク群の約 63%、インスリン デグルデク群の約 82%の被験者では 10 件未満であり、インスリン イコデク群の 14.8%及びインスリン デグルデク群の 23.6%では 0 件であった。重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を 20 件以上発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 14.8%、インスリン デグルデク群で 5.8%であった。多数（20 件以上）の低血糖を再発した被験者では、低血糖は評価した試験期間を通して認められた（図 2.7.4.2-9）。いずれの投与群でも一定のパターンがみられた。

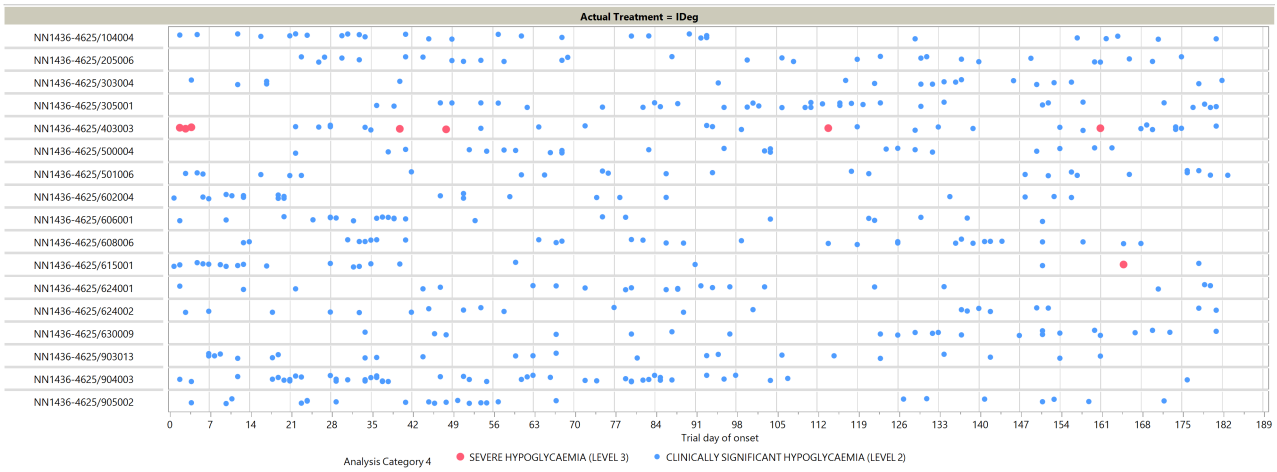
表 2.7.4.2-23　1 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）－main-on-treatment 観察期間－合計発現件数別の要約－安全性解析対象集団

| | Insulin icodec | | Daily basal insulin | |
|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | N | (%) |
| ONWARDS 6 | | | | |
| Number of subjects | 290 | | 292 | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | | | | |
| No episodes | 43 | (14.8) | 69 | (23.6) |
| 1-9 episodes | 139 | (47.9) | 171 | (58.6) |
| 10-19 episodes | 65 | (22.4) | 35 | (12.0) |
| >=20 episodes | 43 | (14.8) | 17 | ( 5.8) |

%: Percentage of subjects, BG: Blood glucose, N: Number of subjects. 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 6). Data from only main part of ONWARDS 6.

図 2.7.4.2-9　低血糖を 20 件以上発現した被験者における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現日－main-on-treatment 観察期間






**Notes:** Clinically significant hypoglycaemia (level 2): Plasma glucose value of < 3.0 mmol/L (54 mg/dL) confirmed by BG meter. Severe hypoglycaemia (level 3): Hypoglycaemia with severe cognitive impairment requiring external assistance for recovery.
**Abbreviations:** Ico = insulin icodec; IDeg = insulin degludec

低血糖の発現件数別の被験者のベースライン特性から、低血糖の発現件数が多い被験者では、低血糖の発現件数が少ない被験者と比較してベースラインの HbA1c が高く、糖尿病罹病期間が長く、体重が低い傾向がみられた。両投与群で同じパターンが認められた。重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖を 20 件以上発現した被験者のうち、治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.27～Table 7.4.30）。文献では、低血糖のリスクは糖尿病罹病期間と相関しており、糖尿病罹病期間が長いほどリスクが高かった[28]。

### 2.7.4.2.1.6.3.5 低血糖の発現状況の推移

ONWARDS 6 試験における試験期間を通した発現状況、投与量調節期間中と維持期間中の発現状況の比較、1 週間における発現状況など、低血糖の発現における時間的パターンを評価した。

**試験期間を通した低血糖の発現状況の経時的推移**

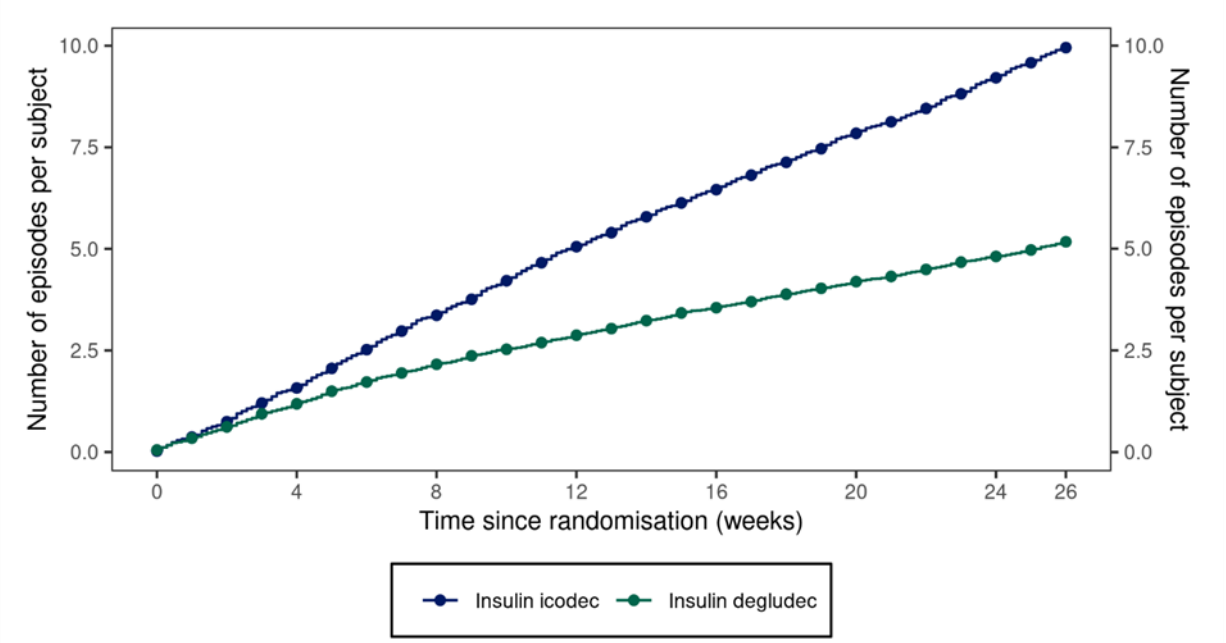
ONWARDS 6 試験における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の平均累積関数を図 2.7.4.2-10 に示し、低血糖の分類別及び無作為割り付け後の月数別の要約を付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.3 に示す。夜間低血糖の分類別及び無作為割り付け後の月数別の要約を付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.6 及び Figure 7.4.14 に示す。

1 型糖尿病患者集団では、ONWARDS 6 試験の最初の数週間における低血糖の発現状況は投与群間で同程度であったが、その後インスリン イコデク群及び Basal インスリン 1 日 1 回投与（インスリン デグルデク）群の曲線は分かれ始め、単位時間あたりの発現件数は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりもインスリン イコデク群の方が高かった（図 2.7.4.2-10）。

ONWARDS 6 試験では、インスリン イコデクの初回投与時に投与量を増量した。この初回投与時の増量は、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現状況に影響を及ぼさなかったと考えられ、単位時間あたりの発現件数は、治験薬投与開始後 1 ヵ月以降（2,309.34 件/100 PYE）と比較して最初の 1 ヵ月間（2,087.74 件/100 PYE）の方が少なかった（付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.3 及び図 2.7.4.2-10）。

さらに、インスリン イコデク群の曲線の傾きが一定であったことから、インスリン イコデク群において低血糖のリスクが時間とともに増大することは示されなかった。

図 2.7.4.2-10　1 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）－main-on-treatment 観察期間－平均累積関数－安全性解析対象集団




BG: Blood glucose. Safety analysis set. Observed data. 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. Data from main part of ONWARDS 6.

**低血糖（期間別）**

ONWARDS 6 試験の投与量調節期間及び維持期間における低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数を付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.5 に示す。治験における各期間の定義は 2.7.4.1.1.9.4 項に記載した。投与量調節期間は治験薬の初回投与日から、12 週又は投与終了来院日のいずれかのうち最も早い日までの期間とした。維持期間は 12 週から投与終了来院日又は主要パートにおける最終来院日のいずれかのうち最も早い日までの期間とした。投与終了来院が 12 週より前であった場合は維持期間を設定しなかった。

ONWARDS 6 試験の 1 型糖尿病患者集団では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群においても維持期間と比較して投与量調節期間の方が多かった（インスリン イコデク群の投与量調節期間は 2,191.53 件/100 PYE、維持期間は 1841.18 件/100 PYE、インスリン デグルデク群の投与量調節期間は 1,247.25 件/100 PYE、維持期間は 860.54 件/100 PYE）（付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.5）。これは treat-to-target 試験デザインであるためと考えられ、両投与群において投与量の調節が時間とともに改善されたことを反映している可能性がある。

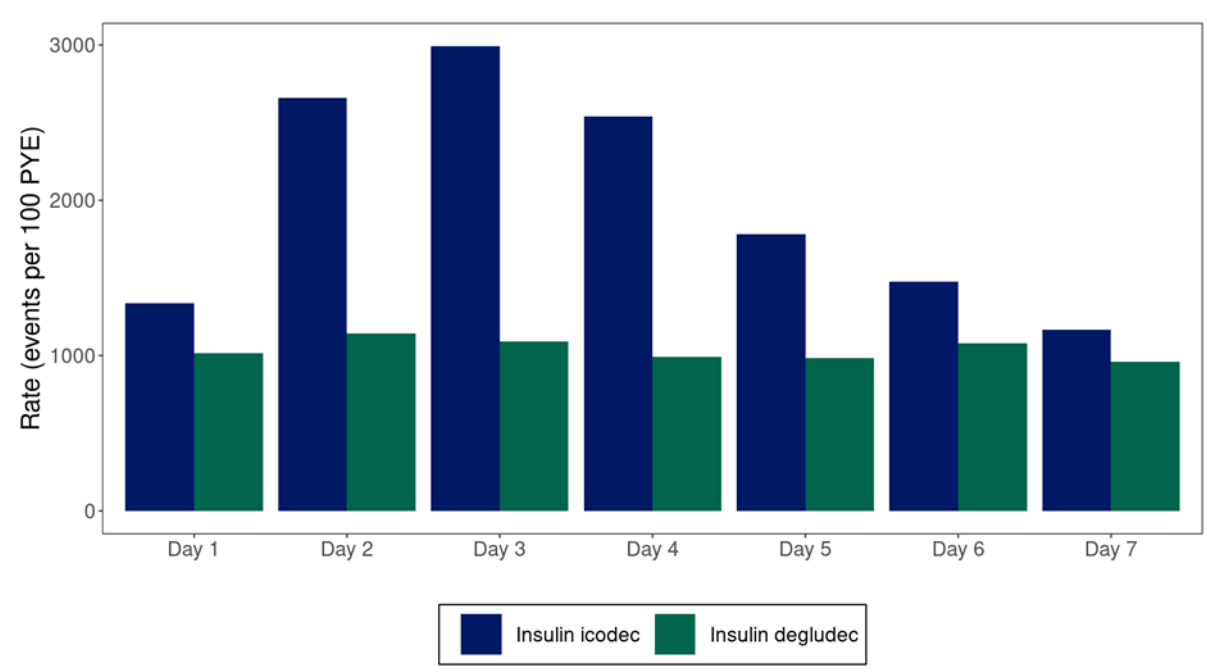
**1 週間における低血糖の発現状況**

低血糖の分類別及び投与後の日数別の要約を付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.18 に示し、プロットを付録 2.7.4.7.4、Figure 7.4.20 に示す。

1 型糖尿病患者集団を対象とした ONWARDS 6 試験では、重大な低血糖（レベル 3）、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）又は低血糖の警告値（レベル 1）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群では週 1 回投与後 2～4 日に最も多かったが、Basal インスリン（インスリン デグルデク）1 日 1 回投与群では 1 週間を通して同様であった。これは、1 週間におけるインスリン イコデクの薬力学的作用プロファイルと一致している（Module 2.7.2.3.3 及び図 2.7.2.3-48）。

インスリン イコデク群における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、3 日目が最も多く（2,992.40 件/100 PYE）、7 日目が最も少なかった（1,166.85 件/100 PYE）。

**図 2.7.4.2-11　1 型糖尿病患者集団における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）（投与後の日数別）－main-on-treatment 観察期間－棒グラフ－安全性解析対象集団（ONWARDS 6 試験）**




BG: Blood glucose, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). Safety analysis set. Observed data. 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. Data from main part of ONWARDS 6.

全体として重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の 1 週間における発現状況を投与後の日数及び期間別にみると、投与量調節期間と維持期間で同様のパターンを示したが、単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群においても投与量調節期間の方が維持期間より多かった（付録 2.7.4.7.4、Figure 7.4.21）。これは、期間別の低血糖の発現状況の比較結果と一致している。

### 2.7.4.2.1.6.3.6 低血糖の持続時間

臨床薬理試験の 2 型糖尿病患者集団（Module 2.7.2.3.3.4）及び第 2 相試験において低血糖の持続時間を検討した[27]。これらの試験では、低血糖の持続時間はインスリン イコデクと対照薬で同程度であった。

第 3 相試験については、被験者が入力する電子日誌の Hypoglycaemic Episode Form に収集された血糖自己測定データを用いて、報告された低血糖の持続時間を事後に検討した。欠測値が多いため、これらの結果の解釈にあたっては注意しなければならない。利用可能なデータから（付録 2.7.4.7.4、Table 7.4.22 及び Table 7.4.23）、低血糖〔臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）又は重大な低血糖（レベル 3）〕の大部分は、1 型糖尿病患者集団でも持続時間が 60 分未満であり（持続時間の中央値はインスリン イコデク群で 13～24 分、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 14～21 分）、インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群で概ね同様であった。

### 2.7.4.2.1.6.3.7 血糖値が目標範囲未満の時間（TBR：Time below range）

ONWARDS 6 試験では評価した投与期間の最後の 4 週間における血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間を補足的セカンダリーエンドポイントとし、TBR を測定した。血糖値 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満及び 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間の詳細は Module 2.7.3.3.2.3.2 に記載する。

1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、インスリン イコデク群の評価した投与期間の最後の 4 週間における血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間は 1.02%、血糖値 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の時間は 3.86%であり、目標範囲に関するガイダンス値に近いか、又はその範囲内であった（それぞれ 1%未満、4%未満）[29, 30]。評価した投与期間の最後の 4 週間における血糖値 3.0 mmol/L 未満の時間（54 mg/dL）は、インスリン デグルデク群の方が統計的に有意に低く、22 週から 26 週までの血糖値 3.0 mmol/L 未満の時間の平均は、インスリン イコデク群で 1.02%、インスリン デグルデク群で 0.68%であった〔投与群間の比の推定値：1.46（95%信頼区間：1.16; 1.85）、p＝0.0014〕。詳細は Module 2.7.3、付録 2.7.3.6.2、Table 6.2.23 に示す（群間差は一日あたり約 4.9 分）。

### 2.7.4.2.1.6.3.8 血糖コントロールを達成した状況での低血糖

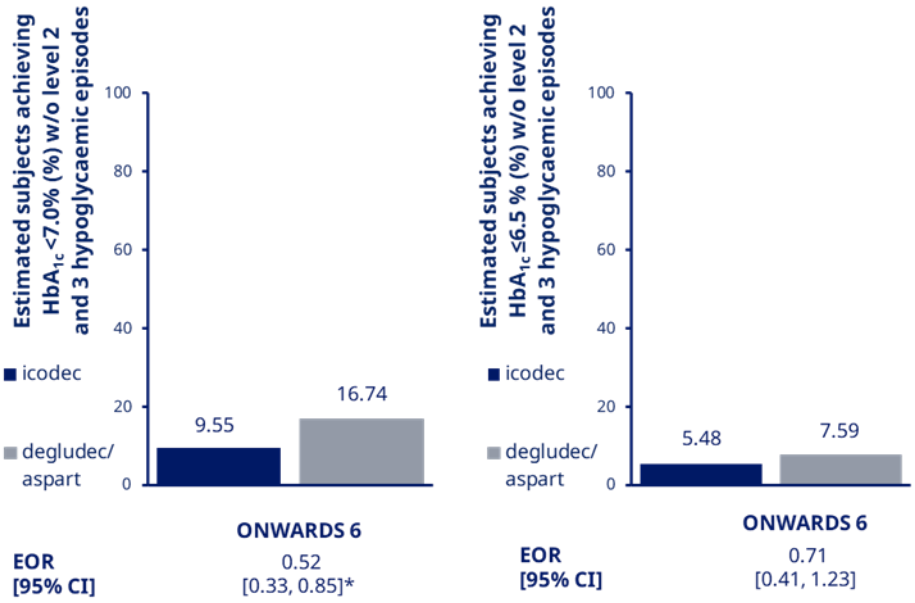
いずれかの治療目標値を達成した被験者の割合について、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン（インスリン デグルデク）群との間に統計的有意差は認められなかった。

- 重大な低血糖（レベル 3）を発現せずに HbA1c 6.5%以下（インスリン イコデク群で 21.87%、インスリン デグルデク群で 17.58%）
- 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（インスリン イコデク群で 5.48%、インスリン デグルデク群で 7.59%）
- 重大な低血糖（レベル 3）の発現せずに HbA1c 7.0%未満（インスリン イコデク群で 37.55%、インスリン デグルデク群で 44.20%）

しかし、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 7.0 未満を達成した被験者の割合は、インスリン デグルデク群の方が統計的に有意に高かった〔オッズ

比の推定値：0.52（95%信頼区間：0.33; 0.85）、p＝0.0080〕（図 2.7.4.2-12）。詳細は Module 2.7.3.3.2.2.2.2 及び Module 2.7.3.3.2.2.2.3 に記載する。

図 2.7.4.2-12　1 型糖尿病患者集団における最後の 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 7.0%未満又は 6.5%以下を達成した被験者




**Notes:** * Statistically significant difference.
**Abbreviations**: CI = confidence interval; EOR = estimated odds ratio.

### 2.7.4.2.1.6.4　第 3 相試験における低血糖及び有害事象として報告されたその他の低血糖

第 3 相併合データ（低血糖に関連する重篤な有害事象 15 件を含む 66 件の有害事象が報告された）では、いずれの試験においても有害事象として報告された低血糖はごくわずかであった（表 2.7.4.2-24）。第 3 相併合データ、2 型糖尿病併合データ及び 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、低血糖に関連する非重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で概ね同様であった。

表 2.7.4.2-24　低血糖及び有害事象として報告されたその他の低血糖（器官別大分類及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| **Phase 3a pool (ONWARDS 1-6)** | | | | | | | | |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | |
| 低血糖 | 18 | ( 0.8) | 26 | 1.97 | 23 | ( 1.1) | 40 | 2.51 |
| 神経系障害 | | | | | | | | |
| 低血糖性痙攣 | 1 | (0.0) | 1 | 0.09 | 1 | (0.0) | 1 | 0.09 |
| 低血糖性意識消失 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.09 |
| 低血糖昏睡 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| **T2D pool (ONWARDS 1-5)** | | | | | | | | |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | |
| 低血糖 | 13 | ( 0.7) | 19 | 1.51 | 20 | ( 1.1) | 36 | 2.46 |
| 神経系障害 | | | | | | | | |
| 低血糖昏睡 | 0 | | | | 1 | ( 0.1) | 1 | 0.09 |
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| **T1D population (ONWARDS 6)** | | | | | | | | |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | | | |
| 低血糖 | 5 | ( 1.7) | 7 | 4.92 | 3 | ( 1.0) | 4 | 2.78 |
| 神経系障害 | | | | | | | | |
| 低血糖性痙攣 | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.70 | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.69 |
| 低血糖性意識消失 | 0 | | | | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.69 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. MedDRA version 24.1. On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. T2D pool: ONWARDS 1-5, only main part of ONWARDS 1.

報告された低血糖 66 件中、以下の 15 件が重篤な有害事象であった。

- ONWARDS 3 試験：Basal インスリン（インスリン デグルデク）1 日 1 回投与群における低血糖 1 件
- ONWARDS 4 試験：インスリン イコデク群における低血糖 3 件（3 例）及び Basal インスリン（インスリン グラルギン）1 日 1 回投与群における低血糖昏睡 1 件
- ONWARDS 5 試験：1 日 1 回投与の Basal インスリン群における低血糖 2 件（2 例）
- ONWARDS 6 試験：インスリン イコデク群における低血糖性痙攣 1 件及び低血糖 6 件（5 例）、Basal インスリン（インスリン デグルデク）1 日 1 回投与群における低血糖性痙攣 1 件

重篤な有害事象 15 件及び発現した被験者の詳細を表 2.7.4.2-25 に記載する〔各被験者において報告された重大な低血糖（レベル 3）、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）及び低血糖の警告値（レベル 1）の発現件数を含む〕。

表 2.7.4.2-25　低血糖に関連する重篤な有害事象の詳細－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団

| Trial | Treatment Group | Subject information (Subject ID/Sex/Age/ BMI/ $HbA_{1c}$ at baseline/ Diabetes duration) | Adverse Event Information (Preferred term/Reported term/ Trial day of onset/Duration/Action taken/Outcome) | Hypoglycaemic episodes (Level 3/2/1) |
|---|---|---|---|---|
| ONWARDS 3 | IDeg | NN1436-4479/504010/ F/8[redacted]/2[redacted]/10.1/8.6 | 低血糖/Hypoglycemia/ 204/4/Not applicable/Resolved | 1/1/2 |
| ONWARDS 4 | Ico | NN1436-4480/104005/ M/6[redacted]/2[redacted]/7.3/24.7 | 低血糖/Hypoglycemia/ 39/1/Dose not changed/Resolved | 0/0/4 |
| | Ico | NN1436-4480/201009/ F/4[redacted]/3[redacted]/7.8/22.6 | 低血糖/Hypoglycemia/ 211/1/Not applicable/Resolved | 0/2/4 |
| | Ico | NN1436-4480/311015/ M/7[redacted]/3[redacted]/9.4/20.7 | 低血糖/Severe recurrent hypoglycemia/ 169/4/Dose reduced/Resolving | 0/5/9 |
| | IGlar | NN1436-4480/311006/ F/3[redacted]/7.7/20.6 | 低血糖昏睡/Hypoglycemic coma/ 4/10/Drug interrupted/Resolved with sequelae | 1/0/0 |
| ONWARDS 5 | OD analogues | NN1436-4481/202001/ F/4[redacted]/3[redacted]/7.4/0.2 | 低血糖/Severe Hypoglycemia/ 86/1/Dose not changed/Resolved | 1/1/2 |
| | OD analogues | NN1436-4481/529001/ M/7[redacted]/3[redacted]/7.3/14.6 | 低血糖/Hypoglycemic event of 58 Mg/Dl while in the hospital/ 111/1/Drug interrupted/Resolved | 1/0/0 |
| ONWARDS 6 | Ico | NN1436-4625/201001/ M/6[redacted]/2[redacted]/8.8/24.5 | 低血糖/Severe Hypoglycaemia/ 17/1/Dose Not Changed/Resolved<br>低血糖/Severe hypoglycaemia/ 100/1/Dose Reduced/Resolved<br>低血糖/Severe hypoglycaemia/ 108/1/Dose reduced/Resolved | 3/68/35 |
| | Ico | NN1436-4625/252010/ F/2[redacted]/2[redacted]/6.8/24.8 | 低血糖/Severe hypoglicemic/ 129/1/Dose reduced/Resolved | 2/61/50 |
| | Ico | NN1436-4625/408005/ M/2[redacted]/1[redacted]/8.4/2.7 | 低血糖性痙攣/Severe hypoglyceamia with seziure/ 164/1/Dose Reduced/Resolved | 1/12/10 |
| | Ico | NN1436-4625/601013/ M/3[redacted]/3[redacted]/8/16.7 | 低血糖/Severe hypoglycemic event/ 99/2/Dose not changed/Resolved | 2/11/27 |
| | Ico | NN1436-4625/805007/ M/1[redacted]/2[redacted]/8.6/6.7 | 低血糖/Severe hypoglycemia/ 164/1/Dose reduced/Resolved | 3/0/11 |
| | IDeg | NN1436-4625/804003/ F/3[redacted]/2[redacted]/7.6/22.7 | 低血糖性痙攣/Hypoglycemic state with convulsions/ 55/4/Drug interrupted/Resolved | 1/13/27 |

Abbreviations: BMI = body mass index; F = female; Ico = insulin icodec; IDeg = insulin degludec; M = Male; OD = once-daily; OD-analogues = once-daily analogues (inuslin degludec, insulin glargine U100, insulin glargine U300)

重篤な有害事象の叙述を個々の治験総括報告書に記載し、症例の叙述の参照先を付録 2.7.4.7.9、Section 3.1 に示す。

### 治験薬の投与中止に至った低血糖

6 つの ONWARDS 試験（合計被験者数約 4,300 例）において 5 例の被験者が低血糖により試験を中止した。

ONWARDS 1 試験では、インスリン グラルギン群の 1 例が「低血糖」を主な理由として治験薬の投与を中止した〔4477 試験（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.1.1〕。ONWARDS 5 試験では、インスリン イコデク群の 3 例が「低血糖」を主な理由として治験薬の投与を中止した〔4481 試験（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.1.1〕。いずれも重大な低血糖ではなく、重篤な有害事象として報告されたものはなかった。これらの被験者はそれぞれ中止までに臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を 1 件発現し、重大な低血糖（レベル 3）は発現しなかった。

ONWARDS 6 試験では、インスリン イコデク群の 1 例が「低血糖」を主な理由として治験薬の投与を中止した〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.1.1〕。この被験者は、治験薬投与開始から Day 71（インスリン イコデクの最終投与日）のインスリン イコデクの投与中止までに臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を 14 件発現し、さらに、インスリン デテミルの開始（Day 84）後、Day 106 までに 4 件（うち 2 件は夜間）発現した。いずれも重篤な有害事象又は重大な低血糖（レベル 3）として報告されていない。

「低血糖」の基本語（又はその他の低血糖に関連する基本語）で報告され、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.55）。

### 2.7.4.2.1.6.5　第 2 相試験（2 型糖尿病患者集団）における低血糖

第 2 相試験の on-treatment 観察期間に認められた以下の低血糖について簡単に要約する。

- 重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）
- 重大な低血糖（レベル 3）

第 3 相プログラムでは、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）のパターンは全体として同様であった。

夜間低血糖及び低血糖の警告値（レベル 1）を含む詳細な結果は個々の治験総括報告書に記載した〔4383 試験（Module 5.3.5.1）、4465 試験（Module 5.3.5.1）、4466 試験（Module 5.3.5.1）〕。

第 2 相試験の試験デザインは 2.7.4.1.1.3.2 項に記載した。

#### 4383 試験（インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者集団）：on-treatment 観察期間の低血糖

- 重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数：
  - インスリン イコデク群 52.55 件/100 PYE
  - インスリン グラルギン群 45.58 件/100 PYE
- 重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数については、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有意差は認められなかった〔投与群間の比の推定値（ERR）：1.09（95%信頼区間：0.45; 2.65）〕
- 投与量調節期間（16 週間）中の重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群の方が統計的に有意に多かった〔ERR：4.02（95%信頼区間：1.07; 15.09）〕。
- 維持期間中の重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数（インスリン イコデク群 51.02 件/100 PYE、インスリン グラルギン群 106.67

件/100 PYE）に統計的に有意な群間差は認められなかった〔ERR：0.47（95%信頼区間：0.15; 1.46）〕。

- 重大な低血糖（レベル 3）が 1 件認められた（インスリン イコデク群）。

**4465 試験（インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者集団）：on-treatment 観察期間の低血糖**

- 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）は、インスリン グラルギン群では認められず、インスリン イコデク群ではすべての投与量調節群で認められたが、単位時間あたりの発現件数は少なかった。
  - インスリン イコデク投与量調節 A：4.87 件/100 PYE
  - インスリン イコデク投与量調節 B：14.52 件/100 PYE
  - インスリン イコデク投与量調節 C：38.08 件/100 PYE（投与量調節群の詳細は表 2.7.4.1-3 に示した）
- 重大な低血糖（レベル 3）は認められなかった。

**4466 試験（Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者集団）：on-treatment 観察期間の低血糖**

- 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）の単位時間あたりの発現件数及び発現パターンは、初回投与時の 100%増量ありのインスリン イコデク群（78.01 件/100 PYE）とインスリン グラルギン群（79.38 件/100 PYE）で同様であったが、初回投与時の増量なしのインスリン イコデク群では少なかった（14.81 件/100 PYE）。
- 重大な低血糖（レベル 3）は認められなかった。

### 2.7.4.2.1.6.6　結論

低血糖〔重大な低血糖（レベル 3）、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）及び低血糖の警告値（レベル 1）〕を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数、試験期間を通した低血糖の発現における時間的パターン、投与量調節期間中と維持期間中の発現状況の比較、1 週間における発現状況、低血糖の持続時間、HbA1c の目標値とレベル 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た複合エンドポイント、TBR、低血糖からの回復、有害事象／重篤な有害事象として報告された低血糖、低血糖又は有害事象／重篤な有害事象として報告された低血糖により治験薬の投与を中止した被験者に基づいて、インスリン イコデクによる低血糖のリスクを 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較して評価した。

全体的にみると、インスリン イコデクで報告された低血糖の単位時間あたりの発現件数は、インスリン デグルデク（トレシーバ）、インスリン グラルギン 300 単位/mL（Toujeo）、インスリン グラルギン 100 単位/mL（ランタス）など既承認の 1 日 1 回投与の Basal インスリンの処方情報に記載されている範囲内であった（表 2.7.4.2-15）。2 型糖尿病患者集団（ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験）では、インスリン イコデク群における重大な低血糖ならびに重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖の単位時間あたりの発現件数は、それぞれ 0～0.0418 件/PYE 及び 0.1859～5.6405 件/PYE であったのに対して、既承認の 1 日 1 回投与の Basal インスリンでは 0～0.09 件/PYE 及び 0.08～13.63 件/PYE であった。1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、インスリン イコデク群における重大な低血糖ならびに重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖の単位時間あたりの発現件数はそれぞれ 0.33

件/PYE 及び 19.93 件/PYE であったのに対して、既承認の 1 日 1 回投与の Basal インスリンでは 22.01～45.83 件/PYE 及び 0.16～0.92/PYE であった。

ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験の様々な 2 型糖尿病患者集団では、重大な低血糖（レベル 3）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は少なく、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験のインスリン イコデク群では重大な低血糖を発現した被験者はいなかった。重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖を発現した被験者の割合は、ONWARDS 2 試験以外は、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。インスリン治療歴のない被験者及び Basal インスリンで治療中の被験者では、単位時間あたりの発現件数は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で数値的に多かった。しかし、単位時間あたりの発現件数は全体的に少なく（1 件/PYE 未満）、安全性の評価のために定義した on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間では、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群との間に統計的有意差は認められなかった。Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者では、単位時間あたりの発現件数は両投与群で同程度であった。報告された低血糖の性質は、持続時間や、回復状況、発現の繰り返し状況、有害事象／重篤な有害事象として報告されたか、又は治験薬の投与中止に至ったかどうかに基づくと、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で概ね同様であった。Time below range〔血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満又は 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の時間〕を測定した 3 つの試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験及び ONWARDS 4 試験）では、それぞれ目標値である 1%未満及び 4%未満の範囲内であった。最後に、インスリン イコデク群において重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満又は 6.5%以下を達成した被験者の割合は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりも高いか同程度であり、インスリン治療歴のない集団では、これらの目標値の達成に関するオッズは、この集団を対象とする 3 つ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 イコデク群の方が一貫して統計的に有意に高かった。

Basal-Bolus 療法で治療中の 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、重大な低血糖（レベル 3）を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群と Basal インスリン（インスリン デグルデク）1 日 1 回投与群で同程度であったが、単位時間あたりの発現件数はインスリン イコデク群で（統計的に有意でなかったが）高かった。これは主に少数の被験者で重大な低血糖が再発したことによる。重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖を発現した被験者の割合はインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で高く、単位時間あたりの発現件数はインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。低血糖の性質は全体として両投与群で同様であった。大部分の低血糖は持続時間が短く、被験者自身が処置を行うことができ、重大な低血糖を発現した被験者又は重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖を繰り返し多数（20 件以上）発現した被験者のうち、治験薬の投与を中止した者はいなかった。インスリン イコデク群の 1 例のみが「低血糖」を主な理由として治験薬の投与を中止した。インスリン イコデク群では、血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満又は 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満の時間はそれぞれ 1.02%、3.86%であり、治療目標値である 1%未満及び 4%に近いか、その範囲内であった。最後に、重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖を発現することなく HbA1c 6.5%以下を達成した被験者及び重大な低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合については、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有意差は認められ

なかったが、重大な低血糖又は臨床的に問題となる低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は、インスリン デグルデク群の方が統計的に有意に高かった。

総合的なデータに基づいて、インスリン イコデクの投与を受けた 2 型糖尿病患者又は 1 型糖尿病患者における低血糖は許容できるものと考えられる。1 型糖尿病では、一部の被験者で低血糖が再発したが、その場合、実臨床では 1 日 1 回投与の Basal インスリンに切り替えることも可能である。

#### 2.7.4.2.1.7　　器官別又は症候群別有害事象の解析

有害事象の器官別大分類別の評価を 2.7.4.2.1.2.3 項に記載する。

インスリンの既知の作用ならびに安全性に関する臨床及び非臨床所見に基づいて、インスリン イコデクの影響を受けることが確認されている又は受けると考えられる医学的領域を注目すべき安全性領域と定義し（表 2.7.4.1-4）、2.7.4.2.2 項に記載する。低血糖については 2.7.4.2.1.6 項に記載した。

### 2.7.4.2.2　　注目すべき安全性領域

インスリンを用いた治療経験及び規制当局からの助言及び要求事項に基づき、インスリン イコデクの安全性の評価において注目すべき安全性領域を事前に定義した（表 2.7.4.1-4）。これらの注目すべき安全性領域のほか、すべての薬剤で評価される標準的な注目すべき安全性領域（表 2.7.4.1-4）を 2.7.4.2.2.1～2.7.4.2.2.13 項、2.7.4.5.6 項（乱用又は誤用を含む投薬過誤）及び 2.7.4.5.7 項（治験薬による病原体感染の疑い）に記載する。

安全性データの収集方法は 2.7.4.1.1.8 項に、注目すべき安全性領域の評価方法は 2.7.4.1.1.5.2.1 項に記載した。注目すべき安全性領域の表、図及び一覧表は付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.11～Table 7.3.136（併合データ）に、試験ごとの表、図及び一覧表は治験総括報告書（Module 5.3.5.1）に示す（日本の申請用の評価データは 2.7.4.2.4 項に記載する）。

すべての重篤な有害事象について症例の叙述を提示する。また、注目すべき安全性領域〔新生物、糖尿病網膜症又は黄斑症、高血糖（糖尿病ケトアシドーシスを含む）、低カリウム血症、その他の糖尿病細小血管合併症、臨床的に問題となる末梢性浮腫、リポジストロフィー、限局性アミロイドーシス、注射部位反応及び過敏症反応〕における非重篤な有害事象についても叙述を提示する。症例の叙述（特に注目すべき安全性領域別に分類）の参照先を付録 2.7.4.7.9 に示す。

注射部位反応及び過敏症反応の注目すべき安全性領域における非重篤な有害事象及び投薬過誤の一覧を付録 2.7.4.7.3、Listing 7.3.137～Listing 7.3.139 に示す。

#### 2.7.4.2.2.1　　新生物

##### 2.7.4.2.2.1.1　　背景及び方法

疫学的エビデンスにより糖尿病患者は非糖尿病患者と比較して特定の種類のがんのリスクが高いことが示唆されているが[31, 32]、1 型糖尿病については、がん全体との関連性又はがん全体のリスクが高いという報告はない[33-36]。さらに、インスリン治療とがんの発生との関連性が示唆されているが[37-40]、最近実施された観察研究の大規模メタアナリシス及び無作為化試験の事後解析では確認されていない[41-44]。第 3 相プログラムを通して新生物を評価した。

第 3 相試験（ONWARDS 5 試験を除く）では、スクリーニング前 5 年以内に悪性新生物（皮膚の基底細胞癌又は有棘細胞癌、子宮頸部上皮内癌、前立腺上皮内癌を除く）の既往歴を有する又は併発している被験者を除外することとした（詳細は 2.7.4.1.1.3.1.1 項に示した）。

事前に規定した MedDRA 検索に基づいて新生物を評価した（検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）。データは in-trial 観察期間のものを提示する。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間のデータは付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.65～Table 7.3.70 に示す。

### 2.7.4.2.2.1.2　新生物－MedDRA 検索

第 3 相併合データでは、新生物の MedDRA 検索で特定された有害事象の発現件数及び単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 62 例 74 件及び 4.44 件/100 PYO、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 66 例 86 件及び 5.18 件/100 PYO であった。有害事象を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 2.9%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 3.0%であった。大部分の新生物は非重篤で軽度であり、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された（表 2.7.4.2-26）。

第 3 相併合データでは、評価した投与期間の終了時点での新生物の転帰は、約 3 分の 1 が「回復」又は「軽快」であったが、約 3 分の 2 は「未回復」又は「死亡」であった（インスリン イコデク群 3 例 4 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 2 例 2 件）（表 2.7.4.2-26）。

第 3 相併合データでは、MedDRA 検索で特定され、最も高頻度で報告された基本語は「腎嚢胞」であり（表 2.7.4.2-27）、「腎嚢胞」を発現した被験者は投与群間で同様であった〔インスリン イコデク群 0.3%（0.45 件/100 PYO）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0.2%（0.30 件/100 PYO）〕。被験者の 0.2%以上で報告された基本語を表 2.7.4.2-27 に示す。特定の事象の種類（基本語）が多く発現することはなかった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.73）。

表 2.7.4.2-26　新生物（事前に規定した MedDRA 検索）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYO (years) | 1707.11 | | | | 1702.14 | | | |
| Events | 62 | (2.9) | 74 | 4.44 | 66 | (3.0) | 86 | 5.18 |
| Serious | | | | | | | | |
| Yes | 17 | (0.8) | 20 | 1.16 | 22 | (1.0) | 26 | 1.43 |
| No | 49 | (2.3) | 54 | 3.29 | 50 | (2.3) | 60 | 3.75 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Severity | | | | | | | | |
| Severe | 6 | (0.3) | 7 | 0.34 | 13 | (0.6) | 17 | 0.92 |
| Moderate | 15 | (0.7) | 17 | 1.03 | 11 | (0.5) | 12 | 0.64 |
| Mild | 45 | (2.1) | 50 | 3.07 | 48 | (2.2) | 57 | 3.62 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to basal insulin | | | | | | | | |
| Probable | 0 | | | | 0 | | | |
| Possible | 0 | | | | 0 | | | |
| Unlikely | 62 | (2.9) | 74 | 4.44 | 66 | (3.0) | 86 | 5.18 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to technical complaint for basal insulin | | | | | | | | |
| Yes | 0 | | | | 0 | | | |
| No | 62 | (2.9) | 74 | 4.44 | 66 | (3.0) | 86 | 5.18 |
| NA | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Outcome | | | | | | | | |
| Fatal | 3 | (0.1) | 4 | 0.18 | 2 | (0.1) | 2 | 0.12 |
| Not recovered/not resolved | 35 | (1.6) | 41 | 2.51 | 45 | (2.1) | 56 | 3.47 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | | | | 0 | | | |
| Recovering/resolving | 5 | (0.2) | 6 | 0.35 | 5 | (0.2) | 5 | 0.34 |
| Recovered/resolved | 23 | (1.1) | 23 | 1.40 | 21 | (1.0) | 23 | 1.25 |
| Unknown | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, NA: Not applicable, PYO: Patient years of observation (1 PYO = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYO). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. In-trial: Onset date on or after the day of randomisation and no later than the last subject-site contact or withdrawal/death date for subjects that withdraws/dies. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. MedDRA version 24.1. Events found via MedDRA queries.

表 2.7.4.2-27　新生物（事前に規定した MedDRA 検索）－インスリン イコデク群又は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の被験者の 0.2%以上で報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYO (years) | 1707.11 | | | | 1702.14 | | | |
| 胃腸障害 | | | | | | | | |
| 大腸ポリープ | 4 | (0.2) | 4 | 0.21 | 6 | (0.3) | 7 | 0.35 |
| 胃ポリープ | 2 | (0.1) | 2 | 0.12 | 4 | (0.2) | 4 | 0.31 |
| 腎および尿路障害 | | | | | | | | |
| 腎嚢胞 | 7 | (0.3) | 7 | 0.45 | 5 | (0.2) | 5 | 0.30 |
| 皮膚および皮下組織障害 | | | | | | | | |
| 皮膚嚢腫 | 1 | (0.0) | 1 | 0.09 | 4 | (0.2) | 4 | 0.26 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYO: Patient years of observation (1 PYO = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYO). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. In-trial: Onset date on or after the day of randomisation and no later than the last subject-site contact or withdrawal/ death date for subjects that withdraws/dies. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. MedDRA version 24.1. Events found via MedDRA queries.

第 3 相併合データでは、MedDRA 検索で特定された有害事象のうち 46 件が重篤な有害事象であった（インスリン イコデク群 20 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 26 件）。大部分の重篤な有害事象は、器官別大分類で「良性、悪性及び詳細不明の新生物」に分類されるものであった。いずれかの投与群の 2 例以上で報告された基本語は以下のとおりである（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.75）：

- 「膵新生物」（インスリン イコデク群 2 例 2 件）
- 「膵腺癌」（インスリン イコデク群 2 例 2 件）
- 「肺腺癌」（1 日 1 回投与の Basal インスリン群 2 例 2 件）
- 「結腸直腸癌」（インスリン イコデク群 2 例 2 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1 例 1 件）
- 「肝転移」（インスリン イコデク群 2 例 2 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1 例 1 件）

重篤な有害事象（死亡に至った事象 6 件）：

- インスリン イコデク群 3 例 4 件
  - 「肝転移」及び「膵新生物」1 例
  - 「多形性神経膠芽細胞腫」1 例
  - 「膵腺癌」1 例
- 1 日 1 回投与の Basal インスリン群 2 例 2 件：
  - 「遠隔転移を伴う膵癌」1 例
  - 「遠隔転移を伴う乳癌」1 例

これらの死亡に至った事象については 2.7.4.2.1.3 項に記載した。

非重篤な有害事象及び重篤な有害事象の叙述は利用可能である（付録 2.7.4.7.9、Section 3.2 に重篤な有害事象及び非重篤な有害事象の症例の叙述の参照先を示す）。

On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間の結果は in-trial 観察期間と同様であり、on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間外に発現した事象は 1 件のみであった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.65～Table 7.3.70）。

2 型糖尿病併合データ及び 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）における新生物の有害事象に関する結果は、1 型糖尿病患者集団で重篤な有害事象の報告がなかったこと以外は第 3 相併合データと同様であった〔付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.66～7.3.76 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.42〕。

#### 2.7.4.2.2.1.3　結論

新生物の発現頻度には全体としてインスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンとの間に差はみられなかった。新生物に関する個々の基本語において認められた差は、個々のがんの種類の発現率が低かったことによる不規則変動によるものと考えられる。初回投与から診断までの期間が短かったことは、インスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンと報告された新生物との因果関係を裏付けるものではないと考える。

### 2.7.4.2.2.2　網膜障害

#### 2.7.4.2.2.2.1　背景及び方法

糖尿病網膜症は、持続的な高血糖による一般的な糖尿病細小血管合併症であり、厳格な血糖コントロールによる予防効果が明らかにされている [45-47]。しかし、血糖コントロールの急激な改善は糖尿病網膜症の初期の悪化をもたらす可能性がある [48, 49]。この逆説的な現象は早期悪化と呼ばれ、インスリン治療でよく知られているものである。しかし、時間とともに、この早期悪化は血糖値の改善に伴う網膜合併症の軽減により相殺されると考えられる [45-47]。第 3 相プログラムを通して網膜障害（黄斑症を含む）を評価した。

ONWARDS 5 試験を除くすべての第 3 相試験において、コントロール不良で病態が不安定となる可能性のある糖尿病網膜症又は黄斑症を有する被験者を除外することとした（詳細は 2.7.4.1.1.3.1.1 項に示した）。

事前に規定した MedDRA 検索に基づいて糖尿病網膜症又は黄斑症を評価した（検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）。データは in-trial 観察期間のものを提示する。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間のデータは付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.77～Table 7.3.82 に提示している。

個々の第 3 相試験の治験総括報告書に記載されている眼の検査の結果も要約する。

#### 2.7.4.2.2.2.2　糖尿病網膜症又は黄斑症－MedDRA 検索

第 3 相併合データでは、糖尿病網膜症又は黄斑症の MedDRA 検索で特定された有害事象の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群（9.85 件/100 PYO）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（10.22 件/100 PYO）で同様であった。有害事象を発現した被験者の割合は、両投与群で同様であり、インスリン イコデク群で 5.1%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 5.3%であった。大部分の事象は

非重篤で軽度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。転帰は大部分が「未回復」であった（表 2.7.4.2-28）。

第 3 相併合データでは、MedDRA 検索で特定され、最も高頻度で報告された基本語は「糖尿病網膜症」であり（表 2.7.4.2-29）、「糖尿病網膜症」を発現した被験者の割合は両投与群で同様で、インスリン イコデク群で 3.0%（5.15 件/100 PYO）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 3.3%（5.36 件/100 PYO）であった。被験者の 0.5%以上で報告された基本語を表 2.7.4.2-29 に示す。

**表 2.7.4.2-28　糖尿病網膜症又は黄斑症（事前に規定した MedDRA 検索）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）**

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYO (years) | 1707.11 | | | | 1702.14 | | | |
| Events | 111 | (5.1) | 138 | 9.85 | 116 | (5.3) | 145 | 10.22 |
| Serious | | | | | | | | |
| Yes | 2 | (0.1) | 2 | 0.16 | 3 | (0.1) | 4 | 0.28 |
| No | 109 | (5.0) | 136 | 9.70 | 114 | (5.3) | 141 | 9.94 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Severity | | | | | | | | |
| Severe | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 | 2 | (0.1) | 2 | 0.12 |
| Moderate | 22 | (1.0) | 29 | 2.05 | 23 | (1.1) | 30 | 1.94 |
| Mild | 91 | (4.2) | 108 | 7.76 | 94 | (4.3) | 113 | 8.16 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to basal insulin | | | | | | | | |
| Probable | 4 | (0.2) | 4 | 0.29 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| Possible | 14 | (0.6) | 15 | 1.22 | 11 | (0.5) | 20 | 1.47 |
| Unlikely | 95 | (4.4) | 119 | 8.34 | 104 | (4.8) | 124 | 8.67 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to technical complaint for basal insulin | | | | | | | | |
| Yes | 0 | | | | 0 | | | |
| No | 110 | (5.1) | 137 | 9.77 | 115 | (5.3) | 144 | 10.14 |
| NA | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Outcome | | | | | | | | |
| Fatal | 0 | | | | 0 | | | |
| Not recovered/not resolved | 101 | (4.7) | 124 | 8.87 | 102 | (4.7) | 120 | 8.44 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | | | | 0 | | | |
| Recovering/resolving | 5 | (0.2) | 5 | 0.32 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| Recovered/resolved | 7 | (0.3) | 9 | 0.66 | 14 | (0.6) | 23 | 1.66 |
| Unknown | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, NA: Not applicable, PYO: Patient years of observation (1 PYO = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYO). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. In-trial: Onset date on or after the day of randomisation and no later than the last subject-site contact or withdrawal/death date for subjects that withdraws/dies. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. MedDRA version 24.1. Events found via MedDRA queries.

表 2.7.4.2-29　糖尿病網膜症又は黄斑症（事前に規定した MedDRA 検索）－インスリン イコデク群又は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の被験者の 0.5%以上で報告された有害事象（器官別大分類及び基本語別）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYO (years) | 1707.11 | | | | 1702.14 | | | |
| 眼障害 | | | | | | | | |
| 糖尿病網膜症 | 65 | (3.0) | 71 | 5.15 | 72 | (3.3) | 76 | 5.36 |
| 黄斑浮腫 | 13 | (0.6) | 14 | 1.02 | 5 | (0.2) | 5 | 0.30 |
| 糖尿病性網膜浮腫 | 6 | (0.3) | 6 | 0.50 | 10 | (0.5) | 11 | 0.74 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYO: Patient years of observation (1 PYO = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYO). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. In-trial: Onset date on or after the day of randomisation and no later than the last subject-site contact or withdrawal/death date for subjects that withdraws/dies. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. MedDRA version 24.1. Events found via MedDRA queries.

糖尿病網膜症又は黄斑症の MedDRA 検索で特定された有害事象のうち 6 件が重篤な有害事象であった（インスリン イコデク群：「高血圧性網膜症」1 件及び「網膜静脈閉塞」1 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群：「糖尿病性網膜浮腫」4 件）（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.87）。重篤な有害事象の症例の叙述の参照先を付録 2.7.4.7.9、Section 3.3 に示す。

On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間の結果は in-trial 観察期間と同様であり、on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間外に発現した事象は 3 件のみであった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.77～Table 7.3.82）。

On-treatment 観察期間に糖尿病網膜症又は黄斑症の MedDRA 検索で特定された有害事象を発現した被験者の割合は、第 3 相併合データ（インスリン イコデク群 5.1%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 5.3%）と比較して、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）（インスリン イコデク群 7.6%、インスリン デグルデク群 7.2%）及び Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者集団（ONWARDS 4 試験）（インスリン イコデク群 7.9%、インスリン グラルギン群 8.9%）の両投与群で高かった〔付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.77～Table 7.3.87、4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.36、4480 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.36〕。糖尿病罹病期間が長い試験対象集団では単位時間あたりの発現件数が多いと予測される [50, 51]。

### 2.7.4.2.2.2.1　眼の検査

ONWARDS 1 試験～ONWARDS 5 試験では、スクリーニング時及び投与終了来院時に眼の検査のデータを収集することとした。ONWARDS 6 試験では、スクリーニング時及び評価した投与期間（主要パート）終了時に眼の検査のデータを収集した。したがって、ONWARDS 2 試験～ONWARDS 6 試験についてはスクリーニング時及び評価した投与期間終了時のデータが含まれる。ONWARDS 1 試験については、本項ではスクリーニング時のデータのみを記載する。ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の延長パートにおける目の検査のデータは、2.7.4.5.11.2 項及び各試験の延長パートの治験総括報

告書の Table 14.3.6.10 及び Table 14.3.6.11 に示す〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）及び 4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）〕。

第 3 相試験においてスクリーニング時の眼の検査で「異常、臨床的に問題あり」と評価された被験者の割合、及びベースラインで「正常」であったが、評価した投与期間終了時に「異常、臨床的に問題あり」と評価された被験者の割合を表 2.7.4.2-30 に示す。スクリーニング時に「正常」であったが、評価した投与期間終了時に「異常、臨床的に問題あり」と評価された被験者の割合は、すべての投与群及びすべての試験で 3.5%未満であった。ベースラインの眼の検査で「正常」であったが、評価した投与期間終了時に「異常、臨床的に問題あり」と評価された被験者の割合は、いずれの試験においてもインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。

表 2.7.4.2-30　眼底検査及び眼底写真－ベースラインから評価した投与期間終了までーon-treatment 観察期間/main-on treatment 観察期間－安全性解析対象集団

| Trial | Abnormal CS at screening (%) | | | | Shifting from normal at baseline to abnormal CS at end of evaluated treatment period (%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Insulin icodec | | Daily basal insulin | | Insulin icodec | | Daily basal insulin | |
| | Left | Right | Left | Right | Left | Right | Left | Right |
| ONWARDS 1 (4477) | 8.5 | 6.7 | 8.3 | 7.7 | -[a] | | -[a] | |
| ONWARDS 2 (4478) | 11.1 | 10.7 | 10.6 | 10.3 | 1.9 | 1.1 | 1.5 | 2.3 |
| ONWARDS 3 (4479) | 9.2 | 9.2 | 11.9 | 11.9 | 2.7 | 3.4 | 1.0 | 1.0 |
| ONWARDS 4 (4480) | 7.6 | 7.6 | 7.9 | 7.9 | 0.7 | 1.0 | 0.7 | 1.4 |
| ONWARDS 5 (4481) | 3.0 | 3.9 | 3.9 | 4.3 | 0.7 | 0.6 | 0.9 | 0.7 |
| ONWARDS 6 (4625) | 4.5 | 4.8 | 5.1 | 5.1 | 1.7 | 1.7 | 2.4 | 2.1 |

**Notes**: [a] only data at screening included as extension part of 4477 was ongoing at cut-off date.
**Abbreviations:** CS = clinically significant

#### 2.7.4.2.2.2.3　結論

有害事象及び眼の検査の評価からは、網膜障害のリスクが 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。糖尿病網膜症又は黄斑症の有害事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（5.1%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（5.3%）で同様であり、ベースラインの眼の検査で「正常」であったが、評価した投与期間終了時に「異常、臨床的に問題あり」と評価された被験者の割合もインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。

### 2.7.4.2.2.3　高血糖（糖尿病ケトアシドーシスを含む）

#### 2.7.4.2.2.3.1　背景及び方法

高血糖（糖尿病ケトアシドーシスを含む）は不十分なインスリン投与によるもので、例えば、処方又は投与されたインスリンが少なすぎる、インスリン製剤の投与における誤った取り扱い、ペン型注入器の誤作動、被験者のコンプライアンス不良などによるものである。このため、第 3 相試験を通して高血糖及び糖尿病ケトアシドーシスを評価した。

ONWARDS 5 試験を除くすべての第 3 相試験において、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（被験者自身の報告又は診療録に基づく）を除外することとした（詳細は 2.7.4.1.1.3.1.1 項に示した）。

事前に規定した MedDRA 検索に基づいて高血糖（糖尿病ケトアシドーシスを含む）を評価した（検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）。有害事象のデータのほかに、TAR について以下に簡潔に記載し、詳細を Module 2.7.3.3.2.3 に記載する。

### 2.7.4.2.2.3.2　高血糖（糖尿病ケトアシドーシスを含む）－MedDRA 検索

第 3 相併合データでは、「高血糖」又は「糖尿病ケトアシドーシス」の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 0.66 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1.38 件/100 PYE であった（表 2.7.4.2-31）。「高血糖」又は「糖尿病ケトアシドーシス」を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群 0.5%（10 例 11 件）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1.0%（21 例 22 件）であった。これらの事象の大部分は非重篤で軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。転帰は大部分が「回復」又は「軽快」であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.11）。

MedDRA 検索で特定され、最も高頻度で報告された基本語は「高血糖」であり、「高血糖」を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 0.3%（0.48 件/100 PYE）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.6%（0.92 件/100 PYE）であった。これ以外の基本語は 0.2%未満の被験者で報告された（表 2.7.4.2-31）。

表 2.7.4.2-31　糖尿病ケトアシドーシスを含む高血糖（事前に規定した MedDRA 検索）（器官別大分類及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYE (years) | 1681.23 | | | | 1680.58 | | | |
| Events | 10 | (0.5) | 11 | 0.66 | 21 | (1.0) | 22 | 1.38 |
| 代謝および栄養障害 | 9 | (0.4) | 10 | 0.62 | 17 | (0.8) | 17 | 1.10 |
| 高血糖 | 6 | (0.3) | 7 | 0.48 | 14 | (0.6) | 14 | 0.92 |
| 糖尿病 | 2 | (0.1) | 2 | 0.09 | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 |
| コントロール不良の糖尿病 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 | 0 | | | |
| インスリン抵抗性 | 0 | | | | 2 | (0.1) | 2 | 0.14 |
| 臨床検査 | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 4 | (0.2) | 5 | 0.27 |
| グリコヘモグロビン増加 | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 2 | (0.1) | 3 | 0.13 |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | | | | 2 | (0.1) | 2 | 0.14 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. MedDRA version 24.1. Events found via MedDRA queries.

重篤な高血糖又は糖尿病ケトアシドーシスは、インスリン イコデク群では報告されず、1 日 1 回投与の Basal インスリン群では 3 件報告された（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.11）。重篤な有害事象の症例の叙述の参照先を付録 2.7.4.7.9、Section 3.4 に示す。

基本語で「高血糖」の非重篤な有害事象 2 件はテクニカルな苦情に関連するものであり、1 件はインスリン イコデク群〔4479 試験（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.7.1〕、1 件は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群〔4480 試験（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.7.1〕で認められた。

1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）において認められた事象はインスリン デグルデク群の 2 件のみであったことから、第 3 相併合データにおける高血糖（糖尿病ケトアシドーシスを含む）の結果は 2 型糖尿病併合データと同様であった〔付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.12 及び Table 7.3.14、4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.35〕。1 型糖尿病患者集団では、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の報告はなかった〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.35〕。

### 2.7.4.2.2.3.3　血糖値が目標範囲を超えた時間（TAR：Time above range）

ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では TAR を測定した。これらの試験では、評価した投与期間の最後の 4 週間における血糖値 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超の時間を血糖コントロール及び安全性の指標としての補足的セカンダリーエンドポイントとしていた。血糖値 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超及び 13.9 mmol/L（250 mg/dL）超の時間の詳細は Module 2.7.3.3.2.3.3 に記載する。

ONWARDS 1 試験では、48 週から 52 週までの血糖値 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超の時間は、インスリン イコデク群で 26.86%、インスリン グラルギン群で 32.27%であり、投与群間差は統計的に有意であり、インスリン イコデク群の方が優れていた。ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、評価した投与期間の最後の 4 週間における血糖値 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超の時間に統計的有意差は認められなかった。

#### 2.7.4.2.2.3.4　結論

高血糖（糖尿病ケトアシドーシスを含む）のリスクが 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。第 3 相併合データでは発現件数が少なく、発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（0.5%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（1.0%）で同様であった。インスリン イコデク群では重篤な高血糖又は糖尿病ケトアシドーシスは認められなかった。また、血糖値 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超又は 13.9 mmol/L（250 mg/dL）超の時間に関する結果は、大部分の第 3 相試験において、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であったことから、インスリン イコデクにより高血糖のリスクが増大するという結論は支持されなかった（Module 2.7.3.3.2.2）。

### 2.7.4.2.2.4　低カリウム血症

#### 2.7.4.2.2.4.1　背景及び方法

低カリウム血症は実臨床において最も高頻度に認められる電解質異常であり、通常は多飲／多尿、特に、糖尿病ケトアシドーシス及び高浸透圧高血糖状態を伴う血糖コントロール不良、低マグネシウム血症を伴う蛋白漏出性胃腸症、慢性腎臓病における浮腫又は心腎症候群による心不全のコントロールのための利尿薬の使用によるものである[52]。インスリンは、ナトリウムカリウム ATP アーゼポンプの活性を亢進させてカリウムの細胞への取り込みを促進することによりカリウムを細胞外から細胞内に移動させる[53]。インスリン製剤にはこのような生理作用があるため、第 3 相プログラムを通して低カリウム血症を評価することとした。

事前に規定した MedDRA 検索に基づいて低カリウム血症を評価した（検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）。

#### 2.7.4.2.2.4.2　低カリウム血症－MedDRA 検索

第 3 相併合データでは低カリウム血症が 3 件認められた（インスリン イコデク群 2 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1 件）（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.49）。いずれも非重篤で軽度又は中等度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。転帰は、2 件が「回復」で、1 件が「未回復」（インスリン イコデク群）であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.47）。

低カリウム血症の有害事象に関する結果は、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で低カリウム血症が認められなかったため、第 3 相併合データと 2 型糖尿病併合データで同様であった〔付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.48 及び Table 7.3.50、4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.40〕。

低カリウム血症の叙述は利用可能である（付録 2.7.4.7.9、Section 3.5 に重篤な有害事象及び非重篤な有害事象の症例の叙述の参照先を示す）。

#### 2.7.4.2.2.4.3　結論

低カリウム血症の報告はごくわずかであり、低カリウム血症のリスクが 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較してインスリン イコデクの方が高いことは示されなかった。

### 2.7.4.2.2.5　その他の糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害）

#### 2.7.4.2.2.5.1　背景及び方法

糖尿病は細小血管障害を伴い、網膜障害（2.7.4.2.2.2 項）に加え、末梢血管疾患及び腎機能障害など、その他の糖尿病細小血管合併症につながる可能性がある [54]。このため、第 3 相プログラムを通して、その他の糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害）を評価することとした。

事前に規定した MedDRA 検索に基づいてその他の糖尿病細小血管合併症（糖尿病の腎、皮膚及び神経合併症を含む）を評価した（検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）。データは in-trial 観察期間のものを提示する。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間のデータは付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.17～Table 7.3.22 に提示する。

有害事象データの提示に加え、腎機能を評価するため、第 3 相試験で評価した推算糸球体濾過量（eGFR）データも提示する。

ONWARDS 5 試験を除くすべての第 3 相試験において、腎機能障害を有し、スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73m$^2$ 未満の被験者 [55]を除外することとした（詳細は 2.7.4.1.1.3.1.1 項に示した）。

#### 2.7.4.2.2.5.2　その他の糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害）－MedDRA 検索

第 3 相併合データでは、その他の糖尿病細小血管合併症の MedDRA 検索で特定された有害事象の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 0.85 件/100 PYO、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1.34 件/100 PYO であり、これらの事象を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 0.6%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1.0%であった（表 2.7.4.2-32）。大部分の事象は非重篤で軽度であり、いずれも治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。評価した投与期間終了時点の転帰は大部分が「未回復」であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.23）。

MedDRA 検索で特定され、最も高頻度で報告された基本語は「糖尿病性ニューロパチー」（インスリン イコデク群 0.3%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0.6%）及び「糖尿病性腎症」（インスリン イコデク群 0.1%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0.2%）であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.25）。

表 2.7.4.2-32　その他の糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害）（事前に規定した MedDRA 検索）（器官別大分類及び基本語別）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYO (years) | 1707.11 | | | | 1702.14 | | | |
| Events | 13 | (0.6) | 13 | 0.85 | 21 | (1.0) | 21 | 1.34 |
| Serious | | | | | | | | |
| Yes | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| No | 12 | (0.6) | 12 | 0.77 | 20 | (0.9) | 20 | 1.26 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Severity | | | | | | | | |
| Severe | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| Moderate | 4 | (0.2) | 4 | 0.24 | 5 | (0.2) | 5 | 0.29 |
| Mild | 8 | (0.4) | 8 | 0.53 | 16 | (0.7) | 16 | 1.04 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to basal insulin | | | | | | | | |
| Probable | 0 | | | | 0 | | | |
| Possible | 0 | | | | 0 | | | |
| Unlikely | 13 | (0.6) | 13 | 0.85 | 21 | (1.0) | 21 | 1.34 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to technical complaint for basal insulin | | | | | | | | |
| Yes | 0 | | | | 0 | | | |
| No | 13 | (0.6) | 13 | 0.85 | 21 | (1.0) | 21 | 1.34 |
| NA | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Outcome | | | | | | | | |
| Fatal | 0 | | | | 0 | | | |
| Not recovered/not resolved | 8 | (0.4) | 8 | 0.51 | 15 | (0.7) | 15 | 1.00 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | | | | 0 | | | |
| Recovering/resolving | 0 | | | | 2 | (0.1) | 2 | 0.16 |
| Recovered/resolved | 5 | (0.2) | 5 | 0.34 | 4 | (0.2) | 4 | 0.18 |
| Unknown | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, NA: Not applicable, PYO: Patient years of observation (1 PYO = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYO). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. In-trial: Onset date on or after the day of randomisation and no later than the last subject-site contact or withdrawal/death date for subjects that withdraws/dies. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. MedDRA version 24.1. Events found via MedDRA queries.

重篤な有害事象として、インスリン イコデク群で「糖尿病性足感染症」が 1 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で「糖尿病性ニューロパチー」が 1 件報告された（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.27）。重篤な有害事象の症例の叙述の参照先を付録 2.7.4.7.9、Section 3.3 に示す。

On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間の結果は in-trial 観察期間と同様であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.17～Table 7.3.22）。

2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データとの差は、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で報告された 4 件の有害事象によるものであった（各投与群 2 件）〔付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.24～Table 7.3.28 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.49〕。

#### 2.7.4.2.2.5.3　eGFR の評価

個々の第 3 相試験では、ベースラインと評価した投与期間終了時の eGFR 値は同様であり、群間差は認められなかった（付録 2.7.4.7.5、Figure 7.5.40）。

第 3 相併合データでは、eGFR 値はインスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群のいずれにおいても投与期間を通じて安定し、ベースラインからの変化量又はベースライン以降の最低値及び最高値に群間差は認められなかった（付録 2.7.4.7.5、Table 7.5.38）。

2 型糖尿病併合データにおいても eGFR の結果は同様であった（付録 2.7.4.7.5、Table 7.5.39）。1 型糖尿病患者を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）の主要パートでは eGFR のベースラインからの変化量は評価しなかった。

#### 2.7.4.2.2.5.4　結論

有害事象及び eGFR の評価からは、その他の糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害）のリスクが 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。

第 3 相併合データでは、糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害）の MedDRA 検索で特定された有害事象を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 0.6%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1.0%であり、いずれの投与群においても eGFR への治療の影響はみられなかった。

### 2.7.4.2.2.6　臨床的に問題となる末梢性浮腫

#### 2.7.4.2.2.6.1　背景及び方法

インスリンは、抗ナトリウム利尿作用及び毛細血管透過性亢進により末梢性浮腫を引き起こす可能性がある。インスリンによる末梢性浮腫はインスリン治療の稀な合併症と考えられている [56]。このため、第 3 相プログラムを通して末梢性浮腫を評価することとした。

事前に規定した MedDRA 検索に基づいて臨床的に問題となる末梢性浮腫を評価した（検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）。

#### 2.7.4.2.2.6.2　臨床的に問題となる末梢性浮腫－MedDRA 検索

第 3 相併合データでは、臨床的に問題となる末梢性浮腫の MedDRA 検索で特定された有害事象の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 1.57 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.87 件/100 PYE であり、これらの有害事象を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 1.1%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.6%であった（表 2.7.4.2-33）。いずれの事象も非重篤であり、大部分の事象が軽度で、治験責任医師により因果関係は「なし」と判定された。転帰は、4 分の 3（40 件中 29 件）の事象が「回復」で、残りは「未回復」であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.41）。

この MedDRA 検索に含まれる 2 つの基本語（「末梢性浮腫」及び「末梢腫脹」）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数を表 2.7.4.2-33 に示す（MedDRA 検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）。

表 2.7.4.2-33　臨床的に問題となる末梢性浮腫（事前に規定した MedDRA 検索）－器官別大分類及び基本語別の有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYE (years) | 1681.23 | | | | 1680.58 | | | |
| Events | 24 | (1.1) | 25 | 1.57 | 14 | (0.6) | 15 | 0.87 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 24 | (1.1) | 25 | 1.57 | 14 | (0.6) | 15 | 0.87 |
| 末梢性浮腫 | 19 | (0.9) | 19 | 1.23 | 10 | (0.5) | 11 | 0.62 |
| 末梢腫脹 | 5 | (0.2) | 6 | 0.34 | 4 | (0.2) | 4 | 0.25 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. MedDRA version 24.1. Events found via MedDRA queries.

MedDRA 検索で重篤な有害事象として臨床的に問題となる「末梢腫脹」1 件が 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で報告されたが、インスリン イコデク群では報告されなかった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.45）。重篤な有害事象の症例の叙述の参照先を付録 2.7.4.7.9、Section 3.7 に示す。

2 型糖尿病併合データ及び 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）における有害事象を発現した被験者の割合：

- 2 型糖尿病併合データ：インスリン イコデク群 1.2%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0.7%（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.42 及び Table 7.3.44）。
- 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）：インスリン イコデク群 0.7%、インスリン デグルデク群 0.3%〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.39〕。

### 2.7.4.2.2.6.3　結論

末梢性浮腫は一般にインスリン製剤を用いた場合のクラスエフェクトであると考えられている。末梢性浮腫の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群でやや多かった（インスリン イコデク群 1.57 件/100 PYE 及び 1.1%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0.87 件/100 PYE 及び 0.6%）。これらのデータからは末梢性浮腫のリスクが 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。

### 2.7.4.2.2.7　リポジストロフィー

#### 2.7.4.2.2.7.1　背景及び方法

インスリンの頻回注射はリポジストロフィー〔脂肪肥大症（脂肪組織の肥厚）及び脂肪組織萎縮症（脂肪組織の菲薄化）を含む〕を引き起こすことがあり、インスリンの吸収に影響を及ぼす可能性がある[17]。このため、第 3 相プログラムを通してリポジストロフィーを評価することとした。

事前に規定した MedDRA 検索に基づいてリポジストロフィーを評価した（検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）。データは in-trial 観察期間のものを提示する。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間のデータは付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.53～Table 7.3.58 に提示している。

#### 2.7.4.2.2.7.2　リポジストロフィーーMedDRA 検索

第 3 相併合データでは、「リポジストロフィー」が 3 件認められた（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.59 及び Table 7.3.61）。

- インスリン イコデク群：1 件（0.05 件/100 PYE、0.0%）（「後天性リポジストロフィー」）
- 1 日 1 回投与の Basal インスリン群：2 例 2 件（0.13 件/100 PYE、0.1%）（「脂肪肥大症」）

いずれの事象も非重篤で軽度であった。インスリン イコデク群の 1 件は治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」と判定され、1 日 1 回投与の Basal インスリン群の 2 件はそれぞれ治験責任医師により治験薬との因果関係が「なし」又は「可能性あり」と判定された。転帰は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群の 1 件が「未回復」であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.59）。リポジストロフィーの叙述は利用可能である（付録 2.7.4.7.9、Section 3.8 に重篤な有害事象及び非重篤な有害事象の症例の叙述の参照先を示す）。

On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間の結果は in-trial 観察期間と同じであった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.54～Table 7.3.58）。

リポジストロフィーの有害事象に関する結果は、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）でリポジストロフィーが認められなかったため、第 3 相併合データと 2 型糖尿病併合データで同じであった。リポジストロフィーを発現した被験者の割合は以下のとおりである。

- 2 型糖尿病併合データ：インスリン イコデク群 0.1%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0.1%（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.60）
- 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）：いずれの群も発現なし〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.45〕。

#### 2.7.4.2.2.7.3　結論

リポジストロフィーの報告は少なく、リポジストロフィーのリスクが 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった（インスリン イコデク群 0.05 件/100 PYE 及び 0.0%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0.13 件/100 PYE 及び 0.1%）。

#### 2.7.4.2.2.8　　限局性アミロイドーシス

##### 2.7.4.2.2.8.1　　背景及び方法

インスリンを同じ部位に繰り返し注射すると、稀に、アミロイド原線維が限局性に形成される限局性皮膚アミロイドーシスをきたすことがある。限局性アミロイドーシスをきたすと、発生部位でのインスリンの吸収が低下し、血糖コントロールに影響が生じる可能性がある [17, 57]。このため、第 3 相プログラムを通して限局性アミロイドーシスを評価することとした。

事前に規定した MedDRA 検索に基づいて限局性アミロイドーシスを評価した（検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）。

##### 2.7.4.2.2.8.2　　限局性アミロイドーシス－MedDRA 検索

第 3 相試験では限局性アミロイドーシスは認められなかった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.29 及び Table 7.3.35）。

##### 2.7.4.2.2.8.3　　結論

限局性アミロイドーシスは第 3 相併合データでは報告されなかったため、限局性アミロイドーシスのリスクが 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。

#### 2.7.4.2.2.9　　心血管障害

##### 2.7.4.2.2.9.1　　背景及び方法

心血管疾患は糖尿病患者の主な死因であり、糖尿病により冠動脈性心疾患、脳卒中及び他の血管を原因とする死亡のリスクは約 2 倍に増加する [58, 59]。このため、第 3 相プログラムを通して心血管障害を評価することとした。

本概要では、心血管障害のリスクは心電図データのほか、選択し事前に規定した心血管系事象の判定結果に基づいて評価している（データの収集方法は表 2.7.4.1-5、判定結果の詳細は表 2.7.4.2-34、イベント判定のための基本語のクエリーは付録 2.7.4.7.11 に記載する）。また、インスリン イコデクの心血管プロファイルを詳細に検討するため、事前に計画した MACE のメタアナリシスを実施している（付録 2.7.4.7.18）。

ONWARDS 5 試験を除くすべての第 3 相試験において、特定の心血管障害を有する被験者を除外することとした（除外基準の詳細は Module 2.7.3.1.4.2 に示す）。

データは in-trial 観察期間のものを提示する。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間のデータは付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.7 及び Table 7.3.8 に提示している。

表 2.7.4.2-34　　死亡及び心血管系事象の判定

| Event category | Adjudication outcome(s) |
|---|---|
| Death | Cardiovascular death<br>Non-cardiovascular death<br>Undetermined cause of death |
| Acute coronary syndrome | Acute myocardial infarction (AMI) (STEMI, NSTEMI or undetermined)<br>Unstable angina pectoris requiring hospitalisation |
| Cerebrovascular event | Ischaemic stroke<br>Haemorrhagic stroke<br>Undetermined stroke |
| Heart failure | Heart failure requiring hospitalisation<br>Urgent heart failure visit |

**Notes:** Further details on the event adjudication process are provided in 表 2.7.4.1-5.
**Abbreviations**: NSTEMI = Non-ST-segment-elevation myocardial infarction; STEMI = ST-segment-elevation myocardial infarction.

### 2.7.4.2.2.9.2　　判定された心血管系事象

イベント判定委員会が評価した事象を第 3 相併合データについては表 2.7.4.2-35、2 型糖尿病併合データについては付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.2 に示す。第 3 相併合データと 2 型糖尿病併合データとの差は、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）における判定の対象となった事象 5 件によるものであった〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.21〕（事象の分類は表 2.7.4.2-34 に示した）。

表 2.7.4.2-35　　判定の対象となったすべての事象－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | Daily basal insulin | | | Total | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | N | (%) | E | N | (%) | E |
| Number of subjects | 2170 | | | 2170 | | | 4340 | | |
| Events submitted for adjudication | 61 | (2.8) | 86 | 54 | (2.5) | 77 | 115 | (2.6) | 163 |
| Acute coronary syndrome | 27 | (1.2) | 32 | 24 | (1.1) | 27 | 51 | (1.2) | 59 |
| Cerebrovascular event | 15 | (0.7) | 21 | 19 | (0.9) | 23 | 34 | (0.8) | 44 |
| Heart failure | 16 | (0.7) | 19 | 10 | (0.5) | 14 | 26 | (0.6) | 33 |
| Death | 14 | (0.6) | 14 | 13 | (0.6) | 13 | 27 | (0.6) | 27 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of events, N: Number of subjects with one or more events. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

第 3 相併合データでは、インスリン イコデク群でイベント判定委員会に送付された事象 86 件のうち、34 件がイベント判定委員会により心血管障害と確認された。第 3 相併合データにおいて 1 日 1 回投与の Basal インスリン群でイベント判定委員会に送付された事象 77 件のうち、37 件がイベント判定委員会により確認された（表 2.7.4.2-36）。第 3 相併合データでは、様々な事象の分類において以下の事象が認められた。

- 心血管死：
  - イベント判定委員会により確認された心血管死の件数はインスリン イコデク群で 2 件（被験者の 0.1%）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 6 件（被験者の 0.3%）であった。イ

ンスリン イコデク群における 2 件の死因は急性心筋梗塞及び他の心血管を原因とする死亡であった（付録 2.7.4.7.3.5、Table 7.3.5）。死亡の詳細を 2.7.4.2.1.3 項に記載した。

- 急性心筋梗塞：
  - イベント判定委員会により確認された急性心筋梗塞は 31 件報告され、インスリン イコデク群で 17 例（0.8%）18 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 12 例（0.6%）13 件であった。約半数が ST 上昇型心筋梗塞、約半数が非 ST 上昇型心筋梗塞であった。
  - 急性心筋梗塞 2 件が誤って重複登録された（ONWARDS 1 試験のインスリン グラルギン群の 1 例、ONWARDS 5 試験のインスリン イコデク群の 1 例）。これらの重複登録された事象については、それぞれの試験の治験総括報告書及び付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.1～Table 7.3.10 に記載する。イベント判定委員会により確認された急性心筋梗塞の正確な発現件数は、インスリン イコデク群で 17 例 17 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 12 例 12 件であった。
- 不安定狭心症による入院：
  - イベント判定委員会により確認された不安定狭心症による入院は、インスリン イコデク群で 1 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1 件であった。
- 心血管系事象（脳卒中）：
  - イベント判定委員会により確認された脳血管系事象（脳卒中）は 15 件報告され、インスリン イコデク群で 4 件（0.2%）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 11 件（0.5%）であった。インスリン イコデク群では、4 件中 3 件が虚血性脳卒中で、1 件が出血性脳卒中であった。
  - 脳血管系事象 3 件（ONWARDS 2 試験のインスリン イコデク群で 1 例 1 件、ONWARDS 5 試験のインスリン イコデク群で 1 例 2 件）については、イベント判定委員会が正確な発現日を決めることができなかったため、投与期間は割り当てなかった。したがって、この 3 件は表 2.7.4.2-36 には含まれていない。これらの事象を 4478 試験（M 5.3.5.1）、Listing 16.2.7.8 及び 4481 試験（M 5.3.5.1）、Listing 16.2.7.8 に記載する。
- 入院を要する心不全：
  - イベント判定委員会により確認された入院を要する心不全は 9 件報告され、インスリン イコデク群で 6 件（0.2%）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 3 件（0.1%）であった。
- 心不全による緊急来院：
  - イベント判定委員会により確認された心不全による緊急来院は 1 件報告され、インスリン イコデク群で 0 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1 件（0.0%）であった。
- 死因不明
  - イベント判定委員会により確認された原因不明の死亡は 5 件報告され、インスリン イコデク群で 3 件（0.1%）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 2 件（0.1%）であった。

表 2.7.4.2-36　　イベント判定委員会により確認された心血管系事象－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYO (years) | 1707.1 | | | | 1702.1 | | | |
| Acute coronary syndrome | 18 | (0.8) | 19 | 1.05 | 13 | (0.6) | 14 | 0.73 |
| Acute myocardial infarction | 17 | (0.8) | 18 | 1.01 | 12 | (0.6) | 13 | 0.69 |
| STEMI | 7 | (0.3) | 7 | 0.35 | 7 | (0.3) | 7 | 0.41 |
| NSTEMI | 9 | (0.4) | 10 | 0.61 | 5 | (0.2) | 6 | 0.27 |
| Undetermined | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 0 | | | |
| Hospitalisation for unstable angina pectoris | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 |
| Cerebrovascular event | 4 | (0.2) | 4 | 0.28 | 11 | (0.5) | 11 | 0.59 |
| Stroke | 4 | (0.2) | 4 | 0.28 | 11 | (0.5) | 11 | 0.59 |
| Ischaemic stroke | 3 | (0.1) | 3 | 0.23 | 11 | (0.5) | 11 | 0.59 |
| Hemorrhagic stroke | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 0 | | | |
| Undetermined stroke | 0 | | | | 0 | | | |
| Heart failure | 5 | (0.2) | 6 | 0.27 | 3 | (0.1) | 4 | 0.28 |
| Heart failure hospitalization | 5 | (0.2) | 6 | 0.27 | 3 | (0.1) | 3 | 0.20 |
| Urgent heart failure visit | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| CV death | 2 | (0.1) | 2 | 0.13 | 6 | (0.3) | 6 | 0.34 |
| Undetermined cause of death | 3 | (0.1) | 3 | 0.16 | 2 | (0.1) | 2 | 0.09 |

%: Percentage of subjects with one or more events, CV: Cardiovascular, E: Number of adverse events, EAC: Event adjudication committee, N: Number of subjects with one or more events, NSTEMI: Non-ST-segment elevation myocardial infarction, PYO: Patient years of observation (1 PYO = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYO). STEMI: ST-segment elevation myocardial infarction. Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. In-trial status is defined based on the onset date as decided by the EAC. In-trial: Onset date on or after the day of randomisation and no later than the last subject-site contact or withdrawal/death date for subjects that withdraws/dies. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

イベント判定委員会により確認された心血管系事象に関する on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間の結果は in-trial 観察期間と同じであった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.7～Table 7.3.10）。

2 型糖尿病併合データにおけるイベント判定委員会により確認された心血管系事象は、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で確認された心血管系事象がなかったため、第 3 相併合データと同じであった〔付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.10 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.23〕。

### 2.7.4.2.2.9.3　心電図

心電図データは表 2.7.4.1-5 に従って収集し、on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間に基づいて提示する。

第 3 相併合データでは、ベースラインの心電図は大部分の被験者（インスリン イコデク群 64.0%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 64.1%）で「正常」であった。ベースラインの心電図で「異常、臨床的に問題あり」と評価された被験者の割合は低く、いずれの投与群でも 2.7%であった（付録 2.7.4.7.6、Table 7.6.13）。

ベースライン及び評価した投与期間終了時の心電図が「正常」であった被験者の割合は、いずれの投与群でも約 52%であった。ベースラインの心電図で「正常」から、評価した投与期間終了時に「異

常、臨床的に問題あり」に変化した被験者の割合は、いずれの投与群でも 1%未満であった（付録 2.7.4.7.6、Table 7.6.15）。

心電図のカテゴリーの改善又は悪化において、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群との間に臨床的に問題となる差は認められなかった。

結果は 2 型糖尿病併合データと 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で同様であった〔付録 2.7.4.7.6、Table 7.6.14 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.6.9〕。

### 2.7.4.2.2.9.4 MACE のメタアナリシス

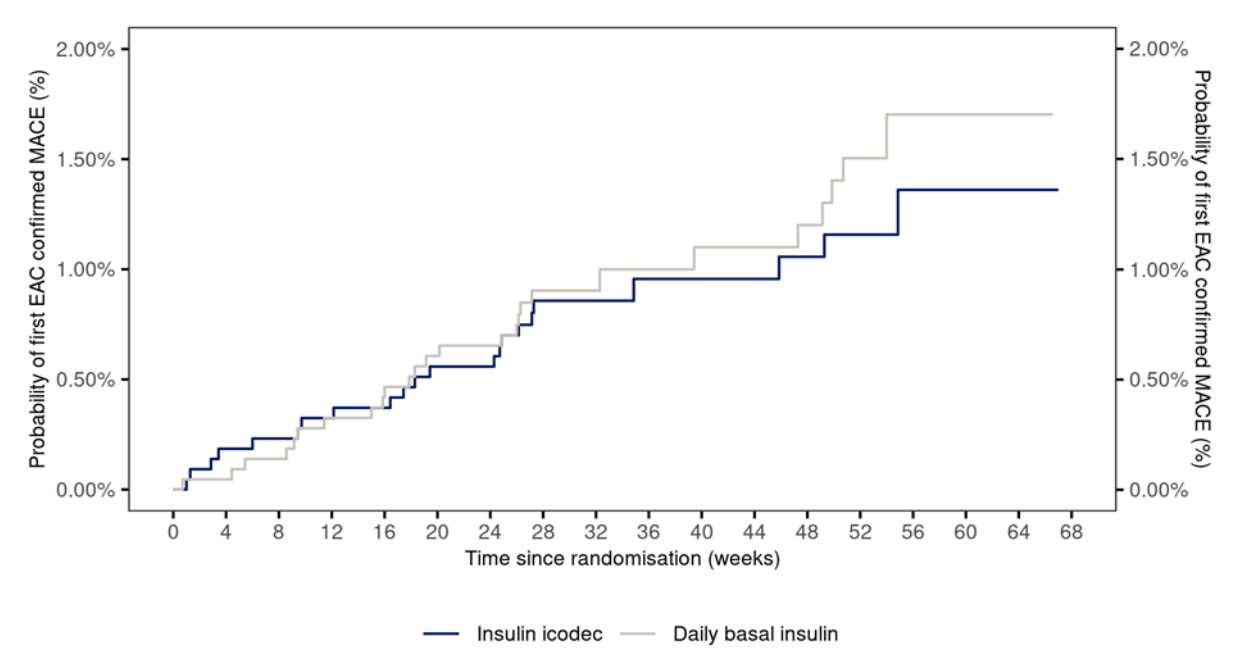
MACE の発現率はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。第 3 相併合データでは、イベント判定委員会により確認された MACE の最初の発現までの期間の解析におけるハザード比（HR）の推定値は、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった〔HR：0.84（95%信頼区間：0.48; 1.49）〕（表 2.7.4.2-37 及び図 2.7.4.2-13）。

**表 2.7.4.2-37　イベント判定委員会により確認された MACE の最初の発現までの期間－Cox 比例ハザード解析－in-trial 観察期間－ 安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）**

| | Hazard Ratio | 95% CI |
|---|---|---|
| Insulin icodec / Daily basal insulin | 0.84 | [0.48 ; 1.49] |

CI: Confidence interval, EAC: Event adjudication committee, MACE: Major adverse cardiovascular events with adjudicated outcome of either CV death, myocardial infarction (acute myocardial infarction) and stroke (ischaemic, haemorrhagic or undetermined stroke). The time to first MACE is analysed using a Cox proportional hazard model stratified by trial and with treatment (2 levels: insulin icodec and basal insulin Comparators) as a fixed effect. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

図 2.7.4.2-13　　イベント判定委員会により確認された MACE の最初の発現までの期間－累積発現率プロット－in-trial 観察期間－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）




Cumulative incidence estimate for first EAC confirmed MACE during in-trial period. EAC: Event adjudication committee, MACE: Major adverse cardiovascular events with adjudicated outcome of either CV death, myocardial infarction (acute myocardial infarction) and stroke (ischaemic, haemorrhagic or undetermined stroke). Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

MACE のメタアナリシス及び MACE の各項目の結果を付録 2.7.4.7.18 に記載する。急性心筋梗塞 2 件が誤って重複登録された（ONWARDS 1 試験のインスリン グラルギン群の 1 例、ONWARDS 5 試験のインスリン イコデク群の 1 例）。これらの重複登録された事象は、付録 2.7.4.7.18、Table 7.18.5～Table 7.18.6 及び Table 7.18.9～Table 7.18.13 に記載する。

### 2.7.4.2.2.9.5　　結論

インスリン イコデクの第 3 相試験におけるイベント判定委員会により確認された心血管障害の評価、心電図データ及び MACE のメタアナリシスから、心血管系事象のリスクが 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。第 3 相併合データでは、イベント判定委員会により確認された心血管系事象の発現件数は少なく（インスリン イコデク群 24 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 30 件）、事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（1.0%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（1.2%）で同様で、心電図のカテゴリーの改善又は悪化においてインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群との間に臨床的に問題となる差は認められなかった。イベント判定委員会により確認された MACE の発現率及び最初の発現までの期間は、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。

### 2.7.4.2.2.10　注射部位反応

#### 2.7.4.2.2.10.1　背景及び方法

注射部位反応（注射部位の発赤、腫脹、そう痒感、疼痛及び血腫など）は、皮下投与する薬剤における既知のリスクである。このため、第 3 相プログラムを通して注射部位反応を評価することとした。

報告された注射部位反応は、Basal インスリン、プラセボ（ONWARDS 3 試験）及び Bolus インスリン（ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）の注射に対する反応であった。

事前に規定した MedDRA 検索（検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）及び Additional Data Collection Form に基づいて注射部位反応を評価した。

#### 2.7.4.2.2.10.2　注射部位反応－MedDRA 検索

第 3 相併合データでは、注射部位反応の MedDRA 検索で特定された有害事象の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 6.04 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 3.97 件/100 PYE であった。有害事象を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 1.9%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1.7%であった（表 2.7.4.2-38）。いずれの事象も非重篤で、大部分が軽度であった。インスリン イコデク群で認められた事象の約 3 分の 2 は治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定され、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で認められた事象の大部分は治験責任医師により治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された。転帰は、インスリン イコデク群の 2 件及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の 2 件を除くすべての事象が「回復」又は「軽快」であった（表 2.7.4.2-38）。

表 2.7.4.2-38　注射部位反応（事前に規定した MedDRA 検索）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYE (years) | 1681.23 | | | | 1680.58 | | | |
| Events | 42 | (1.9) | 81 | 6.04 | 37 | (1.7) | 67 | 3.97 |
| Serious | | | | | | | | |
| Yes | 0 | | | | 0 | | | |
| No | 42 | (1.9) | 81 | 6.04 | 37 | (1.7) | 67 | 3.97 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Severity | | | | | | | | |
| Severe | 0 | | | | 0 | | | |
| Moderate | 4 | (0.2) | 4 | 0.25 | 3 | (0.1) | 3 | 0.14 |
| Mild | 40 | (1.8) | 77 | 5.78 | 34 | (1.6) | 64 | 3.83 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to basal insulin | | | | | | | | |
| Probable | 18 | (0.8) | 32 | 2.38 | 24 | (1.1) | 52 | 3.01 |
| Possible | 8 | (0.4) | 15 | 1.15 | 9 | (0.4) | 9 | 0.58 |
| Unlikely | 21 | (1.0) | 34 | 2.50 | 6 | (0.3) | 6 | 0.37 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to technical complaint for basal insulin | | | | | | | | |
| Yes | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| No | 41 | (1.9) | 80 | 5.96 | 37 | (1.7) | 67 | 3.97 |
| NA | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Outcome | | | | | | | | |
| Fatal | 0 | | | | 0 | | | |
| Not recovered/not resolved | 1 | (0.0) | 2 | 0.09 | 2 | (0.1) | 2 | 0.09 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | | | | 0 | | | |
| Recovering/resolving | 3 | (0.1) | 4 | 0.32 | 2 | (0.1) | 2 | 0.13 |
| Recovered/resolved | 40 | (1.8) | 75 | 5.63 | 34 | (1.6) | 63 | 3.75 |
| Unknown | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, NA: Not applicable, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. MedDRA version 24.1. Events found via MedDRA queries.

第 3 相併合データでは、MedDRA 検索で特定され、最も高頻度で報告された基本語は「注射部位反応」であり、インスリン イコデク群では 0.7%（2.23 件/100 PYE）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群では 0.3%（0.46 件/100 PYE）の被験者で報告された。

これ以外の基本語については、発現した被験者の割合はいずれの投与群でも 0.5%未満であったが、「注射部位疼痛」を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 0.1%（0.24 件/100 PYE）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.6%（1.67 件/100 PYE）であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.91）。

注射部位反応の MedDRA 検索で特定された有害事象の大部分はプラセボを投与する二重盲検ダブルダミー試験（ONWARDS 3 試験）で報告されたものであり、148 件中 84 件を占めた。この 84 件の内訳は以下のとおりである（いずれも非重篤）。

- インスリン イコデク群：62 件
  - 62 件中 24 件は 2 例から報告された。
- インスリン デグルデク群：22 件

ONWARDS 3 試験のインスリン イコデク群で報告された 62 件のうち、35 件が治験責任医師により Basal インスリンとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定され、21 件がプラセボとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。インスリン デグルデク群で報告された 22 件のうち、19 件が治験責任医師により Basal インスリンとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定され、4 件がプラセボとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。

- インスリン イコデク群で Basal インスリンとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された 35 件中 14 件は 1 例から報告された。
- インスリン デグルデク群で Basal インスリンとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された 19 件中 6 件は 1 例から報告された〔4479 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.3.5.3〕。

これ以外の第 3 相試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験、ONWARDS 5 試験及び ONWARDS 6 試験）では、MedDRA 検索で 64 件の注射部位反応が特定された（インスリン イコデク群 19 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 45 件）。注射部位反応の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合は、これらの試験ではインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であったが、ONWARDS 5 試験では、単位時間あたりの発現件数は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の方が多かった（インスリン イコデク群 1.07 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 4.99 件/100 PYE）〔4477 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.32、4478 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.32、4480 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.32、4481 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.39、4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.32〕。

治験責任医師により注射部位反応と判定されたすべての有害事象の被験者ごとの一覧を付録 2.7.4.7.3、Listing 7.3.137 に示す。

2 型糖尿病併合データ及び 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）において注射部位反応の MedDRA 検索で特定された有害事象を発現した被験者の割合は以下のとおりである。

- 2 型糖尿病併合データ：インスリン イコデク群 2.2%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1.9%（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.90 及び Table 7.3.92）
- 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）：インスリン イコデク群 0.3%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0.7%〔4625 試験（M 5.3.5.1）、Table 14.3.1.32〕

インスリン イコデクと注射部位反応との因果関係があるかどうかを評価するため、MedDRA 検索で特定されたすべての有害事象の詳細な医学的評価を実施した。この因果関係の評価から、以下の基本語がインスリン イコデクと関連すると考えられる。

- 「注射部位反応」

- 「注射部位紅斑」
- 「注射部位疼痛」
- 「注射部位内出血」
- 「注射部位過敏反応」
- 「注射部位そう痒感」
- 「注射部位腫脹」
- 「注射部位蕁麻疹」
- 「注射部位腫瘤」
- 「適用部位内出血」
- 「適用部位そう痒感」

第 3 相併合データでは、上記のいずれかの基本語の注射部位反応を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群（1.6%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（1.4%）で同様であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.140）。

#### 2.7.4.2.2.10.3　結論

注射部位反応は注射剤を投与した際に起こる可能性があるため、インスリン製剤のクラスエフェクトとみなされている。

第 3 相併合データでは、注射部位反応の MedDRA 検索で特定された有害事象の単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群（3.97 件/100 PYE）と比較してインスリン イコデク群（6.04 件/100 PYE）で多かった。インスリン イコデク群で発現件数が多かったのは、主にダブルダミー二重盲検試験（ONWARDS 3 試験）で収集されたデータによるものであり、第 3 相併合データにおける事象 148 件中 84 件を占めた。この 84 件中 54 件は治験責任医師により Basal インスリンとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された（インスリン イコデク群 35 件、インスリン デグルデク群 19 件）。

これ以外の第 3 相試験（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験、ONWARDS 5 試験及び ONWARDS 6 試験）では、注射部位反応はインスリン イコデク群で 19 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 45 件報告された。

注射部位反応を発現した被験者は少数であったため、注射部位反応のリスクが 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。

### 2.7.4.2.2.11　過敏症反応

#### 2.7.4.2.2.11.1　背景及び方法

インスリン イコデクはタンパク製剤であるため、過敏症反応を引き起こす可能性がある。このため、第 3 相プログラムを通して過敏症反応を評価することとした。

すべての第 3 相試験において、治験薬あるい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を除外した（詳細は 2.7.4.1.1.3.1.1 項に示した）。

過敏症反応は以下に基づいて評価した。

- 事前に規定した過敏症反応の MedDRA 検索（検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）
- Additional Data Collection Form にて治験責任医師が報告した全身性過敏症反応

#### 2.7.4.2.2.11.2　過敏症反応－MedDRA 検索

第 3 相併合データにおける過敏症反応（MedDRA 検索で特定）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 6.20 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 7.47 件/100 PYE であった。過敏症反応を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 3.8%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 4.4%であった。大部分の事象は非重篤で軽度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。転帰は、いずれの投与群でも約 3 分の 2 が「回復」、3 分の 1 が「未回復」であった（表 2.7.4.2-39）。

表 2.7.4.2-39　過敏症反応（事前に規定した MedDRA 検索）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYE (years) | 1681.23 | | | | 1680.58 | | | |
| Events | 83 | (3.8) | 93 | 6.20 | 96 | (4.4) | 115 | 7.47 |
| Serious | | | | | | | | |
| Yes | 2 | (0.1) | 2 | 0.12 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| No | 82 | (3.8) | 91 | 6.08 | 95 | (4.4) | 114 | 7.39 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Severity | | | | | | | | |
| Severe | 3 | (0.1) | 3 | 0.22 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| Moderate | 9 | (0.4) | 10 | 0.67 | 13 | (0.6) | 13 | 0.74 |
| Mild | 72 | (3.3) | 80 | 5.31 | 85 | (3.9) | 101 | 6.65 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to basal insulin | | | | | | | | |
| Probable | 4 | (0.2) | 6 | 0.35 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| Possible | 5 | (0.2) | 5 | 0.40 | 3 | (0.1) | 4 | 0.25 |
| Unlikely | 75 | (3.5) | 81 | 5.38 | 92 | (4.2) | 110 | 7.14 |
| Missing | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| Related to technical complaint for basal insulin | | | | | | | | |
| Yes | 0 | | | | 0 | | | |
| No | 82 | (3.8) | 92 | 6.12 | 96 | (4.4) | 115 | 7.47 |
| NA | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| Outcome | | | | | | | | |
| Fatal | 0 | | | | 0 | | | |
| Not recovered/not resolved | 22 | (1.0) | 22 | 1.69 | 30 | (1.4) | 31 | 2.27 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | | | | 0 | | | |
| Recovering/resolving | 2 | (0.1) | 2 | 0.16 | 6 | (0.3) | 6 | 0.34 |
| Recovered/resolved | 62 | (2.9) | 69 | 4.36 | 64 | (2.9) | 78 | 4.86 |
| Unknown | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, NA: Not applicable, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. MedDRA version 24.1. Events found via MedDRA queries.

1%を超える頻度で報告された基本語はなかった。0.5%以上の頻度で報告された基本語は「発疹」、「湿疹」、「接触性皮膚炎」、「蕁麻疹」及び「医療機器使用部位皮膚炎」であり、発現した被験者の割合はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.103）。

第 3 相併合データでは、過敏症反応の MedDRA 検索で特定された有害事象 208 件中 3 件が重篤な有害事象であった（インスリン イコデク群 2 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1 件）。インスリン イコデク群では、アナフィラキシー反応が 1 件報告され、別の薬剤の投与に関連するものであったため、インスリン イコデクとの因果関係は「なし」と判定された。1 日 1 回投与の Basal インスリン群では、アナフィラキシー反応が 1 件報告され、治験薬（インスリン デグルデク）との因果関係は「可能

性あり」と判定された。アナフィラキシー反応は重篤な有害事象及び全身性過敏症反応として報告された（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.39、付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.97、Table 7.3.103 及び Listing 7.3.138）。また、重篤な有害事象としての蕁麻疹 1 件がインスリン イコデク群で報告され、治験責任医師により全身性と判定された。この被験者では、同じ投与量のインスリン イコデクの投与後に治験責任医師により全身性と判定された非重篤な事象がさらに 2 件報告された（付録 2.7.4.7.3、Listing 7.3.138）。重篤な有害事象の症例の叙述は付録 2.7.4.7.9、Section 3.11 に記載する。

2 型糖尿病併合データでは、過敏症反応（事前に規定した MedDRA 検索）の単位時間あたりの発現件数は第 3 相併合データよりも少なかったが、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、単位時間あたりの発現件数は第 3 相併合データよりも多く、発現した被験者の割合はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。

事前に規定した MedDRA 検索で特定された過敏症反応を発現した被験者の割合は以下のとおりである。

- 2 型糖尿病併合データ：インスリン イコデク群 3.1%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 3.8%（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.102）
- 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）：インスリン イコデク群 8.3%、インスリン デグルデク 8.6%〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.30〕

最も高頻度で報告された基本語は、2 型糖尿病併合データ及び 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）と第 3 相併合データで同様であった〔付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.104 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.31〕。

#### 2.7.4.2.2.11.3　治験責任医師の報告による全身性過敏症反応

第 3 相併合データでは、治験責任医師の報告による全身性過敏症反応の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 0.89 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.52 件/100 PYE であった。治験責任医師の報告による全身性過敏症を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 0.6%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.4%であった（表 2.7.4.2-40）。

表 2.7.4.2-40　全身性過敏症反応（治験責任医師の報告による）－器官別大分類及び基本語別の有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYE (years) | 1681.23 | | | | 1680.58 | | | |
| Events | 12 | (0.6) | 15 | 0.89 | 8 | (0.4) | 9 | 0.52 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 | (0.3) | 6 | 0.37 | 6 | (0.3) | 7 | 0.35 |
| 蕁麻疹 | 4 | (0.2) | 4 | 0.28 | 4 | (0.2) | 4 | 0.22 |
| 血管浮腫 | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 2 | (0.1) | 2 | 0.09 |
| そう痒症 | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 | (0.1) | 3 | 0.17 | 0 | | | |
| 医療機器使用部位皮膚炎 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| 薬物不耐性 | 1 | (0.0) | 1 | 0.05 | 0 | | | |
| 顔面腫脹 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 | 0 | | | |
| 免疫系障害 | 2 | (0.1) | 2 | 0.17 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| 過敏症 | 1 | (0.0) | 1 | 0.09 | 0 | | | |
| アナフィラキシー反応 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| 胃腸障害 | 2 | (0.1) | 2 | 0.09 | 0 | | | |
| 下痢 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 | 0 | | | |
| 口唇腫脹 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 | 0 | | | |
| 神経系障害 | 1 | (0.0) | 2 | 0.09 | 0 | | | |
| 錯感覚 | 1 | (0.0) | 2 | 0.09 | 0 | | | |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.09 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.09 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, eCRF: Electronic case report form, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. MedDRA version 24.1. Events reported in eCRF.

インスリン イコデク群の 3 件は「血管浮腫」、「薬物不耐性」及び「アナフィラキシー反応」と報告され、治験責任医師により他の薬剤（それぞれ Vascepa、メトホルミン及び Tylenol#3）に関連するものと判断された（付録 2.7.4.7.3、Listing 7.3.138 に医師記載事象名を示す）。

計 3 件の事象が重篤と報告され（インスリン イコデク群 2 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1 件）、このうち 2 件がアナフィラキシー反応と報告された。残る 1 件の重篤な全身性過敏症は蕁麻疹と報告され、重度に分類された（付録 2.7.4.7.3、Listing 7.3.138）。これらの事象を重篤な過敏症反応として 2.7.4.2.2.11.2 項に記載した。重篤な有害事象の症例の叙述は付録 2.7.4.7.9、Section 3.11 に記載する。

インスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群のいずれにおいても、大部分の有害事象は軽度又は中等度に分類され、転帰は「回復」又は「消失」であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.95）。いずれの投与群においても、約半数の事象が治験責任医師により治験薬との因果関係

が「あり」又は「可能性あり」と判定された（インスリン イコデク群で 15 件中 9 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 9 件中 5 件）（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.95）。

治験責任医師により全身性と判定された過敏症反応の発現件数は、インスリン イコデク群で 12 例 15 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 8 例 9 件であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.95）。

インスリン イコデク開発プログラムに含まれるすべての試験において、インスリン イコデクの投与を受け、全身性の過敏症反応（治験責任医師の判断による）を発現した被験者を対象に、過敏症反応が全身性のものであるかを評価し、治験薬との関連性を評価するため追加の血液検査を実施した（詳細は表 2.7.4.1-5、Clinical laboratory assessments/Immunogenicity 及び付録 2.7.4.7.19 に示す）。

この目的で、以下の項目を分析した。

- 抗インスリン イコデク IgE 抗体（ノボ ノルディスク社で分析）
- 抗ヒトインスリン IgE 抗体（ノボ ノルディスク社で分析）
- 総 IgE 抗体（ノボ ノルディスク社で分析）
- トリプターゼ（過敏症反応の発現から 0.5～2 時間後が最適）（ノボ ノルディスク社で分析）
- 抗イコデク結合抗体〔専門の検査機関（Celerion、スイス）で分析〕

インスリン イコデク群の 2 例でそれぞれ 3 件及び 2 件の事象が認められ、いずれの事象も 1 回のインスリン イコデク注射に関連するものであった。このため、それぞれの被験者において、1 回の採血ですべての事象を同時に評価した。

全身性過敏症を発現したインスリン イコデク群の 12 例中 7 例で追加の血液検体を採取し分析した結果は以下のとおりである。

- 2 例では、抗体の分析結果によりインスリン イコデクに関連する全身性反応であることが裏付けられた。
- 3 例では、抗体の分析結果はインスリン イコデクとの関連性を裏付けるものではなかった。
- 2 例では、採血のタイミングが遅かったため、分析結果は決定的なものではなかった。

全身性過敏症を発現したインスリン イコデク群の 12 例中 5 例では、インスリン イコデクとの因果関係は明らかに「なし」と判定され、治験責任医師により血液検体を採取する必要はないと判断された（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.95）。

追加の分析に関する詳細は付録 2.7.4.7.19 に記載する。1 日 1 回投与の Basal インスリン群の被験者では追加の血液検査は計画されていなかった。

2 型糖尿病併合データ及び 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、全身性過敏症反応の有害事象（治験責任医師の報告による）に関する結果は第 3 相併合データと同様であった。全身性過敏症反応を発現した被験者の割合は以下のとおりである。

- 2 型糖尿病併合データ：インスリン イコデク群 0.6%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0.4%（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.96）
- 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）：インスリン イコデク群 0.3%、インスリン デグルデク群 0.3%〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.28〕

治験責任医師により全身性過敏症反応と判定された事象について Additional Data Collection Form に記録された情報の一覧を付録 2.7.4.7.3、Listing 7.3.138 に示す。治験実施計画書に従い、免疫学的検査のため被験者番号 206003（4481 試験／ONWARDS 5 試験）及び被験者番号 535003（4481 試験／ONWARDS 5 試験）の血液検体を採取し分析した。医療機関での技術的な誤りにより、一覧表に被験者は免疫学的検査を受けていないと誤って記載されている。

なお、治験責任医師により報告された全身性過敏症反応は、過敏症の MedDRA 検索に含まれていない基本語で報告されている可能性があるため、すべてが事前に規定した過敏症の MedDRA 検索で特定されたものとは限らない。このため、付録 2.7.4.7.3、Listing 7.3.138 には、過敏症の MedDRA 検索に基づく表（2.7.4.2.2.11.2 項）には含まれていない事象が記載されている場合がある。事前に規定した過敏症の MedDRA 検索では特定されなかったが、治験責任医師により全身性過敏症と判断された事象は、基本語で「そう痒症」、「薬剤不耐性」、「錯感覚」及び「下痢」であった。

インスリン イコデクと注射部位反応との因果関係を評価するため、MedDRA 検索で特定されたすべての事象及び治験責任医師により全身性過敏症と報告された事象の詳細な医学的評価を実施した。この因果関係の評価から、以下の基本語がインスリン イコデクと関連すると考えられる。

- 蕁麻疹
- 口唇腫脹
- 顔面腫脹

第 3 相併合データでは、上記のいずれかの基本語の過敏症反応を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（0.4%）と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（0.6%）で同様であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.142）。

### 2.7.4.2.2.11.4　第 2 相試験及び臨床薬理試験における過敏症反応

**臨床薬理試験**

インスリン イコデクの臨床薬理（4569 試験）では、インスリン イコデク群の 46 例中 3 例でそれぞれ全身性過敏症反応が 1 件報告され（計 3 例）、非重篤な有害事象と分類された〔4569 試験（Module 5.3.4.2）Section 12.1.1〕。いずれも治験責任医師によりインスリン イコデクとの因果関係が「可能性あり」と判定されたため、投与を中止した。治験実施計画書に従い、追加の血液検査を実施した。2 例では、血液検査の結果によりインスリン イコデクとの関連性が裏付けられた（付録 2.7.4.7.19）。

また、1 例が中等度の非重篤な有害事象（1 型の薬剤性過敏症反応と診断）により、治験薬（IcoSema）の初回投与後に IcoSema 臨床薬理試験（NN1535-4359）への参加を中止した〔4359 試験（Module 5.3.1.2）Section 12.3.1〕。

上記以外の臨床薬理試験では全身性過敏症反応は認められなかった。

**第 2 相試験（2 型糖尿病患者集団）**

第 2 相試験では、以下の過敏症反応がイベント判定委員会により確認された。

- 4383 試験：インスリン イコデク群 1 例 1 件、インスリン グラルギン群 2 例 3 件〔4383 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.6.5.2〕
- 4465 試験：インスリン イコデク群 3 例 3 件〔4465 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.4.5.1〕

- 4466 試験：インスリン イコデク群 2 例 3 件〔4466 試験（Module 5.3.5.1）Section 12.4.3.1〕

これらの事象のうち、イベント判定委員会により治験薬との因果関係が否定できないと判定されたものはなかった。

いずれの第 2 相試験においても、インスリン イコデク群では治験責任医師により全身性過敏症反応と判定された事象は認められなかった。

#### 2.7.4.2.2.11.5　結論

インスリン イコデクはタンパク製剤であるため、局所又は全身性過敏症反応を引き起こす可能性がある。過敏症反応のリスクが 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示されなかった。第 3 相併合データでは、過敏症反応を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。

- MedDRA 検索で特定された過敏症反応：インスリン イコデク群 3.8%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 4.4%
- 治験責任医師の報告による全身性過敏症反応：インスリン イコデク群 0.6%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0.4%

### 2.7.4.2.2.12　抗体産生に関連する免疫原性

#### 2.7.4.2.2.12.1　背景及び方法

タンパク製剤で予測されるとおり、インスリン イコデクを投与した被験者では、抗インスリン イコデク抗体の産生がみられる可能性があり、インスリンの臨床効果に影響を及ぼす可能性がある[60]。このため、第 3 相プログラムの 6 試験中 4 試験において抗体産生に関連する免疫原性を評価することとした。

事前に規定した臨床効果の変化をもたらす抗体産生の MedDRA 検索により有害事象を評価した（検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）。さらに、ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験において、抗インスリン イコデク抗体及び内因性ヒトインスリンに対する交叉反応性を有する抗インスリン イコデク抗体を評価した〔詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す〕。

#### 2.7.4.2.2.12.2　臨床効果の変化をもたらす抗体産生－MedDRA 検索

第 3 相試験ではいずれも臨床効果の変化をもたらす抗体産生は認められなかった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.107、Table 7.3.108、Table 7.3.109、Table 7.3.110、Table 7.3.111 及び Table 7.3.112）。

#### 2.7.4.2.2.12.3　抗インスリン イコデク抗体－ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験

ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、ベースライン、投与期間中の選択した来院時及び事後調査時に抗インスリン イコデク抗体を評価した。これ以外の試験期間中は、全

身性過敏症反応が疑われる場合に限り、追加の免疫原性の分析と並行して抗インスリン イコデク抗体を評価した（2.7.4.2.2.11.3 項）。

ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験では、試験期間中いずれかの時点で抗インスリン イコデク抗体陽性となった被験者の割合は 70.2～79.0%であり、このうち大部分でヒトインスリンに対する交叉反応性を有する抗体が認められた（66.7～77.4%）〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Table 5-2〕。ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験では、抗インスリン イコデク抗体価のベースラインから事後調査までの変化量と重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数との間に有意な相関は認められなかった。1 型糖尿病患者集団を対象とした試験（ONWARDS 6 試験）は、2022 年 9 月 19 日の cut-off date 時点で進行中であったため、この分析に事後調査時の抗インスリン イコデク抗体価は含まれていない〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Table 5-7〕。抗薬物抗体分析の結果は 2.7.4.5.11.2 項及び治験総括報告書〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.3.7〕に示す。

詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

4383 試験（第 2 相）、ONWARDS 2 試験～ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験の被験者のサブセットにおいて血清中インスリン イコデク濃度を測定した。母集団薬物動態解析により、図を用いて抗体の有無の影響を検討した。インスリン イコデクの薬物動態特性に対する抗インスリン イコデク抗体の影響は臨床的に問題となるものではないと考えられる。詳細はモデリング報告書（Module 5.3.3.5）及び Module 2.7.2.3.2.8.8 に示す。

ベースライン以降のいずれかの時点で抗インスリン イコデク抗体陽性となったインスリン イコデク群の被験者において、注射部位反応及び過敏症反応（事前に規定した MedDRA 検索）をいずれの時点でも抗インスリン イコデク抗体陽性とならなかった被験者と比較した。これらのタイプの有害事象を発現した被験者の割合は両投与群で同様であった〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Table 5-8 及び Table 5-9〕。

抗インスリン イコデク抗体は、インスリン イコデクとの因果関係が「可能性あり」と判定された注射部位反応又は過敏症反応に関連する基本語と相関しないと考えられる〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）Section 5.1.1.3.5〕。

詳細は Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）に示す。

### 2.7.4.2.2.12.4　結論

インスリン イコデクの投与により抗インスリン イコデク抗体が産生される可能性は、全体としてすべての集団で高いと考えられる。しかし、ベースラインから事後調査までの抗体価の変化量とレベル 2 及び 3 の低血糖の単位時間あたりの発現件数との間に統計的に有意な相関は認められておらず、報告された事象から、 抗インスリン イコデク抗体は注射部位反応及び過敏症反応などの有害事象と相関しないと考えられる〔Integrated summary of immunogenicity（Module 5.3.5.3）及び Module 2.7.2.3.2.8.8〕。

以上のことから、インスリン イコデクの安全性プロファイルは抗インスリン イコデク抗体の影響を受けないと考えられる。インスリン イコデクの免疫原性は懸念すべき臨床的影響を引き起こすものではないと考えられ、ベネフィット・リスク比の評価に影響を及ぼすものではないと考える。

### 2.7.4.2.2.13　稀な事象

#### 2.7.4.2.2.13.1　背景及び方法

稀な事象は、発現頻度の低い薬剤性の事象が確実に評価され、治験薬との因果関係が判定されるよう、臨床開発中のすべての薬剤において注目すべき安全性領域とされている[61]。このため、インスリン イコデクにおいても稀な事象を特に注目すべき安全性領域に含めることとした。

稀な事象は事前に規定した MedDRA 検索に基づいて選択し、他の MedDRA 検索で特定された基本語は含まれない（検索語は付録 2.7.4.7.10 に示す）。データは in-trial 観察期間のものを提示する。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間のデータは付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.113～Table 7.3.118 に提示している。

#### 2.7.4.2.2.13.2　事前に規定した稀な事象の MedDRA 検索で特定された有害事象－MedDRA 検索

第 3 相併合データでは、稀な事象の MedDRA 検索により 207 件の事象が特定された。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 6.28 件/100 PYO、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 5.84 件/100 PYO であった。有害事象を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 4.2%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 4.0%であった（表 2.7.4.2-41）。大部分の事象は非重篤で軽度であり、治験責任医師により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。治験終了時の転帰は、約半数が「軽快」又は「回復」であった（表 2.7.4.2-41）。

表 2.7.4.2-41　稀な事象（事前に規定した MedDRA 検索）－in-trial 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYO (years) | 1707.11 | | | | 1702.14 | | | |
| Events | 91 | (4.2) | 104 | 6.28 | 87 | (4.0) | 103 | 5.84 |
| Serious | | | | | | | | |
| Yes | 18 | (0.8) | 21 | 1.18 | 17 | (0.8) | 20 | 0.93 |
| No | 77 | (3.5) | 83 | 5.10 | 75 | (3.5) | 83 | 4.91 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Severity | | | | | | | | |
| Severe | 6 | (0.3) | 7 | 0.53 | 10 | (0.5) | 13 | 0.58 |
| Moderate | 24 | (1.1) | 25 | 1.37 | 22 | (1.0) | 26 | 1.50 |
| Mild | 65 | (3.0) | 72 | 4.39 | 59 | (2.7) | 64 | 3.76 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to basal insulin | | | | | | | | |
| Probable | 0 | | | | 2 | (0.1) | 2 | 0.09 |
| Possible | 4 | (0.2) | 5 | 0.34 | 3 | (0.1) | 3 | 0.22 |
| Unlikely | 88 | (4.1) | 99 | 5.94 | 83 | (3.8) | 98 | 5.53 |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Related to technical complaint for basal insulin | | | | | | | | |
| Yes | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| No | 91 | (4.2) | 104 | 6.28 | 86 | (4.0) | 102 | 5.76 |
| NA | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |
| Outcome | | | | | | | | |
| Fatal | 2 | (0.1) | 3 | 0.24 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 |
| Not recovered/not resolved | 44 | (2.0) | 49 | 3.02 | 49 | (2.3) | 56 | 3.26 |
| Recovered/resolved with sequelae | 2 | (0.1) | 2 | 0.09 | 2 | (0.1) | 2 | 0.09 |
| Recovering/resolving | 6 | (0.3) | 6 | 0.34 | 2 | (0.1) | 2 | 0.12 |
| Recovered/resolved | 41 | (1.9) | 44 | 2.60 | 36 | (1.7) | 42 | 2.33 |
| Unknown | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 0 | | | |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, NA: Not applicable, PYO: Patient years of observation (1 PYO = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYO). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. In-trial: Onset date on or after the day of randomisation and no later than the last subject-site contact or withdrawal/death date for subjects that withdraws/dies. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. MedDRA version 24.1. Events found via MedDRA queries.

第 3 相併合データでは、大部分の事象はインスリン イコデク群（104 件中 50 件）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群（103 件中 53 件）のいずれにおいても器官別大分類で「心臓障害」に分類されるものであった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.121）。

稀な事象の MedDRA 検索において高頻度で報告された（いずれかの投与群で 0.5%以上の被験者で報告された）基本語は以下のとおりである（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.121）。

- 心房細動：インスリン イコデク群で 0.72 件/100 PYO 及び 0.6%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.31 件/100 PYO 及び 0.3%
- 脂肪肝：インスリン イコデク群で 0.68 件/100 PYO 及び 0.5%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.59 件/100 PYO 及び 0.5%

このほかの基本語はいずれも両投与群の 0.5%未満の被験者で報告された。

稀な事象の MedDRA 検索で特定された有害事象 207 件中 41 件が重篤であった（インスリン イコデク群 21 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 20 件）。重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 1.18 件/100 PYO、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 0.93 件/100 PYO であった。すべての投与群の 2 例以上の被験者において重篤な有害事象として報告された基本語は以下のとおりである（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.123）。

- 「心房細動」〔インスリン イコデク群 6 例（0.3%）6 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 2 例（0.1%）2 件〕
- 「急性腎障害」〔インスリン イコデク群 2 例（0.1%）2 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 4 例（0.2%）4 件〕
- 「上室性頻脈」〔インスリン イコデク群 2 例（0.1%）2 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0 件〕
- 「不整脈」〔インスリン イコデク群 2 例（0.1%）2 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 0 件〕
- 「心房粗動」〔インスリン イコデク群 1 例（0.0%）1 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1 例（0.0%）1 件〕
- 「心停止」〔インスリン イコデク群 0 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 2 例（0.1%）2 件〕

重篤な有害事象の内訳は、インスリン イコデク群の 2 例で認められた死亡に至った事象 3 件及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の 1 例で認められた死亡に至った事象 1 件であり（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.119）、基本語で「心肺停止」（1 例）、「多臓器不全症候群」及び「急性腎障害」（1 例）、及び「心停止」（1 例）であった。これらの事象は 2.7.4.2.1.3 項に記載した。重篤な有害事象の症例の叙述の一覧は付録 2.7.4.7.9、Section 3.13 に示す。

On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間の結果は in-trial 観察期間と同様であり、on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間外に発現した事象は 2 件のみであった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.113～Table 7.3.118）。

稀な事象のうち 21 件が 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で認められ、第 3 相併合データ（207 件）と 2 型糖尿病併合データ（186 件）で発現件数に差がみられたのはこのためであった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.114、Table 7.3.116、Table 7.3.118、Table 7.3.120、Table 7.3.122 及び Table 7.3.124）。1 型糖尿病患者集団で認められた事象はいずれも非重篤で、主に器官別大分類で「心臓障害」（インスリン イコデク群 6 件、インスリン デグルデク群 3 件）及び「肝胆道系障害」（インスリン イコデク群 4 件、インスリン デグルデク 1 件）に分類されるものであった〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.50 及び Table 14.3.1.51〕。

#### 2.7.4.2.2.13.3　結論

以上のように、稀な事象の評価からは、稀な事象のリスクが 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で高いことは示唆されなかった。

### 2.7.4.2.3　個別有害事象の文章による説明

2022 年 9 月 19 日時点で完了していた試験及び進行中の試験で報告されたすべての被験者の叙述の一覧と個々の叙述の参照先を付録 2.7.4.7.9 に示す。ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の延長パートの最終的な叙述は各試験の治験総括報告書〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）及び 4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）〕の Section 14.3.3 に示す。

### 2.7.4.2.4　日本人被験者を組み入れた第 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）には日本人被験者を組み入れた。本項では、この 4 試験の全集団における安全性データの評価について試験別に記載する。

#### 2.7.4.2.4.1　有害事象の概要

ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）において、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（インスリン グラルギン又はインスリン デグルデク）間で、on-treatment 観察期間又は main-on-treatment 観察期間に有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数に明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4.2-42）。ONWARDS 2 試験（4478 試験）において、on-treatment 観察期間に有害事象を発現した被験者の割合及び有害事象の単位時間あたりの発現件数は、インスリン デグルデク群よりインスリン イコデク群でわずかに高かった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は低く、4 試験を通じてインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群間で明らかな違いは認められなかった。ONWARDS 2 試験（4478 試験）において因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数がインスリン デグルデク群よりインスリン イコデク群で高かったことを除き、全体として有害事象の重症度、治験薬との因果関係及び転帰に関して、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群間で明らかな違いは認められなかった〔4477 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.1、4478 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.1、4480 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.1、4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.1）〕。ONWARDS 2 試験（4478 試験）において因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象は複数の器官別大分類にわたり報告されており、一貫した発現パターンは認められず、特定の事象が多く発現することはなかった〔4478 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.11〕。第 3 相試験の 4 試験を通じて、有害事象により治験薬投与の中止に至った被験者は少なく、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群間で、治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数に明らかな違いは認められなかった。

ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 4 試験（4480 試験）において最も高頻度に報告された有害事象は COVID-19、ONWARDS 2 試験（4478 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）においては上咽頭炎であった。下痢〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）及び ONWARDS 4 試験（4480 試験）〕及び上咽頭炎〔ONWARDS 2（4478 試験）〕が 1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりインスリン イコデク群で単位時間あたりの発現件数及び有害事象を発現した被験者の割合が数値的に高かったことを除き、第 3 相試験の 4 試験を通じて、よく見られる（5%以上の被験

者で報告された）有害事象の単位時間あたりの発現件数及び有害事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった〔4477 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.5、4478 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.5、4480 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.5、4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.5〕。

表 2.7.4.2-42　有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）

| | **ONWARDS 1 (Trial 4477)** [a] | | | | **ONWARDS 2 (Trial 4478)** | | | | **ONWARDS 4 (Trial 4480)** | | | | **ONWARDS 6 (Trial 4625)** [a] | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Insulin icodec | | Insulin glargine | | Insulin icodec | | Insulin degludec | | Insulin icodec | | Insulin glargine | | Insulin icodec | | Insulin degludec | |
| Number of subjects | 492 | | 492 | | 262 | | 263 | | 291 | | 291 | | 290 | | 292 | |
| PYE (years) | 485.88 | | 485.03 | | 155.25 | | 152.77 | | 167.36 | | 166.80 | | 142.31 | | 144.12 | |
| Total adverse events | 351 | (71.3) | 335 | (68.1) | 161 | (61.5) | 134 | (51.0) | 171 | (58.8) | 167 | (57.4) | 189 | (65.2) | 190 | (65.1) |
| | 1227 | [252.53] | 1162 | [239.57] | 466 | [300.17] | 328 | [214.70] | 455 | [271.87] | 550 | [329.74] | 507 | [356.27] | 619 | [429.50] |
| Serious adverse events | 51 | (10.4) | 49 | (10.0) | 22 | (8.4) | 16 | (6.1) | 22 | (7.6) | 25 | (8.6) | 11 | (3.8) | 7 | (2.4) |
| | 74 | [15.23] | 73 | [15.05] | 30 | [19.32] | 20 | [13.09] | 35 | [20.91] | 33 | [19.78] | 15 | [10.54] | 9 | [6.24] |
| Severe adverse events | 18 | (3.7) | 20 | (4.1) | 11 | (4.2) | 11 | (4.2) | 13 | (4.5) | 12 | (4.1) | 9 | (3.1) | 4 | (1.4) |
| | 26 | [5.35] | 34 | [7.01] | 17 | [10.95] | 13 | [8.51] | 20 | [11.95] | 14 | [8.39] | 10 | [7.03] | 5 | [3.47] |
| Adverse events possibly or probably related to basal insulin | 48 | (9.8) | 55 | (11.2) | 24 | (9.2) | 12 | (4.6) | 30 | (10.3) | 22 | (7.6) | 37 | (12.8) | 21 | (7.2) |
| | 73 | [15.02] | 91 | [18.76] | 35 | [22.54] | 20 | [13.09] | 47 | [28.08] | 51 | [30.58] | 46 | [32.32] | 49 | [34.00] |
| Adverse events leading to permanent discontinuation of trial product | 6 | (1.2) | 4 | (0.8) | 5 | (1.9) | 3 | (1.1) | 3 | (1.0) | 3 | (1.0) | 0 | | 1 | (0.3) |
| | 7 | [1.44] | 4 | [0.82] | 5 | [3.22] | 3 | [1.96] | 3 | [1.79] | 6 | [3.60] | | | 1 | [0.69] |

**Notes**[a] Main-on-treatment.

The upper row shows number of subjects with one or more events, and in parentheses percentage of subjects with one or more events. The lower row shows number of adverse events, and in brackets rate (number of adverse events per 100 PYE). PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or last planned visit in the main part of trial.

**死亡及びその他の重篤な有害事象**

臨床試験におけるインスリン イコデク群での死亡に関する詳細は 2.7.4.2.1.3 項に記載した。In-trial 観察期間における個々の死亡の詳細を表 2.7.4.2-10 に記載する。日本人被験者を組み入れた個々の第 3 相試験における in-trial 観察期間中の死亡に至った有害事象及び死亡に関して、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注目すべき差は認められなかった。

In-trial 観察期間の重篤な有害事象のデータは各試験の治験総括報告書に要約されている〔4477 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.4、4478 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.4、4480 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.4 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.4〕。In-trial 観察期間の重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数は低く、4 試験を通じてインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群間で明らかな違いは認められなかった。重篤な有害事象の重症度に関して、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群間で明らかな違いは認められなかった。大部分の被験者が重篤な有害事象から回復した。大部分の重篤な有害事象が治験責任医師により因果関係は「なし」と判定された。最も高頻度で報告された重篤な有害事象は、ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）及び ONWARDS 4 試験（4480 試験）においては器官別大分類の「感染症および寄生虫症」ならびに「心臓障害」に含まれる事象、ONWARDS 6 試験（4625 試験）においては「代謝および栄養障害」に含まれる事象であり、いずれも投与群間で明らかな違いは認められなかった（付録 2.7.4.7.14、Table 7.14.1～Table 7.14.4）。

**インスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与中止に至った有害事象**

ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）及び ONWARDS 4 試験（4480 試験）においては治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者は少なく、ONWARDS 6 試験（4625 試験）においてはインスリン デグルデク群の 1 例（非日本人）のみであった〔4477 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.18、4478 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.18、4480 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.18、4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.18〕。治験薬投与の中止に至った有害事象の大部分が、治験責任医師によりインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンとの因果関係は「なし」と判定された。第 3 相試験の 4 試験を通じて、治験薬投与の中止に至った有害事象はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群ともに、複数の器官別大分類及び基本語にわたり報告されていた（付録 2.7.4.7.14、Table 7.14.5～Table 7.14.8）。治験薬投与の中止に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上の被験者から報告された有害事象（基本語）は、ONWARDS 1 試験（4477 試験）の体重増加のみであった（インスリン イコデク群の 2 例で 2 件）。残りの有害事象の発現件数はそれぞれ 1 件であった。

### 2.7.4.2.4.2　注目すべき安全性領域

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）では注目すべき安全性領域を評価した。各試験における注目すべき安全性領域の結果を以下に記載する（表 2.7.4.2-43）。低血糖の結果は 2.7.4.2.1.6 項に記載した。

表 2.7.4.2-43　注目すべき安全性領域の概要（試験別）－安全性解析対象集団（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）

| | ONWARDS 1 (Trial 4477)[a] | | | | ONWARDS 2 (Trial 4478) | | | | ONWARDS 4 (Trial 4480) | | | | ONWARDS 6 (Trial 4625)[a] | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Insulin icodec | | Insulin glargine | | Insulin icodec | | Insulin degludec | | Insulin icodec | | Insulin glargine | | Insulin icodec | | Insulin degludec | |
| Number of subjects | 492 | | 492 | | 262 | | 263 | | 291 | | 291 | | 290 | | 292 | |
| PYE (years) | 485.88 | | 485.03 | | 155.25 | | 152.77 | | 167.36 | | 166.80 | | 142.31 | | 144.12 | |
| PYO (years) | 488.06 | | 486.95 | | 156.59 | | 155.90 | | 170.01 | | 169.98 | | 143.24 | | 144.68 | |
| Neoplasm (predefined MedDRA search) | 20 | (4.1) | 12 | (2.4) | 7 | (2.7) | 8 | (3.0) | 6 | (2.1) | 9 | (3.1) | 8 | (2.8) | 9 | (3.1) |
| – in-trial | 24 | [4.92] | 20 | [4.11] | 7 | [4.47] | 8 | [5.13] | 6 | [3.53] | 11 | [6.47] | 8 | [5.58] | 11 | [7.60] |
| Diabetic retinopathy or maculopathy | 6 | (1.2) | 10 | (2.0) | 17 | (6.5) | 18 | (6.8) | 23 | (7.9) | 26 | (8.9) | 22 | (7.6) | 21 | (7.2) |
| (predefined MedDRA search) – in-trial | 8 | [1.64] | 11 | [2.26] | 21 | [13.41] | 21 | [13.47] | 30 | [17.65] | 40 | [23.53] | 26 | [18.15] | 25 | [17.28] |
| Hyperglycaemia incl. diabetic ketoacidosis | 1 | (0.2) | 8 | (1.6) | 2 | (0.8) | 2 | (0.8) | 0 | | 5 | (1.7) | 0 | | 2 | (0.7) |
| (predefined MedDRA search) | 1 | [0.21] | 8 | [1.65] | 2 | [1.29] | 2 | [1.31] | | | 5 | [3.00] | | | 2 | [1.39] |
| – on-treatment/main-on-treatment | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Hypokalaemia | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 0 [b] | | 0 | | 1 | (0.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| (predefined MedDRA search) | 1 | [0.21] | 1 | [0.21] | | | | | 1 | [0.60] | | | | | | |
| – on-treatment/main-on-treatment | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Other microvascular diabetic complications | 4 | (0.8) | 4 | (0.8) | 1 | (0.4) | 1 | (0.4) | 3 | (1.0) | 2 | (0.7) | 2 | (0.7) | 2 | (0.7) |
| (peripheral vascular disease and renal | 4 | [0.82] | 4 | [0.82] | 1 | [0.64] | 1 | [0.64] | 3 | [1.76] | 2 | [1.18] | 2 | [1.40] | 2 | [1.38] |
| impairment) (predefined MedDRA search) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| – in-trial | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinically meaningful peripheral oedema | 7 | (1.4) | 6 | (1.2) | 2 | (0.8) | 0 | | 2 | (0.7) | 4 | (1.4) | 2 | (0.7) | 1 | (0.3) |
| (predefined MedDRA search) | 7 | [1.44] | 7 | [1.44] | 2 | [1.29] | | | 2 | [1.20] | 4 | [2.40] | 2 | [1.41] | 1 | [0.69] |
| – on-treatment/main-on-treatment | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Lipodystrophy | 1 | (0.2) | 1 | (0.2) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (0.3) | 0 | | 0 | |
| (predefined MedDRA search) – in-trial | 1 | [0.20] | 1 | [0.21] | | | | | | | 1 | [0.59] | | | | |
| Localized amyloidosis | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| (predefined MedDRA search) – in-trial | | | | | | | | | | | | | | | | |
| EAC confirmed cardiovascular events | | | | | | | | | | | | | | | | |
| – in-trial | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Acute coronary syndrome | 7 | (1.4) | 5 | (1.0) | 2 | (0.8) | 1 | (0.4) | 4 | (1.4) | 1 | (0.3) | 0 | | 0 | |
| | 7 | [1.4] | 6 | [1.2] | 2 | [1.3] | 1 | [0.6] | 4 | [2.4] | 1 | [0.6] | | | | |
| Cerebrovascular event | 1 | (0.2) | 4 | (0.8) | 2 | (0.8) | 2 | (0.8) | 0 | | 1 | (0.3) | 0 | | 0 | |
| | 1 | [0.2] | 4 | [0.8] | 2 | [1.3] | 2 | [1.3] | | | 1 | [0.6] | | | | |
| Heart failure | 2 | (0.4) | 1 | (0.2) | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (0.7) | 0 | | 0 | |
| | 2 | [0.4] | 1 | [0.2] | | | | | | | 3 | [1.8] | | | | |
| CV death | 1 | (0.2) | 2 | (0.4) | 0 | | 1 | (0.4) | 1 | (0.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 1 | [0.2] | 2 | [0.4] | | | 1 | [0.6] | 1 | [0.6] | | | | | | |
| Injection site reactions | 6 | (1.2) | 12 | (2.4) | 3 | (1.1) | 1 | (0.4) | 2 | (0.7) | 2 | (0.7) | 1 | (0.3) | 2 | (0.7) |
| (predefined MedDRA search) | 6 | [1.23] | 12 | [2.47] | 3 | [1.93] | 1 | [0.65] | 2 | [1.20] | 2 | [1.20] | 2 | [1.41] | 2 | [1.39] |
| – on-treatment/main-on-treatment | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | ONWARDS 1 (Trial 4477)[a] | | | | ONWARDS 2 (Trial 4478) | | | | ONWARDS 4 (Trial 4480) | | | | ONWARDS 6 (Trial 4625)[a] | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Insulin icodec | | Insulin glargine | | Insulin icodec | | Insulin degludec | | Insulin icodec | | Insulin glargine | | Insulin icodec | | Insulin degludec | |
| Hypersensitivity reactions | 23 | (4.7) | 32 | (6.5) | 9 | (3.4) | 5 | (1.9) | 6 | (2.1) | 7 | (2.4) | 24 | (8.3) | 25 | (8.6) |
| (predefined MedDRA search) | 29 | [5.97] | 45 | [9.28] | 9 | [5.80] | 5 | [3.27] | 6 | [3.59] | 7 | [4.20] | 25 | [17.57] | 27 | [18.73] |
| – on-treatment/main-on-treatment | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Systemic hypersensitivity reactions | 3 | (0.6) | 3 | (0.6) | 4 | (1.5) | 1 | (0.4) | 1 | (0.3) | 0 | | 1 | (0.3) | 1 | (0.3) |
| (reported by investigator) | 3 | [0.62] | 3 | [0.62] | 4 | [2.58] | 1 | [0.65] | 1 | [0.60] | | | 1 | [0.70] | 1 | [0.69] |
| – on-treatment/main-on-treatment | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Antibody formation leading to change in clinical effect (predefined MedDRA search) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| – on-treatment/main-on-treatment | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rare events (predefined MedDRA search) | 38 | (7.7) | 28 | (5.7) | 6 | (2.3) | 3 | (1.1) | 2 | (0.7) | 11 | (3.8) | 14 | (4.8) | 7 | (2.4) |
| – in-trial | 45 | [9.22] | 36 | [7.39] | 7 | [4.47] | 3 | [1.92] | 5 | [2.94] | 11 | [6.47] | 14 | [9.77] | 7 | [4.84] |

[a] Main-on-treatment

[b] Due to an error, the hypokalaemia MedDRA search applied for the ONWARDS 2 (trial 4478) CTR was broader than the search used for the pooled data and captured 3 additional events that are reported in the CTR (Trial 4478 [M 5.3.5.1], Table 14.3.1.41) but are not included in this table in line with Section 2.7.4.2.2.4.1.

The upper row shows number of subjects with one or more events, and in parentheses percentage of subjects with one or more events. The lower row shows number of adverse events, and in brackets rate (number of adverse events per 100 PYE). PYE: Patient years of exposure, PYO: Patient years of observation (1 PYE/PYO = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or last planned visit in the main part of trial.

日本人被験者を組み入れた 4 つの第 3 相試験では限局性アミロイドーシス又は臨床効果の変化をもたらす抗体産生は認められなかった。低カリウム血症又はリポジストロフィーは、ONWARDS 2 試験（4478 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）では認められなかったが、ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 4 試験（4480 試験）ではごく少数認められた。

全体的にみると、新生物、糖尿病網膜症又は黄斑症、網膜障害、糖尿病ケトアシドーシスを含む高血糖、その他の糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害）、臨床的に問題となる末梢性浮腫、イベント判定委員会により確認された心血管系事象、注射部位反応、過敏症反応及び稀な事象の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合について、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注目すべき差は認められなかった。個々の試験で認められた差は、これらの事象の発現率が低かったためと考えられる。重症度、治験薬との因果関係及び転帰に関してインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群との間に明らかな差は認められなかった（付録 2.7.4.7.15 及び個々の治験総括報告書の Section 14.3.1 に示す）。

On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間における新生物、糖尿病網膜症又は黄斑症、その他の糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害）、リポジストロフィー、イベント判定委員会により確認された心血管系事象及び稀な事象の結果は、in-trial 観察期間と同様か同じであった（個々の治験総括報告書の Section 14.3.1）。

日本人被験者を組み入れた 4 つの第 3 相試験のデータに基づくインスリン イコデクの有害事象プロファイルは、全体として第 3 相併合データと一致していた。

## 2.7.4.3　臨床検査値の評価

表 2.7.4.1-5 に従って安全性に関する臨床検査値を収集した。臨床的に問題となると判断された臨床検査値異常は有害事象として報告し、2.7.4.2.1 項に記載した。

### 2.7.4.3.1　血液学的検査

表 2.7.4.3-1 に示す出力データに基づいて on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間の血液学的検査値を評価している。血液学的検査値の基準値は、Module 5 の個々の第 3 相試験の治験総括報告書の Listing 16.2.8 に記載した。

すべての第 3 相試験において、血液学的検査値はベースラインと評価した投与期間終了時で同様であり、投与群間でも同様であった。

第 3 相併合データでは、血液学的検査値はインスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群のいずれにおいても全体的に安定していた。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間には、いずれの投与群においても臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められず、ベースライン以降の最低値及び最高値に群間差は認められなかった。

血液学的検査値のベースライン及び評価した投与期間終了時点での外れ値を箱ひげ図に示したが、顕著なパターンは認められなかった。

血液学的検査の結果は 2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった。

表 2.7.4.3-1　　血液学的検査値－出力データ及びハイパーリンクの一覧

| **Output types and hyperlinks** |
|---|
| Erythrocytes, haematocrit, haemoglobin, leukocytes, thrombocytes, eosinophils, neutrophils, basophils, monocytes and lymphocytes for the phase 3a pool[a] and the T2D pool:<br>• Change from baseline by treatment week, lowest- and highest post baseline values and end-of-treatment: Appendix 7.5, Tables 7.5.1 and 7.5.2 |
| Haematology parameters by trial, shown as box plots at baseline and end-of-treatment[b] visits:<br>• erythrocytes: Appendix 7.5, Figure 7.5.3<br>• haematocrit: Appendix 7.5, Figure 7.5.4<br>• haemoglobin: Appendix 7.5, Figure 7.5.5<br>• leukocytes: Appendix 7.5, Figure 7.5.6<br>• thrombocytes: Appendix 7.5, Figure 7.5.7<br>• eosinophils: Appendix 7.5, Figure 7.5.8<br>• neutrophils: Appendix 7.5, Figure 7.5.9<br>• basophils: Appendix 7.5, Figure 7.5.10<br>• monocytes: Appendix 7.5, Figure 7.5.11<br>• lymphocytes: Appendix 7.5, Figure 7.5.12 |

**Notes:** [a]Eosinophils, neutrophils, basophils, monocytes and lymphocytes were not collected in ONWARDS 6, [b]last planned visit in the main part of ONWARDS 1 and 6.
**Abbreviations:** T2D = type 2 diabetes mellitus

### 2.7.4.3.2　血液生化学的検査

表 2.7.4.3-2 に示す出力データに基づいて on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間の血液生化学的検査値を評価している。血液生化学的検査値の基準値は、Module 5 の個々の第 3 相試験の治験総括報告書の Listing 16.2.8 に記載した。

eGFR 値は 2.7.4.2.2.5.3 項の注目すべき安全性領域「その他の糖尿病細小血管合併症（末梢血管疾患及び腎機能障害）（2.7.4.2.2.5 項）に記載した。

すべての第 3 相試験において、血液生化学的検査値はベースラインと評価した投与期間終了時で同様であり、投与群間でも同様であった。

第 3 相併合データでは、血液生化学的検査値はインスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群のいずれにおいても全体的に安定していた。On-treatment 観察/main-on-treatment 観察期間には、いずれの投与群においても臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められず、ベースライン以降の最低値及び最高値に群間差は認められなかった。

血液生化学的検査値のベースライン及び評価した投与期間終了時点での外れ値を箱ひげ図に示したが、顕著なパターンは認められなかった。

肝臓に対する安全性の評価では、肝機能のマーカーをベースライン以降の最高値（ALT、AST、総ビリルビン）又は最低値（アルブミン）のカテゴリー別に一覧表に示し、血液生化学的検査の連続データの要約表を提示した（表 2.7.4.3-2）。第 3 相併合データでは、評価した ALT、AST、総ビリルビンの増加又はアルブミン低下の個々の外れ値を評価したところ、全体としてこれらの事象を発現した被験者数に偏りはみられなかった。ベースラインの肝機能別の有害事象を 2.7.4.5.1.10 項に示す。

血液生化学的検査の結果は 2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった。

表 2.7.4.3-2　　血液生化学的検査値－出力データ及びハイパーリンクの一覧

| **Output types and hyperlinks** | |
|---|---|
| Albumin, ALP, ALT, AST, creatinine, potassium, sodium, and total bilirubin, for the phase 3a pool and the T2D pool:<br>• Change from baseline by treatment week, lowest- and highest post baseline values and end-of-treatment: Appendix 7.5, Tables 7.5.13 and 7.5.14 | |
| Biochemistry parameters by trial, shown as box plots at baseline and end-of-treatment[a] visits:<br>• albumin: Appendix 7.5, Figure 7.5.15<br>• ALP: Appendix 7.5, Figure 7.5.16<br>• ALT: Appendix 7.5, Figure 7.5.17<br>• AST: Appendix 7.5, Figure 7.5.18<br>• creatinine: Appendix 7.5, Figure 7.5.19<br>• potassium: Appendix 7.5, Figure 7.5.20<br>• sodium: Appendix 7.5, Figure 7.5.21<br>• total bilirubin: Appendix 7.5, Figure 7.5.22 | Liver parameters by categories of highest (ALT, AST, total bilirubin) or lowest (albumin) post baseline value:<br>• Phase 3a pool: Appendix 7.5, Table 7.5.41<br>• T2D pool: Appendix 7.5, Table 7.5.42<br><br>eGFR for the phase 3a pool and the T2D pool:<br>• Change from baseline by treatment week, lowest- and highest post baseline values and end-of-treatment: Appendix 7.5, Tables 7.5.38 and 7.5.39<br><br>eGFR by trial, shown as box plots at baseline and end-of-treatment[a] visits:<br>Appendix 7.5, Figure 7.5.40 |

**Notes**: [a]last planned visit in the main part of ONWARDS 1 and 6
**Abbreviations:** ALP = alkaline phosphatase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; eGFR = estimated glomerular filtration rate; T2D = type 2 diabetes mellitus.

### 2.7.4.3.3　　脂質

表 2.7.4.3-3 に示す出力データに基づいて on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間の脂質を評価している。各脂質の基準値は、Module 5 の個々の第 3 相試験の治験総括報告書の Listing 16.2.8 に記載した。

すべての第 3 相試験において、脂質の幾何平均値は on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間中概ね安定し、投与群間で同様であった。

第 3 相併合データでは、脂質の幾何平均値はインスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群のいずれにおいても全体的に安定しており、ベースライン以降の最低値及び最高値に群間差は認められなかった。

脂質の結果は 2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった。軽微な変動は臨床的に問題となるものではないと判断された。

表 2.7.4.3-3　　脂質－出力データ及びハイパーリンクの一覧

| **Output types and hyperlinks** |
|---|
| HDL, LDL, triglycerides, total cholesterol, free fatty acids (FFA)[a] for the phase 3a pool and the T2D pool, levels by week, lowest- and highest post baseline values, and end-of-treatment[a]:<br>• HDL: Appendix 7.5, Tables 7.5.23 and 7.5.24<br>• LDL: Appendix 7.5, Tables 7.5.26 and 7.5.27<br>• triglycerides: Appendix 7.5, Tables 7.5.29 and 7.5.30<br>• total cholesterol: Appendix 7.5, Tables 7.5.32 and 7.5.33<br>• free fatty acids (FFA): Appendix 7.5, Tables 7.5.35 and 7.5.36 |
| Biochemistry parameters shown as geometric mean plots by treatment week and trial:<br>• HDL: Appendix 7.5, Figure 7.5.25<br>• LDL: Appendix 7.5, Figure 7.5.28<br>• triglycerides: Appendix 7.5, Figure 7.5.31<br>• total cholesterol: Appendix 7.5, Figure 7.5.34<br>• free fatty acids (FFA): Appendix 7.5, Figure 7.5.37 |

**Notes**: [a] Free fatty acids not collected in ONWARDS 6 [b]last planned visit in the main part of ONWARDS 1 and 6
**Abbreviations:** HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; T2D = type 2 diabetes mellitus.

## 2.7.4.4　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

### 2.7.4.4.1　身体所見

身体所見として全身の所見及び体重を評価した（詳細は表 2.7.4.1-5 に示した）。全身の所見は on treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間、体重は in-trial 観察期間に基づいて評価した。

第 3 相併合データでは、すべての身体組織について、ベースライン（スクリーニング時）の身体所見は 87%を超える被験者で「正常」であった。ベースラインの身体所見が「異常、臨床的に問題あり」であった被験者の割合は、すべての器官系で低く（最大 1.8%）、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顕著な差は認められなかった（付録 2.7.4.7.6、Table 7.6.1）。

第 3 相併合データではいずれの投与群においても、すべての器官系について、ベースラインの身体所見が「正常」で、評価した投与期間の終了時にも「正常」であった被験者の割合は 79%を超えた。身体組織別にみると、いずれかの投与群でベースラインの身体所見が「正常」から、評価した投与期間終了までに「異常、臨床的に問題あり」に変化した被験者の割合は 0.5%未満であった（付録 2.7.4.7.6、Table 7.6.3）。

身体所見のカテゴリーの改善又は悪化についてインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群との間に問題となる違いは認められなかった。

結果は 2 型糖尿病併合データと 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で同様であった〔付録 2.7.4.7.6、Table 7.6.2 及び Table 7.6.4、4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.6.1 及び Table 14.3.6.2〕。

#### 2.7.4.4.1.1　体重

すべての第 3 相試験において体重を評価した。体重は、対象集団や試験期間中に行われたインスリン治療法が異なることにより試験間で差がみられる可能性があることから、データは併合せずに試験ごとに提示する（2.7.4.1.1.9.6.1 項）。体重測定は表 2.7.4.1-5 に従って行った。

インスリン治療で予測されるとおり [62]、平均体重（推定値）はベースラインから評価した投与期間終了まですべての試験及び投与群で増加したが、ONWARDS 2 試験の 1 日 1 回投与の Basal インスリン群では体重に変化はみられなかった（表 2.7.4.4-1、図 2.7.4.4-1 及び付録 2.7.4.7.6、Table 7.6.5）。

平均体重増加量（推定値）は、ONWARDS 2 試験の 1 日 1 回投与の Basal インスリン群を除くすべての試験及び投与群で 1～3 kg であった（表 2.7.4.4-1）。これは、強化インスリン療法を最大 1 年間行っている 2 型糖尿病患者を対象とした試験に関する文献で報告されている数値と同程度であるか、それよりも低い [63]。

ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 3 試験～ONWARDS 6 試験では、体重のベースラインから評価した投与期間終了までの変化量（推定値）に投与群間で統計的有意差は認められなかったが、これらの試験では、1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で体重増加量がやや多い傾向がみられた（表 2.7.4.4-1）。ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験、ONWARDS 5 試験及び ONWARDS 6 試験では、体重の変化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有意差は認められなかった（表 2.7.4.4-1 及び図 2.7.4.4-1）。しかし、ONWARDS 2 試験では、体重のベースラインから評価した投与期間終了までの変化量（推定値）は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の方が統計的に有意に小さく、投与群間差の推定値（ETD）は 1.70 kg でインスリン イコデク群の方が大きかった〔ETD：1.70 kg（95%信頼区間：0.76;

2.63）］（表 2.7.4.4-1 及び図 2.7.4.4-1）。この試験においてはインスリン デグルデク群で体重に変化がみられなかったが、これはすべての Basal インスリン治療に当てはまるわけではなく、通常は体重が増加する [62]。

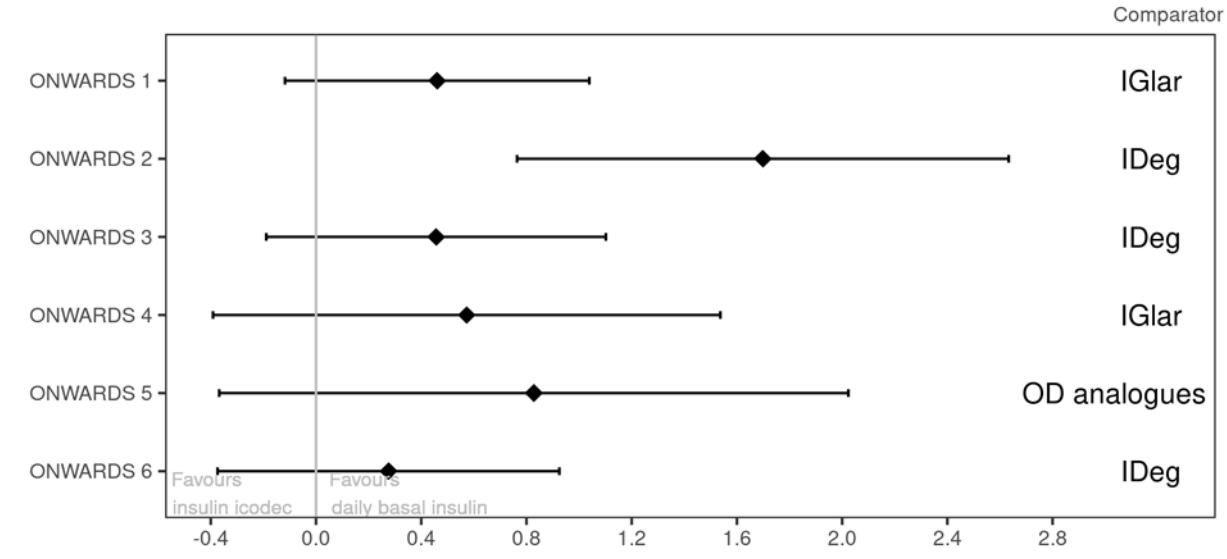
注目すべきことは、インスリン治療歴のない集団を対象とした 3 つの試験（ONWARDS1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験）では、試験期間に差があったものの、インスリン イコデク群における体重増加量は同様で、ONWARDS 1 試験（26 週間）では 2.29 kg、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験（52 週間）ではそれぞれ 2.77 kg 及び 2.28 kg であったことである（表 2.7.4.4-1）。

表 2.7.4.4-1　体重のベースラインから投与終了までの変化量（試験別）－in-trial 観察期間－補足的解析－最大の解析対象集団

| Trial | Estimated change from baseline (kg) | | Treatment difference (kg) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Insulin icodec | Daily basal insulin | Estimate | [95% CI] | P-value |
| ONWARDS 1[a] | 2.29 | 1.83 | 0.46 | [-0.12 ; 1.04] | 0.1187 |
| ONWARDS 2 | 1.40 | -0.30 | 1.70 | [0.76 ; 2.63] | 0.0004 |
| ONWARDS 3 | 2.77 | 2.32 | 0.46 | [-0.19 ; 1.10] | 0.1657 |
| ONWARDS 4 | 2.73 | 2.16 | 0.57 | [-0.39 ; 1.54] | 0.2444 |
| ONWARDS 5 | 2.28 | 1.45 | 0.83 | [ -0.37 ; 2.02 ] | 0.1747 |
| ONWARDS 6[a] | 1.29 | 1.01 | 0.28 | [ -0.37 ; 0.92 ] | 0.4060 |

**Notes**: [a] reported for main-on-treatment period. P-value: Two-sided p-value for test of no treatment difference
**Abbreviations:** CI = confidence interval.

図 2.7.4.4-1　体重のベースラインから治験終了までの変化量（試験別）－in-trial 観察期間－投与群間差の推定値のプロットー最大の解析対象集団




ANCOVA: Analysis of covariance. 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. Estimates with 95% confidence interval. 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) and 5: Week 52, ONWARDS 2-4 and 6 (main part): Week 26. 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.

**Abbreviations:** IDeg = insulin degludec, IGlar = insulin glargine, OD = once-daily

試験及び投与期間（週）別の平均体重（実測値）を付録 2.7.4.7.6、Table 7.6.5 に示す。

第 2 相試験における体重の結果は Module 2.7.3.2.1 に要約する。

#### 2.7.4.4.1.1.1　結論

インスリン治療で予測されるとおり、平均体重はベースラインから評価した投与期間終了まですべての試験及び投与群で増加したが、ONWARDS 2 試験の 1 日 1 回投与の Basal インスリン群では変化がみられなかった。ONWARDS 2 試験のインスリン デグルデク群で体重に変化がみられなかったことはすべての Basal インスリン治療に当てはまるわけではなく、通常は体重が増加する [62]。

上記以外の第 3 相試験では、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群との間に統計的有意差は認められなかった。インスリン イコデク群では 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較して体重増加量がやや多い傾向がみられ、投与群間差の推定値は 0.28～1.70 kg であった。

以上のように、ONWARDS 1 試験～ONWARDS 6 試験で認められた体重の変動はインスリン治療のクラスエフェクトを反映しているものであった [62]。

### 2.7.4.4.2　バイタルサイン

バイタルサイン（脈拍数及び血圧）を第 3 相試験のベースライン及び選択した来院時に測定しており（表 2.7.4.1-5）、その結果を on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間に基づいて提示する。

すべての第 3 相試験において、血圧及び脈拍数はベースラインと評価した投与期間終了時で同様であり、すべての投与群で同様であった（付録 2.7.4.7.6、Figure 7.6.10～Figure 7.6.12）。

第 3 相併合データでは、血圧及び脈拍数はインスリン イコデク群及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン群のいずれにおいても安定していた。On-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間には、いずれの投与群においても臨床的に問題となるベースラインからの変化は認められず、ベースライン以降の最低値及び最高値に群間差は認められなかった（付録 2.7.4.7.6、Table 7.6.8）。

バイタルサインの結果は 2 型糖尿病併合データ及び 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）と第 3 相併合データで同様であった〔付録 2.7.4.7.6、Table 7.6.9 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.6.3〕。

## 2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

### 2.7.4.5.1　内因性要因別の有害事象

#### 2.7.4.5.1.1　背景及び方法

第 3 相併合データ及び 2 型糖尿病併合データに基づいて、インスリン イコデクの安全性プロファイルに対する様々な内因性要因の影響を 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較して評価した。サブグループのデータに関する記述は本概要における第 3 相併合データに基づくものであるが、第 3 相併合データと 2 型糖尿病併合データとの相違点を記載する。

評価した内因性要因を 2.7.4.1.1.9.3.5 項に記載し、各サブグループの正確な定義を 2.7.4.5.1.2～2.7.4.5.1.10 項に記載する。全体的な有害事象プロファイルと異なる投与群間差（インスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリン）を示すサブグループについて記載する。

各サブグループにおける有害事象の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合におけるインスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンの差を器官別大分類及び基本語レベルで比較することにより、インスリン イコデクの安全性プロファイルに対する様々な内因性要因の影響を評価した。まず、サブグループ間での全体的な有害事象のパターンの投与群間差を評価した後、全体的なパターンと著しく異なる器官別大分類又は基本語の有害事象とともにサブグループに関する記述を示した。この検討は付録 2.7.4.7.7（併合データ）及び付録 2.7.4.7.16（日本人被験者を組み入れた試験の試験別の評価データ）に提示した図表に基づいて行った。

すべての試験対象集団をいずれかの投与群に無作為に割り付けたが、無作為割り付けにおいてはサブグループによる層別化は行っていないため、サブグループ内で投与群に偏りがある可能性がある。また、一部のサブグループでは被験者数が少ないため偶発的所見が生じている可能性が高い。このため、サブグループの結果の解釈にあたっては注意が必要である。

4383 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験のデータを用いて母集団薬物動態解析を実施した。これらの解析では、定常状態でのインスリン イコデクの曝露量に対するいくつかの共変量（年齢、体重、民族、人種、性別及び抗体価）の影響を評価した。その結果を Module 2.7.2.3.2.8.1 に記載する。

#### 2.7.4.5.1.2　性別

##### 2.7.4.5.1.2.1　男女別の有害事象の概要

第 3 相併合データにおけるインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与された男性被験者数及び女性被験者数を図 2.7.4.5-1 に示し、曝露期間を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.1 に示す。

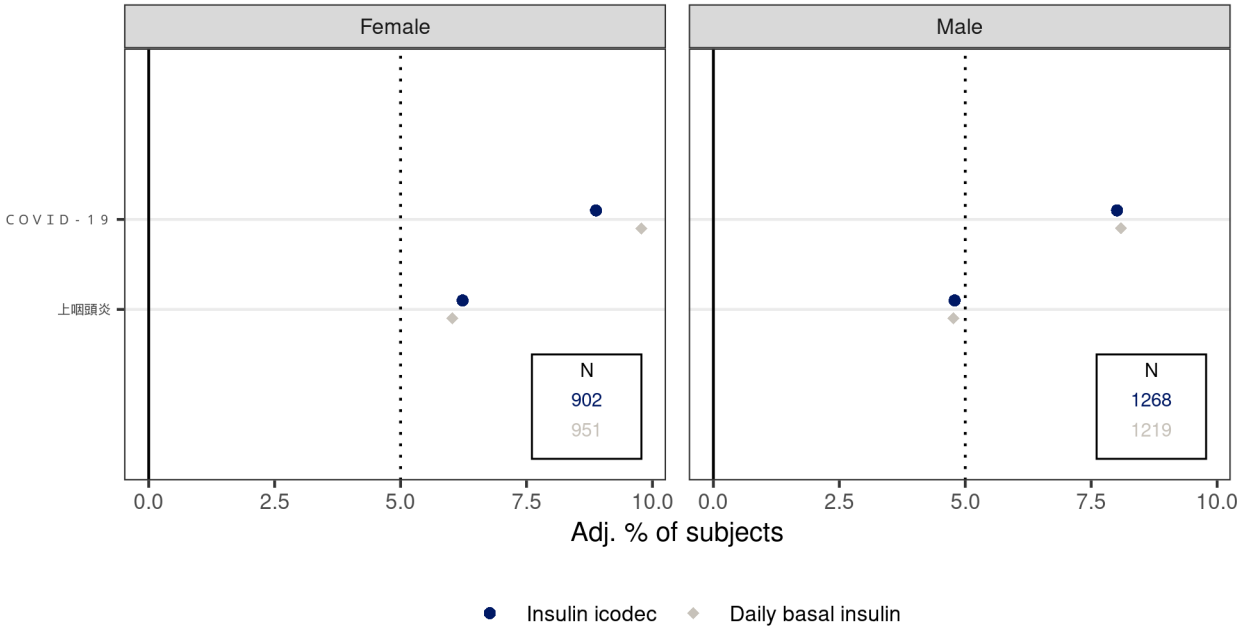
有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合の投与群間差は男性と女性で同様と考えられた。

##### 2.7.4.5.1.2.2　器官別大分類及び基本語別及び男女別の有害事象

第 3 相併合データの男性被験者及び女性被験者における器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象の分布を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.3 及び Figure 7.7.5 に示す。高頻度（5%以上）で報告された基本語を男女別に図 2.7.4.5-1 に示す。

男性及び女性において器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象に明らかな投与群間差は認められなかった。

図 2.7.4.5-1　　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（男女別及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）




% of subjects: Percentage of subjects with one or more events, N: Number of subjects. Adj.: Adjusted percentages were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. Safety analysis set. MedDRA version 24.1. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

男女別の有害事象に関する結果は 2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった（付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.2、Table 7.7.4、Figure 7.7.6 及び Figure 7.7.8）。

### 2.7.4.5.1.3　　年齢

試験対象集団を以下のベースラインの年齢別に評価した。

- 18 歳以上 65 歳未満
- 65 歳以上 75 歳未満
- 75 歳以上

#### 2.7.4.5.1.3.1　　年齢別の有害事象の概要

第 3 相併合データにおけるインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与されたすべての年齢グループにおける被験者数を図 2.7.4.5-2 に示し、曝露期間を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.9 に示す。なお、75 歳以上の年齢グループに含まれる被験者は、インスリン イコデク群では 100 例、1 日 1 回投与の Basal インスリン群では 80 例のみであったため、この年齢グループの結果を解釈するにあたっては注意が必要である。

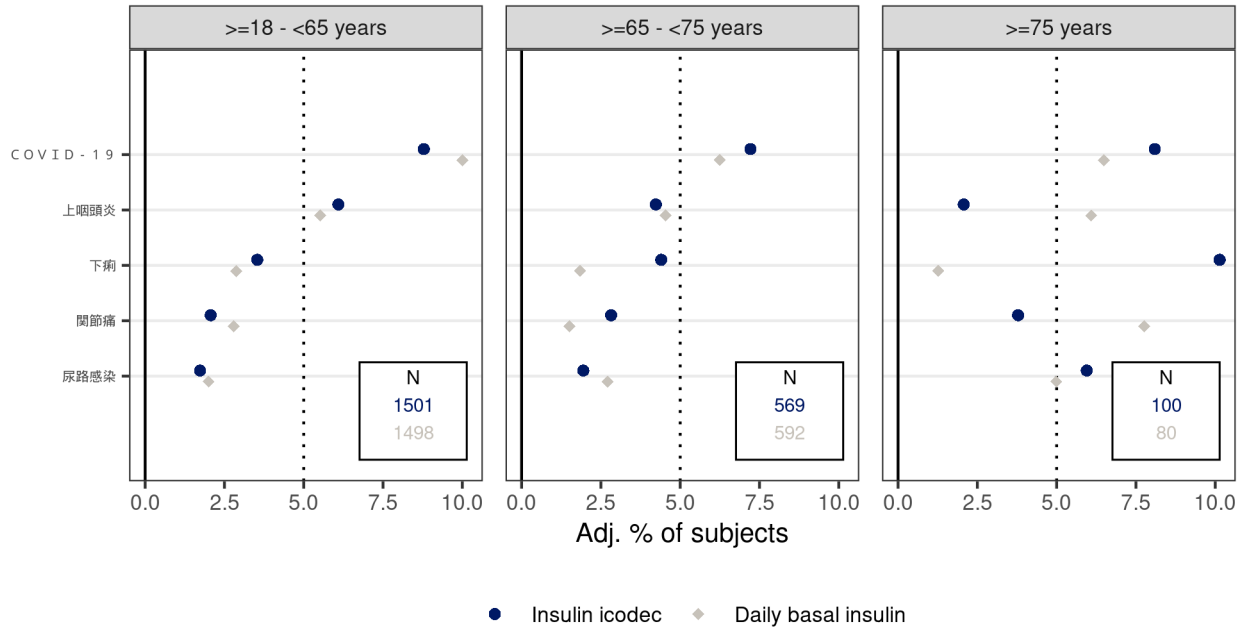
18 歳以上 65 歳未満の被験者及び 65 歳以上 75 歳未満の被験者では、有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合の投与群間差は両年齢グループで同様と考えられた。75 歳以上の被験者では、有害事象を発現した被験者の割合は、主に非重篤な有害事象の発現件数の多いインスリン イコデク群で高かった。重度の有害事象を発現した 75 歳以上の被験者の割合は両投与群で同様であった。

### 2.7.4.5.1.3.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象

第 3 相併合データの年齢によるサブグループにおける器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象の分布を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.11 及び Figure 7.7.13 に示す。高頻度（5%以上）で報告された基本語を年齢グループ別に図 2.7.4.5-2 に示す.

18 歳以上 65 歳未満の被験者と 65 歳以上 75 歳未満の被験者では、器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象に明らかな投与群間差は認められなかった。75 歳以上の被験者では、器官別大分類及び基本語別の有害事象の報告において投与群間差が認められたが、発現件数及び被験者数が少ないため、臨床的に意味があると結論付けることはできない。

**図 2.7.4.5-2 高頻度（5%以上）で報告された有害事象（年齢グループ及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）**




% of subjects: Percentage of subjects with one or more events, N: Number of subjects. Adj.: Adjusted percentages were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. Safety analysis set. MedDRA version 24.1. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

年齢グループ別の有害事象に関する結果は、2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった（付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.10、Table 7.7.12、Figure 7.7.14 及び Figure 7.7.16、2.7.4.2.1.2.4.2 項）。

#### 2.7.4.5.1.4　人種

試験対象集団を以下の人種によるサブグループ別に評価した。

- 白人
- 黒人又はアフリカ系アメリカ人
- アジア人
- その他（アメリカ先住民、アラスカ先住民及びハワイ先住民又はその他太平洋諸国の住民を含む）

##### 2.7.4.5.1.4.1　人種別の有害事象の概要

第 3 相併合データにおけるインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与された人種によるすべてのサブグループにおける被験者数を図 2.7.4.5-3 に示し、曝露期間を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.17 に示す。併合データに含まれるすべての試験について試験の重みを算出することができた場合は、サブグループごとの調整後の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数のみを集計した。「その他」（計 81 例）及び「不明」（計 32 例）のサブグループは被験者数が少ないため結論を下すことはできない。なお、「黒人又はアフリカ系アメリカ人」のサブグループに含まれる被験者は、インスリン イコデク群で 76 例、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 73 例のみであったため、このサブグループの結果を解釈するにあたっては注意が必要である。

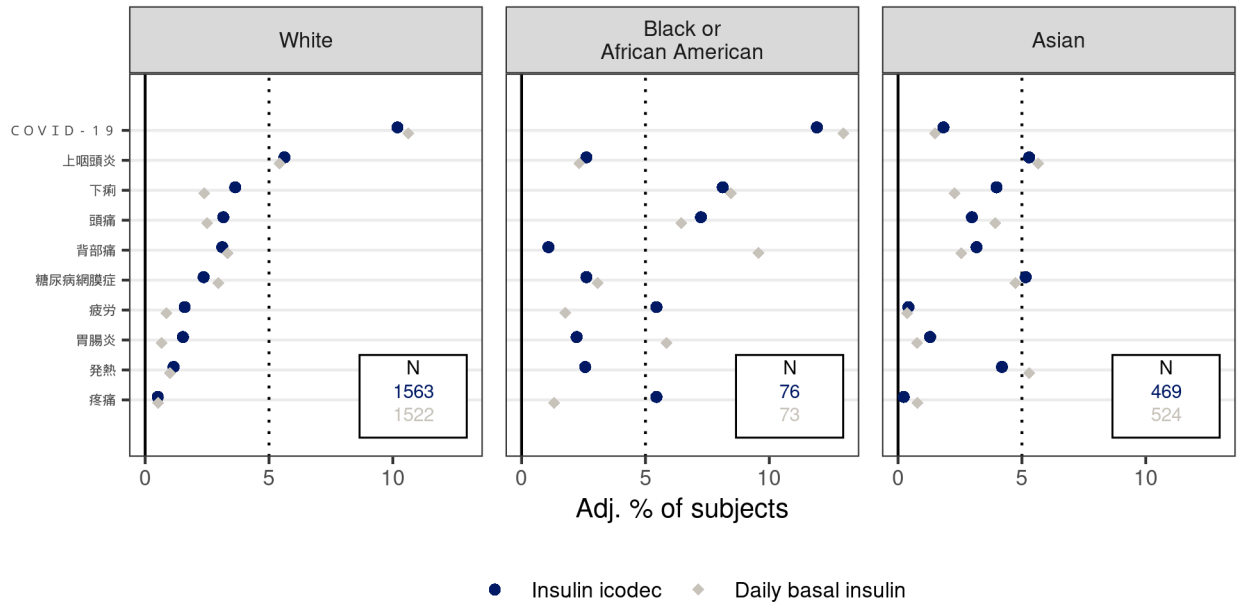
「白人」及び「アジア人」のサブグループでは、有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合の投与群間差は両サブグループで同様と考えられた。「黒人又はアフリカ系アメリカ人」のサブグループでは、有害事象及び重度の有害事象の単位時間あたりの発現件数は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で少なかったが、いずれの投与群においても単位時間あたりの発現件数は他のサブグループと比較して多かった。有害事象の大部分は軽度～中等度であった。

##### 2.7.4.5.1.4.2　器官別大分類及び基本語別の有害事象

第 3 相併合データの人種によるサブグループにおける器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象の分布を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.19 及び Figure 7.7.21 に示す。高頻度（5%以上）で報告された基本語を人種によるサブグループ別に図 2.7.4.5-3 に示す。

「白人」及び「アジア人」のサブグループでは、器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象に明らかな投与群間差は認められなかった。「黒人又はアフリカ系アメリカ人」のサブグループでは、器官別大分類及び基本語別の有害事象の報告において投与群間差が認められたが、発現件数が少ないため、臨床的に意味があると結論付けることはできない。

図 2.7.4.5-3　　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（人種及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロットー安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）




% of subjects: Percentage of subjects with one or more events, N: Number of subjects. Adj.: Adjusted percentages were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. Adjusted percentages were only derived if all trials could contribute. Other race includes American Indian or Alaska Native, and Native Hawaiian or other Pacific Islander. Subjects from France did not report race. Safety analysis set. MedDRA version 24.1. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

人種別の有害事象に関する結果は、2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった（付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.18、Table 7.7.20、Figure 7.7.22 及び Figure 7.7.24）。

### 2.7.4.5.1.5　民族

試験対象集団を以下の民族によるサブグループ別に評価した。

- ヒスパニック系／ラテン系
- 非ヒスパニック系／非ラテン系

#### 2.7.4.5.1.5.1　民族別の有害事象の概要

第 3 相併合データにおけるインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与されたヒスパニック系／ラテン系及び非ヒスパニック系／非ラテン系の被験者数を図 2.7.4.5-4 に示し、曝露期間を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.25 に示す。

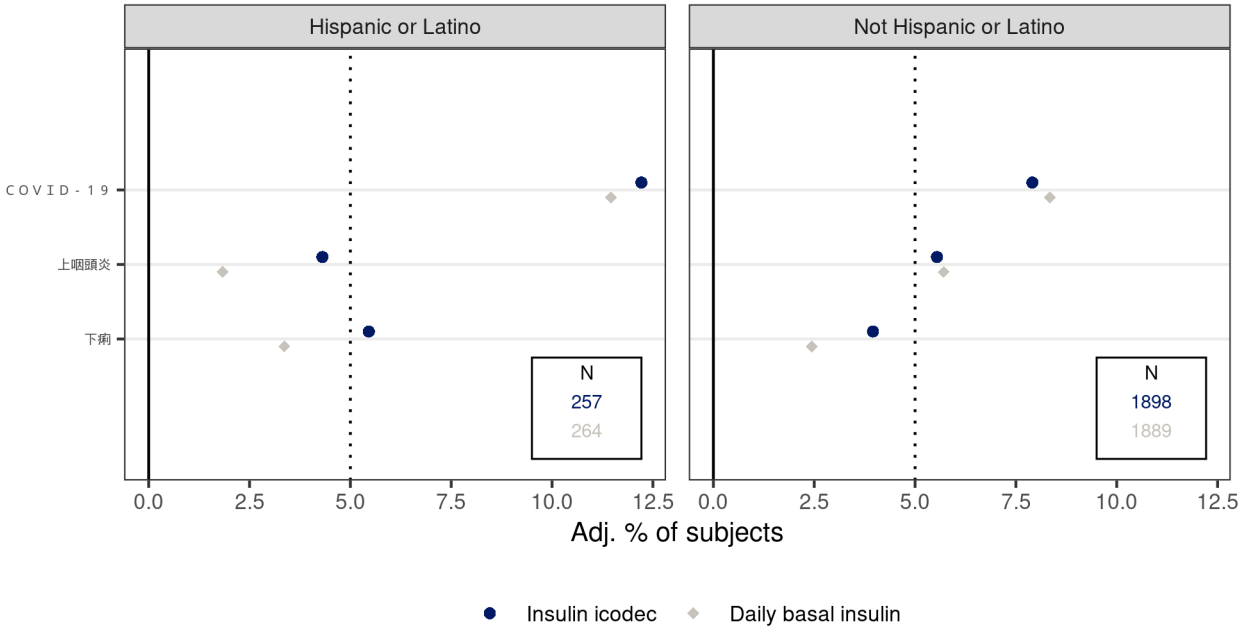
有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合の投与群間差は、民族によるすべてのサブグループで同様と考えられた。

#### 2.7.4.5.1.5.2　器官別大分類及び基本語別の有害事象

第 3 相併合データの民族によるサブグループにおける器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象の分布を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.27 及び Figure 7.7.29 に示す。高頻度（5%以上）で報告された基本語を民族別に図 2.7.4.5-4 に示す。

民族によるサブグループでは、器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象に明らかな投与群間差は認められなかった。

図 2.7.4.5-4　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（民族及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）




% of subjects: Percentage of subjects with one or more events, N: Number of subjects. Adj.: Adjusted percentages were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. Subjects from France did not report ethnicity. Safety analysis set. MedDRA version 24.1. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

民族別の有害事象に関する結果は 2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった（付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.26、Table 7.7.28、Figure 7.7.30 及び Figure 7.7.32）。

### 2.7.4.5.1.6　ベースラインの HbA1c

試験対象集団を以下のベースラインの HbA1c 別に評価した。

- HbA1c 8%（64 mmol/mol）未満
- HbA1c 8%（64 mmol/mol）以上

#### 2.7.4.5.1.6.1　ベースラインの HbA1c 別の有害事象の概要

第 3 相併合データにおけるインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与されたベースラインの HbA1c による 2 つのサブグループの被験者数を図 2.7.4.5-5 に示し、曝露期間を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.41 に示す。

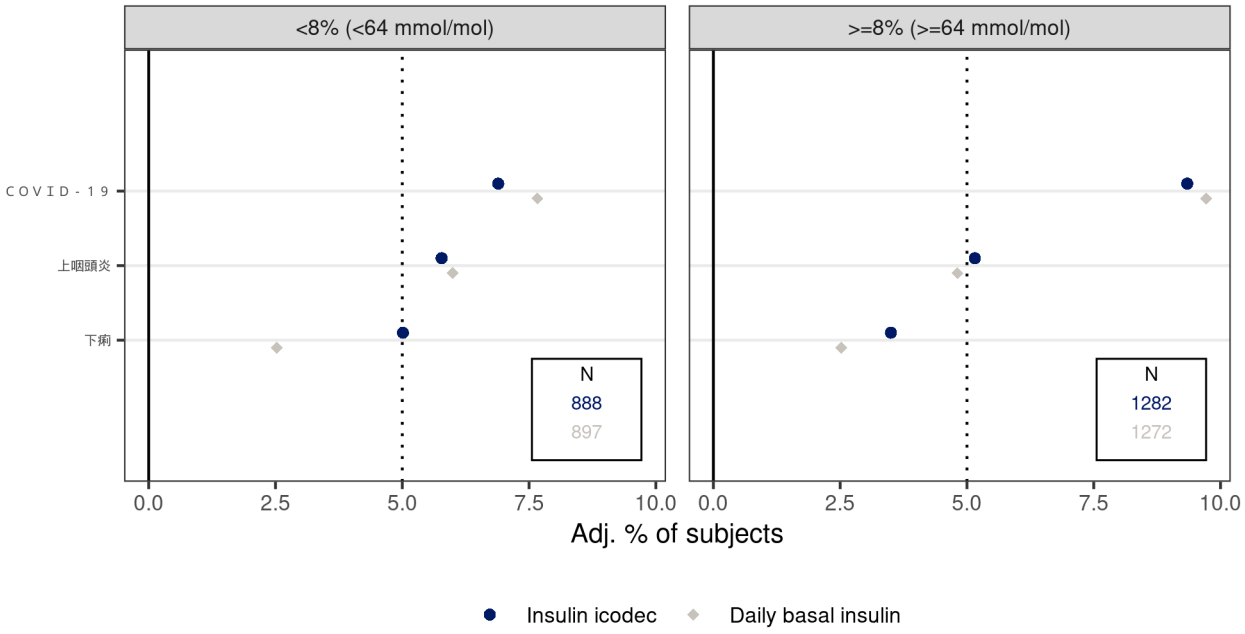
有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合の投与群間差は、ベースラインの HbA1c によるすべてのサブグループで同様と考えられた。

#### 2.7.4.5.1.6.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象

第 3 相併合データのベースラインの HbA1c によるサブグループにおける器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象の分布を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.43 及び Figure 7.7.45 に示す。高頻度（5%以上）で報告された基本語をベースラインの HbA1c 別に図 2.7.4.5-5 に示す。

ベースラインの HbA1c によるサブグループでは、器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象に明らかな投与群間差は認められなかった。

図 2.7.4.5-5 高頻度（5%以上）で報告された有害事象（ベースラインの HbA1c 及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）




% of subjects: Percentage of subjects with one or more events, N: Number of subjects. Adj.: Adjusted percentages were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. Safety analysis set. MedDRA version 24.1. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

ベースラインの HbA1c によるサブグループ別の有害事象に関する結果は、2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった（付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.42、Table 7.7.44、Figure 7.7.46 及び Figure 7.7.48）。

### 2.7.4.5.1.7 糖尿病罹病期間

試験対象集団を以下のベースラインの糖尿病罹病期間別に評価した。

- 10 年未満
- 10 年以上

#### 2.7.4.5.1.7.1 糖尿病罹病期間別の有害事象の概要

第 3 相併合データにおけるインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与された糖尿病罹病期間による 2 つのサブグループの被験者数を図 2.7.4.5-6 に示し、曝露期間を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.49 に示す。

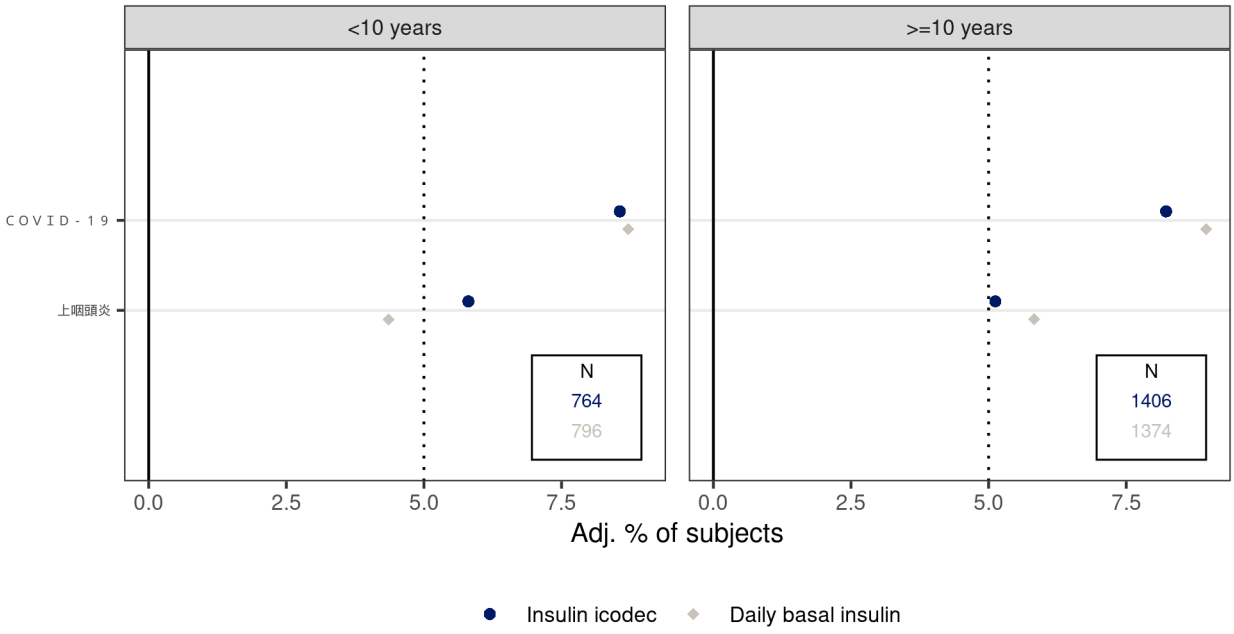
有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合の投与群間差は、糖尿病罹病期間によるすべてのサブグループで同様と考えられた。

### 2.7.4.5.1.7.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象

第 3 相併合データの糖尿病罹病期間によるサブグループにおける器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象の分布を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.51 及び Figure 7.7.53 に示す。高頻度（5%以上）で報告された基本語を糖尿病罹病期間別に図 2.7.4.5-6 に示す。

糖尿病罹病期間によるサブグループでは、器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象に明らかな投与群間差は認められなかった。

**図 2.7.4.5-6 高頻度（5%以上）で報告された有害事象（糖尿病罹病期間及び基本語別）ーon-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間ードットプロットー安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）**




% of subjects: Percentage of subjects with one or more events, N: Number of subjects. Adj.: Adjusted percentages were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. Safety analysis set. MedDRA version 24.1. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

糖尿病罹病期間別の有害事象に関する結果は、2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった（付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.50、Table 7.7.52、Figure 7.7.54 及び Figure 7.7.56）。

### 2.7.4.5.1.8 ベースラインの BMI

試験対象集団を以下のベースラインの BMI（$kg/m^2$）によるサブグループ別に評価した。

- 25 未満
- 25 以上 30 未満
- 30 以上 35 未満
- 35 以上

### 2.7.4.5.1.8.1 BMI 別の有害事象の概要

第 3 相併合データにおけるインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与されたすべての BMI サブグループの被験者数を図 2.7.4.5-7 に示し、曝露期間を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.57 に示す。

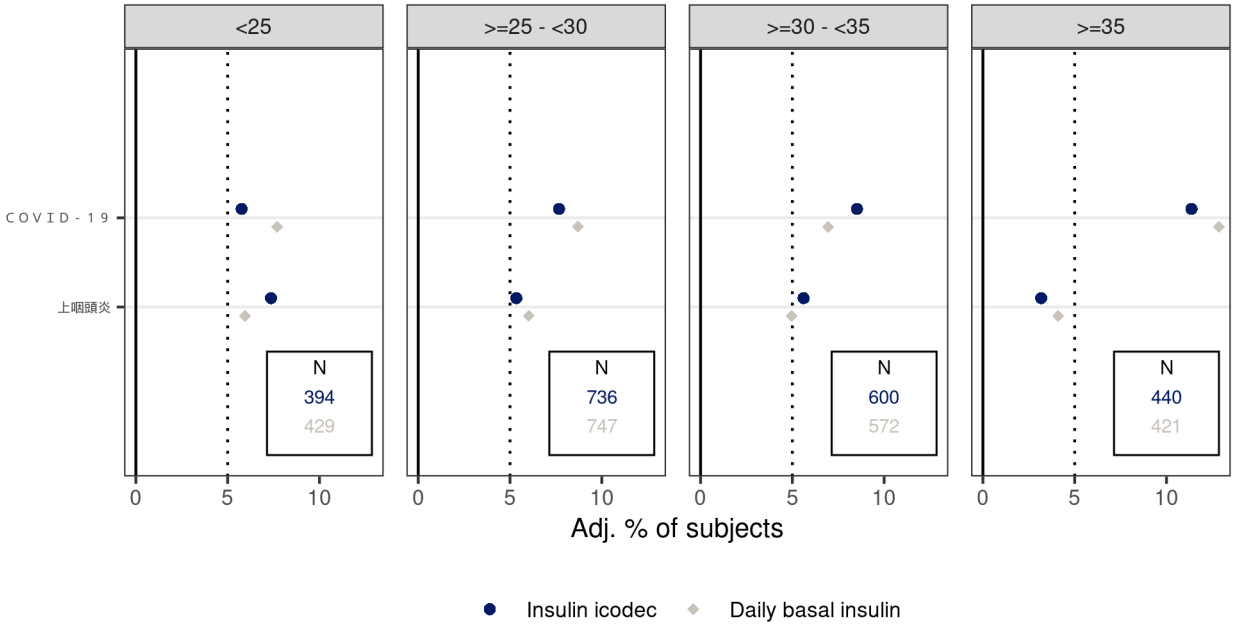
有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合の投与群間差はすべての BMI サブグループで同様と考えられた。

### 2.7.4.5.1.8.2 器官別大分類及び基本語別の有害事象

第 3 相併合データの BMI サブグループにおける器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象の分布を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.59 及び Figure 7.7.61 に示す。高頻度（5%以上）で報告された基本語を BMI サブグループ別に図 2.7.4.5-7 に示す。

いずれの BMI サブグループにおいても、器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象に明らかな投与群間差は認められなかった。

**図 2.7.4.5-7 高頻度（5%以上）で報告された有害事象（ベースラインの BMI 及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）**




% of subjects: Percentage of subjects with one or more events, BMI: Body mass index (kg/m$^{2)}$, N: Number of subjects. Adj.: Adjusted percentages were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. Safety analysis set. MedDRA version 24.1. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

ベースラインの BMI 別の有害事象に関する結果は 2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった（付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.58、Table 7.7.60、Figure 7.7.62 及び Figure 7.7.64）。

### 2.7.4.5.1.9　ベースラインの腎機能

試験対象集団を以下のベースラインの腎機能〔eGFR（mL/min/1.73m$^2$）〕によるサブグループ別に評価した。

- 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）

ONWARDS 5 試験を除くすべての第 3 相試験において、eGFR が 30 mL/min/1.73m$^2$ 未満の被験者を除外した（詳細は 2.7.4.1.1.3.1.1 項に示した）。軽度、中等度又は重度の腎機能障害を有する被験者の割合を表 2.7.4.1-15 に示す〔中等度腎機能障害（30 mL/min/1.73m$^2$ 以上 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満）と重度腎機能障害（30 mL/min/1.73m$^2$ 未満）は症例数が少ないため合算した〕。

臨床薬理試験（4226 試験）ではインスリン イコデクの薬物動態に対する腎機能障害の影響を評価した（結果は Module 2.7.2 に示す）。

#### 2.7.4.5.1.9.1　ベースラインの腎機能別の有害事象の概要

第 3 相併合データにおけるインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与されたすべての腎機能群の被験者数を図 2.7.4.5-8 に示し、曝露期間を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.65 に示す。

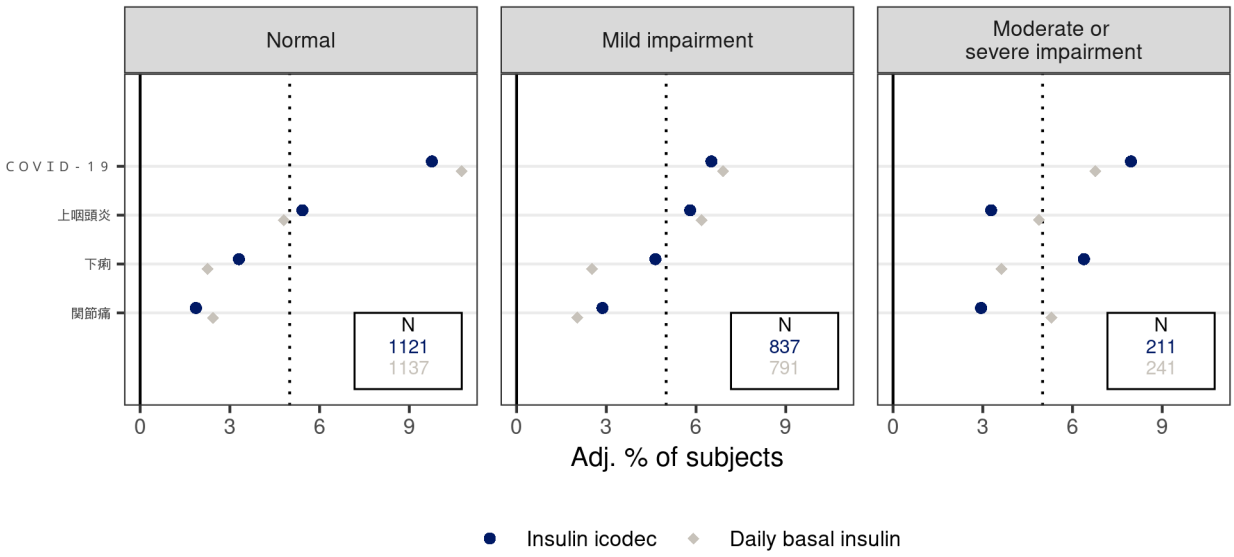
有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合の投与群間差はすべての腎機能サブグループで同様と考えられた。

#### 2.7.4.5.1.9.2　器官別大分類及び基本語別の有害事象

第 3 相併合データの腎機能サブグループにおける器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象の分布を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.67 及び Figure 7.7.69 に示す。高頻度（5%以上）で報告された基本語を腎機能サブグループ別に図 2.7.4.5-8 に示す。

いずれの腎機能サブグループにおいても、器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象に明らかな投与群間差は認められなかった。

図 2.7.4.5-8　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（ベースラインの腎機能及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロットー安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）




% of subjects: Percentage of subjects with one or more events, N: Number of subjects, eGFR: Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m$^{2)}$. Renal function categories are based on eGFR derived using the 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation. Categories are coded as normal (eGFR>=90), mild impairment (60<=eGFR<90), and moderate or severe impairment (eGFR<60); moderate (30<=eGFR<60) and severe (eGFR<30) impairment were combined due to low numbers. Adj.: Adjusted percentages were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. Safety analysis set. MedDRA version 24.1. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

ベースラインの腎機能別の有害事象に関する結果は、2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった（付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.66、Table 7.7.68、Figure 7.7.70 及び Figure 7.7.72）。

### 2.7.4.5.1.10　ベースラインの肝機能

試験対象集団を以下のベースラインの肝機能によるサブグループ別に評価した。

- 正常
- 肝機能障害

肝機能障害はビリルビン値及びアルブミン値に基づく修正 Child-Pugh 分類により分類した。この分類では、合計スコアが 2 を超える場合を肝機能障害としている。

- ベースラインの総ビリルビン：
  - 34 µmol/L 未満の場合、ビリルビンスコアは 1
  - 34 µmol/L 以上 50 µmol/L 以下の場合、ビリルビンスコアは 2
  - 50 µmol/L 超の場合、ビリルビンスコアは 3
- ベースラインの血清アルブミン：
  - 35 g/L 超の場合、アルブミンスコアは 1
  - 28 g/L 以上 35 g/L 以下の場合、アルブミンスコアは 2
  - 28 g/L 未満の場合、アルブミンスコアは 3

ONWARDS 5 試験を除くすべての第 3 相試験において、スクリーニング時に肝機能障害を有する（ALT 値が基準範囲上限の 2.5 倍以上、ビリルビン値が基準範囲上限の 1.5 倍を超える）被験者を除外した（詳細は 2.7.4.1.1.3.1.1 項に示した）。

臨床薬理試験（4570 試験）では、インスリン イコデクの薬物動態に対する肝機能障害の影響を評価した（結果は Module 2.7.2 に示す）。

#### 2.7.4.5.1.10.1　ベースラインの肝機能別の有害事象の概要

第 3 相併合データにおけるインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与されたすべての肝機能群の被験者数を付録 2.7.4.7.7、Figure 7.7.85 に示し、曝露期間を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.81 に示す。ベースラインで計 15 例（インスリン イコデク群 8 例、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 7 例）に肝機能障害がみられた。このサブグループは、表には含まれているが、調整後の有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は記載しておらず、被験者数が少なかったため結論を下すことはできない。

#### 2.7.4.5.1.10.2　器官別大分類及び基本語別の有害事象

第 3 相併合データの肝機能サブグループにおける器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象の分布を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.83、Figure 7.7.85 及び Figure 7.7.87 に示す。

ベースラインの肝機能別の有害事象に関する結果は、2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった（付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.82、Table 7.7.84、Figure 7.7.86 及び Figure 7.7.88）。

#### 2.7.4.5.1.11　結論

全体として、インスリン イコデクの有害事象プロファイルは 1 日 1 回投与の Basal インスリンと同様であると考えられ、インスリン イコデク開発プログラムでは、インスリン イコデクと内因性要因との間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった。

#### 2.7.4.5.1.12　日本人被験者を組み入れた第 3 相試験

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）〕について、インスリン イコデクの安全性プロファイルに対する様々な内因性要因の影響を 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較して試験別に評価した。各サブグループにおける有害事象及び重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合におけるインスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンの差を比較することにより、インスリン イコデクの安全性プロファイルに対する様々な内因性要因の影響を評価した。サブグループ、器官別大分類及び基本語別の有害事象の要約表を付録 2.7.4.7.16 に示す。

**年齢**

2.7.4.5.1.3 項と同様に、試験対象集団をベースラインの年齢別に評価した。日本人被験者を組み入れた 4 つの第 3 相試験における年齢グループ別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-1 に示す。75 歳以上の被験

者はいずれの試験でも少なかったため、この年齢グループの結果を解釈するにあたっては注意が必要である。

ONWARDS 1 試験（4477 試験）では、18 歳以上 65 歳未満及び 65 歳以上 75 歳未満のいずれの年齢サブグループでも有害事象の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合に明らかな投与群間差（インスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリン）は認められなかった。ONWARDS 2 試験（4478 試験）では、有害事象の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合はいずれの年齢サブグループでもインスリン イコデク群でやや高かった。ONWARDS 4 試験（4480 試験）では、有害事象を発現した被験者の割合は両サブグループで同様であり、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、18 歳以上 65 歳未満ではインスリン イコデク群の方が少なく、65 歳以上 75 歳未満では同様であった。ONWARDS 6 試験（4625 試験）では、有害事象を発現した被験者の割合は両サブグループで同様であり、インスリン イコデク群における有害事象の単位時間あたりの発現件数は 18 歳以上 65 歳未満で少なく、65 歳以上 75 歳未満で多かった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、4 つの第 3 相試験ではいずれも低く、いずれの年齢サブグループにおいても投与群間で明らかな差は認められなかった。75 歳以上の被験者では、有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様か、インスリン イコデク群の方が数値的に高かったが、発現件数が少なかったため、臨床的に意味のある結論を下すことはできない。

**表 2.7.4.5-1　日本人被験者を組み入れた第 3 相試験における年齢グループ別の有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団**

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| **ONWARDS 1[a] (Trial 4477)** | | | | | | | | |
| Number of subjects | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 333 | | | | 332 | | | |
| >=65 - <75 years | 134 | | | | 144 | | | |
| >=75 years | 25 | | | | 16 | | | |
| PYE (years) | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 329.13 | | | | 329.36 | | | |
| >=65 - <75 years | 132.08 | | | | 140.33 | | | |
| >=75 years | 24.67 | | | | 15.35 | | | |
| Adverse events | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 235 | ( 70.6) | 771 | 234.25 | 220 | ( 66.3) | 759 | 230.45 |
| >=65 - <75 years | 95 | ( 70.9) | 357 | 270.29 | 104 | ( 72.2) | 373 | 265.80 |
| >=75 years | 21 | ( 84.0) | 99 | 401.33 | 11 | ( 68.8) | 30 | 195.46 |
| Serious adverse events | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 22 | ( 6.6) | 29 | 8.81 | 28 | ( 8.4) | 36 | 10.93 |
| >=65 - <75 years | 23 | ( 17.2) | 37 | 28.01 | 19 | ( 13.2) | 35 | 24.94 |
| >=75 years | 6 | ( 24.0) | 8 | 32.43 | 2 | ( 12.5) | 2 | 13.03 |
| **ONWARDS 2 (Trial 4478)** | | | | | | | | |
| Number of subjects | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 144 | | | | 149 | | | |
| >=65 - <75 years | 99 | | | | 99 | | | |
| >=75 years | 19 | | | | 15 | | | |
| PYE (years) | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 85.31 | | | | 87.79 | | | |
| >=65 - <75 years | 58.97 | | | | 56.04 | | | |
| >=75 years | 10.97 | | | | 8.94 | | | |
| Adverse events | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 93 | ( 64.6) | 292 | 342.28 | 83 | ( 55.7) | 211 | 240.34 |
| >=65 - <75 years | 54 | ( 54.5) | 148 | 251.00 | 43 | ( 43.4) | 100 | 178.45 |
| >=75 years | 14 | ( 73.7) | 26 | 237.00 | 8 | ( 53.3) | 17 | 190.12 |
| Serious adverse events | | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| >=18 - <65 years | 13 | ( 9.0) | 15 | 17.58 | 6 | ( 4.0) | 6 | 6.83 |
| >=65 - <75 years | 7 | ( 7.1) | 12 | 20.35 | 9 | ( 9.1) | 13 | 23.20 |
| >=75 years | 2 | ( 10.5) | 3 | 27.35 | 1 | ( 6.7) | 1 | 11.18 |
| **ONWARDS 4 (Trial 4480)** | | | | | | | | |
| Number of subjects | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 189 | | | | 184 | | | |
| >=65 - <75 years | 92 | | | | 96 | | | |
| >=75 years | 10 | | | | 11 | | | |
| PYE (years) | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 108.79 | | | | 105.57 | | | |
| >=65 - <75 years | 53.20 | | | | 54.69 | | | |
| >=75 years | 5.37 | | | | 6.54 | | | |
| Adverse events | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 100 | ( 52.9) | 239 | 219.70 | 98 | ( 53.3) | 336 | 318.28 |
| >=65 - <75 years | 63 | ( 68.5) | 201 | 377.81 | 62 | ( 64.6) | 203 | 371.16 |
| >=75 years | 8 | ( 80.0) | 15 | 279.10 | 7 | ( 63.6) | 11 | 168.32 |
| Serious adverse events | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 7 | ( 3.7) | 7 | 6.43 | 17 | ( 9.2) | 25 | 23.68 |
| >=65 - <75 years | 14 | ( 15.2) | 27 | 50.75 | 8 | ( 8.3) | 8 | 14.63 |
| >=75 years | 1 | ( 10.0) | 1 | 18.61 | 0 | | | |
| **ONWARDS 6[a] (Trial 4625)** | | | | | | | | |
| Number of subjects | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 267 | | | | 271 | | | |
| >=65 - <75 years | 20 | | | | 18 | | | |
| >=75 years | 3 | | | | 3 | | | |
| PYE (years) | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 131.27 | | | | 133.59 | | | |
| >=65 - <75 years | 9.58 | | | | 9.02 | | | |
| >=75 years | 1.46 | | | | 1.52 | | | |
| Adverse events | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 172 | ( 64.4) | 453 | 345.10 | 173 | ( 63.8) | 582 | 435.68 |
| >=65 - <75 years | 14 | ( 70.0) | 45 | 469.74 | 14 | ( 77.8) | 30 | 332.65 |
| >=75 years | 3 | (100.0) | 9 | 615.59 | 3 | (100.0) | 7 | 461.51 |
| Serious adverse events | | | | | | | | |
| >=18 - <65 years | 9 | ( 3.4) | 13 | 9.90 | 7 | ( 2.6) | 9 | 6.74 |
| >=65 - <75 years | 1 | ( 5.0) | 1 | 10.44 | 0 | | | |
| >=75 years | 1 | ( 33.3) | 1 | 68.40 | 0 | | | |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. [a]Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IGlar U100 (Trials 4477 and 4480) or IDeg (Trials 4478 and 4625)

### ベースラインの腎機能

2.7.4.5.1.9 項と同様に、試験対象集団をベースラインの腎機能〔eGFR（mL/min/1.73m2）〕によるサブグループ別に評価した。日本人被験者を組み入れた 4 つの第 3 相試験における腎機能サブグループ別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-2 に示す。

ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 4 試験（4480 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）では、いずれの腎機能サブグループにおいても有害事象を発現した被験者の割合に明らかな投与群間差（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）は認められなかった。有害事象の単位時間あたりの発現件数は、いずれの腎機能サブグループにおいてもインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様か、インスリン イコデク群の方が少なかった。ONWARDS 2 試験（4478 試験）では、有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、いずれの腎機能サブグループにおいてもインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様か、インスリン イコデク群の方が数値的に高かった。重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、4 つの試験のすべての腎機能サブグループで低く、投与群間で明らかな差

は認められなかった。ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 2 試験（4478 試験）では、重篤な有害事象の発現件数はいずれの投与群においても、正常な腎機能又は軽度腎機能障害を有する被験者と比較して中等度（又は重度）腎機能障害を有する被験者で多いと考えられた。しかし、有害事象の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合の投与群間差は、すべての腎機能群で同様と考えられた。

表 2.7.4.5-2　日本人被験者を組み入れた第 3 相試験におけるベースラインの腎機能別の有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| **ONWARDS 1[a] (Trial 4477)** | | | | | | | | |
| Number of subjects | | | | | | | | |
| Normal | 224 | | | | 222 | | | |
| Mild impairment | 223 | | | | 213 | | | |
| Moderate or severe impairment | 45 | | | | 57 | | | |
| PYE (years) | | | | | | | | |
| Normal | 221.46 | | | | 220.19 | | | |
| Mild impairment | 220.61 | | | | 210.98 | | | |
| Moderate or severe impairment | 43.81 | | | | 53.87 | | | |
| Adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 156 | ( 69.6) | 534 | 241.13 | 146 | ( 65.8) | 446 | 202.55 |
| Mild impairment | 165 | ( 74.0) | 582 | 263.81 | 151 | ( 70.9) | 536 | 254.05 |
| Moderate or severe impairment | 30 | ( 66.7) | 111 | 253.38 | 38 | ( 66.7) | 180 | 334.16 |
| Serious adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 19 | ( 8.5) | 28 | 12.64 | 14 | ( 6.3) | 17 | 7.72 |
| Mild impairment | 24 | ( 10.8) | 32 | 14.51 | 26 | ( 12.2) | 37 | 17.54 |
| Moderate or severe impairment | 8 | ( 17.8) | 14 | 31.96 | 9 | ( 15.8) | 19 | 35.27 |
| **ONWARDS 2 (Trial 4478)** | | | | | | | | |
| Number of subjects | | | | | | | | |
| Normal | 94 | | | | 109 | | | |
| Mild impairment | 134 | | | | 108 | | | |
| Moderate impairment | 34 | | | | 46 | | | |
| PYE (years) | | | | | | | | |
| Normal | 55.36 | | | | 62.74 | | | |
| Mild impairment | 80.04 | | | | 63.33 | | | |
| Moderate impairment | 19.84 | | | | 26.70 | | | |
| Adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 58 | ( 61.7) | 165 | 298.05 | 52 | ( 47.7) | 129 | 205.63 |
| Mild impairment | 80 | ( 59.7) | 248 | 309.83 | 59 | ( 54.6) | 133 | 210.00 |
| Moderate impairment | 23 | ( 67.6) | 53 | 267.08 | 23 | ( 50.0) | 66 | 247.14 |
| Serious adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 6 | ( 6.4) | 11 | 19.87 | 4 | ( 3.7) | 7 | 11.16 |
| Mild impairment | 11 | ( 8.2) | 12 | 14.99 | 7 | ( 6.5) | 7 | 11.05 |
| Moderate impairment | 5 | ( 14.7) | 7 | 35.28 | 5 | ( 10.9) | 6 | 22.47 |
| **ONWARDS 4 (Trial 4480)** | | | | | | | | |
| Number of subjects | | | | | | | | |
| Normal | 123 | | | | 127 | | | |
| Mild impairment | 121 | | | | 120 | | | |
| Moderate impairment | 47 | | | | 44 | | | |
| PYE (years) | | | | | | | | |
| Normal | 70.74 | | | | 72.58 | | | |
| Mild impairment | 69.79 | | | | 70.23 | | | |
| Moderate impairment | 26.83 | | | | 23.99 | | | |
| Adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 64 | ( 52.0) | 186 | 262.92 | 57 | ( 44.9) | 223 | 307.26 |
| Mild impairment | 75 | ( 62.0) | 197 | 282.28 | 81 | ( 67.5) | 232 | 330.34 |
| Moderate impairment | 32 | ( 68.1) | 72 | 268.35 | 29 | ( 65.9) | 95 | 396.01 |
| Serious adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 6 | ( 4.9) | 17 | 24.03 | 10 | ( 7.9) | 17 | 23.42 |
| Mild impairment | 12 | ( 9.9) | 14 | 20.06 | 8 | ( 6.7) | 8 | 11.39 |
| Moderate impairment | 4 | ( 8.5) | 4 | 14.91 | 7 | ( 15.9) | 8 | 33.35 |
| **ONWARDS 6[a] (Trial 4625)** | | | | | | | | |
| Number of subjects | | | | | | | | |
| Normal | 197 | | | | 190 | | | |
| Mild impairment | 88 | | | | 93 | | | |
| Moderate impairment | 5 | | | | 9 | | | |
| PYE (years) | | | | | | | | |
| Normal | 97.36 | | | | 93.48 | | | |
| Mild impairment | 42.42 | | | | 46.13 | | | |
| Moderate impairment | 2.54 | | | | 4.51 | | | |
| Adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 124 | ( 62.9) | 319 | 327.67 | 118 | ( 62.1) | 325 | 347.65 |
| Mild impairment | 62 | ( 70.5) | 182 | 429.07 | 65 | ( 69.9) | 281 | 609.18 |
| Moderate impairment | 3 | ( 60.0) | 6 | 236.66 | 7 | ( 77.8) | 13 | 288.30 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Serious adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 6 | ( 3.0) | 8 | 8.22 | 5 | ( 2.6) | 7 | 7.49 |
| Mild impairment | 5 | ( 5.7) | 7 | 16.50 | 2 | ( 2.2) | 2 | 4.34 |
| Moderate impairment | 0 | | | | 0 | | | |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, eGFR: Estimated glomerular filtration rate (mL/min/1.73m^2), N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Renal function categories are based on eGFR derived using the 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation. In ONWARDS 1, categories are coded as normal (eGFR>=90), mild impairment (60<=eGFR<90), and moderate or severe impairment (eGFR<60); moderate (30<=eGFR<60) and severe (eGFR<30) impairment were combined due to low numbers. In ONWARDS 2, 4 and 6, categories are coded as normal (eGFR>=90), mild impairment (60<=eGFR<90) and moderate (30<=eGFR<60). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. [a]Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IGlar U100 (Trials 4477 and 4480) or IDeg (Trials 4478 and 4625)

### ベースラインの肝機能

2.7.4.5.1.10 項と同様に、試験対象集団をベースラインの肝機能によるサブグループ別に評価した。日本人被験者を組み入れた 4 つの第 3 相試験における 2 つの肝機能サブグループ別の有害事象の概要を表 2.7.4.5-3 に示す。肝機能障害を有する被験者がいずれの試験でも少なかったため、安全性プロファイルに対する肝機能の影響を評価することはできなかった。

表 2.7.4.5-3　日本人被験者を組み入れた第 3 相試験におけるベースラインの肝機能別の有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| **ONWARDS 1[a] (Trial 4477)** | | | | | | | | |
| Number of subjects | | | | | | | | |
| Normal | 470 | | | | 458 | | | |
| Impaired | 1 | | | | 1 | | | |
| Missing | 21 | | | | 33 | | | |
| PYE (years) | | | | | | | | |
| Normal | 464.91 | | | | 450.98 | | | |
| Impaired | 0.31 | | | | 1.00 | | | |
| Missing | 20.66 | | | | 33.06 | | | |
| Adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 336 | ( 71.5) | 1175 | 252.74 | 308 | ( 67.2) | 1037 | 229.94 |
| Impaired | 0 | | | | 1 | (100.0) | 4 | 400.27 |
| Missing | 15 | ( 71.4) | 52 | 251.73 | 26 | ( 78.8) | 121 | 366.04 |
| Serious adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 50 | ( 10.6) | 72 | 15.49 | 46 | ( 10.0) | 69 | 15.30 |
| Impaired | 0 | | | | 1 | (100.0) | 2 | 200.14 |
| Missing | 1 | ( 4.8) | 2 | 9.68 | 2 | ( 6.1) | 2 | 6.05 |
| **ONWARDS 2 (Trial 4478)** | | | | | | | | |
| Number of subjects | | | | | | | | |
| Normal | 251 | | | | 246 | | | |
| Impaired | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 11 | | | | 17 | | | |
| PYE (years) | | | | | | | | |
| Normal | 148.85 | | | | 143.85 | | | |
| Impaired | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 6.39 | | | | 8.92 | | | |
| Adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 153 | ( 61.0) | 427 | 286.86 | 128 | ( 52.0) | 317 | 220.36 |
| Impaired | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 8 | ( 72.7) | 39 | 610.05 | 6 | ( 35.3) | 11 | 123.36 |
| Serious adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 21 | ( 8.4) | 28 | 18.81 | 14 | ( 5.7) | 18 | 12.51 |
| Impaired | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 1 | ( 9.1) | 2 | 31.28 | 2 | ( 11.8) | 2 | 22.43 |
| **ONWARDS 4 (Trial 4480)** | | | | | | | | |
| Number of subjects | | | | | | | | |
| Normal | 273 | | | | 279 | | | |
| Impaired | 2 | | | | 2 | | | |
| Missing | 16 | | | | 10 | | | |
| PYE (years) | | | | | | | | |
| Normal | 156.77 | | | | 159.72 | | | |
| Impaired | 1.05 | | | | 1.14 | | | |
| Missing | 9.54 | | | | 5.94 | | | |
| Adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 162 | ( 59.3) | 428 | 273.00 | 158 | ( 56.6) | 522 | 326.83 |
| Impaired | 2 | (100.0) | 8 | 764.92 | 2 | (100.0) | 5 | 437.95 |
| Missing | 7 | ( 43.8) | 19 | 199.13 | 7 | ( 70.0) | 23 | 387.13 |
| Serious adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 20 | ( 7.3) | 33 | 21.05 | 24 | ( 8.6) | 32 | 20.04 |
| Impaired | 1 | ( 50.0) | 1 | 95.62 | 0 | | | |
| Missing | 1 | ( 6.3) | 1 | 10.48 | 1 | ( 10.0) | 1 | 16.83 |
| **ONWARDS 6[a] (Trial 4625)** | | | | | | | | |
| Number of subjects | | | | | | | | |
| Normal | 281 | | | | 285 | | | |
| Impaired | 1 | | | | 0 | | | |
| Missing | 8 | | | | 7 | | | |
| PYE (years) | | | | | | | | |
| Normal | 137.79 | | | | 140.61 | | | |
| Impaired | 0.50 | | | | 0 | | | |
| Missing | 4.02 | | | | 3.51 | | | |
| Adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 181 | ( 64.4) | 479 | 347.63 | 183 | ( 64.2) | 590 | 419.60 |
| Impaired | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 8 | (100.0) | 28 | 697.14 | 7 | (100.0) | 29 | 826.23 |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Serious adverse events | | | | | | | | |
| Normal | 11 | ( 3.9) | 15 | 10.89 | 6 | ( 2.1) | 7 | 4.98 |
| Impaired | 0 | | | | 0 | | | |
| Missing | 0 | | | | 1 | ( 14.3) | 2 | 56.98 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). 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. On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. [a]Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IGlar U100 (Trials 4477 and 4480) or IDeg (Trials 4478 and 4625)

**その他の内因性要因**

日本人被験者を組み入れた 4 つの第 3 相試験における性別、ベースラインの HbA1c、糖尿病罹病期間及びベースラインの BMI によるサブグループ別の有害事象の概要を付録 2.7.4.7.16 に示す。いずれのサブグループにおいても、有害事象及び重篤な有害事象の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合に明らかな投与群間差（インスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリン）は認められなかった。ONWARDS 2 試験（4478 試験）では、有害事象の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群においても BMI（$kg/m^2$）25 未満及び 25 以上 30 未満の被験者と比較して 30 以上 35 未満及び 35 以上の被験者でやや多かった（付録 2.7.4.7.16、Table 7.16.34）。しかし、単位時間あたりの発現件数における投与群間差はすべての BMI 群で同様と考えられた。

**結論**

有害事象及び重篤な有害事象の発現状況には内因性要因によるサブグループ間で軽微な差が認められたが、一貫したパターンは認められなかった。

### 2.7.4.5.2 外因性要因

#### 2.7.4.5.2.1 背景及び方法

第 3 相併合データ及び 2 型糖尿病併合データに基づいて、インスリン イコデクの安全性プロファイルに対する様々な外因性要因の影響を 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較して評価した。サブグループのデータに関する記述は本概要における第 3 相併合データに基づくものであるが、第 3 相併合データと 2 型糖尿病併合データとの相違点がある場合は相違点についても記載する。

評価した外因性要因を 2.7.4.1.1.9.3.5 項に記載し、各サブグループの正確な定義を 2.7.4.5.2.2～2.7.4.5.2.4 項に記載する。全体的な有害事象プロファイルと異なる投与群間差（インスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリン）を示すサブグループについて記載する。

各サブグループにおける有害事象の単位時間あたりの発現件数及び発現した被験者の割合におけるインスリン イコデクと 1 日 1 回投与の Basal インスリンの差を器官別大分類及び基本語レベルで比較することにより、インスリン イコデクの安全性プロファイルに対する様々な外因性要因の影響を評価した。まず、サブグループ間での全体的な有害事象のパターンの投与群間差を評価した後、全体的なパターンと著しく異なる器官別大分類又は基本語の有害事象とともにサブグループに関する記述を示した。この検討は付録 2.7.4.7.7 の図表に基づいて行った。

すべての試験対象集団をいずれかの投与群に無作為に割り付けたが、無作為割り付けにおいてはサブグループによる層別化は行っていないため、サブグループ内で投与群に偏りがある可能性がある。また、一部のサブグループでは被験者数が少ないため偶発的所見が生じている可能性が高い。このため、サブグループの結果の解釈にあたっては注意が必要である。

#### 2.7.4.5.2.2　地域

試験対象集団を以下の地域によるサブグループ別に評価した。

- ヨーロッパ
- 北米
- 南米（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験のみ）
- アフリカ（ONWARDS 2 試験のみ）
- アジア（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 2 試験、ONWARDS 3 試験、ONWARDS 4 試験、ONWARDS 6 試験のみ）

##### 2.7.4.5.2.2.1　地域別の有害事象の概要

第 3 相併合データにおけるインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与された地域によるすべてのサブグループの被験者数を図 2.7.4.5-9 に示し、曝露期間を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.33 に示す。アフリカの被験者数は少なかったため（各群 25 例、計 50 例）、この地域の結果を解釈するにあたっては注意が必要である。

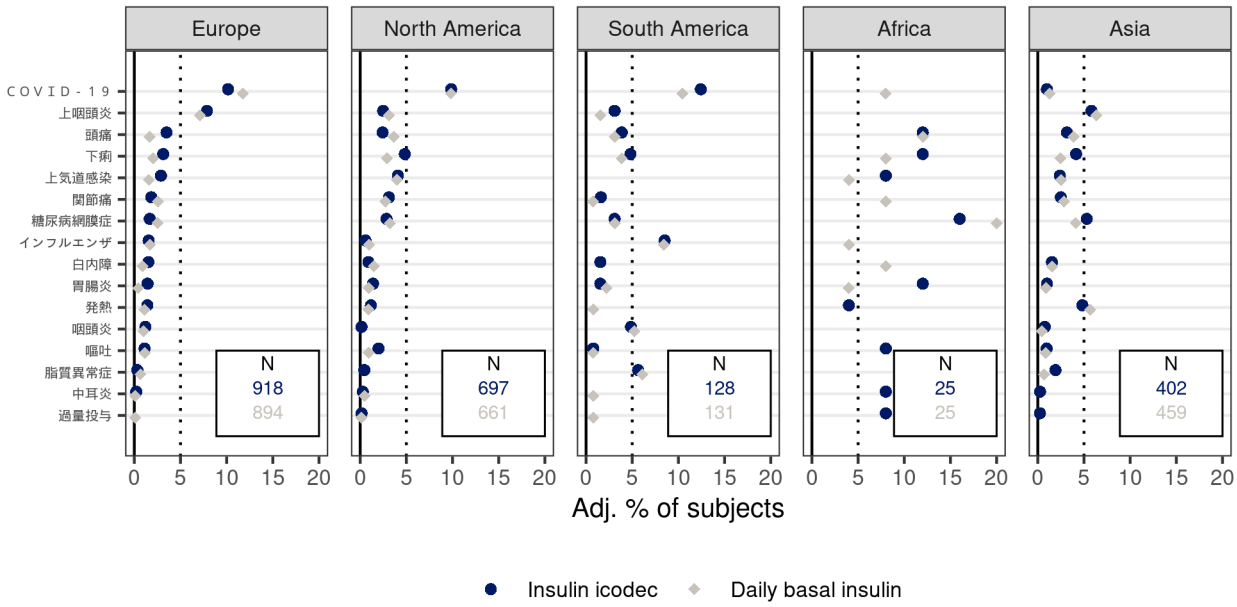
有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合の投与群間差は、ヨーロッパ、北米、南米及びアジアのサブグループで同様と考えられた。アフリカのサブグループでは重度の有害事象及び重篤な有害事象に差がみられたが、発現件数が少なかったため、臨床的に意味のある結論を下すことはできない。

##### 2.7.4.5.2.2.2　器官別大分類及び基本語別の有害事象

第 3 相併合データの地域によるサブグループにおける器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象の分布を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.35 及び Figure 7.7.37 に示す。高頻度（5%以上）で報告された基本語を地域別に図 2.7.4.5-9 に示す。

ヨーロッパ、北米、南米及びアジアのサブグループでは、器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象に明らかな投与群間差は認められなかった。アフリカのサブグループでは、器官別大分類及び基本語別の有害事象の報告に投与群間差がみられたが、発現件数が少なかったため、臨床的に意味のある結論を下すことはできない。

図 2.7.4.5-9　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（地域及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロットー安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）




% of subjects: Percentage of subjects with one or more events, N: Number of subjects. Adj.: Adjusted percentages were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. Safety analysis set. MedDRA version 24.1. For South America, only ONWARDS 1, 3 and 4 contribute. For Africa, only ONWARDS 2 contributes, hence the percentages and rates are unadjusted. For Asia, all trials except ONWARDS 5 contribute. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

地域別の有害事象に関する結果は 2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった（付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.34、Table 7.7.36、Figure 7.7.38 及び Figure 7.7.40）。

### 2.7.4.5.2.3　試験参加前のインスリン治療

試験対象集団を以下の試験参加前のインスリン治療によるサブグループ別に評価した。

- インスリン治療歴のない被験者（ONWARDS 1 試験、ONWARDS 3 試験及び ONWARDS 5 試験）
- Basal インスリンで治療中の被験者（ONWARDS 2 試験）
- Basal-Bolus 療法で治療中の被験者（ONWARDS 4 試験、ONWARDS 6 試験）

#### 2.7.4.5.2.3.1　試験参加前のインスリン治療別の有害事象の概要

第 3 相併合データにおけるインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンを投与された試験参加前のインスリン治療によるすべてのサブグループの被験者数を図 2.7.4.5-10 に示し、曝露期間を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.73 に示す。

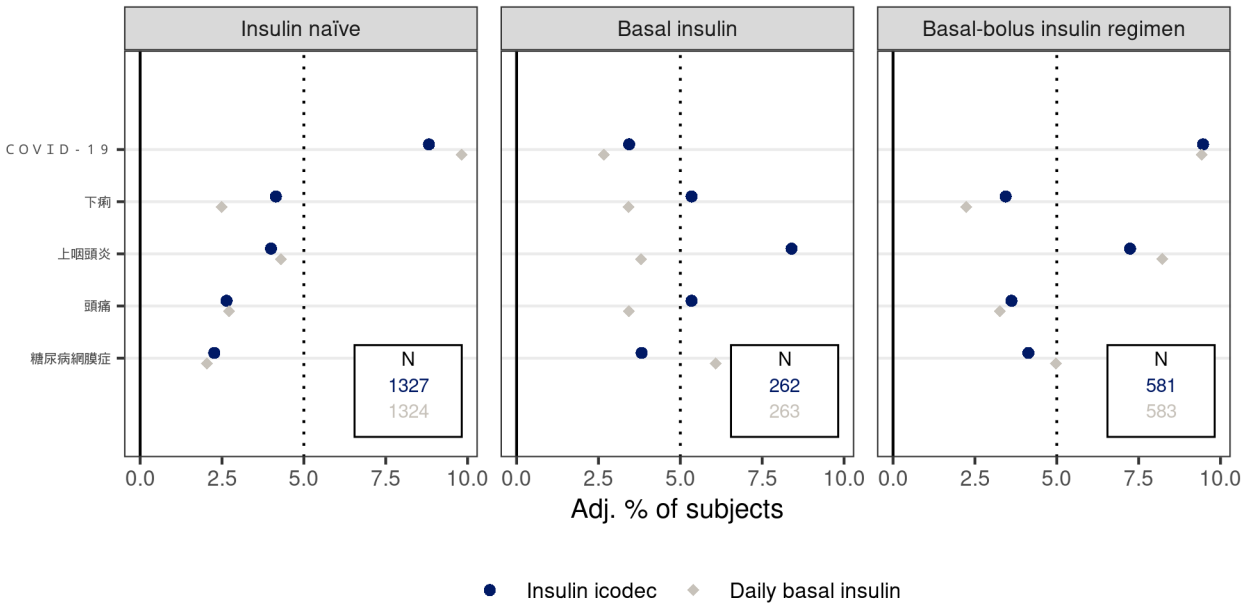
有害事象、重篤な有害事象及び重度の有害事象を発現した被験者の割合の投与群間差は、インスリン治療歴のないサブグループと Basal-Bolus 療法で治療中のサブグループで同様と考えられた。Basal インスリンで治療中のサブグループ（ONWARDS 2 試験）では、有害事象全体で投与群間差がみられ、インスリン イコデク群では非重篤で軽度の事象が多くみられたことから有害事象を発現した被験者の割合が高かった。

### 2.7.4.5.2.3.2　　器官別大分類及び基本語別の有害事象

第 3 相併合データの試験参加前のインスリン治療によるサブグループにおける器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象の分布を付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.75 及び Figure 7.7.77 に示す。高頻度（5%以上）で報告された基本語を試験参加前のインスリン治療によるサブグループ別に図 2.7.4.5-10 に示す。

インスリン治療歴のない被験者及び Basal-Bolus 療法で治療中の被験者では、器官別大分類別及び器官別大分類及び基本語別の有害事象に明らかな投与群間差は認められなかった。器官別大分類で「感染症および寄生虫症」の有害事象の報告に数値的な差がみられたが、これは主に基本語で「上咽頭炎」によるものであった。

図 2.7.4.5-10　　高頻度（5%以上）で報告された有害事象（試験参加前のインスリン治療及び基本語別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－ドットプロット－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）




% of subjects: Percentage of subjects with one or more events, N: Number of subjects. Adj.: Adjusted percentages were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. Safety analysis set. MedDRA version 24.1. For insulin naive, only ONWARDS 1, 3 and 5 contribute. For basal insulin, only ONWARDS 2 contributes, hence the percentages and rates are unadjusted. For basal-bolus, only ONWARDS 4 and 6 contribute. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6.

試験参加前のインスリン治療によるサブグループ別の有害事象に関する結果は、2 型糖尿病併合データと第 3 相併合データで同様であった（付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.74、Table 7.7.76、Figure 7.7.78 及び Figure 7.7.80）。

### 2.7.4.5.2.4　　COVID-19 試験への同時参加

第 3 相試験では COVID-19 試験に同時に参加した被験者はいなかった（付録 2.7.4.7.7、Table 7.7.89）。

#### 2.7.4.5.2.5　結論

全体的にみると、インスリン イコデクの有害事象プロファイルは 1 日 1 回投与の Basal インスリンと同様であり、インスリン イコデク開発プログラムでは、インスリン イコデクと外因性要因との間に臨床的に意味のある関連性は認められなかった。

### 2.7.4.5.3　日本人集団と全集団における結果の一貫性の検討

#### 2.7.4.5.3.1　背景及び方法

本項では、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）〕に関して、日本人集団と全集団における主な安全性の結果（治験薬の投与中止に至った有害事象を含む有害事象及び低血糖）の類似性を検討する。主な有効性の結果における一貫性については、Module 2.7.3.3.6.3 に記載する。

上記の評価を行う前に、4 つの第 3 相試験において日本人集団と全集団におけるベースライン／背景（ベースラインの内因性要因）の一貫性を検討した。いずれの試験でも日本人集団と全集団との間にいくつかの差がみられた（Module 2.7.3.3.6.2）。日本人集団と全集団でベースラインの内因性要因に認められた差は、これらの試験の結果の評価に臨床的に意味のある影響を及ぼすものではないと判断された。この評価の詳細は Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）に示す。

#### 2.7.4.5.3.2　日本人集団と全集団との一貫性：被験者の内訳及び曝露量

Module 2.7.3.3.6.1 に記載する。

#### 2.7.4.5.3.3　日本人集団と全集団との一貫性：有害事象及び低血糖

**有害事象**

ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 4 試験（4480 試験）では、インスリン イコデク群の on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間に有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、日本人集団及び全集団のいずれにおいてもインスリン グラルギン群と同様であった（表 2.7.4.5-4 及び表 2.7.4.5-6）。ONWARDS 2 試験（4478 試験）では、インスリン イコデク群の on-treatment 観察期間に有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、日本人集団及び全集団のいずれにおいてもインスリン デグルデク群よりやや高かった（表 2.7.4.5-5）。死亡に至った有害事象は、ONWARDS 1 試験（4477 試験）では 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の日本人被験者 1 例で 2 件、ONWARDS 2 試験（4478 試験）では 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の日本人被験者 1 例で 1 件認められた。ONWARDS 1 試験（4477 試験）、ONWARDS 2 試験（4478 試験）及び ONWARDS 4 試験（4480 試験）では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は低く、日本人集団及び全集団のいずれにおいても両投与群間に明らかな差は認められなかった。重症度、治験薬との因果関係及び転帰に関しては、日本人集団及び全集団のいずれにおいても両投与群間に顕著な差は認められなかった。ただし、ONWARDS 2 試験（4478 試験）における治験薬との因果関係が「可能性あり」又は「あり」と判定された有害事象については、有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、全集団ではインスリン デグルデク群よりもインスリ

ン イコデク群の方が高く、日本人集団ではインスリン デグルデク群よりもインスリン イコデク群の方が低かった。有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、日本人集団及び全集団のいずれにおいても少なかった。治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数には、日本人集団及び全集団のいずれにおいても両投与群間に明らかな差は認められなかった。

ONWARDS 6 試験（4625 試験）では、main-on-treatment 観察期間に有害事象を発現した被験者の割合は日本人集団及び全集団のいずれにおいてもインスリン イコデク群とインスリン デグルデク群で同様であった。日本人集団では、有害事象の単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で少なかったが、全集団では両投与群間に明らかな差は認められなかった（表 2.7.4.5-7）。重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は低く、日本人集団及び全集団のいずれにおいても両投与群間に明らかな差は認められなかった。重症度、治験薬との因果関係及び転帰に関しては、日本人集団及び全集団のいずれにおいても両投与群間に顕著な差は認められなかった。インスリン デグルデク群で有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は、全集団で 1 例（非日本人）であった。

## 表 2.7.4.5-4　有害事象－main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団－ONWARDS 1 試験（4477 試験）

| | Japanese Population | | | | | | | | Entire Trial Population | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ico | | | | IGlar | | | | Ico | | | | IGlar | | | |
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 78 | | | | 86 | | | | 492 | | | | 492 | | | |
| PYE (years) | 77.47 | | | | 85.98 | | | | 485.88 | | | | 485.03 | | | |
| Adverse events | 60 | (76.9) | 209 | 269.78 | 64 | (74.4) | 272 | 316.36 | 351 | (71.3) | 1227 | 252.53 | 335 | (68.1) | 1162 | 239.57 |
| Serious adverse events | 4 | ( 5.1) | 4 | 5.16 | 7 | ( 8.1) | 10 | 11.63 | 51 | (10.4) | 74 | 15.23 | 49 | (10.0) | 73 | 15.05 |
| Severity | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Severe | 0 | | | | 3 | ( 3.5) | 4 | 4.65 | 18 | ( 3.7) | 26 | 5.35 | 20 | ( 4.1) | 34 | 7.01 |
| Moderate | 18 | (23.1) | 29 | 37.43 | 14 | (16.3) | 27 | 31.40 | 152 | (30.9) | 280 | 57.63 | 136 | (27.6) | 251 | 51.75 |
| Mild | 56 | (71.8) | 180 | 232.35 | 60 | (69.8) | 241 | 280.31 | 292 | (59.3) | 921 | 189.55 | 286 | (58.1) | 877 | 180.81 |
| Adverse events possibly or probably related to basal insulin | 19 | (24.4) | 31 | 40.02 | 20 | (23.3) | 42 | 48.85 | 48 | ( 9.8) | 73 | 15.02 | 55 | (11.2) | 91 | 18.76 |
| Outcome | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fatal | 0 | | | | 1 | ( 1.2) | 2 | 2.33 | 4 | ( 0.8) | 5 | 1.03 | 2 | ( 0.4) | 3 | 0.62 |
| Not recovered/not resolved | 32 | (41.0) | 61 | 78.74 | 43 | (50.0) | 77 | 89.56 | 157 | (31.9) | 324 | 66.68 | 159 | (32.3) | 290 | 59.79 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | | | | 0 | | | | 6 | ( 1.2) | 6 | 1.23 | 5 | ( 1.0) | 6 | 1.24 |
| Recovering/resolving | 2 | ( 2.6) | 2 | 2.58 | 1 | ( 1.2) | 1 | 1.16 | 19 | ( 3.9) | 26 | 5.35 | 20 | ( 4.1) | 21 | 4.33 |
| Recovered/resolved | 53 | (67.9) | 146 | 188.46 | 53 | (61.6) | 192 | 223.32 | 308 | (62.6) | 866 | 178.23 | 293 | (59.6) | 842 | 173.60 |
| Unknown | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | |
| Adverse events leading to permanent discontinuation of trial product | 0 | | | | 1 | (1.2) | 1 | 1.16 | 6 | (1.2) | 7 | 1.44 | 4 | (0.8) | 4 | 0.82 |

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or week 52 (V46).

## 表 2.7.4.5-5　有害事象－on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団－ONWARDS 2 試験（4478 試験）

| | Japanese Population | | | | | | | | Entire Trial Population | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ico | | | | IDeg | | | | Ico | | | | IDeg | | | |
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 51 | | | | 49 | | | | 262 | | | | 263 | | | |
| PYE (years) | 30.22 | | | | 28.91 | | | | 155.25 | | | | 152.77 | | | |
| Adverse events | 36 | (70.6) | 88 | 291.17 | 29 | (59.2) | 68 | 235.20 | 161 | (61.5) | 466 | 300.17 | 134 | (51.0) | 328 | 214.70 |
| Serious adverse events | 4 | ( 7.8) | 4 | 13.23 | 2 | ( 4.1) | 2 | 6.92 | 22 | ( 8.4) | 30 | 19.32 | 16 | ( 6.1) | 20 | 13.09 |
| Severity | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Severe | 1 | ( 2.0) | 1 | 3.31 | 1 | ( 2.0) | 1 | 3.46 | 11 | ( 4.2) | 17 | 10.95 | 11 | ( 4.2) | 13 | 8.51 |
| Moderate | 4 | ( 7.8) | 4 | 13.23 | 3 | ( 6.1) | 3 | 10.38 | 64 | (24.4) | 122 | 78.58 | 54 | (20.5) | 82 | 53.67 |
| Mild | 36 | (70.6) | 83 | 274.62 | 28 | (57.1) | 64 | 221.36 | 132 | (50.4) | 327 | 210.63 | 109 | (41.4) | 233 | 152.51 |
| Adverse events possibly or probably related to basal insulin | 2 | ( 3.9) | 2 | 6.62 | 5 | (10.2) | 10 | 34.59 | 24 | ( 9.2) | 35 | 22.54 | 12 | ( 4.6) | 20 | 13.09 |
| Outcome | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fatal | 0 | | | | 1 | ( 2.0) | 1 | 3.46 | 2 | ( 0.8) | 3 | 1.93 | 2 | ( 0.8) | 2 | 1.31 |
| Not recovered/not resolved | 17 | (33.3) | 25 | 82.72 | 14 | (28.6) | 15 | 51.88 | 55 | (21.0) | 97 | 62.48 | 48 | (18.3) | 63 | 41.24 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | | 1 | ( 0.4) | 1 | 0.65 |
| Recovering/resolving | 2 | ( 3.9) | 2 | 6.62 | 1 | ( 2.0) | 1 | 3.46 | 19 | ( 7.3) | 24 | 15.46 | 16 | ( 6.1) | 17 | 11.13 |
| Recovered/resolved | 30 | (58.8) | 61 | 201.83 | 21 | (42.9) | 51 | 176.40 | 135 | (51.5) | 342 | 220.29 | 100 | (38.0) | 245 | 160.37 |
| Unknown | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | |
| Adverse events leading to permanent discontinuation of trial product | 1 | ( 2.0) | 1 | 3.31 | 1 | ( 2.0) | 1 | 3.46 | 5 | ( 1.9) | 5 | 3.22 | 3 | ( 1.1) | 3 | 1.96 |

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period.

## 表 2.7.4.5-6　有害事象－on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団－ONWARDS 4 試験（4480 試験）

| | Japanese Population | | | | | | | | Entire Trial Population | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ico | | | | IGlar | | | | Ico | | | | IGlar | | | |
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 44 | | | | 41 | | | | 291 | | | | 291 | | | |
| PYE (years) | 25.65 | | | | 24.36 | | | | 167.36 | | | | 166.80 | | | |
| Adverse events | 29 | (65.9) | 91 | 354.80 | 26 | (63.4) | 98 | 402.37 | 171 | (58.8) | 455 | 271.87 | 167 | (57.4) | 550 | 329.74 |
| Serious adverse events | 5 | (11.4) | 5 | 19.49 | 2 | ( 4.9) | 2 | 8.21 | 22 | ( 7.6) | 35 | 20.91 | 25 | ( 8.6) | 33 | 19.78 |
| Severity | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Severe | 3 | ( 6.8) | 3 | 11.70 | 1 | ( 2.4) | 1 | 4.11 | 13 | ( 4.5) | 20 | 11.95 | 12 | ( 4.1) | 14 | 8.39 |
| Moderate | 5 | (11.4) | 7 | 27.29 | 3 | ( 7.3) | 7 | 28.74 | 59 | (20.3) | 99 | 59.15 | 61 | (21.0) | 121 | 72.54 |
| Mild | 26 | (59.1) | 81 | 315.81 | 26 | (63.4) | 90 | 369.52 | 138 | (47.4) | 336 | 200.76 | 148 | (50.9) | 415 | 248.80 |
| Adverse events possibly or probably related to basal insulin | 7 | (15.9) | 15 | 58.48 | 5 | (12.2) | 25 | 102.64 | 30 | (10.3) | 47 | 28.08 | 22 | ( 7.6) | 51 | 30.58 |
| Outcome | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fatal | 0 | | | | 0 | | | | 2 | ( 0.7) | 4 | 2.39 | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.60 |
| Not recovered/not resolved | 16 | (36.4) | 30 | 116.97 | 15 | (36.6) | 26 | 106.75 | 78 | (26.8) | 139 | 83.05 | 73 | (25.1) | 152 | 91.13 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | | 2 | ( 0.7) | 2 | 1.20 |
| Recovering/resolving | 2 | ( 4.5) | 2 | 7.80 | 1 | ( 2.4) | 1 | 4.11 | 16 | ( 5.5) | 32 | 19.12 | 16 | ( 5.5) | 22 | 13.19 |
| Recovered/resolved | 23 | (52.3) | 59 | 230.04 | 16 | (39.0) | 71 | 291.51 | 143 | (49.1) | 280 | 167.30 | 142 | (48.8) | 373 | 223.62 |
| Unknown | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | |
| Adverse events leading to permanent discontinuation of trial product | 2 | ( 4.5) | 2 | 7.80 | 0 | | | | 3 | ( 1.0) | 3 | 1.79 | 3 | ( 1.0) | 6 | 3.60 |

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period.

## 表 2.7.4.5-7　有害事象－main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団－ONWARDS 6 試験（4625 試験）

| | Japanese Population | | | | | | | | Entire Trial Population | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ico | | | | IDeg | | | | Ico | | | | IDeg | | | |
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| Number of subjects | 32 | | | | 48 | | | | 290 | | | | 292 | | | |
| PYE (years) | 16.05 | | | | 24.08 | | | | 142.31 | | | | 144.12 | | | |
| Adverse events | 25 | (78.1) | 71 | 442.39 | 37 | (77.1) | 203 | 843.04 | 189 | (65.2) | 507 | 356.27 | 190 | (65.1) | 619 | 429.50 |
| Serious adverse events | 1 | ( 3.1) | 1 | 6.23 | 2 | ( 4.2) | 2 | 8.31 | 11 | ( 3.8) | 15 | 10.54 | 7 | ( 2.4) | 9 | 6.24 |
| Severity | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Severe | 0 | | | | 0 | | | | 9 | ( 3.1) | 10 | 7.03 | 4 | ( 1.4) | 5 | 3.47 |
| Moderate | 0 | | | | 2 | ( 4.2) | 2 | 8.31 | 51 | (17.6) | 90 | 63.24 | 51 | (17.5) | 89 | 61.75 |
| Mild | 25 | (78.1) | 71 | 442.39 | 37 | (77.1) | 201 | 834.74 | 169 | (58.3) | 407 | 286.00 | 170 | (58.2) | 525 | 364.28 |
| Adverse events possibly or probably related to basal insulin | 6 | (18.8) | 8 | 49.85 | 10 | (20.8) | 35 | 145.35 | 37 | (12.8) | 46 | 32.32 | 21 | ( 7.2) | 49 | 34.00 |
| Outcome | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fatal | 0 | | | | 0 | | | | 1 | ( 0.3) | 1 | 0.70 | 0 | | | |
| Not recovered/not resolved | 19 | (59.4) | 37 | 230.54 | 24 | (50.0) | 41 | 170.27 | 86 | (29.7) | 134 | 94.16 | 83 | (28.4) | 144 | 99.92 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | | 3 | ( 1.0) | 3 | 2.08 |
| Recovering/resolving | 0 | | | | 0 | | | | 6 | ( 2.1) | 6 | 4.22 | 5 | ( 1.7) | 8 | 5.55 |
| Recovered/resolved | 14 | (43.8) | 34 | 211.85 | 29 | (60.4) | 162 | 672.77 | 160 | (55.2) | 366 | 257.19 | 161 | (55.1) | 464 | 321.95 |
| Unknown | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | |
| Adverse events leading to permanent discontinuation of trial product | 0 | | | | 0 | | | | 0 | | | | 1 | (0.3) | 1 | 0.69 |

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or week 26 (V28).

**低血糖**

ONWARDS 1 試験（4477 試験）では、日本人集団において重大な低血糖（レベル 3）は認められず、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満、血糖測定器により確認〕は少数認められた〔Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Section 3.1.3〕。全集団及び日本人集団のいずれにおいても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）を発現した被験者の割合に顕著な差は認められなかった。臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）又は重大な低血糖（レベル 3）の単位時間あたりの発現件数は、日本人集団ではインスリン イコデク群とインスリン グラルギン群との間に顕著な差は認められなかったが、全集団ではインスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で数値的に多かった（表 2.7.4.5-8）。

日本人集団において重大な夜間低血糖（レベル 3）は認められなかった。臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）は、インスリン イコデク群では認められず、インスリン グラルギン群の 2 例に 4 件認められた。全集団において重大な夜間低血糖（レベル 3）はインスリン イコデク群では認められず、インスリン グラルギン群で 1 件認められた。臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）又は重大な夜間低血糖（レベル 3）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群とインスリン グラルギン群で同様であった〔Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Table 3-20〕。

ONWARDS 2 試験（4478 試験）では、日本人集団において重大な低血糖（レベル 3）は認められず、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）は少数認められた〔Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Section 3.2.3〕。全集団及び日本人集団のいずれにおいても、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）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で数値的に高かった（表 2.7.4.5-8）。

いずれの集団においても重大な夜間低血糖（レベル 3）は認められなかった。日本人集団において、臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）はインスリン イコデク群で 2 例に 2 件認められ、インスリン デグルデク群は認められなかった。全集団において臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で高かった〔Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Table 3-35〕。

ONWARDS 4 試験（4480 試験）では、重大な低血糖（レベル 3）を発現した被験者は、日本人集団及び全集団のいずれにおいても少なかった〔Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Section 3.3.3〕。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）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、日本人集団では 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群でやや高かったが、全集団では発現した被験者の割合に顕著な差は認められなかった（表 2.7.4.5-8）。

日本人集団において重大な夜間低血糖（レベル 3）は認められなかった。臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）は、インスリン イコデク群の 9 例に 16 件、インスリン グラルギン群の 3 例に 3 件認められた〔Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Table 3-52〕。

全集団において重大な夜間低血糖（レベル 3）はインスリン イコデク群では認められず、インスリン グラルギン群で 1 例に 2 件認められた。臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）又は重大な夜間低血糖（レベル 3）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で少なかった〔Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Table 3-52〕。

日本人集団では、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現件数（被験者あたりの発現件数）の経時的なパターンは比較的一定で、最初の数週間は少なく、その後はいずれの投与群でも増加し、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で多かった。全集団では、インスリン イコデク群及びインスリン グラルギン群のいずれにおいても発現件数は経時的に比較的一定であると考えられた〔Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Section 3.3.3〕。

ONWARDS 6 試験（4625 試験）では、日本人集団において重大な低血糖（レベル 3）は認められなかった。インスリン イコデク群で重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合は、全集団及び日本人集団のいずれにおいてもインスリン デグルデク群より高かった。重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で多かった。

日本人集団において重大な夜間低血糖（レベル 3）は認められなかった。重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合は、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で高かった。

全集団において重大な夜間低血糖（レベル 3）はインスリン イコデク群で 2 例に 5 件、インスリン デグルデク群で 3 例に 3 件認められた。臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）又は重大な夜間低血糖（レベル 3）を発現した被験者の割合は、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で高かった〔Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Table 3-86〕。臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）又は重大な夜間低血糖（レベル 3）の単位時間あたりの発現件数は日本人集団及び全集団のいずれにおいてもインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で多く、日本人集団はインスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの単位時間あたりの発現件数の比がより高かった〔日本人集団：3.70（95%信頼区間：1.45; 9.43）、全集団：2.13（95%信頼区間：1.56; 2.91）〕〔4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.59 及び 4625-main-jp-adverse-events Table 47〕

低血糖の発現件数は比較的一定で、治験薬投与開始後最初の数週間は少なく、その後インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群との間に差が生じ始めた〔Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）Section 3.4.3〕。

表 2.7.4.5-8　低血糖（分類別）－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－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）

| | Japanese Population | | | | | | | | Entire Trial Population | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ico | | | | Daily basal insulin | | | | Ico | | | | Daily basal insulin | | | |
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| **ONWARDS 1 (Trial 4477)[a]** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Number of subjects | 78 | | | | 86 | | | | 492 | | | | 492 | | | |
| PYE (years) | 77.47 | | | | 85.98 | | | | 485.88 | | | | 485.03 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 3 | ( 3.8) | 5 | 6.45 | 5 | ( 5.8) | 8 | 9.30 | 48 | ( 9.8) | 144 | 29.64 | 52 | (10.6) | 78 | 16.08 |
| **ONWARDS 2 (Trial 4478)** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Number of subjects | 51 | | | | 49 | | | | 262 | | | | 263 | | | |
| PYE (years) | 30.22 | | | | 28.91 | | | | 155.25 | | | | 152.77 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 3 | ( 5.9) | 3 | 9.93 | 0 | | | | 37 | (14.1) | 113 | 72.79 | 19 | ( 7.2) | 42 | 27.49 |
| **ONWARDS 4 (Trial 4480)** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Number of subjects | 44 | | | | 41 | | | | 291 | | | | 291 | | | |
| PYE (years) | 25.65 | | | | 24.36 | | | | 167.36 | | | | 166.80 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 21 | (47.7) | 96 | 374.30 | 16 | (39.0) | 55 | 225.82 | 150 | (51.5) | 944 | 564.05 | 162 | (55.7) | 938 | 562.36 |
| **ONWARDS 6 (Trial 4625)[a]** | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Number of subjects | 32 | | | | 48 | | | | 290 | | | | 292 | | | |
| PYE (years) | 16.05 | | | | 24.08 | | | | 142.31 | | | | 144.12 | | | |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 28 | (87.5) | 332 | 2068.63 | 29 | (60.4) | 229 | 951.02 | 247 | (85.2) | 2836 | 1992.86 | 223 | (76.4) | 1495 | 1037.33 |

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of events, R: Rate (number of events per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. [a] Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. 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. BG: Blood glucose. Daily basal insulin: Daily basal insulin: IGlar U100 (Trials 4477 and 4480) or IDeg (Trials 4478 and 4625)

#### 2.7.4.5.3.4　　日本人集団と全集団における安全性の結果の一貫性に関する結論

全体的にみると、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）では日本人集団と全集団で安全性プロファイルに明らかな差は認められなかった。

### 2.7.4.5.4　薬物相互作用

薬物相互作用に関する臨床試験は実施していない。

非臨床試験では、インスリン イコデクが薬物相互作用を起こす可能性は示されなかった。

ラットへのインスリン イコデクの投与後、個々のチトクローム P450（CYP）の発現量への影響は全く認められないか、認められてもごくわずかであった（誘導倍率は 2 倍以下）。

一般に、タンパク質はヒト CYP を阻害しないとされており、細胞内の CYP が存在する小胞体にインスリン イコデクが分布する可能性は低いと考えられている。このため、ヒト CYP に対するインスリン イコデクの阻害作用の検討は行っていない。

血漿タンパク結合試験により、インスリン イコデクは血漿タンパクとの結合率が高く、検討したすべての動物種（マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒト）で 99%以上であった。ヒト血清中インスリン イコデク濃度と比較して血清中アルブミン濃度が高いため、アルブミンに結合したインスリン イコデクが他の薬剤に競合的に置換される可能性は低いと考えられる。

詳細は Module 2.7.2.1.3 及び Module 2.4.3.6 に記載する。

### 2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用

#### 2.7.4.5.5.1　　背景及び方法

妊娠中又は授乳中の女性を対象とした試験は実施されておらず、妊娠中及び授乳中のインスリン イコデクの投与のリスクは不明である。このため、妊娠可能な女性にはインスリン イコデクの投与中は避妊法を用いることを推奨し、授乳中の女性にはインスリン イコデクを投与しないこととする。

ラットを用いた非臨床試験において受胎能及び胚・胎児の生存への影響又は重大及び軽微な胎児異常は認められていない。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験では、いずれの用量においても、胎児の重大及び軽微な内臓又は骨格の異常は認められなかった（詳細は Module 2.4 に示す）。

インスリン イコデク臨床開発プログラムでは、妊娠可能な女性に対して避妊法を用いるよう求めた。妊娠中の女性又は妊娠を希望している女性は除外し、治験中に妊娠した場合には治験薬の投与を直ちに中止することとした。治験責任医師は妊娠の報告を行い、異常な妊娠転帰に関する情報を収集することとした。

特定されたすべての妊娠の概要を 2.7.4.5.5.2 項に記載する。叙述は Module 5 の個々の第 3 相試験の治験総括報告書に示す（付録 2.7.4.7.9、Section 6 の一覧表参照）。

### 2.7.4.5.5.2　妊娠－完了したすべての試験

#### 2.7.4.5.5.2.1　完了した試験

インスリン イコデク臨床開発プログラムに含まれる完了した第 3 相試験（ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験は主要パートのみが含まれる）では、妊娠が 4 例報告された（インスリン イコデク群 3 例、1 日 1 回投与の Basal インスリン群 1 例）（表 2.7.4.5-9）。インスリン イコデク群の 3 例ではいずれも、妊娠第 1 期に妊娠が判明し、治験薬の投与を中止するまで胎児がインスリン イコデクに短期間曝露された。インスリン イコデク群の女性では先天異常の報告はなかった。インスリン イコデク群の 1 例では、main-on-treatment 観察期間後の転帰が基本語で「自然流産」であり、重篤な有害事象として報告された（付録 2.7.4.7.9、Section 6）。

表 2.7.4.5-9　インスリン イコデク臨床開発プログラムで報告された妊娠

| Actual treatment | Subject ID | Exposure of foetus (approx. weeks+day)[a] | Outcome of pregnancy |
|---|---|---|---|
| Insulin icodec | NN1436-4625/307001 | 10+4 | Spontaneous abortion<br>Unknown if any congenital abnormalities |
| | NN1436-4625/706006 | 11+3 | Not available |
| | NN1436-4481/575004 | 10+5 | Not available |
| Daily basal insulin | NN1436-4625/631002 | Ongoing | Ongoing at the time of DBL |

**Notes:** [a] Approximate period of exposure includes a washout period of 6 weeks from the last injection of insulin icodec for subjects treated in the insulin icodec group, and is counted from the first day of the last menstruation of the woman.

### 2.7.4.5.6　乱用又は誤用を含む投薬過誤

#### 2.7.4.5.6.1　背景及び方法

事前に規定した MedDRA 検索に基づいて誤用及び乱用を含む投薬過誤を評価した（検索語は付録 2.7.4.7.10 参照）。

#### 2.7.4.5.6.2　誤用及び乱用を含む投薬過誤－MedDRA 検索

第 3 相併合データでは、誤用及び乱用を含む投薬過誤の MedDRA 検索で特定された有害事象の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 3.34 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 2.77 件/100 PYE であった。有害事象を発現した被験者の割合は、インスリン イコデク群で 1.7%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1.4%であった（表 2.7.4.5-10）。

大部分の事象は軽度で非重篤であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.131）。インスリン イコデク群では重篤な有害事象として「製品適用過誤」（二重投与）が 1 件報告された。1 日 1 回投与の Basal インスリン群では、重篤な有害事象が 2 件（「過量投与」及び「偶発的過量投与」）報告された（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.135）。重篤な有害事象の症例の叙述は付録 2.7.4.7.9、Section 3.15 に記載する。

転帰は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群の 1 件を除き、すべて「回復」であった。治験責任医師により治験薬との因果関係が「あり」と判定された有害事象は、インスリン イコデク群では 40 件中 19 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群では 36 件中 5 件であった（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.131）。

第 3 相併合データにおいて最も高頻度で報告された基本語は、インスリン イコデク群では「偶発的過量投与」、1 日 1 回投与の Basal インスリン群では「誤った製品の適用」であった（表 2.7.4.5-10）。

表 2.7.4.5-10　誤用及び乱用を含む投薬過誤（事前に規定した MedDRA 検索）－器官別大分類及び基本語別の有害事象－on-treatment 観察期間/main-on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（第 3 相併合データ）

| | Insulin icodec | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (Adj.%) | E | Adj.R | N | (Adj.%) | E | Adj.R |
| Number of subjects | 2170 | | | | 2170 | | | |
| PYE (years) | 1681.23 | | | | 1680.58 | | | |
| Events | 37 | (1.7) | 40 | 3.34 | 31 | (1.4) | 36 | 2.77 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 36 | (1.7) | 39 | 3.26 | 30 | (1.4) | 35 | 2.73 |
| 偶発的過量投与 | 14 | (0.6) | 15 | 1.24 | 4 | (0.2) | 5 | 0.41 |
| 誤用量投与 | 6 | (0.3) | 6 | 0.52 | 5 | (0.2) | 7 | 0.52 |
| 処方に基づく過量投与 | 5 | (0.2) | 5 | 0.47 | 0 | | | |
| 過量投与 | 4 | (0.2) | 4 | 0.28 | 3 | (0.1) | 3 | 0.21 |
| 投薬過誤 | 2 | (0.1) | 2 | 0.16 | 3 | (0.1) | 3 | 0.25 |
| 製品適用過誤 | 1 | (0.0) | 1 | 0.09 | 2 | (0.1) | 2 | 0.12 |
| 製品交付過誤 | 1 | (0.0) | 1 | 0.09 | 0 | | | |
| 過少量投与 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 5 | (0.2) | 5 | 0.36 |
| 偶発的過少量投与 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| 規定量以上の投与 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| 誤った製品の適用 | 1 | (0.0) | 2 | 0.16 | 6 | (0.3) | 6 | 0.53 |
| 誤った用量 | 0 | | | | 2 | (0.1) | 2 | 0.16 |
| 企図的過量投与 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 |
| 精神障害 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 |
| 薬物乱用 | 1 | (0.0) | 1 | 0.08 | 0 | | | |
| 薬物依存 | 0 | | | | 1 | (0.0) | 1 | 0.04 |

%: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Adj.: Adjusted percentages and rates were calculated using the Cochran-Mantel-Haenszel method to account for differences between trials. On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. Main-on-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the end-date of the on-treatment period or the last planned visit in the main part of the trial. Daily basal insulin: IDeg, IGlar U100, and IGlar U300. Phase 3a pool: ONWARDS 1-6, only main part of ONWARDS 1 and 6. MedDRA version 24.1. Events found via MedDRA queries.

投薬過誤の MedDRA 検索で特定された有害事象 76 件中 24 件は 1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）で認められた。投薬過誤が報告された被験者の割合は、1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）ではインスリン イコデク群で 5.5%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1.7%であったのに対して、2 型糖尿病併合データにおける 2 型糖尿病患者集団では、インスリン イコデク群で 1.1%、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1.4%であった〔付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.131～Table 7.3.136 及び Table 7.3.139、4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.27〕。

インスリン イコデクの初回投与時の増量を行った試験（ONWARDS 2 試験、ONWARDS 4 試験及び ONWARDS 6 試験）では、過量投与及び投薬ミスがインスリン イコデク群に偏って（25 件）認められ、インスリン イコデクの初回投与及び 2 回目の投与に相当する期間に基本語で「偶発的過量投与」、「処方に基づく過量投与」、「過量投与」、「誤用量投与」及び「規定量以上の投与」が報告された（adae.sas7bdat 及び adhypo.sas7bdat のデータ）。これらの事象は、対照薬群で少なく、等しく分布し、偏って発現することはなかった。大部分（25 件中 15 件）の事象は、初回投与時の増量を行わない 2 回目の投与時にみられた。重大な低血糖につながった事象はなかった。投薬過誤の発生後 2 週間以内に、関連性が否定できないレベル 1 及びレベル 2 の低血糖が報告された。発現のタイミングに加

え、Additional Data Collection Form で報告された用語及び情報から、初回投与時の増量に関する指示の誤解による投薬過誤があったことが示唆される〔4478 試験（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.7.1、4480 試験（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.7.1、4625 試験（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.7.1 及び付録 2.7.4.7.3、Listing 7.3.139〕。治験実施期間中、ノボ ノルディスク社は初回投与時の増量が誤解されることがないようにするための対策を講じた。

1 型糖尿病患者集団（ONWARDS 6 試験）では、インスリン イコデク群で投薬過誤に関して最も高頻度で報告された基本語は、「偶発的過量投与」（8 件）、「処方に基づく過量投与」（5 件）、及び「誤用量投与」（3 件）で、2 型糖尿病患者集団と同様であった〔付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.134 及び 4625 試験（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.27〕。

#### 2.7.4.5.6.3　結論

投薬過誤が報告された被験者の割合及び単位時間あたりの発生件数はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。しかし、報告された投薬過誤を評価したところ、初回投与時の増量を行った試験のインスリン イコデク群で過量投与及び投薬ミスが多くみられた。これらの事象が偏ってみられたのは、主にインスリン イコデクの初回投与及び 2 回目の投与に相当する投与開始後 10 日以内に報告されたことによることから、これらの事象が初回投与時の増量に関連するものであることが示唆される。これらの事象はいずれも非重篤で、重大な低血糖につながるものではなかった。関連性が否定できないレベル 1 及びレベル 2 の低血糖が報告された。全体的には、投薬過誤の発生件数は少なく、投薬過誤の単位時間あたりの発生件数及び投薬過誤が報告された被験者の割合は、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同程度であった。

### 2.7.4.5.7　治験薬による病原体感染の疑い

治験薬による病原体感染の疑いを特定するため、事前に規定した MedDRA 検索を行った（検索語は付録 2.7.4.7.10 参照）。

感染因子伝播の疑いは認められなかったため、データからはインスリン イコデク群で病原体感染のリスクが高いことは示唆されていない（付録 2.7.4.7.3、Table 7.3.125）。

### 2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象

インスリン製剤では反跳現象は認められていない。

### 2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

インスリン イコデク群では自動車運転及び機械操作に対する影響を検討する試験は実施していない。しかし、他のインスリン製剤と同様に、低血糖又は高血糖により被験者の集中力や反応が低下する可能性がある。このような能力が特に重要とされる状況では危険が生じることがある（自動車の運転や機械の操作など）。

### 2.7.4.5.10　テクニカルな苦情

表 2.7.4.1-5 に従ってテクニカルな苦情を収集した。

すべての第 3 相試験において、Basal インスリンのテクニカルな苦情に関連する有害事象は 19 件報告された。テクニカルな苦情に関連する有害事象は、インスリン イコデク群で 11 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 8 件報告された（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.1）。

**第 3 相併合データ**

第 3 相試験では、インスリン イコデク群ではインスリン イコデク用 PDS290 ペン型注入器を使用し、1 日 1 回投与の Basal インスリン群では市販のインスリン用ペン型注入器を使用した。第 3 相併合データでは、19 件の有害事象が治験責任医師によりテクニカルな苦情に関連するものと判断され、インスリン イコデク群で 11 例 11 件、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 7 例 8 件報告された（付録 2.7.4.7.2、Table 7.2.1）。しかし、治験実施計画書に従い、有害事象がテクニカルな苦情に関連すると判断される場合には、治験責任医師は Adverse Event Form に加えて Technical Complaint Form を作成することになっている。Technical Complaint Form の作成が必要であった有害事象は 19 件中 3 件のみであり、うち 1 件は Bolus インスリン用ペン型注入器〔4480 試験（Module 5.3.5.1）Section 14.4〕、インスリン イコデク群における 2 件は Basal インスリン用ペン型注入器に関連するものであった〔4480 試験（Module 5.3.5.1）Section 14.4 及び 4479 試験（Module 5.3.5.1）Section 14.4〕。残る 16 件については、Technical Complaint Form は作成されず、事象とテクニカルな苦情との関連性はデータの入力ミスによるものと考えられる。

インスリン イコデク群で報告された Basal インスリンのテクニカルな苦情に関連する有害事象 2 件は軽度又は中等度であり、転帰は「回復」又は「軽快」で、基本語で「誤用量投与」及び「注射部位膿瘍」であった〔4480 試験（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.7.1 及び 4479 試験（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.7.1〕。

**第 2 相試験及び臨床薬理試験**

第 2 相試験（4383 試験）では、インスリン イコデク群で報告された器官別大分類「血管障害」に分類される基本語「血腫」の有害事象 1 件が治験責任医師によりテクニカルな苦情に関連するものと判断された。当該事象は非重篤で軽度であり、治験終了時の転帰は「未回復」であった〔4383 試験（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.7.1〕。4465 試験及び 4466 試験では Basal インスリンのテクニカルな苦情に関連する有害事象の報告はなかった。

臨床薬理試験では Basal インスリンのテクニカルな苦情に関連する有害事象の報告はなかった。

### 2.7.4.5.11　ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の延長パートのデータ

本項では、完了した延長パートを含む OWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）の安全性データの評価を示す。詳細な評価は各試験の治験総括報告書に示す〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）及び 4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）〕。

### 2.7.4.5.11.1　全般的な曝露状況

#### 総曝露期間

延長パートを含む ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験の試験別の曝露期間を表 2.7.4.5-11 に示す。On-treatment 観察期間におけるインスリン イコデクの総曝露期間は、ONWARDS 1 試験（4477 試験）は 765.50 PYE、ONWARDS 6 試験（4625 試験）は 300.16 PYE であった。

表 2.7.4.5-11　試験別の曝露状況－要約－安全性解析対象集団〔延長パートを含む ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験（4477 試験及び 4625 試験）〕

| | Insulin icodec | | Daily basal insulin | | Total | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (PYE) | N | (PYE) | N | (PYE) |
| ONWARDS 1 | 492 | ( 765.50) | 492 | ( 766.76) | 984 | (1532.25) |
| ONWARDS 6 | 290 | ( 300.16) | 292 | ( 309.58) | 582 | ( 609.74) |

PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), N: Number of subjects.
Daily basal insulin: IDeg (ONWARDS 6), IGlar U100 (ONWARDS 1).

#### 被験者の内訳

延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）の被験者の内訳は、各試験の治験総括報告書に示す〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.1.1 及び 4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.1.1〕。

治験薬を投与された被験者数及び全体的な被験者の内訳はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。予定された投与終了来院を完了した被験者の割合及び治験薬の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が高かったことから、試験が適切に実施されたことが示され、試験結果の安定性が裏付けられた。

### 2.7.4.5.11.2　有害事象

#### 有害事象の概要

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

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

両方の試験において、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群間で、治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数に明らかな違いは認められなかった（表 2.7.4.5-12）。

ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）において最も高頻度に報告された有害事象は COVID-19 であった。下痢〔ONWARDS 1 試験（4477 試験）〕が 1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりインスリン イコデク群で単位時間あたりの発現件数及び有害事象を発現した被験者の割合が数値的に高かったことを除き、ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）を通じて、よく見られる（5%以上の被験者で報告された）有害事象の単位時間あたりの発現件数及び有害事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.5 及び 4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.5〕。

表 2.7.4.5-12　全試験期間の有害事象－on-treatment 観察期間－安全性解析対象集団〔ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験（4477 試験及び 4625 試験）〕

| | **ONWARDS 1 (Trial 4477)** | | | | **ONWARDS 6 (Trial 4625)** | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Insulin icodec | | Insulin glargine | | Insulin icodec | | Insulin degludec | |
| Number of subjects | 492 | | 492 | | 290 | | 292 | |
| PYE (years) | 765.50 | | 766.76 | | 300.16 | | 309.58 | |
| Total adverse events | 397 | (80.7) | 389 | (79.1) | 240 | (82.8) | 236 | (80.8) |
| | 1882 | [245.85] | 1823 | [237.75] | 965 | [321.50] | 1146 | [370.18] |
| Serious adverse events | 64 | (13.0) | 71 | (14.4) | 24 | (8.3) | 20 | (6.8) |
| | 95 | [12.41] | 119 | [15.52] | 39 | [12.99] | 25 | [8.08] |
| Severe adverse events | 26 | (5.3) | 36 | (7.3) | 20 | (6.9) | 9 | (3.1) |
| | 38 | [4.96] | 61 | [7.96] | 28 | [9.33] | 10 | [3.23] |
| Adverse events possibly or probably related to basal insulin | 70 | (14.2) | 66 | (13.4) | 44 | (15.2) | 30 | (10.3) |
| | 110 | [14.37] | 111 | [14.48] | 61 | [20.32] | 84 | [27.13] |
| Adverse events leading to permanent discontinuation of trial product | 9 | (1.8) | 6 | (1.2) | 1 | (0.3) | 1 | (0.3) |
| | 11 | [1.44] | 11 | [1.43] | 2 | [0.67] | 1 | [0.32] |

The upper row shows number of subjects with one or more events, and in parentheses percentage of subjects with one or more events. The lower row shows number of adverse events, and in brackets rate (number of adverse events per 100 PYE). PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period.

## 死亡及びその他の重篤な有害事象

本項では in-trial 観察期間（観察期間の定義は 2.7.4.1.1.9.2 項参照）の重篤な有害事象について記載する。延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）において報告された重篤な有害事象は付録 2.7.4.7.21、Table 7.21.1 及び Table 7.21.2 に記載する。

表 2.7.4.5-13 に ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）における死亡例数の概要を示し、治験総括報告書に記載した詳細の参照先を示す。個々の死亡の詳細は表 2.7.4.5-14 に記載する。この表にはイベント判定委員会及び治験責任医師が報告した情報が含まれる。

表 2.7.4.5-13　全試験期間のすべての死亡の概要（試験及び投与群別）－延長パートを含む ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験（4477 試験及び 4625 試験）

| **Trial** | **Number of deaths per treatment group** | | **Hyperlinks to list of fatal AEs / narratives / list of adjudication outcome for deaths** |
|---|---|---|---|
| ONWARDS 1 (4477) | Insulin icodec | 5 | Trial 4477-ext (M 5.3.5.1), Section 14.3.3 (narratives), Listing 14.3.2.1 (fatal AEs) and Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.10 (adjudication outcome) |
| | Insulin glargine | 4 | |

| Trial | Number of deaths per treatment group | | Hyperlinks to list of fatal AEs / narratives / list of adjudication outcome for deaths |
|---|---|---|---|
| ONWARDS 6 (4625) | Insulin icodec | 1 | Trial 4625-ext (M 5.3.5.1), Section 14.3.3 (narratives), Listing 14.3.2.1 (fatal AEs) and Appendix 16.2.7, Listing 16.2.7.10 (adjudication outcome) |
| | Insulin degludec | 0 | |

表 2.7.4.5-14　全試験期間の死亡－詳細－in-trial 観察期間－延長パートを含む ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験（4477 試験及び 4625 試験）

| | Investigator-reported information | | EAC-reported information | |
|---|---|---|---|---|
| Subject ID / Country / Age / sex / BMI | Preferred term(s) / Related to trial product | Observation period / onset day[a] | Adjudicated outcome / classification | Observation period / day of death[b] |
| **ONWARDS 1 (4477)** | | | | |
| **Insulin icodec** | | | | |
| 106008/USA/4[redacted]/M/3[redacted] | ＣＯＶＩＤ－１９/ unlikely | OT/218 | non-CV death / infection | IT/219 |
| 455002/Poland/7[redacted]/M/2[redacted] | 肝転移/ unlikely, 膵新生物/ unlikely | OT / 236 (肝転移) OT / 236 (膵新生物) | non-CV death / malignancy | IT/357 |
| 456002/Poland/7[redacted]/M/2[redacted] | 多形性神経膠芽細胞腫/ unlikely | OT/36 | non-CV death / malignancy | After IT/159 |
| 604011/Italy/6[redacted]/M/2[redacted] | 急性冠動脈症候群/ unlikely | OT/169 | CV death / acute myocardial infarction | OT/174 |
| 903009/Mexico/6[redacted]/M/3[redacted] | 腸敗血症/ unlikely, 腸閉塞/ unlikely | OT/394 (腸敗血症) OT/394 (腸閉塞) | non-CV death / gastrointestinal causes | OT/395 |
| **Insulin glargine** | | | | |
| 406001/Japan/7[redacted]/M/2[redacted] | 狭心症/ unlikely, 処置後感染/ unlikely | OT/306 (狭心症), OT/330 (処置後感染) | CV death / cardiovascular procedure | OT/349 |
| 456006/Poland/7[redacted]/F/3[redacted] | 死亡/ possible | OT/134 | CV death / sudden cardiac death | OT/134 |
| 117003/USA/6[redacted]/M/3[redacted] | 遠隔転移を伴う腎細胞癌/ unlikely, 肝細胞癌/ unlikely, 成人ＦＴＴ/ unlikely, 心肺停止/ unlikely | OT/25 (遠隔転移を伴う腎細胞癌), OT/25 (肝細胞癌), OT/532 (成人ＦＴＴ), OT/534 (心肺停止) | non-CV death / malignancy | OT/534 |
| 118001/USA/6[redacted]/M/2[redacted] | 動脈硬化症/ unlikely | IT/519 | CV death / sudden cardiac death | IT/519 |
| **ONWARDS 6 (4625)** | | | | |
| **Insulin icodec** | | | | |
| 618007/USA/7[redacted]/M/2[redacted] | 頭蓋内出血/ unlikely | OT/162 | non-CV death / trauma | OT/168 |

**Notes:** [a] onset day (investigator) = trial day of onset of AE leading to death; [b] day of death (EAC) = trial day of death as established by the EAC.
**Abbreviations**: CV = cardiovascular; EAC = event adjudication committee; IT = in-trial; M = male; OT = on-treatment; F = female; PT = preferred term.

ONWARDS 1 試験（4477 試験）において、重篤な有害事象はインスリン イコデク群では 64 例（13.0%）に 95 件発現し、単位時間あたりの発現件数は 12.30 件/100 PYO であり、インスリン グラルギン群では 75 例（15.2%）に 127 件発現し、単位時間あたりの発現件数は 16.42 件/100 PYO であった。重篤な有害事象の重症度、治験薬との因果関係及び転帰に関して、2 つの投与群間で明らかな違いは認められなかった〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.4〕。

ONWARDS 6 試験（4625 試験）において、重篤な有害事象はインスリン イコデク群では 24 例（8.3%）に 40 件発現し、単位時間あたりの発現件数は 13.03 件/100 PYO であり、インスリン デグルデク群では 21 例（7.2%）に 28 件発現し、単位時間あたりの発現件数は 8.95 件/100 PYO であった。重篤な有害事象の重症度、治験薬との因果関係及び転帰に関して、2 つの投与群間で明らかな違いは認められなかった〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.4〕。

ONWARDS 1 試験（4477 試験）において最も高頻度で報告された重篤な有害事象は、器官別大分類の「感染症および寄生虫症」ならびに「心臓障害」に含まれる事象であり、いずれも投与群間で明らかな違いは認められなかった（付録 2.7.4.7.21、Table 7.21.1）。ONWARDS 6 試験（4625 試験）において最も高頻度で報告された重篤な有害事象は、器官別大分類の「代謝および栄養障害」に含まれる事象であり、低血糖が最も高頻度で報告され、インスリン デグルデク群（1 件）よりインスリン イコデク群（8 例 13 件）で発現する被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数が多かった（付録 2.7.4.7.21、Table 7.21.2）。

**インスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンの投与中止に至った有害事象**

ONWARDS 1 試験（4477 試験）においては治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群（1.8%）、1 日 1 回投与の Basal インスリン群（1.2%）ともに低く、単位時間あたりの発現件数もインスリン イコデク群で 1.44 件/100 PYE、1 日 1 回投与の Basal インスリン群で 1.43 件/100 PYE と同様であった〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.18〕。
ONWARDS 6 試験（4625 試験）においては治験薬投与の中止に至った有害事象を発現した被験者は少なく、各投与群で 1 例であった〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.18〕。ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）において、治験薬投与の中止に至った有害事象の大部分が、治験責任医師によりインスリン イコデク又は 1 日 1 回投与の Basal インスリンとの因果関係は「なし」と判定された。ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）において、治験薬投与の中止に至った有害事象はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群ともに、複数の器官別大分類及び基本語にわたり報告されていた（付録 2.7.4.7.21、Table 7.21.3 及び Table 7.21.4）。治験薬投与の中止に至った有害事象のうち、いずれかの投与群で 2 例以上の被験者から報告された有害事象（基本語）は、ONWARDS 1 試験（4477 試験）の体重増加のみであった（インスリン イコデク群の 2 例で 2 件）。残りの事象はそれぞれ 1 例から報告された事象であった。

**低血糖**

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）〕において、重大な低血糖（レベル 3）を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりもインスリン イコデク群で少なかった（表 2.7.4.5-15）。重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合は、1 日 1 回投与の Basal インスリン群とインスリン イコデク群で同様であった。On-treatment 観察期間における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、いずれの投与群も main-on-treatment 観察期間と同様であったが、on-treatment 観察期間の単位時間あたりの発現件数は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群よりもインスリン イコデク群の方が統計的に有意に多かった〔投与群間の比：1.63（95%信頼区間：1.02; 2.61）、p＝0.0428〕〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.60〕。

重大な夜間低血糖（レベル 3）はインスリン イコデク群では認められず、インスリン グラルギン群で 1 件認められた。臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）又は重大な夜間低血糖（レベル 3）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 3.40 件/100 PYE〔9 例（1.8%）26 件〕、インスリン グラルギン群で 3.13 件/100 PYE〔16 例（3.3%）24 件〕であった〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.57〕。

4477 試験の試験対象集団をベースラインの腎機能、ベースラインの BMI 及び年齢で層別化したところ、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数に特定のパターンは認められなかった（付録 2.7.4.7.22、Table 7.22.3、Table 7.22.4 及び Table 7.22.5）。

ONWARDS 1 試験（4477 試験）の重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の平均累積関数を図 2.7.4.5-11 に示す。延長パートにおいて、被験者あたりの発現件数は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で多かったが、インスリン イコデク群の曲線の傾きは一定、すなわち主要パート（2.7.4.2.1.6.2.5 項）と同様、延長パートでも単位時間あたりの発現件数は一定であった。

図 2.7.4.5-111 型糖尿病患者集団を対象とした ONWARDS 6 試験（4625 試験）において、重大な低血糖（レベル 3）を発現した被験者の割合はインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン（インスリン デグルデク）群で同様であった（表 2.7.4.5-15）。しかし、重大な低血糖（レベル 3）の単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群（8.08 件/100 PYE）よりもインスリン イコデク群（18.66 件/100 PYE）で多かった。ただし、統計的に有意な差は認められなかった〔投与群間の比：1.88（95%信頼区間：0.48; 7.36）、p＝0.3651〕〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.60〕。

ベースラインから 57 週までの on-treatment 観察期間に、重大な低血糖（レベル 3）のうち、インスリン イコデク群の 34 件は 1 例の被験者から報告され（34 件中 33 件は main-on-treatment 観察期間に報告された）、インスリン デグルデク群の 12 件は 1 例の被験者から報告されていた（12 件中 7 件は main-on-treatment 観察期間に報告された）〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.4.3.1.1〕。

重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した被験者の割合は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で高く、単位時間あたりの発現件数

は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群（916.07 件/100 PYE）と比較してインスリン イコデク群（1700.10 件/100 PYE）で統計的に有意に多かった〔投与群間の比：1.80（95%信頼区間：1.48; 2.18）、p<0.0001〕〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.60〕。しかし、単位時間あたりの発現件数は main-on-treatment 観察期間と同様であった。

重大な夜間低血糖（レベル 3）は、インスリン イコデク群で 4 例に 9 件、インスリン デグルデク群で 4 例に 4 件認められた〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.57〕。臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）又は重大な夜間低血糖（レベル 3）を発現した被験者の割合は、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で高く、単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に多かった〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.61〕。

1 型糖尿病患者集団の被験者をベースラインの腎機能、ベースラインの BMI 及び年齢で層別化したところ、重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数に特定のパターンは認められなかった（付録 2.7.4.7.22、Table 7.22.3、Table 7.22.4 及び Table 7.22.5）。

ONWARDS 6 試験（4625 試験）の重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の平均累積関数を図 2.7.4.5-11 に示す。延長パートにおいて、被験者あたりの発現件数は 1 日 1 回投与の Basal インスリン群と比較してインスリン イコデク群で多かったが、インスリン イコデク群の曲線の傾きは一定、すなわち主要パート（2.7.4.2.1.6.2.52.7.4.2.1.6.3.5 項）と同様、延長パートでも単位時間あたりの発現件数は一定であった。

図 2.7.4.5-11 図 2.7.4.5-11、付録 2.7.4.7.22 及び各試験の治験総括報告書〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）及び 4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）〕に含まれる、低血糖〔重大な低血糖（レベル 3）、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）及び低血糖の警告値（レベル 1）〕を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数、低血糖の再発状況、低血糖の発現件数別の被験者のベースライン特性〔ONWARDS 6 試験（4625 試験）のみ〕、試験期間を通した低血糖の発現時期の傾向、1 週間における発現状況、低血糖の持続時間、有害事象／重篤な有害事象として報告された低血糖、低血糖又は有害事象／重篤な有害事象として報告された低血糖により治験薬の投与を中止した被験者のデータに基づき、インスリン イコデクによる低血糖のリスクを 1 日 1 回投与の Basal インスリンと比較して評価した。

さらに、HbA1c の目標値とレベル 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た複合エンドポイント及び TBR について、Module 2.7.3.5.2 で評価した。

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）〕において、報告された低血糖の性質は、持続時間や、回復状況（付録 2.7.4.7.22、Table 7.22.9 及び Table 7.22.10）、発現の繰り返し状況（付録 2.7.4.7.22、Table 7.22.11 及び Table 7.22.12）、有害事象／重篤な有害事象として報告された事象の有無〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.7 及び Table 14.3.1.8〕、及び治験薬の投与中止に至った低血糖の有無〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.1.1〕に基づくと、インスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で概ね同様であった。

Basal-Bolus 療法で治療中の 1 型糖尿病患者集団〔ONWARDS 6 試験（4625 試験）〕において、報告された低血糖の性質は、持続時間や、回復状況（付録 2.7.4.7.22、Table 7.22.9 及び Table 7.22.10）、有

害事象／重篤な有害事象として報告されたか、及び治験薬の投与中止に至ったかどうか〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Listing 16.2.1.1〕に基づくと、2 つの投与群で概ね同様であった。有害事象として報告された低血糖を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数は、インスリン デグルデク群（4 例 5 件）よりインスリン イコデク群（10 例 15 件）で多かった〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.7〕。重篤な有害事象として報告された低血糖を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数も、インスリン デグルデク群（1 件）よりインスリン イコデク群（8 例 13 件）で多かった〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.8〕。重大な（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の再発が多かった（20 件以上）被験者の割合は、インスリン イコデクで 31.7%、インスリン デグルデクで 15.1%であった（付録 2.7.4.7.22、Table 7.22.11）。主要パート（2.7.4.2.1.6.3.4 項）と同様、低血糖の発現件数別の被験者のベースライン特性は 2 つの投与群で同じパターンが認められた（付録 2.7.4.7.22、Table 7.22.14～Table 7.22.17）。

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

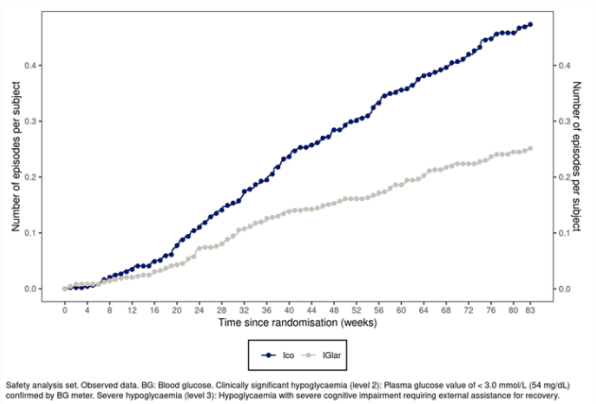
**表 2.7.4.5-15　　低血糖（分類別）－on-treatment 観察期間－要約－安全性解析対象集団（ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験）**

| | Ico | | | | Daily basal insulin | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N | (%) | E | R | N | (%) | E | R |
| **ONWARDS 1** | | | | | | | | |
| Number of subjects | 492 | | | | 492 | | | |
| PYE (years) | 765.50 | | | | 766.76 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 1 | ( 0.2) | 1 | 0.13 | 6 | ( 1.2) | 7 | 0.91 |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 61 | (12.4) | 227 | 29.65 | 70 | (14.2) | 121 | 15.78 |
| **ONWARDS 6** | | | | | | | | |
| Number of subjects | 290 | | | | 292 | | | |
| PYE (years) | 300.16 | | | | 309.58 | | | |
| Severe hypoglycaemia (level 3) | 13 | ( 4.5) | 56 | 18.66 | 12 | ( 4.1) | 25 | 8.08 |
| Severe (level 3) or clinically significant (level 2) hypoglycaemia | 263 | (90.7) | 5103 | 1700.10 | 250 | (85.6) | 2836 | 916.07 |

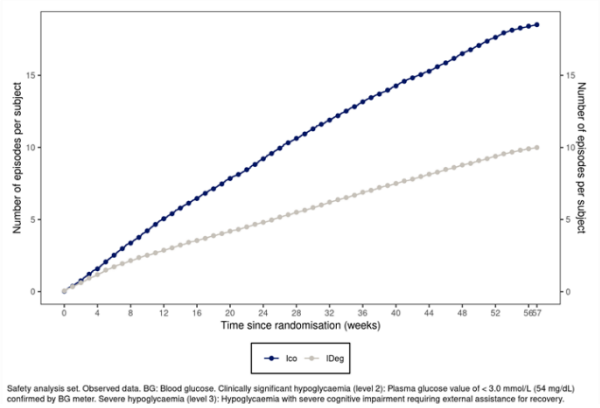
%: Percentage of subjects with one or more events, BG: Blood glucose, E: Number of events, N: Number of subjects with one or more events, PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days), R: Rate (number of adverse events per 100 PYE). Hypoglycaemia alert value (level 1): Plasma glucose value of < 3.9 mmol/L (70 mg/dL) and >= 3.0 mmol/L (54 mg/dL) confirmed by BG meter. 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 6), and IGlar U100 (ONWARDS 1).

図 2.7.4.5-11　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）（試験別）－on-treatment 観察期間－平均累積関数－安全性解析対象集団（ONWARDS 1 試験及び ONWARDS 6 試験）

**ONWARDS 1 (Trial 4477)**




**ONWARDS 6 (Trial 4625)**




**注目すべき安全性領域**

延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）における注目すべき安全性領域の結果は各試験の治験総括報告書〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.21～14.3.1.25、Table 14.3.1.28～14.3.1.51、Table 14.3.1.54 及び Table 14.3.1.55 ならびに 4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.1.21～14.3.1.25、Table 14.3.1.28～14.3.1.51、Table 14.3.1.54 及び Table 14.3.1.55〕及び付録 2.7.4.7.23 に示す。Cut off date の 2022 年 9 月 19 日時点で、両試験の治験薬の最終投与来院時の目の検査及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）の事後調査来院までの抗薬物抗体のデータについては得られていなかったため、2.7.4.2.2.2.2.1 項及び 2.7.4.2.2.12.3 項に含まれていないことから、これらの結果について以下に簡潔に記載する。

延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）の目の検査のデータは各試験の治験総括報告書〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.6.10 及び Table 14.3.6.11 ならびに 4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.6.10 及び Table 14.3.6.11〕に示す。スクリーニング時に「正常」であったが、評価した投与期間終了時に「異常、臨床的に問題あり」と評価された被験者の割合は、すべての投与群及びすべての試験で 2.7%未満であった。ベースラインの眼の検査で「正常」であったが、評価した投与期間終了時に「異常、臨床的に問題あり」と評価された被験者の割合は、いずれの試験においてもインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群で同様であった。

延長パートを含む ONWARDS 6 試験（4625 試験）の抗薬物抗体のデータは〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）〕に示す。試験期間中いずれかの時点で抗インスリン イコデク抗体陽性となった被験者の割合は 80.6%であり、このうち大部分（78.5%）でヒトインスリンに対する交叉反応性を有する抗体が認められた〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Table 14.3.6.13〕。抗インスリン イコデク抗体の HbA1c、インスリン イコデクの投与量、もしくは重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）への影響は示されなかった〔4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.3.7〕。

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

### 2.7.4.5.11.3　その他の安全性評価

**臨床検査値の評価**

延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）では、臨床検査値に関連する新たな安全性の問題は認められなかった〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.6 及び 4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.6〕。

**バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目**

延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）では、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目に関連する新たな安全性の問題は認められなかった〔4477 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.7 及び 4625 試験 延長パート（Module 5.3.5.1）Section 12.7〕。

### 2.7.4.5.11.4　特別な患者集団及び状況下における安全性

本項では、延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）における、内因性要因別の有害事象及び日本人集団と全集団の一貫性を示す。

**内因性要因別の有害事象**

延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）について、インスリン イコデクの安全性プロファイルに対する様々な内因性要因の影響を、2.7.4.5.1.12 項と同様に評価した。サブグループ、器官別大分類及び基本語別の有害事象の要約表を付録 2.7.4.7.24 に示す。

全体として、各サブグループの有害事象及び重篤な有害事象の発現状況は主要パートと同様であった。延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）において、有害事象及び重篤な有害事象を発現した被験者の割合及び単位時間あたりの発現件数の、各サブグループでのインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与の Basal インスリン群の差について、新たな問題は認められなかった。

**日本人集団と全集団における結果の一貫性の検討**

延長パートを含む ONWARDS 1 試験（4477 試験）及び ONWARDS 6 試験（4625 試験）に関して、日本人集団と全集団における主な安全性の結果の類似性を、2.7.4.5.3 項と同様に検討する。この評価の詳細は Justification of use of global trials for J-NDA（Module 5.3.5.4）を参照。

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

#### 2.7.4.5.11.5　結論

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

### 2.7.4.6 市販後データ

該当せず。

# 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. Food and Drug Administration C, CBER, CDRH, OCE, OGCP. Guidance for industry. Conduct of Clinical Trials of Medical Products During the COVID-19 Public Health Emergency. Aug 2021.
3. European Medicine Agency. GUIDANCE ON THE MANAGEMENT OF CLINICAL TRIALSDURING THE COVID-19 (CORONAVIRUS) PANDEMIC - Version 5. 10 Feb 2022.
4. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical Principles for Clinical Trials E9, Current Step 4 version. 05 Feb 1998.
5. Chuang-Stein C, Beltangady M. Reporting cumulative proportion of subjects with an adverse event based on data from multiple studies. Pharm Stat. 2011;10(1):3-7.
6. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. Stat Med. 2002;21(16):2409-19.
7. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(1):155-7.
8. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl 1):S55-S64.
9. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19 Suppl 27:178-92.
10. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, Blonde L, Gourgari E, Harriman KN, et al. Standardizing Clinically Meaningful Outcome Measures Beyond HbA1c for Type 1 Diabetes: A Consensus Report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. Diabetes Care. 2017;40(12):1622-30.
11. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. Diabetes Care. 2017;40(12):1631-40.
12. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care. 2013;36(5):1384-95.
13. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics E7, Current Step 4 version. 24 Jun 1993.
14. International Conference on Harmonisation, Topic E 7 Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. CPMP/ICH/379/95 - Note for Guidance on Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. March 1994.
15. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 4. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes care. 2022;45(Suppl 1):S46-S59.
16. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Population exposure: the extent of population exposure to assess clinical safety E1, Step 5. 01 Jun 1995.
17. Novo Nordisk A/S. Tresiba® (insulin degludec), US Prescribing Information (PI). Jul 2022.
18. A/S NN. Tresiba® (insulin degludec) - EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 2022.
19. Groupe S-A. Toujeo ® (Insulin glargine) - US Prescribing Information. 2022.
20. Groupe S-A. Toujeo ® (Insulin glargine) - EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 2021.
21. Groupe S-A. Lantus ® (Insulin glargine) - US Prescribing Information. 2022.
22. Groupe S-A. Lantus ® (Insulin glargine) - EU Summary of Product Characteristics (SmPC). 2021.
23. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. Diabet Med. 2008;25(3):245-54.
24. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Aglialoro A, Chiambretti A, Baccetti F, et al. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. Acta Diabetol. 2015;52(5):845-53.
25. Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Heller SR, Wallace TM, Rasmussen AK, Jørgensen HV, et al. Severe hypoglycaemia in 1076 adult patients with type 1 diabetes: influence of risk markers and selection. Diabetes Metab Res Rev. 2004;20(6):479-86.
26. Cheng A, Harris S, Giorgino F, Seufert J, Ritzel R, Khunti K, et al. Similar glycaemic control and less hypoglycaemia during active titration after insulin initiation with glargine 300 units/mL and degludec 100 units/mL: A subanalysis of the BRIGHT study. Diabetes Obes Metab. 2020;22(3):346-54.

27. Manjunath A, Silver RJ, Asong M, Begtrup K, Koefoed MM, Heller SR, et al. Abstract 5: Similar hypoglycemia duration with once-weekly insulin icodec versus insulin glargine U100 in insulin naïve or experienced patients with T2D. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2022;26:S7.
28. Khunti K, Alsifri S, Aronson R, Berković MC, Enters-Weijnen C, Forsén T, et al. Rates and predictors of hypoglycaemia in 27,585 people from 24 countries with insulin-treated type 1 and type 2 diabetes: the global HAT study. Diabetes Obes Metab. 2016.
29. American Diabetes Association. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022;45(Suppl 1):S83-s96.
30. 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.
31. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. Diabetes Care. 2010;33(7):1674-85.
32. Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Pandini G, Vigneri R. Diabetes and cancer. Endocr Relat Cancer. 2009;16(4):1103-23.
33. Gordon-Dseagu VL, Shelton N, Mindell JS. Epidemiological evidence of a relationship between type-1 diabetes mellitus and cancer: a review of the existing literature. Int J Cancer. 2013;132(3):501-8.
34. Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Cartensen B, Magliano DJ. Cancer risk among people with type 1 and type 2 diabetes: disentangling true associations, detection bias, and reverse causation. Diabetes Care. 2015;38(2):264-70.
35. Hsu PC, Lin WH, Kuo TH, Lee HM, Kuo C, Li CY. A Population-Based Cohort Study of All-Cause and Site-Specific Cancer Incidence Among Patients With Type 1 Diabetes Mellitus in Taiwan. J Epidemiol. 2015;25(9):567-73.
36. Carstensen B, Read SH, Friis S, Sund R, Keskimäki I, Svensson AM, et al. Cancer incidence in persons with type 1 diabetes: a five-country study of 9,000 cancers in type 1 diabetic individuals. Diabetologia. 2016;59(5):980-8.
37. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009;52(9):1766-77.
38. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Gunster C, Gutschmidt S, Selke GW, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia. 2009;52(9):1732-44.
39. Colhoun HM, SDRN Epidemiology Grp. Use of insulin glargine and cancer incidence in Scotland: a study from the Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group. Diabetologia. 2009;52(9):1755-65.
40. Jonasson JM, Ljung R, Talback M, Haglund B, Gudbjornsdottir S, Steineck G. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies-a population-based follow-up study in Sweden. Diabetologia. 2009;52(9):1745-54.
41. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, Hjellvik V, Bazelier MT, Schmidt MK, et al. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. Curr Drug Saf. 2013;8(5):333-48.
42. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012;367(4):319-28.
43. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. Diabetologia. 2011;54(1):25-31.
44. Badrick E, Renehan AG. Diabetes and cancer: 5 years into the recent controversy. Eur J Cancer. 2014;50(12):2119-25.
45. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977-86.
46. The Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. N Engl J Med. 1984;311(6):365-72.
47. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. Lancet. 1983;1(8318):200-4.
48. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 1998;116(7):874-86.
49. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Sandvik L, Aagenaes O. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus: the Oslo study. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290(6471):811-5.
50. Voigt M, Schmidt S, Lehmann T, Köhler B, Kloos C, Voigt UA, et al. Prevalence and Progression Rate of Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients in Correlation with the Duration of Diabetes. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2018;126(9):570-6.

51. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, Lee R, Wang YX, Tan G, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019;7(2):140-9.
52. Coregliano-Ring L, Goia-Nishide K, Rangel É. Hypokalemia in Diabetes Mellitus Setting. Medicina (Kaunas). 2022;58(3).
53. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG. Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. Nat Rev Nephrol. 2011;7(2):75-84.
54. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev. 2013;93(1):137-88.
55. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. http://www.kidney-international.org. 2013 2013.
56. Lee P, Kinsella J, Borkman M, Carter J. Bilateral pleural effusions, ascites, and facial and peripheral oedema in a 19-year-old woman 2 weeks following commencement of insulin lispro and detemir--an unusual presentation of insulin oedema. Diabet Med. 2007;24(11):1282-5.
57. Ansari AM, Osmani L, Matsangos AE, Li QK. Current insight in the localized insulin-derived amyloidosis (LIDA): clinico-pathological characteristics and differential diagnosis. Pathol Res Pract. 2017;213(10):1237-41.
58. MacIsaac RJ, Jerums G. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Heart Lung Circ. 2011;20(10):647-54.
59. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010;375(9733):2215-22.
60. Jahn EM, Schneider CK. How to systematically evaluate immunogenicity of therapeutic proteins - regulatory considerations. N Biotechnol. 2009;25(5):280-6.
61. Shakir SAW. Prescription-Event Monitoring. Pharmacoepidemiology: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. 203-16.
62. Blak BT, Smith HT, Hards M, Maguire A, Gimeno V. A retrospective database study of insulin initiation in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. Diabet Med. 2012;29(8):e191-8.
63. Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2011;13(11):1008-19.