インスリン イコデク（遺伝子組換え）

2.7.6 個々の試験のまとめ

ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

目次

Page

目次 2
2.7.6.1 NN1436-4422 3
2.7.6.2 NN1436-4572 16
2.7.6.3 NN1535-4359 22
2.7.6.4 NN1436-4226 30
2.7.6.5 NN1436-4570 36
2.7.6.6 NN1436-4571 42
2.7.6.7 NN1436-4225 48
2.7.6.8 NN1436-4314 57
2.7.6.9 NN1436-4462 65
2.7.6.10 NN1436-4569 77
2.7.6.11 NN1436-4465 84
2.7.6.12 NN1436-4466 94
2.7.6.13 NN1436-4383 103
2.7.6.14 NN1436-4477 (52w) 113
2.7.6.15 NN1436-4477 (78w) 174
2.7.6.16 NN1436-4478 247
2.7.6.17 NN1436-4480 286
2.7.6.18 NN1436-4625 (26w) 331
2.7.6.19 NN1436-4625 (52w) 373
2.7.6.20 NN1436-4479 425
2.7.6.21 NN1436-4481 435

2.7.6.1 NN1436-4422

2.7.6.1.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称

Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

製剤

Insulin 287、4200 nmol/mL、PDS290 プレフィルドペン型注入器

有効成分

Insulin 287

試験 ID

NN1436-4422

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：	UTN：
NCT03766854	U1111-1211-7635
Paediatric status：	治験計画届出受付番号：
該当なし	30-3335

治験の標題

治験実施計画書の標題：日本人 1 型糖尿病患者を対象とした NNC0148-0287 C（insulin 287）皮下投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する反復投与試験

Clinicaltrials.gov に掲載された標題：A research study of how different amounts of a new medicine insulin icodec (insulin 287) works on the blood sugar of people who are Japanese with type 1 diabetes when given once a week

治験責任医師名

以下の医師が本試験の「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」として任命され、治験総括報告書のレビュー及び承認の責任を有した。

江藤隆、福岡県福岡市博多区店屋町 6 番 18 号

治験実施施設

本試験は日本の 1 施設で実施された。
医療法人相生会博多クリニック
福岡県福岡市博多区店屋町 6 番 18 号

公表文献（引用文献）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

開発のフェーズ

第 1 相

治験期間

開始日：2018 年 12 月 7 日
終了日：2019 年 12 月 9 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2020 年 2 月 12 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

報告書作成日

2020 年 6 月 2 日

本試験の科学的背景及び根拠

NNC0148-0287 C（以下、insulin 287）は糖尿病患者に対して週 1 回皮下投与する Basal インスリン製剤として開発することを目的とした、作用が長時間持続する新規のインスリンアナログである。現在、作用持続時間が最も長い Basal インスリン製剤としては 1 日 1 回投与する製剤がある。本試験は日本人被験者を対象とした insulin 287 の最初の試験であり、日本において insulin 287 の臨床開発プログラムを進めるためのデータを本試験の結果から取得することを目的としていた。

本試験は insulin 287 の第 1 相試験プログラムの一環として、日本人 1 型糖尿病患者を対象に、皮下投与時の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する目的で実施された。一般に用いられる Basal インスリンアナログ製剤と比較して insulin 287 を評価するため、インスリン グラルギン 100 単位/mL を対照薬とした。

試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して本試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による国内の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的

<u>主要目的：</u>

- 日本人 1 型糖尿病患者を対象として、定常状態における 1 投与間隔の insulin 287 濃度曲線下面積に基づく insulin 287 の薬物動態特性を検討する。

<u>副次的目的：</u>

- 日本人 1 型糖尿病患者を対象として、insulin 287 皮下投与時の安全性及び忍容性を検討する。
- 日本人 1 型糖尿病患者を対象として、insulin 287 皮下投与時の薬物動態特性を検討する。
- 日本人 1 型糖尿病患者を対象として、insulin 287 皮下投与時の薬力学的作用特性を検討する。
- 日本人 1 型糖尿病患者を対象として、定常状態におけるインスリン グラルギン 100 単位/mL の薬物動態、薬力学的作用及び安全性の特性を検討する。

治験方法

本試験は、日本人 1 型糖尿病患者を対象として、insulin 287 の週 1 回皮下投与（8 週間投与）とインスリン グラルギン 100 単位/mL の 1 日 1 回皮下投与（2 週間投与）の薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性を検討する無作為割り付け、1 施設、非盲検、2 期クロスオーバー、反復投与試験であった。1 週間の投与量として同じモル用量の insulin 287 及びインスリン グラルギン 100 単位/mL を被験者に投与した。投与期間前の 2 日～10 週間の観察期間（来院 2）において、各被験者の Basal インスリンとしてのインスリン グラルギン 100 単位/mL の投与量を調節し、最適化した。

被験者を以下の 2 つの投与順序のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けた。

- insulin 287 を投与した後にインスリン グラルギン 100 単位/mL を投与する群（A 群）
- インスリン グラルギン 100 単位/mL を投与した後に insulin 287 を投与する群（B 群）

薬物動態の検討は Insulin 287 については初回投与後及び定常状態において実施し、インスリン グラルギン 100 単位/mL については定常状態においてのみ実施した。被験者は事後調査期間中もインスリン グラルギン 100 単位/mL の投与を継続したため、終末相の消失に関するインスリン グラルギン 100 単位/mL の薬物動態測定用検体は、定常状態において採取しなかった。正常血糖クランプ法を用いて、定常状態での両治験薬の薬力学的作用を最終投与後の投与間隔において評価した。Insulin 287 については、1 週間にわたる投与間隔の薬力学的作用を最適かつ可能な範囲で評価するため、作用がピークに達する付近に 24 時間クランプを 1 回実施し、投与間隔の終末時点に 18 時間クランプを 1 回実施した。インスリン グラルギン 100 単位/mL については、1 つの投与間隔を網羅する 24 時間クランプを 1 回実施した。試験期間中は、被験者の血糖値を観察するため、すべての被験者に持続血糖測定器を提供した。

計画及び解析された被験者数

日本の 1 施設において計 24 例の被験者を A 群又は B 群に無作為に割り付ける計画であった。このうち、主要統計解析を十分な精度で実施するためには、計 20 例の被験者が試験を完了する必要があった。20 例の

治験完了例を確保するため、登録期間中に 5 例以上の被験者が治験を中止した場合には被験者を補充する計画であった。

24 例が治験薬の投与を受け、このうちすべての被験者が試験を完了した。最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（SAS）にはこの 24 例が含まれた。

診断及び主要な組入れ基準

以下の基準すべてに該当する被験者を本試験に組み入れた。

1. 治験に関連する何らかの手順を開始する前に、治験への参加について同意が得られている被験者
2. 同意取得時点で 20 歳以上 64 歳以下の日本人の男女
3. スクリーニングの 1 年以上前に 1 型糖尿病と診断された被験者
4. スクリーニング前に 90 日間を超えて頻回投与によるインスリン治療もしくは持続皮下インスリン注入療法を受けた被験者
5. 現在の 1 日 Basal インスリン投与量が 0.2 単位/kg/日以上の被験者
6. BMI（kg/m^2）が 18.5 以上 28.0 以下の被験者
7. HbA1c が 9.0%以下の被験者
8. 空腹時 C-ペプチドが 0.3 nmol/L（0.90 ng/mL）未満の被験者

主な除外基準：

1. 臨床的に問題となる呼吸器系、代謝系、腎、肝、消化器系又は内分泌系疾患（糖尿病に関連する疾患を除く）を有する又は既往歴を有する被験者
2. 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法を行っていない女性
3. 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がある被験者

治験責任医師の判断により、安全性、行動、遵守又は管理上の理由で治験期間中いつでも被験者の治験参加を中止することができることとした。被験者は、いつでも自由意思により同意を撤回することができることとした。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

Insulin 287 は PDS290 プレフィルドペン型注入器を用いて 1 型糖尿病患者に週 1 回皮下投与した。インスリン グラルギン 100 単位/mL はソロスターペン型注入器を用いて 1 型糖尿病患者に 1 日 1 回皮下投与した。各被験者の Basal インスリンの投与量は、観察期間中の血糖自己測定値に基づくインスリン グラルギン 100 単位/mL の投与量により設定した。各被験者の insulin 287 の投与量は、効力が同等となるように、各被験者のインスリン グラルギン 100 単位/mL の投与量に基づき決定した。すなわち、insulin 287 週 1 回投与時の投与量はインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与時の投与量の 7 倍とした。

治験薬	単位、力価	ロット番号	有効期限
NNC0148-0287 C（insulin 287）	4200 nmol/mL	HV40107	2021 年 6 月 13 日
インスリン グラルギン（ランタス注）	100 単位/mL	8F5394A	2021 年 1 月 31 日

投与期間

投与期間（治験薬の初回投与から最終投与まで）は最長 16 週間とした。本試験では、スクリーニング来院（来院 2 の前 2～21 日以内に実施）後、2 日～10 週間の観察期間に Basal インスリンとしてインスリン グラルギン 100 単位/mL を投与した。Insulin 287 の投与期間は 8 週間とし、その後の 4 週間において薬物動態測定用の採血を行った。インスリン グラルギン 100 単位/mL の投与期間は 2 週間とし、それに続く薬物動態測定用の採血は行わなかった。被験者は、無作為割り付けにかかわらず、被験者ごとに設定した投与量でインスリン グラルギン 100 単位/mL の 1 日 1 回投与を本試験の終了時まで継続し、通常の治療に移行した。B 群に無作為割り付けされ、インスリン グラルギン 100 単位/mL の投与を先に受けた被験者には、この 2 週間のインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与期間の後に、柔軟性をもたせるために 1～14 日間（少なくとも 1 日は必須とする）の調整期間を設け、insulin 287 投与期間に移行するまでインスリン グラルギン 100 単位/mL の投与を継続した。A 群では、insulin 287 投与期間とインスリン グラルギン 100 単位/mL 投与期間の間（4 週間の終末相薬物動態測定用の採血期間の後）に調整期間を任意で設けた（0～14 日間）。事後調査は Day 99 から 1 週間後に実施した。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

本試験ではインスリン グラルギン 100 単位/mL を治験薬及び非治験薬として使用した。観察期間、ならびに insulin 287 投与期間における insulin 287 の薬物動態測定用の最終検体の採取の後の期間（Day 99 から事後

調査来院まで）に使用されるインスリン グラルギン 100 単位/mL は非治験薬として用いた。この非治験薬のインスリン グラルギン 100 単位/mL（ランタス注）はノボ ノルディスク社ではなく治験実施医療機関が提供した。

評価基準：有効性

以下の主な有効性エンドポイントを評価した。

プライマリーエンドポイント

- $AUC_{I287\tau,SS}$（Day 50）：定常状態における 1 投与間隔の血清中 insulin 287 濃度-時間曲線下面積（pmol*h/L）

セカンダリーエンドポイント

薬物動態のセカンダリーエンドポイント

Day 50 の最終投与後 840 時間の insulin 287 濃度-時間曲線から以下の薬物動態エンドポイントを導出した。

- $t_{max,I287,SS}$（Day 50）：insulin 287 最終投与後 0～168 時間の定常状態での最高血清中 insulin 287 濃度到達時間（時間）
- $C_{max,I287,SS}$（Day 50）：insulin 287 最終投与後 0～168 時間の定常状態での最高血清中 insulin 287 濃度（pmol/L）
- $t_{1/2,I287,SS}$：定常状態における insulin 287 の終末相半減期（時間）
- $C_{I287,trough}$：各投与間隔の終了時として投与後 168 時間（Day 8、15、22、29、36、43、50 及び 57）に測定した血清中 insulin 287 トラフ濃度（pmol/L）

Day 1 の治験薬投与後 168 時間（最初の投与間隔）の insulin 287 濃度-時間曲線から以下の薬物動態エンドポイントを導出した。

- $AUC_{I287,0\text{-}168,FD}$（pmol*h/L）
- $t_{max,I287,FD}$（時間）
- $C_{max,I287,FD}$（pmol/L）

Day 14 の最終投与後 24 時間のインスリン グラルギン 100 単位/mL 濃度-時間曲線から以下のエンドポイントを導出した。

- $AUC_{IGlar,\tau,SS}$（Day 14）（pmol*h/L）
- $C_{max,IGlar,SS}$（Day 14）（pmol/L）
- $t_{max,IGlar,SS}$（Day 14）（時間）
- $C_{IGlar,trough}$：各投与間隔の終了時として治験薬投与後 24 時間の Day 7、14 及び 15 に測定した（pmol/L）

以下の薬物動態エンドポイントを事後に導出した。

- 投与量で補正した $AUC_{I287\tau,SS}$〔(pmol*h/L)/(U/kg)〕
- 投与量で補正した $C_{max,I287,SS}$〔(pmol/L)/(U/kg)〕
- 投与量で補正した $AUC_{I287,0\text{-}168h,FD}$〔(pmol*h/L)/(U/kg)〕
- 投与量で補正した $C_{max,I287,FD}$〔(pmol/L)/(U/kg)〕
- 投与量で補正した $AUC_{IGlar,\tau,SS}$〔(pmol*h/L)/(U/kg)〕
- 投与量で補正した $C_{max,IGlar,SS}$〔(pmol/L)/(U/kg)〕

これらのエンドポイントは、元の薬物動態パラメータ（AUC 又は C_{max}）を対応する実際のインスリン投与量（U/kg）で除して算出した。

薬力学的作用のセカンダリーエンドポイント

Insulin 287 について以下の薬力学的作用エンドポイントを導出した：

- $AUC_{GIR,24\text{-}48h,SS}$（Day 51）：治験薬投与後 24～48 時間の定常状態でのグルコース注入速度-時間曲線下面積（mg/kg）
- $GIR_{max,24\text{-}48h,SS}$（Day 51）〔mg/(kg*min)〕
- $AUC_{GIR,150\text{-}168h,SS}$（Day 57）（mg/kg）
- $GIR_{max,150\text{-}168h,SS}$（Day 57）〔mg/(kg*min)〕

インスリン グラルギンについて以下の薬力学的作用エンドポイントを導出した：

- $AUC_{GIR,0\text{-}24h,SS}$（Day 14）（mg/kg）
- $GIR_{max,0\text{-}24h,SS}$（Day 14）〔mg/(kg*min)〕

探索的エンドポイント

- Day 1 から最終投与日（insulin 287 は Day 50、インスリン グラルギンは Day 14）までの空腹時の血糖自己測定値（mmol/L 及び mg/dL）
- $AUC_{I287,\tau,SS}/AUC_{I287,0\text{-}168,FD}$：Day 50 及び Day 1 の治験薬投与後 0～168 時間に得られた濃度-時間曲線下面積の比
- $C_{max,I287,SS}/C_{max,I287,FD}$（Day 50 及び Day 1）
- $MRT_{I287,SS}$：Day 50 の治験薬投与後 0～無限大時間までの定常状態での insulin 287 の平均滞留時間（時間）
- $CL/F_{I287,SS}$（Day 50）：定常状態での血清中 insulin 287 の見かけのクリアランス〔mL/(h*kg)〕
- $V_{SS}/F_{I287,SS}$（Day 50）：血清中濃度に基づく定常状態での insulin 287 の見かけの分布容積（mL/kg）

Insulin 287 及びインスリン グラルギン 100 単位/mL の検体の分析はバリデーションを実施した luminescent oxygen channelling immunoassay により行った。

有効性の評価には正常血糖クランプ法を用いた。この方法は、血糖値を一定に維持するために持続的に静脈内に調整しながら注入したグルコースの量を測定し、インスリンの直接的な薬力学的作用を推定するものである。

正常血糖クランプ法では insulin 287 の 1 週間の投与間隔の一部分のみカバーされることから、最大及び最小の薬力学的作用を検出するために、作用がピークに達すると予測される付近と投与間隔の終末時点に正常血糖クランプを 2 回実施した。インスリン グラルギン 100 単位/mL については、1 つの投与間隔を網羅する 24 時間クランプを 1 回実施し、定常状態で薬物動態の評価を行った。

1 日 1 回投与製剤から週 1 回投与製剤（及び週 1 回投与製剤から 1 日 1 回投与製剤）への Basal インスリンの変更には、不十分な治療による血糖コントロールの悪化や、インスリンの投与量が多すぎることによる低血糖に至る潜在的リスクがある。血糖値の変動を被験者に知らせ、insulin 287 の投与に関する血糖値データを探索的に収集する目的で持続血糖測定（CGM）を実施した。

評価基準：安全性

以下の安全性のセカンダリーエンドポイントを評価した。

- 治験薬の初回投与（Day 1）から最終投与間隔の終了（insulin 287 は Day 57、インスリン グラルギン 100 単位/mL は Day 15）までの有害事象の発現件数
- 治験薬の初回投与（Day 1）から最終投与間隔の終了（insulin 287 は Day 57、インスリン グラルギン 100 単位/mL は Day 15）まで（グルコースクランプ実施日は除く）の低血糖の発現件数
- Insulin 287 の初回投与（Day 1）から事後調査来院（来院 23）までの抗 insulin 287 抗体価（%B/T）の変化量
- Insulin 287 の初回投与（Day 1）から事後調査来院（来院 23）までの抗 insulin 287 抗体価（希釈倍率）の変化量
- 事後調査来院（来院 23）時におけるヒトインスリンとの交叉反応性を有する抗体陽性の有無

さらに、身体所見、心電図、バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、注射部位反応、テクニカルな苦情による有害事象及び妊娠を評価した。

統計手法

対数変換したプライマリーエンドポイント（$AUC_{I287,\tau,SS}$）の標準偏差を 0.25、被験者数を 20 例と仮定すると、$AUC_{I287,\tau,SS}$ の幾何平均の 95%信頼区間の幅は、90%の確率で幾何平均の約 28.2%以内になると考えられる。これは、試験の目的を達成するにあたり十分に高い精度と考えられた。中止・脱落例を考慮し、計 24 例の被験者を無作為割り付けすることとした。

解析対象集団

ICH-E9 ガイダンスに従って、治験実施計画書において以下の解析対象集団を定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされ、被験薬又は対照薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。FAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

- 安全性解析対象集団（SAS）：被験薬又は対照薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。SAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

薬物動態及び薬力学的作用エンドポイントの解析は FAS に基づいて行った。安全性エンドポイントの解析は SAS に基づいて行った。

観察期間において空腹時の血糖自己測定値の平均が 80～130 mg/dL（4.4～7.2 mmol/L）となるようにインスリン グラルギン 100 単位/mL の投与量を調節したが、一部の被験者（11 例）ではインスリン投与量が個々のインスリン必要量を補充するのに十分ではなかったことがグルコースクランプのプロファイル確認時に判明した。

インスリンの週 1 回投与による血糖コントロールを目的とした個々の最大投与量では、グルコースクランプで有効なグルコース注入速度（GIR）を得るために必要な投与量に到達しない可能性があると考えられた。グルコースクランプにおける Basal インスリンの 1 日 1 回投与でのインスリン投与量は、通常、日常診療で血糖コントロールを得るために必要な投与量よりも多い。

グルコースクランプ法を用いた試験におけるこの過量投与の方法は、インスリン週 1 回投与の数週間の反復投与後では安全性上の理由から実施することはできなかった。インスリンの 1 日 1 回投与の場合には、グルコースクランプの実施期間と作用時間が短いことから、このような制限はない。

投与量が十分でなかった 11 例については、これらの被験者の 3 回中 1 回以上のグルコースクランプにおいて、事前に規定したグルコースクランプ条件を満たしていないことが判明した。このため、グルコースクランプの結果及び結論は投与量が十分であった 13 例に基づくものである。

薬物動態及び薬力学作用の解析

- 薬物動態及び GIR のすべてのエンドポイントを、記述統計量を用いて要約した。
- プライマリーエンドポイントである $AUC_{I287,\tau,SS}$ は、最終投与後 0～168 時間の実測値及び実際の測定時間に基づく線形台形法を用いて、血清中 insulin 287 濃度-時間曲線下面積として算出した。
- GIR データは LOESS 法（スムージングパラメータ：0.25）を用いてスムージングを行った。スムージングされたデータを用いて GIR に関するエンドポイントの算出及び GIR データのプロット作成を行った。
- 個々の薬物動態プロファイル及び GIR プロファイル（スムージング後）は、製剤及び測定時間別にそれぞれプロットした図で示した。薬物動態及び薬力学的作用（スムージング後）の平均の曲線は、製剤別及び測定時間別にプロットした。薬物動態プロファイルについては、線形スケール及び対数線形スケールの両方を用いた。GIR プロファイルについては線形スケールのみを用いた。
- Insulin 287 の投与量と薬物動態（曝露量）との相関を評価するため、散布図を用いて Day 50 の体重あたりの投与量に対して $AUC_{I287,\tau,SS}$ 及び $C_{max,I287,SS}$ をプロットした。
- 対数変換した体重あたりの投与量（U/kg）に対する対数変換したエンドポイントの線形回帰モデル（いわゆるパワーモデル）を用いて、$AUC_{I287,\tau,SS}$ 及び $C_{maxI287,SS}$ について insulin 287 の用量比例性を事後解析により評価した。このスケールでは、傾きが 1 であれば用量比例性であることを示す。傾きの推定値とその 95%信頼区間、及び傾きが 1 に等しいという仮説に対する検定の p 値を示した。

安全性の解析

- すべての有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.1 を用いてコード化した。
- 治験薬の初回投与（Day 1）から最終投与間隔の終了（insulin 287 は Day 57、インスリン グラルギン 100 単位/mL は Day 15）までに発現した有害事象を、製剤、器官別大分類、基本語、重篤性、重症度、転帰及び治験薬との因果関係別に記述統計量を用いて要約した。すべての有害事象を一覧表で示した。また、終末相の薬物動態測定用検体を採取する期間及び調整期間に発現した有害事象については、別途要約した。
- 治験薬の初回投与（Day 1）から最終投与間隔の終了（insulin 287 は Day 57、インスリン グラルギン 100 単位/mL は Day 15）までに発現した低血糖（グルコースクランプ実施日は除く）を製剤ごとに低血糖の分類別に要約した。すべての低血糖を一覧表で示した。また、終末相の薬物動態測定用検体を採取する期間及び調整期間に発現した低血糖の発現件数については、別途要約した。
- 抗 insulin 287 抗体価（%B/T）及び抗 insulin 287 抗体価（希釈倍率）を評価時期別に要約した。ヒトインスリンに対する交叉反応性を有する抗体を評価時期別に表で示した。抗体データを一覧表で示した。
- その他すべての安全性エンドポイントは製剤及び評価時期別に要約した。

薬物動態／薬力学モデリング解析

- 定常状態での 1 週間にわたる insulin 287 の薬力学的作用を評価するため、血清中 insulin 287 濃度データ、投与後の Day 51 及び Day 57 に得られた GIR データを用いて insulin 287 の母集団薬物動態／薬力学モデルを構築した。このモデルを用いて、被験者ごとの insulin 287 の定常状態における 1 週間の GIR プロファイルを取得し、これらのプロファイルの平均値をプロットした。

被験者背景

被験者背景及びベースラインの糖尿病の特性を以下の表に示す。

表 1　　被験者背景及びベースラインの糖尿病の特性（安全性解析対象集団）

	Total
Number of subjects	24
Age (years)	
N	24
Mean (SD)	38.3 (9.8)
Median	39.5
Min ; Max	21 ; 55
Sex, N (%)	
N	24 (100.0)
Female	10 (41.7)
Male	14 (58.3)
Body weight (kg)	
N	24
Mean (SD)	62.65 (10.55)
Median	63.45
Min ; Max	43.3 ; 90.9
BMI (kg/m^2)	
N	24
Mean (SD)	22.65 (2.51)
Median	22.52
Min ; Max	18.6 ; 27.7
Duration of Diabetes (years)	
N	24
Mean (SD)	13.0 (10.9)
Median	10.4
Min ; Max	1 ; 42
HbA1c (%)	
N	24
Mean (SD)	7.70 (0.58)
Median	7.75
Min ; Max	6.70 ; 8.50

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, N: Number of subjects, SD: Standard deviation

有効性の結果

定常状態及び初回投与後における insulin 287 の薬物動態に関する結論を以下に示す。

- 定常状態における insulin 287 の曝露量は 1 週間の投与間隔にわたって分布し、約 16 時間後にピークに達した後、徐々に低下した。
- 定常状態における insulin 287 の総曝露量は用量の増加に伴い増加した。
- $AUC_{I287,\tau,SS}$ に関する insulin 287 の用量比例性についての事後解析では、AUC の傾きは 1 と比較して有意な差はみられなかった〔傾きの推定値：1.17（95%信頼区間：0.99; 1.36）、p=0.0650〕。
- 定常状態における最高 insulin 287 濃度は用量の増加に伴い高くなった。
- $C_{max,I287,\tau,SS}$ に関する insulin 287 の用量比例性についての事後解析では、C_{max} の傾きは 1 と比較して有意な差はみられなかった〔傾きの推定値：1.19（95%信頼区間：0.93; 1.45）、p=0.1469〕。
- 全体として、データは用量比例性を支持するものであると考えられた。
- $t_{max,I287,SS}$ の中央値は 16 時間（範囲：12～18 時間）であった。
- 8 週間投与後の insulin 287 の $t_{½}$（幾何平均）は 164 時間（範囲：122～213 時間）であった。
- Insulin 287 の週 1 回投与開始後 3～4 週間以内に定常状態に達した。

- Insulin 287 の総曝露量と C_{max} について定常状態と最初の 1 週間の投与間隔における比は、それぞれ 1.76 及び 1.73 であった。

定常状態での insulin 287 の薬力学的作用に関する結論を以下に示す。

- Insulin 287 の血糖降下作用は臨床用量で 1 週間持続した。
- 血糖降下作用の変動はインスリン感受性の日内変動によるものと考えられた。

安全性の結果

日本人 1 型糖尿病患者に insulin 287 を 8 週間、インスリン グラルギン 100 単位/mL を 2 週間投与した非盲検試験において、insulin 287 の忍容性は良好であり、新たな安全性の問題及び重大な低血糖は認められなかった。

有害事象

- 13 例に計 18 件の有害事象が報告され、このうち 11 例で報告された 16 件は insulin 287 の投与期間、2 例で報告された 2 件はインスリン グラルギン 100 単位/mL の投与期間に報告された。
- Insulin 287 投与期間に高頻度で報告された有害事象は上咽頭炎（2 例 3 件）及び血管穿刺部位疼痛（2 例 2 件）であった。
- インスリン グラルギン 100 単位/mL 投与期間に報告された 2 件の有害事象は結膜炎及び血管穿刺部位疼痛（それぞれ 1 例 1 件）であった。
- Insulin 287 投与期間に報告され中等度と判断された 1 件の嘔吐を除き、insulin 287 投与期間とインスリン グラルギン 100 単位/mL 投与期間に発現したすべての有害事象の重症度は軽度であった。
- Insulin 287 投与期間において 1 例に注射部位反応が認められ、insulin 287 との因果関係は「可能性あり」と判定された。
- Insulin 287 投与期間とインスリン グラルギン 100 単位/mL 投与期間に報告されたこのほかの有害事象はいずれも治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- すべての有害事象が、投与終了時には「回復」又は「軽快」と報告された。
- 治験期間中、死亡、重篤な有害事象又は重度の有害事象の報告はなかった。

低血糖

- 投与期間中、重大な低血糖（レベル 3）の報告はなかった。
- 投与期間中、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、insulin 287 で 3,728.1 件/100 人・年、インスリン グラルギン 100 単位/mL で 3,060.4 件/100 人・年であった。
- 投与期間中、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は、insulin 287 で 784.9 件/100 人・年、インスリングラルギン 100 単位/mL で 941.7 件/100 人・年であった。

高血糖

- 投与期間中、高血糖の単位時間あたりの発現件数は、insulin 287 で 3,363.7 件/100 人・年、インスリン グラルギン 100 単位/mL で 3,649.0 件/100 人・年であった。

抗体

- 24 例中 9 例（37.5%）は投与前から insulin 287 結合抗体が認められた（インスリン治療歴のある被験者において投与前から存在する抗体が認められたと考えられる）。
- 残りの 15 例中 6 例で試験期間中に insulin 287 結合抗体が発現した。
- Insulin 287 結合抗体が陽性であったすべての被験者においてヒトインスリンへの交叉反応が認められた。
- Insulin 287 投与前から事後調査までの抗体価(希釈倍率）の変化量（中央値）は 63.0 であった。

その他の安全性評価

- 本試験では、大部分の被験者でバイタルサイン及び身体所見に臨床的に問題となる異常は報告されなかった。臨床検査又は心電図にも臨床的に問題となる異常は報告されなかった。

結論

日本人 1 型糖尿病患者を対象として、insulin 287 の週 1 回皮下投与（8 週間投与）とインスリン グラルギン 100 単位/mL の 1 日 1 回皮下投与（2 週間投与）の定常状態での薬物動態特性、薬力学的作用特性及び安全性を検討した無作為割り付け、1 施設、非盲検、2 期クロスオーバー、反復投与試験から以下の結論が得られた。

- Insulin 287 の曝露量の 1 週間にわたる分布及び半減期から、週 1 回投与が支持される。
- Insulin 287 の血糖降下作用は臨床用量で 1 週間持続した。
- 本試験では、日本人 1 型糖尿病患者において insulin 287 の忍容性は良好であり、新たな安全性の問題は認められなかった。

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕及び必須文書の保管を含め ICH-GCP（2016 年 11 月）に従って実施した。

2.7.6.1.2　　有害事象に関する表

4422 試験の有害事象に関する表を次ページより示す。

1: Adverse events by system organ class and preferred term - treatment period - summary - safety analysis set

System organ class Preferred term	I287 N (%)	E	R	IGlar N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
Number of subjects	24			24			24		
Total exposure (years)	3.68			0.92			4.60		
Adverse events	11 (45.8)	16	434.8	2 (8.3)	2	217.2	13 (54.2)	18	391.3
感染症および寄生虫症	5 (20.8)	6	163.1	1 (4.2)	1	108.6	6 (25.0)	7	152.2
上咽頭炎	2 (8.3)	3	81.5	0			2 (8.3)	3	65.2
感染性腸炎	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7
歯髄炎	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7
扁桃炎	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7
結膜炎	0			1 (4.2)	1	108.6	1 (4.2)	1	21.7
胃腸障害	4 (16.7)	5	135.9	0			4 (16.7)	5	108.7
胃炎	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7
歯痛	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7
痔核	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7
心窩部不快感	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7
嘔吐	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.5)	3	81.5	1 (4.2)	1	108.6	4 (16.7)	4	86.9
血管穿刺部位疼痛	2 (8.3)	2	54.4	1 (4.2)	1	108.6	3 (12.5)	3	65.2
注射部位反応	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 years of exposure
Treatment period: From first trial product administration to last trial product administration plus one dosing interval (7 days for I287 and 1 day for IGlar) unless the subject was withdrawn or discontinued earlier.
MedDRA version 22.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - treatment period - summary - safety analysis set

System organ class Preferred term	I287 N (%)	E	R	IGlar N (%)	E	R	Total N (%)	E	R
腎および尿路障害	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7
血尿	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7
湿疹	1 (4.2)	1	27.2	0			1 (4.2)	1	21.7

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 years of exposure
Treatment period: From first trial product administration to last trial product administration plus one dosing interval (7 days for I287 and 1 day for IGlar) unless the subject was withdrawn or discontinued earlier.
MedDRA version 22.1.

adsl.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL = 'Y'
adae.xpt; variable(s): AEBODSYS AEDECOD; criteria: SAFFL = 'Y' and APERIOD in (1, 2) and ASPER eq .
nn1436/nn1436-japan/jpmeddra_20230626_er
28JUN2023:08:56:05 - taesoc/taesoctrtsas.txt

2: Adverse events possibly or probably related to trial product by system organ class and preferred term - treatment period - summary - safety analysis set

System organ class Preferred term	Related to I287 during I287 treatment N (%)	E	R	Related to IGlar during IGlar treatment N (%)	E	R	Related to IGlar during I287 treatment N (%)	E	R
Number of subjects	24			24			24		
Total exposure (years)	3.68			0.92			3.68		
Adverse events	1 (4.2)	1	27.2	0			0		
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2)	1	27.2	0			0		
注射部位反応	1 (4.2)	1	27.2	0			0		

%: Percentage of subjects, E: Number of events, N: Number of subjects, R: Event rate per 100 years of exposure
Treatment period: From first trial product administration to last trial product administration plus one dosing interval (7 days for I287 and 1 day for IGlar) unless the subject was withdrawn or discontinued earlier.
Relationship is based on investigator's assessment.
MedDRA version 22.1.

adsl.xpt; variable(s): NA; criteria: SAFFL = 'Y'
adae.xpt; variable(s): AEBODSYS AEDECOD; criteria: SAFFL = 'Y' and AREL in ('MULTIPLE' 'POSSIBLE' 'PROBABLE') and APERIOD in (1, 2) and ASPER eq .
nn1436/nn1436-japan/jpmeddra_20230626_er
28JUN2023:08:56:11 - taesocrel/taesocreltrtsas.txt

2.7.6.2 NN1436-4572

2.7.6.2.1 臨床試験概要

治験の標題

治験実施計画書の標題：2 型糖尿病患者を対象とした異なる投与部位に投与後のインスリン イコデクの薬物動態特性を検討する試験

Clinicaltrials.gov **に掲載された標題**： A Study Looking at How Insulin Icodec is Taken up in the Blood When Administered in Different Injection Sites in People With Type 2 Diabetes

試験 ID

NN1436-4572

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT04582448

UTN：
U1111-1244-4495

Paediatric status：
該当なし

EudraCT number：
2019-004660-21

開発のフェーズ

第 1 相

製剤

インスリン イコデク 700 単位/mL、PDS290 ペン型注入器

有効成分

インスリン イコデク（NNC0148-0287 C）

治験依頼者の名称

Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Transparency and Medical Writing Office (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設数及び治験実施国

本試験はドイツの 1 施設で実施された。

公表文献（該当する場合）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

治験期間

開始日：2020 年 10 月 1 日
終了日：2021 年 9 月 27 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2022 年 1 月 5 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

背景及び根拠

インスリン イコデク（NNC0148-0287 C）は、1 回の皮下投与で 1 週間にわたり基礎インスリン必要量を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る。現在、作用持続時間が最も長い Basal インスリン製剤としては 1 日 1 回投与する製剤がある。

注射部位、局所血流量、周囲温度などの要因がインスリンの全身への吸収に影響を及ぼす可能性があることが知られている。本試験を実施する主な根拠は、インスリン イコデクの皮下投与後の全身へのインスリン イコデクの吸収の速度及び量を異なる投与部位間で比較することである。

本試験は、インスリン イコデクの第 1 相試験プログラムの一環として、2 型糖尿病患者を対象にインスリン イコデクを単回皮下投与した時の薬物動態特性を投与部位間（大腿部、腹部、上腕部）で比較する目的で実施された。また、薬物動態モデリングにより定常状態におけるインスリン イコデクの薬物動態特性を評価した。

試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して本試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による国内の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的、エンドポイント、estimand 及び統計手法

目的及びエンドポイント

試験の主要目的及び探索的目的と、これらの目的を検討するために定義したエンドポイントを表 1 に示す。

表 1－目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
主要目的 • 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデクを腹部、上腕部及び大腿部に単回皮下投与した時の薬物動態特性を比較する。	**プライマリーエンドポイント**：		
	• 単回投与後の血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線下面積（$AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$）	Day 1 の治験薬投与後 0～無限大時間	pmol*h/L
	補足的セカンダリーエンドポイント：		
	• 単回投与後の最高血清中インスリンイコデク濃度（$C_{max,Ico,SD}$）	Day 1 の治験薬投与後 0～最終測定時点	pmol/L
	• 単回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度到達時間（$t_{max,Ico,SD}$）	Day 1 の治験薬投与後 0～最終測定時点	時間
探索的目的 • 2 型糖尿病患者を対象として腹部、上腕部及び大腿部に投与した時の定常状態におけるインスリン イコデクの薬物動態特性を薬物動態モデリングにより予測する。	**探索的エンドポイント**： （エンドポイントなし。詳細は下記の「統計手法」の項に示す。）		
• 2 型糖尿病患者を対象として、腹部、上腕部及び大腿部にインスリン イコデクを単回皮下投与した時の部分的な血糖降下作用を探索的に検討する。	• 単回投与後のグルコース注入速度-時間曲線下面積（$AUC_{GIR,36\text{-}60h,SD}$）	Day 1 の治験薬投与後 36～60 時間	mg/kg

Estimand

本試験において estimand は定義されなかった。

統計手法

解析対象集団

- 最大の解析対象集団：被験薬に割り付けられ、被験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。被験者が実際に投与を受けた治療に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団：被験薬に割り付けられ、被験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。被験者が実際に投与を受けた治療に基づき解析した。

被験者数の設定

過去に実施したインスリン イコデクの試験及び 1 日 1 回投与の Basal インスリン製剤とのクロスオーバー試験に基づき、対数変換した $AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$ の被験者内標準偏差を 0.125 と仮定して被験者数を算出した。被験者内標準偏差を 0.125、被験者数を 20 例とすると、2 つの投与部位間の幾何平均の比の 95%信頼区間の下限及び上限は、90%以上の確率で幾何平均の比の 0.91～1.10 倍になる。これは、本試験の主要目的を支持するのに十分であると考えられた。

20 例の被験者が本試験を完了することを目標に、24 例を治験薬に割り付ける（投与順序に無作為に割り付ける）こととした。

薬物動態に関するエンドポイント

すべての薬物動態に関するエンドポイントは記述統計量を用いて要約した。プライマリーエンドポイントである $AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$ 及び補足的セカンダリーエンドポイントである $C_{max,Ico,SD}$ を対数変換し、投与部位及び時期を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合モデルを用いて解析した。残差分散は投与部位に依存することとした。腹部と大腿部の差、上腕部と大腿部の差及び上腕部と腹部の差を元のスケールに逆変換し、比と 95%信頼区間を示した。

薬物動態モデリング

定常状態におけるインスリン イコデクの薬物動態特性を予測するため、薬物動態モデリングを実施した。血清中インスリン イコデク濃度データに基づいて、インスリン イコデクの母集団薬物動態モデルを構築した。このモデルにより、各被験者において投与部位ごとに本試験の投与量である 5.6 単位/kg の 10 週間の反復投与についてシミュレーションし、10 週後のプロファイルを定常状態におけるプロファイルとみなした。これらのプロファイルを用いて、投与部位ごとに幾何平均曲線をプロットし、定常状態における個々の C_{max} 及び t_{max} を求め、統計解析に用いた。定常状態における C_{max} 及び t_{max} を投与部位ごとに記述統計量を用いて要約した。定常状態における C_{max} に対する投与部位の影響は、プライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。

薬力学的作用に関するエンドポイント

薬力学的作用に関するエンドポイントである単回投与後のグルコース注入速度-時間曲線下面積（$AUC_{GIR,36\text{-}60h,SD}$）は、記述統計量を用いて要約した。

治験方法

本試験は、2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデクの薬物動態及び薬力学的特性を検討する、無作為割り付け、1 施設、非盲検、3 期クロスオーバー試験である。均衡がとれるように、被験者を 6 つの投与順序にいずれか 1 つに 1：1 の比率で無作為に割り付け、3 回の投与来院時に 3 回のインスリン イコデク 5.6 単位/kg/週の単回皮下投与（腹部、上腕部及び大腿部）を実施した。

本試験は 22 回の来院及び 3 つの期間〔スクリーニング来院（来院 1）、3 回の投与のための入院（来院 2、9、16）及び期間ごとに 6 回の投与後の評価のための来院（来院 3～8、10～15、17～22）〕で構成された。来院 22 は治験終了来院であった。それぞれの期間は 5 週間とし、各期間の間に 4～8 週間の wash-out 期間を設けた。入院期間中に薬物動態測定用検体を採取し、薬力学的反応を評価するため正常血糖クランプ（投与後 36～60 時間）を実施した。

計画及び解析された被験者数

24 例の被験者を治験薬に割り付ける（投与順序に無作為に割り付ける）計画であった。実際には 25 例が治験薬に割り付けられた。25 例全例が治験薬の投与を受け、最大の解析対象集団及び安全性解析対象集団に含まれた。最初の投与期間後に 2 例が試験を中止した。

診断及び主要な選択基準及び除外基準

主な選択基準

- 男性又は女性

- 同意取得時点で 18 歳以上 69 歳以下の被験者
- BMI（kg/m^2）が 18.5 以上 38.0 以下の被験者
- スクリーニングの 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断された被験者
- スクリーニング時の HbA1c が 9%以下の被験者
- スクリーニングの 90 日以上前から、安定した用量で以下のいずれかの糖尿病治療薬／療法の併用又は非併用下で、現在の 1 日 Basal インスリン投与量が 0.2 単位/kg/日以上 1.0 単位/kg/日以下の被験者
  - メトホルミン製剤
  - その他の経口糖尿病薬
    - DPP-4 阻害薬
    - SGLT2 阻害薬
    - 経口の配合薬（個々の経口糖尿病薬が使用可能とされていること）
  - 経口剤又は注射剤の GLP-1 受容体作動薬

<u>主な除外基準</u>

- 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がある被験者
- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法（実施国の規制又は慣習に基づく適切な避妊法）を行っていない女性

被験薬、用量、投与方法及びロット番号

各投与来院時に、トレーニングを受けたスタッフが治験実施医療機関でインスリン イコデクを 1 回投与した（表 2）。各投与期間に投与順序によって決められた投与部位（大腿部、腹部又は上腕部）の右半身側の皮膚をつまみ上げてインスリン イコデクを皮下投与した。被験者は、各投与来院前及び wash-out 期間を通して試験参加前のインスリン治療を継続した。試験参加前のインスリンへの切り替えは、クランプ期間終了後に治験責任医師の判断で行った。

表 2－被験薬－ロット番号及び有効期限

被験薬	投与量	ロット番号	有効期限
インスリン イコデク（NNC0148-0287）、700 単位/mL、3 mL PDS290 ペン型注入器	体重 1 kg あたり 5.6 単位	KX51162	2022 年 10 月 15 日

投与期間

本試験に参加した各被験者の総試験期間は最長 34 週間であった。

結果の要約及び結論

<u>被験者背景及びベースライン特性</u>

被験者背景及びベースライン特性を表 3 に示す。

表 3－被験者背景及びベースライン特性

	Total
Number of subjects	25
Age	
N	25
Mean (SD)	59.9 (7.2)
Median	62.0
Min ; Max	45 ; 69
BMI (kg/m^2)	
N	25
Mean (SD)	30.72 (4.60)
Median	30.55
Min ; Max	22.72 ; 37.77
Body weight (kg)	
N	25
Mean (SD)	94.18 (17.15)
Median	92.10
Min ; Max	64.0 ; 133.5
Duration of diabetes (years)	
N	25
Mean (SD)	16.63 (8.41)
Median	15.07
Min ; Max	2.55 ; 36.20
HbA1c (%)	
N	25
Mean (SD)	7.63 (0.65)
Median	7.60
Min ; Max	6.40 ; 8.90

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, BMI: Body mass index.

薬物動態の結果

2 型糖尿病患者を対象として、大腿部、腹部及び上腕部へ投与した時の単回皮下投与後及び予測した定常状態におけるインスリン イコデクの薬物動態特性を比較した結論を以下に示す。

- 単回投与後の総曝露量（$AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$）は投与部位間で同程度であった。投与部位間の比の推定値を以下に示す。
  - 腹部／大腿部　1.02（95%信頼区間：0.96; 1.09）、p=0.4729
  - 上腕部／大腿部　1.04（95%信頼区間：0.98; 1.10）、p=0.1621
  - 腹部／上腕部　0.98（95%信頼区間：0.93; 1.05）、p=0.6103
- 単回投与後及び予測した定常状態における最高濃度（$C_{max,Ico,SD}$ 及び $C_{max,Ico,SS,model}$）は大腿部と比較して腹部及び上腕部で高かった。投与部位間の比の推定値を以下に示す。
  - 腹部／大腿部　単回投与　1.17（95%信頼区間：1.07; 1.29）、p=0.0016
    定常状態　1.11（95%信頼区間：1.03; 1.19）、p=0.0035
  - 上腕部／大腿部　単回投与　1.24（95%信頼区間：1.14; 1.35）、p≤0.0001
    定常状態　1.16（95%信頼区間：1.10; 1.23）、p≤0.0001
  - 腹部／上腕部　単回投与　0.94（95%信頼区間：0.86; 1.03）、p=0.2051
    定常状態　0.95（95%信頼区間：0.89; 1.02）、p=0.2439
- 単回投与後の最高濃度到達時間（$t_{max,Ico,SD}$）の中央値は、大腿部で 27 時間、腹部及び上腕部で 24 時間であった。
- モデルから予測した定常状態における最高濃度到達時間（$t_{max,Ico,SS,model}$）の中央値は、大腿部で 20 時間、腹部で 17 時間、上腕部で 16 時間であった。
- 単回投与後の半減期（$t_{½,Ico,SD}$）の調和平均は、大腿部で 149 時間、腹部及び上腕部で 148 時間であった。

薬力学的作用の結果

2 型糖尿病患者を対象として、大腿部、腹部及び上腕部への単回皮下投与後 36～60 時間のインスリン イコデクの部分的な血糖降下作用を探索的に検討した薬力学的作用の結論を以下に示す。

- インスリン イコデクの部分的な血糖降下作用は、大腿部、腹部及び上腕部への皮下投与後において同様であった。

安全性の結果

2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデクを大腿部、腹部及び上腕部に投与した（各投与期間において 1 回の週 1 回投与）、無作為割り付け、1 施設、非盲検、3 期クロスオーバー試験において、インスリン イコデクに関連する新たな安全性の問題は認められなかった。

- 重篤な事象又は重度な事象の報告はなかった。
- 重大な低血糖（レベル 3）の報告はなかった。
- 有害事象及び低血糖の分布について、大腿部、腹部及び上腕部の 3 つの投与部位間で特定の傾向又は安全性の問題は認められなかった。
- 12 例（48%）に 28 件の有害事象が報告された
- 重症度は軽度（16 件）又は中等度（12 件）であった。
- 治験薬との因果関係は治験責任医師により「なし」（18 件）又は「可能性あり」（10 件）と判定された。
- 1 件の有害事象の転帰が「未回復」と報告された〔「背部痛」（基本語）、軽度で治験薬との因果関係は「なし」と判定された〕。
- 過敏症反応又は投薬過誤の報告はなかった。
- 30 件の低血糖が報告された〔低血糖の警告値（レベル 1）が 27 件、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）が 3 件〕。
- バイタルサイン又は身体所見に臨床的に問題となる異常は報告されなかった。

結論

2 型糖尿病患者を対象として、大腿部、腹部及び上腕部への投与後のインスリン イコデクの薬物動態特性及び部分的な薬力学的作用を評価する、無作為割り付け、1 施設、非盲検、3 期クロスオーバー試験の全体の結論を以下に示す。

- インスリン イコデクの総曝露量は、大腿部、腹部及び上腕部への皮下投与で同程度であった。
- インスリン イコデクの最高濃度は、大腿部と比較して腹部及び上腕部への皮下投与後でわずかに高かった。
- インスリン イコデクの部分的な血糖降下作用は、大腿部、腹部及び上腕部への皮下投与後で同様であった。

報告書作成日及び版番号

2022 年 4 月 4 日

準拠に関する記述

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕、必須文書の保管を含め ICH-GCP（ステップ 4、2016 年 11 月）及び CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.3 NN1535-4359

2.7.6.3.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

製剤

IcoSema（175 単位／0.5 mg）4.2 mmol/L、3 mL ノボペン 4

有効成分

IcoSema（NNC0148-0287sema）
インスリン イコデク（proposed INN）
セマグルチド

試験 ID

NN1535-4359

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT03789578

UTN：
U1111-1204-8233

Paediatric status：
該当なし

EudraCT number：
2017-004538-27

治験の標題

2 型糖尿病患者を対象とした固定比率の配合剤である IcoSema（NNC0148-0287sema）の単回投与時の薬物動態をインスリン イコデク*（insulin 287）及びセマグルチドの単独投与と比較検討する試験
*インスリン イコデクは、「insulin 287」から更新された proposed INN の名称である。IcoSema は「NNC0148-0287sema」が更新された最新の名称である。

Clinicaltrials.gov に掲載された標題：A Research Study to Look at How Insulin 287 and Semaglutide Work in the Body of People With Type 2 Diabetes When Taken Alone or Together.

治験責任医師名

以下の医師が本試験の「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」として任命され、治験総括報告書のレビュー及び承認の責任を有した。
Dr Jorge Arrubla, MD, Ph.D.; Profil Institut für Stoffwechselforschung, GmbH, 41460 Neuss

治験実施施設

Profil Institut für Stoffwechselformschung GmbH
Hellersbergstraße 9
41460 Neuss, Germany

公表文献（引用文献）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

開発のフェーズ

第 1 相

治験期間

開始日：2019 年 1 月 17 日
終了日：2019 年 10 月 10 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2019 年 11 月 28 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

ARGUS データベースのデータの cut-off date は 2019 年 12 月 18 日であった。

報告書作成日

2020 年 3 月 18 日

本試験の科学的背景及び根拠

本試験は IcoSema の第 1 相試験プログラムの一環として、固定比率の配合剤として単回投与した時のインスリン イコデク及びセマグルチドの薬物動態を、各成分の単独での単回投与後と比較する試験であった。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して本試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による国内の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的

<u>主要目的：</u>

- 2 型糖尿病患者を対象として、固定比率の配合剤である IcoSema（NNC0148-0287sema）として投与した時のインスリン イコデク（insulin 287）及びセマグルチドの相対的バイオアベイラビリティを、インスリン イコデク及びセマグルチドを単独で単回投与した時と比較検討する。

<u>副次的目的：</u>

- 2 型糖尿病患者を対象として、固定比率の配合剤である IcoSema（NNC0148-0287sema）を単回投与した時とインスリン イコデク（insulin 287）及びセマグルチドを単独で単回投与した時の薬物動態特性を比較する。
- 2 型糖尿病患者を対象として、固定比率の配合剤である IcoSema（NNC0148-0287sema）を単回投与した時の安全性及び忍容性をインスリン イコデク（insulin 287）及びセマグルチドを単独で単回投与した時と比較検討する。

治験方法

本試験は、2 型糖尿病患者を対象として、固定比率の配合剤の単回投与した時のインスリン イコデクとセマグルチドの薬物動態を、各成分の単独での単回投与後と比較する 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った。

本試験はスクリーニング来院及び 3 回の薬物動態評価用検体採取期間（各治験薬の単回投与後 5 週間）から構成された。各治験薬投与期間の間には、1～4 週間の wash-out 期間を設けた。3 期の最後の薬物動態評価用検体の採取から 1～4 週間を事後調査期間とした。本試験への組み入れ時にメトホルミンと経口糖尿病薬 1 剤（スルホニルウレア薬、DPP-4 阻害薬又は SGLT2 阻害薬）を投与していた被験者は、メトホルミン以外の経口糖尿病薬の投与を中止するため、1 期の投与期間の前に 2 週間の wash-out 来院を実施した。メトホルミンは基礎治療薬とみなした。

被験者は IcoSema、インスリン イコデク及びセマグルチドの投与を含む 6 つの投与順序のうちの 1 つに無作為に割り付けられた。3 回の各投与来院において、被験者は単回投与を受けた後に 72 時間入院した。その後、投与後 840 時間まで採血のために来院した。

本試験は二重盲検試験であった。治験薬の包装は非盲検であり、外見上も同一ではなかった。投与中、被験者は目隠しをした。すべての治験薬の交付、投与及びドラッグアカウンタビリティーに責任を負い、その他の治験手順には関与しない非盲検の第三者が、各治験薬の交付時刻に差がないことを確認した。標準的なファーマコビジランスの手順に従い、ノボ ノルディスク社のグローバル安全性部門に所属する一部の社員は非盲検下で予測できない重篤な有害事象の疑い（SUSAR）に関する情報を得ることができた。

計画及び解析された被験者数

24 例の被験者が本試験を完了することを目標として、30 例を無作為に割り付ける計画であった。

計 42 例がスクリーニングを受け、31 例が無作為割り付けされ、最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（SAS）に含まれた。本試験を完了した被験者は計 27 例であった。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準

- 同意取得時点で 18 歳以上 64 歳以下の男女
- スクリーニングの 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断された被験者
- 体重が 80.0～120.0 kg の被験者
- HbA1c が 6.0～8.5%の被験者
- インスリンの定期的な投与歴がなく、現在も投与していない被験者。ただし、過去の短期間（14 日以内）のインスリン投与及び妊娠糖尿病に対するインスリンの使用は可とする。[a]
- スクリーニング前 90 日間に、安定した 1 日用量で以下のいずれかの糖尿病治療薬の投与又は療法を受けていた被験者
    - メトホルミン製剤（被験者の診療録の記録に用量の記載がある）
    - メトホルミン以外の経口糖尿病薬 1 剤（被験者の診療録の記録に用量の記載がある）は可とするが、インスリン分泌促進薬のスルホニルウレア薬、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬の使用は必須ではない

主な除外基準

- 治験薬又は関連製剤に対して過敏症を有する又はその疑いのある被験者
- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性被験者又は妊娠可能で適切な避妊法を受け入れられない女性被験者
- 重大な低血糖を繰り返し発現した（過去 180 日間に重大な低血糖が 2 件以上）、無自覚低血糖を有する（治験責任医師の判断による）、又はスクリーニング前 180 日以内に糖尿病ケトアシドーシスにより入院した被験者
- スクリーニング前 90 日以内に何らかの治験薬の投与を受けた被験者
- 薬剤又は食物に対する重度のアレルギーの既往歴、あるいは重度のアナフィラキシー反応の既往歴を有する被験者

[a]：被験者自身の報告又は診療録に基づく。

治験薬投与日除外基準

1. 当該来院の Day -2 に実施した薬物検査結果が陽性
2. 当該来院の Day -2 に実施したアルコール呼気検査結果が陽性
3. 治験の結果に影響を与える、又は治験薬の投与時に被験者に容認できない危険を及ぼす可能性のある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）
4. Day -1 の 24 時間血糖値プロファイルの測定開始前 48 時間以内に激しい運動を行った（治験責任医師の判断による）
5. Day -1 の 24 時間血糖値プロファイルの測定開始前 48 時間以内及び治験実施医療機関への入院時（来院 2、12、22 の Day 2～Day 4）にメチルキサチンを含有する飲料（1 日 8 杯を超えるコーヒー、紅茶、炭酸飲料、ココア）又は食品（500 g を超えるチョコレート）の過剰摂取
6. 投与前 24 時間以内の低血糖（治験責任医師が安全上問題になると判断する場合）
7. 投与前 7 日以内における試験期間中に許可されていない薬剤の使用

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

- IcoSema（4.2 mmol/L+2.0 mg/mL、3 mL カートリッジ*）：1 回 0.25 mL で 175 単位**／0.5 mg を週 1 回投与。ロット番号：HLDG006
- インスリン イコデク（4200 nmol/mL、3 mL カートリッジ）：1 回 0.25 mL で 175 単位**を週 1 回投与。ロット番号：GLDG013
- セマグルチド（1.0 mg/mL、3 mL カートリッジ）：1 回 0.5 mL で 0.5 mg を週 1 回投与。ロット番号：GW5V078

すべての治験薬はノボペン 4 を用いて大腿部に皮下投与した。メトホルミンは基礎治療薬とみなした。
*3 mL カートリッジに 2 mL を充填。**1 単位は 6 nmol に相当する。

投与期間

スクリーニングから事後調査までの総試験期間は、各被験者の来院スケジュールに応じて 19～32 週間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

該当なし。

評価基準：薬物動態

以下の薬物動態の項目を評価した。

<u>プライマリーエンドポイント</u>

プライマリーエンドポイントは、固定比率の配合剤である IcoSema の各成分ならびにインスリン イコデク（insulin 287）及びセマグルチドの薬物動態に関するエンドポイントとした（0～840 時間まで評価）

- $AUC_{I287, 0\text{-}tz}$：単回投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血清中インスリン イコデク濃度-時間推移曲線下面積（pmol*h/L）
- $AUC_{Sema, 0\text{-}tz}$：単回投与後 0 時間から定量可能な最終時点までの血漿中セマグルチド濃度-時間推移曲線下面積（pmol*h/L）

<u>セカンダリーエンドポイント</u>

IcoSema 及びインスリン イコデク（insulin 287）の投与後におけるインスリン イコデク（insulin 287）のその他の薬物動態に関するエンドポイント（0～840 時間まで評価）。

- $AUC_{I287, 0\text{-}\infty}$：単回投与後 0 時間から無限大時間までの血清中インスリン イコデク濃度-時間推移曲線下面積（pmol*h/L）
- $C_{max, I287}$：単回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度（pmol/L）
- $t_{max, I287}$：単回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度到達時間（時間）

IcoSema 及びセマグルチドの投与後におけるセマグルチドのその他の薬物動態に関するエンドポイント（0～840 時間まで評価）。

- $AUC_{Sema, 0\text{-}\infty}$：単回投与後 0 時間から無限大時間までの血漿中セマグルチド濃度-時間推移曲線下面積（nmol*h/L）
- $C_{max, Sema}$：単回投与後の最高血漿中セマグルチド濃度（nmol/L）
- $t_{max, Sema}$：単回投与後の最高血漿中セマグルチド濃度到達時間（時間）

<u>探索的エンドポイント</u>

- $t_{½,I287}$：インスリン イコデクの終末相消失半減期
- $t_{½,Sema}$：セマグルチドの終末相消失半減期

評価基準：安全性

以下の安全性の項目を評価した。

- 各期間の開始から終了までに治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数
- 各期間の開始から終了までの低血糖の発現件数
- IcoSema 及びインスリン イコデク（insulin 287）の投与前及び投与後の各期間が終了するまでに評価したインスリン イコデク（insulin 287）に対する抗体
  - 抗 insulin 287 結合抗体価（%B/T）の変化量
  - 抗 insulin 287 結合抗体の発現（はい／いいえ）
  - 抗 insulin 287 結合抗体のヒトインスリンに対する交叉反応の発現（はい／いいえ）
- IcoSema の投与前及び投与後の各期間が終了するまでに評価したセマグルチドに対する抗体
  - 抗セマグルチド結合抗体価（%B/T）の変化量
  - 抗セマグルチド結合抗体の発現（はい／いいえ）
  - 抗セマグルチド結合抗体の内因性 GLP-1 に対する交叉反応の発現（はい／いいえ）
- 事後調査来院時の結合抗体及び *in vitro* 中和抗体（セマグルチドのみ）
  - 抗セマグルチド結合抗体価（%B/T）
  - 抗セマグルチド結合抗体の内因性 GLP-1 に対する交叉反応の発現（はい／いいえ）

- 抗 insulin 287 結合抗体価（%B/T）
- 抗 insulin 287 結合抗体のヒトインスリンの交叉反応の発現（はい／いいえ）
- 抗セマグルチド中和抗体の発現（はい／いいえ）
- 抗セマグルチド中和抗体の内因性 GLP-1 に対する交叉反応の発現（はい／いいえ）

以下、抗 insulin 287 結合抗体を抗インスリン イコデク結合抗体とする。

統計手法

検出力の算出

プライマリーエンドポイントに関し、セマグルチドの AUC の被験者内変動が 0.255、インスリン イコデクの AUC の被験者内変動が 0.283 と仮定すると、被験者数が 24 例の場合、平均の比の推定値の 90%信頼区間はセマグルチドで 89.8～111.4%、insulin 287 で 88.7～112.7%となる。

計 30 例の被験者を無作為割り付けし、被験者が試験を中止・脱落した場合には少なくとも 24 例の試験完了例を確保できるよう被験者の補充を行うこととした。各製剤のバイオアベイラビリティについて本試験で十分な確実性を持って比較を行うために、被験者数 30 例は十分であると考えられた。

解析対象集団

- 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を含めた。例外的な場合には被験者を FAS から除外することを認めた。その場合、除外する正当な理由を文書化した。FAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団（SAS）：被験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。SAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

統計解析

プライマリーエンドポイント

プライマリーエンドポイントは、各被験者の血清中インスリン イコデク濃度-時間プロファイル及び血漿中セマグルチド濃度-時間プロファイルから導出した。$AUC_{I287,0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{sema,0\text{-}tz}$ は、時間 0 から tz（定量可能な最終時点）までの実測値及び実際の測定時間に基づく線形台形法を用いて算出した。

プライマリーエンドポイントの統計解析は FAS に基づいて行った。

$AUC_{I287,0\text{-}tz}$ 及び $AUC_{sema,0\text{-}tz}$ は、対数変換値に基づく正規線形モデルを使用してそれぞれ解析した。このモデルには製剤、時期及び被験者を固定効果として含め、誤差項を含めた。製剤間の差の推定値を元のスケールに逆変換し、比及び 90%信頼区間として提示した。

単独で投与した時の各成分と比較した、固定比率の配合剤の IcoSema として投与した時のインスリン イコデク及びセマグルチドの相対的バイオアベイラビリティは、以下の同等性基準により評価した。

- エンドポイントの比の推定値の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内であれば、そのエンドポイントに関して生物学的に同等であると判断した。

インスリン イコデクの薬物動態に関するエンドポイントについては、以下の製剤間の比を推定した。

- 固定比率の配合剤の IcoSema の成分としての insulin 287 と、インスリン イコデクの単独での投与における insulin 287 の比較

セマグルチドの薬物動態に関するエンドポイントでは、以下の製剤間の比を推定した。

- 固定比率の配合剤の IcoSema の成分としてのセマグルチドと、セマグルチドの単独での投与におけるセマグルチドの比較

セカンダリーエンドポイント

薬物動態に関するエンドポイントはいずれも記述統計量を用いて製剤別に要約した。$AUC_{I287,0\text{-}\infty}$、$AUC_{Sema,0\text{-}\infty}$、$C_{max,Sema}$ 及び $C_{max,I287}$ は、プライマリーエンドポイントと同じ方法及びモデルを用いてそれぞれ解析した。最高濃度到達時間は記述統計量を用いて要約した。

安全性に関するエンドポイント

- 治験薬投与下で発現した有害事象は、器官別大分類、基本語、重篤性、重症度、転帰、治験薬との因果関係別に記述統計量を用いて要約した。要約表には有害事象の発現件数、1 件以上の有害事象を発現した被験者数、治験薬投与を受けた被験者のうち 1 件以上の有害事象を発現した被験者の割合を含めた。すべての有害事象は一覧で提示した。

- 治験薬投与下で発現した低血糖は、製剤別に要約した。低血糖はノボ ノルディスク社の低血糖分類及び米国糖尿病学会の 2013 年低血糖分類に従って分類した。
- 抗体：抗インスリン イコデク結合抗体価及び抗セマグルチド結合抗体価及びその変化量を製剤及び時間別に記述統計量を用いて要約した。正常値を超えた各被験者のプロファイル及び%B/T の変化量をグラフに示した。追加の抗体評価は製剤及び時間別に集計した。
- その他の安全性パラメータ：
  - 臨床検査値（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）は記述統計量を用いて製剤及び時間別に要約した。異常値の一覧を提示した。
  - 身体検査：スクリーニング時の所見を一覧で提示した。身体検査パラメータは記述統計量を用いて時間及び製剤別に要約した
  - バイタルサイン及び心電図：バイタルサイン及び心電図は記述統計量を用いて時間及び製剤別に要約した。

薬物動態モデリング

IcoSema として投与した時と各成分を単独投与した時のインスリン イコデク及びセマグルチドの定常状態における薬物動態特性を予測するため、薬物動態モデリングを実施した。血清中インスリン イコデク濃度データに基づき、インスリン イコデクの母集団薬物動態モデルを構築した。セマグルチドの母集団薬物動態モデルは、血漿中セマグルチド濃度データに基づき構築した。2 つのモデルそれぞれについて、非線形混合効果アプローチを用いてモデルのパラメータを推定した。これにより、各製剤の投与を受けた被験者ごとに 4 つ（インスリン イコデクモデル）又は 6 つ（セマグルチドモデル）のパラメータの値を含むセットを算出した。これらの各パラメータのセットを使用し、薬物動態パラメータが経時的に変化しないと仮定してシミュレーションを行い、各製剤の投与を受けた被験者ごとに定常状態のプロファイルを得た。具体的には、試験で検討した用量である 175 単位／0.5 mg の 10 週間反復投与をシミュレーションし、10 週目のプロファイルを定常状態におけるプロファイルとみなした。これらのプロファイルを用いて、製剤ごとに幾何平均曲線をプロットし、統計解析のために定常状態の C_{max} 値を算出した。インスリン イコデクとセマグルチドに関しては、定常状態の C_{max} に対する製剤の影響をプライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。

治験実施計画書で当初計画されていた解析からの主な変更

- 抗インスリン イコデク抗体陽性が確認された検体では、予定していた%B/T に加えて抗体価（antibody titre）を測定した。抗インスリン イコデク抗体陽性検体の抗体価は治験総括報告書で報告することとした。
- 試験デザイン（単回投与試験）及び被験者数が少ない（31 例）ことを踏まえ、study group は、抗薬物抗体と薬物動態／薬力学的作用の相関解析による抗インスリン イコデク抗体の *in vivo* 中和活性評価を実施しないことをデータベースロック前に決定した。

被験者背景

計 31 例の被験者が無作為に割り付けられ、治験薬の投与を受けた。無作為割り付けされた被験者 31 例のうち、本試験を完了した被験者は 87.1%（31 例中 27 例）であった。平均年齢は 57.4 歳、平均 BMI は 31.1 kg/m^2、平均体重は 96.2 kg、平均空腹時血糖値は 7.8 mmol/L であった。

薬物動態の結果

薬物動態に関する評価の要約を以下に示す。

- 各成分の単独投与と比較して、固定比率の配合剤の IcoSema として投与したインスリン イコデク及びセマグルチドの相対的バイオアベイラビリティは、生物学的同等性の許容範囲内であった。
  - $AUC_{I287,0\text{-}tz}$ の製剤間の比の推定値（IcoSema／インスリン イコデク）は、1.06（90%信頼区間：1.01; 1.12）であった。
  - $AUC_{Sema,0\text{-}tz}$ の製剤間の比の推定値（IcoSema／セマグルチド）は、1.11（90%信頼区間：1.05; 1.17）であった。
- インスリン イコデクの $AUC_{I287,0\text{-}\infty}$は、IcoSema として投与した時及びインスリン イコデクとして単独投与した時で同程度であり、製剤間の比の推定値は 1.04（90%信頼区間：0.99; 1.10）であった。
- $C_{max,I287}$ の製剤間の比の推定値（IcoSema／インスリン イコデク）は 1.12（90%信頼区間：1.06; 1.18）であり、生物学的同等性の許容範囲内であった。
- $t_{max,I287}$ 及び $t_{½,I287}$ は IcoSema の投与後とインスリン イコデクの単独投与後で同程度であった。

- モデルにより予測したインスリン イコデクの定常状態における $C_{max,I287}$ は、IcoSema として投与した時とインスリン イコデクとして単独投与した時で同程度であり、製剤間の比の推定値は 1.07（90%信頼区間：1.02; 1.13）であった。
- セマグルチドの $AUC_{Sema,0-\infty}$ は IcoSema として投与した時とセマグルチドとして単独投与した時で同程度であり、製剤間の比の推定値は 1.11（90%信頼区間：1.05; 1.17）であった
- $C_{max,Sema}$ の製剤間の比の推定値（IcoSema／セマグルチド）は 1.99（90%信頼区間：1.84; 2.15）であり、生物学的同等性の許容範囲上限を超えていた。
- $t_{max,Sema}$ は、セマグルチドの単独投与時と比較して IcoSema として投与した時に大幅に短縮した。
- $t_{½,Sema}$ は、IcoSema として投与した時及びセマグルチドとして単独投与した時で同程度であった。
- モデルで予測した定常状態におけるセマグルチドの $C_{max,Sema}$ は、セマグルチドとして単独投与した時と比較して、IcoSema として投与した時に高く、製剤間の比の推定値は 1.53（90%信頼区間：1.44; 1.61）であった。

安全性の結果

安全性に関する結果の要約を以下に示す。

- 治験薬投与下で発現した有害事象
  - 計 28 例の被験者から 182 件の非重篤な有害事象及び 1 件の重篤な有害事象〔予測できない重篤な有害事象の疑いとして報告された虫垂炎〕が報告された。
  - 1 件の予測できない重篤な有害事象の疑いを除くすべての事象が軽度又は中等度であった。
  - 本試験において死亡に至った事象は報告されなかった。
  - 有害事象を報告した被験者は、インスリン イコデク（15 例 30 件）及びセマグルチド（17 例 53 件）の投与後と比較して、IcoSema の投与後（27 例 100 件）で多かった。
  - 胃腸障害を報告した被験者は、インスリン イコデク（4 例 5 件）及びセマグルチド（12 例 26 件）の投与後と比較して、IcoSema の投与後（22 例 51 件）で多かった。
  - IcoSema 投与後に最もよく報告された有害事象は、悪心（14 例 17 件）及び嘔吐（11 例 12 件）であった。
  - 1 例の被験者が 1 期目の IcoSema 投与後に有害事象（薬物過敏症）のため治験の参加を中止した。当該有害事象は 1 型の薬剤性過敏症反応と診断された。
- 治験薬投与下で発現した低血糖
  - 本試験中、重大な低血糖の報告はなかった。
  - 計 16 例の被験者が 88 件の低血糖を報告した。
  - 低血糖の発現件数は、IcoSema の投与（10 例 40 件）とインスリン イコデクの単独投与（9 例 31 件）で概ね同程度であった。セマグルチドの単独投与後は、計 7 例 17 件の低血糖が報告された。
- 抗体
  - 13 例が試験期間中に 1 時点以上で抗インスリン イコデク抗体陽性を示した。
  - 13 例中 12 例において、試験期間中に 1 時点以上で抗インスリン イコデク結合抗体のヒトインスリンに対する交叉反応が認められた
  - 抗セマグルチド抗体陽性を示した被験者は認められなかった。
- 試験期間中、臨床検査項目、バイタルサイン、身体所見及び心電図に臨床的に問題のある異常は報告されなかった。

結論

2 型糖尿病患者を対象として、配合剤である IcoSema（175 単位／0.5 mg）の薬物動態を各成分の単独投与と比較検討する単回投与試験から以下の結論が得られた。

- 各成分の単独投与と比較して、IcoSema として投与した時のインスリン イコデク及びセマグルチドの相対的バイオアベイラビリティの 90%信頼区間は、生物学的同等性の許容範囲（0.80: 1.25）内であった。
- インスリン イコデクの単独投与と比較して、IcoSema として投与した時のインスリン イコデクの最高血清中濃度の 90%信頼区間は、生物学的同等性の許容範囲（0.80: 1.25）内であった。

- セマグルチドの単独投与と比較して、IcoSema として投与した時のセマグルチドの最高血漿中濃度の90%信頼区間は、生物学的同等性の許容範囲上限を超えていた。
- セマグルチドの単独投与と比較して、IcoSema として投与した時のセマグルチドの最高血漿中濃度到達時間は大幅に短縮した。
- 各成分の単独投与と比較して、IcoSema として投与後に胃腸障害の有害事象（主に悪心及び嘔吐）を発現した被験者が多かった。
- 1 例の被験者から IcoSema による 1 型過敏症反応が報告された。
- その他の安全性の懸念は認められなかった。

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕及び必須文書の保管を含め ICH-GCP（2016 年 11 月）及び 21 CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.4 NN1436-4226

2.7.6.4.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称

Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

製剤

NNC0148-0287 4200 nmol/mL（700 単位/mL）

有効成分

Insulin 287

試験 ID

NN1436-4226

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：	UTN：
NCT03723785	U1111 1204 8972
Paediatric status：	IND number：
該当なし	該当なし

治験の標題

程度の異なる腎機能障害を有する被験者を対象とした NNC0148-0287（insulin 287）単回投与の薬物動態及び安全性プロファイルの検討

治験責任医師名

本試験の治験責任医師は 1 名であり、「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」として任命した。

Dr. Stanislav Ignatenko
Charité Research Organisation GmbH
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Germany

治験実施施設

本試験はドイツの 1 施設で実施された。

Charité Research Organisation GmbH
Charitéplatz 1
10117 Berlin
Germany

公表文献（引用文献）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

開発のフェーズ

第 1 相

治験期間

開始日：2018 年 11 月 9 日
終了日：2019 年 9 月 6 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2019 年 11 月 22 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

報告書作成日

2020 年 2 月 26 日

本試験の科学的背景及び根拠

本試験は、insulin 287 単回投与時の薬物動態（曝露量）について、程度の異なる腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者を比較することを目的として実施した。さらに、本試験では insulin 287 単回投与後の安全性プロファイルについて、腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者を比較した。

目的

主要目的：

- Insulin 287 単回投与時の薬物動態（曝露量）について、程度の異なる腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者とを比較検討する。

副次的目的：

- 単回投与後の insulin 287 の薬物動態特性について、程度の異なる腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者とを比較することにより評価する。
- 単回投与後の insulin 287 の安全性プロファイルについて、程度の異なる腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者とを比較することにより評価する。

治験方法

本試験は、1 施設、非盲検、並行群間、単回投与試験であった。本試験には、血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者を含む程度の異なる腎機能障害を有する被験者及び正常な腎機能を有する被験者を組み入れた。糸球体濾過量（GFR）は外因性の濾過マーカーとしてイオヘキソールを用いて測定した。本試験は、3 回のスクリーニング来院（来院 1a、1b 及び 1c）、入院での投与来院（来院 2）、投与後 840 時間の薬物動態評価用血清検体採取及び安全性評価を行うための 10 回の来院（来院 3～12）ならびに事後調査来院（来院 13）で構成された。

計画及び解析された被験者数

50 例（各腎機能グループ 10 例）の被験者が試験を完了するよう、60 例（各腎機能グループ 12 例）の被験者を組み入れる計画であった。計 58 例の被験者が治験薬の投与を受けた（腎機能正常グループ、軽度腎機能障害グループ、中等度腎機能障害グループ及び重度腎機能障害グループの各 12 例、ならびに末期腎疾患グループの 10 例）。治験薬の投与を受けたすべての被験者が試験を完了した。

診断及び主要な組入れ基準

主な選択基準：

- 同意取得時点で 18 歳以上 75 歳以下の男女
- BMI（kg/m^2）が 18.5 以上 32.0 以下の被験者
- 外因性物質をトレーサーとして測定した GFR に基づく事前に規定した GFR 値を満たす被験者（腎機能グループ 1～4）、又は血液透析を実施している被験者（腎機能グループ 5）：
  - グループ 1－正常な腎機能：GFR 値が 90 mL/min 以上
  - グループ 2－軽度腎機能低下：GFR 値が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満
  - グループ 3－中等度腎機能低下：GFR 値が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満
  - グループ 4－重度腎機能低下：GFR 値が 30 mL/min 未満で透析を必要としない
  - グループ 5－血液透析を必要とする末期腎疾患を有する被験者

主な除外基準：

- 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
- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法を行っていない女性

- スクリーニング前 90 日以内に治験薬の投与を受けた被験者
- 臨床的に問題となる胃腸障害、あるいは薬剤又は栄養の吸収に影響を与える可能性のある胃腸障害の症状を有する被験者（治験責任医師の判断による）
- 安定狭心症、不安定狭心症、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、脳卒中、心代償不全、臨床的に問題となる不整脈又は臨床的に問題となる伝導障害を含む心血管疾患の既往歴を有する被験者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

Insulin 287：4200 nmol/mL（700 単位/mL）（ロット番号 HLDG018）。ノボペン 4 を用いて体重 1 kg あたり 1.5 単位を単回皮下投与した。

投与期間

本試験は単回投与試験であった。

評価基準：薬物動態及び薬力学的作用

プライマリーエンドポイント：

プライマリーエンドポイントは、単回投与後の血清中 insulin 287 濃度-時間曲線下面積（$AUC_{I287,0\text{-}840h,SD}$）であった。

補足的セカンダリーエンドポイント：

薬物動態に関するエンドポイント：

- 単回投与後の最高血清中 insulin 287 濃度（$C_{max,I287,SD}$）
- 単回投与後の最高血清中 insulin 287 濃度到達時間（$t_{max,I287,SD}$）

評価基準：安全性

安全性に関するエンドポイント：

- 治験薬投与から事後調査までの有害事象の発現件数
- 治験薬投与から事後調査までの抗 insulin 287 抗体価（% B/T）の変化量
- 治験薬投与から事後調査までの抗 insulin 287 抗体価（希釈倍率）の変化量
- 事後調査時におけるヒトインスリンとの交叉反応性を有する抗体陽性の有無

統計手法

検出力は対数変換した $AUC_{I287,0\text{-}840h,SD}$ を従属変数、対数変換した外因性トレーサーのクリアランス（GFR 測定値）を独立変数とする線形回帰モデルに基づいて算出した。末期腎疾患を有する被験者は、GFR 測定値が得られなかったため解析に含めなかった。各腎機能グループにおいて約 10 例が試験を完了するよう、各腎機能グループに 12 例ずつ組み入れる計画であった。

治験実施計画書において以下の解析対象集団を定義した：

- 最大の解析対象集団（FAS）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。例外的な場合には被験者を FAS から除外することを認めた。その場合、除外する正当な理由を文書化した。FAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団（SAS）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。SAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

薬物動態エンドポイントの解析は FAS に基づいて行った。安全性エンドポイントの解析は SAS に基づいて行った。

重度腎機能障害を有する被験者 1 例において、他の被験者と比較して総曝露量が非生理的に小さかった。曝露量が小さい原因は特定できなかったことから、この被験者を除外した事後的な感度分析でこの外れ値が $AUC_{I287,0\text{-}840h,SD}$ 及び $C_{max,I287,SD}$ の主要な統計解析の結果に及ぼす影響を検討した。

薬物動態の解析：

薬物動態エンドポイントは、記述統計量を用いて腎機能グループ別に要約した。個々の薬物動態プロファイルは、腎機能グループごとに図示した。薬物動態の平均の曲線は腎機能グループ別にプロットした。薬物動態プロファイルには線形スケールと対数線形スケールの両方を用いた。

プライマリーエンドポイントである $AUC_{I287,0\text{-}840h,SD}$ は、0～840 時間の実測値及び実際の測定時間に基づく線形台形法を用いてインスリン濃度-時間曲線下面積として算出した。最終定量可能時点（tz）が 840 時間より前であった場合には、面積は $AUC_{I287,0\text{-}tz,SD}$＋$AUC_{I287,tz\text{-}840h,SD}$ として算出した。$AUC_{I287,tz\text{-}840h,SD}$ は、$(\hat{C}(tz)-\hat{C}(840h))/\lambda_{z,I287,SD}$ として推定した〔$\hat{C}(t)$は、終末相における速度定数 $\lambda_{z,I287,SD}$ の推定のために用いた対数変換後の曲線の線形部分から予測した時間 t における濃度とした〕。

エンドポイントは対数変換し、対数変換後のベースラインのトレーサークリアランス、対数変換後のベースラインの体重及び年齢を共変量、性別を固定効果とした共分散分析（ANCOVA）モデルにより解析した。ベースラインの外因性トレーサーのクリアランス（GFR 測定値）は来院 1b において測定した。末期腎疾患を有する被験者は GFR 測定値が得られなかったため解析に含めなかった。

トレーサークリアランスの対数変換値の傾き β は次のように解釈した：同じ性別、年齢及び体重の 2 例の被験者のトレーサークリアランスがそれぞれ 80 mL/min 及び 30 mL/min であった場合、$AUC_{I287,0\text{-}840h,SD}$ 値の比の期待値は$(80/30)^{\beta}$である。特に、β が 0 の場合、比の期待値は 1 である。したがって、トレーサークリアランスは腎機能の指標であることから、β=0 という仮説の検定は腎機能が $AUC_{I287,0\text{-}840h,SD}$ に影響を及ぼさないことに対する検定である。

以上のことから、帰無仮説及び対立仮説を設定した：

H_0：β=0、H_A：β≠0

H_A に対する H_0 の検定における p 値を示した。モデルのすべてのパラメータの推定値と両側 95%信頼区間を示した。さらに、log（$AUC_{I287,0\text{-}840h,SD}$）の最小二乗平均の推定値と対応する 95%信頼区間を log（トレーサークリアランス）の範囲内でプロットし、指数関数を用いて元のスケールに逆変換したプロットも作成した。

<u>薬物動態モデリング：</u>

血清中 insulin 287 濃度データに基づいて、insulin 287 の母集団薬物動態モデルを構築した。このモデルのパラメータは非線形混合効果モデルを用いて推定した。このモデルでは、被験者ごとに 3 つのパラメータに対する値の個々のセットを得ることが可能であった。これら個々のパラメータのセットを用いて、薬物動態パラメータが経時的に変化しないと仮定してシミュレーションを行い、被験者ごとに定常状態におけるプロファイルを求めた。具体的には、本試験の投与量である 1.5 単位/kg（9 nmol/kg）の 10 週間の反復投与についてシミュレーションし、10 週のプロファイルを定常状態におけるプロファイルとみなした。これらのプロファイルを用いて、腎機能グループごとに幾何平均曲線をプロットし、定常状態における個々の C_{max} を求め、統計解析に用いた。

定常状態での C_{max} に対する GFR 測定値の影響は、プライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。末期腎疾患を有する被験者は GFR 測定値が得られなかったため、解析に含めなかった。このモデルのすべてのパラメータの推定値及び両側 95%信頼区間、ならびに腎機能が定常状態の C_{max} に影響を及ぼさないということに対する検定の p 値を示した。

定常状態での C_{max} に対する腎機能グループの影響は、プライマリーエンドポイントの探索的解析と同じ方法で解析した。軽度腎機能障害グループ、中等度腎機能障害グループ、重度腎機能障害グループ及び末期腎疾患グループと正常腎機能グループとの差を元のスケールに逆変換し、比と 95%信頼区間を示した。

<u>安全性の解析：</u>

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 22.0 を用いてコード化した。

- 有害事象とは、臨床試験において、医薬品の使用と時間的に関連のある、被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事であり、当該医薬品との因果関係の有無は問わない。
- 有害事象とは、医薬品の使用と時間的に関連のある、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（臨床検査値の異常を含む）、症状又は疾病（新規発症又は悪化）のことである。

治験薬の投与〔来院 2（Day 1）〕から投与後の事後調査来院（来院 13）までの期間に発現した有害事象は、腎機能グループ、器官別大分類、基本語、重篤性、重症度、転帰及び治験薬との因果関係別に記述統計量を用いて要約した。すべての有害事象を一覧に示した。

End of text の図表及び一覧表を削減する取り組みとして、治験実施計画書に記載されていたすべての一覧表及び図を作成しなかった。また、解釈を容易にするため、一部の図は治験実施計画書に記載されていたものよりも簡略化した。

被験者背景

治験薬の投与を受けた被験者の大部分が男性（67%）であり、全 58 例が白人であった。平均年齢は正常な腎機能を有する被験者と腎機能障害を有する被験者で同様であった。平均 BMI は正常な腎機能を有する被験者と腎機能障害を有する被験者で同様であった。ベースラインの平均 GFR 測定値は正常腎機能グループで 115.8 mL/min、軽度腎機能障害グループで 74.4 mL/min、中等度腎機能障害グループで 48.2 mL/min、重度腎機能障害グループで 21.2 mL/min であった。末期腎疾患グループでは GFR 測定値が得られなかった。

薬物動態の結果

- 総曝露量（$AUC_{I287,0\text{-}840h,SD}$）は腎機能障害（GFR 測定値の低下）に伴い増加した。主要解析では $AUC_{I287,0\text{-}840h,SD}$ に対する GFR 測定値の統計的に有意な影響は認められなかったが〔-0.069（95%信頼区間：-0.150; 0.013）、p=0.0986〕、曝露量が非生理的に小さかった被験者 101054 を除外した事後的な感度分析では、$AUC_{I287,0\text{-}840h,SD}$ に対する GFR 測定値の統計的に有意な影響が認められた〔-0.132（95%信頼区間：-0.175; -0.90）、p<0.0001〕。
- $C_{max,I287,SD}$ に対する GFR 測定値の影響は統計的に有意ではなかった〔0.064（95%信頼区間：-0.048; 0.176）、p=0.2576〕。曝露量が非生理的に小さかった被験者 101054 を除外した事後的な感度分析でも、$C_{max,I287,SD}$ に対する GFR 測定値の統計的に有意な影響は認められなかった〔-0.014（95%信頼区間：-0.089; 0.060）、p=0.7009〕。
- $AUC_{I287,0\text{-}840h,SD}$ は、正常な腎機能を有する被験者と比較して腎機能障害を有する被験者で数値的に大きかった。腎機能グループ間の比の推定値は、軽度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.12（95%信頼区間：0.96; 1.31）、中等度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.21（95%信頼区間：1.04; 1.41）、重度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.16（95%信頼区間：0.99; 1.36）、末期腎疾患グループ／正常腎機能グループで 1.13（95%信頼区間：0.95; 1.33）であった。曝露量が非生理的に小さかった被験者 101054 を除外した事後的な感度分析における $AUC_{I287,0\text{-}840h,SD}$ の腎機能グループ間の比の推定値は、軽度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.11（95%信頼区間：1.01; 1.22）、中等度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.22（95%信頼区間：1.11; 1.34）、重度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.26（95%信頼区間：1.14; 1.39）、末期腎疾患グループ／正常腎機能グループで 1.12（95%信頼区間：1.01; 1.25）であった。
- $C_{max,I287,SD}$ は腎機能障害を有する被験者と正常な腎機能を有する被験者で同程度であった。腎機能グループ間の比の推定値は、軽度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.05（95%信頼区間：0.85; 1.30）、中等度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.05（95%信頼区間：0.85; 1.30）、重度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 0.91（95%信頼区間：0.74; 1.13）、末期腎疾患グループ／正常腎機能グループで 1.02（95%信頼区間：0.81; 1.29）であった。曝露量が非生理的に小さかった被験者 101054 を除外した事後的な感度分析における $C_{max,I287,SD}$ の腎機能グループ間の比の推定値は、軽度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.04（95%信頼区間：0.90; 1.20）、中等度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.06（95%信頼区間：0.92; 1.22）、重度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.01（95%信頼区間：0.87; 1.17）、末期腎疾患グループ／正常腎機能グループで 1.02（95%信頼区間：0.87; 1.19）であった。
- モデルから予測した定常状態における解析では、定常状態での C_{max} に対する GFR 測定値の統計的に有意な影響は認められなかった〔-0.035（95%信頼区間：-0.120; 0.051）、p=0.4169〕。曝露量が非生理的に小さかった被験者 101054 を除外した事後的な感度分析では、定常状態での C_{max} に対する GFR 測定値の統計的に有意な影響が認められた〔-0.099（95%信頼区間：-0.147; -0.052）、p<0.0001〕。
- 定常状態における C_{max} は、正常な腎機能を有する被験者と比較して腎機能障害を有する被験者で数値的に大きかった。腎機能グループ間の比の推定値は、軽度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.10（95%信頼区間：0.94; 1.30）、中等度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.16（95%信頼区間：0.99; 1.36）、重度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.10（95%信頼区間：0.93; 1.29）及び末期腎疾患グループ／正常腎機能グループで 1.09（95%信頼区間：0.91; 1.30）であった。曝露量が非生理的に小さかった被験者 101054 を除外した事後的な感度分析における腎機能グループ間の比の推定値は、軽度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.10（95%信頼区間：0.99; 1.22）、中等度腎機能障害グループ／正常腎機能グループで 1.17（95%信頼区間：1.06; 1.29）、重度腎機能障害グループ

／正常腎機能グループで 1.19（95%信頼区間：1.07; 1.32）、末期腎疾患グループ／正常腎機能グループで 1.08（95%信頼区間：0.97; 1.21）であった。

- 正常腎機能グループ、軽度腎機能障害グループ、中等度腎機能障害グループ、重度腎機能障害グループ及び末期腎疾患グループの最高濃度到達時間（$t_{max,I287,SD}$）は 15～21 時間であった。
- すべての腎機能グループにおいて、単回投与後の insulin 287 の終末相半減期（$t_{½,I287,SD}$）は 139～178 時間であった。

安全性の結果

- 本試験において insulin 287 に関連する新たな安全性の問題は認められなかった。
- 治験薬の投与を受けた 58 例中 25 例で計 43 件の有害事象が報告された。
- 有害事象の発現頻度、重症度及び重篤性は、正常な腎機能を有する被験者と腎機能障害を有する被験者で同様であった。
- 試験期間中に計 49 件の低血糖が報告された。このうち 2 件が重大な低血糖であった。
- 最も高頻度で報告された有害事象は「頭痛」であった。
- 注射部位反応の報告はなかった。2 件の過敏症が報告されたが、治験責任医師により insulin 287 との因果関係は「なし」と判定され、交絡因子が示された。
- 重篤な有害事象は 1 例に 3 件報告された。これらの事象は治験責任医師により insulin 287 との因果関係は「なし」と判定された。
- 治験薬の投与中止に至った有害事象又は試験の中止に至った有害事象の報告はなかった。
- 臨床検査パラメータ又は心電図パラメータにおいて臨床的に問題となる変化は認められなかった。
- すべての腎機能グループにおいて、計 24.1%の被験者で抗 insulin 287 抗体の産生が認められた。

結論

- Insulin 287 の総曝露量は、正常な腎機能を有する被験者と比較して腎機能障害を有する被験者で大きかった。
- 単回投与後の最高 insulin 287 濃度はすべての腎機能グループで同程度であったが、モデルから予測された定常状態における最高濃度は、正常な腎機能を有する被験者と比較して腎機能障害を有する被験者で大きかった。
- 本試験において insulin 287 に関連する新たな安全性の問題は認められなかった。

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、Fortaleza、Brazil、2013 年 10 月で改訂〕、必須文書の保管を含む ICH-GCP（1996 年 5 月 1 日）及び 21 CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.5 NN1436-4570

2.7.6.5.1 臨床試験概要

治験の標題

治験実施計画書の標題：程度の異なる肝機能障害を有する被験者を対象としたインスリン イコデクの薬物動態特性を検討する試験

Clinicaltrials.gov に掲載された標題：A Study to Test How a New Long-acting Insulin (Insulin Icodec) Works in the Body of People With Liver Disease

試験 ID

NN1436-4570

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT04597697

UTN：
U1111-1244-4411

Paediatric status：
該当なし

EudraCT number：
2019-004659-35

開発のフェーズ

第 1 相

製剤

インスリン イコデク 700 単位/mL、PDS290 ペン型注入器

有効成分

インスリン イコデク（NNC0148-0287 C）

治験依頼者の名称

Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Transparency and Medical Writing Office (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設数及び治験実施国

本試験は 2 ヵ国で実施された。

- チェコ共和国：1 施設で被験者のスクリーニング及び組み入れを実施
- スロバキア：1 施設で被験者のスクリーニング及び組み入れを実施

公表文献（引用文献）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

治験期間

開始日：2020 年 12 月 22 日
終了日：2022 年 3 月 24 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2022 年 4 月 26 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

背景及び根拠

インスリン イコデク（NNC0148-0287 C）は、1 回の皮下投与で 1 週間にわたり基礎インスリン必要量を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る。現在、作用持続時間が最も長い Basal インスリン製剤としては 1 日 1 回投与する製剤がある。

肝機能障害を有する 2 型糖尿病患者は比較的多いことが知られている。インスリン イコデクはアルブミンと強く結合することから、アルブミン値が低いと考えられる肝機能障害を有する患者では、理論的にはインスリン イコデクが遊離する潜在的なリスクがある。しかしながら、インスリン イコデク濃度と比較してアルブミン分子は 2000 倍高いため、その可能性は極めて低く、アルブミン分子の占有率は 0.05%未満と予測される。本試験は、インスリン イコデクの第 1 相試験プログラムの一環として、異なる程度の肝機能障害を有する被験者及び正常な肝機能を有する被験者における、インスリン イコデクの単回皮下投与の薬物動態特性を比較する目的で実施された。また、薬物動態モデリングにより定常状態におけるインスリン イコデクの薬物動態特性を評価した。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して本試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による国内の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的、（エンドポイント及び／又は estimand）、統計手法

目的及びエンドポイント

本試験の主要目的及び探索的目的と、これらの目的を検討するために定義したエンドポイントを表 1 に示す。

表 1ー目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
主要目的 程度の異なる肝機能障害を有する被験者におけるインスリン イコデクの単回皮下投与の薬物動態特性を、正常な肝機能を有する被験者と比較検討する。	**プライマリーエンドポイント**：		
	単回投与後の血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線下面積（$AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$）	Day 1 の治験薬投与後 0～無限大時間	pmol*h/L
	補足的セカンダリーエンドポイント：		
	単回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度（$C_{max,Ico,SD}$） 単回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度到達時間（$t_{max,Ico,SD}$）	Day 1 の治験薬投与後 0～最終測定時点 Day 1 の治験薬投与後 0～最終測定時点	pmol/L 時間
探索的目的 定常状態でのインスリン イコデクの薬物動態特性を薬物動態モデリングにより予測し、程度の異なる肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者とを比較する。	**探索的エンドポイント**：		
	エンドポイントなし 詳細は「統計手法」の項に示す。		

略語： AUC = area under the curve（曲線下面積）; C = concentration（濃度）; h = hours; Ico = insulin icodec（インスリン イコデク）; inf = infinity（無限大）; L = litre; max = maximum; pmol = picomol; SD = single dose（単回投与）; t = time（時間）

Estimand

本試験において estimand は定義されなかった。

統計手法

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：被験薬に割り当てられ、被験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。被験者が実際に投与を受けた治療に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団（SAS）：被験薬に割り当てられ、被験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。被験者が実際に投与を受けた治療に基づき解析した。

被験者数の設定

本試験は特別な患者集団を対象として実施した試験であり、記述的な性質の試験であった。正式な被験者数の算出を実施せず、4 つの肝機能グループそれぞれにおいて治験薬の投与を受ける被験者数を 6 例とした。

重度肝機能障害グループの 1 例が重篤な有害事象により来院 4～来院 8 を実施しなかったため、薬物動態測定用検体を採取しなかった。当該被験者については、重度肝機能障害グループの他の 5 例から得られた半減期の推定値の平均を用いて欠測値を補完した。また、選択した補完法の適切性を評価するため、コンパートメントモデルに基づく解析を実施した。この解析により、当該被験者の薬物動態パラメータは重度肝機能障害グループの平均値に近かったことから、実施した補完法の妥当性が裏付けられた。

薬物動態に関するエンドポイント

すべての薬物動態に関するエンドポイントは記述統計量を用いて要約した。プライマリーエンドポイント（$AUC_{lco,0\text{-}inf,SD}$）及び補足的セカンダリーエンドポイント（$C_{max,lco,SD}$）を対数変換し、対数変換したベースラインの体重及び年齢を共変量、肝機能グループ及び性別を固定効果とした正規線形モデルを用いて解析した。軽度肝機能障害グループ、中等度肝機能障害グループ及び重度肝機能障害グループと正常肝機能グループとの差を元のスケールに逆変換し、比と 95%信頼区間を示した。統計解析においてプライマリーエンドポイントに対する血清アルブミンの影響を探索的に検討した。対数変換したプライマリーエンドポイントは、対数変換したベースラインの体重、年齢及び対数変換したベースラインのアルブミン値を共変量、性別を固定効果とした正規線形モデルを用いて解析した。共変量及び固定効果の推定値と 95%信頼区間をベースラインの血清アルブミンの影響がないことに対する検定の p 値とともに示した。さらに、最小二乗平均の推定値と 95%信頼区間を血清アルブミン値の範囲内で対数－対数スケール及び／又は線形－線形スケールでプロットした。

薬物動態モデリング：

定常状態におけるインスリン イコデクの薬物動態特性を予測するため、薬物動態モデリングを実施した。血清中インスリン イコデク濃度データに基づいて、インスリン イコデクの母集団薬物動態モデルを構築した。このモデルにより、肝機能グループごとに本試験の投与量である 1.5 単位/kg の 10 週間の反復投与についてシミュレーションし、10 週後のプロファイルを定常状態におけるプロファイルとみなした。これらのプロファイルを用いて、肝機能グループごとに幾何平均曲線をプロットし、定常状態における個々の C_{max} を求め、統計解析に用いた。定常状態における C_{max} を肝機能グループごとに記述統計量を用いて要約した。定常状態における C_{max} に対する肝機能グループの影響は、プライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。

治験方法

本試験は、インスリン イコデクの薬物動態特性を軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者とを比較検討する 2 施設、単回投与、非盲検、並行群間試験であった。本試験において皮下投与に用いたインスリン イコデクの投与量は 1.5 単位/kg であった。これは臨床的に適切な投与量と考えられ、薬物動態特性を評価するために十分に高い曝露量が得られると期待された。各被験者の総試験期間は最長 8 週間（日程が変更された来院を除く）であり、8 回の来院〔スクリーニング来院（来院 1）、入院での投与来院（来院 2）、5 回の投与後評価来院（来院 3～7）及び治験終了来院（来院 8）〕で構成された。事後調査期間は 5 週間とした。来院 2～8 では、薬物動態反応を評価するために薬物動態測定用検体を採取した。

計画及び解析された被験者数

24 例の被験者を組み入れる計画であった（4 つの肝機能グループのそれぞれにおいて治験薬の投与を受ける被験者数は 6 例）。37 例がスクリーニングを受け、7 例がスクリーニング不適格であった。5 例が治験薬の投与を受ける前に中止・脱落した。計 25 例がインスリン イコデクの投与を受け、このうち 23 例が試験を完了した。2 例が重篤な有害事象によりインスリン イコデクの投与後に試験を中止・脱落した。

診断ならびに主要な選択基準及び除外基準

主な選択基準：

- 男性又は女性
- 同意取得時点で 18 歳以上 70 歳以下の被験者
- BMI（kg/m^2）が 18.5 以上 38.0 以下の被験者

肝機能障害を有する被験者のみに適用される選択基準：

- Child-Pugh 分類 A、B 又は C に分類される肝機能障害を有し、状態が安定している被験者（治験責任医師の評価による）。状態が安定している肝機能障害とは、臨床的に問題となる病態の変化が認められないことと定義する（治験責任医師の判定による）。

主な除外基準：

- 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
- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法（各国の規制又は慣習に基づく適切な避妊法）を行っていない女性
- 糖尿病と診断されている被験者

被験薬、用量、投与方法及びロット番号

投与来院（来院 2）時に、トレーニングを受けたスタッフが治験実施医療機関でインスリン イコデクを単回投与した（表 2）。インスリン イコデクは左大腿部の皮膚をつまみ上げて皮下投与した。

表 2－被験薬－ロット番号及び有効期限

被験薬	投与量	ロット番号	有効期限
インスリン イコデク、700 単位/mL、3 mL PDS290 ペン型注入器	体重 1 kg あたり 1.5 単位 [a]	KX51162	2022 年 10 月 15 日

注：[a] 来院 2 で測定した体重を投与量の算出に用いた

投与期間

本試験に参加した各被験者の総試験期間は最長 8 週間であった。

結果の要約及び結論

被験者背景及びベースライン特性

被験者背景及びベースライン特性を表 3 に示す。

表 3－被験者背景及びベースライン特性

	Normal	Mild	Moderate	Severe	Total
Number of subjects	6	6	6	7	25
Age					
N	6	6	6	7	25
Mean (SD)	54.8 (11.3)	53.0 (8.6)	52.8 (10.2)	54.0 (10.1)	53.7 (9.5)
Median	57.0	53.5	55.5	54.0	54.0
Min ; Max	40 ; 66	41 ; 62	40 ; 65	38 ; 67	38 ; 67
Albumin (g/dL)					
N	6	6	6	7	25
Mean (SD)	4.25 (0.25)	4.06 (0.41)	3.82 (0.37)	3.36 (0.50)	3.85 (0.51)
Median	4.23	4.14	3.74	3.40	3.96
Min ; Max	3.96 ; 4.66	3.28 ; 4.42	3.48 ; 4.53	2.72 ; 4.10	2.72 ; 4.66
BMI (kg/m^2)					
N	6	6	6	7	25
Mean (SD)	28.85 (5.65)	27.40 (7.70)	28.73 (4.32)	28.26 (4.06)	28.31 (5.23)
Median	27.49	24.76	28.66	29.61	27.60
Min ; Max	22.56 ; 38.63	18.56 ; 39.71	21.98 ; 34.88	21.01 ; 32.28	18.56 ; 39.71
Body weight (kg)					
N	6	6	6	7	25
Mean (SD)	85.15 (15.34)	79.97 (17.57)	82.68 (21.56)	80.94 (17.34)	82.14 (17.01)
Median	84.95	78.45	82.50	83.10	83.10
Min ; Max	68.0 ; 105.0	57.5 ; 103.0	53.5 ; 113.0	60.0 ; 100.0	53.5 ; 113.0
Height (m)					
N	6	6	6	7	25
Mean (SD)	1.72 (0.10)	1.72 (0.09)	1.68 (0.12)	1.69 (0.10)	1.70 (0.10)
Median	1.71	1.75	1.70	1.69	1.75
Min ; Max	1.60 ; 1.85	1.55 ; 1.82	1.55 ; 1.80	1.55 ; 1.81	1.55 ; 1.85

Abbreviations: BMI = body mass index; dL = decilitres; g = gram; m = metres; N = number of subjects; SD = standard deviation.

<u>薬物動態の結果</u>

程度の異なる肝機能障害を有する被験者を対象としてインスリン イコデクの単回投与（1.5 単位/kg）時の薬物動態特性及び予測した定常状態における薬物動態特性を比較した結論を以下に示す。

- 単回投与後の総曝露量（$AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$）は正常な肝機能を有する被験者と比較して軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害を有する被験者でやや高かった。しかし、総曝露量において認められた差の臨床的な意味は限定的であると考えられる。重度肝機能障害を有する被験者における総曝露量は正常肝機能を有する被験者と同様であった。$AUC_{Ico,0\text{-}inf,SD}$ の比の推定値を以下に示す。
  - 軽度／正常　1.13（95%信頼区間：1.00; 1.28）、p=0.0441
  - 中等度／正常　1.15（95%信頼区間：1.02; 1.29）、p=0.0248
  - 重度／正常　0.97（95%信頼区間：0.86; 1.09）、p=0.6181
- 単回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度（$C_{max,Ico,SD}$）及び予測された定常状態における最高血清中インスリン イコデク濃度（$C_{max,Ico,SS,model}$）は、いずれの肝機能グループにおいても同様であった。$C_{max,Ico}$ の比の推定値を以下に示す。
  - 軽度／正常　単回投与　1.13（95%信頼区間：0.90; 1.42）、p=0.2856
    定常状態　1.13（95%信頼区間：0.98; 1.31）、p=0.0921
  - 中等度／正常　単回投与　1.05（95%信頼区間：0.83; 1.31）、p=0.6728
    定常状態　1.12（95%信頼区間：0.97; 1.29）、p=0.1232
  - 重度／正常　単回投与　0.97（95%信頼区間：0.77; 1.21）、p=0.7433
    定常状態　1.01（95%信頼区間：0.88; 1.17）、p=0.8832

- 単回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度到達時間（$t_{max,Ico,SD}$）及び単回投与後の半減期（$t_{½,Ico,SD}$）は、いずれの肝機能グループにおいても同じ範囲内であった。
- インスリン イコデクの総曝露量と血清アルブミン濃度又は最高血清中インスリン イコデク濃度と血清アルブミン濃度の間に相関は認められなかった。

安全性の結果

安全性評価に関する結果及び結論を以下に示す。

- 本試験においてインスリン イコデクに関連する新たな安全性の問題は認められなかった。
- 6 例に 11 件の有害事象が認められた。有害事象は 7 種類の器官別大分類に分布しており、特定の器官別大分類に多く発現することはなかった。
- 重度肝機能障害を有する被験者において、多くの有害事象（11 件中 9 件）が認められた。
- 重度肝機能障害グループにおいて 3 例に 4 件の重篤な有害事象が報告された。このうち 3 件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」と判定され、1 件は「なし」と判定された。重篤な有害事象はいずれも治験依頼者により治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 重度肝機能障害を有する 2 例の被験者で報告された 2 件の重篤な有害事象は、試験の中止に至った。
- 過敏症又は注射部位反応の報告はなかった。
- 重大な低血糖の報告はなかった。
- バイタルサイン及び身体検査所見に臨床的に問題となる異常は認められなかった。

結論

インスリン イコデクの薬物動態特性を軽度、中等度又は重度の肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者で比較検討した 2 施設、非盲検、並行群間試験から以下の結論が得られた。

- 正常な肝機能を有する被験者と比較して軽度肝機能障害及び中等度肝機能障害を有する被験者でインスリン イコデクの総曝露量はやや高く、最高血清中濃度は同程度であった。総曝露量において認められた差について臨床的な意義は限定的であると考えられた。
- インスリン イコデクの総曝露量及び最高血清中濃度は重度肝機能障害を有する被験者と正常な肝機能を有する被験者で同様であった。
- 本試験においてインスリン イコデクに関連する新たな安全性の問題は認められなかった。

報告書作成日及び版番号

2022 年 7 月 26 日、第 1.0 版

準拠に関する記述

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕、及び必須文書の保管を含め ICH-GCP（ステップ 4、2016 年 11 月）に従って実施した。

2.7.6.6 NN1436-4571

2.7.6.6.1 臨床試験概要

治験の標題

治験実施計画書の標題：中国人 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン イコデクの薬物動態特性を検討する試験

Clinicaltrials.gov に掲載された標題：A Study to Test How a New Long-acting Insulin (Insulin Icodec) Works in the Body of People From China With Type 2 Diabetes

試験 ID

NN1436-4571

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT04857398

UTN：
U1111-1244-4473

Paediatric status：
該当なし

開発のフェーズ

第 1 相

製剤

インスリン イコデク 700 単位/mL、3 mL PDS290 プレフィルドペン型注入器

有効成分

インスリン イコデク、NNC0148-0287 C

治験依頼者の名称

Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設数及び治験実施国

本試験は中国の 1 施設で実施された。

公表文献（該当する場合）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

治験期間

開始日：2021 年 4 月 28 日
終了日：2022 年 4 月 6 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2022 年 6 月 30 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

背景及び根拠

本試験は、作用が長時間持続する新規のインスリンアナログであるインスリン イコデクの第 1 相試験プログラムの一環として、中国人 2 型糖尿病患者を対象にインスリン イコデクを週 1 回皮下投与した時の、単回投与後及び定常状態における薬物動態特性を検討する目的で実施された。

試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して本試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による国内の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的、エンドポイント、estimand 及び統計手法

目的及びエンドポイント

本試験の主要目的及び副次的目的と、これらの目的を検討するために定義したエンドポイントを表 1 に示す。

表 1－目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
主要目的 中国人 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク週 1 回皮下投与の定常状態における薬物動態特性を検討する。	**プライマリーエンドポイント**： 定常状態における 1 投与間隔の血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線下面積（$AUC_{Ico,\tau,SS}$）	Day 36 の治験薬投与後 0～168 時間	pmol*h/L
	補足的セカンダリーエンドポイント： 投与量で除した、定常状態における 1 投与間隔の血清中インスリン イコデク濃度–時間曲線下面積（投与量で補正した $AUC_{Ico,\tau,SS}$）	Day 36 の治験薬投与後 0～168 時間	(pmol*h/L)/(U/kg)
	最終投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度（$C_{max,Ico,SS}$）	Day 36 の治験薬投与後 0～168 時間	pmol/L
	投与量で除した、最終投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度（投与量で補正した $C_{max,Ico,SS}$）	Day 36 の治験薬投与後 0～168 時間	(pmol/L)/(U/kg)
	最終投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度到達時間（$t_{max,Ico,SS}$）	Day 36 の治験薬投与後 0～168 時間	時間
	定常状態におけるインスリン イコデクの終末相半減期（$t_{1/2,Ico,SS}$）	治験薬の最終投与（Day 36）後の血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線において対数変換により線形に近似される終末部分	時間

略語: AUC = area under the curve（曲線下面積）; C = concentration（濃度）; h = hours; Ico = insulin icodec（インスリン イコデク）; kg = kilogram; L = litre; max = maximum; pmol = picomol; SS = steady state（定常状態）; t = time（時間）; τ = dosing interval（投与間隔）; U = units（単位）

Estimand

本試験において estimand は定義されなかった。

統計手法

解析対象集団

以下の解析対象集団を定義した。

- 最大の解析対象集団（FAS）：被験薬に割り当てられ、被験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。被験者が実際に投与を受けた治療に基づき解析した。

- 安全性解析対象集団（SAS）：被験薬に割り当てられ、被験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。被験者が実際に投与を受けた治療に基づき解析した。

被験者数の設定

正式な被験者数の算出を実施せず、20 例の被験者が治験薬の投与を受けることとした。2 型糖尿病患者を対象とした過去の反復投与試験において、12 nmol/kg（2 単位/kg）、20 nmol/kg（3.33 単位/kg）及び 24 nmol/kg（4 単位/kg）の固定用量のインスリン イコデクを投与した時の対数変換した $AUC_{Ico,\tau,SS}$ の標準偏差（SD）は、それぞれ 0.27、0.21 及び 0.21 であった。また、3 つの用量グループを 1 つのグループにまとめた場合の対数変換した $AUC_{Ico,\tau,SS}$ の SD は、0.33 であった。本試験では個別に設定した用量を被験者に投与することから、過去の試験における固定用量グループと比較して本試験の対数変換した $AUC_{Ico,\tau,SS}$ の SD は大きくなると考えられた。過去の試験において 3 つの用量グループを 1 つにまとめた場合の対数変換した $AUC_{Ico,\tau,SS}$ の SD である 0.33 が、被験者ごとに個別に設定した用量を投与する本試験における SD の最善の参照値になると考えられた。$AUC_{Ico,\tau,SS}$ のデータを有する被験者数（N）及び対数変換した $AUC_{Ico,\tau,SS}$ の SD の異なる組み合わせについて、90%以上の確率で得られるプライマリーエンドポント（$AUC_{Ico,\tau,SS}$）の幾何平均に対する 95%信頼区間の下限及び上限を算出した。この算出に基づき、治験薬の投与を受ける被験者数は 20 例とすることが適切であると考えられた。

統計解析

薬物動態に関するエンドポイントは記述統計量を用いて要約した。インスリン イコデクの用量比例性は、$AUC_{Ico,\tau,SS}$ 及び $C_{max,Ico,SS}$ のそれぞれについて、対数変換した投与量に対する対数変換したエンドポイントの線形回帰モデルを用いて評価した。用量比例性は傾きが 1 に等しいことに相当する。傾きの推定値、対応する 95%信頼区間、及び傾きが 1 に等しいとする検定の p 値を算出した。

治験方法

本試験は、Basal インスリンで治療中の中国人 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク週 1 回皮下投与の薬物動態特性を検討する、1 施設、非盲検、1 群、反復投与試験であった。本試験には、3 週間のスクリーニング期間、1 週間の観察期間（最長 8 週間まで延長が可能）、6 週間の投与期間及び 5 週間の事後調査期間が含まれ、16 回の治験実施医療機関への来院から構成された。

- スクリーニング来院（来院 1）
- 観察期間来院（来院 2）
- 2 回の入院（来院 4 及び来院 10）
- 12 回の通院（来院 5～来院 9 及び来院 11～来院 17）：投与終了来院（来院 12）及び治験終了来院（来院 17）を含む

被験者は、初回投与後（来院 4）及び最終投与後（来院 10）おいてインスリン イコデクの薬物動態プロファイル検討のために入院した。また、薬物動態測定用検体は、来院 5、各投与前、及び最終投与後から来院 16 までのすべての来院においても採取した。

計画及び解析された被験者数

20 例の被験者を組み入れる計画であった。34 例がスクリーニングを受け、計 24 例がインスリン イコデクの投与を受けた。8 例がスクリーニング不適格例であり、2 例が治験薬の投与を受ける前に試験を中止・脱落した。治験薬の投与を受けた 24 例中 23 例が試験を完了し、1 例（4.2%）は治験実施計画書からの逸脱のため試験を完了しなかった。FAS 及び SAS には 24 例の被験者が含まれた。

診断ならびに主要な選択基準及び除外基準

主な選択基準

2 型糖尿病患者を本試験に組み入れた。その他の主な選択基準を以下に示す。

- 中国人の男性又は女性
- 同意取得時点で 18 歳以上 64 歳以下の被験者
- BMI（kg/m^2）が 18 以上 38 以下の被験者
- スクリーニング時の HbA1c が 9%以下の被験者
- スクリーニングの 60 日以上前から、安定した用量で以下のいずれかの糖尿病治療薬／療法の併用又は非併用下で、現在の 1 日 Basal インスリン投与量が 0.2 単位/kg/日以上の被験者
    - メトホルミン製剤

- その他の経口糖尿病薬
  - DPP-4 阻害薬
  - SGLT2 阻害薬
  - 経口の配合薬（個々の経口糖尿病薬が使用可能とされていること）
- 経口剤又は注射剤の GLP-1 受容体作動薬

主な除外基準

- 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がある被験者
- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法（実施国の規制又は慣習に基づく適切な避妊法）を行っていない女性
- コントロール不良で状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。スクリーニング前 90 日以内又はスクリーニングから観察期間までの期間に実施された眼底検査により確認する。無散瞳デジタル眼底カメラを使用しない場合は、薬剤により散瞳させる必要がある。
- 重大な低血糖を繰り返し発現した（過去 180 日間に重大な低血糖が 2 件以上）、無自覚低血糖を有する（治験責任医師の判断による）、又はスクリーニング前 180 日以内に糖尿病ケトアシドーシスにより入院した被験者

被験薬、用量、投与方法及びロット番号

被験者は個別に設定された投与量のインスリン イコデクを 6 週間、週 1 回皮下投与した。観察期間において朝食前の血糖自己測定値の目標範囲〔4.4～7.0 mmol/L（80～126 mg/dL）〕を目指して調節した 1 日 1 回投与のインスリン デグルデク 100 単位/mL の投与量に基づき、投与量を個別に設定した。週 1 回投与のインスリン イコデクの被験者ごとの投与量は、1 週間の投与量として同じモル用量であると想定されるインスリン デグルデクの投与量から算出した。投与方法及びロット番号を含む治験薬の詳細を表 2 に示す。

表 2－被験薬

治験薬名	インスリン イコデク
治験薬の種類	被験薬
剤形	注射液
投与経路	皮下投与
濃度	700 単位/mL
投与量及び投与回数	観察期間における 1 日 1 回投与のインスリンに基づき設定した個別の投与量
投与方法	• トレーニングを受けた治験実施医療機関のスタッフが投与した。 • インスリン イコデクは毎週同じ曜日の 16:00 に週 1 回、左大腿部の皮膚をつまみ上げて皮下投与することとした。 • 左大腿部の注射部位は毎回変更することが推奨された。 • 投与前にペンで左大腿部の投与部位にしるしをつける必要があった。 • PDS290 プレフィルドペン型注入器の使用方法説明書は、治験薬管理手順書に含まれた。
提供元	• ノボ ノルディスク社が製造し、提供した。
包装及び表示	• ノボ ノルディスク社が表示及び包装した。 • インスリン イコデクは 3 mL の PDS290 プレフィルドペン型注入器で提供した。
ロット番号及び有効期限	• KX51293、2022 年 12 月 8 日

基礎治療薬

試験期間中、特定の糖尿病治療薬の使用が可能であった。被験者が来院 1 の時点で投与を受けていた糖尿病治療薬は、試験期間全体を通して試験参加前の安定した用量及び同じ投与頻度を維持し、記録する必要があった。

投与期間

本試験における各被験者の総試験期間は最長 15 週間であった。投与期間は 6 週間であった。観察期間を延長した被験者における試験期間は最長 22 週間であった。

結果の要約及び結論

被験者背景及びベースライン特性

治験薬の投与を受けた被験者の被験者背景及びベースライン特性の一部を以下に示す。

- 被験者は 34 歳～64 歳であり、平均年齢は 54.12 歳であった。
- 平均体重は 73.85 kg 及び平均 BMI は 26.92 kg/m^2 であった。
- 被験者の性別は均等に分かれていた（女性 12 例、男性 12 例）。
- すべての被験者がアジア人であった。
- 平均糖尿病罹患期間は 9.34 年であった。
- 平均 HbA1c は 7.42%（57.56 mmol/mol）であった。

薬物動態の結果

定常状態におけるインスリン イコデクの薬物動態解析の結果の一部及び結論を以下に示す。

- インスリン イコデクの曝露量は 1 週間にわたって分布し、半減期（$t_{½,Ico,SS}$）は週 1 回投与を支持するものであった。
- インスリン イコデクの総曝露量（$AUC_{Ico,\tau,SS}$）及び最高血清中インスリン イコデク濃度（$C_{max,Ico,SS}$）について、傾きが 1 と有意な違いが認められなかったことから、用量比例性が支持された。
  - $AUC_{Ico,\tau,SS}$ の傾きの推定値：0.83（95%信頼区間：0.43; 1.24）、p=0.4035〕
  - $C_{max,Ico,SS}$ の傾きの推定値：0.85（95%信頼区間：0.47; 1.23）、p=0.4314〕
- 最終投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度（実測値）到達時間（$t_{max,Ico,SS}$）の中央値は 18.0 時間であった。
- インスリン イコデクの終末相半減期（$t_{½,Ico,SS}$）の幾何平均は 159 時間であり、変動係数は 22.2%であった。

安全性の結果

本試験において、インスリン イコデクに関連する新たな安全性の問題は認められなかった。インスリン イコデクの安全性評価に関する一部の結果及び結論を以下に示す。

- 投与期間において、13 例に 22 件の有害事象が報告された。
  - 有害事象は 9 種類の器官別大分類に分布しており、特定の器官別大分類に多く発現することはなかった。
  - 重篤な有害事象又は重度の有害事象の報告はなかった。3 件の事象が、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。
  - 軽度の注射部位反応が 1 例に 2 件（紅斑及びそう痒症）発現した。
  - 過敏症反応の報告はなかった。
- 投与期間において、2 例に 3 件の低血糖が報告された。
  - いずれもレベル 1 の低血糖であった。
  - 重大な低血糖の報告はなかった。
- インスリン イコデクの投与を受けた被験者のうち、7 例（29%）において投与前に抗インスリン イコデク抗体が認められ、19 例（79%）において試験期間のいずれかの時点で抗インスリン イコデク抗体が認められた。抗インスリン イコデク抗体を有するすべての検体において、ヒトインスリン抗との交叉反応性が認められた。

結論

中国人 2 型糖尿病患者に個別に調整した用量のインスリン イコデクを投与した時の薬物動態特性を検討した、1 施設、非盲検、1 群、反復投与試験から以下の結論が得られた。

- インスリン イコデクの曝露量は 1 週間にわたって分布し、半減期は週 1 回投与を支持するものであった。

報告書作成日及び版番号

2022 年 9 月 28 日、第 1.0 版

準拠に関する記述

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕、及び必須文書の保管を含め ICH-GCP（ステップ 4、2016 年 11 月）に従って実施した。

2.7.6.7 NN1436-4225

2.7.6.7.1 臨床試験概要

治験の標題

治験実施計画書の標題：1 型糖尿病患者を対象とした定常状態における NNC0148-0287 C（インスリン イコデク、旧名称：insulin 287）の薬物動態及び薬力学的作用を検討する試験

Clinicaltrials.gov に掲載された標題：A Research Study of How Different Doses of a New Medicine NNC0148-0287 C (Insulin Icodec) Work on the Blood Sugar in People with Type 1 Diabetes When it is Taken Once a Week

試験 ID

NN1436-4225

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT03723772

UTN：
U1111-1204-8909

Paediatric status：
該当なし

EudraCT number：
2017-004528-31

開発のフェーズ

第 1 相

製剤

インスリン イコデク 4200 nmol/mL、ノボペン 4 ペン型注入器

有効成分

インスリン イコデク（proposed INN）、NNC0148-0287 C

治験依頼者の名称

Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Transparency and Medical Writing Office (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設数及び治験実施国

本試験はドイツの 1 施設で実施された。

公表文献（該当する場合）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

治験期間

開始日：2018 年 11 月 29 日
終了日：2020 年 6 月 26 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2020 年 8 月 11 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

背景及び根拠

NNC0148-0287 C（インスリン イコデク、旧名称：insulin 287）は糖尿病患者に対して週 1 回皮下投与する Basal インスリン製剤として開発することを目的とした、作用が長時間持続する新規のインスリンアナログである。現在、作用持続時間が最も長い Basal インスリン製剤としては 1 日 1 回投与する製剤がある。

本試験はインスリン イコデクの第 1 相試験プログラムの一環として、1 型糖尿病患者を対象にインスリン イコデク週 1 回投与の定常状態における薬物動態、薬力学的作用、安全性及び忍容性をインスリン グラルギン（100 単位/mL、ランタス注）1 日 1 回投与と比較検討する目的で実施された。一般に用いられる Basal

インスリンアナログ製剤と比較してインスリン イコデクを評価するため、インスリン グラルギンを対照薬とした。

試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して本試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による国内の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的、（エンドポイント及び／又は estimand）、統計手法

目的及びエンドポイント

本試験の主要目的及び副次的目的と、これらの目的を検討するために定義したエンドポイントを表 1 に示す。その他の探索的なエンドポイントは治験実施計画書に示した。

表 1－目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント
主要目的	**プライマリーエンドポイント**
1 投与間隔のインスリン イコデク濃度曲線下面積に基づき、定常状態におけるインスリン イコデクの薬物動態特性を検討する。	$AUC_{Ico,\tau,SS}$ 定常状態における 1 投与間隔[a]の血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線下面積
	セカンダリーエンドポイント
	投与量で補正した $AUC_{Ico,\tau,SS}$ 投与量で除した、定常状態における 1 投与間隔の血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線下面積 $C_{max,Ico,SS}$ 最終投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度 投与量で補正した $C_{max,Ico,SS}$ 投与量で除した、最終投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度 $t_{max,Ico,SS}$ 最終投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度到達時間 $t_{½,Ico,SS}$ 定常状態におけるインスリン イコデクの終末相半減期 $C_{Ico,trough}$ インスリン イコデクの血清中トラフ濃度 相対的 $C_{Ico,trough}$ インスリン イコデクの相対的な血清中トラフ濃度 $AUC_{Ico,0-168h,FD}$ 初回投与後の血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線下面積 投与量で補正した $AUC_{Ico,0-168,FD}$ 投与量で除した、初回投与後の血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線下面積 $C_{max,Ico,FD}$ 初回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度 投与量で補正した $C_{max,Ico,FD}$ 投与量で除した、初回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度

目的	エンドポイント
	$t_{max,Ico,FD}$ 初回投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度到達時間
副次的目的	**セカンダリーエンドポイント**
グルコース注入速度曲線下面積に基づき、定常状態におけるインスリン イコデクの薬力学的作用特性を検討する。	$AUC_{GIR,16-52h,SS}$ 定常状態における投与後 16～52 時間のグルコース注入速度–時間曲線下面積 $AUC_{GIR,138-168h,SS}$ 定常状態における投与後 138～168 時間のグルコース注入速度–時間曲線下面積 $GIR_{max,16-52h,SS}$ 定常状態における投与後 16～52 時間の最大グルコース注入速度 $GIR_{max,138-168h,SS}$ 定常状態における投与後 138～168 時間の最大グルコース注入速度
インスリン イコデクの安全性及び忍容性を検討する。	**安全性のセカンダリーエンドポイント** 有害事象 有害事象の発現件数 低血糖 低血糖の発現件数 抗体 抗インスリン イコデク抗体価（antibody level）の変化量 抗インスリン イコデク抗体価（antibody titre）の変化量 抗ヒトインスリン抗体との交叉反応性を有する抗体陽性の有無
定常状態におけるインスリン グラルギンの薬物動態特性、薬力学的作用特性及び安全性を検討する。	**セカンダリーエンドポイント** $AUC_{IGlar,\tau,SS}$ 定常状態における1投与間隔[b]の血清中インスリン グラルギン濃度-時間曲線下面積 投与量で補正した $AUC_{IGlar,\tau,SS}$ 投与量で除した、定常状態における 1 投与間隔の血清中インスリン グラルギン濃度-時間曲線下面積 $C_{max,IGlar,SS}$ 定常状態における最高血清中インスリン グラルギン濃度 投与量で補正した $C_{max,IGlar,SS}$ 投与量で除した、定常状態における最高血清中インスリン グラルギン濃度 $t_{max,IGlar,SS}$ 定常状態における最高血清中インスリン グラルギン濃度到達時間 $C_{IGlar,trough}$ インスリン グラルギンの血清中トラフ濃度

目的	エンドポイント
	$AUC_{GIR,0-24h,SS}$ 定常状態におけるグルコース注入速度-時間曲線下面積 $GIR_{max,0-24h,SS}$ 定常状態における最大グルコース注入速度
	安全性のセカンダリーエンドポイント
	有害事象 有害事象の発現件数 低血糖 低血糖の発現件数

[a]インスリン イコデクの 1 投与間隔：投与後 0～168 時間
[b]インスリン グラルギンの 1 投与間隔：投与後 0～24 時間

Estimand
本試験において estimand は定義されなかった。

統計手法

解析対象集団
- 最大の解析対象集団（FAS）には無作為割り付けされ、被験薬又は対照薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。例外的な場合には被験者を FAS から除外することを認めた。その場合、除外する正当な理由を文書化した。FAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」解析に寄与した。
- 安全性解析対象集団（SAS）には被験薬又は対照薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。SAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

被験者数の設定
- 過去に実施した試験に基づき、対数変換した $AUC_{Ico,ss}$ の標準偏差（SD）を 0.25 と仮定して被験者数を算出した。SD を 0.25、被験者数を 60 例とすると、90%の確率で得られる 95%信頼区間の幅は幾何平均の約 15%になる。これは本試験の目的を達成するのに十分な精度であると考えられた。脱落例を考慮して、66 例が無作為割り付けされた。

プライマリーエンドポイント
- プライマリーエンドポイントである $AUC_{Ico,\tau,SS}$ は、インスリン イコデクの最終投与後 0～168 時間の実測値及び実際の測定時間に基づく線形台形法を用いて、血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線下面積として算出した。
- プライマリーエンドポントにおけるインスリン イコデクの用量比例性は、対数変換した投与量に対する対数変換したエンドポイントの線形回帰モデル（パワーモデル）を用いて評価した。

薬力学的作用の評価
- インスリン イコデクとインスリン グラルギンの薬力学的作用に関するエンドポイントは、LOESS 法（スムージングパラメータ：0.25）を用いてグルコース注入速度（GIR）データのスムージングを行い、定常状態における個々の GIR プロファイルから求めた。GIR-時間曲線下面積は、治験薬投与後の特定の時点の間の補完点に基づく線形台形法を用いて算出した。エンドポイントは記述統計量を用いて要約した。

薬物動態の評価
- 薬物動態に関するエンドポントは、それぞれの投与間隔（初回投与後又は定常状態）のインスリン濃度-時間曲線又は投与期間中に測定したトラフ濃度から求めた。薬物動態評価のための AUC は、1 投与間隔の実測値及び実際の測定時間に基づく線形台形法を用いて算出した。エンドポイントは記述統計量を用いて要約した。
- $C_{max,Ico,SS}$ についての用量比例性は、プライマリーエンドポントの項に記載したパワーモデルを用いて評価した。

- インスリン イコデクの薬力学的反応と薬物動態（曝露量）との関係は、$AUC_{Ico,16-52h,SS}$ と $AUC_{Ico,138-168h,SS}$ を用いて探索的に検討した。

安全性の評価

- 安全性に関するエンドポイントは、記述統計量を用いて要約した。

薬物動態／薬力学モデリング

- 定常状態での 1 週間にわたるインスリン イコデクの薬力学的作用を評価するため、薬物動態／薬力学モデリングを実施した。逐次的な母集団薬物動態／薬力学モデリングアプローチを適用し、最初に血清中インスリン イコデク濃度データを用いて薬物動態モデルを構築し、次に 36 時間クランプ及び 30 時間クランプから得られた GIR データに基づく薬力学モデルを構築するためのインプットとして用いた。

治験実施計画書からの変更（データベースロック前）

- 投与量で補正したエンドポイントを追加した。
- $C_{Ico,trough}$ についての解析及び $C_{Ico,trough}$ の被験者内変動を追加した。
- 薬物動態／薬力学的モデリング結果は、別文書を作成せずに、治験総括報告書に記載することとした。

治験方法

本試験は、1 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク週 1 回皮下投与（8 週間投与）及びインスリン グラルギン 1 日 1 回皮下投与（2 週間投与）を行った、2 期クロスオーバー、1 施設、無作為割り付け、非盲検、反復投与試験であった。無作為割り付け前の 2 日間～10 週間の観察期間において、各被験者の Basal インスリンとしてのインスリン グラルギンの投与量を調節し、最適化した。インスリン イコデクの投与量は、調節後のインスリン グラルギンの投与量から 1：1 での同単位切り替えにより算出した。したがって、被験者は、個別に調整した、1 週間の投与量として同じモル用量のインスリン イコデクとインスリン グラルギンの投与を受けた。すなわち、1 週間の総投与量はどちらの治験薬でも同じであった。

被験者を以下の 2 つの投与群のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けた。

- インスリン イコデクを投与した後にインスリン グラルギンを投与する群（A 群）
- インスリン グラルギンを投与した後にインスリン イコデクを投与する群（B 群）

薬物動態の検討はインスリン イコデクについては初回投与後及び定常状態において実施し、インスリン グラルギンについては定常状態においてのみ実施した。被験者は事後調査期間中もインスリン グラルギンの投与を継続したため、終末相の消失に関するインスリン グラルギンの薬物動態測定用検体は、定常状態において採取しなかった。正常血糖クランプ法を用いて、各治験薬の定常状態での薬力学的作用特性を最終投与後の投与間隔において評価した。インスリン イコデクについては、1 週間にわたる投与間隔の薬力学的作用を可能な範囲で評価するため、作用がピークに達する付近に 36 時間クランプを 1 回実施し、投与間隔の終末時点に 30 時間クランプを 1 回実施した。インスリン グラルギンについては、1 つの投与間隔を網羅する 24 時間クランプを 1 回実施した。被験者の血糖値を観察するため、すべての被験者に持続血糖測定器を提供した。

計画及び解析された被験者数

66 例の被験者の無作為割り付けが計画され、このうち 60 例が主要目的を達成するために試験を完了する必要があった。実際の無作為割り付け被験者数は 66 例であり、1 例が無作為割り付け後に治験の参加を中止した。65 例がインスリン イコデクの投与を受け、66 例がインスリン グラルギンの投与を受けた。66 例の無作為割り付けされたすべての被験者が最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（SAS）に含まれた。

診断ならびに主要な選択基準及び除外基準

主な選択基準：

- 同意取得時点で 18 歳以上 64 歳以下の男女
- スクリーニングの 1 年以上前に 1 型糖尿病と診断された被験者
- 現在の 1 日 Basal インスリン投与量が 0.2 単位/kg/日以上の被験者
- BMI（kg/m^2）が 18.5 以上 29.0 以下の被験者
- HbA1c が 9.0%以下の被験者

主な除外基準：

- 臨床的に問題となる呼吸器系、代謝系、腎、肝、消化器系又は内分泌系疾患を有する又は既往歴を有する被験者。ただし、糖尿病に関連する合併症を有する被験者は、軽度と治験責任医師により判断される場合にのみ組み入れ可とした。その他の併発疾患（脂質異常症、高血圧及び甲状腺機能低下症等）を有する被験者は、治療が安定しており、かつ適切にコントロールされていると治験責任医師により判断される場合にのみ組み入れ可とした。
- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法（実施国の規制又は慣習に基づく適切な避妊法）を行っていない女性
- 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がある被験者

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

インスリン イコデクは、3 mL のカートリッジを取り付けたノボペン 4 ペン型注入器を用いて週 1 回皮下投与した。対照薬であるインスリン グラルギンは、3 mL ソロスターペン型注入器を用いて 1 日 1 回皮下投与した。各被験者の Basal インスリンの投与量は、観察期間中の血糖自己測定値に基づくインスリン グラルギンの投与量により設定した。各被験者のインスリン イコデクの投与量は、効力が同等となるように、個々のインスリン グラルギンの投与量に基づき決定した。すなわち、インスリン イコデク週 1 回投与の投与量はインスリン グラルギンの投与量の 7 倍量とした。

表 2－治験薬

治験薬	単位、力価	ロット番号	有効期限
NNC0148-0287 C（インスリン イコデク）	4200 nmol/mL	HLDG018	2021 年 6 月 13 日
インスリン グラルギン（ランタス注）	100 単位/mL	8F5406A	2021 年 1 月 31 日

投与期間

投与期間（治験薬の初回投与から最終投与まで）は最長 16 週間とした。インスリン イコデクの投与期間は 8 週間とし、その後の 4 週間において薬物動態測定用の採血を行った（このインスリン イコデクの薬物動態測定用の採血をする期間中、被験者は Basal インスリンとしてインスリン イコデクを使用した）。インスリン グラルギンの投与期間は 2 週間とし、投与期間の後に薬物動態測定用の採血は行わなかった。B 群に無作為に割り付けられ、インスリン グラルギンの投与を先に受けた被験者には、このインスリン グラルギン 1 日 1 回投与を行う 2 週間の投与期間の後に、柔軟性をもたせるために 1～14 日間（少なくとも 1 日は必須とする）の調整期間を設け、インスリン イコデクの投与を開始するまでインスリン グラルギンの投与を継続した。A 群では、インスリン イコデクの投与期間とインスリン グラルギンの投与期間の間（すなわち、4 週間の終末相薬物動態測定用の採血期間の後）に任意の調整期間を設けた（0～14 日間）。事後調査は投与期間終了から 1 週間後に実施した。

結果の要約及び結論

被験者背景及びベースライン特性

被験者背景及びベースラインの糖尿病の特性を以下の表 3 に示す。

表 3　　被験者背景及びベースラインの糖尿病の特性（安全性解析対象集団）

	Total
Number of subjects	66
Age (years)	
N	66
Mean (SD)	42.9 (12.8)
Median	41.0
Min ; Max	21 ; 64
Ethnicity, N (%)	
N	66 (100.0)
Not Hispanic or Latino	66 (100.0)
Race, N (%)	
N	66 (100.0)
White	66 (100.0)
Sex, N (%)	
N	66 (100.0)
Female	10 (15.2)
Male	56 (84.8)
Body weight (kg)	
N	66
Mean (SD)	83.92 (10.21)
Median	86.20
Min ; Max	56.5 ; 103.0
BMI (kg/m^2)	
N	66
Mean (SD)	26.09 (2.15)
Median	26.46
Min ; Max	21.2 ; 29.0
Duration of diabetes (years)	
N	66
Mean (SD)	23.1 (10.5)
Median	23.0
Min ; Max	2 ; 49
HbA1c (%)	
N	66
Mean (SD)	7.16 (0.70)
Median	7.20
Min ; Max	5.2 ; 8.9

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, HbA1c: Glycated haemoglobin,
N: Number of subjects, SD: Standard deviation

薬物動態及び薬力学的作用の結論

定常状態及び初回投与後におけるインスリン イコデクの薬物動態に関する結論

- 定常状態におけるインスリン イコデクの曝露量は 1 週間の投与間隔にわたって分布し、約 18 時間後にピークに達した後、徐々に低下した。
- インスリン イコデクの $AUC_{Ico,\tau,SS}$ についての用量比例性の解析では、傾きは 1 と比較して有意な差はみられなかった〔傾きの推定値：0.81（95%信頼区間：0.57; 1.06）、p=0.1316〕。
- インスリン イコデクの $C_{max,Ico,\tau,SS}$ についての用量比例性の解析では、傾きは 1 と比較して有意な差はみられなかった〔傾きの推定値：0.86（95%信頼区間：0.61; 1.11）、p=0.2758〕。
- 全体として、データは用量比例性を支持するものであると考えられた。
- $t_{max,Ico,SS}$ の中央値は 18 時間（範囲：6～96 時間）であった。
- $t_{½,Ico,SS}$（幾何平均）は 175 時間（範囲：136～404 時間）であった。
- インスリン イコデクは、週 1 回投与開始後 3～4 週間で定常状態に達した。

- インスリン イコデクの初回投与後の投与間隔のパラメータに対する定常状態の投与間隔のパラメータの比は、総曝露量（AUC_{Ico}）で 1.92、最高濃度（$C_{max,Ico}$）で 1.82 であった。

定常状態でのインスリン イコデクの薬力学的作用に関する結論

- インスリン イコデクの血糖降下作用は臨床用量で 1 週間持続した。
- 血糖降下作用の変動はインスリン感受性の日内変動によるものと考えられた。

インスリン グラルギンの薬物動態及び薬力学的作用に関する結論

- 投与量で補正した $AUC_{IGlar,\tau,SS}$ 及び $C_{max,IGlar,SS}$ の幾何平均は、それぞれ 9807 (pmol*h/L)/(U/kg)及び 526 (pmol/L)/(U/kg)であった。
- $AUC_{GIR,0-24h,SS}$ の幾何平均は 1,040 mg/kg であった。

安全性の結果

1 型糖尿病患者にインスリン イコデクを 8 週間、インスリン グラルギンを 2 週間投与した非盲検試験において、インスリン イコデクの忍容性は良好であり、新たな安全性の問題は認められなかった。

有害事象

- 38 例に計 72 件の有害事象が報告された。インスリン イコデクの投与期間に 33 例 60 件、インスリン グラルギンの投与期間に 11 例 12 件であった。
- 最も高頻度で報告された有害事象は上咽頭炎（17 例 18 件）及び頭痛（11 例 16 件）であった。このうち、16 件の上咽頭炎及び 13 件の頭痛がインスリン イコデクの投与期間に報告された。
- 2 件の頭痛がインスリン イコデクの投与との因果関係は「可能性あり」と判定され、いずれも重症度は軽度であった。この他のすべての事象は、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
- 大部分の 47 件の事象が重症度は軽度であり、残りの 25 件は中等度であった。
- すべての有害事象が、試験終了時には「回復」又は「軽快」と報告された。
- 過敏症、注射部位反応又は投与過誤の事象の報告はなかった。
- 試験期間中、死亡、重篤な有害事象又は重度の有害事象の報告はなかった。

低血糖

- インスリン イコデクの投与期間中に 1 件の重大な低血糖（レベル 3）が報告された。
- 臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン イコデクの投与期間で 3277.10 件/100 人・年、インスリン グラルギンの投与期間で 2394.21 件/100 人・年であった。
- 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は、インスリン イコデクの投与期間で 539.14 件/100 人・年、インスリン グラルギンの投与期間で 435.31 件/100 人・年であった。

高血糖

- 高血糖の単位時間あたりの発現件数は 2 つの投与期間で同様であり、インスリン イコデクの投与期間で 1828.83 件/100 人・年及びインスリン グラルギンの投与期間で 1784.77 件/100 人・年であった。

抗体

- 37 例（56.9%）において、投与前に抗インスリン イコデク抗体が認められた（インスリン治療歴のある被験者において投与前から存在する抗体が認められたと考えられる）。
- 50 例（76.9%）において、投与後に抗インスリン イコデク抗体陽性が認められた。
- 事後調査来院において、49 例（75.4%）が抗インスリン イコデク抗体及び抗ヒトインスリン抗体への交叉反応が陽性であった。
- 抗インスリン イコデク抗体の抗体価（antibody titre）の変化量（中央値）は 126.0 であった（最小値：-1344、最大値：21504、平均：1462.2）。

その他の安全性評価

- バイタルサイン、身体所見及び心電図に臨床的に問題となる異常は報告されなかった。

結論

1 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク週 1 回皮下投与（8 週間投与）とインスリン グラルギン 1 日 1 回皮下投与（2 週間投与）の定常状態における薬物動態特性、薬力学的作用特性及び安全性を検討した 2 期クロスオーバー、1 施設、非盲検、反復投与試験から以下の結論が得られた。

- インスリン イコデクの曝露量は 1 週間にわたって分布しており、インスリン イコデクの半減期は週 1 回投与を支持するものであった。

- インスリン イコデクの血糖降下作用は臨床用量で 1 週間持続した。
- 本試験において、インスリン イコデクに関連する新たな安全性の問題は認められなかった。

報告書作成日及び版番号

2020 年 11 月 30 日、第 1.0 版

準拠に関する記述

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕、必須文書の保管を含め ICH-GCP（ステップ 4、2016 年 11 月）及び CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.8 NN1436-4314

2.7.6.8.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880, Bagsvaerd, Denmark

有効成分

NNC0148-0287C 4200 nmol/mL（insulin 287）

試験 ID

NN1436-4314

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT02964104

UTN：
U1111-1178-9795

EudraCT number：
2016-000436-18

治験の標題

2 型糖尿病患者を対象とした NNC0148-0287C（insulin 287）皮下投与の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学的作用を検討する反復投与試験

治験責任医師名

Ulrike Hövelmann Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Hellersbergstrasse 9, D-41460 Neuss, Germany

治験実施施設

Profil Institut für Stoffwechselforschung, GmbH, Hellersbergstr. 9, 41460 Neuss, Germany

開発のフェーズ

第 1 相

治験期間

開始日：2016 年 11 月 15 日
終了日：2017 年 12 月 12 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2018 年 2 月 1 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

報告書作成日

2018 年 6 月 7 日

目的

主要目的：

- 2 型糖尿病患者を対象として、複数用量の固定用量における insulin 287 の週 1 回反復皮下投与の安全性及び忍容性を評価する。

副次的目的：

- 2 型糖尿病患者を対象として、複数用量の固定用量における insulin 287 の週 1 回反復皮下投与の薬物動態特性を評価する。
- 2 型糖尿病患者を対象として、複数用量の固定用量における insulin 287 の週 1 回反復皮下投与の薬力学的作用特性を評価する。

- 2 型糖尿病患者を対象として、insulin 287 の週 1 回反復皮下投与後の薬物動態／薬力学的作用関係を検討する。
- 2 型糖尿病患者を対象として、ほぼ定常状態におけるインスリン デグルデクの 1 日 1 回皮下投与に対する insulin 287 の週 1 回皮下投与の試験内の相対的生物学的有効性を探索的に検討する。

治験方法

本試験は、用量グループ内で無作為に割り付ける、二重盲検（コホート内）、ダブルダミー、反復投与、実薬対照試験であった。48 例の 2 型糖尿病患者を 3 つのコホートにおいて検討する計画であった。各コホートに 16 例の被験者を組み入れ、insulin 287 週 1 回皮下投与＋プラセボ 1 日 1 回皮下投与（12 例）又はプラセボ週 1 回皮下投与＋インスリン デグルデク 1 日 1 回皮下投与（4 例）のいずれかに無作為に割り付けた。安全性上の対応として、試験期間を通して頻回に血糖値を測定した。盲検化した安全性、薬物動態及び薬力学的作用の中間データ（盲検化した薬物動態／薬力学的作用モデリングの結果を含む）を十分に評価しながら、insulin 287 の 3 つの用量（12、20 及び 28 nmol/kg）を低い用量から順に反復投与する計画であった。最初の 2 つのコホートでは計画通りに投与を行ったが、コホート 3 では、コホート間のばらつき及び固定用量を用いる試験デザインのため、計画された用量である 28 nmol/kg が一部の被験者において高すぎる可能性を否定できなかったことから、コホート 3 の用量を 24 nmol/kg に減量した。インスリン デグルデクは 0.4 単位/kg（約 2.4 nmol/kg）の用量で被験者に 1 日 1 回投与した。被験者は、試験参加前の糖尿病治療によって 11～12 回の来院〔同意取得来院（来院 0）を含む〕が予定された。このうち来院 2 及び来院 5 にはそれぞれ 8 日間及び 10 日間の入院期間が含まれた。スクリーニング（来院 1）の後、被験者は 5 週間の投与期間（35 日間、来院 2～5）を実施し、最終の週 1 回投与後に 5 週間（来院 6～10）にわたり薬物動態測定用検体を採取した。Day 30～Day 31 及び Day 35～Day 36 に実施した 2 回の 24 時間正常血糖クランプにより、定常状態における薬力学的反応を評価した。Blinding plan に従い、本試験を通してデータの盲検性を維持した。試験期間中、臨床試験グループ及び治験責任医師に対しては盲検性を維持し、薬物動態／薬力学的作用モデリングの担当者は非盲検とした。トレーニングを受けた臨床スタッフが治験実施医療機関での insulin 287／プラセボの週 1 回投与を実施し、投与した用量を症例報告書（CRF）に記録した。薬物動態の評価により、投与の遵守状況の確認を裏付けた。

計画及び解析された被験者数

計 48 例の被験者（男性及び女性）を 3 つのコホートに組み入れる計画であった（各コホート 16 例）。計 68 例がスクリーニングを受け、このうち 50 例が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた（insulin 287 群 38 例、インスリン デグルデク群 12 例）。計 48 例が試験を完了した。2 例が個人的な理由により試験の参加を中止した。本試験の被験者の内訳を下表に示す。以下、表では insulin 287 を「I287」、インスリン デグルデクを「IDeg」と記載する。

	I287 (nmol/kg)			
	12	20	24	IDeg
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Randomised	13 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Exposed	13 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Withdrawals	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Withdrawal by subject	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
Completed trial	12 (92.3)	12 (92.3)	12 (100.0)	12 (100.0)
Full analysis set	13 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)
Safety analysis set	13 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects

診断及び主要な組入れ基準

<u>主な選択基準：</u>

- 同意取得時点で 18 歳以上 64 歳以下の男女
- 既往歴、身体所見、ならびにバイタルサイン、心電図及び安全性に関する臨床検査の結果に基づき、全般的に健康（糖尿病に関連する症状を除く）と判断される被験者（治験責任医師の判断による）
- BMI（kg/m^2）が 20.0 以上 34.9 以下の被験者
- スクリーニングの 12 ヵ月以上前に 2 型糖尿病と臨床的に診断された被験者
- スクリーニング前 90 日間にインスリン療法の変更をしていない被験者

- 1 日総インスリン投与量が 0.3 単位/kg/日以上 1.0 単位/kg/日以下の被験者
- HbA1c が 9.0%以下の被験者（中央検査機関での測定に基づく）

主な除外基準：

- 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
- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法（規制又は慣習に基づく適切な避妊法）を行っていない女性〔有効性の高い避妊法とは、不妊手術、ホルモン含有子宮内避妊器具（コイル）、経口ホルモン避妊薬、性的禁欲又はパートナーの不妊手術といった年間失敗率が 1%未満の避妊法〕。閉経後でない女性は、適切な避妊法を用いる場合に本試験に参加できることとした。閉経後の女性とは、月経がない状態が 1 年以上で血清中卵胞刺激ホルモン（FSH）値が 40 IU/L 超の 52 歳未満の女性、月経がない状態が 1 年未満で血清中 FSH 値が 40 IU/L 超の 52 歳以上の女性、又は月経がない状態が 1 年以上の 52 歳以上の女性と定義する。
- 本試験のスクリーニング来院前 3 ヵ月以内に何らかの治験薬の投与を受けた被験者
- 深部下肢静脈血栓症の既往歴を有するか、第一度近親者（両親、兄弟姉妹又は子）に深部下肢静脈血栓症が繰り返しみられる被験者（治験責任医師の判断による）
- 重大な低血糖を繰り返し発現する（過去 180 日間に重大な低血糖が 2 件以上）被験者、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）、又は過去 180 日以内に糖尿病ケトアシドーシスにより入院した被験者

治験実施計画書第 4 版に従い、コホート 1 及びコホート 2 の被験者の組み入れにあたっては「スクリーニング前 3 ヵ月以内に経口糖尿病薬又はグルカゴン様ペプチド 1（GLP-1）受容体作動薬（例：エキセナチド、リラグルチド）の投与を受けた被験者」を除外基準として設定した。しかし、被験者募集が非常に難航したことから、治験実施計画書第 5 版（治験実施計画書改訂 No.4）で適格性基準を変更した。この改訂により、コホート 3 については選択基準を変更して「メトホルミン製剤の投与を受けている被験者又は受けていない被験者。投与を受けている場合には、スクリーニング前 90 日間のメトホルミンの 1 日総投与量が安定していなければならない」とし、除外基準を変更して「スクリーニング前 3 ヵ月以内にメトホルミン以外の経口糖尿病薬又は GLP-1 受容体作動薬（例：エキセナチド、リラグルチド）の投与を受けた被験者」とした。本試験への組み入れ時にインスリンとメトホルミンの併用療法を受けていた被験者については、スクリーニング来院後から初回投与までに wash-out 来院を実施した。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

12、20 及び 24 nmol/kg の用量の insulin 287 を皮下注射液としてノボペン 4 を用いて、2 型糖尿病患者に週 1 回投与した。

治験薬

治験薬	力価	ロット番号	有効期限
NNC0148-0287C	4200 nmol/mL	FLDG020	2018 年 5 月 6 日
NNC0148-0287C プラセボ	該当なし	ELDG017	2018 年 5 月 19 日

投与期間

投与期間は 5 週間（35 日間）であり、この期間中に各被験者に insulin 287 又はプラセボの週 1 回皮下投与を 5 回、インスリン デグルデク又はプラセボの 1 日 1 回皮下投与を 35 回実施した。投与期間に続き、最終の週 1 回投与後の 5 週間の事後調査期間において薬物動態測定用検体を採取した。各被験者の試験参加期間は、組み入れ時にインスリンのみで治療中の被験者では 15 週間、インスリン及びメトホルミンにより治療中の被験者では 17 週間であった。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

本試験では、0.4 単位/kg（約 2.4 nmol/kg）の用量のインスリン デグルデクを皮下注射液としてノボペン 4 を用いて、2 型糖尿病患者に 1 日 1 回投与した。二重盲検デザインのため、insulin 287 の投与を受けたすべての被験者に対して、インスリン デグルデクの投与を受けた場合と同容量のプラセボを 1 日 1 回投与した。同様に、インスリン デグルデクの投与を受けたすべての被験者に対しても、insulin 287 の投与を受けた場合と同容量のプラセボを週 1 回投与した。

治験薬

治験薬	力価	ロット番号	有効期限
インスリン デグルデク	100 単位/mL	EW5L018	2018 年 5 月 13 日
インスリン デグルデク プラセボ	該当なし	FW5N684	2018 年 11 月 17 日

評価基準：有効性

以下の薬物動態及び薬力学的作用エンドポイントについて有効性を評価した。

- 薬物動態に関する評価項目：
  - 単回投与後の血中濃度曲線下面積（AUC）（初回投与後 0～168 時間）及び定常状態における AUC〔最終投与（Day 29）後の 1 投与間隔（0～168 時間）〕、ならびに単回投与後（Day 1～Day 8）の AUC に対する定常状態における 1 投与間隔（Day 29～Day 36）の比
  - $t_{½,I287,SS}$：最終投与（Day 29）後の insulin 287 の終末相半減期
  - 単回投与（Day 1）後の最高血清中 insulin 287 濃度到達時間及び最終投与（Day 29）後の定常状態における最高血清中 insulin 287 濃度到達時間
  - 単回投与（Day 1）後の最高血清中 insulin 287 濃度（C_{max}）及び最終投与（Day 29）後の定常状態における C_{max}、ならびに単回投与後（Day 1～Day 8）の C_{max} に対する定常状態（Day 29～Day 36）における C_{max} の比
  - 各投与間隔の終了時（Day 8、15、22、29 及び 36）に測定した血清中 insulin 287 トラフ濃度
- 薬力学作用に関する評価項目：
  - $AUC_{GIR,0-24h,SS}$：定常状態におけるグルコース注入速度-時間曲線下面積（Day 30 及び Day 35）
  - $GIR_{max,SS}$：定常状態における最高グルコース注入速度（GIR）（Day 30 及び Day 35）
  - Day 1 から Day 8、15、22、29 及び 35 までの空腹時血糖値、血清中 C-ペプチド、血清中フルクトサミン及び血清中 1,5-アンヒドログルシトール濃度の変化量

評価基準：安全性

Day 1 の治験薬初回投与から投与終了後の事後調査来院（Day 68～79）の終了までに治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数を安全性に関する評価項目とした。また、低血糖、身体所見、心電図、バイタルサイン、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、注射部位反応、妊娠、ならびに血糖値及び抗体価の変化量を評価した。

統計手法

被験者数

被験者数は正式な統計的算出に基づくものではなかった。

解析対象集団

薬物動態又は薬力学的作用エンドポイントの解析は最大の解析対象集団に基づいて行い、安全性エンドポイントの解析は安全性解析対象集団に基づいて行った。いずれの解析対象集団においても除外された被験者はいなかった。それぞれの解析対象集団の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

- 最大の解析対象集団：無作為割り付けされ、被験薬又は対照薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。
- 安全性解析対象集団：被験薬又は対照薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。

統計解析

- 無作為割り付けされた治験薬の盲検性は、統計解析のためにデータベースがリリースされるまで維持された。
- 治験薬投与下で発現した有害事象は、器官別大分類、基本語、重篤性、重症度、転帰、治験薬との因果関係、最後に投与された治験薬及び時期別（治験薬の投与時から Day 36 まで、Day 37 から投与終了後の事後調査まで）に記述統計量を用いて要約した。
- 治験薬投与下で発現した低血糖の発現率及び発現件数、ならびに低血糖を 1 件以上発現した被験者の割合を治療、重症度及び時期別に要約した。
- 要約は、Day 1 から Day 36 までの期間と Day 37 から投与終了後の事後調査までの期間に分けて作成した。

- すべての治験薬投与下で発現した有害事象及び低血糖は、事象が発現する前の最後に投与された治験薬に割り振った。
- すべての安全性エンドポイントは、記述統計量を用いて治療別に要約した。
- 用量比例性は、対数変換した用量に対する対数変換した $AUC_{I287,\tau,SS}$ 及び $C_{max,I287,SS}$ の線形回帰（「パワー」モデル）を用いて評価した。このモデルでは、傾きが 1 であれば用量比例性に相当する。回帰直線の傾きの推定値、対応する 95%信頼区間、及び傾きが 1 に等しいという仮定に対する検定の p 値を算出した。用量に対する薬物動態エンドポイントの散布図により、用量比例性の仮定をさらに探索的に検討した。
- Insulin 287 及びインスリン デグルデクの薬物動態特性（$AUC_{I287,\tau,SS}$ 及び $AUC_{IDeg,\tau,SS}$）及び薬力学的作用特性（$AUC_{GIR,\tau,SS}$）のばらつき〔実測値及び実際の測定時点（0～168 時間）に基づく線形台形法を用いて算出〕を評価した。残差分散はインスリン製剤（insulin 287／インスリン デグルデク）に依存することとし、総変動（被験者間分散と被験者内分散を合わせたもの）を示した。
- このほかの薬物動態エンドポイントは、insulin 287 又はインスリン デグルデクの単回投与後及び定常状態におけるインスリン濃度-時間曲線下面積から求め、記述統計量を用いて要約した。
- 薬力学的作用エンドポイントである $AUC_{GIR,0\text{-}24h,SS}$ 及び $GIR_{max,SS}$ は、insulin 287 及びインスリン デグルデクの定常状態における個々の GIR プロファイルから求めた。
- 薬力学的作用と用量との間の関数関係について、$AUC_{GIR,\tau,SS}$（Day 30 及び Day 35）を用い、対数変換した薬力学的作用エンドポイントを従属変数、用量を独立変数とする非線形正規モデルによるモデリングを行った。インスリン デグルデクについては、平均及び分散パラメータを別途規定した。
- $AUC_{GIR,\tau,SS}$（Day 30 及び Day 35）の統計モデルから、以下の 2 つのステップでインスリン デグルデクに対する insulin 287 の相対的生物学的有効性を推定した：
  - $AUC_{GIR,\tau,SS}$ の統計モデルから、インスリン デグルデクと同等の薬力学的作用を示す insulin 287 の用量である「インスリン デグルデクの対する insulin 287 の等価用量」及び相対的生物学的有効性を、95%信頼区間と共に推定した。
  - 相対的生物学的有効性は、インスリン デグルデクの用量とステップ 1 で推定した「等価用量」との比で算出し、百分率（%）で提示した。相対的生物学的有効性は、絶対用量及び体重で補正した用量に基づいて算出した。

<u>データの盲検解除前（データベースロック前）の変更</u>

- 治験実施計画書とは異なり、抗体データは治療別に要約し、$AUC_{I287,0\text{-}168h,SD}$ ではなく $AUC_{I287,\tau,SS}$ を用いて散布図を作成した。
- 抗 NNC0148-0287 特異抗体及び抗ヒトインスリン抗体については、抗体価の Day 1 から事後調査までの変化量（%B/T）が正常値を超えるか否かを要約することが重要であると考えられた。正常値は、抗 NNC0148-0287 特異抗体は 1.1%未満、抗ヒトインスリン抗体は 4.4%以下とした。
- 薬物動態及び薬力学的作用データに関する追加帳票：
  - 投与は体重で調整した用量に基づいて行ったため、分布容積、クリアランス及び相対的生物学的有効性は、絶対用量ではなく体重で補正した用量を用いて算出した。
  - 投与間隔の最後に相当するすべての時点で測定した濃度をトラフ濃度とした。すなわち、以下に示す日に採取した薬物動態測定用検体の濃度をトラフ濃度とした：
    - Insulin 287：Day 8、15、22、29 及び 36
    - インスリン デグルデク：Day 2～8、9、15、16、22、23 及び 29～36
  - 計画された insulin 287 の用量比例性の解析の補足として、用量-曝露量関係の解析を実施した。同様に、計画された薬力学的反応と用量との間の関数関係の解析の補足として、より少ない仮定に基づく用量-反応関係の解析を実施した。
  - 薬力学的作用と薬物動態（曝露量）との関連性の評価ができるように、選択した薬物動態エンドポイントに対して選択した GIR エンドポイントをプロットした散布図を作成した。Day 30 の GIR_{max} は $C_{max,I287,SS}$ に対してプロットした。また、新たに 2 つの薬物動態エンドポイント（Day 30 の $AUC_{I287,0\text{-}24h}$ 及び Day 35 の $AUC_{I287,0\text{-}24h}$）を算出し、それぞれに対して Day 30 の $AUC_{GIR,0\text{-}24h,SS}$ 及び Day 35 の $AUC_{GIR,0\text{-}24h,SS}$ をプロットした。

- Day 30 及び Day 35 のクランプ中の個々の薬物動態、GIR 及び血糖値データを被験者ごとにパネル状に並べて図示し、各被験者の薬物動態（曝露量）と GIR 反応との関係を探索的に検討した。

被験者背景

	I287	IDeg	Total
Number of subjects	38	12	50
Age (years)			
N	38	12	50
Mean (SD)	57.8 (4.3)	56.0 (7.6)	57.4 (5.2)
Median	58	59	58
Min ; max	49 ; 64	37 ; 63	37 ; 64
Race, N (%)			
N	38 (100.0)	12 (100.0)	50 (100.0)
White	38 (100.0)	12 (100.0)	50 (100.0)
Sex, N (%)			
N	38 (100.0)	12 (100.0)	50 (100.0)
Female	5 (13.2)	2 (16.7)	7 (14.0)
Male	33 (86.8)	10 (83.3)	43 (86.0)
Weight (kg)			
N	38	12	50
Mean (SD)	93.9 (13.3)	93.5 (14.9)	93.8 (13.5)
Median	91.5	94.5	91.8
Min ; max	67.0 ; 119.7	61.2 ; 121.9	61.2 ; 121.9
BMI (kg/m^2)			
N	38	12	50
Mean (SD)	29.9 (2.8)	30.5 (2.6)	30.1 (2.7)
Median	29.6	30.0	29.7
Min ; max	24.5 ; 34.8	27.0 ; 34.5	24.5 ; 34.8
Smoking habits, N (%)			
N	38 (100.0)	12 (100.0)	50 (100.0)
Never smoked	16 (42.1)	6 (50.0)	22 (44.0)
Previous smoker	21 (55.3)	5 (41.7)	26 (52.0)
Current smoker	1 (2.6)	1 (8.3)	2 (4.0)
Duration of diabetes (years)			
N	38	12	50
Mean (SD)	14.4 (6.7)	14.3 (7.7)	14.4 (6.9)
Median	13.4	14.6	13.5
Min ; max	4.6 ; 40.8	5.1 ; 31.4	4.6 ; 40.8
HbA1c (%)			
N	38	12	50
Mean (SD)	7.4 (0.6)	7.7 (0.6)	7.4 (0.6)
Median	7.5	7.9	7.5
Min ; max	5.7 ; 8.6	6.8 ; 8.8	5.7 ; 8.8
Hypoglycaemic unawareness			
N	38 (100.0)	12 (100.0)	50 (100.0)
Often	2 (5.3)	0 (0.0)	2 (4.0)
Always	36 (94.7)	12 (100.0)	48 (96.0)

%: Percentage of subjects, BMI: Body mass index, I287: Insulin 287. IDeg: Insulin degludec, N: Number of subjects, SD: Standard deviation

有効性の結果

単回投与後及び定常状態における insulin 287 の薬物動態に関する要約を以下に示す。

- Insulin 287 の曝露量は 1 週間の投与間隔にわたって分布し、半減期から週 1 回投与が支持された。
- 5 週間投与後の insulin 287 の全体的な終末相の $t_{½}$（3 つすべての用量の幾何平均）は約 196 時間であった。
- Insulin 287 は、すべての用量において初回投与後 1 日以内に最高濃度を示した。
- Insulin 287 の定常状態における総曝露量及び C_{max} と最初の 1 週間の投与間隔における曝露量との間の比は約 2.0 であった。

- Insulin 287 の総曝露量は用量の増加に比例して増加し、対数変換した用量に対する傾きの推定値は、$AUC_{I287,0-168h,SS}$ が 0.83（95%信頼区間：0.56;1.10）、$C_{max,I287,SS}$ が 0.86（95%信頼区間：0.61;1.11）であった。
- $AUC_{I287,0-168h,SS}$ の総被験者内変動は insulin 287 とインスリン デグルデクで同程度であった。
  - 総変動係数（CV）は insulin 287 が 23%、インスリン デグルデクが 27%であった。

定常状態における insulin 287 の薬力学的作用の要約を以下に示す。

- Insulin 287 の血糖降下作用は臨床用量で 1 週間持続した。
- 定常状態における GIR 反応の平均（実測値）は、12 nmol/kg と比較して 20 nmol/kg 及び 24 nmol/kg の insulin 287 で増加した。
- 5 週間投与後におけるインスリン デグルデクと比較した insulin 287 の相対的生物学的有効性は以下のように推定された。
  - Insulin 287 については Day 30、インスリン デグルデクについては Day 30 及び Day 35 の平均に基づく相対的生物学的有効性：109%（95%信頼区間：81%; 146%）
  - Insulin 287 については Day 35、インスリン デグルデクについては Day 30 及び Day 35 の平均に基づく相対的生物学的有効性：93%（95%信頼区間：63%; 136%）
- GIR 反応の総被験者内変動は insulin 287 とインスリン デグルデクで同程度であった。

安全性の結果

- 本試験において insulin 287 の忍容性は良好であり、安全性の問題は認められなかった。
- 治験薬投与下で発現した有害事象
  - 計 43 例に 91 件の治験薬投与下で発現した有害事象が報告され、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治験薬投与下で発現した有害事象は筋骨格系関連の症状であった（19 例 21 件）
    - 過敏症反応、アレルギー反応又は注射部位反応の報告はなかった。
    - すべての治験薬投与下で発現した有害事象は、治験薬との因果関係が「可能性あり」（12 件）又は「なし」（79 件）と判定された。
- 治験薬投与下で発現した低血糖
  - 重大な低血糖の報告はなかった。
  - 37 例に 272 件の低血糖（ADA 分類による）が報告された。
    - 98 件が確定症候性低血糖、168 件が無症候性低血糖、1 件が推定症候性低血糖、5 件が疑似低血糖であった。
  - 20 例に 56 件の血糖値確定低血糖（ノボ ノルディスク社の分類による）が報告された。
    - 37 件が症候性低血糖、19 件が無症候性低血糖であった。
  - すべての投与群（insulin 287 群及びインスリン デグルデク群）における低血糖の持続時間の中央値は約 30 分間であった。
- 試験期間中、抗 insulin 287 特異抗体、抗ヒトインスリン抗体、抗 insulin 287 IgE 及び IgG4 抗体の増加が認められた。
- 本試験ではバイタルサイン、身体所見、臨床検査及び心電図について臨床的に問題となる異常は報告されなかった。

結論

2 型糖尿病患者を対象として、5 週間の insulin 287 の週 1 回投与及びインスリン デグルデクの 1 日 1 回投与の薬物動態特性及び薬力学的作用特性を検討した無作為割り付け、1 施設、ダブルダミー、二重盲検、実薬対照、反復投与、用量漸増試験から以下の結論が得られた。

- 本試験において insulin 287 の忍容性は良好であり、安全性の問題は認められなかった。
- Insulin 287 の曝露量は 1 週間の投与間隔にわたって分布し、半減期から週 1 回投与が支持された。
- Insulin 287 の血糖降下作用は臨床用量で 1 週間持続した。

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕及び必須文書の保管を含め ICH-GCP（1996 年 5 月）に従って実施した。

2.7.6.9 NN1436-4462

2.7.6.9.1 臨床試験概要

治験の標題

治験実施計画書の標題：2 型糖尿病患者を対象とした NNC0148-0287 C（インスリン イコデク、旧名称：insulin 287）の過量投与に対する低血糖反応を検討する試験

Clinicaltrials.gov に掲載された標題：A Research Study of How Overdosing of a New Once Weekly Medicine NNC0148-0287 C (Insulin 287) Influences the Blood Sugar Level in People With Type 2 Diabetes

試験 ID

NN1436-4462

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT03945656

UTN：
U1111-1214-2688

Paediatric status：
該当なし

EudraCT number：
2018-001993-74

開発のフェーズ

第 1 相

製剤

インスリン イコデク 4200 nmol/L、ノボペン 4 ペン型注入器

有効成分

インスリン イコデク（NNC0148-0287 C）

治験依頼者の名称

Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Office (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設数及び治験実施国

本試験はオーストリアの 1 施設で実施された。

公表文献（該当する場合）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

治験期間

開始日：2019 年 5 月 7 日
終了日：2021 年 9 月 27 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2021 年 11 月 24 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

背景及び根拠

本試験は、作用が長時間持続する新規の週 1 回投与インスリンアナログである NNC0148-0287 C（インスリン イコデク、旧名称：insulin 287）の開発プログラムの一環として、2 型糖尿病患者を対象に過量投与に対する低血糖反応を検討する目的で実施された。一般的に用いられる Basal インスリンアナログとの比較によってインスリン イコデクを評価するため、インスリン グラルギンを対照薬として用いた。各インスリンの定常状態において、被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量に相当する過量投与を行った。2 倍量は実臨床における偶発的な過量投与を再現するために設定し、3 倍量は重篤な

臨床的に問題となる低血糖を引き起こすのに十分な血糖降下作用を確実に得るために設定した。試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して本試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による国内の法的な要件に従った保険の適用を受けた。過量投与後の低血糖が誘発されている期間中は、治験実施医療機関においてグルコースクランプを用いて被験者を注意深く観察した。

目的、エンドポイント、estimand 及び統計手法

目的及びエンドポイント

本試験の主要目的及び副次的目的と、これらの目的を検討するために定義したエンドポイントを表 1 に示す。

表 1ー目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
主要目的 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク及びインスリン グラルギンの過量投与の低血糖誘発能を比較する。	**プライマリーエンドポイント**： 臨床的に問題となる低血糖（2 倍量） 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量投与後の臨床的に問題となる低血糖〔血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17、インスリン グラルギンは Day 4）から翌日のクランプ終了まで	あり／なし
	補足的セカンダリーエンドポイント： 臨床的に問題となる低血糖（3 倍量） 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 3 倍量投与後の臨床的に問題となる低血糖〔血糖値 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満〕	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 38、インスリン グラルギンは Day 11）から翌日のクランプ終了まで	あり／なし
副次的目的 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク及びインスリン グラルギンにより誘発した低血糖発現時における血漿中グルコースプロファイルを比較検討する。	**補足的セカンダリーエンドポイント**： PG_{nadir} 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の血漿中グルコース濃度の底値（nadir）	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	nmol/L
	補足的セカンダリーエンドポイント： PG（2.5 mmol/L 以下） 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が 2.5 mmol/L 以下に到達	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	あり／なし

目的	エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
	補足的セカンダリーエンドポイント： $t_{decline, PG 5.5 mmol/L - PG 3.0 mmol/L}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始から血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）に到達するまでの時間	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	時間
	補足的セカンダリーエンドポイント： $t_{decline, PG 5.5 mmol/L - PG nadir}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始から血漿中グルコース濃度の底値レベルに到達するまでの時間	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	時間
2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク及びインスリン グラルギンにより誘発した低血糖からの回復に必要な時間及びグルコース量を比較検討する。	**補足的セカンダリーエンドポイント**： $t_{recovery, PG nadir - PG 5.5 mmol/L}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が底値レベルから 5.5 mmol/L（100 mg/dL）に上昇するまでの時間	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	時間
	補足的セカンダリーエンドポイント： $AUC_{GIR, recovery, PG nadir - PG 5.5 mmol/L}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が底値レベルから 5.5 mmol/L（100 mg/dL）に回復するまでの期間におけるグルコース注入速度-時間曲線下面積	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	mg/kg
	補足的セカンダリーエンドポイント： $AUC_{GIR, recovery, PG 5.5 mmol/L, 0-6h}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与による低血糖からの回復後の血漿中グルコース濃度 5.5 mmol/L（100 mg/dL）における 6 時間のグルコース注入速度-時間曲線下面積	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	mg/kg

目的	エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク及びインスリン グラルギンにより誘発した低血糖発現時における低血糖に対する自覚、低血糖症状、拮抗ホルモン反応、バイタルサイン及び認知機能を比較検討する。	**補足的セカンダリーエンドポイント：** $PG_{nadir,investigator}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の治験責任医師の判断による血漿中グルコース濃度の底値	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	mmol/L
	補足的セカンダリーエンドポイント： 血漿中グルコース濃度 3.0 mmol/L 未満又は低血糖症状 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の血漿中グルコース濃度 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満又は低血糖症状	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	あり／なし
	補足的セカンダリーエンドポイント： $HA_{PG\ nadir}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の血漿中グルコース濃度の底値レベルおける低血糖に対する自覚	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	あり／なし
	補足的セカンダリーエンドポイント： $HSS_{PG\ 5.5\ mmol/L\ -\ PG\ nadir}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでの低血糖症状スコア（HSS）の変化量	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	検査スコア
	補足的セカンダリーエンドポイント： $C_{glucagon,\ PG\ nadir}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後に血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける血漿中グルカゴン濃度	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	pg/mL

目的	エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
	補足的セカンダリーエンドポイント： $C_{adrenaline,\ PG\ nadir}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける血漿中アドレナリン濃度	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	pg/mL
	補足的セカンダリーエンドポイント： $C_{noradrenaline,\ PG\ nadir}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける血漿中ノルアドレナリン濃度	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	pg/mL
	補足的セカンダリーエンドポイント： $C_{cortisol,\ PG\ nadir}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける血清中コルチゾール濃度	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	ng/mL
	補足的セカンダリーエンドポイント： $C_{GH,\ PG\ nadir}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける血清中成長ホルモン濃度	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	ng/mL
	補足的セカンダリーエンドポイント： $Pulse_{PG\ 5.5\ mmol/L\ -\ PG\ nadir}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでの脈拍数の変化量	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	拍／分

目的	エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
	補足的セカンダリーエンドポイント： DBP$_{\text{PG 5.5 mmol/L - PG nadir}}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでの拡張期血圧の変化量	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	mmHg
	補足的セカンダリーエンドポイント： SBP$_{\text{PG 5.5 mmol/L - PG nadir}}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでの収縮期血圧の変化量	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	mmHg
	補足的セカンダリーエンドポイント： DSST$_{\text{PG 5.5 mmol/L - PG nadir}}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでの**数字符号置換検査**（Digit Symbol Substitution Test：DSST）**のスコアの変化量**	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	正答数
	補足的セカンダリーエンドポイント： 4CRT (reaction time) $_{\text{PG 5.5 mmol/L – PG nadir}}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでの four-choice reaction time（4CRT）の結果（反応時間）の変化量	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	ミリ秒
	補足的セカンダリーエンドポイント： 4CRT (% correct answers) $_{\text{PG 5.5 mmol/L - PG nadir}}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでの 4CRT の結果〔正答率（%）〕の変化量	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	%

目的	エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
	補足的セカンダリーエンドポイント： $TMB_{PG\ 5.5\ mmol/L\ -\ PG\ nadir}$ 被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）から底値レベルに到達するまでのトレイルメイキングテスト Part B（Trail Making B: TMB）の変化量	被験者ごとに設定された最適な Basal インスリン投与量の 2 倍量及び 3 倍量投与後の低血糖誘発開始（インスリン イコデクは Day 17/Day 38、インスリン グラルギンは Day 4/Day 11）から翌日のクランプ終了まで	秒

データベースロック後に実施された追加の解析は「事後解析」の項に示す。

Estimand

本試験において estimand は定義されなかった。

統計手法

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）には、無作為割り付けされ、被験薬又は対照薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。例外的な場合には被験者を FAS から除外することを認めた。その場合、除外する正当な理由を文書化した。FAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」解析に寄与した。
- 安全性解析対象集団（SAS）には、被験薬又は対照薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。SAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

被験者数の設定

被験者数は、1 型糖尿病患者を対象として本試験と同様のデザインでインスリン デグルデクとインスリン グラルギンを比較した試験（NN1250-3538）に一部基づき設定した。さらに、インスリン イコデクを 2 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L を下回らない被験者の割合を 35%、インスリン グラルギンを 2 倍量投与後に血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L を下回らない被験者の割合を 10%、ならびに血糖値が 3.0 mmol/L を下回らないことに関し、インスリン イコデク投与後及びインスリン グラルギン投与後の相関を 0.2 と仮定した。最終的に、この被験者の割合に統計的な有意差を検出するための検出力として 80%以上確保するためには 41 例が必要であった。

プライマリーエンドポイント

プライマリーエンドポイントは記述的に要約し、ロジットリンク関数を用いたロジスティック回帰モデルにより解析した。このモデルでは、治療及び時期を固定効果、被験者を変量効果とした。

補足的セカンダリーエンドポイント

すべての補足的セカンダリーエンドポイントを記述的に要約した。予定された低血糖反応の評価〔低血糖に対する自覚、低血糖症状スコア（HSS）、拮抗ホルモン濃度、バイタルサイン及び認知検査〕に関するエンドポイントについては、ベースライン評価も記述的に要約した。

- 3 倍量投与時の臨床的に問題となる低血糖は、プライマリーエンドポイントと同じ方法で解析した。
- 血漿中グルコース濃度の底値（nadir）及び血漿中グルコース濃度の底値レベルでの拮抗ホルモン反応については、治療及び時期を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて、対応する投与量のインスリン イコデクとインスリン グラルギンを比較した。エンドポイントを解析前に対数変換する乗法モデルを用いた。各治療の平均の推定値及び治療間差の推定値と対応する 95%信頼区間を元のスケールに逆変換し、幾何平均の推定値、治療間の比の推定値及び治療間の比の 95%信頼区間を示した。
- HSS、バイタルサイン、DSST、4CRT 及び TMB に関するエンドポイントについては、血漿中グルコース濃度の底値と同じ方法で、対応する投与量のインスリン イコデクとインスリン グラルギンを比較し

た。なお、低血糖誘発開始前における血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L（100 mg/dL）の時点での値を共変量とする加法モデル（解析前にエンドポイントを対数変換しない）を用いた。

薬物動態／薬力学モデリング

インスリン イコデクの母集団薬物動態モデルから予測した個々の血清中インスリン イコデク濃度-時間プロファイルを用いて、通常量、2 倍量及び 3 倍量を投与後の投与間隔における被験者ごとの AUC 及び C_{max} を算出した。AUC 及び C_{max} を期間（通常量、2 倍量及び 3 倍量）別に要約し、2 倍量／通常量の比及び 3 倍量／通常量の比を算出し、要約した。インスリン グラルギンの母集団薬物動態モデルから予測した個々の血清中インスリン グラルギン濃度-時間プロファイルについても同様の計算を行った。

安全性に関する評価

インスリン イコデク投与期間中及びインスリン グラルギン投与期間中に発現した有害事象及び低血糖（グルコースクランプ中に誘発された低血糖は除く）は、記述統計量を用いて要約した。

事後解析

血漿中グルコース濃度が 3.0 mmol/L まで低下した時点でのアドレナリン、コルチゾール、ノルアドレナリン濃度について、治療及び時期を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて、対応する投与量のインスリン イコデクとインスリン グラルギンを比較した。エンドポイントを解析前に対数変換する乗法モデルを用いた。

治験方法

本試験は、メトホルミン併用／非併用下において Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク及びインスリン グラルギンの過量投与を比較検討する、無作為割り付け、1 施設、非盲検、2 期クロスオーバー、反復投与試験であった。本試験への組み入れ時にメトホルミンと他の経口糖尿病薬で治療中であった被験者は、観察期間を開始する前に 14 日以上の経口糖尿病薬の wash-out 期間を設けた。無作為割り付け前の 3～28 日間の観察期間において、被験者ごとに Basal インスリンとしてのインスリン グラルギンの投与量を設定し、最適化した。この投与量を通常量として、インスリン イコデクの投与量を設定し（1：1 での同単位切り替え）、2 倍量及び 3 倍量を算出した。

被験者を 2 つの投与順序のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けた。

- 投与順序 A：6 週間のインスリン イコデク投与期間、5～7 週間の wash-out 期間、12 日間のインスリン グラルギン投与期間及び 4～10 日間の事後調査期間
- 投与順序 B：、12 日間のインスリン グラルギン投与期間、4～11 日間の wash-out 期間、6 週間のインスリン イコデク投与期間及び 39～45 日間の事後調査期間

各治験薬の初回投与は入院下で実施した。インスリン イコデクについてはより速やかに定常状態に到達するように、被験者は初回投与時のみ増量した用量（インスリン イコデクの通常量の 2 倍量）の投与を受けた。

インスリン イコデク又はインスリン グラルギンの過量投与により最大の血糖降下作用が期待できる期間にグルコースクランプを実施する「低血糖来院」に、定常状態においてそれぞれの過量投与を行った。

血漿中グルコース濃度及び拮抗ホルモンの定期的な評価、及び薬物動態解析のため、低血糖が誘発されている期間及び正常血糖値（5.5 mmol/L）への回復期間に血液検体を採取した。血漿中グルコース濃度の底値レベルに到達するまでの特定の血漿中グルコース濃度の時点で、低血糖評価、バイタルサイン（脈拍数、拡張期血圧、収縮期血圧）の評価、認知検査（TMB、DSST、4CRT）を実施した。血漿中グルコース濃度の底値を 15 分間維持し、この期間に血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける低血糖反応を評価した。

インスリン グラルギンの過量投与後、ならびに 2 倍量のインスリン イコデク及び 3 倍量のインスリン イコデクの投与後に、被験者は事前に規定した短期間の観察のために入院した（インスリン グラルギンは 35 時間以上、2 倍量のインスリン イコデクは 72 時間以上、3 倍量のインスリン イコデクは 96 時間以上）。

被験者の血糖値を観察するため、すべての被験者に持続血糖測定器を提供した。

計画及び解析された被験者数

予定無作為割り付け被験者数は 43 例であり、プライマリーエンドポイントを達成するためにはこのうち 41 例が試験を完了する必要があった。実際の無作為割り付け被験者数は 43 例であり、投与順序 A に無作為に割り付けられた 1 例が、最初の投与期間（インスリン イコデク）に試験の参加を中止した。43 例がインスリン イコデクの投与を受け、42 例がインスリン グラルギンの投与を受けた。FAS 及び SAS には 43 例の無作為割り付けされたすべての被験者が含まれた。

診断ならびに主要な選択基準及び除外基準

主な選択基準

- 同意取得時点で 18 歳以上 72 歳以下の男性又は女性
- BMI（kg/m^2）が 18.5 以上 37.9 以下の被験者
- スクリーニングの 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断された被験者
- HbA1c が 9. 0%（75 mmol/mol）以下の被験者
- 現在の 1 日総インスリン投与量が 0.2 単位/kg/日以上 1.0 単位/kg/日以下の被験者

主な除外基準

- 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がある被験者
- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法を行っていない女性
- 被験者の安全性を脅かす、試験の結果に影響を与える、治験実施計画書の遵守を困難にする可能性があると治験責任医師が判断する、臨床的に問題となる呼吸器系、代謝系、腎、肝、消化器系、内分泌系疾患（糖尿病に関連する疾患を除く）を有する又は既往歴を有する被験者。ただし、これらの疾患を有する被験者で、安定した治療を受け、十分にコントロールされていると治験責任医師が判断する場合には組み入れ可能とした。

低血糖誘発基準（「いいえ（no）」でなければならない）

- 低血糖誘発前 24 時間以内に低血糖〔血糖値 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満〕が認められる
- 試験の結果に影響を与える、又は被験者に容認できない危険を及ぼ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）

治験薬、用量、投与方法及びロット番号

インスリン イコデクはノボペン 4 ペン型注入器（3 mL カートリッジを装着）を用いて週 1 回皮下投与した。対照薬であるインスリン グラルギンは 3 mL ソロスターペン型注入器を用いて 1 日 1 回皮下投与した。被験者の Basal インスリン投与量は、観察期間中の血糖自己測定値に基づくインスリン グラルギンの投与量により設定した。インスリン イコデクの投与量は、効力が同等となるように、各被験者のインスリン グラルギンの投与量に基づき決定した。すなわち、インスリン イコデク週 1 回投与の投与量はインスリン グラルギン 1 日 1 回投与の投与量の 7 倍量とした。低血糖の誘発には 2 倍量及び 3 倍量を用いた。

表 2－被験薬

治験薬	単位、力価	ロット番号	有効期限
NNC0148-0287 C（インスリン イコデク）	4200 nmol/mL	HLDG018	2021 年 6 月 13 日
		KW59E02	2022 年 12 月 19 日
インスリン グラルギン（ランタス注）	100 単位/mL	8F5875A	2021 年 7 月 31 日
		0F7356A	2023 年 8 月 31 日

投与期間

インスリン イコデクの投与期間は 6 週間、インスリン グラルギンの投与期間は 12 日間であった。

各被験者のスクリーニングから事後調査までの総試験期間は計 90～203 日であった。投与期間（初回投与から事後調査まで）は最長 15 週間であった。

結果の要約及び結論

被験者背景及びベースライン特性

主な被験者背景及びベースライン特性を表 3 に示す。

表 3　　被験者背景及びベースライン特性

Number of subjects	43
% Male	72.1%
Mean age (years)	56.28
Mean BMI (kg/m^2)	28.50
Mean duration of diabetes (years)	13.53
Mean HbA_{1c} (%)	7.23

薬物動態及び薬力学的作用の結論

低血糖の誘発

- 2 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンは、それぞれ 39.5%及び 35.7%の被験者において臨床的に問題となる低血糖を引き起こした（投与群間のオッズ比：1.28、p=0.63）。
- 3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンは、それぞれ 52.6%及び 70.0%の被験者において臨床的に問題となる低血糖を引き起こした（投与群間のオッズ比：0.48、p=0.14）。
- 2 倍量投与後の PG_{nadir} の平均値は、インスリン イコデク（3.2 mmol/L）とインスリン グラルギン（3.3 mmol/L）で同程度であった（投与群間の比の推定値：0.97、p=0.07）。
- 3 倍量投与後の PG_{nadir} の平均値は、インスリン グラルギン（2.88 mmol/L）と比較してインスリン イコデク（3.11 mmol/L）で統計的に有意に高かった（投与群間の比の推定値：1.07、p=0.0002）。
- 血漿中グルコース濃度が 5.5 mmol/L から 3.0 mmol/L に低下するまでの時間は、インスリン イコデクとインスリン グラルギンで同程度であった。
  - 2 倍量：インスリン イコデクで 4.8 時間（SD：4.6 時間）、インスリン グラルギンで 5.7 時間（SD：3.2 時間）
  - 3 倍量：インスリン イコデクで 3.7 時間（SD：4.1 時間）、インスリン グラルギンで 3.1 時間（SD：2.9 時間）

低血糖からの回復

- 血漿中グルコース濃度が底値レベルから 5.5 mmol/L に回復するまでの時間は、インスリン イコデクとインスリン グラルギンで同程度であった。
  - 2 倍量：インスリン イコデクで 29.40 分（SD：9.2 分）、インスリン グラルギンで 22.15 分（SD：6.0 分）
  - 3 倍量：インスリン イコデクで 24.89 分（SD：8.5 分）、インスリン グラルギンで 24.41 分（SD：7.4 分）
- 血漿中グルコース濃度が底値レベルから 5.5 mmol/L まで回復するために必要なグルコース量はインスリン イコデクとインスリン グラルギンで同程度であった。
  - 2 倍量投与時の $AUC_{GIR,recovery}$：インスリン イコデクで 139.3 mg/kg（SD：33.8 mg/kg）、インスリン グラルギンで 110.71 mg/kg（SD：27.3 mg/kg）
  - 3 倍量投与時の $AUC_{GIR,recovery}$：インスリン イコデクで 116.19 mg/kg（SD：31.8 mg/kg）、インスリン グラルギンで 114.84 mg/kg（SD：29.1 mg/kg）

臨床的に問題となる低血糖又は低血糖症状が認められた被験者における低血糖に対する反応

- 低血糖に対する自覚（血漿中グルコース濃度の底値レベル時又は低血糖症状発現時に「低血糖であると感じること」）
  - 2 倍量：低血糖を自覚した被験者は、2 倍量のインスリン グラルギン投与後（52.6%）と比較して 2 倍量のインスリン イコデク投与後（70.0%）で多かった。
  - 3 倍量：低血糖を自覚した被験者は、3 倍量のインスリン イコデク投与後（45.0%）と 3 倍量のインスリン グラルギン投与後（51.7%）で同程度であった。
- 低血糖誘発時の低血糖症状スコアは、インスリン イコデクとインスリン グラルギンで同様に増加した。
  - 2 倍量：血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける投与群間の差の推定値：-0.26、p=0.88
  - 3 倍量：血漿中グルコース濃度の底値レベルにおける投与群間の差の推定値：0.46、p=0.77

- 交感神経副腎系ホルモン及びコルチゾールの反応は、3 倍量投与後ではインスリン グラルギンと比較してインスリン イコデクでやや大きかった。3 倍量投与後、血漿中グルコース濃度 3.0 mmol/L 及び底値レベルにおけるコルチゾール、ならびに血漿中グルコース濃度 3.0 mmol/L におけるアドレナリンについて統計的な有意差が認められた。
- 2 倍量及び 3 倍量の投与による低血糖誘発時のグルカゴン及び成長ホルモンの反応は、インスリン イコデクとインスリン グラルギンで同様に増加した。
- 3 倍量投与による低血糖誘発時に、インスリン イコデクとインスリングラルギンにおいて同程度かつわずかな脈拍の増加が認められた。
- 2 倍量及び 3 倍量投与後のいずれにおいても、低血糖発現時の全体的な認知機能の低下はインスリン イコデクとインスリン グラルギンで同程度であった。

安全性の結果

有害事象

- 計 85 件の有害事象が報告された。
  - インスリン イコデクの投与期間：24 例 52 件（曝露期間 100 人・年あたり 1089.67 件）
  - インスリン グラルギンの投与期間：13 例 33 件（曝露期間 100 人・年あたり 2128.54 件）
- 最も高頻度で報告された有害事象は頭痛（16 例 38 件）であり、インスリン イコデクの投与期間では 13 例 25 件が報告された。
- 投与期間において重篤な有害事象の報告はなかった。
- 試験期間において重度の有害事象は報告されず、大部分の有害事象は軽度（69 件）であり、残りの事象は中等度（16 件）であった。
- 1 件（糖尿病性足潰瘍）を除くすべて有害事象が、試験終了時に回復と報告された。

低血糖（クランプ期間以外）

- 被験者 27 例に計 134 件の低血糖が報告され、そのうち 40 件が夜間低血糖であった。
- 重大な低血糖の報告はなかった。
- 臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数はインスリン イコデクとインスリン グラルギンで同程度であった。

抗体

- 試験期間中、43 例中 9 例（20.9%）で投与前から抗インスリン イコデク抗体が認められ、21 例（48.8%）で投与により産生された抗インスリン イコデク抗体が認められた。

その他の安全性評価

- 最終評価時点において、バイタルサイン、心電図及び身体所見に臨床的に問題となる異常は認められなかった。

結論

2 型糖尿病患者を対象として、2 倍量及び 3 倍量のインスリン イコデク及びインスリン グラルギンの検討を行った無作為割り付け、1 施設、非盲検、2 期クロスオーバー、反復投与試験から以下の結論が得られた。

- 2 倍量又は 3 倍量のインスリン イコデクは、インスリン グラルギンと比較して低血糖のリスクを増加させなかった。
- 低血糖発現時の症状及び認知反応はインスリン イコデクとインスリン グラルギンで同程度であり、内分泌反応はインスリン グラルギンと比較してインスリン イコデクでやや大きかった。
- 本試験では、インスリン イコデクは良好な忍容性を示し、新たな安全性の問題は認められなかった。

報告書作成日及び版番号

2022 年 3 月 2 日、第 1.0 版

準拠に関する記述

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕、必須文書の保管を含め ICH-GCP（ステップ 4、2016 年 11 月）及び 21 CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.10 NN1436-4569

2.7.6.10.1 臨床試験概要

治験の標題

2 型糖尿病患者を対象としたインスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性を検討する試験

試験 ID

NN1436-4569

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT04582435

UTN：
U1111-1244-4346

Paediatric status：
該当なし

EudraCT number：
2019-004606-10

開発のフェーズ

第 1 相

製剤

インスリン イコデク 700 単位/mL、PDS290 ペン型注入器

有効成分

インスリン イコデク（NNC0148-0287 C）

治験依頼者の名称

Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Denmark.
Novo Nordisk A/S, Clinical Transparency and Medical Writing Office (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設数及び治験実施国

本試験はオーストリアの 1 施設で実施された。

公表文献（該当する場合）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

治験期間

開始日：2020 年 10 月 16 日
終了日：2022 年 4 月 20 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2022 年 6 月 7 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

背景及び根拠

本試験は、作用が長時間持続する新規の週 1 回投与インスリンアナログであるインスリン イコデクの第 1 相試験プログラムの一環として、2 型糖尿病患者を対象にインスリン イコデク週 1 回皮下投与の定常状態における薬物動態特性及び薬力学的作用特性を検討する目的で実施された。詳細に定義され、安定した糖代謝条件の下で、治験薬の薬力学的反応を評価できるように正常血糖グルコースクランプ法を用いた。投与間隔全体の血糖降下作用は、薬物動態／薬力学モデリングを用いて推定した。

試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して本試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による国内の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的、エンドポイント、estimand 及び統計手法

目的及びエンドポイント

本試験の主要目的及び副次的目的と、これらの目的を検討するために定義したエンドポイントを表 1 に示す。

表 1－目的及びエンドポイント

目的	エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
主要目的 • 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク週 1 回皮下投与の定常状態における薬物動態特性を検討する。	**プライマリーエンドポイント**： 定常状態における 1 投与間隔の血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線下面積（$AUC_{Ico,\tau,SS}$）	Day 50 の治験薬投与後 0～168 時間	pmol*h/L
• 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク週 1 回皮下投与の定常状態における薬物動態特性を検討する。	**薬物動態に関する補足的セカンダリーエンドポイント**： 定常状態における 1 投与間隔の血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線下面積（$AUC_{Ico,\tau,SS}$）	Day 36 及び Day 43 の治験薬投与後 0～168 時間	pmol*h/L
	投与量で除した、定常状態における 1 投与間隔の血清中インスリン イコデク濃度–時間曲線下面積（投与量で補正した $AUC_{Ico,\tau,SS}$）	Day 50 の治験薬投与後 0～168 時間	(pmol*h/L)/(U/kg)
	定常状態における 1 投与間隔の最高血清中インスリン イコデク濃度（$C_{max,Ico,SS}$）	Day 36、Day 43 及び Day 50 の治験薬投与後 0～168 時間	pmol/L
	投与量で除した、最終投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度（投与量で補正した $C_{max,Ico,SS}$）	Day 50 の治験薬投与後 0～168 時間	(pmol/L)/(U/kg)
	最終投与後の最高血清中インスリン イコデク濃度到達時間（$t_{max,Ico,SS}$）	Day 50 の治験薬投与後 0～168 時間	時間
	定常状態におけるインスリン イコデクの終末相半減期（$t_{½,Ico,SS}$）	治験薬の最終投与（Day 50）後の血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線において対数変換により線形に近似される終末部分	時間
副次的目的 • 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク週 1 回皮下投与の定常状態における薬力学的作用特性を検討する。	**薬力学的作用に関する補足的セカンダリーエンドポイント** 定常状態における投与後 0～36 時間のグルコース注入速度–時間曲線下面積（$AUC_{GIR,0-36h,SS}$）	Day 36 の治験薬投与後 0～36 時間	mg/kg
	定常状態における投与後 40～64 時間のグルコース注入速度–時間曲線下面積（$AUC_{GIR,40-64h,SS}$）	Day 43 の治験薬投与後 40～64 時間	mg/kg

目的	エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
	定常状態における投与後 144～168 時間のグルコース注入速度–時間曲線下面積（$AUC_{GIR,144-168h,SS}$）	Day 50 の治験薬投与後 144～168 時間	mg/kg
	モデルに基づく、定常状態における 1 投与間隔のグルコース注入速度-時間曲線下面積（$AUC_{GIR,\tau,SS,model}$）	Day 50 の治験薬投与後 0～168 時間	mg/kg

略語: AUC = area under the curve（曲線下面積）; C = concentration（濃度）; GIR = glucose infusion rate（グルコース注入速度）; h = hours; Ico = insulin icodec（インスリン イコデク）; inf = infinity; kg = kilogram; L = litre; max = maximum; mg = milligram; pmol = pico mol; s.c. = subcutaneous（皮下投与）; SS = steady state（定常状態）; t = time（時間）; τ = dosing interval（投与間隔）; U = units（単位）

Estimand

本試験において estimand は定義されなかった。

統計手法

解析対象集団

- 最大の解析対象集団（FAS）：被験薬に割り付けられ、被験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。被験者が実際に投与を受けた治療に基づき解析した。
- 安全性解析対象集団（SAS）：被験薬に割り付けられ、被験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。被験者が実際に投与を受けた治療に基づき解析した。

被験者数の設定

固定の用量グループを用いて実施した過去の試験に基づき、対数変換した $AUC_{Ico,ss}$ の標準偏差（SD）を 0.33 と仮定して症例数を算出した。ただし、本試験では個別に設定した用量を被験者に投与することとしたことから、過去の試験よりも対数変換した $AUC_{Ico,\tau,SS}$ の SD が大きくなると考えられた。また、3 つの用量グループ（≤0.35 単位/kg/day、>0.35 単位/kg/day～0.5 単位/kg/day、>0.5 単位/kg/day）それぞれに少なくとも 8 例の被験者を登録することを目標として、被験者を観察期間の終了時点における個々のインスリ デグルデクの 1 日用量に基づき組み入れた。プライマリーエンドポイントのデータを有する被験者数（N）及び対数変換した $AUC_{Ico,\tau,SS}$ の SD の異なる組み合わせについて、90%以上の確率で得られるプライマリーエンドポイントの幾何平均に対する 95%信頼区間の下限及び上限の検討に基づき、被験者数を算出した。SD を 0.45、プライマリーエンドポイントのデータを有する被験者数（N）を 39 例と仮定すると、90%以上の確率で得られる幾何平均の 95%信頼区間は、0.85～1.18 倍になる。これは、本試験の主要目的を裏付けるのに十分であると考えられた。プライマリーエンドポイントのデータを有する被験者を 39 例得ることを目標とするため、45 例の被験者に治験薬の投与を行う計画とした。

プライマリーエンドポイント

- プライマリーエンドポイントである $AUC_{Ico,\tau,SS}$ は、最終投与後 0～168 時間の実測値及び実際の測定時間に基づく線形台形法を用いて、血清中インスリン イコデク濃度-時間曲線下面積として算出した。
- インスリン イコデクの用量比例性は、プライマリーエンドポイントについて対数変換した投与量に対する対数変換したエンドポイントの線形回帰モデル（パワーモデル）を用いて評価した。

薬力学的作用の評価

インスリン イコデクの薬力学的作用に関するエンドポイントは、Day 36 のインスリン イコデク投与後 0～36 時間、Day 43 の投与後 40～64 時間、Day 50 の投与後 144～168 時間の定常状態において得られた個々のグルコース注入速度（GIR）プロファイルから求めた。GIR-時間曲線下面積は、階段関数を用いて算出した。エンドポイントは記述統計量を用いて要約した。クランプの品質については、精度（precision）及び目標値からの乖離（control deviation）により評価した。これらのパラメータは、記述統計量を用いて要約した。

薬物動態の評価

薬物動態に関するエンドポイントは、それぞれの投与間隔（初回投与後又は定常状態）のインスリン濃度-時間曲線から求めた。$AUC_{Ico,\tau,SS}$ 及び $C_{max,Ico,SS}$ は、補正なし及び投与量で補正した数値の両方を示した。

エンドポイントは、記述統計量を用いて要約した。$C_{max,Ico,SS}$の用量比例性は、プライマリーエンドポイントで記載したようにパワーモデルを用いて評価した。被験者内変動は、Day 36、Day 43 及び Day 50 の投与後の $AUC_{Ico,\tau,SS}$及び $C_{max,Ico,SS}$について被験者内変動係数〔CV（%）〕の平均値及びその 95%信頼区間を用いて評価した。

薬物動態／薬力学モデリング

血清中インスリン イコデク濃度の定常状態到達に関する評価、及び定常状態での 1 週間にわたるインスリン イコデクの血糖降下作用の評価のため、薬物動態／薬力学モデリングを実施した。逐次的な母集団薬物動態／薬力学モデリングアプローチを適用した。個々の薬物動態パラメータ及び薬力学的作用パラメータを用いて補間を行い、各被験者の 1 週間にわたる定常状態の GIR プロファイルを得た。これらのプロファイルを用いて、1 週間にわたる定常状態の GIR プロファイルの平均曲線をプロットし、薬力学的作用に関する補足的セカンダリーエンドポイントである $AUC_{GIR,\tau,SS,model}$を被験者ごとに求めた。また、1 週間のそれぞれの日について 1 日あたりの $AUC_{GIR,SS,model}$の割合を算出、要約及びプロットすることにより、定常状態における 1 週間の血糖降下作用の分布を検討した。

データベースロック前の予定された解析からの変更

- 大部分の被験者においてインスリン イコデクの投与量が変更されたことから、薬物動態パラメータである $AUC_{Ico,\tau,SS}/AUC_{Ico,0\text{-}168,FD}$、$C_{max,Ico,SS}/C_{max,Ico,FD}$及び相対的 $C_{Ico,trough}$を除外した。

データベースロック後の予定された解析からの変更及び事後解析

- 異なる投与量のインスリン イコデクを投与した被験者間の定常状態における $AUC_{Ico,\tau,SS}$及び $C_{max,Ico,SS}$の違いをより容易に比較できるように、Day 36、Day 42、Day 50 の投与後（薬物動態測定用検体の規定採取時間：0、15、24、36、60 及び 168 時間）において投与量で補正した $AUC_{Ico,\tau,SS}$及び $C_{max,Ico,SS}$を算出した。

治験方法

本試験は、2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性を検討する、1 施設、非盲検、1 期、反復投与試験であった。3 週間までのスクリーニング期間の後、被験者は 1～8 週間の観察期間に入った。観察期間では、事前に規定した血糖自己測定値の目標値〔80～126 mg/dL（4.4～7.0 mmol/L）〕の達成を目指して、1 日 1 回投与のインスリン デグルデクの投与量を調節した。血糖コントロールの達成後、被験者を治験薬に割り付け、8 週間の投与期間において治験薬の週 1 回投与を行い、その後に 5 週間の事後調査期間に入った。被験者は初回投与及び最終投与の後にインスリン イコデクの薬物動態プロファイル評価のため入院した。また、各投与前及び最終投与前の 2 週間の定常状態における決められた時点でも薬物動態測定用検体を採取した。正常血糖グルコースクランプを用いて、定常状態における薬力学的作用特性を評価した。3 回の正常血糖グルコースクランプを実施し、168 時間にわたる 1 週間の投与間隔のうち 84 時間の血糖降下作用をカバーした。治験薬投与直後に 36 時間クランプ、最大の血糖降下作用が得られると予測される付近に 24 時間クランプ、及び投与間隔の終了時点において 24 時間クランプを実施した。投与間隔を網羅する総血糖降下作用は、薬物動態／薬力学モデリングを用いて推定した。

計画及び解析された被験者数

45 例の被験者を治験薬に割り付ける計画であった（被験者数の設定に上述したように、3 つの用量グループそれぞれに少なくとも 8 名の被験者を登録することとした）。69 例がスクリーニングを受け、46 例がインスリン イコデクの投与を受けた。17 例がスクリーニング不適格例であり、6 例が治験薬の投与を受ける前に治験を中止・脱落した。治験薬の投与を受けた 46 例中 42 例が試験を完了した。FAS 及び SAS には 46 例の被験者が含まれた。

診断ならびに主要な選択基準及び除外基準

主な選択基準

- 男性又は女性
- 同意取得時点で 18 歳以上 75 歳以下の被験者
- BMI（kg/m^2）が 18.0 以上 38.0 以下の被験者
- スクリーニングの 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断された被験者
- HbA1c が 9%（75 mmol/mol）以下の被験者
- スクリーニングの 90 日以上前から、安定した用量で以下のいずれかの糖尿病治療薬／療法の併用又は非併用下で、現在の 1 日 Basal インスリン投与量が 0.2 単位/kg/日以上の被験者

- メトホルミン製剤
- その他の経口糖尿病薬
  - DPP-4 阻害薬
  - SGLT2 阻害薬
  - 経口の配合薬（個々の経口糖尿病薬が使用可能とされていること）
- 経口剤又は注射剤の GLP-1 受容体作動薬

主な除外基準

- 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がある被験者
- 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法を行っていない女性

被験薬、用量、投与方法及びロット番号

インスリンイコデク（表 2）の投与は、来院 4、来院 7～10（来院 10A～10H）、来院 11、来院 13 及び来院 15 に治験実施医療機関において訓練を受けた治験スタッフが行った。インスリン イコデクは左大腿に皮膚をつまみ上げて注射した。左大腿の注射部位は毎回変更することが推奨された。

表 2－被験薬のロット番号及び有効期限

被験薬	投与量	ロット番号	有効期限
インスリン イコデク 700 単位/mL 3 mL PDS290 ペン型注入器	観察期間における 1 日 1 回投与のインスリン デグルデクの投与量に基づき、被験者ごとに個別に設定した投与量を用いた	KX51162	2022 年 10 月 15 日

投与期間

本試験における各被験者の総試験期間は 17 週間であった。観察期間又は投与期間を延長した被験者における治験期間は最長 32 週間であった。

結果の要約及び結論

被験者背景及びベースライン特性

被験者背景及びベースライン特性を表 3 に示す。

表 3　　被験者背景及びベースライン特性

	Total
Number of subjects	46
Age (years)	
N	46
Mean (SD)	60.0 (8.8)
Median	60.5
Min ; Max	38 ; 74
Ethnicity, N (%)	
N	46 (100.0)
Not hispanic or latino	46 (100.0)
Race, N (%)	
N	46 (100.0)
White	44 (95.7)
Asian	1 (2.2)
Asian indian	1 (2.2)
Sex, N (%)	
N	46 (100.0)
Male	35 (76.1)
Female	11 (3.9)
Body weight (kg)	
N	46
Mean (SD)	91.81 (13.28)
Median	93.90
Min ; Max	64.7 ; 114.2
BMI (kg/m^2)	
N	46
Mean (SD)	30.24 (4.07)
Median	29.62
Min ; Max	22.84 ; 38.66
Duration of diabetes (years)	
N	46
Mean (SD)	16.01 (6.63)
Median	15.31
Min ; Max	1.94 ; 35.95
HbA1c (%)	
N	46
Mean (SD)	7.58 (0.74)
Median	7.60
Min ; Max	5.3 ; 8.9

Abbreviations: BMI = body mass index; HbA1c = glycated haemoglobin; kg = kilogram; m = metres; max = maximum; min = minimum; N = number of subjects; SD = standard deviation.

薬物動態及び薬力学的作用の結果

定常状態におけるインスリン イコデクの薬物動態に関する結論

- 定常状態におけるインスリン イコデクの曝露量は 1 週間の投与間隔にわたって分布し、投与から約 18 時間後にピークに達した後、徐々に低下した。
- $AUC_{Ico,\tau,SS}$ 及び $C_{max,Ico,SS}$ の傾きは 1 と比較して有意な差が認められなかったことから、インスリン イコデクの用量比例性が支持された。
  - $AUC_{Ico,\tau,SS}$ の傾きの推定値：0.96（95%信頼区間：0.80; 1.12）、p=0.6414
  - $C_{max,Ico,SS}$ の傾きの推定値：1.05（95%信頼区間：0.88; 1.22）、p=0.5912
- $AUC_{Ico,\tau,SS}$ 及び $C_{max,Ico,SS}$ における週ごとの被験者内変動は小さかった。
  - $AUC_{Ico,\tau,SS}$ に関する被験者内変動（CV%）の平均：5.90（95%信頼区間：4.95; 6.84）

- $C_{max,Ico,SS}$に関する被験者内変動（CV%）の平均：8.25（95%信頼区間：6.78; 9.72）
- $t_{max,Ico,SS}$の中央値は 15.1 時間であった。
- $t_{½,Ico,SS}$（幾何平均）は 155 時間であった。
- インスリン イコデクは、週 1 回投与開始後 3～4 週間で定常状態に達した。

定常状態でのインスリン イコデクの薬力学的作用に関する結論

- インスリン イコデクの血糖降下作用は、臨床用量で 1 週間持続した。
- インスリン イコデクの血糖降下作用は、1 週間の投与間隔にわたって均等であることが示された。

安全性の結果

本試験において、インスリン イコデクに関連する新たな安全性の問題は認められなかった。

- 投与期間において、24 例に 43 件の有害事象が報告された。
  - 有害事象は 10 種類の器官別大分類に分布しており、特定の器官別大分類に多く発現することはなかった。
  - 重篤な有害事象又は重度の有害事象の報告はなかった。
  - 8 件の事象が、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。
  - 非重篤な全身性の過敏症反応を発現した 3 例の被験者が治験薬の投与を中止し、2 件の事象は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。
  - 2 例の被験者が軽度の注射部位反応を発現した。
- 投与期間において、12 例に 21 件の低血糖が報告された。
  - 18 件がレベル 1 の低血糖であり、3 件がレベル 2 の低血糖であった。
  - 重大な低血糖（レベル 3）の報告はなかった。

抗体

抗体の結果に関する主な結論を以下に示す。

- 治験薬の投与を受けた 46 例の被験者から得られ、測定が行われた 45 件の検体のうち、14 件において治験薬投与開始時（来院 4）に抗インスリン イコデク抗体陽性が認められた。
  - このうち 12 件の検体では、抗ヒトインスリン抗体との交叉反応性も陽性であった。
- 24 例の被験者において、抗インスリン イコデク抗体は、投与開始時（来院 4、Day 1）に陰性であり、治験終了来院（来院 22）／事後調査来院（来院 22Y）時に陽性であった。
- 治験薬の投与を受けた 46 例の被験者のうち 40 例において、抗インスリン イコデク抗体陽性が治験薬投与後に 1 回以上認められた。

結論

2 型糖尿病患者に個別に調整した用量のインスリン イコデクを投与した時の、インスリン イコデクの薬物動態特性及び薬力学的作用特性を検討した、1 施設、非盲検、1 期、反復投与試験から以下の結論が得られた。

- インスリン イコデクの曝露量の 1 週間にわたる分布及び半減期から、週 1 回投与が支持される。
- インスリン イコデクの定常状態における血糖降下作用は、1 週間の投与間隔にわたって均等であることが示された。
- インスリン イコデクの血糖降下作用は臨床用量で 1 週間持続した。

報告書作成日及び版番号

2022 年 9 月 7 日、第 1.0 版

準拠に関する記述

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕、必須文書の保管を含め ICH-GCP（ステップ 4、2016 年 11 月）及び CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.11 NN1436-4465

2.7.6.11.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880, Bagsvaerd, Denmark
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

製剤

Insulin 287、4200 nmol/mL、PDS290 プレフィルドペン型注入器

有効成分

NNC0148-0287 処方 C（insulin 287）

試験 ID

NN1436-4465

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT03951805

UTN：
U1111-1219-5474

Paediatric status：
該当なし

IND number：
137406

EudraCT number：
2018-003406-11

治験の標題

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

治験責任医師名

Dr. Ildiko Lingvay, M.D., M.P.H., M.S.C.S
UT Southwestern Medical Center

治験実施施設（スクリーニング実施施設数／被験者の無作為割り付け実施施設数）

本試験は以下の 7 ヵ国で実施した：
クロアチア：4/4
ドイツ：9/9
ハンガリー：3/3
ポーランド：4/4
スロバキア：6/5
スペイン：4/4
米国：12/9

公表文献（引用文献）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

開発のフェーズ

第 2 相

治験期間

開始日：2019 年 5 月 9 日
Primary completion date：2019 年 12 月 12 日
終了日：2020 年 1 月 17 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2020 年 2 月 13 日時点の臨床データベース及び 2020 年 3 月 1 日時点の ARGUS データベースのデータに基づいている。

報告書作成日

2020 年 6 月 10 日

本試験の科学的背景及び根拠

NNC0148-0287 処方 C（以下、insulin 287）は週 1 回投与する Basal インスリン製剤として開発することを目的とした、作用が長時間持続する皮下投与用の新規インスリンアナログである。現在、作用持続時間が最も長い Basal インスリン製剤としては、1 日 1 回投与する製剤がある。徐放性製剤又は作用が長時間持続する化合物の開発により、様々な治療領域において患者のコンプライアンス及び治療成績が改善されることが示されている。Insulin 287 は、2 型糖尿病患者において治療アドヒアランス及び生活の質（QOL）を改善できる利便性の高い Basal インスリンになると期待される。

本試験は、メトホルミン単剤、メトホルミン＋ジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4）阻害薬、メトホルミン＋ナトリウム・グルコース共輸送体-2（SGLT2）阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬で十分なコントロールが得られていないインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、16 週間の投与における 3 種類の投与量調節アルゴリズムを用いた insulin 287 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インスリン グラルギン 100 単位/mL（以下、インスリン グラルギン）1 日 1 回投与と比較検討するために、insulin 287 の第 2 相試験プログラムの一環として実施された。すべての被験者に本試験のリスク及びベネフィットを説明し、治験手順を行う前に同意を取得した。被験者は各国の法的要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。

目的

主要目的：

- インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬の併用下での 3 種類の投与量調節アルゴリズムを用いた insulin 287 週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果をインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較する。

副次的目的：

- インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬との併用時の 3 種類の投与量調節アルゴリズムを用いた insulin 287 週 1 回投与の安全性及び忍容性をインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較する。

Estimand：

主要 estimand は、無作為割り付けされたすべての被験者において、すべての被験者が無作為割り付けされたインスリン治療を遵守し、予定された持続グルコースモニタリング（CGM）測定値の 70%が得られた場合の、投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における「血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（time in target range）」の 3 種類の投与量調節アルゴリズムを用いた insulin 287 週 1 回投与それぞれとインスリン グラルギン 1 日 1 回投与との平均値の差とした。

無作為割り付けされた治療以外のインスリン治療の開始、無作為割り付けされたインスリン治療の中止、治験への参加の中止、投与期間の最後の 2 週間において得られた CGM 測定値が予定の 70%未満である場合の取り扱いにおいては、仮想ストラテジーを用いた。その他の中間事象の取り扱いにおいては治療方針ストラテジーを用いた。この estimand は、予定された投与期間中に計画されたインスリン治療を遵守した被験者における治療効果の推定値を反映することを目的としている。

治験方法

本試験は、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、3 種類の投与量調節アルゴリズム A、B、C を用いた insulin 287 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インスリン グラルギン（アルゴリズム D）1 日 1 回投与とを比較検討する、16 週間、国際共同、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、4 群並行群間試験であった。Insulin 287 及びインスリン グラルギンの投与量調節は、投与量調節前の 2 日間及び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いて実施した。被験

者を insulin 287 又はインスリン グラルギンのいずれかに 1：1：1：1 の比率で無作為に割り付け、SGLT2 阻害薬による治療の有無により層別化した。

計画及び解析された被験者数

200 例の被験者を治験薬に無作為に割り付けるために、約 285 例がスクリーニングされるように計画された。治験薬の投与を受けて試験を完了する被験者数は 190 例になると予想された。

スクリーニング被験者数及び無作為割り付け被験者数を下表に示す。

	I287 (titA)	**I287 (titB)**	**I287 (titC)**	**IGlar (titD)**	**Total**
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Screened					259
Screening failures					52
Withdrawn prior to randomisation					2
Randomised	51 (100)	51 (100)	52 (100)	51 (100)	205 (100)
Exposed	51 (100)	51 (100)	52 (100)	51 (100)	205 (100)
Permanent discontinuation of trial product	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.5)
Permanent discontinuation of trial product and withdrawn from trial during the treatment period	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.5)
Adverse event	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.5)
Withdrawn from trial	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.5)
Withdrawal of consent by subject	1 (2.0)	0	0	0	1 (0.5)
Completed week 16 visit	50 (98.0)	51 (100)	52 (100)	51 (100)	204 (99.5)
Completed week 16 visit without permanent discontinuation of trial product	50 (98.0)	51 (100)	52 (100)	51 (100)	204 (99.5)
Full analysis set	51 (100)	51 (100)	52 (100)	51 (100)	205 (100)
Safety analysis set	51 (100)	51 (100)	52 (100)	51 (100)	205 (100)

診断及び主要な組入れ基準

<u>主な選択基準：</u>

- 同意取得時点で 18 歳以上 75 歳以下の男女
- スクリーニングの 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断された被験者
- HbA1c が 7.0～10.0%（53.0～85.8 mmol/mol）の被験者（中央検査機関での測定に基づく）
- スクリーニング前 90 日間に、安定した 1 日用量で以下のいずれかの糖尿病治療薬の投与又は併用療法を受けていた被験者
  - メトホルミン製剤（1,500 mg 以上、最大耐用量又は最大有効用量。被験者の診療録の記録に基づく）
  - 単剤併用療法及び配合剤による治療：メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬（メトホルミンの用量については上述の通り）
    1. DPP-4 阻害薬（各国の添付文書の最大承認用量の半量以上、最大耐用量又は最大有効用量）
    2. SGLT2 阻害薬（各国の添付文書の最大承認用量の半量以上、最大耐用量又は最大有効用量）
- インスリン治療歴のない被験者。ただし、スクリーニング前の短期間（14 日以内）のインスリン治療（妊娠糖尿病に対するインスリン治療等）は可とする。
- BMI（kg/m^2）が 40.0 以下の被験者

治験薬、用量及び投与方法、ロット番号

NNC0148-0287 C（insulin 287）4200 nmol/mL は、70 単位を開始用量として 3 種類の投与量調節アルゴリズム A、B 及び C により、PDS290 プレフィルドペン型注入器を用いて週 1 回皮下投与した。インスリン グラルギン 100 単位/mL はソロスタープレフィルドペン型注入器を用いて 1 日 1 回皮下投与した（投与量調整アルゴリズム D）。投与量調節アルゴリズムは、下表に示す通り投与量調節前の 2 日間及び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くものであった。

Insulin 287（アルゴリズム A 及び B）ならびにインスリン グラルギン 100 単位/mL（アルゴリズム D）の投与量調節

朝食前血糖自己測定値		Insulin 287 投与量調整アルゴリズム A	Insulin 287 投与量調整アルゴリズム B	インスリン グラルギン 100単位/mL 投与量調整アルゴリズム D
mmol/L	mg/dL	単位	単位	単位
< 4.4	< 80	-21	-28	-4
4.4-7.2	80-130	投与量調節なし	投与量調節なし	投与量調節なし
> 7.2	> 130	+21	+28	+4

Insulin 287（アルゴリズム C）の投与量調節

朝食前血糖自己測定値		Insulin 287 投与量調整アルゴリズム C
mmol/L	mg/dL	単位
<3.9	<70	–28
3.9–6.0	70–108	投与量調節なし
>6.0	>108	+28

治験薬のロット番号を下表に示す：

治験薬	用量	ロット番号	有効期限
Insulin 287	4200 mmol/L、3 mL カートリッジ、ペン型注入器	JV40001	2021 年 9 月 25 日
インスリン グラルギン	100 単位/mL、1 x 3 mL、ペン型注入器	8F5743A	2021 年 4 月 30 日
インスリン グラルギン	100 単位/mL、1 x 3 mL、使い捨てペン型注入器	8F5875A	2021 年 7 月 31 日
インスリン グラルギン	100 単位/mL、1 x 3 mL、使い捨てペン型注入器	8F5882A*	2021 年 7 月 31 日

*当該ロットは使用されなかった：このロットの中から被験者に割り当てられた交付ユニット番号（DUN）はなかった。

本試験に組み入れられた被験者は統一された基礎治療薬（メトホルミン、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬）の投与を受けていた。スクリーニング前の短期間（14 日以内）のインスリン治療は可とした。

投与期間

各被験者の総治験参加期間は約 23 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、16 週間の無作為割り付けされた治験薬の投与期間及び 5 週間の事後調査期間で構成された。

非治験薬、用量及び投与方法

非治験薬はメトホルミン、DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害薬であり、各国の標準治療又は添付文書に従って使用することとした。メトホルミン、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬の用量及び投与頻度は、安全性の問題がない限り、試験期間中のいずれの時点においても変更しないこととした。これらの薬剤は治験実施医療機関が提供した。

評価基準：有効性

以下の有効性評価項目を評価した。

プライマリーエンドポイント：

- 血糖値の目標範囲内〔3.9～7.8 mmol/L（70～80 mg/dL）〕時間（time in target range）（%）

有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- HbA1c の変化量
- 空腹時血糖値の変化量
- 1 週間あたりのインスリン投与量
- 体重の変化量

評価基準：安全性

以下の安全性評価項目を評価した。

安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- 治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数
- 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）〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満、血糖測定器により確認〕又は重大な低血糖（レベル 3）の発現件数
- 低血糖の警告値（レベル 1）〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）以上 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満、血糖測定器により確認〕の発現件数

統計手法

被験者数の算出：

被験者数は、95%信頼区間の幅に基づいて算出した。これまでに実施した試験（NN9068-3697 及び NN1250-3874）の結果からプライマリーエンドポイントの標準偏差（SD）を 3.0 と仮定し、様々な被験者数の設定において、80%の確率で得られる 95%信頼区間の幅を算出した。下表に、症例数の設定及び仮定した SD 値に対して、80%の確率で得られる対比較における群間差の 95%信頼区間の幅を示す。50 例の被験者を各投与群に 1：1：1：1 の比率で無作為に割り付けた場合、対比較における群間差の 95%信頼区間の幅は 80%の確率で 2.5 時間/24 時間となる。2.5 時間は血糖値の目標範囲内時間（time in range）の割合では約 10%に相当する。本試験と同様に被験者の治験への参加継続をより重視した最近の試験に基づき、約 5%の被験者が治験薬の投与中止又は治験を中止・脱落すると想定される。

様々な標準偏差及び投与群ごとの被験者数に対する 95%信頼区間の幅

	投与群ごとの被験者数		
SD	40	50	60
2.5	2.4	2.1	1.9
3.0	2.9	**2.5**	2.3
3.5	3.3	3.0	2.7

解析対象集団：

以下の解析対象集団を統計解析計画書で定義した：

- 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を含めた。FAS の被験者は「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団（SAS）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。SAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

観察期間：

有効性及び安全性の評価のため、以下の 3 つの観察期間を定義した。

In-trial 観察期間：無作為割り付け日から被験者と治験実施医療機関が最後にコンタクトをとった日（追跡不能に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コンタクトをとった日、治験を中止・脱落した被験者／死亡した被験者については中止・脱落日／死亡日）までの期間。

On-treatment 観察期間：治験薬の初回投与日から、事後調査来院（事後調査 2）、治験薬の最終投与日＋5 週間（インスリン 1 日 1 回投与）もしくは＋6 週間（インスリン週 1 回投与）、又は in-trial 期間の終了日のうち最も早い日までの期間。

レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間：レスキュー治療薬の投与開始後の期間を除く、被験者が治験薬の投与を受けていた期間。

有効性の評価では、レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間を主要な観察期間とした。安全性は、特に記載のない限り on-treatment 観察期間に基づき評価した。定義により、ベースライン値はすべての観察期間に含めた：ベースライン値以外については、その解析に用いることとした観察期間外で収集されたデータを欠測とみなした。

エンドポイント及び統計解析：

プライマリーエンドポイント：投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における「血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（time in target range）」。血糖値が目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕であった測定値数を総測定値数で除して、100 倍した値として算出した。解析に含めるデータについては、投与期間の最後の 2 週間において予定された CGM 測定値の 70%以上が得られている必要があった。スクリーニング期間において 72 時間未満（864 個の CGM 測定値数に相当）であった被験者は、ベースラインが算出されないことから解析から除外した。エンドポイントは共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。この統計モデルでは、エンドポイントのベースライン値を共変量とし、固定効果を以下のように分類した。

- 治療：投与量調節アルゴリズム A、投与量調節アルゴリズム B、投与量調節アルゴリズム C、インスリン グラルギン 100 単位/mL（投与量調節アルゴリズム D）
- SGLT2 阻害薬の使用：あり／なし

エンドポイントの欠測値は、ベースライン値を共変量とし、同じ投与群のデータに基づいて多重補完法を用いて補完した。補完した各データセットは別々に解析し、推定値を Rubin の方法を用いて統合した。

有効性の補足的セカンダリーエンドポイント：有効性の補足的エンドポイント（HbA1c、空腹時血糖値及び体重）は主要 estimand のフレームワークに従って検討し、プライマリーエンドポイントと同じモデルを用いて解析した。投与期間の最後の 2 週間における実際のインスリン投与量については、平均値を対数変換し、同様の統計モデルを用いて解析した。ただし、ベースラインの投与量に相当する共変量は含めなかった。

安全性の補足的セカンダリーエンドポイント：on-treatment 観察期間の有害事象について、少なくとも 1 件の事象を発現した被験者数（N）、少なくとも 1 件の事象を発現した被験者の割合（%）、事象の発現件数（E）及び 100 人・年あたりの発現件数（R）を記述的に要約した。低血糖のエンドポイントもベースラインから投与終了来院までに発現したものについて、SAS に基づいて治験薬投与下で発現した有害事象と同様に要約した。

被験者背景

ベースラインの人口統計学的特性及び疾患特性は 4 つのすべての投与群間で概ね同様であった。

	I287 (titA) N(%)	I287 (titB) N(%)	I287 (titC) N(%)	IGlar (titD) N(%)	Total N(%)
Number of subject	51	51	52	51	205
Age (years)					
Mean (SD)	59.8 (9.1)	61.2 (8.0)	61.4 (8.0)	60.2 (8.1)	60.7 (8.3)
Median	62.0	62.0	63.5	60.0	62.0
Min; max	41.0; 72.0	43.0; 75.0	41.0; 74.0	40.0; 73.0	40.0; 75.0
Sex					
N	51 (100.0)	51 (100.0)	52 (100.0)	51 (100.0)	205 (100.0)
Female	24 (47.1)	23 (45.1)	24 (46.2)	24 (47.1)	95 (46.3)
Male	27 (52.9)	28 (54.9)	28 (53.8)	27 (52.9)	110 (53.7)
Ethnicity					
Hispanic or Latino	2 (3.9)	5 (9.8)	2 (3.8)	3 (5.9)	12 (5.9)
Not Hispanic or latino	49 (96.1)	46 (90.2)	50 (96.2)	48 (94.1)	193 (94.1)
Race					
American Indian or Alaska Native	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.5)
Asian	0	2 (3.9)	0	0	2 (1.0)
Black or African American	0	0	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.0)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.5)
White	51 (100.0)	49 (96.1)	51 (98.1)	47 (92.2)	198 (96.6)
other	0	0	0	1 (2.0)	1 (0.5)
Body weight (kg)					
Mean (SD)	91.4 (17.6)	90.4 (18.0)	87.3 (14.0)	86.4 (17.1)	88.9 (16.7)
Median	89.3	89.5	86.6	86.0	88.1
Min; max	59.8; 126.0	53.9; 131.5	56.5; 116.5	52.9; 135.3	52.9; 135.3
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	32.3 (4.8)	31.4 (4.7)	30.8 (3.8)	30.6 (4.7)	31.3 (4.5)
Median	33.2	32.1	30.2	30.4	30.9
Min; max	21.1; 39.9	22.0; 40.6	21.5; 39.8	21.7; 39.6	21.1; 40.6
Duration of diabetes (years)					
Mean (SD)	9.8 (7.2)	9.6 (4.9)	9.2 (4.4)	11.8 (6.8)	10.1 (6.0)
Median	8.5	9.4	8.6	10.4	9.4
Min; max	2.0; 44.4	1.3; 19.6	0.7; 20.5	1.2; 27.5	0.7; 44.4
HbA_{1c} (%)					
Mean (SD)	8.0 (0.7)	8.1 (0.8)	8.2 (0.9)	8.2 (0.8)	8.1 (0.8)
Median	7.9	8.0	7.9	8.0	8.0
Min; max	6.8; 9.9	6.7; 10.2	6.9; 10.9	6.8; 9.8	6.7; 10.9
FPG (mmol/L)					
N	51	50	51	49	201
Mean (SD)	9.7 (1.8)	10.0 (2.1)	9.8 (2.3)	9.3 (2.3)	9.7 (2.2)
Median	9.5	9.5	9.4	8.8	9.3
Min; max	6.2; 17.0	6.9; 18.9	6.0; 15.9	6.0; 16.9	6.0; 18.9

Abbreviations: BMI: Body mass index, FPG: Fasting plasma glucose, HbA1c: Haemoglobin A1c, N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Baseline refers to week 0 except for height, these were taken at screening.
The duration of diabetes is calculated as the time from date of diagnosis to the randomisation date.

有効性の結果

データの解釈にあたっては、他の投与群と比較して insulin 287（titC）群で用いられた投与量調節の目標血糖値〔3.9～6.0 mmol/L（70～108 mg/dL）〕が低かったことを考慮する必要がある。

プライマリーエンドポイント：投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における血糖値の目標範囲内時間〔time in target range、$TIR_{3.9\text{-}10.0\ mmol/L\ (70–180\ mg/dL)}$（%）〕

- TIR は、インスリン グラルギン（titD）群と比較して insulin 287（titB）群で統計的に有意に高かった〔投与群間の差の推定値：7.08%（95%信頼区間：2.12; 12.04）、p=0.0051〕

- TIR は、インスリン グラルギン（titD）群と比較して insulin 287（titC）群で数値的に高かったが、統計的な有意差は認められなかった。
- Insulin 287（titA）群の TIR はインスリン グラルギン（titD）群と同様であり、統計的な有意差は認められなかった。

セカンダリーエンドポイント：

- HbA1c（%）：HbA1c の平均は、4 つのいずれの投与群でもベースラインから 16 週まで低下した。
  - HbA1c の低下量は、インスリン グラルギン（titD）群と比較して insulin 287（titC）群で統計的に有意に大きかった〔投与群間の差の推定値：-0.36%（95%信頼区間：-0.58; -0.14）、p=0.0013〕。
  - HbA1c の低下量は、インスリン グラルギン（titD）群と比較して insulin 287（titB）群で数値的に大きかったが、統計的な有意差は認められなかった。
  - Insulin 287（titA）群における HbA1c の低下量はインスリン グラルギン（titD）群と同様であり、統計的な有意差は認められなかった。
- **空腹時血糖値**（mmol/L）：16 週間後、空腹時血糖値の平均は 4 つのいずれの投与群でも低下した。
  - 空腹時血糖値の低下量は、インスリン グラルギン（titD）群と比較して insulin 287（titC）群で統計的に有意に大きかった〔投与群間の差の推定値：-0.67 mmol/L（95%信頼区間：-1.14; -0.19）、p=0.0056〕。
  - 空腹時低血糖のベースラインからの変化量は、インスリン グラルギン（titD）群と比較して insulin 287（titA）群及び insulin 287（titB）群において統計的な有意差は認められなかった。
- **1 週間あたりのインスリン投与量（単位）**：投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における 1 週間あたりのインスリン投与量の平均
  - 投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりのインスリン投与量は、インスリン グラルギン（titD）群と比較して insulin 287（titC）群で統計的に有意に多かった〔投与群間の比の推定値：1.44（95%信頼区間：1.12; 1.83）、p=0.0039〕。
  - 1 週間あたりのインスリン投与量は、インスリン グラルギン（titD）群と比較して insulin 287（titB）群で数値的に多かったが、統計的な有意差は認められなかった。
  - Insulin 287（titA）群における 1 週間あたりのインスリン投与量は、インスリン グラルギン（titD）群と同様であり、統計的な有意差は認められなかった。
- **体重**（kg）：16 週間後の体重の変化量は、インスリン グラルギン（titD）群と比較して insulin 287（titA）群、insulin 287（titB）群及び insulin 287（titC）群のいずれにおいても統計的な有意差は認められなかった。体重の変化量は、インスリン投与量の増加と相関が認められた。

安全性の結果

本試験において insulin 287 は良好な忍容性を示し、新たな安全性の問題は認められなかった。死亡に至った事象の報告はなく、特定の種類の有害事象又は重篤な有害事象が認められる傾向はなかった。

On-treatment 観察期間の有害事象：

- 有害事象を発現した被験者の割合は 4 つのすべての投与群間で同程度であった。
- 曝露期間 100 人・年あたりの有害事象の発現件数〔有害事象を発現した被験者数（割合）：
  - Insulin 287（titA）群：214.34 件〔25 例（49.0%）〕
  - Insulin 287（titB）群：324.34 件〔28 例（54.9%）〕
  - Insulin 287（titC）群：276.06 件〔25 例（48.1%）〕
  - インスリン グラルギン（titD）群：219.15 件〔24 例（47.1%）〕
- すべての投与群において高頻度（5%以上の被験者）で報告された有害事象（基本語別）：
  - 上咽頭炎〔insulin 287（titB）群：7 例 7 件、insulin 287（titA）群：5 例 7 件、insulin 287（titC）群：2 例 2 件、インスリン グラルギン（titD）群：6 例 6 件〕
  - 背部痛：〔insulin 287（titA）群：5 例 5 件、insulin 287（titB）群：2 例 3 件、insulin 287（titC）群：1 例 1 件、インスリン グラルギン（titD）群：1 例 1 件〕
  - 頭痛〔insulin 287（titB）群：3 例 3 件、insulin 287（titC）群：5 例 7 件、インスリン グラルギン（titD）群：2 例 3 件〕

- 有害事象の大部分は非重篤で、軽度又は中等度であり、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。4 件の重度の有害事象〔insulin 287（titA）群：1 例 2 件、インスリン グラルギン（titD）群：2 例 2 件〕が報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は「なし」と判定された。Insulin 287（titB）群及び insulin 287（titC）群では重度の有害事象は認められなかった。
- 全体で 6 件の有害事象〔insulin 287（titA）群：1 件、insulin 287（titB）群：2 例 5 件〕が治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」又は「可能性あり」と判定された。6 件すべての有害事象の転帰は「回復」と報告された。
- 試験終了時点で大部分の有害事象の転帰は「回復」であった。
- 本試験において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。

<u>重篤な有害事象：</u>

- 試験期間を通して、全体で 7 件の重篤な有害事象が報告され、いずれも治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
  - Insulin 287（titA）群では 3 例 4 件の重篤な有害事象（脈絡膜新生物、転移、移行上皮癌及び狭心症）が報告され、転帰は「未回復」であった。
  - Insulin 287（titB）群では 1 件の重篤な有害事象（丹毒）が報告され、転帰は「回復」であった。
  - インスリン グラルギン（titD）群では 2 例 2 件の重篤な有害事象（肺炎及び膝関節形成）が報告され、転帰は「回復」であった。
- Insulin 287（titC）群では試験期間を通して重篤な有害事象の報告はなかった。

<u>その他の重要な有害事象：</u>

- Insulin 287（titA）群で報告された 1 件の重篤な有害事象（移行上皮癌）は、治験薬投与の中止に至り、転帰は「未回復」であった。
- Insulin 287（titB）群における 1 件の重篤な有害事象（丹毒）は、治験薬投与の一時的な中止に至り、転帰は「回復」であった。
- Insulin 287（titB）群及びインスリン グラルギン（titD）群の各 1 例で報告された計 2 件の有害事象（それぞれ、上咽頭炎及び倦怠感）は、投与量の減量に至った。
- Insulin 287（titA）群で報告された 1 例 1 件の重篤な有害事象（脈絡膜新生物）及び insulin 287（titB）群で報告された 1 例 1 件の有害事象（上咽頭炎）は投与量の増量に至った。

<u>低血糖：</u>

- 本試験では重大な低血糖（レベル 3）の報告はなかった。
- 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）及び低血糖の警告値（レベル 1）の 100 人・年あたりの発現件数は、insulin 287（titC）群で最も多く、insulin 287（titB）群、insulin 287（titA）群、インスリン グラルギン（titD）群の順であった。インスリン グラルギン（titD）群では、レベル 2 の低血糖の報告はなかった。
- ベースラインから投与終了来院までに、2 件のレベル 2 の夜間低血糖が認められた〔insulin 287（titB）群及び insulin 287（titC）群で各 1 件）。夜間の低血糖の警告値（レベル 1）の単位時間あたりの発現件数は insulin 287（titC）群で最も多かった。
- レベル 3 の低血糖が認められなかったことから、レベル 3 とレベル 2 の低血糖の単位時間あたりの発現件数はレベル 2 の低血糖の単位時間あたりの発現件数と同じであった。

結論

Insulin 287 週 1 回投与（3 種類の投与量調節アルゴリズム：titA、titB、titC）及びインスリン グラルギン 1 日 1 回投与（titD）を 16 週間投与した、国際共同、多施設共同、非盲検、実薬対照、並行群間試験から以下の結論が得られた。データの解釈にあたっては、他の投与群と比較して insulin 287（titC）群で用いられた投与量調節の目標血糖値〔3.9～6.0 mmol/L（70～108 mg/dL）〕が低かったことを考慮する必要がある。

- インスリン グラルギン（titD）群と比較した投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における血糖値の目標範囲内時間〔$TIR_{3.9\text{-}10.0\ mmol/L\ (70–180\ mg/dL)}$（%）〕：
  - Insulin 287（titB）群で統計的に有意に高かった。
  - Insulin 287（titC）群で数値的に高かった。
  - Insulin 287（titA）群では同様であった。

- インスリン グラルギン（titD）群と比較した HbA1c のベースラインから 16 週までの低下量：
  - Insulin 287（titC）群で統計的に有意に大きかった。
  - Insulin 287（titB）群で数値的に大きかった。
  - Insulin 287（titA）群では同様であった。
- インスリン グラルギン（titD）群と比較した投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における 1 週間あたりのインスリン投与量：
  - Insulin 287（titC）群で統計的に有意に多かった。
  - Insulin 287（titB）群で数値的に多かった。
  - Insulin 287（titA）群では同様であった。
- 本試験において重大な低血糖（レベル 3）の報告はなかった。 臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）及び重大な低血糖（レベル 3）の発現件数は、insulin 287 群で少なかった。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、insulin 287（titC）群で数値的に最も多かった。
- 本試験では新たな安全性の問題は認められず、insulin 287 は被験者において概ね良好な忍容性を示した。

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕、必須文書の保管を含め ICH-GCP（2016 年 11 月 9 日）及び 21 CFR 312.120（Foreign Clinical Studies not Conducted Under an IND、2015）に従って実施した。

2.7.6.12 NN1436-4466

2.7.6.12.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880, Bagsvaerd, Denmark
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

製剤

Insulin 287、4200 nmol/mL、PDS290 プレフィルドペン型注入器

有効成分

NNC0148-0287 処方 C（insulin 287）

試験 ID

NN1436-4466

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT03751657
Paediatric status：
該当なし
UTN：
U1111-1219-5541
IND number：
137406
EudraCT number：
2018-003407-18

治験の標題

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

治験責任医師名

以下の医師が本試験の「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」として任命され、治験総括報告書のレビュー及び承認の責任を有した。

Dr. Harpreet Bajaj, MBBS, MPH, ECNU and FACE, Associate endocrinologist at Dr. Harpreet Bajaj Medicine Corporation

治験実施施設（スクリーニング実施施設数／被験者の無作為割り付け実施施設数）

本試験は以下の 5 ヵ国で実施した：
カナダ：10/10
米国：10/10
イタリア：5/5
チェコ共和国：4/4
ドイツ：5/5

公表文献（引用文献）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

開発のフェーズ

第 2 相

治験期間

開始日：2019 年 5 月 9 日
Primary completion date：2019 年 12 月 19 日
終了日：2020 年 1 月 27 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2020 年 2 月 13 日時点の臨床データベース及び 2020 年 3 月 1 日時点の ARGUS データベースのデータに基づいている。

報告書作成日

2020 年 6 月 1 日

本試験の科学的背景及び根拠

本試験の目的は、16 週間の投与期間において、2 種類の切り替えアルゴリズム（「1：1 での同単位切り替え」又は「1：1 での同単位切り替え＋初回投与時に 100%増量した用量を投与」）を用いた insulin 287 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インスリン グラルギン 100 単位/mL の 1 日 1 回投与と比較検討することであった。本試験では、Basal インスリンアナログで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として 16 週間の投与期間について検討した。本試験の結果は、insulin 287 の第 3 相試験プログラムにおける insulin 287 への最適な切り替え方法を選択する際に指針として用いる計画であった。

すべての被験者に本試験のリスク及びベネフィットを説明し、治験手順を行う前に同意を取得した。被験者は各国の法的要件に従い、治験依頼者の保険の適用を受けた。

目的

主要目的：

- Basal インスリンアナログで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬との併用時の 2 種類の切り替え方法を用いた insulin 287 週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果をインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較する。

副次的目的：

- Basal インスリンアナログで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬との併用時の 2 種類の切り替え方法を用いた insulin 287 週 1 回投与の安全性及び忍容性をインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較する。

Estimand：

主要 estimand は、無作為割り付けされたすべての被験者において、すべての被験者が無作為割り付けされたインスリン治療を遵守し、予定された持続グルコースモニタリング（CGM）測定値の 70%が得られた場合の、投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における「血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（time in target range）」の 2 種類の切り替え方法を用いた insulin 287 週 1 回投与それぞれとインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与との平均値の差とした。

治験方法

本試験は、血糖コントロールに対する効果及び安全性を検討する 16 週間、探索的、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、3 群並行群間試験であった。

- 2 種類の切り替え方法（以下、A 群及び B 群）のいずれかを用いた insulin 287 週 1 回投与
  - A 群：「初回投与時に 100%増量した用量を投与する 1：1 での同単位切り替え」
  - B 群：「初回投与時の 100%増量した用量を投与しない 1：1 での同単位切り替え」

  上記 2 群と、下記の 1 群とを比較する。
- インスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与（以下、C 群）

メトホルミン単剤、メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬と Basal インスリンアナログによる治療で十分な血糖コントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を上記 3 群のいずれかに 1：1：1 の比率で無作為に割り付けた。試験参加前のインスリン治療及び SGLT2 阻害薬による治療の有無で層別化し、無作為割り付けした。試験期間は約 23 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、16 週間の無作為割り付けされた治療期間、5 週間の事後調査期間で構成された。

注：以下、A 群を「insulin 287＋loading dose 群」、B 群を「insulin 287 群」、C 群を「インスリン グラルギン群」とも表記する。

計画及び解析された被験者数

計 150 例の 2 型糖尿病患者が無作為割り付けされるように計画された。計 154 例の被験者が無作為割り付けされ、治験薬の投与を受けた。

	Insulin 287 N(%)	Insulin 287 +loading dose N(%)	Insulin Glargine N(%)	Total N(%)
Screened				222
Screening failures				66
Withdrawn prior to randomization				2
Randomised	50 (100.0)	54 (100.0)	50 (100.0)	154 (100.0)
Exposed	50 (100.0)	54 (100.0)	50 (100.0)	154 (100.0)
Permanent discontinuation of trial product	0	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
Permanent discontinuation of trial product and not withdrawn from trial during the treatment period	0	1 (1.9)	1 (2.0)	2 (1.3)
Adverse event	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
Other	0	0	1 (2.0)	1 (0.6)
Permanent discontinuation of trial product and withdrawn from trial during the treatment period	0	0	0	0
Withdrawn from trial	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
Lost to follow-up	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
Completed week 16 visit	50 (100.0)	53 (98.1)	49 (98.0)	152 (98.7)
Completed week 16 visit without permanent discontinuation of trial product	50 (100.0)	53 (98.1)	49 (98.0)	152 (98.7)
Full analysis set (FAS)	50 (100.0)	54 (100.0)	50 (100.0)	154 (100.0)
Safety analysis set (SAS)	50 (100.0)	54 (100.0)	50 (100.0)	154 (100.0)

%: Percentage of randomised subjects, N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects, N: Number of subjects. Note: There were 2 subjects who permanently discontinued trial product and did not withdraw from trial, but they did not fulfill the criteria to be listed under Completed week 16 visit

診断及び主要な組入れ基準

治験実施計画書で規定された主な選択基準を以下に示す：

1. 同意取得時点で 18 歳以上 75 歳以下の男女。スクリーニングの 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断された被験者。HbA1c が 7.0～10.0%（53.0～85.8 mmol/mol）の被験者（中央検査機関での測定に基づく）。BMI（kg/m^2）が 40.0 以下の被験者
2. スクリーニングの 90 日以上前から Basal インスリンアナログ製剤（インスリン デグルデク、インスリン デテミル、インスリン グラルギン 100 単位/mL 又はインスリン グラルギン 300 単位/mL。1 日総投与量が 10～50 単位）の 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与を受けている被験者
3. スクリーニング前 90 日間、安定した 1 日用量で以下のいずれかの糖尿病治療薬の投与又は併用療法を受けている被験者：a) メトホルミン製剤（1,500 mg 以上、最大耐用量又は最大有効用量。被験者の診療録の記録に基づく）、b) 単剤併用療法及び配合剤による治療：メトホルミン＋DPP-4 阻害薬、メトホルミン＋SGLT2 阻害薬又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬＋SGLT2 阻害薬（メトホルミンの用量は上述の通り。DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害薬の用量は、各国の添付文書の最大承認用量の半量以上、最大耐用量又は最大有効用量）

治験実施計画書で規定された主な除外基準を以下に示す：

1. 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がある被験者
2. 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性、又は妊娠可能で適切な避妊法を行っていない女性
3. スクリーニング前 90 日以内に既承認又は未承認の治験薬を用いた臨床研究に参加した被験者
4. 被験者の安全を脅かす又は治験実施計画書の遵守を困難にする可能性のある疾患（2 型糖尿病に関連する症状は除く）を有する被験者（治験責任医師の判断による）。スクリーニング前 180 日以内及びスクリーニングから無作為割り付けの間に心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、不安定狭心症又は一過性

脳虚血発作により入院した被験者。スクリーニング前 90 日以内及びスクリーニングから無作為割り付けの間に糖尿病ケトアシドーシスを発症した被験者。

5. Clarke の質問票の質問 8 に基づき、無自覚性低血糖を有すると判断される被験者（治験責任医師の判断による）。過去 1 年以内に重大な低血糖を繰り返し発現した被験者（治験責任医師の判断による）

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

被験薬：NNC0148-0287 C（insulin 287）4200 nmol/mL（700 単位/mL に相当）は、PDS290 プレフィルドペン型注入器を用いて週 1 回皮下投与した。

無作為割り付け前にインスリン デグルデク、インスリン デテミル又はインスリン グラルギン 100 単位/mL の 1 日 1 回投与を受けていた被験者は、試験参加前の Basal インスリン投与量の 7 倍量で insulin 287 を開始した。無作為割り付け前に 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、無作為割り付け前の 1 日総インスリン投与量を 20%減量した。

被験者は、無作為割り付けにより insulin 287（初回投与時に 100%増量した用量を投与）、insulin 287（初回投与時に用量の増量なし）、又はインスリン グラルギン（対照薬、詳細は以下に示す）のいずれかの投与を開始した。初回投与後、治験実施計画書に規定された投与量調節アルゴリズムに従って、投与量調節の 2 日前及び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いて被験者の投与量を調節した。

被験薬のロット番号

被験薬	投与量	ロット番号	有効期限
Insulin 287	Treat-to-target	JV40001	2021 年 9 月 25 日

非治験薬又は基礎治療薬：メトホルミン、DPP-4 阻害薬及び SGLT2 阻害薬は、標準治療又は各国の添付文書に従って被験者が服用した。基礎治療薬に関連する安全性の問題がない限り、すべての投与期間を通じて試験参加前から一定の用量及び同じ投与頻度を維持することとした。基礎治療薬は、ノボ ノルディスク社ではなく治験実施医療機関が提供した。

投与期間

投与期間は 16 週間とし、この期間に被験者は insulin 287（初回投与時のみ 100%増量した用量を投与）週 1 回投与、insulin 287（初回投与時に用量の増量なし）週 1 回投与、又はインスリン グラルギンの 1 日 1 回投与を受けた。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

インスリン グラルギン 100 単位/mL は、ソロスターペン型注入器を用いて 1 日 1 回皮下投与した。インスリン グラルギンの投与量は試験参加前の Basal インスリンと同じ投与量で開始した。無作為割り付け前に 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、無作為割り付け前の 1 日総インスリン投与量を 20%減量した。投与量は、治験実施計画書に規定された投与量調節ガイドラインに従って、朝食前の血糖自己測定値に基づいて調節した。

対照薬	用量	ロット番号	有効期限
インスリン グラルギン（ランタス注）100単位/mL	Treat-to-target	8F5743A	2021 年 4 月 30 日
		8F5875A	2021 年 7 月 31 日
		8F5882A*	2021 年 7 月 31 日

*当該ロットは使用されなかった：このロットから被験者に割り当てられた交付ユニット番号（DUN）はなかった。

評価基準：有効性

以下の有効性評価項目を評価した：

- **プライマリーエンドポイント**：投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における血糖値の目標範囲内時間〔time in target range：$TIR_{3.9–10.0\ mmol/L\ (70-180\ mg/dL)}$（%）〕

- **有効性に関するセカンダリーエンドポイント**：ベースラインから 16 週までの HbA1c（%）の変化量、空腹時血糖値（mmol/L）の変化量及び体重（kg）の変化量、投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における 1 週間あたりのインスリン投与量

プライマリーエンドポイントは、15 週及び 16 週に Dexcom G6 持続血糖測定器によって記録されたデータに基づくものであった。

評価基準：安全性

以下の安全性評価項目を評価した（安全性に関するセカンダリーエンドポイント）：

- 治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数：治験薬投与下で発現した有害事象は、on-treatment 観察期間に発現（又は重症度が悪化）した事象とした。以下、特に記載のない限り、「on-treatment 観察期間に発現した有害事象」、又は「有害事象」と表記する。
- 低血糖
  - 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）〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満、血糖測定器により確認〕又は重大な低血糖（レベル 3）の発現件数
  - 低血糖の警告値（レベル 1）〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）以上 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満、血糖測定器により確認〕の発現件数

統計手法

被験者数の算出：

被験者数は 95%信頼区間の幅に基づいて算出した。本試験のプライマリーエンドポイントの標準偏差（SD）を、これまでに実施した類似した 2 つの試験（NN9068-3697 及び NN1250-3874）の結果に基づいて 3.0 と仮定した。下表に様々な被験者数及び SD の仮定において、80%の確率で得られる対比較における群間差の 95%信頼区間の幅を示す。

様々な標準偏差及び投与群ごとの被験者数に対する 95%信頼区間の幅

	投与群ごとの被験者数		
SD	40	50	60
2.5	2.4	2.1	1.9
3.0	2.9	2.5	2.3
3.5	3.3	3.0	2.7

With 50 subjects randomised to each treatment arm in a 1:1:1 manner, the width of the 95% for any pairwise comparison is 2.5h/24h with a probability of 80%. Two-and-a-half hour corresponds to approximately 10%-points for percent time in range.

解析対象集団：

以下の解析対象集団を統計解析計画書で定義した：

- 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を含めた。FAS の被験者は「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団（SAS）：治験薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。SAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

観察期間：

以下の観察期間を解析計画書で定義した。

- In-trial 観察期間：無作為割り付け日〔インタラクティブウェブ応答システム（IWRS）に登録された日〕から以下のいずれかの日までの期間：
  - 被験者と治験実施医療機関が最後にコンタクトをとった日
  - 同意を撤回した被験者の中止・脱落日
  - 追跡不能に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コンタクト（予定外の電話コンタクトも可）をとった日（治験責任医師の判断による）

- 上記のいずれかに該当する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。ベースラインの評価は常に in-trial 観察期間に含まれた。

- On-treatment 観察期間：電子症例報告書（eCRF）に記録された治験薬の初回投与日から、以下のいずれかの日のうちで最も早い日までの期間：
  - 事後調査来院（事後調査 2）
  - 治験薬の最終投与日＋5 週間（1 日 1 回投与のインスリン）もしくは＋6 週間（週 1 回投与のインスリン）
  - in-trial 観察期間の終了日

ベースラインの評価は常に on-treatment 観察期間に含まれた

- レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間：この観察期間は on-treatment 観察期間の一部である。レスキュー治療薬の投与又は補助的治療が行われていない 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で最も早い日までの期間とした：
  - 無作為割り付けされたインスリン以外のインスリン（レスキュー治療薬）の投与開始日
  - レスキュー治療薬の投与を開始しなかった場合は on-treatment 観察期間の終了日

ベースラインの評価は常にレスキュー治療薬の投与又は補助的治療が行われていない on-treatment 観察期間に含めた。

有効性の評価では、レスキュー治療薬の投与がない on-treatment 観察期間を主要な観察期間とした。安全性は、特に記載のない限り on-treatment 観察期間に基づき評価した。

エンドポイント及び統計解析：

プライマリーエンドポイント：

プライマリーエンドポイントである投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における「血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（time in target range）」は、血糖値が目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）であった測定値数を総測定値数で除して 100 倍した値として算出した。主要 estimand は、FAS に基づき、被験者がレスキュー治療薬の投与を開始せずに無作為割り付けされた治療を遵守していた期間に得られた測定値を用いて推定した。レスキュー治療の開始後に得られた測定値及び投与期間の最後の 2 週間に予定されていた CGM 測定値数が、必要とされた 70%に満たなかった場合のエンドポイントデータは欠測とみなした。

セカンダリーエンドポイント：

有効性：血糖コントロール（HbA1c 及び空腹時血糖値）ならびに体重を検討する有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイントは、プライマリーエンドポイントと同様のモデルを用いて解析した。ただし、エンドポイントのベースライン値を共変量として用いた。インスリン投与量は 1 週間あたりの平均値を用いて要約した。投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における実際のインスリン投与量の平均を対数変換し、プライマリーエンドポイントと同様の統計モデルを用いて解析した。ベースラインの投与量に相当する共変量は含めなかった。

安全性：on-treatment 観察期間の有害事象について、少なくとも 1 件の事象を発現した被験者数（N）、少なくとも 1 件の事象を発現した被験者の割合（%）、事象の発現件数（E）及び 100 人･年あたりの発現件数（R）を記述的に要約した。低血糖に関するエンドポイントは、on-treatment 観察期間に発現した低血糖及びベースラインから投与終了来院までに発現した低血糖について、安全性解析対象集団に基づいて有害事象と同様に要約した。

被験者背景

被験者背景及びベースラインの疾患特性：

	Insulin 287 N(%)	Insulin 287 +loading dose N(%)	Insulin Glargine N(%)	Total N(%)
Number of subjects	50	54	50	154
Sex				
Female	11 (22.0)	15 (27.8)	17 (34.0)	43 (27.9)
Male	39 (78.0)	39 (72.2)	33 (66.0)	111 (72.1)
Region				
Europe	27 (54.0)	35 (64.8)	31 (62.0)	93 (60.4)
North America	23 (46.0)	19 (35.2)	19 (38.0)	61 (39.6)
Ethnicity				
Hispanic or Latino	1 (2.0)	6 (11.1)	6 (12.0)	13 (8.4)
Not Hispanic or Latino	49 (98.0)	48 (88.9)	44 (88.0)	141 (91.6)
Race				
Asian	9 (18.0)	4 (7.4)	3 (6.0)	16 (10.4)
Black or African American	2 (4.0)	3 (5.6)	3 (6.0)	8 (5.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	1 (1.9)	0	1 (0.6)
White	39 (78.0)	46 (85.2)	44 (88.0)	129 (83.8)
Age (years)				
Mean (SD)	62.1 (8.2)	62.4 (7.2)	60.5 (7.9)	61.7 (7.8)
Median	63.0	63.5	62.0	63.0
Min ; max	40.0 ; 73.0	42.0 ; 75.0	43.0 ; 75.0	40.0 ; 75.0
BMI (kg/m^2)				
Mean (SD)	29.0 (4.1)	30.2 (4.3)	30.3 (5.0)	29.8 (4.5)
Median	28.5	30.0	29.9	29.2
Min ; max	21.5 ; 38.9	22.0 ; 39.8	20.8 ; 40.2	20.8 ; 40.2
Duration of diabetes (years)				
N	50	54	50	154
Mean (SD)	16.8 (8.2)	13.8 (7.7)	14.8 (8.1)	15.1 (8.1)
Median	15.6	13.0	12.3	14.3
Min ; max	5.4 ; 44.5	0.6 ; 42.6	3.3 ; 42.6	0.6 ; 44.5
HbA1c (%)				
Mean (SD)	7.9 (0.7)	7.8 (0.7)	7.9 (0.7)	7.9 (0.7)
Median	7.8	7.8	7.9	7.8
Min ; max	6.7 ; 9.8	6.8 ; 9.3	6.7 ; 10.1	6.7 ; 10.1
FPG (mmol/L)				
N	50	52	49	151
Mean (SD)	8.0 (2.3)	7.9 (1.9)	8.2 (2.0)	8.0 (2.1)
Median	7.7	7.7	7.9	7.8
Min ; max	3.9 ; 16.8	4.7 ; 12.5	4.4 ; 13.5	3.9 ; 16.8

%: Percentage of subjects, N: Number of subjects
BMI: Body mass index, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, FPG: Fasting plasma glucose, HbA1c: Haemoglobin A1c, N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Baseline refers to week 0 except for height and eGFR, these were taken at screening. The duration of diabetes is calculated as the time from date of diagnosis to the randomisation date.

有効性の結果

プライマリーエンドポイント

- 投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における血糖値の目標範囲内時間〔time in target range、TIR $_{3.9\text{-}10.0\ mmol/L\ (70\text{-}180\ mg/dL)}$（%）〕：
  - TIR は insulin 287 群とインスリン グラルギン群で同程度であり、2 つの投与群間で統計的な有意差は認められなかった〔投与群間の差の推定値：1.01%（95%信頼区間：-5.33; 7.35）、p=0.7542〕
  - TIR は、インスリン グラルギン群と比較して insulin 287+loading dose 群で統計的に有意に高かった〔投与群間の差の推定値：7.88%（95%信頼区間：1.83;13.93）、p=0.0107〕

セカンダリーエンドポイント

- HbA1c（%）：16 週間の投与後の HbA1c は insulin 287 群とインスリン グラルギン群で同程度であったが、インスリン グラルギン群と比較して insulin 287＋loading dose 群では数値的に低かった。インスリン グラルギン群と比較して、いずれの insulin 287 群でも統計的な有意差は認められなかった。インスリン グラルギン群との群間差の推定値を以下に示す：
  - Insulin 287 群：0.07%（95%信頼区間：-0.19; 0.33）、p=0.6154
  - Insulin 287＋loading dose 群：-0.23%（95%信頼区間：-0.49; 0.02）、p=0.762
- **空腹時血糖値（mmol/L）**：ベースラインから 16 週間の投与後までの空腹時血糖値の変化量は、インスリン グラルギン群と比較していずれの insulin 287 群でも同程度であり、統計的な有意差は認められなかった。インスリン グラルギン群との群間差の推定値を以下に示す：
  - Insulin 287 群：-0.26 mmol/L（95%信頼区間：-0.90; 0.38）、p=0.4208
  - Insulin 287＋loading dose 群：-0.12 mmol/L（95%信頼区間：-0.74; 0.50）、p=0.6990
- **1 週間あたりのインスリン投与量（単位）**：投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における 1 週間あたりのインスリン投与量は、インスリン グラルギン群と比較して insulin 287 群では数値的に多く、insulin 287＋loading dose 群では同様であった。インスリン グラルギン群と比較していずれの insulin 287 群でも統計的な有意差は認められなかった。インスリン グラルギン群との群間の比の推定値を以下に示す：
  - Insulin 287 群：1.24 単位（95%信頼区間：0.98; 1.56）、p=0.0735
  - Insulin 287＋loading dose 群：0.98 単位（95%信頼区間：0.78; 1.23）、p=0.8287
- **体重（kg）**：16 週間の投与後において、インスリン グラルギン群と比較して insulin 287 群で統計的に有意な体重の増加が認められた。Insulin 287＋loading dose 群とインスリン グラルギン群の間では統計的な有意差は認められなかった。インスリン グラルギン群との群間差の推定値を以下に示す：
  - Insulin 287 群：1.22 kg（95%信頼区間：0.24; 2.21）、p=0.0146
  - Insulin 287＋loading dose 群：0.51 kg（95%信頼区間：-0.44; 1.47）、p=0.2921

安全性の結果

本試験において insulin 287 に関連する新たな安全性の問題は認められなかった。死亡に至った事象の報告はなく、特定の種類の有害事象又は重篤な有害事象が認められる傾向はなかった。

治験薬投与下で発現した有害事象

- 全体として、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 3 つの投与群間で同程度であった。曝露期間 100 人・年あたりの有害事象の発現件数を以下に示す：
  - Insulin 287 群：380.11 件〔30 例（60%）〕
  - Insulin 287＋loading dose 群：390.03 件〔28 例（51.9%）〕
  - インスリン グラルギン群：377.06 件〔23 例（46%）〕
- 最も高頻度で報告された有害事象は上咽頭炎（器官別大分類「感染症および寄生虫症」）であり、インスリン グラルギン群と比較していずれの insulin 287 群でも多く報告された〔insulin 287 群：7 例（14%）8 件、insulin 287＋loading dose 群：8 例（14.8%）9 件、インスリン グラルギン群：2 例（4%）3 件〕。
- 大部分の有害事象は軽度又は中等度であった。2 つの insulin 287 群で認められた 2 例 2 件の有害事象が重度と判断され、いずれの事象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。
- 全体で 6 例 13 件の有害事象が、治験責任医師により治験薬との因果関係は「あり」又は「可能性あり」と判定された。

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象

- すべての重篤な有害事象が治験薬との因果関係は「なし」と判定された。
  - Insulin 287 群：重篤な有害事象 0 件
  - Insulin 287＋loading dose 群：重篤な有害事象 2 例 7 件
  - インスリン グラルギン群：重篤な有害事象 1 例 1 件
- Insulin 287＋loading dose 群の 1 例は、急性心筋梗塞の重篤な有害事象により入院したため、治験薬の投与を中止した。

ベースラインから投与終了来院までの低血糖：

- 本試験において重大な低血糖（レベル 3）（夜間低血糖を含む）の報告はなかった。
- 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及び発現パターンは insulin 287＋loading dose 群（101.91 件 100 人・年）とインスリン グラルギン群（102.98 件/100 人）で同様であった。インスリン グラルギン群（102.98 件/100 人・年）と比較して、insulin 287 群（19.34 件/100 人・年）では単位時間あたりの発現件数は少なかった。
- 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 グラルギン群と比較していずれの insulin 287 群においても少なかった（insulin 287 群：12.89 件/100 人・年、insulin 287＋loading dose 群：11.99 件/100 人・年、インスリン グラルギン群：70.80 件/100 人・年）。

結論

3 つの投与群〔insulin 287（初回投与時の増量なし）群及び insulin 287（初回投与時の増量あり）群とインスリン グラルギン群との比較〕の血糖コントロールに対する効果及び安全性を検討する、16 週間、探索的、多施設共同、無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群間試験から以下の結論が得られた：

- 投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における血糖値の目標範囲内時間〔time in target range：$TIR_{3.9–10.0\ mmol/L\ (70\text{-}180\ mg/dL)}$（%）〕：
  - TIR は insulin 287（初回投与時の増量なし）群とインスリン グラルギン群で同程度であり、統計的な有意差は認められなかった
  - TIR はインスリン グラルギン群と比較して insulin 287（初回投与時の増量あり）群で統計的に有意に高かった。
- ベースラインから 16 週間の投与後までの HbA1c の変化量は、インスリン グラルギン群と比較して insulin 287（初回投与時の増量あり）群及び insulin 287（初回投与時の増量なし）群のいずれにおいても統計的な有意差は認められなかった。HbA1c の低下量は、insulin 287（初回投与時の増量なし）群とインスリン グラルギン群では同程度であり、insulin 287（初回投与時の増量あり）群ではインスリン グラルギン群と比較して数値的に大きかった。
- 投与期間の最後の 2 週間（15 週及び 16 週）における 1 週間あたりのインスリン投与量は、インスリン グラルギン群と比較して insulin 287（初回投与時の増量あり）群及び insulin 287（初回投与時の増量なし）群のいずれにおいても統計的な有意差は認められなかった。1 週間あたりのインスリン投与量は、インスリン グラルギン群と比較して insulin 287（初回投与時の増量なし）群で数値的に多く、insulin 287（初回投与時の増量あり）群とインスリン グラルギン群では同程度であった。
- 本試験において重大な低血糖（レベル 3）の報告はなかった。臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）及び重大な低血糖（レベル 3）の発現件数は、インスリン グラルギン群と比較して insulin 287（初回投与時の増量なし）群で少なく、insulin 287（初回投与時の増量あり）群とインスリン グラルギン群では同程度であった。
- 本試験において insulin 287 に関連する新たな安全性の問題は認められなかった。

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕、必須文書の保管を含め ICH-GCP（1996 年 5 月）及び 21 CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.13 NN1436-4383

2.7.6.13.1 臨床試験概要

治験依頼者の名称

Novo Nordisk
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880, Bagsvaerd, Denmark
Novo Nordisk A/S, Clinical Reporting Anchor and Disclosure (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

製剤

Insulin 287、4200 nmol/mL、3 mL PDS290 プレフィルドペン型注入器

有効成分

NNC0148-0287 処方 C（insulin 287）

試験 ID

NN1436-4383

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT03751657

UTN：
U1111-1208-4124

Paediatric status：
該当なし

IND number：
137406

EudraCT number：
2018-000322-63

治験の標題

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

治験責任医師名

以下の医師が本試験の「治験総括報告書への署名責任を有する医師（signatory investigator）」として任命され、治験総括報告書のレビュー及び承認の責任を有した。
Julio Rosenstock, MD, Dallas Diabetes Research Center

治験実施施設（スクリーニング実施施設数／被験者の無作為割り付け実施施設数）

カナダ：7/7
チェコ共和国：9/9
ギリシャ：5/5
ポーランド：6/6
スロバキア：6/6
スロベニア：2/2
米国：14/13

公表文献（引用文献）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

開発のフェーズ

第 2 相

治験期間

開始日：2018 年 11 月 29 日
Primary completion date：2019 年 12 月 16 日

終了日：2020 年 1 月 17 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2020 年 3 月 4 日時点の臨床データベース及び 2020 年 3 月 5 日時点の ARGUS 安全性データベースのデータに基づいている。

報告書作成日

2020 年 6 月 4 日

本試験の科学的背景及び根拠

本試験は、メトホルミン単剤又はメトホルミン+ジペプチジルペプチダーゼ 4（DPP-4）阻害薬による治療で十分なコントロールが得られていない 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン単剤又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬との併用下での insulin 287（処方 C）週 1 回投与の有効性及び安全性をインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較検討するために計画された、26 週間、無作為割り付け、treat-to-target 試験であった。本試験は、insulin 287 の第 2 相試験プログラムの一環として、規制当局との協議を支持するために EMA 及び FDA のガイダンス文書に従って実施された。

試験に関連する何らかの手順を実施する前に、すべての被験者に対して本試験のリスクとベネフィットについて説明を行い、同意を得た。被験者は、治験依頼者による各国の法的な要件に従った保険の適用を受けた。

目的

<u>主要目的：</u>

- メトホルミン単剤又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬による治療では不十分なインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン単剤又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬との併用下での insulin 287 週 1 回投与の 26 週間投与後の血糖コントロールに対する効果をインスリン グラルギン 1 日 1 回投与と比較検討する。

<u>副次的目的：</u>

- メトホルミン単剤又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬の併用による治療では不十分なインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、メトホルミン単剤又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬との併用下での insulin 287 週 1 回投与の 26 週間の投与期間における安全性及び忍容性をインスリン グラルギン 1 日 1 回投与と比較検討する。

治験方法

本試験は、メトホルミン単剤又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬による治療で十分なコントロールが得られていないインスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、insulin 287 週 1 回投与の有効性及び安全性をインスリン グラルギン 1 日 1 回投与と比較する、無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間、層別化、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験であった。

試験期間は 33 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、26 週間の投与期間及び 5 週間の事後調査期間で構成された。メトホルミン単剤又はメトホルミン＋DPP-4 阻害薬による治療で十分なコントロールが得られていない計 246 例の成人 2 型糖尿病患者を insulin 287 週 1 回皮下投与＋プラセボ 1 日 1 回皮下投与又はプラセボ週 1 回皮下投与＋インスリン グラルギン 1 日 1 回皮下投与のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付ける計画であった。無作為割り付けでは、DPP-4 阻害薬使用の有無により層別化した。

計画及び解析された被験者数

計画された被験者数は 246 例であった。計 247 例の 2 型糖尿病患者が無作為に割り付けられ、治験薬の投与を受けた。

	I287 N (%)	IGlar N (%)	Total N (%)
Screened			385
Screening failures			138
Randomised	125 (100.0)	122 (100.0)	247 (100.0)
Exposed	125 (100.0)	122 (100.0)	247 (100.0)
Permanent discontinuation of trial product	4 (3.2)	7 (5.7)	11 (4.5)
Permanent discontinuation of trial product and not withdrawn from trial during the treatment period	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (2.0)
Adverse event	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Protocol deviation	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability	0	0	0
Intention of becoming pregnant	0	0	0
Participation in another clinical trial	0	0	0
Other protocol violation	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Lack of efficacy	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Protocol criterion	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Other lack of efficacy	1 (0.8)	0	1 (0.4)
Lost to follow-up	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Other	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Permanent discontinuation of trial product and withdrawn from trial during the treatment period	3 (2.4)	3 (2.5)	6 (2.4)
Adverse event	0	0	0
Protocol deviation	0	0	0
Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability	0	0	0
Intention of becoming pregnant	0	0	0
Participation in another clinical trial	0	0	0
Other protocol violation	0	0	0
Lack of efficacy	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Protocol criterion	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Other lack of efficacy	0	0	0
Lost to follow-up	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
Pregnancy	0	0	0
Withdrawal of consent	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Other	0	0	0
Withdrawn from trial	3 (2.4)	3 (2.5)	6 (2.4)
Withdrawal of consent by subject	1 (0.8)	1 (0.8)	2 (0.8)
Lost to follow-up	2 (1.6)	1 (0.8)	3 (1.2)
Investigator decision	0	1 (0.8)	1 (0.4)
Death	0	0	0
Completed week 26 visit	122 (97.6)	119 (97.5)	241 (97.6)
Completed week 26 visit without permanent discontinuation of trial product	121 (96.8)	115 (94.3)	236 (95.5)
Completed week 26 visit after permanent discontinuation of trial product	1 (0.8)	4 (3.3)	5 (2.0)
Full analysis set (FAS)	125 (100.0)	122 (100.0)	247 (100.0)
Safety analysis set (SAS)	125 (100.0)	122 (100.0)	247 (100.0)

%: Percentage of randomised subjects, N: Number of subjects

診断及び主要な組入れ基準

<u>主な選択基準：</u>

- 同意取得時点で 18 歳以上 75 歳以下の男女
- スクリーニングの 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断された被験者
- HbA1c が 7.0～9.5%（53～80 mmol/mol）の被験者（中央検査機関での測定に基づく）
- スクリーニング前 90 日間に、安定した 1 日用量で以下のいずれかの糖尿病治療薬の単独療法又は併用療法を受けていた被験者
  - メトホルミン製剤（1,500 mg 以上、最大耐用量又は最大有効用量。被験者の診療録の記録に基づく）

- メトホルミン製剤（1,500 mg 以上、最大耐用量又は最大有効用量。被験者の診療録の記録に基づく）と DPP-4 阻害薬（各国の添付文書の最大承認用量の半量以上、最大耐用量又は最大有効用量。被験者の診療録の記録に基づく）との併用療法

- インスリン治療歴のない被験者。ただし、スクリーニング前の短期間（14 日以内）のインスリン治療（妊娠糖尿病に対するインスリン治療等）は可とする。
- BMI（kg/m^2）が 40.0 以下の被験者

<u>無作為割り付け基準：</u>

- バイアル及びシリンジを用いた自己注射による 1 日 1 回投与を含め治験実施計画書を遵守することが可能であり、かつその意思があると判断された被験者（治験責任医師の判断による）

<u>主な除外基準：</u>

- スクリーニング前 90 日以内又はスクリーニングから無作為割り付けまでの期間に糖尿病ケトアシドーシスを発症した被験者
- スクリーニング前 180 日以内又はスクリーニングから無作為割り付けまでの期間に心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者
- ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラス IV に現在分類されている被験者
- スクリーニング前 90 日以内に、選択基準に記載されている薬剤以外の糖尿病又は肥満を適応症とする何らかの薬剤による治療を受けた被験者。ただし、スクリーニング前の短期間（14 日以内）のインスリン治療（妊娠糖尿病に対するインスリン治療等）は可とする。
- 体重又は糖代謝に影響することが知られている併用薬剤（orlistat、甲状腺ホルモン又は副腎皮質ステロイドの投与等）を、連続 14 日間を超えて開始又は変更する予定の被験者
- コントロール不良で状態が不安定になる可能性のある糖尿病網膜症又は黄斑症を有する被験者。スクリーニング前 90 日以内又はスクリーニングから無作為割り付けまでの期間に眼科医又はその他の適切な資格を有する医療従事者により実施された薬剤による散瞳下での眼底検査により確認する。

被験薬、用量及び投与方法、ロット番号

NNC0148-0287 C（insulin 287）又はプラセボを週 1 回皮下投与した。Insulin 287 の投与量は 70 単位／週から開始した。治験実施計画書に規定された投与量調節ガイドラインに従って、3 回分の朝食前血糖自己測定値に基づいて投与量を週 1 回調節した。

被験薬	投与量	ロット番号	有効期限
Insulin 287（NNC0148-0287 処方 C）、4.2 mmol/L（700 単位/mL に相当）、3 mL カートリッジ、PDS290 ペン型注入器	treat-to-target	HV40107	2021 年 6 月 13 日
プラセボ（NNC0148-0287 処方 C）、0 mg/mL、3 mL カードリッジ、PDS290 ペン型注入器	treat-to-target	HV40108	2021 年 5 月 7 日

併用薬剤（糖尿病治療薬）：メトホルミン及び DPP-4 阻害薬は、標準治療又は各国の添付文書に従って被験者が服用した。すべての投与期間を通じて、試験開始前から一定の用量及び同じ投与頻度を維持することとした。基礎治療薬の費用は、被験者の負担とした。

投与期間

投与期間は 26 週間とし、この期間中に被験者は insulin 287 又はプラセボの週 1 回投与とインスリン グラルギン又はプラセボの 1 日 1 回投与を受けた。

対照薬、用量及び投与方法、ロット番号

インスリン グラルギン又はプラセボを 1 日 1 回皮下投与した。インスリン グラルギンの投与量は 10 単位／日（70 単位／週に相当）から開始した。治験実施計画書に規定された投与量調節ガイドラインに従って、3 回分の朝食前血糖自己測定値に基づいて投与量を週 1 回調節した。

対照薬	投与量	ロット番号	有効期限
インスリン グラルギン（ランタス注） 100 単位/mL、10 mL 注射用バイアル	treat-to-target	1A8160	2021 年 2 月 28 日
		A7113	2020 年 3 月 31 日
		7F016A	2020 年 5 月 31 日
プラセボ（ランタス注）、0 単位/mL 10 mL 注射用バイアル	treat-to-target	HW51J76	2020 年 5 月 23 日

評価基準：有効性

プライマリーエンドポイント：

- HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量

有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- 空腹時血糖値のベースラインから 26 週までの変化量
- 26 週の 9 点血糖値プロファイル（個々の血糖自己測定値）
- 9 点血糖値プロファイルの平均のベースラインから 26 週までの変化量
- 26 週の 9 点血糖値プロファイルの変動
- 26 週の空腹時 C-ペプチド
- 体重のベースラインから 26 週までの変化量
- 投与期間の最後の 2 週間（25 週及び 26 週）における insulin 287 の 1 週間あたりの投与量及びインスリン グラルギンの 1 週間あたりの投与量

評価基準：安全性

安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- ベースラインから 31 週までの治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数
- ベースラインから 26 週までの低血糖：
  - 低血糖の警告値（レベル 1）〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）以上 3.9 mmol/L（70 mg/dL）未満、血糖測定器により確認〕の発現件数
  - 臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満、血糖測定器により確認〕又は重大な低血糖（レベル 3）の発現件数
  - 重大な低血糖（レベル 3）の発現件数
- 抗体のベースラインから 31 週までの変化
  - 抗 insulin 287 抗体価の変化
  - 抗体のヒトインスリンに対する交叉反応性（陽性／陰性）の変化

統計手法

被験者数の算出：

被験者数は、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量についてデータが正規分布に従うと仮定した場合に治療間差の両側 95%信頼区間の幅が 0.5%となるよう設定した。インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象とした試験におけるインスリン グラルギンの結果に基づいて、本試験の標準偏差は 1.0%と仮定した。

解析対象集団：

- 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を含めた。FAS の統計的評価は intention to treat（ITT）の原則に従うこととし、被験者は「無作為割り付けされたとおりの（as randomised）」評価に寄与した。
- 安全性解析対象集団（SAS）：被験薬又は対照薬の投与を 1 回以上受けたすべての被験者を含めた。SAS の被験者は「治療されたとおりの（as treated）」評価に寄与した。

プライマリーエンドポイントの統計解析：

- プライマリーエンドポイントの主要 estimand は、無作為割り付けされたすべての被験者において、治療を遵守し、補助的治療を開始しなかった場合の、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量におけ

る insulin 287 週 1 回投与とインスリン グラルギン 1 日 1 回投与の群間差として定義される仮想 estimand とした。主要 estimand は FAS に基づいて推定し、予定された投与期間中に実際に薬剤を服用することができた被験者における治療効果を反映させることを目的とした。Proof-of-concept を評価する目的で、この estimand（有効性を評価する de jure estimand）は妥当と考えられた。

- 主要 estimand を推定するため、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量について、治療、地域、DPP-4 阻害薬の使用及び来院を固定効果、ベースラインの HbA1c を共変量とし、無構造共分散行列を用いた繰り返し測定に対する混合モデル（MMRM）により解析した。さらに、来院とすべての説明変数の間の交互作用をモデルに含めた。MMRM を適用する前に、投与中止後又は補助的治療の開始後に収集されたデータは欠測値とみなした。

<u>有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイントの統計解析：</u>

有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイントは、主要 estimand のフレームワークに従って検討した。

- 空腹時血糖値、9 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）の平均及び体重についてのベースラインから 26 週までの変化量は、治療、地域、DPP-4 阻害薬の使用及び来院を固定効果、それぞれのベースライン値を共変量とし、無構造共分散行列を用いた MMRM により解析した。来院とすべての説明変数の間の交互作用もモデルに含めた。
- 26 週の 9 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）の変動及び空腹時 C-ペプチドは、対数変換し、治療、地域、DPP-4 阻害薬の使用及び来院を固定効果、それぞれのベースラインの対数値を共変量とし、無構造共分散行列を用いた MMRM により解析した。来院とすべての説明変数の間の交互作用もモデルに含めた。
- 26 週の 9 点血糖自己測定値は、線形混合効果モデルを用いて解析した。このモデルには治療、地域、DPP-4 阻害薬の使用、時間（9 点血糖プロファイル内）、治療と時間の間の交互作用、地域と時間の間の交互作用、DPP-4 阻害薬の使用と時間の間の交互作用を固定効果、被験者を変量効果として含め、被験者内の測定値の相関に compound symmetry 型の共分散行列を仮定した。
- 投与期間の最後の 2 週間における 1 週間あたりのインスリン投与量は、対数変換し、治療、地域及び DPP-4 阻害薬の使用を固定効果とする分散分析（ANOVA）モデルを用いて解析した。

<u>安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイントの統計解析：</u>

- 低血糖の発現件数は、治療、地域及び DPP-4 阻害薬の使用を固定効果、低血糖の評価対象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分布回帰モデル（対数リンク）を用いて解析した。

<u>探索的エンドポイントの統計解析：</u>

- 投与期間の最後の 2 週間における血糖値の目標範囲内時間（time in range）をフラッシュグルコースモニタリング（FGM）により評価し、治療、地域及び DPP-4 阻害薬の使用を固定効果とする ANOVA モデルを用いて解析した。

<u>その他の統計解析：</u>

- 26 週間後に HbA1c 及び空腹時血糖値の目標値を達成した被験者は、治療、地域及び DPP-4 阻害薬の使用を固定効果、それぞれのベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデル（ロジットリンク）を用いて解析した。

被験者背景

被験者背景及びベースライン特性は投与群間で同様であった。

	I287	IGlar	Total
Number of subjects	125	122	247
Sex			
N (%)	125 (100.0)	122 (100.0)	247 (100.0)
Female N(%)	55 (44.0)	53 (43.4)	108 (43.7)
Male N (%)	70 (56.0)	69 (56.6)	139 (56.3)
Race			
N (%)	125 (100.0)	122 (100.0)	247 (100.0)
Asian N(%)	8 (6.4)	4 (3.3)	12 (4.9)
Black or African American N (%)	7 (5.6)	5 (4.1)	12 (4.9)
Native Hawaiian or other Pacific Islander N(%)	1 (0.8)	0	1 (0.4)
White N (%)	109 (87.2)	113 (92.6)	222 (89.9)
Age (years)			
N	125	122	247
Mean (SD)	59.7 (8.2)	59.4 (9.5)	59.6 (8.9)
Median	61.0	60.5	61.0
Min ; max	33.0 ; 75.0	34.0 ; 75.0	33.0 ; 75.0
Height (m)			
N	125	122	247
Mean (SD)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)
Median	1.7	1.7	1.7
Min ; max	1.4 ; 2.0	1.5 ; 1.9	1.4 ; 2.0
Body weight (kg)			
N	125	122	247
Mean (SD)	89.7 (16.5)	91.3 (15.7)	90.5 (16.1)
Median	90.3	91.2	90.4
Min ; max	50.7 ; 123.1	53.5 ; 143.3	50.7 ; 143.3
BMI (kg/m^2)			
N	125	122	247
Mean (SD)	31.1 (4.9)	31.4 (4.4)	31.3 (4.6)
Median	31.2	31.1	31.1
Min ; max	17.8 ; 40.4	18.8 ; 40.5	17.8 ; 40.5
Duration of diabetes (years)			
N	125	122	247
Mean (SD)	10.5 (8.4)	8.8 (6.1)	9.7 (7.4)
Median	8.5	7.2	8.0
Min ; max	0.5 ; 57.5	0.7 ; 25.2	0.5 ; 57.5
HbA1c (%)			
N	125	122	247
Mean (SD)	8.1 (0.7)	8.0 (0.7)	8.0 (0.7)
Median	8.0	7.9	7.9
Min ; max	6.9 ; 9.7	6.6 ; 9.4	6.6 ; 9.7
FPG (mg/dL)			
N	124	119	243
Mean (SD)	181.8 (42.1)	180.0 (42.4)	180.9 (42.2)
Median	174.8	171.2	173.0
Min ; max	104.5 ; 293.7	91.9 ; 392.8	91.9 ; 392.8
eGFR (mL/min/1.73m^2)			
N	125	122	247
Mean (SD)	91.8 (12.6)	91.4 (14.6)	91.6 (13.6)
Median	93.0	92.0	93.0
Min ; max	62.0 ; 117.0	60.0 ; 130.0	60.0 ; 130.0

BMI: Body mass index, eGFR: Estimated glomerular filtration rate, FPG: Fasting plasma glucose, HbA1c: Haemoglobin A1c, N: Number of subjects, SD: Standard deviation
Baseline refers to week 0 except for height and eGFR, these were taken at screening.
The duration of diabetes is calculated as the time from date of diagnosis to the randomisation date.
eGFR was derived using the 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation.

有効性の結果

<u>プライマリーエンドポイント：</u>

- HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量の推定値は、insulin 287 群で-1.33%、インスリン グラルギン群で-1.15%であった。投与群間の差は統計的に有意ではなかった〔投与群間の差の推定値：-0.18%（95%信頼区間：-0.38; 0.02）〕

有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：

- 空腹時血糖値のベースラインから 26 週までの変化量の推定値は、insulin 287 群で-3.20 mmol/L、インスリン グラルギン群で-2.99 mmol/L であった。投与群間の差は統計的に有意ではなかった〔投与群間の差の推定値：-0.22 mmol/L（95%信頼区間：-0.66; 0.23）〕。
- 26 週間投与後の 9 点血糖自己測定値は、インスリン グラルギン群と比較して insulin 287 群で一貫して低く、朝食後 90 分〔投与群間の差の推定値：-0.61 mmol/L（95%信頼区間：-1.14; -0.08）〕及び昼食後 90 分〔投与群間の差の推定値：-0.68 mmol/L（95%信頼区間：-1.20; -0.15）〕については統計的に有意な投与群間の差が認められ、insulin 287 を支持するものであった。
- 9 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）の平均のベースラインから 26 週までの変化量の推定値は、インスリン グラルギンと比較して、insulin 287 を支持する統計的な有意差が認められた〔投与群間の差の推定値：-0.44 mmol/L（95% 信頼区間：-0.78; -0.09）〕
- 26 週の 9 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）の変動の推定値は、insulin 287 群で 0.92 mmol/L、インスリン グラルギン群で 0.94 mmol/L であり、投与群間に統計的な有意差は認められなかった〔投与群間の比の推定値：0.98（95%信頼区間：0.86; 1.12）〕。
- 26 週の空腹時 C-ペプチドの推定値は、insulin 287 群で 0.44 nmol/L、インスリン グラルギン群で 0.47 nmol/L であり、投与群間に統計的な有意差は認められなかった〔投与群間の比の推定値：0.94（95%信頼区間：0.82; 1.07）〕。
- 体重のベースラインから 26 週までの変化量の推定値は、insulin 287 群で 1.49 kg、インスリン グラルギン群で 1.56 kg であり、投与群間に統計的な有意差は認められなかった〔投与群間の差の推定値：-0.08 kg（95%信頼区間：-1.08; 0.93）〕。
- 25 週及び 26 週における 1 週間あたりのインスリン投与量の平均の推定値は、インスリン グラルギン群（284.05 単位）と比較して insulin 287 群（229.06 単位）で統計的に有意に少なかった〔投与群間の比の推定値：0.81（95%信頼区間：0.69; 0.94）〕。

探索的エンドポイント：

- 投与期間の最後の 2 週間における FGM により測定した血糖値の目標範囲内（3.9～7.8 mmol/L）時間（time in range）の推定値は、インスリン グラルギン群と比較して insulin 287 群で統計的に有意に高かった〔投与群間の差の推定値：5.39%（95%信頼区間：0.69; 10.09）〕。

その他の統計解析：

- 26 週間後に HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合の推定値は、insulin 287 群で 71.66%、インスリン グラルギン群で 67.75%であった。HbA1c 7%未満を達成するオッズには、投与群間に統計的な有意差は認められなかった〔オッズ比の推定値：1.20（95%信頼区間：0.68; 2.13）〕。
- 26 週間後に空腹時血糖値 7.2 mmol/L 以下を達成した被験者の割合の推定値は、insulin 287 群で 69.54%、インスリン グラルギン群で 64.27%であった。空腹時血糖値 7.2 mmol/L 以下を達成するオッズには、投与群間に統計的な有意差は認められなかった〔オッズ比の推定値：1.27（95%信頼区間：0.72; 2.23）〕。

安全性の結果

本試験において insulin 287 に関連する新たな安全性の問題は認められなかった。

On-treatment 観察期間に発現した全般的な有害事象：

- 計 387 件の有害事象が報告された（insulin 287 群：229 件、インスリン グラルギン群：158 件）。
- インスリン グラルギン群の 1 例で報告された 5 件の重度な有害事象（治験薬との因果関係は「なし」と判定された）を除き、すべての有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。
- 有害事象が認められた被験者の割合は投与群間で同様であった（insulin 287 群：52.0%、インスリン グラルギン群：50.8%）。
- 有害事象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 insulin 287 群で数値的に多かった（insulin 287 群：316.67 件/100 人・年、インスリン グラルギン群：225.04 件/100 人・年）。
- 重篤な有害事象の発現件数は少なかった（insulin 287 群：2 例 2 件、インスリン グラルギン群：3 例 12 件）。
- 重篤な有害事象はいずれも、治験薬との因果関係は「なし」と判定された。

- 死亡の報告はなかった。
- 予期せぬ重篤な有害事象の疑い（SUSAR）の報告はなかった。
- 1 件の有害事象はテクニカルな苦情に関連するものであった（insulin 287 群）。

<u>低血糖（特に記載のない限りベースラインから投与終了までの低血糖）：</u>

- 低血糖の警告値（レベル 1）の発現件数は、インスリン グラルギン群（145 件）と比較して insulin 287 群（358 件）で多かった。
- 臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現件数は少なく、投与群間で同程度であった（insulin 287 群：37 件、インスリン グラルギン群：31 件）。
- 1 件の重大な低血糖（レベル 3）が報告された（insulin 287 群）。
- 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、インスリングラルギン群と比較して insulin 287 群で統計的に有意な違いが認められた〔単位時間（評価対象の期間）あたりの発現件数は insulin 287 群で 585.81 件/100 人・年、インスリン グラルギン群で 244.91 件/100 人・年（いずれも観測値）。単位時間あたりの発現件数の比の推定値：2.40（95%信頼区間：1.49; 3.85）、p=0.0003〕。
- 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少なく、insulin 287 群とインスリン グラルギン群との間に統計的に有意な違いは認められなかった〔単位時間あたりの発現件数の比の推定値：1.09（95%信頼区間：0.45; 2.65）〕。
- 投与量調節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、インスリン グラルギン群と比較して insulin 287 群で有意に多かった〔単位時間あたりの発現件数の比の推定値：4.02（95%信頼区間：1.07; 15.09）、p=0.0393〕。
- 用量維持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（評価対象の期間）あたりの発現件数は、insulin 287 群で 51.02 件/100 人・年、インスリン グラルギン群で 106.67 件/100 人・年（いずれも観測値）であった〔単位時間あたりの発現件数の比の推定：0.47（95%信頼区間：0.15; 1.46）〕。

<u>抗インスリン抗体（in-trial 観察期間に基づく結果）</u>

- Insulin 287 群において 1 回以上抗 insulin 287 抗体が陽性となった被験者の割合は 82.1%であった。インスリン グラルギン群では 1 回以上抗インスリン グラルギン抗体陽性となった被験者の割合は 35.0%であった。
- ヒトインスリンとの交叉反応性を示す抗体が 1 回以上認められた被験者の割合は、insulin 287 群で 77.2%、インスリン グラルギン群で 32.5%であった。
- ベースラインから 31 週までの抗体価の変化量の中央値は、insulin 287 群で 84.0、インスリン グラルギン群で 0.0 であった。
- いずれの投与群でも抗体価と HbA1c、HbA1c の変化量、1 週間あたりのインスリン投与量又はレベル 2 及びレベル 3 の低血糖の単位時間あたりの発現件数との間に相関は認められなかった。

<u>イベント判定委員会による判定の対象となる有害事象／追加のデータ収集を必要とする有害事象：</u>

- イベント判定委員会により確定された 4 件の過敏症事象〔insulin 287 群：1 例（0.8%）1 件、インスリン グラルギン群：2 例（1.6%）3 件〕は、いずれも治験薬との因果関係はないと判定された。
- 注射部位反応を報告した被験者の割合は少なく、投与群間で同様であった（insulin 287 群：4.0%、インスリン グラルギン群：2.5%）。
- Insulin 287 群では 5 例（4.0%）が 28 件の注射部位反応を報告し、インスリン グラルギン群では 3 例（2.5%）が 4 件の注射部位反応を報告した。
- 投薬過誤が 7 例で報告された〔insulin 287 群：5 例（4.0%）5 件、インスリン グラルギン群：2 例（1.6%）2 件〕。

<u>臨床検査評価及びバイタルサイン：</u>

- バイタルサイン、身体所見、安全性に関する臨床検査項目（血液生化学的検査、血液学的検査）、心電図及び眼の検査に関して臨床的に問題となる違いはみられなかった。
- 妊娠の報告はなかった。

結論

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、insulin 287 週 1 回投与とインスリン グラルギン 1 日 1 回投与を比較した 26 週間の試験から以下の結論が得られた。

- HbA1c 及び空腹時血糖値を指標とした血糖降下作用は同様であったが、9 点血糖値プロファイル（血糖自己測定）の平均については insulin 287 群で改善が認められた。
- 1 週間あたりのインスリン投与量は insulin 287 群で少なかった。
- 体重は同様であった。
- 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）の単位時間あたりの発現件数は少なく、統計的に有意な違いは認められなかった。
- 本試験において insulin 287 に関連する新たな安全性の問題は認められなかった。

本試験はヘルシンキ宣言〔第 64 回世界医師会総会（World Medical Association General Assembly）、2013 年 10 月〕、必須文書の保管を含め ICH-GCP（2016 年 11 月、ステップ 4 最新版）及び FDA 21 CFR 312.120 に従って実施した。

2.7.6.14　NN1436-4477（主要パート、52 週）

2.7.6.14.1　臨床試験概要

治験の標題

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

試験 ID

NN1436-4477

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT04460885
Paediatric status：
該当なし

UTN：
U1111-1247-3878
IND number：
137406
EudraCT number：
2020-000442-34
Japanese registration number：
jRCT2031200241

開発のフェーズ

第 3 相

製剤

インスリン イコデク 700 単位/mL、3 mL PDS290 ペン型注入器

有効成分名

インスリン イコデク

治験依頼者名

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880, Bagsvaerd, Denmark
Novo Nordisk A/S, Clinical Transparency and Medical Writing Office (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設数及び治験実施国

国名	スクリーニング実施施設数	無作為割り付け実施施設数	IEC/IRB の承認を受けたがスクリーニング未実施の施設数
クロアチア	4	4	0
インド	9	9	1
イスラエル	5	5	0
イタリア	5	5	0
日本	14	14	0
メキシコ	3	3	1
ポーランド	8	8	0
ロシア	14	14	0
スロバキア	7	7	1
スペイン	5	5	0
英国	11	11	4
米国	58	55	1
合計	**143**	**140**	**10**

略語：IEC = independent ethics committee（独立倫理委員会）、IRB = institutional review board（治験審査委員会）

公表文献（引用文献）

本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

治験期間

開始日：2020 年 11 月 25 日
Primary completion date：2022 年 4 月 29 日
完了／終了日：該当せず
中間解析：本試験は下記の cut-off date 時点で進行中であった。

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2022 年 5 月 19 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。

ARGUS 安全性データベースにおけるデータの cut-off date は 2022 年 6 月 14 日であった。

背景及び根拠

インスリン イコデクは、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る。本試験は、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下で、インスリン イコデク週 1 回投与の効果及び長期安全性をインスリン グラルギン 100 単位/mL（以下、インスリン グラルギン）1 日 1 回投与と比較検討するために計画された。52 週間の主要パート終了後にインスリン イコデクの効果を評価し、その後の 26 週間の延長パートでは、主な目的として長期安全性を評価した。

目的、エンドポイント、Estimand 及び統計手法

目的及びエンドポイント

主要目的：

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下で、インスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果を検証する。効果の検証は、インスリン イコデクとインスリン グラルギンにおける、ベースラインから 52 週までの HbA1c の変化量の差を非劣性マージンである 0.3%と比較することによって行う。

副次的目的：

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下で、インスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロール及び安全性のパラメータをインスリン グラルギン 1 日 1 回投与と比較する。

エンドポイント（主要パート）

エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
プライマリーエンドポイント：		
HbA1c の変化量	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 46）まで	%
検証的セカンダリーエンドポイント： 血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（time in range）[a]	48 週（来院 42）から 52 週（来院 46）まで	%（測定値の割合）
有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイント： 空腹時血糖値の変化量	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 46）まで	mmol/L

エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：		
重大な低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 46）まで	件
臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔<3.0 mmol/L（54 mg/dL）、自己血糖測定器により確認〕の発現件数	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 46）まで	件
臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔<3.0 mmol/L（54 mg/dL）、自己血糖測定器により確認〕又は重大な低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 46）まで	件
1 週間あたりの平均インスリン投与量	50 週（来院 44）から 52 週（来院 46）まで	単位
体重の変化量	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 46）まで	kg
血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間 [a]	48 週（来院 42）から 52 週（来院 46）まで	%（測定値の割合）
血糖値が 10 mmol/L（180 mg/dL）超の時間 [a]	48 週（来院 42）から 52 週（来院 46）まで	%（測定値の割合）

[a] 持続血糖測定（CGM）システムである Dexcom G6 により測定

Estimand

Estimand は、無作為割り付けされた治療へのアドヒアランス及び糖尿病に対する基礎治療薬の変更に関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者における、HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量のインスリン イコデクとインスリン グラルギンの治療間差で定義される「治療方針」estimand とした。中間事象（2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療の開始、割り付けられたインスリン治療の中止、治験への参加の中止）は治療方針ストラテジーによって対応した（これらの中間事象の発現後に収集された観測値を主要解析に用いた）。

統計手法

治験実施計画書では以下の解析対象集団を定義した。

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

観察期間

In-trial 観察期間：in-trial 観察期間は無作為割り付け日から以下の日までとした。

- 被験者と治験実施医療機関が最後に直接連絡を取った日
- 同意を撤回した被験者については、同意撤回日
- 追跡不能となった被験者については、被験者と治験責任医師が最後に連絡を取った日（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。ベースライン評価は常に in-trial 観察期間に含まれた。

On-treatment 観察期間：on-treatment 観察期間は電子症例報告書（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した。

- 治験終了来院（来院 63）
- 治験薬の最終投与日＋5 週間（1 日 1 回投与のインスリン）及び＋6 週間（週 1 回投与のインスリン）（いずれの投与群においても投与間隔終了後 5 週間に相当）
- In-trial 観察期間の終了日

On-treatment 観察期間は被験者が治験薬に曝露されているとみなされる期間とした。

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した。

- On-treatment 観察期間の終了日
- 52 週（来院 46）

すべての有効性に関するエンドポイントを最大の解析対象集団及び in-trial 観察期間に基づいて要約及び解析した。安全性に関するエンドポイントは main-on-treatment 観察期間及び安全性解析対象集団に基づいて記述統計量を用いて評価し、統計解析は特に記載のない限り最大の解析対象集団に基づいて実施した。

被験者数の設定

被験者数は、米国食品医薬品局（FDA）の要件を満たすために少なくとも 300 例の被験者がインスリン イコデクの 78 週間の投与を完了するように、また、副次的な検証的仮説に関して十分な検出力を確保するように設定した。インスリン デグルデク 200 単位/mL 及びインスリン グラルギン 300 単位/mL を 88 週間投与した非盲検試験（NN1250-4252）では、全体で約 12%の被験者が 78 週までに治験薬の投与を中止した。本試験で 85%の被験者が治験薬の投与を完了すると仮定すると、300 例が治験薬の投与を完了するためには 353 例（300/0.85）がインスリン イコデクの投与を開始する必要があると考えられた。1：1 の比率で無作為割り付けする場合、少なくとも計 706 例を無作為割り付けする必要があった。

被験者数の算出にあたり、規定した estimand 及び最大の解析対象集団（主要な解析対象集団）において、プライマリーエンドポイントである HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量における非劣性（非劣性マージン：0.3%）を示すための検出力も考慮した。NN1250-4252 試験から、最初の 52 週間の投与期間に中間事象の発現がみられる被験者の割合は 10%と予想された。

2 週間を超える期間の Bolus インスリン療法を開始せずに無作為に割り付けられた治療を完了した被験者では、投与群間で HbA1c に差がなく、治験薬の投与を早期に中止した被験者、2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始した被験者又は治験への参加を中止した被験者では、治療間差が 0.3%であり、対照薬の方が優れていると仮定した。したがって、52 週より前に規定の中間事象の発現があった被験者の割合が 10%であった場合、治験対象集団全体では、規定した estimand における治療間差の平均は 0.03%（0.10*0.3）と仮定された。

NN1250-4252 試験では、インスリン グラルギン投与群における 48 週時の標準偏差（SD）は 0.96%であった。NN1250-3579 試験（インスリン治療歴のない被験者を対象としてインスリン デグルデク 100 単位/mL とインスリン グラルギン 100 単位/mL を比較した非盲検試験）では、インスリン グラルギン投与群における 52 週時の SD は 0.92%であった。これに基づいて、SD を 1.0%と仮定した。HbA1c の真の治療間差が 0.2%（上述の中間事象の発現割合を 10%と仮定すると、調整後の治療間差は 0.18%）であった場合、この差を検出するための検出力 80%を確保するには、970 例の被験者が必要と考えられた。被験者数を 970 例とし、治療間差の平均を 0.03%と仮定すると、プライマリーエンドポイントにおいて非劣性（非劣性マージン：0.3%）を検証するために十分な検出力（99%）を有する。

上記の仮定及び要件から、計 970 例を 1：1 の比率で無作為に割り付けることとした。スクリーニング不適格例の割合を 25%と仮定して、485 例を被験薬に、485 例を対照群に無作為に割り付けるために、約 1,293 例をスクリーニングする必要があった。様々な他の治療間差及び SD に対する検出力から、この被験者数は、治療間差の仮定から乖離する場合でも妥当と考えられた。

検証的セカンダリーエンドポイントは、48 週から 52 週までの「血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（time in range）」であった。これまでに実施された試験（NN1250-3874）では、血糖値の目標範囲内時間（time in range）（%）の SD は 13.9 であった。SD を 15%とし、873 例（0.90*970=873）の被験者において 52 週時に血糖値の目標範囲内時間（time in range）の測定値が得られると仮定した。上記の仮定及び血糖値の目標範囲内時間（time in range）の真の差を 4%とすると、副次的な検証的仮説を検証するための検出力は 98%である。

日本人被験者数の算出

本試験には、150 例の日本人被験者を組み入れることとした。「国際共同治験に関する基本的考え方について」で例示されている 2 つの一貫性の基準を用い、HbA1c の変化量における非劣性の評価に関して、全集団と日本人集団で一貫した治療効果が得られる確率を算出した。試験全体の被験者数の設定で仮定した真の差及び標準偏差の仮定を用いると、基準 1（非劣性の評価に関し、全集団における治療効果の少なくとも半分が日本人集団で維持される）及び基準 2（すべての地域において、治療効果の推定値が 0.3%未満）を満たす確率はそれぞれ 82.6%及び 86.2%と算出された。

エンドポイントの統計解析

Estimand

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

統計解析

ベースラインデータのある連続値のエンドポイント（プライマリーエンドポイントを含む）は、治療及び地域を固定効果、応答変数のベースライン値を共変量とする、標準的な共分散分析（ANCOVA）により解析した。

血糖値の目標範囲内時間（Time in range）、血糖値が目標範囲超の時間（time above range）及び 1 週間あたりの平均インスリン投与量は、上記と同じ固定効果を用いて分散分析（ANOVA）により解析した。1 週間あたりの平均インスリン投与量の解析では対数変換を行った。

血糖値が目標範囲未満の時間（time below range）は、目標範囲より低値であった測定値の数について、対数リンク関数を仮定し、測定値の総数の対数をオフセット項とする負の二項分布モデルにより解析した。このモデルには ANCOVA モデルと同じ固定効果を含めた。

二値のエンドポイントは、同じ固定効果を用い、ベースラインの HbA1c を共変量とするロジスティック回帰モデルにより解析した。

低血糖の発現件数は、対数リンク関数を仮定し、main-on-treatment 観察期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルにより解析した。このモデルには ANCOVA モデルと同じ固定効果を含めた。

欠測データ

プライマリーエンドポイント及び体重の欠測値は、中間事象が発現し、52 週（来院 46）の測定値を有する被験者における LAOT-WOB 値（2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始することなく治験薬を投与していた期間中に得られた最後の測定値）からの変化量に基づき、多重補完法により補完した。

血糖値の目標範囲内時間（time in range）及び血糖値が目標範囲超の時間（time above range）の欠測値は、無作為に割り付けられたインスリン治療を完了したインスリン グラルギン群の被験者から、多重補完法により補完した。

1 週間あたりの平均インスリン投与量の欠測値は、52 週の来院より前のいずれかの時点で 2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始することなく割り付けられたインスリン治療を完了したインスリン グラルギン群の被験者から、多重補完法により補完した。

空腹時血糖値の欠測値は、ベースライン値にランダム誤差項を加えることにより補完した。

統計的検定方法

主要な仮説は、HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量におけるインスリン イコデクのインスリン グラルギンに対する非劣性とした。非劣性マージンは事前に 0.3%と設定した。

主要解析で血糖コントロールにおける非劣性が結論づけられた場合、各段階で副次的な検証的仮説が確認される限り、以下の階層に沿って検証的検定を進めた：

- 48 週から 52 週までの「血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（time in range）」における、インスリン イコデクのインスリン グラルギンに対する優越性

- HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量における、インスリン イコデクのインスリン グラルギンに対する優越性

すべての仮説は両側有意水準 5%で検定した。

盲検解除後の変更

統計解析に関して以下の決定を行った。これらは解析計画において代替の手法として規定されていた。

- 血糖値の目標範囲内時間（time in range）及び血糖値が目標範囲超の時間（time above range）については、意味のある補完を行うにはデータが不十分であったため、2 つ目の代替補完モデルを用いた。
- 血糖値が目標範囲未満の時間（time below range）については、多くの被験者で血糖値が目標範囲未満の時間（time below range）が 0%であったため、負の二項分布モデルを用いた。

治験方法

全体の試験期間は約 85 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、78 週間の無作為割り付けされた治験薬の投与期間及び 5 週間の事後調査期間から構成された。最初の 52 週間の主要パートの終了時にプライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの解析を行った。本臨床試験概要には主要パートの結果を記載する。主要パート終了後の 26 週間の延長パートでは、主に長期安全性を評価した。

被験者数（計画時及び解析時）

970 例の被験者を治験薬に無作為に割り付けるため、約 1,291 例の被験者をスクリーニングする計画であった。計 984 例の被験者が無作為に割り付けられ、984 例が治験薬の投与を受けた。

	Ico		IGlar		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Screened					1192	
Screen failures					176	
Withdrawn prior to randomisation					32	
Randomised	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Exposed	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Permanent discontinuation of trial product	17	(3.5)	12	(2.4)	29	(2.9)
Permanent discontinuation of trial product and not withdrawn from trial during the treatment period	7	(1.4)	5	(1.0)	12	(1.2)
Adverse event	4	(0.8)	2	(0.4)	6	(0.6)
Hypoglycaemic episode	0		1	(0.2)	1	(0.1)
Lack of efficacy	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Other	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.4)
Permanent discontinuation of trial product and withdrawn from trial during the treatment period	10	(2.0)	7	(1.4)	17	(1.7)
Adverse event	4	(0.8)	2	(0.4)	6	(0.6)
Lost to follow-up	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Site closure	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Withdrawal of consent	2	(0.4)	5	(1.0)	7	(0.7)
Other	2	(0.4)	0		2	(0.2)
Withdrawn from trial	10	(2.0)	7	(1.4)	17	(1.7)
Withdrawal of consent by subject	3	(0.6)	5	(1.0)	8	(0.8)
Lost to follow-up	2	(0.4)	0		2	(0.2)
Investigator decision	2	(0.4)	0		2	(0.2)
Death	2	(0.4)	2	(0.4)	4	(0.4)
Site closure	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Completed week 52 visit	482	(98.0)	482	(98.0)	964	(98.0)
Completed week 52 visit without permanent discontinuation of trial product	475	(96.5)	479	(97.4)	954	(97.0)
Completed week 52 visit after permanent discontinuation of trial product	7	(1.4)	3	(0.6)	10	(1.0)
Full analysis set (FAS)	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects.

診断及び主要な選択基準及び除外基準

主な選択基準：

1. 同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性
2. スクリーニングの 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている被験者

3. スクリーニング時の HbA1c が 7.0～11.0%（53.0～96.7 mmol/mol）の被験者（中央検査機関の結果に基づく）
4. インスリン治療歴のない被験者。だたし、スクリーニング前の短期間（14 日以内）のインスリン治療（妊娠糖尿病に対するインスリン治療等）は可とする。
5. スクリーニングの 90 日以上前から、安定した 1 日用量で以下のいずれかの糖尿病治療薬の単独療法又は併用療法を受けている被験者：
   - メトホルミン製剤（1,500 mg 以上、最大耐用量又は最大有効用量）
   - メトホルミン配合製剤（1,500 mg 以上、最大耐用量又は最大有効用量）
   - 以下のいずれかの種類の経口糖尿病治療薬（配合薬を含む）（各国の添付文書の最大承認用量の半量以上、最大耐用量又は最大有効用量）：
     - スルホニルウレア薬
     - メグリチニド（グリニド薬）
     - DPP-4 阻害薬
     - SGLT2 阻害薬
     - チアゾリジン薬
     - α-グルコシダーゼ阻害薬
     - 経口の配合薬（個々の経口糖尿病治療薬が許可されていること）
     - 経口剤又は注射剤の GLP-1 受容体作動薬
6. 体容量指数（BMI）：40.0 kg/m^2 以下

主な除外基準：
1. 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医療記録に基づく）
2. スクリーニング前 180 日以内に心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者
3. スクリーニング時に慢性心不全〔ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類 IV〕を有する被験者
4. 体重又は糖代謝に影響することが知られている併用薬（オルリスタット、甲状腺ホルモン又は副腎皮質ステロイドの投与等）を、連続 14 日間を超えて開始又は変更する予定の被験者
5. コントロール不良で状態が不安定になる可能性がある糖尿病網膜症又は黄斑症を有する被験者。スクリーニング前 90 日以内又はスクリーニングから無作為割り付けまでの期間に実施された眼底検査により確認する。無散瞳デジタル眼底カメラを使用しない場合は、薬剤により散瞳させる必要がある。

治験薬、用量、投与方法及びロット番号

被験薬

インスリン イコデク 700 単位/mL（3 mL）は PDS290 プレフィルドペン型注入器を用いて週 1 回皮下投与した。投与期間中、3 回分の朝食前血糖自己測定値に基づいて被験者の投与量を調節した。

対照薬

インスリン グラルギン（ランタス）100 単位/mL（3 mL）はソロスタープレフィルドペン型注入器を用いて 1 日 1 回皮下投与した。投与期間中、3 回分の朝食前血糖自己測定値に基づいて被験者の投与量を調節した。

治験薬のロット番号：

治験薬	用量	ロット番号	有効期限
インスリン イコデク 700単位/mL、3 mL PDS290ペン型注入器	treat-to-target	KX51162	2022年10月15日
		KX51261	2022年10月15日
インスリン グラルギン（ランタス）100 単位/mL、3 mL ソロスターペン型注入器	treat-to-target	9F6272A	2022年1月31日
		9F6380A	2022年4月30日

治験薬	用量	ロット番号	有効期限
		0F7094A	2023年3月31日
		0F7316A	2023年7月31日
		0F7412A	2023年8月31日
		1F7556A	2023年9月30日
		1F7748A	2023年2月28日

投与期間

主要パートにおける投与期間は52週間であり、インスリン イコデクの週1回投与又はインスリン グラルギンの1日1回投与を行った。

その他の情報

本試験に対するCOVID-19の影響は最小限であり、また、本試験で得られたデータは頑健で、治験結果の解釈には問題ないと考えられる。

結果の要約及び結論

被験者背景及びその他のベースライン特性

	Ico		IGlar		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	492		492		984	
Age group						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
18<= to <65 years	333	(67.7)	332	(67.5)	665	(67.6)
65<= to <75 years	134	(27.2)	144	(29.3)	278	(28.3)
Elderly (75<= years)	25	(5.1)	16	(3.3)	41	(4.2)
Age group (EudraCT)						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
18<= to <65 years	333	(67.7)	332	(67.5)	665	(67.6)
65<= years	159	(32.3)	160	(32.5)	319	(32.4)
Sex						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Female	197	(40.0)	229	(46.5)	426	(43.3)
Male	295	(60.0)	263	(53.5)	558	(56.7)
Region						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Asia	120	(24.4)	132	(26.8)	252	(25.6)
Europe	245	(49.8)	226	(45.9)	471	(47.9)
North America	108	(22.0)	112	(22.8)	220	(22.4)
South America	19	(3.9)	22	(4.5)	41	(4.2)
Country of residence						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Croatia	22	(4.5)	14	(2.8)	36	(3.7)
India	42	(8.5)	46	(9.3)	88	(8.9)
Israel	20	(4.1)	17	(3.5)	37	(3.8)
Italy	24	(4.9)	22	(4.5)	46	(4.7)
Japan	78	(15.9)	86	(17.5)	164	(16.7)
Mexico	19	(3.9)	22	(4.5)	41	(4.2)
Poland	44	(8.9)	44	(8.9)	88	(8.9)
Russia	57	(11.6)	60	(12.2)	117	(11.9)
Slovakia	30	(6.1)	33	(6.7)	63	(6.4)
Spain	20	(4.1)	16	(3.3)	36	(3.7)
United Kingdom	28	(5.7)	20	(4.1)	48	(4.9)
United States	108	(22.0)	112	(22.8)	220	(22.4)
Ethnicity						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Hispanic or Latino	53	(10.8)	53	(10.8)	106	(10.8)
Not Hispanic or Latino	439	(89.2)	439	(89.2)	878	(89.2)
Race						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
American Indian Or Alaska Native	2	(0.4)	0		2	(0.2)
Asian	129	(26.2)	145	(29.5)	274	(27.8)
Black Or African American	10	(2.0)	17	(3.5)	27	(2.7)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	2	(0.4)	0		2	(0.2)
White	333	(67.7)	317	(64.4)	650	(66.1)
Other	16	(3.3)	13	(2.6)	29	(2.9)
Smoker status						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Current smoker	89	(18.1)	80	(16.3)	169	(17.2)
Previous smoker	126	(25.6)	127	(25.8)	253	(25.7)
Never smoked	277	(56.3)	285	(57.9)	562	(57.1)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials.

有効性の結果

- ベースラインから 52 週までの HbA1c の変化量の推定値は、インスリン イコデク群で-1.55%、インスリン グラルギン群で-1.35%であり、インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの非劣性及び優越性が検証された。
  - 投与群間の差の推定値：-0.19%（95%信頼区間：-0.36; -0.03）
- 48 週から 52 週までの血糖値の目標範囲内（3.9～10.0 mmol/L）時間（time in range）は、インスリン イコデク群で 71.94%、インスリン グラルギン群で 66.90%であり、インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの優越性が検証された。

    - 投与群間の差の推定値：4.27%（95%信頼区間：1.92; 6.62）
- 48 週から 52 週までの血糖値が 3.0 mmol/L 未満であった時間は、インスリン イコデク群で 0.27%、インスリン グラルギン群で 0.21%であった。投与群間の比は統計的に有意ではなかった。
    - 投与群間の比の推定値：1.27（95%信頼区間：0.94; 1.71）
- 48 週から 52 週までの血糖値が 10.0 mmol/L 超であった時間は、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%であった。投与群間の差は統計的に有意にインスリン イコデクを支持する結果であった。
    - 投与群間の差の推定値：-4.58%（95%信頼区間：-6.99; -2.17）
- 52 週後に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合の推定値は、インスリン イコデク群で 57.57%、インスリン グラルギン群で 45.44%であった。HbA1c 7.0%未満達成に関するオッズは、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。
    - オッズ比の推定値：1.63（95%信頼区間：1.24; 2.14）
- 52 週後に HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合の推定値は、インスリン イコデク群で 33.24%、インスリン グラルギン群で 24.96%であった。HbA1c 6.5%以下達成に関するオッズは、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。
    - オッズ比の推定値：1.50（95%信頼区間：1.12; 2.01）
- ベースラインから 52 週までの空腹時血糖値の変化量の推定値は、インスリン イコデク群で-3.35 mmol/L、インスリン グラルギン群で-3.33 mmol/L であった。投与群間の差は統計的に有意ではなかった。
    - 投与群間の差の推定値：-0.01 mmol/L（95%信頼区間：-0.27; 0.24）

<u>安全性の結果</u>

- 50 週から 52 週までの 1 週間あたりの平均総インスリン投与量の推定値は、インスリン イコデク群で 214.23 単位、インスリン グラルギン群で 222.39 単位であった。投与群間に統計的な有意差は認められなかった。
    - 投与群間の比の推定値：0.96（95%信頼区間：0.89; 1.05）
- ベースラインから 52 週までの体重の変化量の推定値は、インスリン イコデク群で 2.29 kg、インスリン グラルギン群で 1.83 kg であった。投与群間の差は統計的に有意ではなかった。
    - 投与群間の差の推定値：0.46 kg（95%信頼区間：-0.12; 1.04）
- インスリン イコデク群で 1 件、インスリン グラルギン群で 3 件の重大な低血糖（レベル 3）が発現した。
- 臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の曝露期間 100 人・年あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 29.43 件、インスリン グラルギン群で 15.46 件であった。インスリン イコデク群とインスリン グラルギン群との間に統計的な有意差は認められなかった。
    - 単位時間あたりの発現件数に関する投与群間の比の推定値：1.67（95%信頼区間：0.99; 2.84）
- 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）の曝露期間 100 人・年あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 29.64 件、インスリン グラルギン群で 16.08 件であった。インスリン イコデク群とインスリン グラルギン群との間に統計的な有意差は認められなかった。
    - 単位時間あたりの発現件数に関する投与群間の比の推定値：1.64（95%信頼区間：0.98; 2.75）
- 本試験ではインスリン イコデクに関連する新たな安全性の問題は認められなかった。
- 事象の発現状況及び頻度について投与群間で特定の傾向は認められなかった。
- 重篤な有害事象：
    - インスリン イコデク群では 74 件発現し、いずれもインスリン イコデクとの因果関係は「なし」と判定された。
    - インスリン グラルギン群では 73 件発現し、2 件（糖尿病性網膜浮腫及び死亡）はインスリン グラルギンとの因果関係が「可能性あり」と判定された。
- 死亡に至った事象は、インスリン イコデク群で 4 例及びインスリン グラルギン群で 2 例に発現した。
- 有害事象について特定の事象が多く発現することはなかった。

結論

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与とインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与を比較する本試験の 52 週間の主要パートから、以下の結論が得られた。

- インスリン イコデクの効果が検証された。
- HbA1c の変化量において、インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの優越性が示された。
- 血糖値の目標範囲内（3.9～10.0 mmol/L）時間において、インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの優越性が示された。
- 空腹時血糖値の変化量に統計的な有意差は認められなかった。
- 1 週間あたりのインスリン投与量に統計的な有意差は認められなかった。
- 体重の変化量に統計的な有意差は認められなかった。
- 重大な低血糖（レベル 3）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統計的な有意差は認められなかった。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 イコデク群で数値的に多かった。
- 本試験ではインスリン イコデクに関連する新たな安全性の問題は認められなかった。

報告書作成日及び版番号

2022 年 7 月 13 日、第 1.0 版

準拠に関する記述

本試験は、ヘルシンキ宣言（第 64 回世界医師会総会、2013 年 10 月）、必須文書の保管を含め ICH-GCP（ステップ 4、2016 年 11 月）及び 21 CFR 312.120 に従って実施された。

2.7.6.14.2　有害事象（全集団）に関する表

4477 試験（主要パート）の有害事象（全集団）に関する表を次ページより示す。

1: Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	492				492				984			
PYE (years)	485.88				485.03				970.91			
Events	351	(71.3)	1227	252.53	335	(68.1)	1162	239.57	686	(69.7)	2389	246.06
感染症および寄生虫症	169	(34.3)	263	54.13	193	(39.2)	287	59.17	362	(36.8)	550	56.65
ＣＯＶＩＤ－１９	49	(10.0)	49	10.08	61	(12.4)	62	12.78	110	(11.2)	111	11.43
上咽頭炎	30	(6.1)	36	7.41	34	(6.9)	37	7.63	64	(6.5)	73	7.52
上気道感染	23	(4.7)	30	6.17	13	(2.6)	14	2.89	36	(3.7)	44	4.53
咽頭炎	11	(2.2)	13	2.68	9	(1.8)	11	2.27	20	(2.0)	24	2.47
気管支炎	8	(1.6)	8	1.65	4	(0.8)	4	0.82	12	(1.2)	12	1.24
尿路感染	7	(1.4)	7	1.44	16	(3.3)	17	3.50	23	(2.3)	24	2.47
副鼻腔炎	6	(1.2)	7	1.44	6	(1.2)	8	1.65	12	(1.2)	15	1.54
鼻炎	6	(1.2)	6	1.23	4	(0.8)	4	0.82	10	(1.0)	10	1.03
下気道感染	5	(1.0)	5	1.03	2	(0.4)	4	0.82	7	(0.7)	9	0.93
帯状疱疹	5	(1.0)	5	1.03	6	(1.2)	6	1.24	11	(1.1)	11	1.13
膀胱炎	5	(1.0)	6	1.23	8	(1.6)	9	1.86	13	(1.3)	15	1.54
ウイルス性胃腸炎	4	(0.8)	4	0.82	1	(0.2)	1	0.21	5	(0.5)	5	0.51
結膜炎	4	(0.8)	4	0.82	3	(0.6)	3	0.62	7	(0.7)	7	0.72
肺炎	4	(0.8)	4	0.82	1	(0.2)	1	0.21	5	(0.5)	5	0.51
胃腸炎	4	(0.8)	4	0.82	5	(1.0)	5	1.03	9	(0.9)	9	0.93
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	4	(0.8)	4	0.82	3	(0.6)	3	0.62	7	(0.7)	7	0.72
ウイルス性気道感染	3	(0.6)	3	0.62	2	(0.4)	2	0.41	5	(0.5)	5	0.51
ウイルス感染	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.8)	4	0.82	7	(0.7)	7	0.72
歯膿瘍	3	(0.6)	3	0.62	3	(0.6)	3	0.62	6	(0.6)	6	0.62
気道感染	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.8)	4	0.82	7	(0.7)	7	0.72
カンジダ感染	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
コロナウイルス感染	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.6)	4	0.82	5	(0.5)	6	0.62
喉頭炎	2	(0.4)	2	0.41	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.4)	4	0.41
外陰部腟カンジダ症	2	(0.4)	3	0.62	4	(0.8)	4	0.82	6	(0.6)	7	0.72
歯周炎	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.6)	3	0.62	5	(0.5)	5	0.51
歯肉炎	2	(0.4)	3	0.62	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	4	0.41
真菌感染	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
耳感染	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
限局性感染	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
麦粒腫	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
せつ	1	(0.2)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	3	0.31
ウイルス性上気道感染	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.4)	4	0.41
カンジダ性亀頭炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
クラミジア感染	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
ヘリコバクター性胃炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
ヘルペスウイルス感染	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
中咽頭カンジダ症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
中耳炎	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
丹毒	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
乳腺炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
化膿	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
単純ヘルペス	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
咬傷感染	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
咽喉頭炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
外陰腟真菌感染	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
大腸菌性尿路感染	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
尿道炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
急性副鼻腔炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
慢性中耳炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
慢性扁桃炎	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
扁桃炎	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
歯冠周囲炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
歯感染	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
毛包炎	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
気管炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
爪の皮膚糸状菌症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
爪真菌症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
白癬感染	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
皮膚感染	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
真菌性性器感染	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
細菌感染	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
膿瘍	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
蜂巣炎	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
骨髄炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
ＲＳウイルス感染	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
憩室炎	0				4	(0.8)	4	0.82	4	(0.4)	4	0.41
インフルエンザ	0				3	(0.6)	3	0.62	3	(0.3)	3	0.31
慢性副鼻腔炎	0				3	(0.6)	3	0.62	3	(0.3)	3	0.31
乳房膿瘍	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
口腔ヘルペス	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
咽頭扁桃炎	0				2	(0.4)	3	0.62	2	(0.2)	3	0.31
インプラント周囲炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
ウイルス性咽頭炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
ジアルジア症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
ダニ皮膚炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
ノロウイルス性胃腸炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
ヘリコバクター感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
ヘルペス性皮膚炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
ライム病	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
ロタウイルス感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
乳房蜂巣炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
体部白癬	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
処置後感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
卵巣炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
卵管炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
外耳炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
急性中耳炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
慢性Ｃ型肝炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
敗血症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
歯髄炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
水痘	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
消化管感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
爪感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
皮下組織膿瘍	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21
皮膚細菌感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
真菌性亀頭炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
眼内炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
精巣上体炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
細菌性眼感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
耳下腺炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
肛門膿瘍	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
腟感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
蓄膿	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
迷路炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
筋骨格系および結合組織障害	99	(20.1)	156	32.11	92	(18.7)	133	27.42	191	(19.4)	289	29.77
背部痛	27	(5.5)	29	5.97	24	(4.9)	25	5.15	51	(5.2)	54	5.56
関節痛	23	(4.7)	27	5.56	17	(3.5)	19	3.92	40	(4.1)	46	4.74
四肢痛	15	(3.0)	16	3.29	11	(2.2)	14	2.89	26	(2.6)	30	3.09
変形性関節症	12	(2.4)	14	2.88	9	(1.8)	10	2.06	21	(2.1)	24	2.47
筋痙縮	8	(1.6)	8	1.65	4	(0.8)	4	0.82	12	(1.2)	12	1.24
関節周囲炎	6	(1.2)	6	1.23	4	(0.8)	4	0.82	10	(1.0)	10	1.03
頚部痛	6	(1.2)	6	1.23	6	(1.2)	6	1.24	12	(1.2)	12	1.24
椎間板突出	4	(0.8)	5	1.03	3	(0.6)	4	0.82	7	(0.7)	9	0.93
筋肉痛	3	(0.6)	3	0.62	2	(0.4)	2	0.41	5	(0.5)	5	0.51
肩回旋筋腱板症候群	3	(0.6)	3	0.62	0				3	(0.3)	3	0.31
足底筋膜炎	3	(0.6)	4	0.82	1	(0.2)	1	0.21	4	(0.4)	5	0.51
変形性脊椎症	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
椎間板障害	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
滑液嚢腫	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
筋骨格硬直	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
筋骨格系胸痛	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
線維筋痛	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
脊柱管狭窄症	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
腱炎	2	(0.4)	2	0.41	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.4)	4	0.41
単径部痛	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
外骨腫	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
多発性関節炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
尾骨痛	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
弾発指	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	4	0.82	3	(0.3)	5	0.51
滑液包炎	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.4)	4	0.41
瘻孔	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
筋炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
筋骨格痛	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肋軟骨炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
背部障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
脊椎痛	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.4)	4	0.41
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
腱鞘炎	1	(0.2)	1	0.21	5	(1.0)	6	1.24	6	(0.6)	7	0.72
軟骨疾患	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
関節炎	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
骨嚢腫	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
骨減少症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
デュプイトラン拘縮	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
側腹部痛	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
咀嚼障害	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21
四肢の変形	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
狭窄性腱鞘炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
筋力低下	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
筋拘縮	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
脊椎骨棘	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
腋窩腫瘤	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
関節滲出液	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
関節腫脹	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
頚部脊柱管狭窄症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
骨端症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
胃腸障害	83	(16.9)	136	27.99	74	(15.0)	114	23.50	157	(16.0)	250	25.75
下痢	31	(6.3)	43	8.85	21	(4.3)	22	4.54	52	(5.3)	65	6.69
悪心	15	(3.0)	16	3.29	5	(1.0)	7	1.44	20	(2.0)	23	2.37
歯痛	9	(1.8)	9	1.85	2	(0.4)	2	0.41	11	(1.1)	11	1.13
胃食道逆流性疾患	6	(1.2)	6	1.23	6	(1.2)	6	1.24	12	(1.2)	12	1.24
齲歯	6	(1.2)	8	1.65	1	(0.2)	1	0.21	7	(0.7)	9	0.93
腹痛	5	(1.0)	5	1.03	5	(1.0)	5	1.03	10	(1.0)	10	1.03
腹部膨満	5	(1.0)	5	1.03	1	(0.2)	1	0.21	6	(0.6)	6	0.62
便秘	4	(0.8)	4	0.82	5	(1.0)	5	1.03	9	(0.9)	9	0.93
嘔吐	4	(0.8)	4	0.82	8	(1.6)	11	2.27	12	(1.2)	15	1.54
慢性胃炎	3	(0.6)	3	0.62	3	(0.6)	3	0.62	6	(0.6)	6	0.62
痔核	3	(0.6)	3	0.62	1	(0.2)	1	0.21	4	(0.4)	4	0.41
腸炎	3	(0.6)	4	0.82	0				3	(0.3)	4	0.41

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
上腹部痛	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.8)	5	1.03	6	(0.6)	7	0.72
腹部不快感	2	(0.4)	2	0.41	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.4)	4	0.41
鼓腸	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
下腹部痛	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
口内乾燥	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
口腔内不快感	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
埋伏歯	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
大腸ポリープ	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	3	0.62	3	(0.3)	4	0.41
大腸炎	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
弛緩歯	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
排便回数増加	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
歯の知覚過敏	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
歯の障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
歯周病	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
消化不良	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
直腸ポリープ	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
肛門そう痒症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
胃ポリープ	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
腸憩室	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
膵炎	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
虚血性大腸炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
血便排泄	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
食中毒	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
口内炎	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
憩室	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
臍ヘルニア	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
酸消化性障害	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
イレウス	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
クローン病	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
メレナ	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
十二指腸炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
小腸炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
心窩部不快感	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
急性膵炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
慢性膵炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
歯周の炎症	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
潰瘍性胃炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
直腸脱	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
胃腸の炎症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
胃酸過多	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
胃障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
腹腔内血腫	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
裂孔ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
裂肛	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
過敏性腸症候群	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
顕微鏡的大腸炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
鼠径ヘルニア	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21
一般・全身障害および投与部位の状態	75	(15.2)	114	23.46	78	(15.9)	110	22.68	153	(15.5)	224	23.07
発熱	17	(3.5)	18	3.70	21	(4.3)	22	4.54	38	(3.9)	40	4.12
疲労	13	(2.6)	14	2.88	5	(1.0)	5	1.03	18	(1.8)	19	1.96
倦怠感	5	(1.0)	6	1.23	8	(1.6)	10	2.06	13	(1.3)	16	1.65
末梢性浮腫	5	(1.0)	5	1.03	5	(1.0)	6	1.24	10	(1.0)	11	1.13
空腹	5	(1.0)	6	1.23	1	(0.2)	1	0.21	6	(0.6)	7	0.72
ワクチン接種部位疼痛	4	(0.8)	5	1.03	3	(0.6)	3	0.62	7	(0.7)	8	0.82
医療機器使用部位内出血	4	(0.8)	5	1.03	1	(0.2)	1	0.21	5	(0.5)	6	0.62
医療機器使用部位出血	4	(0.8)	4	0.82	2	(0.4)	2	0.41	6	(0.6)	6	0.62
無力症	4	(0.8)	4	0.82	5	(1.0)	5	1.03	9	(0.9)	9	0.93
胸痛	4	(0.8)	4	0.82	2	(0.4)	2	0.41	6	(0.6)	6	0.62
医療機器使用部位そう痒感	3	(0.6)	3	0.62	1	(0.2)	1	0.21	4	(0.4)	4	0.41
疼痛	3	(0.6)	3	0.62	6	(1.2)	6	1.24	9	(0.9)	9	0.93
胸部不快感	3	(0.6)	3	0.62	1	(0.2)	1	0.21	4	(0.4)	4	0.41
医療機器使用部位皮膚炎	2	(0.4)	5	1.03	8	(1.6)	14	2.89	10	(1.0)	19	1.96
悪寒	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
末梢腫脹	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
歩行障害	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
注射部位過敏反応	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
薬物不耐性	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
ワクチン接種部位反応	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
不快感	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
医療機器使用部位反応	1	(0.2)	3	0.62	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	4	0.41
医療機器使用部位湿疹	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
医療機器使用部位疼痛	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
医療機器使用部位過敏反応	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
口渇	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
埋込み部位そう痒感	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
注射部位反応	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
注射部位皮膚炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
注射部位紅斑	1	(0.2)	1	0.21	4	(0.8)	4	0.82	5	(0.5)	5	0.51
注射部位腫瘤	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
熱感	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
異常感	1	(0.2)	3	0.62	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	4	0.41
腫脹	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
注射部位内出血	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
注射部位疼痛	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
インフルエンザ様疾患	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
ワクチン接種部位紅斑	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
処置不成功	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
医療機器使用部位炎症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
医療機器使用部位紅斑	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
医療機器使用部位血腫	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
早期満腹	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
死亡	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
注射部位出血	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
注射部位肥厚	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
注射部位蕁麻疹	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
浮腫	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
炎症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
非心臓性胸痛	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
神経系障害	65	(13.2)	87	17.91	67	(13.6)	85	17.52	132	(13.4)	172	17.72
頭痛	16	(3.3)	18	3.70	17	(3.5)	24	4.95	33	(3.4)	42	4.33
浮動性めまい	12	(2.4)	16	3.29	14	(2.8)	15	3.09	26	(2.6)	31	3.19
失神	5	(1.0)	5	1.03	1	(0.2)	1	0.21	6	(0.6)	6	0.62
感覚鈍麻	5	(1.0)	7	1.44	3	(0.6)	4	0.82	8	(0.8)	11	1.13
振戦	5	(1.0)	6	1.23	1	(0.2)	1	0.21	6	(0.6)	7	0.72
手根管症候群	4	(0.8)	4	0.82	2	(0.4)	2	0.41	6	(0.6)	6	0.62
錯感覚	4	(0.8)	4	0.82	3	(0.6)	3	0.62	7	(0.7)	7	0.72

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
坐骨神経痛	3	(0.6)	3	0.62	6	(1.2)	7	1.44	9	(0.9)	10	1.03
末梢性ニューロパチー	2	(0.4)	2	0.41	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.4)	4	0.41
灼熱感	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
緊張性頭痛	2	(0.4)	3	0.62	0				2	(0.2)	3	0.31
ヘルペス後神経痛	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
一過性脳虚血発作	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
三叉神経痛	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
体位性めまい	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
味覚不全	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
味覚消失	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
失神寸前の状態	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
平衡障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
無嗅覚	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
片頭痛	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
神経低糖症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	3	0.62	2	(0.2)	4	0.41
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.4)	4	0.41
脳出血	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
脳血管障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
腰髄神経根障害	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.4)	4	0.41
記憶障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
頚髄神経根障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
嗜眠	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
パーキンソン歩行	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
傾眠	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
大脳萎縮	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
椎骨動脈閉塞	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
神経痛	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
精神的機能障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
脳損傷	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
血栓性脳卒中	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
頚動脈硬化症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
傷害、中毒および処置合併症	60	(12.2)	65	13.38	40	(8.1)	52	10.72	100	(10.2)	117	12.05
ワクチン接種合併症	10	(2.0)	10	2.06	13	(2.6)	19	3.92	23	(2.3)	29	2.99
挫傷	5	(1.0)	6	1.23	5	(1.0)	5	1.03	10	(1.0)	11	1.13
転倒	5	(1.0)	5	1.03	1	(0.2)	1	0.21	6	(0.6)	6	0.62

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
四肢損傷	3	(0.6)	3	0.62	0				3	(0.3)	3	0.31
皮膚擦過傷	3	(0.6)	3	0.62	0				3	(0.3)	3	0.31
皮膚裂傷	3	(0.6)	3	0.62	0				3	(0.3)	3	0.31
創傷	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
半月板損傷	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
手骨折	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
損傷	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
腓骨骨折	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
関節損傷	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
靭帯捻挫	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
偶発的過量投与	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
処置による疼痛	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
処置後出血	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
処置後甲状腺機能低下症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
処置後瘻孔	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
口腔熱傷	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
外傷性血腫	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
橈骨骨折	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
歯牙破折	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
熱中症	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	3	0.62	3	(0.3)	4	0.41
熱傷	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
瘢痕	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
眼外傷	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
第１度熱傷	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
節足動物刺傷	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
肉離れ	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
肋骨骨折	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
股関節部骨折	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
足関節部骨折	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
過量投与	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
頚椎骨折	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
足骨折	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
下肢骨折	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
凍瘡	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
処置後脳卒中	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
処置後腫脹	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
動物咬傷	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
外傷性難聴	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
手首関節骨折	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
気管内挿管合併症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
軟部組織損傷	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
過少量投与	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
骨挫傷	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	45	(9.1)	59	12.14	38	(7.7)	52	10.72	83	(8.4)	111	11.43
口腔咽頭痛	10	(2.0)	11	2.26	7	(1.4)	8	1.65	17	(1.7)	19	1.96
咳嗽	10	(2.0)	10	2.06	8	(1.6)	9	1.86	18	(1.8)	19	1.96
鼻閉	5	(1.0)	5	1.03	2	(0.4)	2	0.41	7	(0.7)	7	0.72
鼻漏	4	(0.8)	4	0.82	3	(0.6)	3	0.62	7	(0.7)	7	0.72
睡眠時無呼吸症候群	3	(0.6)	3	0.62	0				3	(0.3)	3	0.31
間質性肺疾患	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
くしゃみ	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
上気道咳症候群	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
副鼻腔うっ血	1	(0.2)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	3	0.31
副鼻腔痛	1	(0.2)	2	0.41	0				1	(0.1)	2	0.21
労作性呼吸困難	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
呼吸障害	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.4)	4	0.41
咽喉刺激感	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
喉頭嚢腫	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
喘息	1	(0.2)	2	0.41	0				1	(0.1)	2	0.21
後天性横隔膜性内臓転位	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
急性呼吸不全	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
慢性閉塞性肺疾患	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
気管支拡張症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
湿性咳嗽	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
肺塞栓症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
肺気腫	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
肺線維症	1	(0.2)	2	0.41	0				1	(0.1)	2	0.21
肺腫瘤	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
鼻乾燥	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
鼻甲介肥大	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
呼吸困難	0				5	(1.0)	5	1.03	5	(0.5)	5	0.51

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
アレルギー性気管支炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
アレルギー性鼻炎	0				1	(0.2)	5	1.03	1	(0.1)	5	0.51
副鼻腔不快感	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
呼吸不全	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
喀血	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
急性肺水腫	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
慢性気管支炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
胸水	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
胸膜痛	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
鼻出血	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21
皮膚および皮下組織障害	42	(8.5)	44	9.06	42	(8.5)	55	11.34	84	(8.5)	99	10.20
接触皮膚炎	5	(1.0)	6	1.23	6	(1.2)	6	1.24	11	(1.1)	12	1.24
湿疹	5	(1.0)	5	1.03	1	(0.2)	1	0.21	6	(0.6)	6	0.62
皮膚乾燥	3	(0.6)	3	0.62	0				3	(0.3)	3	0.31
脱毛症	3	(0.6)	3	0.62	2	(0.4)	2	0.41	5	(0.5)	5	0.51
そう痒症	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.6)	3	0.62	5	(0.5)	5	0.51
乾癬	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
冷汗	2	(0.4)	2	0.41	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.4)	4	0.41
多汗症	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
発疹	2	(0.4)	2	0.41	6	(1.2)	6	1.24	8	(0.8)	8	0.82
皮膚刺激	2	(0.4)	3	0.62	0				2	(0.2)	3	0.31
アレルギー性皮膚炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
寝汗	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
後天性リポジストロフィー	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
接触蕁麻疹	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
環状肉芽腫	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
皮膚亀裂	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
皮膚剥脱	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
皮膚潰瘍	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
皮膚炎	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.4)	4	0.41
皮膚病変	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
粘液様嚢胞	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
血管浮腫	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
過角化	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
陥入爪	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
汗疹	0				4	(0.8)	4	0.82	4	(0.4)	4	0.41
蕁麻疹	0				4	(0.8)	4	0.82	4	(0.4)	4	0.41
斑状出血	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
皮膚嚢腫	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
光線角化症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
円形脱毛症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
寒冷蕁麻疹	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
斑	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
水疱	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
温熱蕁麻疹	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
皮下出血	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
皮脂欠乏症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
糖尿病性足病変	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
紅斑	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
紫斑	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
脂肪肥大症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
薬疹	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
黒子	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
代謝および栄養障害	41	(8.3)	47	9.67	46	(9.3)	60	12.37	87	(8.8)	107	11.02
脂質異常症	10	(2.0)	10	2.06	6	(1.2)	6	1.24	16	(1.6)	16	1.65
高トリグリセリド血症	6	(1.2)	6	1.23	4	(0.8)	4	0.82	10	(1.0)	10	1.03
ビタミンＤ欠乏	4	(0.8)	4	0.82	3	(0.6)	3	0.62	7	(0.7)	7	0.72
低血糖	4	(0.8)	5	1.03	9	(1.8)	20	4.12	13	(1.3)	25	2.57
高カリウム血症	4	(0.8)	5	1.03	3	(0.6)	3	0.62	7	(0.7)	8	0.82
高脂血症	4	(0.8)	4	0.82	3	(0.6)	3	0.62	7	(0.7)	7	0.72
食欲減退	3	(0.6)	3	0.62	1	(0.2)	1	0.21	4	(0.4)	4	0.41
食欲亢進	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
亜鉛欠乏	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
低カリウム血症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
体液貯留	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
痛風	1	(0.2)	2	0.41	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.4)	5	0.51
肥満	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
鉄欠乏	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
高コレステロール血症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
高血糖	0				6	(1.2)	6	1.24	6	(0.6)	6	0.62
代謝障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
栄養障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
糖尿病	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
脱水	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
電解質失調	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
食欲障害	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21
高尿酸血症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
心臓障害	37	(7.5)	63	12.97	30	(6.1)	38	7.83	67	(6.8)	101	10.40
心房細動	8	(1.6)	9	1.85	4	(0.8)	4	0.82	12	(1.2)	13	1.34
冠動脈疾患	5	(1.0)	5	1.03	2	(0.4)	2	0.41	7	(0.7)	7	0.72
心室性期外収縮	5	(1.0)	5	1.03	1	(0.2)	1	0.21	6	(0.6)	6	0.62
心不全	4	(0.8)	4	0.82	0				4	(0.4)	4	0.41
不安定狭心症	3	(0.6)	3	0.62	1	(0.2)	1	0.21	4	(0.4)	4	0.41
動悸	3	(0.6)	3	0.62	3	(0.6)	3	0.62	6	(0.6)	6	0.62
心筋梗塞	3	(0.6)	3	0.62	2	(0.4)	2	0.41	5	(0.5)	5	0.51
うっ血性心不全	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
冠動脈閉塞	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
左室肥大	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
急性冠動脈症候群	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
急性心筋梗塞	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.8)	4	0.82	6	(0.6)	6	0.62
慢性心不全	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
狭心症	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
三尖弁閉鎖不全症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
上室性期外収縮	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
右脚ブロック	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	3	0.62	3	(0.3)	4	0.41
大動脈弁閉鎖不全症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
左室機能不全	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
左房拡張	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
徐脈	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
心嚢液貯留	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
心室血栓症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
心房粗動	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
心房血栓症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
心筋虚血	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
心膜炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
慢性冠症候群	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
拡張機能障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
洞性頻脈	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
不整脈	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
大動脈弁石灰化	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
完全房室ブロック	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
心機能障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
洞性不整脈	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
洞性徐脈	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
頻脈	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血管障害	32	(6.5)	37	7.62	25	(5.1)	29	5.98	57	(5.8)	66	6.80
高血圧	13	(2.6)	13	2.68	10	(2.0)	11	2.27	23	(2.3)	24	2.47
低血圧	3	(0.6)	3	0.62	1	(0.2)	1	0.21	4	(0.4)	4	0.41
末梢冷感	3	(0.6)	3	0.62	1	(0.2)	1	0.21	4	(0.4)	4	0.41
大動脈硬化症	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
動脈硬化症	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
大動脈狭窄	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
末梢動脈狭窄	1	(0.2)	2	0.41	0				1	(0.1)	2	0.21
末梢動脈閉塞	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.2)	2	0.41	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	4	0.41
末梢血管障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
末梢静脈疾患	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
潮紅	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
腕頭動脈硬化症	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.4)	4	0.41
血栓症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
血腫	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
表在性静脈血栓症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
静脈瘤	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
高血圧切迫症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
コントロール不良の血圧	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
大血管障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
腸骨動脈狭窄	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
間欠性跛行	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
高血圧クリーゼ	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
眼障害	25	(5.1)	35	7.20	25	(5.1)	32	6.60	50	(5.1)	67	6.90
白内障	9	(1.8)	11	2.26	4	(0.8)	5	1.03	13	(1.3)	16	1.65
眼瞼炎	3	(0.6)	3	0.62	0				3	(0.3)	3	0.31
糖尿病網膜症	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.8)	4	0.82	7	(0.7)	7	0.72
アレルギー性結膜炎	1	(0.2)	2	0.41	0				1	(0.1)	2	0.21
ドライアイ	1	(0.2)	1	0.21	5	(1.0)	5	1.03	6	(0.6)	6	0.62
乱視	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
後嚢部混濁	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
後天性眼瞼贅皮	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
眼の炎症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼精疲労	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
硝子体剥離	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
結膜びらん	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
結膜出血	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
網膜血管瘤	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
網膜裂孔	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
血栓後網膜症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
複視	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
視神経乳頭血管障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
霧視	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
黄斑浮腫	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
眼痛	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
ぶどう膜炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
後天性涙腺炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
正常眼圧緑内障	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
眼脂	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
硝子体出血	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
糖尿病性網膜浮腫	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
網膜剥離	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
網膜動脈閉塞	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
網膜静脈閉塞	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
緑内障	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
羞明	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
視力障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
閃輝暗点	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
高眼圧症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
臨床検査	21	(4.3)	24	4.94	21	(4.3)	22	4.54	42	(4.3)	46	4.74
体重増加	5	(1.0)	5	1.03	10	(2.0)	10	2.06	15	(1.5)	15	1.54
体重減少	3	(0.6)	3	0.62	1	(0.2)	1	0.21	4	(0.4)	4	0.41
血中コレステロール増加	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
グリコヘモグロビン増加	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
トランスフェリン飽和度低下	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
体温上昇	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
国際標準比増加	1	(0.2)	2	0.41	0				1	(0.1)	2	0.21
国際標準比減少	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
国際標準比異常	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
血中クレアチン増加	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
血中トリグリセリド増加	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
血圧上昇	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
赤血球数減少	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
ヘモグロビン減少	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
心臓負荷試験異常	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
心電図再分極異常	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
肝酵素上昇	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
脂質増加	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
血中ブドウ糖増加	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
血圧低下	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
精神障害	15	(3.0)	16	3.29	10	(2.0)	10	2.06	25	(2.5)	26	2.68
不眠症	6	(1.2)	6	1.23	3	(0.6)	3	0.62	9	(0.9)	9	0.93
うつ病	3	(0.6)	3	0.62	2	(0.4)	2	0.41	5	(0.5)	5	0.51
不安	3	(0.6)	3	0.62	2	(0.4)	2	0.41	5	(0.5)	5	0.51
睡眠障害	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
悪夢	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
抑うつ気分	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
持続性抑うつ障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
歯ぎしり	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
気分動揺	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
腎および尿路障害	14	(2.8)	18	3.70	20	(4.1)	22	4.54	34	(3.5)	40	4.12
糖尿病性腎症	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
腎嚢胞	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
腎機能障害	2	(0.4)	2	0.41	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.4)	4	0.41
腎結石症	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
ミクロアルブミン尿	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
夜間頻尿	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
尿管結石症	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
尿臭異常	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
尿路結石	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
慢性腎臓病	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
排尿困難	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.4)	4	0.41
腎仙痛	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
腎盂腎杯拡張症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
頻尿	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
血尿	0				3	(0.6)	3	0.62	3	(0.3)	3	0.31
尿失禁	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
尿路閉塞	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
尿閉	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
急性腎障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
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）	11	(2.2)	13	2.68	5	(1.0)	9	1.86	16	(1.6)	22	2.27
脂漏性角化症	2	(0.4)	3	0.62	0				2	(0.2)	3	0.31
アクロコルドン	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
前立腺癌	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
口腔線維腫	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
唾液腺新生物	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
基底細胞癌	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
多形性神経膠芽細胞腫	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
皮膚の新生物	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
肝臓血管腫	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
肝転移	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
膵新生物	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
子宮平滑筋腫	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
異形成母斑	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
結腸癌	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
肝細胞癌	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
腎細胞癌	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
表皮内悪性黒色腫	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
遠隔転移を伴う卵巣癌	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
血液およびリンパ系障害	11	(2.2)	11	2.26	11	(2.2)	11	2.27	22	(2.2)	22	2.27
貧血	6	(1.2)	6	1.23	6	(1.2)	6	1.24	12	(1.2)	12	1.24
リンパ節症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
好酸球増加症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
血小板減少症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
赤血球増加症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
鉄欠乏性貧血	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
低色素性貧血	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
失血性貧血	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
生殖系および乳房障害	10	(2.0)	10	2.06	7	(1.4)	9	1.86	17	(1.7)	19	1.96
勃起不全	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
乳房腫瘤	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
卵巣嚢胞	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
外陰腟そう痒症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
子宮ポリープ	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
子宮脱	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
良性前立腺肥大症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
閉経期症状	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
陰部そう痒症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
乳房痛	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
乳汁漏出症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
外陰腟乾燥	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
萎縮性外陰腟炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
陰茎発疹	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21
肝胆道系障害	9	(1.8)	12	2.47	6	(1.2)	7	1.44	15	(1.5)	19	1.96
脂肪肝	6	(1.2)	6	1.23	2	(0.4)	2	0.41	8	(0.8)	8	0.82
肝障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
胆嚢コレステリン沈着症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
胆石症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
非アルコール性脂肪性肝炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.2)	2	0.41	0				1	(0.1)	2	0.21
肝嚢胞	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
肝機能異常	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
肝硬変	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
脂肪性肝炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
非アルコール性脂肪性肝疾患	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
耳および迷路障害	8	(1.6)	8	1.65	9	(1.8)	10	2.06	17	(1.7)	18	1.85
回転性めまい	4	(0.8)	4	0.82	5	(1.0)	6	1.24	9	(0.9)	10	1.03
耳の炎症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
耳痛	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
耳管機能障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
耳鳴	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
老人性難聴	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
聴力低下	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
頭位性回転性めまい	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
免疫系障害	3	(0.6)	4	0.82	5	(1.0)	6	1.24	8	(0.8)	10	1.03
季節性アレルギー	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.8)	4	0.82	7	(0.7)	7	0.72
節足動物咬傷アレルギー	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
免疫反応	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21
先天性、家族性および遺伝性障害	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
陰嚢水瘤	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
５型高脂血症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
先天性梅毒性骨軟骨炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
内分泌障害	2	(0.4)	2	0.41	6	(1.2)	6	1.24	8	(0.8)	8	0.82
甲状腺腫瘤	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
甲状腺腫	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
副腎過形成	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
甲状腺機能亢進症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
甲状腺機能低下症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
高プロラクチン血症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
外科および内科処置	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
膝手術	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
大腸ポリープ切除	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
異物除去	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

2: Serious adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	492				492				984			
PYE (years)	485.88				485.03				970.91			
Events	51	(10.4)	74	15.23	49	(10.0)	73	15.05	100	(10.2)	147	15.14
心臓障害	18	(3.7)	28	5.76	10	(2.0)	13	2.68	28	(2.8)	41	4.22
心房細動	5	(1.0)	5	1.03	2	(0.4)	2	0.41	7	(0.7)	7	0.72
冠動脈疾患	4	(0.8)	4	0.82	1	(0.2)	1	0.21	5	(0.5)	5	0.51
心筋梗塞	3	(0.6)	3	0.62	2	(0.4)	2	0.41	5	(0.5)	5	0.51
不安定狭心症	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
冠動脈閉塞	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
心不全	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
急性冠動脈症候群	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
急性心筋梗塞	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.8)	4	0.82	6	(0.6)	6	0.62
うっ血性心不全	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
心房粗動	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
心房血栓症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
慢性冠症候群	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
洞性頻脈	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
狭心症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
完全房室ブロック	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
左室機能不全	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
感染症および寄生虫症	11	(2.2)	15	3.09	18	(3.7)	19	3.92	29	(2.9)	34	3.50
ＣＯＶＩＤ－１９	4	(0.8)	4	0.82	2	(0.4)	2	0.41	6	(0.6)	6	0.62
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	4	(0.8)	4	0.82	2	(0.4)	2	0.41	6	(0.6)	6	0.62
肺炎	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
丹毒	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
気管支炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
蜂巣炎	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
骨髄炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
ＲＳウイルス感染	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
尿路感染	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
コロナウイルス感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
処置後感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
喉頭炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
急性中耳炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
慢性Ｃ型肝炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
憩室炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
敗血症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
眼内炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
肛門膿瘍	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
蓄膿	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
傷害、中毒および処置合併症	4	(0.8)	4	0.82	6	(1.2)	6	1.24	10	(1.0)	10	1.03
処置後出血	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
半月板損傷	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
股関節部骨折	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
腓骨骨折	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
下肢骨折	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
処置後脳卒中	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
外傷性難聴	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
橈骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
気管内挿管合併症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
肋骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血管障害	4	(0.8)	5	1.03	2	(0.4)	2	0.41	6	(0.6)	7	0.72
末梢動脈狭窄	1	(0.2)	2	0.41	0				1	(0.1)	2	0.21
末梢動脈閉塞	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
高血圧切迫症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
腕頭動脈硬化症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
腸骨動脈狭窄	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
神経系障害	3	(0.6)	3	0.62	2	(0.4)	2	0.41	5	(0.5)	5	0.51
一過性脳虚血発作	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
脳出血	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
頚髄神経根障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
血栓性脳卒中	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
筋骨格系および結合組織障害	3	(0.6)	3	0.62	3	(0.6)	3	0.62	6	(0.6)	6	0.62
変形性関節症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
背部痛	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
足底筋膜炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
脊椎痛	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
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	(0.6)	4	0.82	3	(0.6)	5	1.03	6	(0.6)	9	0.93
基底細胞癌	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
多形性神経膠芽細胞腫	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
肝転移	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
膵新生物	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
結腸癌	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
肝細胞癌	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
腎細胞癌	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
表皮内悪性黒色腫	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
遠隔転移を伴う卵巣癌	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	3	0.62	3	(0.3)	5	0.51
急性呼吸不全	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
間質性肺疾患	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
急性肺水腫	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
胸水	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
生殖系および乳房障害	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
子宮脱	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
良性前立腺肥大症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
眼障害	2	(0.4)	2	0.41	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.4)	4	0.41
白内障	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
複視	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
糖尿病性網膜浮腫	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
代謝および栄養障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
高カリウム血症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
陰嚢水瘤	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
皮膚および皮下組織障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
粘液様嚢胞	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
胃腸障害	1	(0.2)	1	0.21	4	(0.8)	6	1.24	5	(0.5)	7	0.72
虚血性大腸炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
嘔吐	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
大腸ポリープ	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
急性膵炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
臍ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
鼠径ヘルニア	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21

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). MedDRA version 24.1.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腎および尿路障害	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.4)	4	0.41
尿管結石症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
尿路閉塞	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
急性腎障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
貧血	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
失血性貧血	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
一般・全身障害および投与部位の状態	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
死亡	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
非心臓性胸痛	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
免疫系障害	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21
免疫反応	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21
外科および内科処置	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
異物除去	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
耳および迷路障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
老人性難聴	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
肝胆道系障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
肝硬変	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
臨床検査	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
心臓負荷試験異常	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

3: Adverse events possibly or probably related to Ico or IGlar by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	492				492				984			
PYE (years)	485.88				485.03				970.91			
Events	48	(9.8)	73	15.02	55	(11.2)	91	18.76	103	(10.5)	164	16.89
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(2.6)	19	3.91	20	(4.1)	22	4.54	33	(3.4)	41	4.22
空腹	5	(1.0)	6	1.23	1	(0.2)	1	0.21	6	(0.6)	7	0.72
倦怠感	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.8)	5	1.03	6	(0.6)	7	0.72
口渇	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
悪寒	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
注射部位反応	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
注射部位紅斑	1	(0.2)	1	0.21	4	(0.8)	4	0.82	5	(0.5)	5	0.51
注射部位過敏反応	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
無力症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
異常感	1	(0.2)	3	0.62	0				1	(0.1)	3	0.31
疲労	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
胸部不快感	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
注射部位内出血	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
注射部位疼痛	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
末梢性浮腫	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21
死亡	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
注射部位出血	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
注射部位肥厚	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
腫脹	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events possibly or probably related to Ico or IGlar by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
神経系障害	12	(2.4)	13	2.68	12	(2.4)	15	3.09	24	(2.4)	28	2.88
振戦	4	(0.8)	5	1.03	0				4	(0.4)	5	0.51
浮動性めまい	2	(0.4)	2	0.41	6	(1.2)	6	1.24	8	(0.8)	8	0.82
味覚不全	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
平衡障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
感覚鈍麻	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
末梢性ニューロパチー	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
神経低糖症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	3	0.62	2	(0.2)	4	0.41
頭痛	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
嗜眠	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
坐骨神経痛	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
失神	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
精神的機能障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
胃腸障害	9	(1.8)	10	2.06	5	(1.0)	6	1.24	14	(1.4)	16	1.65
悪心	4	(0.8)	4	0.82	1	(0.2)	1	0.21	5	(0.5)	5	0.51
下痢	2	(0.4)	3	0.62	3	(0.6)	3	0.62	5	(0.5)	6	0.62
便秘	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
口内乾燥	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
腹部不快感	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
嘔吐	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
過敏性腸症候群	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
皮膚および皮下組織障害	8	(1.6)	8	1.65	2	(0.4)	3	0.62	10	(1.0)	11	1.13
そう痒症	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
冷汗	2	(0.4)	2	0.41	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.4)	4	0.41
多汗症	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
後天性リポジストロフィー	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
発疹	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
脂肪肥大症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events possibly or probably related to Ico or IGlar by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
代謝および栄養障害	7	(1.4)	8	1.65	12	(2.4)	24	4.95	19	(1.9)	32	3.30
低血糖	2	(0.4)	3	0.62	9	(1.8)	20	4.12	11	(1.1)	23	2.37
食欲亢進	2	(0.4)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.3)	3	0.31
肥満	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
食欲減退	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
高脂血症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
糖尿病	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
食欲障害	0				1	(0.2)	2	0.41	1	(0.1)	2	0.21
臨床検査	5	(1.0)	5	1.03	12	(2.4)	12	2.47	17	(1.7)	17	1.75
体重増加	5	(1.0)	5	1.03	9	(1.8)	9	1.86	14	(1.4)	14	1.44
肝酵素上昇	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
血圧上昇	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
血圧低下	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
偶発的過量投与	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
過量投与	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
心臓障害	2	(0.4)	2	0.41	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.4)	4	0.41
上室性期外収縮	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
動悸	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
右脚ブロック	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
眼障害	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.8)	4	0.82	6	(0.6)	6	0.62
白内障	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
糖尿病網膜症	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.4)	2	0.41	3	(0.3)	3	0.31
糖尿病性網膜浮腫	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
霧視	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.2)	2	0.41	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	3	0.31
四肢痛	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
筋痙縮	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
変形性脊椎症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events possibly or probably related to Ico or IGlar by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肝胆道系障害	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
血管障害	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
末梢冷感	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
精神障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
気分動揺	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

4: Severe adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	492				492				984			
PYE (years)	485.88				485.03				970.91			
Events	18	(3.7)	26	5.35	20	(4.1)	34	7.01	38	(3.9)	60	6.18
心臓障害	6	(1.2)	8	1.65	5	(1.0)	8	1.65	11	(1.1)	16	1.65
急性冠動脈症候群	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
うっ血性心不全	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
不安定狭心症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
冠動脈疾患	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
心不全	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
心筋梗塞	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
急性心筋梗塞	1	(0.2)	1	0.21	3	(0.6)	3	0.62	4	(0.4)	4	0.41
完全房室ブロック	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
左室機能不全	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
心房細動	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
感染症および寄生虫症	4	(0.8)	7	1.44	6	(1.2)	7	1.44	10	(1.0)	14	1.44
上気道感染	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
気管支炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
肺炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
蜂巣炎	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
骨髄炎	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
処置後感染	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
敗血症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
蓄膿	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Severe adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.4)	2	0.41	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.4)	4	0.41
処置後出血	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
股関節部骨折	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
橈骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
肋骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.4)	2	0.41	2	(0.4)	2	0.41	4	(0.4)	4	0.41
変形性関節症	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
背部痛	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
関節痛	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
血管障害	2	(0.4)	2	0.41	0				2	(0.2)	2	0.21
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
高血圧切迫症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
代謝および栄養障害	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
高カリウム血症	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
栄養障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
神経系障害	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
一過性脳虚血発作	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
頚動脈硬化症	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
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）	1	(0.2)	2	0.41	2	(0.4)	3	0.62	3	(0.3)	5	0.51
肝転移	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
膵新生物	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
肝細胞癌	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
腎細胞癌	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
遠隔転移を伴う卵巣癌	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	1	0.21	1	(0.2)	1	0.21	2	(0.2)	2	0.21
貧血	1	(0.2)	1	0.21	0				1	(0.1)	1	0.10
失血性貧血	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

Severe adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼障害	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
白内障	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
腎および尿路障害	0				2	(0.4)	2	0.41	2	(0.2)	2	0.21
尿路閉塞	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
急性腎障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
一般・全身障害および投与部位の状態	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
死亡	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				1	(0.2)	3	0.62	1	(0.1)	3	0.31
急性呼吸不全	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
急性肺水腫	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
胸水	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
胃腸障害	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10
急性膵炎	0				1	(0.2)	1	0.21	1	(0.1)	1	0.10

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). MedDRA version 24.1.

2.7.6.14.3　有害事象（日本人集団）に関する表

4477 試験（主要パート）の有害事象（日本人集団）に関する表を次ページより示す。

1: Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	78				86				164			
PYE (years)	77.47				85.98				163.45			
Events	60	(76.9)	209	269.78	64	(74.4)	272	316.36	124	(75.6)	481	294.29

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
感染症および寄生虫症	22	(28.2)	31	40.02	32	(37.2)	46	53.50	54	(32.9)	77	47.11
上咽頭炎	9	(11.5)	10	12.91	12	(14.0)	13	15.12	21	(12.8)	23	14.07
膀胱炎	4	(5.1)	5	6.45	5	(5.8)	5	5.82	9	(5.5)	10	6.12
帯状疱疹	2	(2.6)	2	2.58	1	(1.2)	1	1.16	3	(1.8)	3	1.84
歯周炎	2	(2.6)	2	2.58	2	(2.3)	2	2.33	4	(2.4)	4	2.45
結膜炎	2	(2.6)	2	2.58	1	(1.2)	1	1.16	3	(1.8)	3	1.84
中耳炎	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
化膿	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
咽頭炎	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
尿路感染	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
歯冠周囲炎	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
爪の皮膚糸状菌症	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
細菌感染	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
胃腸炎	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
限局性感染	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(1.3)	1	1.29	3	(3.5)	3	3.49	4	(2.4)	4	2.45
気管支炎	0				3	(3.5)	3	3.49	3	(1.8)	3	1.84
インプラント周囲炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
ダニ皮膚炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
ヘリコバクター感染	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
ヘルペス性皮膚炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
処置後感染	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
口腔ヘルペス	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
慢性副鼻腔炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
慢性扁桃炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
憩室炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
歯髄炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
毛包炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
皮下組織膿瘍	0				1	(1.2)	2	2.33	1	(0.6)	2	1.22
精巣上体炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
耳下腺炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
一般・全身障害および投与部位の状態	18	(23.1)	29	37.43	25	(29.1)	39	45.36	43	(26.2)	68	41.60
発熱	5	(6.4)	6	7.74	11	(12.8)	11	12.79	16	(9.8)	17	10.40
倦怠感	4	(5.1)	5	6.45	4	(4.7)	5	5.82	8	(4.9)	10	6.12
空腹	4	(5.1)	4	5.16	1	(1.2)	1	1.16	5	(3.0)	5	3.06
ワクチン接種部位疼痛	3	(3.8)	3	3.87	0				3	(1.8)	3	1.84
医療機器使用部位出血	2	(2.6)	2	2.58	2	(2.3)	2	2.33	4	(2.4)	4	2.45
ワクチン接種部位反応	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
悪寒	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
末梢腫脹	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
無力症	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
異常感	1	(1.3)	3	3.87	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	4	2.45
疲労	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
胸部不快感	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
医療機器使用部位皮膚炎	0				6	(7.0)	12	13.96	6	(3.7)	12	7.34
処置不成功	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
医療機器使用部位そう痒感	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
医療機器使用部位湿疹	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
注射部位出血	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
注射部位紅斑	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
注射部位肥厚	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
筋骨格系および結合組織障害	18	(23.1)	21	27.11	15	(17.4)	21	24.43	33	(20.1)	42	25.70
背部痛	6	(7.7)	6	7.74	4	(4.7)	4	4.65	10	(6.1)	10	6.12
関節痛	6	(7.7)	6	7.74	3	(3.5)	3	3.49	9	(5.5)	9	5.51
関節周囲炎	3	(3.8)	3	3.87	2	(2.3)	2	2.33	5	(3.0)	5	3.06
椎間板突出	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
滑液嚢腫	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
筋骨格硬直	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
肩回旋筋腱板症候群	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
脊柱管狭窄症	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
腰部脊柱管狭窄症	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
腱鞘炎	0				4	(4.7)	5	5.82	4	(2.4)	5	3.06
筋痙縮	0				2	(2.3)	2	2.33	2	(1.2)	2	1.22
弾発指	0				1	(1.2)	3	3.49	1	(0.6)	3	1.84
関節炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃腸障害	17	(21.8)	28	36.14	17	(19.8)	31	36.06	34	(20.7)	59	36.10
下痢	5	(6.4)	5	6.45	5	(5.8)	6	6.98	10	(6.1)	11	6.73
悪心	5	(6.4)	5	6.45	0				5	(3.0)	5	3.06
齲歯	4	(5.1)	4	5.16	0				4	(2.4)	4	2.45
腹部不快感	2	(2.6)	2	2.58	1	(1.2)	1	1.16	3	(1.8)	3	1.84
下腹部痛	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
便秘	1	(1.3)	1	1.29	2	(2.3)	2	2.33	3	(1.8)	3	1.84
嘔吐	1	(1.3)	1	1.29	2	(2.3)	3	3.49	3	(1.8)	4	2.45
埋伏歯	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
慢性胃炎	1	(1.3)	1	1.29	2	(2.3)	2	2.33	3	(1.8)	3	1.84
歯周病	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
歯痛	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
肛門そう痒症	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
胃ポリープ	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
腸炎	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
腹部膨満	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
虚血性大腸炎	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
口内炎	0				2	(2.3)	2	2.33	2	(1.2)	2	1.22
大腸ポリープ	0				2	(2.3)	3	3.49	2	(1.2)	3	1.84
胃食道逆流性疾患	0				2	(2.3)	2	2.33	2	(1.2)	2	1.22
上腹部痛	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
十二指腸炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
口内乾燥	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
小腸炎	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
心窩部不快感	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
憩室	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
腹痛	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
裂孔ヘルニア	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	16	(20.5)	19	24.53	15	(17.4)	22	25.59	31	(18.9)	41	25.08
ワクチン接種合併症	5	(6.4)	5	6.45	7	(8.1)	10	11.63	12	(7.3)	15	9.18
挫傷	2	(2.6)	2	2.58	4	(4.7)	4	4.65	6	(3.7)	6	3.67
皮膚擦過傷	2	(2.6)	2	2.58	0				2	(1.2)	2	1.22
処置による疼痛	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
半月板損傷	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
口腔熱傷	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
手骨折	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
損傷	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
熱中症	1	(1.3)	1	1.29	2	(2.3)	3	3.49	3	(1.8)	4	2.45
瘢痕	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
第１度熱傷	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
節足動物刺傷	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
靭帯捻挫	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
凍瘡	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
橈骨骨折	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
熱傷	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
足骨折	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	13	(16.7)	14	18.07	14	(16.3)	19	22.10	27	(16.5)	33	20.19
冷汗	2	(2.6)	2	2.58	2	(2.3)	2	2.33	4	(2.4)	4	2.45
多汗症	2	(2.6)	2	2.58	0				2	(1.2)	2	1.22
接触皮膚炎	2	(2.6)	3	3.87	1	(1.2)	1	1.16	3	(1.8)	4	2.45
湿疹	2	(2.6)	2	2.58	1	(1.2)	1	1.16	3	(1.8)	3	1.84
皮膚乾燥	2	(2.6)	2	2.58	0				2	(1.2)	2	1.22
寝汗	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
発疹	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
皮膚亀裂	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
汗疹	0				3	(3.5)	3	3.49	3	(1.8)	3	1.84
陥入爪	0				2	(2.3)	2	2.33	2	(1.2)	2	1.22
円形脱毛症	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
寒冷蕁麻疹	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
水疱	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
皮下出血	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
皮脂欠乏症	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
皮膚剥脱	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
皮膚嚢腫	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
脂肪肥大症	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
蕁麻疹	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
神経系障害	12	(15.4)	16	20.65	15	(17.4)	21	24.43	27	(16.5)	37	22.64
頭痛	5	(6.4)	7	9.04	6	(7.0)	11	12.79	11	(6.7)	18	11.01
振戦	2	(2.6)	2	2.58	0				2	(1.2)	2	1.22
浮動性めまい	2	(2.6)	2	2.58	5	(5.8)	5	5.82	7	(4.3)	7	4.28
緊張性頭痛	2	(2.6)	3	3.87	0				2	(1.2)	3	1.84
坐骨神経痛	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
感覚鈍麻	1	(1.3)	1	1.29	2	(2.3)	2	2.33	3	(1.8)	3	1.84
パーキンソン歩行	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
傾眠	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
精神的機能障害	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼障害	8	(10.3)	12	15.49	13	(15.1)	14	16.28	21	(12.8)	26	15.91
白内障	2	(2.6)	2	2.58	1	(1.2)	1	1.16	3	(1.8)	3	1.84
眼瞼炎	2	(2.6)	2	2.58	0				2	(1.2)	2	1.22
糖尿病網膜症	2	(2.6)	2	2.58	4	(4.7)	4	4.65	6	(3.7)	6	3.67
アレルギー性結膜炎	1	(1.3)	2	2.58	0				1	(0.6)	2	1.22
ドライアイ	1	(1.3)	1	1.29	5	(5.8)	5	5.82	6	(3.7)	6	3.67
後嚢部混濁	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
後天性眼瞼贅皮	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
眼精疲労	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
正常眼圧緑内障	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
眼痛	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
網膜動脈閉塞	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
閃輝暗点	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
血管障害	6	(7.7)	6	7.74	5	(5.8)	5	5.82	11	(6.7)	11	6.73
末梢冷感	2	(2.6)	2	2.58	1	(1.2)	1	1.16	3	(1.8)	3	1.84
高血圧	2	(2.6)	2	2.58	4	(4.7)	4	4.65	6	(3.7)	6	3.67
血栓症	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
静脈瘤	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	(6.4)	5	6.45	4	(4.7)	6	6.98	9	(5.5)	11	6.73
口腔咽頭痛	2	(2.6)	2	2.58	2	(2.3)	3	3.49	4	(2.4)	5	3.06
労作性呼吸困難	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
慢性閉塞性肺疾患	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
鼻閉	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
湿性咳嗽	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
鼻出血	0				1	(1.2)	2	2.33	1	(0.6)	2	1.22
臨床検査	5	(6.4)	5	6.45	3	(3.5)	3	3.49	8	(4.9)	8	4.89
体重増加	2	(2.6)	2	2.58	2	(2.3)	2	2.33	4	(2.4)	4	2.45
体重減少	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
赤血球数減少	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
生殖系および乳房障害	4	(5.1)	4	5.16	2	(2.3)	2	2.33	6	(3.7)	6	3.67
勃起不全	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
良性前立腺肥大症	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
閉経期症状	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
陰部そう痒症	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
外陰腟そう痒症	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
代謝および栄養障害	3	(3.8)	3	3.87	10	(11.6)	20	23.26	13	(7.9)	23	14.07
亜鉛欠乏	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
低血糖	1	(1.3)	1	1.29	7	(8.1)	15	17.45	8	(4.9)	16	9.79
高カリウム血症	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
栄養障害	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
脱水	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
食欲障害	0				1	(1.2)	2	2.33	1	(0.6)	2	1.22
高尿酸血症	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
心臓障害	3	(3.8)	3	3.87	7	(8.1)	7	8.14	10	(6.1)	10	6.12
上室性期外収縮	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
動悸	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
心室性期外収縮	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
不整脈	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
心房細動	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
心機能障害	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
心筋梗塞	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
狭心症	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
精神障害	3	(3.8)	3	3.87	0				3	(1.8)	3	1.84
不眠症	3	(3.8)	3	3.87	0				3	(1.8)	3	1.84
肝胆道系障害	3	(3.8)	3	3.87	3	(3.5)	4	4.65	6	(3.7)	7	4.28
肝障害	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
胆石症	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
脂肪肝	1	(1.3)	1	1.29	2	(2.3)	2	2.33	3	(1.8)	3	1.84
肝嚢胞	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
肝機能異常	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
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	(3.8)	3	3.87	1	(1.2)	3	3.49	4	(2.4)	6	3.67
前立腺癌	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
皮膚の新生物	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
肝臓血管腫	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
子宮平滑筋腫	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
結腸癌	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
遠隔転移を伴う卵巣癌	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
腎および尿路障害	2	(2.6)	2	2.58	4	(4.7)	4	4.65	6	(3.7)	6	3.67
夜間頻尿	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
腎機能障害	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
頻尿	0				2	(2.3)	2	2.33	2	(1.2)	2	1.22
尿管結石症	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
尿路結石	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
陰嚢水瘤	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
耳および迷路障害	1	(1.3)	1	1.29	2	(2.3)	2	2.33	3	(1.8)	3	1.84
回転性めまい	1	(1.3)	1	1.29	2	(2.3)	2	2.33	3	(1.8)	3	1.84
内分泌障害	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
甲状腺腫	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
外科および内科処置	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
異物除去	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
血液およびリンパ系障害	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
リンパ節症	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61

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). MedDRA version 24.1.

2: Serious adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	78				86				164			
PYE (years)	77.47				85.98				163.45			
Events	4	(5.1)	4	5.16	7	(8.1)	10	11.63	11	(6.7)	14	8.57
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
半月板損傷	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
橈骨骨折	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
陰嚢水瘤	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
生殖系および乳房障害	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
良性前立腺肥大症	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
胃腸障害	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
虚血性大腸炎	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
大腸ポリープ	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
感染症および寄生虫症	0				3	(3.5)	3	3.49	3	(1.8)	3	1.84
処置後感染	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
尿路感染	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
ＣＯＶＩＤ－１９	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
心臓障害	0				2	(2.3)	2	2.33	2	(1.2)	2	1.22
心筋梗塞	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
狭心症	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
外科および内科処置	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
異物除去	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61

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). MedDRA version 24.1.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
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）	0				1	(1.2)	2	2.33	1	(0.6)	2	1.22
結腸癌	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
遠隔転移を伴う卵巣癌	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61

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). MedDRA version 24.1.

3: Adverse events possibly or probably related to Ico or IDeg by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	78				86				164			
PYE (years)	77.47				85.98				163.45			
Events	19	(24.4)	31	40.02	20	(23.3)	42	48.85	39	(23.8)	73	44.66
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(10.3)	12	15.49	8	(9.3)	9	10.47	16	(9.8)	21	12.85
空腹	4	(5.1)	4	5.16	1	(1.2)	1	1.16	5	(3.0)	5	3.06
倦怠感	2	(2.6)	2	2.58	3	(3.5)	4	4.65	5	(3.0)	6	3.67
悪寒	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
無力症	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
異常感	1	(1.3)	3	3.87	0				1	(0.6)	3	1.84
胸部不快感	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
注射部位出血	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
注射部位紅斑	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
注射部位肥厚	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
神経系障害	5	(6.4)	5	6.45	5	(5.8)	6	6.98	10	(6.1)	11	6.73
振戦	2	(2.6)	2	2.58	0				2	(1.2)	2	1.22
感覚鈍麻	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
浮動性めまい	1	(1.3)	1	1.29	4	(4.7)	4	4.65	5	(3.0)	5	3.06
頭痛	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
精神的機能障害	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
皮膚および皮下組織障害	4	(5.1)	4	5.16	2	(2.3)	3	3.49	6	(3.7)	7	4.28
冷汗	2	(2.6)	2	2.58	2	(2.3)	2	2.33	4	(2.4)	4	2.45
多汗症	2	(2.6)	2	2.58	0				2	(1.2)	2	1.22
脂肪肥大症	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
胃腸障害	3	(3.8)	3	3.87	1	(1.2)	1	1.16	4	(2.4)	4	2.45
便秘	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
悪心	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
腹部不快感	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
下痢	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61

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). MedDRA version 24.1.

Adverse events possibly or probably related to Ico or IDeg by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
心臓障害	2	(2.6)	2	2.58	1	(1.2)	1	1.16	3	(1.8)	3	1.84
上室性期外収縮	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
動悸	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
臨床検査	2	(2.6)	2	2.58	2	(2.3)	2	2.33	4	(2.4)	4	2.45
体重増加	2	(2.6)	2	2.58	2	(2.3)	2	2.33	4	(2.4)	4	2.45
代謝および栄養障害	1	(1.3)	1	1.29	8	(9.3)	17	19.77	9	(5.5)	18	11.01
低血糖	1	(1.3)	1	1.29	7	(8.1)	15	17.45	8	(4.9)	16	9.79
食欲障害	0				1	(1.2)	2	2.33	1	(0.6)	2	1.22
眼障害	1	(1.3)	1	1.29	2	(2.3)	2	2.33	3	(1.8)	3	1.84
白内障	1	(1.3)	1	1.29	0				1	(0.6)	1	0.61
糖尿病網膜症	0				2	(2.3)	2	2.33	2	(1.2)	2	1.22
血管障害	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22
末梢冷感	1	(1.3)	1	1.29	1	(1.2)	1	1.16	2	(1.2)	2	1.22

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). MedDRA version 24.1.

4: Severe adverse events by system organ class and preferred term - main-on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	78				86				164			
PYE (years)	77.47				85.98				163.45			
Events	0				3	(3.5)	4	4.65	3	(1.8)	4	2.45
代謝および栄養障害	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
栄養障害	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
橈骨骨折	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
感染症および寄生虫症	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
処置後感染	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
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）	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61
遠隔転移を伴う卵巣癌	0				1	(1.2)	1	1.16	1	(0.6)	1	0.61

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). MedDRA version 24.1.

2.7.6.15 NN1436-4477（延長パートを含む、78 週）

2.7.6.15.1 臨床試験概要

治験の標題

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

試験 ID

NN1436-4477

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT04460885
Paediatric status：
該当なし

UTN：
U1111-1247-3878
IND number：
137406
EudraCT number：
2020-000442-34
Japanese registration number：
jRCT2031200241

開発のフェーズ

第 3 相

製剤

インスリン イコデク 700 単位/mL、3 mL PDS290 ペン型注入器

有効成分名

インスリン イコデク

治験依頼者名

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880, Bagsvaerd, Denmark
Novo Nordisk A/S, Clinical Transparency and Medical Writing Office (1452);
email address: clinicaltrials@novonordisk.com

治験実施施設数及び治験実施国

国名	スクリーニング実施施設数	無作為割り付け実施施設数	IEC/IRB の承認を受けたがスクリーニング未実施の施設数
クロアチア	4	4	0
インド	9	9	1
イスラエル	5	5	0
イタリア	5	5	0
日本	14	14	0
メキシコ	3	3	1
ポーランド	8	8	0
ロシア	14	14	0
スロバキア	7	7	1
スペイン	5	5	0
英国	11	11	4
米国	56	52	3
合計	**141**	**137**	**10**

略語：IEC = independent ethics committee（独立倫理委員会）、IRB = institutional review board（治験審査委員会）

公表文献（引用文献）
本臨床試験概要の作成時点では、利用可能な公表文献はない。

治験期間
開始日：2020 年 11 月 25 日
Primary completion date：2022 年 5 月 29 日
終了日：2022 年 12 月 1 日

Cut-off date
本臨床試験概要に掲載している結果は、2022 年 12 月 21 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。
本臨床試験概要では、試験全体（主要パート及び延長パート）から得られた結果を示す。

背景及び根拠
インスリン イコデクは、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る。本試験は、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下で、インスリン イコデク週 1 回投与の効果及び長期安全性をインスリン グラルギン 100 単位/mL（以下、インスリン グラルギン）1 日 1 回投与と比較検討するために計画された。52 週間の主要パート終了後にインスリン イコデクの効果を評価し、その後の 26 週間の延長パートでは、主な目的として長期安全性を評価した。

目的、エンドポイント、Estimand 及び統計手法
目的及びエンドポイント
主要目的：
インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下で、インスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果を検証する。効果の検証は、インスリン イコデクとインスリン グラルギンにおける、ベースラインから 52 週までの HbA1c（グリコヘモグロビン）の変化量の差を非劣性マージンである 0.3%と比較することによって行う。
副次的目的：
インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下で、インスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロール及び安全性のパラメータをインスリン グラルギン 1 日 1 回投与と比較する。

エンドポイント

エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
プライマリーエンドポイント：		
HbA1c の変化量	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 46）まで	%
検証的セカンダリーエンドポイント： 血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（time in range）[a]	48 週（来院 42）から 52 週（来院 46）まで	%（測定値の割合）
有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイント： 空腹時血糖値の変化量	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 46）まで	mmol/L
安全性に関する補足的セカンダリーエンドポイント： 重大な低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 46）まで	件

エンドポイント エンドポイント名	期間	単位
臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔<3.0 mmol/L（54 mg/dL）、自己血糖測定器により確認〕の発現件数	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 46）まで	件
臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔<3.0 mmol/L（54 mg/dL）、自己血糖測定器により確認〕又は重大な低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 46）まで	件
重大な低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン 0 週（来院 2）から 83 週（来院 63）まで	件
臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔<3.0 mmol/L（54 mg/dL）、自己血糖測定器により確認〕の発現件数	ベースライン 0 週（来院 2）から 83 週（来院 63）まで	件
臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔<3.0 mmol/L（54 mg/dL）、自己血糖測定器により確認〕又は重大な低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン 0 週（来院 2）から 83 週（来院 63）まで	件
血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間 [a]	48 週（来院 42）から 52 週（来院 46）まで	%（測定値の割合）
血糖値が 10 mmol/L（180 mg/dL）超の時間 [a]	48 週（来院 42）から 52 週（来院 46）まで	%（測定値の割合）
1 週間あたりの平均インスリン投与量	50 週（来院 44）から 52 週（来院 46）まで	単位
体重の変化量	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 46）まで	kg
探索的エンドポイント：		
重大な低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン 0 週（来院 2）から 78 週（来院 61）まで	件
臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔<3.0 mmol/L（54 mg/dL）、自己血糖測定器により確認〕の発現件数	ベースライン 0 週（来院 2）から 78 週（来院 61）まで	件
臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）〔<3.0 mmol/L（54 mg/dL）、自己血糖測定器により確認〕又は重大な低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン 0 週（来院 2）から 78 週（来院 61）まで	件

[a] 持続血糖測定（CGM）システムである Dexcom G6 により測定

Estimand

Estimand は、無作為割り付けされた治療へのアドヒアランス及び糖尿病に対する基礎治療薬の変更に関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者における、HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量のインスリン イコデクとインスリン グラルギンの治療間差で定義される「治療方針」estimand とした。中間事象（2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療の開始、割り付けられたインスリン治療の中止、治験への参加の中止）は治療方針ストラテジーによって対応した（これらの中間事象の発現後に収集された観測値を主要解析に用いた）。

統計手法

治験実施計画書では以下の解析対象集団を定義した。

- 無作為割り付け例：無作為割り付けされたすべての被験者
- 最大の解析対象集団（FAS）：無作為割り付けされたすべての被験者。被験者は無作為割り付けされた治療に従って解析した。

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

観察期間

In-trial 観察期間：in-trial 観察期間は無作為割り付け日から以下の日までとした。

- 被験者と治験実施医療機関が最後に直接連絡を取った日
- 同意を撤回した被験者については、同意撤回日
- 追跡不能となった被験者については、被験者と治験責任医師が最後に連絡を取った日（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。ベースライン評価は常に in-trial 観察期間に含まれた。

On-treatment 観察期間：on-treatment 観察期間は電子症例報告書（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した。

- 治験終了来院（来院 63）
- 治験薬の最終投与日＋5 週間（1 日 1 回投与のインスリン）及び＋6 週間（週 1 回投与のインスリン）（いずれの投与群においても投与間隔終了後 5 週間に相当）
- In-trial 観察期間の終了日

On-treatment 観察期間は被験者が治験薬に曝露されているとみなされる期間とした。

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した。

- On-treatment 観察期間の終了日
- 52 週（来院 46）

すべての有効性に関するエンドポイントを最大の解析対象集団及び in-trial 観察期間に基づいて要約及び解析した。安全性に関するエンドポイントは on-treatment 観察期間及び安全性解析対象集団に基づいて記述統計量を用いて評価し、統計解析は特に記載のない限り最大の解析対象集団に基づいて実施した。

被験者数の設定

被験者数は、米国食品医薬品局（FDA）の要件を満たすために少なくとも 300 例の被験者がインスリン イコデクの 78 週間の投与を完了するように、また、副次的な検証的仮説に関して十分な検出力を確保するように設定した。インスリン デグルデク 200 単位/mL 及びインスリン グラルギン 300 単位/mL を 88 週間投与した非盲検試験（NN1250-4252）では、全体で約 12%の被験者が 78 週までに治験薬の投与を中止した。本試験で 85%の被験者が治験薬の投与を完了すると仮定すると、300 例が治験薬の投与を完了するためには 353 例（300/0.85）がインスリン イコデクの投与を開始する必要があると考えられた。1：1 の比率で無作為割り付けする場合、少なくとも計 706 例を無作為割り付けする必要があった。

被験者数の算出にあたり、規定した estimand 及び最大の解析対象集団（主要な解析対象集団）において、プライマリーエンドポイントである HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量における非劣性（非劣性マージン：0.3%）を示すための検出力も考慮した。NN1250-4252 試験から、最初の 52 週間の投与期間に中間事象の発現がみられる被験者の割合は 10%と予想された。

2 週間を超える期間の Bolus インスリン療法を開始せずに無作為に割り付けられた治療を完了した被験者では、投与群間で HbA1c に差がなく、治験薬の投与を早期に中止した被験者、2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始した被験者又は治験への参加を中止した被験者では、治療間差が 0.3%であり、対照薬の方が優れていると仮定した。したがって、52 週より前に規定の中間事象の発現があった被験者の割合が 10%であった場合、治験対象集団全体では、規定した estimand における治療間差の平均は 0.03%（0.10*0.3）と仮定された。

NN1250-4252 試験では、インスリン グラルギン投与群における 48 週時の標準偏差（SD）は 0.96%であった。NN1250-3579 試験（インスリン治療歴のない被験者を対象としてインスリン デグルデク 100 単位/mL とインスリン グラルギン 100 単位/mL を比較した非盲検試験）では、インスリン グラルギン投与群における

52 週時の SD は 0.92%であった。これに基づいて、SD を 1.0%と仮定した。HbA1c の真の治療間差が 0.2%（上述の中間事象の発現割合を 10%と仮定すると、調整後の治療間差は 0.18%）であった場合、この差を検出するための検出力 80%を確保するには、970 例の被験者が必要と考えられた。被験者数を 970 例とし、治療間差の平均を 0.03%と仮定すると、プライマリーエンドポイントにおいて非劣性（非劣性マージン：0.3%）を検証するために十分な検出力（99%）を有する。

上記の仮定及び要件から、計 970 例を 1：1 の比率で無作為に割り付けることとした。スクリーニング不適格例の割合を 25%と仮定して、485 例を被験薬に、485 例を対照群に無作為に割り付けるために、約 1,293 例をスクリーニングする必要があった。様々な他の治療間差及び SD に対する検出力から、この被験者数は、治療間差の仮定から乖離する場合でも妥当と考えられた。

検証的セカンダリーエンドポイントは、48 週から 52 週までの「血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（time in range）」であった。これまでに実施された試験（NN1250-3874）では、血糖値の目標範囲内時間（time in range）（%）の SD は 13.9 であった。SD を 15%とし、873 例（0.90*970=873）の被験者において 52 週時に血糖値の目標範囲内時間（time in range）の測定値が得られると仮定した。上記の仮定及び血糖値の目標範囲内時間（time in range）の真の差を 4%とすると、副次的な検証的仮説を検証するための検出力は 98%である。

エンドポイントの統計解析

Estimand

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

統計解析

ベースラインデータのある連続値のエンドポイント（プライマリーエンドポイントを含む）は、治療及び地域を固定効果、応答変数のベースライン値を共変量とする、標準的な共分散分析（ANCOVA）により解析した。

血糖値の目標範囲内時間（Time in range）、血糖値が目標範囲超の時間（time above range）及び 1 週間あたりの平均インスリン投与量は、上記と同じ固定効果を用いて分散分析（ANOVA）により解析した。1 週間あたりの平均インスリン投与量の解析では対数変換を行った。

血糖値が目標範囲未満の時間（time below range）は、目標範囲より低値であった測定値の数について、対数リンク関数を仮定し、測定値の総数の対数をオフセット項とする負の二項分布モデルにより解析した。このモデルには ANCOVA モデルと同じ固定効果を含めた。

二値のエンドポイントは、同じ固定効果を用い、ベースラインの HbA1c を共変量とするロジスティック回帰モデルにより解析した。

低血糖の発現件数は、対数リンク関数を仮定し、on-treatment 観察期間の対数をオフセット項とする負の二項分布回帰モデルにより解析した。このモデルには ANCOVA モデルと同じ固定効果を含めた。

欠測データ

HbA1c 及び体重の欠測値は、中間事象が発現し、78 週（来院 61）の測定値を有する被験者における LAOT-WOB 値（2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始することなく治験薬を投与していた期間中に得られた最後の測定値）からの変化量に基づき、多重補完法により補完した。

血糖値の目標範囲内時間（time in range）及び血糖値が目標範囲超の時間（time above range）の欠測値は、無作為に割り付けられたインスリン治療を完了したインスリン グラルギン群の被験者から、多重補完法により補完した。

1 週間あたりの平均インスリン投与量の欠測値は、78 週の来院より前のいずれかの時点で 2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始することなく無作為に割り付けられたインスリン治療を完了したインスリン グラルギン群の被験者から、多重補完法により補完した。

空腹時血糖値の欠測値は、ベースライン値にランダム誤差項を加えることにより補完した。

統計的検定方法

主要な仮説は、HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量におけるインスリン イコデクのインスリン グラルギンに対する非劣性とした。非劣性マージンは事前に 0.3%と設定した。

主要解析で血糖コントロールにおける非劣性が結論づけられた場合、各段階で副次的な検証的仮説が確認される限り、以下の階層に沿って検証的検定を進めた：

- 48 週から 52 週までの「血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（time in range）」における、インスリン イコデクのインスリン グラルギンに対する優越性
- HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量における、インスリン イコデクのインスリン グラルギンに対する優越性

すべての仮説は両側有意水準 5%で検定した。

78 週で収集した評価項目

78 週で収集した評価項目は、要約し、52 週と同じ手法で解析した。ただし、階層的な検定手順は用いなかった。

盲検解除後の変更

統計解析に関して以下の決定を行った。これらは解析計画において代替の手法として規定されていた。

- 血糖値の目標範囲内時間（time in range）及び血糖値が目標範囲超の時間（time above range）については、意味のある補完を行うにはデータが不十分であったため、2 つ目の代替補完モデルを用いた。
- 血糖値が目標範囲未満の時間（time below range）については、多くの被験者で血糖値が目標範囲未満の時間（time below range）が 0%であったため、負の二項分布モデルを用いた。

治験方法

全体の試験期間は約 85 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、78 週間の無作為割り付けされた治験薬の投与期間及び 5 週間の事後調査期間から構成された。最初の 52 週間の主要パートの終了時にプライマリーエンドポイント及び検証的セカンダリーエンドポイントの解析を行った。主要パート終了後の 26 週間の延長パートでは、主に長期安全性を評価した。本臨床試験概要には、試験全体（主要パート及び延長パート）から得られた結果を示す。

被験者数（計画時及び解析時）

970 例の被験者を治験薬に無作為に割り付けるため、約 1,291 例の被験者をスクリーニングする計画であった。計 984 例の被験者が無作為に割り付けられ、984 例が治験薬の投与を受けた。

	Ico		IGlar		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Screened					1192	
Screen failures					176	
Withdrawn prior to randomisation					32	
Randomised	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Exposed	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Permanent discontinuation of trial product	26	(5.3)	20	(4.1)	46	(4.7)
Permanent discontinuation of trial product and not withdrawn from trial during the treatment period	8	(1.6)	4	(0.8)	12	(1.2)
Adverse event	4	(0.8)	2	(0.4)	6	(0.6)
Hypoglycaemic episode	0		0		0	
Protocol deviation	0		0		0	
Violation of the in- and/or exclusion criteria	0		0		0	
Intention of becoming pregnant	0		0		0	
Participation in another clinical trial	0		0		0	
Lack of efficacy	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Lost to follow-up	0		0		0	
Pregnancy	0		0		0	
Site closure	0		0		0	
Epi/pandemic	0		0		0	
Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability	0		0		0	
Other	3	(0.6)	2	(0.4)	5	(0.5)
Permanent discontinuation of trial product and withdrawn from trial during the treatment period	18	(3.7)	16	(3.3)	34	(3.5)
Adverse event	8	(1.6)	5	(1.0)	13	(1.3)
Hypoglycaemic episode	0		2	(0.4)	2	(0.2)
Protocol deviation	0		0		0	
Violation of the in- and/or exclusion criteria	0		0		0	
Intention of becoming pregnant	0		0		0	
Participation in another clinical trial	0		0		0	
Lack of efficacy	0		0		0	
Lost to follow-up	3	(0.6)	1	(0.2)	4	(0.4)
Pregnancy	0		0		0	
Site closure	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Epi/pandemic	0		0		0	
Withdrawal of consent	3	(0.6)	6	(1.2)	9	(0.9)
Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability	0		0		0	
Other	3	(0.6)	2	(0.4)	5	(0.5)
Withdrawn from trial	18	(3.7)	17	(3.5)	35	(3.6)
Withdrawal of consent by subject	6	(1.2)	8	(1.6)	14	(1.4)
Lost to follow-up	4	(0.8)	4	(0.8)	8	(0.8)
Investigator decision	4	(0.8)	1	(0.2)	5	(0.5)
Death	3	(0.6)	4	(0.8)	7	(0.7)
Site closure	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Epi/pandemic	0		0		0	
Completed week 78 visit	476	(96.7)	477	(97.0)	953	(96.8)
Completed week 78 visit without permanent discontinuation of trial product	466	(94.7)	472	(95.9)	938	(95.3)
Completed week 78 visit after permanent discontinuation of trial product	10	(2.0)	5	(1.0)	15	(1.5)
Full analysis set (FAS)	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Safety analysis set (SAS)	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects.

診断及び主要な選択基準及び除外基準

<u>主な選択基準：</u>

1. 同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性
2. スクリーニングの 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている被験者
3. スクリーニング時の HbA1c が 7.0～11.0%（53.0～96.7 mmol/mol）の被験者（中央検査機関の結果に基づく）

4. インスリン治療歴のない被験者。だたし、スクリーニング前の短期間（14 日以内）のインスリン治療（妊娠糖尿病に対するインスリン治療等）は可とする。
5. スクリーニングの 90 日以上前から、安定した 1 日用量で以下のいずれかの糖尿病治療薬の単独療法又は併用療法を受けている被験者：
   - メトホルミン製剤（1,500 mg 以上、最大耐用量又は最大有効用量）
   - メトホルミン配合製剤（1,500 mg 以上、最大耐用量又は最大有効用量）
   - 以下のいずれかの種類の経口糖尿病治療薬（配合薬を含む）（各国の添付文書の最大承認用量の半量以上、最大耐用量又は最大有効用量）：
     - スルホニルウレア薬
     - メグリチニド（グリニド薬）
     - DPP-4 阻害薬
     - SGLT2 阻害薬
     - チアゾリジン薬
     - α-グルコシダーゼ阻害薬
     - 経口の配合薬（個々の経口糖尿病治療薬が許可されていること）
     - 経口剤又は注射剤の GLP-1 受容体作動薬
6. 体容量指数（BMI）：40.0 kg/m^2 以下

<u>主な除外基準</u>：
1. 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医療記録に基づく）
2. スクリーニング前 180 日以内に心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者
3. スクリーニング時に慢性心不全〔ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類 IV〕を有する被験者
4. 体重又は糖代謝に影響することが知られている併用薬（オルリスタット、甲状腺ホルモン又は副腎皮質ステロイドの投与等）を、連続 14 日間を超えて開始又は変更する予定の被験者
5. コントロール不良で状態が不安定になる可能性がある糖尿病網膜症又は黄斑症を有する被験者。スクリーニング前 90 日以内又はスクリーニングから無作為割り付けまでの期間に実施された眼底検査により確認する。無散瞳デジタル眼底カメラを使用しない場合は、薬剤により散瞳させる必要がある。

治験薬、用量、投与方法及びロット番号

<u>被験薬</u>

インスリン イコデク 700 単位/mL（3 mL）は PDS290 プレフィルドペン型注入器を用いて週 1 回皮下投与した。投与期間中、週 1 回のインスリン投与の 2 日前及び投与日当日に測定した 3 回分の朝食前血糖自己測定値に基づいて被験者の投与量を調節した。

<u>対照薬</u>

インスリン グラルギン（ランタス）100 単位/mL（3 mL）はソロスタープレフィルドペン型注入器を用いて 1 日 1 回皮下投与した。投与期間中、投与量調節の 2 日前及び投与量調節の当日に測定した 3 回分の朝食前血糖自己測定値に基づいて被験者の投与量を調節した。

<u>治験薬のロット番号</u>：

治験薬	用量	ロット番号	有効期限
インスリン イコデク 700単位/mL、3 mL PDS290ペン型注入器	treat-to-target	KX51162	2022年10月15日
		KX51261	2022年10月15日
		KX51293	2022 年 12 月 8 日
		MX51691	2024 年 7 月 18 日

治験薬	用量	ロット番号	有効期限
インスリン グラルギン（ランタス）100 単位/mL、3 mL ソロスターペン型注入器	treat-to-target	9F6272A	2022年1月31日
		9F6380A	2022年4月30日
		0F7094A	2023年3月31日
		0F7316A	2023年7月31日
		0F7412A	2023年8月31日
		1F7556A	2023年9月30日
		1F7748A	2023年2月28日
		1F7917A	2023 年 11 月 30 日

投与期間

全体の試験期間は約 85 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、被験者がインスリン イコデクの週 1 回投与又はインスリン グラルギンの 1 日 1 回投与を受けた 78 週間の無作為割り付けされた治験薬の投与期間及び 5 週間の事後調査期間から構成された。

その他の情報

本試験に対する COVID-19 の影響は最小限であり、また、本試験で得られたデータは頑健で、治験結果の解釈には問題ないと考えられる。

結果の要約及び結論

被験者背景及びその他のベースライン特性

	Ico		IGlar		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	492		492		984	
Age group						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
18<= to <65 years	333	(67.7)	332	(67.5)	665	(67.6)
65<= to <75 years	134	(27.2)	144	(29.3)	278	(28.3)
Elderly (75<= years)	25	(5.1)	16	(3.3)	41	(4.2)
Age group (EudraCT)						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
18<= to <65 years	333	(67.7)	332	(67.5)	665	(67.6)
65<= years	159	(32.3)	160	(32.5)	319	(32.4)
Sex						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Female	197	(40.0)	229	(46.5)	426	(43.3)
Male	295	(60.0)	263	(53.5)	558	(56.7)
Region						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Asia	120	(24.4)	132	(26.8)	252	(25.6)
Europe	245	(49.8)	226	(45.9)	471	(47.9)
North America	108	(22.0)	112	(22.8)	220	(22.4)
South America	19	(3.9)	22	(4.5)	41	(4.2)
Country/area of residence						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Croatia	22	(4.5)	14	(2.8)	36	(3.7)
India	42	(8.5)	46	(9.3)	88	(8.9)
Israel	20	(4.1)	17	(3.5)	37	(3.8)
Italy	24	(4.9)	22	(4.5)	46	(4.7)
Japan	78	(15.9)	86	(17.5)	164	(16.7)
Mexico	19	(3.9)	22	(4.5)	41	(4.2)
Poland	44	(8.9)	44	(8.9)	88	(8.9)
Russia	57	(11.6)	60	(12.2)	117	(11.9)
Slovakia	30	(6.1)	33	(6.7)	63	(6.4)
Spain	20	(4.1)	16	(3.3)	36	(3.7)
United Kingdom	28	(5.7)	20	(4.1)	48	(4.9)
United States	108	(22.0)	112	(22.8)	220	(22.4)
Ethnicity						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Hispanic or Latino	53	(10.8)	53	(10.8)	106	(10.8)
Not Hispanic or Latino	439	(89.2)	439	(89.2)	878	(89.2)
Race						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
American Indian Or Alaska Native	2	(0.4)	0		2	(0.2)
Asian	129	(26.2)	145	(29.5)	274	(27.8)
Black Or African American	10	(2.0)	17	(3.5)	27	(2.7)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	2	(0.4)	0		2	(0.2)
White	333	(67.7)	317	(64.4)	650	(66.1)
Other	16	(3.3)	13	(2.6)	29	(2.9)
Smoker status						
N	492	(100.0)	492	(100.0)	984	(100.0)
Current smoker	89	(18.1)	80	(16.3)	169	(17.2)
Previous smoker	126	(25.6)	127	(25.8)	253	(25.7)
Never smoked	277	(56.3)	285	(57.9)	562	(57.1)

N: Number of subjects, %: Percentage of subjects, EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials.

ベースライン特性－要約

	Ico	IGlar	Total
Number of subjects	492	492	984
Body weight (kg)			
N	492	492	984
Mean (SD)	85.17 (17.74)	84.31 (17.63)	84.74 (17.68)
Median	83.70	83.45	83.50
Min ; Max	44.50 ; 140.00	43.30 ; 142.00	43.30 ; 142.00
Body weight (lb)			
N	492	492	984
Mean (SD)	187.76 (39.12)	185.87 (38.87)	186.82 (38.98)
Median	184.53	183.98	184.09
Min ; Max	98.11 ; 308.65	95.46 ; 313.06	95.46 ; 313.06
BMI (kg/m^2)			
N	492	492	984
Mean (SD)	29.98 (4.78)	30.13 (5.05)	30.06 (4.92)
Median	29.76	29.88	29.86
Min ; Max	15.40 ; 40.27	17.47 ; 40.27	15.40 ; 40.27
Duration of diabetes (years)			
N	492	492	984
Mean (SD)	11.62 (6.66)	11.46 (6.75)	11.54 (6.70)
Median	11.10	10.28	10.80
Min ; Max	0.52 ; 41.33	0.75 ; 40.31	0.52 ; 41.33
HbA1c (%)			
N	492	492	984
Mean (SD)	8.50 (0.99)	8.44 (1.02)	8.47 (1.01)
Median	8.30	8.30	8.30
Min ; Max	6.60 ; 11.50	6.80 ; 12.80	6.60 ; 12.80
HbA1c (mmol/mol)			
N	492	492	984
Mean (SD)	69.44 (10.86)	68.79 (11.13)	69.12 (11.00)
Median	67.22	67.22	67.22
Min ; Max	48.64 ; 102.19	50.82 ; 116.40	48.64 ; 116.40
FPG (mmol/L)			
N	480	474	954
Mean (SD)	10.28 (2.72)	10.31 (2.87)	10.29 (2.79)
Median	10.00	9.70	9.90
Min ; Max	4.60 ; 22.50	4.10 ; 22.60	4.10 ; 22.60
FPG (mg/dL)			
N	480	474	954
Mean (SD)	185.31 (48.96)	185.71 (51.66)	185.51 (50.29)
Median	180.20	174.79	178.40
Min ; Max	82.89 ; 405.45	73.88 ; 407.25	73.88 ; 407.25
eGFR (mL/min/1.73m^2)			
N	492	492	984
Mean (SD)	86.05 (18.19)	84.90 (19.58)	85.48 (18.90)
Median	88.00	87.00	88.00
Min ; Max	34.00 ; 129.00	26.00 ; 148.00	26.00 ; 148.00

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, BMI: Body mass index, FPG: Fasting plasma glucose, eGFR: Estimated glomerular filtration rate. eGFR was derived using the 2009 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation. Baseline refers to week 0 except for height and eGFR, which were taken at screening. The duration of diabetes is calculated as the time from date of diagnosis to the randomisation date.

有効性の結果

- ベースラインの HbA1c（観測値）はインスリン イコデク群で 8.50%及びインスリン グラルギン群で 8.44%であり、ベースラインから 52 週までの HbA1c の変化量の推定値は、インスリン イコデク群で-1.55%、インスリン グラルギン群で-1.35%であり、インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの非劣性及び優越性が検証された。
  - 投与群間の差の推定値：-0.19%（95%信頼区間：-0.36; -0.03）
- ベースラインから 78 週までの HbA1c の変化量の推定値は、インスリン イコデク群で-1.55%、インスリン グラルギン群で-1.44%であった。投与群間の差に統計的な有意差は認められなかった。
  - 投与群間の差の推定値：-0.11%（95%信頼区間：-0.22; 0.00）
- 74 週から 78 週までの血糖値の目標範囲内〔3.9～10.0 mmol/L（70～180 mg/dL）〕時間（time in range）は、インスリン イコデク群で 70.18%、インスリン グラルギン群で 64.83%であり、投与群間の差は統計的に有意にインスリン イコデクを支持する結果であった。

    - 投与群間の差の推定値：4.41%（95%信頼区間：1.92; 6.90）
- 74 週から 78 週までの血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満であった時間は、インスリン イコデク群で 0.29%、インスリン グラルギン群で 0.24%であった。投与群間の比は統計的に有意ではなかった。
    - 投与群間の比の推定値：1.20（95%信頼区間：0.89; 1.61）
- 74 週から 78 週までの血糖値が 10.0 mmol/L（180 mg/dL）超であった時間は、インスリン イコデク群で 28.71%、インスリン グラルギン群で 34.34%であった。投与群間の差は統計的に有意にインスリン イコデクを支持する結果であった。
    - 投与群間の差の推定値：-4.65%（95%信頼区間：-7.20; -2.10）
- 78 週後に HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合の推定値は、インスリン イコデク群で 56.83%、インスリン グラルギン群で 49.06%であった。HbA1c 7.0%未満達成に関するオッズは、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。
    - オッズ比の推定値：1.37（95%信頼区間：1.04; 1.80）
- 78 週後にレベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現することなく、HbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合の推定値は、インスリン イコデク群で 54.45%、インスリン グラルギン群で 46.36%であった。レベル 2 又はレベル 3 の低血糖を発現せずに HbA1c 7.0%未満達成に関するオッズは、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。
    - オッズ比の推定値：1.38（95%信頼区間：1.06; 1.80）
- 78 週後に HbA1c 6.5%以下を達成した被験者の割合の推定値は、インスリン イコデク群で 34.81%、インスリン グラルギン群で 28.81%であった。HbA1c 6.5%以下達成に関するオッズに統計的な有意差は認められなかった。
    - オッズ比の推定値：1.32（95%信頼区間：1.00; 1.75）
- ベースラインから 78 週までの空腹時血糖値の変化量の推定値は、インスリン イコデク群で-3.32 mmol/L、インスリン グラルギン群で-3.28 mmol/L であった。投与群間の差は統計的に有意ではなかった。
    - 投与群間の差の推定値：-0.04 mmol/L（95%信頼区間：-0.31; 0.23）

安全性の結果

インスリン イコデク群において、492 例中 3 例（0.6%）が 226 件中 105 件の臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現した。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、臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を発現したその他すべての被験者の発現件数は 1～8 件であった。

- 76 週から 78 週までの 1 週間あたりの平均総インスリン投与量の推定値は、インスリン イコデク群で 223.81 単位、インスリン グラルギン群で 234.35 単位であった。投与群間の差は統計的に有意ではなかった。
    - 投与群間の比の推定値：0.96（95%信頼区間：0.87; 1.04）
- ベースラインから 78 週までの体重の変化量の推定値は、インスリン イコデク群で+2.22 kg、インスリン グラルギン群で+1.58 kg であった。投与群間の差は統計的に有意ではなかった。
    - 投与群間の差の推定値：0.64 kg（95%信頼区間：-0.02; 1.30）
- 臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の曝露期間 100 人・年あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 29.52 件、インスリン グラルギン群で 14.87 件であった。投与群間の差は統計的に有意にインスリン グラルギンを支持する結果であった。
    - 単位時間あたりの発現件数に関する投与群間の比の推定値：1.71（95%信頼区間：1.06; 2.76）
- 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）の曝露期間 100 人・年あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 29.65 件、インスリン グラルギン群で 15.78 件であった。投与群間の差は、統計的に有意にインスリン グラルギンを支持する結果であった。
    - 単位時間あたりの発現件数に関する投与群間の比の推定値：1.63（95%信頼区間：1.02; 2.61）
- インスリン イコデク群で 1 件、インスリン グラルギン群で 7 件の重大な低血糖（レベル 3）が発現した。
- 本試験ではインスリン イコデクに関連する新たな安全性の問題は認められなかった。
- 事象の発現状況及び頻度について投与群間で特定の傾向は認められなかった。

- 重篤な有害事象：
  - インスリン イコデク群では 64 例 95 件の重篤な有害事象が発現し、いずれもインスリン イコデクとの因果関係は「なし」と判定された。
  - インスリン グラルギン群では 71 例 119 件の重篤な有害事象が発現し、2 件（糖尿病性網膜浮腫及び死亡）はインスリン グラルギンとの因果関係が「可能性あり」と判定され、2 件（低血糖性意識消失及び低血糖）はインスリン グラルギンとの因果関係が「あり」と判定された。
- 死亡に至った事象は、on-treatment 観察期間にインスリン イコデク群で 5 例及びインスリン グラルギン群で 3 例に発現した。
- 有害事象について特定の事象が多く発現することはなかった。

結論

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与とインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与を比較する本試験の 26 週間の延長パートから、以下の結論が得られた。

- ベースラインから 78 週までの HbA1c の変化量に統計的な有意差は認められなかった。
  - 52 週時の HbA1c の変化量は、78 週においても維持された
- ベースラインから 83 週までの重大な低血糖（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、統計的に有意にインスリン グラルギンを支持する結果であった。
  - このうち、インスリン イコデク群で 1 件及びインスリン グラルギン群で 7 件が重大な低血糖（レベル 3）であった。
  - 単位時間あたりの発現件数は 83 週を通して一定であった。
- 本試験ではインスリン イコデクに関連する新たな安全性の問題は認められなかった。
- 本試験の主要パートでみられたように：
  - 「血糖値の目標範囲内（3.9～10.0 mmol/L）時間（time in range）」の投与群間の差は統計的に有意にインスリン イコデクを支持する結果であった。
  - 空腹時血糖値の変化量に統計的な有意差は認められなかった。
  - 1 週間あたりのインスリン投与量に統計的な有意差は認められなかった。
  - 体重の変化量に統計的な有意差は認められなかった。

報告書作成日及び版番号

2023 年 3 月 17 日、第 1.0 版

準拠に関する記述

本試験は、ヘルシンキ宣言（第 64 回世界医師会総会、2013 年 10 月）、必須文書の保管を含め ICH-GCP（ステップ 4、2016 年 11 月）及び 21 CFR 312.120 に従って実施された。

2.7.6.15.2　有害事象（全集団）に関する表

4477 試験の有害事象（全集団）に関する表を次ページより示す。

1: Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	492				492				984			
PYE (years)	765.50				766.76				1532.25			
Events	397	(80.7)	1882	245.85	389	(79.1)	1823	237.75	786	(79.9)	3705	241.80
感染症および寄生虫症	225	(45.7)	415	54.21	252	(51.2)	449	58.56	477	(48.5)	864	56.39
ＣＯＶＩＤ－１９	91	(18.5)	95	12.41	104	(21.1)	111	14.48	195	(19.8)	206	13.44
上咽頭炎	38	(7.7)	50	6.53	47	(9.6)	56	7.30	85	(8.6)	106	6.92
上気道感染	28	(5.7)	40	5.23	22	(4.5)	24	3.13	50	(5.1)	64	4.18
咽頭炎	15	(3.0)	21	2.74	12	(2.4)	17	2.22	27	(2.7)	38	2.48
気管支炎	12	(2.4)	12	1.57	7	(1.4)	8	1.04	19	(1.9)	20	1.31
尿路感染	9	(1.8)	12	1.57	21	(4.3)	25	3.26	30	(3.0)	37	2.41
下気道感染	7	(1.4)	9	1.18	2	(0.4)	4	0.52	9	(0.9)	13	0.85
鼻炎	7	(1.4)	8	1.05	9	(1.8)	11	1.43	16	(1.6)	19	1.24
コロナウイルス感染	6	(1.2)	6	0.78	6	(1.2)	7	0.91	12	(1.2)	13	0.85
帯状疱疹	6	(1.2)	6	0.78	8	(1.6)	8	1.04	14	(1.4)	14	0.91
結膜炎	6	(1.2)	7	0.91	3	(0.6)	3	0.39	9	(0.9)	10	0.65
胃腸炎	6	(1.2)	6	0.78	6	(1.2)	7	0.91	12	(1.2)	13	0.85
ウイルス性気道感染	5	(1.0)	8	1.05	3	(0.6)	3	0.39	8	(0.8)	11	0.72
ウイルス性胃腸炎	5	(1.0)	5	0.65	1	(0.2)	1	0.13	6	(0.6)	6	0.39
副鼻腔炎	5	(1.0)	6	0.78	7	(1.4)	11	1.43	12	(1.2)	17	1.11
歯膿瘍	5	(1.0)	5	0.65	4	(0.8)	4	0.52	9	(0.9)	9	0.59
膀胱炎	5	(1.0)	6	0.78	8	(1.6)	11	1.43	13	(1.3)	17	1.11
ウイルス感染	4	(0.8)	4	0.52	5	(1.0)	5	0.65	9	(0.9)	9	0.59
急性副鼻腔炎	4	(0.8)	4	0.52	0				4	(0.4)	4	0.26
歯肉炎	4	(0.8)	5	0.65	2	(0.4)	3	0.39	6	(0.6)	8	0.52
気道感染	4	(0.8)	4	0.52	6	(1.2)	7	0.91	10	(1.0)	11	0.72
耳感染	4	(0.8)	4	0.52	1	(0.2)	1	0.13	5	(0.5)	5	0.33
肺炎	4	(0.8)	4	0.52	3	(0.6)	3	0.39	7	(0.7)	7	0.46
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	4	(0.8)	4	0.52	3	(0.6)	3	0.39	7	(0.7)	7	0.46
カンジダ感染	3	(0.6)	3	0.39	0				3	(0.3)	3	0.20
口腔ヘルペス	3	(0.6)	3	0.39	3	(0.6)	3	0.39	6	(0.6)	6	0.39
外陰部腟カンジダ症	3	(0.6)	5	0.65	4	(0.8)	4	0.52	7	(0.7)	9	0.59
蜂巣炎	3	(0.6)	3	0.39	3	(0.6)	3	0.39	6	(0.6)	6	0.39
ヘルペスウイルス感染	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
中耳炎	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	2	0.26	3	(0.3)	4	0.26
喉頭炎	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.8)	4	0.52	6	(0.6)	6	0.39
扁桃炎	2	(0.4)	3	0.39	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	5	0.33
歯周炎	2	(0.4)	2	0.26	5	(1.0)	6	0.78	7	(0.7)	8	0.52
歯感染	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.6)	4	0.52	5	(0.5)	6	0.39
毛包炎	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
皮膚感染	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
真菌感染	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
限局性感染	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
麦粒腫	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
せつ	1	(0.2)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	3	0.20
ウイルス性上気道感染	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.6)	3	0.39	4	(0.4)	4	0.26
ウイルス性咽頭炎	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
カンジダ性亀頭炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
クラミジア感染	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
ヘリコバクター性胃炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
ヘリコバクター感染	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
リンパ管炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
中咽頭カンジダ症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
丹毒	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
乳腺炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
処置後感染	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
化膿	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
単純ヘルペス	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
口腔カンジダ症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
口腔感染	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
咬傷感染	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
咽喉頭炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
外耳炎	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
外陰腟真菌感染	1	(0.2)	2	0.26	0				1	(0.1)	2	0.13
大腸菌性尿路感染	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
尿道炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
感染性皮膚潰瘍	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
慢性中耳炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
慢性扁桃炎	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.6)	5	0.65	4	(0.4)	6	0.39
慢性骨髄炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
歯冠周囲炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
気管炎	1	(0.2)	3	0.39	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	5	0.33
消化管感染	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
爪の皮膚糸状菌症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
爪真菌症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
白癬感染	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
皮下組織膿瘍	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	4	0.52	2	(0.2)	5	0.33
真菌性性器感染	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
精巣炎	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
細菌性咽頭炎	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
細菌感染	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
腟感染	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
腸敗血症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
膿瘍	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
骨髄炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
ＲＳウイルス感染	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
憩室炎	0				5	(1.0)	5	0.65	5	(0.5)	5	0.33
咽頭扁桃炎	0				4	(0.8)	5	0.65	4	(0.4)	5	0.33
インフルエンザ	0				3	(0.6)	3	0.39	3	(0.3)	3	0.20
乳房膿瘍	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
慢性副鼻腔炎	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
肛門膿瘍	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
インプラント周囲炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
ジアルジア症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
ダニ皮膚炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
ノロウイルス性胃腸炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
ブドウ球菌感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
ヘルペス性皮膚炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
マイコプラズマ感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
ライム病	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
ロタウイルス感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
乳房蜂巣炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
体部白癬	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
創傷感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
卵巣炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
卵管炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
急性中耳炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
慢性腎盂腎炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
慢性Ｃ型肝炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
敗血症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
歯髄炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
水痘	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
爪感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
皮膚細菌感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
真菌性亀頭炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
眼内炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
精巣上体炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
細菌性眼感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
細菌性結膜炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
耳下腺炎	0				1	(0.2)	3	0.39	1	(0.1)	3	0.20
蓄膿	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
迷路炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
Ｂ型肝炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
筋骨格系および結合組織障害	130	(26.4)	218	28.48	117	(23.8)	184	24.00	247	(25.1)	402	26.24
背部痛	40	(8.1)	43	5.62	32	(6.5)	34	4.43	72	(7.3)	77	5.03
関節痛	30	(6.1)	36	4.70	22	(4.5)	28	3.65	52	(5.3)	64	4.18
変形性関節症	19	(3.9)	21	2.74	14	(2.8)	17	2.22	33	(3.4)	38	2.48
四肢痛	18	(3.7)	23	3.00	14	(2.8)	17	2.22	32	(3.3)	40	2.61
筋痙縮	12	(2.4)	12	1.57	4	(0.8)	4	0.52	16	(1.6)	16	1.04
椎間板突出	7	(1.4)	8	1.05	5	(1.0)	6	0.78	12	(1.2)	14	0.91
頚部痛	7	(1.4)	7	0.91	8	(1.6)	8	1.04	15	(1.5)	15	0.98
関節周囲炎	6	(1.2)	6	0.78	5	(1.0)	5	0.65	11	(1.1)	11	0.72
足底筋膜炎	5	(1.0)	6	0.78	1	(0.2)	1	0.13	6	(0.6)	7	0.46
筋骨格系胸痛	4	(0.8)	4	0.52	1	(0.2)	1	0.13	5	(0.5)	5	0.33
変形性脊椎症	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
弾発指	3	(0.6)	3	0.39	3	(0.6)	6	0.78	6	(0.6)	9	0.59
筋肉痛	3	(0.6)	3	0.39	3	(0.6)	3	0.39	6	(0.6)	6	0.39
肩回旋筋腱板症候群	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
椎間板障害	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
滑液包炎	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.6)	3	0.39	5	(0.5)	5	0.33
滑液嚢腫	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
筋骨格硬直	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
線維筋痛	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
肋軟骨炎	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
脊柱管狭窄症	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
腱炎	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
関節炎	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.8)	5	0.65	6	(0.6)	7	0.46
骨減少症	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
単径部痛	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
側弯症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
外骨腫	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
多発性関節炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
尾骨痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
斜頚	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
椎間板腔狭窄	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
瘻孔	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
筋炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
筋骨格痛	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
背部障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
脊柱前弯症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
脊椎すべり症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
脊椎痛	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.8)	4	0.52	5	(0.5)	5	0.33
腰部脊柱管狭窄症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腱鞘炎	1	(0.2)	1	0.13	6	(1.2)	7	0.91	7	(0.7)	8	0.52
軟骨疾患	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
軟骨痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
骨嚢腫	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
デュプイトラン拘縮	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
側腹部痛	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
関節腫脹	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
咀嚼障害	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
四肢の変形	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
狭窄性腱鞘炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
痛風性関節炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
筋力低下	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
筋拘縮	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
脊椎骨棘	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腋窩腫瘤	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腱石灰化	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
関節滲出液	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
靭帯炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
頚部脊柱管狭窄症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
骨折による偽関節	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
骨端症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
胃腸障害	112	(22.8)	202	26.39	104	(21.1)	178	23.21	216	(22.0)	380	24.80
下痢	39	(7.9)	54	7.05	26	(5.3)	29	3.78	65	(6.6)	83	5.42
悪心	20	(4.1)	22	2.87	9	(1.8)	11	1.43	29	(2.9)	33	2.15
歯痛	11	(2.2)	12	1.57	4	(0.8)	4	0.52	15	(1.5)	16	1.04
齲歯	9	(1.8)	11	1.44	1	(0.2)	1	0.13	10	(1.0)	12	0.78
便秘	8	(1.6)	8	1.05	6	(1.2)	6	0.78	14	(1.4)	14	0.91
胃食道逆流性疾患	8	(1.6)	8	1.05	8	(1.6)	8	1.04	16	(1.6)	16	1.04
腹痛	8	(1.6)	8	1.05	7	(1.4)	7	0.91	15	(1.5)	15	0.98
腹部膨満	8	(1.6)	9	1.18	2	(0.4)	2	0.26	10	(1.0)	11	0.72
嘔吐	7	(1.4)	7	0.91	11	(2.2)	15	1.96	18	(1.8)	22	1.44
消化不良	5	(1.0)	5	0.65	4	(0.8)	4	0.52	9	(0.9)	9	0.59
慢性胃炎	4	(0.8)	4	0.52	6	(1.2)	6	0.78	10	(1.0)	10	0.65
痔核	4	(0.8)	4	0.52	5	(1.0)	5	0.65	9	(0.9)	9	0.59
上腹部痛	3	(0.6)	3	0.39	5	(1.0)	6	0.78	8	(0.8)	9	0.59
腸炎	3	(0.6)	4	0.52	0				3	(0.3)	4	0.26
鼓腸	3	(0.6)	3	0.39	0				3	(0.3)	3	0.20
大腸ポリープ	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.6)	4	0.52	5	(0.5)	6	0.39
胃炎	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
腸憩室	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
腹部不快感	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.6)	6	0.78	5	(0.5)	8	0.52
膵炎	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
血便排泄	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
バレット食道	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
下腹部痛	1	(0.2)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	4	0.26
十二指腸炎	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
口内乾燥	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
口腔内不快感	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
吐血	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
埋伏歯	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
大腸炎	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.6)	3	0.39	4	(0.4)	4	0.26
小腸炎	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
弛緩歯	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
急性膵炎	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
排便回数増加	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
歯の知覚過敏	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
歯の脱落	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
歯の障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
歯周病	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
直腸ポリープ	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
肛門そう痒症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
肛門湿疹	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
胃ポリープ	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
腸閉塞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
臍ヘルニア	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
虚血性大腸炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
裂肛	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
過敏性腸症候群	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
食中毒	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.6)	3	0.39	4	(0.4)	4	0.26
食道静脈瘤	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
憩室	0				4	(0.8)	4	0.52	4	(0.4)	4	0.26
びらん性胃炎	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
口内炎	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
胃腸障害	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
裂孔ヘルニア	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
酸消化性障害	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
びらん性十二指腸炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
アフタ性潰瘍	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
イレウス	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
クローン病	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
メレナ	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
十二指腸潰瘍	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
十二指腸胃逆流	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
口角口唇炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
唾液腺結石	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
嚥下痛	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
心窩部不快感	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
慢性膵炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
歯周の炎症	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
潰瘍性胃炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
直腸脱	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
胃腸の炎症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
胃腸出血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
胃酸過多	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
胃障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腹壁血腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腹水	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腹部ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
門脈圧亢進性胃障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
顕微鏡的大腸炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
単径ヘルニア	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
一般・全身障害および投与部位の状態	91	(18.5)	160	20.90	98	(19.9)	150	19.56	189	(19.2)	310	20.23
発熱	27	(5.5)	30	3.92	23	(4.7)	27	3.52	50	(5.1)	57	3.72
疲労	16	(3.3)	18	2.35	7	(1.4)	8	1.04	23	(2.3)	26	1.70
末梢性浮腫	8	(1.6)	9	1.18	11	(2.2)	13	1.70	19	(1.9)	22	1.44
倦怠感	7	(1.4)	9	1.18	10	(2.0)	12	1.57	17	(1.7)	21	1.37
ワクチン接種部位疼痛	5	(1.0)	7	0.91	4	(0.8)	4	0.52	9	(0.9)	11	0.72
医療機器使用部位内出血	5	(1.0)	6	0.78	1	(0.2)	2	0.26	6	(0.6)	8	0.52
無力症	5	(1.0)	6	0.78	6	(1.2)	6	0.78	11	(1.1)	12	0.78
空腹	5	(1.0)	6	0.78	2	(0.4)	2	0.26	7	(0.7)	8	0.52
医療機器使用部位出血	4	(0.8)	4	0.52	2	(0.4)	2	0.26	6	(0.6)	6	0.39
疼痛	4	(0.8)	4	0.52	7	(1.4)	8	1.04	11	(1.1)	12	0.78
胸痛	4	(0.8)	4	0.52	7	(1.4)	7	0.91	11	(1.1)	11	0.72
医療機器使用部位そう痒感	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
末梢腫脹	3	(0.6)	4	0.52	6	(1.2)	6	0.78	9	(0.9)	10	0.65
胸部不快感	3	(0.6)	3	0.39	2	(0.4)	2	0.26	5	(0.5)	5	0.33
医療機器使用部位皮膚炎	2	(0.4)	5	0.65	9	(1.8)	15	1.96	11	(1.1)	20	1.31
医療機器使用部位過敏反応	2	(0.4)	3	0.39	0				2	(0.2)	3	0.20
口渇	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
悪寒	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
歩行障害	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
注射部位過敏反応	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
異常感	2	(0.4)	7	0.91	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	8	0.52
薬物不耐性	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
ワクチン接種部位反応	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
不快感	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
医療機器使用部位不快感	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
医療機器使用部位反応	1	(0.2)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	4	0.26
医療機器使用部位湿疹	1	(0.2)	2	0.26	2	(0.4)	4	0.52	3	(0.3)	6	0.39
医療機器使用部位疼痛	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
医療機器使用部位血腫	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
埋込み部位そう痒感	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
注射部位内出血	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
注射部位反応	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
注射部位皮膚炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
注射部位紅斑	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.8)	4	0.52	5	(0.5)	5	0.33
注射部位腫瘤	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
滲出液	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
炎症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
熱感	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腫瘤	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腫脹	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
非心臓性胸痛	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
注射部位疼痛	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
インフルエンザ様疾患	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
ワクチン接種部位紅斑	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
処置不成功	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
医療機器使用部位炎症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
医療機器使用部位紅斑	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
嚢胞	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
早期満腹	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
死亡	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
注射部位出血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
注射部位肥厚	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
注射部位蕁麻疹	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
浮腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
傷害、中毒および処置合併症	89	(18.1)	102	13.32	67	(13.6)	103	13.43	156	(15.9)	205	13.38
ワクチン接種合併症	12	(2.4)	13	1.70	16	(3.3)	24	3.13	28	(2.8)	37	2.41
転倒	8	(1.6)	10	1.31	7	(1.4)	8	1.04	15	(1.5)	18	1.17
挫傷	5	(1.0)	6	0.78	13	(2.6)	16	2.09	18	(1.8)	22	1.44
創傷	4	(0.8)	4	0.52	3	(0.6)	3	0.39	7	(0.7)	7	0.46

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
四肢損傷	4	(0.8)	4	0.52	0				4	(0.4)	4	0.26
損傷	4	(0.8)	4	0.52	0				4	(0.4)	4	0.26
皮膚擦過傷	4	(0.8)	4	0.52	1	(0.2)	1	0.13	5	(0.5)	5	0.33
皮膚裂傷	4	(0.8)	4	0.52	0				4	(0.4)	4	0.26
靭帯捻挫	4	(0.8)	4	0.52	3	(0.6)	3	0.39	7	(0.7)	7	0.46
半月板損傷	3	(0.6)	3	0.39	0				3	(0.3)	3	0.20
橈骨骨折	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
歯牙破折	3	(0.6)	3	0.39	2	(0.4)	2	0.26	5	(0.5)	5	0.33
関節損傷	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
手骨折	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
肉離れ	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.8)	4	0.52	6	(0.6)	6	0.39
腓骨骨折	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
偶発的過量投与	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
処置による疼痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
処置後出血	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
処置後甲状腺機能低下症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
処置後瘻孔	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
動物咬傷	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
口腔熱傷	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
周術期心筋梗塞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
外傷後頚部症候群	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
外傷性血腫	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
外傷性関節炎	1	(0.2)	2	0.26	0				1	(0.1)	2	0.13
尺骨骨折	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
手首関節骨折	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
熱中症	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.6)	4	0.52	4	(0.4)	5	0.33
熱傷	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.6)	3	0.39	4	(0.4)	4	0.26
瘢痕	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
皮下血腫	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
眼外傷	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
第１度熱傷	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
節足動物刺傷	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
肋骨骨折	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
股関節部骨折	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
脳振盪	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
製品適用過誤	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
足関節部骨折	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
足骨折	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
過少量投与	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
過量投与	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
頚椎骨折	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
頭部損傷	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
下肢骨折	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
節足動物咬傷	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
アルコール中毒	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
ストレス骨折	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
上肢骨折	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
交通事故	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
凍瘡	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
処置後脳卒中	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
処置後腫脹	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
剥離骨折	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
四肢骨折	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
外傷性難聴	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
気管内挿管合併症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
脊柱損傷	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腱断裂	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
膝蓋骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
軟部組織損傷	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
頚椎部脊髄損傷	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
骨挫傷	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
眼障害	89	(18.1)	127	16.59	76	(15.4)	119	15.52	165	(16.8)	246	16.05
糖尿病網膜症	36	(7.3)	41	5.36	32	(6.5)	38	4.96	68	(6.9)	79	5.16
白内障	18	(3.7)	23	3.00	12	(2.4)	15	1.96	30	(3.0)	38	2.48
ドライアイ	5	(1.0)	5	0.65	5	(1.0)	5	0.65	10	(1.0)	10	0.65
アレルギー性結膜炎	4	(0.8)	5	0.65	1	(0.2)	1	0.13	5	(0.5)	6	0.39
眼瞼炎	4	(0.8)	4	0.52	0				4	(0.4)	4	0.26
乱視	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
黄斑浮腫	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
眼精疲労	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
緑内障	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
近視	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
霧視	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.8)	4	0.52	6	(0.6)	6	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
高血圧性網膜症	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
アレルギー性眼瞼炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
嚢下白内障	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
巨大乳頭結膜炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
後嚢部混濁	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
後天性眼瞼弛皮	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
核性白内障	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
点状角膜炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
眼の炎症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
眼の障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
眼痛	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
眼瞼下垂	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
眼瞼皮膚弛緩症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
硝子体剥離	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
硝子体浮遊物	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
糖尿病性白内障	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
糖尿病性網膜浮腫	1	(0.2)	1	0.13	6	(1.2)	6	0.78	7	(0.7)	7	0.46
結膜びらん	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
結膜出血	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
網膜出血	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
網膜変性	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
網膜症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
網膜血管瘤	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
網膜裂孔	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
網膜静脈血栓症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
網膜静脈閉塞	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
翼状片	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
老視	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
虚血性視神経症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
虹彩炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
血栓後網膜症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
視力障害	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
視神経乳頭血管障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
非増殖性網膜症	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
加齢黄斑変性	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
硝子体出血	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
ぶどう膜炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
乾性加齢黄斑変性	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
増殖性網膜症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
後天性涙腺炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
正常眼圧緑内障	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
眼刺激	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
眼脂	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
硝子体混濁	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
結膜充血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
結膜嚢胞	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
網膜ドルーゼン	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
網膜剥離	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
網膜動脈閉塞	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
網膜血管障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
羞明	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
脈絡網膜障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
角膜混濁	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
閃輝暗点	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
開放隅角緑内障	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
高眼圧症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
神経系障害	84	(17.1)	125	16.33	80	(16.3)	115	15.00	164	(16.7)	240	15.66
頭痛	22	(4.5)	28	3.66	21	(4.3)	32	4.17	43	(4.4)	60	3.92
浮動性めまい	15	(3.0)	21	2.74	15	(3.0)	16	2.09	30	(3.0)	37	2.41
感覚鈍麻	6	(1.2)	8	1.05	4	(0.8)	5	0.65	10	(1.0)	13	0.85
振戦	6	(1.2)	7	0.91	1	(0.2)	1	0.13	7	(0.7)	8	0.52
失神	5	(1.0)	7	0.91	1	(0.2)	1	0.13	6	(0.6)	8	0.52
手根管症候群	4	(0.8)	4	0.52	3	(0.6)	3	0.39	7	(0.7)	7	0.46
錯感覚	4	(0.8)	4	0.52	5	(1.0)	5	0.65	9	(0.9)	9	0.59
坐骨神経痛	3	(0.6)	3	0.39	8	(1.6)	11	1.43	11	(1.1)	14	0.91
灼熱感	3	(0.6)	3	0.39	2	(0.4)	2	0.26	5	(0.5)	5	0.33
片頭痛	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
糖尿病性ニューロパチー	3	(0.6)	3	0.39	5	(1.0)	5	0.65	8	(0.8)	8	0.52
失神寸前の状態	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
末梢性ニューロパチー	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.6)	3	0.39	5	(0.5)	5	0.33
神経低糖症	2	(0.4)	4	0.52	1	(0.2)	3	0.39	3	(0.3)	7	0.46
緊張性頭痛	2	(0.4)	3	0.39	0				2	(0.2)	3	0.20
腰髄神経根障害	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.6)	3	0.39	5	(0.5)	5	0.33

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ヘルペス後神経痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
一過性脳虚血発作	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
三叉神経痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
体位性めまい	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
味覚不全	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
味覚消失	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
平衡障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
松果体嚢胞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
無嗅覚	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
神経痛	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
第６脳神経不全麻痺	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
第６脳神経麻痺	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
脚部硬直症候群	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
脳出血	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
脳動脈硬化症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
脳梗塞	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
脳血管障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
虚血性脳卒中	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
記憶障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
頚動脈狭窄	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
頚髄神経根障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
嗜眠	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
パーキンソン歩行	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
代謝性脳症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
低血糖性意識消失	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
傾眠	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
大脳萎縮	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
本態性振戦	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
椎骨動脈閉塞	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
筋緊張性障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
精神的機能障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
脳損傷	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
脳血管発作	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血栓性脳卒中	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
認知障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
運動障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
頚動脈硬化症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
代謝および栄養障害	59	(12.0)	66	8.62	63	(12.8)	89	11.61	122	(12.4)	155	10.12
脂質異常症	14	(2.8)	15	1.96	9	(1.8)	11	1.43	23	(2.3)	26	1.70
低血糖	7	(1.4)	8	1.05	13	(2.6)	26	3.39	20	(2.0)	34	2.22
高カリウム血症	6	(1.2)	6	0.78	4	(0.8)	4	0.52	10	(1.0)	10	0.65
高トリグリセリド血症	6	(1.2)	6	0.78	9	(1.8)	9	1.17	15	(1.5)	15	0.98
ビタミンＤ欠乏	4	(0.8)	5	0.65	3	(0.6)	3	0.39	7	(0.7)	8	0.52
食欲減退	4	(0.8)	4	0.52	1	(0.2)	1	0.13	5	(0.5)	5	0.33
高脂血症	4	(0.8)	4	0.52	3	(0.6)	3	0.39	7	(0.7)	7	0.46
ビタミンＢ１２欠乏	3	(0.6)	3	0.39	0				3	(0.3)	3	0.20
痛風	2	(0.4)	3	0.39	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	5	0.33
食欲亢進	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
高コレステロール血症	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.6)	3	0.39	5	(0.5)	5	0.33
コントロール不良の糖尿病	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
亜鉛欠乏	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
低カリウム血症	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
体液貯留	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
糖尿病	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
肥満	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
鉄欠乏	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
高血糖	1	(0.2)	1	0.13	7	(1.4)	7	0.91	8	(0.8)	8	0.52
脱水	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
乳酸アシドーシス	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
代謝障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
低リン血症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
成人ＦＴＴ	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
栄養障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
電解質低下	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
電解質失調	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
食欲障害	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
高カルシウム血症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
高尿酸血症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
２型糖尿病	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
皮膚および皮下組織障害	59	(12.0)	77	10.06	53	(10.8)	75	9.78	112	(11.4)	152	9.92
湿疹	8	(1.6)	8	1.05	4	(0.8)	4	0.52	12	(1.2)	12	0.78
接触皮膚炎	6	(1.2)	8	1.05	7	(1.4)	8	1.04	13	(1.3)	16	1.04

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
脱毛症	6	(1.2)	6	0.78	2	(0.4)	2	0.26	8	(0.8)	8	0.52
そう痒症	4	(0.8)	6	0.78	4	(0.8)	4	0.52	8	(0.8)	10	0.65
多汗症	4	(0.8)	4	0.52	1	(0.2)	1	0.13	5	(0.5)	5	0.33
汗疹	3	(0.6)	4	0.52	5	(1.0)	5	0.65	8	(0.8)	9	0.59
皮膚乾燥	3	(0.6)	3	0.39	0				3	(0.3)	3	0.20
乾癬	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
冷汗	2	(0.4)	3	0.39	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	5	0.33
発疹	2	(0.4)	2	0.26	8	(1.6)	8	1.04	10	(1.0)	10	0.65
皮膚刺激	2	(0.4)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	4	0.26
皮膚病変	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
アレルギー性皮膚炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
光線角化症	1	(0.2)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	3	0.20
寝汗	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
後天性リポジストロフィー	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
接触蕁麻疹	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
斑状出血	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
爪痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
環状肉芽腫	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
皮下出血	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
皮脂欠乏症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
皮膚亀裂	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
皮膚剥脱	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
皮膚嚢腫	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.6)	3	0.39	4	(0.4)	4	0.26
皮膚潰瘍	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
皮膚炎	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.8)	4	0.52	5	(0.5)	5	0.33
粘液様嚢胞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
糖尿病性足病変	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
蕁麻疹	1	(0.2)	2	0.26	5	(1.0)	5	0.65	6	(0.6)	7	0.46
薬疹	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
血管浮腫	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
貨幣状湿疹	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
過角化	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
酒さ	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
陥入爪	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
水疱	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
脂肪肥大症	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
セルライト	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
円形脱毛症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
寒冷蕁麻疹	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
斑	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
温熱蕁麻疹	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
紅斑	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
紫斑	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肝斑	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
黒子	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
呼吸器、胸郭および縦隔障害	55	(11.2)	76	9.93	48	(9.8)	69	9.00	103	(10.5)	145	9.46
咳嗽	14	(2.8)	15	1.96	8	(1.6)	9	1.17	22	(2.2)	24	1.57
口腔咽頭痛	13	(2.6)	14	1.83	9	(1.8)	13	1.70	22	(2.2)	27	1.76
鼻漏	6	(1.2)	6	0.78	3	(0.6)	3	0.39	9	(0.9)	9	0.59
鼻閉	5	(1.0)	6	0.78	2	(0.4)	2	0.26	7	(0.7)	8	0.52
睡眠時無呼吸症候群	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
労作性呼吸困難	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
呼吸困難	2	(0.4)	2	0.26	6	(1.2)	6	0.78	8	(0.8)	8	0.52
慢性閉塞性肺疾患	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
間質性肺疾患	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
くしゃみ	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
上気道咳症候群	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
副鼻腔うっ血	1	(0.2)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	4	0.26
副鼻腔痛	1	(0.2)	2	0.26	0				1	(0.1)	2	0.13
呼吸障害	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.6)	3	0.39	4	(0.4)	4	0.26
咽喉乾燥	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
咽喉刺激感	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
喉頭嚢腫	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
喘息	1	(0.2)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	3	0.20
後天性横隔膜性内臓転位	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
急性呼吸不全	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
気管支拡張症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
湿性咳嗽	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
肺塞栓症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
肺気腫	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
肺線維症	1	(0.2)	2	0.26	0				1	(0.1)	2	0.13
肺腫瘤	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
胸膜石灰化	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
鼻乾燥	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
鼻甲介肥大	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
アレルギー性鼻炎	0				2	(0.4)	6	0.78	2	(0.2)	6	0.39
アレルギー性気管支炎	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
上気道の炎症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
副鼻腔不快感	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
呼吸不全	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
喀血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
急性肺水腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
慢性好酸球性副鼻腔炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
慢性気管支炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
気胸	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
胸水	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
胸膜痛	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
鼻出血	0				1	(0.2)	3	0.39	1	(0.1)	3	0.20
心臓障害	44	(8.9)	79	10.32	42	(8.5)	61	7.96	86	(8.7)	140	9.14
心房細動	8	(1.6)	9	1.18	6	(1.2)	9	1.17	14	(1.4)	18	1.17
冠動脈疾患	6	(1.2)	6	0.78	3	(0.6)	3	0.39	9	(0.9)	9	0.59
不安定狭心症	5	(1.0)	5	0.65	1	(0.2)	1	0.13	6	(0.6)	6	0.39
心室性期外収縮	5	(1.0)	5	0.65	1	(0.2)	1	0.13	6	(0.6)	6	0.39
心不全	4	(0.8)	4	0.52	1	(0.2)	1	0.13	5	(0.5)	5	0.33
急性心筋梗塞	4	(0.8)	4	0.52	5	(1.0)	5	0.65	9	(0.9)	9	0.59
動悸	3	(0.6)	3	0.39	4	(0.8)	5	0.65	7	(0.7)	8	0.52
心筋梗塞	3	(0.6)	3	0.39	3	(0.6)	3	0.39	6	(0.6)	6	0.39
慢性心不全	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
うっ血性心不全	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
冠動脈狭窄	2	(0.4)	3	0.39	0				2	(0.2)	3	0.20
冠動脈閉塞	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
右脚ブロック	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	3	0.39	4	(0.4)	5	0.33
大動脈弁閉鎖不全症	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
左室肥大	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
狭心症	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
うっ血性心筋症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
三尖弁閉鎖不全症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
上室性期外収縮	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
僧帽弁閉鎖不全症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
冠動脈硬化症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
左室機能不全	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
左房拡張	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
左脚ブロック	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
徐脈	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
心嚢液貯留	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
心室血栓症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
心房粗動	1	(0.2)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	3	0.20
心房血栓症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
心筋虚血	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
心膜炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
急性冠動脈症候群	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
慢性冠症候群	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
拡張機能障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
洞性徐脈	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
洞性頻脈	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
第一度房室ブロック	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
不整脈	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
完全房室ブロック	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
上室性頻脈	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
大動脈弁石灰化	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
心機能障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
心筋症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
心肺停止	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
洞性不整脈	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
第二度房室ブロック	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
頻脈	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血管障害	40	(8.1)	49	6.40	43	(8.7)	49	6.39	83	(8.4)	98	6.40
高血圧	15	(3.0)	15	1.96	16	(3.3)	17	2.22	31	(3.2)	32	2.09
末梢冷感	4	(0.8)	4	0.52	1	(0.2)	1	0.13	5	(0.5)	5	0.33
血腫	4	(0.8)	4	0.52	2	(0.4)	2	0.26	6	(0.6)	6	0.39
低血圧	3	(0.6)	3	0.39	2	(0.4)	2	0.26	5	(0.5)	5	0.33
大動脈硬化症	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
静脈瘤	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
高血圧性血管障害	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
二次性高血圧	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
動脈硬化症	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
大動脈狭窄	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
末梢動脈狭窄	1	(0.2)	2	0.26	0				1	(0.1)	2	0.13
末梢動脈閉塞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.2)	2	0.26	5	(1.0)	5	0.65	6	(0.6)	7	0.46
末梢血管障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
末梢静脈疾患	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
潮紅	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腕頭動脈硬化症	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.6)	3	0.39	4	(0.4)	4	0.26
血栓症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
表在性静脈血栓症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
間欠性跛行	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
高血圧切迫症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
コントロール不良の血圧	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
動脈瘤	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
大血管障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
糖尿病性血管障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腸骨動脈狭窄	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血栓後症候群	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血栓性静脈炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
高血圧クリーゼ	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
臨床検査	35	(7.1)	40	5.23	34	(6.9)	36	4.70	69	(7.0)	76	4.96
体重増加	9	(1.8)	9	1.18	10	(2.0)	10	1.30	19	(1.9)	19	1.24
体重減少	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
血中コレステロール増加	3	(0.6)	3	0.39	0				3	(0.3)	3	0.20
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	3	(0.6)	3	0.39	3	(0.6)	3	0.39	6	(0.6)	6	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
血圧上昇	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
グリコヘモグロビン増加	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
トランスフェリン飽和度低下	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
体温上昇	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
前立腺特異性抗原増加	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
国際標準比増加	1	(0.2)	2	0.26	0				1	(0.1)	2	0.13
国際標準比減少	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
国際標準比異常	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
心電図変化	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
心電図Ｔ波逆転	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
眼圧上昇	1	(0.2)	2	0.26	0				1	(0.1)	2	0.13
肝酵素上昇	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
血中クレアチン増加	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
血中トリグリセリド増加	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
血清フェリチン減少	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
赤血球数減少	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
トロポニン増加	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
ヘモグロビン減少	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
低比重リポ蛋白増加	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
尿中蛋白陽性	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
心臓負荷試験異常	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
心電図再分極異常	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
白血球数減少	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肝酵素異常	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
脂質増加	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
脈拍欠損	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血中カリウム増加	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血中ブドウ糖増加	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血圧低下	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
精神障害	23	(4.7)	25	3.27	13	(2.6)	13	1.70	36	(3.7)	38	2.48
不眠症	9	(1.8)	9	1.18	4	(0.8)	4	0.52	13	(1.3)	13	0.85
うつ病	7	(1.4)	7	0.91	4	(0.8)	4	0.52	11	(1.1)	11	0.72
不安	4	(0.8)	4	0.52	2	(0.4)	2	0.26	6	(0.6)	6	0.39
睡眠障害	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
悪夢	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
抑うつ気分	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
精神病性障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
持続性抑うつ障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
気分動揺	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
統合失調症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腎および尿路障害	20	(4.1)	24	3.14	28	(5.7)	35	4.56	48	(4.9)	59	3.85
排尿困難	3	(0.6)	3	0.39	4	(0.8)	4	0.52	7	(0.7)	7	0.46
糖尿病性腎症	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
腎嚢胞	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
腎機能障害	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.6)	3	0.39	5	(0.5)	5	0.33
腎結石症	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
頻尿	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
ケトン尿	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
ミクロアルブミン尿	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
夜間頻尿	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
尿管結石症	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
尿臭異常	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
尿路結石	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
急性腎障害	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
慢性腎臓病	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.8)	4	0.52	5	(0.5)	5	0.33
腎仙痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腎盂腎杯拡張症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
血尿	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.8)	4	0.52	5	(0.5)	5	0.33
尿失禁	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
尿路閉塞	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
尿閉	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
緊張性膀胱	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
高カルシウム尿症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
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）	19	(3.9)	21	2.74	9	(1.8)	13	1.70	28	(2.8)	34	2.22
前立腺癌	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
基底細胞癌	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
大腸腺腫	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
脂漏性角化症	2	(0.4)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	4	0.26
アクロコルドン	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
口腔線維腫	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
多形性神経膠芽細胞腫	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
小細胞肺癌	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
扁平上皮癌	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
皮膚の新生物	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
皮膚乳頭腫	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
肝臓血管腫	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
肝転移	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
脂肪腫	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
膵新生物	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
遠隔転移を伴う膵癌	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
子宮平滑筋腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
異形成母斑	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
結腸癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肝細胞癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肺腺癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
良性単クローン性高 γ グロブリン血症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
表皮内悪性黒色腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
遠隔転移を伴う卵巣癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
遠隔転移を伴う腎細胞癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
生殖系および乳房障害	15	(3.0)	15	1.96	16	(3.3)	22	2.87	31	(3.2)	37	2.41
勃起不全	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
良性前立腺肥大症	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.6)	3	0.39	5	(0.5)	5	0.33
乳房腫瘤	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
卵巣嚢胞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
外陰腟そう痒症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
外陰部湿疹	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
子宮ポリープ	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
子宮脱	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腺筋症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
萎縮性外陰腟炎	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
閉経期症状	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
陰部そう痒症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
乳房痛	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
乳汁漏出症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
亀頭包皮炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
前立腺炎	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
前立腺症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
外陰白斑病	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
外陰腟乾燥	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
子宮出血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
子宮留水症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腟脱	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
陰茎発疹	0				1	(0.2)	3	0.39	1	(0.1)	3	0.20
血液およびリンパ系障害	15	(3.0)	17	2.22	19	(3.9)	20	2.61	34	(3.5)	37	2.41
貧血	10	(2.0)	10	1.31	10	(2.0)	11	1.43	20	(2.0)	21	1.37
鉄欠乏性貧血	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
リンパ節症	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
好酸球増加症	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
血小板減少症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
赤血球増加症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
低色素性貧血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
失血性貧血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
正色素性正球性貧血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肝胆道系障害	13	(2.6)	16	2.09	10	(2.0)	11	1.43	23	(2.3)	27	1.76
脂肪肝	8	(1.6)	8	1.05	3	(0.6)	3	0.39	11	(1.1)	11	0.72
肝硬変	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
肝障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
胆嚢コレステリン沈着症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
胆石症	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
胆道仙痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
非アルコール性脂肪性肝炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.2)	2	0.26	0				1	(0.1)	2	0.13
肝嚢胞	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肝機能異常	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肝炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
脂肪性肝炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
非アルコール性脂肪性肝疾患	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
耳および迷路障害	12	(2.4)	13	1.70	13	(2.6)	14	1.83	25	(2.5)	27	1.76
回転性めまい	6	(1.2)	7	0.91	7	(1.4)	8	1.04	13	(1.3)	15	0.98
耳の炎症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
耳垢栓塞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
耳痛	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
耳管機能障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
耳鳴	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
頭位性回転性めまい	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
老人性難聴	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
耳不快感	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
聴力低下	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
免疫系障害	7	(1.4)	8	1.05	6	(1.2)	7	0.91	13	(1.3)	15	0.98
季節性アレルギー	7	(1.4)	7	0.91	4	(0.8)	4	0.52	11	(1.1)	11	0.72
節足動物咬傷アレルギー	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
免疫反応	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
節足動物刺傷アレルギー	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
内分泌障害	4	(0.8)	4	0.52	8	(1.6)	8	1.04	12	(1.2)	12	0.78
甲状腺機能低下症	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
甲状腺腫瘤	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
副腎過形成	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
甲状腺腫	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
甲状腺機能亢進症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
高プロラクチン血症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
先天性、家族性および遺伝性障害	3	(0.6)	3	0.39	2	(0.4)	2	0.26	5	(0.5)	5	0.33
角膜ジストロフィー	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
陰嚢水瘤	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
５型高脂血症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
先天性梅毒性骨軟骨炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
過長結腸	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
外科および内科処置	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
異物除去	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

2: Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	492				492				984			
PYE (years)	765.50				766.76				1532.25			
Events	64	(13.0)	95	12.41	71	(14.4)	119	15.52	135	(13.7)	214	13.97
心臓障害	20	(4.1)	32	4.18	17	(3.5)	23	3.00	37	(3.8)	55	3.59
心房細動	5	(1.0)	5	0.65	2	(0.4)	2	0.26	7	(0.7)	7	0.46
不安定狭心症	4	(0.8)	4	0.52	1	(0.2)	1	0.13	5	(0.5)	5	0.33
冠動脈疾患	4	(0.8)	4	0.52	2	(0.4)	2	0.26	6	(0.6)	6	0.39
急性心筋梗塞	4	(0.8)	4	0.52	5	(1.0)	5	0.65	9	(0.9)	9	0.59
心筋梗塞	3	(0.6)	3	0.39	3	(0.6)	3	0.39	6	(0.6)	6	0.39
冠動脈閉塞	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
心不全	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
うっ血性心不全	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
心房粗動	1	(0.2)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	3	0.20
心房血栓症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
急性冠動脈症候群	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
慢性冠症候群	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
洞性頻脈	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
狭心症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
完全房室ブロック	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
上室性頻脈	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
冠動脈硬化症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
左室機能不全	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
心肺停止	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
第二度房室ブロック	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
感染症および寄生虫症	12	(2.4)	17	2.22	22	(4.5)	25	3.26	34	(3.5)	42	2.74
ＣＯＶＩＤ－１９	4	(0.8)	4	0.52	3	(0.6)	3	0.39	7	(0.7)	7	0.46
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	4	(0.8)	4	0.52	2	(0.4)	2	0.26	6	(0.6)	6	0.39
肺炎	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.6)	3	0.39	5	(0.5)	5	0.33
丹毒	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
慢性骨髄炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
気管支炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腸敗血症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
蜂巣炎	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
骨髄炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
ＲＳウイルス感染	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
尿路感染	0				2	(0.4)	3	0.39	2	(0.2)	3	0.20
肛門膿瘍	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
処置後感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
喉頭炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
大腸菌性尿路感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
急性中耳炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
慢性Ｃ型肝炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
憩室炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
敗血症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
眼内炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
蓄膿	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
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）	7	(1.4)	8	1.05	5	(1.0)	7	0.91	12	(1.2)	15	0.98
前立腺癌	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
基底細胞癌	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
多形性神経膠芽細胞腫	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
小細胞肺癌	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
肝転移	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
膵新生物	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
遠隔転移を伴う膵癌	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
結腸癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肝細胞癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肺腺癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
表皮内悪性黒色腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
遠隔転移を伴う卵巣癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
遠隔転移を伴う腎細胞癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
傷害、中毒および処置合併症	5	(1.0)	5	0.65	7	(1.4)	9	1.17	12	(1.2)	14	0.91
処置後出血	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
半月板損傷	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
周術期心筋梗塞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
股関節部骨折	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腓骨骨折	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
下肢骨折	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
上肢骨折	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
処置後脳卒中	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
外傷性難聴	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
橈骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
気管内挿管合併症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肋骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
転倒	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
神経系障害	5	(1.0)	5	0.65	5	(1.0)	5	0.65	10	(1.0)	10	0.65
一過性脳虚血発作	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
脳出血	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
虚血性脳卒中	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
頚動脈狭窄	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
頚髄神経根障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
代謝性脳症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
低血糖性意識消失	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
脳血管発作	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血栓性脳卒中	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
筋骨格系および結合組織障害	4	(0.8)	4	0.52	5	(1.0)	5	0.65	9	(0.9)	9	0.59
変形性関節症	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.6)	3	0.39	4	(0.4)	4	0.26
椎間板突出	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
背部痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
足底筋膜炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
脊椎痛	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
胃腸障害	4	(0.8)	4	0.52	6	(1.2)	9	1.17	10	(1.0)	13	0.85
急性膵炎	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
胃炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腸閉塞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
虚血性大腸炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
十二指腸潰瘍	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
嘔吐	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
大腸ポリープ	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
胃腸出血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
臍ヘルニア	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
裂肛	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
鼠径ヘルニア	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13

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. MedDRA version 24.1.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血管障害	4	(0.8)	5	0.65	5	(1.0)	5	0.65	9	(0.9)	10	0.65
末梢動脈狭窄	1	(0.2)	2	0.26	0				1	(0.1)	2	0.13
末梢動脈閉塞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
高血圧切迫症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腕頭動脈硬化症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腸骨動脈狭窄	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
生殖系および乳房障害	3	(0.6)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.4)	4	0.26
良性前立腺肥大症	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
子宮脱	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
膣脱	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	4	0.52	4	(0.4)	6	0.39
急性呼吸不全	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
間質性肺疾患	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
急性肺水腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
気胸	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
胸水	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
眼障害	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	3	0.39	4	(0.4)	5	0.33
白内障	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
虚血性視神経症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
糖尿病性網膜浮腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
開放隅角緑内障	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腎および尿路障害	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.8)	4	0.52	6	(0.6)	6	0.39
ケトン尿	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
尿管結石症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
尿路閉塞	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
急性腎障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腎機能障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
代謝および栄養障害	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.6)	4	0.52	4	(0.4)	5	0.33
高カリウム血症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
乳酸アシドーシス	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
低血糖	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
成人ＦＴＴ	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
電解質低下	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
陰嚢水瘤	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
皮膚および皮下組織障害	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
粘液様嚢胞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
蕁麻疹	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
精神障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
精神病性障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
臨床検査	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.6)	3	0.39	4	(0.4)	4	0.26
肝酵素上昇	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
トロポニン増加	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
心臓負荷試験異常	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
貧血	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
失血性貧血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
一般・全身障害および投与部位の状態	0				3	(0.6)	3	0.39	3	(0.3)	3	0.20
末梢性浮腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
死亡	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
非心臓性胸痛	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肝胆道系障害	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
肝炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肝硬変	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
免疫系障害	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
免疫反応	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13
外科および内科処置	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
異物除去	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
耳および迷路障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
老人性難聴	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

3: Adverse events possibly or probably related to Ico or IGlar by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	492				492				984			
PYE (years)	765.50				766.76				1532.25			
Events	70	(14.2)	110	14.37	66	(13.4)	111	14.48	136	(13.8)	221	14.42
一般・全身障害および投与部位の状態	16	(3.3)	25	3.27	23	(4.7)	28	3.65	39	(4.0)	53	3.46
空腹	5	(1.0)	6	0.78	2	(0.4)	2	0.26	7	(0.7)	8	0.52
倦怠感	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.8)	5	0.65	6	(0.6)	7	0.46
無力症	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
異常感	2	(0.4)	7	0.91	0				2	(0.2)	7	0.46
口渇	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
悪寒	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
注射部位内出血	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
注射部位反応	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
注射部位紅斑	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.8)	4	0.52	5	(0.5)	5	0.33
注射部位過敏反応	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
疲労	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
胸部不快感	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
末梢性浮腫	0				2	(0.4)	4	0.52	2	(0.2)	4	0.26
注射部位疼痛	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
不快感	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
死亡	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
注射部位出血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
注射部位肥厚	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
腫脹	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events possibly or probably related to Ico or IGlar by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃腸障害	15	(3.0)	17	2.22	6	(1.2)	7	0.91	21	(2.1)	24	1.57
悪心	5	(1.0)	5	0.65	1	(0.2)	1	0.13	6	(0.6)	6	0.39
下痢	2	(0.4)	4	0.52	3	(0.6)	3	0.39	5	(0.5)	7	0.46
便秘	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
口内乾燥	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
消化不良	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
胃食道逆流性疾患	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腹痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腹部不快感	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
腹部膨満	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
過敏性腸症候群	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
嘔吐	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
神経系障害	14	(2.8)	17	2.22	13	(2.6)	16	2.09	27	(2.7)	33	2.15
振戦	4	(0.8)	5	0.65	0				4	(0.4)	5	0.33
浮動性めまい	3	(0.6)	3	0.39	6	(1.2)	6	0.78	9	(0.9)	9	0.59
神経低糖症	2	(0.4)	4	0.52	1	(0.2)	3	0.39	3	(0.3)	7	0.46
味覚不全	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
平衡障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
感覚鈍麻	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
末梢性ニューロパチー	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
頭痛	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
低血糖性意識消失	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
嗜眠	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
坐骨神経痛	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
失神	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
精神的機能障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
代謝および栄養障害	10	(2.0)	11	1.44	15	(3.0)	27	3.52	25	(2.5)	38	2.48
低血糖	5	(1.0)	6	0.78	12	(2.4)	23	3.00	17	(1.7)	29	1.89
食欲亢進	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
肥満	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
食欲減退	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
高脂血症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
糖尿病	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
食欲障害	0				1	(0.2)	2	0.26	1	(0.1)	2	0.13

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events possibly or probably related to Ico or IGlar by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼障害	10	(2.0)	13	1.70	8	(1.6)	9	1.17	18	(1.8)	22	1.44
糖尿病網膜症	9	(1.8)	12	1.57	3	(0.6)	3	0.39	12	(1.2)	15	0.98
白内障	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
非増殖性網膜症	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
増殖性網膜症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
硝子体出血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
糖尿病性網膜浮腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
霧視	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
臨床検査	9	(1.8)	9	1.18	12	(2.4)	12	1.57	21	(2.1)	21	1.37
体重増加	9	(1.8)	9	1.18	9	(1.8)	9	1.17	18	(1.8)	18	1.17
肝酵素上昇	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血圧上昇	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血圧低下	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
皮膚および皮下組織障害	8	(1.6)	8	1.05	3	(0.6)	4	0.52	11	(1.1)	12	0.78
そう痒症	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
冷汗	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
多汗症	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
後天性リポジストロフィー	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
発疹	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
脂肪肥大症	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.4)	2	0.26	0				2	(0.2)	2	0.13
偶発的過量投与	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
過量投与	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
心臓障害	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
上室性期外収縮	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
動悸	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
右脚ブロック	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events possibly or probably related to Ico or IGlar by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.4)	3	0.39	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	4	0.26
四肢痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
筋痙縮	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
背部痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
変形性脊椎症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
耳および迷路障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
耳垢栓塞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
肝胆道系障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
血管障害	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
末梢冷感	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
口腔咽頭痛	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
生殖系および乳房障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
陰茎発疹	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
精神障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
気分動揺	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
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）	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
脂漏性角化症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

4: Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	492				492				984			
PYE (years)	765.50				766.76				1532.25			
Events	26	(5.3)	38	4.96	36	(7.3)	61	7.96	62	(6.3)	99	6.46
心臓障害	7	(1.4)	10	1.31	11	(2.2)	16	2.09	18	(1.8)	26	1.70
急性心筋梗塞	3	(0.6)	3	0.39	4	(0.8)	4	0.52	7	(0.7)	7	0.46
うっ血性心不全	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
不安定狭心症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
冠動脈疾患	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
心不全	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
心房粗動	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
心筋梗塞	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
急性冠動脈症候群	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
完全房室ブロック	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
上室性頻脈	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
左室機能不全	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
心房細動	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
心肺停止	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
第二度房室ブロック	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
感染症および寄生虫症	5	(1.0)	8	1.05	8	(1.6)	9	1.17	13	(1.3)	17	1.11
上気道感染	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
気管支炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
肺炎	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
腸敗血症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
蜂巣炎	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
骨髄炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
クロストリジウム・ディフィシレ感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
処置後感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
大腸菌性尿路感染	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
敗血症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
蓄膿	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
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	(0.6)	4	0.52	2	(0.4)	3	0.39	5	(0.5)	7	0.46
小細胞肺癌	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
肝転移	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
膵新生物	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
遠隔転移を伴う膵癌	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
肝細胞癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
遠隔転移を伴う卵巣癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
遠隔転移を伴う腎細胞癌	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	4	0.52	4	(0.4)	6	0.39
処置後出血	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
股関節部骨折	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
上肢骨折	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
下肢骨折	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
橈骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肋骨骨折	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.4)	2	0.26	2	(0.4)	2	0.26	4	(0.4)	4	0.26
変形性関節症	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
背部痛	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
関節痛	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
胃腸障害	2	(0.4)	2	0.26	1	(0.2)	1	0.13	3	(0.3)	3	0.20
胃炎	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腸閉塞	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
急性膵炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血管障害	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.6)	3	0.39	5	(0.5)	5	0.33
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
高血圧切迫症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
血腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
代謝および栄養障害	1	(0.2)	1	0.13	4	(0.8)	4	0.52	5	(0.5)	5	0.33
高カリウム血症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
低血糖	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
成人ＦＴＴ	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
栄養障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
生殖系および乳房障害	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	2	0.26	2	(0.2)	3	0.20
良性前立腺肥大症	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
子宮出血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
子宮留水症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
皮膚および皮下組織障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
皮膚病変	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
神経系障害	1	(0.2)	1	0.13	5	(1.0)	5	0.65	6	(0.6)	6	0.39
一過性脳虚血発作	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
代謝性脳症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
低血糖性意識消失	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
坐骨神経痛	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
脳血管発作	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
頚動脈硬化症	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
精神障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
精神病性障害	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
腎および尿路障害	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.4)	2	0.26	3	(0.3)	3	0.20
急性腎障害	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
尿路閉塞	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
臨床検査	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
肝酵素上昇	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
トロポニン増加	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	1	0.13	1	(0.2)	1	0.13	2	(0.2)	2	0.13
貧血	1	(0.2)	1	0.13	0				1	(0.1)	1	0.07
失血性貧血	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				2	(0.4)	4	0.52	2	(0.2)	4	0.26
急性呼吸不全	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
急性肺水腫	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
気胸	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
胸水	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
眼障害	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
白内障	0				2	(0.4)	2	0.26	2	(0.2)	2	0.13
一般・全身障害および投与部位の状態	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
死亡	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肝胆道系障害	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07
肝炎	0				1	(0.2)	1	0.13	1	(0.1)	1	0.07

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. MedDRA version 24.1.

2.7.6.15.3　有害事象（日本人集団）に関する表

4477 試験の有害事象（日本人集団）に関する表を次ページより示す。

1: Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	78				86				164			
PYE (years)	122.99				135.38				258.36			
Events	70	(89.7)	341	277.27	71	(82.6)	415	306.55	141	(86.0)	756	292.61
感染症および寄生虫症	33	(42.3)	53	43.09	40	(46.5)	71	52.45	73	(44.5)	124	47.99
上咽頭炎	11	(14.1)	13	10.57	16	(18.6)	19	14.04	27	(16.5)	32	12.39
ＣＯＶＩＤ－１９	5	(6.4)	5	4.07	6	(7.0)	7	5.17	11	(6.7)	12	4.64
膀胱炎	4	(5.1)	5	4.07	5	(5.8)	7	5.17	9	(5.5)	12	4.64
コロナウイルス感染	3	(3.8)	3	2.44	1	(1.2)	1	0.74	4	(2.4)	4	1.55
帯状疱疹	2	(2.6)	2	1.63	3	(3.5)	3	2.22	5	(3.0)	5	1.94
歯周炎	2	(2.6)	2	1.63	4	(4.7)	5	3.69	6	(3.7)	7	2.71
歯肉炎	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
結膜炎	2	(2.6)	3	2.44	1	(1.2)	1	0.74	3	(1.8)	4	1.55
ヘリコバクター感染	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
上気道感染	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
中耳炎	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
化膿	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
口腔ヘルペス	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
咽頭炎	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
外耳炎	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
外陰部腟カンジダ症	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
尿路感染	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	2	1.48	2	(1.2)	3	1.16
急性副鼻腔炎	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
扁桃炎	1	(1.3)	2	1.63	0				1	(0.6)	2	0.77
歯冠周囲炎	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
爪の皮膚糸状菌症	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
細菌感染	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
胃腸炎	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	2	1.48	2	(1.2)	3	1.16
蜂巣炎	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
限局性感染	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
気管支炎	0				3	(3.5)	3	2.22	3	(1.8)	3	1.16
インプラント周囲炎	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
ダニ皮膚炎	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
ヘルペス性皮膚炎	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
処置後感染	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
慢性扁桃炎	0				1	(1.2)	3	2.22	1	(0.6)	3	1.16
憩室炎	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
歯髄炎	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
毛包炎	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
皮下組織膿瘍	0				1	(1.2)	4	2.95	1	(0.6)	4	1.55
精巣上体炎	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
耳下腺炎	0				1	(1.2)	3	2.22	1	(0.6)	3	1.16
一般・全身障害および投与部位の状態	25	(32.1)	47	38.22	31	(36.0)	50	36.93	56	(34.1)	97	37.54
発熱	12	(15.4)	15	12.20	12	(14.0)	14	10.34	24	(14.6)	29	11.22
倦怠感	5	(6.4)	7	5.69	6	(7.0)	7	5.17	11	(6.7)	14	5.42
ワクチン接種部位疼痛	4	(5.1)	5	4.07	1	(1.2)	1	0.74	5	(3.0)	6	2.32
空腹	4	(5.1)	4	3.25	1	(1.2)	1	0.74	5	(3.0)	5	1.94
医療機器使用部位出血	2	(2.6)	2	1.63	2	(2.3)	2	1.48	4	(2.4)	4	1.55
異常感	2	(2.6)	7	5.69	1	(1.2)	1	0.74	3	(1.8)	8	3.10
ワクチン接種部位反応	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
口渇	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
悪寒	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
末梢腫脹	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
無力症	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
疲労	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
胸部不快感	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
医療機器使用部位皮膚炎	0				7	(8.1)	13	9.60	7	(4.3)	13	5.03
不快感	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
処置不成功	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
医療機器使用部位そう痒感	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
医療機器使用部位湿疹	0				1	(1.2)	2	1.48	1	(0.6)	2	0.77
注射部位出血	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
注射部位紅斑	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
注射部位肥厚	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	25	(32.1)	33	26.83	21	(24.4)	33	24.38	46	(28.0)	66	25.55
背部痛	12	(15.4)	12	9.76	6	(7.0)	7	5.17	18	(11.0)	19	7.35
関節痛	7	(9.0)	7	5.69	4	(4.7)	6	4.43	11	(6.7)	13	5.03
関節周囲炎	3	(3.8)	3	2.44	2	(2.3)	2	1.48	5	(3.0)	5	1.94
筋痙縮	2	(2.6)	2	1.63	2	(2.3)	2	1.48	4	(2.4)	4	1.55
四肢痛	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
椎間板突出	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
滑液嚢腫	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
筋骨格硬直	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
肩回旋筋腱板症候群	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
脊柱管狭窄症	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
腰部脊柱管狭窄症	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
軟骨痛	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
頚部痛	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
腱鞘炎	0				5	(5.8)	6	4.43	5	(3.0)	6	2.32
関節炎	0				2	(2.3)	3	2.22	2	(1.2)	3	1.16
弾発指	0				1	(1.2)	4	2.95	1	(0.6)	4	1.55

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃腸障害	24	(30.8)	45	36.59	22	(25.6)	41	30.29	46	(28.0)	86	33.29
下痢	8	(10.3)	8	6.50	5	(5.8)	7	5.17	13	(7.9)	15	5.81
悪心	6	(7.7)	7	5.69	1	(1.2)	1	0.74	7	(4.3)	8	3.10
齲歯	6	(7.7)	6	4.88	0				6	(3.7)	6	2.32
便秘	3	(3.8)	3	2.44	2	(2.3)	2	1.48	5	(3.0)	5	1.94
慢性胃炎	2	(2.6)	2	1.63	2	(2.3)	2	1.48	4	(2.4)	4	1.55
腹部不快感	2	(2.6)	2	1.63	1	(1.2)	2	1.48	3	(1.8)	4	1.55
腹部膨満	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
下腹部痛	1	(1.3)	2	1.63	2	(2.3)	2	1.48	3	(1.8)	4	1.55
嘔吐	1	(1.3)	1	0.81	3	(3.5)	5	3.69	4	(2.4)	6	2.32
埋伏歯	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
歯の脱落	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
歯周病	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
歯痛	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
消化不良	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
肛門そう痒症	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
肛門湿疹	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
胃ポリープ	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
胃食道逆流性疾患	1	(1.3)	1	0.81	3	(3.5)	3	2.22	4	(2.4)	4	1.55
腸炎	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
腹痛	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
虚血性大腸炎	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
大腸ポリープ	0				3	(3.5)	4	2.95	3	(1.8)	4	1.55
口内炎	0				2	(2.3)	2	1.48	2	(1.2)	2	0.77
上腹部痛	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
十二指腸炎	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
口内乾燥	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
口角口唇炎	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
小腸炎	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
心窩部不快感	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
憩室	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
裂孔ヘルニア	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	22	(28.2)	26	21.14	23	(26.7)	45	33.24	45	(27.4)	71	27.48
ワクチン接種合併症	7	(9.0)	8	6.50	10	(11.6)	15	11.08	17	(10.4)	23	8.90
挫傷	2	(2.6)	2	1.63	10	(11.6)	13	9.60	12	(7.3)	15	5.81
皮膚擦過傷	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
処置による疼痛	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
創傷	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
半月板損傷	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
口腔熱傷	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
外傷後頚部症候群	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
手骨折	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
損傷	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
歯牙破折	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
熱中症	1	(1.3)	1	0.81	3	(3.5)	4	2.95	4	(2.4)	5	1.94
瘢痕	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
第１度熱傷	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
節足動物刺傷	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
肉離れ	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
靭帯捻挫	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
熱傷	0				2	(2.3)	2	1.48	2	(1.2)	2	0.77
アルコール中毒	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
凍瘡	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
剥離骨折	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
四肢骨折	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
橈骨骨折	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
節足動物咬傷	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
足骨折	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
頚椎部脊髄損傷	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼障害	20	(25.6)	28	22.77	24	(27.9)	36	26.59	44	(26.8)	64	24.77
糖尿病網膜症	7	(9.0)	8	6.50	10	(11.6)	12	8.86	17	(10.4)	20	7.74
アレルギー性結膜炎	3	(3.8)	4	3.25	1	(1.2)	1	0.74	4	(2.4)	5	1.94
白内障	3	(3.8)	4	3.25	1	(1.2)	1	0.74	4	(2.4)	5	1.94
眼瞼炎	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
眼精疲労	2	(2.6)	2	1.63	1	(1.2)	1	0.74	3	(1.8)	3	1.16
ドライアイ	1	(1.3)	1	0.81	5	(5.8)	5	3.69	6	(3.7)	6	2.32
後嚢部混濁	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
後天性眼瞼贅皮	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
眼痛	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
眼瞼下垂	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
網膜症	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
緑内障	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
虹彩炎	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
糖尿病性網膜浮腫	0				4	(4.7)	4	2.95	4	(2.4)	4	1.55
非増殖性網膜症	0				2	(2.3)	2	1.48	2	(1.2)	2	0.77
増殖性網膜症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
正常眼圧緑内障	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
硝子体出血	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
硝子体浮遊物	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
結膜出血	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
網膜動脈閉塞	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
角膜混濁	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
閃輝暗点	0				1	(1.2)	2	1.48	1	(0.6)	2	0.77

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	19	(24.4)	26	21.14	17	(19.8)	28	20.68	36	(22.0)	54	20.90
接触皮膚炎	3	(3.8)	4	3.25	2	(2.3)	3	2.22	5	(3.0)	7	2.71
湿疹	3	(3.8)	3	2.44	4	(4.7)	4	2.95	7	(4.3)	7	2.71
冷汗	2	(2.6)	3	2.44	2	(2.3)	2	1.48	4	(2.4)	5	1.94
多汗症	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
汗疹	2	(2.6)	3	2.44	4	(4.7)	4	2.95	6	(3.7)	7	2.71
皮膚乾燥	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
寝汗	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
発疹	1	(1.3)	1	0.81	2	(2.3)	2	1.48	3	(1.8)	3	1.16
皮下出血	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
皮脂欠乏症	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
皮膚亀裂	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
蕁麻疹	1	(1.3)	2	1.63	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	3	1.16
薬疹	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
貨幣状湿疹	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
陥入爪	0				2	(2.3)	2	1.48	2	(1.2)	2	0.77
円形脱毛症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
寒冷蕁麻疹	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
水疱	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
環状肉芽腫	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
皮膚剥脱	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
皮膚嚢腫	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
肝斑	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
脂肪肥大症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
神経系障害	15	(19.2)	22	17.89	16	(18.6)	27	19.94	31	(18.9)	49	18.97
頭痛	6	(7.7)	11	8.94	6	(7.0)	14	10.34	12	(7.3)	25	9.68
振戦	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
浮動性めまい	2	(2.6)	2	1.63	5	(5.8)	5	3.69	7	(4.3)	7	2.71
緊張性頭痛	2	(2.6)	3	2.44	0				2	(1.2)	3	1.16
坐骨神経痛	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
感覚鈍麻	1	(1.3)	1	0.81	3	(3.5)	3	2.22	4	(2.4)	4	1.55
神経痛	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
脳梗塞	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
パーキンソン歩行	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
低血糖性意識消失	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
傾眠	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
精神的機能障害	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
代謝および栄養障害	8	(10.3)	8	6.50	12	(14.0)	23	16.99	20	(12.2)	31	12.00
低血糖	2	(2.6)	2	1.63	8	(9.3)	16	11.82	10	(6.1)	18	6.97
亜鉛欠乏	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
糖尿病	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
脂質異常症	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
食欲減退	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
高カリウム血症	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
高血糖	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
脱水	0				2	(2.3)	2	1.48	2	(1.2)	2	0.77
栄養障害	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
食欲障害	0				1	(1.2)	2	1.48	1	(0.6)	2	0.77
高尿酸血症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	(9.0)	8	6.50	7	(8.1)	11	8.13	14	(8.5)	19	7.35
口腔咽頭痛	2	(2.6)	2	1.63	3	(3.5)	4	2.95	5	(3.0)	6	2.32
咳嗽	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
労作性呼吸困難	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
慢性閉塞性肺疾患	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
鼻漏	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
鼻閉	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
上気道の炎症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
呼吸困難	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
慢性好酸球性副鼻腔炎	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
湿性咳嗽	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
鼻出血	0				1	(1.2)	3	2.22	1	(0.6)	3	1.16
生殖系および乳房障害	6	(7.7)	6	4.88	2	(2.3)	2	1.48	8	(4.9)	8	3.10
良性前立腺肥大症	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
勃起不全	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
外陰部湿疹	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
閉経期症状	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
陰部そう痒症	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
外陰腟そう痒症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
臨床検査	6	(7.7)	6	4.88	6	(7.0)	6	4.43	12	(7.3)	12	4.64
体重増加	2	(2.6)	2	1.63	2	(2.3)	2	1.48	4	(2.4)	4	1.55
体重減少	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
心電図Ｔ波逆転	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
赤血球数減少	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
尿中蛋白陽性	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
白血球数減少	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
肝酵素異常	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血管障害	6	(7.7)	8	6.50	9	(10.5)	9	6.65	15	(9.1)	17	6.58
末梢冷感	3	(3.8)	3	2.44	1	(1.2)	1	0.74	4	(2.4)	4	1.55
静脈瘤	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
高血圧	2	(2.6)	2	1.63	7	(8.1)	7	5.17	9	(5.5)	9	3.48
血栓症	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
末梢動脈閉塞性疾患	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
精神障害	5	(6.4)	5	4.07	2	(2.3)	2	1.48	7	(4.3)	7	2.71
不眠症	4	(5.1)	4	3.25	1	(1.2)	1	0.74	5	(3.0)	5	1.94
うつ病	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
肝胆道系障害	4	(5.1)	4	3.25	4	(4.7)	5	3.69	8	(4.9)	9	3.48
脂肪肝	2	(2.6)	2	1.63	2	(2.3)	2	1.48	4	(2.4)	4	1.55
肝障害	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
胆石症	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
肝嚢胞	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
肝機能異常	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
腎および尿路障害	4	(5.1)	4	3.25	6	(7.0)	6	4.43	10	(6.1)	10	3.87
夜間頻尿	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
排尿困難	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
腎機能障害	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
頻尿	1	(1.3)	1	0.81	2	(2.3)	2	1.48	3	(1.8)	3	1.16
尿管結石症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
尿路結石	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
緊張性膀胱	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
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）	4	(5.1)	4	3.25	2	(2.3)	4	2.95	6	(3.7)	8	3.10
前立腺癌	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
小細胞肺癌	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
皮膚の新生物	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
肝臓血管腫	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
子宮平滑筋腫	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
結腸癌	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
良性単クローン性高 γ グロブリン血症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
遠隔転移を伴う卵巣癌	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
免疫系障害	3	(3.8)	3	2.44	0				3	(1.8)	3	1.16
季節性アレルギー	3	(3.8)	3	2.44	0				3	(1.8)	3	1.16
心臓障害	3	(3.8)	3	2.44	8	(9.3)	9	6.65	11	(6.7)	12	4.64
上室性期外収縮	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
動悸	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	2	1.48	2	(1.2)	3	1.16
心室性期外収縮	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
不整脈	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
心房細動	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
心機能障害	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
心筋梗塞	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
狭心症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
陰嚢水瘤	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
耳および迷路障害	1	(1.3)	1	0.81	3	(3.5)	3	2.22	4	(2.4)	4	1.55
回転性めまい	1	(1.3)	1	0.81	3	(3.5)	3	2.22	4	(2.4)	4	1.55
血液およびリンパ系障害	0				2	(2.3)	2	1.48	2	(1.2)	2	0.77
リンパ節症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
貧血	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
内分泌障害	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
甲状腺腫	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
外科および内科処置	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
異物除去	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

2: Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	78				86				164			
PYE (years)	122.99				135.38				258.36			
Events	7	(9.0)	7	5.69	8	(9.3)	14	10.34	15	(9.1)	21	8.13
生殖系および乳房障害	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
良性前立腺肥大症	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
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	(2.6)	2	1.63	1	(1.2)	2	1.48	3	(1.8)	4	1.55
前立腺癌	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
小細胞肺癌	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
結腸癌	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
遠隔転移を伴う卵巣癌	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
傷害、中毒および処置合併症	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
半月板損傷	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
橈骨骨折	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
陰嚢水瘤	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
胃腸障害	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
虚血性大腸炎	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
大腸ポリープ	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
感染症および寄生虫症	0				3	(3.5)	4	2.95	3	(1.8)	4	1.55
処置後感染	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
尿路感染	0				1	(1.2)	2	1.48	1	(0.6)	2	0.77
ＣＯＶＩＤ－１９	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
心臓障害	0				2	(2.3)	2	1.48	2	(1.2)	2	0.77
心筋梗塞	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
狭心症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Serious adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
外科および内科処置	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
異物除去	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
神経系障害	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
低血糖性意識消失	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
血液およびリンパ系障害	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
貧血	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
血管障害	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
末梢動脈閉塞性疾患	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

3: Adverse events possibly or probably related to Ico or IDeg by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	78				86				164			
PYE (years)	122.99				135.38				258.36			
Events	22	(28.2)	42	34.15	23	(26.7)	50	36.93	45	(27.4)	92	35.61
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(11.5)	16	13.01	8	(9.3)	11	8.13	17	(10.4)	27	10.45
空腹	4	(5.1)	4	3.25	1	(1.2)	1	0.74	5	(3.0)	5	1.94
倦怠感	2	(2.6)	2	1.63	3	(3.5)	4	2.95	5	(3.0)	6	2.32
異常感	2	(2.6)	7	5.69	0				2	(1.2)	7	2.71
悪寒	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
無力症	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
胸部不快感	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
不快感	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
注射部位出血	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
注射部位紅斑	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
注射部位肥厚	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
疲労	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
胃腸障害	6	(7.7)	6	4.88	2	(2.3)	2	1.48	8	(4.9)	8	3.10
便秘	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
悪心	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
胃食道逆流性疾患	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
腹痛	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
腹部不快感	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
腹部膨満	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
下痢	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
神経系障害	5	(6.4)	5	4.07	6	(7.0)	7	5.17	11	(6.7)	12	4.64
振戦	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
感覚鈍麻	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
浮動性めまい	1	(1.3)	1	0.81	4	(4.7)	4	2.95	5	(3.0)	5	1.94
頭痛	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
低血糖性意識消失	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
精神的機能障害	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.

Adverse events possibly or probably related to Ico or IDeg by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	4	(5.1)	4	3.25	2	(2.3)	3	2.22	6	(3.7)	7	2.71
冷汗	2	(2.6)	2	1.63	2	(2.3)	2	1.48	4	(2.4)	4	1.55
多汗症	2	(2.6)	2	1.63	0				2	(1.2)	2	0.77
脂肪肥大症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
眼障害	3	(3.8)	4	3.25	4	(4.7)	5	3.69	7	(4.3)	9	3.48
糖尿病網膜症	2	(2.6)	3	2.44	1	(1.2)	1	0.74	3	(1.8)	4	1.55
白内障	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
非増殖性網膜症	0				2	(2.3)	2	1.48	2	(1.2)	2	0.77
増殖性網膜症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
硝子体出血	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
代謝および栄養障害	2	(2.6)	2	1.63	9	(10.5)	18	13.30	11	(6.7)	20	7.74
低血糖	2	(2.6)	2	1.63	8	(9.3)	16	11.82	10	(6.1)	18	6.97
食欲障害	0				1	(1.2)	2	1.48	1	(0.6)	2	0.77
心臓障害	2	(2.6)	2	1.63	1	(1.2)	1	0.74	3	(1.8)	3	1.16
上室性期外収縮	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
動悸	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
臨床検査	2	(2.6)	2	1.63	2	(2.3)	2	1.48	4	(2.4)	4	1.55
体重増加	2	(2.6)	2	1.63	2	(2.3)	2	1.48	4	(2.4)	4	1.55
血管障害	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
末梢冷感	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77

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. MedDRA version 24.1.

4: Severe adverse events by system organ class and preferred term - on-treatment - summary - safety analysis set - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	78				86				164			
PYE (years)	122.99				135.38				258.36			
Events	2	(2.6)	2	1.63	5	(5.8)	6	4.43	7	(4.3)	8	3.10
生殖系および乳房障害	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
良性前立腺肥大症	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
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）	1	(1.3)	1	0.81	1	(1.2)	1	0.74	2	(1.2)	2	0.77
小細胞肺癌	1	(1.3)	1	0.81	0				1	(0.6)	1	0.39
遠隔転移を伴う卵巣癌	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
代謝および栄養障害	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
栄養障害	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
橈骨骨折	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
感染症および寄生虫症	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
処置後感染	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
神経系障害	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
低血糖性意識消失	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
血管障害	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39
末梢動脈閉塞性疾患	0				1	(1.2)	1	0.74	1	(0.6)	1	0.39

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. MedDRA version 24.1.