2.7.6.16 NN1436-4478

2.7.6.16.1 臨床試験概要

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た、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用／非併用下でのインスリン イコデク週1回投与の効果及び安全性をインスリン デグルデク1日1回投与と比較する26週間の試験（ONWARDS 2）

毎日投与するインスリンで治療中の2型糖尿病患者を対象とした、新規の週1回投与インスリンであるインスリン イコデクと既存の毎日投与するインスリンであるインスリン デグルデクの2種類のインスリンを比較する試験（ONWARDS 2）

試験 ID

NN1436-4478

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT04770532

Paediatric status：
該当なし

UTN：
U1111-1247-4945

IND number：
137406

EudraCT number：
2020-000454-10

Japanese registration number
jRCT2031200421

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

治験依頼者の名称

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

本試験は以下の9ヵ国で実施された（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）：

米国：26/26
ウクライナ：4/4
ポルトガル：6/6
ポーランド：3/3
韓国：7/7
日本：9/9
ドイツ：6/6
ブルガリア：4/4
南アフリカ：6/6

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：2021 年 3 月 5 日
Primary completion date：2022 年 1 月 27 日
終了日：2022 年 3 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 4 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。この時点で、最後に収集した薬物動態、抗体及び過敏症評価用検体のデータを登録するためにデータベースの固定解除が計画されていた。ARGUS 安全性データベースにおけるデータの cut-off date は 2022 年 3 月 18 日であった。最初のデータベースロックは 2022 年 3 月 18 日に実施し、これ以降は無作為割り付けコードの盲検は解除された。

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、Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用／非併用下で、インスリン イコデク週 1 回投与の効果及び安全性をインスリン デグルデク 1 日 1 回投与と比較検討するために計画された 26 週間の試験である。本試験はインスリン イコデクの第 3 相試験プログラムの一環として実施された。

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及びベネフィットについて説明を行い、同意を得た。

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：

- Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用／非併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果を検証する。効果の検証は、インスリン イコデクとインスリン デグルデクにおける、ベースラインから 26 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：

- Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用／非併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の安全性及び患者報告アウトカムをインスリン デグルデク 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 26 週（来院 28）まで	%
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 26 週（来院 28）まで	mmol/L
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]	22 週（来院 24）から 26 週（来院 28）まで	%（測定値の割合）
糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）の総治療満足度の変化量	ベースライン 0 週（来院 2）から 26 週（来院 28）まで	0～36 のスコア 6 項目の質問に対して 0～6のスコアで回答。スコアが高いほど治療満足度が高い。
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 31 週（来院 30）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 31 週（来院 30）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 31 週（来院 30）まで	件
血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間 [a]	22 週（来院 24）から 26 週（来院 28）まで	%（測定値の割合）
血糖値が 10 mmol/L（180 mg/dL）超の時間 [a]	22 週（来院 24）から 26 週（来院 28）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	24 週（来院 26）から 26 週（来院 28）まで	単位
体重の変化量	ベースライン 0 週（来院 2）から 26 週（来院 28）まで	kg

[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 26 週までの変化量のインスリン イコデクとインスリン デグルデク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

解析対象集団

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 30）
- 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。

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、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、HbA1c の変化量における非劣性（非劣性マージン：0.3%）を検証するための検出力 90%を有するように設定した。

最近の Basal インスリンの試験（NN9068-4185 及び NN9068-4229）から、Basal インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした非盲検試験では、上記の中間事象の発現がみられる被験者の割合は 6 ヵ月間で 5%と予想された。

2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始せずに無作為割り付けさ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から中止・脱落した被験者では、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、26 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 5%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 0.015%と仮定された。

Basal インスリンで治療中の被験者を対象としたインスリン デグルデクの試験（NN1250-3998）の結果に基づき、標準偏差（SD）を 1.0%と仮定した。

上記の仮定及び要件から、520 例をいずれかの治験薬に無作為に割り付けることとした。これにより、非劣性を検証するために十分な検出力（90%）が確保される。

スクリーニング不適格例の割合を 25%と仮定して、520 例をいずれかの治験薬に無作為に割り付けるために、約 693 例をスクリーニングすることとした。

HbA1c のベースラインから 26 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 デグルデクに対する優越性の仮説については、被験者数が 520 例で HbA1c の真の治療間差が 0.18%である場合、治療間差を検出するための検出力（及び非劣性も同時に示すための検出力）は 49%である。

日本人被験者数の算出

本試験には、100 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 79.5%及び 85.0%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 26 週までの変化量のインスリン イコデクと 1 日 1 回投与のインスリン デグルデク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。

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

統計解析

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、個人の CGM 使用の有無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。24 週から 26 週までの平均インスリン投与量の解析では、応答変数及びベースラインの共変量を対数変換した。血糖値の目標範囲内（3.9～10.0 mmol/L）時間（time in target range）及び血糖値が 10 mmol/L 超の時間は、他の連続値のエンドポイントと同じ固定効果を用いて分散分析（ANOVA）により解析した。

血糖値が 3.0 mmol/L 未満の時間は、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

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、投与終了来院の測定値を有する被験者から、多重補完法により補完した。意味のある補完を行うには補完モデルのデータ量が不十分であった場合には、補完モデルを単純化するか、代わりに return-to-baseline 補完法を用いた。

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

検証的な統計的検定方法

主要な仮説は、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量におけるインスリン イコデクのインスリン デグルデク 1 日 1 回投与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。

副次的な検証的仮説は、HbA1c のベースラインから 26 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 デグルデク 1 日 1 回投与に対する優越性とした。この検証的仮説の評価では、階層的な検定手順を用いることにより多重性を制御した。すなわち、主要な仮説が検証された場合にのみ、副次的な検証的仮説の検定を実施した。仮説の検定はすべて両側有意水準 5%で実施した。

治験実施計画書で計画されていた統計解析の変更

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

- HbA1c については、中間事象の発現があり、かつ主要な補完モデルに当てはめることが可能な測定値を有する被験者が極めて少なかったため、解析計画書に規定された 1 つ目の代替モデルを用いることにした。
- 体重についても、意味のある補完を行うにはデータ量が不十分であった（補完値の分散が大きかった）ため、1 つ目の代替モデルを用いた。
- 血糖値が目標範囲未満であった時間（time below range）については、多くの被験者で 0%であったため、負の二項分布モデルを用いた。

治験方法

試験期間は約 33 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、26 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。すべての被験者は 1：1 の比率で中央において無作為に割り付けられ、26 週間の投与期間を通じてインスリン イコデク週 1 回投与又はインスリン デグルデク 1 日 1 回投与を受けた。本試験は非盲検試験であった。投与終了後、被験者は治験責任医師の判断で市販されている薬剤に切り替えた。

被験者数（計画時及び解析時）

520 例の被験者を治験薬に無作為に割り付けるため、約 693 例をスクリーニングする計画であった。計 526 例の被験者を無作為に割り付け、525 例が治験薬を投与した。

被験者の内訳

	Ico		IDeg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Screened					635	
Screen failures					103	
Withdrawn prior to randomisation					6	
Randomised	263	(100.0)	263	(100.0)	526	(100.0)
Exposed	262	(99.6)	263	(100.0)	525	(99.8)
Permanent discontinuation of trial product	7	(2.7)	10	(3.8)	17	(3.2)
Permanent discontinuation of trial product and not withdrawn from trial during the treatment period	4	(1.5)	6	(2.3)	10	(1.9)
Adverse event	3	(1.1)	1	(0.4)	4	(0.8)
Protocol deviation	0		1	(0.4)	1	(0.2)
Violation of the in- and/or exclusion criteria	0		1	(0.4)	1	(0.2)
Other	1	(0.4)	4	(1.5)	5	(1.0)
Permanent discontinuation of trial product and withdrawn from trial during the treatment period	3	(1.1)	4	(1.5)	7	(1.3)
Adverse event	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)
Protocol deviation	1	(0.4)	0		1	(0.2)
Violation of the in- and/or exclusion criteria	1	(0.4)	0		1	(0.2)
Withdrawal of consent	0		2	(0.8)	2	(0.4)
Withdrawn from trial	3	(1.1)	5	(1.9)	8	(1.5)
Withdrawal of consent by subject	0		3	(1.1)	3	(0.6)
Investigator decision	1	(0.4)	0		1	(0.2)
Death	2	(0.8)	2	(0.8)	4	(0.8)
Completed week 26 visit	260	(98.9)	259	(98.5)	519	(98.7)
Completed week 26 visit without permanent discontinuation of trial product	256	(97.3)	253	(96.2)	509	(96.8)
Completed week 26 visit after permanent discontinuation of trial product	4	(1.5)	6	(2.3)	10	(1.9)
Full analysis set (FAS)	263	(100.0)	263	(100.0)	526	(100.0)
Safety analysis set (SAS)	262	(99.6)	263	(100.0)	525	(99.8)

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 7.0～10.0%（53.0～85.8 mmol/mol）の被験者（中央検査機関の結果に基づく）
4. 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／レジメンの併用／非併用下で、Basal インスリン〔Neutral Protamine Hagedorn（NPH）インスリン製剤、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）の 1 日 1 回又は 1 日 2 回投与を受けている被験者：
   - メトホルミン
   - 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
   - SGLT-2 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
5. 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[a]
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。

[a]被験者自身の報告又は医療記録に基づく。

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。初回投与量は「無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量」＋「無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量の 50%に相当する量」とした。次の週の投与は、1 日総投与量の 7 倍量とした。治験実施計画書の投与量調節ガイドラインに詳細に記載されているように、治験責任医師が朝食前の血糖自己測定値に基づき投与量を調節した。

対照薬

インスリン デグルデク 100 単位/mL（3 mL）は PDS290 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。使用中の Basal インスリンからの切り替えは、各国の添付文書に従って行った。治験実施計画書の投与量調節ガイドラインに詳細に記載されているように、朝食前の血糖自己測定値に基づき投与量を調節した。

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	treat-to-target	KX51211	2022 年 12 月 3 日
		KX51293	2022 年 12 月 8 日
		KX51332	2022年12月19日
インスリン デグルデク 100 単位/mL、3 mL	treat-to-target	KP54693	2023年3月21日
		LP55610	2023年5月4日
		LP57741	2023年8月20日
		LP55775	2023年6月12日

投与期間

投与期間は 26 週間であり、被験者はインスリン イコデクの週 1 回投与又はインスリン デグルデクの 1 日 1 回投与を受けた。

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、試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		IDeg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	263		263		526	
Sex						
Female	101	(38.4)	123	(46.8)	224	(42.6)
Male	162	(61.6)	140	(53.2)	302	(57.4)
Region						
Africa	25	(9.5)	25	(9.5)	50	(9.5)
Asia	74	(28.1)	96	(36.5)	170	(32.3)
Europe	86	(32.7)	81	(30.8)	167	(31.7)
North America	78	(29.7)	61	(23.2)	139	(26.4)
Ethnicity						
Hispanic or Latino	16	(6.1)	16	(6.1)	32	(6.1)
Not Hispanic or Latino	247	(93.9)	247	(93.9)	494	(93.9)
Race						
American Indian Or Alaska Native	2	(0.8)	0		2	(0.4)
Asian	86	(32.7)	110	(41.8)	196	(37.3)
Black Or African American	11	(4.2)	12	(4.6)	23	(4.4)
White	161	(61.2)	137	(52.1)	298	(56.7)
Other	3	(1.1)	4	(1.5)	7	(1.3)
Age (years)						
Mean (SD)	62.35	(9.79)	62.60	(8.42)	62.47	(9.12)
Median	63.00		63.00		63.00	
Min ; Max	26.00	; 86.00	37.00	; 80.00	26.00	; 86.00
Body weight (kg)						
Mean (SD)	83.72	(18.44)	81.54	(17.14)	82.63	(17.82)
Median	83.90		81.30		82.34	
Min ; Max	43.90	; 136.80	40.80	; 133.70	40.80	; 136.80
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD)	29.52	(5.20)	29.17	(4.89)	29.35	(5.04)
Median	29.17		28.83		29.01	
Min ; Max	16.94	; 40.51	17.50	; 40.56	16.94	; 40.56
Duration of diabetes (years)						
Mean (SD)	16.54	(8.36)	16.93	(7.92)	16.74	(8.14)
Median	15.45		16.24		15.51	
Min ; Max	0.66	; 51.28	0.78	; 46.31	0.66	; 51.28
HbA1c (%)						
Mean (SD)	8.17	(0.77)	8.10	(0.77)	8.13	(0.77)
Median	8.00		8.00		8.00	
Min ; Max	6.70	; 10.90	6.40	; 11.00	6.40	; 11.00
FPG (mmol/L)						
Mean (SD)	8.45	(2.63)	8.36	(2.27)	8.41	(2.46)
Median	8.10		8.20		8.20	
Min ; Max	3.20	; 18.70	2.90	; 16.20	2.90	; 18.70

N: Number of subjects, SD: Standard deviation, BMI: Body mass index, FPG: Fasting plasma glucose, The duration of diabetes is calculated as the time from date of diagnosis to the randomisation date, %: Percentage of subjects, FGM: Flash glucose monitoring.

有効性の結果

有効性の結果から得られた結論を以下に示す。

- ベースラインから 26 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-0.93%、インスリン デグルデク群で-0.71%であり、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性及び優越性が検証された。
  - 投与群間の差の推定値：-0.22%（95%信頼区間：-0.37; -0.08）
- 22週から26週までの血糖値の目標範囲内（3.9～10.0 mmol/L）時間（time in target range）は、インスリン イコデク群で 63.13%、インスリン デグルデク群で 59.50%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：2.41%（95%信頼区間：-0.84; 5.65）
- 22週から26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 0.34%、インスリン デグルデク群で 0.22%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：1.37（95%信頼区間：0.92; 2.04）

- 22週から26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 35.52%、インスリン デグルデク群で 39.71%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：-2.93%（95%信頼区間：-6.25; 0.39）
- 26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 40.32%、インスリン デグルデク群で 26.49%であった。HbA1c 7.0%未満達成に関するオッズは、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。
  - オッズ比の推定値：1.88（95%信頼区間：1.26; 2.79）
- 26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 13.51%、インスリン デグルデク群で 7.49%であった。HbA1c 6.5%以下達成に関するオッズは、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。
  - オッズ比の推定値：1.93（95%信頼区間：1.13; 3.28）
- ベースラインから26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-1.58 mmol/L、インスリン デグルデク群で-1.62 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（95%信頼区間：-0.28; 0.36）
- ベースラインから26週までのDTSQの総治療満足度の変化量の推定値は、インスリン イコデク群で 4.22、インスリン デグルデク群で 2.96 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：1.25（95%信頼区間：0.41; 2.10）

安全性の結果

安全性の結果から得られた結論を以下に示す。

- スクリーニング時の投与量で調整した、24 週から 26 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 267.96 単位、インスリン デグルデク群で 244.22 単位であった。投与量はインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。
  - 投与群間の比の推定値：1.10（95%信頼区間：1.01; 1.20）
- ベースラインから 26 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 1.40 kg、インスリン デグルデク群で-0.30 kg であった。投与群間の差は統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった。
  - 投与群間の差の推定値：1.70 kg（95%信頼区間：0.76; 2.63）
- 重大な低血糖（レベル 3）は、インスリン イコデク群では発現がなく、インスリン デグルデク群で 1 件発現した。
- 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 72.79 件、インスリン デグルデク群で 26.84 件であった。インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群との間に統計的に有意な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：1.98（95%信頼区間：0.95; 4.12）
- 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 72.79 件、インスリン デグルデク群で 27.49 件であった。インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群との間に統計的に有意な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：1.93（95%信頼区間：0.93; 4.02）
- 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 30件の重篤な有害事象が発現し、1件の事象を除いてすべての事象についてインスリン イコデクとの因果関係は「なし」と判定された（1件の慢性骨髄性白血病の因果関係は、データベースロック後に「なし」から「可能性あり」に変更された）。
  - インスリン デグルデク群では 20件の重篤な有害事象が発現し、1件のアナフィラキシー反応はインスリン デグルデクとの因果関係が「可能性あり」と判定された。
  - 死亡に至った事象は各投与群で 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。
- 過敏症に関する分析では、報告された全身性の過敏症反応がインスリン イコデクに関連するものであることを裏付ける所見は認められていない。

結論

Basalインスリンによる治療を受けていた2型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク週1回投与とインスリン デグルデク1日1回投与を比較する26週間の試験から、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 デグルデクに対するインスリン イコデクの優越性が示された。
- 24週から26週までの1週間あたりのインスリン投与量の推定値は、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。
- インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で体重の増加量は統計的に有意に大きかった。
- 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）の発現件数に統計的に有意な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 デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で数値的に多かった。
- 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6月15日、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に従って実施した。

2.7.6.16.2　有害事象（全集団）に関する表

4478 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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	262				263				525			
PYE (years)	155.25				152.77				308.02			
Events	161	(61.5)	466	300.17	134	(51.0)	328	214.70	295	(56.2)	794	257.78
感染症および寄生虫症	76	(29.0)	98	63.13	49	(18.6)	66	43.20	125	(23.8)	164	53.24
上咽頭炎	22	(8.4)	28	18.04	10	(3.8)	14	9.16	32	(6.1)	42	13.64
ＣＯＶＩＤ－１９	9	(3.4)	9	5.80	7	(2.7)	7	4.58	16	(3.0)	16	5.19
上気道感染	8	(3.1)	11	7.09	4	(1.5)	4	2.62	12	(2.3)	15	4.87
胃腸炎	5	(1.9)	5	3.22	2	(0.8)	2	1.31	7	(1.3)	7	2.27
尿路感染	4	(1.5)	5	3.22	3	(1.1)	3	1.96	7	(1.3)	8	2.60
中耳炎	3	(1.1)	3	1.93	1	(0.4)	1	0.65	4	(0.8)	4	1.30
副鼻腔炎	2	(0.8)	2	1.29	3	(1.1)	3	1.96	5	(1.0)	5	1.62
気管支炎	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
肺炎	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
インフルエンザ	1	(0.4)	1	0.64	4	(1.5)	5	3.27	5	(1.0)	6	1.95
ヘリコバクター感染	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
傍脊椎膿瘍	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
創傷感染	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
四肢膿瘍	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
外陰部炎	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
外陰部膣カンジダ症	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
感染性腸炎	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
扁桃炎	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
歯感染	1	(0.4)	2	1.29	3	(1.1)	3	1.96	4	(0.8)	5	1.62
歯膿瘍	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
歯髄炎	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
水痘帯状疱疹ウイルス感染	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
消化管感染	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
爪真菌症	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
癤風	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
皮下組織膿瘍	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
皮膚真菌感染	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
真菌感染	1	(0.4)	2	1.29	0				1	(0.2)	2	0.65

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
結膜炎	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
耳感染	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
肛門膿瘍	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
腎感染	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
膣感染	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
膀胱炎	1	(0.4)	1	0.64	2	(0.8)	3	1.96	3	(0.6)	4	1.30
膿疱	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
蜂巣炎	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	2	1.31	2	(0.4)	3	0.97
帯状疱疹	0				3	(1.1)	3	1.96	3	(0.6)	3	0.97
カンピロバクター胃腸炎	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
扁桃周囲膿瘍	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
歯肉炎	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
毛包炎	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
眼感染	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
足部白癬	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
軟部組織感染	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
限局性感染	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
鼻炎	0				1	(0.4)	3	1.96	1	(0.2)	3	0.97

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	38	(14.5)	60	38.65	29	(11.0)	45	29.46	67	(12.8)	105	34.09
筋痙縮	9	(3.4)	11	7.09	1	(0.4)	1	0.65	10	(1.9)	12	3.90
背部痛	7	(2.7)	7	4.51	11	(4.2)	13	8.51	18	(3.4)	20	6.49
関節痛	6	(2.3)	7	4.51	10	(3.8)	13	8.51	16	(3.0)	20	6.49
筋肉痛	4	(1.5)	4	2.58	2	(0.8)	2	1.31	6	(1.1)	6	1.95
四肢痛	3	(1.1)	3	1.93	5	(1.9)	6	3.93	8	(1.5)	9	2.92
脊柱管狭窄症	2	(0.8)	4	2.58	0				2	(0.4)	4	1.30
腱炎	2	(0.8)	4	2.58	0				2	(0.4)	4	1.30
頚部痛	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
骨粗鬆症	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
リウマチ性多発筋痛	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	3	1.96	2	(0.4)	4	1.30
側腹部痛	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
変形性関節症	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
弾発指	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
椎間板突出	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
椎間板障害	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
滑液包炎	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
筋骨格硬直	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
腋窩腫瘤	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
足底筋膜炎	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
軟部組織腫脹	1	(0.4)	3	1.93	0				1	(0.2)	3	0.97
関節周囲炎	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
関節炎	1	(0.4)	1	0.64	2	(0.8)	2	1.31	3	(0.6)	3	0.97
腱鞘炎	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
関節リウマチ	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃腸障害	38	(14.5)	60	38.65	32	(12.2)	42	27.49	70	(13.3)	102	33.11
下痢	14	(5.3)	17	10.95	9	(3.4)	9	5.89	23	(4.4)	26	8.44
悪心	7	(2.7)	7	4.51	6	(2.3)	6	3.93	13	(2.5)	13	4.22
便秘	4	(1.5)	7	4.51	0				4	(0.8)	7	2.27
嘔吐	3	(1.1)	3	1.93	3	(1.1)	3	1.96	6	(1.1)	6	1.95
消化不良	3	(1.1)	3	1.93	1	(0.4)	1	0.65	4	(0.8)	4	1.30
下腹部痛	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
慢性胃炎	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
腹痛	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
上腹部痛	1	(0.4)	3	1.93	3	(1.1)	3	1.96	4	(0.8)	6	1.95
大腸ポリープ	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
憩室	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
歯の知覚過敏	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
歯痛	1	(0.4)	1	0.64	3	(1.1)	5	3.27	4	(0.8)	6	1.95
歯肉出血	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
痔核	1	(0.4)	1	0.64	2	(0.8)	2	1.31	3	(0.6)	3	0.97
胃炎	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
胃腸管血管異形成	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
胃食道逆流性疾患	1	(0.4)	1	0.64	2	(0.8)	2	1.31	3	(0.6)	3	0.97
腹腔内血腫	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
舌あれ	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
裂孔ヘルニア	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
食中毒	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	2	1.31	2	(0.4)	3	0.97
鼓腸	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
齲歯	0				2	(0.8)	2	1.31	2	(0.4)	2	0.65
歯周病	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
胃ポリープ	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
胃異形成	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
胃粘膜肥厚	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
膵仮性嚢胞	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
傷害、中毒および処置合併症	27	(10.3)	39	25.12	22	(8.4)	26	17.02	49	(9.3)	65	21.10
転倒	5	(1.9)	5	3.22	2	(0.8)	2	1.31	7	(1.3)	7	2.27
ワクチン接種合併症	4	(1.5)	8	5.15	3	(1.1)	3	1.96	7	(1.3)	11	3.57
偶発的過量投与	4	(1.5)	4	2.58	0				4	(0.8)	4	1.30
挫傷	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
皮膚擦過傷	2	(0.8)	2	1.29	1	(0.4)	1	0.65	3	(0.6)	3	0.97
皮膚裂傷	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
過量投与	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
靭帯捻挫	2	(0.8)	2	1.29	1	(0.4)	1	0.65	3	(0.6)	3	0.97
交通事故	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
手首関節骨折	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
手骨折	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
熱傷	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
皮下血腫	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
節足動物咬傷	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
肋骨骨折	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
過少量投与	1	(0.4)	1	0.64	3	(1.1)	3	1.96	4	(0.8)	4	1.30
関節損傷	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
頭蓋脳損傷	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
顔面損傷	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
顔面骨骨折	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
企図的過量投与	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
刺創	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
創傷	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
四肢損傷	0				1	(0.4)	2	1.31	1	(0.2)	2	0.65
熱中症	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
筋挫傷	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
筋損傷	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
節足動物刺傷	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
脛骨骨折	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
腱損傷	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
腱断裂	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
足骨折	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
骨挫傷	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼障害	27	(10.3)	31	19.97	25	(9.5)	30	19.64	52	(9.9)	61	19.80
糖尿病網膜症	10	(3.8)	11	7.09	16	(6.1)	17	11.13	26	(5.0)	28	9.09
白内障	2	(0.8)	2	1.29	4	(1.5)	4	2.62	6	(1.1)	6	1.95
糖尿病性網膜浮腫	2	(0.8)	2	1.29	2	(0.8)	2	1.31	4	(0.8)	4	1.30
黄斑浮腫	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
ドライアイ	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
乾性加齢黄斑変性	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
核性白内障	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
流涙増加	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
眼充血	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
眼刺激	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
硝子体出血	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
結膜出血	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
網膜上膜	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
網膜出血	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
網膜滲出物	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
網膜静脈閉塞	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
近視	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
高眼圧症	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
老視	0				2	(0.8)	2	1.31	2	(0.4)	2	0.65
乱視	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
緑内障	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
視力低下	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
霧視	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
非増殖性網膜症	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
神経系障害	27	(10.3)	42	27.05	25	(9.5)	34	22.26	52	(9.9)	76	24.67
頭痛	14	(5.3)	20	12.88	9	(3.4)	10	6.55	23	(4.4)	30	9.74
浮動性めまい	4	(1.5)	5	3.22	9	(3.4)	13	8.51	13	(2.5)	18	5.84
坐骨神経痛	2	(0.8)	2	1.29	2	(0.8)	2	1.31	4	(0.8)	4	1.30
片頭痛	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
ヘルペス後神経痛	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
傾眠	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
失神	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
手根管症候群	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
末梢性麻痺	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
梨状筋症候群	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
神経痛	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
緊張性頭痛	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
自律神経失調	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
視床梗塞	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
頚動脈瘤	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
頚腕症候群	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
顔面麻痺	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
振戦	0				2	(0.8)	2	1.31	2	(0.4)	2	0.65
下肢静止不能症候群	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
感覚鈍麻	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
末梢性ニューロパチー	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
灼熱感	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
糖尿病性ニューロパチー	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
脳梗塞	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
血栓性脳卒中	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				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	25	(9.5)	36	23.19	19	(7.2)	21	13.75	44	(8.4)	57	18.51
発熱	6	(2.3)	6	3.86	6	(2.3)	6	3.93	12	(2.3)	12	3.90
ワクチン接種部位疼痛	3	(1.1)	4	2.58	3	(1.1)	3	1.96	6	(1.1)	7	2.27
倦怠感	2	(0.8)	2	1.29	2	(0.8)	3	1.96	4	(0.8)	5	1.62
医療機器使用部位紅斑	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
末梢性浮腫	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
注射部位反応	2	(0.8)	2	1.29	1	(0.4)	1	0.65	3	(0.6)	3	0.97
疲労	2	(0.8)	3	1.93	3	(1.1)	3	1.96	5	(1.0)	6	1.95
疼痛	2	(0.8)	2	1.29	1	(0.4)	1	0.65	3	(0.6)	3	0.97
胸部不快感	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
インフルエンザ様疾患	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
医療機器使用部位そう痒感	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
医療機器使用部位内出血	1	(0.4)	2	1.29	0				1	(0.2)	2	0.65
医療機器使用部位反応	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
医療機器使用部位皮膚炎	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
悪寒	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
注射部位腫脹	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
無力症	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
空腹	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
胸痛	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
医療機器使用部位発疹	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
状態悪化	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	15	(5.7)	29	18.68	4	(1.5)	5	3.27	19	(3.6)	34	11.04
鼻漏	5	(1.9)	7	4.51	1	(0.4)	1	0.65	6	(1.1)	8	2.60
鼻出血	3	(1.1)	7	4.51	0				3	(0.6)	7	2.27
咳嗽	2	(0.8)	3	1.93	0				2	(0.4)	3	0.97
慢性閉塞性肺疾患	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
湿性咳嗽	2	(0.8)	2	1.29	1	(0.4)	1	0.65	3	(0.6)	3	0.97
くしゃみ	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
口腔咽頭痛	1	(0.4)	1	0.64	2	(0.8)	3	1.96	3	(0.6)	4	1.30
呼吸不全	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
急性呼吸不全	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
睡眠時無呼吸症候群	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
鼻中隔弯曲	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
鼻閉	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
鼻閉塞	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
皮膚および皮下組織障害	13	(5.0)	14	9.02	6	(2.3)	6	3.93	19	(3.6)	20	6.49
発疹	3	(1.1)	3	1.93	1	(0.4)	1	0.65	4	(0.8)	4	1.30
蕁麻疹	3	(1.1)	3	1.93	0				3	(0.6)	3	0.97
汗疹	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
そう痒症	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
丘疹性皮疹	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
多汗症	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
水疱	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
湿疹	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
脱毛症	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
皮膚嚢腫	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
皮膚炎	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
神経皮膚炎	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腎および尿路障害	8	(3.1)	10	6.44	0				8	(1.5)	10	3.25
ネフローゼ症候群	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
多尿	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
尿臭異常	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
尿道狭窄	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
水腎症	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
糖尿病性腎症	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
腎嚢胞	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
腎機能障害	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
膀胱脱	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
頻尿	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
代謝および栄養障害	7	(2.7)	7	4.51	11	(4.2)	16	10.47	18	(3.4)	23	7.47
高血糖	2	(0.8)	2	1.29	2	(0.8)	2	1.31	4	(0.8)	4	1.30
低血糖	1	(0.4)	1	0.64	3	(1.1)	8	5.24	4	(0.8)	9	2.92
異常体重増加	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
高カリウム血症	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
高尿酸血症	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
高脂血症	1	(0.4)	1	0.64	3	(1.1)	3	1.96	4	(0.8)	4	1.30
高アンモニア血症	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
高コレステロール血症	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
心臓障害	5	(1.9)	7	4.51	2	(0.8)	2	1.31	7	(1.3)	9	2.92
うっ血性心不全	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
上室性頻脈	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
冠動脈疾患	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
心房細動	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
心筋梗塞	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
心粗動	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
急性心筋梗塞	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
徐脈	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
臨床検査	5	(1.9)	5	3.22	3	(1.1)	4	2.62	8	(1.5)	9	2.92
血中クレアチニン増加	3	(1.1)	3	1.93	0				3	(0.6)	3	0.97
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
眼圧上昇	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
肝機能検査異常	0				1	(0.4)	2	1.31	1	(0.2)	2	0.65
血中カリウム増加	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
血管障害	5	(1.9)	5	3.22	5	(1.9)	5	3.27	10	(1.9)	10	3.25
高血圧	4	(1.5)	4	2.58	5	(1.9)	5	3.27	9	(1.7)	9	2.92
起立性低血圧	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
生殖系および乳房障害	4	(1.5)	4	2.58	2	(0.8)	2	1.31	6	(1.1)	6	1.95
前立腺炎	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
勃起不全	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
子宮頚管ポリープ	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
良性前立腺肥大症	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
陰部そう痒症	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
精神障害	4	(1.5)	5	3.22	5	(1.9)	5	3.27	9	(1.7)	10	3.25
不眠症	3	(1.1)	3	1.93	0				3	(0.6)	3	0.97
うつ病	1	(0.4)	1	0.64	2	(0.8)	2	1.31	3	(0.6)	3	0.97
適応障害	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
睡眠障害	0				2	(0.8)	2	1.31	2	(0.4)	2	0.65
大うつ病	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
耳および迷路障害	4	(1.5)	4	2.58	4	(1.5)	4	2.62	8	(1.5)	8	2.60
回転性めまい	2	(0.8)	2	1.29	1	(0.4)	1	0.65	3	(0.6)	3	0.97
耳痛	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
聴力低下	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
片耳難聴	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
耳鳴	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				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	(1.1)	3	1.93	4	(1.5)	4	2.62	7	(1.3)	7	2.27
大腸腺腫	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
慢性骨髄性白血病	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
胃癌	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
リンパ管腫	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
乳癌	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
結腸癌第２期	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
遠隔転移を伴う膵癌	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
免疫系障害	2	(0.8)	2	1.29	5	(1.9)	5	3.27	7	(1.3)	7	2.27
アナフィラキシー反応	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
季節性アレルギー	1	(0.4)	1	0.64	2	(0.8)	2	1.31	3	(0.6)	3	0.97
節足動物刺傷アレルギー	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
節足動物咬傷アレルギー	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
肝胆道系障害	2	(0.8)	2	1.29	1	(0.4)	1	0.65	3	(0.6)	3	0.97
アルコール性肝疾患	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
胆嚢ポリープ	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
肝硬変	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
血液およびリンパ系障害	1	(0.4)	3	1.93	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	4	1.30
貧血	1	(0.4)	3	1.93	0				1	(0.2)	3	0.97
血小板増加症	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
内分泌障害	0				3	(1.1)	3	1.96	3	(0.6)	3	0.97
急性副腎皮質機能不全	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
抗利尿ホルモン不適合分泌	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
甲状腺機能低下症	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
外科および内科処置	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
足指切断	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	262				263				525			
PYE (years)	155.25				152.77				308.02			
Events	22	(8.4)	30	19.32	16	(6.1)	20	13.09	38	(7.2)	50	16.23
感染症および寄生虫症	9	(3.4)	9	5.80	4	(1.5)	4	2.62	13	(2.5)	13	4.22
肺炎	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
ＣＯＶＩＤ－１９	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
傍脊椎膿瘍	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
尿路感染	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
胃腸炎	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
カンピロバクター胃腸炎	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
帯状疱疹	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
扁桃周囲膿瘍	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
軟部組織感染	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
心臓障害	4	(1.5)	4	2.58	1	(0.4)	1	0.65	5	(1.0)	5	1.62
上室性頻脈	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
冠動脈疾患	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
心筋梗塞	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
急性心筋梗塞	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.1)	3	1.93	2	(0.8)	2	1.31	5	(1.0)	5	1.62
リウマチ性多発筋痛	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
椎間板突出	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
椎間板障害	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
関節炎	0				2	(0.8)	2	1.31	2	(0.4)	2	0.65
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
呼吸不全	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
急性呼吸不全	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼障害	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
白内障	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
網膜静脈閉塞	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
神経系障害	2	(0.8)	2	1.29	3	(1.1)	3	1.96	5	(1.0)	5	1.62
失神	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
視床梗塞	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
坐骨神経痛	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
脳梗塞	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
血栓性脳卒中	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
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	(0.8)	2	1.29	2	(0.8)	2	1.31	4	(0.8)	4	1.30
慢性骨髄性白血病	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
胃癌	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
結腸癌第２期	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
遠隔転移を伴う膵癌	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
手骨折	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
脛骨骨折	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
免疫系障害	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
アナフィラキシー反応	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
腎および尿路障害	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
尿道狭窄	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
血液およびリンパ系障害	1	(0.4)	3	1.93	0				1	(0.2)	3	0.97
貧血	1	(0.4)	3	1.93	0				1	(0.2)	3	0.97
内分泌障害	0				2	(0.8)	2	1.31	2	(0.4)	2	0.65
急性副腎皮質機能不全	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
抗利尿ホルモン不適合分泌	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃腸障害	0				2	(0.8)	2	1.31	2	(0.4)	2	0.65
胃異形成	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
膵仮性嚢胞	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
代謝および栄養障害	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
高血糖	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
外科および内科処置	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
足指切断	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	262				263				525			
PYE (years)	155.25				152.77				308.02			
Events	24	(9.2)	35	22.54	12	(4.6)	20	13.09	36	(6.9)	55	17.86
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(2.3)	6	3.86	4	(1.5)	4	2.62	10	(1.9)	10	3.25
注射部位反応	2	(0.8)	2	1.29	1	(0.4)	1	0.65	3	(0.6)	3	0.97
倦怠感	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
注射部位腫脹	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
疲労	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
空腹	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
無力症	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
胃腸障害	6	(2.3)	7	4.51	1	(0.4)	1	0.65	7	(1.3)	8	2.60
下痢	3	(1.1)	3	1.93	1	(0.4)	1	0.65	4	(0.8)	4	1.30
嘔吐	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
便秘	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
悪心	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
傷害、中毒および処置合併症	4	(1.5)	4	2.58	0				4	(0.8)	4	1.30
偶発的過量投与	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
過量投与	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
神経系障害	3	(1.1)	4	2.58	4	(1.5)	5	3.27	7	(1.3)	9	2.92
頭痛	2	(0.8)	2	1.29	1	(0.4)	1	0.65	3	(0.6)	3	0.97
傾眠	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
浮動性めまい	1	(0.4)	1	0.64	2	(0.8)	3	1.96	3	(0.6)	4	1.30
振戦	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
筋骨格系および結合組織障害	3	(1.1)	5	3.22	0				3	(0.6)	5	1.62
筋痙縮	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
脊柱管狭窄症	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
軟部組織腫脹	1	(0.4)	3	1.93	0				1	(0.2)	3	0.97

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
代謝および栄養障害	2	(0.8)	2	1.29	2	(0.8)	7	4.58	4	(0.8)	9	2.92
低血糖	1	(0.4)	1	0.64	2	(0.8)	7	4.58	3	(0.6)	8	2.60
異常体重増加	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
皮膚および皮下組織障害	2	(0.8)	2	1.29	1	(0.4)	1	0.65	3	(0.6)	3	0.97
多汗症	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
蕁麻疹	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
感染症および寄生虫症	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
中耳炎	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
眼障害	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
糖尿病網膜症	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
腎および尿路障害	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
尿臭異常	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
臨床検査	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
血管障害	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
高血圧	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
免疫系障害	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
アナフィラキシー反応	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	262				263				525			
PYE (years)	155.25				152.77				308.02			
Events	11	(4.2)	17	10.95	11	(4.2)	13	8.51	22	(4.2)	30	9.74
感染症および寄生虫症	6	(2.3)	6	3.86	2	(0.8)	2	1.31	8	(1.5)	8	2.60
ＣＯＶＩＤ－１９	2	(0.8)	2	1.29	0				2	(0.4)	2	0.65
傍脊椎膿瘍	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
四肢膿瘍	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
肺炎	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
帯状疱疹	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
軟部組織感染	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
心臓障害	2	(0.8)	2	1.29	1	(0.4)	1	0.65	3	(0.6)	3	0.97
上室性頻脈	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
心筋梗塞	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
急性心筋梗塞	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.4)	3	1.93	0				1	(0.2)	3	0.97
交通事故	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
手首関節骨折	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
皮膚擦過傷	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
急性呼吸不全	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
皮膚および皮下組織障害	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
蕁麻疹	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
椎間板突出	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
関節炎	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
腎および尿路障害	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
尿道狭窄	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
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	(0.4)	1	0.64	1	(0.4)	1	0.65	2	(0.4)	2	0.65
慢性骨髄性白血病	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
遠隔転移を伴う膵癌	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
血液およびリンパ系障害	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
貧血	1	(0.4)	1	0.64	0				1	(0.2)	1	0.32
胃腸障害	0				3	(1.1)	3	1.96	3	(0.6)	3	0.97
上腹部痛	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
下痢	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
胃異形成	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
神経系障害	0				2	(0.8)	2	1.31	2	(0.4)	2	0.65
血栓性脳卒中	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
頭痛	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
免疫系障害	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
アナフィラキシー反応	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
外科および内科処置	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
足指切断	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
眼障害	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32
糖尿病網膜症	0				1	(0.4)	1	0.65	1	(0.2)	1	0.32

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.

2.7.6.16.3　有害事象（日本人集団）に関する表

4478 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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	51				49				100			
PYE (years)	30.22				28.91				59.13			
Events	36	(70.6)	88	291.17	29	(59.2)	68	235.20	65	(65.0)	156	263.80
感染症および寄生虫症	14	(27.5)	16	52.94	9	(18.4)	14	48.42	23	(23.0)	30	50.73
上咽頭炎	7	(13.7)	9	29.78	4	(8.2)	6	20.75	11	(11.0)	15	25.37
ヘリコバクター感染	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
外陰部炎	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
感染性腸炎	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
扁桃炎	1	(2.0)	1	3.31	1	(2.0)	1	3.46	2	(2.0)	2	3.38
結膜炎	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
肛門膿瘍	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
膀胱炎	1	(2.0)	1	3.31	1	(2.0)	2	6.92	2	(2.0)	3	5.07
帯状疱疹	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
扁桃周囲膿瘍	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
歯肉炎	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
歯髄炎	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
足部白癬	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(15.7)	11	36.40	6	(12.2)	7	24.21	14	(14.0)	18	30.44
発熱	5	(9.8)	5	16.54	2	(4.1)	2	6.92	7	(7.0)	7	11.84
ワクチン接種部位疼痛	2	(3.9)	3	9.93	3	(6.1)	3	10.38	5	(5.0)	6	10.15
倦怠感	1	(2.0)	1	3.31	1	(2.0)	1	3.46	2	(2.0)	2	3.38
疼痛	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
胸痛	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
空腹	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	8	(15.7)	15	49.63	3	(6.1)	3	10.38	11	(11.0)	18	30.44
筋痙縮	3	(5.9)	5	16.54	1	(2.0)	1	3.46	4	(4.0)	6	10.15
関節痛	2	(3.9)	2	6.62	1	(2.0)	1	3.46	3	(3.0)	3	5.07
リウマチ性多発筋痛	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
弾発指	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
筋肉痛	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
筋骨格硬直	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
脊柱管狭窄症	1	(2.0)	2	6.62	0				1	(1.0)	2	3.38
関節周囲炎	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
骨粗鬆症	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
四肢痛	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
胃腸障害	7	(13.7)	13	43.01	5	(10.2)	7	24.21	12	(12.0)	20	33.82
下痢	2	(3.9)	5	16.54	1	(2.0)	1	3.46	3	(3.0)	6	10.15
便秘	2	(3.9)	2	6.62	0				2	(2.0)	2	3.38
悪心	2	(3.9)	2	6.62	1	(2.0)	1	3.46	3	(3.0)	3	5.07
慢性胃炎	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
歯痛	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
胃食道逆流性疾患	1	(2.0)	1	3.31	1	(2.0)	1	3.46	2	(2.0)	2	3.38
舌あれ	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
齲歯	0				2	(4.1)	2	6.92	2	(2.0)	2	3.38
上腹部痛	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
歯周病	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
傷害、中毒および処置合併症	6	(11.8)	8	26.47	7	(14.3)	7	24.21	13	(13.0)	15	25.37
ワクチン接種合併症	1	(2.0)	2	6.62	3	(6.1)	3	10.38	4	(4.0)	5	8.46
挫傷	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
熱傷	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
皮膚擦過傷	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
皮膚裂傷	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
転倒	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
靭帯捻挫	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
創傷	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
熱中症	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
筋挫傷	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
足骨折	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	5	(9.8)	6	19.85	3	(6.1)	3	10.38	8	(8.0)	9	15.22
汗疹	2	(3.9)	2	6.62	0				2	(2.0)	2	3.38
発疹	2	(3.9)	2	6.62	1	(2.0)	1	3.46	3	(3.0)	3	5.07
丘疹性皮疹	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
湿疹	1	(2.0)	1	3.31	1	(2.0)	1	3.46	2	(2.0)	2	3.38
神経皮膚炎	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
眼障害	5	(9.8)	5	16.54	5	(10.2)	5	17.29	10	(10.0)	10	16.91
糖尿病網膜症	2	(3.9)	2	6.62	3	(6.1)	3	10.38	5	(5.0)	5	8.46
ドライアイ	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
硝子体出血	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
結膜出血	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
白内障	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
糖尿病性網膜浮腫	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
生殖系および乳房障害	2	(3.9)	2	6.62	0				2	(2.0)	2	3.38
子宮頚管ポリープ	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
良性前立腺肥大症	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
神経系障害	2	(3.9)	2	6.62	5	(10.2)	7	24.21	7	(7.0)	9	15.22
末梢性麻痺	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
頭痛	1	(2.0)	1	3.31	2	(4.1)	2	6.92	3	(3.0)	3	5.07
振戦	0				2	(4.1)	2	6.92	2	(2.0)	2	3.38
浮動性めまい	0				2	(4.1)	2	6.92	2	(2.0)	2	3.38
糖尿病性ニューロパチー	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
腎および尿路障害	2	(3.9)	2	6.62	0				2	(2.0)	2	3.38
ネフローゼ症候群	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
頻尿	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
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	(3.9)	2	6.62	2	(4.1)	2	6.92	4	(4.0)	4	6.76
慢性骨髄性白血病	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
胃癌	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
リンパ管腫	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
遠隔転移を伴う膵癌	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
心臓障害	1	(2.0)	2	6.62	0				1	(1.0)	2	3.38
うっ血性心不全	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
急性心筋梗塞	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
精神障害	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
不眠症	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
耳および迷路障害	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
聴力低下	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
肝胆道系障害	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
アルコール性肝疾患	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
臨床検査	1	(2.0)	1	3.31	1	(2.0)	2	6.92	2	(2.0)	3	5.07
血中クレアチニン増加	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
肝機能検査異常	0				1	(2.0)	2	6.92	1	(1.0)	2	3.38
代謝および栄養障害	0				3	(6.1)	8	27.67	3	(3.0)	8	13.53
低血糖	0				2	(4.1)	7	24.21	2	(2.0)	7	11.84
高アンモニア血症	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
免疫系障害	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
節足動物刺傷アレルギー	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
内分泌障害	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
甲状腺機能低下症	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
血管障害	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
高血圧	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	51				49				100			
PYE (years)	30.22				28.91				59.13			
Events	4	(7.8)	4	13.23	2	(4.1)	2	6.92	6	(6.0)	6	10.15
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	(3.9)	2	6.62	1	(2.0)	1	3.46	3	(3.0)	3	5.07
慢性骨髄性白血病	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
胃癌	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
遠隔転移を伴う膵癌	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
心臓障害	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
急性心筋梗塞	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
リウマチ性多発筋痛	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
感染症および寄生虫症	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
扁桃周囲膿瘍	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. 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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	51				49				100			
PYE (years)	30.22				28.91				59.13			
Events	2	(3.9)	2	6.62	5	(10.2)	10	34.59	7	(7.0)	12	20.29
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.0)	1	3.31	1	(2.0)	1	3.46	2	(2.0)	2	3.38
倦怠感	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
空腹	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
眼障害	1	(2.0)	1	3.31	1	(2.0)	1	3.46	2	(2.0)	2	3.38
糖尿病網膜症	1	(2.0)	1	3.31	1	(2.0)	1	3.46	2	(2.0)	2	3.38
代謝および栄養障害	0				2	(4.1)	7	24.21	2	(2.0)	7	11.84
低血糖	0				2	(4.1)	7	24.21	2	(2.0)	7	11.84
神経系障害	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69
振戦	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	51				49				100			
PYE (years)	30.22				28.91				59.13			
Events	1	(2.0)	1	3.31	1	(2.0)	1	3.46	2	(2.0)	2	3.38
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	(2.0)	1	3.31	1	(2.0)	1	3.46	2	(2.0)	2	3.38
慢性骨髄性白血病	1	(2.0)	1	3.31	0				1	(1.0)	1	1.69
遠隔転移を伴う膵癌	0				1	(2.0)	1	3.46	1	(1.0)	1	1.69

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

2.7.6.17 NN1436-4480

2.7.6.17.1 臨床試験概要

治験の標題

Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用／非併用下で Bolus インスリンを併用した場合のインスリン イコデク週 1 回投与の効果及び安全性をインスリン グラルギン 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較する 26 週間の試験（ONWARDS 4）

毎日投与するインスリン及び食事時インスリンで治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした、食事時インスリンを併用した時の新規の週 1 回投与インスリンであるインスリン イコデクと既存の毎日投与するインスリンであるインスリン グラルギンの 2 種類のインスリンを比較する試験（ONWARDS 4）

試験 ID

NN1436-4480

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT04880850

UTN：
U1111-1247-5269

Paediatric status：
該当なし

IND number：
137406

EudraCT number：
2020-000474-16

Japanese registration number：
jRCT2031210076

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

インスリン イコデク（NNC0148-0287 C）

治験依頼者の名称

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

本試験は以下の 9 ヵ国で実施された。

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
ベルギー	5	5	0
インド	9	9	2
イタリア	6	6	0
日本	9	9	0
メキシコ	3	3	0
オランダ	5	5	2
ルーマニア	6	6	0
ロシア	10	10	1

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
米国	30	30	1
合計	**83**	**83**	**6**

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：2021 年 5 月 14 日
Primary completion date：2022 年 6 月 16 日
終了日：2022 年 6 月 16 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2022 年 8 月 29 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。この時点で、最後に収集した薬物動態、抗体及び過敏症評価用検体のデータを登録するためにデータベースの固定解除が計画されていた。

ARGUS 安全性データベースにおけるデータの cut-off date は 2022 年 7 月 8 日であった。

最初のデータベースロックは 2022 年 7 月 8 日に実施し、これ以降は無作為割り付けコードの盲検は解除された。

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

<u>目的及びエンドポイント</u>

<u>主要目的</u>

Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用／非併用下でインスリン アスパルトを併用した場合のインスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果を検証する。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 26 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。

<u>副次的目的</u>

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

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 26 週（来院 28）まで	%
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 26 週（来院 28）まで	mmol/L
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]	22 週（来院 24）から 26 週（来院 28）まで	%（測定値の割合）
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 31 週（来院 30）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 31 週（来院 30）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 31 週（来院 30）まで	件
1 週間あたりの平均インスリン投与量	24 週（来院 26）から 26 週（来院 28）まで	単位
体重の変化量	ベースライン 0 週（来院 2）から 26 週（来院 28）まで	kg
血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間 [a]	22 週（来院 24）から 26 週（来院 28）まで	%（測定値の割合）
血糖値が 10 mmol/L（180 mg/dL）超の時間 [a]	22 週（来院 24）から 26 週（来院 28）まで	%（測定値の割合）
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 26 週（来院 28）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 26 週（来院 28）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 26 週（来院 28）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 26 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（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

解析対象集団

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：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：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 30）
- 治験薬の最終投与日＋5 週間（インスリン グラルギン 1 日 1 回投与）及び＋6 週間（インスリン イコデク週 1 回投与）（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。

ベースライン評価は常に on-treatment 観察期間に含まれた。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、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、HbA1c の変化量における非劣性（非劣性マージン：0.3%）を検証するための検出力 90%を有するように設定した。

最近の Basal-Bolus 療法の試験（NN9068-4185）から、Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象とした試験では、上記の中間事象の発現がみられる被験者の割合は 6 ヵ月間で 10%と予想された。

無作為割り付けさ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又は治験から中止・脱落した被験者では、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、26 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%と仮定された。

Basal インスリンで治療中の被験者を対象としてインスリン グラルギン 100 単位/mL を投与した試験（NN1250-3582）の結果に基づき、標準偏差（SD）を 1.0%と仮定した。

上記の仮定及び要件から、580 例をいずれかの治験薬に無作為に割り付けることとした。これにより、非劣性を検証するために十分な検出力（90%）が確保される。

スクリーニング不適格例の割合を 25%と仮定して、580 例をいずれかの治験薬に無作為に割り付けるために、約 774 例をスクリーニングすることとした。

治験実施計画書に示し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。

日本人被験者数の算出

本試験には、80 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 75.1%及び 82.5%と算出された。

統計的仮説

主要な仮説は、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量におけるインスリン イコデクの 1 日 1 回投与のインスリン（対照薬）に対する非劣性とした。非劣性マージンは事前に 0.3%に設定した。

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 26 週までの変化量のインスリン イコデクと 1 日 1 回投与のインスリン（対照薬）の治療間差と定義した。したがって、中間事象（治療の中止）は治療方針ストラテジーによって対応した。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。

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

統計解析

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、個人の CGM 使用の有無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。24 週から 26 週までの平均インスリン投与量（Basal インスリン、Bolus インスリン及び総インスリン）の解析では対数変換を行った。

血糖値の目標範囲内（3.9～10.0 mmol/L）時間（time in range）及び血糖値が 10 mmol/L 超の時間は、他の連続値のエンドポイントと同じ固定効果を用いて分散分析（ANOVA）モデルにより解析した。ただし、ベースライン値は共変量として用いなかった。

血糖値が 3.0 mmol/L 未満の時間は、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が、ベースライン値は共変量として用いなかった。

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

低血糖は、対数リンク関数を仮定し、低血糖が治験薬投与下で発現したと判断される期間の対数をオフセット項とする負の二項回帰モデルにより解析した。このモデルには ANCOVA モデルと同じ固定効果を含めた。

プライマリーエンドポイントについて、主要解析で 26 週の来院時の HbA1c 値を補完した被験者が、補完した値と比較して、インスリン イコデク群ではより不良、インスリン グラルギン群ではより良好な結果が得られると仮定する、two-dimensional tipping point 解析を実施した。これは、データを解析する前に、HbA1c 値の補完値に Δi を加える又は減じることによって実施した。Δi の値はそれぞれの投与群において独立して変化させた。検討する Δi の値には、非劣性マージンである 0.3%を含むようにした。主要解析の結果の安定性を評価するため、主要解析の結論を変化させる Δi の値の尤もらしさを検討した。

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、26 週の来院の測定値を有する被験者から、多重補完法により補完した。意味のある補完を行うには補完モデルのデータ量が不十分である場合には、補完モデルを単純化するか、代わりに return-to-baseline 補完法を用いることとした。

ベースラインでのデータ収集が計画されていた補足的セカンダリーエンドポイントの欠測値は、return-to-baseline 多重補完法により補完した。ベースラインの評価が行われなかった補足的セカンダリーエンドポイントについては、試験を完了し、26 週の来院の測定値を有する対照群の被験者から補完した。

無作為割り付けされた治療を中止した被験者の低血糖の欠測値は、欠測期間〔事後調査来院 2（来院 30）から on-treatment 観察期間の終了予定時点までの期間〕中の発現件数について、事後調査来院 2（来院 30）前の単位時間あたりの発現件数はそれぞれの投与群の単位時間あたりの発現件数、事後調査来院 2（来院 30）後の発現単位時間あたりの発現件数はインスリン グラルギン群の単位時間あたりの発現件数と等しいと仮定する多重補完法により補完した。

治験実施計画書で計画されていた統計解析の変更

治験実施計画書で計画されていた解析に対し、主に以下の変更を加え、解析計画書に記載した：

- ベースライン評価が常に含まれることを明確にするため、in-trial 観察期間の定義に、ベースライン評価は常に in-trial 観察期間に含まれることを追加した。また、on-treatment 観察期間の定義に、ベースライン評価は常に on-treatment 観察期間に含まれることを追加した。
- FDA の提案に基づき、統計解析に「個人の CGM 使用の有無」を因子として追加した。
- ベースラインの定義を更新し、0 週（来院 2）をベースラインとみなし、この時点のデータが入手できない場合は 0 週（来院 2）以前の直近の測定値をベースライン値として用いることを明確にした。この項では、補完におけるシード値も追加した。
- 補完のためのデータ量が不十分である場合の補完の代替手法に関する記述を追加した。
- FDA の助言に基づき、空腹時血糖値の変化量及び 1 週間あたりの平均インスリン投与量の欠測データの補完方法を、対照薬の投与を完了した被験者からの補完から、該当する群のベースライン値からの補完に変更した。
- 血糖値が 3.0 mmol/L 未満の時間及び血糖値が 10.0 mmol/L 超の時間について、多くの被験者でこれらの時間が 0%であった場合の代替の解析に関する記述を追加した。
- 探索的エンドポイントの解析に関する記述を追加した。
- このほかに、データの報告及び提示に関する詳細とともに、追加の導出及び評価について解析計画書に追加した。

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

- プライマリーエンドポイントの統計解析において、意味のある補完を行うには主要な補完モデルのデータ量が不十分であったため、解析計画書に規定された return-to-baseline 補完法を用いた。
- 体重の統計解析において、意味のある補完を行うには主要モデルのデータ量が不十分であったため、解析計画書に規定された単純化モデルを用いた。
- エンドポイント「血糖値が 3.0 mmol/L 未満の時間」については、多くの被験者で血糖値が目標範囲未満であった時間（time below range）が 0%であったため、負の二項分布モデルを用いた。

解析計画書において代替の手法として規定されていなかったが、以下の統計解析の変更を試験の盲検解除後に行った：

- 発現件数が少なかったことによる収束の問題により、以下の評価項目の統計解析は 1 つの因子（個人の CGM 使用）のみを含めたモデルにより実施した。
  - On-treatment 観察期間及びベースラインから投与終了までの重大な低血糖（レベル 3）
  - ベースラインから投与終了までの臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）
  - ベースラインから投与終了までの臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）及び重大な夜間低血糖（レベル 3）

発現件数が少なかったことによる収束の問題により、on-treatment 観察期間及びベースラインから投与終了までの重大な夜間低血糖（レベル 3）の統計解析は実施しなかった。

治験方法

試験期間は約 33 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、26 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。

計画及び解析された被験者数

580 例の被験者を治験薬に無作為に割り付けるため、約 774 例がスクリーニングされるように計画された。計 582 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。

被験者の内訳

	Ico		IGlar		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Screened					746	
Screen failures					146	
Withdrawn prior to randomisation					18	
Randomised	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(100.0)
Exposed	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(100.0)
Permanent discontinuation of trial product	17	(5.8)	22	(7.6)	39	(6.7)
Permanent discontinuation of trial product and not withdrawn from trial during the treatment period	2	(0.7)	4	(1.4)	6	(1.0)
Adverse event	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
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	0		0		0	
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	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
Permanent discontinuation of trial product and withdrawn from trial during the treatment period	15	(5.2)	18	(6.2)	33	(5.7)
Adverse event	3	(1.0)	1	(0.3)	4	(0.7)
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	0		0		0	
Lost to follow-up	3	(1.0)	6	(2.1)	9	(1.5)
Pregnancy	0		0		0	
Site closure	0		0		0	
Epi/pandemic	0		0		0	
Withdrawal of consent	6	(2.1)	8	(2.7)	14	(2.4)
Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability	0		0		0	
Other	3	(1.0)	3	(1.0)	6	(1.0)
Withdrawn from trial	16	(5.5)	18	(6.2)	34	(5.8)
Withdrawal of consent by subject	9	(3.1)	10	(3.4)	19	(3.3)
Lost to follow-up	3	(1.0)	6	(2.1)	9	(1.5)
Investigator decision	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
Death	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
Site closure	0		0		0	
Epi/pandemic	0		0		0	
Completed week 26 visit	280	(96.2)	282	(96.9)	562	(96.6)
Completed week 26 visit without permanent discontinuation of trial product	274	(94.2)	269	(92.4)	543	(93.3)
Completed week 26 visit after permanent discontinuation of trial product	6	(2.1)	13	(4.5)	19	(3.3)
Full analysis set (FAS)	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(100.0)
Safety analysis set (SAS)	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(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：

- 治験に関連する何らかの手順を開始する前に、本治験への参加について同意が得られている被験者。「治験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順（治験参加への適格性を判断するための手順を含む）を指す。
- 男性又は女性
- 同意取得時点で 18 歳以上
- 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
- スクリーニング時の HbA1c が 7.0～10.0%（53.0～85.8 mmol/mol）の被験者（中央検査機関の結果に基づく）
- 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／レジメンの併用／非併用下で、Basal インスリン〔Neutral Protamine Hagedorn（NPH）インスリン製剤、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〕の 1 日 1 回投与及び Bolus インスリンアナログ（インスリン アスパルト、作用発現がより速いインスリン アスパルト、インスリン リスプロ、作用発現がより速いインスリン リスプロ、インスリン グルリジン）の 1 日 2～4 回投与を受けている被験者：
  - メトホルミン
  - 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
- 体容量指数（BMI）：40.0 kg/m^2 以下

主な除外基準：

- 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 [a]
- スクリーニング前 180 日以内に心筋梗塞又は脳卒中を発症した被験者、不安定狭心症又は一過性脳虚血発作により入院した被験者
- スクリーニング時に慢性心不全〔ニューヨーク心臓協会（NYHA）分類 IV〕を有する被験者
- 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
- 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。

[a] 被験者自身の報告又は医療記録に基づく。

治験薬、用量及び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。無作為割り付け時（来院 2）に、被験者は増量した投与量（「無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量」＋「無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量の 50%に相当する量」）の投与を受けた。次の週の投与（来院 3）は、Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量とした。来院 3 以降は、投与量調節アルゴリズムに従って治験薬の投与量を週 1 回調節するよう治験責任医師に指示した。

対照薬

インスリン グラルギン 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。使用中の Basal インスリンからの切り替えは、各国の添付文書に従って行った。治験実施計画書の投与量調節ガイドラインに詳細に記載されているように、朝食前の血糖自己測定値に基づき投与量を調節した。

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	Treat-to-target	KX51293	2022 年 12 月 8 日
		KX51211	2022 年 12 月 3 日
インスリン グラルギン 100 単位/mL、3 mL	Treat-to-target	OF7441A	2023 年 9 月 30 日
		OF6854A	2022 年 9 月 30 日
		OF7261A	2023 年 4 月 30 日
		OF7303A	2023 年 7 月 31 日
		OF7165A	2023 年 4 月 30 日

投与期間

投与期間は 26 週間であり、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用／非併用下で Bolus インスリン（インスリン アスパルト）を併用してインスリン イコデクの週 1 回投与又はインスリン グラルギン 100 単位/mL 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	291		291		582	
Age group						
N	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(100.0)
18<= to <65 years	189	(64.9)	184	(63.2)	373	(64.1)
65<= to <75 years	92	(31.6)	96	(33.0)	188	(32.3)
Elderly (75<= years)	10	(3.4)	11	(3.8)	21	(3.6)
Age group (EudraCT)						
N	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(100.0)
18<= to <65 years	189	(64.9)	184	(63.2)	373	(64.1)
65<= years	102	(35.1)	107	(36.8)	209	(35.9)
Sex						
N	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(100.0)
Female	137	(47.1)	141	(48.5)	278	(47.8)
Male	154	(52.9)	150	(51.5)	304	(52.2)
Region						
N	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(100.0)
Asia	88	(30.2)	90	(30.9)	178	(30.6)
Europe	96	(33.0)	109	(37.5)	205	(35.2)
North America	74	(25.4)	59	(20.3)	133	(22.9)
South America	33	(11.3)	33	(11.3)	66	(11.3)
Country/area of residence						
N	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(100.0)
Belgium	7	(2.4)	11	(3.8)	18	(3.1)
India	44	(15.1)	49	(16.8)	93	(16.0)
Italy	20	(6.9)	20	(6.9)	40	(6.9)
Japan	44	(15.1)	41	(14.1)	85	(14.6)
Mexico	33	(11.3)	33	(11.3)	66	(11.3)
Netherlands	7	(2.4)	6	(2.1)	13	(2.2)
Romania	22	(7.6)	17	(5.8)	39	(6.7)
Russia	40	(13.7)	55	(18.9)	95	(16.3)
United States	74	(25.4)	59	(20.3)	133	(22.9)
Ethnicity						
N	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(100.0)
Hispanic or Latino	52	(17.9)	53	(18.2)	105	(18.0)
Not Hispanic or Latino	239	(82.1)	237	(81.4)	476	(81.8)
Not reported	0		1	(0.3)	1	(0.2)
Race						
N	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(100.0)
American Indian Or Alaska Native	0		1	(0.3)	1	(0.2)
Asian	95	(32.6)	93	(32.0)	188	(32.3)
Black Or African American	13	(4.5)	8	(2.7)	21	(3.6)
Not Reported	0		1	(0.3)	1	(0.2)
White	183	(62.9)	187	(64.3)	370	(63.6)
Other	0		1	(0.3)	1	(0.2)
Smoker status						
N	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(100.0)
Current smoker	28	(9.6)	39	(13.4)	67	(11.5)
Previous smoker	83	(28.5)	64	(22.0)	147	(25.3)
Never smoked	180	(61.9)	188	(64.6)	368	(63.2)
Use of personal CGM or FGM Device						
N	291	(100.0)	291	(100.0)	582	(100.0)
Yes	52	(17.9)	50	(17.2)	102	(17.5)
No	239	(82.1)	241	(82.8)	480	(82.5)

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

有効性の結果

有効性の結果から得られた結論を以下に示す。

- ベースラインから 26 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-1.16%、インスリン グラルギン群で-1.18%であり、インスリン グラルギンに対するインスリン イコデクの非劣性が検証された。
  - 投与群間の差の推定値：0.02%（95%信頼区間：-0.11; 0.15）
- 22 週から 26 週までの血糖値の目標範囲内（3.9～10.0 mmol/L）時間は、インスリン イコデク群で 66.88%、インスリン グラルギン群で 66.44%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：0.29%（95%信頼区間：-2.52; 3.09）
- 22 週から 26 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 0.73%、インスリン グラルギン群で 0.61%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：0.91; 1.58）
- 22 週から 26 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 30.47%、インスリン グラルギンで群 31.30%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：-0.60%（95%信頼区間：-3.47; 2.28）
- 26 週後に HbA1c 7%未満を達成した被験者の割合の推定値は、インスリン イコデク群で 40.69%、インスリン グラルギン群で 45.48%であった。HbA1c 7%未満達成に関するオッズについて投与群間で統計的な有意差は認められなかった。
  - オッズ比の推定値：0.82（95%信頼区間：0.58; 1.17）
- 26 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 19.81%、インスリン グラルギン群で 21.64%であった。HbA1c 6.5%以下達成に関するオッズについて投与群間で統計的な有意差は認められなかった。
  - オッズ比の推定値：0.89（95%信頼区間：0.60; 1.33）
- ベースラインから 26 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-1.75 mmol/L、インスリン グラルギン群で-1.61 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：-0.14 mmol/L（95%信頼区間：-0.59; 0.31）

安全性の結果

安全性の結果から得られた結論を以下に示す。

- 24 週から 26 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 513.54 単位、インスリン グラルギン群で 559.05 単位であった。投与量はインスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に少なかった。
  - 投与群間の比の推定値：0.92（95%信頼区間：0.85; 0.99）
- 24 週から 26 週までの 1 週間あたりの平均総 Basal インスリン投与量の推定値は、インスリン イコデク群で 305.06 単位、インスリン グラルギン群で 279.42 単位であった。投与量はインスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。
  - 投与群間の比の推定値：1.09（95%信頼区間：1.01; 1.18）
- 24 週から 26 週までの 1 週間あたりの平均総 Bolus インスリン投与量の推定値は、インスリン イコデク群で 197.45 単位、インスリン グラルギン群で 255.26 単位であった。投与量はインスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に少なかった。
  - 投与群間の比の推定値：0.77（95%信頼区間：0.70; 0.86）
- ベースラインから 26 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 2.73 kg、インスリン グラルギン群で 2.16 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：0.57（95%信頼区間：-0.39; 1.54）
- インスリン イコデク群で 4 例 7 件、インスリン グラルギン群で 2 例 3 件の重大な低血糖（レベル 3）が発現した。重大な低血糖（レベル 3）の単位時間あたりの発現件数についてインスリン 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：2.19（95%信頼区間：0.20; 24.44）

- 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 559.86 件、インスリン グラルギン群で 560.56 件であった。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についてインスリン 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：0.99（95%信頼区間：0.73; 1.34）
- 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 564.05 件、インスリン グラルギン群で 562.36 件であった。重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数についてインスリン 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：0.99（95%信頼区間：0.73; 1.33）
- 重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）の曝露期間 100 人・年あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 78.27 件、インスリン グラルギン群で 103.72 件であった。重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数についてインスリン 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：0.73（95%信頼区間：0.47; 1.14）
- 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 35 件発現し、2 件はインスリン イコデクとの因果関係が「可能性あり」と判定された。
  - インスリン グラルギン群では 33 件発現し、3 件はインスリン グラルギンとの因果関係が「可能性あり」と判定された。
  - 死亡に至った事象の発現は、インスリン イコデク群で 2 例 4 件及びインスリン グラルギン群で 1 例 1 件であった。

結論

Basal-Bolus 療法で治療中の 2 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク週 1 回投与とインスリン グラルギン 1 日 1 回投与を比較する 26 週間の試験から、以下の結論が得られた。

- 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 イコデクの非劣性が示された。
- 血糖値の目標範囲内（3.9～10.0 mmol/L）時間、血糖値が 10.0 mmol/L 超であった時間及び血糖値が 3.0 mmol/L 未満であった時間について、投与群間の差は統計的に有意ではなかった。
- 24 週から 26 週までの 1 週間あたりの総インスリン投与量は、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に少なかった。
- 1 週間あたりの総 Basal インスリン投与量は、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。
- 1 週間あたりの総 Bolus インスリン投与量は、インスリン グラルギン群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に少なかった。
- 体重の変化量について、投与群間の差は統計的に有意ではなかった。
- 重大な低血糖（レベル 3）及臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の発現件数に統計的に有意な差は認められなかった。
- 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 9 月 23 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、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。

2.7.6.17.2　有害事象（全集団）に関する表

4480 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	291				291				582			
PYE (years)	167.36				166.80				334.16			
Events	171	(58.8)	455	271.87	167	(57.4)	550	329.74	338	(58.1)	1005	300.75
感染症および寄生虫症	87	(29.9)	117	69.91	79	(27.1)	120	71.94	166	(28.5)	237	70.92
ＣＯＶＩＤ－１９	26	(8.9)	26	15.54	23	(7.9)	25	14.99	49	(8.4)	51	15.26
上咽頭炎	8	(2.7)	8	4.78	12	(4.1)	15	8.99	20	(3.4)	23	6.88
気管支炎	8	(2.7)	8	4.78	3	(1.0)	3	1.80	11	(1.9)	11	3.29
胃腸炎	7	(2.4)	7	4.18	5	(1.7)	6	3.60	12	(2.1)	13	3.89
ウイルス性気道感染	6	(2.1)	7	4.18	5	(1.7)	6	3.60	11	(1.9)	13	3.89
上気道感染	6	(2.1)	6	3.59	6	(2.1)	6	3.60	12	(2.1)	12	3.59
インフルエンザ	5	(1.7)	5	2.99	8	(2.7)	10	6.00	13	(2.2)	15	4.49
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	4	(1.4)	4	2.39	1	(0.3)	1	0.60	5	(0.9)	5	1.50
副鼻腔炎	3	(1.0)	4	2.39	2	(0.7)	2	1.20	5	(0.9)	6	1.80
咽頭炎	3	(1.0)	3	1.79	6	(2.1)	6	3.60	9	(1.5)	9	2.69
尿路感染	3	(1.0)	3	1.79	5	(1.7)	7	4.20	8	(1.4)	10	2.99
気道感染	3	(1.0)	3	1.79	2	(0.7)	2	1.20	5	(0.9)	5	1.50
肺炎	3	(1.0)	3	1.79	1	(0.3)	1	0.60	4	(0.7)	4	1.20
帯状疱疹	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
歯周炎	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
歯膿瘍	2	(0.7)	2	1.20	2	(0.7)	3	1.80	4	(0.7)	5	1.50
膀胱炎	2	(0.7)	2	1.20	3	(1.0)	3	1.80	5	(0.9)	5	1.50
ウイルス性気管炎	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
ウイルス性肺炎	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
ウイルス性胃腸炎	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
ウイルス感染	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
中耳炎	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
口腔ヘルペス	1	(0.3)	2	1.20	0				1	(0.2)	2	0.60
咽頭扁桃炎	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
外陰腟真菌感染	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
感染性皮膚嚢腫	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
感染性胆嚢炎	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
敗血症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
歯感染	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. 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
爪囲炎	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	2	1.20	2	(0.3)	3	0.90
糖尿病性足感染	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
結膜炎	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
肺結核腫	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
膿瘍	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
菌血症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
限局性感染	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
骨髄炎	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
ＲＳウイルス感染	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
眼感染	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
ウイルス性鼻炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
カンジダ感染	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
コロナウイルス感染	0				1	(0.3)	2	1.20	1	(0.2)	2	0.60
乳房膿瘍	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
処置後感染	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
喉頭炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
急性中耳炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
歯肉炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
歯髄炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
皮膚真菌感染	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
真菌感染	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
蜂巣炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
軟部組織感染	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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
胃腸障害	35	(12.0)	50	29.88	35	(12.0)	49	29.38	70	(12.0)	99	29.63
下痢	15	(5.2)	18	10.76	9	(3.1)	9	5.40	24	(4.1)	27	8.08
嘔吐	7	(2.4)	9	5.38	2	(0.7)	2	1.20	9	(1.5)	11	3.29
悪心	5	(1.7)	5	2.99	4	(1.4)	4	2.40	9	(1.5)	9	2.69
便秘	2	(0.7)	2	1.20	3	(1.0)	3	1.80	5	(0.9)	5	1.50
口の感覚鈍麻	2	(0.7)	4	2.39	0				2	(0.3)	4	1.20
慢性胃炎	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
腹痛	2	(0.7)	2	1.20	5	(1.7)	6	3.60	7	(1.2)	8	2.39
上腹部痛	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	3	0.90
慢性膵炎	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
歯痛	1	(0.3)	1	0.60	3	(1.0)	4	2.40	4	(0.7)	5	1.50
肛門周囲痛	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
胃食道逆流性疾患	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	3	0.90
腹部不快感	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	2	1.20	2	(0.3)	3	0.90
膵不全	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
膵管拡張	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
齲歯	0				4	(1.4)	4	2.40	4	(0.7)	4	1.20
腹部膨満	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
おくび	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
上部消化管出血	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
歯周病	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
歯肉障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
白色便	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
胃腸出血	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
胃腸障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
食中毒	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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
筋骨格系および結合組織障害	32	(11.0)	41	24.50	35	(12.0)	48	28.78	67	(11.5)	89	26.63
背部痛	8	(2.7)	8	4.78	11	(3.8)	11	6.59	19	(3.3)	19	5.69
変形性関節症	5	(1.7)	5	2.99	7	(2.4)	8	4.80	12	(2.1)	13	3.89
関節痛	5	(1.7)	6	3.59	6	(2.1)	6	3.60	11	(1.9)	12	3.59
弾発指	4	(1.4)	4	2.39	0				4	(0.7)	4	1.20
頚部痛	4	(1.4)	4	2.39	1	(0.3)	1	0.60	5	(0.9)	5	1.50
変形性脊椎症	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
筋痙縮	2	(0.7)	2	1.20	2	(0.7)	2	1.20	4	(0.7)	4	1.20
筋肉痛	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
四肢痛	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	3	1.80	3	(0.5)	4	1.20
尾骨痛	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
椎間板突出	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
背部障害	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
足変形	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
関節周囲炎	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
骨端症	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	3	0.90
関節炎	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
側腹部痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
斜頚	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
筋炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
腱炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
腱障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
腱鞘炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
顎障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
骨嚢腫	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
骨痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
骨膜炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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
一般・全身障害および投与部位の状態	26	(8.9)	38	22.71	26	(8.9)	36	21.58	52	(8.9)	74	22.15
疲労	4	(1.4)	5	2.99	1	(0.3)	1	0.60	5	(0.9)	6	1.80
ワクチン接種部位疼痛	3	(1.0)	3	1.79	2	(0.7)	2	1.20	5	(0.9)	5	1.50
疼痛	3	(1.0)	4	2.39	1	(0.3)	1	0.60	4	(0.7)	5	1.50
発熱	3	(1.0)	3	1.79	6	(2.1)	7	4.20	9	(1.5)	10	2.99
胸痛	3	(1.0)	3	1.79	0				3	(0.5)	3	0.90
倦怠感	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	2	1.20	3	(0.5)	4	1.20
医療機器使用部位反応	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
末梢性浮腫	2	(0.7)	2	1.20	2	(0.7)	2	1.20	4	(0.7)	4	1.20
注射部位反応	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
無力症	2	(0.7)	2	1.20	2	(0.7)	2	1.20	4	(0.7)	4	1.20
異常感	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
ワクチン接種部位そう痒感	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
ワクチン接種部位炎症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
乾燥症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
医療機器使用部位皮膚炎	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
口渇	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
多臓器機能不全症候群	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
浮腫	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
腎疾患による浮腫	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
末梢腫脹	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
不快感	0				1	(0.3)	8	4.80	1	(0.2)	8	2.39
医療機器使用部位疼痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
医療機器使用部位紅斑	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
嚢胞	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
注射部位疼痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
注射部位発疹	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
炎症	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
腋窩痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
顔面痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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
眼障害	26	(8.9)	33	19.72	38	(13.1)	57	34.17	64	(11.0)	90	26.93
糖尿病網膜症	12	(4.1)	14	8.37	15	(5.2)	15	8.99	27	(4.6)	29	8.68
黄斑浮腫	3	(1.0)	3	1.79	1	(0.3)	1	0.60	4	(0.7)	4	1.20
白内障	2	(0.7)	2	1.20	4	(1.4)	6	3.60	6	(1.0)	8	2.39
糖尿病性網膜浮腫	2	(0.7)	2	1.20	3	(1.0)	4	2.40	5	(0.9)	6	1.80
網膜出血	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
高血圧性網膜症	2	(0.7)	2	1.20	4	(1.4)	4	2.40	6	(1.0)	6	1.80
加齢黄斑変性	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
硝子体出血	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
硝子体剥離	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
網膜ドルーゼン	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
網膜沈着物	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
網膜瘢痕	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
老視	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
複視	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
眼の炎症	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
網膜滲出物	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
乱視	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
眼痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
眼脂	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
瞼板腺炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
網膜剥離	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
網膜血管障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
視力障害	0				1	(0.3)	9	5.40	1	(0.2)	9	2.69
角膜びらん	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
開放隅角緑内障	0				1	(0.3)	2	1.20	1	(0.2)	2	0.60
霧視	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
黄斑変性	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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
傷害、中毒および処置合併症	19	(6.5)	25	14.94	27	(9.3)	35	20.98	46	(7.9)	60	17.96
誤用量投与	3	(1.0)	3	1.79	1	(0.3)	2	1.20	4	(0.7)	5	1.50
挫傷	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
歯牙破折	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
節足動物咬傷	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
足骨折	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
偶発的過少量投与	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
偶発的過量投与	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	3	1.80	3	(0.5)	4	1.20
凍瘡	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
創傷	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
皮膚擦過傷	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	3	0.90
皮膚裂傷	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
硬膜下血腫	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
節足動物刺傷	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
規定量以上の投与	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
誤った製品の適用	1	(0.3)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	3	0.90
転倒	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
過量投与	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
関節損傷	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
ワクチン接種合併症	0				4	(1.4)	4	2.40	4	(0.7)	4	1.20
四肢損傷	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
脳振盪	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
靱帯捻挫	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
動物咬傷	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
半月板損傷	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
投薬過誤	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
挫滅	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
熱傷	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
皮下血腫	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
筋損傷	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
肉離れ	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
脊柱損傷	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
脊椎圧迫骨折	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
製品適用過誤	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２曝露	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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
神経系障害	19	(6.5)	32	19.12	29	(10.0)	47	28.18	48	(8.2)	79	23.64
頭痛	8	(2.7)	10	5.98	9	(3.1)	12	7.19	17	(2.9)	22	6.58
浮動性めまい	5	(1.7)	9	5.38	2	(0.7)	3	1.80	7	(1.2)	12	3.59
坐骨神経痛	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
手根管症候群	2	(0.7)	2	1.20	4	(1.4)	4	2.40	6	(1.0)	6	1.80
糖尿病性ニューロパチー	2	(0.7)	2	1.20	2	(0.7)	2	1.20	4	(0.7)	4	1.20
味覚不全	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
振戦	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	6	3.60	3	(0.5)	7	2.09
末梢性ニューロパチー	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
脳動脈硬化症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
脳血管障害	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
血管性脳症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
記憶障害	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
錯感覚	0				3	(1.0)	3	1.80	3	(0.5)	3	0.90
モートン神経痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
一過性脳虚血発作	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
不全片麻痺	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
低血糖昏睡	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
体位性めまい	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
反射減弱	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
感覚鈍麻	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
本態性振戦	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
無嗅覚	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
片頭痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
睡眠不足	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
脳底動脈型片頭痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
脳血管発作	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
認知障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
顔面神経障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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
呼吸器、胸郭および縦隔障害	17	(5.8)	20	11.95	19	(6.5)	23	13.79	36	(6.2)	43	12.87
呼吸障害	3	(1.0)	3	1.79	2	(0.7)	2	1.20	5	(0.9)	5	1.50
咳嗽	3	(1.0)	3	1.79	4	(1.4)	4	2.40	7	(1.2)	7	2.09
喘息	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
鼻出血	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	2	1.20	3	(0.5)	4	1.20
副鼻腔うっ血	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
副鼻腔痛	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
口腔咽頭痛	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	3	0.90
呼吸困難	1	(0.3)	1	0.60	5	(1.7)	6	3.60	6	(1.0)	7	2.09
肺気腫	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
肺線維症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
肺高血圧症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
胸膜炎	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
鼻中隔弯曲	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
鼻閉	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
副鼻腔嚢胞	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
アレルギー性鼻炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
慢性気管支炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
鼻漏	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
代謝および栄養障害	15	(5.2)	18	10.76	20	(6.9)	22	13.19	35	(6.0)	40	11.97
低血糖	3	(1.0)	3	1.79	2	(0.7)	2	1.20	5	(0.9)	5	1.50
脂質異常症	3	(1.0)	4	2.39	3	(1.0)	3	1.80	6	(1.0)	7	2.09
低ナトリウム血症	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
高トリグリセリド血症	2	(0.7)	2	1.20	2	(0.7)	2	1.20	4	(0.7)	4	1.20
ビタミンＤ欠乏	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
低アルブミン血症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
低カリウム血症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
体液貯留	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
脱水	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
高カリウム血症	1	(0.3)	1	0.60	4	(1.4)	4	2.40	5	(0.9)	5	1.50
高コレステロール血症	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
高血糖	0				5	(1.7)	5	3.00	5	(0.9)	5	1.50
脂肪腫症	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
食欲亢進	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
食欲減退	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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
皮膚および皮下組織障害	12	(4.1)	13	7.77	15	(5.2)	16	9.59	27	(4.6)	29	8.68
冷汗	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
多汗症	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
皮膚潰瘍	2	(0.7)	2	1.20	2	(0.7)	2	1.20	4	(0.7)	4	1.20
そう痒症	1	(0.3)	1	0.60	3	(1.0)	3	1.80	4	(0.7)	4	1.20
湿疹	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	3	0.90
発疹	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
脱毛症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
臍血腫	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
間擦疹	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
接触皮膚炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
水疱	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
皮膚反応	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
脂漏	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
脂肪肥大症	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
過角化	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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
臨床検査	12	(4.1)	15	8.96	13	(4.5)	14	8.39	25	(4.3)	29	8.68
体重増加	6	(2.1)	6	3.59	4	(1.4)	4	2.40	10	(1.7)	10	2.99
肝機能検査値上昇	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
好酸球数増加	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
心カテーテル検査	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
肝機能検査異常	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
血中アルカリホスファターゼ増加	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
血中クレアチニン増加	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
血中トリグリセリド増加	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
アミラーゼ増加	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
トランスアミナーゼ上昇	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
ヘマトクリット増加	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
ヘモグロビン増加	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
尿中血陽性	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
心電図異常	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
心電図Ｔ波逆転	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
糸球体濾過率減少	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
血圧上昇	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
血小板数減少	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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	8	(2.7)	12	7.17	16	(5.5)	19	11.39	24	(4.1)	31	9.28
高血圧	2	(0.7)	2	1.20	6	(2.1)	6	3.60	8	(1.4)	8	2.39
末梢動脈狭窄	1	(0.3)	3	1.79	0				1	(0.2)	3	0.90
末梢動脈閉塞性疾患	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
末梢静脈疾患	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
深部静脈血栓症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
糖尿病性血管障害	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
血腫	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
起立性低血圧	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
高血圧クリーゼ	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	3	1.80	2	(0.3)	4	1.20
大動脈硬化症	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
低血圧	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
動脈硬化症	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
血圧変動	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
血栓性静脈炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
血管新生	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
高血圧切迫症	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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
心臓障害	7	(2.4)	8	4.78	14	(4.8)	22	13.19	21	(3.6)	30	8.98
心筋梗塞	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
冠動脈疾患	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	3	0.90
大動脈弁硬化症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
左房拡大	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
心筋虚血	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
急性心筋梗塞	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
狭心症	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
うっ血性心不全	0				2	(0.7)	3	1.80	2	(0.3)	3	0.90
右脚ブロック	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
動悸	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
大動脈弁石灰化	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
左室肥大	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
左脚ブロック	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
心不全	0				1	(0.3)	2	1.20	1	(0.2)	2	0.60
心房拡大	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
心房細動	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
心筋血流欠損	0				1	(0.3)	2	1.20	1	(0.2)	2	0.60
心膜炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
洞性徐脈	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
頻脈	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
血液およびリンパ系障害	7	(2.4)	7	4.18	5	(1.7)	5	3.00	12	(2.1)	12	3.59
貧血	3	(1.0)	3	1.79	3	(1.0)	3	1.80	6	(1.0)	6	1.80
失血性貧血	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
好酸球増加症	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
縦隔リンパ節腫脹	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
鉄欠乏性貧血	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60

N: Number of subjects with one or more events, %: Percentage of subjects with one or more events, E: Number of adverse events, R: Rate (number of adverse events per 100 PYE), PYE: Patient years of exposure (1 PYE = 365.25 days). On-treatment: Onset date on or after the first dose of trial product and no later than the first date of either the follow-up visit (FU2), the last date on trial product + 5 weeks for once daily insulin and + 6 weeks for once weekly insulin or the end-date for the in-trial period. 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
腎および尿路障害	4	(1.4)	7	4.18	6	(2.1)	6	3.60	10	(1.7)	13	3.89
慢性腎臓病	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
急性腎障害	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
排尿困難	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
腎嚢胞	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
血尿	1	(0.3)	2	1.20	0				1	(0.2)	2	0.60
水腎杯	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
腎仙痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
腎症	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
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	(1.4)	4	2.39	3	(1.0)	5	3.00	7	(1.2)	9	2.69
小細胞肺癌	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
眼の母斑	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
膵新生物	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
骨腫	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
副腎腺腫	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
子宮平滑筋腫	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
子宮癌	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
小腸神経内分泌腫瘍	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
肺腺癌	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
免疫系障害	3	(1.0)	3	1.79	2	(0.7)	2	1.20	5	(0.9)	5	1.50
季節性アレルギー	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	3	0.90
薬物過敏症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
過敏症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
内分泌障害	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
性腺機能低下	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
甲状腺機能低下症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
急性副腎皮質機能不全	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
外科および内科処置	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
抜歯	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
肩関節手術	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
心臓ペースメーカー置換	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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	2	(0.7)	2	1.20	9	(3.1)	9	5.40	11	(1.9)	11	3.29
うつ病	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	3	0.90
精神状態変化	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
恐怖	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
不眠症	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
恐怖症	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
感情不安定	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
混合性不安抑うつ障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
睡眠障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
肝胆道系障害	2	(0.7)	3	1.79	4	(1.4)	6	3.60	6	(1.0)	9	2.69
慢性胆嚢炎	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
肝腫大	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
過形成性胆嚢症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
肝機能異常	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
肝障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
胆嚢ポリープ	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
胆道ジスキネジア	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
脂肪肝	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
角膜ジストロフィー	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
生殖系および乳房障害	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	3	0.90
良性前立腺肥大症	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
閉経期障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
耳および迷路障害	1	(0.3)	1	0.60	5	(1.7)	5	3.00	6	(1.0)	6	1.80
耳垢栓塞	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
回転性めまい	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
中耳の炎症	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
耳不快感	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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	291				291				582			
PYE (years)	167.36				166.80				334.16			
Events	22	(7.6)	35	20.91	25	(8.6)	33	19.78	47	(8.1)	68	20.35
感染症および寄生虫症	11	(3.8)	12	7.17	6	(2.1)	7	4.20	17	(2.9)	19	5.69
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	4	(1.4)	4	2.39	1	(0.3)	1	0.60	5	(0.9)	5	1.50
肺炎	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
感染性胆嚢炎	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
敗血症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
糖尿病性足感染	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
菌血症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
骨髄炎	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
コロナウイルス感染	0				1	(0.3)	2	1.20	1	(0.2)	2	0.60
処置後感染	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
尿路感染	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
胃腸炎	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
心臓障害	5	(1.7)	6	3.59	6	(2.1)	7	4.20	11	(1.9)	13	3.89
心筋梗塞	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
冠動脈疾患	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	3	0.90
心筋虚血	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
急性心筋梗塞	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
狭心症	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
うっ血性心不全	0				2	(0.7)	3	1.80	2	(0.3)	3	0.90
代謝および栄養障害	3	(1.0)	3	1.79	1	(0.3)	1	0.60	4	(0.7)	4	1.20
低血糖	3	(1.0)	3	1.79	0				3	(0.5)	3	0.90
高血糖	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
変形性関節症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
背部痛	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30

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）	2	(0.7)	2	1.20	2	(0.7)	3	1.80	4	(0.7)	5	1.50
小細胞肺癌	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
膵新生物	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
子宮癌	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
小腸神経内分泌腫瘍	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
肺腺癌	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
多臓器機能不全症候群	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.3)	2	1.20	3	(1.0)	3	1.80	4	(0.7)	5	1.50
硬膜下血腫	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
転倒	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
熱傷	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
脊椎圧迫骨折	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
過量投与	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
皮膚潰瘍	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
精神障害	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
精神状態変化	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
うつ病	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
腎および尿路障害	1	(0.3)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	3	0.90
急性腎障害	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
慢性腎臓病	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
腎仙痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
血管障害	1	(0.3)	3	1.79	0				1	(0.2)	3	0.90
末梢動脈狭窄	1	(0.3)	3	1.79	0				1	(0.2)	3	0.90

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	0				4	(1.4)	4	2.40	4	(0.7)	4	1.20
不全片麻痺	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
低血糖昏睡	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
手根管症候群	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
脳血管発作	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
眼障害	0				3	(1.0)	4	2.40	3	(0.5)	4	1.20
糖尿病性網膜浮腫	0				2	(0.7)	3	1.80	2	(0.3)	3	0.90
白内障	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
胃腸障害	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
上部消化管出血	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
胃腸出血	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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	291				291				582			
PYE (years)	167.36				166.80				334.16			
Events	30	(10.3)	47	28.08	22	(7.6)	51	30.58	52	(8.9)	98	29.33
眼障害	8	(2.7)	9	5.38	3	(1.0)	12	7.19	11	(1.9)	21	6.28
糖尿病網膜症	3	(1.0)	3	1.79	0				3	(0.5)	3	0.90
白内障	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
硝子体出血	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
糖尿病性網膜浮腫	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	3	1.80	3	(0.5)	4	1.20
網膜沈着物	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
複視	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
黄斑浮腫	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
視力障害	0				1	(0.3)	9	5.40	1	(0.2)	9	2.69
一般・全身障害および投与部位の状態	6	(2.1)	6	3.59	5	(1.7)	12	7.19	11	(1.9)	18	5.39
注射部位反応	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
倦怠感	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
浮腫	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
無力症	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	3	0.90
異常感	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
不快感	0				1	(0.3)	8	4.80	1	(0.2)	8	2.39
注射部位疼痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
注射部位発疹	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
神経系障害	5	(1.7)	11	6.57	2	(0.7)	4	2.40	7	(1.2)	15	4.49
浮動性めまい	5	(1.7)	9	5.38	1	(0.3)	1	0.60	6	(1.0)	10	2.99
味覚不全	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
振戦	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.7)	3	1.80	3	(0.5)	4	1.20
臨床検査	5	(1.7)	5	2.99	5	(1.7)	5	3.00	10	(1.7)	10	2.99
体重増加	5	(1.7)	5	2.99	4	(1.4)	4	2.40	9	(1.5)	9	2.69
尿中血陽性	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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
皮膚および皮下組織障害	4	(1.4)	4	2.39	2	(0.7)	2	1.20	6	(1.0)	6	1.80
冷汗	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
多汗症	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
発疹	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
蕁麻疹	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.0)	3	1.79	2	(0.7)	3	1.80	5	(0.9)	6	1.80
偶発的過少量投与	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
規定量以上の投与	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
誤用量投与	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	2	1.20	2	(0.3)	3	0.90
偶発的過量投与	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
胃腸障害	3	(1.0)	5	2.99	1	(0.3)	3	1.80	4	(0.7)	8	2.39
口の感覚鈍麻	2	(0.7)	4	2.39	0				2	(0.3)	4	1.20
下痢	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
腹痛	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
腹部膨満	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
代謝および栄養障害	2	(0.7)	2	1.20	6	(2.1)	6	3.60	8	(1.4)	8	2.39
低血糖	2	(0.7)	2	1.20	2	(0.7)	2	1.20	4	(0.7)	4	1.20
高血糖	0				4	(1.4)	4	2.40	4	(0.7)	4	1.20
感染症および寄生虫症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
ウイルス性胃腸炎	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
筋痙縮	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
心臓障害	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
冠動脈疾患	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
動悸	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
肝胆道系障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
胆道ジスキネジア	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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
血管障害	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
動脈硬化症	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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	291				291				582			
PYE (years)	167.36				166.80				334.16			
Events	13	(4.5)	20	11.95	12	(4.1)	14	8.39	25	(4.3)	34	10.17
感染症および寄生虫症	8	(2.7)	8	4.78	0				8	(1.4)	8	2.39
肺炎	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
感染性胆嚢炎	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
敗血症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
糖尿病性足感染	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
菌血症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
心臓障害	3	(1.0)	3	1.79	3	(1.0)	4	2.40	6	(1.0)	7	2.09
心筋梗塞	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
心筋虚血	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
狭心症	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
うっ血性心不全	0				2	(0.7)	3	1.80	2	(0.3)	3	0.90
急性心筋梗塞	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
代謝および栄養障害	2	(0.7)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	3	(0.5)	3	0.90
低血糖	2	(0.7)	2	1.20	0				2	(0.3)	2	0.60
高血糖	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
多臓器機能不全症候群	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.3)	2	1.20	2	(0.7)	2	1.20	3	(0.5)	4	1.20
硬膜下血腫	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
転倒	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
半月板損傷	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
脊椎圧迫骨折	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
皮膚潰瘍	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30

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
精神障害	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
精神状態変化	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
うつ病	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
腎および尿路障害	1	(0.3)	2	1.20	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	3	0.90
急性腎障害	1	(0.3)	1	0.60	0				1	(0.2)	1	0.30
慢性腎臓病	1	(0.3)	1	0.60	1	(0.3)	1	0.60	2	(0.3)	2	0.60
神経系障害	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
低血糖昏睡	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
脳血管発作	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
胃腸障害	0				2	(0.7)	2	1.20	2	(0.3)	2	0.60
上部消化管出血	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
胃腸出血	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
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	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30
肺腺癌	0				1	(0.3)	1	0.60	1	(0.2)	1	0.30

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.

2.7.6.17.3　有害事象（日本人集団）に関する表

4480 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	44				41				85			
PYE (years)	25.65				24.36				50.00			
Events	29	(65.9)	91	354.80	26	(63.4)	98	402.37	55	(64.7)	189	377.97
感染症および寄生虫症	10	(22.7)	15	58.48	6	(14.6)	8	32.85	16	(18.8)	23	46.00
上咽頭炎	2	(4.5)	2	7.80	4	(9.8)	4	16.42	6	(7.1)	6	12.00
気管支炎	2	(4.5)	2	7.80	0				2	(2.4)	2	4.00
上気道感染	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
咽頭炎	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	1	4.11	2	(2.4)	2	4.00
帯状疱疹	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
感染性皮膚嚢腫	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
感染性胆嚢炎	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
歯周炎	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
爪囲炎	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	2	8.21	2	(2.4)	3	6.00
肺炎	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
胃腸炎	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
菌血症	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
歯肉炎	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
胃腸障害	10	(22.7)	16	62.38	8	(19.5)	12	49.27	18	(21.2)	28	56.00
下痢	6	(13.6)	7	27.29	0				6	(7.1)	7	14.00
悪心	2	(4.5)	2	7.80	0				2	(2.4)	2	4.00
口の感覚鈍麻	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
嘔吐	1	(2.3)	3	11.70	0				1	(1.2)	3	6.00
肛門周囲痛	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
腹部不快感	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	2	8.21	2	(2.4)	3	6.00
膵管拡張	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
便秘	0				2	(4.9)	2	8.21	2	(2.4)	2	4.00
胃食道逆流性疾患	0				2	(4.9)	2	8.21	2	(2.4)	2	4.00
齲歯	0				2	(4.9)	2	8.21	2	(2.4)	2	4.00
歯周病	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
歯痛	0				1	(2.4)	2	8.21	1	(1.2)	2	4.00
腹痛	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00

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
一般・全身障害および投与部位の状態	8	(18.2)	12	46.79	8	(19.5)	18	73.90	16	(18.8)	30	60.00
ワクチン接種部位疼痛	3	(6.8)	3	11.70	2	(4.9)	2	8.21	5	(5.9)	5	10.00
倦怠感	2	(4.5)	2	7.80	1	(2.4)	2	8.21	3	(3.5)	4	8.00
発熱	2	(4.5)	2	7.80	3	(7.3)	4	16.42	5	(5.9)	6	12.00
医療機器使用部位皮膚炎	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
末梢性浮腫	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
無力症	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	1	4.11	2	(2.4)	2	4.00
胸痛	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
腎疾患による浮腫	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
不快感	0				1	(2.4)	8	32.85	1	(1.2)	8	16.00
浮腫	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
筋骨格系および結合組織障害	8	(18.2)	9	35.09	6	(14.6)	9	36.95	14	(16.5)	18	36.00
背部痛	3	(6.8)	3	11.70	3	(7.3)	3	12.32	6	(7.1)	6	12.00
弾発指	2	(4.5)	2	7.80	0				2	(2.4)	2	4.00
変形性脊椎症	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
椎間板突出	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
筋痙縮	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	1	4.11	2	(2.4)	2	4.00
頚部痛	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
四肢痛	0				1	(2.4)	2	8.21	1	(1.2)	2	4.00
変形性関節症	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
腱鞘炎	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
関節周囲炎	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
皮膚および皮下組織障害	6	(13.6)	6	23.39	3	(7.3)	3	12.32	9	(10.6)	9	18.00
冷汗	2	(4.5)	2	7.80	1	(2.4)	1	4.11	3	(3.5)	3	6.00
多汗症	2	(4.5)	2	7.80	0				2	(2.4)	2	4.00
湿疹	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
蕁麻疹	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
接触皮膚炎	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
脂肪肥大症	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00

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	6	(13.6)	9	35.09	8	(19.5)	16	65.69	14	(16.5)	25	50.00
糖尿病網膜症	4	(9.1)	6	23.39	4	(9.8)	4	16.42	8	(9.4)	10	20.00
硝子体出血	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
糖尿病性網膜浮腫	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	1	4.11	2	(2.4)	2	4.00
複視	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
白内障	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
網膜滲出物	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
視力障害	0				1	(2.4)	9	36.95	1	(1.2)	9	18.00
神経系障害	6	(13.6)	10	38.99	4	(9.8)	11	45.16	10	(11.8)	21	42.00
頭痛	4	(9.1)	5	19.49	2	(4.9)	3	12.32	6	(7.1)	8	16.00
浮動性めまい	2	(4.5)	3	11.70	1	(2.4)	1	4.11	3	(3.5)	4	8.00
坐骨神経痛	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
振戦	1	(2.3)	1	3.90	2	(4.9)	6	24.63	3	(3.5)	7	14.00
睡眠不足	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
傷害、中毒および処置合併症	5	(11.4)	6	23.39	5	(12.2)	9	36.95	10	(11.8)	15	30.00
挫傷	2	(4.5)	2	7.80	1	(2.4)	1	4.11	3	(3.5)	3	6.00
凍瘡	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
創傷	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
皮膚擦過傷	1	(2.3)	1	3.90	2	(4.9)	2	8.21	3	(3.5)	3	6.00
過量投与	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
ワクチン接種合併症	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
挫滅	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
歯牙破折	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
皮下血腫	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
脊椎圧迫骨折	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
靭帯捻挫	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
代謝および栄養障害	2	(4.5)	2	7.80	1	(2.4)	1	4.11	3	(3.5)	3	6.00
低血糖	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
脱水	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
高カリウム血症	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00

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	1	(2.3)	1	3.90	2	(4.9)	2	8.21	3	(3.5)	3	6.00
鼻出血	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
喘息	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
鼻漏	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
肝胆道系障害	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	3	12.32	2	(2.4)	4	8.00
過形成性胆嚢症	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
肝機能異常	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
胆嚢ポリープ	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
脂肪肝	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
腎および尿路障害	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
腎嚢胞	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
血液およびリンパ系障害	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	1	4.11	2	(2.4)	2	4.00
鉄欠乏性貧血	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	1	4.11	2	(2.4)	2	4.00
血管障害	1	(2.3)	2	7.80	1	(2.4)	1	4.11	2	(2.4)	3	6.00
起立性低血圧	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
高血圧	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	1	4.11	2	(2.4)	2	4.00
臨床検査	0				2	(4.9)	2	8.21	2	(2.4)	2	4.00
アミラーゼ増加	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
血小板数減少	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
心臓障害	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
動悸	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
生殖系および乳房障害	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
閉経期障害	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00

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	44				41				85			
PYE (years)	25.65				24.36				50.00			
Events	5	(11.4)	5	19.49	2	(4.9)	2	8.21	7	(8.2)	7	14.00
感染症および寄生虫症	3	(6.8)	3	11.70	0				3	(3.5)	3	6.00
感染性胆嚢炎	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
肺炎	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
菌血症	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
代謝および栄養障害	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
低血糖	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
筋骨格系および結合組織障害	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
背部痛	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
脊椎圧迫骨折	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
眼障害	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
白内障	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00

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 - Japanese subjects

	Ico				IGlar				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	44				41				85			
PYE (years)	25.65				24.36				50.00			
Events	7	(15.9)	15	58.48	5	(12.2)	25	102.64	12	(14.1)	40	79.99
皮膚および皮下組織障害	3	(6.8)	3	11.70	1	(2.4)	1	4.11	4	(4.7)	4	8.00
冷汗	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	1	4.11	2	(2.4)	2	4.00
多汗症	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
蕁麻疹	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
眼障害	3	(6.8)	4	15.60	2	(4.9)	10	41.06	5	(5.9)	14	28.00
硝子体出血	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
糖尿病性網膜浮腫	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	1	4.11	2	(2.4)	2	4.00
糖尿病網膜症	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
複視	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
視力障害	0				1	(2.4)	9	36.95	1	(1.2)	9	18.00
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(4.5)	2	7.80	2	(4.9)	9	36.95	4	(4.7)	11	22.00
倦怠感	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
無力症	1	(2.3)	1	3.90	1	(2.4)	1	4.11	2	(2.4)	2	4.00
不快感	0				1	(2.4)	8	32.85	1	(1.2)	8	16.00
神経系障害	2	(4.5)	4	15.60	2	(4.9)	4	16.42	4	(4.7)	8	16.00
浮動性めまい	2	(4.5)	3	11.70	1	(2.4)	1	4.11	3	(3.5)	4	8.00
振戦	1	(2.3)	1	3.90	2	(4.9)	3	12.32	3	(3.5)	4	8.00
代謝および栄養障害	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
低血糖	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
胃腸障害	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
口の感覚鈍麻	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
心臓障害	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
動悸	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00

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	44				41				85			
PYE (years)	25.65				24.36				50.00			
Events	3	(6.8)	3	11.70	1	(2.4)	1	4.11	4	(4.7)	4	8.00
感染症および寄生虫症	3	(6.8)	3	11.70	0				3	(3.5)	3	6.00
感染性胆嚢炎	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
肺炎	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
菌血症	1	(2.3)	1	3.90	0				1	(1.2)	1	2.00
傷害、中毒および処置合併症	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00
脊椎圧迫骨折	0				1	(2.4)	1	4.11	1	(1.2)	1	2.00

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.

2.7.6.18　NN1436-4625（主要パート、26 週）

2.7.6.18.1　臨床試験概要

治験の標題

成人 1 型糖尿病患者を対象とした、インスリン アスパルトの併用下でのインスリン デグルデク 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較したインスリン イコデク週 1 回投与の有効性及び安全性（ONWARDS 6－主要パート）

1 型糖尿病患者を対象とした、食事時インスリンを併用した時の新規の週 1 回投与インスリンであるインスリン イコデクと既存の毎日投与するインスリンであるインスリン デグルデクを比較する試験（ONWARDS 6）

試験 ID

NN1436-4625

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT04848480

Paediatric status：
該当なし

UTN：
U1111-1251-7315

IND number：
137406

EudraCT number：
2020-002374-27

Japanese registration number
jRCT2031210031

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

治験依頼者の名称

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

本試験は以下の 12 ヵ国で実施された

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
オーストリア	6	6	0
カナダ	5	5	0
ドイツ	8	8	1
インド	6	6	0
イタリア	5	5	0
日本	7	7	0
オランダ	4	4	2
ロシア	10	10	4[a]

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
スペイン	4	4	0
トルコ	7	7	0
英国	8	8	0
米国	29	29	0
合計	**99**	**99**	**7**

[a] 4 施設について規制当局に申請し、承認を受けた。この場合、中央倫理委員会への申請及び承認はロシアでは該当しない。

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：2021 年 4 月 30 日

Primary completion date：2022 年 4 月 28 日

終了日：該当せず（本試験は以下の cut-off date 時点で進行中であった。本臨床試験概要には主要パートの結果を記載する）

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2022 年 6 月 17 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。この時点で、最後に収集した薬物動態、抗体及び過敏症評価用検体のデータを登録するためにデータベースの固定解除が計画されていた。

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 7 日であった。

最初のデータベースロックは 2022 年 5 月 19 日に実施し、これ以降は無作為割り付けコードの盲検は解除された。

背景及び根拠

インスリン イコデクは、1 回の皮下注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、成人 1 型糖尿病患者を対象として、インスリン アスパルトの併用下でインスリン イコデク週 1 回投与の効果及び安全性をインスリン デグルデク 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較検討するために計画された 26 週間に、26 週間の延長パートを追加した試験であった。本試験の主要パートは最初の 26 週間であり、終了後に主要解析を行うこととした。26 週間の延長パートでは、長期安全性を評価し、長期曝露データを収集することを主な目的とした。

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及びベネフィットについて説明を行い、同意を得た。

目的、エンドポイント、estimand 及び統計手法

<u>目的及びエンドポイント</u>

<u>主要目的：</u>

1 型糖尿病患者を対象として、インスリン アスパルトの併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果を検証する。効果の検証は、インスリン アスパルトの併用下でインスリン イコデク週 1 回投与とインスリン デグルデク 1 日 1 回投与における、ベースラインから 26 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。

<u>副次的目的：</u>

1 型糖尿病患者を対象として、インスリン アスパルトの併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の安全性及び患者報告アウトカムをインスリン デグルデク 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）から 26 週まで	%
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）から 26 週まで	mmol/L
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]	22 週から 26 週まで	%（測定値の割合）
糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）の総治療満足度の変化量	ベースライン（0 週）から 26 週まで	0～36 のスコア 6 項目の質問に対して 0～6のスコアで回答。スコアが高いほど治療満足度が高い。
安全性に関する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）から 26 週まで	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）から 26 週まで	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）から 26 週まで	件
臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）〔<3.0 mmol/L（54 mg/dL）、自己血糖測定器により確認〕又は重大な夜間低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン（0 週）から 26 週まで	件
血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間 [a]	22 週から 26 週まで	%（測定値の割合）
血糖値が 10 mmol/L（180 mg/dL）超の時間 [a]	22 週から 26 週まで	%（測定値の割合）
1 週間あたりの平均インスリン投与量	24 週から 26 週まで	単位
体重の変化量	ベースライン（0 週）から 26 週まで	kg

[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 26 週までの変化量のインスリン イコデクとインスリン デグルデクの治療間差で定義される、「治療方針」estimand とした。中間事象（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

解析対象集団

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

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 56）
- 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
- 26 週（来院 28）

ベースライン評価は常に on-treatment 観察期間に含まれた。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、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、HbA1c の変化量における非劣性（非劣性マージン：0.3%）を検証するための検出力 90%を有するように設定した。プライマリーエンドポイントの算出のために利用可能なすべてのデータポイントを主要解析に用いることとした。これに基づき、以下の治療効果を仮定した。

1 型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク 100 単位/mL の試験（NN1250-3583、NN1250-3770 及び NN1250-3995）において、最初の 26 週間における治療及び／又は試験からの脱落率はそれぞれ約 9%、12%及び 15%であった。治験の継続に関して過去の試験以上に注力していることを考慮すると、本試験において 26 週より前に中間事象が発現する被験者の割合は 10%と予想された。

無作為割り付けさ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又は治験から中止・脱落した被験者では、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、26 週より前に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%と仮定された。

1 型糖尿病患者を対象としたインスリン デグルデクの試験（NN1250-3583、NN1250-3770 及び NN1250-3995）の結果〔標準偏差（SD）はそれぞれ 0.9%、0.9%及び 0.93%〕に基づき、SD を 1.0%と仮定した。

上記の仮定及び要件から、580 例をいずれかの治験薬に無作為に割り付けることとした。これにより、非劣性を検証するために十分な検出力（90%）が確保される。

スクリーニング不適格例の割合を 25%と仮定して、580 例をいずれかの治験薬に無作為割り付けするために、約 774 例をスクリーニングすることとした。

治験実施計画書に示し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。

日本人被験者数の算出

本試験には、80 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 75.1%及び 82.5%と算出された。

統計的仮説

主要な仮説は、HbA1c のベースラインから 26 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 デグルデク 1 日 1 回投与に対する非劣性とした。非劣性マージンは事前に 0.3%に設定した。

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 26 週までの変化量のインスリン イコデクと 1 日 1 回投与のインスリン デグルデク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）治験への参加の中止（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）。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。

中間事象の発現のあった被験者は、予定された来院 28 におけるプライマリーエンドポイントの評価を行うため、治験への参加を継続することが推奨された。

統計解析

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、無作為割り付けされた治療、地域及び層別因子〔試験参加前のインスリン治療及びスクリーニング時の HbA1c（8%未満又は 8%以上）〕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）モデルにより解析した。24 週から 26 週までの 1 週間あたりの平均インスリン投与量（Basal インスリン、Bolus インスリン及び総インスリン）の解析では、対数変換を適用した。

血糖値の目標範囲内（3.9～10.0 mmol/L）時間（time in range）及び血糖値が 10 mmol/L 超の時間は、他の連続値のエンドポイントと同じ固定効果を用いて分散分析（ANOVA）モデルにより解析した。

血糖値が 3.0 mmol/L 未満の時間は、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、ベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルにより解析した。

低血糖は、対数リンク関数を仮定し、main-on-treatment 観察期間及び低血糖の発現件数を補完した欠測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。

プライマリーエンドポイントについて、主要解析で 26 週の来院時の HbA1c 値を補完した被験者が、補完した値と比較して、インスリン イコデク群ではより不良、インスリン グラルギン群ではより良好な結果が得られると仮定する、two-dimensional tipping point 解析を実施した。これは、データを解析する前に、HbA1c 値の補完値に Δi を加える又は減じることによって実施した。Δi の値はそれぞれの投与群において独立して変化させた。検討する Δi の値には、非劣性マージンである 0.3%を含むようにした。主要解析の結果の安定性を評価するため、主要解析の結論を変化させる Δi の値の尤もらしさを検討した。

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、26 週の来院より前に無作為割り付けされた治療を中止し、26 週の来院の測定値を有する被験者から、多重補完法により補完した。意味のある補完を行うには補完モデルのデータ量が不十分である場合には、補完モデルを単純化するか、代わりに return-to-baseline 補完法を用いることとした。

ベースラインでのデータ収集が計画されていた補足的セカンダリーエンドポイントの欠測値は、return-to-baseline 多重補完法により補完した。ベースラインの評価が行われなかった補足的セカンダリーエンドポイントについては、試験を完了し、26 週の測定値を有する対照群の被験者から補完した。

低血糖の欠測データについては、事後調査来院 2 以前の単位時間あたりの発現件数はそれぞれの投与群の単位時間あたりの発現件数、事後調査来院 2 以降の単位時間あたりの発現件数は対照群の単位時間あたりの発現件数と等しいと仮定する多重補完法により補完した。

治験実施計画書で計画されていた統計解析の変更

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

- 解析対象集団の項に、無作為割り付けされなかったが治験薬の投与を受けた被験者に関する記述を追加した。
- 全般的考察の項において、ベースラインの定義を更新し、0 週（来院 2）をベースラインとみなし、この時点のデータが入手できない場合は 0 週（来院 2）以前の直近の測定値をベースライン値として用いることを明確にした。この項では、補完におけるシード値も追加した。
- 主要な解析手法について、補完のためのデータ量が不十分であった場合の補完の代替手法に関する記述を追加した。
- 安全性に関するエンドポイントの項において、層別因子の記載が欠落していたため、血糖値が 3.0 mmol/L 未満の時間及び 10.0 mmol/L 超の時間の代替の解析に関する記述を修正した。1 週間あたりの総インスリン投与量及び体重の解析に関する記述に明確な説明を追加した。
- 探索的エンドポイントの解析に関する記述を追加した。
- このほかに、データの報告及び提示に関する詳細とともに、追加の導出及び評価について解析計画書に追加した。
- プライマリーエンドポイントの統計解析は主要な補完手法で実施した。
- 血糖値が目標範囲未満であった時間（time below range）については、多くの被験者で 0%であったため、負の二項分布モデルを用いた。
- 発現件数が少なかったことによる収束の問題により、重大な夜間低血糖（レベル 3）の統計解析は実施しなかった。

治験方法

試験期間は約 59 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、26 週間の無作為割り付けされた治験薬の投与期間、26 週間の延長パート期間及び 5 週間の事後調査期間から構成された。最初の 26 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の解析を行うこととした。被験者は、事後調査期間を含む全試験期間を通して CGM を使用することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

580 例の被験者を治験薬に無作為に割り付けるため、約 774 例をスクリーニングする計画であった。計 582 例の被験者を無作為に割り付け、582 例が治験薬の投与を受けた。

被験者の内訳

	Ico		IDeg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Screened					655	
Screen failures					62	
Withdrawn prior to randomisation					11	
Randomised	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Exposed	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Permanent discontinuation of trial product	18	(6.2)	9	(3.1)	27	(4.6)
Permanent discontinuation of trial product and not withdrawn from trial during the treatment period	7	(2.4)	1	(0.3)	8	(1.4)
Adverse event	0		0		0	
Hypoglycaemic episode	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Protocol deviation	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Violation of the in- and/or exclusion criteria	1	(0.3)	0		1	(0.2)
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	0		0		0	
Pregnancy	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Site closure	0		0		0	
Epi/pandemic	0		0		0	
Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability	0		0		0	
Other	4	(1.4)	1	(0.3)	5	(0.9)
Permanent discontinuation of trial product and withdrawn from trial during the treatment period	11	(3.8)	8	(2.7)	19	(3.3)
Adverse event	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
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	0		0		0	
Lost to follow-up	0		1	(0.3)	1	(0.2)
Pregnancy	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Site closure	0		0		0	
Epi/pandemic	0		0		0	
Withdrawal of consent	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability	0		0		0	
Other	5	(1.7)	3	(1.0)	8	(1.4)
Withdrawn from trial	11	(3.8)	8	(2.7)	19	(3.3)
Withdrawal of consent by subject	9	(3.1)	7	(2.4)	16	(2.7)
Lost to follow-up	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
Investigator decision	0		0		0	
Death	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Site closure	0		0		0	
Epi/pandemic	0		0		0	
Completed week 26 visit	277	(95.5)	285	(97.6)	562	(96.6)
Completed week 26 visit without permanent discontinuation of trial product	272	(93.8)	283	(96.9)	555	(95.4)
Completed week 26 visit after permanent discontinuation of trial product	5	(1.7)	2	(0.7)	7	(1.2)
Full analysis set (FAS)	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Safety analysis set (SAS)	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)

N: Number of subjects, %: Percentage of randomised subjects. One subject on IDeg is recorded as withdrawn from trial during the treatment period due to withdrawal of consent however the subject has completed the week 26 visit afterwards.

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 1 年以上前に 1 型糖尿病と診断されている被験者

3. スクリーニングの 1 年以上前から、頻回インスリン注射療法（Basal 及び Bolus インスリンアナログ製剤による治療）を行っている被験者
4. スクリーニング時の HbA1c が 10.0%未満の被験者（中央検査機関の結果に基づく）

主な除外基準：

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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。被験者は無作為割り付け前のインスリン療法及び HbA1c 値により、無作為割り付け時（来院 2）において初回投与量として「無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量」＋「無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量の 50%又は 100%に相当する量」の投与を受けることとした。次の週（来院 3）の投与は、1 日総投与量の 7 倍量とした。来院 3 以降は、投与量調節アルゴリズムに従って治験薬の投与量を週 1 回調節するよう治験責任医師に指示した。

対照薬

インスリン デグルデク 100 単位/mL（3 mL）は PDS290 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。使用中の Basal インスリンからの切り替えは、各国の添付文書に従って行った。治験実施計画書の投与量調節ガイドラインに詳細に記載されているように、朝食前の血糖自己測定値に基づき投与量を調節した。

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	treat-to-target	KX51293	2022 年 12 月 8 日
		MX51691	2024年7月18日
インスリン デグルデク 100 単位/mL、3 mL	treat-to-target	LP57339	2023年8月17日
		LP55775	2023年6月12日
		LP55610	2023年5月4日

投与期間

投与期間は 26 週間であり、被験者はインスリン イコデクの週 1 回投与又はインスリン デグルデクの 1 日 1 回投与を受けた。

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、試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		IDeg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	290		292		582	
Age group						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
18<= to <65 years	267	(92.1)	271	(92.8)	538	(92.4)
65<= to <75 years	20	(6.9)	18	(6.2)	38	(6.5)
Elderly (75<= years)	3	(1.0)	3	(1.0)	6	(1.0)
Age group (EudraCT)						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
18<= to <65 years	267	(92.1)	271	(92.8)	538	(92.4)
65<= years	23	(7.9)	21	(7.2)	44	(7.6)
Sex						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Female	125	(43.1)	120	(41.1)	245	(42.1)
Male	165	(56.9)	172	(58.9)	337	(57.9)
Region						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Asia	48	(16.6)	68	(23.3)	116	(19.9)
Europe	136	(46.9)	139	(47.6)	275	(47.3)
North America	106	(36.6)	85	(29.1)	191	(32.8)
Country of residence						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Austria	10	(3.4)	5	(1.7)	15	(2.6)
Canada	21	(7.2)	8	(2.7)	29	(5.0)
Germany	24	(8.3)	22	(7.5)	46	(7.9)
India	16	(5.5)	20	(6.8)	36	(6.2)
Italy	17	(5.9)	18	(6.2)	35	(6.0)
Japan	32	(11.0)	48	(16.4)	80	(13.7)
Netherlands	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
Russia	29	(10.0)	38	(13.0)	67	(11.5)
Spain	16	(5.5)	13	(4.5)	29	(5.0)
Turkey	16	(5.5)	15	(5.1)	31	(5.3)
United Kingdom	20	(6.9)	25	(8.6)	45	(7.7)
United States	85	(29.3)	77	(26.4)	162	(27.8)
Ethnicity						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Hispanic or Latino	10	(3.4)	10	(3.4)	20	(3.4)
Not Hispanic or Latino	280	(96.6)	282	(96.6)	562	(96.6)
Race						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Asian	51	(17.6)	72	(24.7)	123	(21.1)
Black Or African American	9	(3.1)	2	(0.7)	11	(1.9)
White	230	(79.3)	218	(74.7)	448	(77.0)
Smoker status						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Current smoker	37	(12.8)	47	(16.1)	84	(14.4)
Previous smoker	54	(18.6)	53	(18.2)	107	(18.4)
Never smoked	199	(68.6)	192	(65.8)	391	(67.2)

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

有効性の結果

有効性の結果から得られた結論を以下に示す。

- ベースラインから 26 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-0.47%、インスリン デグルデク群で-0.51%であり、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性が検証された。
  - 投与群間の差の推定値：0.05%（95%信頼区間：-0.13; 0.23）
- 22週から26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 59.10%、インスリン デグルデク群で 60.85%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：-2.00%（95%信頼区間：-4.38; 0.38）
- 22週から26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 1.02%、インスリン デグルデク群で 0.68%であった。投与群間の比は統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった。
  - 投与群間の比の推定値：1.46（95%信頼区間：1.16; 1.85）
- 22週から26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 37.03%、インスリン デグルデク群で 36.25%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：1.14%（95%信頼区間：-1.34; 3.61）
- 26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 40.20%、インスリン デグルデク群で 45.72%であった。HbA1c 7.0%未満達成に関するオッズについて、投与群間で統計的に有意な差はみられなかった。
  - オッズ比の推定値：0.80（95%信頼区間：0.53; 1.19）
- 26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 23.95%、インスリン デグルデク群で 18.42%であった。HbA1c 6.5%以下達成に関するオッズについて、投与群間で統計的に有意な差はみられなかった。
  - オッズ比の推定値：1.39（95%信頼区間：0.88; 2.22）
- ベースラインから26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-0.84 mmol/L、インスリン デグルデク群で-1.87 mmol/L であった。投与群間の差は統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった。
  - 投与群間の差の推定値：1.03（95%信頼区間：0.48; 1.59）
- ベースラインから26週までのDTSQの総治療満足度の変化量の推定値は、インスリン イコデク群で 1.97、インスリン デグルデク群で 3.06 であった。投与群間の差は統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった。
  - 投与群間の差の推定値：-1.09（95%信頼区間：-1.85; -0.34）

<u>安全性の結果</u>

安全性の結果から得られた結論を以下に示す。

- スクリーニング時の投与量で調整した、24 週から 26 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 310.52 単位、インスリン デグルデク群で 322.68 単位であった。インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群との間に統計的な有意差は認められなかった。
  - 投与群間の比の推定値：0.96（95%信頼区間：0.90; 1.03）
- スクリーニング時の投与量で調整した、24 週から 26 週までの 1 週間あたりの平均総 Basal インスリン投与量の推定値は、インスリン イコデク群で 169.96 単位、インスリン デグルデク群で 151.24 単位であった。インスリン デグルデク群と比較して、インスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。
  - 投与群間の比の推定値：1.12（95%信頼区間：1.07; 1.18）
- スクリーニング時の投与量で調整した、24 週から 26 週までの 1 週間あたりの平均総 Bolus インスリン投与量の推定値は、インスリン イコデク群で 131.86 単位、インスリン デグルデク群で 161.42 単位であった。インスリン デグルデク群と比較して、インスリン イコデク群で統計的に有意に少なかった。
  - 投与群間の比の推定値：0.82（95%信頼区間：0.74; 0.90）
- ベースラインから 26 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 1.29 kg、インスリン デグルデク群で 1.01 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：0.28 kg（95%信頼区間：-0.37; 0.92）

- インスリン イコデク群で 9 例 47 件、インスリン デグルデク群で 9 例 17 件の重大な低血糖（レベル 3）が発現した。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：2.08（95%信頼区間：0.39; 10.96）
- 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 1959.83 件、インスリン デグルデク群で 1025.53 件であった。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 デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。
  - 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：1.88（95%信頼区間：1.53 ;2.32）
- 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 1992.86 件、インスリン デグルデク群で 1037.33 件であった。重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。
  - 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：1.89（95%信頼区間：1.54; 2.33）
- 重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）の曝露期間 100 人・年あたりの発現件数は、インスリン イコデク群で 338.00 件、インスリン デグルデク群で 157.51 件であった。重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。
  - 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：2.13（95%信頼区間：1.56; 2.91）
- 本試験の主要パートではインスリン 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 15件の重篤な有害事象が発現し、そのうち 8 件はインスリン イコデクとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。
  - インスリン デグルデク群では 9件の重篤な有害事象が発現し、そのうち 2件はインスリン デグルデクとの因果関係が「可能性あり」と判定された。
  - インスリン イコデク群で 1 件の死亡に至った事象が発現した。
- インスリン イコデク群で 18 件、インスリン デグルデク群で 6 件の投薬過誤（誤使用及び乱用を含む）が発現した。
- 抗薬物抗体産生に関連する新たな安全性の懸念は認められなかった。

結論

Basal-Bolus 療法により治療中の 1 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク週 1 回投与とインスリン デグルデク 1 日 1 回投与を比較する試験における 26 週間の主要パートから、以下の結論が得られた。

- HbA1cの変化量において、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性が示された。
- 空腹時低血糖の低下量は、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に小さかった。
- 血糖値の目標範囲内（3.9-10.0 mmol/L）時間（time in range）及び血糖値が 10.0 mmol/L 超の時間に、投与群間で統計的な有意差はみられなかったが、血糖値が 3.0 mmol/L 未満の時間はインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。
- 24 週から 26 週までの 1 週間あたりの総インスリン投与量は投与群間で同程度であったが、1 週間あたりの総 Basal インスリン投与量はインスリン イコデク群で統計的に有意に多く、1 週間あたりの総 Bolus インスリン投与量はインスリン イコデク群で統計的に有意に少なかった。
- 体重の変化量について、投与群間で統計的な有意差はみられなかった。
- 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）の全体の発現件数はインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。
- 重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）の発現件数はインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。

- 重大な低血糖（レベル 3）の発現件数に統計的な有意差はみられなかった。単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で数値的に多かった。
- 本試験の主要パートではインスリン 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 15 日、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 に従って実施した。

2.7.6.18.2　有害事象（全集団）に関する表

4625 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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	290				292				582			
PYE (years)	142.31				144.12				286.43			
Events	189	(65.2)	507	356.27	190	(65.1)	619	429.50	379	(65.1)	1126	393.12
感染症および寄生虫症	104	(35.9)	147	103.30	101	(34.6)	148	102.69	205	(35.2)	295	102.99
上咽頭炎	34	(11.7)	42	29.51	36	(12.3)	43	29.84	70	(12.0)	85	29.68
ＣＯＶＩＤ－１９	29	(10.0)	30	21.08	32	(11.0)	34	23.59	61	(10.5)	64	22.34
上気道感染	6	(2.1)	6	4.22	7	(2.4)	8	5.55	13	(2.2)	14	4.89
尿路感染	6	(2.1)	6	4.22	6	(2.1)	8	5.55	12	(2.1)	14	4.89
胃腸炎	6	(2.1)	7	4.92	2	(0.7)	2	1.39	8	(1.4)	9	3.14
副鼻腔炎	5	(1.7)	5	3.51	2	(0.7)	2	1.39	7	(1.2)	7	2.44
咽頭炎	5	(1.7)	5	3.51	1	(0.3)	1	0.69	6	(1.0)	6	2.09
気管支炎	4	(1.4)	4	2.81	2	(0.7)	2	1.39	6	(1.0)	6	2.09
結膜炎	4	(1.4)	4	2.81	0				4	(0.7)	4	1.40
ウイルス性気道感染	3	(1.0)	3	2.11	2	(0.7)	2	1.39	5	(0.9)	5	1.75
膀胱炎	3	(1.0)	3	2.11	1	(0.3)	1	0.69	4	(0.7)	4	1.40
歯膿瘍	2	(0.7)	2	1.41	0				2	(0.3)	2	0.70
鼻炎	2	(0.7)	2	1.41	4	(1.4)	5	3.47	6	(1.0)	7	2.44
インフルエンザ	1	(0.3)	1	0.70	5	(1.7)	5	3.47	6	(1.0)	6	2.09
ウイルス性胃腸炎	1	(0.3)	1	0.70	2	(0.7)	2	1.39	3	(0.5)	3	1.05
ウイルス感染	1	(0.3)	1	0.70	4	(1.4)	4	2.78	5	(0.9)	5	1.75
ノロウイルス感染	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
下気道感染	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
乳房膿瘍	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
四肢膿瘍	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	2	1.39	2	(0.3)	3	1.05
外陰腟炎	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
外陰部炎	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
帯状疱疹	1	(0.3)	1	0.70	2	(0.7)	2	1.39	3	(0.5)	3	1.05
扁桃炎	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
歯周炎	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
歯感染	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
歯肉炎	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
気道感染	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
消化管感染	1	(0.3)	1	0.70	2	(0.7)	3	2.08	3	(0.5)	4	1.40
皮膚真菌感染	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
真菌性性器感染	1	(0.3)	2	1.41	0				1	(0.2)	2	0.70
眼感染	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
股部白癬	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
肺炎	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
膣感染	1	(0.3)	2	1.41	0				1	(0.2)	2	0.70
足部白癬	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
重症急性呼吸器症候群	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
麦粒腫	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
外耳炎	0				3	(1.0)	3	2.08	3	(0.5)	3	1.05
急性副鼻腔炎	0				3	(1.0)	3	2.08	3	(0.5)	3	1.05
皮膚感染	0				2	(0.7)	2	1.39	2	(0.3)	2	0.70
コロナウイルス感染	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
中耳炎	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
喉頭炎	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
大腸菌性膀胱炎	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
感染性嚢腫	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
胃感染	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
限局性感染	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				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	41	(14.1)	50	35.14	34	(11.6)	83	57.59	75	(12.9)	133	46.43
発熱	9	(3.1)	10	7.03	6	(2.1)	6	4.16	15	(2.6)	16	5.59
医療機器使用部位発疹	6	(2.1)	6	4.22	7	(2.4)	7	4.86	13	(2.2)	13	4.54
疲労	5	(1.7)	6	4.22	1	(0.3)	1	0.69	6	(1.0)	7	2.44
インフルエンザ様疾患	3	(1.0)	3	2.11	1	(0.3)	1	0.69	4	(0.7)	4	1.40
倦怠感	3	(1.0)	3	2.11	3	(1.0)	44	30.53	6	(1.0)	47	16.41
医療機器使用部位反応	3	(1.0)	3	2.11	0				3	(0.5)	3	1.05
医療機器使用部位皮膚炎	3	(1.0)	3	2.11	3	(1.0)	4	2.78	6	(1.0)	7	2.44
疼痛	3	(1.0)	3	2.11	0				3	(0.5)	3	1.05
医療機器使用部位内出血	2	(0.7)	2	1.41	0				2	(0.3)	2	0.70
末梢性浮腫	2	(0.7)	2	1.41	1	(0.3)	1	0.69	3	(0.5)	3	1.05
医療機器使用部位そう痒感	1	(0.3)	1	0.70	3	(1.0)	3	2.08	4	(0.7)	4	1.40
医療機器使用部位刺激感	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
医療機器使用部位疼痛	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
医療機器使用部位血腫	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
注射部位蕁麻疹	1	(0.3)	2	1.41	0				1	(0.2)	2	0.70
炎症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
空腹	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	2	1.39	2	(0.3)	3	1.05
顔面腫脹	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
医療機器使用部位紅斑	0				3	(1.0)	4	2.78	3	(0.5)	4	1.40
無力症	0				2	(0.7)	2	1.39	2	(0.3)	2	0.70
胸痛	0				2	(0.7)	2	1.39	2	(0.3)	2	0.70
ワクチン接種部位疼痛	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
医療機器使用部位出血	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
注射部位疼痛	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
注射部位腫瘤	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
高体温症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
傷害、中毒および処置合併症	30	(10.3)	37	26.00	33	(11.3)	39	27.06	63	(10.8)	76	26.53
偶発的過量投与	7	(2.4)	8	5.62	1	(0.3)	1	0.69	8	(1.4)	9	3.14
ワクチン接種合併症	5	(1.7)	5	3.51	8	(2.7)	11	7.63	13	(2.2)	16	5.59
処方に基づく過量投与	5	(1.7)	5	3.51	0				5	(0.9)	5	1.75
誤用量投与	3	(1.0)	3	2.11	0				3	(0.5)	3	1.05
靭帯捻挫	3	(1.0)	3	2.11	0				3	(0.5)	3	1.05
上顆炎	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
交通事故	1	(0.3)	2	1.41	0				1	(0.2)	2	0.70
処置による疼痛	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
四肢損傷	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
手骨折	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
挫傷	1	(0.3)	1	0.70	2	(0.7)	2	1.39	3	(0.5)	3	1.05
皮膚擦過傷	1	(0.3)	2	1.41	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	3	1.05
製品交付過誤	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
製品適用過誤	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
転倒	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
顔面損傷	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
誤った製品の適用	0				4	(1.4)	4	2.78	4	(0.7)	4	1.40
創傷	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
創離開	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
動物による引っかき傷	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
投薬過誤	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
橈骨骨折	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
歯牙破折	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
熱射病	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
皮膚裂傷	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
神経損傷	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
第１度熱傷	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
節足動物咬傷	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
肉離れ	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
背部損傷	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
腓骨骨折	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
術後貧血	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
角膜擦過傷	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
鎖骨骨折	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
関節損傷	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼障害	29	(10.0)	37	26.00	28	(9.6)	37	25.67	57	(9.8)	74	25.84
糖尿病網膜症	12	(4.1)	12	8.43	14	(4.8)	14	9.71	26	(4.5)	26	9.08
白内障	4	(1.4)	4	2.81	2	(0.7)	2	1.39	6	(1.0)	6	2.09
黄斑浮腫	3	(1.0)	4	2.81	1	(0.3)	1	0.69	4	(0.7)	5	1.75
糖尿病性網膜浮腫	2	(0.7)	2	1.41	1	(0.3)	1	0.69	3	(0.5)	3	1.05
霧視	2	(0.7)	2	1.41	0				2	(0.3)	2	0.70
非増殖性網膜症	2	(0.7)	2	1.41	2	(0.7)	2	1.39	4	(0.7)	4	1.40
高血圧性網膜症	2	(0.7)	2	1.41	0				2	(0.3)	2	0.70
ドライアイ	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
動脈硬化性網膜症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
後嚢部混濁	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
核性白内障	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
結膜出血	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
網膜上膜	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
網膜血管障害	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
緑内障	1	(0.3)	1	0.70	3	(1.0)	3	2.08	4	(0.7)	4	1.40
角膜びらん	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
硝子体剥離	0				2	(0.7)	2	1.39	2	(0.3)	2	0.70
硝子体浮遊物	0				2	(0.7)	2	1.39	2	(0.3)	2	0.70
乱視	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
光視症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
網膜症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
翼状片	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
老視	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
近視	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
高眼圧症	0				1	(0.3)	2	1.39	1	(0.2)	2	0.70

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
神経系障害	27	(9.3)	46	32.32	24	(8.2)	78	54.12	51	(8.8)	124	43.29
頭痛	13	(4.5)	19	13.35	10	(3.4)	13	9.02	23	(4.0)	32	11.17
浮動性めまい	2	(0.7)	3	2.11	2	(0.7)	3	2.08	4	(0.7)	6	2.09
片頭痛	2	(0.7)	3	2.11	2	(0.7)	2	1.39	4	(0.7)	5	1.75
会話障害	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
低血糖性痙攣	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
傾眠	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
失神	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
意識消失	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
振戦	1	(0.3)	1	0.70	2	(0.7)	49	34.00	3	(0.5)	50	17.46
注意力障害	1	(0.3)	9	6.32	0				1	(0.2)	9	3.14
灼熱感	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
自律神経失調	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
頚腕症候群	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
頭蓋内出血	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
ヘルペス後神経痛	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
低血糖性意識消失	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
体位性めまい	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
感覚鈍麻	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
手根管症候群	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
末梢性ニューロパチー	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
筋緊張低下	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
脳症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	27	(9.3)	31	21.78	39	(13.4)	63	43.71	66	(11.3)	94	32.82
四肢痛	6	(2.1)	6	4.22	6	(2.1)	6	4.16	12	(2.1)	12	4.19
関節痛	6	(2.1)	6	4.22	9	(3.1)	9	6.24	15	(2.6)	15	5.24
変形性関節症	3	(1.0)	3	2.11	2	(0.7)	2	1.39	5	(0.9)	5	1.75
背部痛	3	(1.0)	3	2.11	11	(3.8)	25	17.35	14	(2.4)	28	9.78
弾発指	2	(0.7)	2	1.41	1	(0.3)	1	0.69	3	(0.5)	3	1.05
筋痙縮	2	(0.7)	2	1.41	0				2	(0.3)	2	0.70
筋肉痛	2	(0.7)	2	1.41	7	(2.4)	8	5.55	9	(1.5)	10	3.49
四肢不快感	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
滑液嚢腫	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
筋力低下	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
筋骨格硬直	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
腱鞘炎	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
関節炎	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
頚部痛	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
関節周囲炎	0				3	(1.0)	3	2.08	3	(0.5)	3	1.05
関節リウマチ	0				2	(0.7)	2	1.39	2	(0.3)	2	0.70
四肢腫瘤	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
滑液包炎	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
結節性変形性関節症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
腱炎	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
軟骨軟化症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
尺径部痛	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃腸障害	26	(9.0)	38	26.70	24	(8.2)	41	28.45	50	(8.6)	79	27.58
嘔吐	7	(2.4)	7	4.92	5	(1.7)	5	3.47	12	(2.1)	12	4.19
下痢	5	(1.7)	6	4.22	4	(1.4)	5	3.47	9	(1.5)	11	3.84
悪心	4	(1.4)	4	2.81	8	(2.7)	8	5.55	12	(2.1)	12	4.19
上腹部痛	3	(1.0)	3	2.11	1	(0.3)	1	0.69	4	(0.7)	4	1.40
歯痛	2	(0.7)	2	1.41	3	(1.0)	5	3.47	5	(0.9)	7	2.44
便秘	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
慢性胃炎	1	(0.3)	1	0.70	2	(0.7)	2	1.39	3	(0.5)	3	1.05
消化不良	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
胃排出不全	1	(0.3)	2	1.41	0				1	(0.2)	2	0.70
胃炎	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
胃食道逆流性疾患	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
腸憩室	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
腹痛	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
腹部不快感	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
腹部膨満	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
膵不全	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
裂肛	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
軟便	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
過敏性腸症候群	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
齲歯	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
びらん性胃炎	0				2	(0.7)	2	1.39	2	(0.3)	2	0.70
胃ポリープ	0				2	(0.7)	2	1.39	2	(0.3)	2	0.70
嚥下痛	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
歯肉退縮	0				1	(0.3)	2	1.39	1	(0.2)	2	0.70
痔核	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
腰ヘルニア	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
腸壁気腫症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
裂孔ヘルニア	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	24	(8.3)	24	16.86	24	(8.2)	32	22.20	48	(8.2)	56	19.55
皮膚炎	4	(1.4)	4	2.81	1	(0.3)	1	0.69	5	(0.9)	5	1.75
発疹	3	(1.0)	3	2.11	0				3	(0.5)	3	1.05
脱毛症	3	(1.0)	3	2.11	0				3	(0.5)	3	1.05
接触皮膚炎	2	(0.7)	2	1.41	6	(2.1)	6	4.16	8	(1.4)	8	2.79
皮膚刺激	2	(0.7)	2	1.41	1	(0.3)	1	0.69	3	(0.5)	3	1.05
乾皮症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
内方発育毛	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
斑	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
水疱	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
汗腺炎	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
皮膚乾燥	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
皮膚嚢腫	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
皮膚病変	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
硬化性苔癬	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
紅斑性皮疹	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
冷汗	0				5	(1.7)	9	6.24	5	(0.9)	9	3.14
蕁麻疹	0				3	(1.0)	3	2.08	3	(0.5)	3	1.05
アトピー性皮膚炎	0				2	(0.7)	2	1.39	2	(0.3)	2	0.70
そう痒症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
慢性特発性蕁麻疹	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
毛細血管拡張症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
湿疹	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
紅斑	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
血管浮腫	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
過角化	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21	(7.2)	26	18.27	21	(7.2)	29	20.12	42	(7.2)	55	19.20
口腔咽頭痛	5	(1.7)	5	3.51	3	(1.0)	3	2.08	8	(1.4)	8	2.79
呼吸障害	4	(1.4)	4	2.81	2	(0.7)	2	1.39	6	(1.0)	6	2.09
咳嗽	3	(1.0)	5	3.51	8	(2.7)	9	6.24	11	(1.9)	14	4.89
副鼻腔うっ血	2	(0.7)	2	1.41	1	(0.3)	1	0.69	3	(0.5)	3	1.05
鼻漏	2	(0.7)	2	1.41	6	(2.1)	6	4.16	8	(1.4)	8	2.79
くしゃみ	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
しゃっくり	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
アレルギー性鼻炎	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
上気道咳症候群	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
労作性呼吸困難	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
気管支反応性亢進	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
肺うっ血	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
鼻出血	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
湿性咳嗽	0				2	(0.7)	2	1.39	2	(0.3)	2	0.70
アレルギー性咳嗽	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
咽喉刺激感	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
胸膜炎	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
鼻閉	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
臨床検査	14	(4.8)	15	10.54	13	(4.5)	15	10.41	27	(4.6)	30	10.47
血圧上昇	2	(0.7)	2	1.41	0				2	(0.3)	2	0.70
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
低比重リポ蛋白増加	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
体重増加	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
便潜血陽性	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
心拍数増加	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
心電図異常	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
結核菌群検査陽性	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
肝酵素上昇	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
血中コレステロール増加	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
血中テストステロン減少	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
血中トリグリセリド増加	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
血管造影	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
Ｂ型肝炎ウイルス検査陽性	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0				4	(1.4)	4	2.78	4	(0.7)	4	1.40
ヘモグロビン減少	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
体重減少	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
好酸球数増加	0				1	(0.3)	2	1.39	1	(0.2)	2	0.70
心雑音	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
白血球数減少	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
脂質異常	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
血中ブドウ糖増加	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
血中尿酸増加	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
心臓障害	9	(3.1)	9	6.32	5	(1.7)	6	4.16	14	(2.4)	15	5.24
心室性期外収縮	3	(1.0)	3	2.11	0				3	(0.5)	3	1.05
動悸	1	(0.3)	1	0.70	2	(0.7)	2	1.39	3	(0.5)	3	1.05
右脚ブロック	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
心房細動	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
心拡大	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
心血管障害	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
狭心症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
不安定狭心症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
心不全	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
心筋虚血	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
代謝および栄養障害	8	(2.8)	10	7.03	9	(3.1)	11	7.63	17	(2.9)	21	7.33
低血糖	5	(1.7)	7	4.92	3	(1.0)	4	2.78	8	(1.4)	11	3.84
ビタミンＤ欠乏	1	(0.3)	1	0.70	2	(0.7)	2	1.39	3	(0.5)	3	1.05
低ナトリウム血症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
高尿酸血症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
インスリン抵抗性	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
肥満	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
脱水	0				1	(0.3)	2	1.39	1	(0.2)	2	0.70
高コレステロール血症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
血管障害	6	(2.1)	6	4.22	4	(1.4)	4	2.78	10	(1.7)	10	3.49
高血圧	5	(1.7)	5	3.51	3	(1.0)	3	2.08	8	(1.4)	8	2.79
動脈硬化症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
静脈瘤	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
精神障害	5	(1.7)	5	3.51	6	(2.1)	7	4.86	11	(1.9)	12	4.19
不安	1	(0.3)	1	0.70	4	(1.4)	4	2.78	5	(0.9)	5	1.75
不眠症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
抑うつ気分	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
注意欠如・多動性障害	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
睡眠障害	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
うつ病	0				3	(1.0)	3	2.08	3	(0.5)	3	1.05

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
肝胆道系障害	5	(1.7)	6	4.22	4	(1.4)	4	2.78	9	(1.5)	10	3.49
脂肪肝	3	(1.0)	3	2.11	1	(0.3)	1	0.69	4	(0.7)	4	1.40
肝石灰化	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
胆嚢ポリープ	1	(0.3)	1	0.70	2	(0.7)	2	1.39	3	(0.5)	3	1.05
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
胆嚢障害	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
生殖系および乳房障害	4	(1.4)	4	2.81	4	(1.4)	6	4.16	8	(1.4)	10	3.49
前立腺腫大	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
月経前症候群	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
月経困難症	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
良性前立腺肥大症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
卵巣障害	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
子宮頚外反	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
線維嚢胞性乳腺疾患	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
陰茎痛	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
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	(1.4)	4	2.81	2	(0.7)	3	2.08	6	(1.0)	7	2.44
メラノサイト性母斑	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
甲状腺の良性新生物	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
眼の母斑	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
肝臓血管腫	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
子宮平滑筋腫	0				2	(0.7)	2	1.39	2	(0.3)	2	0.70
腎臓の良性新生物	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
腎および尿路障害	3	(1.0)	3	2.11	3	(1.0)	6	4.16	6	(1.0)	9	3.14
腎臓痛	2	(0.7)	2	1.41	0				2	(0.3)	2	0.70
ミクロアルブミン尿	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
糖尿病性腎症	0				2	(0.7)	2	1.39	2	(0.3)	2	0.70
慢性腎臓病	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
水腎杯	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
腎嚢胞	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
高血圧性腎症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血液およびリンパ系障害	3	(1.0)	3	2.11	3	(1.0)	3	2.08	6	(1.0)	6	2.09
リンパ節炎	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
リンパ節症	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
貧血	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
血小板減少症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
鉄欠乏性貧血	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
免疫系障害	2	(0.7)	2	1.41	1	(0.3)	1	0.69	3	(0.5)	3	1.05
過敏症	2	(0.7)	2	1.41	0				2	(0.3)	2	0.70
季節性アレルギー	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
外科および内科処置	2	(0.7)	2	1.41	0				2	(0.3)	2	0.70
心臓アブレーション	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
皮膚新生物切除	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
耳および迷路障害	2	(0.7)	2	1.41	2	(0.7)	2	1.39	4	(0.7)	4	1.40
感音性難聴	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
耳痛	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
回転性めまい	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
内分泌障害	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
甲状腺機能低下症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	290				292				582			
PYE (years)	142.31				144.12				286.43			
Events	11	(3.8)	15	10.54	7	(2.4)	9	6.24	18	(3.1)	24	8.38
代謝および栄養障害	4	(1.4)	6	4.22	1	(0.3)	1	0.69	5	(0.9)	7	2.44
低血糖	4	(1.4)	6	4.22	0				4	(0.7)	6	2.09
肥満	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
感染症および寄生虫症	2	(0.7)	3	2.11	2	(0.7)	2	1.39	4	(0.7)	5	1.75
ウイルス性気道感染	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
大腸菌性膀胱炎	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
神経系障害	2	(0.7)	2	1.41	1	(0.3)	1	0.69	3	(0.5)	3	1.05
低血糖性痙攣	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
頭蓋内出血	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
傷害、中毒および処置合併症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
製品適用過誤	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
外科および内科処置	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
心臓アブレーション	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
生殖系および乳房障害	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
良性前立腺肥大症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
胃腸障害	1	(0.3)	1	0.70	2	(0.7)	2	1.39	3	(0.5)	3	1.05
嘔吐	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
痔核	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
腰ヘルニア	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
心臓障害	0				1	(0.3)	2	1.39	1	(0.2)	2	0.70
不安定狭心症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
心筋虚血	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
臨床検査	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
血中ブドウ糖増加	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	290				292				582			
PYE (years)	142.31				144.12				286.43			
Events	37	(12.8)	46	32.32	21	(7.2)	49	34.00	58	(10.0)	95	33.17
傷害、中毒および処置合併症	11	(3.8)	12	8.43	0				11	(1.9)	12	4.19
偶発的過量投与	4	(1.4)	5	3.51	0				4	(0.7)	5	1.75
処方に基づく過量投与	3	(1.0)	3	2.11	0				3	(0.5)	3	1.05
誤用量投与	3	(1.0)	3	2.11	0				3	(0.5)	3	1.05
製品適用過誤	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
眼障害	7	(2.4)	7	4.92	2	(0.7)	2	1.39	9	(1.5)	9	3.14
糖尿病網膜症	4	(1.4)	4	2.81	1	(0.3)	1	0.69	5	(0.9)	5	1.75
黄斑浮腫	2	(0.7)	2	1.41	0				2	(0.3)	2	0.70
霧視	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
非増殖性網膜症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
神経系障害	7	(2.4)	10	7.03	6	(2.1)	13	9.02	13	(2.2)	23	8.03
頭痛	3	(1.0)	3	2.11	0				3	(0.5)	3	1.05
低血糖性痙攣	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
意識消失	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
注意力障害	1	(0.3)	3	2.11	0				1	(0.2)	3	1.05
浮動性めまい	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	2	1.39	2	(0.3)	3	1.05
片頭痛	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
振戦	0				2	(0.7)	8	5.55	2	(0.3)	8	2.79
低血糖性意識消失	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				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	4	(1.4)	4	2.81	4	(1.4)	19	13.18	8	(1.4)	23	8.03
医療機器使用部位血腫	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
注射部位蕁麻疹	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
空腹	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	2	1.39	2	(0.3)	3	1.05
顔面腫脹	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
倦怠感	0				1	(0.3)	15	10.41	1	(0.2)	15	5.24
注射部位疼痛	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
注射部位腫瘤	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
代謝および栄養障害	4	(1.4)	6	4.22	4	(1.4)	5	3.47	8	(1.4)	11	3.84
低血糖	4	(1.4)	6	4.22	3	(1.0)	4	2.78	7	(1.2)	10	3.49
肥満	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
胃腸障害	2	(0.7)	2	1.41	1	(0.3)	1	0.69	3	(0.5)	3	1.05
消化不良	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
胃食道逆流性疾患	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
腹部膨満	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
感染症および寄生虫症	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
鼻炎	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
生殖系および乳房障害	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
前立腺腫大	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)	1	0.70	2	(0.7)	3	2.08	3	(0.5)	4	1.40
紅斑性皮疹	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
冷汗	0				2	(0.7)	3	2.08	2	(0.3)	3	1.05
精神障害	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
抑うつ気分	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
臨床検査	1	(0.3)	1	0.70	3	(1.0)	4	2.78	4	(0.7)	5	1.75
体重増加	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
好酸球数増加	0				1	(0.3)	2	1.39	1	(0.2)	2	0.70
白血球数減少	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
肝酵素上昇	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
関節リウマチ	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	290				292				582			
PYE (years)	142.31				144.12				286.43			
Events	9	(3.1)	10	7.03	4	(1.4)	5	3.47	13	(2.2)	15	5.24
代謝および栄養障害	3	(1.0)	4	2.81	0				3	(0.5)	4	1.40
低血糖	3	(1.0)	4	2.81	0				3	(0.5)	4	1.40
神経系障害	3	(1.0)	3	2.11	2	(0.7)	2	1.39	5	(0.9)	5	1.75
低血糖性痙攣	1	(0.3)	1	0.70	1	(0.3)	1	0.69	2	(0.3)	2	0.70
意識消失	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
頭蓋内出血	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
低血糖性意識消失	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
傷害、中毒および処置合併症	2	(0.7)	2	1.41	0				2	(0.3)	2	0.70
処置による疼痛	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
製品適用過誤	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
免疫系障害	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
過敏症	1	(0.3)	1	0.70	0				1	(0.2)	1	0.35
心臓障害	0				1	(0.3)	2	1.39	1	(0.2)	2	0.70
不安定狭心症	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
心筋虚血	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35
関節痛	0				1	(0.3)	1	0.69	1	(0.2)	1	0.35

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

2.7.6.18.3　有害事象（日本人集団）に関する表

4625 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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	32				48				80			
PYE (years)	16.05				24.08				40.13			
Events	25	(78.1)	71	442.39	37	(77.1)	203	843.04	62	(77.5)	274	682.80
一般・全身障害および投与部位の状態	9	(28.1)	11	68.54	13	(27.1)	58	240.87	22	(27.5)	69	171.95
医療機器使用部位発疹	3	(9.4)	3	18.69	4	(8.3)	4	16.61	7	(8.8)	7	17.44
発熱	3	(9.4)	3	18.69	4	(8.3)	4	16.61	7	(8.8)	7	17.44
医療機器使用部位皮膚炎	2	(6.2)	2	12.46	2	(4.2)	3	12.46	4	(5.0)	5	12.46
倦怠感	1	(3.1)	1	6.23	3	(6.2)	44	182.73	4	(5.0)	45	112.14
末梢性浮腫	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
空腹	1	(3.1)	1	6.23	1	(2.1)	2	8.31	2	(2.5)	3	7.48
医療機器使用部位そう痒感	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
眼障害	9	(28.1)	10	62.31	7	(14.6)	8	33.22	16	(20.0)	18	44.86
糖尿病網膜症	5	(15.6)	5	31.15	3	(6.2)	3	12.46	8	(10.0)	8	19.94
白内障	2	(6.2)	2	12.46	1	(2.1)	1	4.15	3	(3.8)	3	7.48
結膜出血	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
角膜びらん	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
霧視	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
硝子体剥離	0				2	(4.2)	2	8.31	2	(2.5)	2	4.98
緑内障	0				2	(4.2)	2	8.31	2	(2.5)	2	4.98
感染症および寄生虫症	6	(18.8)	6	37.38	8	(16.7)	8	33.22	14	(17.5)	14	34.89
上咽頭炎	2	(6.2)	2	12.46	4	(8.3)	4	16.61	6	(7.5)	6	14.95
咽頭炎	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
外陰部炎	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
結膜炎	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
胃腸炎	1	(3.1)	1	6.23	1	(2.1)	1	4.15	2	(2.5)	2	4.98
歯周炎	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
気管支炎	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
膀胱炎	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	5	(15.6)	5	31.15	10	(20.8)	16	66.45	15	(18.8)	21	52.33
皮膚炎	3	(9.4)	3	18.69	1	(2.1)	1	4.15	4	(5.0)	4	9.97
乾皮症	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
皮膚乾燥	1	(3.1)	1	6.23	1	(2.1)	1	4.15	2	(2.5)	2	4.98
冷汗	0				5	(10.4)	9	37.38	5	(6.2)	9	22.43
接触皮膚炎	0				4	(8.3)	4	16.61	4	(5.0)	4	9.97
皮膚嚢腫	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
心臓障害	4	(12.5)	4	24.92	2	(4.2)	2	8.31	6	(7.5)	6	14.95
心室性期外収縮	2	(6.2)	2	12.46	0				2	(2.5)	2	4.98
心房細動	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
心拡大	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
動悸	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
右脚ブロック	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
筋骨格系および結合組織障害	4	(12.5)	5	31.15	10	(20.8)	12	49.84	14	(17.5)	17	42.36
四肢痛	2	(6.2)	2	12.46	1	(2.1)	1	4.15	3	(3.8)	3	7.48
滑液嚢腫	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
筋肉痛	1	(3.1)	1	6.23	3	(6.2)	4	16.61	4	(5.0)	5	12.46
関節炎	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
関節痛	0				2	(4.2)	2	8.31	2	(2.5)	2	4.98
筋骨格硬直	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
結節性変形性関節症	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
背部痛	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
関節リウマチ	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
関節周囲炎	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃腸障害	4	(12.5)	5	31.15	7	(14.6)	12	49.84	11	(13.8)	17	42.36
上腹部痛	1	(3.1)	1	6.23	1	(2.1)	1	4.15	2	(2.5)	2	4.98
慢性胃炎	1	(3.1)	1	6.23	2	(4.2)	2	8.31	3	(3.8)	3	7.48
胃炎	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
胃食道逆流性疾患	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
軟便	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
悪心	0				2	(4.2)	2	8.31	2	(2.5)	2	4.98
胃ポリープ	0				2	(4.2)	2	8.31	2	(2.5)	2	4.98
びらん性胃炎	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
下痢	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
嘔吐	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
消化不良	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
痔核	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
神経系障害	3	(9.4)	13	81.00	9	(18.8)	59	245.02	12	(15.0)	72	179.42
振戦	1	(3.1)	1	6.23	2	(4.2)	49	203.49	3	(3.8)	50	124.60
注意力障害	1	(3.1)	9	56.08	0				1	(1.2)	9	22.43
浮動性めまい	1	(3.1)	2	12.46	2	(4.2)	3	12.46	3	(3.8)	5	12.46
糖尿病性ニューロパチー	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
頭痛	0				4	(8.3)	5	20.76	4	(5.0)	5	12.46
体位性めまい	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
感覚鈍麻	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
肝胆道系障害	3	(9.4)	3	18.69	2	(4.2)	2	8.31	5	(6.2)	5	12.46
脂肪肝	2	(6.2)	2	12.46	0				2	(2.5)	2	4.98
肝石灰化	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
胆嚢ポリープ	0				2	(4.2)	2	8.31	2	(2.5)	2	4.98
代謝および栄養障害	2	(6.2)	2	12.46	4	(8.3)	6	24.92	6	(7.5)	8	19.94
低血糖	1	(3.1)	1	6.23	2	(4.2)	3	12.46	3	(3.8)	4	9.97
高尿酸血症	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
肥満	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
脱水	0				1	(2.1)	2	8.31	1	(1.2)	2	4.98

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

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

	Ico				IDeg				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）	2	(6.2)	2	12.46	1	(2.1)	2	8.31	3	(3.8)	4	9.97
甲状腺の良性新生物	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
肝臓血管腫	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
子宮平滑筋腫	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
腎臓の良性新生物	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
血管障害	2	(6.2)	2	12.46	1	(2.1)	1	4.15	3	(3.8)	3	7.48
高血圧	2	(6.2)	2	12.46	1	(2.1)	1	4.15	3	(3.8)	3	7.48
傷害、中毒および処置合併症	1	(3.1)	1	6.23	5	(10.4)	7	29.07	6	(7.5)	8	19.94
挫傷	1	(3.1)	1	6.23	1	(2.1)	1	4.15	2	(2.5)	2	4.98
ワクチン接種合併症	0				3	(6.2)	5	20.76	3	(3.8)	5	12.46
顔面損傷	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
外科および内科処置	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
心臓アブレーション	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
耳および迷路障害	1	(3.1)	1	6.23	1	(2.1)	1	4.15	2	(2.5)	2	4.98
感音性難聴	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
回転性めまい	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0				3	(6.2)	3	12.46	3	(3.8)	3	7.48
アレルギー性咳嗽	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
アレルギー性鼻炎	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
湿性咳嗽	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
腎および尿路障害	0				2	(4.2)	2	8.31	2	(2.5)	2	4.98
糖尿病性腎症	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
腎嚢胞	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
臨床検査	0				2	(4.2)	2	8.31	2	(2.5)	2	4.98
ヘモグロビン減少	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
血中尿酸増加	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
生殖系および乳房障害	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
月経前症候群	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
精神障害	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
うつ病	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49

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

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	32				48				80			
PYE (years)	16.05				24.08				40.13			
Events	1	(3.1)	1	6.23	2	(4.2)	2	8.31	3	(3.8)	3	7.48
外科および内科処置	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
心臓アブレーション	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
代謝および栄養障害	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
肥満	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
胃腸障害	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
痔核	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49

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

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	32				48				80			
PYE (years)	16.05				24.08				40.13			
Events	6	(18.8)	8	49.85	10	(20.8)	35	145.35	16	(20.0)	43	107.16
眼障害	3	(9.4)	3	18.69	0				3	(3.8)	3	7.48
糖尿病網膜症	2	(6.2)	2	12.46	0				2	(2.5)	2	4.98
霧視	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(3.1)	1	6.23	2	(4.2)	17	70.60	3	(3.8)	18	44.86
空腹	1	(3.1)	1	6.23	1	(2.1)	2	8.31	2	(2.5)	3	7.48
倦怠感	0				1	(2.1)	15	62.29	1	(1.2)	15	37.38
神経系障害	1	(3.1)	3	18.69	3	(6.2)	10	41.53	4	(5.0)	13	32.40
注意力障害	1	(3.1)	3	18.69	0				1	(1.2)	3	7.48
振戦	0				2	(4.2)	8	33.22	2	(2.5)	8	19.94
浮動性めまい	0				1	(2.1)	2	8.31	1	(1.2)	2	4.98
胃腸障害	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
胃食道逆流性疾患	1	(3.1)	1	6.23	0				1	(1.2)	1	2.49
代謝および栄養障害	0				3	(6.2)	4	16.61	3	(3.8)	4	9.97
低血糖	0				2	(4.2)	3	12.46	2	(2.5)	3	7.48
肥満	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
皮膚および皮下組織障害	0				2	(4.2)	3	12.46	2	(2.5)	3	7.48
冷汗	0				2	(4.2)	3	12.46	2	(2.5)	3	7.48
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49
関節リウマチ	0				1	(2.1)	1	4.15	1	(1.2)	1	2.49

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

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

There is no data for this output

2.7.6.19 NN1436-4625（延長パートを含む、52 週）

2.7.6.19.1 臨床試験概要

治験の標題

成人 1 型糖尿病患者を対象とした、インスリン アスパルトの併用下でのインスリン デグルデク 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較したインスリン イコデク週 1 回投与の有効性及び安全性（ONWARDS 6）

1 型糖尿病患者を対象とした、食事時インスリンを併用した時の新規の週 1 回投与インスリンであるインスリン イコデクと既存の毎日投与するインスリンであるインスリン デグルデクを比較する試験（ONWARDS 6）

試験 ID

NN1436-4625

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT04848480

Paediatric status：
該当なし

UTN：
U1111-1251-7315

IND number：
137406

EudraCT number：
2020-002374-27

Japanese registration number
jRCT2031210031

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

治験依頼者の名称

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

本試験は以下の 12 ヵ国で実施された

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
オーストリア	6	6	0
カナダ	5	5	0
ドイツ	8	8	1
インド	6	6	0
イタリア	5	5	0
日本	7	7	0
オランダ	3	3	3
ロシア	10	10	4[a]
スペイン	4	4	0

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
トルコ	7	7	0
英国	8	8	0
米国	29	28	0
合計	**98**	**97**	**6[a]**

[a] 4 施設について規制当局に申請し、承認を受けた。この場合、中央倫理委員会への申請及び承認はロシアでは該当しない。

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：2021 年 4 月 30 日
Primary completion date：2022 年 4 月 28 日
終了日：2022 年 12 月 2 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。この時点で、最後に収集した薬物動態、抗体及び過敏症評価用検体のデータを登録するためにデータベースの固定解除が計画されていた。延長パートのデータベースロックの後にもデータベースの固定解除が計画されていたが、データベースの固定はすでに解除されていた。

ARGUS 安全性データベースにおけるデータの cut-off date は 2022 年 12 月 22 日であった。

主要パートのデータベースロックは 2022 年 5 月 19 日に実施し、これ以降は無作為割り付けコードの盲検は解除された。

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、成人 1 型糖尿病患者を対象として、インスリン アスパルトの併用下でインスリン イコデク週 1 回投与の効果及び安全性をインスリン デグルデク 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較検討するために計画された 26 週間に、26 週間の延長パートを追加した試験であった。本試験の主要パートは最初の 26 週間であり、終了後に主要解析を行うこととした。26 週間の延長パートでは、長期安全性を評価し、長期曝露データを収集することを主な目的とした。

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及びベネフィットについて説明を行い、同意を得た。

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：

1 型糖尿病患者を対象として、インスリン アスパルトの併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する効果を検証する。効果の検証は、インスリン アスパルトの併用下でインスリン イコデク週 1 回投与とインスリン デグルデク 1 日 1 回投与における、ベースラインから 26 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：

1 型糖尿病患者を対象として、インスリン アスパルトの併用下でのインスリン イコデク週 1 回投与の安全性及び患者報告アウトカムをインスリン デグルデク 1 日 1 回投与と比較する。26 週間の延長パートでは、長期安全性を評価し、長期曝露データを収集することを主な目的とした。

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）から 26 週まで	%
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	ベースライン（0 週）から 52 週まで	%
空腹時血糖値の変化量	ベースライン（0 週）から 26 週まで	mmol/L
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]	22 週から 26 週まで	%（測定値の割合）
糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）の総治療満足度の変化量	ベースライン（0 週）から 26 週まで	0～36 のスコア 6 項目の質問に対して 0～6のスコアで回答。スコアが高いほど治療満足度が高い。
安全性に関する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）から 26 週まで	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）から 26 週まで	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）から 26 週まで	件
臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）〔<3.0 mmol/L（54 mg/dL）、自己血糖測定器により確認〕又は重大な夜間低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン（0 週）から 26 週まで	件
重大な低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン（0 週）から 57 週まで	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）から 57 週まで	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）から 57 週まで	件
臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）〔<3.0 mmol/L（54 mg/dL）、自己血糖測定器により確認〕又は重大な夜間低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン（0 週）から 57 週まで	件

エンドポイント

エンドポイント名	期間	単位
血糖値が 3.0 mmol/L（54 mg/dL）未満の時間 [a]	22 週から 26 週まで	%（測定値の割合）
血糖値が 10 mmol/L（180 mg/dL）超の時間 [a]	22 週から 26 週まで	%（測定値の割合）
1 週間あたりの平均インスリン投与量	24 週から 26 週まで	単位
1 週間あたりの平均インスリン投与量	50 週から 52 週まで	単位
体重の変化量	ベースライン（0 週）から 26 週まで	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）から 52 週まで	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）から 52 週まで	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）から 52 週まで	件
臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）〔<3.0 mmol/L（54 mg/dL）、自己血糖測定器により確認〕又は重大な夜間低血糖（レベル 3）の発現件数	ベースライン（0 週）から 52 週まで	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 26 週までの変化量のインスリン イコデクとインスリン デグルデクの治療間差で定義される、「治療方針」estimand とした。中間事象（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）。延長パートに関連する補足的セカンダリーエンドポイントは、主要 estimand のフレームワークで評価した。

統計手法

解析対象集団

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

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 56）
- 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
- 26 週（来院 28）

ベースライン評価は常に on-treatment 観察期間に含まれた。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。

<u>被験者数の設定</u>

被験者数は、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、HbA1c の変化量における非劣性（非劣性マージン：0.3%）を検証するための検出力 90%を有するように設定した。プライマリーエンドポイントの算出のために利用可能なすべてのデータポイントを主要解析に用いることとした。これに基づき、以下の治療効果を仮定した。

1 型糖尿病患者におけるインスリン デグルデク 100 単位/mL の試験（NN1250-3583、NN1250-3770 及び NN1250-3995）において、最初の 26 週間における治療及び／又は試験からの脱落率はそれぞれ約 9%、12%及び 15%であった。治験の継続に関して過去の試験以上に注力していることを考慮すると、本試験において 26 週より前に中間事象が発現する被験者の割合は 10%と予想された。

無作為割り付けさ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又は治験から中止・脱落した被験者では、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、26 週より前に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%と仮定された。

1 型糖尿病患者を対象としたインスリン デグルデクの試験（NN1250-3583、NN1250-3770 及び NN1250-3995）の結果〔標準偏差（SD）はそれぞれ 0.9%、0.9%及び 0.93%〕に基づき、SD を 1.0%と仮定した。

上記の仮定及び要件から、580 例をいずれかの治験薬に無作為に割り付けることとした。これにより、非劣性を検証するために十分な検出力（90%）が確保される。

スクリーニング不適格例の割合を 25%と仮定して、580 例をいずれかの治験薬に無作為割り付けするために、約 774 例をスクリーニングすることとした。

治験実施計画書に示し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。

<u>統計的仮説</u>

主要な仮説は、HbA1c のベースラインから 26 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 デグルデク 1 日 1 回投与に対する非劣性とした。非劣性マージンは事前に 0.3%に設定した。

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 26 週までの変化量のインスリン イコデクと 1 日 1 回投与のインスリン デグルデク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）治験への参加の中止（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）。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。

中間事象の発現のあった被験者は、来院 28 における HbA1c の評価を行うため、治験への参加を継続することが推奨された。

統計解析

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、無作為割り付けされた治療、地域及び層別因子〔試験参加前のインスリン治療及びスクリーニング時の HbA1c（8%未満又は 8%以上）〕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）モデルにより解析した。50 週から 52 週までの 1 週間あたりの平均インスリン投与量（Basal インスリン、Bolus インスリン及び総インスリン）の解析では、対数変換を適用した。

血糖値の目標範囲内（3.9～10.0 mmol/L）時間（time in range）及び血糖値が 10 mmol/L 超の時間は、他の連続値のエンドポイントと同じ固定効果を用いて分散分析（ANOVA）モデルにより解析した。

血糖値が 3.0 mmol/L 未満の時間は、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、ベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルにより解析した。

低血糖は、対数リンク関数を仮定し、on-treatment 観察期間及び低血糖の発現件数を補完した欠測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、52 週の来院より前に無作為割り付けされた治療を中止し、52 週の来院の測定値を有する被験者から、多重補完法により補完した。意味のある補完を行うには補完モデルのデータ量が不十分である場合には、補完モデルを単純化するか、代わりに return-to-baseline 補完法を用いることとした。

ベースラインでのデータ収集が計画されていた補足的セカンダリーエンドポイントの欠測値は、return-to-baseline 多重補完法により補完した。ベースラインの評価が行われなかった補足的セカンダリーエンドポイントについては、試験を完了し、52 週の測定値を有する対照群の被験者から補完した。

低血糖の欠測データについては、事後調査来院 2 以前の単位時間あたりの発現件数はそれぞれの投与群の単位時間あたりの発現件数、事後調査来院 2 以降の単位時間あたりの発現件数は対照群の単位時間あたりの発現件数と等しいと仮定する多重補完法により補完した。

52 週で収集した評価項目

52 週で収集した評価項目について、上述されていない項目については 26 週と同じ手法で要約及び解析した。ただし、非劣性検定に関する手順は適用しなかった

治験実施計画書で計画されていた統計解析の変更

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

- 解析対象集団の項に、無作為割り付けされなかったが治験薬の投与を受けた被験者に関する記述を追加した。

- 全般的考察の項において、ベースラインの定義を更新し、0 週（来院 2）をベースラインとみなし、この時点のデータが入手できない場合は 0 週（来院 2）以前の直近の測定値をベースライン値として用いることを明確にした。この項では、補完におけるシード値も追加した。
- 主要な解析手法について、補完のためのデータ量が不十分であった場合の補完の代替手法に関する記述を追加した。
- 安全性に関するエンドポイントの項において、層別因子の記載が欠落していたため、血糖値が 3.0 mmol/L 未満の時間及び 10.0 mmol/L 超の時間の代替の解析に関する記述を修正した。1 週間あたりの総インスリン投与量及び体重の解析に関する記述に明確な説明を追加した。
- 探索的エンドポイントの解析に関する記述を追加した。
- このほかに、データの報告及び提示に関する詳細とともに、追加の解析及び評価について解析計画書に追加した。
- プライマリーエンドポイントの統計解析は主要な補完手法で実施した。
- 血糖値が目標範囲未満であった時間（time below range）については、多くの被験者で 0%であったため、負の二項分布モデルを用いた。
- 発現件数が少なかったことによる収束の問題により、重大な夜間低血糖（レベル 3）の統計解析は実施しなかった。

治験方法

試験期間は約 59 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、26 週間の無作為割り付けされた治験薬の投与期間、26 週間の延長パート期間及び 5 週間の事後調査期間から構成された。最初の 26 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の解析を行うこととした。本試験の延長パートは、安全性に関する補足的エンドポイント及び探索的エンドポイントを評価するために計画した。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。被験者は、事後調査期間を含む全試験期間を通して CGM を使用することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

580 例の被験者を治験薬に無作為に割り付けるため、約 774 例をスクリーニングする計画であった。計 582 例の被験者を無作為に割り付け、582 例が治験薬の投与を受けた。

被験者の内訳

	Ico		IDeg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Screened					655	
Screen failures					62	
Withdrawn prior to randomisation					11	
Randomised	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Exposed	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Permanent discontinuation of trial product	28	(9.7)	14	(4.8)	42	(7.2)
Permanent discontinuation of trial product and not withdrawn from trial during the treatment period	12	(4.1)	4	(1.4)	16	(2.7)
Adverse event	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Hypoglycaemic episode	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Protocol deviation	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Violation of the in- and/or exclusion criteria	1	(0.3)	0		1	(0.2)
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	0		0		0	
Pregnancy	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
Site closure	0		0		0	
Epi/pandemic	0		0		0	
Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability	0		0		0	
Other	7	(2.4)	3	(1.0)	10	(1.7)
Permanent discontinuation of trial product and withdrawn from trial during the treatment period	16	(5.5)	10	(3.4)	26	(4.5)
Adverse event	1	(0.3)	1	(0.3)	2	(0.3)
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	0		0		0	
Lost to follow-up	0		1	(0.3)	1	(0.2)
Pregnancy	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Site closure	0		0		0	
Epi/pandemic	0		0		0	
Withdrawal of consent	5	(1.7)	4	(1.4)	9	(1.5)
Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability	0		0		0	
Other	9	(3.1)	4	(1.4)	13	(2.2)
Withdrawn from trial	16	(5.5)	11	(3.8)	27	(4.6)
Withdrawal of consent by subject	13	(4.5)	9	(3.1)	22	(3.8)
Lost to follow-up	1	(0.3)	2	(0.7)	3	(0.5)
Investigator decision	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Death	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Site closure	0		0		0	
Epi/pandemic	0		0		0	
Completed week 52 visit	274	(94.5)	282	(96.6)	556	(95.5)
Completed week 52 visit without permanent discontinuation of trial product	262	(90.3)	278	(95.2)	540	(92.8)
Completed week 52 visit after permanent discontinuation of trial product	12	(4.1)	4	(1.4)	16	(2.7)
Full analysis set (FAS)	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Safety analysis set (SAS)	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(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 1 年以上前に 1 型糖尿病と診断されている被験者
3. スクリーニングの 1 年以上前から、頻回インスリン注射療法（Basal 及び Bolus インスリンアナログ製剤による治療）を行っている被験者
4. スクリーニング時の HbA1c が 10.0%未満の被験者（中央検査機関の結果に基づく）

主な除外基準：

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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。被験者は無作為割り付け前のインスリン療法及び HbA1c 値により、無作為割り付け時（来院 2）において初回投与量として「無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量」＋「無作為割り付け前の Basal インスリンの 1 日総投与量の 7 倍量の 50%又は 100%に相当する量」の投与を受けることとした。次の週（来院 3）の投与は、1 日総投与量の 7 倍量とした。来院 3 以降は、投与量調節アルゴリズムに従って治験薬の投与量を週 1 回調節するよう治験責任医師に指示した。

対照薬

インスリン デグルデク 100 単位/mL（3 mL）は PDS290 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。使用中の Basal インスリンからの切り替えは、各国の添付文書に従って行った。治験実施計画書の投与量調節ガイドラインに詳細に記載されているように、朝食前の血糖自己測定値に基づき投与量を調節した。

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	treat-to-target	KX51293	2022 年 12 月 8 日
		MX51691	2024年7月18日
インスリン デグルデク 100 単位/mL、3 mL	treat-to-target	LP57339	2023年8月17日
		LP55775	2023年6月12日
		LP55610	2023年5月4日

投与期間

投与期間は 52 週間であり、被験者はインスリン イコデクの週 1 回投与又はインスリン デグルデクの 1 日 1 回投与を受けた。

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、試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		IDeg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	290		292		582	
Age group						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
18<= to <65 years	267	(92.1)	271	(92.8)	538	(92.4)
65<= to <75 years	20	(6.9)	18	(6.2)	38	(6.5)
Elderly (75<= years)	3	(1.0)	3	(1.0)	6	(1.0)
Age group (EudraCT)						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
18<= to <65 years	267	(92.1)	271	(92.8)	538	(92.4)
65<= years	23	(7.9)	21	(7.2)	44	(7.6)
Sex						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Female	125	(43.1)	120	(41.1)	245	(42.1)
Male	165	(56.9)	172	(58.9)	337	(57.9)
Region						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Asia	48	(16.6)	68	(23.3)	116	(19.9)
Europe	136	(46.9)	139	(47.6)	275	(47.3)
North America	106	(36.6)	85	(29.1)	191	(32.8)
Country/area of residence						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Austria	10	(3.4)	5	(1.7)	15	(2.6)
Canada	21	(7.2)	8	(2.7)	29	(5.0)
Germany	24	(8.3)	22	(7.5)	46	(7.9)
India	16	(5.5)	20	(6.8)	36	(6.2)
Italy	17	(5.9)	18	(6.2)	35	(6.0)
Japan	32	(11.0)	48	(16.4)	80	(13.7)
Netherlands	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
Russia	29	(10.0)	38	(13.0)	67	(11.5)
Spain	16	(5.5)	13	(4.5)	29	(5.0)
Turkey	16	(5.5)	15	(5.1)	31	(5.3)
United Kingdom	20	(6.9)	25	(8.6)	45	(7.7)
United States	85	(29.3)	77	(26.4)	162	(27.8)
Ethnicity						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Hispanic or Latino	10	(3.4)	10	(3.4)	20	(3.4)
Not Hispanic or Latino	280	(96.6)	282	(96.6)	562	(96.6)
Race						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Asian	51	(17.6)	72	(24.7)	123	(21.1)
Black Or African American	9	(3.1)	2	(0.7)	11	(1.9)
White	230	(79.3)	218	(74.7)	448	(77.0)
Smoker status						
N	290	(100.0)	292	(100.0)	582	(100.0)
Current smoker	37	(12.8)	47	(16.1)	84	(14.4)
Previous smoker	54	(18.6)	53	(18.2)	107	(18.4)
Never smoked	199	(68.6)	192	(65.8)	391	(67.2)

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

有効性の結果

有効性の結果から得られた結論を以下に示す。

- ベースラインから 26 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-0.47%、インスリン デグルデク群で-0.51%であり、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性が検証された。
  - 投与群間の差の推定値：0.05%（95%信頼区間：-0.13; 0.23）
- 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-0.37%、インスリン デグルデク群で-0.54%であり、投与群間の差は統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった。
  - 投与群間の差の推定値：0.17%（95%信頼区間：0.02; 0.31）

- 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 57.26%、インスリン デグルデク群で 59.60%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：-2.42%（95%信頼区間：-4.90; 0.07）
- 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 0.84%、インスリン デグルデク群で 0.80%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：1.02（95%信頼区間：0.80; 1.30）
- 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 39.32%、インスリン デグルデク群で 37.25%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：2.27%（95%信頼区間：-0.39; 4.94）
- 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 33.92%、インスリン デグルデク群で 36.99%であった。HbA1c 7.0%未満達成に関するオッズについて、投与群間で統計的に有意な差はみられなかった。
  - オッズ比の推定値：0.87（95%信頼区間：0.57; 1.33）
- 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 14.65%、インスリン デグルデク群で 18.11%であった。HbA1c 6.5%以下達成に関するオッズについて、投与群間で統計的に有意な差はみられなかった。
  - オッズ比の推定値：0.78（95%信頼区間：0.48; 1.24）
- 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-0.58 mmol/L、インスリン デグルデク群で-1.88 mmol/L であった。投与群間の差は統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった。
  - 投与群間の差の推定値：1.30（95%信頼区間：0.73; 1.86）
- ベースラインから52週までのDTSQの総治療満足度の変化量の推定値は、インスリン イコデク群で 1.41、インスリン デグルデク群で 3.00 であった。投与群間の差は統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった。
  - 投与群間の差の推定値：-1.59（95%信頼区間：-2.51; -0.67）

安全性の結果

安全性の結果から得られた結論を以下に示す。

- 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 310.14 単位、インスリン デグルデク群で 328.90 単位であった。投与群間で統計的な有意差は認められなかった。
  - 投与群間の比の推定値：0.94（95%信頼区間：0.88; 1.01）
- 50 週から 52 週までの 1 週間あたりの平均総 Basal インスリン投与量の推定値は、インスリン イコデク群で 169.47 単位、インスリン デグルデク群で 152.78 単位であった。Basal インスリン投与量は、インスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。
  - 投与群間の比の推定値：1.11（95%信頼区間：1.04; 1.18）
- 50 週から 52 週までの 1 週間あたりの平均総 Bolus インスリン投与量の推定値は、インスリン イコデク群で 135.72 単位、インスリン デグルデク群で 161.25 単位であった。Bolus インスリン投与量は、インスリン イコデク群で統計的に有意に少なかった。
  - 投与群間の比の推定値：0.84（95%信頼区間：0.76; 0.93）
- 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+1.25 kg、インスリン デグルデク群で+1.67 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：−0.42 kg（95%信頼区間：-1.20; 0.37）
- On-treatment 観察期間において、インスリン イコデク群で 56 件、インスリン デグルデク群で 25 件の重大な低血糖（レベル 3）が発現した。単位時間あたりの重大な低血糖（レベル 3）の発現件数について、投与群間で統計的な有意差は認められなかった。
  - 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：1.88（95%信頼区間：0.48; 7.36）

- On-treatment 観察期間における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 1681.44 件、インスリン デグルデク群で 908.00 件であった。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、統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった。
  - 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：1.79（95%信頼区間：1.48; 2.18）
- 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 1700.10 件、インスリン デグルデク群で 916.07 件であった。重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった。
  - 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：1.80（95%信頼区間：1.48; 2.18）
- On-treatment 観察期間における重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）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 289.85 件、インスリン デグルデク群で 149.23 件であった。重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数は、統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった。
  - 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：1.89（95%信頼区間：1.44; 2.48）
- 本試験の延長パートではインスリン 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 39件の重篤な有害事象が発現し、そのうち 15 件はインスリン イコデクとの因果関係が「あり」又は「可能性あり」と判定された。
  - インスリン デグルデク群では 25件の重篤な有害事象が発現し、そのうち 4件はインスリン デグルデクとの因果関係が「可能性あり」と判定された。
- 重篤な有害事象の発現件数の違いは、主にインスリン イコデクの投与を受けた被験者においてより多くの重篤な低血糖が報告されたことによるものであった。
- 死亡に至った事象は、インスリン イコデク群の 1 例に発現した。
- 抗インスリン イコデク抗体（抗薬物抗体）産生に関連する安全性の懸念は認められなかった。ほぼすべての抗薬物抗体陽性検体は、ヒトインスリンとの交叉反応性が認められた。安全性又は有効性に関するパラメータに対して、臨床的に問題となる抗薬物抗体の影響は特定されなかった。
- 投薬過誤（誤使用及び乱用を含む）：インスリン イコデク群で 18 件、インスリン デグルデク群で 8 件の事象が発現した。
  - インスリン イコデク群における大部分の投薬過誤の事象（18 **件中** 15 **件**）が主要パートの投与 8 日目（Day 8）までに発現しており、これはインスリン イコデク群の被験者が初回投与時に増量した用量の投与を受けた時期と一致していた。

結論

Basal-Bolus 療法により治療中の 1 型糖尿病患者を対象として、インスリン イコデク週 1 回投与とインスリン デグルデク 1 日 1 回投与を比較する試験における 52 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 52 週までの HbA1cの変化量について、2 つの投与群間でインスリン デグルデクを支持する統計的な有意差が認められた。
- ベースラインから 57 週までの重大なすべての低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となるすべての低血糖（レベル 2）及び重大な夜間低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる夜間低血糖（レベル 2）の単位時間あたりの発現件数について、インスリン デグルデクを支持する統計的な有意差が認められた。
- 血糖値の目標範囲内（3.9-10.0 mmol/L）時間（time in range）、血糖値が 3.0 mmol/L 未満の時間及び血糖値が 10.0 mmol/L 超の時間について、投与群間で統計的な有意差は認められなかった。
- 本試験の延長パートにおいて、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。

本試験の主要パートで認められたように、以下の結論が得られた：

- 空腹時血糖値の低下量は、統計的に有意にインスリン デグルデクを支持する結果であった。
- 1 週間あたりの総インスリン 投与量について、統計的に有意な差は認められなかった。
- 1 週間あたりの Basal インスリン投与量は、統計的に有意にインスリン イコデク群で多かった。
- 1 週間あたりの Bolus インスリン投与量は、統計的に有意にインスリン イコデク群で少なかった。
- 体重の変化量について、統計的に有意な差は認められなかった。
- 重大な低血糖（レベル 3）の単位時間あたりの発現件数について、統計的に有意な差は認められなかった。

報告書作成日及び版番号

2023 年 3 月 17 日、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 に従って実施した。

2.7.6.19.2　有害事象（全集団）に関する表

4625 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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	290				292				582			
PYE (years)	300.16				309.58				609.74			
Events	240	(82.8)	965	321.50	236	(80.8)	1146	370.18	476	(81.8)	2111	346.21
感染症および寄生虫症	159	(54.8)	310	103.28	159	(54.5)	303	97.87	318	(54.6)	613	100.53
ＣＯＶＩＤ－１９	75	(25.9)	81	26.99	84	(28.8)	89	28.75	159	(27.3)	170	27.88
上咽頭炎	48	(16.6)	75	24.99	61	(20.9)	84	27.13	109	(18.7)	159	26.08
上気道感染	15	(5.2)	18	6.00	11	(3.8)	13	4.20	26	(4.5)	31	5.08
副鼻腔炎	14	(4.8)	15	5.00	9	(3.1)	9	2.91	23	(4.0)	24	3.94
胃腸炎	13	(4.5)	18	6.00	5	(1.7)	6	1.94	18	(3.1)	24	3.94
尿路感染	12	(4.1)	12	4.00	8	(2.7)	10	3.23	20	(3.4)	22	3.61
インフルエンザ	8	(2.8)	9	3.00	8	(2.7)	9	2.91	16	(2.7)	18	2.95
咽頭炎	8	(2.8)	8	2.67	2	(0.7)	3	0.97	10	(1.7)	11	1.80
気管支炎	5	(1.7)	5	1.67	3	(1.0)	4	1.29	8	(1.4)	9	1.48
ウイルス性気道感染	4	(1.4)	4	1.33	3	(1.0)	3	0.97	7	(1.2)	7	1.15
歯膿瘍	4	(1.4)	4	1.33	0				4	(0.7)	4	0.66
結膜炎	4	(1.4)	5	1.67	0				4	(0.7)	5	0.82
鼻炎	4	(1.4)	4	1.33	5	(1.7)	6	1.94	9	(1.5)	10	1.64
ウイルス性胃腸炎	3	(1.0)	3	1.00	3	(1.0)	3	0.97	6	(1.0)	6	0.98
膀胱炎	3	(1.0)	3	1.00	3	(1.0)	3	0.97	6	(1.0)	6	0.98
重症急性呼吸器症候群	3	(1.0)	3	1.00	1	(0.3)	1	0.32	4	(0.7)	4	0.66
扁桃炎	2	(0.7)	2	0.67	2	(0.7)	3	0.97	4	(0.7)	5	0.82
歯感染	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
気道感染	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
皮膚真菌感染	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
肺炎	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
足部白癬	2	(0.7)	3	1.00	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	4	0.66
ウイルス感染	1	(0.3)	1	0.33	5	(1.7)	6	1.94	6	(1.0)	7	1.15
トリコフィトン感染症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
ノロウイルス感染	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
下気道感染	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
乳房膿瘍	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
副鼻腔気管支炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
咽喉頭炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
四肢膿瘍	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	2	0.65	2	(0.3)	3	0.49
外陰腟炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
外陰部炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
帯状疱疹	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
急性腎盂腎炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
敗血症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
歯冠周囲炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
歯周炎	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
歯肉炎	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
水痘	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
消化管感染	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	4	1.29	3	(0.5)	5	0.82
無症候性ＣＯＶＩＤ－１９	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
熱性感染症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
真菌性性器感染	1	(0.3)	2	0.67	0				1	(0.2)	2	0.33
眼感染	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
耳感染	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
股部白癬	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
腟感染	1	(0.3)	3	1.00	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	4	0.66
麦粒腫	1	(0.3)	1	0.33	3	(1.0)	3	0.97	4	(0.7)	4	0.66
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
コロナウイルス感染	0				3	(1.0)	3	0.97	3	(0.5)	3	0.49
中耳炎	0				3	(1.0)	3	0.97	3	(0.5)	3	0.49
外耳炎	0				3	(1.0)	3	0.97	3	(0.5)	3	0.49
急性副鼻腔炎	0				3	(1.0)	3	0.97	3	(0.5)	3	0.49
皮膚感染	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
β 溶血性レンサ球菌感染	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
せつ	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
ウイルス性鼻炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
口腔ヘルペス	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
喉頭炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
外陰腟真菌感染	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
大腸菌性膀胱炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
感染性嚢腫	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
歯肉膿瘍	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
歯髄炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
気管気管支炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
真菌感染	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃感染	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
膿痂疹	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
遊走性紅斑	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
限局性感染	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
一般・全身障害および投与部位の状態	55	(19.0)	84	27.99	65	(22.3)	183	59.11	120	(20.6)	267	43.79
発熱	16	(5.5)	22	7.33	20	(6.8)	25	8.08	36	(6.2)	47	7.71
医療機器使用部位発疹	7	(2.4)	8	2.67	11	(3.8)	12	3.88	18	(3.1)	20	3.28
疲労	7	(2.4)	8	2.67	5	(1.7)	5	1.62	12	(2.1)	13	2.13
医療機器使用部位皮膚炎	5	(1.7)	6	2.00	6	(2.1)	9	2.91	11	(1.9)	15	2.46
インフルエンザ様疾患	4	(1.4)	4	1.33	4	(1.4)	4	1.29	8	(1.4)	8	1.31
倦怠感	4	(1.4)	4	1.33	5	(1.7)	84	27.13	9	(1.5)	88	14.43
医療機器使用部位反応	3	(1.0)	3	1.00	2	(0.7)	2	0.65	5	(0.9)	5	0.82
末梢性浮腫	3	(1.0)	3	1.00	1	(0.3)	1	0.32	4	(0.7)	4	0.66
疼痛	3	(1.0)	3	1.00	2	(0.7)	2	0.65	5	(0.9)	5	0.82
医療機器使用部位内出血	2	(0.7)	2	0.67	2	(0.7)	2	0.65	4	(0.7)	4	0.66
医療機器使用部位紅斑	2	(0.7)	3	1.00	5	(1.7)	7	2.26	7	(1.2)	10	1.64
ワクチン接種部位リンパ節腫脹	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
医療機器使用部位そう痒感	1	(0.3)	1	0.33	5	(1.7)	5	1.62	6	(1.0)	6	0.98
医療機器使用部位刺激感	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
医療機器使用部位小水疱	1	(0.3)	2	0.67	0				1	(0.2)	2	0.33
医療機器使用部位疼痛	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
医療機器使用部位血腫	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
嚢胞	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
注射部位蕁麻疹	1	(0.3)	2	0.67	0				1	(0.2)	2	0.33
浮腫	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
炎症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
無力症	1	(0.3)	1	0.33	3	(1.0)	3	0.97	4	(0.7)	4	0.66
空腹	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	2	0.65	2	(0.3)	3	0.49
胸痛	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
非心臓性胸痛	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
顔面不快感	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
顔面腫脹	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
末梢腫脹	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
ワクチン接種部位不快感	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
ワクチン接種部位疼痛	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
ワクチン接種部位腫脹	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
ワクチン接種部位関節痛	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
医療機器使用部位出血	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
医療機器使用部位炎症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
医療機器関連合併症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
小結節	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
悪寒	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
注射部位疼痛	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
注射部位腫瘤	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
疾患	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
顔面痛	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
高体温症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
胃腸障害	47	(16.2)	81	26.99	42	(14.4)	75	24.23	89	(15.3)	156	25.58
嘔吐	11	(3.8)	12	4.00	10	(3.4)	10	3.23	21	(3.6)	22	3.61
下痢	10	(3.4)	13	4.33	6	(2.1)	7	2.26	16	(2.7)	20	3.28
悪心	9	(3.1)	9	3.00	10	(3.4)	10	3.23	19	(3.3)	19	3.12
腹痛	7	(2.4)	7	2.33	1	(0.3)	1	0.32	8	(1.4)	8	1.31
歯痛	4	(1.4)	6	2.00	3	(1.0)	6	1.94	7	(1.2)	12	1.97
上腹部痛	3	(1.0)	4	1.33	2	(0.7)	2	0.65	5	(0.9)	6	0.98
消化不良	3	(1.0)	3	1.00	2	(0.7)	2	0.65	5	(0.9)	5	0.82
鼓腸	3	(1.0)	3	1.00	0				3	(0.5)	3	0.49
便秘	2	(0.7)	3	1.00	2	(0.7)	2	0.65	4	(0.7)	5	0.82
胃排出不全	2	(0.7)	3	1.00	0				2	(0.3)	3	0.49
胃炎	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
腹部不快感	2	(0.7)	2	0.67	2	(0.7)	2	0.65	4	(0.7)	4	0.66
腹部膨満	2	(0.7)	3	1.00	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	4	0.66
小腸炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
慢性胃炎	1	(0.3)	1	0.33	3	(1.0)	3	0.97	4	(0.7)	4	0.66
胃食道逆流性疾患	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
腸憩室	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
膵不全	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
血便排泄	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
裂肛	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
軟便	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
過敏性腸症候群	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
食中毒	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
齲歯	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
びらん性胃炎	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
胃ポリープ	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
便習慣変化	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
十二指腸炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
口腔内潰瘍形成	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
嚥下痛	0				1	(0.3)	2	0.65	1	(0.2)	2	0.33
歯肉潰瘍	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
歯肉退縮	0				1	(0.3)	2	0.65	1	(0.2)	2	0.33
潰瘍性直腸炎	0				1	(0.3)	2	0.65	1	(0.2)	2	0.33
痔核	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
胃腸出血	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
胃食道括約筋機能不全	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
腰ヘルニア	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
腸壁気腫症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
膵炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
裂孔ヘルニア	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
食道炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
筋骨格系および結合組織障害	45	(15.5)	58	19.32	56	(19.2)	99	31.98	101	(17.4)	157	25.75
関節痛	12	(4.1)	13	4.33	15	(5.1)	16	5.17	27	(4.6)	29	4.76
四肢痛	8	(2.8)	8	2.67	13	(4.5)	13	4.20	21	(3.6)	21	3.44
背部痛	5	(1.7)	5	1.67	17	(5.8)	31	10.01	22	(3.8)	36	5.90
変形性関節症	4	(1.4)	4	1.33	2	(0.7)	2	0.65	6	(1.0)	6	0.98
筋痙縮	4	(1.4)	5	1.67	1	(0.3)	1	0.32	5	(0.9)	6	0.98
筋肉痛	3	(1.0)	3	1.00	8	(2.7)	11	3.55	11	(1.9)	14	2.30
四肢不快感	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
弾発指	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
関節周囲炎	2	(0.7)	2	0.67	4	(1.4)	4	1.29	6	(1.0)	6	0.98
頚部痛	2	(0.7)	2	0.67	2	(0.7)	2	0.65	4	(0.7)	4	0.66
ミオパチー	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
側腹部痛	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
滑液包炎	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
滑液嚢腫	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
筋力低下	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
筋骨格硬直	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
腱炎	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
腱鞘炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
足変形	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	2	0.65	2	(0.3)	3	0.49
関節リウマチ	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
関節炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
椎間板突出	0				2	(0.7)	3	0.97	2	(0.3)	3	0.49
単径部痛	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
四肢腫瘤	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
後天性鉤爪趾	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
結節性変形性関節症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
脊柱管狭窄症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
軟骨軟化症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
傷害、中毒および処置合併症	43	(14.8)	61	20.32	50	(17.1)	64	20.67	93	(16.0)	125	20.50
偶発的過量投与	7	(2.4)	8	2.67	2	(0.7)	2	0.65	9	(1.5)	10	1.64
ワクチン接種合併症	6	(2.1)	6	2.00	8	(2.7)	12	3.88	14	(2.4)	18	2.95
処方に基づく過量投与	5	(1.7)	5	1.67	0				5	(0.9)	5	0.82
靭帯捻挫	5	(1.7)	5	1.67	2	(0.7)	2	0.65	7	(1.2)	7	1.15

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚擦過傷	3	(1.0)	4	1.33	1	(0.3)	1	0.32	4	(0.7)	5	0.82
誤用量投与	3	(1.0)	3	1.00	0				3	(0.5)	3	0.49
交通事故	2	(0.7)	3	1.00	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	4	0.66
挫傷	2	(0.7)	2	0.67	3	(1.0)	3	0.97	5	(0.9)	5	0.82
転倒	2	(0.7)	2	0.67	2	(0.7)	5	1.62	4	(0.7)	7	1.15
ストレス骨折	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
上顆炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
処置による疼痛	1	(0.3)	2	0.67	0				1	(0.2)	2	0.33
動物咬傷	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
半月板損傷	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
四肢損傷	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
外傷後頚部症候群	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
手骨折	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
熱傷	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
皮膚裂傷	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
筋断裂	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
節足動物咬傷	1	(0.3)	1	0.33	3	(1.0)	3	0.97	4	(0.7)	4	0.66
胸部損傷	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
腱断裂	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
製品交付過誤	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
製品適用過誤	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
足関節部骨折	1	(0.3)	3	1.00	0				1	(0.2)	3	0.49
靭帯断裂	1	(0.3)	2	0.67	0				1	(0.2)	2	0.33
顔面損傷	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
誤った製品の適用	0				4	(1.4)	4	1.29	4	(0.7)	4	0.66
手首関節骨折	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
熱射病	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
企図的過少量投与	0				1	(0.3)	2	0.65	1	(0.2)	2	0.33
創傷	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
創離開	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
動物による引っかき傷	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
投薬過誤	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
橈骨骨折	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
歯牙破折	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
神経損傷	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
第１度熱傷	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
肉離れ	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
背部損傷	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
脳振盪	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
腓骨骨折	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
術後貧血	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
角膜擦過傷	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
過量投与	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
鎖骨骨折	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
関節損傷	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
静脈損傷	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
眼障害	43	(14.8)	62	20.66	46	(15.8)	66	21.32	89	(15.3)	128	20.99
糖尿病網膜症	24	(8.3)	28	9.33	26	(8.9)	29	9.37	50	(8.6)	57	9.35
白内障	6	(2.1)	6	2.00	4	(1.4)	5	1.62	10	(1.7)	11	1.80
黄斑浮腫	4	(1.4)	5	1.67	1	(0.3)	1	0.32	5	(0.9)	6	0.98
非増殖性網膜症	3	(1.0)	3	1.00	2	(0.7)	2	0.65	5	(0.9)	5	0.82
糖尿病性網膜浮腫	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
網膜上膜	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
霧視	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
高血圧性網膜症	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
ドライアイ	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
乱視	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
動脈硬化性網膜症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
後嚢部混濁	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	2	0.65	2	(0.3)	3	0.49
斜視	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
核性白内障	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
眼瞼湿疹	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
結膜出血	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
網膜出血	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
網膜血管障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
緑内障	1	(0.3)	1	0.33	3	(1.0)	3	0.97	4	(0.7)	4	0.66
角膜びらん	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
硝子体剥離	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
硝子体浮遊物	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
近視	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
高眼圧症	0				2	(0.7)	3	0.97	2	(0.3)	3	0.49
光視症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
眼痛	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
網膜ドルーゼン	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
網膜症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
翼状片	0				1	(0.3)	2	0.65	1	(0.2)	2	0.33
老視	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
視力低下	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
閉塞隅角緑内障	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
神経系障害	40	(13.8)	72	23.99	39	(13.4)	119	38.44	79	(13.6)	191	31.32
頭痛	17	(5.9)	27	9.00	16	(5.5)	22	7.11	33	(5.7)	49	8.04
片頭痛	4	(1.4)	5	1.67	2	(0.7)	3	0.97	6	(1.0)	8	1.31
失神	3	(1.0)	3	1.00	0				3	(0.5)	3	0.49
傾眠	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
感覚鈍麻	2	(0.7)	3	1.00	2	(0.7)	2	0.65	4	(0.7)	5	0.82
浮動性めまい	2	(0.7)	3	1.00	5	(1.7)	6	1.94	7	(1.2)	9	1.48
頚腕症候群	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
下肢静止不能症候群	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
不全片麻痺	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
低血糖性痙攣	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
副鼻腔炎に伴う頭痛	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
意識消失	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
振戦	1	(0.3)	1	0.33	4	(1.4)	68	21.97	5	(0.9)	69	11.32
注意力障害	1	(0.3)	11	3.66	0				1	(0.2)	11	1.80
灼熱感	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
神経根障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
第３脳神経麻痺	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
脳出血	1	(0.3)	2	0.67	0				1	(0.2)	2	0.33
脳梗塞	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
自律神経失調	1	(0.3)	2	0.67	0				1	(0.2)	2	0.33
頭蓋内出血	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
ヘルペス後神経痛	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
低血糖性意識消失	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
体位性めまい	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
味覚消失	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
固有感覚の欠如	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
失神寸前の状態	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
手根管症候群	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
末梢性ニューロパチー	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
筋緊張低下	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
緊張性頭痛	0				1	(0.3)	2	0.65	1	(0.2)	2	0.33
脳症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
虚血性脳卒中	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
視神経炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	(12.4)	54	17.99	37	(12.7)	57	18.41	73	(12.5)	111	18.20
咳嗽	9	(3.1)	12	4.00	11	(3.8)	15	4.85	20	(3.4)	27	4.43
口腔咽頭痛	8	(2.8)	9	3.00	10	(3.4)	11	3.55	18	(3.1)	20	3.28
呼吸障害	4	(1.4)	4	1.33	2	(0.7)	2	0.65	6	(1.0)	6	0.98
アレルギー性鼻炎	3	(1.0)	4	1.33	2	(0.7)	2	0.65	5	(0.9)	6	0.98
鼻出血	3	(1.0)	3	1.00	0				3	(0.5)	3	0.49
鼻漏	3	(1.0)	4	1.33	7	(2.4)	8	2.58	10	(1.7)	12	1.97
副鼻腔うっ血	2	(0.7)	2	0.67	2	(0.7)	2	0.65	4	(0.7)	4	0.66
呼吸困難	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
鼻閉	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
くしゃみ	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
しゃっくり	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
上気道咳症候群	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
労作性呼吸困難	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
喉頭蓋浮腫	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
喘息	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
急性呼吸不全	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
気管支反応性亢進	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
発声障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
肺うっ血	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
肺腫瘤	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
胸膜炎	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
湿性咳嗽	0				3	(1.0)	4	1.29	3	(0.5)	4	0.66
口腔咽頭不快感	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
アレルギー性咳嗽	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
咳喘息	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
咽喉刺激感	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
睡眠時無呼吸症候群	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
皮膚および皮下組織障害	36	(12.4)	42	13.99	40	(13.7)	54	17.44	76	(13.1)	96	15.74
皮膚炎	5	(1.7)	7	2.33	3	(1.0)	4	1.29	8	(1.4)	11	1.80
接触皮膚炎	4	(1.4)	4	1.33	7	(2.4)	7	2.26	11	(1.9)	11	1.80
発疹	4	(1.4)	4	1.33	2	(0.7)	2	0.65	6	(1.0)	6	0.98
脱毛症	3	(1.0)	3	1.00	0				3	(0.5)	3	0.49
皮膚刺激	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
硬化性苔癬	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
そう痒症	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
アトピー性皮膚炎	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
アレルギー性皮膚炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
乾癬	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
乾皮症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
内方発育毛	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
多形紅斑	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
尋常性白斑	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
斑	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
毛細血管拡張症	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
汗腺炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
皮膚乾燥	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
皮膚亀裂	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
皮膚反応	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
皮膚嚢腫	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
皮膚病変	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
紅斑性皮疹	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
脂漏性皮膚炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
過角化	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
陥入爪	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
冷汗	0				5	(1.7)	10	3.23	5	(0.9)	10	1.64
蕁麻疹	0				4	(1.4)	4	1.29	4	(0.7)	4	0.66
湿疹	0				3	(1.0)	3	0.97	3	(0.5)	3	0.49
汗疹	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
紅斑	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
丘疹状蕁麻疹	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
円形脱毛症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
慢性特発性蕁麻疹	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
皮脂欠乏性湿疹	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
皮膚潰瘍	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
血管浮腫	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
臨床検査	19	(6.6)	24	8.00	17	(5.8)	19	6.14	36	(6.2)	43	7.05
体重増加	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
結核菌群検査陽性	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
血圧上昇	2	(0.7)	3	1.00	0				2	(0.3)	3	0.49
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
低比重リポ蛋白増加	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
体温上昇	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
便潜血陽性	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
心拍数増加	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
心電図異常	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
心電図異常Ｔ波	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
白血球数減少	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
糸球体濾過率減少	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
肝酵素上昇	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
脈拍欠損	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
血中コレステロール増加	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
血中トリグリセリド増加	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
血小板数減少	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
血清フェリチン減少	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
血管造影	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
Ｂ型肝炎ウイルス検査陽性	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
ＳＡＲＳ－ＣｏＶ－２検査陽性	0				5	(1.7)	5	1.62	5	(0.9)	5	0.82
ヘモグロビン減少	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
体重減少	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
好酸球数増加	0				1	(0.3)	2	0.65	1	(0.2)	2	0.33
心雑音	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
脂質異常	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
血中テストステロン減少	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
血中ブドウ糖増加	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
血中ブドウ糖変動	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
血中尿酸増加	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
代謝および栄養障害	18	(6.2)	24	8.00	16	(5.5)	19	6.14	34	(5.8)	43	7.05
低血糖	10	(3.4)	15	5.00	4	(1.4)	5	1.62	14	(2.4)	20	3.28
高脂血症	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
ビタミンD欠乏	1	(0.3)	1	0.33	3	(1.0)	3	0.97	4	(0.7)	4	0.66
低カリウム血症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
低ナトリウム血症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
糖尿病性脂質異常症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
食欲減退	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
高尿酸血症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
脂質異常症	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
インスリン抵抗性	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
肥満	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
脱水	0				1	(0.3)	2	0.65	1	(0.2)	2	0.33
鉄欠乏	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
高コレステロール血症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
心臓障害	16	(5.5)	18	6.00	11	(3.8)	15	4.85	27	(4.6)	33	5.41
動悸	3	(1.0)	3	1.00	4	(1.4)	5	1.62	7	(1.2)	8	1.31
心室性期外収縮	3	(1.0)	3	1.00	0				3	(0.5)	3	0.49
狭心症	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
うっ血性心不全	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
伝導障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
冠動脈疾患	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
右脚ブロック	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
左室肥大	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
心房細動	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
心拡大	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
心筋梗塞	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
心血管障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
急性心筋梗塞	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
不安定狭心症	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
三尖弁閉鎖不全症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
僧帽弁閉鎖不全症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
大動脈弁閉鎖不全症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
心筋虚血	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
頻脈	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
血管障害	11	(3.8)	11	3.66	10	(3.4)	11	3.55	21	(3.6)	22	3.61
高血圧	8	(2.8)	8	2.67	7	(2.4)	7	2.26	15	(2.6)	15	2.46
低血圧	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
動脈硬化症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
大動脈瘤	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
腕頭動脈狭窄	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
静脈瘤	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
高血圧クリーゼ	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
生殖系および乳房障害	9	(3.1)	10	3.33	8	(2.7)	10	3.23	17	(2.9)	20	3.28
良性前立腺肥大症	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
不規則月経	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
前立腺嚢胞	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
前立腺炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
前立腺腫大	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
勃起不全	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
卵巣嚢胞	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
月経前症候群	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
月経困難症	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
卵巣障害	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
子宮頚外反	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
線維嚢胞性乳腺疾患	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
萎縮性外陰腟炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
重度月経出血	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
陰茎痛	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
精神障害	8	(2.8)	8	2.67	11	(3.8)	14	4.52	19	(3.3)	22	3.61
アルコール乱用	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
不安	1	(0.3)	1	0.33	5	(1.7)	5	1.62	6	(1.0)	6	0.98
不安障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
不眠症	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
大うつ病	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
抑うつ気分	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
注意欠如・多動性障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
睡眠障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
うつ病	0				5	(1.7)	5	1.62	5	(0.9)	5	0.82
ストレス	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				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)	8	(2.8)	8	2.67	5	(1.7)	6	1.94	13	(2.2)	14	2.30
メラノサイト性母斑	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
大腸腺腫	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
甲状腺の良性新生物	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
皮膚乳頭腫	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
眼の母斑	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
肝臓血管腫	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
脂漏性角化症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
脂肪腫	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
子宮平滑筋腫	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
腎臓の良性新生物	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
骨髄増殖性新生物	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
腎および尿路障害	7	(2.4)	7	2.33	5	(1.7)	8	2.58	12	(2.1)	15	2.46
排尿困難	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
腎臓痛	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
ミクロアルブミン尿	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
急性腎障害	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
蛋白尿	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
糖尿病性腎症	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
慢性腎臓病	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
水腎杯	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
腎嚢胞	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
頻尿	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
高血圧性腎症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
血液およびリンパ系障害	7	(2.4)	8	2.67	5	(1.7)	6	1.94	12	(2.1)	14	2.30
貧血	4	(1.4)	4	1.33	0				4	(0.7)	4	0.66
リンパ節症	2	(0.7)	2	0.67	1	(0.3)	1	0.32	3	(0.5)	3	0.49
リンパ節炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
失血性貧血	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
鉄欠乏性貧血	0				2	(0.7)	3	0.97	2	(0.3)	3	0.49
脾腫	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
血小板減少症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
免疫系障害	5	(1.7)	5	1.67	6	(2.1)	6	1.94	11	(1.9)	11	1.80
季節性アレルギー	2	(0.7)	2	0.67	5	(1.7)	5	1.62	7	(1.2)	7	1.15
過敏症	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
節足動物咬傷アレルギー	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
節足動物刺傷アレルギー	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
肝胆道系障害	5	(1.7)	6	2.00	6	(2.1)	6	1.94	11	(1.9)	12	1.97
脂肪肝	3	(1.0)	3	1.00	1	(0.3)	1	0.32	4	(0.7)	4	0.66
肝石灰化	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
胆嚢ポリープ	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	2	0.65	3	(0.5)	3	0.49
高トランスアミナーゼ血症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
慢性胆嚢炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
肝機能異常	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
胆嚢障害	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
外科および内科処置	4	(1.4)	4	1.33	0				4	(0.7)	4	0.66
心臓アブレーション	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
抜歯	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
智歯抜歯	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
皮膚新生物切除	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
先天性、家族性および遺伝性障害	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
動静脈奇形	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
色覚異常	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
内分泌障害	2	(0.7)	2	0.67	2	(0.7)	2	0.65	4	(0.7)	4	0.66
性腺機能低下	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
慢性甲状腺炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
甲状腺機能低下症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
妊娠、産褥および周産期の状態	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
切迫流産	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
自然流産	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
耳および迷路障害	2	(0.7)	2	0.67	4	(1.4)	4	1.29	6	(1.0)	6	0.98
感音性難聴	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
耳痛	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
回転性めまい	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
耳鳴	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
鼓膜穿孔	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	290				292				582			
PYE (years)	300.16				309.58				609.74			
Events	24	(8.3)	39	12.99	20	(6.8)	25	8.08	44	(7.6)	64	10.50
代謝および栄養障害	10	(3.4)	15	5.00	2	(0.7)	2	0.65	12	(2.1)	17	2.79
低血糖	8	(2.8)	13	4.33	1	(0.3)	1	0.32	9	(1.5)	14	2.30
低カリウム血症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
糖尿病性ケトアシドーシス	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
肥満	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.0)	4	1.33	0				3	(0.5)	4	0.66
腱断裂	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
製品適用過誤	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
足関節部骨折	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
靭帯断裂	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
感染症および寄生虫症	3	(1.0)	5	1.67	4	(1.4)	4	1.29	7	(1.2)	9	1.48
ウイルス性気道感染	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
急性腎盂腎炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
敗血症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
インフルエンザ	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
大腸菌性膀胱炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
肺炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
神経系障害	3	(1.0)	3	1.00	4	(1.4)	4	1.29	7	(1.2)	7	1.15
低血糖性痙攣	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
脳出血	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
頭蓋内出血	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
低血糖性意識消失	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
虚血性脳卒中	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
視神経炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
妊娠、産褥および周産期の状態	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
切迫流産	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
自然流産	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
急性呼吸不全	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
外科および内科処置	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
心臓アブレーション	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
心臓障害	1	(0.3)	2	0.67	2	(0.7)	3	0.97	3	(0.5)	5	0.82
うっ血性心不全	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
急性心筋梗塞	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
不安定狭心症	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
心筋虚血	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
生殖系および乳房障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
良性前立腺肥大症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
肩回旋筋腱板症候群	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
精神障害	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
大うつ病	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
アルコール乱用	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
胃腸障害	1	(0.3)	1	0.33	3	(1.0)	3	0.97	4	(0.7)	4	0.66
嘔吐	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
潰瘍性直腸炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
痔核	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
腰ヘルニア	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
腎および尿路障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
急性腎障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
血管障害	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	3	0.97	3	(0.5)	4	0.66
低血圧	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
腕頭動脈狭窄	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
高血圧	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
高血圧クリーゼ	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
一般・全身障害および投与部位の状態	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
医療機器使用部位皮膚炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
無力症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
臨床検査	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
血中ブドウ糖増加	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
血中ブドウ糖変動	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
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	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
子宮平滑筋腫	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	290				292				582			
PYE (years)	300.16				309.58				609.74			
Events	44	(15.2)	61	20.32	30	(10.3)	84	27.13	74	(12.7)	145	23.78
傷害、中毒および処置合併症	11	(3.8)	12	4.00	3	(1.0)	4	1.29	14	(2.4)	16	2.62
偶発的過量投与	4	(1.4)	5	1.67	1	(0.3)	1	0.32	5	(0.9)	6	0.98
処方に基づく過量投与	3	(1.0)	3	1.00	0				3	(0.5)	3	0.49
誤用量投与	3	(1.0)	3	1.00	0				3	(0.5)	3	0.49
製品適用過誤	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
企図的過少量投与	0				1	(0.3)	2	0.65	1	(0.2)	2	0.33
過量投与	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
眼障害	9	(3.1)	9	3.00	4	(1.4)	4	1.29	13	(2.2)	13	2.13
糖尿病網膜症	6	(2.1)	6	2.00	2	(0.7)	2	0.65	8	(1.4)	8	1.31
黄斑浮腫	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
霧視	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
非増殖性網膜症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
高血圧性網膜症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
代謝および栄養障害	7	(2.4)	12	4.00	5	(1.7)	6	1.94	12	(2.1)	18	2.95
低血糖	7	(2.4)	12	4.00	4	(1.4)	5	1.62	11	(1.9)	17	2.79
肥満	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
神経系障害	7	(2.4)	10	3.33	7	(2.4)	14	4.52	14	(2.4)	24	3.94
頭痛	3	(1.0)	3	1.00	0				3	(0.5)	3	0.49
低血糖性痙攣	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
意識消失	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
注意力障害	1	(0.3)	3	1.00	0				1	(0.2)	3	0.49
浮動性めまい	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	3	0.97	3	(0.5)	4	0.66
片頭痛	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
振戦	0				2	(0.7)	8	2.58	2	(0.3)	8	1.31
低血糖性意識消失	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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

	Ico				IDeg				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	5	(1.7)	5	1.67	5	(1.7)	44	14.21	10	(1.7)	49	8.04
医療機器使用部位血腫	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
末梢性浮腫	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
注射部位蕁麻疹	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
空腹	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	2	0.65	2	(0.3)	3	0.49
顔面腫脹	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
倦怠感	0				3	(1.0)	40	12.92	3	(0.5)	40	6.56
注射部位疼痛	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
注射部位腫瘤	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
胃腸障害	4	(1.4)	4	1.33	3	(1.0)	3	0.97	7	(1.2)	7	1.15
消化不良	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
嘔吐	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
胃食道逆流性疾患	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
潰瘍性直腸炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
腹部膨満	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
臨床検査	3	(1.0)	3	1.00	3	(1.0)	4	1.29	6	(1.0)	7	1.15
体重増加	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
白血球数減少	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
好酸球数増加	0				1	(0.3)	2	0.65	1	(0.2)	2	0.33
肝酵素上昇	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
色覚異常	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
自然流産	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
感染症および寄生虫症	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
鼻炎	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
生殖系および乳房障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
前立腺腫大	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16

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

	Ico				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)	1	0.33	2	(0.7)	3	0.97	3	(0.5)	4	0.66
紅斑性皮疹	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
冷汗	0				2	(0.7)	3	0.97	2	(0.3)	3	0.49
精神障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
抑うつ気分	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
関節リウマチ	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	290				292				582			
PYE (years)	300.16				309.58				609.74			
Events	20	(6.9)	28	9.33	9	(3.1)	10	3.23	29	(5.0)	38	6.23
代謝および栄養障害	7	(2.4)	9	3.00	1	(0.3)	1	0.32	8	(1.4)	10	1.64
低血糖	6	(2.1)	8	2.67	1	(0.3)	1	0.32	7	(1.2)	9	1.48
低カリウム血症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
神経系障害	4	(1.4)	5	1.67	1	(0.3)	1	0.32	5	(0.9)	6	0.98
不全片麻痺	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
低血糖性痙攣	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
意識消失	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
脳出血	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
頭蓋内出血	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
傷害、中毒および処置合併症	3	(1.0)	3	1.00	0				3	(0.5)	3	0.49
処置による疼痛	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
腱断裂	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
製品適用過誤	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
呼吸困難	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
喉頭蓋浮腫	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
眼障害	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
糖尿病網膜症	2	(0.7)	2	0.67	0				2	(0.3)	2	0.33
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
動静脈奇形	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
免疫系障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
過敏症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
自然流産	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
心臓障害	1	(0.3)	2	0.67	1	(0.3)	2	0.65	2	(0.3)	4	0.66
うっ血性心不全	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
急性心筋梗塞	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
不安定狭心症	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
心筋虚血	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
感染症および寄生虫症	1	(0.3)	1	0.33	1	(0.3)	1	0.32	2	(0.3)	2	0.33
敗血症	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
インフルエンザ	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
皮膚および皮下組織障害	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
接触皮膚炎	1	(0.3)	1	0.33	0				1	(0.2)	1	0.16
胃腸障害	0				2	(0.7)	2	0.65	2	(0.3)	2	0.33
嘔吐	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
潰瘍性直腸炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
一般・全身障害および投与部位の状態	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
医療機器使用部位皮膚炎	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
関節痛	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
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	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16
子宮平滑筋腫	0				1	(0.3)	1	0.32	1	(0.2)	1	0.16

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.

2.7.6.19.3　有害事象（日本人集団）に関する表

4625 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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	32				48				80			
PYE (years)	34.54				52.44				86.97			
Events	29	(90.6)	125	361.95	44	(91.7)	369	703.72	73	(91.2)	494	568.01
一般・全身障害および投与部位の状態	13	(40.6)	21	60.81	25	(52.1)	125	238.39	38	(47.5)	146	167.87
発熱	7	(21.9)	11	31.85	14	(29.2)	19	36.24	21	(26.2)	30	34.49
医療機器使用部位発疹	3	(9.4)	3	8.69	7	(14.6)	7	13.35	10	(12.5)	10	11.50
医療機器使用部位皮膚炎	2	(6.2)	2	5.79	4	(8.3)	6	11.44	6	(7.5)	8	9.20
ワクチン接種部位リンパ節腫脹	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
倦怠感	1	(3.1)	1	2.90	5	(10.4)	84	160.20	6	(7.5)	85	97.73
末梢性浮腫	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
空腹	1	(3.1)	1	2.90	1	(2.1)	2	3.81	2	(2.5)	3	3.45
顔面不快感	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
医療機器使用部位そう痒感	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
ワクチン接種部位不快感	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
ワクチン接種部位腫脹	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
ワクチン接種部位関節痛	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
末梢腫脹	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
顔面痛	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
眼障害	12	(37.5)	19	55.02	12	(25.0)	17	32.42	24	(30.0)	36	41.39
糖尿病網膜症	9	(28.1)	11	31.85	5	(10.4)	6	11.44	14	(17.5)	17	19.55
白内障	4	(12.5)	4	11.58	2	(4.2)	3	5.72	6	(7.5)	7	8.05
眼瞼湿疹	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
結膜出血	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
角膜びらん	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
霧視	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
硝子体剥離	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
緑内障	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
後嚢部混濁	0				1	(2.1)	2	3.81	1	(1.2)	2	2.30
視力低下	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
高眼圧症	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
感染症および寄生虫症	9	(28.1)	14	40.54	16	(33.3)	23	43.86	25	(31.2)	37	42.54
上咽頭炎	3	(9.4)	4	11.58	7	(14.6)	8	15.26	10	(12.5)	12	13.80
胃腸炎	2	(6.2)	3	8.69	2	(4.2)	2	3.81	4	(5.0)	5	5.75
トリコフィトン感染症	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
咽喉頭炎	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
咽頭炎	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
外陰部炎	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
結膜炎	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
足部白癬	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
ＣＯＶＩＤ－１９	1	(3.1)	1	2.90	2	(4.2)	2	3.81	3	(3.8)	3	3.45
副鼻腔炎	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
コロナウイルス感染	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
歯周炎	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
歯肉炎	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
気管支炎	0				1	(2.1)	2	3.81	1	(1.2)	2	2.30
気管気管支炎	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
膀胱炎	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
膿痂疹	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
麦粒腫	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
胃腸障害	7	(21.9)	10	28.96	9	(18.8)	14	26.70	16	(20.0)	24	27.60
上腹部痛	1	(3.1)	1	2.90	1	(2.1)	1	1.91	2	(2.5)	2	2.30
小腸炎	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
慢性胃炎	1	(3.1)	1	2.90	2	(4.2)	2	3.81	3	(3.8)	3	3.45
消化不良	1	(3.1)	1	2.90	1	(2.1)	1	1.91	2	(2.5)	2	2.30
胃炎	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
胃食道逆流性疾患	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
腹痛	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
腹部膨満	1	(3.1)	2	5.79	0				1	(1.2)	2	2.30
軟便	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
悪心	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
胃ポリープ	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
びらん性胃炎	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
下痢	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
口腔内潰瘍形成	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
嘔吐	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
痔核	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
齲歯	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
心臓障害	6	(18.8)	6	17.37	5	(10.4)	7	13.35	11	(13.8)	13	14.95
動悸	2	(6.2)	2	5.79	2	(4.2)	2	3.81	4	(5.0)	4	4.60
心室性期外収縮	2	(6.2)	2	5.79	0				2	(2.5)	2	2.30
心房細動	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
心拡大	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
三尖弁閉鎖不全症	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
僧帽弁閉鎖不全症	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
右脚ブロック	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
大動脈弁閉鎖不全症	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
頻脈	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
皮膚および皮下組織障害	6	(18.8)	8	23.16	13	(27.1)	23	43.86	19	(23.8)	31	35.64
皮膚炎	3	(9.4)	4	11.58	1	(2.1)	1	1.91	4	(5.0)	5	5.75
乾癬	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
乾皮症	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
多形紅斑	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
皮膚乾燥	1	(3.1)	1	2.90	1	(2.1)	1	1.91	2	(2.5)	2	2.30
冷汗	0				5	(10.4)	10	19.07	5	(6.2)	10	11.50
接触皮膚炎	0				4	(8.3)	4	7.63	4	(5.0)	4	4.60
そう痒症	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
円形脱毛症	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
湿疹	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
皮脂欠乏性湿疹	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
皮膚嚢腫	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
紅斑	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
蕁麻疹	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
筋骨格系および結合組織障害	6	(18.8)	8	23.16	13	(27.1)	20	38.14	19	(23.8)	28	32.19
四肢痛	3	(9.4)	3	8.69	2	(4.2)	2	3.81	5	(6.2)	5	5.75
滑液嚢腫	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
筋肉痛	1	(3.1)	1	2.90	4	(8.3)	7	13.35	5	(6.2)	8	9.20
背部痛	1	(3.1)	1	2.90	2	(4.2)	2	3.81	3	(3.8)	3	3.45
腱炎	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
関節炎	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
関節痛	0				3	(6.2)	3	5.72	3	(3.8)	3	3.45
筋痙縮	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
筋骨格硬直	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
結節性変形性関節症	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
関節リウマチ	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
関節周囲炎	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
頚部痛	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
神経系障害	4	(12.5)	16	46.33	11	(22.9)	82	156.38	15	(18.8)	98	112.68
振戦	1	(3.1)	1	2.90	3	(6.2)	67	127.78	4	(5.0)	68	78.19
注意力障害	1	(3.1)	11	31.85	0				1	(1.2)	11	12.65
浮動性めまい	1	(3.1)	2	5.79	3	(6.2)	4	7.63	4	(5.0)	6	6.90
糖尿病性ニューロパチー	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
頭痛	1	(3.1)	1	2.90	5	(10.4)	8	15.26	6	(7.5)	9	10.35
感覚鈍麻	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
体位性めまい	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
血管障害	4	(12.5)	4	11.58	4	(8.3)	4	7.63	8	(10.0)	8	9.20
高血圧	4	(12.5)	4	11.58	3	(6.2)	3	5.72	7	(8.8)	7	8.05
大動脈瘤	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
肝胆道系障害	3	(9.4)	3	8.69	3	(6.2)	3	5.72	6	(7.5)	6	6.90
脂肪肝	2	(6.2)	2	5.79	0				2	(2.5)	2	2.30
肝石灰化	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
胆嚢ポリープ	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
肝機能異常	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
代謝および栄養障害	2	(6.2)	2	5.79	7	(14.6)	9	17.16	9	(11.2)	11	12.65
低血糖	1	(3.1)	1	2.90	2	(4.2)	3	5.72	3	(3.8)	4	4.60
高尿酸血症	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
食欲減退	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
肥満	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
脂質異常症	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
脱水	0				1	(2.1)	2	3.81	1	(1.2)	2	2.30
傷害、中毒および処置合併症	2	(6.2)	2	5.79	9	(18.8)	12	22.89	11	(13.8)	14	16.10
ワクチン接種合併症	1	(3.1)	1	2.90	3	(6.2)	6	11.44	4	(5.0)	7	8.05
挫傷	1	(3.1)	1	2.90	1	(2.1)	1	1.91	2	(2.5)	2	2.30
手首関節骨折	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
熱射病	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
節足動物咬傷	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
靭帯捻挫	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
顔面損傷	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
生殖系および乳房障害	2	(6.2)	3	8.69	2	(4.2)	2	3.81	4	(5.0)	5	5.75
前立腺嚢胞	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
前立腺炎	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
良性前立腺肥大症	1	(3.1)	1	2.90	1	(2.1)	1	1.91	2	(2.5)	2	2.30
月経前症候群	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
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	(6.2)	2	5.79	1	(2.1)	2	3.81	3	(3.8)	4	4.60
甲状腺の良性新生物	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
肝臓血管腫	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
子宮平滑筋腫	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
腎臓の良性新生物	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
色覚異常	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
内分泌障害	1	(3.1)	1	2.90	1	(2.1)	1	1.91	2	(2.5)	2	2.30
自己免疫性甲状腺炎	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
慢性甲状腺炎	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	(3.1)	3	8.69	8	(16.7)	11	20.98	9	(11.2)	14	16.10
咳嗽	1	(3.1)	2	5.79	0				1	(1.2)	2	2.30
鼻出血	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
アレルギー性鼻炎	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
口腔咽頭不快感	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
湿性咳嗽	0				2	(4.2)	3	5.72	2	(2.5)	3	3.45
アレルギー性咳嗽	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
咳喘息	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
喘息	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
睡眠時無呼吸症候群	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
外科および内科処置	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
心臓アブレーション	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
耳および迷路障害	1	(3.1)	1	2.90	2	(4.2)	2	3.81	3	(3.8)	3	3.45
感音性難聴	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
回転性めまい	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
耳鳴	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
臨床検査	0				3	(6.2)	3	5.72	3	(3.8)	3	3.45
ヘモグロビン減少	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
便潜血陽性	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
血中尿酸増加	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
精神障害	0				2	(4.2)	3	5.72	2	(2.5)	3	3.45
不眠症	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
うつ病	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
腎および尿路障害	0				2	(4.2)	2	3.81	2	(2.5)	2	2.30
糖尿病性腎症	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
腎嚢胞	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
血液およびリンパ系障害	0				2	(4.2)	3	5.72	2	(2.5)	3	3.45
脾腫	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
鉄欠乏性貧血	0				1	(2.1)	2	3.81	1	(1.2)	2	2.30
免疫系障害	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
季節性アレルギー	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	32				48				80			
PYE (years)	34.54				52.44				86.97			
Events	1	(3.1)	1	2.90	2	(4.2)	2	3.81	3	(3.8)	3	3.45
外科および内科処置	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
心臓アブレーション	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
代謝および栄養障害	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
肥満	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
胃腸障害	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
痔核	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15

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				IDeg				Total			
	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R	N	(%)	E	R
Number of subjects	32				48				80			
PYE (years)	34.54				52.44				86.97			
Events	6	(18.8)	9	26.06	10	(20.8)	60	114.43	16	(20.0)	69	79.34
眼障害	3	(9.4)	3	8.69	0				3	(3.8)	3	3.45
糖尿病網膜症	2	(6.2)	2	5.79	0				2	(2.5)	2	2.30
霧視	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(3.1)	1	2.90	3	(6.2)	42	80.10	4	(5.0)	43	49.44
空腹	1	(3.1)	1	2.90	1	(2.1)	2	3.81	2	(2.5)	3	3.45
倦怠感	0				3	(6.2)	40	76.28	3	(3.8)	40	45.99
先天性、家族性および遺伝性障害	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
色覚異常	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
神経系障害	1	(3.1)	3	8.69	3	(6.2)	10	19.07	4	(5.0)	13	14.95
注意力障害	1	(3.1)	3	8.69	0				1	(1.2)	3	3.45
振戦	0				2	(4.2)	8	15.26	2	(2.5)	8	9.20
浮動性めまい	0				1	(2.1)	2	3.81	1	(1.2)	2	2.30
胃腸障害	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
胃食道逆流性疾患	1	(3.1)	1	2.90	0				1	(1.2)	1	1.15
代謝および栄養障害	0				3	(6.2)	4	7.63	3	(3.8)	4	4.60
低血糖	0				2	(4.2)	3	5.72	2	(2.5)	3	3.45
肥満	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
皮膚および皮下組織障害	0				2	(4.2)	3	5.72	2	(2.5)	3	3.45
冷汗	0				2	(4.2)	3	5.72	2	(2.5)	3	3.45
筋骨格系および結合組織障害	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15
関節リウマチ	0				1	(2.1)	1	1.91	1	(1.2)	1	1.15

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

There is no data for this output

2.7.6.20 NN1436-4479

2.7.6.20.1 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 デグルデク 100 単位/mL 1 日 1 回投与と比較する、26 週間、二重盲検、国際共同試験（ONWARDS 3）

試験 ID

NN1436-4479

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT04795531
Paediatric status：
該当なし

UTN：
U1111-1247-5218
IND number：
137406
EudraCT number：
2020-000472-37

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 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
アルゼンチン	4	4	0
オーストリア	3	3	1
ブラジル	4	4	0
カナダ	14	13	1
中国本土	13	13	1
チェコ共和国	6	6	0
デンマーク	4	4	0
フランス	9	8	0
メキシコ	2	2	0
台湾	5	5	0
米国	28	27	2
合計	**92**	**89**	**5**

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：2021 年 3 月 24 日
Primary completion date：2022 年 6 月 23 日
終了日：2022 年 6 月 23 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2022 年 8 月 25 日時点の臨床データベースのデータに基づいている。この時点で、最後に収集した薬物動態、抗体測定用検体のデータを登録するためにデータベースの固定解除が計画されていた。ARGUS 安全性データベースにおけるデータの cut-off date は 2022 年 7 月 12 日であった。最初のデータベースロックは 2022 年 7 月 12 日に実施し、これ以降は無作為割り付けコードの盲検は解除された。

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 回投与の効果及び安全性をインスリン デグルデク 100 単位/mL（以下、インスリン デグルデク）1 日 1 回投与と比較検討するために計画された 26 週間の試験であった。本試験では、インスリン デグルデクと比較したインスリン イコデクの盲検下での安全性データを確実に収集するため、二重盲検及びダブルダミーデザインを採用した。

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及び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、エンドポイント、Estimand 及び統計手法

<u>目的及びエンドポイント</u>

<u>主要目的：</u>

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 デグルデクにおける、ベースラインから 26 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。

<u>副次的目的：</u>

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 回投与の安全性パラメータをインスリン デグルデク 1 日 1 回投与と比較する。

エンドポイント

エンドポイントを表 1 に示す。

表 1ーエンドポイント

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 26 週（来院 28）まで	%
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 26 週（来院 28）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 31 週（来院 30）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 31 週（来院 30）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 31 週（来院 30）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 26 週（来院 28）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 26 週（来院 28）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 26 週（来院 28）まで	件
1 週間あたりの平均インスリン投与量	24 週（電話コンタクト 26）から 26 週（来院 28）まで	単位
体重の変化量	ベースライン 0 週（来院 2）から 26 週（来院 28）まで	kg

Estimand

Estimand は、無作為割り付けされた治療へのアドヒアランス及び糖尿病に対する基礎治療薬の変更に関わらず、無作為割り付けされたすべての被験者における、HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量のインスリン イコデクとインスリン デグルデク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：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：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 30）
- 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。

被験者数の設定

被験者数は、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、HbA1c の変化量における非劣性（非劣性マージン：0.3%）を検証するための検出力 90%を有するように設定した。

2 型糖尿病患者を対象とした Basal インスリンアナログの二重盲検試験（NN1250-3998）から、上記の中間事象の発現がみられる被験者の割合は 6 ヵ月間で 10%と予想された。

2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療を開始せずに無作為割り付けさ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から中止・脱落した被験者では、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、26 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%と仮定された。

インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象としたインスリン デグルデクの試験（NN1250-3579、NN1250-3643 及び NN1250-3672）の結果に基づき、標準偏差（SD）を 1.0%と仮定した。

上記の仮定及び要件から、580 例をいずれかの治験薬に無作為に割り付けることとした。これにより、非劣性を検証するために十分な検出力（90%）が確保される。

スクリーニング不適格例の割合を 25%と仮定して、580 例をいずれかの治験薬に無作為に割り付けるために、約 774 例をスクリーニングすることとした。

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。

HbA1c のベースラインから 26 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 デグルデクに対する優越性の仮説については、被験者数が 580 例で HbA1c の真の治療間差が 0.18%である場合、治療間差を検出するための検出力（及び非劣性も同時に示すための検出力）は 50%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 26 週までの変化量のインスリン イコデクとインスリン デグルデクの治療間差と定義した。したがって、以下の挙げる中間事象を治療方針ストラテジーによって対応した：1）治療の中止、又は 2）Bolus インスリンによる治療歴のない被験者における 2 週間を超える期間の Bolus インスリンによる治療の開始。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

連続値のエンドポイント（プライマリーエンドポイントを含む）は、治療、層別因子〔地域（アジア、北米、南米、ヨーロッパ）、スルホニルウレア薬又はグリニド薬による治療の有無〕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。投与期間の最後の 2 週間における平均インスリン投与量の解析では対数変換を行った。二値のエンドポイントは、同じ固定効果を用い、該当するベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルにより解析した。低血糖は、対数リンク関数を仮定し、低血糖が治験薬投与下で発現したと判断される期間の対数をオフセット項とする負の二項回帰モデルにより解析した。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、26 週（来院 28）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。

低血糖の欠測データは、事後調査来院 2（来院 30）以前の単位時間あたりの発現件数はそれぞれ投与群の単位時間あたりの発現件数と等しいと仮定し、事後調査来院 2 以降の単位時間あたりの発現件数はインスリン デグルデク群と等しいと仮定して、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、26 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 デグルデク群の被験者から、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 26 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 デグルデク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。非劣性が検証された場合には、さらにプライマリーエンドポイントについて優越性の検定を行った。

解析計画書で計画されていた統計解析の変更：

- HbA1c については、中間事象の発現があり、かつ主要な補完モデルに当てはめることが可能な測定値を有する被験者が極めて少なかったため、解析計画書に規定された代替モデルを用いることにした。

解析計画書（SAP）で計画されていなかった統計解析の変更：

- ベースラインから投与終了までの低血糖の解析については、収束の問題により固定効果としての地域を削除した。
- 重大な低血糖及び重大な夜間低血糖の発現件数については、発現件数が少なかったため、統計解析は行わなかった。

治験方法

本治験は 26 週間、無作為割り付け、層別化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、2 群並行群間、多施設共同、国際共同、treat-to-target 試験であった。被験者をインスリン イコデク週 1 回投与及びプラセボ 1 日 1 回投与、又はプラセボ週 1 回投与及びインスリン デグルデク 1 日 1 回投与のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けた。無作為割り付けにおいては、地域（アジア、北米、南米、欧州）及びスルホニルウレア薬又はグアニド薬による治療の有無により層別化した。

総試験期間は約 33 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、26 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。

試験参加前から投与を継続するインスリンを除く糖尿病治療薬の用量及び投与頻度は、安全性の懸念が生じた場合を除き、試験期間中に変更しないこととした。ただし、スルホニルウレア薬及びグリニド薬は無作為割り付け時に治験責任医師の判断により約 50%減量することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

580 例の被験者を治験薬に無作為に割り付けるため、約 774 例の被験者をスクリーニングする計画であった。計 588 例の被験者が無作為に割り付けられ、587 例が治験薬の投与を受けた（表 2 に示す）。

表 2－被験者の内訳－要約

	Ico		IDeg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Screened					737	
Screen failures					121	
Withdrawn prior to randomisation					28	
Randomised	294	(100.0)	294	(100.0)	588	(100.0)
Exposed	293	(99.7)	294	(100.0)	587	(99.8)
Permanent discontinuation of trial product	13	(4.4)	11	(3.7)	24	(4.1)
Permanent discontinuation of trial product and not withdrawn from trial during the treatment period	7	(2.4)	3	(1.0)	10	(1.7)
Adverse event	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
Hypoglycaemic episode	0		0		0	
Protocol deviation	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Violation of the in- and/or exclusion criteria	1	(0.3)	0		1	(0.2)
Other	4	(1.4)	2	(0.7)	6	(1.0)
Permanent discontinuation of trial product and withdrawn from trial during the treatment period	6	(2.0)	8	(2.7)	14	(2.4)
Adverse event	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
Protocol deviation	0		1	(0.3)	1	(0.2)
Violation of the in- and/or exclusion criteria	0		1	(0.3)	1	(0.2)
Lost to follow-up	0		1	(0.3)	1	(0.2)
Withdrawal of consent	4	(1.4)	3	(1.0)	7	(1.2)
Other	0		2	(0.7)	2	(0.3)
Withdrawn from trial	6	(2.0)	8	(2.7)	14	(2.4)
Withdrawal of consent by subject	4	(1.4)	4	(1.4)	8	(1.4)
Lost to follow-up	0		1	(0.3)	1	(0.2)
Investigator decision	0		2	(0.7)	2	(0.3)
Death	2	(0.7)	1	(0.3)	3	(0.5)
Completed week 26 visit	286	(97.3)	290	(98.6)	576	(98.0)
Completed week 26 visit without permanent discontinuation of trial product	281	(95.6)	283	(96.3)	564	(95.9)
Completed week 26 visit after permanent discontinuation of trial product	5	(1.7)	7	(2.4)	12	(2.0)
Full analysis set (FAS)	294	(100.0)	294	(100.0)	588	(100.0)
Safety analysis set (SAS)	293	(99.7)	294	(100.0)	587	(99.8)

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

<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

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 [a]
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。

[a] 被験者自身の報告又は医療記録に基づく。

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（又はプラセボ）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。

対照薬

インスリン デグルデク 100 単位/mL（又はプラセボ）は PDS290 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	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	treat-to-target	KX51211	2022年12月3日
		KX51293	2022年12月8日
インスリン イコデクプラセボ、3 mL		KX51221	2023 年 5 月 7 日
インスリン デグルデク 100 単位/mL、3 mL	treat-to-target	KX51231	2022 年 11 月 29 日
インスリン デグルデクプラセボ、3 mL		KX51232	2022 年 11 月 25 日

投与期間

投与期間は 26 週間であり、インスリン イコデクの週 1 回投与／プラセボの 1 日 1 回投与又はインスリン デグルデクの 1 日 1 回投与／プラセボの週 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

被験者背景及びその他のベースライン特性を表 3 に要約する。

表 3－被験者背景及びその他のベースライン特性

	Ico		IDeg		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	294		294		588	
Age group						
N	294	(100.0)	294	(100.0)	588	(100.0)
18<= to <65 years	210	(71.4)	201	(68.4)	411	(69.9)
65<= to <75 years	74	(25.2)	84	(28.6)	158	(26.9)
Elderly (75<= years)	10	(3.4)	9	(3.1)	19	(3.2)
Age group (EudraCT)						
N	294	(100.0)	294	(100.0)	588	(100.0)
18<= to <65 years	210	(71.4)	201	(68.4)	411	(69.9)
65<= years	84	(28.6)	93	(31.6)	177	(30.1)
Sex						
N	294	(100.0)	294	(100.0)	588	(100.0)
Female	109	(37.1)	110	(37.4)	219	(37.2)
Male	185	(62.9)	184	(62.6)	369	(62.8)
Region						
N	294	(100.0)	294	(100.0)	588	(100.0)
Asia	72	(24.5)	73	(24.8)	145	(24.7)
Europe	71	(24.1)	71	(24.1)	142	(24.1)
North America	75	(25.5)	74	(25.2)	149	(25.3)
South America	76	(25.9)	76	(25.9)	152	(25.9)
Country/area of residence						
N	294	(100.0)	294	(100.0)	588	(100.0)
Argentina	27	(9.2)	28	(9.5)	55	(9.4)
Austria	14	(4.8)	14	(4.8)	28	(4.8)
Brazil	27	(9.2)	24	(8.2)	51	(8.7)
Canada	26	(8.8)	28	(9.5)	54	(9.2)
China	49	(16.7)	51	(17.3)	100	(17.0)
Czech Republic	25	(8.5)	26	(8.8)	51	(8.7)
Denmark	17	(5.8)	15	(5.1)	32	(5.4)
France	15	(5.1)	16	(5.4)	31	(5.3)
Mexico	22	(7.5)	24	(8.2)	46	(7.8)
Taiwan	23	(7.8)	22	(7.5)	45	(7.7)
United States	49	(16.7)	46	(15.6)	95	(16.2)
Ethnicity						
N	294	(100.0)	294	(100.0)	588	(100.0)
Hispanic or Latino	76	(25.9)	88	(29.9)	164	(27.9)
Not Hispanic or Latino	203	(69.0)	190	(64.6)	393	(66.8)
Not reported	15	(5.1)	16	(5.4)	31	(5.3)
Race						
N	294	(100.0)	294	(100.0)	588	(100.0)
American Indian Or Alaska Native	0		1	(0.3)	1	(0.2)
Asian	80	(27.2)	85	(28.9)	165	(28.1)
Black Or African American	9	(3.1)	6	(2.0)	15	(2.6)
Not Reported	15	(5.1)	16	(5.4)	31	(5.3)
White	179	(60.9)	175	(59.5)	354	(60.2)
Other	11	(3.7)	11	(3.7)	22	(3.7)
Smoker status						
N	294	(100.0)	294	(100.0)	588	(100.0)
Current smoker	43	(14.6)	41	(13.9)	84	(14.3)
Previous smoker	90	(30.6)	94	(32.0)	184	(31.3)
Never smoked	161	(54.8)	159	(54.1)	320	(54.4)

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 26 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-1.57%、インスリン デグルデク群で-1.36%であり、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性及び優越性が検証された。
  - 投与群間の差の推定値：-0.21%（95%信頼区間：-0.34; -0.08）
- 26 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 デグルデク群で 41.64%であった。HbA1c 7.0%未満達成に関するオッズは、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。
  - オッズ比の推定値：1.85（95%信頼区間：1.29; 2.64）

- 26 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 31%、インスリン デグルデク群で 19.60%であった。HbA1c 6.5%以下達成に関するオッズは、インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に高かった。
  - オッズ比の推定値：1.84（95%信頼区間：1.25; 2.71）
- ベースラインから 26 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-3.01 mmol/L、インスリン デグルデク群で-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：-0.02 mmol/L（95%信頼区間：-0.34; 0.29）

安全性の結果

- 24 週から 26 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 204.28 単位、インスリン デグルデク群で 186.52 単位であった。インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群の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：1.10（95%信頼区間：0.98; 1.22）
- ベースラインから 26 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 2.77 kg、インスリン デグルデク群で 2.32 kg であった。インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群の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：0.46 kg（95%信頼区間：-0.19; 1.10）

On-treatment 観察期間に発現した低血糖

- On-treatment 観察期間においてインスリン イコデク群では重大な低血糖（レベル 3）の発現はなかったが、インスリン デグルデク群では 2 件の重大な低血糖（レベル 3）が発現した。
- On-treatment 観察期間における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 31.01 件、インスリン デグルデク群で 13.44 件であった。インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群との間に統計的な有意差は認められなかった。
  - 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：2.09（95%信頼区間：0.99; 4.41）
- 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 31.01 件、インスリン デグルデク群で 14.61 件であった。インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群との間に統計的な有意差は認められなかった。
  - 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：1.82（95%信頼区間：0.87; 3.80）

ベースラインから投与終了来院までに発現した低血糖

- ベースラインから投与終了来院時までに、いずれの投与群においても重大な低血糖（レベル 3）の発現はなかった。
- ベースラインから投与終了来院時までに、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 34.76 件、インスリン デグルデク群で 11.74 件であった。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 デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で統計的に有意に多かった。
  - 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：3.12（95%信頼区間：1.30; 7.51）

- 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 22 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 デグルデク群では 18 件発現し、いずれもインスリン デグルデクとの因果関係は「なし」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 2 例及びインスリン デグルデク群で 1 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 イコデク週 1 回投与とインスリン デグルデク 1 日 1 回投与を比較する、26 週間、ダブルダミー、二重盲検、treat-to-target 試験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 デグルデクに対するインスリン イコデクの優越性が示された。
- 24 週から 26 週までの 1 週間あたりのインスリン投与量について、インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群の間に統計的な有意差は認められなかった。
- ベースラインから 26 週までの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。
- 体重の変化量について、インスリン イコデク群とインスリン デグルデク群の間に統計的な有意差は認められなかった。
- On-treatment 観察期間における重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を併せた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 デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で数値的に多かった。
- 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 9 月 7 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、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。

2.7.6.21 NN1436-4481

2.7.6.21.1 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、実臨床下における DoseGuide を用いたインスリンイコデク週 1 回投与の有用性（effectiveness）及び安全性を Basal インスリンアナログ 1 日 1 回投与と比較する試験（ONWARDS 5）

Clinicaltrials.gov に掲載された標題：A research study to compare a new weekly insulin, insulin icodec used with DoseGuide app, and daily insulins in people with type 2 diabetes who have not used insulin before (ONWARDS 5)

試験 ID

NN1436-4481

規制当局の識別番号

clinicaltrials.gov identifier：
NCT04760626

Paediatric status：
該当なし

UTN：
U1111-1247-5279

IND number：
137406

EudraCT number：
2020-000476-38

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（NNC0148-0287）

治験依頼者名

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

表 1ー治験実施施設

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
カナダ	36	34	3
ドイツ	14	14	0
ギリシャ	12	12	0
ハンガリー	12	12	0
ポーランド	11	10	0
セルビア	0	0	9
トルコ	15	14	0
米国	82	80	7
合計	**182**	**176**	**19**

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）

Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, Cailleteau R, Gowda A, Lingvay I, Mathieu C, Russell-Jones D, Rosenstock J. Rationale and design of the phase 3 development programme (ONWARDS 1–6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. Diabetes Obes Metab. Published online 15 September 2022. https://doi.org/10.1111/dom.14871

治験期間

開始日：2021 年 3 月 1 日
Primary completion date：2022 年 8 月 12 日
終了日：2022 年 8 月 29 日

Cut-off date

本臨床試験概要に掲載している結果は、2022 年 9 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。

緒言

本試験はインスリン イコデクの臨床開発プログラム（ONWARDS プログラム）の一部であった。試験デザインにリアルワールドの要素を導入し、また DoseGuide アプリを介してインスリン イコデク週 1 回投与の推奨投与量を提供する DoseGuide システムを用いた。推奨投与量を算出するために用いられた投与量調節アルゴリズムは、他の ONWARDS 試験で使用したアルゴリズムに基づくものであった。DoseGuide システムは、開発中のプログラム医療機器とみなし、治験実施国の医療機器に関する基準及び規制に準拠することが文書化された。本試験は EN ISO 14155 及び FDA 21 CFR 812 に従って実施された。

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。本試験はリアルワールドの要素を導入した 52 週間の試験であり、インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、実臨床下における、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下での DoseGuide を用いたインスリン イコデク週 1 回投与の有用性（effectiveness）及び安全性を Basal インスリンアナログ 1 日 1 回投与と比較検討するために計画された。本試験では、アドヒアランス、治療継続性（治療継続期間、治療中止率）及び患者報告アウトカムに関するデータが得られる。さらに、本試験ではインスリン イコデクの長期曝露データ（52 週間）も得られる。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及び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、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、実臨床下における、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下での DoseGuide を用いたインスリン イコデク週 1 回投与の血糖コントロールに対する有用性を検証する。有用性の検証は、DoseGuide を用いたインスリン イコデクと Basal インスリンアナログ 1 日 1 回投与における、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、実臨床下における、インスリンを除く糖尿病治療薬の併用下での DoseGuide を用いたインスリン イコデク週 1 回投与の安全性及び患者報告アウトカム（治療満足度および治療遵守）に対する影響を、Basal インスリンアナログ 1 日 1 回投与と比較する。

エンドポイント

本試験のエンドポイントを表 2 に示す。

表 2－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 6）まで	%
有用性に関する補足的セカンダリーエンドポイント：		
ベースラインから治療中止又は治療強化までの期間	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 6）まで	日
糖尿病治療満足度質問票（DTSQ）の総治療満足度の変化量	ベースライン 0 週（来院 2）から 52 週（来院 6）まで	0～36 のスコア 6 項目の質問に対して 0～6 のスコアで回答。スコアが高いほど治療満足度が高い。
Trim-D（Treatment Related Impact Measure for Diabetes）治療遵守に関するドメイン	投与終了時〔52 週（来院 6）〕	4～20 のスコア。4 項目の質問に対して 1～5 の尺度で回答。スコアは 0～100 の尺度に変換され、スコアが高いほど治療遵守が良好である。
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 57 週（来院 8）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 57 週（来院 8）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 57 週（来院 8）まで	件

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 DoseGuide を用いたインスリン イコデクと Basal インスリンアナログの治療間差で定義される「治療方針」estimand とした。中間事象（治験薬の投与中止及び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）。この estimand は、実臨床下における集団レベルの治療の有用性を反映させることを目的とした。

統計手法

解析対象集団

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：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：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：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 8）
- 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。ベースライン評価は常に on-treatment 観察期間に含まれた。

すべての有用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、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、HbA1c の変化量における非劣性（非劣性マージン：0.3%）を検証するための検出力 90%を有するように設定した。インスリン治療歴のない 2 型糖尿病患者を対象として、米国での日常診療下における、インスリン デグルデクのリアルワールドでの有用性をインスリン グラルギン 300 単位/mL と比較した試験（CONFIRM）、ならびに治療の継続性及び Basal インスリンからの切り替えに関する市場分析に基づき、インスリン治療歴がない被験者がインスリン治療を開始した場合、約 30%の被験者が割り付けられたインスリン治療を 52 週間以内に中止すると予想された。このうち、3 分の 1 が経口糖尿病治療薬又は GLP-1 受容体作動薬に切り替え、3 分の 1 が別の Basal インスリンに、3 分の 1 が Basal-Bolus 療法に切り替える可能性が高いと考えられた。

Treat-to-target 法を用いて過去に実施された無作為化第 3 相臨床試験では、Basal インスリンによる 12 ヵ月間の治療後の HbA1c の標準偏差（SD）は 1.0%以下であった（NN1250、NN9068）。米国における 39 の医療機関統合ネットワークによる電子カルテデータベースである Explorys において、180 日間以上インスリン治療を受けていない 2 型糖尿病患者では、インスリン開始から 12 ヵ月（±90 日）後の HbA1c 値の SD は 1.9%であった。本試験は被験者の事後調査を事前に規定した無作為化試験ではあるものの、実践的（pragmatic）な性質を有することから、厳格な treat-to-target を用いた無作為化臨床試験で認められる通常の SD と比較して、12 ヵ月後の HbA1c 値の SD は大きくなり、Explorys データベースで認められた SD の増加分の約 3 分の 1 まで大きくなると予想された。すなわち、本試験における SD は 1.3%と仮定した。

52 週間の投与を完了した被験者における治療間差は 0.0%と予想した。また、52 週より前に無作為割り付けされた治療を中止した被験者では、治療間差は 0.15%で、Basal インスリンアナログの方が優れていると保守的に仮定した。したがって、この estimand については、治療の中止を考慮して、調整後の治療間差が 0.045%で、Basal インスリンアナログの方が優れていると予想した。

本試験は、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 週までの変化量について、DoseGuide を用いたインスリン イコデクの Basal インスリンアナログ 1 日 1 回投与に対する非劣性を検証できる検出力を有し、かつ無作為割り付けされたすべての被験者において治療間差 0.3%で DoseGuide を用い

たインスリン イコデクの方が優れている場合に、治療間差が統計的に有意に 0.0%と異なることを示すことができる妥当な検出力を有することとした。

上記の仮定及び要件から、非劣性を検証するのに十分な検出力（90%）を確保し、また、無作為割り付けされたすべての被験者において治療間差が 0.3%で DoseGuide を用いたインスリン イコデクの方が優れている場合に、治療間差が統計的に有意に治療間差 0.0%と異なることを示すために十分な検出力（97%）を確保するため、1,096 例をいずれかの治験薬に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 9%と仮定して、1,096 例をいずれかの治験薬に無作為に割り付けるため、約 1,200 例をスクリーニングする必要があった。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。

統計的仮説及び検定手法

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 DoseGuide を用いたインスリン イコデクの Basal インスリンアナログ 1 日 1 回投与に対する非劣性とした。非劣性マージンは事前に 0.3%に設定した。主要仮説に関して非劣性が検証された場合、さらにプライマリーエンドポイントについて優越性の検定を行った。

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 DoseGuide を用いたインスリン イコデクと Basal インスリンアナログ 1 日 1 回投与の治療間差と定義した。したがって、中間事象（治療の中止及び治験への参加の中止）を治療方針ストラテジーによって対応した。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。

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

この estimand は、実臨床下における集団レベルの治療の有用性を反映させることを目的とした。

統計解析

ベースライン評価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。

ベースライン評価のない連続値のエンドポイントは、他の連続値のエンドポイントと同じ固定効果を用いて標準的な分散分析（ANOVA）により解析した。

投与期間の最後の 2 週間における平均インスリン投与量の解析では、対数変換を行った。二値のエンドポイントは、同じ固定効果を用い、該当するベースライン値を共変量とするロジスティック回帰モデルにより解析した。低血糖は、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。ベースラインから治療中止又は治療強化までの期間はログランク検定により解析した。

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

治験実施計画書で計画されていた統計解析の変更

治験実施計画書で計画されていた解析に対し、主に以下の変更を加え、解析計画書に記載した。
最初の被験者の最初の来院の前：

- 優越性の評価に感度分析を追加した。
- ベースラインから治療中止又は治療強化までの期間について、追加の解析を加えた。

- DTSQ の総治療満足度の変化量に関する欠測データの補完方法を、対照薬の投与を完了した被験者からの補完から、欠測データを有する被験者の投与群のベースライン値からの補完に変更した。
- 探索的エンドポイントの解析に関する記述を追加した。
- データの報告及び提示に関する詳細とともに、追加の導出及び評価について追加した。
    - HbA1c 目標の達成率についての解析

最初の被験者の最初の来院以降：

- 安全性エンドポイントの感度分析を追加した（血糖自己測定に基づく低血糖の解析）。

解析計画書において代替の手法として規定されていなかったが、以下の統計解析の変更を試験の盲検解除後に行った：

- 発現件数が少なかったため、重大な低血糖及び夜間低血糖の統計解析は実施しなかった。

治験方法

本試験は、インスリン治療の開始を必要とする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 イコデクと Basal インスリンアナログ 1 日 1 回投与を比較する、リアルワールドの要素を導入した、52 週間、無作為割り付け、非盲検、並行群間、実薬対照、多施設共同、国際共同試験であった。インスリン イコデク群に無作為に割り付けられた被験者は、投与量調節の指示のためインスリン イコデクと共に DoseGuide アプリを使用した。被験者は、インスリン イコデク又は治験責任医師が無作為割り付け前に標準治療に従って選択した Basal インスリンアナログ（インスリン デグルデク、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 1 回投与のいずれかに 1：1 の比率で無作為に割り付けられた。層別化は行わなかった。試験期間は約 59 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、52 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。

被験者数（計画時及び解析時）

1,096 例の被験者を治験薬に無作為に割り付けるため、約 1,200 例の被験者をスクリーニングする計画であった。計 1,085 例の被験者が無作為に割り付けられ、1,080 例が治験薬の投与を受けた（表 3 に示す）。

表 3－被験者の内訳（要約）

	Ico		OD analogues		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Screened					1250	
Screen failures					120	
Withdrawn prior to randomisation					45	
Randomised	542	(100.0)	543	(100.0)	1085	(100.0)
Exposed	542	(100.0)	538	(99.1)	1080	(99.5)
Permanent discontinuation of trial product	59	(10.9)	50	(9.2)	109	(10.0)
Permanent discontinuation of trial product and not withdrawn from trial during the treatment period	20	(3.7)	4	(0.7)	24	(2.2)
Adverse event	3	(0.6)	0		3	(0.3)
Hypoglycaemic episode	3	(0.6)	0		3	(0.3)
Protocol deviation	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Violation of the in- and/or exclusion criteria	0		0		0	
Intention of becoming pregnant	0		0		0	
Participation in another clinical trial	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Switch to another basal insulin analogue	0		0		0	
Intensification to a basal bolus regime or continuous use of bolus insulin	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Lost to follow-up	0		0		0	
Pregnancy	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Site closure	0		0		0	
Epi/pandemic	0		0		0	
Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability	0		0		0	
Other	11	(2.0)	3	(0.6)	14	(1.3)
Permanent discontinuation of trial product and withdrawn from trial during the treatment period	39	(7.2)	46	(8.5)	85	(7.8)
Adverse event	5	(0.9)	11	(2.0)	16	(1.5)
Hypoglycaemic episode	0		0		0	
Protocol deviation	0		1	(0.2)	1	(0.1)
Violation of the in- and/or exclusion criteria	0		1	(0.2)	1	(0.1)
Intention of becoming pregnant	0		0		0	
Participation in another clinical trial	0		0		0	
Switch to another basal insulin analogue	0		0		0	
Intensification to a basal bolus regime or continuous use of bolus insulin	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Lost to follow-up	10	(1.8)	14	(2.6)	24	(2.2)
Pregnancy	0		0		0	
Site closure	0		0		0	
Epi/pandemic	0		0		0	
Withdrawal of consent	18	(3.3)	16	(2.9)	34	(3.1)
Safety concern related to trial product or unacceptable intolerability	0		0		0	
Other	5	(0.9)	4	(0.7)	9	(0.8)
Withdrawn from trial	45	(8.3)	50	(9.2)	95	(8.8)
Withdrawal of consent by subject	24	(4.4)	20	(3.7)	44	(4.1)
Lost to follow-up	14	(2.6)	19	(3.5)	33	(3.0)
Investigator decision	3	(0.6)	5	(0.9)	8	(0.7)
Death	3	(0.6)	6	(1.1)	9	(0.8)
Site closure	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Epi/pandemic	0		0		0	
Completed week 52 visit	496	(91.5)	496	(91.3)	992	(91.4)
Completed week 52 visit without permanent discontinuation of trial product	483	(89.1)	493	(90.8)	976	(90.0)
Completed week 52 visit after permanent discontinuation of trial product	13	(2.4)	3	(0.6)	16	(1.5)
Full analysis set (FAS)	542	(100.0)	543	(100.0)	1085	(100.0)
Safety analysis set (SAS)	542	(100.0)	538	(99.1)	1080	(99.5)

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

選択基準：

1. 治験に関連する何らかの手順を開始する前に、本治験への参加について同意が得られている被験者。「治験に関連する手順」とは、治験の一部として実施されるあらゆる手順（治験参加への適格性を判断するための手順を含む）を指す。
2. 男性又は女性

3. 同意取得時点で 18 歳以上の被験者
4. 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
5. HbA1c が 7.0%（53 mmol/mol）超の被験者（中央検査機関の結果に基づく）
6. 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。
7. 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インスリンを除く糖尿病治療薬（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
8. 目標血糖値〔4.4～7.2 mmol/L（80～130 mg/dL）〕を達成するためにインスリンによる治療の強化が必要な被験者（治療担当医の判断による）

<u>除外基準：</u>
1. 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
2. 過去に本治験に参加したことがある被験者。参加とは同意書への署名と定義する。
3. 妊婦、授乳婦、妊娠を希望している女性被験者又は妊娠可能で適切な避妊法（各国の規則又は慣習に基づく適切な避妊法）を受け入れられない女性被験者
4. スクリーニング前 90 日以内に既承認又は未承認の治験薬を用いた臨床研究に参加した被験者 [a]
5. 被験者の安全を脅かす可能性のある疾患を有する被験者（治験責任医師の判断による）

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

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 PDS290 ペン型注入器）を DoseGuide アプリ（下記「治験医療機器」に示す）による推奨投与量に従って週 1 回皮下投与した。

<u>対照薬</u>

インスリン デグルデク（100 単位/mL、3 mL PDS290 ペン型注入器）、インスリン グラルギン 100 単位/mL（100 単位/mL、3 mL ソロスターペン型注入器）又はインスリン グラルギン 300 単位/mL（300 単位/mL、1.5 mL ソロスターペン型注入器）を各国の実臨床に従って 1 日 1 回皮下投与した。

<u>治験医療機器（プログラム医療機器）</u>

DoseGuide システム（DH3417）は DoseGuide アプリを介してインスリン イコデク週 1 回投与の推奨投与量を提供する。DoseGuide システムは投与量調節アルゴリズムを組み込んだクラウドベースのシステムで、インスリン イコデクの投与量調節ガイドラインに従って投与量のガイダンスを提示する。DoseGuide システムの構成を以下に示す。

- DoseGuide アプリ：被験者が推奨投与量の提示を求め、受け取るためのユーザーインターフェース。

- DoseGuide ポータル：治験責任医師が被験者のプロフィールを設定し、治療の進捗状況を確認するためのユーザーインターフェース（必要に応じて、治験責任医師は推奨投与量を調節することが可能であり、安全性の懸念がある場合には DoseGuide による投与量調節を停止することができる）。
- DoseGuide クラウド：インスリン イコデク専用の投与量調節アルゴリズムを組み込んだエンジンを搭載している。

表 4－治験薬－ロット番号及び有効期限

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	DoseGuide アプリを介した投与量調節	KX51211	2022年12月3日
		KX51293	2022年12月8日
インスリン デグルデク 100 単位/mL 3 mL PDS290ペン型注入器	各国の添付文書及び標準治療に従う	KP54693	2023年3月21日
		LP56563	2023年7月15日
		LP57339	2023年8月17日
		LP57741	2023年8月20日
インスリン グラルギン 100 単位/mL、3 mL ソロスターペン型注入器	各国の添付文書及び標準治療に従う	0F7165A	2023年4月30日
		0F7261A	2023年4月30日
		0F7303A	2023年7月31日
		0F7440A	2023年9月30日
インスリン グラルギン 300 単位/mL、1.5 mL ソロスターペン型注入器	各国の添付文書及び標準治療に従う	0F672A	2022年8月31日
		0F743A	2022年10月31日
		0F777A	2022年11月30日
		0F834A	2023年1月31日

投与期間

治験期間は約 59 週間であり、2 週間のスクリーニング期間、52 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

表 5ー被験者背景及びその他のベースライン特性

	Ico		OD analogues		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Number of subjects	542		543		1085	
Age group						
N	542	(100.0)	543	(100.0)	1085	(100.0)
18<= to <65 years	359	(66.2)	363	(66.9)	722	(66.5)
65<= to <75 years	150	(27.7)	154	(28.4)	304	(28.0)
Elderly (75<= years)	33	(6.1)	26	(4.8)	59	(5.4)
Age group (EudraCT)						
N	542	(100.0)	543	(100.0)	1085	(100.0)
18<= to <65 years	359	(66.2)	363	(66.9)	722	(66.5)
65<= years	183	(33.8)	180	(33.1)	363	(33.5)
Sex						
N	542	(100.0)	543	(100.0)	1085	(100.0)
Female	233	(43.0)	230	(42.4)	463	(42.7)
Male	309	(57.0)	313	(57.6)	622	(57.3)
Region						
N	542	(100.0)	543	(100.0)	1085	(100.0)
Europe	286	(52.8)	271	(49.9)	557	(51.3)
North America	256	(47.2)	272	(50.1)	528	(48.7)
Country/area of residence						
N	542	(100.0)	543	(100.0)	1085	(100.0)
Canada	95	(17.5)	86	(15.8)	181	(16.7)
Germany	51	(9.4)	50	(9.2)	101	(9.3)
Greece	72	(13.3)	64	(11.8)	136	(12.5)
Hungary	67	(12.4)	75	(13.8)	142	(13.1)
Poland	54	(10.0)	41	(7.6)	95	(8.8)
Turkey	42	(7.7)	41	(7.6)	83	(7.6)
United States	161	(29.7)	186	(34.3)	347	(32.0)
Ethnicity						
N	542	(100.0)	543	(100.0)	1085	(100.0)
Hispanic or Latino	51	(9.4)	44	(8.1)	95	(8.8)
Not Hispanic or Latino	490	(90.4)	499	(91.9)	989	(91.2)
Not reported	1	(0.2)	0		1	(0.1)
Race						
N	542	(100.0)	543	(100.0)	1085	(100.0)
American Indian Or Alaska Native	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.3)
Asian	28	(5.2)	19	(3.5)	47	(4.3)
Black Or African American	24	(4.4)	28	(5.2)	52	(4.8)
Native Hawaiian Or Other Pacific Islander	2	(0.4)	1	(0.2)	3	(0.3)
Not Reported	1	(0.2)	0		1	(0.1)
White	478	(88.2)	493	(90.8)	971	(89.5)
Other	7	(1.3)	1	(0.2)	8	(0.7)
Smoker status						
N	542	(100.0)	543	(100.0)	1085	(100.0)
Current smoker	103	(19.0)	96	(17.7)	199	(18.3)
Previous smoker	164	(30.3)	171	(31.5)	335	(30.9)
Never smoked	275	(50.7)	276	(50.8)	551	(50.8)

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

<u>有効性の結果</u>

- ベースラインから 52 週までの HbA1c の変化量の推定値は、DoseGuide を用いたインスリン イコデク群で-1.68%、1 日 1 回投与のインスリンアナログ群で-1.31%であり、1 日 1 回投与のインスリンアナログ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：-0.38%（95%信頼区間：-0.66; -0.09）

- 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、DoseGuide を用いたインスリン イコデク群で 46.76%、1 日 1 回投与のインスリンアナログ群で 34.65%であった。HbA1c 7.0%未満達成に関するオッズは、1 日 1 回投与のインスリンアナログ群と比較して DoseGuide を用いたインスリン 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：1.66（95%信頼区間：1.24; 2.21）
- 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、DoseGuide を用いたインスリン イコデク群で 24.91%、1 日 1 回投与のインスリンアナログ群で 17.21%であった。HbA1c 6.5%以下達成に関するオッズは、1 日 1 回投与のインスリンアナログ群と比較して DoseGuide を用いたインスリン 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：1.60（95%信頼区間：1.15; 2.21）
- 治療中止又は治療強化のリスクについて、投与群間で統計的な有意差は認められなかった。
- ベースラインから 52 週までの DTSQ の総治療満足度の変化量の推定値は、DoseGuide を用いたインスリン イコデク群で 4.68、1 日 1 回投与のインスリンアナログ群で 3.90 であった。投与群間の差は統計的に有意に DoseGuide を用いたインスリン 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：0.78（95%信頼区間：0.10; 1.47）
- 52 週における Trim-D の治療遵守に関するドメインの推定値は、DoseGuide を用いたインスリン イコデク群で 90.42、1 日 1 回投与のインスリンアナログ群で 87.37 であった。投与群間の差は統計的に有意に DoseGuide を用いたインスリン 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：3.04（95%信頼区間：1.28; 4.81）

<u>安全性の結果</u>

- DoseGuide を用いたインスリン イコデク群では重大な低血糖（レベル 3）の発現はなく、1 日 1 回投与のインスリンアナログ群で 5 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、DoseGuide を用いたインスリン イコデク群で 18.59 件、1 日 1 回投与のインスリンアナログ群で 13.55 件であった。DoseGuide を用いたインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与のインスリンアナログ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：1.23（95%信頼区間：0.77; 1.98）
- 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、DoseGuide を用いたインスリン イコデク群で 18.59 件、1 日 1 回投与のインスリンアナログ群で 14.45 件であった。DoseGuide を用いたインスリン イコデク群と 1 日 1 回投与のインスリンアナログ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：1.17（95%信頼区間：0.73; 1.86）
- 血糖自己測定値に基づく低血糖の感度分析により、低血糖に関する上記の結論が確認された。
- 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：
  - DoseGuide を用いたインスリン イコデク群：45 例（8.3%）69 件
  - 1 日 1 回投与のインスリンアナログ群：57 例（10.6%）57 件
- 死亡に至った事象
  - DoseGuide を用いたインスリン イコデク群：3 例
  - 1 日 1 回投与のインスリンアナログ群：7 例
- 有害事象について予測できない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、実臨床下における DoseGuide を用いたインスリン イコデク週 1 回投与と Basal インスリンアナログ 1 日 1 回投与を比較する 52 週間の試験から、以下の結論が得られた。

- DoseGuideを用いたインスリン イコデクの有用性が検証された。

  - 実臨床下において、HbA1c の変化量について 1 日 1 回投与の Basalインスリンアナログに対する DoseGuideを用いたインスリン イコデクの優越性が示された。
- 治療中止又は治療強化のリスクに投与群間で統計的な有意差は認められなかった。
- ベースラインから 52 週までの DTSQ の総治療満足度の変化量は、統計的に有意に DoseGuide を用いたインスリン イコデクを支持する結果であった。
- 52 週後の Trim-D の治療遵守に関するドメインのスコアは、統計的に有意に DoseGuide を用いたインスリン イコデクを支持する結果であった。
- 重大な低血糖（レベル 3）又は臨床的に問題となる低血糖（レベル 2）を併せた発現件数に統計的に有意な差は認められなかった。実臨床における単位時間あたりの発現件数は、1 日 1 回投与のインスリンアナログ群と比較して DoseGuide を用いたインスリン イコデクで数値的に多かった。重大な低血糖（レベル 3）の発現件数は少なく、DoseGuide を用いたインスリン イコデク群では重大な低血糖（レベル 3）の発現はなかった。
- 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 10 月 27 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）、EN ISO 14155、FDA 21 CFR 812 及び 21 CFR 312.120 に従って実施された。