

**アウイクリ[®]注フレックスタッチ[®]総量 300 単位
に関する費用対効果評価**

**ノボノルディスクファーマ株式会社
[第 1.0 版 2025 年 8 月 8 日]**

【目次】

0	要旨	7
1	対象となる医薬品・医療機器・再生医療等製品の性質	20
1.1	名称	20
1.2	保険償還価格	20
1.3	治療効果のメカニズム	20
1.4	対象疾患	21
1.5	使用方法等	21
1.6	対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器・再生医療等製品の位置づけ	22
1.7	主な有害事象	23
1.8	諸外国の医療技術評価機関における評価結果	23
2	費用効果分析における分析条件の設定	27
2.1	分析対象集団	27
2.2	比較対照技術	27
2.3	分析の立場と費用の範囲	28
2.4	効果指標	28
2.5	分析期間	28
2.6	割引率	28
2.7	分析条件の設定の要約	28
3	追加的有用性	32
3.1	SR のリサーチクエスチョン	32
3.2	SR	34
3.2.1	組み入れ基準及び除外基準	34
3.2.2	レビュー方法	38
3.2.3	使用したデータベース	39
3.2.4	使用した検索式	39
3.2.5	文献の質評価	40
3.2.6	SR の組み入れ結果	41
3.3	製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要	75
3.4	SR のクリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]	78
3.5	SR の結果 (異なる比較対照あるいは単群試験)[該当する場合のみ]	78
3.6	既存データの再解析 [該当する場合のみ]	86
3.7	メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]	86

3.8	間接比較やネットワークメタアナリシス (NMA) の結果	86
3.8.1	スコープ	86
3.7.2	選択された試験	88
3.7.3	基本分析と頑健性の確認のためのエビデンスのネットワーク	88
3.7.4	NMA に含めた試験データの詳細	89
3.7.5	NMA の結果	110
3.9	追加的有用性の有無に関する評価	114
4	分析方法の詳細	118
4.1	分析方法	118
4.1.1	想定する当該疾患の治療プロセス	118
4.1.2	費用対効果の算出方法	118
4.1.3	モデルで使用した仮定	132
4.1.4	モデルで使用した健康状態の定義	134
4.2	分析で使用したパラメータ	141
4.2.1	有効性・安全性等のパラメータの詳細	150
4.2.2	QOL 値の詳細	163
4.2.3	費用のパラメータの詳細	166
5	分析結果	177
5.1	基本分析 (費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析) の結果	177
5.1.1	基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比 (ICER)	177
5.1.2	感度分析	180
5.1.3	分析の妥当性の検討	192
5.1.4	分析結果の解釈	195
5.1.5	価格調整率の重み [該当する場合のみ]	197
5.1.6	価格の引き上げ [該当する場合のみ]	199
5.2	公的介護費や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]	205
5.3	その他の分析 [該当する場合のみ]	
6	再分析用のデータ	207
7	実施体制	208
8	参考文献	209
9	別添	220
別添 9.1	使用した検索式	220
別添 9.2	NMA コード	242
別添 9.3	注射頻度と QOL 値に関しての Search strategy	252
別添 9.4	費用解析報告書	256

別添 9.5. 感度分析.....	257
別添 9.6. 医師調査の詳細	274

略号一覧

略語	英語フルスペル	日本語
ACR	Albumin creatinine ratio	アルブミン/クレアチニン比
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
BMI	body mass index	
CDA-AMC	Canadian Drug Agency-Agence des médicaments du Canada	
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve	費用対効果受容曲線
CHD	Coronary Heart Disease	
CI	Confidence interval	信頼区間
CrI	Credible interval	信用区間
DBP	Diastolic blood pressure	拡張期血圧
DCM	Diabetes Cohort Model	
DIC	Deviance Information Criterion	逸脱情報量規準
DPP4i	Dipeptidyl Peptidase 4 inhibitor	DPP-4 阻害薬
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire	
eGFR	estimated glomerular filtration rate	
EQ-5D-5L	EuroQoL 5 dimensions 5 levels	
ERR	estimated rate ratio	
ETD	Estimated treatment difference	
FE model	Fixed effect model	
Glar	glargine	グラルギン
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	グルカゴン様ペプチド-1
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポタンパク質
HR	Heart rate	心拍数
HRQOL	Health related quality of life	健康関連 QOL
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio	増分費用効果比
IDDM	Insulin dependent diabetes mellitus	インスリン依存性糖尿病
IDeg	Insulin Degludec	インスリン デグルデク
IGlar	Insulin Glargine	インスリン グラルギン
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポタンパク質

MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line	
MODY	Maturity-onset diabetes of the young	若年発症成人型糖尿病
NIDDM	Non-insulin dependent diabetes mellitus	インスリン非依存性糖尿病
NMB	Net monetary benefit	
NYHA	New York Heart Association	
PRO	Patient-Reported Outcome	患者報告アウトカム
PSA	Probabilistic sensitivity analysis	確率感度分析
PYE	patient-year of exposure	
QALY	Quality Adjusted Life Year	質調整生存年数
QOL	Quality of life	
RCT	Randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RE model	Random effect model	
SBP	Systolic blood pressure	収縮期血圧
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SG	Standard gamble	
SGLT2i	sodium glucose cotransporter 2 inhibitor	SGLT2 阻害薬
SLR	Systematic literature review	
SU	Sulfonylurea	スルホニル尿素
T1DM	Type 1 diabetes mellitus	1 型糖尿病
T2D	Type 2 diabetes	2 型糖尿病
TC	Total cholesterol	総コレステロール
TG	Triglyceride	トリグリセリド
TTO	Time trade-off	
VBA	Visual Basic for Applications	
WBC	White blood cell	白血球
α -GI	α -glucosidase inhibitor	α -グルコシダーゼ阻害薬

0 要旨

<p>評価対象技術名 [1.1 節]</p>	<p>販売名:アウイクリ注 フレックスタッチ 総量300単位(300単位1キット) 一般名:インスリン イコデク(遺伝子組換え)</p>		
<p>諸外国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]</p>	<p>他国の医療技術評価における評価結果のまとめ</p>		
	<p>国名</p>	<p>機関名</p>	<p>評価結果の有無</p>
	<p>ドイツ</p>	<p>IQWiG</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 対象疾患: 1 型糖尿病患者 • 比較対照技術: ヒトインスリンもしくはインスリンアナログ (インスリン デテミル、インスリン グラルギン、インスリン デグルデク、インスリン アスパルト、インスリン グルリジン、インスリン リスプロ) • No additional benefit • 対象疾患: 2 型糖尿病患者 サブグループ 1 (心血管疾患がなく、食事と運動に加えて 2 種類の血糖降下薬からなる現在の薬物療法では血糖コントロールが不十分なインスリン未治療の 2 型糖尿病成人患者) • 比較対照技術: ヒトインスリン + メトホルミン • No additional benefit • 対象疾患: 2 型糖尿病患者 サブグループ 2 (心血管疾患を有する、食事と運動に加えて 2 種類の血糖降下薬からなる現在の薬物療法では血糖コントロールが不十分なインスリン未治療の 2 型糖尿病成人患者) • 比較対照技術: ヒトインスリン + メトホルミン + エンパグリフロジン, ヒトインスリン + メトホルミン + ダパグリフロジン、ヒトインスリン + メトホルミン + リラグルチド • No additional benefit

			<ul style="list-style-type: none"> • 対象疾患：2 型糖尿病患者 サブグループ 3 (心血管疾患がなく、インスリン治療及び食事と運動では血糖コントロールが不十分で、インスリン治療経験のある 2 型糖尿病成人患者) • 比較対照技術：インスリン治療の強化 (従来の治療に加えメトホルミン、デュラグルチドまたは強化インスリン) • No additional benefit • 対象疾患：2 型糖尿病患者 サブグループ 4 (心血管疾患を有する、インスリン治療及び食事と運動では血糖コントロールが不十分であったインスリン治療経験のある 2 型糖尿病成人患者) • 比較対照技術：インスリン治療の強化：従来の治療もしくは強化インスリン (いずれの場合もメトホルミンとエンパグリフロジンまたはダパグリフロジンもしくはリラグルチド) • No additional benefit
	カナダ	CDA-AMC	<p><u>条件付き推奨</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 評価ステータス：評価あり • 2 型糖尿病患者 費用対効果評価に関しては以下 3 つのサブグループがある。 <ul style="list-style-type: none"> ➢ 非インスリン系抗高血糖薬 (NIAHA) を服用し、インスリン治療の経験がない 2 型糖尿病患者 (T2D insulin naive) ➢ NIAHA の有無にかかわらず、基礎インスリン治療の経験がある 2 型糖尿病患者 (T2D basal switch) ➢ NIAHA の有無にかかわらず、基礎インスリン及び bolus insulin 治療の経験がある 2 型糖尿病患者 (T2D basal and bolus switch) • 比較対照技術：各対象集団に対し、 <ul style="list-style-type: none"> ➢ インスリン グラルギン (U100 と U300)

			<ul style="list-style-type: none"> ➤ インスリン デグルデク (U100 と U200) ➤ インスリン デテムル <ul style="list-style-type: none"> • 対象疾患: 2 型糖尿病 サブグループ 1 (T2D insulin naïve) • 企業解析結果: vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$18,114/QALY) • CADTH 再解析結果: vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$435,800/QALY) <ul style="list-style-type: none"> • 対象疾患: 2 型糖尿病 サブグループ 2 (T2D basal switch) • 企業解析結果: vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$20,711/QALY) • CADTH 再解析結果: vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$937,280/QALY) <ul style="list-style-type: none"> • 対象疾患: 2 型糖尿病 サブグループ 3 (T2D basal and bolus switch) • 企業解析結果: vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$73,405/QALY) • CADTH 再解析結果: vs インスリン グラルギン U100 (劣位)
分析対象集団 [2.1 節]	<p>インスリン療法が適応となる糖尿病のうち、以下の患者を分析対象集団とする。</p> <p>(a) 1 型糖尿病患者</p> <p>(b) 2 型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者</p> <p>(c) 2 型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者</p> <p>(d) 2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者</p>		
比較対照技術 名 [2.2 節]	<p>分析対象集団 (a)、(d)</p> <p>インスリン グラルギン U300 + 追加インスリン製剤 (評価対象技術:インスリン イコデク* + 追加インスリン製剤)</p> <p>*比較対照薬はインスリン グラルギ U300 であるが、本剤の臨床試験である ONWARDS 試験において持効型インスリン製剤の一つであるインスリン デグルデ</p>		

	<p>クと本剤との直接比較を行っていること、また、インスリン グラルギン U300 とインスリン デグルデクとはいずれも持効型インスリン製剤であって、両剤の治療効果に明確な優劣は示されておらず、決定した分析枠組みにおいても「インスリン グラルギン U300 とインスリン デグルデクでは有効性、安全性の観点から両者に明確な差がないと考えられる」とされたことから、これらの試験のデータを用いた。</p> <p>分析対象集団 (b)、(c) インスリン グラルギン U300</p>
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	<ul style="list-style-type: none"> 分析の立場: 公的医療の立場 費用の範囲: 公的医療費のみ
効果指標 [2.4 節]	Quality adjusted life years (QALY)
分析期間 [2.5 節]	生涯
割引率 [2.6 節]	費用、効果ともに年率 2%
システムティックレビュー (SR) のリサーチエスチョン [3.1 / 3.3 節]	<p>インスリン イコデクの追加的有用性の検討は、インスリン療法が適応となる糖尿病患者を対象に、持効型溶解インスリン製剤の臨床的有効性と安全性に関するエビデンスを網羅するべく、英語及び日本語によるシステムティックレビュー (SR) を分析対象集団 (a) - (d) それぞれに対し実施した。</p> <p>SR は 2021 年 9 月 30 日に実施し、その後 2022 年 12 月 21 日と 2025 年 2 月 28 日に更新を実施した。</p> <p>SR における各クリニカルクエスチョン (CQ) を以下に示した。</p> <p>分析対象集団(a) 対象集団 (P): 1 型糖尿病患者 介入技術 (I): インスリン イコデク 比較対照技術 (C): インスリン グラルギン U300、インスリン デグルデク アウトカム (O): 有効性 (Hemoglobin A1c(HbA1c)、収縮期血圧、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、body mass index (BMI)、心拍数、白血球数、estimated glomerular filtration rate (eGFR)、基礎インスリンの投与量、拡張期血圧)、安全性 (低血糖、高血糖、有害事象)</p>

	<p>研究デザイン (S): ランダム化比較試験</p> <p>分析対象集団(b)</p> <p>対象集団 (P): 2 型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者</p> <p>介入技術 (I): インスリン イコデク</p> <p>比較対照技術 (C): インスリン グラルギン U300、インスリン デグルデク</p> <p>アウトカム (O): 有効性 (HbA1c、収縮期血圧、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、BMI、心拍数、白血球数、eGFR、基礎インスリンの投与量、拡張期血圧)、安全性 (低血糖、高血糖、有害事象)</p> <p>研究デザイン (S): ランダム化比較試験</p> <p>分析対象集団(c)</p> <p>対象集団 (P): 2 型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者</p> <p>介入技術 (I): インスリン イコデク</p> <p>比較対照技術 (C): インスリン グラルギン U300、インスリン デグルデク</p> <p>アウトカム (O): 有効性 (HbA1c、収縮期血圧、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、BMI、心拍数、白血球数、eGFR、基礎インスリンの投与量、拡張期血圧)、安全性 (低血糖、高血糖、有害事象)</p> <p>研究デザイン (S): ランダム化比較試験</p> <p>分析対象集団(d)</p> <p>対象集団 (P): 2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者</p> <p>介入技術 (I): インスリン イコデク</p> <p>比較対照技術 (C): インスリン グラルギン U300、インスリン デグルデク</p> <p>アウトカム (O): 有効性 (HbA1c、収縮期血圧、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、BMI、心拍数、白血球数、eGFR、基礎インスリンの投与量、拡張期血圧)、安全性 (低血糖、高血糖、有害事象)</p> <p>研究デザイン (S): ランダム化比較試験</p>
<p>SR 結果の概要 [3.2/3.4 節]</p>	<p>分析対象集団 (a) では、計 3 回の SR によって 1 件の臨床試験 (ONWARDS 6 試験)が確認された。分析対象集団 (b) では、計 3 回の SR によって 1 件の臨床試験 (ONWARDS 3 試験)が確認された。分析対象集団 (c) では、計 3 回の SR によって 1 件の臨床試験 (ONWARDS 2 試験)が確認された。分析対象集団 (d) では、計 3 回の SR を通して、2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の</p>

治療歴がある患者（分析対象集団 (d)）に対するインスリン イコデクとインスリン デグルデクもしくはインスリン グラルギン U300 の直接比較を行った研究を見つけることはできなかった。

分析対象集団 (a) - (c) それぞれの SR で組み入れられた試験の概要を以下に示した。

項目	文献の内容
臨床試験名	ONWARDS 6 (NCT04848480)
引用文献	[1] Linked studies [2-4]
試験デザイン	・Randomized controlled trial (RCT) ・Treat to target ・非劣性試験
対象集団	18 歳以上の 1 型糖尿病患者
介入技術	インスリン イコデク (N=290)
比較対照技術	インスリン デグルデク (N=292)
主要評価項目	<p>【26 週時点での HbA1c 平均値】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イコデク群: 7.15% ・デグルデク群: 7.1% <p>ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群で-0.47%、デグルデク群で-0.51%であり、イコデク群はデグルデク群に対し、統計的な有意差をもってイコデク群が劣る結果となった。</p> <p>(ETD, 0.05%; 95% CI, 0.13 - 0.23; p=0.0065)</p> <p>有害事象について、26 週時点、57 週時点ともに臨床的に有意または重大な低血糖の合計発現率は本剤で統計的に有意に多かった。</p> <p>したがって、追加的有用性に関し、本剤が劣ると考えられた。</p>

項目	文献の内容
臨床試験名	ONWARDS 3 (NCT04795531)
引用文献	[5] Linked studies [6-12]

	試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ・RCT ・Treat to target ・非劣性試験及び優越性検証
	対象集団	インスリンを使用中ではない 18 歳以上の 2 型糖尿病患者
	介入技術	インスリン イコデク (N=294)
	比較対照技術	インスリン デグルデク (N=294)
	主要評価項目	<p>【26 週時点での HbA1c 平均値】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イコデク群: 7% (SD=0.75) ・デグルデク群: 7.2% (SD=0.77) <p>ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群で-1.6% (-17.2mmol/mol)、デグルデク群で-1.4% (-14.9mmol/mol)であり、イコデクのデグルデクに対する非劣性 (P<0.0001) と優越性 (P<0.002) が示された。</p> <p>(ETD, -0.2%; 95% CI, -0.3 - -0.1)</p>

項目	文献の内容
臨床試験名	ONWARDS 2 (NCT04770532)
引用文献	[13] Linked studies [6, 14, 15]
試験デザイン	・RCT ・Treat to target ・非劣性試験及び優越性検証
対象集団	基礎インスリンを使用中の 18 歳以上の 2 型糖尿病患者
介入技術	インスリン イコデク (N=263)
比較対照技術	インスリン デグルデク (N=263)
主要評価項目	<p>【26 週時点での HbA1c 平均値】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・イコデク群: 7.2% (SE=0.05%) ・デグルデク群: 7.42% (SE=0.06%) <p>ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群で-0.93%、デグルデク群で-0.71%であり、イコデクのデグルデクに対する非劣性 (P<0.0001) と優越性 (p=0.0028) が示された。</p> <p>(ETD, -0.22%; 95% CI, -0.37 - -0.08)</p>

分析対象集団 (d) に対し、SR の結果からインスリン イコデクと費用対効果評価専門組織 I で決定した比較対照技術と本剤の直接比較は存在しなかった。分析ガイドライン 5.5 節では「4. で選定した比較対照技術との RCT は存在しないが、その他の RCT が存在する場合、SR の結果を用いて、間接比較により追加的有用性の評価をしてもよい」とある[16]。そのため、分析対象集団 (d) の PICOS の介入技術と比較対照技術の条件を AND 条件から OR 条件に変更し、介入技術と比較対照技術の直接比較だけではない RCT を確認し、間接比較をすることを念頭に SR を再度実施した。

分析対象集団 (d) の介入技術と比較対照技術の条件を OR 条件にした場合の SR の結果、7 件の試験が確認された。

ネットワークメタアナリシス (NMA) の実施可能性を検討するため、フィージビリティ評価を実施した。評価の結果、インスリン グラルギン U100 を共通の比較対照とすることで、インスリン イコデクとインスリン グラルギン U300 との間で間接比較が可能であることが確認された。最終的にネットワークには、ONWARDS-4 試験及び EDITION-1 試験の 2 件が含まれた。

以下、ONWARDS-4 試験及び EDITION-1 試験の概要を示した。

項目	文献の内容
臨床試験名	ONWARDS 4 (NCT04880850)
引用文献	[17]
試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ・RCT ・Treat to target ・非劣性試験
対象集団	基礎インスリン及び追加インスリンを使用中の 18 歳以上の 2 型糖尿病患者
介入技術	インスリン イコデク／インスリン アスパルト (N=291)
比較対照技術	インスリン グラルギン U100／インスリン アスパルト (N=291)
主要評価項目	<p>【HbA1c のベースラインから 26 週時点の変化量】</p> <p>インスリン イコデク／インスリン アスパルト: -1.16%</p> <p>インスリン グラルギン U100／インスリン アスパルト: -1.18%</p> <p>ETD: 0.02 (95% CI -0.11 - 0.15)</p>

	項目	文献の内容
	臨床試験名	EDITION 1 (NCT01499082)
	引用文献	[18]
	試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ・RCT ・非劣性試験
	対象集団	基礎インスリン及び追加インスリンを使用中の 18 歳以上の 2 型糖尿病患者
	介入技術	食事時インスリンに加えたインスリン グラルギン 300 単位 (N=404)
	比較対照技術	食事時インスリンに加えたインスリン グラルギン 100 単位 (N=403)
	主要評価項目	<p>【HbA1c のベースラインから 6 カ月時点の変化量】</p> <p>食事時インスリンに加えたインスリン グラルギン 300 単位: 0.83%</p> <p>食事時インスリンに加えたインスリン グラルギン 100 単位: 0.83%</p> <p>ETD -0.00% (95% CI -0.11 - 0.11)</p>
間接比較の結果 [3.7 節]	<p>分析対象集団 (d) 2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者に関する介入技術と比較対照技術の直接比較の RCT は存在しなかった。そのため、介入技術と比較対照技術の間で Network meta-analysis (NMA) を行い、追加的有用性を評価した。</p> <p>26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量は、FE model の結果よりインスリン イコデクとインスリン グラルギン U300 の差は中央値で ██████████ であり、本剤とインスリン グラルギン U300 の間に統計的に有意な差は認められなかった。</p> <p>また、低血糖の頻度に関しては、FE model の結果よりインスリン イコデクとインスリン グラルギン U300 のオッズ比は中央値で ██████████ であり、本剤とインスリン グラルギン U300 の間に統計的に有意な差は認められなかった。</p> <p>以上より、本剤が比較対照技術に比べて追加的有用性ありとはいえないと判断した。</p>	
追加的有用性の有無 [3.8 節]	<p>分析対象集団 (a)</p> <p><input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている</p> <p><input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」</p>	

	<p><input type="checkbox"/> その他 ()</p> <p>分析対象集団 (b)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている</p> <p><input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない</p> <p><input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」</p> <p><input type="checkbox"/> その他 ()</p> <p>分析対象集団 (c)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている</p> <p><input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない</p> <p><input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」</p> <p><input type="checkbox"/> その他 ()</p> <p>分析対象集団 (d)</p> <p><input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない</p> <p><input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」</p> <p><input type="checkbox"/> その他 ()</p>
<p>費用対効果の 分析方法の概 要 [4.1.2 項、 4.2 節等]</p>	<p>追加的有用性が確認された分析対象集団 (b)、(c) について分析するために IHE-DCM-T2 モデルを作成した。1 サイクルの期間は 1 年、分析期間は生涯とし分析した。モデルでは、初期治療で十分な HbA1c コントロールが得られない場合に、用量の変更や新しい薬剤の追加を行う事が可能である。治療効果はモデル内バイオマーカーのシートに反映され、あらかじめ定義された HbA1c の閾値に応じて各サイクルでシミュレーションされる。モデルではリスク方程式によって糖尿病に起因する重要な細小血管障害と大血管障害、及び早期死亡を考慮している。モデル内に含まれた細小血管と大血管の健康状態は、2 つの別々のマルコフサブモデルに分割された。細小血管マルコフ連鎖は、Eastman らに基づく眼疾患、腎疾患、下肢疾患の健康状態の組み合わせからなる [19, 20]。大血管マルコフ連鎖は、Clarke et al. 2004 (UKPDS 68) に基づく狭心症、心筋梗塞、脳卒中、心不全、血行再建術の健康状態の組み合わせからなる[21]。</p> <p>日本の 2 型糖尿病患者集団の背景に合わせて、細小血管と大血管障害及び死亡に関するリスク方程式は Tanaka et al. 2021 の The Japan Diabetes Complications Study/Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk</p>

	<p>engine (JJRE) を基に作成された[22]。</p> <p>これらのモデルは、Microsoft® Excel (バージョン 365) に内蔵されている Visual Basic for Applications (VBA) を使用して構築された。</p> <p>分析対象集団 (b) 及び (c) についての治療効果はそれぞれ ONWARDS 3 及び ONWARDS 2 試験から HbA1c に対する影響を考慮した。</p> <p>1 日 1 回の注射剤投与の方が週 1 回注射剤投与よりも Quality of life (QOL) 値が減少するといった結果が SR 及びデータベース解析の結果から得られており、1 日 1 回注射剤投与である比較対照技術については QOL 値の減少を考慮した。</p> <p>各健康状態の QOL 値は、マンジャロの企業分析報告書及び Takahara et al. 2018 から引用した[23, 24]。</p> <p>費用のパラメータは、ONWARDS 試験で処方されたインスリン イコデク及び比較対照技術の投与量及び併用薬の種類、処方割合をもとに薬剤費用を算出した。また、T2D 合併症の急性期、健康状態及び有害事象の費用は DeSC ヘルスケア株式会社が管理する、後期高齢者のレセプトデータ及び定期健診データを含むレセプトデータを用いて算出した。</p>
<p>結果の概要 [5.1 節]</p>	<p>分析対象集団 (b)</p> <p>インスリン イコデクはインスリン グラルギン U300 に対して、ドミナントであった。一元感度分析においても結果の頑健性が確認され、確率感度分析においては、ICER が 500 万円/QALY の基準値を下回る確率は 100%であった。</p> <p>分析対象集団 (c)</p> <p>基本分析の ICER は 1,670,627 円/QALY であり、500 万円/QALY を下回った。一元感度分析においても結果の頑健性が確認され、確率感度分析においては、ICER が 500 万円/QALY の基準値を下回る確率は 100%であった。</p> <p>分析対象集団 (d)</p> <p>インスリン グラルギン U300 に対して本剤は効果同等かつ治療期間 4 年間で 17,455 円の費用増加となった。</p>
<p>ICER の所属する確率が最も高いと考える区間</p>	<p>分析対象集団 (b)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満

	<input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等 (あるいは劣り) 、かつ費用が増加 <input type="checkbox"/> その他 ()
	分析対象集団 (c) <input type="checkbox"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input checked="" type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等 (あるいは劣り) 、かつ費用が増加 <input type="checkbox"/> その他 ()

1 対象となる医薬品・医療機器・再生医療等製品の性質

1.1 名称

販売名:アウイクリ注 フレックスタッチ 総量300単位(300単位1キット)

一般名:インスリン イコデク(遺伝子組換え)

1.2 保険償還価格

本剤の薬価、及び算定時の算定方式及び補正加算等は以下の通りである。

薬価	2,081 円	
収載時の算定方式	類似薬効比較方式(Ⅰ)	
算定比較薬	成分名	インスリン デグルデク(遺伝子組み換え)
	販売名	トレシーバ注フレックスタッチ、トレシーバ注ペンフィル
補正加算	有用性加算(Ⅱ)(A=5%) ニ. 治療方法の改善(利便性) 本剤は、週1回投与の持効型インスリンであり、比較薬と比べて注射頻度の減少による患者負担の軽減が期待される	

1.3 治療効果のメカニズム

本剤はインスリンアナログであり、薬理作用は「グルコース代謝の調節」である。他のインスリン製剤と同様にインスリンレセプターに結合し、骨格筋及び脂肪細胞における糖の取り込みを促進し、また肝臓におけるグルコース産生を阻害することによって血糖値を低下させる。さらに、脂肪細胞における脂肪分解及び蛋白質分解を阻害し、蛋白質合成を促進する。

本剤の半減期延長作用は、主にアルブミンとの可逆的な結合によるものである。これにより、基本的に不活性である本剤の貯蔵体が循環血液及び間質コンパートメント全体に形成され、そこから持続的かつ緩徐に放出される。本剤は、主にインスリン受容体への結合及びインスリン受容体活性化を介した細胞内への取り込みにより消失する。したがって、本剤の緩徐かつ安定した血糖降下作用は、主にアルブミンとの可逆的な結合、インスリン受容体への結合の低下及び受容体を介した循環血液中の本剤の貯蔵体からの消失によるものである。この特有な持続化の機序及び作

用機序のため、本剤の臨床的に重要なパラメータは薬物動態特性よりも薬力学的作用特性で示される。

1.4 対象疾患

本剤の効能または効果は、インスリン療法が適応となる糖尿病である。

糖尿病は血液中の血糖濃度が高い状態であり、インスリンの分泌不足(1型糖尿病)またはインスリンの作用不全(2型糖尿病)によって引き起こされる。診断は、空腹時血糖値、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT)、HbA1cなどの検査結果に基づいて行われる。

インスリン療法には絶対的適応と相対的適応があり、インスリン依存状態(多くの1型糖尿病はこの状態にある)、高血糖緊急症の状況、重篤な臓器障害をきたしている場合、食事療法だけでは良好な血糖コントロールが得られない妊娠糖尿病のケースなどがインスリン療法の絶対的適応となる。一方、インスリン療法の相対的適応としては、2型糖尿病を中心に食事療法や運動療法、インスリン以外の薬物療法によっても良好な血糖コントロールが得られない場合や高血糖による糖毒性を解除する場合などがある。

国民健康・栄養調査(2023年)によると、成人のうち糖尿病が強く疑われる者の割合(20歳以上、年齢調整後)は8.6%(男性11.4%、女性6.4%)であった。年齢を重ねるごとに有病率は増加する。70歳以上が男女問わず最も有病率が高い年齢区分であり、19.5%(男性26.2%、女性13.7%)であった。次いで60-69歳で有病率が高く、12.7%(男性15.7%、女性10.1%)であった。

糖尿病の合併症として、慢性的な高血糖は網膜症、腎症、神経障害などの細小血管合併症や脳梗塞、心筋梗塞などの大血管合併症を引き起こす。さらに、悪性腫瘍、感染症、歯周疾患、骨折、認知機能障害、サルコペニア、フレイル、糖尿病性心筋症など様々な病態と糖尿病の関連性が報告されており、これらが複合的に重なると一層のQOL低下を招く。

日本において本剤が投与される糖尿病患者の予測数は、ピーク時の2028年度に30,800人になると見込まれる。

1.5 使用方法等

投与経路	注射薬(皮下注射)
投与方法	初期は通常1回30~140単位とし、患者の状態に応じて適宜増減する。他のインスリン製剤を併用することがあるが、他のインスリン製剤の投与量を含めた維持量は、通常1週間あたり30~560単位である。ただし、必要により上記用量を超えて使用することがある。
投与頻度	週1回

平均的な投与期間(あるいはサイクル数)	週1回
---------------------	-----

1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器・再生医療等製品の位置づけ

インスリン療法が適応となる糖尿病に対して、「週 1 回投与」の承認を得られているインスリン製剤は本剤以外に存在しない。

インスリン製剤は作用時間の特性をもとにして超速効型、速効型、中間型、持効型溶解インスリン製剤に分類され、さらに異なる 2 種類のインスリン製剤が混合された混合型、配合溶解インスリン製剤に分類される。膵β細胞からのインスリン分泌パターンは、24 時間にわたって持続的に分泌されている基礎分泌と食後の血糖情報に反応してタイミングよく分泌される追加分泌で構成されている。インスリン療法の基本は、健常者における正常なインスリン分泌パターンをインスリン療法で模倣し構築することにある。基礎インスリンの補充には主として持効型溶解インスリン製剤が用いられ、追加インスリンの補充には超速効型インスリン製剤が用いられる。

本剤は週 1 回投与の持効型溶解インスリンであり、既存の 1 日 1 回投与の持効型溶解インスリンにはグラルギン(U100 と U300) 、デテミル、デグルデクがある。

本剤は週 1 回投与のインスリン療法で注射回数を減らすことにより、インスリン療法に対する患者の抵抗感が軽減し、より早期からインスリン導入が開始しやすくなると期待される。さらに自己管理が困難な患者の介助者の負担軽減にもつながる可能性がある。Hosomura らの報告によると、3299 名の糖尿病患者のうち、29.9%(984 名)がインスリン治療を拒否した [25]。そのうち 38.0%(374 名)はのちに治療を開始し、インスリン治療を開始までの期間は平均 790 日であった。また別の報告では、患者がインスリン治療を拒む理由(530 名回答)のなかで、生活の忙しさ(18.9%)が最も多く、注射回数(6.0%)とそれに伴う痛み(2.6%)等もあげられた [26]。

さらに、2024 年 5 月に日本糖尿病学会が発表した、「糖尿病診療ガイドライン 2024」では、次のように本剤に対する期待が記載されている。「現在、半減期が約 1 週間の長時間持続性基礎インスリンアナログ「インスリン イコデク」の臨床試験が進んでいる。週 1 回の投与による基礎インスリン補充が可能となれば、インスリン療法に対する患者の抵抗感が軽減し、より早期からインスリン導入が進めやすくなるものと期待される。さらに自己管理が困難な患者(特に 1 型糖尿病患者)の介助者の負担軽減にもつながる可能性がある。(糖尿病診療ガイドライン 2024 117 頁)」加えて、日本糖尿病学会と日本老年学会により合同で作成された「高齢者糖尿病診療ガイドライン 2023」では、高齢者糖尿病のインスリン治療に対して、認知機能や QOL に配慮して注射回数できるだけ少なくすることが望ましいと示されている。

以上より、本剤はインスリン療法が適応となる糖尿病患者における高いアンメットニーズを満たす有用な治療薬として考えられる。

1.7 主な有害事象

本剤の主な有害事象として、リスク管理計画書に示された重篤な有害事象(重要な特定されたリスク)は、低血糖及び全身性過敏症反応である。2型糖尿病患者を対象とした臨床試験、及び1型糖尿病患者を対象とした臨床試験の結果、一部の試験で低血糖の発現件数が対照群と比べて本剤群で多かったことを除き、本剤群と対照群で有害事象の発現状況に大きな違いは認められていない。また、いずれの臨床試験においても、全体集団と比較して日本人部分集団における有害事象の発現状況に異なる傾向は認められていないことが確認されている。臨床試験成績から、既存のインスリン製剤で実施されている低血糖に関する患者指導を含めた対処方法は本剤においても有効であり、適切な注意喚起を行うことで本剤投与時の低血糖リスクは既存の基礎インスリン製剤と同様に管理可能である。

1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

表 1-1: 主要国における評価の一覧表-医薬品

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨建)
イギリス	NICE	その他（分析中）	—
	SMC	2025年8月4日現在、報告されていない	
フランス	HAS	2025年8月4日現在、報告されていない	—
ドイツ	IQWiG	<p>1型糖尿病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> • No additional benefit <p>2型糖尿病患者</p> <p>サブグループ 1（心血管疾患がなく、食事と運動に加えて2種類の血糖降下薬からなる現在の薬物療法では血糖コントロールが不十分なインスリン未治療の2型糖尿病成人患者）</p> <ul style="list-style-type: none"> • No additional benefit <p>サブグループ 2（心血管疾患を有する、食事と運動に加えて2種類の血糖降下薬からなる現在の薬物療法では血糖コントロールが不十分なインスリン未治療の2型糖尿病成人患者）</p> <ul style="list-style-type: none"> • No additional benefit <p>サブグループ 3（心血管疾患がなく、インスリン治療及び食事と運動では血糖コントロールが不十分で、インスリン治療経験のある2型糖尿病成人患者）</p> <ul style="list-style-type: none"> • No additional benefit <p>サブグループ 4（心血管疾患を有する、インスリン治療及び食事と運動では血糖コントロールが不十分であったインスリン治療経験のある2型糖尿病成人患者）</p> <ul style="list-style-type: none"> • No additional benefit 	<p>1050U(1本): 73.68 ユーロ</p> <p>1050U(2本): 136.06 ユーロ</p> <p>2100U(2本): 260.80 ユーロ</p>
カナダ	CDA-AMC	<p>条件つき推奨:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c が 7.0 - 11.0% の 2 型糖尿病患者 • 血糖コントロールを必要とする 2 型糖尿病患者に対して償還されている最も安価な持続型インスリンの費用を超えないように設定する必要がある • 企業から提案時の薬価のままでは、予算影響に対する不確実性の影響度が高いため、イコデクを採用するかどうかを考慮する 	—
オーストラリア	PBAC	2025年8月4日現在、報告されていない	—
米国	ICER	2025年8月4日現在、報告されていない	—

略語: CDA-AMC: Canadian Drug Agency-Agence des médicaments du Canada、HAS: Haute Autorité de Santé、HbA1c: Hemoglobin A1c、ICER: Institute for Clinical and Economic Review、IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen、NICE: National Institute for Health and Care Excellence、PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee、SMC: Scottish Medicines Consortium.

表 1-2: 各国における費用対効果評価の有無の一覧-医薬品

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	評価中 (なし)
	SMC	なし
フランス	HAS	なし
カナダ	CDA-AMC	あり
オーストラリア	PBAC	なし
米国	ICER	なし

略語: CDA-AMC: Canadian Drug Agency-Agence des médicaments du Canada、HAS: Haute Autorité de Santé、ICER: Institute for Clinical and Economic Review、IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen、NICE: National Institute for Health and Care Excellence、PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee、SMC: Scottish Medicines Consortium.

表 1-3: 各国における費用対効果評価の結果の詳細

国名	カナダ
機関名	CDA-AMC
評価結果の URL 等	https://www.cda-amc.ca/insulin-icodec
評価対象技術	インスリン イコデク
評価結果	条件つき推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	<ul style="list-style-type: none"> • HbA1c が 7.0 - 11.0% の 2 型糖尿病患者 • 血糖コントロールを必要とする 2 型糖尿病患者に対して償還されている最も安価な持続型インスリンの費用を超えないように設定する必要がある • 企業から提案時の薬価のままでは、予算影響に対する不確実性の影響度が高いため、イコデクを採用するかどうかを考慮する
評価対象疾患	<ul style="list-style-type: none"> • 2 型糖尿病

	<ul style="list-style-type: none"> • 費用対効果評価に関しては以下 3 つのサブグループがある。 • 非インスリン系抗高血糖薬 (NIAHA) を服用し、インスリン治療の経験がない 2 型糖尿病患者 (T2D insulin naïve) • NIAHA の有無にかかわらず、基礎インスリン治療の経験がある 2 型糖尿病患者 (T2D basal switch) • NIAHA の有無にかかわらず、基礎インスリン及び bolus insulin 治療の経験がある 2 型糖尿病患者 (T2D basal and bolus switch)
使用方法 (※)	初回投与量 1 週間あたり 70 単位。維持用量は血糖コントロールに合わせて滴定する。
比較対照	各対象集団に対し、 <ul style="list-style-type: none"> • インスリン グラルギン (U100 と U300) • インスリン デグルデク (U100 と U200) • インスリン デテミル
主要な増分費用効果比の値	<p>企業解析結果</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2D insulin naïve vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$18,114/QALY) • T2D basal switch vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$20,711/QALY) • T2D basal and bolus switch vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$73,405/QALY) <p>CDA-AMC 再解析結果</p> <ul style="list-style-type: none"> • T2D insulin naïve vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$435,800/QALY) • T2D basal switch vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$937,280/QALY) • T2D basal and bolus switch vs インスリン グラルギン U100 (劣位)

略語: CDA-AMC: Canadian Drug Agency-Agence des médicaments du Canada、HbA1c: Hemoglobin A1c、T2D: Type 2 diabetes.

2 費用効果分析における分析条件の設定

2.1 分析対象集団

費用対効果評価専門組織 I で決定した分析枠組みに基づき、インスリン療法が適応となる糖尿病患者のうち、以下の患者を分析対象集団とした。

- (a) 1 型糖尿病患者
- (b) 2 型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者
- (c) 2 型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者
- (d) 2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者

本品目の適応はインスリン療法が適応となる糖尿病であるため、1 型糖尿病と 2 型糖尿病が共に含まれた。1 型糖尿病と 2 型糖尿病では成因が異なるため、それぞれについて集団を設定することが適切であると考えられた。

また、2 型糖尿病においては、それぞれの病態等が異なるため、インスリン療法の治療歴がない患者、基礎インスリン療法の治療歴がある患者、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者の 3 つの集団に分けて分析した。

2.2 比較対照技術

費用対効果評価専門組織 I で決定した分析枠組みに基づき、各分析対象集団に対し、以下のよう
に比較対照技術を設定した。

分析対象集団 (a)、(d)

- インスリン グラルギン U300 + 追加インスリン製剤 (評価対象技術: インスリン イコデク + 追加インスリン製剤)

分析対象集団 (b)、(c)

- インスリン グラルギン U300

費用対効果評価専門組織 I で決定した分析枠組みにおける、比較対照技術を選定した理由を次に述べる。インスリン イコデクは持効型溶解インスリン製剤に分類されることから、既存の持効型溶解インスリン製剤 (デグルデク、デテムル、グラルギン U100、グラルギン U300) と比較することが適当であると考えられた。

既存の持効型溶解インスリン製剤間では、有効性の違いについて明確なエビデンスは存在しないが、低血糖発現頻度についてはインスリン グラルギン U300 とインスリン デグルデクがその他の製品と比べて少ないことが確認されている [27-29]。

一方でインスリン グラルギン U300 とインスリン デグルデクでは有効性、安全性の観点から両者に明確な差がないと考えられることから、より安価なインスリン グラルギン U300 を比較対照技術とした。追加的有効性の検証については、インスリン グラルギン U300 とインスリン デグルデクを同等のものとして扱った。

2.3 分析の立場と費用の範囲

中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024 年度版（以下、分析ガイドライン）に則り、本分析は公的医療の立場で実施し、公的医療費のみを考慮した [16]。

2.4 効果指標

分析ガイドラインに則り、分析対象集団の生存年及び健康関連 quality of life (HRQOL) に対する影響を測定するために本分析では効果指標を Quality adjusted life years (QALY) とした [16]。

2.5 分析期間

分析ガイドラインに則り、インスリン イコデクの費用や効果におよぼす影響を評価するために十分に長い期間として、分析期間は生涯とした [16]。

2.6 割引率

分析ガイドラインに則り、費用及び効果ともに年率 2%の割引率を適用した [16]。

2.7 分析条件の設定の要約

表 2-1: 分析条件の要約表

項目	設定
分析対象とする集団	<p>インスリン療法が適応となる糖尿病のうち、以下の患者を分析対象集団とした。</p> <p>(a) 1型糖尿病患者</p> <p>(b) 2型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者</p> <p>(c) 2型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者</p> <p>(d) 2型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者</p>
比較対照技術	<p>分析対象集団 (a)、(d)</p> <p>インスリン グラルギン U300 + 追加インスリン製剤 (評価対象技術: インスリン イコデク + 追加インスリン製剤)</p> <p>分析対象集団 (b)、(c)</p> <p>インスリン グラルギン U300</p>
比較対照を選定した理由	<p>インスリン イコデクは持効型溶解インスリン製剤に分類されることから、既存の持効型溶解インスリン製剤（デグルデク、デテミル、グラルギン U100、グラルギン U300）と比較することが適当であると考えられた。</p> <p>既存の持効型溶解インスリン製剤間では、有効性の違いについて明確なエビデンスは存在しないが、低血糖発現頻度についてはインスリン グラルギン U300 とインスリン デグルデクがその他の製品と比べて少ないことが確認されている。</p> <p>一方でインスリン グラルギン U300 とインスリン デグルデクでは有効性、安全性の観点から両者に明確な差がないと考えられることから、より安価なインスリン グラルギン U300 を比較対照技術とした。追加的有効性の検証については、インスリン グラルギン U300 とインスリン デグルデクを同等のものとして扱った。</p>
分析の立場と費用の範囲	<p>分析の立場: 公的医療の立場</p> <p>費用の範囲: 公的医療費のみ</p>
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用、効果ともに年率 2%
その他	該当せず

略語: QALY: Quality adjusted life year.

3 追加的有用性

インスリン イコデクの追加的有用性の検討は、インスリン療法が適応となる糖尿病患者を対象に、持効型溶解インスリン製剤の臨床的有効性と安全性に関するエビデンスを網羅するべく、英語及び日本語によるシステマティックレビュー (SR) を実施した。

SR は表 3-1 に要約するように、2021 年 9 月 30 日に実施し、その後 2022 年 12 月 21 日と 2025 年 2 月 28 日に更新を実施した。

3.1 節及び 3.2 節では、SR の評価結果を総括して報告した。

表 3-1: SR の概要

実施回 (検索実施日)	データベース	検索期間
初回 (2021 年 9 月 30 日)	<ul style="list-style-type: none">• EMBASE• MEDLINE• CENTRAL	所蔵開始から 2021 年 9 月
2 回目 (2022 年 12 月 21 日)*	<ul style="list-style-type: none">• EMBASE• MEDLINE• CENTRAL• 医中誌	英文データベース: 2021 年 10 月から 2022 年 12 月 和文データベース: 所蔵開始から 2022 年 12 月
3 回目 (2025 年 2 月 28 日)†	<ul style="list-style-type: none">• EMBASE• MEDLINE• CENTRAL• 医中誌	2023 年 1 月から 2025 年 2 月

* EMBASE は 2022 年 12 月 23 日に実施; 医中誌は 2022 年 12 月 27 日に実施。

† CENTRAL は 2025 年 2 月 26 日に実施。

略語: CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials、

MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line、

SR: Systematic review、医中誌: 医学中央雑誌。

3.1 SR のリサーチクエスション

ランダム化比較試験 (RCT) を対象とした SR のクリニカルクエスション (CQ) について、対象集団、介入、比較対照、アウトカム、研究デザイン (PICOS) のフレームワークを用いて表 3-2 に示した。

表 3-2: SRのためのクリニカルクエスチョン

項目	内容
対象集団	<p>糖尿病患者のうち、以下のサブグループに分けた。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1型糖尿病患者 • 2型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者 • 2型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者 • 2型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者
介入	インスリン イコデク
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> • インスリン グラルギン U300 • インスリン デグルデク
アウトカム	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • 収縮期血圧 • 総コレステロール • LDL コレステロール • HDL コレステロール • トリグリセリド • BMI • 心拍数 • 白血球数 • eGFR • 基礎インスリンの投与量 • 拡張期血圧 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 低血糖 • 高血糖 • 有害事象
研究デザイン	• ランダム化比較試験
文献検索期間	所蔵開始から2025年2月まで

略語：BMI: Body mass index、eGFR: Estimated glomerular filtration rate、HbA1c: Hemoglobin A1c、HDL: High-density lipoprotein、LDL: Low-density lipoprotein、SR: Systematic review.

3.2 SR

3.2.1 組み入れ基準及び除外基準

表 3-2 の PICOS に基づき、各分析対象の SR の組み入れ基準及び除外基準を表 3-3、表 3-4、表 3-5、表 3-6 に示した。

表 3-3: SR の組み入れ基準及び除外基準-分析対象集団 (a)

項目	組み入れ基準	除外基準
対象集団	1 型糖尿病患者	1 型糖尿病以外の患者 Mixed population/Unclear
介入	インスリン イコデク	組み入れ基準に該当しない介入技術
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> インスリン デグルデク インスリン グラルギン U300 	インスリン デグルデク及びインスリン グラルギンの配合剤
アウトカム	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c 収縮期血圧 総コレステロール LDL コレステロール HDL コレステロール トリグリセリド BMI 心拍数 白血球数 eGFR 基礎インスリンの投与量 拡張期血圧 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 低血糖 高血糖 有害事象 	組み入れ基準に該当しないアウトカム
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ランダム化比較試験 	<ul style="list-style-type: none"> 非ランダム化比較試験 意見書 統合解析 前臨床試験 レター エディトリアル 討論論文

略語: BMI:Body mass index、eGFR:Estimated glomerular filtration rate、
HbA1c:Hemoglobin A1c、HDL:High-density lipoprotein、LDL:Low-density lipoprotein、
SR:Systematic review.

表 3-4: SR の組み入れ基準及び除外基準-分析対象集団 (b)

項目	組み入れ基準	除外基準
対象集団	2 型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者	組み入れ基準に該当しない患者
介入	インスリン イコデク	組み入れ基準に該当しない介入技術
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> • インスリン デグルデク • インスリン グラルギン U300 	インスリン デグルデク及びインスリン グラルギンの配合剤
アウトカム	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • 収縮期血圧 • 総コレステロール • LDL コレステロール • HDL コレステロール • トリグリセリド • BMI • 心拍数 • 白血球数 • eGFR • 基礎インスリンの投与量 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 低血糖 	組み入れ基準に該当しないアウトカム
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> • ランダム化比較試験 	<ul style="list-style-type: none"> • 非ランダム化比較試験 • 意見書 • 統合解析 • 前臨床試験 • レター • エディトリアル • 討論論文

略語: BMI: Body mass index、eGFR: Estimated glomerular filtration rate、HbA1c: Hemoglobin A1c、HDL: High-density lipoprotein、LDL: Low-density lipoprotein、SR: Systematic review.

表 3-5: SR の組み入れ基準及び除外基準-分析対象集団 (c)

項目	組み入れ基準	除外基準
対象集団	2 型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者	組み入れ基準に該当しない患者
介入	インスリン イコデク	組み入れ基準に該当しない介入技術
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> インスリン デグルデク インスリン グラルギン U300 	インスリン デグルデク及びインスリン グラルギンの配合剤
アウトカム	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c 収縮期血圧 総コレステロール LDL コレステロール HDL コレステロール トリグリセリド BMI 心拍数 白血球数 eGFR 基礎インスリンの投与量 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 低血糖 	組み入れ基準に該当しないアウトカム
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ランダム化比較試験 	<ul style="list-style-type: none"> 非ランダム化比較試験 意見書 統合解析 前臨床試験 レター エディトリアル 討論論文

略語: BMI: Body mass index、eGFR: Estimated glomerular filtration rate、HbA1c: Hemoglobin A1c、HDL: High-density lipoprotein、LDL: Low-density lipoprotein、SR: Systematic review.

表 3-6: SR の組み入れ基準及び除外基準-分析対象集団 (d)

項目	組み入れ基準	除外基準
対象集団	2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者	糖尿病以外の患者
介入	インスリン イコデク	組み入れ基準に該当しない介入技術
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> インスリン デグルデク インスリン グラルギン U300 	インスリン デグルデク及びインスリン グラルギンの配合剤
アウトカム	<p>【有効性】</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c 収縮期血圧 総コレステロール LDL コレステロール HDL コレステロール トリグリセリド BMI 心拍数 白血球数 eGFR 基礎インスリンの投与量 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> 低血糖 	組み入れ基準に該当しないアウトカム
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ランダム化比較試験 	<ul style="list-style-type: none"> 非ランダム化比較試験 意見書 統合解析 前臨床試験 レター エディトリアル 討論論文

略語: BMI: Body mass index、eGFR: Estimated glomerular filtration rate、HbA1c: Hemoglobin A1c、HDL: High-density lipoprotein、LDL: Low-density lipoprotein、SR: Systematic review.

3.2.2 レビュー方法

タイトル・抄録スクリーニングは、表 3-3、表 3-4、表 3-5、表 3-6 で定義された組み入れ基準に

従い、独立した 2 名の査読者によって実施された。2 名の査読者から得られた文献リストは統合され、矛盾があった場合は第 3 の査読者によって解決された。組み入れ基準を満たす文献や明確に除外できない論文は、全文レビューに進んだ。本文を収集した後、2 名の独立した査読者が全文を評価し、組み入れ基準の適合性を確認した。矛盾があった場合は、第 3 の査読者が解決した。

上記、レビューに含まれるすべての出版物は、タイトル、出版年、著者、レビュー用の要約、及び除外理由が記載された同一シートを Microsoft Excel 365 によって管理した。

3.2.3 使用したデータベース

使用したデータベースを以下に示した。

- EMBASE
- Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line (A)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- 医学中央雑誌

さらに、終了または実施中の臨床試験を収集するため、以下の臨床試験登録データベースでも検索を実施した。

- National Institutes of Health (NIH) ClinicalTrials.gov (access via: <http://www.clinicaltrials.gov/>)
- 欧州臨床試験データベース (EUCTR) (access via: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>)

また、論文の補完として、関連学会で発表された学会抄録の検索を行った。以下の抄録が検索された。なお、2019 年以降に発表された抄録のみを収集対象とした。

- American Diabetes Association (ADA)
- European Association for the Study of Diabetes (EASD)
- International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)

最後に、特定した最新の SR の参考文献リストを検索し、関連する研究が見落とされていないことを確認した。

3.2.4 使用した検索式

データベースにおいて文献を検索するために使用した検索式を、別添 9.1 に示した。

3.2.5 文献の質評価

3.2.2 節にて特定された文献は、NICE single technology appraisal guidance (表 3-7) を用いて質評価を行った [30]。

表 3-7: NICE critical appraisal for RCTs

Study question	How is the question addressed in the study?
Was randomization carried out appropriately?	(yes/no/not clear/N/A)
Was the concealment of treatment allocation adequate?	(yes/no/not clear/N/A)
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors, for example, severity of disease?	(yes/no/not clear/N/A)
Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation? If any of these people were not blinded, what might be the likely impact on the risk of bias (for each outcome)?	(yes/no/not clear/N/A)
Were there any unexpected imbalances in dropouts between groups? If so, were they explained or adjusted for?	(yes/no/not clear/N/A)
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	(yes/no/not clear/N/A)
Did the analysis include an intention to treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?	(yes/no/not clear/N/A)

略語: N/A:Not available.

3.2.6 SR の組み入れ結果

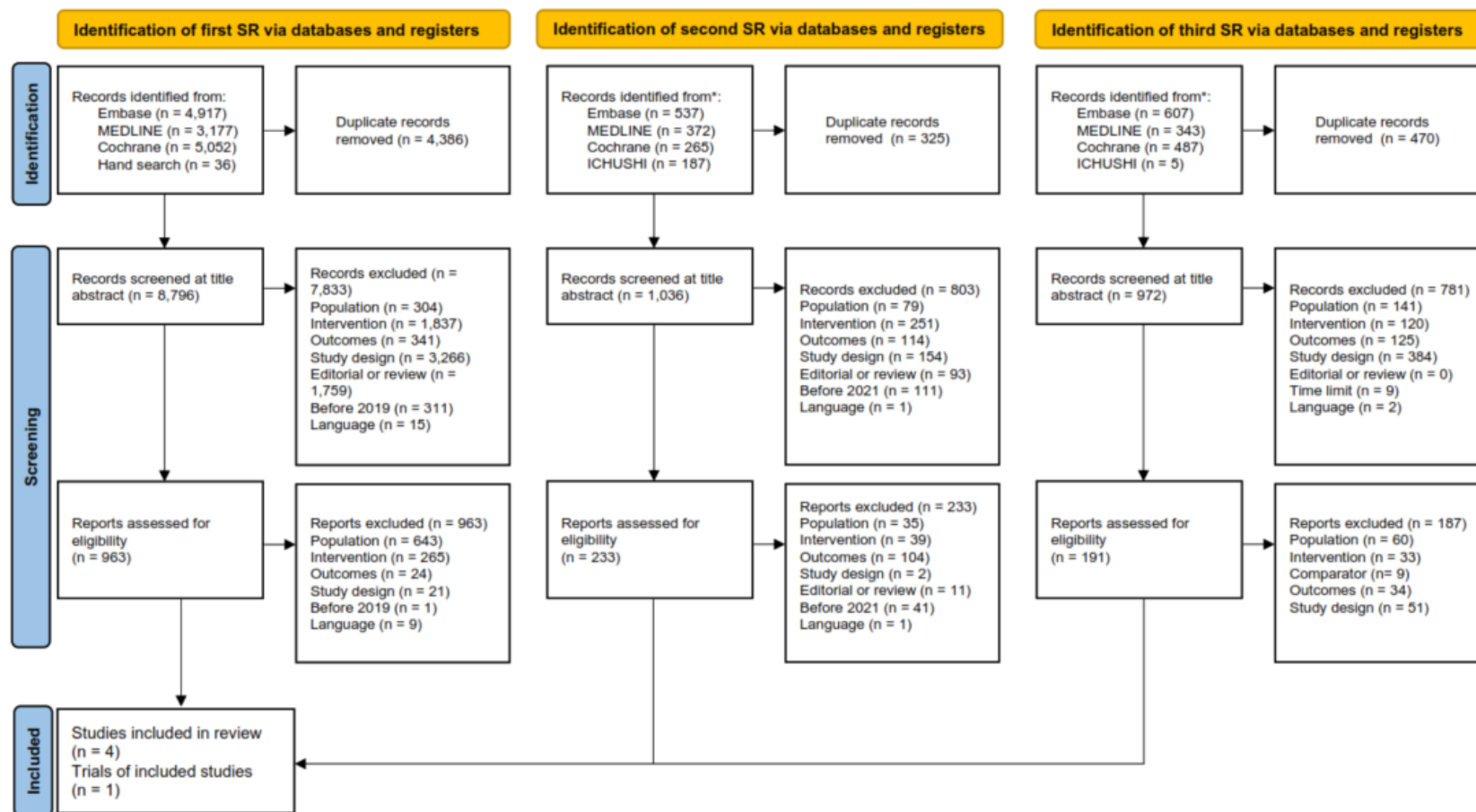
文献選択、除外プロセスを PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 声明が推奨するフローチャートを用いて図 3-1 (分析対象集団 (a))、図 3-2 (分析対象集団 (b))、図 3-3 (分析対象集団 (c))、図 3-4 (分析対象集団 (d))に示した。

分析対象集団 (a) では、計 3 回の SR によって 1 件の臨床試験 (ONWARDS 6 試験) が確認された。分析対象集団 (b) では、計 3 回の SR によって 1 件の臨床試験 (ONWARDS 3 試験) が確認された。分析対象集団 (c) では、計 3 回の SR によって 1 件の臨床試験 (ONWARDS 2 試験) が確認された。分析対象集団 (d) では、計 3 回の SR を通して、2 型糖

尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者に対するインスリン イコデクとインスリン デグルデクもしくはインスリン グラルギン U300 の直接比較を行った研究を見つけることはできなかった。

上記 SR で特定された文献、試験を表 3-8、表 3-9、表 3-10 に示した。また特定された試験の詳細を表 3-11、表 3-12、表 3-13 に示した。

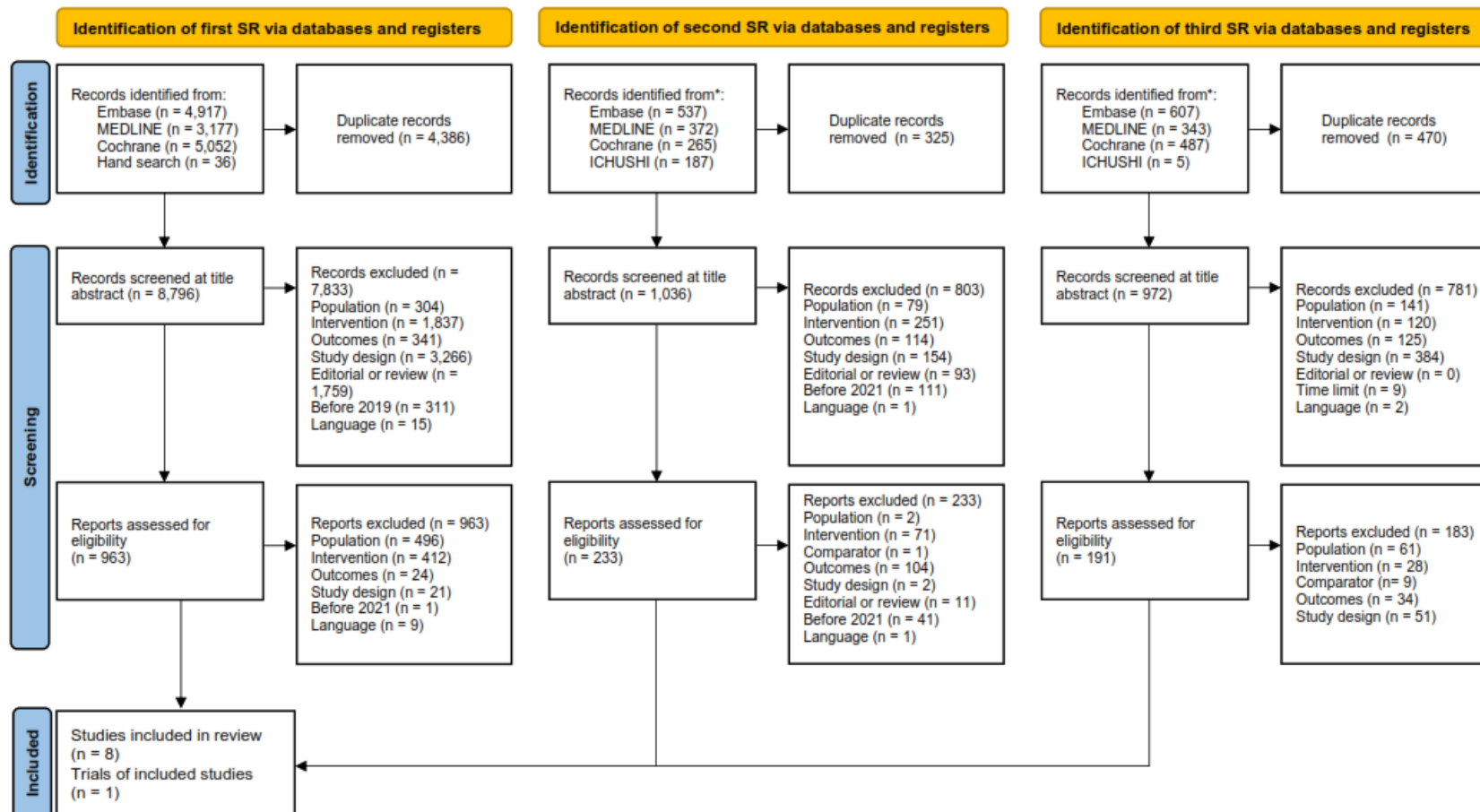
図 3-1: SR の PRISMA フローチャート-分析対象集団 (a)



略語: MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line.

PRISMA: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews, SR: Systematic review.

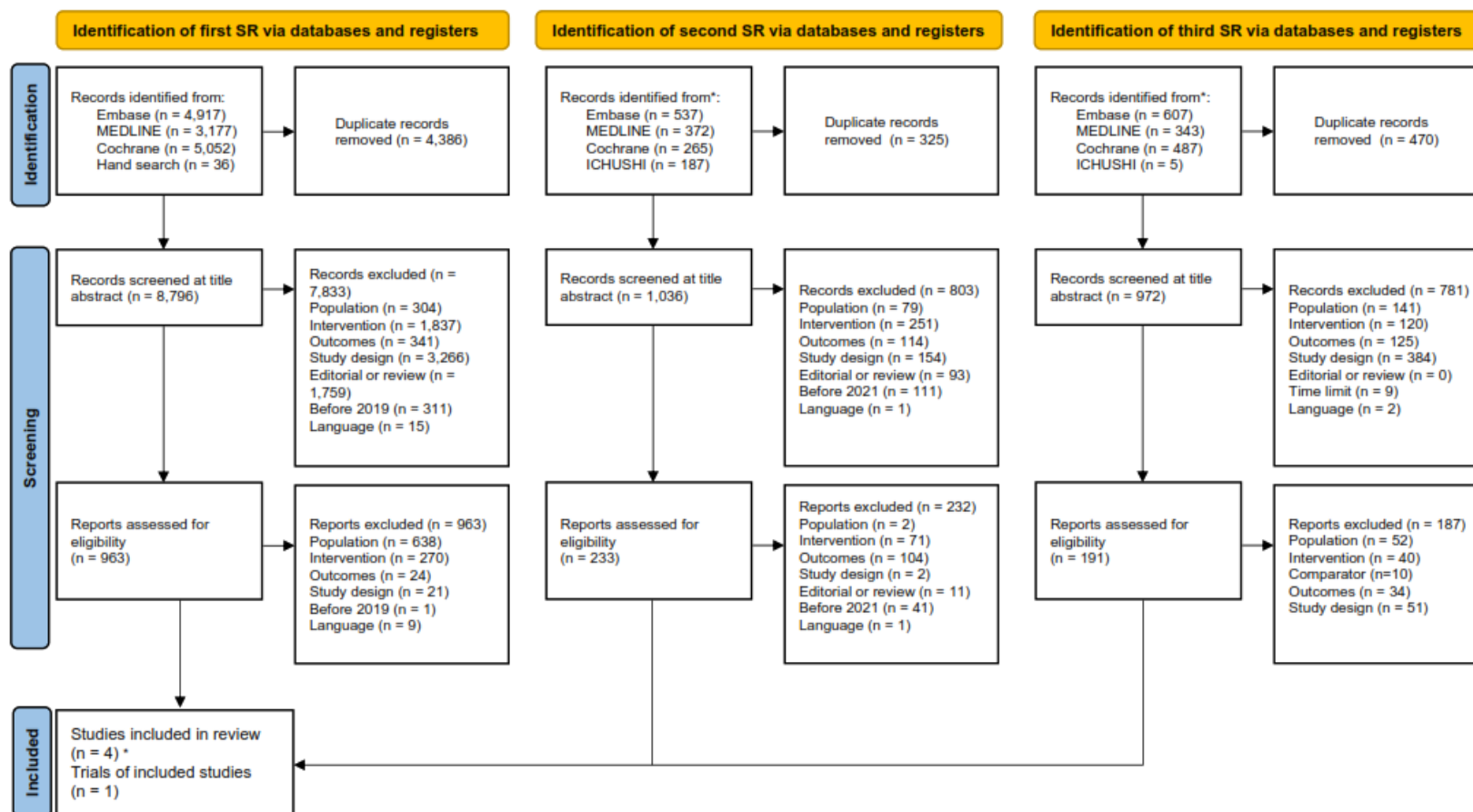
図 3-2: SR の PRISMA フローチャート-分析対象集団 (b)



略語: MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line.

PRISMA: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews, SR: Systematic review.

図 3-3: SR の PRISMA フローチャート-分析対象集団 (c)

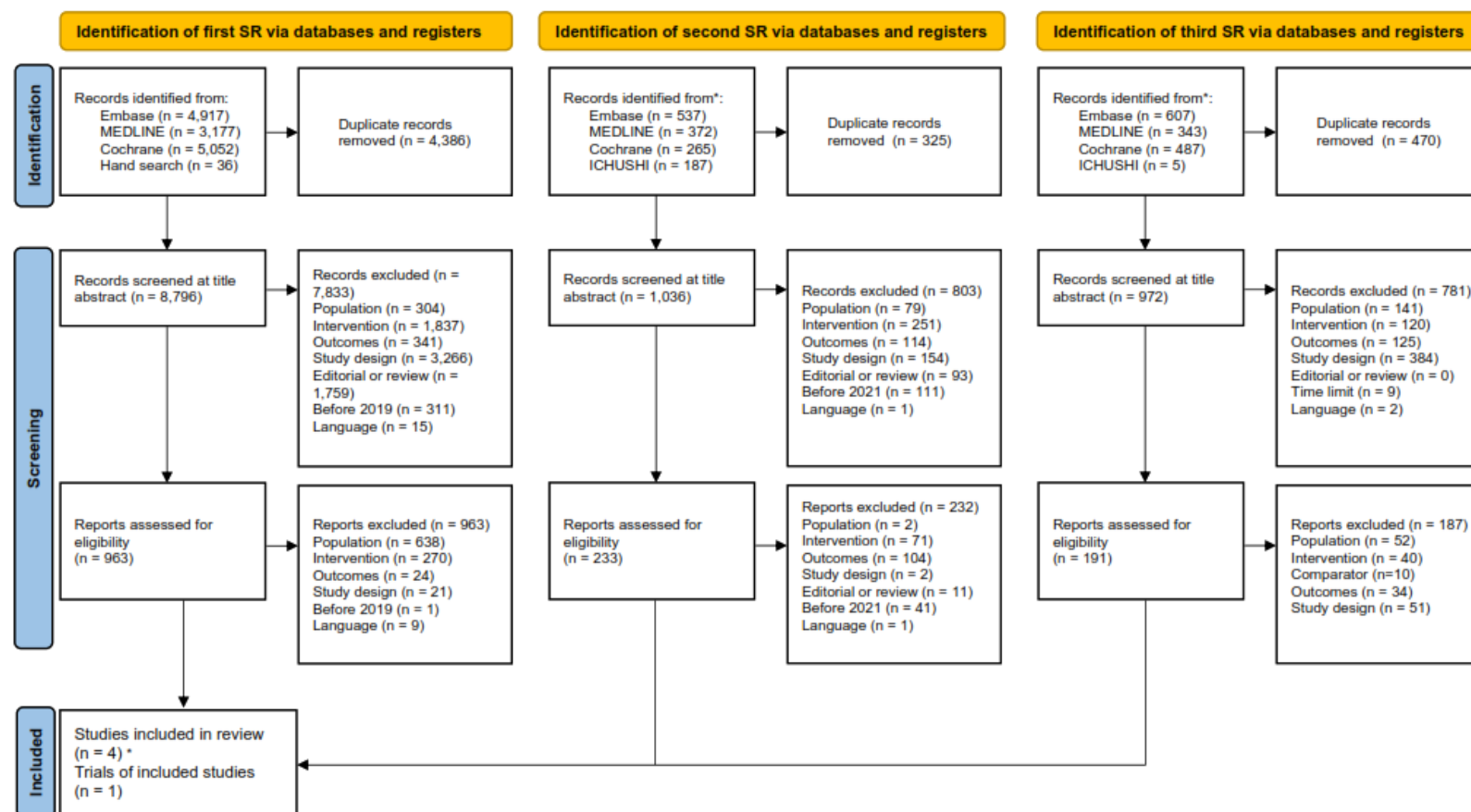


*A duplicate article was removed.

略語: MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line.

PRISMA: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews, SR: Systematic review.

図 3-4: SR の PRISMA フローチャート-分析対象集団 (d)



*A duplicate article was removed.

略語: MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line.

PRISMA: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews, SR: Systematic review.

表 3-8: 分析対象集団 (a), ONWARDS 6 の概要

臨床試験名	介入	比較対照	主要評価項目とその結果	Reference
ONWARDS 6 (NCT04848480)	インスリン イコデク (N=290)	インスリン デグルデク (N=292)	<p>【26 週時点での HbA1c 平均値】</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 7.15% • デグルデク群: 7.1% <p>ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群で-0.47%、デグルデク群で-0.51%であり、イコデク群のデグルデク群に対する非劣性が示された。 (ETD, 0.05%; 95% CI, 0.13 - 0.23; p=0.0065)</p>	[1] Linked studies [2-4]

略語: CI:Confidence interval、ETD:Estimated treatment difference、HbA1c:Hemoglobin A1c.

表 3-9: 分析対象集団 (b), ONWARDS 3 の概要

臨床試験名	介入	比較対照	主要評価項目とその結果	Reference
ONWARDS 3 (NCT04795531)	インスリン イコデク (N=294)	インスリン デグルデク (N=294)	<p>【26 週時点での HbA1c 平均値】</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 7% (SD=0.75) • デグルデク群: 7.2% (SD=0.77) <p>ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群で-1.6% (-17.2mmol/mol) 、デグルデク群で-1.4% (-14.9mmol/mol) であり、イコデクのデグルデクに対する非劣性 (P<0.0001) と優越性 (P<0.002) が示された。</p>	[5] Linked studies [6-12]

			(ETD, -0.2%; 95% CI, -0.3 - -0.1)	
--	--	--	-----------------------------------	--

略語: CI:Confidence interval、ETD:Estimated treatment difference、HbA1c:Hemoglobin A1c、SD: Standard deviation.

表 3-10: 分析対象集団 (c), ONWARDS 2 の概要

臨床試験名	介入	比較対照	主要評価項目とその結果	Reference
ONWARDS 2 (NCT04770532)	インスリン イコデク (N=263)	インスリン デグルデク (N=263)	<p>【26 週時点での HbA1c 平均値】</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 7.2% (SE=0.05%) • デグルデク群: 7.42% (SE=0.06%) <p>ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群で-0.93%、デグルデク群で-0.71%であり、イコデクのデグルデクに対する非劣性 (P<0.0001) と優越性 (p=0.0028) が示された。</p> <p>(ETD, -0.22%; 95% CI, -0.37 - -0.08)</p>	[13] Linked studies [6-12, 14, 15]

略語: CI:Confidence interval、ETD:Estimated treatment difference、HbA1c:Hemoglobin A1c、SE: Standard error.

表 3-11: 分析対象集団 (a), ONWARDS 6 の詳細

ONWARDS 6	
試験を実施した場所	日本、米国、欧州含む 12 カ国
参加者の募集期間	2021 年 4 月 30 日から 10 月 15 日
対象集団	18 歳以上の 1 型糖尿病患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬または類似薬に対するアレルギーを有する者 • 本試験への参加歴を有する者 • 妊娠中、授乳中、または避妊を行っていない者 • 過去 90 日以内に他の臨床試験に参加した者 • 安全性、治療コンプライアンスに影響を及ぼす可能性のある疾患または薬剤の使用が認められる者 • 過去 180 日以内に重大な心血管イベントの既往を有する者 • 重度の心不全を有する者 • 血管に関連する外科的治療が予定されている者 • 重度の腎機能障害、肝機能障害を有する者 • 無自覚性低血糖、または再発性の重篤な低血糖の既往を有する者 • コントロール不良の高血圧を有する者 • 活動性の糖尿病性眼疾患を有する者 • 過去 5 年以内に悪性腫瘍の既往を有する者 • 過去 90 日以内に未承認の糖尿病治療薬または肥満症治療薬を使用した者
介入方法の詳細	インスリン イコデク 700 U/mL を 1 週間に 1 回投与
比較対照の詳細	インスリン デグルデク 100 U/mL を 1 日に 1 回投与
試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Treat to target* • 非劣性試験 <p>*推奨される用法で、目標とされた血糖値に達成するように予めインスリン投与量の調整基準を設定し、その基準に基づき用量調節するもの。「血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において、インスリン製剤の試験方法として記載されている。</p>

ONWARDS 6	
盲検化法	非盲検化
主要評価項目	ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の変化
主な 副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインから 52 週時点までの HbA1c 値の変化 ベースラインから 26 週時点までの空腹時血糖値の変化 治療最終 2 週間における 1 週間あたりの平均総インスリン投与量 治療最終 2 週間における低血糖の発現回数
統計解析手法	<ul style="list-style-type: none"> 主要仮説の検定: インスリン イコデクとインスリン デグルデクの HbA1c 変化量における非劣性の検証 (非劣性マージンは 0.3%ポイント) サンプルサイズの算出: 非劣性の検証のため、90%の検出力で設計 ANCOVA: HbA1c 値、空腹時血糖値、体重、治療満足度スコアの変化を解析 負の二項回帰モデル: 低血糖の発現を解析 ロジスティック回帰分析: HbA1c 目標値の達成状況を解析
サンプルサイズ	参加者総数: 582 例 <ul style="list-style-type: none"> イコデク群: 290 例 デグルデク群: 292 例
追跡期間	52 週+5 週
対象者の 主な背景要因	【イコデク群】 <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢: 44.1 歳 (SD=14.1) 性別 男性: 165 例 (57%) 【デグルデク群】 <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢: 44.3 歳 (SD=14.1) 性別 男性: 172 例 (59%)
主要評価項目の 結果	【26 週時点での HbA1c 平均値】 <ul style="list-style-type: none"> イコデク群: 7.15% デグルデク群: 7.10% ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群で-0.47%、デグルデク群で-0.51%であり、イコデク群のデグルデク群に対する非劣性が示された。 (ETD, 0.05%; 95% CI, 0.13 - 0.23; p=0.0065)

ONWARDS 6

<p>主な副次評価 項目の結果</p>	<p>【ベースラインからの HbA1c 値の平均変化量】</p> <p>52 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: -0.37% • デグルデク群: -0.54% <p>ベースラインから 52 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群がデグルデク群に対して有意に小さいことが示された。 (ETD, 0.17%; 95% CI, 0.02 - 0.31; p=0.021)</p>
	<p>【ベースラインからの空腹時血糖値の平均変化量】</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: -15.08 mg/dL (-0.84 mmol/L) • デグルデク群: -33.66 mg/dL (-1.87 mmol/L) <p>(ETD, 18.58 mg/dL; 95% CI, 8.58 - 28.58; p=0.0003) (ETD, 1.03 mmol/L; 95% CI, 0.48 - 1.59; p=0.0003)</p>
	<p>52 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: -10.46 mg/dL (-0.58 mmol/L) • デグルデク群: -33.81 mg/dL (-1.88 mmol/L) <p>(ETD, 23.35 mg/dL; 95% CI, 13.11 - 33.59; p<0.0001) (ETD, 1.03 mmol/L; 95% CI, 0.73 - 1.86; p<0.0001)</p>
	<p>【ベースラインからの体重の平均変化量】</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 1.29 kg • デグルデク群: 1.01 kg <p>(ETD, 0.28 kg; 95% CI, -0.37 - 0.92; p=0.41)</p> <p>52 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 1.25 kg • デグルデク群: 1.67 kg

ONWARDS 6

(ETD, -0.42 kg; 95% CI, -1.20 - 0.37; p=0.30)

【基礎インスリン投与量】

26 週時点

- イコデク群: 170 U/week
- デグルデク群: 151 U/week

1 週あたりの推定平均基礎インスリン投与量は、24 - 26 週においてデグルデク群に対してイコデク群で有意に多かった。

24 - 26 週目の平均インスリン投与量は、イコデク群で約 24 U/day、デグルデク群で約 22 U/day であった。

(治療比: 1.12, 95% CI, 1.07 - 1.18; p<0.0001)

52 週時点

- イコデク群: 169 U/week
- デグルデク群: 153 U/week

1 週あたりの推定平均基礎インスリン投与量は、50 - 52 週においてデグルデク群に対してイコデク群で有意に多かった。

50 - 52 週目の平均インスリン投与量は、イコデク群で約 24 U/day、デグルデク群で約 22 U/day であった。

治療比: 1.11 (95% CI, 1.04 - 1.18; p=0.0008)

【有害事象】

26 週時点

- イコデク群: 240 例 (83%)
- デグルデク群: 236 例 (81%)

【重篤な有害事象】

52 週時点

ONWARDS 6

- イコデク群: 24 例 (8%)
- デグルデク群: 20 例 (7%)

治験担当医師により、イコデクによる治療に関連、もしくはその可能性のある重篤な有害事象が 15 件報告された (低血糖症 12 例、低血糖性痙攣 1 例、流産 1 例、投与時のエラー 1 例)。

一方、デグルデクによる治療に関連、もしくはその可能性のある重篤な有害事象は 4 件報告された (低血糖症 1 例、低血糖性痙攣 1 例、低血糖性意識消失 1 例、肥満症 1 例)。

【低血糖】

・低血糖全体

26 週時点

- イコデク群: 288 例 (99%)
- デグルデク群: 287 例 (98%)

57 週時点

- イコデク群: 288 例 (99%)
- デグルデク群: 289 例 (99%)

・重大な低血糖

26 週時点

- イコデク群: 9 例 (3%)
- デグルデク群: 9 例 (3%)

57 週時点

- イコデク群: 13 例 (4%)
- デグルデク群: 12 例 (4%)

・夜間低血糖

26 週時点

- イコデク群

ONWARDS 6

低血糖アラート:214 例 (74%)
臨床的に有意な低血糖:135 例 (47%)
重大な低血糖:2 例 (1%)
臨床的に有意または重大な低血糖の合計:135 例 (47%)

• デグルデク群

低血糖アラート:171 例 (59%)
臨床的に有意な低血糖:98 例 (34%)
重大な低血糖:3 例 (1%)
臨床的に有意または重大な低血糖の合計:98 例 (34%)

57 週時点

• イコデク群

低血糖アラート:237 例 (82%)
臨床的に有意な低血糖:171 例 (59%)
重大な低血糖:4 例 (1%)
臨床的に有意または重大な低血糖の合計:171 例 (59%)

• デグルデク群

低血糖アラート:211 例 (72%)
臨床的に有意な低血糖:140 例 (48%)
重大な低血糖:4 例 (1%)
臨床的に有意または重大な低血糖の合計:140 例 (48%)

その他の低血糖

26 週時点

• イコデク群

臨床的に有意な低血糖:246 例 (85%)
臨床的に有意または重大な低血糖の合計:247 例 (85%)

• デグルデク群

臨床的に有意な低血糖:223 例 (76%)
臨床的に有意または重大な低血糖の合計:223 例 (76%)

57 週時点

• イコデク群

ONWARDS 6

臨床的に有意な低血糖:262 例 (90%)

臨床的に有意または重大な低血糖の合計:263 例 (91%)

- デグルデク群

臨床的に有意な低血糖:250 例 (86%)

臨床的に有意または重大な低血糖の合計:250 例 (86%)

ベースラインから 26 週目までにおける臨床的に有意または重大な低血糖の合計発現率は、イコデク群で有意に多く (19.93 件/PYE)、デグルデク群では 10.37 件/PYE であった (ERR, 1.89 ; 95% CI, 1.54 - 2.33; P<0.0001)。

57 週時点においても、26 週目までにおける臨床的に有意または重大な低血糖の合計発現率は、イコデク群で有意に多かった (17.00 件/PYE)。一方でデグルデク群では 9.16 件/PYE であった (ERR, 1.80 ; 95% CI, 1.48 - 2.18; P<0.0001)。

イコデク群では、重大な低血糖のほとんど (33 件中 32 件) がイコデクへの切り替え後最初の 12 週間に発生した。これらはいずれも重篤な有害事象としては報告されなかった。いずれの参加者も、無自覚性低血糖の既往は報告しておらず、本試験の治療を中止することもなかった。

【治験中止】

・治験中止全体

- イコデク群:28 例 (9.7%)

- デグルデク群:14 例 (8.2%)

・有害事象に起因する治験中止

- イコデク群:2 例 (1%)

- デグルデク群:1 例 (0%)

・本試験への参加同意の撤回に起因する治験中止

- イコデク群:5 例 (1.7%)

- デグルデク群:4 例 (1.4%)

ONWARDS 6	
	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠判明に起因する治験中止 <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 3 例 (1%) • デグルデク群: 1 例 (0.3%) ・治験実施計画書の不遵守に起因する治験中止 <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 1 例 (0.3%) ・追跡不能に起因する治験中止 <ul style="list-style-type: none"> • デグルデク群: 1 例 (0.3%) ・低血糖発現に起因する治験中止 <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 1 例 (0.3%) ・その他の理由に起因する治験中止 <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 16 例 (5.5%) • デグルデク群: 7 例 (2.4%)
試験の限界	<ul style="list-style-type: none"> • ダブルダミー法に必要な注射デバイスの複雑性により、盲検化の実施は困難であった。 • 非盲検試験であるため、特にイコデク群における低血糖のモニタリングや追加インスリンの投与においてバイアスが生じた可能性がある。 • 持続血糖モニタリングではなく自己血糖測定を使用したことは、低血糖アウトカムに影響を及ぼした可能性があるものの、標準化された比較を可能にした。 • 併存疾患を有する参加者及び無自覚性低血糖の既往がある参加者を除外したことにより、本試験結果の 1 型糖尿病患者全体への外的妥当性が制限された可能性がある。

略語: ANCOVA: Analysis of covariance、CI: Confidence interval、ERR: Estimated rate ratio、ETD: Estimated treatment difference、HbA1c: Hemoglobin A1c、PYE: Patient-year of exposure、RCT: Randomized controlled trial、SD: Standard deviation.

表 3-12: 分析対象集団 (b), ONWARDS 3 の詳細

ONWARDS 3	
試験を実施した場所	日本、米国、欧州含む 11 カ国
参加者の募集期間	2021 年 3 月 24 日から 2022 年 6 月 23 日
対象集団	インスリンを使用中ではない 18 歳以上の 2 型糖尿病患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 本薬または類似薬に対するアレルギーを有する者 • 本試験への参加歴を有する者 • 妊娠中、授乳中、妊娠を予定している、または避妊を行っていない者 • 過去 90 日以内に他の臨床試験に参加した者 • 安全性、治療コンプライアンスに影響を及ぼす可能性のある 2 型糖尿病以外の疾患が認められる者 • 過去 90 日以内に糖尿病性ケトアシドーシスの既往を有する者 • 過去 180 日以内に心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中、不安定狭心症、一過性脳虚血発作）の既往を有する者 • 慢性心不全（NYHA 分類 クラスⅣ）を有する者 • 血行再建術が予定されている者 • 血管に関連する外科的治療が予定されている者 • 重度の腎機能障害（eGFR <30 mL/min/1.73 m²）を有する者
介入方法の詳細	インスリン イコデク 700 U/mL を 1 週間に 1 回投与
比較対照の詳細	インスリン デグルデク 100 U/mL を 1 日に 1 回投与
試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Treat to target • 非劣性試験及び優越性検証
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の変化
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • ベースラインから 26 週時点までの空腹時血糖値の変化 • 治療最終 2 週間における 1 週間あたりの平均総インスリン投与量 • ベースラインから 26 週時点までの体重の変化 • 治療最終 2 週間における低血糖の発現回数

ONWARDS 3	
統計解析手法	<ul style="list-style-type: none"> • 主要評価項目について非劣性(非劣性マージン:0.3%)を検証し、非劣性が検証された場合、優越性を検証する。 • サンプルサイズ:主要評価項目について、非劣性マージンを 0.3%と設定し、検出力 90%、サンプルサイズ 580 例が必要と算出された。これに基づき 588 例がランダム化された。 • ランダム化:参加者は地域及び糖尿病治療薬(SU またはグリニド薬)使用状況を割付因子として層別ランダム化された • ANCOVA:ベースラインから26 週目までのHbA1cの平均変化量を解析。治験薬、地域及びSU/グリニド薬使用状況を説明変数に含めた • 負の二項回帰モデル:低血糖の発現回数を解析 • ロジスティック回帰分析:HbA1c 目標値の達成等の二値評価項目を解析 • 多重代入法 (Multiple imputation) :欠測データの補完 • 感度分析:欠測データに関する仮定の頑健性を評価 • 本試験では、主要評価項目に対して階層的仮説検定を採用し、まず非劣性を検定し、非劣性が確認された場合に限り優越性の検定を実施した。これにより、複数の仮説検定に伴う第 1 種過誤の増加を制御している。また、試験デザイン上も、非劣性及び優越性の検定に対応するよう、二重盲検・二重ダミー法を採用し、バイアスの排除に配慮した。
サンプルサイズ	<p>参加者総数:588 例</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:294 例 • デグルデク群:294 例
追跡期間	平均 5 週
対象者の 主な背景要因	<p>【イコデク群】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 平均年齢:58 歳 (SD=10) • 性別 男性:185 例 (62.9%) <p>【デグルデク群】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 平均年齢:59 歳 (SD=10) • 性別 男性:184 例 (62.6%)

ONWARDS 3	
主要評価項目の結果	<p>【26 週時点での HbA1c 平均値】</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 7.0% (SD=0.75) • デグルデク群: 7.2% (SD=0.77) <p>ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群で-1.6% (-17.2mmol/mol)、デグルデク群で-1.4% (-14.9mmol/mol)であり、イコデクのデグルデクに対する非劣性 (P<0.001) と優越性 (P=0.002) が示された。</p> <p>(ETD, -0.2%; 95% CI, -0.3 - -0.1)</p>

ONWARDS 3

主な副次評価
項目の結果

【空腹時血糖値】

26 週時点

- イコデク群: 127 mg/dL
- デグルデク群: 127 mg/dL

ベースラインから 26 週目までの平均変化量

- イコデク群: -54 mg/dL
- デグルデク群: -54 mg/dL

26 週時点において空腹時血糖値に、両群間に有意な差は見られなかった。
(ETD, 0 mg/dL; 95% CI, -6 - -5; p=0.90)

【体重】

26 週時点

- イコデク群: 87.3 kg
- デグルデク群: 86.8 kg

ベースラインから 26 週目までの平均変化量

- イコデク群: 2.8 kg
- デグルデク群: 2.3 kg

ベースラインから 26 週目までの体重の平均変化量には、両群間に有意な差は見られなかった。
(ETD, 0.46 kg; 95% CI, -0.19 - 1.10; p=0.17)

【基礎インスリン投与量】

26 週時点

- イコデク群: 204 U/week
- デグルデク群: 187 U/week

24 から 26 週目の平均インスリン投与量は、イコデク群で 29 U/day、デグルデ

ONWARDS 3

ク群で 27 U/day であり、両群間に有意な差は見られなかった。
(治療比: 1.10, 95% CI, 0.98 - 1.22; p=0.09)

【有害事象】

31 週時点

- イコデク群: 177 例 (60.4%)
- デグルデク群: 167 例 (56.8%)

【重篤な有害事象】

31 週時点

- イコデク群: 15 例 (5.1%)
- デグルデク群: 15 例 (5.1%)

判定委員会により判定された有害事象が、イコデク群において 3 例の被験者で 3 件 (死亡 2 件、虚血性脳卒中 1 件)、デグルデク群において 1 例の被験者で 2 件 (死亡 1 件、急性心筋梗塞 1 件) 認められた。

いずれの死亡例も、本薬との因果関係はないと判断された。

【低血糖】

・低血糖全体

26 週時点

- イコデク群: 24 例 (8.2%)
- デグルデク群: 13 例 (4.4%)

31 週時点

- イコデク群: 26 例 (8.9%)
- デグルデク群: 18 例 (6.1%)

ベースラインから 31 週目までに、レベル 2 の低血糖が、イコデク群では 26 例 (8.9%) の参加者で 53 件、デグルデク群では 17 例 (5.8%) の参加者で 23 件見られた。レベル 3 の低血糖は、イコデク群では報告がなく、デグルデク群では 2 例の参加者で 2 件見られた。

ONWARDS 3

治療期間全体を通して、レベル 2,3 の低血糖の合計発現率は、イコデク群では 0.31 件/PYE、デグルデク群では 0.15 件/PYE で、両群間に有意な差は見られなかった (ERR, 1.82 ; 95% CI, 0.87 - 3.80; p=0.11)。

ベースラインから 26 週目までに、レベル 2 の低血糖が、イコデク群では 24 例 (8.2%) の参加者で 50 件、デグルデク群では 13 例 (4.4%) の参加者で 17 件見られた。レベル 3 の低血糖は、両群ともに報告がなかった。

ベースラインから 26 週目までの、レベル 2, 3 の糖尿病の合計発現率は、イコデク群では 0.35 件/PYE、デグルデク群では 0.12 件/PYE で、両群間に有意な差が見られた (ERR, 3.12 ; 95% CI, 1.30 - 7.51; p=0.01)。

【治験中止】

・治験中止全体

- イコデク群: 12 例 (4.3%)
- デグルデク群: 11 例 (3.9%)

・有害事象に起因する治験中止

- イコデク群: 4 例 (1.4%)
- デグルデク群: 2 例 (0.7%)

・本試験への参加同意の撤回に起因する治験中止

- イコデク群: 3 例 (1.1%)
- デグルデク群: 3 例 (1.1%)

・治験実施計画書の不遵守に起因する治験中止

- イコデク群: 1 例 (0.4%)
- デグルデク群: 1 例 (0.4%)

・追跡不能に起因する治験中止

- デグルデク群: 1 例(0.4%)

・その他の理由に起因する治験中止

- イコデク群: 4 例 (1.4%)

ONWARDS 3

- デグルデク群:4 例 (1.4%)

ONWARDS 3	
試験の限界	<ul style="list-style-type: none"> • 26 週間では、長期的な効果进行评估することはできなかった。 • 注射の頻度による選択バイアスが生じた可能性があった。 • 持続血糖モニタリングや PRO に関するデータは収集されなかった。 • 盲検化のため、両試験薬は本来の調整スケジュールによらず、週 1 回のタイミングで用量調整された。本試験は主要評価項目にのみ検出力を設定しており、副次評価項目（低血糖等）において有意差が見られなかったことは、必ずしも臨床的な薬効の欠如を意味するものではない。

略語：ANCOVA: Analysis of covariance、CI: Confidence interval、eGFR: Estimated glomerular filtration rate、ERR: Estimated rate ratio、ETD: Estimated treatment difference、HbA1c: Hemoglobin A1c、NYHA: New York Heart Association、PRO: Patient-Reported Outcome、PYE: Patient-year of exposure、RCT: Randomized controlled trial、SD: Standard deviation、SU: Sulfonylurea.

表 3-13: 分析対象集団 (c), ONWARDS 2 の詳細

ONWARDS 2	
試験を実施した場所	日本、米国、欧州含む 9 カ国
参加者の募集期間	2021 年 3 月 5 日から 7 月 19 日
対象集団	基礎インスリンを使用中の 18 歳以上の 2 型糖尿病患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • コントロール不良または不安定となる可能性のある糖尿病性網膜症または黄斑症を有する者 • 腎不全、肝不全を有する者
介入方法の詳細	インスリン イコデク 700 U/mL を 1 週間に 1 回投与
比較対照の詳細	インスリン デグルデク 100 U/mL を 1 日に 1 回投与
試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Treat to target • 非劣性試験及び優越性検証
盲検化法	非盲検化
主要評価項目	ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の変化
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • ベースラインから 26 週時点までの空腹時血糖値の変化 • 体重の変化 • 治療最終 2 週間における 1 週間あたりの平均総インスリン投与量 • 治療最終 2 週間における低血糖の発現回数
統計解析手法	<ul style="list-style-type: none"> • 主要評価項目について非劣性(非劣性マージン:0.3%)を検証し、非劣性が検証された場合、優越性を検証する。 • ANCOVA:ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量を解析。治療薬、地域、個人用持続血糖モニタリング機器の使用の有無を説明変数に含めた。 • 多重代入法 (Multiple imputation) : 欠測データの補完に使用 • 事後感度分析 (Post-hoc sensitivity analysis) : 主要評価項目の結論を補強 • ERR: 低血糖発現率の比較に使用した。 • オッズ比:HbA1c 目標達成のオッズを比較した。

ONWARDS 2		
サンプルサイズ	参加者総数:526 例 • イコデク群:263 例 • デグルデク群:263 例	日本人総数:100 例 • イコデク群:51 例 • デグルデク群:49 例
追跡期間	平均 5 週	
対象者の 主な背景要因	<p style="text-align: center;">全集団</p> <p>【イコデク群】</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢:62.3 歳 (SD=9.8) 性別 男性:162 例 (62%) <p>【デグルデク群】</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢:62.6 歳 (SD=8.4) 性別 男性:140 例 (53%) 	<p style="text-align: center;">日本人集団</p> <p>【イコデク群】</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢:61.9 歳 (SD=10.3) <p>【デグルデク群】</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢:62.9 歳 (SD=9.0)
主要評価項目の 結果	<p>【HbA1c】</p> <ul style="list-style-type: none"> イコデク群:7.20% (SE=0.05%) デグルデク群: 7.42% (SE=0.06%) イコデク群:55.2 mmol/mol (SE=0.56 mmol/mol) デグルデク群:57.6 mmol/mol (SE=0.62 mmol/mol) <p>ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群で-0.93% (-10.2 mmol/mol) 、デグルデク群で -0.71% (-7.8 mmol/mol) であり、イコデクのデグルデクに対する非劣性 ($p<0.0001$) と優越性 ($p=0.0028$) が示された。</p> <p>(ETD, -0.22%; 95% CI, -0.37 - -0.08)</p> <p>(ETD, -2.4 mmol/mol; 95% CI,</p>	<p>【HbA1c】</p> <ul style="list-style-type: none"> イコデク群:7.21% (SE=0.09%) デグルデク群:7.15% (SE=0.10%) <p>ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群で-0.83% (SE=0.09) 、デグルデク群で-0.89% (SE=0.10) であった。</p> <p>(ETD, 0.05%; 95% CI, -0.22 - 0.33)</p> <p>(ETD, 0.60 mmol/mol; 95% CI, -2.37 - 3.56)</p>

ONWARDS 2		
	-4.1 - -0.8)	
主な副次評価 項目の結果	<p>【空腹時血糖値】 ベースラインから 26 週目時点までの平均変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: -28.47 mg/dL (-1.58 mmol/L) • デグルデク群: -29.18 mg/dL (-1.62 mmol/L) <p>ベースラインから 26 週時点までに、空腹時血糖値は両群ともに低下したが、両群間に有意な差は認められなかった。</p> <p>(ETD, 0.71 mg/dL; 95% CI, -5.12 - 6.54; p=0.81) (ETD, 0.04 mmol/L; 95% CI, -0.28 - 0.36; p=0.81)</p> <p>【体重】 ベースラインから 26 週目時点までの平均変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 1.40 kg • デグルデク群: -0.30 kg 	<p>【空腹時血糖値】 26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 115.16 mg/dL, SE=3.70 (6.39 mmol/L, SE=0.21) • デグルデク群: 113.65 mg/dL, SE=3.73 (6.31 mmol/L, SE=0.21) <p>ベースラインから 26 週目までの空腹時血糖値の平均変化量は、イコデク群で -32.34 mg/dL (-1.79 mmol/L)、デグルデク群で -33.85 mg/dL (-1.88 mmol/L) であり、イコデクのデグルデクに対する非劣性 (p<0.0001) と優越性 (p=0.0028) が示された。</p> <p>(ETD, 1.51 mg/dL; 95% CI, -8.81 - 11.83) (ETD, 0.08 mmol/L; 95% CI, -0.49 - 0.66)</p> <p>【体重】 26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 69.71 kg (SE=0.37) • デグルデク群: 68.84 kg (SE=0.42) <p>ベースラインから 26 週目までの体重の平</p>

ONWARDS 2	
<p>ベースラインから 26 週時点までの体重変化は、デグルデク群がイコデク群に対し有意に小さかった。 (ETD, 1.70 kg; 95% CI, 0.76 - 2.63; p=0.0004)</p> <p>【基礎インスリン投与量】 26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 268 U/week • デグルデク群: 244 U/week <p>24 - 26 週目の平均インスリン投与量は、イコデク群で約 38 U/day、デグルデク群で約 35 U/day であり、イコデク群がデグルデク群に対して有意に多かった。 (治療比: 1.10; 95% CI, 1.01 - 1.20; p=0.035)</p> <p>【有害事象】 26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 161 例 (61%) • デグルデク群: 134 例 (51%) <p>両群において、それぞれ 2 例の死亡が報告されたが、いずれもインスリン イコデクとの関連性は低いと評価された。</p> <p>【重篤な有害事象】 26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 22 例 (8%) 	<p>均変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 0.91 kg (SE=0.37) • デグルデク群: 0.04 kg (SE=0.42) <p>(ETD, 0.87 kg; 95% CI, -0.23 - 1.96; p=0.0004)</p> <p>【基礎インスリン投与量】 26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 155 U/week • デグルデク群: 173 U/week <p>(治療比: 0.90; 95% CI, 0.73 - 1.10)</p> <p>【有害事象】 26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 36 例 (70.6%) • デグルデク群: 29 例 (59.2%) <p>【重篤な有害事象】 26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 4 例 (7.8%)

ONWARDS 2		
<ul style="list-style-type: none"> • デグルデク群:16 例 (6%) <p>【低血糖】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低血糖全体 <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:145 例 (55%) • デグルデク群:118 例 (45%) <ul style="list-style-type: none"> ・重大な低血糖 <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:0 例 (0%) • デグルデク群:1 例 (<1%) <ul style="list-style-type: none"> ・夜間低血糖 <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群臨床的に有意な低血糖 (レベル 2) : 16 例 (6%) 重大な低血糖 (レベル 3) : 0 例 (0%) 臨床的に有意または重大な低血糖の合計 (レベル 2,3) : 16 例 (6%) • デグルデク群臨床的に有意な低血糖 (レベル 2) : 9 例 (3%) 重大な低血糖 (レベル 3) : 0 例 (0%) 臨床的に有意または重大な低血糖の合計 (レベル 2,3) : 9 例 (3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • デグルデク群:2 例 (4.1%) <p>【低血糖】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・低血糖全体 <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:18 例 (35.3%) • デグルデク群:14 例 (28.6%) <ul style="list-style-type: none"> ・重大な低血糖 <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:0 例 (0%) • デグルデク群:0 例 (0%) <ul style="list-style-type: none"> ・その他の低血糖 <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群 臨床的に有意な低血糖 (レベル 2) : 3 例 (5.9%) 臨床的に有意または重大な低血糖の合計 (レベル 2,3) : 3 例 (5.9%) • デグルデク群 臨床的に有意な低血糖 (レベル 2) : 0 例 (0%) 臨床的に有意または重大な低血糖の合計 (レベル 2,3) : 0 例 (0%) <p>イコデク群における臨床的に有意または重大な低血糖の発現率は0.10件/PYEであり、重大な低血糖の報告はなかった。デ</p>	

ONWARDS 2

	<p>・その他の低血糖</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群 <p>臨床的に有意な低血糖（レベル 2）： 37 例（14%）</p> <p>臨床的に有意または重大な低血糖の 合計（レベル 2,3）： 37 例（14%）</p> • デグルデク群 <p>臨床的に有意な低血糖（レベル 2）： 19 例（7%）</p> <p>臨床的に有意または重大な低血糖の 合計（レベル 2,3）： 19 例（7%）</p> <p>臨床的に有意または重大な低血糖の合計発現率は低く、イコデク群ではデグルデク群に対して数値上は高かったものの統計的に有意な差は認められなかった。</p> <p>(イコデク群:0.73 件/PYE、デグルデク群:0.27 件/PYE、 ERR, 1.93 ; 95% CI, 0.93 - 4.02; p=0.078)</p> <p>なお、両群ともに合計発現率は 1 件/PYE 未満であった。</p> <p>全体として、レベル 3 低血糖の発現はなく、デグルデク群でのみ 1 件報告された。</p> <p>レベル 2 またはレベル 3 低血糖の夜間</p>	<p>グルデク群では、臨床的に有意または重大な低血糖の報告は認められなかった。有害事象の発現率（重症度を問わず）は、イコデク群とデグルデク群で同程度であった。</p>
--	--	---

ONWARDS 2

発現率は、イコデク群で 0.21 件/PYE、
デグルデク群で 0.09 件/PYE であった。

【治験中止】

・**治験中止全体**

- イコデク群: 6 例 (2.3%)
- デグルデク群: 10 例 (3.8%)

・**有害事象に起因する治験中止**

- イコデク群: 5 例 (2%)
- デグルデク群: 3 例 (1%)

・**本試験への参加同意の撤回に起因する治験中止**

- デグルデク群: 2 例 (0.8%)

・**治験実施計画書の不遵守に起因する治験中止**

- デグルデク群: 1 例 (0.4%)

・**その他の理由に起因する治験中止**

- イコデク群: 1 例 (0.4%)
- デグルデク群: 4 例 (1.5%)

ONWARDS 2	
試験の限界	<ul style="list-style-type: none"> • 本試験は主要評価項目にのみ検出力を設定しており、副次評価項目において有意差が見られなかったことは、必ずしも臨床的な薬効の欠如を意味するものではない。 • 治療満足度及び治療選好に関する評価の性質上、マスキングが困難であったため、非盲検化が採用された。 • 本試験では、本剤による HbA1c 低下効果に影響を与える可能性のある重要な因子である、治療アドヒアランス及び継続性は評価されていない。 • 事前に選定された有害事象については、中央ランダム化及び判定委員会による評価を用いることでバイアスのリスクを低減した。

略語: ANCOVA: Analysis of covariance、CI: Confidence interval、ERR: Estimated rate ratio、ETD: Estimated treatment difference、HbA1c: Hemoglobin A1c、PYE: patient-year of exposure、RCT: Randomized controlled trial、SD: Standard deviation、SE: Standard error、SU: Sulfonylurea.

3.3 製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要

表 3-14: 検証的試験の一覧と概要

著者名・ 発表年	臨床試験名	実施国	介入 (N)	比較対照技術(N)	主要評価項目とその結果	Referenc e
Rosens tock, 2023	ONWARDS 1	クロアチア、イ ンド、イスラエ ル、イタリア、 日本、メキシ コ、ポーランド、 ロシア、スロバ キア、スペイ ン、英国、米国	インスリン イコデク (492)	インスリン グラルギン U100 (492)	HbA1c のベースラインから 52 週時点 の変化量 <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: -1.55% • グラルギン U100 群: -1.35% ETD: -0.19 (95% CI -0.36 - -0.03)	[31]
Philis- Tsimik as, 2023	ONWARDS 2	ブルガリア、ド イツ、日本、ポ ーランド、ポル トガル、南アフ リカ、韓国、ウ クライナ、米国	インスリン イコデク (263)	インスリン デグルデク (263)	HbA1c のベースラインから 26 週時点 の変化量 <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: -0.93% • インスリン群: -0.71% ETD: -0.22 (95% CI -0.37 - -0.08)	[13]

著者名・ 発表年	臨床試験名	実施国	介入 (N)	比較対照技術(N)	主要評価項目とその結果	Referenc e
Lingva y, 2023	ONWARDS 3	アルゼンチン、 オーストリア、 ブラジル、カナ ダ、中国、チェ コ、デンマー ク、フランス、メ キシコ、台湾、 米国	インスリン イコデク (294)	インスリン デグルデク (294)	HbA1cのベースラインから26週時点 の変化量 <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: -1.6% • デグルデク群: -1.4% ETD: -0.2 (95% CI -0.3 - -0.1)	[5]
Mathie u, 2023	ONWARDS 4	ベルギー、イン ド、イタリア、日 本、メキシコ、 オランダ、ルー マニア、ロシ ア、米国	インスリン イコデク / インスリン アスパルト (291)	インスリン グラルギン U100 / インスリン ア スパルト (291)	HbA1cのベースラインから26週時点 の変化量 <ul style="list-style-type: none"> • イコデク / アスパルト群: -1.16% • グラルギン U100 / アスパルト群: -1.18% ETD: 0.02 (95% CI -0.11 - 0.15)	[32]
Bajaj, 2023	ONWARDS 5	カナダ、ドイツ、 ギリシャ、ハン ガリー、ポーラ	インスリン イコデク / 投与量ガイドアプリ (542)	基礎インスリン 1日1 回投与製剤 (543) (インスリン デグルデク インスリン グラルギン	HbA1cのベースラインから52週時点 の変化量	[33]

著者名・ 発表年	臨床試験名	実施国	介入 (N)	比較対照技術(N)	主要評価項目とその結果	Referenc e
		インド、トルコ、米 国		U100 インスリン グラルギン U300)	<ul style="list-style-type: none"> • イコデク / 投与量ガイドアプリ: -1.72% • 基礎インスリン 1 日 1 回投与製剤: -1.27% ETD: -0.38% (95% CI -0.66 - -0.09)	
Russell -Jones 2023	ONWARDS 6	オーストリア、 カナダ、ドイツ、 インド、イタリ ア、日本、オラ ンダ、ロシア、 スペイン、トル コ、英国、米国	インスリン イコデク (290)	インスリン デグルデク (292)	HbA1c のベースラインから 26 週時点 の变化量 <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: -0.47% • デグルデク群: -0.51% ETD: 0.05 (95% CI -0.13 - 0.23)	[1]

略語: CI: Confidence interval, ETD: Estimated treatment difference, HbA1c: Hemoglobin A1c.

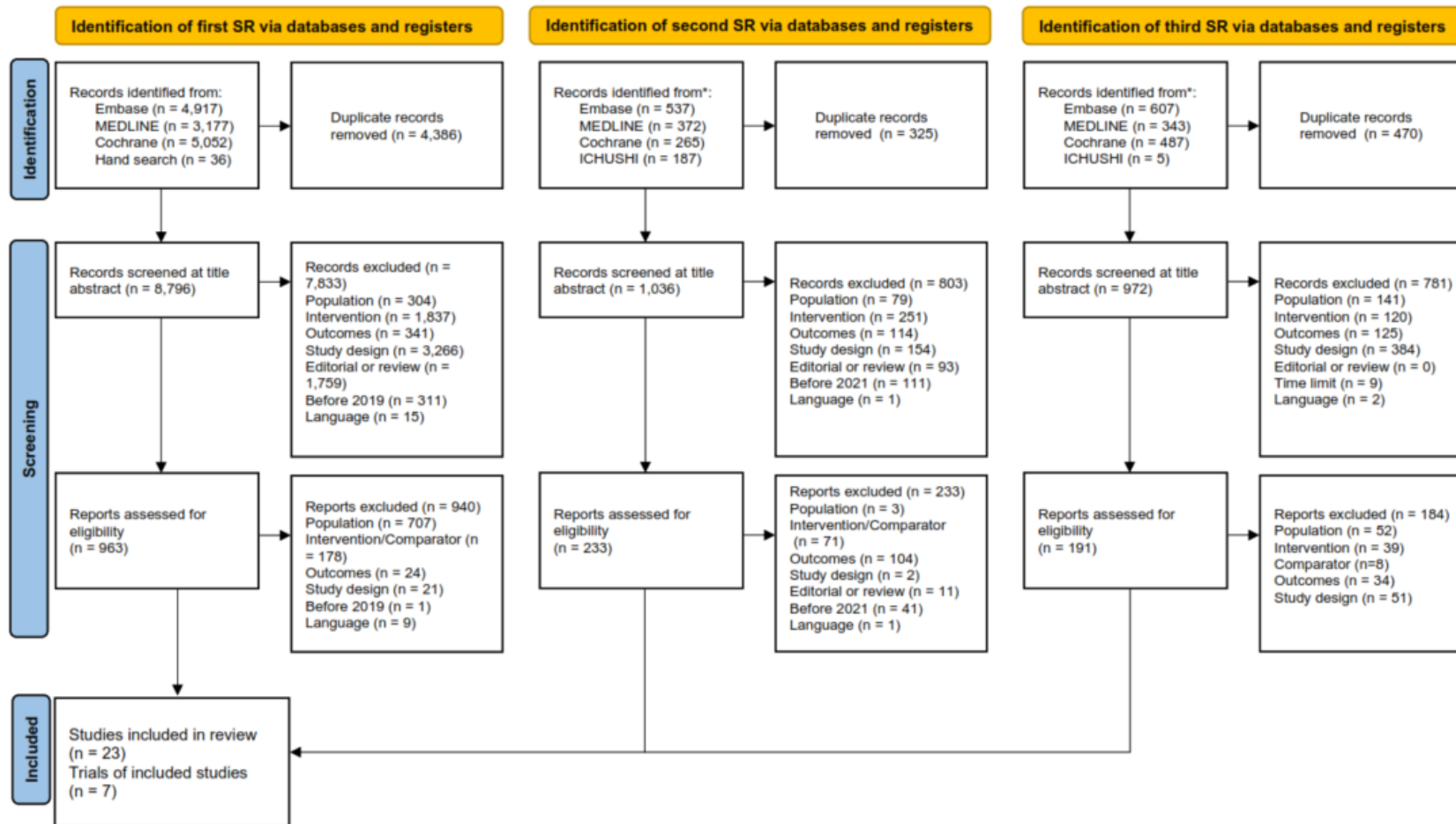
3.4 SR のクリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

分析対象集団 (d) に対し、3.2.6 項で述べた通り、SR の結果から本剤と費用対効果評価専門組織 I で決定した比較対照技術との本剤と関連する治療法との直接比較試験は存在しなかった。分析ガイドライン 5.5 節では「4.で選定した比較対照技術との RCT は存在しないが、その他の RCT が存在する場合、SR の結果を用いて、間接比較により追加的有用性の評価をしてもよい」とあった[16]。そのため、3.2.1 項で示した分析対象集団 (d) の PICOS (表 3-6) の介入技術と比較対照技術の条件を AND 条件から OR 条件に変更し、介入技術と比較対照技術の直接比較だけではなく RCT を確認し、間接比較をすることを念頭に SR を再度実施した。

3.5 SR の結果 (異なる比較対照あるいは単群試験)[該当する場合のみ]

3.4 節で示した分析対象集団 (d) の介入技術と比較対照技術の条件を OR 条件にした場合の SR の結果を示した。

図 3-5: SR の PRISMA フローチャート-分析対象集団 (d) NMA



略語: MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line、NMA: Network meta-analysis、PRISMA: The PRISMA

2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews, SR: Systematic review.

表 3-15: 同定した臨床研究 (論文) の一覧表

著者名・ 発表年	臨床試験名	実施国	介入 (N)	比較対照技術(N)	主要評価項目とその結果	Reference
Fulcher , 2014	BOOST INTENSIFY PREMIX I	オーストラリア、 デンマーク、フ インランド、イン ド、マレーシア、 ポーランド、ス ウェーデン、台 湾、タイ、トルコ	インスリン デグルデク / インスリン アスパ ルト (224)	混合型インスリン アスパ ルト 30 (222)	HbA1c のベースラインから 26 週時点の 変化量 <ul style="list-style-type: none"> • デグルデク / アスパルト群: -8.3% • 混合型アスパルト 30 群: -8.4% ETD: -0.03% (95% CI -0.18 - 0.13)	[34] Linked studies: [35, 36]
Yang, 2019	BOOST: INTENSIFY PREMIX/AL L 2	中国	インスリン デグルデク / インスリン アスパ ルト (361)	混合型インスリン アスパ ルト 30 (182)	HbA1c の 26 週時点の数値 <ul style="list-style-type: none"> • デグルデク / アスパルト群: 6.95% • 混合型アスパルト 30 群: 7.01% ETD: -0.08% (95% CI -0.20 - 0.05)	[37] Linked study: [38]
Kaneko , 2015	BOOST	香港、日本、マ レーシア、韓 国、台湾	インスリン デグルデク / インスリン アスパ ルト (280)	混合型インスリン アスパ ルト 30 (142)	HbA1c のベースラインから 26 週時点の 変化量	[39]

著者名・ 発表年	臨床試験名	実施国	介入 (N)	比較対照技術(N)	主要評価項目とその結果	Reference
					<ul style="list-style-type: none"> • デグルデク / アスパルト群: -1.38% • 混合型アスパルト 30 群: -1.42% ETD: 0.05% (95% CI -0.10 - 0.20)	Linked studies: [35, 40, 41]
Riddle, 2014	EDITION 1 (NCT01499082)	北米、欧州、南アフリカ	食事時インスリンに加えたインスリン グラルギン U300 (404)	食事時インスリンに加えたインスリン グラルギン U100 (403)	HbA1c のベースラインから 6 カ月時点の変化量 <ul style="list-style-type: none"> • 食事時インスリンに加えたグラルギン U300 群: 0.83% • 食事時インスリンに加えたグラルギン U100 群: 0.83% ETD -0.00% (95% CI -0.11 - 0.11)	[18] Linked studies: [42-45]
Aso, 2021	IDEAL Trial	日本	インスリン デグルデク / インスリン アスパルト (1 日 2 回投与) (28)	インスリン デグルデク / リラグルチド(24)	HbA1c のベースラインから 52 週時点の変化量 <ul style="list-style-type: none"> • デグルデク / アスパルト群: -0.3% • デグルデク / リラグルチド群: -0.7% 	[46] Linked studies: [47, 48]

著者名・ 発表年	臨床試験名	実施国	介入 (N)	比較対照技術(N)	主要評価項目とその結果	Reference
					(p=0.070)	
Mathieu, 2023	ONWARDS 4 (NCT0488 0850)	ベルギー、インド、イタリア、日本、メキシコ、オランダ、ルーマニア、ロシア、米国	インスリン イコデク / インスリン アスパルト (291)	インスリン グラルギン U100 / インスリン アスパルト (291)	HbA1c のベースラインから 26 週時点の変化量 <ul style="list-style-type: none"> • イコデク / アスパルト群: -1.16% • グラルギン U100 / アスパルト群: -1.18% ETD: 0.02 (95% CI -0.11 - 0.15)	[17] Linked studies: [6, 14, 49-51]
Rodriguez, 2025	TRANSITION-T2D	米国	インスリン デグルデク / 皮下注セマグルチド (40)	インスリン デグルデク / 食事時インスリン アスパルト (20)	HbA1c のベースラインから 26 週時点の変化量 <ul style="list-style-type: none"> • デグルデク / 皮下注セマグルチド群: -0.5% • デグルデク / 食事時アスパルト群: 0% ETD: -0.5% (95% CI -0.9 - -0.1)	[52]

略語: CI: Confidence interval、ETD: Estimated treatment difference、HbA1c: Hemoglobin A1c、T2D: Type 2 diabetes.

表 3-16: バイアスリスク評価表

Trial_ID	EDITION 1	ONWARDS 4	BOOST INTENSIFY PREMIX I	IDEAL Trial	BOOST: INTENSIFY PREMIX/ALL 2	BOOST INTENSIFY PREMIX I	TRANSITION -T2D
Was randomisation carried out appropriately?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Was concealment of treatment allocation adequate?	No	No	No	No	No	No	No
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	No	No	No	No	No	No	No
Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	No	No	No	No	Yes	No	No

Trial_ID	EDITION 1	ONWARDS 4	BOOST INTENSIFY PREMIX I	IDEAL Trial	BOOST: INTENSIFY PREMIX/ALL 2	BOOST INTENSIFY PREMIX I	TRANSITION -T2D
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	No	No	No	No	No	No	No
Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?	Yes; both ITT and mIT	Yes; ITT	No; FAS used	Yes; ITT	No; FAS used.	No; FAS used	Yes

略語:FAS :Full analysis set、ITT: intent to treat、mIT:、T2D: Type 2 diabetes.

3.6 既存データの再解析【該当する場合のみ】

該当なし

3.7 メタアナリシスの詳細【該当する場合のみ】

該当なし

3.8 間接比較やネットワークメタアナリシス (NMA) の結果

3.4 節及び 3.5 節で示した SR によって同定された試験を元に分析対象集団 (d) に対して実施した間接比較の手法を説明する。

3.8.1 スコープ

対象患者集団

分析対象集団 (d) 2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者

対象となる介入と比較対照

費用対効果評価専門組織 I の決定事項にもとづき、比較対照技術はインスリン グラルギン U300+追加インスリン療法、またはインスリン デグルデク+追加インスリン療法とした。したがって、少なくとも 1 つのアームにインスリン イコデクあるいはいずれかの比較対照技術を含む基礎-追加インスリン療法を評価した研究は、介入及び比較対照技術の選定基準を満たすものとした。

対象アウトカム

SR の PICOS による基準に該当したアウトカムについて NMA での利用可能性を評価した。この評価では、以下のアウトカムを 26 週±2 週において考慮した。

二値変数:

- 重度 (レベル 3) 及び臨床的に有意な (レベル 2) 低血糖エピソードの発生件数
- 重篤な有害事象の発生
- 夜間イベントの発生率
- 治療中止または治療強化の有無

連続変数:

- HbA1c、High-density lipoprotein (HDL) のベースラインからの変化量
- 体重のベースラインからの変化量/体重差
- 空腹時血糖値のベースラインからの変化量

- 収縮期血圧
- 総コレステロール値
- Low-density lipoprotein (LDL) コレステロール (低密度リポタンパク質)
- HDL コレステロール (高密度リポタンパク質)
- 週平均インスリン投与量
- non-HDL コレステロール
- トリグリセリド (Triglyceride TG)
- 体格指数 (body mass index, BMI)
- 心拍数
- 白血球数
- 推算糸球体濾過量 (eGFR, estimated glomerular filtration rate)

統計解析

連続変数アウトカムについては、各群の平均値及び標準誤差に基づいて解析を行った。ベースライン及び 26 週時点で評価された試験では、各群におけるベースラインからの平均変化量及びその不確実性指標を用いて解析を実施した。平均変化量は以下の式により算出した：

$$\Delta(y)=b(y)-a(y)$$

ここで、 $b(y)$ はベースライン時点の平均値、 $a(y)$ は 26 週時点の平均値を示した。すなわち、ベースラインからの平均変化量は「ベースライン時の平均値 - フォローアップ時の平均値」として定義した。

二値変数アウトカムに対しては、各群のイベント数及び総数に基づいて解析を行い、効果量の推定にはオッズ比またはリスク比を用いた。

主要アウトカム

HbA1c のベースラインからの変化

モデル選択

効果量の統合にあたり、固定効果モデル及びランダム効果モデルの両方を適用した。モデルの適合度は逸脱情報量規準 (Deviance Information Criterion, DIC) により評価し、DIC 値に基づいて最適なモデルを選定した。

データ統合

ペアワイズ・メタアナリシスは WinBUGS を用いて実施し、オッズ比(OR)、絶対効果、相対リスクを算出した。固定効果モデル及びランダム効果モデルを適用し、 I^2 で異質性を評価した。間接比

較は、NICE TSD2 に基づき、ベイズモデルで行った[53]。解析のコードについては、別添 9.2 に添付する。

結果の妥当性の評価

相対的治療効果のばらつきは、試験結果の外的妥当性を低下させうる。さらに、試験の実施過程における方法論的な問題は、内的妥当性を損なう可能性がある。

内的妥当性

NMA の内的妥当性を評価するには、研究内における結果の一貫性及び研究間の類似性を検証する必要がある。主な検討項目は以下の通りである：

- ・ 非一貫性の検出：ネットワーク内の直接比較と間接比較の結果に矛盾がないかを検証する。
- ・ 研究間の類似性の評価：対象集団、介入、アウトカムの観点から、含まれる研究が比較可能であるかを確認する。

外的妥当性

外的妥当性とは、得られた結果が他の臨床状況にどの程度適用可能であることを示すものであり、以下の観点から検討される：

- ・ 対象集団の比較：研究対象が実臨床における患者集団と整合しているかを評価する。
- ・ 臨床的適用性の検討：介入及びアウトカムが、より広範な患者群にとって妥当であるかを検討する。
- ・ バイアスの特定：一般化可能性を制限する可能性のある方法論的なバイアスを明確にする。

3.7.2 選択された試験

試験の選択と除外

フィージビリティ評価には、計 23 件の文献、7 つの臨床試験を対象とした。内訳は、初回 SR より 5 件、3 回目の SR より 2 件であった。各研究の概要は表 3-17、表 3-18 に示した。

NMA の実施可能性を検討するため、3.7.3 項に示すフィージビリティ評価を実施した。評価の結果、インスリン グラルギン U100 を共通の比較対照とすることで、インスリン イコデクとインスリン グラルギン U300 との間で間接比較が可能であることが確認された。最終的にネットワークには、ONWARDS4 試験及び EDITION1 試験の 2 件が含まれた。

3.7.3 基本分析と頑健性の確認のためのエビデンスのネットワーク

NMA の実施に先立ち、以下の 4 項目に基づきフィージビリティ評価を行った。

類似性 (Similarity)

患者背景、アウトカム定義、中止基準、欠測値処理方法等の効果修飾因子に基づき、試験間の比較可能性を評価した。

接続性 (Connectivity)

各アウトカムに対してエビデンスネットワークを構築し、ランダム化比較試験による接続性を確認した。ONWARDS-4 試験と接続されない Fulcher 2014、Yang 2019、Kaneko 2015、Aso 2021 の 4 試験は、ネットワーク構造上の理由により除外した。

アウトカムの一貫性 (Outcome Consistency)

アウトカムの定義及び測定方法が他試験と整合しているかを確認し、比較可能な試験のみを対象とした。

臨床的妥当性 (Clinical Relevance)

比較対照となる治療レジメンの臨床的意義を評価した。Rodriguez 2025 は両群にインスリン デグルデクを含み、実質的にセマグルチドとインスリン アスパルトの比較となるため、本 NMA の目的に合致しないと判断し除外した。

第 26 週時点における HbA1c 等のアウトカム比較に関するネットワーク構造を図 3-6 に示した。また ONWARDS 4 試験及び EDITION 1 試験の詳細を表 3-17、表 3-18 に示した。

図 3-6: ネットワーク構造



3.7.4 NMA に含めた試験データの詳細

表 3-17: ONWARDS 4 の詳細

ONWARDS 4 (NCT04880850) [32]							
試験を実施した場所	日本、米国、欧州含む 9 カ国						
参加者の募集期間	2021 年 5 月 14 日から 10 月 29 日						
対象集団	基礎インスリン及び追加インスリンを使用中の 18 歳以上の 2 型糖尿病患者						
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 2 型糖尿病以外の糖尿病を有する者 • 過去 90 日以内に SU 薬またはグリニド薬を使用していた者 • 過去 6 カ月以内に他者の介助を要する重大な低血糖の既往がある者 • 試験結果に影響を及ぼす可能性のある重大な疾患を有する患者 						
介入方法の詳細	インスリン イコデク 700 U/mL を 1 週間に 1 回投与						
比較対照の詳細	インスリン グラルギン 100 U/mL を 1 日に 1 回投与						
試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Treat to target • 非劣性試験 						
盲検化法	非盲検						
主要評価項目	ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の変化						
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> • ベースラインから 26 週時点までの空腹時血糖値の変化 • 体重の変化 • 治療最終 2 週間における 1 週間あたりの平均総インスリン投与量 • 治療最終 2 週間における低血糖の発現回数 						
統計解析手法	<ul style="list-style-type: none"> • ANCOVA: HbA1c、空腹時血糖、体重の変化等を解析 • 負の二項回帰モデル: 低血糖の発現回数を解析 • ロジスティック回帰分析: HbA1c 目標値の達成を解析 • 多重代入法 (Multiple imputation) : 欠測データの補完 						
サンプルサイズ	<table border="0"> <tr> <td>全体集団: 582 例</td> <td>日本人集団: 85 例</td> </tr> <tr> <td>• イコデク群: 291 例</td> <td>• イコデク群: 44 例</td> </tr> <tr> <td>• グラルギン U100 群: 291 例</td> <td>• グラルギン U100 群: 41 例</td> </tr> </table>	全体集団: 582 例	日本人集団: 85 例	• イコデク群: 291 例	• イコデク群: 44 例	• グラルギン U100 群: 291 例	• グラルギン U100 群: 41 例
全体集団: 582 例	日本人集団: 85 例						
• イコデク群: 291 例	• イコデク群: 44 例						
• グラルギン U100 群: 291 例	• グラルギン U100 群: 41 例						
追跡期間	平均 5 週						

ONWARDS 4 (NCT04880850) [32]		
	参加者総数	日本人集団
対象者の 主な背景要因	<p>【イコデク群】</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢: 59.7 歳 (SD=10.1) 性別 男性: 154 例 (53%) <p>【グラルギン U100 群】</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢: 59.9 歳 (SD=9.9) 性別 男性: 150 例 (52%) 	<p>【イコデク群】</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢: 61.2 歳 (SD=11.5) <p>【グラルギン U100 群】</p> <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢: 60.2 歳 (SD=11.2)
主要評価項目の 結果	<p>【HbA1c】</p> <ul style="list-style-type: none"> イコデク群: 7.14% (SE=0.05) グラルギン U100 群: 7.12% (SE=0.05) <p>ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群で -1.16% (-12.65 mmol/mol)、グラルギン U100 群で -1.18% (-12.88 mmol/mol) であり、イコデク群はグラルギン U100 群に対して非劣性を示した (P<0.0001)。(ETD, 0.02%; 95% CI, -0.11 - 0.15)。</p>	<p>【HbA1c】</p> <ul style="list-style-type: none"> イコデク群: 6.94% (SE=0.08) グラルギン U100 群: 6.75% (SE=0.09) <p>ベースラインから 26 週時点までの HbA1c 値の平均変化量は、イコデク群で -1.08% (SE=0.08)、グラルギン U100 群で -1.27% (SE=0.09) であった。(ETD, 0.19%; 95% CI, -0.04 - 0.43) (ETD, 2.13 mmol/mol; 95% CI, -0.47 - 4.73)</p>
主な副次評価 項目の結果	<p>【空腹時血糖値】</p> <p>ベースラインから 26 週目時点までの平均変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> イコデク群: -32 mg/dL (-1.75 mmol/L) グラルギン U100 群: -29 mg/dL (-1.61 mmol/L) <p>両群において、空腹時血糖値はベース</p>	<p>【空腹時血糖値】</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> イコデク群: 140.14 mg/dL, SE=5.11 (7.78 mmol/L, SE=0.28) グラルギン U100 群: 129.7 mg/dL, SE=5.1 (7.2 mmol/L, SE=0.28)

ONWARDS 4 (NCT04880850) [32]

	<p>ラインから 26 週目までに低下したが、両群間に有意な差は認められなかった。</p> <p>(ETD, -2.48 mg/dL; 95% CI, -10.59 - 5.63; p=0.55)</p> <p>(ETD, -0.14 mmol/L; 95% CI, -0.59 - 0.31; p=0.55)</p> <p>【体重】 ベースラインから 26 週目時点までの平均変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 2.7 kg (SE=0.3) • グラルギン U100 群: 2.2 kg (SE=0.4) <p>(ETD, 0.57 kg; 95% CI, -0.39 - 1.54, p=0.24)</p> <p>また、24 週目から 26 週目にかけての体重あたりのインスリン投与量に関する事後解析においては、イコデク群の週あたりの平均インスリン総投与量は 6.0 U/kg であり、グラルギン U100 群の 6.7 U/kg と比較して低値を示し、有意な差が認められた。</p> <p>(治療比, 0.90; 95% CI, 0.84 - 0.97, p=0.0059)</p> <p>【基礎インスリン投与量】</p>	<p>ベースラインから 26 週目までの空腹時血糖値の平均変化量は、イコデク群で -22.74 mg/dL (-1.26 mmol/L)、グラルギン U100 群で -33.17 mg/dL (-1.84mmol/L) であった。</p> <p>(ETD, 10.43 mg/dL; 95% CI, -3.86 - 24.73)</p> <p>(ETD, 0.58 mmol/L; 95% CI, -0.21 - 1.37)</p> <p>【体重】 26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 77.12 kg (SE=0.43) • グラルギン U100 群: 75.85 kg (SE=0.45) <p>(ETD, 1.26; 95% CI, 0.02 - 2.51)</p> <p>ベースラインから 26 週目時点までの平均変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群: 2.46 kg (SE=0.43) • グラルギン U100 群: 1.20 kg (SE=0.45)
--	---	---

ONWARDS 4 (NCT04880850) [32]

	<p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:305 U/week • グラルギン U100 群:279 U/week <p>24 - 26 週目にかけてのインスリン総投与量に占める基礎インスリン成分の週あたりの平均投与量は、イコデク群で約 44 U/day、グラルギン U100 群で約 40 U/day であり、イコデク群の方が高く、有意な差が認められた。 (治療比, 1.09; 95% CI, 1.01 - 1.18、p=0.029)</p> <p>【有害事象】</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:171 例 (59%) • グラルギン U100 群 : 167 例 (57%) <p>イコデク治療に関連すると評価された重篤な有害事象は 2 件 (いずれも低血糖) であり、グラルギン U100 治療に関連すると評価された重篤な有害事象は 3 件 (冠動脈疾患の悪化 1 件及び糖尿病黄斑浮腫 2 件) であった。 本試験全体で報告された死亡例は 3 例であり、イコデク群では 291 例中 2 例 (1%)、グラルギン U100 群では 291 例中 1 例 (1%未満) であった。いずれの死亡例についても、試験薬との関連すると思われるものは認められなかった。</p>	<p>【基礎インスリン投与量】</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:169 U/week • グラルギン U100 群:178 U/week <p>24 週目から 26 週目にかけてのインスリン総投与量に関するイコデク群とグラルギン U100 群の推定治療比は 0.95 (95% CI, 0.76 - 1.17) であった。</p> <p>【有害事象】</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:29 例 (65.9%) • グラルギン U100 群:26 例 (63.4%) <p>【重篤な有害事象】</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:5 例 (11.4%) • グラルギン U100 群:2 例 (4.9%)
--	---	--

ONWARDS 4 (NCT04880850) [32]

	<p>【重篤な有害事象】</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:22 例 (8%) • グラルギン U100 群:25 例 (9%) <p>【低血糖】</p> <p>・低血糖全体</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:244 例 (84%) • グラルギン U100 群 : 251 例 (86%) <p>・重大な低血糖</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:4 例 (1%) • グラルギン U100 群:2 例 (1%) <p>・夜間低血糖</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群 <p>臨床的に有意な低血糖 (レベル 2) : 54 例 (19%)</p> <p>重大な低血糖 (レベル 3) :0 例 (0%)</p> <p>臨床的に有意または重大な低血糖の合計 (レベル 2,3) :54 例 (19%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • グラルギン U100 群 <p>臨床的に有意な低血糖 (レベル 2) : 71 例 (24%)</p> <p>重大な低血糖 (レベル 3) : 1 例 (<1%)</p>	<p>【低血糖】</p> <p>・低血糖全体</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:35 例 (79.5%) • グラルギン U100 群:32 例 (78.0%) <p>・重大な低血糖</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:1 例 (2.3%) • グラルギン U100 群:0 例 (0%) <p>・その他の低血糖</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • イコデク群 <p>臨床的に有意な低血糖 (レベル 2) :21 例 (47.7%)</p> <p>臨床的に有意または重大な低血糖の合計 (レベル 2,3) :21 例 (47.7%)</p> <ul style="list-style-type: none"> • グラルギン U100 群 <p>臨床的に有意な低血糖 (レベル 2) :16 例 (39%)</p> <p>臨床的に有意または重大な低血糖の合計 (レベル 2,3) :16 例 (39%)</p>
--	--	--

ONWARDS 4 (NCT04880850) [32]	
	<p>臨床的に有意または重大な低血糖の合計 (レベル 2,3) :72 例 (25%)</p> <p>・その他の低血糖</p> <p>26 週時点</p> <p>• イコデク群</p> <p>臨床的に有意な低血糖 (レベル 2) : 148 例 (51%)</p> <p>臨床的に有意または重大な低血糖の合計 (レベル 2,3) :150 例 (51%)</p> <p>• グラルギン U100 群</p> <p>臨床的に有意な低血糖 (レベル 2) : 160 例 (55%)</p> <p>臨床的に有意または重大な低血糖の合計 (レベル 2,3) :162 例 (56%)</p> <p>レベル 2 またはレベル 3 の低血糖の発現率には、両群間で有意な差は認められなかった。</p> <p>レベル 3 の低血糖は、イコデク群において 4 例 (1%) の参加者で 7 件、グラルギン U100 群においては 2 例 (1%) の参加者で 3 件みられた。</p> <p>夜間におけるレベル 2 またはレベル 3 の低血糖の発現率は、イコデク群で 0.78 件/PYE、グラルギン U100 群で 1.04 件/PYE であり、両群間に有意な差は認められなかった。</p> <p>【治験中止】</p> <p>・治験中止全体</p>

ONWARDS 4 (NCT04880850) [32]	
	<ul style="list-style-type: none"> • イコデク群:17 例 (5.8%) • グラルギン U100 群:22 例 (7.6%) ・有害事象に起因する治験中止 • イコデク群:4 例 (1%) • グラルギン U100 群:3 例(1%) ・本試験への参加同意の撤回に起因する治験中止 • イコデク群:6 例 (2.1%) • グラルギン U100 群:8 例 (1.7%) ・追跡不能に起因する治験中止 • イコデク群:3 例 (1%) • グラルギン U100 群:6 例 (2.1%) ・その他の理由に起因する治験中止 • イコデク群:4 例 (1.3%) • グラルギン U100 群:5 例 (1.7%)
試験の限界	<ul style="list-style-type: none"> • 安全性及びフィージビリティを考慮して非盲検化が採用されたが、これにより用量調整や低血糖の報告にバイアスが生じた可能性がある。 • PRO は評価されておらず、治療満足度に関する知見は限定的である。 • 治療内容の認識が、自己管理での追加インスリンの投与に影響を及ぼした可能性がある。

略語 : ANCOVA: Analysis of covariance、CI: Confidence interval、ETD: Estimated treatment difference、HbA1c: Hemoglobin A1c、PRO: Patient reported outcome、PYE: Patient-year of exposure、RCT: Randomized controlled trial、SD: Standard deviation、SE: Standard error、SU: Sulfonylurea、T2D: Type 2 diabetes.

表 3-18: EDITION 1 の詳細

EDITION 1 (NCT01499082) [54]	
試験を実施した場所	北米、ヨーロッパ、南アフリカ
参加者の募集期間	2011年12月15日から2013年1月30日
対象集団	基礎インスリン及び追加インスリンを使用中の18歳以上の2型糖尿病患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 食前投与インスリン、混合型インスリン、またはインスリン グラルギンと中間型インスリンを除く混合型インスリンを使用している者 過去3カ月以内にメトホルミン以外の経口血糖降下薬、またはインスリン以外の注射剤の使用歴 活動性、不安定性の糖尿病網膜症の既往、ならびに臨床的に重要な心疾患、腎疾患、肝疾患、その他の全身性疾患の既往を有する者
介入方法の詳細	インスリン グラルギン 300 Uを1日に1回投与
比較対照の詳細	インスリン グラルギン 100 Uを1日に1回投与
試験デザイン	<ul style="list-style-type: none"> RCT 非劣性試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	ベースラインから26週時点までのHbA1c値の変化
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインから26週時点までの空腹時血糖値の変化 体重の変化量 1週間あたりの平均総インスリン投与量 治療最終2週間における低血糖の発現回数
統計解析手法	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目は ANCOVA により解析（治療群、国、ベースライン HbA1c、HbA1c 層別<8%または≥8%で調整） 階層的解析:非劣性（マージン 0.4%）を優越性（$\alpha=0.025$）より先に検証 有害事象は MedDRA コードを用いて分類
サンプルサイズ	参加者総数:807例 <ul style="list-style-type: none"> グラルギン U300 群:404例 グラルギン U100 群:403例
フォローアップ期間	平均4週
対象者の主な背景要因	【グラルギン U300 群】 <ul style="list-style-type: none"> 平均年齢:60.1歳 (SD=8.5) 性別 男性:217例 (53.7%) 【グラルギン U100 群】

EDITION 1 (NCT01499082) [54]	
	<ul style="list-style-type: none"> • 平均年齢: 59.8 歳 (SD=8.7) • 性別 男性: 210 例 (52.1%)
主要評価項目の結果	<p>【26 週時点の HbA1c】</p> <ul style="list-style-type: none"> • グラルギン U300 群: 7.25%, SD=0.85 (55.7 mmol/mol, SD=9.3) • グラルギン U100 群: 7.28%, SD=0.92 (56.1 mmol/mol, SD=10.1) <p>【ベースラインから 26 週目までの HbA1c 値の平均変化量】</p> <ul style="list-style-type: none"> • グラルギン U300 群: -0.88%, SD=0.81 (-9.6 mmol/mol, SD=8.9) • グラルギン U100 群: -0.86%, SD=0.92 (-9.4 mmol/mol, SD=10.1) <p>最小二乗平均 (LS mean) 変化量</p> <p>両群とも: -0.83% (SE=0.06)、-9.1 mmol/mol (SE=0.7)</p> <p>群間差: -0.00% (95% CI, -0.11 - 0.11)</p> <p>-0.00 mmol/mol (95% CI, -1.2 - 1.2)</p> <p>この結果は、非劣性を示した。</p>
主な副次評価項目の結果	<p>【空腹時血糖値】</p> <p>26 週時点</p> <ul style="list-style-type: none"> • グラルギン U300 群: 7.24 mmol/L (SD=2.57) • グラルギン U100 群: 7.21 mmol/L (SD=2.40) <p>ベースラインから 26 週目時点までの平均変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> • グラルギン U300 群: -1.48 mmol/L (SD=3.11) • グラルギン U100 群: -1.69 mmol/L (SD=3.21) <p>最小二乗平均 (LS mean) 変化量</p> <ul style="list-style-type: none"> • グラルギン U300 群: -1.29 mmol/L (SE=0.19) • グラルギン U100 群: -1.38 mmol/L (SE=0.19) <p>【体重変化】</p> <p>両群ともに体重は平均 0.9 kg 増加した。</p>

【基礎インスリン投与量】**26 週時点**

- グラルギン U300 群:0.97 U/kg/day (SD=0.37) 、103 U/day (SD=42)
- グラルギン U100 群:0.88 U/kg/day (SD=0.32) 、94 U/day (SD=38)

ベースラインから 26 週目時点までの平均変化

- グラルギン U300 群:0.67 → 0.97 U/kg/day (70 → 103 U/day)
- グラルギン U100 群:0.67 → 0.88 U/kg/day (71 → 94 U/day)

両群間の最小二乗平均差:0.09 U/kg/day

(SE=0.02, 95% CI, 0.062 - 0.124)

【重篤な有害事象】**26 週時点**

- グラルギン U300 群:26 例 (6.4%)
- グラルギン U100 群:21 例 (5.2%)

最も多かった有害事象は感染症、消化器症状、筋骨格系の訴えであり、両群間で同程度に分布していた。注射部位反応は、グラルギン U300 群で9例 (2.2%) 、グラルギン U100 群で6例 (1.5%) 報告された。

【低血糖】**・全発生時間での低血糖****【全体の低血糖発現率】****ベースラインから 6 カ月**

- グラルギン U300 群:5138 件 (26.37 件/PYE)
- グラルギン U100 群:5430 件 (28.08 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:1822 件 (29.13 件/PYE)
- グラルギン U100 群:2070 件 (33.40 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:3316 件 (25.06 件/PYE)

EDITION 1 (NCT01499082) [54]

- グラルギン U100 群:3360 件 (25.56 件/PYE)

【確認された症候性低血糖 (≤3.9 mmol/L)】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:2626 件 (13.48 件/PYE)
- グラルギン U100 群:2855 件 (14.76 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:925 件 (14.79 件/PYE)
- グラルギン U100 群:1071 件 (17.28 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:1701 件 (12.86 件/PYE)
- グラルギン U100 群:1784 件 (13.57 件/PYE)

【確認された症候性低血糖 (≤3.0 mmol/L)】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:474 件 (2.43 件/PYE)
- グラルギン U100 群:512 件 (2.65 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:175 件 (2.80 件/PYE)
- グラルギン U100 群:186 件 (3.00 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:299 件 (2.26 件/PYE)
- グラルギン U100 群:326 件 (2.48 件/PYE)

【無症候性低血糖 (≤3.9 mmol/L)】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:2220 件 (11.39 件/PYE)
- グラルギン U100 群:2173 件 (11.24 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:785 件 (12.55 件/PYE)
- グラルギン U100 群:805 件 (12.99 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:1435 件 (10.84 件/PYE)
- グラルギン U100 群:1368 件 (10.41 件/PYE)

【重篤な低血糖】**ベースラインから 6 カ月**

- グラルギン U300 群:53 件 (0.27 件/PYE)
- グラルギン U100 群:47 件 (0.24 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:11 件 (0.18 件/PYE)
- グラルギン U100 群:15 件 (0.24 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:42 件 (0.32 件/PYE)
- グラルギン U100 群:32 件 (0.24 件/PYE)

【確認された低血糖 (≤ 3.9 mmol/L) または重篤な低血糖】**ベースラインから 6 カ月**

- グラルギン U300 群:4966 件 (25.48 件/PYE)
- グラルギン U100 群:5176 件 (26.76 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:1743 件 (27.87 件/PYE)
- グラルギン U100 群:1934 件 (31.21 件/PYE)

9 週から 6 カ月

EDITION 1 (NCT01499082) [54]

- グラルギン U300 群:3223 件 (24.36 件/PYE)
- グラルギン U100 群:3242 件 (24.67 件/PYE)

【確認された低血糖 (≤3.0 mmol/L) または重篤な低血糖】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:737 件 (3.78 件/PYE)
- グラルギン U100 群:698 件 (3.61 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:265 件 (4.24 件/PYE)
- グラルギン U100 群:266 件 (4.29 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:472 件 (3.57 件/PYE)
- グラルギン U100 群:432 件 (3.29 件/PYE)

・夜間低血糖

【全体の低血糖発現率】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:646 件 (3.32 件/PYE)
- グラルギン U100 群:883 件 (4.57 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:229 件 (3.66 件/PYE)
- グラルギン U100 群:324 件 (5.23 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:417 件 (3.15 件/PYE)
- グラルギン U100 群:559 件 (4.25 件/PYE)

【記録された症候性低血糖 (≤3.9 mmol/L) 】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:375 件 (1.92 件/PYE)
- グラルギン U100 群:623 件 (3.22 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:138 件 (2.21 件/PYE)
- グラルギン U100 群:203 件 (3.28 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:237 件 (1.79 件/PYE)
- グラルギン U100 群:420 件 (3.20 件/PYE)

【記録された症候性低血糖 (≤ 3.0 mmol/L)】**ベースラインから 6 カ月**

- グラルギン U300 群:89 件 (0.46 件/PYE)
- グラルギン U100 群:124 件 (0.64 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:34 件 (0.54 件/PYE)
- グラルギン U100 群:41 件 (0.66 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:55 件 (0.42 件/PYE)
- グラルギン U100 群:83 件 (0.63 件/PYE)

【無症候性低血糖 (≤ 3.9 mmol/L)】**ベースラインから 6 カ月**

- グラルギン U300 群:215 件 (1.10 件/PYE)
- グラルギン U100 群:171 件 (0.88 件/PYE)

ベースラインから 8 週

EDITION 1 (NCT01499082) [54]

- グラルギン U300 群:71 件 (1.14 件/PYE)
- グラルギン U100 群:73 件 (1.18 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:144 件 (1.09 件/PYE)
- グラルギン U100 群:98 件 (0.75 件/PYE)

【重篤な低血糖】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:12 件 (0.06 件/PYE)
- グラルギン U100 群:15 件 (0.08 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:6 件 (0.10 件/PYE)
- グラルギン U100 群:4 件 (0.06 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:6 件 (0.05 件/PYE)
- グラルギン U100 群:11 件 (0.08 件/PYE)

【確認された低血糖 (≤ 3.9 mmol/L) または重篤な低血糖】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:610 件 (3.13 件/PYE)
- グラルギン U100 群:813 件 (4.20 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:217 件 (3.47 件/PYE)
- グラルギン U100 群:281 件 (4.53 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:393 件 (2.97 件/PYE)
- グラルギン U100 群:532 件 (4.05 件/PYE)

【確認された低血糖 (≤3.0 mmol/L) または重篤な低血糖】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:122 件 (0.63 件/PYE)
- グラルギン U100 群:156 件 (0.81 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:51 件 (0.82 件/PYE)
- グラルギン U100 群:55 件 (0.89 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:71 件 (0.54 件/PYE)
- グラルギン U100 群:101 件 (0.77 件/PYE)

・夜間以外での低血糖

【全体の低血糖発現率】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:4491 件 (23.05 件/PYE)
- グラルギン U100 群:4545 件 (23.50 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:1593 件 (25.47 件/PYE)
- グラルギン U100 群:1744 件 (28.14 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:2898 件 (21.90 件/PYE)
- グラルギン U100 群:2801 件 (21.31 件/PYE)

【記録された症候性低血糖 (≤3.9 mmol/L) 】

ベースラインから 6 カ月

EDITION 1 (NCT01499082) [54]

- グラルギン U300 群:2251 件 (11.55 件/PYE)
- グラルギン U100 群:2232 件 (11.54 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:787 件 (12.58 件/PYE)
- グラルギン U100 群:868 件 (14.01 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:1464 件 (11.06 件/PYE)
- グラルギン U100 群:1364 件 (10.38 件/PYE)

【記録された症候性低血糖 (≤3.0 mmol/L)】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:385 件 (1.98 件/PYE)
- グラルギン U100 群:388 件 (2.01 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:141 件 (2.25 件/PYE)
- グラルギン U100 群:145 件 (2.34 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:244 件 (1.84 件/PYE)
- グラルギン U100 群:243 件 (1.85 件/PYE)

【無症候性低血糖 (≤3.9 mmol/L)】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:2005 件 (10.29 件/PYE)
- グラルギン U100 群:2001 件 (10.35 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:714 件 (11.42 件/PYE)

EDITION 1 (NCT01499082) [54]

- グラルギン U100 群:731 件 (11.80 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:1291 件 (9.76 件/PYE)
- グラルギン U100 群:1270 件 (9.66 件/PYE)

【重篤な低血糖】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:41 件 (0.21 件/PYE)
- グラルギン U100 群:32 件 (0.17 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:5 件 (0.08 件/PYE)
- グラルギン U100 群:11 件 (0.18 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:36 件 (0.27 件/PYE)
- グラルギン U100 群:21 件 (0.16 件/PYE)

【確認された低血糖 (≤ 3.9 mmol/L) または重篤な低血糖】

ベースラインから 6 カ月

- グラルギン U300 群:4356 件 (22.35 件/PYE)
- グラルギン U100 群:4362 件 (22.55 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:1526 件 (24.40 件/PYE)
- グラルギン U100 群:1652 件 (26.66 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:2830 件 (21.39 件/PYE)
- グラルギン U100 群:2710 件 (20.62 件/PYE)

【確認された低血糖 (≤3.0 mmol/L) または重篤な低血糖】**ベースラインから 6 カ月**

- グラルギン U300 群:615 件 (3.16 件/PYE)
- グラルギン U100 群:542 件 (2.80 件/PYE)

ベースラインから 8 週

- グラルギン U300 群:214 件 (3.42 件/PYE)
- グラルギン U100 群:211 件 (3.40 件/PYE)

9 週から 6 カ月

- グラルギン U300 群:401 件 (3.03 件/PYE)
- グラルギン U100 群:331 件 (2.52 件/PYE)

【治験中止】**・治験中止全体**

- グラルギン U300 群:30 例 (7.4%)
- グラルギン U100 群:31 例 (7.6%)

・有害事象に起因する治験中止

- グラルギン U300 群:9 例 (2.2%)
- グラルギン U100 群:8 例 (2.0%)

・効果不十分による中止

- グラルギン U300 群:1 例 (0.2%)
- グラルギン U100 群:1 例 (0.2%)

・治験実施計画書の不遵守に起因する治験中止

- グラルギン U300 群:2 例 (0.4%)
- グラルギン U100 群:5 例 (1.2%)

・本試験への参加同意の撤回に起因する治験中止

EDITION 1 (NCT01499082) [54]	
	<ul style="list-style-type: none"> • グラルギン U300 群:21 例 (5.1%) • グラルギン U100 群:20 例 (4.9%) <p>・その他の理由に起因する治験中止</p> <ul style="list-style-type: none"> • グラルギン U300 群:18 例 (4.4%) • グラルギン U100 群:17 例 (4.2%)
試験の限界	<ul style="list-style-type: none"> • 本試験は非盲検で実施されており、割り当てに関する情報が治療評価にバイアスをもたらした可能性がある。 • 試験期間は比較的短く (6 カ月間) 、長期的な知見の獲得には限界があった。 • 食事時インスリンの用量調整が限定的であり、血糖コントロールの結果に影響を及ぼした可能性がある。 • 試験対象者はインスリン必要量が多く、肥満傾向にあった。これは 2 型糖尿病において一般的ではあるが、すべてのインスリン依存患者を代表したものではない。 • 特に 42 U/day 未満の基礎インスリンを使用している患者への外的妥当性は限定的であった。

略語: ANCOVA: Analysis of covariance、CI: Confidence interval、Glar: Glargine、HbA1c: Hemoglobin A1c、MedDRA: Medical dictionary for regulatory activities、RCT: Randomized controlled trial、SD: Standard deviation、SE: Standard error、T2D: Type 2 diabetes.

3.7.5 NMA の結果

ONWARDS 4 と EDITION 1 の試験間で比較可能なアウトカムは 26 週時点のベースラインからの HbA1c の変化量と低血糖の発現だけであった。比較に関しては trial product estimand を使用した。HbA1c に関するモデルの適合性の結果を表 3-19 に示す。なお、モデル適合度は Fixed Effect (FE) 及び Random Effect (RE) model で近似していた。NMA に組み込まれた試験数が 2 つであることを考慮すると、RE の信用区間が非常に大きくなるため、FE の結果を参照することとした。

表 3-19: 26 週時点のベースラインからの HbA1c の変化量_FE model 及び RE model の適合度

Indicator	FE model	RE model
Number of data points	■	■
DIC	■	■
Total residual deviance	■	■
SD (median and 95% CrI)	■	■

略語: CrI: Credible interval、DIC: Deviance Information Criterion、FE model: Fixed effect model、RE model: Random effect model、SD: Standard deviation.

FE model の結果よりインスリン イコデクとインスリン グラルギン U300 の 26 週時点のベースラインからの HbA1c の変化量の差は中央値で ■ となり、本剤とインスリン グラルギン U300 に統計的に有意な差は認められなかった (表 3-20)。

表 3-20: 26 週時点のベースラインからの HbA1c の変化量_FE model と RE model の結果

Treatment	FE results: relative treatment difference Icodec vs comparator				RE results: relative treatment difference Icodec vs comparator			
	Median (95% CrI)	Mean (SD)	SUCRA	overall rank	Median (95% CrI)	Mean (SD)	SUCRA	overall rank
Icodec								
Glargine U100								
Glargine U300								

略語: CrI: Credible interval、FE: Fixed effect (model)、RE: Random effect (model)、SD: Standard deviation、SUCRA: Surface Under the Cumulative Ranking Curves.

表 3-22: 26 週時点の低血糖の発現のオッズ比 FE model と RE model の結果

Treatment	FE results: Odds Ratios Icodec vs comparator				RE results: Odds Ratios Icodec vs comparator			
	Median (95% CrI)	Mean (SD)	SUCRA	overall rank	Median (95% CrI)	Mean (SD)	SUCRA	overall rank
Icodec								
Glargine U100								
Glargine U300								

略語: CrI: Credible interval、FE: Fixed effect (model)、RE: Random effect (model)、SD: Standard deviation、SUCRA: Surface Under the Cumulative Ranking Curves.

以上より、比較可能であった HbA1c 及び低血糖の発現頻度のどちらにおいても、インスリン イコデクとインスリン グラルギン U300 の間で統計的に有意な差は認められなかった。

3.9 追加的有用性の有無に関する評価

3.2.6 項及び 3.8 節の間接比較の結果から、本分析の対象集団におけるインスリン イコデクとインスリン グラルギン U300 に対する追加的有用性の評価を表 3-23 から表 3-26 に要約した。

表 3-23: 分析対象集団 (a) における追加的有用性の評価

対象集団	1 型糖尿病患者
介入	インスリン イコデク + 追加インスリン製剤
比較対照	インスリン グラルギン U300 + 追加インスリン製剤
アウトカム	26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input checked="" type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他 ()
判断の根拠となったデータ	RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他 ()
追加的有用性の有無を判断した理由	本剤とインスリン デグルデクを直接比較した ONWARDS 6 試験において、主要アウトカムである 26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量は本剤で-0.47%、インスリン デグルデクで-0.51%であった。ETD は 0.05% (95% CI -0.13 - 0.23) と点推定値で本剤が劣る結果となった。 52 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量は本剤で-0.37%、インスリン デグルデクで-0.57%であった。ETD は 0.17% (95% CI 0.02 - 0.31) と統計的な有意差をもって本剤が劣る結果となった。 有害事象について、26 週時点、57 週時点ともに臨床的に有意または重大な低血糖の合計発現率は本剤で統計的に有意に多かった。 したがって、追加的有用性に関し、本剤が劣ると考えられた。

略語：CI: Confidence interval、ETD: Estimated treatment difference、HbA1c:

Hemoglobin A1c, RCT: Randomized controlled trial.

表 3-24: 分析対象集団 (b) における追加的有用性の評価

対象集団	2 型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者
介入	インスリン イコデク
比較対照	インスリン グラルギン U300
アウトカム	26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他 ()
判断の根拠となったデータ	RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他 ()
追加的有用性の有無を判断した理由	本剤とインスリン デグルデクを直接比較した ONWARDS 3 試験において、主要アウトカムである 26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量は本剤で-1.6%、インスリン デグルデクで-1.4%であった。ETD は-0.2% (95% CI -0.3 - -0.1, p=0.002) と本剤が HbA1c を有意に低下させ、インスリン デグルデクに対する本剤の優越性が検証された。

略語 : CI: Confidence interval、ETD: Estimated treatment difference、HbA1c: Hemoglobin A1c, RCT: Randomized controlled trial.

表 3-25: 分析対象集団 (c) における追加的有用性の評価

対象集団	2 型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者
介入	インスリン イコデク
比較対照	インスリン グラルギン U300
アウトカム	26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他 ()
判断の根拠となったデータ	RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他 ()
追加的有用性の有無を判断した理由	本剤とインスリン デグルデクを直接比較した ONWARDS 2 試験において、主要アウトカムである 26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量は本剤で-0.93%、インスリン デグルデクで-0.71%であった。ETD は-0.22% (95% CI -0.37 - -0.08, p=0.0028) と本剤が HbA1c を有意に低下させ、本剤のインスリン デグルデクに対する優越性が検証された。

略語 : CI: Confidence interval、ETD: Estimated treatment difference、HbA1c: Hemoglobin A1c、RCT: Randomized controlled trial.

表 3-26: 分析対象集団 (d) における追加的有用性の評価

対象集団	2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者
介入	インスリン イコデク + 追加インスリン製剤
比較対照	インスリン グラルギン U300 + 追加インスリン製剤
アウトカム	26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他 ()
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他 ()
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>分析対象集団 (d) 2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者に関する介入技術と比較対照技術の直接比較の RCT は存在しなかった。そのため、介入技術と比較対照技術の間で NMA を行い、追加的有用性を評価した。</p> <p>26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量は、FE model の結果より本剤とインスリン グラルギン U300 の差は中央値で ██████████ ██████████ であり、本剤とインスリン グラルギン U300 に統計的に有意な差は認められなかった。</p> <p>低血糖の頻度は、FE model の結果より、本剤とインスリン グラルギン U300 のオッズ比は中央値で ██████████ ██████████ であり、本剤とインスリン グラルギン U300 に統計的に有意な差は認められなかった。</p>

略語: CrI: Credible interval、HbA1c: Hemoglobin A1c、NMA: Network meta-analysis、RCT: Randomized controlled trial、RE: Random effect model.

4 分析方法の詳細

4.1 分析方法

4.1.1 想定する当該疾患の治療プロセス

本分析モデル（以下、モデル）では、以下の4つの対象集団を考慮した。対象集団（a）、（d）はインスリン イコデク + 追加インスリン製剤もしくはインスリン グラルギン U300 + 追加インスリン製剤を投与した。分析対象集団（b）、（c）は、インスリン イコデクもしくはインスリン グラルギン U300 を投与し分析した。

- (a) 1 型糖尿病患者
- (b) 2 型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者
- (c) 2 型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者
- (d) 2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者

4.1.2 費用対効果の算出方法

3.8 節より分析対象集団（a）については、効果が劣ると判断された。その結果を踏まえ、「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024 度版」の 5.11 節に「5.2」から「5.7」までの結果、アウトカムが比較対照技術と比べて劣ると判断される場合は、費用対効果の分析は実施しない。」とあることから、費用対効果に関する検討は実施しなかった [16]。

追加的有用性が確認された分析対象集団（b）、（c）について分析するために、IHE-DCM-T2 モデルを作成した（図 4-1）。モデルの 1 サイクル期間は 1 年、分析期間は生涯とした。

■■■■ Risk equations（リスク方程式）では、糖尿病に起因する重要な細小血管障害と大血管障害、及び早期死亡を考慮している（図 4-1）。細小血管と大血管の健康状態は、2 つの異なるマルコフサブモデルに分割される。細小血管マルコフ連鎖は、Eastman et al. 1997 に基づく眼疾患、下肢疾患及び腎疾患の健康状態の組み合わせからなる [19, 20]。大血管マルコフ連鎖は、Clarke et al. 2004 (UKPDS 68) に基づく虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、心不全の健康状態の組み合わせからなる [21]。

日本の 2 型糖尿病患者集団の背景に合わせて、細小血管と大血管障害に関するリスク方程式は

Tanaka et al. 2021 の The Japan Diabetes Complications Study/Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine (JJRE) を基に作成した[22]。しかし、JJRE には細小血管障害のリスクの内、黄斑浮腫、重度視力消失、微量アルブミン尿、末期腎疾患、症候性ニューロパチー、末梢血管疾患、下肢切断のリスクが含まれておらず、また大血管障害のリスクの内、心不全のリスクが含まれていない。そのため、細小血管障害のリスクについては、Eastman et al. 1997 [20]と Bagust et al. 2001 [55]に基づく細小血管障害のリスク方程式（モデル内では Eastman と表示）を基に合併症イベントリスクを補完した。一方で大血管障害のリスクについては UKPDS 68 の大血管障害のリスク方程式（モデル内では UKPDS 68 と表示）を基に合併症イベントのリスクを補完した[21]。

死亡リスクも JJRE によって推定したが、JJRE は非心血管死亡のリスクを推定しているため、補完的に UKPDS 68 を用いて死亡リスクを推定した。

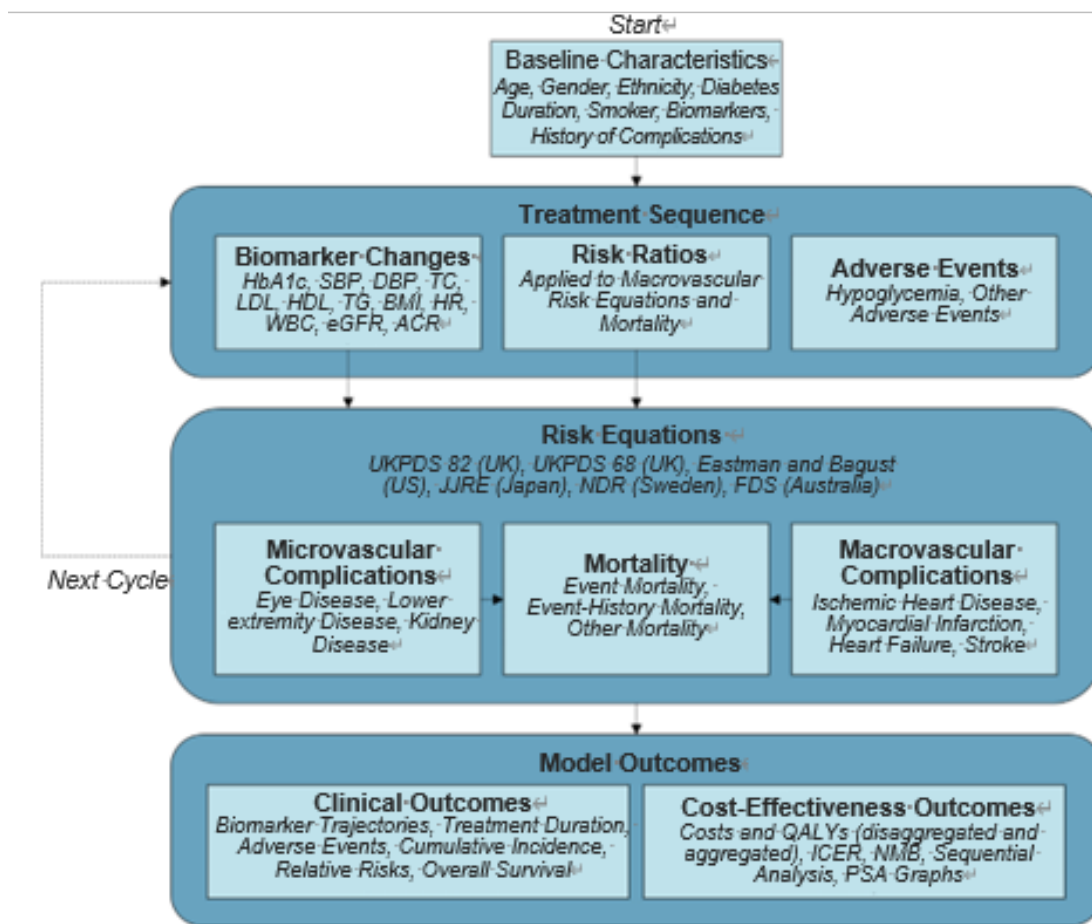
[REDACTED]

これらのモデルは、Microsoft® Excel (バージョン 365) に内蔵されている Visual Basic for Applications (VBA) を使用して構築された。

分析対象集団 (d) については、3.8 節より「追加的有用性が示されていない」と判断した。そのため、分析ガイドライン 6.3.2 項より費用最小化分析を実施した。

[REDACTED]

図 4-1: モデル概要図



略語: ACR: Albumin creatinine ratio、BMI: Body mass index、DBP: Diastolic blood pressure、eGFR: Estimated glomerular filtration rate、HbA1c: Hemoglobin A1c、HDL: High-density lipoprotein、HR: Heart rate、ICER: Incremental cost-effectiveness ratio、LDL: Low-density lipoprotein、NMB: Net monetary benefit、PSA: Probabilistic sensitivity analysis、QALY: Quality adjusted life year、SBP: Systolic blood pressure、TC: Total cholesterol、TG: Triglyceride、WBC: White blood cell.

4.1.2.1 細小血管リスク方程式

本モデルの健康状態の移行確率は、リスク方程式 (JJRE) を用いた。JJRE は、日本人の T2D 患者 1,748 例を 7.2 年間追跡し、推定された。JJRE に使用されたデータは、日本糖尿病合併症研究 (JDACS) と日本高齢者糖尿病介入試験 (J-EDIT) の 2 つの臨床試験からプールされたサンプルで構成され、ベースライン時に軽度の糖尿病網膜症以外の合併症のない患者のみを対象とした[22, 56]。

JJRE の細小血管リスク方程式は、糖尿病網膜症、重症非増殖糖尿病網膜症または増殖糖尿病網膜症への進行、顕性腎症のリスクを予測することが可能である。本モデルでは、背景網膜症、増殖性網膜症、顕性アルブミン尿について、JJRE の細小血管リスク方程式が用いられた。

リスクはワイブル生存関数を用いて予測され、その係数を表 4-1 に示した。Lambda は scale の係数、Rho は shape の変数を表している。リスク因子の係数は、網膜症の発症と進行共に同じであった[56]。リスク因子に含まれる時間依存の係数は、研究開始からの年数 (モデルではシミュレーション開始と同じと仮定) である。ただし、増殖性網膜症は背景網膜症発症からの経過年数 (シミュレーションでは平均値で近似) である。Tanaka et al. 2021 のリスク方程式には、網膜症進行のベースラインハザードを計算するパラメータは含まれていなかった。そのため、Tanaka et al. 2021 の著者に連絡を取り、提供された累積ベースラインハザードに関するデータを用いて、論文内で報告されているリスク方程式の方法論に従って、生存関数を推定した。

表 4-1: 日本 JJRE 細小血管リスク方程式の係数 [22]

共変量	背景網膜症	増殖性網膜症	顕性アルブミン尿
Lambda	■	■	■
Rho	■	■	■
女性	■	■	■
年齢 (10 歳ごと)	■	■	■
HbA1c %	■	■	■
糖尿病罹病期間	■	■	■
BMI <18.5	■	■	■
BMI ≥ 25	■	■	■
収縮期血圧 (10 mmHg ごと)	■	■	■
non-HDL コレステロール	■	■	■
ログ (ACR)	■	■	■

共変量	背景網膜症	増殖性網膜症	顕性アルブミン尿
喫煙者	■	■	■
運動 (> 3.8 METs 時/週)	■	■	■
心房細動	■	■	■

略語: ACR: Albumin creatinine ratio、BMI: Body mass index、HbA1c: Hemoglobin A1c、HDL: High-density lipoprotein、JJRE: The Japan Diabetes Complications Study/Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine、METs: Metabolic equivalent of task.

JJRE は細小血管障害の黄斑浮腫、重度視力消失、微量アルブミン尿、末期腎疾患、症候性ニューロパチー、末梢血管疾患、下肢切断のリスクを評価することができないため、Eastman et al. 1997 のリスク方程式を用いて、JJRE に含まれていない細小血管障害のリスクを補完的に評価した [20]。

表 4-2: Eastman 眼疾患の基本移行確率

	糖尿病罹病期間 (年)				出典
	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15+	
移行					[19]
網膜症なし→背景網膜症	0.0730	0.1290	0.1160	0.1130	
背景網膜症→増殖性網膜症	0.0025	0.0090	0.0095	0.026	
背景網膜症→黄斑浮腫	0.0470	0.0950	0.0920	0.0800	
増殖性網膜症→黄斑浮腫と増殖性網膜症	0.0470	0.0950	0.0920	0.0800	
増殖性網膜症→重度視力消失	0.0148	0.0148	0.0148	0.0148	
黄斑浮腫→重度視力消失	0.0330	0.0330	0.0330	0.0330	
黄斑浮腫→黄斑浮腫と増殖性網膜症	0.0025	0.0090	0.0095	0.0260	
黄斑浮腫と増殖性網膜症→重度視力消失	0.0330	0.0330	0.0330	0.0330	

移行確率は [REDACTED]

[REDACTED]

表 4-3: Eastman 下肢疾患の基本移行確率

移行	確率	出典
下肢疾患なし→症候性ニューロパチー	0.0144	[20]
下肢疾患なし→末梢血管疾患		[55]
女性	0.0176	
男性	0.0213	
症候性ニューロパチー→下肢切断		[20]
期間 0 - 8 年	0.028	
期間 9 - 13 年	0.035	
期間 14 - 19 年	0.0467	
期間 20 年以上	0.14	
末梢血管疾患→新たな下肢切断	0.02	[55]
下肢切断→新たな下肢切断	0.1386	[20]
下肢切断後→新たな下肢切断	0.1386	[20]

次に、症候性ニューロパチーへの移行確率は、 [REDACTED]

[REDACTED]

表 4-4: Eastman 腎疾患の基本移行確率

移行	確率	出典
腎疾患なし→微量アルブミン尿	0.0267	[20]
微量アルブミン尿→顕性アルブミン尿	0.1572	
顕性アルブミン尿→末期腎疾患		
期間 0 - 11 年	0.0042	
期間 12 - 20 年	0.0385	
期間 21 年以上	0.0740	

微量アルブミン尿への移行確率は、

なお、本モデルでは JJRE を補完する形で Eastman et al. 1997 の細小血管リスク方程式が使用されている。ここでは Eastman et al. 1997 の細小血管リスク方程式を概説しているが、Eastman et al. 1997 の細小血管リスク方程式は黄斑浮腫、重度視力消失、微量アルブミン尿、末期腎疾患、症候性ニューロパチー、末梢血管疾患、下肢切断の推計のみに使用した。

4.1.2.2 大血管リスク方程式

JJRE の大血管リスク方程式は、冠動脈性心疾患と脳卒中の初発イベントのリスクを予測可能である [22, 56]。なお、冠動脈性心疾患は狭心症と心筋梗塞を含む複合エンドポイントである。

本モデルの虚血性心疾患と心筋梗塞のリスクは、JDACS 研究で観察された狭心症と心筋梗塞の割合に基づき、冠動脈性心疾患のリスクから算出した [57]。つまり、本モデルの虚血性心疾患の健康状態は JDACS 研究で観察された狭心症を仮定した。なお、

リスクはワイブル生存関数を用いて予測され、その係数を表 4-5 に示した。Lambda は scale の係数、Rho は shape の変数を表している。リスク因子に含まれる時間依存の係数は調査開始からの年数である（モデルではシミュレーション開始と同じと仮定）。

表 4-5: 日本 JJRE 大血管リスク方程式の係数[22]

共変量	脳卒中	CHD (狭心症と心筋梗塞)
Lambda	■	■
Rho	■	■
女性	■	■
年齢 (10 歳ごと)	■	■
HbA1c %	■	■
糖尿病罹病期間	■	■
BMI < 18.5	■	■
BMI ≥ 25	■	■
収縮期血圧 (10 mmHg ごと)	■	■
non-HDL コレステロール	■	■
ログ (ACR)	■	■
喫煙者	■	■
運動 (> 3.8 METs 時/週)	■	■
心房細動	■	■

略語: ACR: Albumin creatinine ratio、BMI: Body mass index、HbA1c: Hemoglobin A1c、HDL: High-density lipoprotein、JJRE: The Japan Diabetes Complications Study/Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine、METs: Metabolic equivalent of task.

JJRE には大血管障害のリスクの内、心不全のリスクが含まれていないため、大血管障害のリスクについては UKPDS 68 の大血管障害のリスク方程式を基に合併症イベントのリスクを補完した [21]。

UKPDS 68 の大血管リスク方程式は、新たに T2D と診断された 3,642 人の患者を中央値 10.3 年間追跡して推定されたものである [21]。UKPDS 68 の大血管のリスク方程式は心筋梗塞、心筋梗塞、虚血性心疾患、心不全、脳卒中の各イベントの初発のリスクを予測するが、同じタイプの再発イベントのリスクは特定しない。

表 4-6: UKPDS 68 大血管リスク方程式の係数 [21]

共変量	虚血性心疾患	心筋梗塞	脳卒中	心不全
Lambda	■	■	■	■
Rho	■	■	■	■
診断時の年齢	■	■	■	■
女性	■	■	■	■
黒人	■	■	■	■
喫煙	■	■	■	■
HbA1c	■	■	■	■
収縮期血圧	■	■	■	■
TC: HDL	■	■	■	■
Ln (TC: HDL)	■	■	■	■
BMI	■	■	■	■
心房細動	■	■	■	■
虚血性心疾患	■	■	■	■
心不全	■	■	■	■

略語：BMI: Body mass index、HbA1c: Hemoglobin A1c、HDL: High-density lipoprotein、TC: Total cholesterol.

リスクはワイブル生存関数を用いて予測され、係数は表 4-6 に示した。UKPDS 68 の大血管リスク方程式では、虚血性心疾患と心不全は、健康状態に依存しているが、他の共変量はコホートレベルで計算された。多くの共変量は、大血管リスク方程式で使用する前に、表 4-7 に示す値を差し引くことによってセンタリングした。

なお、本でモデルでは JJRE を補完する形で UKPDS 68 の大血管リスク方程式が使用されているため、ここでは KPDS 68 の大血管リスク方程式を概説しているが、UKPDS 68 の大血管リスク方程式は心不全の推計のみに使用した。

表 4-7: UKPDS 68 大血管リスク方程式の平均センタリングの値 [21]

共変量	すべてのイベント
診断時の年齢	■
HbA1c	■
収縮期血圧	■
TC: HDL	■
Ln (TC: HDL)	■
BMI	■

略語: BMI: Body mass index、HbA1c: Hemoglobin A1c、
HDL: High-density lipoprotein、TC: Total cholesterol.

4.1.2.3 死亡リスク方程式

JJRE リスク方程式は、非心血管死のリスクを推定することができる。JJRE のリスク方程式を推定するために使用された多状態モデルは、狭心症と心筋梗塞（Coronary Heart Disease, CHD）、脳卒中、顕性アルブミン尿及び死亡が吸収状態として考慮されている[22, 56]。したがって、このリスク方程式は、これらの合併症をまだ発症していない患者の死亡率を推定するものである。

リスクはワイブル生存関数を用いて予測され、その係数を表 4-8 に示した。リスク因子に含まれる時間依存の係数は調査開始からの年数（モデルではシミュレーション開始と同じと仮定）である。

糖尿病死亡率とは、過去に少なくとも1回のイベント（心筋梗塞、心不全、脳卒中、下肢切断、末期腎疾患）を経験した人の、その後のすべての年における死亡リスクと定義される。本モデルでは、

その他の死亡率とは、がん、事故等2型糖尿病とは無関係の原因による死亡リスクを指す。モデルでは、すべてのサイクルでその他の死亡率の方程式が使われる。そのため、

イベント死亡リスクは

表 4-9: UKPDS 68 死亡リスク方程式の係数[21]

共変量	イベント死亡率	糖尿病死亡率	その他の死亡率
Lambda			
Rho			
Ln (初発イベント時の年齢)			
年齢 女性			
年齢 (1 - 女性)			
喫煙			
HbA1c			
TC: HDL			
心筋梗塞イベント			
心筋梗塞後			
脳卒中イベント			
末期腎疾患			
下肢切断			

略語: HbA1c: Hemoglobin A1c、HDL: High-density lipoprotein、TC: Total cholesterol.

て推計することができる[21]。この式は、共変量である投与期間、ベースライン HbA1c (一定)、前サイクルの HbA1c に基づいて、各サイクルの予測 HbA1c を算出する (表 4-11)。元となった UKPDS 68 の研究では、ダミー変数として糖尿病 2 年目を表す負の変数も式に含まれている。一方、本モデルでは、

表 4-11: UKPDS 68 HbA1c ドリフト方程式の係数 [21]

共変量	HbA1c
定数	
Ln (罹病期間)	
前サイクルの HbA1c	
ベースライン HbA1c	

略語: HbA1c: Hemoglobin A1c.

第 1 治療ステップは基礎インスリン後に切り替えた基礎インスリン (インスリン イコデクもしくは比較対照技術) で、HbA1c の上昇に係る年間ドリフトは UKPDS 68 の方程式によって求められる。第 2 治療ステップの HbA1c 閾値は 8.0 である。治療の切り替え時 (第 2 治療ステップ) では、より厳格な血糖値管理を行うとして基礎-追加インスリン療法が推奨されている [58, 59]。マンジャロの費用対効果では、GLP-1 受容体作動薬治療後の切り替えとして基礎インスリン療法が考慮されており、それ以上の治療の切り替えは考慮されていない [24]。本モデルでは、長期的なインスリン治療の観点から、基礎-追加インスリン療法を第 2 治療ステップとし、分析対象集団 (d) に関する SR で見つかった ONWARDS 4 試験インスリン グラルギン U100 の HbA1c の減少効果を両群に適用した (HbA1c:)。

インスリンの治療における HbA1c の減少効果は、第 1, 2 治療ステップともにインスリンの治療導入時に考慮された。最初の治療開始から HbA1c 閾値の 8.0 を超えるまでインスリン イコデクもしくは比較対照技術の基礎インスリンの治療が実施され、HbA1c 閾値の 8.0 が超えた時点で第 2 治療ステップの基礎-追加インスリン療法に切り替わるとした (モデル上では第 2 治療の HbA1c 減少効果が同時に考慮されるため、8.0 を超えていないように見える)。

収縮期血圧、総コレステロール、LDL コレステロール、HDL コレステロール、トリグリセリド、BMI、eGFR については、経時的悪化はないものとして取り扱い、これらはインスリン イコデク及び比較対照技術の基礎インスリンの影響のみを考慮した。インスリン イコデク及び比較対照技術の基礎インスリンの影響は、1 サイクル目から現れ、治療が切り替わった時点でベースライン値に戻るとした。なお、この仮定はマンジャロの費用対効果評価を参考にした [24]。

4.1.2.4.2 有害事象

有害事象として年間あたりの症候性の低血糖を考慮した。症候性の低血糖は非重度の低血糖 (level2) と重度の低血糖 (level3) に分類された。非重度の低血糖は、自身で低血糖症状を対処できることから QOL (Quality of life) 値の減少のみを考慮した。なお、level1 の低血糖については、検査値としては低血糖症状が出ることは稀であり、臨床的に重要でないため、QOL 値の減少や治療費用をモデル内で考慮しなかった [5, 13, 60]。この仮定は低血糖の QOL 値を参照したマンジャロの費用対効果で使用された Evans et al. 2013 の QOL 値研究と定義が一致している[24, 61]。

各サイクルのイベント数は、以下の式に従い、イベント発生率に生存割合を乗じて算出される：

$$\text{イベント数} = \text{生存割合} * \text{イベント発生率}$$

4.1.3 モデルで使用した仮定

本モデルで考慮した仮定を表 4-12 に示した。

表 4-12: モデルの仮定

モデルの変数	仮定
分析期間	糖尿病患者における長期的な健康アウトカム及び経済性の影響を評価するのに十分に長い分析期間を考慮するため、分析期間を生涯 (40 年) とした。
1 サイクルの長さ	1 サイクルの長さを 1 年間とした。

Study/Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine.

4.1.4 モデルで使用した健康状態の定義

本モデルの健康状態の全体像を図 4-1 に示した。本モデルの健康状態は大きく 3 つに分類され、糖尿病に起因する細小血管障害及び大血管障害と死亡を考慮した。

さらに細小血管障害は眼疾患・下肢疾患・腎疾患に分類された。それぞれの健康状態が組み合わされ分析された。細小血管障害の定義は表 4-13 に示した。細小血管障害の選択は、Eastman et al. 1997 [20] と Bagust et al. 2001 [55] に基づいている。

各細小血管障害のモデル図を図 4-2、図 4-3、図 4-4 に示した。円形の矢印は、同じ健康状態にとどまる可能性を示している。

表 4-13: 細小血管障害の健康状態

健康状態	説明
眼疾患	<p>眼疾患の中には以下の 6 つの健康状態が存在する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 眼疾患なし • 背景網膜症 • 増殖網膜症 • 黄斑浮腫 • 増殖網膜症＋黄斑浮腫 • 重度視力喪失
下肢疾患	<p>下肢疾患の中には以下の 5 つの健康状態が存在する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 下肢疾患なし • 症候性ニューロパチー • 末梢血管疾患 • 下肢切断 • 下肢切断後
腎疾患	<p>腎疾患の中には以下の 4 つの健康状態が存在する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 腎疾患なし • 微量アルブミン尿 • 顕性アルブミン尿 • 末期腎疾患 (ESRD)

略語: ESRD: End stage renal disease.

図 4-2: モデル概要図 (眼疾患)

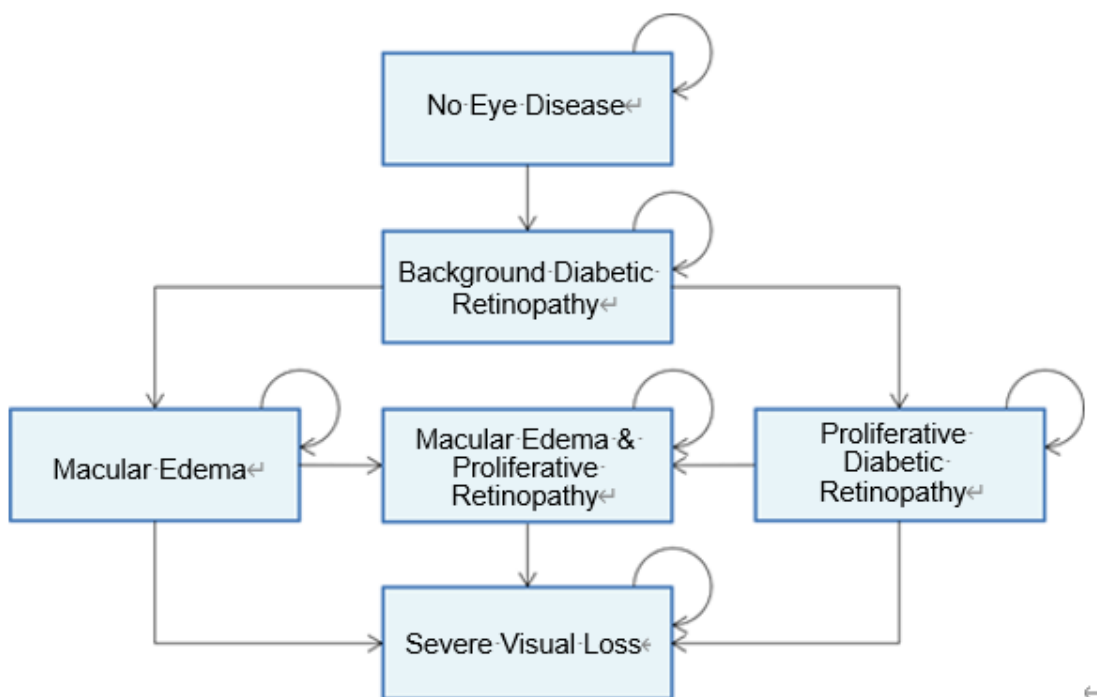


図 4-3: モデル概要図 (下肢疾患)

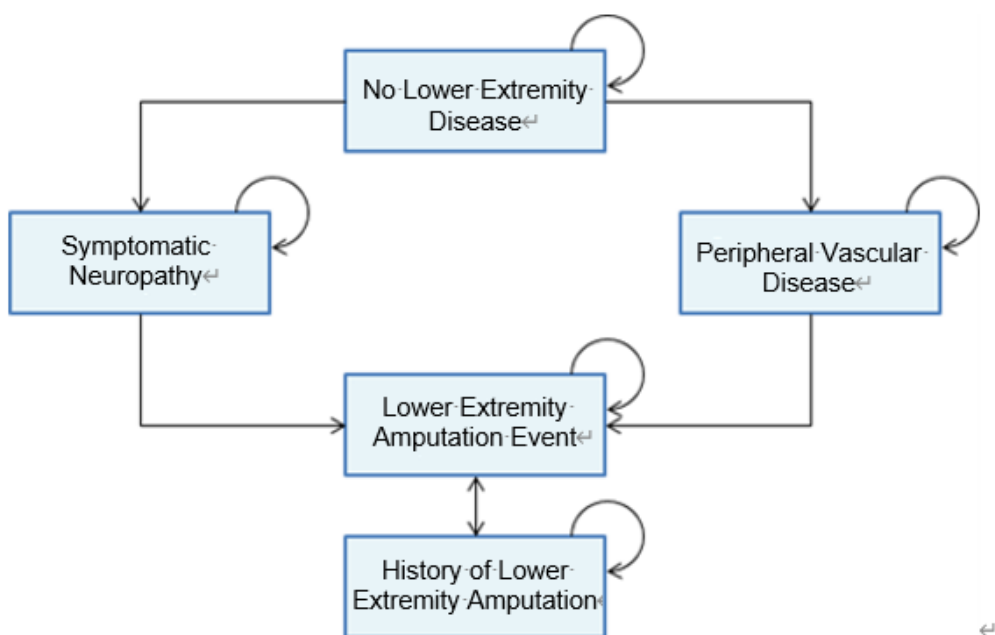
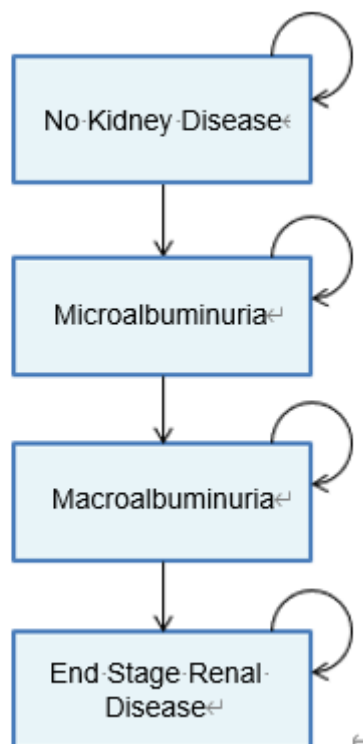


図 4-4: モデル概要図 (腎疾患)



大血管障害では、虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中及び心不全の健康状態を考慮した。大血管健康状態の選択は、Clarke et al. 2004 (UKPDS 68) [21] 及び Hayes et al. 2013 (UKPDS 82) [62] に基づいている。このモデルには、虚血性心疾患 2 期（虚血性心疾患なしを含む）、心筋梗塞 5 期（心筋梗塞なしを含む）、脳卒中 5 期（脳卒中なしを含む）、心不全 2 期（心不全なしを含む）がある。大血管障害の病期の組み合わせとして定義される大血管健康状態は全部で 100 種類ある。

各健康状態の詳細を表 4-14 に示した。それぞれのモデル図は図 4-5、図 4-6、図 4-7、図 4-8 に示した。

表 4-14: 大血管障害の健康状態

健康状態	説明
虚血性心疾患	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
心筋梗塞	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
脳卒中	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
心不全	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

図 4-5: モデル概要図 (虚血性心疾患)

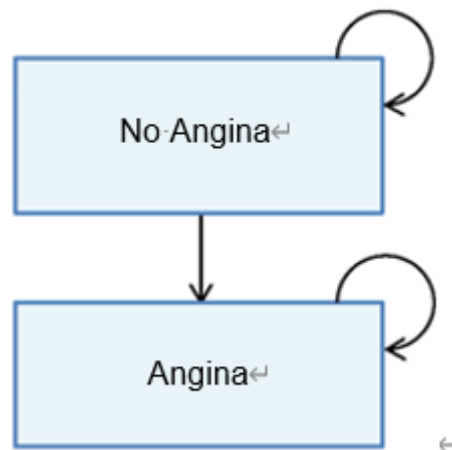


図 4-6: モデル概要図 (心筋梗塞)

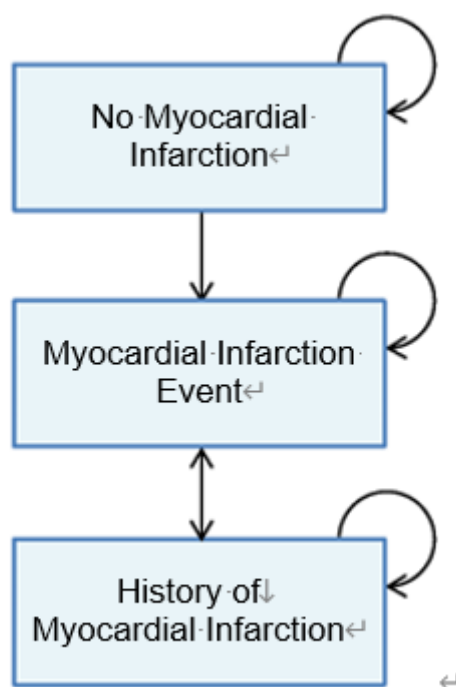


図 4-7: モデル概要図 (脳卒中)

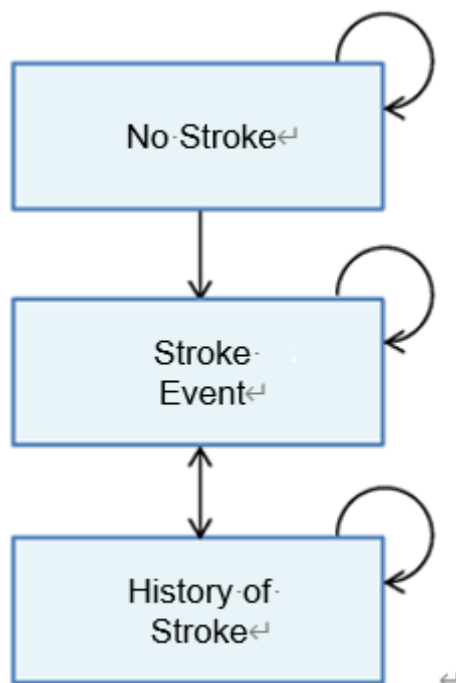
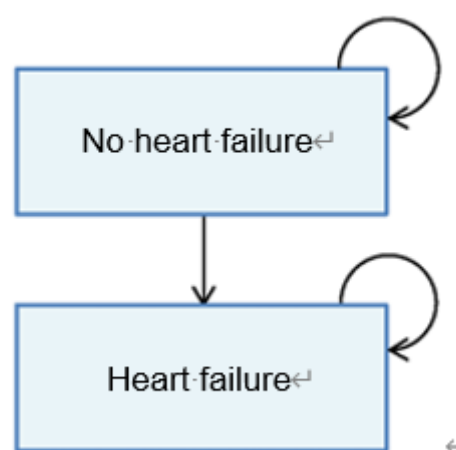


図 4-8: モデル概要図 (心不全)



4.2 分析で使したパラメータ

表 4-15: 分析対象集団 (b)で使したパラメータ

項目	値	Reference
患者特性		
年齢 (年)	■	■
女性 (%)	■	■
人種 (%) Other	■	■
糖尿病罹患期間 (年)	■	■
喫煙者 (%)	■	■
心房細動の既往 (%)	■	■
運動 (≥ 3.8 METs-h/week, %)	■	■
HbA1c (%)	■	■
収縮期血圧 (mmHg)	■	■
拡張期血圧 (mmHg)	■	■
総コレステロール (mmol/L)	■	■
LDL コレステロール (mmol/L)	■	■
HDL コレステロール (mmol/L)	■	■
TG (mmol/L)	■	■
non-HDL コレステロール (mmol/L)	■	■
BMI (kg/m ²)	■	■
HR (bpm)	■	■
WBC (1x10 ⁶)	■	■
eGFR (ml/min/1.73m ²)	■	■
尿中アルブミン/クレアチニン比 (mg/mmol)	■	■
ベースライン時の細小血管障害 (%)		
背景網膜症	■	■
増殖性網膜症	■	■
黄斑浮腫	■	■

項目	値	Reference
黄斑浮腫 & 増殖性網膜症	████	████████
重度視力障害	████	████████████████
症候性神経障害	████	████████████████
末梢動脈疾患	████	████████████████
下肢切断	████	████████████████
微量アルブミン尿	████	████████████████
顕性アルブミン尿	████	████████████████
末期腎不全	████	████████████████
ベースライン時の大血管障害 (%)		
虚血性心疾患	████	████████████████
心筋梗塞 初発	████	████████████████
心筋梗塞 (再発)	████	████████████████
脳卒中 初発	████	████████████████
脳卒中 (再発)	████	████████████████
心不全	████	████████████████
HbA1c への治療効果		
インスリン イコデク	████	████████████████
比較対照技術	████	████████████████
eGFR への治療効果		
インスリン イコデク	████	████████████████
比較対照技術	████	████████████████
介入技術、比較対照技術で共通の治療効果		
治療切り替え時の糖尿病治療薬 の HbA1c への治療効果	████	████████████████ ████████████████ ████████████████
収縮期血圧 (mmHg)	████	████████████████
拡張期血圧 (mmHg)	████	████████████████
総コレステロール (mmol/L)	████	████████████████
LDL コレステロール (mmol/L)	████	████████████████
HDL コレステロール (mmol/L)	████	████████████████
TG (mmol/L)	████	████████████████
BMI (kg/m ²)	████	████████████████
有害事象 (人年あたり)		

項目	値	Reference
非重度の低血糖	■	■
重度の低血糖	■	■
QOL		
1週1回のインスリン投与と比べて1日1回のインスリン投与のQOL値の減少	■	■

略語: BMI: Body mass index、CTR: Clinical Trial Report、eGFR: Estimated glomerular filtration rate、HbA1c: Hemoglobin A1c、HDL: High-density lipoprotein、HR: Heart rate、JJRE: The Japan Diabetes Complications Study/Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine、LDL: Low-density lipoprotein、METs: Metabolic equivalent of task、MI: Myocardial Infarction、QOL: Quality of life、TC: Total cholesterol、TG: Triglyceride、WBC: White blood cell.

表 4-16: 分析対象集団 (c) で使用したパラメータ

項目	値	Reference
患者特性		
年齢 (年)	■	■
女性 (%)	■	■
人種 (%) Other	■	■
糖尿病罹患期間 (年)	■	■
喫煙者 (%)	■	■
心房細動の既往 (%)	■	■
運動 (≥ 3.8 METs-h/week, %)	■	■
HbA1c (HbA1c, %)	■	■
収縮期血圧 (mmHg)	■	■
拡張期血圧 (mmHg)	■	■
総コレステロール (mmol/L)	■	■
LDL コレステロール (mmol/L)	■	■
HDL コレステロール (mmol/L)	■	■
TG (mmol/L)	■	■

項目	値	Reference
non-HDL コレステロール (mmol/L)	■	■
BMI (kg/m ²)	■	■
HR (bpm)	■	■
WBC (1x10 ⁶)	■	■
eGFR (ml/min/1.73m ²)	■	■
尿中アルブミン/クレアチニン比 (mg/mmol)	■	■
ベースライン時の細小血管障害 (%)		
背景網膜症	■	■
増殖性網膜症	■	■
黄斑浮腫	■	■
黄斑浮腫と増殖性網膜症	■	■
重度視力障害	■	■
症候性神経障害	■	■
末梢動脈疾患	■	■
下肢切断	■	■
微量アルブミン尿	■	■
顕性アルブミン尿	■	■
末期腎不全	■	■
ベースライン時の大血管障害 (%)		
虚血性心疾患	■	■
心筋梗塞 初発	■	■
心筋梗塞 (再発)	■	■
脳卒中 初発	■	■
脳卒中 (再発)	■	■
心不全	■	■
HbA1c への治療効果		
インスリン イコデク	■	■
比較対照技術	■	■
BMI への治療効果		

項目	値	Reference
インスリン イコデク	■	■
比較対照技術	■	■
介入技術、比較対照技術で共通の治療効果		
治療切り替え時の糖尿病治療薬の HbA1c への治療効果	■	■ ■ ■ ■
収縮期血圧 (mmHg)	■	■
拡張期血圧 (mmHg)	■	■
総コレステロール (mmol/L)	■	■
LDL コレステロール (mmol/L)	■	■
HDL コレステロール (mmol/L)	■	■
TG (mmol/L)	■	■
eGFR (ml/min/1.73m ²)	■	■
有害事象 (人年あたり)		
非重度の低血糖	■	■
重度の低血糖	■	■
QOL		
1 週 1 回のインスリン投与と比べて 1 日 1 回のインスリン投与の QOL 値の減少	■	■ ■ ■

略語: BMI: Body mass index、CTR: Clinical Trial Report、eGFR: Estimated glomerular filtration rate、HbA1c: Hemoglobin A1c、HDL: High-density lipoprotein、HR: Heart rate、JJRE: The Japan Diabetes Complications Study/Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine、LDL: Low-density lipoprotein、METs: Metabolic equivalent of task、MI: Myocardial Infarction、QOL: Quality of life、TC: Total cholesterol、TG: Triglyceride、WBC: White blood cell.

表 4-17: QOL 値のパラメータ (分析対象集団 (b) (c) 共通)

項目	値	Reference
ベースラインの QOL 値	■	■
細小血管障害発生時の QOL 値の減少		

項目	値	Reference
過体重 (BMI 25 以上ごと)	■	■ ■ ■
有害事象による QOL 値の減少		
非重度の低血糖	■	■
重度の低血糖	■	■

略語: BMI: Body mass index、QOL: Quality of life.

表 4-18: 費用に関するパラメータ

項目	値	Reference
分析対象集団 (b)		
インスリン イコデク + 糖尿病治療関連の併用薬の年間費用	■	4.2.3 項
比較対照技術 + 糖尿病治療関連の併用薬の年間費用	■	4.2.3 項
分析対象集団 (c)		
インスリン イコデク + 糖尿病治療関連の併用薬の年間費用	■	4.2.3 項
比較対照技術 + 糖尿病治療関連の併用薬の年間費用	■	4.2.3 項
分析対象集団 (d)		
インスリン イコデク + 糖尿病治療関連の併用薬の年間費用	■	4.2.3 項
比較対照技術 + 糖尿病治療関連の併用薬の年間費用	■	4.2.3 項
分析対象集団 (b) (c) 共通		
切り替え後の基礎 - 追加インスリン療法	■	4.2.3 項
イベント費用 (疾患イベント発生年にかかる費用) 円		
背景網膜症	■	4.2.3 項
増殖性網膜症	■	4.2.3 項
黄斑浮腫	■	4.2.3 項
黄斑浮腫と増殖性網膜症	■	4.2.3 項

項目	値	Reference
重度視力障害	■	4.2.3 項
症候性神経障害	■	4.2.3 項
末梢動脈疾患	■	4.2.3 項
下肢切断	■	4.2.3 項
微量アルブミン尿	■	4.2.3 項
顕性アルブミン尿	■	4.2.3 項
末期腎不全	■	4.2.3 項
虚血性心疾患	■	4.2.3 項
心筋梗塞 初発	■	4.2.3 項
心筋梗塞 (再発)	■	4.2.3 項
脳卒中 初発	■	4.2.3 項
脳卒中 (再発)	■	4.2.3 項
心不全	■	4.2.3 項
非重度の低血糖	■	4.2.3 項
重度の低血糖	■	4.2.3 項
疾患状態の費用 (疾患イベント発生年を含む毎年かかる費用) 円		
背景網膜症	■	4.2.3 項
増殖性網膜症	■	4.2.3 項
黄斑浮腫	■	4.2.3 項
黄斑浮腫と増殖性網膜症	■	4.2.3 項
重度視力障害	■	4.2.3 項
症候性神経障害	■	4.2.3 項
末梢動脈疾患	■	4.2.3 項
下肢切断	■	4.2.3 項
微量アルブミン尿	■	4.2.3 項
顕性アルブミン尿	■	4.2.3 項
末期腎不全	■	4.2.3 項
虚血性心疾患	■	4.2.3 項
心筋梗塞 初発	■	4.2.3 項
心筋梗塞 (再発)	■	4.2.3 項
脳卒中 初発	■	4.2.3 項
脳卒中 (再発)	■	4.2.3 項
心不全	■	4.2.3 項

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

分析対象集団 (b) 及び (c) について、インスリン イコデクの比較対照技術に対する追加的有用性はそれぞれ ONWARDS 3 及び ONWARDS 2 試験によって評価された。両群間で統計的有意差を持って追加的有用性が見られたアウトカムは HbA1c であった。

そのため、インスリン イコデク及び比較対照技術の治療効果は HbA1c、に対する影響として評価した。加えて、対照群で有意な差が見られた、分析対象集団 (b) の eGFR、分析対象集団 (c) の BMI の治療効果についても、両群で差をつけて評価した。SBP や TC 等の HbA1c 以外のアウトカムについては、分析ガイドライン 9.4 に則り、比較対照技術と同じ値を両群で使用した [16]。

治療切り替え時の治療効果については、ONWARDS 4 試験で観察された HbA1c の減少効果を両群に適用した (HbA1c: -1.18%) [32]。

4.2.1.1 注射頻度と QOL の関係

本剤は、毎日投与される従来の基礎インスリンと異なり、世界で初めて週一回投与を可能にした画期的な製品である。また、本剤は「注射回数の減少による簡便性だけでなく、特に毎日の自己注射の管理が難しい高齢者に対して、週 1 回投与での治療が可能となり、患者や家族の治療負担が軽減すると期待されること」から有用性加算が算定された。本モデルでは、Polonsky et al. 2011 をはじめとした先行研究でインスリン療法において処方間隔の改善、つまり連日投与から 1 週間に 1 回投与に変更されることにより QOL に寄与する効果が示唆されている [64-66]。

Polonsky et al. 2024 では、週 1 回投与のインスリン イコデクと従来の 1 日 1 回投与の基礎インスリンの間で治療満足度や Quality of life (QOL) に関して評価し、ONWARDS 2, 5 試験で取得された Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) 及び治療選好に関する患者調査結果、ONWARDS 1 試験で取得された医師の選好に関する調査結果を報告した。ONWARDS 2 では、DTSQ の複数の項目においてインスリン イコデク群の方が有意に高い治療満足度を示した。特に「治療の便利さ」「治療の柔軟性」「治療推奨の意思」「治療継続の意思」において、インスリン イコデク群が優れていた。ONWARDS 2 では、インスリン イコデク群でインスリン デグルデク群より臨床的に意味のある DTSQ のスコア改善の Estimated odds が有意に高かった ($p=0.002$) [67]。さらに、ONWARDS 2 の臨床試験終了時に患者の 93.7% が週 1 回のインスリン イコデクを従来の 1 日 1 回投与のインスリンより推奨しており、「注射の頻度が減った」「簡便使用できるようになった」「血糖コントロールがしやすくなった」といったポジティブな意見を述べた。また、ONWARDS 1 試験に参加した医師を対象とした調査では、医師の 96.2% が治療満足度が向上したと感じており、94.9% が週 1 回投与のインスリンを推奨すると回答した [67]。

上述の通り、週 1 回投与のインスリン イコデクと従来の 1 日 1 回投与の基礎インスリン間で治療頻度の観点から治療満足度及び QOL に関して、直接比較の ONWARDS 試験内で検証されている。そのため週 1 回投与のインスリン イコデクは治療満足度及び QOL に関して、従来の 1 日 1 回の基礎インスリンより優れていると考えられた。注射頻度の減少による患者負担の軽減を QOL 値に反映することはインスリン イコデクの費用対効果評価において不可欠であると考え、これをモデル内で評価することとした。

一方で、ONWARDS 試験においては、週 1 回投与と 1 日 1 回投与の注射頻度違いによる QOL 値の増減を、費用対効果のガイドラインで推奨されている EuroQoL 5 dimensions 5 levels (EQ-5D-5L) のような指標で確認していない。そのため、週 1 回投与と 1 日 1 回投与の注射頻度と QOL の関係を明らかにすることを目的として SR を実施することとした。また、既存のリアルワールドエビデンスを使用し、注射頻度の違いによる QOL 値も算出した。

4.2.1.2 注射頻度と QOL の関係_SSR

注射頻度の違いによる QOL の関係性を明らかにした SR の先行研究として、Valentine et al. 2022 が報告されており [68]、週 1 回投与と 1 日 1 回投与の注射頻度と QOL に関連する研究として Boye et al. 2011 や Rajan et al. 2016 が Valentine et al. 2022 で確認されている [69, 70]。企業が実施した SR では、Valentine et al. 2022 を参考に週 1 回投与と 1 日 1 回投与の注射頻度と QOL の関係を調査するために、SR の PICOS 及び選択基準、除外基準、及び検索式を作成した。文献検索に使用したデータベースは EMBASE、MEDLINE、CENTRAL、医学中央雑誌であった。検索期間は英語のデータベースでは、Valentine et al. 2022 が対象としていない 2020 年 1 月から 2025 年 3 月 (SR 実施最新月) とした。日本語データベース (医学中央雑誌) は全期間 (2025 年 3 月まで) を対象とした。スクリーニング方法は、3.2.2 項と同様の手法で行った。検索式は別添 9.3 に示した。

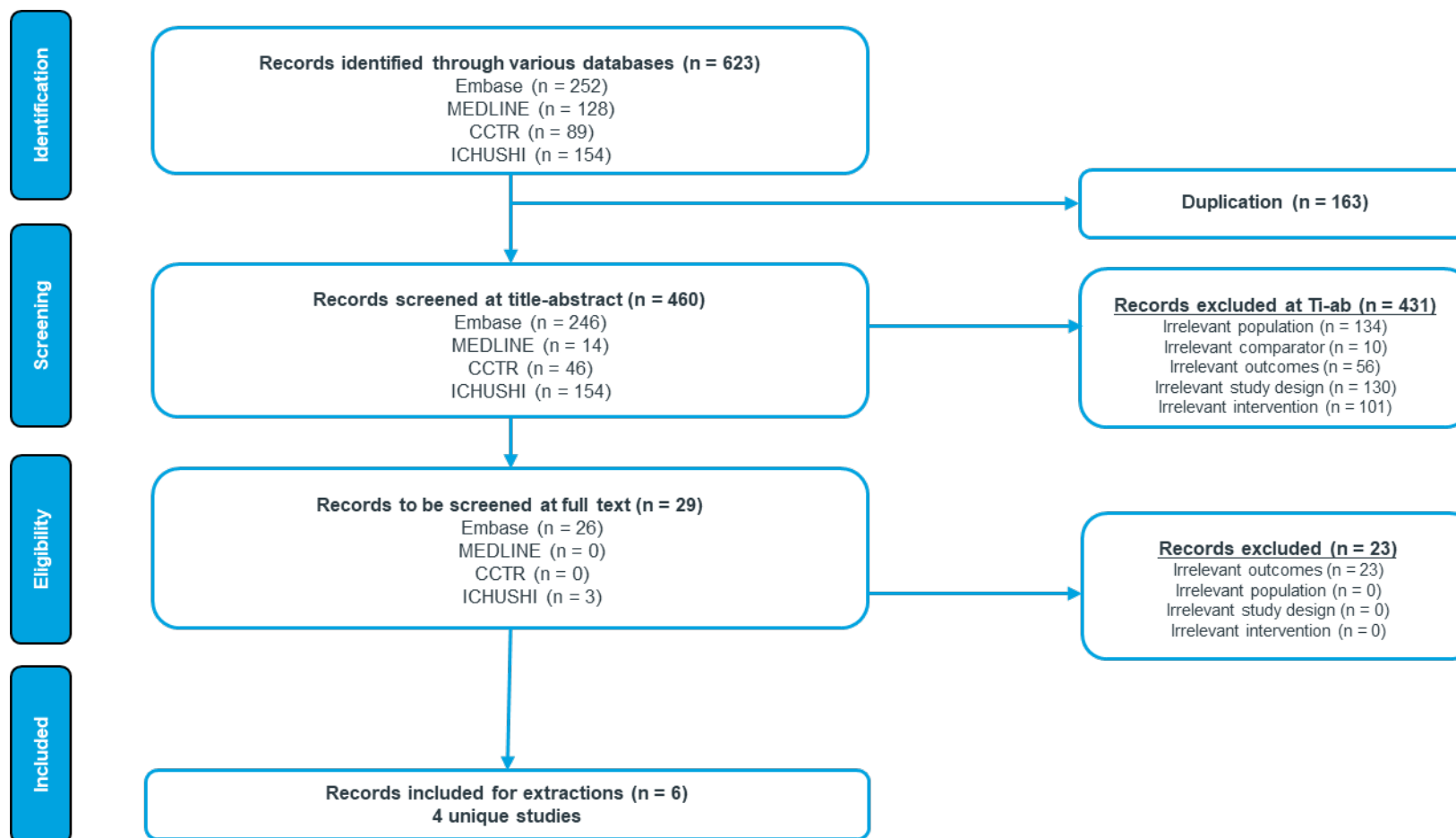
表 4-19: SR の組み入れ基準及び除外基準-注射頻度と QOL の関係

項目	組み入れ基準	除外基準
対象集団	2 型糖尿病患者（以下のサブグループを含むが、これに限らない）： <ul style="list-style-type: none"> 基礎 - 追加インスリン療法を受けている患者 基礎インスリン療法を受けている患者 基礎インスリンを使用していない患者 	1 型糖尿病患者 動物/ <i>in vitro</i> 研究
介入/比較対照	<ul style="list-style-type: none"> 長時間作用型インスリンまたは GLP-1 受容体作動薬： 1 日 1 回投与 週 1 回投与 	その他の治療
アウトカム	投与頻度に関連する QOL	効用値または QOL に関する報告がない研究
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> ランダム化比較試験 観察研究 ケースコントロール研究 横断的研究 参考文献確認を目的とした SR 	症例報告、ナラティブレビュー、ガイドライン、コメント、レター、エディトリアル、ディスカッションペーパー、二次資料（文献から効用値を引用した経済分析等）、選考調査、2019 年以前に発行された抄録
言語	<ul style="list-style-type: none"> 英語 日本語 	英語及び日本語以外の言語
国	全世界	該当なし
文献検索期間	<ul style="list-style-type: none"> データベース（英語）：2020 年 1 月 - 2025 年 3 月 データベース（日本語）：収蔵開始 - 2025 年 3 月 	該当なし

略語:GLP-1: Glucagon-like peptide-1、QOL: Quality of life、SR: Systematic review.

重複を除いた後、460 件の文献が特定され、スクリーニングの結果、6 つの文献（4 つの試験）が最終的に含められた。以下、PRISMA フローチャート及び 4 つの試験の内容を紹介した。

図 4-9: SR の PRISMA フローチャート-注射頻度と QOL の関係



略語: CCTR: Cochrane Central Register of Controlled Trials、MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line、

PRISMA: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews, QOL: Quality of life, SR: Systematic review.

表 4-20: SR の結果一覧

臨床試験名	介入	比較対照技術	主要評価項目とその結果	Reference
Matza 2021	週 1 回デュラグルチド注、週 1 回セマグルチド注	毎日投与の経口薬、毎日投与の経口セマグルチド	4 つの異なる投与方法に対する Time trade-off 法による嗜好及び価値の評価。それぞれの投与方法に対する QOL 値は週 1 回デュラグルチド注 (0.878)、週 1 回セマグルチド注 (0.859)、毎日投与の経口薬 (0.890)、毎日投与の経口セマグルチド (0.880) と示された。	[71]
Stewart 2024	1 日 1 回基礎インスリン投与	週 1 回基礎インスリン投与	週 1 回の基礎インスリン投与は、2 型糖尿病患者の大多数 (96.1%) において、1 日 1 回の基礎インスリン投与よりも好まれた。そのうち 73.4% が強い嗜好を示した。	[72]
McEwan 2023	週 1 回 GLP-1 受容体作動薬投与	1 日 1 回 GLP-1 受容体作動薬投与、週 1 回インスリン投与、1 日 1 回インスリン投与、1 日複数回インスリン投与	全体を通して効用低下が評価された。GLP-1 受容体作動薬投与は、1 日 1 回投与は週 1 回投与のものに対し、肥満患者では-0.048、2 型糖尿病患者では-0.033 の効用低下を示した。インスリン投与においては、同様の比較で、平均で-0.064 の効用低下を示した。	[73]
Xie 2024	週 1 回投与	1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回投与	週 1 回投与と比較した場合の、1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回投与に伴う平均の効用低下は、それぞれ 0.0007 (p=0.872)、0.0151 (p=0.001)、0.0125 (p=0.005)であった。	[74]

略語: GLP-1: Glucagon-like peptide-1、SR: Systematic review.

表 4-21: Matza 2021 の概要

[Matza 2021] [71]	
試験を実施した場所	英国
参加者の募集期間	2019年12月から2020年1月
対象集団	30歳以上75歳以下で英国在住の2型糖尿病患者
主な除外基準	デュラグルチドまたはセマグルチドによる治療歴を有する者
介入方法の詳細	週1回デュラグルチド注、週1回セマグルチド注
比較対照の詳細	毎日投与の経口薬、毎日投与の経口セマグルチド
試験デザイン	Time trade-off 法での効用値調査
盲検化法	未実施
主要評価項目	4つの異なる投与方法に対する Time trade-off 法による嗜好及び価値の評価
主な副次評価項目	EQ-5D-5L
統計解析手法	<p>連続変数（効用値とその差を含む）は、平均値及び標準偏差として要約され、カテゴリ変数は頻度及び割合で示された。</p> <p>健康状態の効用値において、ペアごとに統計的有意差の有無、またサブグループ間の差を検証するためにも対応のある t 検定が実施された。</p> <p>これらの分析では、参加者は年齢、性別、仕事、学歴、居住地域、及び現在の治療内容に基づき分類された。</p>
サンプルサイズ	201
追跡期間	該当なし
対象者の主な背景要因	投与頻度や具体的な治療内容は、患者の嗜好及び健康状態の効用に影響を及ぼした。
主要評価項目の結果	QOL 値は週1回デュラグルチド注 (0.878)、週1回セマグルチド注 (0.859)、毎日投与の経口薬 (0.890)、毎日投与の経口セマグルチド (0.880) と示された。
主な副次評価項目の結果	<p>【平均 QOL 値の差】</p> <p>週1回デュラグルチド注と毎日投与の経口セマグルチドの QOL 値の差に統計的な有意差は確認されなかったが、それ以外の組み合わせについては統計的な有意差が確認された。</p>
試験の限界	<p>ビネット法に基づく手法には本質的な限界があり、得られた効用値は実際の治療経験ではなく、健康状態の記述に対する選好に基づいていた。今回のビネットは治療プロセスが効用に与える影響を明確にすることを目的として設計されたため、治療効果や治療に関連する有害事象等、その他の健康状態の要素は一定に保つ必要があった。したがって、本研究の結果は、2型糖尿病治療における治療プロセスに関連する選好を反映したものであり、治療のその他の側面については反映していない。</p>

略語: EQ 5D 5L: EuroQoL 5 dimensions 5 levels.

表 4-22: Stewart 2024 の概要

[Stewart 2024] [72]	
試験を実施した場所	英国
参加者の募集期間	報告なし
対象集団	1 型及び 2 型糖尿病患者
主な除外基準	報告なし
介入方法の詳細	基礎インスリン 1 日 1 回投与
比較対照の詳細	基礎インスリン週 1 回投与
試験デザイン	Time trade-off 法での効用調査
盲検化法	未実施
主要評価項目	健康状態シナリオに対する嗜好及び価値の評価
主な副次評価項目	報告なし
統計解析手法	報告なし
サンプルサイズ	203
追跡期間	該当なし
対象者の主な背景要因	報告なし
主要評価項目の結果	週 1 回の基礎インスリン投与は、2 型糖尿病患者の大多数 (96.1%) において、1 日 1 回の基礎インスリン投与よりも好まれた。そのうち 73.4% が強い嗜好を示した。
主な副次評価項目の結果	報告なし
試験の限界	報告なし

表 4-23: Xie 2024 の概要

[Xie 2024] [74]	
試験を実施した場所	中国
参加者の募集期間	報告なし
対象集団	2 型糖尿病患者
主な除外基準	報告なし
介入方法の詳細	週 1 回投与
対象集団の詳細	1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回投与
試験デザイン	Time trade-off 法での効用調査
盲検化法	未実施
主要評価項目	患者の嗜好
主な副次評価項目	報告なし
統計解析手法	報告なし
サンプルサイズ	300
追跡期間	該当なし
対象者の主な背景要因	4 つの要素の中で、投与方法が最も患者から重要視されており、次いで投与頻度及び体重変化が重要視されていることが示された。
主要評価項目の結果	週 1 回投与と比較した場合の、1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回投与に伴う平均の効用低下は、それぞれ 0.0007 (p=0.872)、0.0151 (p=0.001)、0.0125 (p=0.005) であった。
主な副次評価項目の結果	報告なし
試験の限界	報告なし

企業の SR で特定した 4 つの試験に、Valentine et al. 2022 で確認された週 1 回投与と 1 日 1 回投与の QOL に関して調査した Boye et al. 2011 と Rajan et al. 2016 を加えた 6 つの試験が、注射頻度と QOL の関係性に関しての対象とされた [68-74]。

このうち、Matza et al. 2021 については、週 1 回の注射剤に関する QOL 値のみを報告しており、1 日 1 回投与の注射剤との比較可能なデータは存在しなかった。また、Rajan et al. 2016 と McEwan et al. 2023 については 2 型糖尿病患者ではなく、一般集団に 2 型糖尿病の状況を想起させているものであった。

CDA-AMC のインスリン イコデクの費用対効果評価では、McEwan et al. 2023 をもとに週 1 回投与と 1 日 1 回投与の QOL 値に関して推定した。McEwan et al. 2023 で使用された 1 日 1 回投与に対しての QOL 値の減少が-0.107 と severe visual loss 等の有害事象より QOL 値の減少が大きいこと、McEwan et al. 2023 が一般集団に対して 2 型糖尿病の状況を想起させたビネット法での QOL 値を取得していたことを理由としてその QOL 値に不確実性が指摘されていた。

そのため、本 SR においても週 1 回投与と 1 日 1 回投与の QOL との関係性の評価において Rajan et al. 2016 と McEwan et al. 2023 の 2 文献はモデルに使用せず、関係性の評価においてのみ検討した。

Stewart et al. 2024 は UK で実施された研究であり、費用対効果モデルに入れる QOL 値を作成することを想定して実施された研究であった。この研究では Time trade-off (TTO) 法が用いられ、週 1 回の基礎インスリン投与は毎日投与のインスリン投与 (0.841) よりも有用性が高いことが示された (差 = 0.017、 $p < 0.0001$)。

Xie et al. 2024 は中国で実施された研究であり、2 型糖尿病患者の 4 つの異なる治療方法における QOL 値の減少を評価した。TTO 法が用いられ、週 1 回投与と比較した 1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回投与の平均 QOL 値の減少は、それぞれ 0.0007 ($p = 0.872$)、0.0151 ($p = 0.001$)、0.0125 ($p = 0.005$) だった。

Boye et al. 2011 では UK で実施された研究であり、2 型糖尿病患者を対象とし、Standard gamble (SG) 法によって週 1 回の注射剤と 1 日 1 回の注射剤の頻度と QOL 値の関係を報告した。結果として、週 1 回の注射剤の QOL 値は 0.881、1 日 1 回の注射剤は 0.858 で、1 日 1 回の注射剤は 0.023 の QOL 値の減少が見られた。この結果の t 検定が行われ、統計的有意差が証明された。

上述の通り、1 日 1 回の注射剤投与の方が週 1 回注射剤投与よりも QOL 値が減少する結果が一貫して報告されており、さらに Stewart et al. 2024 及び Boye et al. 2011 では統計的有意差をもって QOL 値の減少が見られた。Stewart et al. 2024 と Xie et al. 2024 は学会要約のみ参照可能であり、研究の全容を把握することはできなかったため、Boye et al. 2011 の結果 (1 日 1 回の注射剤が QOL 値を 0.023 減少させる) をシナリオ分析に反映することとした。

また参考程度ではあるが、Rajan et al. 2016 と McEwan et al. 2023 の概要をまとめた。どちらの研究においても 1 日 1 回の注射剤投与の方が週 1 回注射剤投与よりも QOL 値が減少すると報告された。

Rajan et al. 2016 は韓国、台湾における研究であり、一般集団を対象として SG 法によって週 1 回の注射剤と 1 日 1 回の注射剤の頻度と QOL 値の関係を報告した。両群の比較により 1 日 1 回の注射剤は 0.043 の QOL 値の減少が見られたと報告した。

McEwan et al. 2023 は、CADTH の費用対効果評価の、企業分析で使用されており、UK、カナダ、中国の 3 か国別に GLP-1 受容体作動薬及びインスリンの注射頻度と QOL 値の減少の関係を報告した。一般集団に対して 2 型糖尿病の状況を想起させたビネット法による QOL 値を取得した。日本と同じアジア集団である中国の集団では、1 日 1 回インスリン投与は週 1 回インスリン投与と比べ、0.095 の QOL 値が減少したことが報告された。

4.2.1.3 既存のリアルワールドエビデンスによる注射頻度と QOL の関係

分析ガイドライン 8.2 節では QOL 値は日本における一般集団の選好が反映されたもの、日本語版の EQ-5D-5L を第一選択とすること、8.3 節では対象者本人が回答することが原則とされている [16]。また、8.8 節では日本語版 EQ-5D-5L を用いて収集したものを優先的に使用することとされている。

そのため、製造販売業者は [REDACTED] から提供された [REDACTED] のデータを用いて T2D 患者における 1 日 1 回の注射剤投与と週 1 回注射剤投与での QOL 値の関係を調査した [75]。 [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

表 4-24: ████████における注射頻度と QOL の関係

	N*	QOL 値 (SD)
1 日 1 回注射	████	██████████
週 1 回注射	██	██████████
差分	█	██████

*2019 年と 2024 年で重複して記録されている患者は直近の 2024 年のデータを使用することとした。

██████████、QOL: Quality of life、SD: Standard deviation.

上述した分析ガイドラインにおける QOL 値の優先度より、算出された ████████ を 1 日 1 回の注射剤を使用する際の QOL の減少として基本分析に反映させることとした。また、算出された ████████ の QOL 値の減少は Boye et al. 2011 の結果 (1 日 1 回の注射剤は 0.023 の QOL の減少) とも類似した結果であり、外的妥当性があると考えられた。

4.2.2 QOL 値の詳細

本分析で使⽤したベースライン時の QOL 値を表 4-25 に示した。

表 4-25: ベースライン QOL 値

変数名	測定国	測定した 集団の概要	使⽤した尺度	測定者数	QOL 値	reference
2 型糖尿病 のベースラ インの QOL 値	日本	糖尿病患者 (2 型糖尿病 93.1%) 平均年齢 64 歳	EQ-5D-5L	n=4963	0.901	[24]

略語: EQ-5D-5L: EuroQoL 5 dimensions 5 levels, QOL: Quality of life.

各健康状態の減少 QOL 値は、過去に 2 型糖尿病に対する費用対効果評価が⾏われたマンジャロの企業分析報告書及びベースラインの QOL 値の参考文献として使⽤した Takahara et al. 2018 から引用した (表 4-26)。QOL 値として利⽤可能な場合はマンジャロの企業分析報告書を参照した。

4.2.3 費用のパラメータの詳細

4.2.3.1 分析対象集団 (b) 薬剤費用

追加的有用性の評価において、分析対象集団 (b) は ONWARDS 3 試験のデータを用いたが、ONWARDS 3 試験には日本人集団は含まれていないため、対象集団が同様である ONWARDS 1 試験の日本人集団で処方されたインスリン イコデク及び比較対照技術のインスリン グラルギン U100 の投与量、併用薬の種類、処方割合をもとに薬剤費用を算出した。

併用薬については、添付文書上の処方量を参照し、後発品を含め一番安い薬価を参照した。

薬剤処方関連費用については、マンジャロの費用対効果評価で使用された基礎インスリンに対する初年度年間コスト（糖尿病教育入院を含まない）12,454 点（2022 年時）を算出した診療報酬項目の最新の診療報酬点数を用いて算出した。

表 4-27: 分析対象集団 (b) 薬剤費用

項目	製品名	処方量	値段	処方割合	合計 (年)
インスリン イコデク群					
インスリン イコデク	アウイクリ®注フレックスタッチ総量 300 単位	■	2,081 円/本 (アウイクリ®注フレックスタッチ総量 300 単位の薬価を参照)	■	■
メトホルミン	メトホルミン塩酸塩 500mgMT錠	■	10.4 円/錠	■	■
SU	グリベンクラミド 2.5mg錠	■	5.9 円/錠	■	■
SGLT2i	カナグル錠 100mg	■	149.9 円/錠	■	■
DPP4i	ビルダグリプチン錠 50mg「JG」	■	18.4 円/錠	■	■
チアゾリジンジオン	ピオグリタゾン錠 15mg「DSEP」	■	11.7 円/錠	■	■
α-GI	ボグリボース OD錠 0.2mg	■	10.4 円/錠	■	■

項目	製品名	処方量	値段	処方割合	合計(年)
グリニド	ミチグリニド Ca・OD錠 10mg「JG」	■	8.3 円/錠	■	■
GLP-1 受容体 作動薬	ビクトーザ皮下注 18mg	■	8,430 円/本	■	■
薬剤 処方 関連 費用	-	■	■ 円/年	■	■
比較対照技術群					
インスリン グル ルギン U300	ランタスXR注ソ スター	■	1,910 円/本 (ラ ンタスXR注ソ スターの薬価を参 照)	■	■
メトホル ミン	メトホルミン塩酸塩 500mgMT錠	■	10.4 円/錠	■	■
SU	グリベンクラミド 2.5mg錠	■	5.9 円/錠	■	■
SGLT2i	カナグル錠 100mg	■	149.9 円/錠	■	■
DPP4i	ビルダグリプチン 錠 50mg「JG」	■	18.4 円/錠	■	■
チアゾリ ジンジオ ン	ピオグリタゾン錠 15mg「DSEP」	■	11.7 円/錠	■	■
α-GI	ボグリボース OD 錠 0.2mg	■	10.4 円/錠	■	■
グリニド	ミチグリニド Ca・OD錠 10mg「JG」	■	8.3 円/錠	■	■
GLP-1 受容体 作動薬	ビクトーザ皮下注 18mg	■	8,430 円/本	■	■

項目	製品名	処方量	値段	処方割合	合計（年）
薬剤処方関連費用	-	-	■■■■円/年	■■■■	■■■■

略語: DPP4i: Dipeptidyl Peptidase 4 inhibitor、GLP-1: Glucagon-like peptide-1、SGLT2i: sodium glucose cotransporter 2 inhibitor、SU: Sulfonylurea、 α -GI: α -glucosidase inhibitor.

4.2.3.2 分析対象集団 (c) 薬剤費用

分析対象集団 (c) を対象としたインスリン イコデクの臨床試験 ONWARDS 2 の日本人集団で処方されたインスリン イコデク及び比較対照技術のインスリン デグルデクの投与量及び併用薬の種類、処方割合をもとに薬剤費用を算出した。

併用薬については、添付文書上の処方量を参照し、後発品を含め最も安い薬価を参照した。

薬剤処方関連費用については、マンジャロの費用対効果評価で使用された基礎インスリンに対する初年度年間コスト（糖尿病教育入院を含まない）12,454 点（2022 年時）を算出した診療報酬項目の最新の診療報酬点数を用いて算出した。

表 4-28: 分析対象集団 (c) 薬剤費用

項目	製品名	処方量	値段	処方割合	合計（年）
インスリン イコデク群					
インスリン イコデク	アウイクリ®注フレックスタッチ 総量 300 単位	■■■■	2,081 円/本 (アウイクリ注フレックスタッチ総量 300 単位の薬価を参照)	■■■■	■■■■
メトホルミン	メトホルミン塩酸塩 500mgM T錠	■■■■	10.4 円/錠	■■■■	■■■■
SU	グリベンクラミド 2.5mg錠	■■■■	5.9 円/錠	■■■■	■■■■
SGLT2i	カナグル錠 100mg	■■■■	149.9 円/錠	■■■■	■■■■

項目	製品名	処方量	値段	処方割合	合計(年)
DPP4i	ビルダグリプチン錠 50mg「JG」	■	18.4 円/錠	■	■
チアゾリジンジオン	ピオグリタゾン錠 15mg「DSEP」	■	11.7 円/錠	■	■
α-GI	ボグリボースOD錠 0.2mg	■	10.4 円/錠	■	■
グリニド	ミチグリニドCa・OD錠 10mg「JG」	■	8.3 円/錠	■	■
GLP-1 受容体作用薬	ビクトーザ皮下注 18mg	■	8,430 円/本	■	■
薬剤処方関連費用	-	-	■ 円/年	■	■
比較対照技術群					
インスリン グラルギン U300	ランタス XR 注ソロスター	■	1,910 円/本 (ランタス XR 注ソロスターの薬価を参照)	■	■
メトホルミン	メトホルミン塩酸塩 500mgMT錠	■	10.4 円/錠	■	■
SU	グリベンクラミド 2.5mg錠	■	5.9 円/錠	■	■
SGLT2i	カナグル錠 100mg	■	149.9 円/錠	■	■
DPP4i	ビルダグリプチン錠 50mg「JG」	■	18.4 円/錠	■	■
チアゾリジンジオン	ボグリボースOD錠 0.2mg	■	11.7 円/錠	■	■

項目	製品名	処方量	値段	処方割合	合計（年）
α-GI	ボグリボース OD錠0.3mg	■	10.4 円/錠	■	■
グリニド	ミチグリニド Ca・OD錠 10mg「JG」	■	8.3 円/錠	■	■
GLP-1 受 容体作動 薬	ビクトーザ皮下 注18mg	■	8,430 円/本	■	■
薬剤処方 関連費用	-	-	■ 円/年	■	■

略語: DPP4i: Dipeptidyl Peptidase 4 inhibitor、GLP-1: Glucagon-like peptide-1、SGLT2i: sodium glucose cotransporter 2 inhibitor、SU: Sulfonylurea、α-GI: α-glucosidase inhibitor.

4.2.3.3 治療切り替え後の薬剤費用

治療切り替え後の基礎 - 追加インスリン療法についての薬剤費用は、インスリン イコデクの臨床試験 ONWARDS 4 の日本人集団で処方された比較対照技術のインスリン グラルギン U100 とインスリン アスパルトの投与量及び併用薬の種類、処方割合をもとに薬剤費用を算出した。併用薬については、添付文書上の処方量を参照し、後発品を含め最も安い薬価を参照した。

薬剤処方関連費用については、マンジャロの費用対効果評価で使用された基礎インスリンに対する初年度年間コスト（糖尿病教育入院を含まない）12,454 点（2022 年時）を算出した診療報酬項目の最新の診療報酬点数を用いて算出した。

なお、インスリン イコデク群及び比較対照技術群どちらも同じ費用を当てはめた。

表 4-29: 治療切り替え後の薬剤費用

項目	製品名	処方量	値段	処方割合	合計（年）
インスリン グラルギン U 100	インスリングラル ギンBS注ミリオペ ン「リリー」	■	1,041 円/本	■	■
インスリン アスパルト	インスリンアスパ ルトBS注100単	■	213 円/本	■	■

	位/mLNR「サノフイ」				
メトホルミン	メトホルミン塩酸塩 500mgMT錠	■	10.4 円/錠	■	■
SU	グリベンクラミド 2.5mg錠	■	5.9 円/錠	■	■
SGLT2i	カナグル錠 100mg	■	149.9 円/錠	■	■
DPP4i	ビルダグリプチン 錠 50mg「JG」	■	18.4 円/錠	■	■
チアゾリジ ンジオン	ピオグリタゾン錠 15mg「DSEP」	■	11.7 円/錠	■	■
α-GI	ボグリボース OD 錠 0.2mg	■	10.4 円/錠	■	■
グリニド	ミチグリニド Ca・ OD 錠 10mg 「JG」	■	8.3 円/錠	■	■
GLP-1 受 容体作動 薬	ビクトーザ皮下注 18mg	■	8,430 円/本	■	■
薬剤処方 関連費用	-	-	■ 円/ 年	■	■

略語: DPP4i: Dipeptidyl Peptidase 4 inhibitor、GLP-1: Glucagon-like peptide-1、SGLT2i: sodium glucose cotransporter 2 inhibitor、SU: Sulfonylurea、α-GI: α-glucosidase inhibitor.

4.2.3.2 分析対象集団 (d) の薬剤費用

分析対象集団 (d) を対象としたインスリン イコデクの臨床試験 ONWARDS 4 の日本人集団で処方されたインスリン イコデク及び比較対照技術のインスリン デグルデクの投与量及び併用薬の種類、処方割合をもとに薬剤費用を算出した。

なお、ONWARDS 4 試験では比較対照技術にインスリン グラルギン U100 を使用しているが、同様の対象集団の日本人集団のデータが存在しないため、ONWARDS 4 試験のインスリン グラルギン U100 の投与量をインスリン グラルギン U300 の投与量として使用した。

併用薬については、添付文書上の処方量を参照し、後発品を含め最も安価な薬価を参照した。

薬剤処方関連費用については、マンジャロの費用対効果評価で使用された基礎インスリンに対する初年度年間コスト（糖尿病教育入院を含まない）12,454 点（2022 年時）を算出した診療報酬項目の最新の診療報酬点数を用いて算出した。

表 4-30: 分析対象集団 (d) 薬剤費用

項目	製品名	処方量	値段	処方割合	合計 (年)
インスリン イコデク群					
インスリン イコデク	アウイクリ®注フ レックスタッチ 総量 300 単位	■	2,081 円/本 (ア ウイクリ注フレク スタッチ総量 300 単位の薬価を参 照)	■	■
インスリン アスパルト	インスリンアス パルト BS 注 100 単 位 /mLNR「サノフ イ」	■	213 円/本	■	■
メトホルミ ン	メトホルミン塩 酸塩 500mgM T錠	■	10.4 円/錠	■	■
SU	グリベンクラミド 2. 5mg錠	■	5.9 円/錠	■	■
SGLT2i	カナグル錠 100mg	■	149.9 円/錠	■	■
DPP4i	ビルダグリプチ ン錠 50mg「J G」	■	18.4 円/錠	■	■
チアゾリジ ンジオン	ピオグリタゾン 錠 15mg 「DSEP」	■	11.7 円/錠	■	■
α-GI	ボグリボース OD錠 0.2mg	■	10.4 円/錠	■	■

項目	製品名	処方量	値段	処方割合	合計(年)
グリニド	ミチグリニド Ca・OD錠 10mg「JG」	■	8.3円/錠	■	■
GLP-1受容体作動薬	ビクトーザ皮下注18mg	■	8,430円/本	■	■
薬剤処方関連費用	-	-	■円/年	■	■
比較対照技術群					
インスリン グラルギン U300	ランタスXR注 ソロスター	■	1,910円/本(ランタスXR注ソロスターの薬価を参照)	■	■
インスリン アスパルト	インスリンアスパルトBS注 100単位/mLNR「サノフィ」	■	213円/本	■	■
メトホルミン	メトホルミン塩酸塩500mg MT錠	■	10.4円/錠	■	■
SU	グリベンクラミド 2.5mg錠	■	5.9円/錠	■	■
SGLT2i	カナグル錠 100mg	■	149.9円/錠	■	■
DPP4i	ビルダグリプチン錠50mg「JG」	■	18.4円/錠	■	■
チアゾリジン ンジオン	ピオグリタゾン錠15mg 「DSEP」	■	11.7円/錠	■	■
α-GI	ボグリボース OD錠0.2mg	■	10.4円/錠	■	■

項目	製品名	処方量	値段	処方割合	合計 (年)
グリニド	ミチグリニド Ca・OD錠 10mg「JG」	■	8.3 円/錠	■	■
GLP-1 受 容体作動 薬	ビクトーザ皮下 注 18mg	■	8,430 円/本	■	■
薬剤処方 関連費用	-	-	■ 円/年	■	■

略語: DPP4i: Dipeptidyl Peptidase 4 inhibitor、GLP-1: Glucagon-like peptide-1、SGLT2i: sodium glucose cotransporter 2 inhibitor、SU: Sulfonylurea、 α -GI: α -glucosidase inhibitor.

4.2.3.4 糖尿病に関連する急性期イベント及び健康状態に係る費用

本モデルでは、すべての細小血管合併症及び冠状動脈性疾患が発生した患者に対し、イベント費用と健康状態に係る費用を設定することが可能である。但し、イベント費用は、イベント発生時に1度限り生じる費用であり（心筋梗塞及び脳卒中を除く）、健康状態に係る費用は各サイクルで発生する費用である。さらに、有害事象として、低血糖の治療にかかる費用を考慮した。有害事象についてはイベント費用のみ考慮した。

なお、本分析では合併症を疾患の性質に応じて、急性期イベントを伴う合併症及び合併症後のフォローアップ費用（健康状態に係る費用）と、急性期イベントではない状態に係る費用に区分し、急性期イベントを伴わないと仮定した合併症についてはイベント費用を考慮していない。

また、本分析に際しては、DeSCヘルスケア株式会社が管理する、後期高齢者のレセプトデータ及び定期健診データを含むレセプトデータを用いて費用分析を行った。本費用分析については別添9.4資料に詳述した。

本分析で考慮した、イベント費用、健康状態に係る費用及び有害事象費用を表4-31に示した。

表 4-31: 合併症に関連する費用

合併症	イベント費用	出典	健康状態に係る費用（年間）	出典
背景網膜症	■	仮定より	■	レセプトデータを用いた分析
増殖性網膜症	■	レセプトデータを用いた分析	■	レセプトデータを用いた分析
黄斑浮腫	■	仮定より	■	レセプトデータを用いた分析
黄斑浮腫 & 増殖性網膜症	■	レセプトデータを用いた分析	■	レセプトデータを用いた分析
重度視力障害	■	仮定より	■	レセプトデータを用いた分析
症候性神経障害	■	仮定より	■	レセプトデータを用いた分析
末梢動脈疾患	■	仮定より	■	レセプトデータを用いた分析

合併症	イベント費用	出典	健康状態に係る費用 (年間)	出典
下肢切断	■	レセプトデータを用いた分析	■	レセプトデータを用いた分析
微量アルブミン尿	■	仮定より	■	レセプトデータを用いた分析
顕性アルブミン尿	■	仮定より	■	レセプトデータを用いた分析
末期腎不全	■	仮定より	■	レセプトデータを用いた分析
虚血性心疾患	■	レセプトデータを用いた分析	■	レセプトデータを用いた分析
心筋梗塞 初発	■	レセプトデータを用いた分析	■	レセプトデータを用いた分析
心筋梗塞 (再発)	■	レセプトデータを用いた分析	■	心筋梗塞 初発と同じと仮定
脳卒中 初発	■	レセプトデータを用いた分析	■	レセプトデータを用いた分析
脳卒中 (再発)	■	レセプトデータを用いた分析	■	脳卒中 初発と同じと仮定
心不全	■	レセプトデータを用いた分析	■	レセプトデータを用いた分析
非重度の低血糖	■	仮定より	■	仮定より
重度の低血糖	■	リベルサス HTA (公的分析) より	■	仮定より

5. 分析結果

5.1 基本分析（費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析）の結果

分析対象集団 (a) 1 型糖尿病患者

・実施した分析

- 費用効果分析（増分費用効果比を算出する）
- 費用最小化分析（効果は同等として費用を比較する）
- その他（3.9 項に記述した通り、効果が劣ることから費用対効果分析は実施しない）

分析対象集団 (b) 2 型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者

・実施した分析

- 費用効果分析（増分費用効果比を算出する）
- 費用最小化分析（効果は同等として費用を比較する）
- その他

分析対象集団 (c) 2 型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者

・実施した分析

- 費用効果分析（増分費用効果比を算出する）
- 費用最小化分析（効果は同等として費用を比較する）
- その他

分析対象集団 (d) 2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者

・実施した分析

- 費用効果分析（増分費用効果比を算出する）
- 費用最小化分析（効果は同等として費用を比較する）
- その他（3.9 項に記述した通り、効果が劣ることから費用対効果分析は実施しない）

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比（ICER）

5.1.1.1 分析対象集団 (b) 2 型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者

基本分析の費用効果分析の結果を表 5-1 に示した。インスリン イコデクに対するインスリン グラルギン U300 の 1 例あたりの増分効果（QALY）は 0.039、増分費用は-28,415 円であり、インスリン イコデクはインスリン グラルギン U300 に対して、ドミナントな治療であった。それぞれの費用の内訳は表 5-2 に示した。

表 5-1: 分析対象集団(b) 分析結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
評価対象技術	14.484	0.039	19,086,832	-28,415	ドミナント
比較対照技術	14.445		19,115,247		

略語: ICER: Incremental cost-effectiveness ratio、QALY: Quality Adjusted Life Year.

表 5-2: 分析対象集団(b) 費用の内訳の詳細

	評価対象技術	比較対照技術
糖尿病治療薬剤	██████████	██████████
低血糖	██████████	██████████
眼疾患	██████████	██████████
下肢疾患	██████████	██████████
腎疾患	██████████	██████████
虚血性心疾患	██████████	██████████
心筋梗塞	██████████	██████████
脳卒中	██████████	██████████
心不全	██████████	██████████
費用合計	██████████	██████████

5.1.1.2 分析対象集団 (c) 2 型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がある患者

基本分析の費用効果分析の結果を表 5-3 に示した。インスリン イコデクに対するインスリン グラルギン U300 の 1 例あたりの QALY は 0.044、増分費用は 73,066 円であり、ICER は 1,670,627 円/QALY であった。それぞれの費用の内訳は表 5-4 に示した。

表 5-3: 分析対象集団(c) 分析結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
評価対象技術	13.605	0.044	18,511,268	73,066	1,670,627
比較対照技術	13.561		18,438,202		

略語: ICER: Incremental cost-effectiveness ratio、QALY: Quality Adjusted Life Year.

表 5-4: 分析対象集団(c) 費用の内訳の詳細

	評価対象技術	比較対照技術
糖尿病治療	██████████	██████████
低血糖	██████████	██████████
眼疾患	██████████	██████████
下肢疾患	██████████	██████████
腎疾患	██████████	██████████
虚血性心疾患	██████████	██████████
心筋梗塞	██████████	██████████
脳卒中	██████████	██████████
心不全	██████████	██████████
費用合計	██████████	██████████

5.1.1.3 分析対象集団 (d) 2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者

分析対象集団 (d) における費用最小化分析の結果を示す (表 5-5)。

██████████
██████████
██████████
██████████
██████████
██████████

表 5-5: 分析対象集団(d) 分析結果の要約

	1 年間	4 年間

	総医療費 (円)	総医療費 (円)	増分費用 (円)	費用最小化分析の結果
評価対象技術	248,439	993,757	17,455	費用増加
比較対照技術	244,075	976,302		

5.1.2 感度分析

本分析では、感度分析として分析ガイドラインに基づく一次元感度分析、シナリオ分析及び確率的感度分析を行った。分析に用いたパラメータ及び分析結果を以下に記載した。

一次元感度分析の各パラメータの変動範囲は、取得可能な場合は95% CIを使用し、95% CIが利用できない場合は各パラメータの値の±10%を変動範囲とした。なお、割引率については、分析ガイドラインに基づき費用、アウトカムともに0%から4%の範囲を変動範囲とした[16]。介入技術及び比較対照技術間で同じ治療効果（後治療費用も対象）を使用しているものに関しては、両群で同じ値が使用されることが原則であるため、一元感度分析及び確率的感度分析の対象外とした。

また、シナリオ分析として4.2.1.2項で説明したBoye et al. 2011の値を使用した1日1回の注射剤がQOL値を0.023減少させることを反映した分析を実施した[69]。

一次元感度分析及びシナリオ分析における各パラメータの変動範囲及びICERへの影響を表5-6、図5-1、表5-7に示した。

分析対象集団(b)

一次元感度分析の結果、ほとんどのパラメータの変動に対してICERは「ドミナント」のままであった。そのため、分析対象集団(b)におけるトルネードダイアグラムを割愛した。「ドミナント」ではない結果が得られたのは、介入群の切り替え前治療における年間コスト、比較群の切り替え前治療における年間コスト、比較群の切り替え前治療におけるHbA1cへの効果、介入群の切り替え前治療におけるHbA1cへの効果、及びベースラインHbA1c(%)という5つのパラメータのみであった。最も高いICERは、介入群の切り替え前治療における年間コストを上限値に設定した場合の1,937,714円/QALYであったが、この結果でもICERは500万円/QALYを下回った(表5-6)。

また、本分析では、各パラメータについてあらかじめ設定した確率分布から各パラメータの値をランダムに抽出することにより、1,000回のシミュレーションを実施してモデルの不確実性を評価

した。各パラメータを設定した根拠は表 5-6、及び別添表 9-16 を参照された。また、それぞれのパラメータに関する確率分布は正規分布と仮定した。

確率的感度分析の費用効果平面上にプロットした散布図を図 5-2 に示した。また、費用対効果受容曲線を図 5-4 に示した。シミュレーション結果は、増分 QALY が 0.03 - 0.05、増分費用が-10 万円 - 8 万円の範囲に分布しており、第 1 象限(効果もコストも増加)及び第 4 象限(効果は増加、コストは減少)に多くの点が集中していた。この分布は、介入が比較群に対して一貫して効果の増加をもたらすことを示しており、費用が増加するケースと減少するケースの両方が存在した。特に第 4 象限に位置する点の存在は、介入が「ドミナント」(費用が低く、効果が高い)となる可能性が示唆された。ICER の閾値を 500 万円/QALY とした場合には、インスリン イコデクが受容される確率は 100%であった。

分析対象集団(c)

一次元感度分析の結果、ICER に対する影響が大きかった上位 10 のパラメータをトルネードダイアグラムとして図 5-1 に示した。ICER に最も大きな影響を与えたパラメータは、介入群の切り替え前治療における年間コスト、比較群の切り替え前治療における年間コスト、比較群の切り替え前治療における HbA1c への効果、ベースラインの年齢 (歳)、UKPDS68 モデルにおける心不全係数 (ρ)、費用の割引率、ベースライン HbA1c (%)、UKPDS68 モデルにおける心不全係数 (λ)、効果の割引率、及び介入群の切り替え前治療における HbA1c への効果であった。いずれの結果でも ICER は 500 万円/QALY を下回っており、費用対効果の妥当性が示唆された。最も高い ICER は、介入群の切り替え前治療における年間コストを上限値に設定した場合の 3,865,869 円/QALY であったが、この値も閾値を超えることはなかった。

また、本分析では、各パラメータについてあらかじめ設定した確率分布から各パラメータの値をランダムに抽出することにより、1,000 回のシミュレーションを実施してモデルの不確実性を評価した。各パラメータを設定した根拠については表 5-7、及び別添表 9-17 を参照されたい。またそれぞれのパラメータの確率分布は正規分布と仮定した。

確率的感度分析の費用効果平面上にプロットした散布図を図 5-3 に示した。また、費用対効果受容曲線を図 5-5 に示した。シミュレーション結果は、増分 QALY が 0.03 - 0.06、増分費用が-5 万円 - 20 万円の範囲に分布しており、右上象限 (効果もコストも増加) に多くの点が集中していた。一部の点は左下象限 (効果もコストも低下) に位置しており、インスリン イコデクがドミナントとなるケースが存在する可能性が示唆された。ICER の閾値を 500 万円/QALY とした場合には、インスリン イコデクが受容される確率は 100%であった。

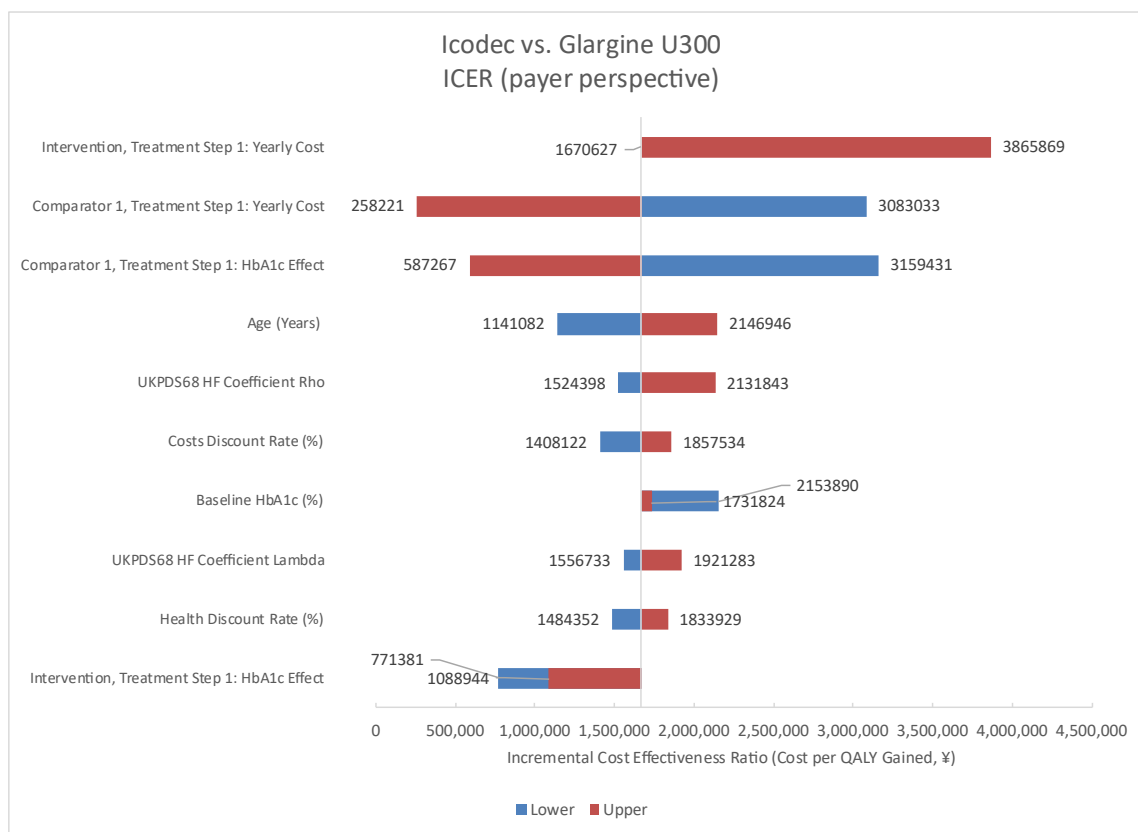
表 5-6: 一次元感度分析の結果の要約 分析対象集団(b)

基本分析					
インスリン イコデク vs. 比較対照技術 - 増分費用効果比	ドミナント				
一次元感度分析					
「ドミナント」ではない結果が得られたパラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲 (円/QALY)	
	下限	上限		パラメータの下限値を適用した場合	パラメータの上限値を適用した場合
介入群の切り替え前治療における年間コスト	■	■	10%の変動	ドミナント	1,937,714
比較群の切り替え前治療における年間コスト	■	■	10%の変動	1,813,076	ドミナント
比較群の切り替え前治療における HbA1c への効果	■	■	95%信頼区間	236,429	ドミナント
介入群の切り替え前治療における HbA1c への効果	■	■	95%信頼区間	ドミナント	210,681
ベースライン HbA1c(%)	■	■	10%の変動	47,755	ドミナント
介入技術、比較対照技術で共通の後治療のパラメータ					
切り替え後の基礎 - 追加インスリン療法における年間コスト	■	■	10%の変動	ドミナント	ドミナント

切り替え時の糖尿病治療薬の HbA1c への治療効果	■	■	10%の変動	ドミナント	ドミナント
シナリオ分析					
費用と効果の割引率	■	■	ガイドライン	ドミナント	ドミナント
Boye et al. 2011 の QOL 値 (1 日 1 回の注射剤が QOL 値を 0.023 減少させる)		■	Boye et al. 2011, -0.023		ドミナント

略語 : HbA1c: Hemoglobin A1c、ICER: Incremental cost-effectiveness ratio、QALY: Quality Adjusted Life Year.

図 5-1: 一次元感度分析: トルネードダイアグラム 分析対象集団(c)



略語 : HbA1c: Hemoglobin A1c、HF: Heart failure、ICER: Incremental cost-effectiveness ratio、QALY: Quality Adjusted Life Year.

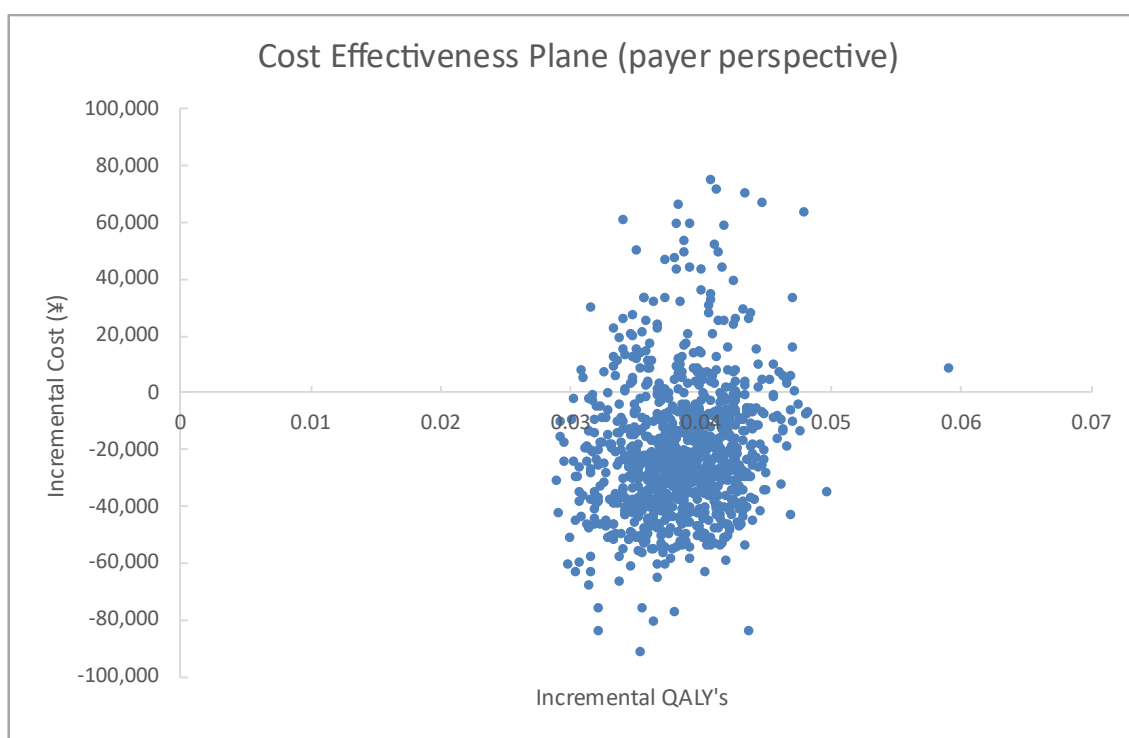
表 5-7: 一次元感度分析の結果の要約 分析対象集団(c)

基本分析					
インスリン イコデク vs. 比較対照技術 - 増分費用効果比	1,670,627 円/QALY				
一次元感度分析					
ICER への影響が最も大きかった上位 10 パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲 (円/QALY)	
	下限	上限		パラメータの下限値を適用した場合	パラメータの上限値を適用した場合
介入群の切り替え前治療における年間コスト	■	■	10%の変動	ドミナント	3,865,869
比較群の切り替え前治療における年間コスト	■	■	10%の変動	3,083,033	258,221
比較群の切り替え前治療における HbA1c への効果	■	■	95%信頼区間	3,159,431	587,267
ベースラインの年齢(歳)	■	■	10%の変動	1,141,082	2,146,946
UKPDS68 モデルにおける心不全係数(ρ)	■	■	95%信頼区間	1,524,398	2,131,843
費用の割引率	■	■	ガイドライン	1,408,122	1,857,534
ベースライン HbA1c(%)	■	■	10%の変動	2,153,890	1,731,824
UKPDS68 モデルにおける心不全係数(λ)	■	■	95%信頼区間	1,556,733	1,921,283
効果の割引率	■	■	ガイドライン	1,484,352	1,833,929
介入群の切り替え前治療における HbA1c への効果	■	■	95%信頼区間	771,381	1,088,944
介入技術、比較対照技術で共通の後治療のパラメータ					

切り替え後の基礎 - 追加インスリン療法 における年間コスト	■	■	10%の変動	2,176,575	1,164,679
切り替え時の糖尿病治療薬の HbA1c への治療 効果	■	■	10%の変動	1,601,361	1,738,386
シナリオ分析					
費用と効果の割引率	■	■	ガイドライン	1,251,116	2,039,106
Boye et al. 2011 の QOL 値 (1 日 1 回の注射 剤が QOL 値を 0.023 減少させる)		■	Boye et al. 2011, -0.023		1,825,044

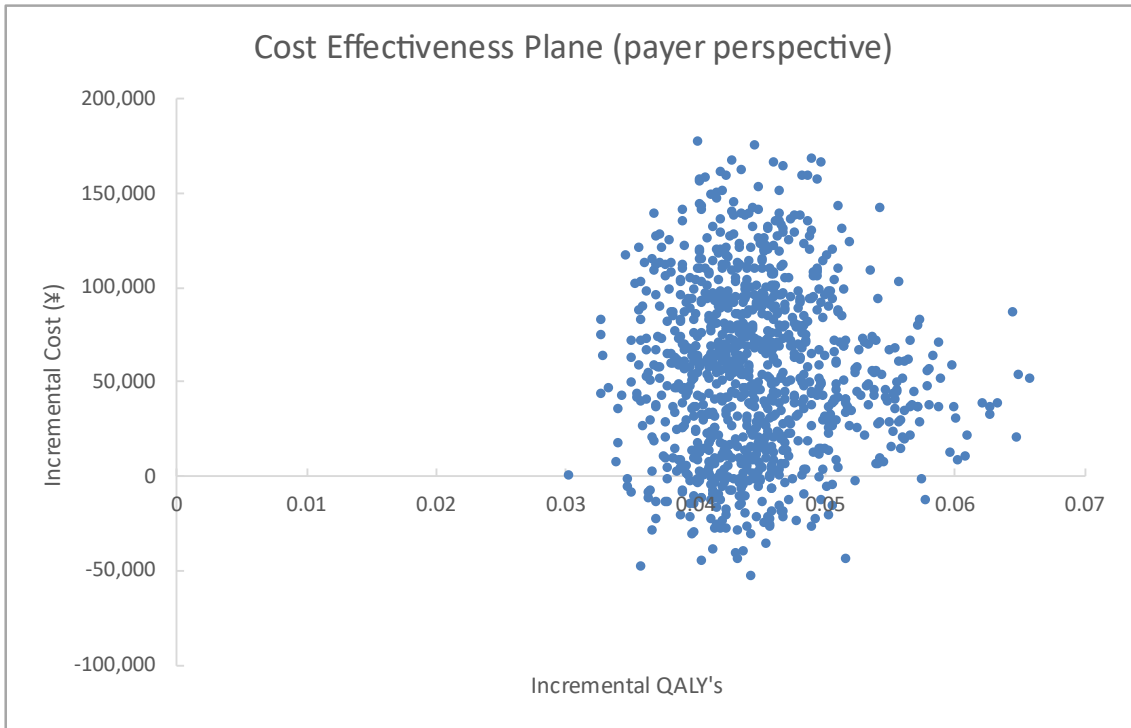
略語：HbA1c: Hemoglobin A1c、ICER: Incremental cost-effectiveness ratio、QALY: Quality Adjusted Life Year.

図 5-2: 費用効果平面の散布図 分析対象集団(b)



略語：QALY: Quality Adjusted Life Year.

図 5-3: 費用効果平面の散布図 分析対象集団(c)



略語: QALY: Quality Adjusted Life Year.

図 5-4: 費用効果受容曲線 分析対象集団(b)

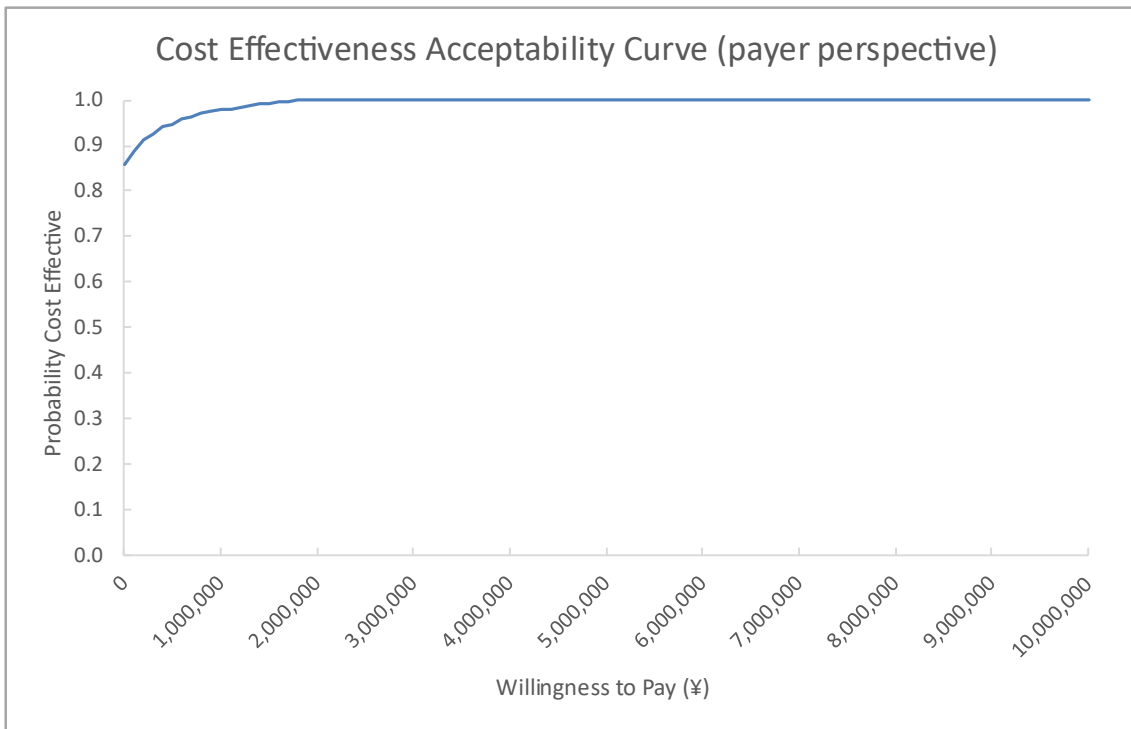
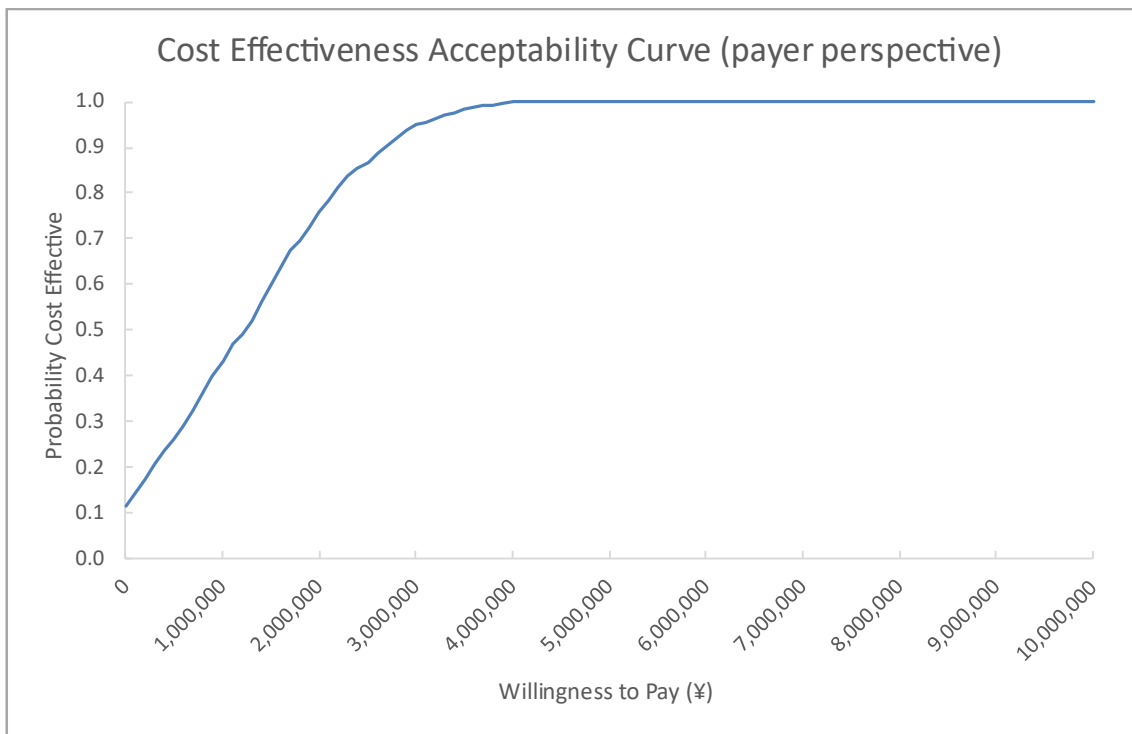


图 5-5: 費用効果受容曲線 分析対象集団(c)



項目	値	Reference
eGFR (ml/min/1.73m ²)	■	ノボノルディスク内部資料
有害事象 (人年あたり)		
非重度の低血糖	0.06	Lingvay et al. 2025
重度の低血糖	0.00	Lingvay et al. 2025

略語: BMI:Body mass index、CTR: Clinical Trial Report、eGFR:Estimated glomerular filtration rate、HbA1c:Hemoglobin A1c、HDL:High-density lipoprotein、HR:Heart rate、LDL:Low-density lipoprotein、TC:Total cholesterol、TG:Triglyceride、WBC:White blood cell.

表 5-9: シナリオ分析 分析対象集団 (c)で使用したパラメータ

項目	値	Reference
HbA1c への治療効果		
インスリン イコデク	-0.91	Lingvay et al. 2025
比較対照技術	-0.66	Lingvay et al. 2025
LDL コレステロール (mmol/L) への治療効果		
インスリン イコデク	■	ノボノルディスク内部資料
比較対照技術	■	ノボノルディスク内部資料
BMI への治療効果		
インスリン イコデク	■	ノボノルディスク内部資料
比較対照技術	■	ノボノルディスク内部資料
介入技術、比較対照技術で共通の治療効果		
治療切り替え時の糖尿病治療薬の HbA1c への治療効果	■	■ ■ ■ ■
収縮期血圧 (mmHg)	■	ノボノルディスク内部資料
拡張期血圧 (mmHg)	■	ノボノルディスク内部資料
総コレステロール (mmol/L)	■	ノボノルディスク内部資料
HDL コレステロール (mmol/L)	■	ノボノルディスク内部資料
TG (mmol/L)	■	ノボノルディスク内部資料
eGFR (ml/min/1.73m ²)	■	ノボノルディスク内部資料
有害事象 (人年あたり)		

項目	値	Reference
非重度の低血糖	0.17	Lingvay et al. 2025
重度の低血糖	0.00	Lingvay et al. 2025

略語: BMI: Body mass index、CTR: Clinical Trial Report、eGFR: Estimated glomerular filtration rate、HbA1c: Hemoglobin A1c、HDL: High-density lipoprotein、HR: Heart rate、LDL: Low-density lipoprotein、TC: Total cholesterol、TG: Triglyceride、WBC: White blood cell.

アジア集団の治療効果を用いた場合の ICER は分析対象集団 (b)でドミナント、分析対象集団 (c) で 1,039,535 円/QALY であった。

5.1.3 分析の妥当性の検討

本分析では専門組織 I で決定された分析枠組みに基づいて比較対照技術に分析対象集団 (a) および分析対象集団 (d) でインスリン グラルギン U300 + 追加インスリン製剤、分析対象集団 (b) および分析対象集団 (c)でインスリン グラルギン U300 が設定された。分析枠組みで記載された理由の通り、インスリン グラルギン U300 とインスリン デグルデクでは有効性、安全性の観点から両者に明確な差はないとされた。そのため、追加的有用性の検証についてはインスリン デグルデク及びインスリン グラルギン U300 の効果が同等であるとした。

分析対象集団 (b) におけるインスリン イコデクとインスリン グラルギン U300 の追加的有用性は、ONWARDS 3 試験の結果を用いて評価した。ONWARDS 3 試験では、インスリン イコデクとインスリン デグルデクを直接比較しており、主要アウトカムである 26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量はインスリン イコデクで-1.6%、インスリン デグルデクで-1.4%であった。ETD (Estimated treatment difference) は-0.2% (95% CI -0.3 - -0.1, p=0.002)と有意にインスリン イコデクが HbA1c を減少させた。

また、Lingvay et al. 2025 では ONWARDS 試験のアジア集団での結果を報告しているが、ONWARDS 3 試験では、26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量はインスリン イコデクで-1.39%、インスリン デグルデクで-1.11%であった。ETD は-0.29% (95% CI -0.53 - -0.04)と有意にインスリン イコデクが HbA1c を減少させており、全体集団と同様の傾向が示された [76]。

分析対象集団 (c) におけるインスリン イコデクとインスリン グラルギン U300 の追加的有用性は、ONWARDS 2 試験の結果を用いて評価した。ONWARDS 2 試験では、インスリン イコデクとインスリン デグルデクを直接比較しており、主要アウトカムである 26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量はインスリン イコデクで-0.93%、インスリン デグルデクで-0.71%で

あった。ETD は-0.22% (95% CI -0.37 - -0.08, $p=0.0028$) と有意にインスリン イコデクが HbA1c を減少させた。

また、Watada et al. 2024 では ONWARDS 2 試験の日本人集団の post-hoc 解析結果を報告しているが、26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量はインスリン イコデクで-0.83%、インスリン デグルデクで-0.89%であった [14]。ETD は 0.55% (95% CI -0.22 - 0.33) と点推定値でインスリン イコデクの劣る結果が報告されたが、サンプルサイズはインスリン イコデクで 51 例、インスリン デグルデクで 49 例と、全体集団の設計から比べると約 1/5 の規模で得られた結果であった。なお、当初予定されていた本試験に関する統計解析計画では地域、人種による層別ランダム化は想定されておらず、日本人集団の結果は予定解析外の結果である。結果について Watada et al. 2024 では、臨床的な効果や安全性は全体集団の傾向と一致しており、サンプルサイズが少ないために統計的な検定力が不足したと述べた [14]。

ONWARDS 3 試験同様、Lingvay et al. 2025 では ONWARDS 2 試験のアジア集団での結果を報告している。26 週時点のベースラインからの HbA1c 変化量はインスリン イコデクで-0.91%、インスリン デグルデクで-0.66%であった。ETD は-0.25% (95% CI -0.48 - -0.02)と有意にインスリン イコデクが HbA1c を減少させており、全体集団と同様の傾向が示されている [76]。

なお、アジア集団の治療効果を用いた分析結果においても ICER は分析対象集団 (b)でドミナント、分析対象集団 (c) で 1,039,535 円/QALY であった。どちらの集団においても ICER は 500 万円/QALY 以下であり結果の頑健性が示された。

本剤は従来の基礎インスリンが毎日投与するのに対し、週一回投与を可能にした画期的な製品である。また、本剤は「注射回数の減少による簡便性だけでなく、特に毎日の自己注射の管理が難しい高齢者に対して、週 1 回投与での治療が可能となり、患者や家族の治療負担が軽減すると期待される」ことから有用性加算が算定されている。そのため、モデルでは、連日投与の場合、投与期間全体 (分析対象集団 (b) では 3 年間では合計、分析対象集団 (c) では 2 年間では合計) として、QOL 値の減少を考慮した。注射頻度と QOL 値の関係については、Valentine et al. 2022 の SR を元に更新する形で SR を実施し (4.2.1 項参照)、研究を通して注射の連日投与は週 1 回投与よりも QOL 値が減少することが示された[68]。Stewart et al. 2024、Xie et al. 2024、Boye et al. 2011 では 2 型糖尿病患者を対象に統計的有意に注射の連日投与と週 1 回投与に QOL 値の差があることが示された [68, 72, 74]。

これらのエビデンスを参考としつつ、製造販売業者は、日本人の 2 型糖尿病患者の注射頻度と QOL 値の関係を、リアルワールドエビデンスを使用して調査した (4.2.1.3 項参照)。結果として、注射の連日投与と週 1 回投与で [] の平均値の差があることが示された。分析ガイドラ

インでは、日本語版 EQ-5D-5L を用いて収集したもの、また日本における対象者本人が回答したものの使用すると推奨されているため、この [REDACTED] を基本分析で使用する事とした [16]。なお、統計的な有意差に関する検定については、サンプルサイズが少ないため実施困難と考えられた (Boye et al. 2011 で報告された SD の 0.158 を使用した場合、当該サンプルサイズの [REDACTED])。

一方で 4.2.1 項に記載の通り、シナリオ分析では Boye et al. 2011 の結果を使用し、ICER を算出した [69]。結果として、分析対象集団 (b) ドミナント、分析対象集団 (c) 1,825,044 円/QALY と、どちらの集団においても 500 万円/QALY を示しており結果の頑健性が示された。

費用分析については本費用分析結果と過去に糖尿病患者に対して推定された類似の合併症に係る費用 (Fukuda et al. (2016) [77]、リベルサス HTA (公的分析) [78]、Ishii et al. (2018) [79]、マンジャロ HTA (企業分析) [80]、Kamae et al. (2015) [81]、Eguchi et al. (2022) [82]) を比較した。本費用分析で推定された費用は、急性期イベント費用については過去の研究と概ね整合的であった。

[REDACTED]

QOL 値については、同じ 2 型糖尿病患者に対しての費用対効果評価としてマンジャロの報告書が報告されている [24]。この費用対効果分析結果に使用された QOL 値は公的分析のレビューを受け、専門組織で受理されたものである。当該モデルの QOL 値に関しては、QOL 値として利用可能な場合はマンジャロの企業分析報告書から利用することとした。また、その他の QOL 値と

して採用した Takahara et al. 2018 は日本人の糖尿病患者（2型糖尿病患者 93.1%）を対象とした EQ-5D-5L の QOL 値を報告した研究であり、分析ガイドラインが定める QOL 値の優先度においてもグレードの高いエビデンスと言える [16]。

感度分析の結果について、一元感度分析及びシナリオ分析においても分析対象集団 (b) 及び分析対象集団 (c) の結果ともに ICER が 500 万円以下を下回っており、基本分析の頑健性が確認された。また確率的感度分析の結果でも分析対象集団 (b) 及び分析対象集団 (c) ともに、ICER の閾値を 500 万円/QALY とした場合には、インスリン イコデクが受容される確率は 100%であった。

5.1.4 分析結果の解釈

費用対効果分析の結果の解釈を表 5-11、表 5-12、表 5-13 に要約した。

表 5-11: 分析結果の解釈 分析対象集団 (b)

分析対象集団	2 型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者
比較対照技術	インスリン グラルギン U300
ICER の基準値	■ 通常の品目 □ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<p>■ ドミナント</p> <p>□ 効果が同等、かつ費用が削減</p> <p>□ 効果が同等、かつ費用が同等</p> <p>□ 200 万円/QALY 未満</p> <p>□ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満)</p> <p>□ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満)</p> <p>□ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満)</p> <p>□ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上)</p> <p>□ 効果が同等 (あるいは劣り)、かつ費用が増加</p> <p>その他 ()</p>

そのように判断した理由	基本分析の結果、インスリン イコデクはインスリン グラルギン U300 に対して、ドミナントな治療であった。さらに、一次元感度分析及び確率的感度分析の結果でも一貫してインスリン イコデクの費用対効果の妥当性は保持されているため。
-------------	--

略語：ICER: Incremental cost-effectiveness ratio、QALY: Quality Adjusted Life Year.

表 5-12: 分析結果の解釈 分析対象集団 (c)

分析対象集団	2 型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者
比較対照技術	インスリン グラルギン U300
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input checked="" type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等 (あるいは劣り)、かつ費用が増加 その他 ()
そのように判断した理由	基本分析の結果、ICER は 1,670,627 円/QALY であった。さらに、一次元感度分析及び確率的感度分析の結果でも一貫してインスリン イコデクの費用対効果の妥当性は保持されているため。

略語：ICER: Incremental cost-effectiveness ratio、QALY: Quality Adjusted Life Year.

表 5-13: 分析結果の解釈 分析対象集団 (d)

分析対象集団	2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者
--------	-----------------------------------

比較対照技術	インスリン グラルギン U300 + 追加インスリン製剤
ICER の基準値	■ 通常の品目 □ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満 <input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) <input type="checkbox"/> 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) <input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等 (あるいは劣り) 、かつ費用が増加 その他 ()
そのように判断した理由	NMA の結果よりインスリン イコデクはインスリン グラルギン U300 に追加的有用性がないと示された。また、費用最小化分析の結果インスリン イコデクはインスリン グラルギン U300 より費用増加すると示された。

略語： ICER: Incremental cost-effectiveness ratio、NMA: Network meta-analysis、QALY: Quality Adjusted Life Year.

5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]

本分析では、分析対象集団 (a)についてはアウトカムが比較対照技術と比べて劣ると判断され、費用対効果の分析は実施しないとなったことから、分析対象集団 (b) 、(c)及び(d) の価格調整率の重みを検討した。

インスリン イコデクは、インスリン治療歴のない患者、基礎インスリンからの切り替え、基礎-追加インスリン療法の切り替えと、複数の切り替えの選択肢が存在する。また、切り替えに関してはすべての患者が対象となるわけではなく、アドヒアランスの問題、有害事象、医師、患者選好に応じて最適な切り替えが臨床的に実施されている。そのため、レセプトデータなどで患者割合を算出するだけでは、上記切り替えの実態を価格調整率の重みに反映できない。

そのため、製造販売業者では、インスリン イコデクに関する切り替えの実態を把握する目的とし

て、① [redacted]
 [redacted]
 [redacted] 合致する医師 [redacted] 名に対し [redacted] にインターネット調査を実施した（調査詳細は [redacted] を参照）。
 [redacted] 名うちインスリン イコデクの処方経験がある医師は [redacted] 名であった。そのうち回答が得られた [redacted] 名から直近 1 か月間に診療したインスリン イコデク処方中の 2 型糖尿病患者の新規、切り替え導入の内訳に関する質問に回答を得た。[redacted] 名の医師によって、質問の条件に一致する患者 [redacted] 名を基にしたインスリン イコデクを新規導入した患者割合は 58.0%¹ であり、基礎インスリンからインスリン イコデク切への切り替えは 30.8%² であった。また、基礎-追加インスリン療法における基本インスリンからインスリン イコデクへの切り替えは 11.2%³ であった。
 これらの患者割合を分析対象集団 (b) と分析対象集団 (c)、分析対象集団 (d) の割合として使用した。価格調整率の重みを表 5-14 に示す。

注 1: 経口血糖降下薬からのインスリン新規導入、週 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬注射剤からのインスリン新規導入、薬物未実施の方に対するインスリン新規導入の合計

注 2: 基礎インスリン療法からの切り替え、持続型インスリン製剤と GLP-1 受容体作動薬の配合注からの切り替え

注 3: 強化インスリン療法における基礎インスリン製剤の切り替え

表 5-14: 価格調整率の重み

分析対象集団	比較対照技術	ICER (円/QALY)	価格調整係数 (β)	医師調査によって算出した価格調整率
(b) 2 型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者	インスリン グラルギン U300	ドミナント	1.5	58.0%
(c) 2 型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者		1,670,627	1.25	30.8%
(d) 2 型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者	インスリン グラルギン U300 + 追加イン	費用増加	0.1	11.2%

分析対象集団	比較対照 技術	ICER (円/QALY)	価格 調整係数 (β)	医師調査によっ て算出した価格 調整率
	スリン製 剤			
合計	-	-	-	100%

ICER: Incremental cost-effectiveness ratio、QALY: Quality adjusted life year.

5.1.6 価格の引き上げ【該当する場合のみ】

(1) 価格引き上げの条件への該当性

本剤は分析集団(b)及び(c)において価格引き上げの条件に該当するため、以下に理由を示す。

(1-1) 分析対象集団(b)

本剤の分析対象集団(b)は「薬価算定の基準について」に示される、ドミナントの品目における価格引き上げの条件に該当する。

価格引き上げの条件（「薬価算定の基準について」別表 13、2(1)②イ i)

価格調整時点において、次の(一)及び(二)のいずれにも該当する品目 1.5

- (一) 対象品目の効果が比較対照技術に対し増加または同等であることが、メタ解析及びシステマティックレビューを除く臨床試験により示されていること。
- (二) 対象品目の薬理作用等が比較対照技術と著しく異なること。

条件(一)への該当性:

ONWARDS 3 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 回投与及びインスリン デグルデク 1 日 1 回投与の有効性及び安全性の検討を比較検討した試験である。

主要評価項目である HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量において、イコデク群で-1.6% (-17.2mmol/mol)、デグルデク群で-1.4% (-14.9mmol/mol)であり、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 ($P < 0.0001$) 及び優越性 ($P < 0.002$) が示された。(ETD, -0.2%; 95% CI, -0.3 - -0.1)

以上より、本剤の効果が比較対照技術に対し増加または同等であることが、臨床試験により示さ

れている、といえる。

条件(二)への該当性:

本剤は、週 1 回の皮下投与で基礎インスリン必要量を 1 週間にわたって安全に補充することを目的として開発された、作用が長時間持続する新規のインスリンアナログであり、インスリン製剤では世界初の週 1 回製剤である。

糖尿病治療の主要な目的は、糖尿病合併症を未然に防ぐために血糖値を正常化する、あるいは正常に近づけることである。国際的な推奨事項(米国糖尿病学会(ADA)を含む)によると、HbA1c が 7%未満であれば血糖マネジメントが良好とされている。糖尿病患者における大血管合併症及び細小血管合併症の発症や進行のリスクを低減するためには、低い HbA1c 値を維持することが極めて重要である [85]。実際には、2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者がこの目標値を達成するのは難しく、インスリン治療へのアドヒアランスが不良で目標値を達成していない糖尿病患者が全体の約 3 分の 1 に達する [26, 85-88]。インスリン治療へのアドヒアランスの程度が HbA1c 低下の重要な予測因子であることが示されている。十分な血糖マネジメントが得られない場合には、糖尿病による合併症及び併存疾患(複数の細小血管合併症及び大血管合併症を含む)のリスクが高まる。Diabetes Control and Complications Trial では、血糖マネジメントの強化により 35~70%以上の糖尿病患者において糖尿病網膜症(視力を脅かす病変を含む)、糖尿病腎症及び糖尿病神経障害の発症及び進行を効果的に遅らせることができることが示された [89]。複数の治療法があるにもかかわらず、多くの患者において血糖マネジメントの最適化は依然として困難である

基礎インスリン治療を必要とする糖尿病患者では、基礎インスリン治療の負担が大きい。治療や日常生活に関して様々な配慮が必要であることに加えて、血糖マネジメントを維持するために毎日という多くの注射を行う必要がある。基礎インスリンのみで治療中の 2 型糖尿病患者では、従来、1 日 1 回以上の注射が必要であった。基礎-追加インスリン療法で治療中の 2 型糖尿病患者又は 1 型糖尿病患者では、注射回数はさらに増え、1 日 4 回以上となる(基礎インスリンを 1 回以上及び追加インスリンを 3 回以上)。頻回注射が必要な複雑な治療は、2 型糖尿病におけるインスリン導入の障壁となる可能性があり、患者や医師の負担となっている [26]。治療における過度な負担は治療アドヒアランスの低下や臨床的転帰の不良、併存疾患、入院の増加、死亡など、負のスパイラルを引き起こす可能性があるが、注射回数が多いインスリン治療の負担によって、血糖マネジメントが不良であるにもかかわらずインスリン導入が遅れることが少なくない [90, 91]。

このため、より簡便かつ効果の高い糖尿病治療に対するアンメットメディカルニーズが存在する。週 1 回の投与であれば基礎インスリンの注射回数は少なくとも 1 年間に 365 回から約 52 回に減る。適切な血糖マネジメントを得るためには十分なアドヒアランスが必要であり、週 1 回の基礎インスリンは多くの患者や医師のニーズに沿った治療法になりうる。

本剤は、インスリン製剤で初めての週 1 回投与製剤である。

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

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



本剤はこの画期的な新しい作用機序により世界初の週 1 回インスリンの製剤化を可能にしたものであって、連日投与の基礎インスリン製剤と比較して注射回数を減らすことにより、治療の負担が軽減し、患者のアドヒアランスが向上することで結果として臨床的転帰を改善することが期待される [64, 92]。本剤の臨床試験で、本剤投与後 1 週間にわたって作用が持続することが確認され、国際共同第 III 相試験の成績等から 2 型糖尿病患者及び 1 型糖尿病患者それぞれにおける有効性が示された。

本剤の審査報告書上における機構見解においても、次のような評価がなされている。

「臨床的位置付けについて、インスリン療法において注射回数の減少による治療負担の軽減が期待されることから、週 1 回投与のインスリン製剤は、1 型糖尿病患者を含め、インスリン療法が適応となる患者に対する新たな治療選択肢として求められているものとする。」

さらに、この特性により薬価算定時には次のような理由から有用性加算(治療方法の改善)が認められた。

「本剤は、週 1 回投与の持効型インスリンであり、比較薬と比べて注射頻度の減少による患者負担の軽減が期待される」

以上のことを総合的に考慮すると、本剤の画期的かつ新たな作用機序により、血糖マネジメントの改善のため長年待ち望まれた週1回投与インスリンの製剤化を実現した点で、本剤の薬理作用等は比較対照技術を含む既存のインスリン製剤と著しく異なる、ということができる。

(1-2) 分析対象集団(c)

本剤の分析対象集団(c)は「薬価算定の基準について」に示される ICER が 200 万円/QALY 未満の品目における価格引き上げの条件に該当する。

価格引き上げの条件（「薬価算定の基準について」、別表 13、2(1)②ア i）

ICER が 200 万円/QALY 未満の品目であって、価格調整時点において、次の(一)及び(二)のいずれにも該当するもの 1.25

(一) 対象品目に係るメタ解析及びシステムチックレビューを除く臨床研究が、次のいずれにも該当すること。

(ア) 対象品目に係る新規の臨床研究に関する論文が、impact factor（Clarivate analytics 社の“ InCites JournalCitation Reports”により提供されている impact factor をいう。）の平均値（当該論文の受理又は論文掲載時から過去5年間の平均値）が 15.0 を超える学術誌に原著論文として受理されていること。ただし、他の条件をすべて満たすものの、「impact factor が 15.0 を超える」という条件について、疾患領域の特性等により満たすことが困難な場合は、査読を受けた英文の原著論文であり、専門組織で議論し、論文が十分、科学的に妥当であると判断される場合には、当該条件を満たすものとみなす。

(イ) 当該論文を受理した学術誌が、レビュー雑誌又は創刊 10 年以内の学術誌でないこと。

(ウ) 当該臨床研究において、比較対照技術より効果が増加することが、日本人を含む集団において統計学的に示されていること。

(二) 対象品目の薬理作用等が比較対照技術と著しく異なること。

本剤の分析対象集団(c)において、上記のいずれの条件にも該当すると考えられる理由を、以下のように説明する。

条件(一)への該当性:

ONWARDS2 試験は、基礎インスリンで治療中の、日本人を含む成人 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／非併用下での本剤の効果及び安全性をインスリン デグルデクと比較した本剤の第 3 相臨床試験である。本試験の結果論文は以下である。

Philis-Tsimikas A et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2023;11(6):414-425

掲載誌である The Lancet Diabetes & Endocrinology の InCites JournalCitation Reports におけるインパクトファクター(2025 年 8 月時点確認)は 41.8 である。

本試験の主要評価項目である HbA1c の低下量について、インスリン デグルデク群と比較し、本剤群の投与後 26 週において、統計的に有意な低下が認められた。群差の推定値[95%信頼区間]は、 $-0.22[-0.37; -0.08]$ であり、インスリン デグルデクに対する本剤の非劣性及び優越性が検証された(それぞれ $p < 0.0001$ 及び $p = 0.0028$)。

以上より、本剤の臨床試験は条件(一)の(ア)、(イ)、(ウ)すべてを満たしており、条件に該当する。

条件(二)への該当性:

(1-1)に述べた、分析対象集団(b)の条件(二)への該当性の根拠に同じ。

(2) 価格引上げ後の条件への該当性

(2-1)分析対象集団(b)

価格調整による引上げ額(ドミナントの場合)については、以下の上限が定められている。

価格調整による引上げ額の上限 (「薬価算定の基準について」、別表 13、2(1)①)

②イの場合において、価格調整による引上げ額については、

- 価格調整前の価格の 10%を上回らない額、かつ
- 対象品目の比較対照技術と比較した当該分析対象集団における患者 1 人当たりの費用削減額について、価格調整後の価格で算出する費用削減額が価格調整前の価格で算出する費用削減額の 2 分の 1 に相当する額を下回らない額

本剤の分析対象集団(b)における価格調整後の価格は、2,112 円であって、引上げ額は 31 円

(= 2112 - 2081)で価格調整前の価格の 1.5%にあたることから、価格調整前の価格の 10%を下回っている。

また、価格調整後の価格である 2,112 円を用いて改めて分析対象集団 b における費用対効果を分析したところ、ドミナントの結果が得られ、価格調整後の費用削減額は 25,303 円となった。患者 1 人あたりの費用削減額は 5.1.1 に示したように 28,415 円であって、その 2 分の 1 は 14207.5 円であることから、価格調整後の価格で算出する費用削減額の 25,303 円は、この値を下回っていない。

よって、価格調整後の価格である 2,112 円は、上記の 2 つの上限のいずれにも該当せず、適切な価格調整後の価格である、といえる。

(2-2)分析対象集団(c)

価格調整による引上げ額(ICER200 万円/QALY 未満の場合)については、以下の上限が定められている。

価格調整による引上げ額の上限 (「薬価算定の基準について」、別表 13、2(1)①)

②Ai の場合において、価格調整による引き上げ額については、

- 価格調整前の価格の 5%を上回らない額、かつ
- 分析対象集団の ICER が 200 万円/QALY 以下となる額

本剤の分析対象集団(c)における価格調整後の価格は、2,097 円であって、引上げ額は 16 円 (= 2097 - 2081)で価格調整前の価格の 0.8%にあたることから、価格調整前の価格の 5%を下回っている。

また、価格調整後の価格である 2,097 円を用いて改めて分析対象集団 c における費用対効果を分析したところ、ICER は 1,861,816 円/QALY となり、200 万円/QALY を下回った。

よって、価格調整後の価格である 2,097 円は、上記の 2 つの上限のいずれにも該当せず、適切な価格調整後の価格である、といえる。

5.2 公的介護費や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]5.3 その他の分析 [該当

する場合のみ]

該当しない

6. 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft Excel	Office 365	NNPL_Icodec_分析対象集団 (b)_20250808_v1.0	電子メール
		NNPL_Icodec_分析対象集団 (b)_20250808_v1.0_PSA	
		NNPL_Icodec_分析対象集団 (c)_20250808_v1.0	
		NNPL_Icodec_分析対象集団 (c)_20250808_v1.0_PSA	
		NNPL_Icodec_分析対象集団 (b)_20250808_v1.0	

7. 実施体制

該当なし

8. 参考文献

1. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard MIS, et al. Once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec as part of a basal-bolus regimen in individuals with type 1 diabetes (ONWARDS 6): a phase 3a, randomised, open-label, treat-to-target trial. *The Lancet*. 2023;402(10413):1636-47.
2. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard M, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Degludec in Type 1 Diabetes: Onwards 6. *Canadian journal of diabetes*. 2023;Vol.47(7):S99-S100p.
3. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard MIS, et al. Efficacy and safety of once-weekly insulin icodec versus oncedaily insulin degludec in type 1 diabetes: ONWARDS 6. *Diabetologia*. 2023;66:S7-S8.
4. Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard M, et al. EFFICACY AND SAFETY OF ONCE-WEEKLY INSULIN ICODEC VERSUS ONCE-DAILY INSULIN DEGLUDEC IN TYPE 1 DIABETES: ONWARDS 6. *Canadian Journal of Cardiology*. 2023;39(10):S128-S9.
5. Lingvay I, Asong M, Desouza C, Gourdy P, Kar S, Vianna A, et al. Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes: The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(3):228-37.
6. Bajaj HS, Asbjornsdottir B, Bari TJ, Begtrup K, Vilsboll T, Rosenstock J. Once-weekly insulin icodec compared with daily basal insulin analogues in type 2 diabetes: Participant-level meta-analysis of the ONWARDS 1-5 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2024;26(9):3810-20.
7. Li Y, Kar S, Li C, Liu M, Luan Z, Yuan G, et al. Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Degludec in Insulin-Naive Chinese Participants with Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of ONWARDS 3. *Diabetes Therapy Research, Treatment and Education of Diabetes and Related Disorders*. 2025;16(4):685-99.
8. Belal H, Gandhi GY. In T2DM uncontrolled with noninsulin glucose-lowering agents, weekly icodec reduced HbA1c vs. daily degludec at 26 wk. *Annals of internal medicine*. 2023;Vol.176(10):JC112p.
9. Lingvay I, Asong M, Desouza C, Gourdy P, Kar S, Vianna A, et al. Better

- glycaemic control with once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in adults with insulin-naïve type 2 diabetes (ONWARDS 3). *Diabetologia*. 2023;66:2023-10.
10. Lingvay I, Asong M, Desouza C, Goldenberg R, Gourdy P, Kar S, et al. BETTER GLYCEMIC MANAGEMENT WITH ONCE-WEEKLY INSULIN ICODEC VERSUS ONCE-DAILY INSULIN DEGLUDEC IN INSULIN-NAÏVE TYPE 2 DIABETES (ONWARDS 3). *Canadian journal of diabetes*. 2023;Vol.47(7):S117p.
 11. Lingvay I, Asong M, Desouza C, Gourdy P, Kar S, Vianna AG, et al. Better Glycemic Control with Once-Weekly Insulin Icodec vs. Once-Daily Insulin Degludec in Insulin-Naïve Type 2 Diabetes (ONWARDS 3). *Diabetes*. 2023;72:2023-06.
 12. Lingvay I, Asong M, Desouza C, Goldenberg R, Gourdy P, Kar S, et al. BETTER GLYCEMIC MANAGEMENT WITH ONCE-WEEKLY INSULIN ICODEC VERSUS ONCE-DAILY INSULIN DEGLUDEC IN INSULIN-NAÏVE TYPE 2 DIABETES (ONWARDS 3). *Canadian Journal of Cardiology*. 2023;39(10):S147-S8.
 13. Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E, Jia T, Rosenstock J, Stachlewska K, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin degludec in individuals with basal insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 2): a phase 3a, randomised, open label, multicentre, treat-to-target trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023;11(6):414-25.
 14. Watada H, Asbjörnsdóttir B, Nishida T, Nishimura R, Yamamoto Y, Yamauchi T, et al. Efficacy and safety of once-weekly insulin icodec versus once-daily basal insulin in Japanese individuals with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the ONWARDS 1, 2 and 4 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2024;26(12):5882-95.
 15. Correction to *Lancet Diabetes Endocrinol* 2023; 11: 414-25. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(7):e9.
 16. 保健医療経済評価研究センター. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024 年度版. 2024.
 17. Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, Lane W, Matos ALS, Murthy S, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-

- target, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2023;401(10392):1929-40.
18. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes care*. 2014;37(10):2755-62.
 19. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Copley-Merriman C, Maier W, et al. Model of complications of NIDDM. II. Analysis of the health benefits and cost-effectiveness of treating NIDDM with the goal of normoglycemia. *Diabetes Care*. 1997;20(5):735-44.
 20. Eastman RC, Javitt JC, Herman WH, Dasbach EJ, Zbrozek AS, Dong F, et al. Model of complications of NIDDM. I. Model construction and assumptions. *Diabetes Care*. 1997;20(5):725-34.
 21. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia*. 2004;47(10):1747-59.
 22. Tanaka S, Langer J, Morton T, Hoskins N, Wilkinson L, Tanaka-Mizuno S, et al. Developing a health economic model for Asians with type 2 diabetes based on the Japan Diabetes Complications Study and the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9(1).
 23. Takahara M, Katakami N, Shiraiwa T, Abe K, Ayame H, Ishimaru Y, et al. Evaluation of health utility values for diabetic complications, treatment regimens, glycemic control and other subjective symptoms in diabetic patients using the EQ-5D-5L. *Acta Diabetol*. 2019;56(3):309-19.
 24. 日本イーライリリー株式会社. マンジャロ皮下注(チルゼパチド)に関する費用対効果評価 2023. https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2212/C2H2212_Company.pdf.
 25. Hosomura N, Malmasi S, Timerman D, Lei VJ, Zhang H, Chang L, et al. Decline of insulin therapy and delays in insulin initiation in people with uncontrolled diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2017;34(11):1599-602.
 26. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, Schumm-Draeger PM. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med*. 2012;29(5):682-9.
 27. Matsuhisa M, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese adults

- with type 1 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 1). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(4):375-83.
28. Ratner RE, Gough SCL, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(2):175-84.
29. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2016;18(4):366-74.
30. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
31. Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, Jódar E, Liang B, Lingvay I, et al. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(4):297-308.
32. Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, Lane W, Matos ALSA, Murthy S, et al. Switching to once-weekly insulin icodec versus once-daily insulin glargine U100 in individuals with basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2023;401(10392):1929-40.
33. Bajaj HS, Aberle J, Davies M, Donatsky AM, Frederiksen M, Yavuz DG, et al. Once-Weekly Insulin Icodec With Dosing Guide App Versus Once-Daily Basal Insulin Analogues in Insulin-Naive Type 2 Diabetes (ONWARDS 5) : A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2023;176(11):1476-85.
34. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H, Andersen TH, et al. Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat-to-target trial. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2084-90.
35. Fulcher G, Mehta R, Fita EG, Ekelund M, Bain SC. Efficacy and Safety of IDegAsp Versus BIAsp 30, Both Twice Daily, in Elderly Patients with Type 2 Diabetes: Post Hoc Analysis of Two Phase 3 Randomized Controlled BOOST

- Trials. Diabetes Ther. 2019;10(1):107-18.
36. National Library of Medicine. Comparison of NN5401 With Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes (BOOST™) 2018. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01009580>.
 37. Yang W, Ma J, Hong T, Liu M, Miao H, Peng Y, et al. Efficacy and safety of insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Chinese adults with type 2 diabetes: a phase III, open-label, 2: 1 randomized, treat-to-target trial. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2019;21(7):1652-60.
 38. National Library of Medicine. Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart and BIAsp 30 in Subjects With Type 2 Diabetes (BOOST) 2019. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02762578>.
 39. Kaneko S, Chow F, Choi DS, Taneda S, Hirao K, Park Y, et al. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: a 26-week, randomised, treat-to-target trial. Diabetes Research and Clinical Practice. 2015;107(1):139-47.
 40. National Library of Medicine. A Pan Asian Trial Comparing Efficacy and Safety of NN5401 and Biphasic Insulin Aspart 30 in Type 2 Diabetes (BOOST™) 2018. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01059812>.
 41. Taneda S, Hyllested-Winge J, Gall MA, Kaneko S, Hirao K. Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 twice daily in insulin-experienced Japanese subjects with uncontrolled type 2 diabetes: Subgroup analysis of a Pan-Asian, treat-to-target Phase 3 Trial. J Diabetes. 2017;9(3):243-7.
 42. National Library of Medicine. Comparison of a New Formulation of Insulin Glargine With Lantus in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Basal Plus Mealtime Insulin (EDITION I) 2022. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01499082>.
 43. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, Bergenstal RM, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, et al. Efficacy and Safety of Flexible Versus Fixed Dosing Intervals of Insulin Glargine 300 U/mL in People with Type 2 Diabetes. Diabetes Technol Ther. 2016;18(4):252-7.
 44. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2

- diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(9):835-42.
45. Roussel R, d'Emden MC, Fisher M, Ampudia-Blasco FJ, Stella P, Bizet F, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes switching from twice-daily basal insulin to once-daily insulin glargine 300 U/mL or insulin glargine 100 U/mL (EDITION 1 and EDITION 2 subgroup analysis). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):448-52.
 46. Aso Y, Takada Y, Tomotsune K, Chiba Y, Matsumura M, Jojima T, et al. Comparison of insulin degludec (IDeg)/insulin Aspart (IAsp) co-formulation therapy twice-daily with free combination of GLP-1 receptor agonist liraglutide plus insulin degludec in Tochigi: IDEAL trial. *International journal of clinical practice.* 2021;75(4):e13734.
 47. ASO Y, JOJIMA T, SAKURAI S, IJIMA T, TOMARU T, USUI I. 2186-PUB: Comparison of Insulin Degludec (IDeg)/Insulin Aspart (IAsp) Coformulation Therapy Twice Daily with Free Combination of GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide plus Insulin Degludec in Tochigi: IDEAL Trial. *Diabetes.* 2020;69(Supplement_1).
 48. Aso Y SM, Jojima T, Iijima T, Tomaru T, Usui I. Comparison of insulin degludec/insulin aspart co-formulation therapy twice-daily with free combination of liraglutide plus IDeg. *DIABETOLOGIA.* 2020;63(1):S333-S4.
 49. Belal H, Gandhi GY. In uncontrolled T2DM treated with a basal-bolus insulin regimen, weekly icodec was noninferior to daily glargine for HbA1c at 26 wk. *Annals of internal medicine.* 2023;Vol.176(8):JC94p.
 50. Mathieu C BH, Lane W, Matos AL, Murthy S, Stachlewska K, Rosenstock J. DTM 2022 Abstracts. *Journal of Diabetes Science and Technology.* 2023;17(2):533-5.
 51. Nicola B, Mathieu C, Asbjornsdottir B, Bajaj HS, Lane W, Murthy S, et al. Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Glargine U100 in Combination with Bolus Insulin in Individuals with Type 2 Diabetes on Basal-Bolus Regimens (ONWARDS 4). *Diabetologie und stoffwechsel.* 2023;18:2023-05.
 52. Rodriguez P, Breslaw N, Xiao H, Bena J, Jenkins K, Isaacs D, et al. De-intensification of basal-bolus therapy by replacing prandial insulin with once-weekly subcutaneous semaglutide in individuals with well-controlled type 2

- diabetes: A single-centre, open-label randomised trial (TRANSITION-T2D). *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2025;27(2):642-51.
53. Dias S WN, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011. p. 98.
 54. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014;37(10):2755-62.
 55. Bagust A, Hopkinson PK, Maier W, Currie CJ. An economic model of the long-term health care burden of Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001;44(12):2140-55.
 56. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, et al. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1193-9.
 57. Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Oida K, Yamasaki Y, et al. Serum level of triglycerides is a potent risk factor comparable to LDL cholesterol for coronary heart disease in Japanese patients with type 2 diabetes: subanalysis of the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3448-56.
 58. Ampudia-Blasco FJ, Rossetti P, Ascaso JF. Basal Plus Basal-Bolus Approach in Type 2 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2011;13(S1):S-75-S-83.
 59. 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2024. 日本糖尿病学会, editor: 南江堂; 2024.
 60. Davis HA SE, Cryer PE, et al. Hypoglycemia During Therapy of Diabetes. [Updated 2024 Jul 7] 2024. Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al., editors. Endotext [Internet]
- South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Table 1. [Classification of Hypoglycemia in Diabetes ()].
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279100/table/hypoglycm-thrpy-diab.T.classification_of/.

61. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jørgensen CB, Gundgaard J, Bøgelund M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2013;11(1):90.
62. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013;56(9):1925-33.
63. 遠藤 弘, 高橋 光, 浦木 健, 齋藤 理, 菅原 ち, 勝田 聡, et al. 糖尿病網膜症の有病率と危険因子の検討. *日本視機能看護学会誌*. 2019;4:1-4.
64. Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, Bruhn D, Best JH. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13(2):144-9.
65. Bellary S, Barnett AH. Insulin icodec: evolution or revolution in diabetes therapy? *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023;11(6):379-80.
66. Chong K, Chang JK-J, Chuang L-M. Recent advances in the treatment of type 2 diabetes mellitus using new drug therapies. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*. 2024;40(3):212-20.
67. Polonsky W, Benamar M, Carstensen L, Davies M, Meller Donatsky A, Franek E, et al. Improved treatment satisfaction with once-weekly insulin icodec compared with once-daily basal insulin in individuals with type 2 diabetes: An analysis of patient-reported outcomes and participant interviews from ONWARDS 2 and 5 and a physician survey from ONWARDS 1. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024;217:111885.
68. Valentine W, Norrbacka K, Boye KS. Evaluating the Impact of Therapy on Quality of Life in Type 2 Diabetes: A Literature Review of Utilities Associated with Treatment-Related Attributes. *Patient Relat Outcome Meas*. 2022;13:97-111.
69. Boye KS, Matza LS, Walter KN, Van Brunt K, Palsgrove AC, Tynan A. Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. *The European Journal of Health Economics*. 2011;12(3):219-30.
70. Rajan N, Boye KS, Gibbs M, Lee YJ, Davey P, Ball M, et al. Utilities for Type 2 Diabetes Treatment-Related Attributes in a South Korean and Taiwanese Population. *Value in Health Regional Issues*. 2016;9:67-71.
71. Matza LS, Cutts KN, Stewart KD, Norrbacka K, García-Pérez LE, Boye KS.

- Health state utilities associated with treatment process for oral and injectable GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes. *Qual Life Res.* 2021;30(7):2033-43.
72. Stewart KD, Matza LS, Schapiro D, Boye K, Gelsey F. PCR88 Patient Preferences and Health State Utilities Associated With Frequency of Basal Insulin Administration for Type 1 and Type 2 Diabetes. *Value in Health.* 2024;27(12):S521-S2.
73. McEwan P, Baker-Knight J, Ásbjörnsdóttir B, Yi Y, Fox A, Wyn R. Disutility of injectable therapies in obesity and type 2 diabetes mellitus: general population preferences in the UK, Canada, and China. *Eur J Health Econ.* 2023;24(2):187-96.
74. Xie S, Liu X, Wu J. PCR263 Health Utility Decrement of Treatment-Related Attributes for Type 2 Diabetes Patients in China. *Value in Health.* 2024;27(6):S345.
75. Medilead. 大規模患者データベース Medilead MarketPlace 2025. <https://www.medi-l.com/landing/>.
76. Lingvay I, Bache JK, Desouza CV, Fragão-Marques M, Navarria A, Shaikh SS, et al. Efficacy and Hypoglycemia Profile of Once-weekly Insulin Icodec vs Once-daily Comparators Across Demographic Subgroups. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2025:dgaf168.
77. Fukuda H, Ikeda S, Shiroywa T, Fukuda T. The Effects of Diagnostic Definitions in Claims Data on Healthcare Cost Estimates: Evidence from a Large-Scale Panel Data Analysis of Diabetes Care in Japan. *Pharmacoeconomics.* 2016;34(10):1005-14.
78. 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター. [C2H2007] セマグルチド(リベルサス). <https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2007.html>.
79. Ishii H, Madin-Warburton M, Strizek A, Thornton-Jones L, Suzuki S. The cost-effectiveness of dulaglutide versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Japan. *J Med Econ.* 2018;21(5):488-96.
80. 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター. [C2H2212] チルゼパチド (マンジヤロ). <https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2212.html>.
81. Kamae I, Hashimoto Y, Koretsune Y, Tanahashi N, Murata T, Phatak H, et al. Cost-effectiveness Analysis of Apixaban against Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in Japan. *Clin Ther.* 2015;37(12):2837-51.

82. Eguchi S, Morita Y, Mitani H, Kanegasaki A, Iwasaki K, Yoshikawa T, et al. Burden of Repeated Hospitalizations on Patients with Heart Failure: An Analysis of Administrative and Claims Data in Japan. *Drugs Real World Outcomes*. 2022;9(3):377-89.
83. Fukuda H, Ikeda S, Shiroywa T, Fukuda T. The Effects of Diagnostic Definitions in Claims Data on Healthcare Cost Estimates: Evidence from a Large-Scale Panel Data Analysis of Diabetes Care in Japan. *PharmacoEconomics*. 2016;34(10):1005-14.
84. Nishimura R, Kato H, Kisanuki K, Oh A, Hiroi S, Onishi Y, et al. Treatment patterns, persistence and adherence rates in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan: a claims-based cohort study. *BMJ Open*. 2019;9(3):e025806.
85. Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2017;41(Supplement_1):S1-S159.
86. Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. *Int J Clin Pract*. 2010;64(12):1705-11.
87. Donnelly LA, Morris AD, Evans JM. Adherence to insulin and its association with glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Qjm*. 2007;100(6):345-50.
88. Wood JR, Miller KM, Maahs DM, Beck RW, DiMeglio LA, Libman IM, et al. Most youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange Clinic Registry do not meet American Diabetes Association or International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes clinical guidelines. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2035-7.
89. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
90. Ali SN, Dang-Tan T, Valentine WJ, Hansen BB. Evaluation of the Clinical and Economic Burden of Poor Glycemic Control Associated with Therapeutic Inertia in Patients with Type 2 Diabetes in the United States. *Adv Ther*. 2020;37(2):869-82.
91. Hauber AB, Johnson FR, Sauriol L, Lescrauwaet B. Risking health to avoid injections: preferences of Canadians with type 2 diabetes. *Diabetes Care*.

2005;28(9):2243-5.

92. Jain AB, Ali A, Gorgojo Martínez JJ, Hramiak I, Kavia K, Madsbad S, et al. Switching between GLP-1 receptor agonists in clinical practice: Expert consensus and practical guidance. *Int J Clin Pract.* 2021;75(2):e13731.

9. 別添

別添 9.1. 使用した検索式

初回 SR

別添表 9-1: Search strategy for Embase <1980 to 2021 Week 38>

Accessed on: 30/9/2021

No	Search string	Hits
1	exp diabetes mellitus/	1,026,141
2	diabet\$. ti,ab.	1,000,226
3	mellitu\$. ti,ab.	296,693
4	IDDM.ti,ab.	7,885
5	MODY.ti,ab.	2,352
6	NIDDM.ti,ab.	8,045
7	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab.	51,923
8	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab.	36,902
9	((matury or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	505
10	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	338,090
11	or/3-10	531,986
12	exp Diabetes Insipidus/	12,765
13	insipid\$.ti,ab.	9,656
14	or/12-13	14,238
15	1 or 11	1,090,907
16	15 or (2 not (14 not 11))	1,205,185
17	exp non-insulin dependent diabetes mellitus/	283,388
18	(Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	252,654
19	((adult or ketosis-resistant or matur* or late or non-insulin depend* or noninsulin depend* or non-insulin* or slow or stable or "type 2" or "type II" or lipoatrophic) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	268,967
20	("niddm" or "t2dm"). ti,ab.	51,430
21	or/17-20	349,951

22	16 or 21	1,205,208
23	exp long-acting insulin/	2,033
24	insulin derivative/ or ((basal or long-act* or long act*) adj3 insulin*).ti,ab.	18,902
25	exp insulin glargine/	11,116
26	((insulin adj2 glargine*) or glargine* or abasria or lantus or to?jeo or abasaglar or Lantus OptiClik Cartridge or Lantus Solostar Pen or basaglar or hoe901 or hoe 901 or lantus solostar or "ly 2963016" or "ly2963016" or optisulin or trujeo or IGLar U100 or IGLar U300).ti,ab.	6,085
27	exp insulin degludec/	1,788
28	(degludec* or tresiba or "IDeg" or "nn 1250" or "nn1250").ti,ab.	1,563
29	exp insulin detemir/	3,919
30	((insulin* adj2 detemir*) or detemir* or insulin detemir recombinant or levemir or levemir flexpen or levemir flectouch or levemir innolet or levemir penfill or "nn 304" or "nn304").ti,ab.	1,912
31	icodec.mp.	28
32	or/23-31	28,157
33	Clinical Trial/	1,005,398
34	Randomized Controlled Trial/	673,265
35	controlled clinical trial/	464,003
36	multicenter study/	301,067
37	Phase 3 clinical trial/	56,385
38	Phase 4 clinical trial/	4,474
39	exp RANDOMIZATION/	92,009
40	Single Blind Procedure/	43,791
41	Double Blind Procedure/	185,022
42	Crossover Procedure/	68,065
43	PLACEBO/	357,842
44	randomi?ed controlled trial\$.tw.	266,687
45	rct.tw.	43,495
46	random*.tw.	1,694,126

47	single blind\$.tw.	27,280
48	double blind\$.tw.	216,405
49	((treble or triple) adj blind\$).tw.	1,394
50	placebo\$.tw.	325,794
51	Prospective Study/	713,533
52	or/33-51	3,296,463
53	Case Study/	80,893
54	case report.tw.	450,455
55	Editorial.pt.	692,579
56	Letter.pt.	1,159,856
57	Note.pt.	866,206
58	or/53-57	3,234,374
59	exp animal/ not (exp human/ and exp animal/)	4,460,406
60	58 or 59	7,629,413
61	52 not 60	2,950,255
62	22 and 32 and 61	7,360
63	limit 62 to english language	7,105
64	limit 63 to conference abstracts	2,532
65	limit 64 to yr="2019 -Current"	344
66	63 not 64	4,573
67	65 or 66	4,917

略語: IDDM:Insulin dependent diabetes mellitus、IDeg:Insulin Degludec、
 IGlar:Insulin Glargine、MODY:Maturity-onset diabetes of the young、
 NIDDM:Non-insulin dependent diabetes mellitus、T1DM:Type 1 diabetes mellitus、
 T2DM:Type 2 diabetes mellitus、RCT:Randomized controlled trial.

**別添表 9-2: Search strategy for Medline: Ovid MEDLINE(R) and Epub
 Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed
 Citations and Daily <1946 to 2021 Week 38> Accessed on: 30/9/2021**

No	Search string	Hits
1	exp Diabetes Mellitus/	455,730
2	diabet\$.ti,ab.	683,414
3	mellitu\$.ti,ab.	207,755

4	IDDM.ti,ab.	6,863
5	MODY.ti,ab.	1,363
6	NIDDM.ti,ab.	6,942
7	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab.	29,176
8	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab.	31,270
9	((matury or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	394
10	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	218,887
11	or/3-10	358,600
12	exp Diabetes Insipidus/	8,065
13	insipid\$.ti,ab.	9,132
14	12 or 13	11,365
15	1 or 11	578,673
16	15 or (2 not (14 not 11))	740,509
17	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	146,645
18	(Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	163,644
19	((adult or ketosis-resistant* or matur* or late or non-insulin depend* or noninsulin depend* or non-insulin* or slow or stable* or "type 2" or "type II" or lipoatrophic) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	178,002
20	("niddm" or "t2dm").ti,ab.	31,772
21	or/17-20	218,818
22	16 or 21	740,530
23	exp Insulin, Long Acting/	4,263
24	((basal or long-act* or long act*) adj3 insulin*).ti,ab.	9,267
25	exp Insulin Glargine/	2,022
26	((insulin adj2 glargine*) or glargine* or abasria or lantus or to?jeo or abasaglar or Lantus OptiClik Cartridge or Lantus Solostar Pen or basaglar or hoe901 or hoe 901 or lantus solostar or "ly 2963016" or "ly2963016" or optisulin or trujeo or IGlAr U100 or IGlAr U300).ti,ab.	2,868
27	(degludec* or tresiba or "IDeg" or "nn 1250" or "nn1250").ti,ab.	689

28	exp Insulin Detemir/	567
29	((insulin* adj2 detemir*) or detemir* or insulin detemir recombinant or levemir or levemir flexpen or levemir flextouch or levemir innolet or levemir penfill or "nn 304" or "nn304").ti,ab.	943
30	icodec.mp.	9
31	or/23-30	12,673
32	Randomized Controlled Trials as Topic/	148,633
33	randomized controlled trial/	545,235
34	Random Allocation/	105,945
35	Double Blind Method/	167,391
36	Single Blind Method/	30,941
37	clinical trial/	531,221
38	clinical trial, phase i.pt.	22,405
39	clinical trial, phase ii.pt.	35,916
40	clinical trial, phase iii.pt.	19,143
41	clinical trial, phase iv.pt.	2,192
42	controlled clinical trial.pt.	94,436
43	randomized controlled trial.pt.	545,235
44	multicenter study.pt.	304,579
45	clinical trial.pt.	531,221
46	exp Clinical Trials as topic/	364,225
47	or/32-46	1,461,898
48	(clinical adj trial\$.tw.	412,572
49	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	183,220
50	PLACEBOS/	35,687
51	placebo\$.tw.	229,037
52	random\$.tw.	1,256,727
53	(allocated adj2 random\$.tw.	35,436
54	or/48-53	1,623,170
55	47 or 54	2,358,311
56	22 and 31 and 55	3,177

略語: IDDM:Insulin dependent diabetes mellitus、IDeg:Insulin Degludec、

IGlar:Insulin Glargine, MODY:Maturity-onset diabetes of the young,
 MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line,
 NIDDM:Non-insulin dependent diabetes mellitus, T1DM:Type 1 diabetes mellitus,
 T2DM:Type 2 diabetes mellitus.

別添表 9-3: Search strategy for Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) Accessed on: 30/9/2021

No	Search string	Hits
1	exp Diabetes Mellitus/	33,241
2	diabet\$.ti,ab.	100,752
3	mellitu\$.ti,ab.	30,594
4	IDDM.ti,ab.	592
5	MODY.ti,ab.	30
6	NIDDM.ti,ab.	1,089
7	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab.	8,127
8	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab.	3,875
9	((matury or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	24
10	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	50,945
11	or/3-10	64,360
12	exp Diabetes Insipidus/	73
13	insipid\$.ti,ab.	136
14	12 or 13	160
15	1 or 11	73,086
16	15 or (2 not (14 not 11))	103,437
17	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	18,847
18	(Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	42,600
19	((adult or ketosis-resistant* or matur* or late or non-insulin depend* or noninsulin depend* or non insulin* or slow or stable* or "type 2" or "type II" or lipoatrophic) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	44,057
20	("niddm" or "t2dm").ti,ab.	8,286

21	or/17-20	48,050
22	16 or 21	103,438
23	exp Insulin, Long-Acting/	1,297
24	((basal or long-act* or long act*) adj3 insulin*).ti,ab.	3,341
25	exp Insulin Glargine/	0
26	((insulin adj2 glargine*) or glargine* or abasria or lantus or to?jeo or abasaglar or Lantus OptiClik Cartridge or Lantus Solostar Pen or basaglar or hoe901 or hoe 901 or lantus solostar or "ly 2963016" or "ly2963016" or optisulin or trujeo or IGLar U100 or IGLar U300).ti,ab.	2,775
27	(degludec* or tresiba or "IDeg" or "nn 1250" or "nn1250").ti,ab.	827
28	exp Insulin Detemir/	0
29	((insulin* adj2 detemir*) or detemir* or insulin detemir recombinant or levemir or levemir flexpen or levemir flextouch or levemir innolet or levemir penfill or "nn 304" or "nn304").ti,ab.	662
30	icodec.mp.	24
31	or/23-30	5,566
32	22 and 31	5,052

略語:IDDM:Insulin dependent diabetes mellitus、IDeg:Insulin Degludec、
IGlar:Insulin Glargine、MODY:Maturity-onset diabetes of the young、
NIDDM:Non-insulin dependent diabetes mellitus、T1DM:Type 1 diabetes mellitus、
T2DM:Type 2 diabetes mellitus.

2 回目 SR

別添表 9-4: Search strategy for Embase <October 2021-December 2022> Accessed on: 23/12/2022

No	Search string	Hits
1	exp diabetes mellitus/	11,64,758
2	diabet\$.ti,ab.	11,26,297

3	mellitu\$.ti,ab.	3,35,078
4	IDDM.ti,ab.	7,962
5	MODY.ti,ab.	2,669
6	NIDDM.ti,ab.	8,078
7	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab.	61,036
8	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab.	38,578
9	((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	563
10	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	3,77,988
11	or/3-10	5,96,223
12	exp Diabetes Insipidus/	14,856
13	insipid\$.ti,ab.	11,279
14	or/12-13	16,577
15	1 or 11	12,35,760
16	15 or (2 not (14 not 11))	13,63,344
17	exp non-insulin dependent diabetes mellitus/	3,18,171
18	(Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	2,83,193
19	((adult or ketosis-resistant or matur* or late or noninsulin depend* or noninsulin depend* or noninsulin* or slow or stable or "type 2" or "type II" or lipoatrophic) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	3,00,825
20	("niddm" or "t2dm").ti,ab.	59,407
21	or/17-20	3,90,980
22	16 or 21	13,63,372
23	exp long-acting insulin/	2,254
24	insulin derivative/ or ((basal or long act* or long act*) adj3 insulin*).ti,ab.	20,667
25	exp insulin glargine/	12,092
26	((insulin adj2 glargine*) or glargine* or abasria or lantus or to?jeo or abasaglar or Lantus OptiClik Cartridge or Lantus Solostar Pen or basaglar or hoe901 or hoe 901 or lantus solostar or "ly 2963016" or "ly2963016" or optisulin or trujeo or IGLar U100 or IGLar U300).ti,ab.	6,591

27	exp insulin degludec/	2,083
28	(degludec* or tresiba or "IDeg" or "nn 1250" or "nn1250").ti,ab.	1,805
29	exp insulin detemir/	4,179
30	((insulin* adj2 detemir*) or detemir* or insulin detemir recombinant or levemir or levemir flexpen or levemir flextouch or levemir innolet or levemir penfill or "nn 304" or "nn304").ti,ab.	1,996
31	icodec.mp.	59
32	or/23-31	30,942
33	Clinical Trial/	10,63,215
34	Randomized Controlled Trial/	7,57,776
35	controlled clinical trial/	4,67,776
36	multicenter study/	3,58,923
37	Phase 3 clinical trial/	66,565
38	Phase 4 clinical trial/	5,198
39	exp RANDOMIZATION/	97,853
40	Single Blind Procedure/	49,664
41	Double Blind Procedure/	2,04,526
42	Crossover Procedure/	73,119
43	PLACEBO/	3,95,146
44	randomi?ed controlled trial\$.tw.	3,09,694
45	rct.tw.	51,021
46	random*.tw.	18,97,237
47	single blind\$.tw.	30,603
48	double blind\$.tw.	2,39,669
49	((treble or triple) adj blind\$).tw.	1,742
50	placebo\$.tw.	3,58,652
51	Prospective Study/	8,32,302
52	or/33-51	36,87,015
53	Case Study/	94,625
54	case report.tw.	5,13,757
55	Editorial.pt.	7,52,375
56	Letter.pt.	12,75,650

57	Note.pt.	9,14,535
58	or/53-57	35,32,540
59	exp animal/ not (exp human/ and exp animal/)	50,88,015
60	58 or 59	85,48,516
61	52 not 60	33,10,122
62	22 and 32 and 61	7,981
63	limit 62 to (english or japanese)	7,725
64	limit 63 to dd=20211001-20221231	194
65	limit 63 to dc=20211001-20221231	494
66	limit 63 to em=202140-202252	459
67	64 or 65 or 66	533
68	limit 67 to conference abstracts	161
69	67 not 68	372

略語:IDDM:Insulin dependent diabetes mellitus、IDeg:Insulin Degludec、
 IGlar:Insulin Glargine、MODY:Maturity-onset diabetes of the young、
 NIDDM:Non-insulin dependent diabetes mellitus、T1DM:Type 1 diabetes mellitus、
 T2DM:Type 2 diabetes mellitus、RCT:Randomized controlled trial.

別添表 9-5: Search strategy for Medline: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <October 2021-December 2022> Accessed on: 21/12/2022

No	Search string	Hits
1	exp diabetes mellitus/	4,95,765
2	diabet\$.ti,ab.	7,45,370
3	mellitu\$.ti,ab.	2,27,858
4	IDDM.ti,ab.	6,887
5	MODY.ti,ab.	1,497
6	NIDDM.ti,ab.	6,954
7	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab.	35,052
8	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab.	31,633
9	((maturity or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	421

10	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	2,42,117
11	or/3-10	3,92,647
12	exp Diabetes Insipidus/	8,293
13	insipid\$.ti,ab.	9,538
14	or/12-13	11,803
15	1 or 11	6,25,863
16	15 or (2 not (14 not 11))	8,03,840
17	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	1,65,541
18	(Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	1,82,205
19	((adult or ketosis-resistant or matur* or late or noninsulin depend* or noninsulin depend* or noninsulin* or slow or stable or "type 2" or "type II" or lipoatrophic) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	1,96,804
20	("niddm" or "t2dm").ti,ab.	37,017
21	or/17-20	2,40,375
22	16 or 21	8,03,864
23	exp Insulin, Long-Acting/	4,506
24	((basal or long act* or long act*) adj3 insulin*).ti,ab.	9,696
25	exp insulin glargine/	2,185
26	((insulin adj2 glargine*) or glargine* or abasria or lantus or to?jeo or abasaglar or Lantus OptiClik Cartridge or Lantus Solostar Pen or basaglar or hoe901 or hoe 901 or lantus solostar or "ly 2963016" or "ly2963016" or optisulin or trujeo or IGlAr U100 or IGlAr U300).ti,ab.	3,052
27	(degludec* or tresiba or "IDeg" or "nn 1250" or "nn1250").ti,ab.	784
28	exp insulin detemir/	579
29	((insulin* adj2 detemir*) or detemir* or insulin detemir recombinant or levemir or levemir flexpen or levemir flextouch or levemir innolet or levemir penfill or "nn 304" or "nn304").ti,ab.	980
30	icodec.mp.	13
31	or/23-30	13,279

32	Randomized Controlled Trials as Topic/	1,59,899
33	randomized controlled trial/	5,84,891
34	Random Allocation/	1,06,900
35	Double Blind Method/	1,74,061
36	Single Blind Method/	32,430
37	clinical trial/	5,36,877
38	clinical trial, phase i.pt.	24,527
39	clinical trial, phase ii.pt.	39,133
40	clinical trial, phase iii.pt.	21,290
41	clinical trial, phase iv.pt.	2,381
42	controlled clinical trial.pt.	95,158
43	randomized controlled trial.pt.	5,84,891
44	multicenter study.pt.	3,29,623
45	clinical trial.pt.	5,36,877
46	exp Clinical Trials as topic/	3,79,771
47	or/32-46	15,46,816
48	(clinical adj trial\$.tw.	4,61,601
49	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	1,94,171
50	PLACEBOS/	35,924
51	placebo\$.tw.	2,42,701
52	random\$.tw.	13,84,411
53	(allocated adj2 random\$.tw.	38,984
54	or/48-53	17,82,835
55	47 or 54	25,44,963
56	22 and 31 and 55	3,375
57	limit 56 to (english or japanese)	3,224
58	limit 57 to dt=20211001-20221231	174
59	limit 57 to ed=20211001-20221231	204
60	58 or 59	265

略語: IDDM:Insulin dependent diabetes mellitus、IDeg:Insulin Degludec、
 IGlar:Insulin Glargine、MODY:Maturity-onset diabetes of the young、
 MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line、
 NIDDM:Non-insulin dependent diabetes mellitus、T1DM:Type 1 diabetes mellitus、

T2DM:Type 2 diabetes mellitus.

別添表 9-6: Search strategy for Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) <October 2021-December 2022> Accessed on: 21/12/2022

No	Search string	Hits
1	exp diabetes mellitus/	35,829
2	diabet\$.ti,ab.	1,04,695
3	mellitu\$.ti,ab.	31,820
4	IDDM.ti,ab.	591
5	MODY.ti,ab.	33
6	NIDDM.ti,ab.	1,120
7	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab.	8,549
8	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab.	3,909
9	((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	12
10	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	53,365
11	or/3-10	67,106
12	exp Diabetes Insipidus/	76
13	insipid\$.ti,ab.	132
14	or/12-13	156
15	1 or 11	76,474
16	15 or (2 not (14 not 11))	1,07,578
17	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	20,385
18	(Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	44,645
19	((adult or ketosis-resistant or matur* or late or noninsulin depend* or noninsulin depend* or noninsulin* or slow or stable or "type 2" or "type II" or lipoatrophic) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	46,001
20	("niddm" or "t2dm").ti,ab.	8,712
21	or/17-20	50,254
22	16 or 21	1,07,578

23	exp Insulin, Long-Acting/	2,101
24	((basal or long act* or long act*) adj3 insulin*).ti,ab.	3,278
25	exp insulin glargine/	1,255
26	((insulin adj2 glargine*) or glargine* or abasria or lantus or to?jeo or abasaglar or Lantus OptiClik Cartridge or Lantus Solostar Pen or basaglar or hoe901 or hoe 901 or lantus solostar or "ly 2963016" or "ly2963016" or optisulin or trujeo or IGlar U100 or IGlar U300).ti,ab.	2,919
27	(degludec* or tresiba or "IDeg" or "nn 1250" or "nn1250").ti,ab.	941
28	exp insulin detemir/	285
29	((insulin* adj2 detemir*) or detemir* or insulin detemir recombinant or levemir or levemir flexpen or levemir flextouch or levemir innolet or levemir penfill or "nn 304" or "nn304").ti,ab.	718
30	icodec.mp.	54
31	or/23-30	5,824
32	limit 31 to yr="2021 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	544
33	remove duplicates from 32	537

略語: IDDM:Insulin dependent diabetes mellitus、IDeg:Insulin Degludec、IGlar:Insulin Glargine、MODY:Maturity-onset diabetes of the young、NIDDM:Non-insulin dependent diabetes mellitus、T1DM:Type 1 diabetes mellitus、T2DM:Type 2 diabetes mellitus.

別添表 9-7: Search strategy for ICHUSHI Accessed on: 27/12/2022

No	Search string	Hits
1	糖尿病/TH or 糖尿病-1 型/TH or 糖尿病-2 型/TH or 糖尿病/TA	362,475
2	Insulin/TH or Insulins/TH or Insulin/TA or インスリン/TA	104,240
3	"Insulin Glargine"/TH or "Insulin Glargine"/TA or インスリンゲラルギン/TA	2,613
4	" Insulin Degludec"/TH or " Insulin Degludec"/TA or インスリンデグルデク/TA	436

5	" Insulin Detemir"/TH or " Insulin Detemir"/TA or インスリンデテ ミル/TA	136
6	#2 or #3 or #4 or #5	104,240
7	#1 and #6	61,312
8	(#7) and ((FT=Y) AB=Y (PT=症例報告・事例除く) AND (PT=原著論 文,会議録除く) RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験 CK=ヒ ト)	353
9	(#8) and (LA=日本語)	187

3 回目 SR

別添表 9-8: Search strategy for Embase <January 2023-February 2025>

Accessed on: 28/2/2025

No	Search string	Hits
1	exp diabetes mellitus/	1,374,092
2	diabet\$.ti,ab.	1,282,427
3	mellitu\$.ti,ab.	385,178
4	IDDM.ti,ab.	8,076
5	MODY.ti,ab.	3,130
6	NIDDM.ti,ab.	8,148
7	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab.	75,542
8	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab.	39,785
9	((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	637
10	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	435,436
11	or/3-10	681,341
12	exp Diabetes Insipidus/	16,780
13	insipid\$.ti,ab.	12,425
14	or/12-13	18,543
15	1 or 11	1,447,362
16	15 or (2 not (14 not 11))	1,587,382
17	exp non-insulin dependent diabetes mellitus/	397,308

18	(Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	328,622
19	((adult or ketosis-resistant or matur* or late or non-insulin depend* or noninsulin depend* or non-insulin* or slow or stable or "type 2" or "type II" or lipoatrophic) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	346,917
20	("niddm" or "t2dm").ti,ab.	72,115
21	or/17-20	473,049
22	16 or 21	1,587,413
23	exp long-acting insulin/	2,573
24	insulin derivative/ or ((basal or long-act* or long act*) adj3 insulin*).ti,ab.	22,763
25	exp insulin glargine/	13,754
26	((insulin adj2 glargine*) or glargine* or abasria or lantus or to?jeo or abasaglar or Lantus OptiClik Cartridge or Lantus Solostar Pen or basaglar or hoe901 or hoe 901 or lantus solostar or "ly 2963016" or "ly2963016" or optisulin or trujeo or IGlAr U100 or IGlAr U300).ti,ab.	7,339
27	exp insulin degludec/	2,695
28	(degludec* or tresiba or "IDeg" or "nn 1250" or "nn1250").ti,ab.	2,210
29	exp insulin detemir/	4,639
30	((insulin* adj2 detemir*) or detemir* or insulin detemir recombinant or levemir or levemir flexpen or levemir flextouch or levemir innolet or levemir penfill or "nn 304" or "nn304").ti,ab.	2,100
31	icodec.mp.	247
32	or/23-31	34,866
33	Clinical Trial/	1,092,835
34	Randomized Controlled Trial/	867,095
35	controlled clinical trial/	445,043
36	multicenter study/	413,819
37	Phase 3 clinical trial/	81,700
38	Phase 4 clinical trial/	8,941

39	exp RANDOMIZATION/	100,685
40	Single Blind Procedure/	58,211
41	Double Blind Procedure/	228,902
42	Crossover Procedure/	81,324
43	PLACEBO/	423,710
44	randomi?ed controlled trial\$.tw.	370,398
45	rct.tw.	61,635
46	random*.tw.	2,172,542
47	single blind\$.tw.	34,855
48	double blind\$.tw.	259,262
49	((treble or triple) adj blind\$).tw.	2,357
50	placebo\$.tw.	391,083
51	Prospective Study/	960,075
52	or/33-51	4,148,869
53	Case Study/	105,680
54	case report.tw.	602,573
55	Editorial.pt.	828,527
56	Letter.pt.	1,348,801
57	Note.pt.	1,000,422
58	or/53-57	3,865,201
59	exp animal/ not (exp human/ and exp animal/)	5,723,274
60	58 or 59	9,507,444
61	52 not 60	3,721,138
62	22 and 32 and 61	8,862
63	limit 62 to (english or japanese)	8,583
64	limit 63 to dd=20230101-20250228	979
65	limit 63 to dc=20230101-20250228	1,031
66	64 or 65	1,034
67	limit 66 to conference abstracts	433
68	66 not 67	601

略語: IDDM:Insulin dependent diabetes mellitus、IDeg:Insulin Degludec、

IGlar:Insulin Glargine、MODY:Maturity-onset diabetes of the young、

NIDDM:Non-insulin dependent diabetes mellitus、T1DM:Type 1 diabetes mellitus、

T2DM:Type 2 diabetes mellitus、RCT: Randomized controlled trial.

別添表 9-9: Search strategy for Medline: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily < January 2023-February 2025> Accessed on: 28/2/2025

No	Search string	Hits
1	exp diabetes mellitus/	543,268
2	diabet\$.ti,ab.	847,301
3	mellitu\$.ti,ab.	260,715
4	IDDM.ti,ab.	6,918
5	MODY.ti,ab.	1,709
6	NIDDM.ti,ab.	6,982
7	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab.	45,381
8	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab.	32,234
9	((mature or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	472
10	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	280,493
11	or/3-10	448,262
12	exp Diabetes Insipidus/	8,547
13	insipid\$.ti,ab.	10,065
14	or/12-13	12,381
15	1 or 11	697,708
16	15 or (2 not (14 not 11))	907,032
17	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	187,724
18	(Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	213,119
19	((adult or ketosis-resistant or matur* or late or non-insulin depend* or noninsulin depend* or non-insulin* or slow or stable or "type 2" or "type II" or lipoatrophic) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	228,117
20	("niddm" or "t2dm").ti,ab.	46,295
21	or/17-20	274,959
22	16 or 21	907,056

23	exp Insulin, Long Acting/	4,774
24	((basal or long-act* or long act*) adj3 insulin*).ti,ab.	10,410
25	exp insulin glargine/	2,362
26	((insulin adj2 glargine*) or glargine* or abasria or lantus or to?jeo or abasaglar or Lantus OptiClik Cartridge or Lantus Solostar Pen or basaglar or hoe901 or hoe 901 or lantus solostar or "ly 2963016" or "ly2963016" or optisulin or trujeo or IGlAr U100 or IGlAr U300).ti,ab.	3,349
27	(degludec* or tresiba or "IDeg" or "nn 1250" or "nn1250").ti,ab.	961
28	exp insulin detemir/	592
29	((insulin* adj2 detemir*) or detemir* or insulin detemir recombinant or levemir or levemir flexpen or levemir flextouch or levemir innolet or levemir penfill or "nn 304" or "nn304").ti,ab.	1,016
30	icodec.mp.	103
31	or/23-30	14,239
32	Randomized Controlled Trials as Topic/	178,834
33	randomized controlled trial/	632,703
34	Random Allocation/	108,141
35	Double Blind Method/	182,849
36	Single Blind Method/	34,661
37	clinical trial/	541,119
38	clinical trial, phase i.pt.	27,052
39	clinical trial, phase ii.pt.	43,054
40	clinical trial, phase iii.pt.	24,179
41	clinical trial, phase iv.pt.	2,617
42	controlled clinical trial.pt.	95,682
43	randomized controlled trial.pt.	632,703
44	multicenter study.pt.	364,936
45	clinical trial.pt.	541,119
46	exp Clinical Trials as topic/	403,860
47	or/32-46	1,655,959
48	(clinical adj trial\$).tw.	544,429

49	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	211,993
50	PLACEBOS/	36,068
51	placebo\$.tw.	264,638
52	random\$.tw.	1,603,400
53	(allocated adj2 random\$).tw.	44,694
54	or/48-53	2,055,555
55	47 or 54	2,849,939
56	22 and 31 and 55	3,696
57	limit 56 to (english or japanese)	3,540
58	limit 57 to dt=20230101-20250228	320
59	limit 57 to ed=20230101-20250228	251
60	58 or 59	339

略語:IDDM:Insulin dependent diabetes mellitus、IDeg:Insulin Degludec、
 IGlar:Insulin Glargine、MODY:Maturity-onset diabetes of the young、
 MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System On-Line、
 NIDDM:Non-insulin dependent diabetes mellitus、T1DM:Type 1 diabetes mellitus、
 T2DM:Type 2 diabetes mellitus.

別添表 9-10: Search strategy for Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) <January 2023-February 2025> Accessed on: 26/2/2025

No	Search string	Hits
1	exp diabetes mellitus/	46,261
2	diabet\$.ti,ab.	118,904
3	mellitu\$.ti,ab.	36,598
4	IDDM.ti,ab.	590
5	MODY.ti,ab.	44
6	NIDDM.ti,ab.	1,137
7	(T1DM or T2DM or ((T1 or T2) adj1 DM)).ti,ab.	10,253
8	(insulin\$ depend\$ or insulin?depend\$ or noninsulin\$ or noninsulin?depend\$).ti,ab.	4,009
9	((matury or late) adj onset\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	12

10	(typ\$ adj6 diabet\$).ti,ab.	61,230
11	or/3-10	76,647
12	exp Diabetes Insipidus/	86
13	insipid\$.ti,ab.	157
14	or/12-13	182
15	1 or 11	88,987
16	15 or (2 not (14 not 11))	122,489
17	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	26,417
18	(Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	51,378
19	((adult or ketosis-resistant or matur* or late or non-insulin depend* or noninsulin depend* or non-insulin* or slow or stable or "type 2" or "type II" or lipoatrophic) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	52,729
20	("niddm" or "t2dm").ti,ab.	10,302
21	or/17-20	58,117
22	16 or 21	122,489
23	exp Insulin, Long Acting/	2,417
24	((basal or long-act* or long act*) adj3 insulin*).ti,ab.	3,686
25	exp insulin glargine/	1,488
26	((insulin adj2 glargine*) or glargine* or abasria or lantus or to?jeo or abasaglar or Lantus OptiClik Cartridge or Lantus Solostar Pen or basaglar or hoe901 or hoe 901 or lantus solostar or "ly 2963016" or "ly2963016" or optisulin or trujeo or IGlAr U100 or IGlAr U300).ti,ab.	3,208
27	(degludec* or tresiba or "IDeg" or "nn 1250" or "nn1250").ti,ab.	1,133
28	exp insulin detemir/	320
29	((insulin* adj2 detemir*) or detemir* or insulin detemir recombinant or levemir or levemir flexpen or levemir flextouch or levemir innolet or levemir penfill or "nn 304" or "nn304").ti,ab.	729
30	icodec.mp.	131
31	or/23-30	6,442

32	limit 31 to yr="2023 -Current"	479
33	remove duplicates from 32	472

略語:IDDM:Insulin dependent diabetes mellitus、IDeg:Insulin Degludec、
IGlar:Insulin Glargine、MODY:Maturity-onset diabetes of the young、
NIDDM:Non-insulin dependent diabetes mellitus、T1DM:Type 1 diabetes mellitus、
T2DM:Type 2 diabetes mellitus.

別添表 9-11: Search strategy for ICHUSHI Accessed on: 28/2/2025

No	Search string	Hits
1	糖尿病/TH or 糖尿病-1 型/TH or 糖尿病-2 型/TH or 糖尿病/TA	384,762
2	Insulin/TH or Insulins/TH or Insulin/TA or インスリン/TA	109,061
3	"Insulin Glargine"/TH or "Insulin Glargine"/TA or インスリンゲラル ギン/TA	2,745
4	"Insulin Degludec"/TH or " Insulin Degludec"/TA or インスリンデ グルデク/TA	1,487
5	"Insulin Detemir"/TH or " Insulin Detemir"/TA or インスリンデテミ ル/TA	664
6	#2 or #3 or #4 or #5	109,061
7	#1 and #6	64,018
8	(#7) and ((FT=Y) AB=Y (PT=症例報告・事例除く) AND (PT=原著論 文,会議録除く) RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験 CK=ヒ ト)	373
9	(#8) and (LA=日本語)	196
10	(#8) and (PDAT=2022/12/28:2025/2/28)	5

別添 9.2. NMA コード

In meta-analyses involving continuous outcome data, the analysis relies on the sample means, y_{ik} , and their corresponding standard errors, se_{ik} . Provided the sample sizes are sufficiently large, the Central Limit Theorem justifies the assumption that the sample means are approximately normally distributed, and the likelihood can be written as:

$$y_{ik} \sim N(\theta_{ik}, se_{ik}^2)$$

The key parameter of interest is the mean value, θ_{ik} representing this continuous outcome measure.

The likelihood for the mean change from baseline in arm k of trial i , y_{ik}^A , with change variance V_{ik}^A can be assumed normal such that:

$$y_{ik}^A \sim N(\theta_{ik}, V_{ik}^A)$$

Inputs used to run analyses for continuous outcomes are presented in the below tables.

Here, $t[,1]$ and $t[,2]$ are the treatment arms; $y[,1]$ and $y[,2]$ are the mean change from baseline for their respective arms; and $se[,1]$ and $se[,2]$ are the standard errors for their respective means. Also, each row represents one trial and $na[]$ represents the number of arms in that trial.

The coding for treatment numbering is same for all analyses, where treatment 1, 2, and 3 represent Glargine 100, Icodec and Glargine 300, respectively.

The initials for fixed and random effects models for dichotomous outcomes are provided in the below:

██████████	██████████	██████████
██████████	████████████████████	██
██████████	████████████████	██████████
██████████	██	██
	████████████████████	████████████████████
	██	██
	████████████████████	██████████

Inputs used to run analyses for dichotomous outcomes are presented in the below tables.

Here, $r[,1]$ and $r[,2]$ are the number of events occurring in treatment arms; $n[,1]$ and $n[,2]$ are total number of patients for their respective arms. Also, each row represents one trial and $na[]$ represents the number of arms in that trial.

The coding for treatment numbering is same for all analyses, where treatment 1, 2, and 3 represent Glargine 100, Icodec and Glargine 300, respectively.

The initials for fixed and random effects models for dichotomous outcomes are provided in the below:

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]

Inputs for overall hypoglycemia

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Fixed effect and random effects models used for analyses are presented in the below:

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

別添 9.3. 注射頻度と QOL 値に関する Search strategy

別添表 9-12: Search Strategy - Database: Embase 1974 to 2025 March 5

#	Searches	Results
1	exp non insulin dependent diabetes mellitus/ or (diabetes adj5 ('type 2' or 'type-2' or 'type ii')).ti,ab. or (diabet* and ('non-insulin dependent' or 'type ii' or 'type 2' or 'type-2')).ti,ab.	464,466
2	((((insulin or 'glucagon-like peptide 1' or 'glucagon like peptide 1' or 'glp 1' or 'glucagon-like peptide-1' or 'glucagon-like peptide-1' or 'GLP-1') adj4 (inject* or frequency or daily or weekly or day or week or attribute or attributes)) or ((insulin or 'glucagon-like peptide 1' or 'glucagon like peptide 1' or 'glp 1' or 'glucagon-like peptide-1' or 'glucagon-like peptide-1' or 'GLP-1') adj3 (syringe or needle or pen or pump))).ti,ab. or (administration and frequency).ti. or (administration and frequency).ab. or (injectable* adj3 treatment*).ti,ab. or (injectable adj3 diabetes).ti,ab. or ((injectable or injection) adj3 medication).ti,ab.	84,949
3	(utility or utilities or disutilities or disutility or SF6D or SF 6D or short form 6D or SF-6D or Euroqol or euro qol or eq5D or eq 5D or eq-5D or HUI or HUI-2 or HUI-3 or Health Utilities Index or standard gamble or time-trade-off or TTO or 15D or Quality of Well-Being or QWB or quality of life or QOL or HRQOL).ti,ab.	1,085,255
4	1 and 2 and 3	857
5	limit 4 to yr="2020 - 2025" (final string for type 2 diabetes)	249

別添表 9-13: Search Strategy - Database: Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to March 5, 2025

#	Searches	Results
1	exp non insulin dependent diabetes mellitus/ or (diabetes adj5 ('type 2' or 'type-2' or 'type ii')).ti,ab. or (diabet* and ('non-insulin dependent' or 'type ii' or 'type 2' or 'type-2')).ti,ab.	268,596
2	((((insulin or 'glucagon-like peptide 1' or 'glucagon like peptide 1' or 'glp 1' or 'glucagon-like peptide-1' or 'glucagon-like peptide-1' or 'GLP-1') adj4 (inject* or frequency or daily or weekly or day or week or attribute or attributes)) or ((insulin or 'glucagon-like peptide 1' or 'glucagon like peptide 1' or 'glp 1' or 'glucagon-like peptide-1' or 'glucagon-like peptide-1' or 'GLP-1') adj3 (syringe or needle or pen or pump))).ti,ab. or (administration and frequency).ti. or (administration and frequency).ab. or (injectable* adj3 treatment*).ti,ab. or (injectable adj3 diabetes).ti,ab. or ((injectable or injection) adj3 medication).ti,ab.	52,487
3	(utility or utilities or disutilities or disutility or SF6D or SF 6D or short form 6D or SF-6D or Euroqol or euro qol or eq5D or eq 5D or eq-5D or HUI or HUI-2 or HUI-3 or Health Utilities Index or standard gamble or time-trade-off or TTO or 15D or Quality of Well-Being or QWB or quality of life or QOL or HRQOL).ti,ab.	730,886
4	1 and 2 and 3	401
5	limit 4 to yr="2020 - 2025" (final string for type 2 diabetes)	122

別添表 9-14: Search Strategy - Database: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <December 2024>; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to January 22, 2025>; EBM Reviews - Cochrane Clinical Answers <January 2025

#	Searches	Results
1	exp non insulin dependent diabetes mellitus/ or (diabetes adj5 ('type 2' or 'type-2' or 'type ii')).ti,ab. or (diabet* and ('non-insulin dependent' or 'type ii' or 'type 2' or 'type-2')).ti,ab.	56,229
2	((((insulin or 'glucagon-like peptide 1' or 'glucagon like peptide 1' or 'glp 1' or 'glucagon-like peptide-1' or 'glucagon-like peptide-1' or 'GLP-1') adj4 (inject* or frequency or daily or weekly or day or week or attribute or attributes)) or ((insulin or 'glucagon-like peptide 1' or 'glucagon like peptide 1' or 'glp 1' or 'glucagon-like peptide-1' or 'glucagon-like peptide-1' or 'GLP-1') adj3 (syringe or needle or pen or pump))).ti,ab. or (administration and frequency).ti. or (administration and frequency).ab. or (injectable* adj3 treatment*).ti,ab. or (injectable adj3 diabetes).ti,ab. or ((injectable or injection) adj3 medication).ti,ab.	18,954
3	(utility or utilities or disutilities or disutility or SF6D or SF 6D or short form 6D or SF-6D or Euroqol or euro qol or eq5D or eq 5D or eq-5D or HUI or HUI-2 or HUI-3 or Health Utilities Index or standard gamble or time-trade-off or TTO or 15D or Quality of Well-Being or QWB or quality of life or QOL or HRQOL).ti,ab.	179,957
4	1 and 2 and 3	294
5	limit 4 to yr="2020 - 2025"	88
6	remove duplicates from 5 (final string for type 2 diabetes)	88

別添表 9-15: Search Strategy - Database(s): ICHUSHI 2025 March 5

#	Searches	Results
1	"糖尿病"/TH or "糖尿病-2型"/TH or "糖尿病"/TA	384,762
2	"生活の質"/TH or "生活の質"/TA or "クオリティオブライフ"/TA or "QOL"/TA or "質調整生存年"/TH or "質調整生存年"/TA or "QALY"/TA or "障害調整生存年"/TH or "障害調整生存年"/TA or "DALY"/TA or (("効用"/TA or "非効用"/TA) and ("健康"/TA or "スコア"/TA or "価値"/TA or "測定"/TA or "尺度"/TA)) or "eq 5d"/TA or "eq-5d"/TA or "euroqol 5d"/TA or "euroqol-5d"/TA or "euroqol 5 dimensions"/TA or "qlq"/TA or "sf 36"/TA or "sf-36"/TA or "sf 20"/TA or "sf-20"/TA or "sf 12"/TA or "sf-12"/TA or "sf 8"/TA or "sf-8"/TA or "sf 6"/TA or "sf-6"/TA or "shortform 36"/TA or "shortform-36"/TA or "shortform 20"/TA or "shortform-20"/TA or "shortform 12"/TA or "shortform-12"/TA or "shortform 8"/TA or "shortform-8"/TA or "shortform 6"/TA or "shortform-6"/TA or "short form 36"/TA or "short form-36"/TA or "short form 20"/TA or "short form-20"/TA or "short form 12"/TA or "short form-12"/TA or "short form 8"/TA or "short form-8"/TA or "short form 6"/TA or "short form-6"/TA	102,022
3	#1 AND #2	3,911
4	"注射"/TH OR "注射"/TA OR "frequency"/TA OR "頻度"/TA OR "Insulin"/TH OR "インスリン"/TA OR "Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists"/TH OR "GLP-1"/TA OR "GLP 1"/TA OR "GLP1"/TA OR "daily"/TA OR "once-weekly"/TA OR "once weekly"/TA OR "週 1 回"/TA OR "1 日 1 回"/TA OR "1 日 2 回"/TA	357,741
5	#3 AND #4	1,123
6	(#5) and (LA=日本語)	1,049
7	("症例報告"/TH or "症例報告"/TI) or ((PT=症例報告,事例) or (PT=解説,総説,図説,Q&A,講義,会議録,座談会,レター,症例検討会,コメント,一般))	12,435,267
8	#6 not #7	224
9	(#8) and ((FT=Y) and AB=Y and PT=原著論文 and CK=ヒト)	154



別添 9.5. 感度分析

別添表 9-16:一次元感度分析のパラメータ 分析対象集団(b)

一次元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲 (円/QALY)	
	下限	上限		パラメータの下限 値を適用した場合	パラメータの上限 値を適用した場合
Intervention, Treatment Step 1: Yearly Cost	216,507	264,620	10%の変動	Dominant	1,937,714
Comparator 1, Treatment Step 1: Yearly Cost	206,387	252,250	10%の変動	1,813,076	Dominant
Comparator 1, Treatment Step 1: HbA1c Effect	-1.46	-1.26	95%信頼区間	236,429	Dominant
Intervention, Treatment Step 1: HbA1c Effect	-1.67	-1.47	95%信頼区間	Dominant	210,681
Health Discount Rate (%)	0.00	0.04	ガイドライン	Dominant	Dominant
Baseline HbA1c (%)	7.23	8.83	10%の変動	47,755	Dominant
Costs Discount Rate (%)	0.00	0.04	ガイドライン	Dominant	Dominant
Comparator 1, Treatment Step 1: QoL	-0.006	-0.007	10%の変動	Dominant	Dominant
Simulation Duration (Years)	20.00	40.00	仮定	Dominant	Dominant
Age (Years)	52.97	64.74	10%の変動	Dominant	Dominant
UKPDS68 HF Coefficient Rho	1.40	2.02	95%信頼区間	Dominant	Dominant
UKPDS68 HF Coefficient HbA1c	0.05	0.27	95%信頼区間	Dominant	Dominant
UKPDS68 HF Coefficient Lambda	-8.82	-7.22	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Baseline QoL	0.811	0.991	10%の変動	Dominant	Dominant

State Cost: Lower Extremity Amputation	3,754,846	4,589,256	10%の変動	Dominant	Dominant
Diabetes Duration (Years)	11.37	13.89	10%の変動	Dominant	Dominant
Baseline SBP (mmHg)	117.55	143.67	10%の変動	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: Rho	1.57	1.64	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Baseline TC (mmol/L)	4.37	5.35	10%の変動	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: Lambda	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
UKPDS68 Event Mortality Coefficient: HbA1c	0.01	0.22	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Baseline non-HDL (mmol/L)	3.08	3.76	10%の変動	Dominant	Dominant
UKPDS68 Event Mortality Coefficient: Lambda	-3.95	-2.55	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Background Retinopathy at Baseline	0.22	0.27	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: Severe Visual Loss	670,062	818,964	10%の変動	Dominant	Dominant
UKPDS68 Event Mortality Coefficient: Stroke_Event	0.31	1.78	95%信頼区間	Dominant	Dominant
State Cost: Macular Edema	371,349	453,871	10%の変動	Dominant	Dominant
UKPDS68 HF Coefficient Age At Diagnosis	0.06	0.12	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Exercise (≥ 3.8 METs-h/week, %)	0.59	0.73	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: Proliferative Retinopathy & Macular Edema	495,403	605,493	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: History of Lower Extremity Amputation	-0.194	-0.238	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: Symptomatic Neuropathy	495,215	605,263	10%の変動	Dominant	Dominant
UKPDS68 Event Mortality Coefficient: MI_Event	1.98	3.30	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Baseline UACR (mg/mmol)	0.72	0.88	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Lower Extremity Amputation	1,945,778	2,378,173	10%の変動	Dominant	Dominant
Smoker (%)	0.22	0.27	10%の変動	Dominant	Dominant

Disutility: Microalbuminuria	-0.016	-0.020	10%の変動	Dominant	Dominant
JJRE BDR Coefficient: Lambda	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Disutility: History of First Stroke	-0.116	-0.142	10%の変動	Dominant	Dominant
Female (%)	0.29	0.36	10%の変動	Dominant	Dominant
UKPDS68 HF Coefficient SBP	0.00	0.22	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Disutility: Symptomatic Neuropathy	-0.040	-0.048	10%の変動	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: Lambda	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Macroalbuminuria at Baseline	0.05	0.06	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: End Stage Renal Disease	5,297,458	6,474,670	10%の変動	Dominant	Dominant
Baseline HDL (mmol/L)	1.30	1.58	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: Peripheral Vascular Disease	463,826	566,898	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Severe Visual Loss	-0.029	-0.035	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Lower Extremity Amputation Event	-0.194	-0.238	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Heart Failure	-0.097	-0.119	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: Background Retinopathy	555,091	678,445	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: First Stroke	362,670	443,264	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: Heart Failure	468,983	573,201	10%の変動	Dominant	Dominant
Subsequent Stroke at Baseline	0.03	0.04	10%の変動	Dominant	Dominant
First Stroke at Baseline	0.03	0.04	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Ischemic Heart Disease	-0.081	-0.099	10%の変動	Dominant	Dominant
JJRE BDR Coefficient: Rho	0.81	0.84	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: Lambda	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant

Baseline BMI (kg/m2)	24.14	29.50	10%の変動	Dominant	Dominant
JJRE Macroalbuminuria Coefficient: Lambda	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Macroalbuminuria Coefficient: Rho	1.17	1.22	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Disutility: Age (per 10)	-0.004	-0.004	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Proliferative Retinopathy & Macular Edema	664,703	812,415	10%の変動	Dominant	Dominant
Subsequent Myocardial Infarction at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	Dominant	Dominant
First Myocardial Infarction at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	Dominant	Dominant
Peripheral Vascular Disease at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: Proliferative Retinopathy	131,511	160,735	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: Ischemic Heart Disease	186,923	228,461	10%の変動	Dominant	Dominant
History of Atrial Fibrillation (%)	0.02	0.03	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: First Stroke	1,144,444	1,398,764	10%の変動	Dominant	Dominant
Lower Extremity Amputation at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Proliferative Retinopathy	825,531	1,008,983	10%の変動	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: Rho	1.14	1.18	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Event Cost: Heart Failure	1,235,095	1,509,561	10%の変動	Dominant	Dominant
Proliferative Retinopathy at Baseline	0.01	0.02	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Ischemic Heart Disease	1,443,559	1,764,349	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: History of Subsequent Stroke	-0.116	-0.142	10%の変動	Dominant	Dominant
Proliferative Retinopathy & Macular Edema at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Macular Edema	-0.003	-0.003	10%の変動	Dominant	Dominant
JJRE PDR Coefficient: Rho	0.88	0.93	95%信頼区間	Dominant	Dominant

State Cost: Microalbuminuria	6,735	8,231	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Female	-0.023	-0.029	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: First Myocardial Infarction	1,779,804	2,175,316	10%の変動	Dominant	Dominant
Macular Edema at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: Subsequent Stroke	362,670	443,264	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: First Stroke Event	-0.116	-0.142	10%の変動	Dominant	Dominant
UKPDS68 HF Coefficient BMI	0.03	0.10	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Heart Failure at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Proliferative Retinopathy & Macular Edema	-0.003	-0.003	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: History of First Myocardial Infarction	-0.050	-0.061	10%の変動	Dominant	Dominant
UKPDS68 Event Mortality Coefficient: Ln(Age_Event)	1.37	4.18	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Event Cost: Subsequent Stroke	1,199,208	1,465,698	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: End Stage Renal Disease	-0.059	-0.072	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Macroalbuminuria	-0.017	-0.021	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Proliferative Retinopathy	-0.003	-0.003	10%の変動	Dominant	Dominant
JJRE PDR Coefficient: Lambda	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Disutility: Subsequent Stroke Event	-0.116	-0.142	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Background Retinopathy	-0.003	-0.003	10%の変動	Dominant	Dominant
Ischemic Heart Disease at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: Macroalbuminuria	34,921	42,681	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: First Myocardial Infarction	40,031	48,927	10%の変動	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: Rho	1.38	1.42	95%信頼区間	Dominant	Dominant

Disutility: First Myocardial Infarction Event	-0.050	-0.061	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Subsequent Myocardial Infarction	1,718,491	2,100,377	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: History of Subsequent Myocardial Infarction	-0.050	-0.061	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Severe	397,845	486,255	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Subsequent Myocardial Infarction Event	-0.050	-0.061	10%の変動	Dominant	Dominant
Event QALY Loss: Non-severe	0.00	-0.01	10%の変動	Dominant	Dominant
State Cost: Subsequent Myocardial Infarction	40,031	48,927	10%の変動	Dominant	Dominant
Event QALY Loss: Severe	-0.04	-0.04	10%の変動	Dominant	Dominant
Black (%)	0.00	0.00	10%の変動	Dominant	Dominant
Hispanic (%)	0.00	0.00	10%の変動	Dominant	Dominant
Asian Indian (%)	0.00	0.00	10%の変動	Dominant	Dominant
Southern European (%)	0.00	0.00	10%の変動	Dominant	Dominant
Baseline DBP (mmHg)	71.26	87.10	10%の変動	Dominant	Dominant
Baseline LDL (mmol/L)	2.36	2.88	10%の変動	Dominant	Dominant
Baseline TG (mmol/L)	1.86	2.28	10%の変動	Dominant	Dominant
Baseline HR (bpm)	70.53	86.21	10%の変動	Dominant	Dominant
Baseline WBC (1x10 ⁶)	5.92	7.24	10%の変動	Dominant	Dominant
Baseline eGFR (ml/min/1.73m ²)	64.18	78.44	10%の変動	Dominant	Dominant
Severe Visual Loss at Baseline	0.00	0.00	10%の変動	Dominant	Dominant
Symptomatic Neuropathy at Baseline	0.00	0.00	10%の変動	Dominant	Dominant
Microalbuminuria at Baseline	0.00	0.00	10%の変動	Dominant	Dominant
End Stage Renal Disease at Baseline	0.00	0.00	10%の変動	Dominant	Dominant

Event Cost: Background Retinopathy	0	0	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Macular Edema	0	0	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Severe Visual Loss	0	0	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Symptomatic Neuropathy	0	0	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Peripheral Vascular Disease	0	0	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Microalbuminuria	0	0	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Macroalbuminuria	0	0	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: End Stage Renal Disease	0	0	10%の変動	Dominant	Dominant
Event Cost: Non-severe	0	0	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Peripheral Vascular Disease	0.000	0.000	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Diabetes Duration (per 10)	0.000	0.000	10%の変動	Dominant	Dominant
Disutility: Overweight (per BMI over 25)	0.000	0.000	10%の変動	Dominant	Dominant
Intervention, Treatment Step 1: eGFR Effect	-3.47	-1.43	95%信頼区間	Dominant	Dominant
Comparator 1, Treatment Step 1: eGFR Effect	-1.87	0.17	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: Female	-0.86	-0.86	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: Age/10	0.33	0.33	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: HbA1c %	0.20	0.20	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: Disease Duration	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: BMI < 18.5	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: BMI >= 25	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: SBP	0.12	0.12	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: Non-HDL-c	0.45	0.45	95%信頼区間	Dominant	Dominant

JJRE CVD Coefficient: Log (ACR)	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: Smoker	0.59	0.59	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: Exercise	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE CVD Coefficient: Atrial fibrillation	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: Female	-0.80	-0.80	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: Age/10	0.43	0.43	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: HbA1c %	0.20	0.20	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: Disease Duration	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: BMI < 18.5	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: BMI >= 25	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: SBP	0.15	0.15	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: Non-HDL-c	0.32	0.32	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: Log (ACR)	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: Smoker	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: Exercise	-0.63	-0.63	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Stroke Coefficient: Atrial fibrillation	2.49	2.49	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: Female	-0.62	-0.62	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: Age/10	0.89	0.89	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: HbA1c %	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: Disease Duration	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: BMI < 18.5	1.09	1.09	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: BMI >= 25	0.17	0.17	95%信頼区間	Dominant	Dominant

JJRE Non-CV Mortality: SBP	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: Non-HDL-c	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: Log (ACR)	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: Smoker	0.73	0.73	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: Exercise	-0.59	-0.59	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: Atrial fibrillation	0.00	0.00	95%信頼区間	Dominant	Dominant
JJRE Non-CV Mortality: Atrial fibrillation	0.000	0.000	95%信頼区間	Dominant	Dominant

略語: ACR:Albumin creatinine ratio、BDR:、BMI:Body mass index、CV:Cardiovascular、CVD:Cardiovascular disease、DBP:Diastolic blood pressure、eGFR:Estimated glomerular filtration rate、HbA1c:Hemoglobin A1c、HDL-c:High-density lipoprotein cholesterol、HF:Heart failure、HR:Heart rate、ICER:incremental cost-effectiveness ratio、JJRE:The Japan Diabetes Complications Study/Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine、LDL:Low-density lipoprotein、Ln:、METs:Metabolic equivalent of task、MI:Myocardial Infarction、PDR:、QALY:Quality Adjusted Life Year、QOL:Quality of life、SBP:Systolic blood pressure、TC:Total cholesterol、TG: Triglyceride、UACR:Urinary Albumin creatinine ratio、WBC: White blood cell.

別添表 9-17: 一次元感度分析のパラメータ 分析対象集団(c)

一次元感度分析			
パラメータ	パラメータの範囲	設定の根拠	ICER の範囲 (円/QALY)

	下限	上限		パラメータの下 限値を適用した 場合	パラメータの上 限値を適用した 場合
Intervention, Treatment Step 1: Yearly Cost	253,181	309,444	10%の変動	Dominant	3,865,869
Comparator 1, Treatment Step 1: Yearly Cost	225,357	275,436	10%の変動	3,083,033	258,221
Comparator 1, Treatment Step 1: HbA1c Effect	-0.83	-0.59	95%信頼区間	3,159,431	587,267
Age (Years)	56	69	10%の変動	1,141,082	2,146,946
UKPDS68 HF Coefficient Rho	1.40	2.02	95%信頼区間	1,524,398	2,131,843
Costs Discount Rate (%)	0.00	0.04	ガイドライン	1,408,122	1,857,534
Baseline HbA1c (%)	7.24	8.84	10%の変動	2,153,890	1,731,824
UKPDS68 HF Coefficient Lambda	-8.82	-7.22	95%信頼区間	1,556,733	1,921,283
Health Discount Rate (%)	0.00	0.04	ガイドライン	1,484,352	1,833,929
Intervention, Treatment Step 1: HbA1c Effect	-1.03	-0.83	95%信頼区間	771,381	1,088,944
Simulation Duration (Years)	20	40	仮定	1,979,551	1,670,627
UKPDS68 HF Coefficient BMI	0.03	0.10	95%信頼区間	1,540,890	1,790,431
Comparator 1, Treatment Step 1: QoL	-0.012	-0.014	10%の変動	1,802,826	1,556,492
Intervention, Treatment Step 1: BMI Effect	0.31	0.67	95%信頼区間	1,572,904	1,774,590
State Cost: Lower Extremity Amputation	3,754,846	4,589,256	10%の変動	1,743,327	1,597,927
Baseline BMI (kg/m2)	22.85	27.93	10%の変動	1,565,792	1,708,236
Comparator 1, Treatment Step 1: BMI Effect	-0.18	0.18	95%信頼区間	1,681,964	1,574,148
UKPDS68 HF Coefficient Age At Diagnosis	0.06	0.12	95%信頼区間	1,724,692	1,627,701
JJRE Non-CV Mortality: Rho	1.57	1.64	95%信頼区間	1,630,125	1,713,350

Baseline QoL	0.811	0.991	10%の変動	1,712,328	1,630,909
Background Retinopathy at Baseline	0.36	0.45	10%の変動	1,640,431	1,700,855
State Cost: Proliferative Retinopathy & Macular Edema	495,403	605,493	10%の変動	1,695,809	1,645,445
JJRE Non-CV Mortality: Lambda	0.00	0.00	95%信頼区間	1,646,862	1,693,893
State Cost: Background Retinopathy	555,091	678,445	10%の変動	1,648,232	1,693,022
UKPDS68 Event Mortality Coefficient: Stroke_Event	0.31	1.78	95%信頼区間	1,652,021	1,696,177
Baseline SBP (mmHg)	118.15	144.41	10%の変動	1,651,626	1,692,046
UKPDS68 HF Coefficient SBP	0.00	0.22	95%信頼区間	1,691,653	1,651,334
UKPDS68 Event Mortality Coefficient: Lambda	-3.95	-2.55	95%信頼区間	1,654,102	1,693,735
Exercise (≥ 3.8 METs-h/week, %)	0.59	0.73	10%の変動	1,685,371	1,656,055
State Cost: Symptomatic Neuropathy	495,215	605,263	10%の変動	1,684,648	1,656,606
Baseline HDL (mmol/L)	1.26	1.54	10%の変動	1,684,316	1,659,428
State Cost: Heart Failure	468,983	573,201	10%の変動	1,658,248	1,683,006
State Cost: Severe Visual Loss	670,062	818,964	10%の変動	1,682,295	1,658,960
Event Cost: Lower Extremity Amputation	1,945,778	2,378,173	10%の変動	1,682,200	1,659,054
JJRE BDR Coefficient: Rho	0.81	0.84	95%信頼区間	1,659,941	1,681,592
Diabetes Duration (Years)	15.53	18.98	10%の変動	1,641,775	1,620,681
Macroalbuminuria at Baseline	0.06	0.08	10%の変動	1,660,970	1,680,315
UKPDS68 Event Mortality Coefficient: Ln(Age_Event)	1.37	4.18	95%信頼区間	1,661,813	1,680,939
Female (%)	0.32	0.40	10%の変動	1,680,074	1,661,122
Baseline TC (mmol/L)	4.20	5.14	10%の変動	1,661,476	1,679,417
UKPDS68 HF Coefficient HbA1c	0.05	0.27	95%信頼区間	1,676,194	1,658,880

UKPDS68 Event Mortality Coefficient: HbA1c	0.01	0.22	95%信頼区間	1,664,648	1,677,118
Event Cost: Severe	397,845	486,255	10%の変動	1,664,412	1,676,842
State Cost: Peripheral Vascular Disease	463,826	566,898	10%の変動	1,665,275	1,675,979
Smoker (%)	0.18	0.22	10%の変動	1,665,521	1,675,783
Event QALY Loss: Non-severe	-0.00	-0.01	10%の変動	1,665,792	1,675,490
Disutility: History of Lower Extremity Amputation	-0.194	-0.238	10%の変動	1,675,221	1,666,059
State Cost: First Stroke	362,670	443,264	10%の変動	1,675,090	1,666,165
Disutility: Heart Failure	-0.097	-0.119	10%の変動	1,666,352	1,674,924
Event Cost: Heart Failure	1,235,095	1,509,561	10%の変動	1,666,488	1,674,766
Baseline UACR (mg/mmol)	0.72	0.88	10%の変動	1,674,654	1,666,525
Event Cost: Proliferative Retinopathy & Macular Edema	664,703	812,415	10%の変動	1,674,399	1,666,855
Event Cost: Proliferative Retinopathy	825,531	1,008,983	10%の変動	1,674,016	1,667,239
JJRE Macroalbuminuria Coefficient: Rho	1.17	1.22	95%信頼区間	1,673,447	1,667,588
Baseline non-HDL (mmol/L)	2.94	3.60	10%の変動	1,673,739	1,667,914
State Cost: Proliferative Retinopathy	131,511	160,735	10%の変動	1,673,388	1,667,866
Event Cost: First Stroke	1,144,444	1,398,764	10%の変動	1,673,136	1,668,118
State Cost: Ischemic Heart Disease	186,923	228,461	10%の変動	1,672,926	1,668,328
Disutility: Microalbuminuria	-0.016	-0.020	10%の変動	1,672,854	1,668,406
JJRE PDR Coefficient: Rho	0.88	0.93	95%信頼区間	1,672,748	1,668,457
Disutility: History of First Stroke	-0.116	-0.142	10%の変動	1,672,738	1,668,521
State Cost: Macular Edema	371,349	453,871	10%の変動	1,672,671	1,668,584
JJRE BDR Coefficient: Lambda	0.00	0.00	95%信頼区間	1,668,677	1,672,686

Disutility: Symptomatic Neuropathy	-0.040	-0.048	10%の変動	1,672,502	1,668,756
JJRE Macroalbuminuria Coefficient: Lambda	0.00	0.00	95%信頼区間	1,672,447	1,668,810
Disutility: Lower Extremity Amputation Event	-0.194	-0.238	10%の変動	1,672,336	1,668,922
Disutility: Ischemic Heart Disease	-0.081	-0.099	10%の変動	1,672,293	1,668,965
Event Cost: Ischemic Heart Disease	1,443,559	1,764,349	10%の変動	1,672,245	1,669,009
Event Cost: First Myocardial Infarction	1,779,804	2,175,316	10%の変動	1,672,077	1,669,177
Disutility: Age (per 10)	-0.004	-0.004	10%の変動	1,669,192	1,672,065
First Stroke at Baseline	0.03	0.03	10%の変動	1,669,343	1,671,913
Subsequent Stroke at Baseline	0.03	0.03	10%の変動	1,669,343	1,671,913
JJRE Stroke Coefficient: Rho	1.14	1.18	95%信頼区間	1,669,448	1,671,866
Proliferative Retinopathy at Baseline	0.02	0.03	10%の変動	1,669,469	1,671,786
UKPDS68 Event Mortality Coefficient: MI_Event	1.98	3.30	95%信頼区間	1,672,143	1,669,887
Event QALY Loss: Severe	-0.04	-0.04	10%の変動	1,669,712	1,671,544
Disutility: Severe Visual Loss	-0.029	-0.035	10%の変動	1,671,465	1,669,790
JJRE PDR Coefficient: Lambda	0.00	0.00	95%信頼区間	1,671,452	1,669,824
Proliferative Retinopathy & Macular Edema at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	1,669,846	1,671,408
Subsequent Myocardial Infarction at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	1,669,848	1,671,406
First Myocardial Infarction at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	1,669,848	1,671,406
State Cost: End Stage Renal Disease	5,297,458	6,474,670	10%の変動	1,669,877	1,671,377
JJRE Stroke Coefficient: Lambda	0.00	0.00	95%信頼区間	1,671,354	1,669,926
JJRE CVD Coefficient: Rho	1.38	1.42	95%信頼区間	1,670,024	1,671,331
Macular Edema at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	1,669,998	1,671,256

State Cost: Microalbuminuria	6,735	8,231	10%の変動	1,671,181	1,670,074
Event Cost: Subsequent Stroke	1,199,208	1,465,698	10%の変動	1,671,130	1,670,124
Disutility: Female	-0.023	-0.029	10%の変動	1,670,205	1,671,050
State Cost: Subsequent Stroke	362,670	443,264	10%の変動	1,671,023	1,670,232
Disutility: First Stroke Event	-0.116	-0.142	10%の変動	1,670,905	1,670,349
Disutility: Proliferative Retinopathy & Macular Edema	-0.003	-0.003	10%の変動	1,670,856	1,670,398
Disutility: Background Retinopathy	-0.003	-0.003	10%の変動	1,670,445	1,670,809
Disutility: History of Subsequent Stroke	-0.116	-0.142	10%の変動	1,670,785	1,670,469
Ischemic Heart Disease at Baseline	0.01	0.01	10%の変動	1,670,473	1,670,781
History of Atrial Fibrillation (%)	0.01	0.01	10%の変動	1,670,757	1,670,497
JJRE CVD Coefficient: Lambda	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,751	1,670,517
Disutility: Proliferative Retinopathy	-0.003	-0.003	10%の変動	1,670,722	1,670,532
Disutility: History of First Myocardial Infarction	-0.050	-0.061	10%の変動	1,670,711	1,670,544
State Cost: Macroalbuminuria	34,921	42,681	10%の変動	1,670,702	1,670,553
Disutility: Macroalbuminuria	-0.017	-0.021	10%の変動	1,670,688	1,670,566
Disutility: Subsequent Stroke Event	-0.116	-0.142	10%の変動	1,670,681	1,670,573
State Cost: First Myocardial Infarction	40,031	48,927	10%の変動	1,670,676	1,670,578
Event Cost: Subsequent Myocardial Infarction	1,718,491	2,100,377	10%の変動	1,670,667	1,670,587
Disutility: Macular Edema	-0.003	-0.003	10%の変動	1,670,652	1,670,602
Disutility: History of Subsequent Myocardial Infarction	-0.050	-0.061	10%の変動	1,670,609	1,670,646
Disutility: First Myocardial Infarction Event	-0.050	-0.061	10%の変動	1,670,646	1,670,609
Disutility: End Stage Renal Disease	-0.059	-0.072	10%の変動	1,670,613	1,670,641

State Cost: Subsequent Myocardial Infarction	40,031	48,927	10%の変動	1,670,618	1,670,636
Disutility: Subsequent Myocardial Infarction Event	-0.050	-0.061	10%の変動	1,670,628	1,670,626
Black (%)	0.00	0.00	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Hispanic (%)	0.00	0.00	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Asian Indian (%)	0.00	0.00	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Baseline DBP (mmHg)	69.34	84.74	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Baseline LDL (mmol/L)	2.26	2.76	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Baseline TG (mmol/L)	1.54	1.88	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Baseline HR (bpm)	71.69	87.63	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Baseline WBC (1x10 ⁶)	5.96	7.28	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Baseline eGFR (ml/min/1.73m ²)	62.33	76.18	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Severe Visual Loss at Baseline	0.00	0.00	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Symptomatic Neuropathy at Baseline	0.00	0.00	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Peripheral Vascular Disease at Baseline	0.00	0.00	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Lower Extremity Amputation at Baseline	0.00	0.00	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Microalbuminuria at Baseline	0.00	0.00	10%の変動	1,670,627	1,670,627
End Stage Renal Disease at Baseline	0.00	0.00	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Heart Failure at Baseline	0.00	0.00	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Event Cost: Background Retinopathy	0	0	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Event Cost: Macular Edema	0	0	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Event Cost: Severe Visual Loss	0	0	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Event Cost: Symptomatic Neuropathy	0	0	10%の変動	1,670,627	1,670,627

Event Cost: Peripheral Vascular Disease	0	0	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Event Cost: Microalbuminuria	0	0	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Event Cost: Macroalbuminuria	0	0	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Event Cost: End Stage Renal Disease	0	0	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Event Cost: Non-severe	0	0	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Disutility: Peripheral Vascular Disease	0.000	0.000	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Disutility: Diabetes Duration (per 10)	0.000	0.000	10%の変動	1,670,627	1,670,627
Disutility: Overweight (per BMI over 25)	0.000	0.000	10%の変動	1,670,627	1,670,627
JJRE CVD Coefficient: Female	-0.86	-0.86	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE CVD Coefficient: Age/10	0.33	0.33	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE CVD Coefficient: HbA1c %	0.20	0.20	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE CVD Coefficient: Disease Duration	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE CVD Coefficient: BMI < 18.5	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE CVD Coefficient: BMI >= 25	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE CVD Coefficient: SBP	0.12	0.12	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE CVD Coefficient: Non-HDL-c	0.45	0.45	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE CVD Coefficient: Log (ACR)	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE CVD Coefficient: Smoker	0.59	0.59	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE CVD Coefficient: Exercise	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE CVD Coefficient: Atrial fibrillation	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Stroke Coefficient: Female	-0.80	-0.80	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Stroke Coefficient: Age/10	0.43	0.43	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627

JJRE Stroke Coefficient: HbA1c %	0.20	0.20	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Stroke Coefficient: Disease Duration	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Stroke Coefficient: BMI < 18.5	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Stroke Coefficient: BMI >= 25	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Stroke Coefficient: SBP	0.15	0.15	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Stroke Coefficient: Non-HDL-c	0.32	0.32	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Stroke Coefficient: Log (ACR)	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Stroke Coefficient: Smoker	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Stroke Coefficient: Exercise	-0.63	-0.63	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Stroke Coefficient: Atrial fibrillation	2.49	2.49	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Non-CV Mortality: Female	-0.62	-0.62	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Non-CV Mortality: Age/10	0.89	0.89	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Non-CV Mortality: HbA1c %	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Non-CV Mortality: Disease Duration	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Non-CV Mortality: BMI < 18.5	1.09	1.09	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Non-CV Mortality: BMI >= 25	0.17	0.17	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Non-CV Mortality: SBP	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Non-CV Mortality: Non-HDL-c	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Non-CV Mortality: Log (ACR)	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Non-CV Mortality: Smoker	0.73	0.73	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Non-CV Mortality: Exercise	-0.59	-0.59	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627
JJRE Non-CV Mortality: Atrial fibrillation	0.00	0.00	95%信頼区間	1,670,627	1,670,627

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]