

**【インスリン イコデク(遺伝子組換え)(アウイクリ注)】に関する  
公的分析の結果**

**[第 1.0 版 提出日 2026 年 2 月 6 日]**

## 【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果 .....	8
1.1 評価結果の概要.....	8
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー .....	15
1.3 公的分析における参考事項.....	15
2. 追加的有用性の評価.....	17
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー .....	17
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン .....	17
2.1.2 実施の流れ.....	18
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	18
2.1.4 使用したデータベース .....	19
2.1.5 使用した検索式 .....	20
2.1.6 検索結果 .....	32
2.1.7 臨床試験の概要 .....	38
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要 .....	66
<b>【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】</b> .....	68
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 .....	69
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価の概要.....	69
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果の概要 .....	70
2.4 追加的有用性に関する評価.....	76
<b>【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】</b> .....	82
3. 費用対効果の評価 .....	84
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	84
3.1.1 グラルギン U300 と比較した費用対効果分析の概要：分析対象集団(a).....	84
3.1.2 グラルギン U300 と比較した費用効果分析の概要：分析対象集団(b) .....	84
3.1.3 グラルギン U300 と比較した費用効果分析の概要：分析対象集団(c) .....	90
3.1.4 グラルギン U300 と比較した費用最小化分析の概要：分析対象集団(d) .....	92
3.1.5 グラルギン U300 と比較した費用対効果分析に対する見解：分析対象集団(a) .	93
3.1.6 グラルギン U300 と比較した費用効果分析に対する見解：分析対象集団(b)....	93
3.1.7 グラルギン U300 と比較した費用効果分析に対する見解：分析対象集団(c) ....	94
3.1.8 グラルギン U300 と比較した費用最小化分析に対する見解：分析対象集団(d) .	95

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無 .....	96
3.3 実施が必要な再分析の概要 .....	97
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの) .....	97
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの).....	97
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容 .....	98
3.4.1 分析対象集団(a)、(b)及び(c)における費用最小化分析の実施について .....	98
【具体的な再分析の内容】 .....	99
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容.....	100
3.5.1 SGLT2 阻害薬の薬価について.....	100
【具体的な再分析の内容】 .....	100
3.5.2 血糖降下薬の併用割合について.....	101
【具体的な再分析の内容】 .....	101
4. 分析結果 .....	103
4.1 再分析における基本分析の結果 .....	103
4.1.1 再分析における基本分析の増分費用 .....	104
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移 .....	105
4.1.3 費用効果分析を実施する場合に、増分費用効果比に影響を与えうる要因.....	107
4.2 再分析における感度分析の結果 .....	108
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 .....	108
4.4 分析結果の解釈.....	109
4.5 価格調整率の重み .....	112
5. 参考文献 .....	113

## 【略語表】

略語	正式表記
BMI	Body Mass Index
CDA-AMC	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CGM	Continuous Glucose Monitoring
CI	Confidence Interval
CrI	Credible Interval
DIC	Deviance Information Criterion
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
DTSQ	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5-Level
ERR	Estimated Rate Ratio
ESRD	End Stage Renal Disease
FDS	Fremantle Diabetes Study
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
米国 ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IHE-DCM-T2	The Swedish Institute for Health Economics Type 2 Diabetes Cohort Model
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JJRE	Japan Diabetes Complications Study/Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Risk Engine
LDL	Low Density Lipoprotein
NDR	National Diabetes Register
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIAHA	Non-Insulin Anti-Hyperglycemic Agent
NMA	Network Meta-Analysis
NMB	Net Monetary Benefit

NPH	Neutral Protamine Hagedorn
NYHA	New York Heart Association
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PYE	Patient-Year of Exposure
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
SGLT2	Sodium-Glucose Co-Transporter 2
SMBG	Self-Measured Blood Glucose
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPG	Self-Measured Plasma Glucose
SR	Systematic Review
T2D	Type 2 Diabetes
TAR	Time Above Range
TBR	Time Below Range
TIR	Time In Range
TRIM-D	Treatment Related Impact Measure for Diabetes
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VBA	Visual Basic for Applications

## 0. 分析枠組み

対象品目名は「インスリン イコデク(遺伝子組換え)(アウィクリ®注フレックスタッチ®、以下「イコデク」)」で、製造販売業者名はノボ ノルディスク ファーマ株式会社である。イコデクはインスリン療法が適応となる糖尿病の患者を対象とした治療薬であり、2024年11月13日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測(ピーク時)は131億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。分析枠組みは、2025年2月28日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団	<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>
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	<p>インスリン療法が適応となる糖尿病のうち、本品目の適応には1型糖尿病と2型糖尿病が含まれる。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。</p> <p>2型糖尿病においては、それぞれ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する。</p>
比較対照技術名	<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>
比較対照技術を選定した理由	<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(デクルデク、デテミル、グラルギン)と比較することが適当である。既存の持効型溶解インスリン製剤間では、有効性が異なるという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とされる。</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 を比較対照技術とする。</p>
「公的医療の立場」以外の分析の有無	<p>有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/></p>
効果指標としてQALY 以外を使用する場合、その指標と理由	<p>該当せず</p>
その他	<p>該当せず</p>

## **1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果**

### **1.1 評価結果の概要**

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリア、米国の医療技術評価機関におけるイコデクの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表 1-1-1、1-1-2 に要約した。

次に、公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細を表 1-1-3 に要約し、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	その他(分析中)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 左記に同じ</li> <li>• 評価ステータス: その他(Suspended)</li> </ul>
	SMC	2025年8月4日現在、報告されていない	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2026年2月6日現在、報告されていない</li> </ul>
フランス	HAS	2025年8月4日現在、報告されていない	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2026年2月6日現在、報告されていない</li> </ul>
ドイツ	IQWiG	<p>1 型糖尿病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No additional benefit</li> </ul> <p>2 型糖尿病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• No additional benefit</li> </ul> <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"> <li>• No additional benefit</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 左記に同じ[1,2]</li> </ul>

		<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"> <li>• No additional benefit</li> </ul> <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"> <li>• No additional benefit</li> </ul>	
カナダ	CDA-AMC	<p>条件つき推奨:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c が 7.0–11.0% の 2 型糖尿病患者</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> </ul>	<p>条件付き推奨[3]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemoglobin A1c (HbA1c) が 7.0–11.0% の成人 2 型糖尿病患者に対して償還されるべきである</li> <li>• 血糖コントロールのためにインスリンを必要とする 2 型糖尿病患者の治療において、償還対象となっている長時間作用型基礎インスリンの中で最も安価なものの薬剤プログラム費用を超えないように価格交渉されるべきである</li> <li>• インスリン イコデクの導入を実現するために予算影響への不確実性に対処しなければならない</li> </ul>
オーストラリア	PBAC	2025 年 8 月 4 日現在、報告されていない	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2026 年 2 月 6 日現在、報告されていない</li> </ul>
米国	ICER	2025 年 8 月 4 日現在、報告されていない	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2026 年 2 月 6 日現在、報告されていない</li> </ul>

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	評価中(なし)	左記に同じ
	SMC	なし	左記に同じ
フランス	HAS	なし	左記に同じ
カナダ	CDA-AMC	あり	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	なし	左記に同じ
米国	ICER	なし	左記に同じ

表 1-1-3 カナダ(CDA-AMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CDA-AMC	
評価結果の URL など	<a href="https://www.cda-amc.ca/insulin-icodec">https://www.cda-amc.ca/insulin-icodec</a>	
評価対象技術	インスリン イコデク	インスリン イコデク(700 単位/mL)
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c が 7.0–11.0% の 2 型糖尿病患者</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c が 7.0–11.0% の成人 2 型糖尿病患者に対して償還されるべきである。</li> <li>• 血糖コントロールのためにインスリンを必要とする 2 型糖尿病患者の治療において、償還対象となっている長時間作用型基礎インスリンの中で最も安価なものの薬剤プログラム費用を超えないように価格交渉されるべきである。</li> <li>• インスリン イコデクの導入を実現するために予算影響への不確実性に対処しなければならない。</li> </ul>
評価対象疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 型糖尿病</li> <li>• 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。</li> <li>• 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)</li> <li>• 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)</li> </ul>	<p>血糖コントロールのためにインスリン療法を必要とする 18 歳以上の 2 型糖尿病の成人患者。3 つの集団が個別の分析で評価された。</p> <p>a) インスリン治療歴のない非インスリン抗糖尿病薬を使用している 2 型糖尿病患者</p> <p>b) 非インスリン抗糖尿病薬の使用有無に関わらず基礎イ</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> </ul>	<p>インスリン治療歴のある 2 型糖尿病患者</p> <p>c) 非インスリン抗糖尿病薬の使用有無に関わらず基礎及び追加インスリン治療歴のある 2 型糖尿病患者</p>
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。	<p>a) 推奨される開始用量は 70 単位を週 1 回投与</p> <p>b, c) インスリン イコデクの 1 週間の投与量は、前治療の基礎インスリンの単位数を 7 倍する。投与 1 週目のみ、インスリン イコデクの単位数の 50%を追加した投与量が推奨される。</p>
比較対照	<p>各対象集団に対し、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• インスリン グラルギン(U100 と U300)</li> <li>• インスリン デグルデク(U100 と U200)</li> <li>• インスリン デテミル</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• インスリン グラルギン(U100 及び U300)</li> <li>• インスリン デグルデク(U100 及び U200)</li> <li>• インスリン デテミル</li> </ul>
<p>主要な増分費用効果比の値</p>	<p>企業解析結果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2D insulin naïve vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$18,114/QALY)</li> <li>• T2D basal switch vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$20,711/QALY)</li> <li>• T2D basal and bolus switch vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$73,405/QALY)</li> </ul> <p>CDA-AMC 再解析結果</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• T2D insulin naïve</li> </ul>	<p>a) \$435,800/Quality-Adjusted Life Year (QALY) (vs インスリン グラルギン U100)</p> <p>b) \$937,280/QALY (vs インスリン グラルギン U100)</p> <p>c) Dominated (vs インスリン グラルギン U100)</p>

	<p>vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$435,800/QALY)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• T2D basal switch</li></ul> <p>vs インスリン グラルギン U100 (ICER \$937,280/QALY)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• T2D basal and bolus switch</li></ul> <p>vs インスリン グラルギン U100 (劣位)</p>	
--	---	--

## 1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー

諸外国の医療技術評価機関における評価対象技術の評価についてのレビューの結果、製造販売業者の報告内容はおおむね妥当なものであった。

## 1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

### <IQWiG>

#### 1 型糖尿病[1]

- 本試験データにおいて観察された効果は、単純に95%信頼区間の下限が0.02%とゼロに近い場合、臨床的に意味があるとは考えられない。このデータ状況を考慮すると、臨床的に意味のある効果を十分な確実性をもって想定することはできない。European Medicines Agencyが使用する0.3ポイントの閾値に基づくと、投与52週時点での非劣性は証明されていない。
- ONWARDS 6では、健康関連 Quality of Life (QOL)は記録されなかった。インスリン デグルデク(以下、デグルデク)+インスリン アスパルト(以下、アスパルト)と比較したイコデク+アスパルトの追加的有用性の示唆は得られなかった。
- 有害事象による中止、非重症の確認された症候性低血糖(<54mg/dL)及び糖尿病性ケトアシドーシスのアウトカムについては、治療中止に関する主観的判断及びアウトカムの主観的記録に対する盲検化の欠如により、バイアスリスクが高いと評価された。
- あらゆる原因による死亡、急性冠症候群、脳血管イベント及び心不全のいずれのアウトカムについても、治療群間に統計学的に有意な差は認められなかった。末期腎不全及び糖尿病網膜症のアウトカムについては、適切なデータが得られなかった。
- 試験計画に規定された用量調節の要件をふまえると、日常診療において想定される患者ごとに個別化された用量調節が本試験で行われたとは考えられない。

#### 2 型糖尿病[2]

- ONWARDS 1では、試験開始時又は試験期間中のいずれにおいても、患者ごとに個別化されたHbA1c目標値は設定されなかった。
- ONWARDS 4においても、試験開始時又はその後の試験期間中に患者ごとのHbA1c目標値が設定されたかどうかは、提出資料からは明らかでなかった。

### <CDA-AMC>[3]

- CDA-AMC が相談した臨床専門家は、各研究集団におけるベースラインからの HbA1c 変化量の結果は統計学的有意性を達成する可能性はあるものの、全体として重要な臨床的利益を示すものではないと指摘した。
- イコデクが患者の健康関連 QOL に与える影響は、ONWARDS では測定されなかった。Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)及び Treatment Related Impact Measure for Diabetes (TRIM-D)は治療満足度及びコンプライアンスに関する情報を提供するものの、健康関連 QOL の包括的な評価尺度ではない。そのため、デグルデク又はインスリン グラルギン(以下、グラルギン)と比較したイコデクの健康関連 QOL への影響は不明である。さらに、インスリン治療歴のある集団については、コンプライアンスのデータは報告されなかった。

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析は、イコデクの追加的有用性を検討するために、表 2-1-1-1、2-1-1-2 に示すリサーチクエスションに基づく2つの Randomized Controlled Trial (RCT)のシステマティックレビュー(SR)を実施した。SR1 は、イコデクのグラルギン U300 又はデグルデク U100 に対する追加的有用性を評価するための RCT (直接比較試験)を収集することを目的とした。SR2 は、SR1 においてイコデクとグラルギン U300 又はデグルデク U100 との直接比較試験が見つからなかった場合に、間接比較により追加的有用性を評価するための RCT を収集することを目的とした。なお、分析枠組み上の比較対照技術はグラルギン U300 であるが、比較対照技術を選定した理由に「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」と記載があるため(表 0-1)、デグルデク U100 も SR の比較対照に加えた。

表 2-1-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション(SR1)

項目	内容
患者	<ul style="list-style-type: none"><li>• 1 型糖尿病患者</li><li>• 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</li><li>• 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</li><li>• 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</li></ul>
介入	インスリン イコデク
比較対照	<ul style="list-style-type: none"><li>• インスリン グラルギン U300</li><li>• インスリン デグルデク U100</li></ul>
アウトカム	指定なし
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2025 年 9 月 24 日までの全期間

表 2-1-1-2 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション(SR2)

項目	内容
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/比較対照	<ul style="list-style-type: none"><li>• インスリン イコデク</li><li>• インスリン グラルギン U300</li></ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• インスリン デグルデク U100</li> <li>• インスリン グラルギン U100</li> <li>• インスリン デテミル</li> </ul>
アウトカム	指定なし
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2025年9月29日までの全期間

### 2.1.2 実施の流れ

イコデクの追加的有用性の評価にあたり、医学情報サービス・文献検索の専門家が、リサーチクエスチョンに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のタイトル及びアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための RCT を特定する作業から成り、2名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は、事前に設定した適格基準(表 2-1-3-1、2-1-3-2)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議により解消された。特定された RCT の概要を要約し、表 2-1-7-1 から表 2-1-7-5 に結果をまとめた。

### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

それぞれの SR の主な適格基準を表 2-1-3-1、2-1-3-2 に示す。

**表 2-1-3-1 適格基準(SR1)**

	組み入れ基準	除外基準
患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 型糖尿病患者</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 歳未満</li> <li>• 妊娠糖尿病</li> <li>• 複数の集団が混在し、個別データが抽出不可能な研究</li> <li>• 動物又は in vitro 研究</li> </ul>
介入	インスリン イコデク	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 配合薬/配合溶解製剤</li> <li>• 介入群と対照群で追加インスリン使用が不均衡な研究</li> </ul>

比較対照	<ul style="list-style-type: none"> <li>インスリン グラルギン U300</li> <li>インスリン デグルデク U100</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>配合薬/配合溶解製剤</li> <li>介入群と対照群で追加インスリン使用が不均衡な研究</li> </ul>
アウトカム	指定なし	アウトカムデータが抽出不可能な研究
研究デザイン	RCT	システマティックレビュー、メタ解析
文献の種類	原著論文	抄録及び本文が入手できないもの
言語	日本語又は英語で記述された研究	—

**表 2-1-3-2 適格基準(SR2)**

	組み入れ基準	除外基準
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>18 歳未満</li> <li>妊娠糖尿病</li> <li>複数の集団が混在し、個別データが抽出不可能な研究</li> <li>動物又は in vitro 研究</li> </ul>
介入/比較対照	<ul style="list-style-type: none"> <li>インスリン イコデク</li> <li>インスリン グラルギン U300</li> <li>インスリン デグルデク U100</li> <li>インスリン グラルギン U100</li> <li>インスリン デテミル</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>配合薬/配合溶解製剤</li> <li>介入群と対照群で追加インスリン使用が不均衡な研究</li> </ul>
アウトカム	指定なし	アウトカムデータが抽出不可能な研究
研究デザイン	RCT	システマティックレビュー、メタ解析
文献の種類	原著論文	抄録及び本文が入手できないもの
言語	日本語又は英語で記述された研究	—

#### 2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- MEDLINE (Ovid)
- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- 医中誌 Web

### 2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施した 2 つの SR において、各データベースの検索で使用了検索式を以下に示す(SR1: 表 2-1-5-1 から表 2-1-5-4、SR2: 表 2-1-5-5 から表 2-1-5-8)。

**表 2-1-5-1 MEDLINE (Ovid) に対して用いた検索式(SR1)**

検索日: 2025 年 9 月 24 日

通番	検索式	結果数
#1	diabetes mellitus/	149,650
#2	exp Diabetes Mellitus, Type 1/	92,238
#3	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	193,066
#4	(MODY or NIDDM or T1DM or TiDM or T1D or T2DM or TiiDM or T2D or TiiD).tw.	90,658
#5	diabet*.tw.	878,275
#6	or/1-5	923,672
#7	(Awiqli or Icodec or (NN 1436 or NN1436 or NN-1436) or INSULIN 287 or Long-acting-insulin-287 or 148-0287-A or NNC0148-0287 or NNC-0148-0000-0287).mp,tw.	134
#8	Insulin Glargine/ or 2ZM8CX04RZ.rn. or (Glargine or IGl ar or HOE-901 or Lantus or Basaglar or Semglee or Rezvoglar).mp,tw.	3,868
#9	(Degludec or IDeg or Tresiba or NN-1250).mp,tw. or 54Q18076QB.rn.	1,112
#10	or/8-9	4,386
#11	6 and 7	118
#12	6 and 10	3,945
#13	or/11-12	3,995
#14	exp randomized controlled trial/	648,725
#15	controlled clinical trial.pt.	95,742
#16	randomized.ab.	710,479
#17	placebo.ab.	262,343
#18	clinical trials as topic.sh.	205,844
#19	randomly.ab.	469,684
#20	trial.ti.	346,782
#21	or/14-20	1,716,473

#22	exp animals/ not humans.sh.	5,379,039
#23	21 not 22	1,583,515
#24	13 and 23	1,581
#25	(Congress or Systematic Review or Review or letter or Editorial or note).pt. or case report/	5,777,240
#26	24 not 25	1,327
#27	(english or japanese).lg.	34,999,338
#28	26 and 27	1,321
#29	remove duplicates from 28	1,321

**表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式(SR1)**

検索日: 2025年9月24日

通番	検索式	結果数
#1	'insulin dependent diabetes mellitus'/mj OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'/mj OR diabet*:ti,ab,kw	1,426,798
#2	'diabetes mellitus'/exp	1,503,117
#3	mody:ti,ab,kw OR niddm:ti,ab,kw OR t1dm:ti,ab,kw OR t1d:ti,ab,kw OR t2dm:ti,ab,kw OR t2d:ti,ab,kw	159,031
#4	'insulin icodec'/exp OR awiqli:ti,ab,kw OR 'icodec':ti,ab,kw OR 'nn 1436':ti,ab,kw OR 'nn1436':ti,ab,kw OR 'nn-1436':ti,ab,kw OR 'insulin 287':ti,ab,kw OR 'long-acting-insulin-287':ti,ab,kw OR '148-0287-a':ti,ab,kw OR 'nnc0148-0287':ti,ab,kw OR 'nnc-0148-0000-0287':ti,ab,kw	324
#5	'insulin glargine'/exp/mj OR glargine:ti,ab,kw OR iglar:ti,ab,kw OR 'hoe-901':ti,ab,kw OR lantus:ti,ab,kw OR basaglar:ti,ab,kw OR semglee:ti,ab,kw OR rezvoglar:ti,ab,kw	8,836
#6	'insulin degludec'/exp/mj OR degludec:ti,ab,kw OR ideg:ti,ab,kw OR tresiba:ti,ab,kw OR 'nn-1250':ti,ab,kw	2,631
#7	(#1 OR #2 OR #3) AND #4	301
#8	(#1 OR #2 OR #3) AND #5	8,319
#9	(#1 OR #2 OR #3) AND #6	2,514
#10	#7 OR #8 OR #9	9,620

#11	'randomized controlled trial'/exp	1,106,694
#12	'controlled clinical trial'/de	460,299
#13	random*:ti,ab,tt	2,497,271
#14	'randomization'/de	101,488
#15	'intermethod comparison'/de	316,717
#16	placebo:ti,ab,tt	465,597
#17	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3,813
#18	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	492,466
#19	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	24,503
#20	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	342,057
#21	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	21,366
#22	'random field*':ti,ab,tt	3,220
#23	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,816
#24	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,329,619
#25	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	59,831
#26	'update review':ab	155
#27	(databases NEAR/5 searched):ab	84,792
#28	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND	1,319,036

	'animal experiment'/de	
#29	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,782,671
#30	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	4,961,086
#31	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	3,203,039
#32	#10 AND #31	4,176
#33	#32 NOT #30	3,959
#34	#32 NOT #30 AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	1,481
#35	#32 NOT #30 AND ('article'/it OR 'article in press'/it) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	1,421

**表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式(SR1)**

検索日: 2025年9月24日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] this term only	7,780
#2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] this term only	26,989
#3	diabet*:ti,ab,kw	130,253
#4	{OR #1-#3}	130,253
#5	(Awiqli or "Insulin Icodec" or Icodec OR ("NN 1436" or NN1436 or "NN-1436") or "INSULIN 287" or "Long-acting-insulin-287" or "148-0287-A" or "NNC0148-0287" or "NNC-0148-0000-0287"):ti,ab,kw	164
#6	MeSH descriptor: [Insulin Glargine] this term only	1,486
#7	("Glargine" or IGlar or "HOE-901" or Lantus or Basaglar or Semglee or Rezvoglar):ti,ab,kw	3,430
#8	{OR #6-#7}	3,430
#9	("degludec" or IDeg OR Degludec or Tresiba or "NN-1250"):ti,ab,kw	1,160
#10	#4 AND #5	149
#11	#4 AND #8	3,272
#12	#4 AND #9	1,115

#13	{OR #10-#12}	3,785
#14	Journal article:pt	1,679,231
#15	#13 AND #14	2,580
#16	Conference proceeding:pt	264,885
#17	#15 NOT #16	1,501
#18	english:la or japanese:la	2,188,791
#19	#17 AND #18	1,444
#20	(Erratum OR "Expression of concern" OR Preprint OR "Retraction of publication" OR "Retracted publication"):pt	11,868
#21	#19 NOT #20 in Trials	1,432

**表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた検索式(SR1)**

検索日: 2025 年 9 月 24 日

通番	検索式	結果数
#1	"糖尿病-1 型"/TH	31,934
#2	1 型糖尿病/TA or IDDM/TA or インスリン依存性糖尿病/TA or "Autoimmune Diabete"/TA or "Brittle Diabetes Mellitus"/TA or "Insulin Dependent Diabetes Mellitus"/TA or I 型糖尿病/TA or "Juvenile Onset Diabetes"/TA or "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus"/TA or "Sudden-Onset Diabetes Mellitus"/TA or "Type 1 Diabetes"/TA or インシュリン依存性糖尿病/TA or インシュリン依存性糖尿病/TA or インシュリン依存性糖尿病/TA or インシュリン依存性糖尿病/TA or ケトーシス傾向糖尿病/TA or 自己免疫性糖尿病/TA or 若年糖尿病/TA or 若年発症性糖尿病/TA or 若年発症性糖尿病/TA or 第 1 型糖尿病/TA or 糖尿病 1 型/TA or 不安定型糖尿病/TA	28,213
#3	"糖尿病-2 型"/TH	80,260
#4	2 型糖尿病/TA or NIDDM/TA or インスリン非依存性糖尿病/TA or "Adult-Onset Diabetes Mellitus"/TA or DM2/TA or II 型糖尿病/TA or "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus"/TA or MOD/TA or "Maturity Onset Diabetes"/TA or "Maturity-Onset Diabetes"/TA or "NIDDM Type 2"/TA or "Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus"/TA or "Stable Diabetes Mellitus"/TA or T2DM/TA or "Type 2	127,540

	Diabetes"/TA or インシュリン非依存型糖尿病/TA or インシュリン非依存性糖尿病/TA or インスリン非依存型糖尿病/TA or インスリン非依存糖尿病/TA or ケトosis抵抗性糖尿病/TA or 安定型糖尿病/TA or 成人型糖尿病/TA or 成人発症型糖尿病/TA or 成人発症糖尿病/TA or 糖尿病 2 型/TA or 非インシュリン依存型糖尿病/TA	
#5	#1 or #2 or #3 or #4	190,695
#6	"Insulin Icodec"/TH	30
#7	Awikli/TA or "NN 1436"/TA or "NN-1436"/TA or "NN1436"/TA or アウイクリ/TA or インスリンイコデク/TA	11
#8	#6 or #7	33
#9	#5 and #8	18
#10	"Insulin Glargine"/TH	2,719
#11	インスリングラルジン/TA or "A21 Gly B31 Arg B32 Arg insulin"/TA or "A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin"/TA or Basaglar/TA or Glargine/TA or "HOE 901"/TA or "HOE-901"/TA or "HOE901"/TA or "Insulin Glargine-aglr"/TA or "Insulin Glargine-yfgn"/TA or Lantus/TA or "Lantus Solostar"/TA or "Lantus XR"/TA or Rezvoglar/TA or Semglee/TA or インスリングラルギン/TA or グラルギン/TA or グラルジン/TA or ランタス/TA or ランタス XR/TA	1,313
#12	#10 or #11	2,810
#13	"Insulin Degludec"/TH	1,490
#14	"Insulin Degludec"/TA or Tresiba/TA or インスリンデグルデク/TA or デグルデク/TA or トレシーバ/TA	767
#15	#13 or #14	1,515
#16	#5 and #12	1,943
#17	#5 and #15	1,091
#18	#16 or #17	2,719
#19	#9 or #18	2,727
#20	(RD=ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or RCT/TA or random/TA or 無作為/TA or ランダム/TA or プラセボ/TA or プラシーボ/TA or placebo/TA or 盲検/TA or blind/TA or 対照/TA or 並行群間/TA or 第 II 相試験/TH or	178,676

	第 III 相試験/TH or 第 IV 相試験/TH) not (動物/TH not CK=ヒト)	
#21	#19 and #20	198
#22	(#21) and (PT=会議録除く)	122
#23	(PT=解説,総説,図説,Q&A,講義,座談会,レター,症例検討会,コメント,一般)	2,320,307
#24	#22 not #23	77

**表 2-1-5-5 MEDLINE (Ovid)に対して用いた検索式(SR2)**

検索日: 2025 年 9 月 29 日

通番	検索式	結果数
#1	diabetes mellitus/	149,650
#2	exp Diabetes Mellitus, Type 1/	92,238
#3	exp Diabetes Mellitus, Type 2/	193,066
#4	(MODY or NIDDM or T1DM or TiDM or T1D or T2DM or TiiDM or T2D or TiiD).tw.	90,658
#5	diabet*.tw.	878,275
#6	or/1-5	923,672
#7	(Awiqli or Icodec or (NN 1436 or NN1436 or NN-1436) or INSULIN 287 or Long-acting-insulin-287 or 148-0287-A or NNC0148-0287 or NNC-0148-0000-0287).mp,tw.	134
#8	Insulin Glargine/ or 2ZM8CX04RZ.rn. or (Glargine or IGlax or HOE-901 or Lantus or Basaglar or Semglee or Rezvoglar).mp,tw.	3,868
#9	(Degludec or IDeg or Tresiba or NN-1250).mp,tw. or 54Q18076QB.rn.	1,112
#10	Insulin Detemir/ or (Detemir or Levemir or NN 304 or NN304 or NN-304).mp,tw. or 4FT78T86XV.rn.	1,171
#11	or/8-10	4,890
#12	6 and 7	118
#13	6 and 11	4,379
#14	or/12-13	4,429
#15	exp randomized controlled trial/	648,725
#16	controlled clinical trial.pt.	95,742

#17	randomized.ab.	710,479
#18	placebo.ab.	262,343
#19	clinical trials as topic.sh.	205,844
#20	randomly.ab.	469,684
#21	trial.ti.	346,782
#22	or/15-21	1,716,473
#23	exp animals/ not humans.sh.	5,379,039
#24	22 not 23	1,583,515
#25	14 and 24	1,720
#26	(Congress or Systematic Review or Review or letter or Editorial or note).pt. or case report/	5,777,240
#27	25 not 26	1,451
#28	(english or japanese).lg.	34,999,338
#29	27 and 28	1,413
#30	remove duplicates from 29	1,413

**表 2-1-5-6 Embase に対して用いた検索式(SR2)**

検索日: 2025年9月29日

通番	検索式	結果数
#1	'insulin dependent diabetes mellitus'/mj OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'/mj OR diabet*:ti,ab,kw	1,427,461
#2	'diabetes mellitus'/exp	1,503,869
#3	mody:ti,ab,kw OR niddm:ti,ab,kw OR t1dm:ti,ab,kw OR t1d:ti,ab,kw OR t2dm:ti,ab,kw OR t2d:ti,ab,kw	159,145
#4	'insulin icodec'/exp OR awiqli:ti,ab,kw OR 'icodec':ti,ab,kw OR 'nn 1436':ti,ab,kw OR 'nn1436':ti,ab,kw OR 'nn-1436':ti,ab,kw OR 'insulin 287':ti,ab,kw OR 'long-acting-insulin-287':ti,ab,kw OR '148-0287-a':ti,ab,kw OR 'nnc0148-0287':ti,ab,kw OR 'nnc-0148-0000-0287':ti,ab,kw	324
#5	'insulin glargine'/exp/mj OR glargine:ti,ab,kw OR iglar:ti,ab,kw OR 'hoe-901':ti,ab,kw OR lantus:ti,ab,kw OR basaglar:ti,ab,kw OR semglee:ti,ab,kw OR rezvoglar:ti,ab,kw	8,836

#6	'insulin degludec'/exp/mj OR degludec:ti,ab,kw OR ideg:ti,ab,kw OR tresiba:ti,ab,kw OR 'nn-1250':ti,ab,kw	2,631
#7	'insulin detemir'/exp/mj OR detemir:ti,ab,kw OR levemir:ti,ab,kw OR 'nn 304':ti,ab,kw OR 'nn304':ti,ab,kw OR 'nn-304':ti,ab,kw	2,626
#8	(#1 OR #2 OR #3) AND #4	301
#9	(#1 OR #2 OR #3) AND #5	8,319
#10	(#1 OR #2 OR #3) AND #6	2,514
#11	(#1 OR #2 OR #3) AND #7	2,472
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	10,678
#13	'randomized controlled trial'/exp	1,107,416
#14	'controlled clinical trial'/de	460,320
#15	random*:ti,ab,tt	2,498,891
#16	'randomization'/de	101,501
#17	'intermethod comparison'/de	316,766
#18	placebo:ti,ab,tt	465,787
#19	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	3,209,862
#20	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3,815
#21	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	492,977
#22	'case control*':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	24,517
#23	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	342,533
#24	nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt	21,375
#25	'random field*':ti,ab,tt	3,222

#26	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,818
#27	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,330,564
#28	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	60,030
#29	'update review':ab	155
#30	(databases NEAR/5 searched):ab	84,875
#31	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,319,372
#32	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,787,014
#33	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	4,973,222
#34	#12 AND #19	4,531
#35	#34 NOT #33	4,301
#36	#34 NOT #33 AND ('article'/it OR 'article in press'/it)	1,622
#37	#34 NOT #33 AND ('article'/it OR 'article in press'/it) AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	1,551

**表 2-1-5-7 CENTRAL に対して用いた検索式(SR2)**

検索日: 2025 年 9 月 29 日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 1] this term only	7,780
#2	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] this term only	26,989
#3	diabet*:ti,ab,kw	130,253
#4	{OR #1-#3}	130,253
#5	(Awiqli or "Icodec" or ("NN 1436" or NN1436 or "NN-1436") or "INSULIN 287" or "Long-acting-insulin-287" or	164

	"148-0287-A" or "NNC0148-0287" or "NNC-0148-0000-0287"):ti,ab,kw	
#6	MeSH descriptor: [Insulin Glargine] this term only	1,486
#7	("Glargine" or IGLar or "HOE-901" or Lantus or Basaglar or Semglee or Rezvoglar):ti,ab,kw	3,430
#8	{OR #6-#7}	3,430
#9	("degludec" or IDeg OR Degludec or Tresiba or "NN-1250"):ti,ab,kw	1,160
#10	MeSH descriptor: [Insulin Detemir] explode all trees	321
#11	(Detemir or Levemir or "NN 304" or "NN304" or "NN-304"):ti,ab,kw	806
#12	{OR #10-#11}	806
#13	#4 AND #5	149
#14	#4 AND #8	3,272
#15	#4 AND #9	1,115
#16	#4 AND #12	755
#17	{OR #13-#16}	4,191
#18	Journal article:pt	1,679,231
#19	#17 AND #18	2,818
#20	Conference proceeding:pt	264,885
#21	#19 NOT #20	1,669
#22	english:la or japanese:la	2,188,791
#23	#21 AND #22	1,608
#24	(Erratum OR "Expression of concern" OR Preprint OR "Retraction of publication" OR "Retracted publication"):pt	11,868
#25	#23 NOT #24 in Trials	1,596

**表 2-1-5-8 医中誌 Web に対して用いた検索式(SR2)**

検索日: 2025年9月29日

通番	検索式	結果数
#1	"糖尿病-1型"/TH	31,934
#2	1型糖尿病/TA or IDDM/TA or インスリン依存性糖尿病/TA or "Autoimmune Diabete"/TA or "Brittle Diabetes Mellitus"/TA or "Insulin Dependent Diabetes Mellitus"/TA	28,213

	or I 型糖尿病/TA or "Juvenile Onset Diabetes"/TA or "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus"/TA or "Sudden-Onset Diabetes Mellitus"/TA or "Type 1 Diabetes"/TA or インシュリン依存型糖尿病/TA or インシュリン依存性糖尿病/TA or インスリン依存型糖尿病/TA or インスリン依存糖尿病/TA or ケトosis傾向糖尿病/TA or 自己免疫性糖尿病/TA or 若年糖尿病/TA or 若年発症型糖尿病/TA or 若年発症糖尿病/TA or 第1型糖尿病/TA or 糖尿病1型/TA or 不安定型糖尿病/TA	
#3	"糖尿病-2型"/TH	80,260
#4	2型糖尿病/TA or NIDDM/TA or インスリン非依存性糖尿病/TA or "Adult-Onset Diabetes Mellitus"/TA or DM2/TA or II型糖尿病/TA or "Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus"/TA or MOD/TA or "Maturity Onset Diabetes"/TA or "Maturity-Onset Diabetes"/TA or "NIDDM Type 2"/TA or "Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus"/TA or "Stable Diabetes Mellitus"/TA or T2DM/TA or "Type 2 Diabetes"/TA or インシュリン非依存型糖尿病/TA or インシュリン非依存性糖尿病/TA or インスリン非依存型糖尿病/TA or インスリン非依存糖尿病/TA or ケトosis抵抗性糖尿病/TA or 安定型糖尿病/TA or 成人型糖尿病/TA or 成人発症型糖尿病/TA or 成人発症糖尿病/TA or 糖尿病2型/TA or 非インシュリン依存型糖尿病/TA	127,540
#5	#1 or #2 or #3 or #4	190,695
#6	"Insulin Icodec"/TH	30
#7	Awikli/TA or "NN 1436"/TA or "NN-1436"/TA or "NN1436"/TA or アウイクリ/TA or インスリンイコデク/TA	11
#8	#6 or #7	33
#9	#5 and #8	18
#10	"Insulin Glargine"/TH	2,719
#11	インスリングルルジン/TA or "A21 Gly B31 Arg B32 Arg insulin"/TA or "A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin"/TA or Basaglar/TA or Glargine/TA or "HOE 901"/TA or "HOE-901"/TA or "HOE901"/TA or "Insulin Glargine-aglr"/TA or "Insulin Glargine-yfgn"/TA or Lantus/TA or "Lantus	1,313

	Solostar"/TA or "Lantus XR"/TA or Rezvoglar/TA or Semglee/TA or インスリングルルギン/TA or グラルギン/TA or グラルジン/TA or ランタス/TA or ランタス XR/TA	
#12	#10 or #11	2,810
#13	"Insulin Degludec"/TH	1,490
#14	"Insulin Degludec"/TA or Tresiba/TA or インスリンデグルデク/TA or デグルデク/TA or トレシーバ/TA	767
#15	#13 or #14	1,515
#16	"Insulin Detemir"/TH	654
#17	インスリンデテミル/TA or Levemir/TA or "NN 304"/TA or "NN-304"/TA or NN304/TA or インシュリンデテミル/TA or "インシュリン・デテミル"/TA or インスリンデテミール/TA or "インスリン・デテミール"/TA or "インスリン・デテミル"/TA or デテミール/TA or デテミル/TA or レベミル/TA or Detemir/TA	302
#18	#16 or #17	676
#19	#5 and #12	1,943
#20	#5 and #15	1,091
#21	#5 and #18	413
#22	#9 or #19 or #20 or #21	2,932
#23	(RD=ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or RCT/TA or random/TA or 無作為/TA or ランダム/TA or プラセボ/TA or プラシーボ/TA or placebo/TA or 盲検/TA or blind/TA or 対照/TA or 並行群間/TA or 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 IV 相試験/TH) not (動物/TH not CK=ヒト)	178,676
#24	#22 and #23	214
#25	(#24) and (PT=会議録除く)	133
#26	(PT=解説,総説,図説,Q&A,講義,座談会,レター,症例検討会,コメント,一般)	2,320,307
#27	#25 not #26	87

### 2.1.6 検索結果

SR の結果は、Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-

Analyses (PRISMA)フローチャートを参考に図 2-1-6-1、2-1-6-2 の通り要約された。

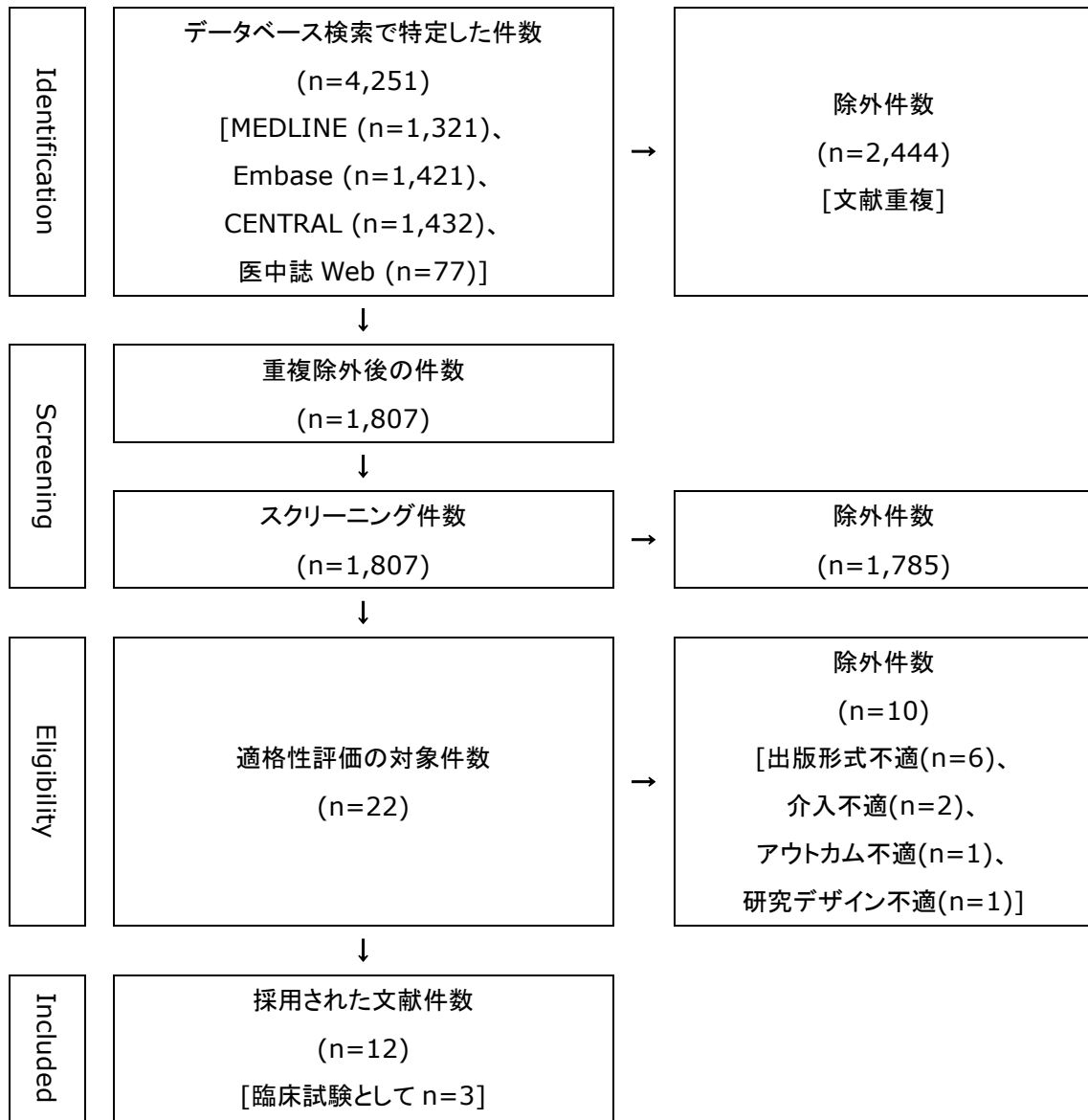
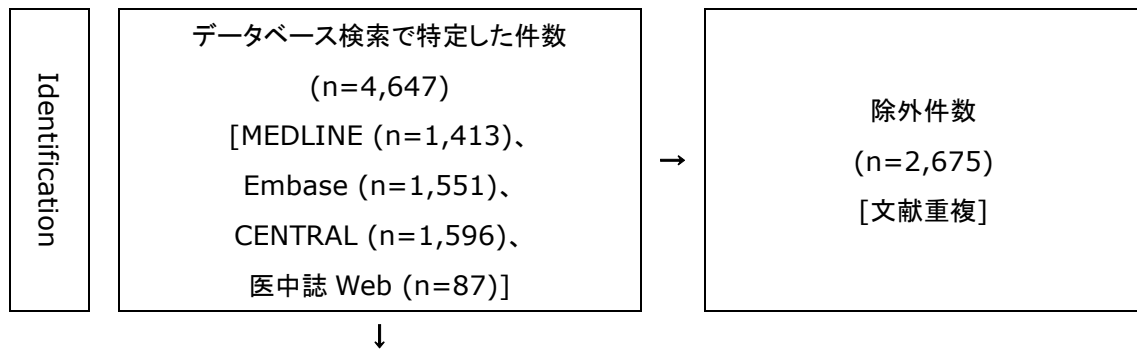


図 2-1-6-1 フローチャート(SR1)



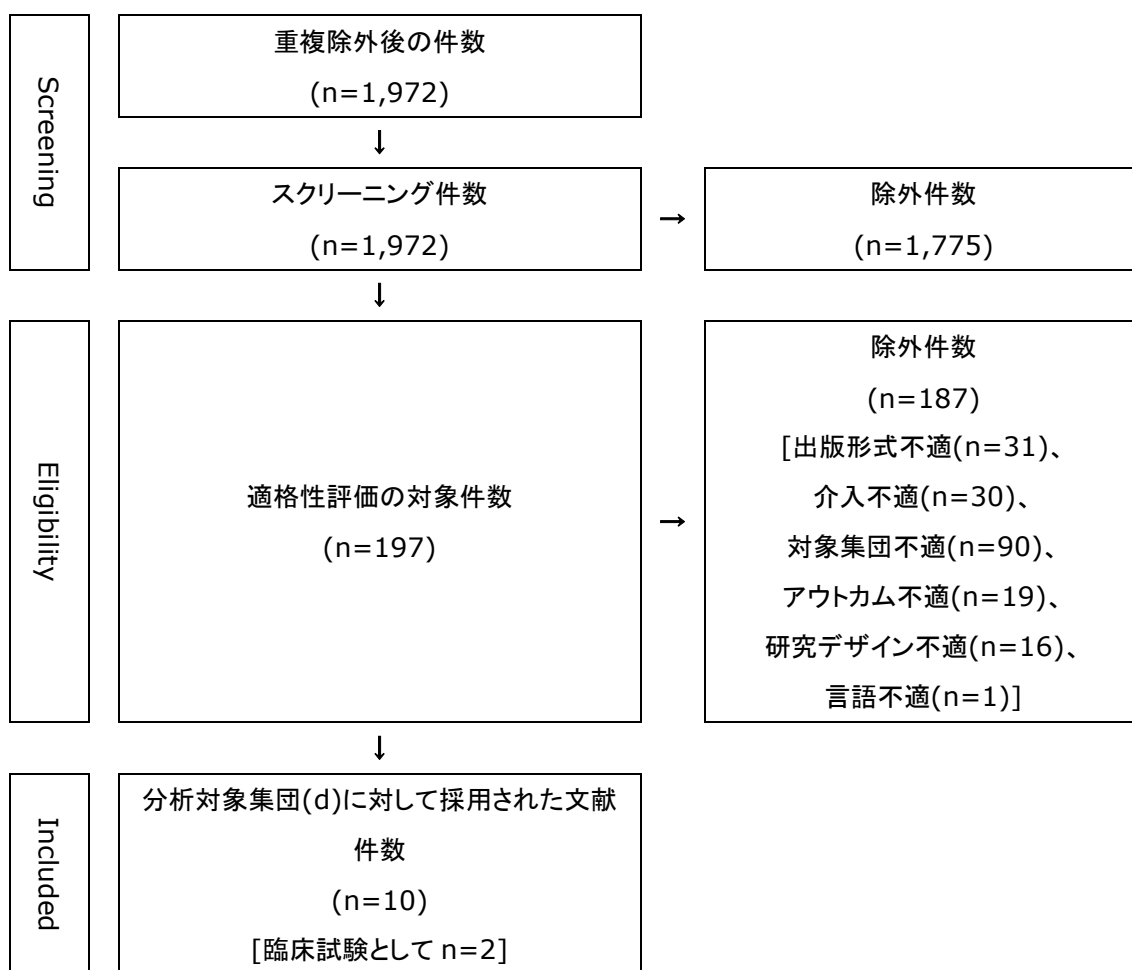


図 2-1-6-2 フローチャート(SR2)

SR1 では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかった。一方、イコデクとデグルデク U100 を直接比較した RCT として、分析対象集団(a)において 1 件の試験 (ONWARDS 6)、分析対象集団(b)において 1 件の試験 (ONWARDS 3)、分析対象集団(c)において 1 件の試験 (ONWARDS 2) が特定された。分析対象集団(d)においては、イコデクとデグルデク U100 を直接比較した RCT は特定されなかった。

公的分析の SR1 で特定された文献を下記に示す。

#### 公的分析の SR1 で特定された 12 件の文献リスト

1. 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 Ther.* 2025 Apr;16(4):685–99.
2. Watada H, Ásbjörnsdóttir 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 Obes Metab.* 2024 Dec;26(12):5882–95.
3. 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. *Lancet.* 2023 Nov 4;402(10413):1636–47.
  4. 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 July 18;330(3):228–37.
  5. 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. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023 June;11(6):414–25.
  6. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Oct 16;110(11):e3596–606.
  7. Philis-Tsimikas A, Krogsdahl Bache J, Fu A, Kellerer M, Salvesen-Sykes K, Bain SC. Insights on hospitalisations from the phase 3a ONWARDS 1-6 trials of once-weekly insulin icodec. *Diabetes Ther.* 2025 Aug;16(8):1615–31.
  8. Danne T, Engberg S, Irace C, Kjaersgaard M, Klonoff D, Mathieu C, et al. Continuous glucose monitoring metrics and continuous glucose monitoring-based hypoglycemia, including duration, in individuals with type 1 diabetes switching to once-weekly insulin icodec: A post hoc evaluation of ONWARDS 6. *Diabetes Technol Ther.* 2025 July 18;(15209156251359319).
  9. Vilsbøll T, Fu A, Kellerer M, Kumar B, Søgaard SB, Goldenberg R. Efficacy and hypoglycaemia outcomes with once-weekly insulin icodec versus once-daily basal insulin in type 2 diabetes according to baseline glucagon-like peptide-1 receptor agonist and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use: A post hoc analysis of ONWARDS 1-5. *Diabetes Obes Metab.* 2025 June;27(6):3165–75.

10. Rossing P, Benamar M, Cheng AYY, Kumar B, Laugesen C, Bajaj HS. Efficacy and hypoglycaemia outcomes with once-weekly insulin icodec versus once-daily basal insulin in individuals with type 2 diabetes by kidney function: A post hoc participant-level analysis of the ONWARDS 1-5 trials. *Diabetes Obes Metab.* 2025 Apr 1;27(4):2259–70.
11. 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 Nov;217(111885):111885.
12. Bajaj HS, Ásbjörnsdóttir B, Carstensen L, Laugesen C, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, et al. Continuous glucose monitoring-based metrics and hypoglycemia duration in insulin-experienced individuals with long-standing type 2 diabetes switched from a daily basal insulin to once-weekly insulin icodec: Post hoc analysis of ONWARDS 2 and ONWARDS 4. *Diabetes Care.* 2024 Apr 1;47(4):729–38.

SR1 において、分析対象集団(a)、(b)及び(c)ではイコデクとグラルギン U300 との直接比較試験は特定されなかったものの、デグルデク U100 との直接比較試験が特定された。一方、分析対象集団(d)ではイコデクとグラルギン U300 又はデグルデク U100 との直接比較試験が特定されなかったため、SR2 を実施した。その結果、イコデクとグラルギン U100 を比較した RCT として 1 件の試験(ONWARDS 4)、グラルギン U300 とグラルギン U100 を比較した RCT として 1 件の試験(EDITION 1)が特定された。

公的分析の SR2 で分析対象集団(d)において特定された文献を下記に示す。

#### 公的分析の SR2 で分析対象集団(d)に対して特定された 10 件の文献リスト

1. Watada H, Ásbjörnsdóttir 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 Obes Metab.* 2024 Dec;26(12):5882–95.
2. 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. *Lancet*. 2023 June 10;401(10392):1929–40.
3. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemer 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 Sept;17(9):835–42.
  4. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014 Oct;37(10):2755–62.
  5. 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. *J Clin Endocrinol Metab*. 2025 Oct 16;110(11):e3596–606.
  6. Vilsbøll T, Fu A, Kellerer M, Kumar B, Søgaard SB, Goldenberg R. Efficacy and hypoglycaemia outcomes with once-weekly insulin icodec versus once-daily basal insulin in type 2 diabetes according to baseline glucagon-like peptide-1 receptor agonist and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use: A post hoc analysis of ONWARDS 1-5. *Diabetes Obes Metab*. 2025 June;27(6):3165–75.
  7. Rossing P, Benamar M, Cheng AYY, Kumar B, Laugesen C, Bajaj HS. Efficacy and hypoglycaemia outcomes with once-weekly insulin icodec versus once-daily basal insulin in individuals with type 2 diabetes by kidney function: A post hoc participant-level analysis of the ONWARDS 1-5 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2025 Apr;27(4):2259–70.
  8. Landgraf W, Owens DR, Frier BM, Bolli GB. Responses to basal insulin glargine (300 U/mL and 100 U/mL) with or without pre-prandial insulin in pre-treated subphenotypes of type 2 diabetes: Insights from a post hoc analysis. *Diabetes Ther*. 2024 Aug;15(8):1769–84.
  9. Bajaj HS, Ásbjörnsdóttir B, Carstensen L, Laugesen C, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, et al. Continuous glucose monitoring-based metrics and hypoglycemia duration in insulin-experienced individuals with long-standing

type 2 diabetes switched from a daily basal insulin to once-weekly insulin icodec: Post hoc analysis of ONWARDS 2 and ONWARDS 4. Diabetes Care. 2024 Apr 1;47(4):729–38.

10. Riddle MC, Bolli GB, Avogaro A, Gimenez Álvarez M, Merino-Trigo A, Boëlle-Le Corfec E, et al. Assessment of hypoglycaemia during basal insulin therapy: Temporal distribution and risk of events using a predefined or an expanded definition of nocturnal events. Diabetes Metab. 2018 Sept;44(4):333–40.

### 2.1.7 臨床試験の概要

公的分析のSR1において特定された ONWARDS 2、ONWARDS 3 及び ONWARDS 6、SR2 において特定された ONWARDS 4 及び EDITION 1 の概要を表 2-1-7-1 から表 2-1-7-5 に示す。

**表 2-1-7-1 臨床試験の概要(ONWARDS 2)**

試験名	ONWARDS 2 [4,5]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Jun;11(6):414–25.</li> <li>• Watada H, Ásbjörnsdóttir 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 Obes Metab. 2024 Dec;26(12):5882–95.</li> </ul>
臨床試験登録情報	NCT04770532
試験を実施した場所	日本を含む 9 か国 71 施設
試験の登録期間	2021 年 3 月 5 日–2021 年 7 月 19 日
対象集団	基礎インスリン療法の治療歴がある 2 型糖尿病患者

<p>適格基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性</li> <li>• スクリーニングの 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている</li> <li>• スクリーニング時の中央検査機関による検査で HbA1c が 7.0-10.0% の範囲内にある</li> <li>• スクリーニングの 90 日以上前から、1 日 1 回又は 1 日 2 回の基礎インスリン(中間型インスリン、インスリン デグルデク、インスリン デテムル、インスリン グラルギン U100、又はインスリン グラルギン U300)による治療を受けている。以下の血糖降下薬/治療法の併用の有無は問わないが、併用する場合はスクリーニングの 90 日以上前から安定した用量を使用していること: メトホルミン、スルホニル尿素薬、メグリチニド薬(グリニド薬)、ジペプチジルペプチダーゼ-4 (DPP-4)阻害薬、Na<sup>+</sup>/グルコース共役輸送担体 2 (SGLT2)阻害薬、チアゾリジン薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、経口配合薬(個々の経口血糖降下薬が許可されていること)、経口又は注射用グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1)受容体作動薬</li> <li>• Body Mass Index (BMI) 40.0kg/m<sup>2</sup> 以下</li> </ul>
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• スクリーニング前 90 日以内に糖尿病性ケトアシドーシスを発症(患者の申告又は診療録に記載されたもの)</li> <li>• スクリーニング前 180 日以内に心筋梗塞、脳卒中の発症又は不安定狭心症、一過性脳虚血発作による入院</li> <li>• スクリーニング時に New York Heart Association (NYHA) 心機能分類 IV 度の慢性心不全</li> <li>• 体重又は糖代謝に影響を及ぼすことが知られている併用薬(例: オルリスタット、甲状腺ホルモン、副腎皮質ステロイド)を開始又は変更し、14 日以上連続して使用する予定がある場合</li> <li>• コントロール不良で状態が不安定になる可能性がある糖尿病網膜症又は黄斑症。スクリーニング前 90 日以内、又はスクリーニングから無作為化までの期間に実施された眼底検査によって確認されたもの。薬剤による瞳孔散大は必須(無散瞳眼底撮影用に指定されたデジタル眼底カメラを使用する場合を除く)</li> </ul>
<p>介入方法の詳細</p>	<p>インスリン イコデク(700 単位/mL)を週 1 回皮下投与する。無作為化時に、試験前の基礎インスリンから切り替える。1 日 1 回又は 1 日 2 回投与の基礎インスリンからの切り替え時は、基礎イ</p>

	<p>ンスリンの 1 日総投与量を 7 倍して単位数を算出する。初回投与時のみ、算出された単位数の 50%を追加して投与する。投与 2 週時以降は算出された単位数で開始し、朝食前 self-measured blood glucose (SMBG)値 80–130mg/dL の目標値を達成するために、必要に応じてその後の週で用量調節を行う。以下の投与量調節アルゴリズムに準じて投与量を調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与量調節アルゴリズム</li> </ul> <p>SMBG 値 80mg/dL 未満: 20 単位減量  SMBG 値 80–130mg/dL: 変更なし  SMBG 値 130mg/dL 超: 20 単位増量</p> <p>試験前の非インスリン血糖降下薬は継続するが、低血糖リスクを最小化するため、スルホニル尿素薬及びグリニド薬は無作為化時に中止する。</p>
比較対照の詳細	<p>インスリン デグルデク(100 単位/mL)を 1 日 1 回皮下投与する。投与は各地域の添付文書に準じて行う。無作為化時に、試験前の基礎インスリンから切り替える。その後は毎週、朝食前 SMBG 値に基づき、以下の投与量調節アルゴリズムに従い投与量を調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与量調節アルゴリズム</li> </ul> <p>SMBG 値 80mg/dL 未満: 3 単位減量  SMBG 値 80–130mg/dL: 変更なし  SMBG 値 130mg/dL 超: 3 単位増量</p> <p>試験前の非インスリン血糖降下薬は継続するが、低血糖リスクを最小化するため、スルホニル尿素薬及びグリニド薬は無作為化時に中止する。</p>
試験デザイン	無作為化、多施設、第 IIIa 相、非劣性試験
盲検化法	非盲検(Continuous Glucose Monitoring [CGM]データは二重盲検)
主要評価項目	ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖変化量</li> <li>• ベースラインから投与 26 週時までの DTSQ による治療満足度の合計スコア変化量</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与 22 週時から投与 26 週時までの CGM の結果に基づき算出された Time In Range (TIR、血糖値が 70–180mg/dL 内の時間)の割合</li> <li>• ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要(レベル 2)な低血糖</li> <li>• ベースラインから投与 31 週時までの重大(レベル 3)な低血糖</li> <li>• ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖</li> <li>• 投与 22 週時から投与 26 週時までの Time Below Range (TBR、血糖値が 54mg/dL 未満の時間)及び Time Above Range (TAR、血糖値が 180mg/dL 超の時間)の割合</li> <li>• 投与 24 週時から投与 26 週時までの平均インスリン投与量</li> <li>• ベースラインから投与 26 週時までの体重変化量</li> </ul>
有効性	<p><u>ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=263): -0.93</li> <li>• デグルデク(N=263): -0.71</li> <li>• 群間差: -0.22 (95%Confidence Interval [CI] -0.37 to -0.08)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖変化量(mg/dL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=260): -28.47</li> <li>• デグルデク(N=257): -29.18</li> <li>• 群間差: 0.71 (95%CI -5.12 to 6.54)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの DTSQ による治療満足度の合計スコア変化量(ポイント)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=263): 4.22</li> <li>• デグルデク(N=263): 2.96</li> <li>• 群間差: 1.25 (95%CI 0.41 to 2.10)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの CGM の結果に基づき算出された TIR の割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=238): 63.1</li> <li>• デグルデク(N=239): 59.5</li> <li>• 群間差: 2.41 (95%CI -0.84 to 5.65)</li> </ul>
安全性	<p><u>ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要(レベル 2)な低血糖(%)</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=262): 14 (113 イベント; 0.73/Patient-Year of Exposure [PYE])</li> <li>• デグルデク(N=263): 7 (41 イベント; 0.27/PYE)</li> <li>• Estimated rate ratio (ERR): 1.98 (95%CI 0.95 to 4.12)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 31 週時までの重大(レベル 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=262): 0</li> <li>• デグルデク(N=263): &lt;1 (1 イベント; 0.01/PYE)</li> <li>• ERR: Not available</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=262): 14 (113 イベント; 0.73/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=263): 7 (42 イベント; 0.27/PYE)</li> <li>• ERR: 1.93 (95%CI 0.93 to 4.02)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TBR の割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=238): 0.3</li> <li>• デグルデク(N=239): 0.2</li> <li>• 群間比: 1.37 (95%CI 0.92 to 2.04)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TAR の割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=238): 35.5</li> <li>• デグルデク(N=239): 39.7</li> <li>• 群間差: -2.93 (95%CI -6.25 to 0.39)</li> </ul> <p><u>投与 24 週時から投与 26 週時までの平均インスリン投与量(U/週)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=263): 268</li> <li>• デグルデク(N=263): 244</li> <li>• 群間比: 1.10 (95%CI 1.01 to 1.20)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの体重変化量(kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=263): 1.40</li> <li>• デグルデク(N=263): -0.30</li> <li>• 群間差: 1.70 (95%CI 0.76 to 2.63)</li> </ul>
日本人集団における有効性	<p><u>ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=51): -0.83 (Standard Error [SE] 0.09)</li> <li>• デグルデク(N=49): -0.89 (SE 0.10)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 群間差: 0.05 (95%CI -0.22 to 0.33)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TIR の割合 (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=51): 57.90</li> <li>• デグルデク(N=49): 59.07</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 群間差: -1.16 (95%CI -8.05 to 5.72)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖変化量(mg/dL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=51): -32.34 (SE 3.70)</li> <li>• デグルデク(N=49): -33.85 (SE 3.73)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 群間差: 1.51 (95%CI -8.81 to 11.83)</li> </ul>
日本人集団における安全性	<p><u>ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要(レベル 2)な低血糖 (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=51): 5.9 (3 イベント; 0.10/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=49): 0</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 31 週時までの重大(レベル 3)な低血糖 (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=51): 0</li> <li>• デグルデク(N=49): 0</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖 (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=51): 5.9 (3 イベント; 0.10/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=49): 0</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TBR の割合 (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=51): 0.17</li> <li>• デグルデク(N=49): 0.16</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 群間比: 1.01 (95%CI 0.43 to 2.33)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TAR の割合 (%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=51): 41.35</li> <li>• デグルデク(N=49): 40.52</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 群間差: 0.79 (95%CI -6.13 to 7.72)</li> </ul> <p><u>投与 24 週時から投与 26 週時までの平均インスリン投与量(U/週)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=51): 155</li> <li>• デグルデク(N=49): 173</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 群間比: 0.90 (95%CI 0.73 to 1.10)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの体重変化量(kg)</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=51): 0.91 (SE 0.37)</li> <li>• デグルデク(N=49): 0.04 (SE 0.42)</li> <li>• 群間差: 0.87 (95%CI -0.23 to 1.96)</li> </ul>
--	--

**表 2-1-7-2 臨床試験の概要(ONWARDS 3)**

試験名	ONWARDS 3 [6]
書誌情報	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 Jul 18;330(3):228-37.
臨床試験登録情報	NCT04795531
試験を実施した場所	11 か国 92 施設
試験の実施期間	2021 年 3 月 24 日-2022 年 6 月 23 日
対象集団	インスリン療法の治療歴がない 2 型糖尿病患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性</li> <li>• スクリーニングの 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている</li> <li>• スクリーニング時の中央検査機関による検査で HbA1c が 7.0-11.0% の範囲内にある</li> <li>• インスリン未使用。ただし、スクリーニングより前の 14 日間を上限とする短期間のインスリン療法、又は妊娠糖尿病に対する過去のインスリン療法は許容される</li> <li>• スクリーニングの 90 日以上前から、以下の非インスリン血糖降下薬又は併用療法のいずれかを安定した用量で使用している: (a)メトホルミン製剤 1,500mg 以上、又は最大耐量もしくは有効量。(b)メトホルミン配合薬 1,500mg 以上、又は最大耐量もしくは有効量。(c)以下の非インスリン経口血糖降下薬(配合薬を含む)のいずれか(各地域の添付文書に基づく最大承認用量の半量以上、又は最大耐量もしくは有効量): スルホニル尿素薬、メグリチニド薬(グリニド薬)、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、チアゾリジン薬、α-グルコシダーゼ阻害薬、経口配合薬(個々の非インスリン経口血糖降下薬が許可されていること)、経口又は注射用 GLP-1 受容体作動薬</li> <li>• BMI 40.0kg/m<sup>2</sup> 以下</li> </ul>

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• スクリーニング前 90 日以内に糖尿病性ケトアシドーシスを発症 (患者の申告又は診療録に記載されたもの)</li> <li>• スクリーニング前 180 日以内に心筋梗塞、脳卒中の発症又は不安定狭心症、一過性脳虚血発作による入院</li> <li>• スクリーニング時に NYHA 心機能分類 IV 度の慢性心不全</li> <li>• 体重又は糖代謝に影響を及ぼすことが知られている併用薬(例: オルリスタット、甲状腺ホルモン、副腎皮質ステロイド)を開始又は変更し、14 日以上連続して使用する予定がある場合</li> <li>• コントロール不良で状態が不安定になる可能性がある糖尿病網膜症又は黄斑症</li> </ul>
<p>介入方法の詳細</p>	<p>インスリン イコデク(700 単位/mL)を週 1 回皮下投与し、プラセボを 1 日 1 回皮下投与する。</p> <p>開始用量は 70 単位/週とし、その後は毎週、投与量調節前の 2 日間及び投与当日の朝食前 SMBG 値(3 回分)の平均値に基づき、以下の投与量調節アルゴリズムに準じて投与量を調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与量調節アルゴリズム</li> </ul> <p>SMBG 値 80mg/dL 未満: 20 単位減量  SMBG 値 80mg/dL 以上 130mg/dL 以下: 変更なし  SMBG 値 130mg/dL 超: 20 単位増量</p> <p>スルホニル尿素薬及びグリニド薬を使用している場合は、治験担当医師の裁量により無作為化時に 50%減量する。その他の非インスリン血糖降下薬は、安全性の懸念がない限り同一用量で継続する。</p>
<p>比較対照の詳細</p>	<p>インスリン デグルデク(100 単位/mL)を 1 日 1 回皮下投与し、プラセボを週 1 回皮下投与する。</p> <p>開始用量は 10 単位/日とし、その後は毎週、投与量調節前の 2 日間及び投与当日の朝食前 SMBG 値(3 回分)の平均値に基づき、以下の投与量調節アルゴリズムに準じて投与量を調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与量調節アルゴリズム</li> </ul> <p>SMBG 値 80mg/dL 未満: 3 単位減量  SMBG 値 80mg/dL 以上 130mg/dL 以下: 変更なし  SMBG 値 130mg/dL 超: 3 単位増量</p>

	スルホニル尿素薬及びグリニド薬を使用している場合は、治験担当医師の裁量により無作為化時に 50%減量する。その他の非インスリン血糖降下薬は、安全性の懸念がない限り同一用量で継続する。
試験デザイン	無作為化、多施設、第 IIIa 相、非劣性試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖変化量</li> <li>• 投与 24 週時から投与 26 週時までの平均インスリン投与量</li> <li>• ベースラインから投与 26 週時までの体重変化量</li> <li>• ベースラインから投与 31 週時(及び投与 26 週時)までの臨床的に重要(レベル 2)な低血糖</li> <li>• ベースラインから投与 31 週時(及び投与 26 週時)までの重大(レベル 3)な低血糖</li> <li>• ベースラインから投与 31 週時(及び投与 26 週時)までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖</li> </ul>
有効性	<p><u>ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=294): -1.6</li> <li>• デグルデク(N=294): -1.4</li> <li>• 群間差: -0.2 (95%CI -0.3 to -0.1)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖変化量(mg/dL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=294): -54</li> <li>• デグルデク(N=294): -54</li> <li>• 群間差: 0 (95%CI -6 to 5)</li> </ul>
安全性	<p><u>投与 24 週時から投与 26 週時までの平均インスリン投与量(U/週)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=294): 204</li> <li>• デグルデク(N=294): 187</li> <li>• 群間比: 1.10 (95%CI 0.98 to 1.22)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの体重変化量(kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=294): 2.8</li> <li>• デグルデク(N=294): 2.3</li> <li>• 群間差: 0.46 (95%CI -0.19 to 1.10)</li> </ul> <p>ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要(レベル 2)な低</p>

	<p><u>血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=293): 8.9 (53 イベント; 0.31/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=294): 5.8 (23 イベント; 0.13/PYE)</li> <li>• ERR: 2.09 (95%CI 0.99 to 4.41)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 31 週時までの重大(レベル 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=293): 0</li> <li>• デグルデク(N=294): 0.7 (2 イベント; 0.01/PYE)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=293): 8.9 (53 イベント; 0.31/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=294): 6.1 (25 イベント; 0.15/PYE)</li> <li>• ERR: 1.82 (95%CI 0.87 to 3.80)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの臨床的に重要(レベル 2)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=293): 8.2 (50 イベント; 0.35/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=294): 4.4 (17 イベント; 0.12/PYE)</li> <li>• ERR: 3.12 (95%CI 1.30 to 7.51)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの重大(レベル 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=293): 0</li> <li>• デグルデク(N=294): 0</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=293): 8.2 (50 イベント; 0.35/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=294): 4.4 (17 イベント; 0.12/PYE)</li> <li>• ERR: 3.12 (95%CI 1.30 to 7.51)</li> </ul>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

**表 2-1-7-3 臨床試験の概要(ONWARDS 4)**

試験名	ONWARDS 4 [5,7]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> </ul>

	<p>diabetes (ONWARDS 4): a phase 3a, randomised, open-label, multicentre, treat-to-target, non-inferiority trial. Lancet. 2023 Jun 10;401(10392):1929-40.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Watada H, Ásbjörnsdóttir 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 Obes Metab. 2024 Dec;26(12):5882-95.</li> </ul>
臨床試験登録情報	NCT04880850
試験を実施した場所	日本を含む 9 か国 80 施設
試験の登録期間	2021 年 5 月 14 日-2021 年 10 月 29 日
対象集団	基礎-追加インスリン療法の治療歴がある 2 型糖尿病患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 同意取得時点で 18 歳以上の男性又は女性</li> <li>• スクリーニングの 180 日以上前に 2 型糖尿病と診断されている</li> <li>• スクリーニング時の中央検査機関による検査で HbA1c が 7.0-10.0% の範囲内にある</li> <li>• スクリーニングの 90 日以上前から、1 日 1 回の基礎インスリン (中間型インスリン、インスリン デグルデク、インスリン デテムル、インスリン グラルギン U100、又はインスリン グラルギン U300) 及び 1 日 2-4 回の追加インスリンアナログ (インスリン アスパルト、作用発現がより速いインスリン アスパルト、インスリン リスプロ、作用発現がより速いインスリン リスプロ、インスリン グルリジン) による治療を受けている。以下の血糖降下薬/治療法の併用の有無は問わないが、併用する場合はスクリーニングの 90 日以上前から安定した用量を使用していること: メトホルミン、スルホニル尿素薬、メグリチニド薬 (グリニド薬)、DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、チアゾリジン薬、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害薬、経口配合薬 (個々の経口抗糖尿病薬が許可されていること)、経口又は注射用 GLP-1 受容体作動薬</li> <li>• BMI 40.0kg/m<sup>2</sup> 以下</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• スクリーニング前 90 日以内に糖尿病性ケトアシドーシスを発症</li> </ul>

	<p>(患者の申告又は診療録に記載されたもの)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング前 180 日以内に心筋梗塞、脳卒中の発症又は不安定狭心症、一過性脳虚血発作による入院</li> <li>スクリーニング時に NYHA 心機能分類 IV 度の慢性心不全</li> <li>体重又は糖代謝に影響を及ぼすことが知られている併用薬(例: オルリスタット、甲状腺ホルモン、副腎皮質ステロイド)を開始又は変更し、14 日以上連続して使用する予定がある場合</li> <li>コントロール不良で状態が不安定になる可能性がある糖尿病網膜症又は黄斑症。スクリーニング前 90 日以内、又はスクリーニングから無作為化までの期間に実施された眼底検査によって確認されたもの。薬剤による瞳孔散大は必須(無散瞳眼底撮影用に指定されたデジタル眼底カメラを使用する場合を除く)</li> </ul>
介入方法の詳細	<p><b>【基礎インスリン】</b></p> <p>インスリン イコデク(700 単位/mL)を週 1 回、毎週同じ曜日の任意の時刻に皮下投与する。</p> <p>週 1 回投与する曜日は必要に応じて最大 3 日まで変更できるが、投与間隔は最低 4 日間を確保する。無作為化時に試験前の基礎インスリンから切り替える場合は、基礎インスリンの 1 日総投与量を 7 倍してイコデクの単位数を算出する。初回投与時のみ、算出された単位数の 50%を追加して投与する。投与 2 週時以降は算出された単位数で開始し、朝食前血糖値 80-130mg/dL を達成するために、必要に応じて週単位で段階的に増量する。</p> <p>毎週、投与量調節前の 2 日間及び投与当日の朝食前 SMBG 値(3 回分)に基づき、以下の投与量調節アルゴリズムに準じて投与量を調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与量調節アルゴリズム</li> </ul> <p>SMBG 値 80mg/dL 未満: 20 単位減量  SMBG 値 80mg/dL 以上 130mg/dL 以下: 変更なし  SMBG 値 130mg/dL 超: 20 単位増量</p> <p><b>【追加インスリン】</b></p> <p>インスリン アスパルト(100 単位/mL)を 1 日 2-4 回、食事時に皮下投与する。</p> <p>試験前の追加インスリンから食事毎の単位換算で切り替える。無</p>

	<p>作為化後 8 週間は、安全性の理由により必要とされる場合のみ投与量を調節する。投与量の調節は治験担当医師の裁量により、試験結果が報告される前に実施する。その後は 3-4 日毎に、患者単独又は治験担当医師の補助により投与量を再評価する。投与量の調節は、投与量調節前 3 日間の食前及び就寝前 SMBG 値に基づき、以下の投与量調節アルゴリズムに準じて投与量を調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与量調節アルゴリズム</li> </ul> <p>SMBG 値 80mg/dL 未満の値が 1 つ以上: 1 単位減量  SMBG 値 80mg/dL 未満の値がなく、かつ 130mg/dL 超の値が 1 つ以下: 変更なし  SMBG 値 80mg/dL 未満の値がなく、かつ 130mg/dL 超の値が 2 つ以上: 1 単位増量</p>
比較対照の詳細	<p><b>【基礎インスリン】</b>  インスリン グラルギン(100 単位/mL)を毎日、同一時刻に 1 日 1 回皮下投与する。  無作為化時に試験前の基礎インスリンから切り替える場合は、各地域の添付文書に準じて、試験前の基礎インスリン 1 日投与量に基づいて単位換算で切り替える。無作為化後は毎週、投与量調節前の 2 日間及び投与当日の朝食前 SMBG 値(3 回分)に基づき、以下の投与量調節アルゴリズムに準じて投与量を調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与量調節アルゴリズム</li> </ul> <p>SMBG 値 80mg/dL 未満: 3 単位減量  SMBG 値 80mg/dL 以上 130mg/dL 以下: 変更なし  SMBG 値 130mg/dL 超: 3 単位増量</p> <p><b>【追加インスリン】</b>  インスリン アスパルト(100 単位/mL)を 1 日 2-4 回、食事時に皮下投与する(介入群と同一の方法で実施)。</p>
試験デザイン	無作為化、多施設、第 IIIa 相、非劣性試験
盲検化法	非盲検(CGM データは二重盲検)
主要評価項目	ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖変化量</li> <li>• 投与 22 週時から投与 26 週時までの TIR (血糖値が 70-180mg/dL 内の時間)の割合</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与 24 週時から投与 26 週時までの平均インスリン投与量</li> <li>• ベースラインから投与 26 週時までの体重変化量</li> <li>• ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要(レベル 2)な低血糖</li> <li>• ベースラインから投与 31 週時までの重大(レベル 3)な低血糖</li> <li>• ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖</li> <li>• 投与 22 週時から投与 26 週時までの TBR (血糖値が 54mg/dL 未満の時間)及び TAR (血糖値が 180mg/dL 超の時間)の割合</li> </ul>
有効性	<p><u>ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=291): -1.16</li> <li>• グラルギン U100 (N=291): -1.18</li> <li>• 群間差: 0.02 (95%CI -0.11 to 0.15)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖変化量(mg/dL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=291): -32</li> <li>• グラルギン U100 (N=291): -29</li> <li>• 群間差: -2.48 (95%CI -10.59 to 5.63)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TIR の割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=291): 66.9</li> <li>• グラルギン U100 (N=291): 66.4</li> <li>• 群間差: 0.29 (95%CI -2.52 to 3.09)</li> </ul>
安全性	<p><u>投与 24 週時から投与 26 週時までの平均インスリン投与量(U/週)</u></p> <p>【合計】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=291): 514</li> <li>• グラルギン U100 (N=291): 559</li> <li>• 群間比: 0.92 (95%CI 0.85 to 0.99)</li> </ul> <p>【基礎インスリン】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=291): 305</li> <li>• グラルギン U100 (N=291): 279</li> <li>• 群間比: 1.09 (95%CI 1.01 to 1.18)</li> </ul> <p>【追加インスリン】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=291): 197</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U100 (N=291): 255</li> <li>• 群間比: 0.77 (95%CI 0.70 to 0.86)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの体重変化量(kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=291): 2.7 (SE 0.3)</li> <li>• グラルギン U100 (N=291): 2.2 (SE 0.4)</li> <li>• 群間差: 0.57 (95%CI -0.39 to 1.54)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要(レベル 2)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=291): 51 (937 イベント; 5.60/PYE)</li> <li>• グラルギン U100 (N=291): 55 (935 イベント; 5.61/PYE)</li> <li>• ERR: 0.99 (95%CI 0.73 to 1.34)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 31 週時までの重大(レベル 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=291): 1 (7 イベント; 0.04/PYE)</li> <li>• グラルギン U100 (N=291): 1 (3 イベント; 0.02/PYE)</li> <li>• ERR: 2.19 (95%CI 0.20 to 24.44)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=291): 51 (944 イベント; 5.64/PYE)</li> <li>• グラルギン U100 (N=291): 56 (938 イベント; 5.62/PYE)</li> <li>• ERR: 0.99 (95%CI 0.73 to 1.33)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TBR の割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=291): 0.7</li> <li>• グラルギン U100 (N=291): 0.6</li> <li>• 群間比: 1.20 (95%CI 0.91 to 1.58)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TAR の割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=291): 30.5</li> <li>• グラルギン U100 (N=291): 31.3</li> <li>• 群間差: -0.60 (95%CI -3.47 to 2.28)</li> </ul>
日本人集団における有効性	<p><u>ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=44): -1.08 (SE 0.08)</li> <li>• グラルギン U100 (N=41): -1.27 (SE 0.09)</li> <li>• 群間差: 0.19 (95%CI -0.04 to 0.43)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖変化量(mg/dL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=44): -22.74 (SE 5.11)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U100 (N=41): -33.17 (SE 5.10)</li> <li>• 群間差: 10.43 (95%CI -3.86 to 24.73)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TIR の割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=44): 64.66</li> <li>• グラルギン U100 (N=41): 67.63</li> <li>• 群間差: -2.84 (95%CI -9.62 to 3.94)</li> </ul>
日本人集団における安全性	<p><u>投与 24 週時から投与 26 週時までの平均インスリン投与量(U/週)</u></p> <p>【合計】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=44): 364</li> <li>• グラルギン U100 (N=41): 395</li> <li>• 群間比: 0.92 (95%CI 0.76 to 1.11)</li> </ul> <p>【基礎インスリン】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=44): 169</li> <li>• グラルギン U100 (N=41): 178</li> <li>• 群間比: 0.95 (95%CI 0.76 to 1.17)</li> </ul> <p>【追加インスリン】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=44): 172</li> <li>• グラルギン U100 (N=41): 204</li> <li>• 群間比: 0.84 (95%CI 0.68 to 1.04)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの体重変化量(kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=44): 2.46 (SE 0.43)</li> <li>• グラルギン U100 (N=41): 1.20 (SE 0.45)</li> <li>• 群間差: 1.26 (95%CI 0.02 to 2.51)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要(レベル 2)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=44): 47.7 (95 イベント; 3.70/PYE)</li> <li>• グラルギン U100 (N=41): 39.0 (55 イベント; 2.26/PYE)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 31 週時までの重大(レベル 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=44): 2.3 (1 イベント; 0.04/PYE)</li> <li>• グラルギン U100 (N=41): 0</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=44): 47.7 (96 イベント; 3.74/PYE)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U100 (N=41): 39.0 (55 イベント; 2.26/PYE)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TBR の割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=44): 0.42</li> <li>• グラルギン U100 (N=41): 0.22</li> <li>• 群間比: 1.84 (95%CI 0.82 to 4.11)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TAR の割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=44): 33.61</li> <li>• グラルギン U100 (N=41): 31.30</li> <li>• 群間差: 2.20 (95%CI -4.57 to 8.98)</li> </ul>
--	--

**表 2-1-7-4 臨床試験の概要(ONWARDS 6)**

試験名	ONWARDS 6 [8]
書誌情報	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. Lancet. 2023 Nov 4;402(10413):1636-47.
臨床試験登録情報	NCT04848480
試験を実施した場所	日本を含む 12 か国 99 施設
試験の登録期間	2021 年 4 月 30 日-2021 年 10 月 15 日
対象集団	基礎-追加インスリン療法の治療歴がある 1 型糖尿病患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 同意取得時点で 18 歳以上</li> <li>• スクリーニングの 1 年以上前に 1 型糖尿病と診断されている</li> <li>• 頻回のインスリン注射(基礎インスリン及び追加インスリンアナログ)による治療をスクリーニングの 1 年以上前から受けている</li> <li>• スクリーニング時の中央検査機関による検査で HbA1c が 10% 未満</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• スクリーニング前 180 日以内に心筋梗塞、脳卒中の発症又は不安定狭心症、一過性脳虚血発作による入院</li> <li>• スクリーニング時に NYHA 心機能分類 IV 度の慢性心不全</li> <li>• 体重又は糖代謝に影響を及ぼすことが知られている併用薬(例: オルリスタット、甲状腺ホルモン、副腎皮質ステロイド)を開始又</li> </ul>

	<p>は変更し、14 日以上連続して使用する予定がある場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• コントロール不良で状態が不安定になる可能性がある糖尿病網膜症又は黄斑症。スクリーニング前 90 日以内、又はスクリーニングから無作為化までの期間に実施された眼底検査によって確認されたもの。薬剤による瞳孔散大は必須(無散瞳眼底撮影用に指定されたデジタル眼底カメラを使用する場合を除く)</li> </ul>
<p>介入方法の詳細</p>	<p><b>【基礎インスリン】</b></p> <p>インスリン イコデク(700 単位/mL)を週 1 回、毎週同じ曜日の任意の時刻に皮下投与する。</p> <p>週 1 回の投与は朝食前 SMBG 測定後に行う。初回投与時のみ、試験前の基礎インスリンの 1 日総投与量を 7 倍した単位数に、スクリーニング時 HbA1c 値 8.0%未満の患者は 50%、8.0%以上の患者は 100%を追加して投与する。ただし、試験前にインスリン グラルギン U300 又は 1 日 2 回投与の基礎インスリンを使用していた患者は、スクリーニング時 HbA1c 値に関わらず 50%を追加する。投与 2 週時は算出された単位数で開始し、その後は朝食前 SMBG 値 80-130mg/dL の目標値を達成するために、以下の事前に規定された投与量調節アルゴリズムに従い投与量を調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与量調節アルゴリズム</li> </ul> <p>SMBG 値 80mg/dL 未満: 20 単位減量  SMBG 値 80mg/dL 以上 130mg/dL 以下: 変更なし  SMBG 値 130mg/dL 超: 20 単位増量</p> <p><b>【追加インスリン】</b></p> <p>インスリン アスパルト(100 単位/mL)を 1 日 2 回以上、食事時に皮下投与する。</p> <p>試験前の追加インスリンから食事毎の単位換算で切り替える。投与量は週 1 回、治験担当医師の裁量により、食前及び就寝前 SMBG 値に基づく事前に規定されたアルゴリズム又はカーボカウント法のいずれかの方法で調節する。投与量調節アルゴリズムを用いる被験者について、投与開始後 8 週間は、安全性の理由によってのみ投与量の調節が許可される。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与量調節アルゴリズム</li> </ul>

	<p>SMBG 値 80mg/dL 未満: 1 単位減量</p> <p>SMBG 値 80mg/dL 以上 130mg/dL 以下: 変更なし</p> <p>SMBG 値 130mg/dL 超: 1 単位増量</p>
比較対照の詳細	<p><b>【基礎インスリン】</b></p> <p>インスリン デグルデク(100 単位/mL)を 1 日 1 回皮下投与する。投与は 1 日の任意の時刻に行うことができるが、毎日同一時刻が望ましい。切り替えは各地域の添付文書に準じて行い、以下の事前に規定された投与量調節アルゴリズムに従い投与量を調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与量調節アルゴリズム</li> </ul> <p>SMBG 値 80mg/dL 未満: 3 単位減量</p> <p>SMBG 値 80mg/dL 以上 130mg/dL 以下: 変更なし</p> <p>SMBG 値 130mg/dL 超: 3 単位増量</p> <p><b>【追加インスリン】</b></p> <p>インスリン アスパルト(100 単位/mL)を 1 日 2 回以上、食事時に皮下投与する(介入群と同一の方法で実施)。</p>
試験デザイン	無作為化、多施設、第 IIIa 相、非劣性試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量</li> <li>• ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖変化量</li> <li>• 投与 22 週時から投与 26 週時までの TIR (血糖値が 70–180mg/dL 内の時間)の割合</li> <li>• ベースラインから投与 26 週時までの DTSQ による治療満足度の合計スコア変化量</li> <li>• ベースラインから投与 26 週時までの体重変化量</li> <li>• 投与 24 週時から投与 26 週時(及び投与 50 週時から投与 52 週時)までの平均インスリン投与量</li> <li>• 投与 22 週時から投与 26 週時までの TBR (血糖値が 54mg/dL 未満の時間)及び TAR (血糖値が 180mg/dL 超の時間)の割合</li> <li>• ベースラインから投与 26 週時(及び投与 57 週時)までの臨床的に重要(レベル 2)な低血糖(及び夜間低血糖)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインから投与 26 週時(及び投与 57 週時)までの重大(レベル 3)な低血糖(及び夜間低血糖)</li> <li>ベースラインから投与 26 週時(及び投与 57 週時)までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖(及び夜間低血糖)</li> </ul>
有効性	<p><u>ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>イコデク(N=290): -0.47</li> <li>デグルデク(N=292): -0.51</li> <li>群間差: 0.05 (95%CI -0.13 to 0.23)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>イコデク(N=290): -0.37</li> <li>デグルデク(N=292): -0.54</li> <li>群間差: 0.17 (95%CI 0.02 to 0.31)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの空腹時血糖変化量(mg/dL)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>イコデク(N=290): -15.08</li> <li>デグルデク(N=292): -33.66</li> <li>群間差: 18.58 (95%CI 8.58 to 28.58)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TIR の割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>イコデク(N=290): 59.1</li> <li>デグルデク(N=292): 60.8</li> <li>群間差: -2.00 (95%CI -4.38 to 0.38)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの DTSQ による治療満足度の合計スコア変化量(ポイント)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>イコデク(N=290): 1.97</li> <li>デグルデク(N=292): 3.06</li> <li>群間差: -1.09 (95%CI -1.85 to -0.34)</li> </ul>
安全性	<p><u>ベースラインから投与 26 週時までの体重変化量(kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>イコデク(N=290): 1.29</li> <li>デグルデク(N=292): 1.01</li> <li>群間差: 0.28 (95%CI -0.37 to 0.92)</li> </ul> <p><u>投与 24 週時から投与 26 週時までの平均インスリン投与量(U/週)</u></p> <p>【合計】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>イコデク(N=290): 311</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• デグルデク(N=292): 323</li> <li>• 群間比: 0.96 (95%CI 0.90 to 1.03)</li> </ul> <p>【基礎インスリン】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 170</li> <li>• デグルデク(N=292): 151</li> <li>• 群間比: 1.12 (95%CI 1.07 to 1.18)</li> </ul> <p>【追加インスリン】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 132</li> <li>• デグルデク(N=292): 161</li> <li>• 群間比: 0.82 (95%CI 0.74 to 0.90)</li> </ul> <p><u>投与 50 週時から投与 52 週時までの平均インスリン投与量(U/週)</u></p> <p>【合計】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 310</li> <li>• デグルデク(N=292): 329</li> <li>• 群間比: 0.94 (95%CI 0.88 to 1.01)</li> </ul> <p>【基礎インスリン】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 169</li> <li>• デグルデク(N=292): 153</li> <li>• 群間比: 1.11 (95%CI 1.04 to 1.18)</li> </ul> <p>【追加インスリン】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 136</li> <li>• デグルデク(N=292): 161</li> <li>• 群間比: 0.84 (95%CI 0.76 to 0.93)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TBR の割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 1.0</li> <li>• デグルデク(N=292): 0.7</li> <li>• 群間比: 1.46 (95%CI 1.16 to 1.85)</li> </ul> <p><u>投与 22 週時から投与 26 週時までの TAR の割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 37.0</li> <li>• デグルデク(N=292): 36.2</li> <li>• 群間差: 1.14 (95%CI -1.34 to 3.61)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの臨床的に重要(レベル 2)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 85 (2,789 イベント; 19.60/PYE)</li> </ul>
--	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• デグルデク(N=292): 76 (1,478 イベント; 10.26/PYE)</li> <li>• ERR: 1.88 (95%CI 1.53 to 2.32)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの重大(レベル 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 3 (47 イベント; 0.33/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=292): 3 (17 イベント; 0.12/PYE)</li> <li>• ERR: 2.08 (95%CI 0.39 to 10.96)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 85 (2,836 イベント; 19.93/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=292): 76 (1,495 イベント; 10.37/PYE)</li> <li>• ERR: 1.89 (95%CI 1.54 to 2.33)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 57 週時までの臨床的に重要(レベル 2)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 90 (5,047 イベント; 16.81/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=292): 86 (2,811 イベント; 9.08/PYE)</li> <li>• ERR: 1.79 (95%CI 1.48 to 2.18)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 57 週時までの重大(レベル 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 4 (56 イベント; 0.19/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=292): 4 (25 イベント; 0.08/PYE)</li> <li>• ERR: 1.88 (95%CI 0.48 to 7.36)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 57 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 91 (5,103 イベント; 17.00/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=292): 86 (2,836 イベント; 9.16/PYE)</li> <li>• ERR: 1.80 (95%CI 1.48 to 2.18)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの臨床的に重要(レベル 2)な夜間低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 47 (476 イベント; 3.34/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=292): 34 (224 イベント; 1.55/PYE)</li> <li>• ERR: 2.13 (95%CI 1.56 to 2.91)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 26 週時までの重大(レベル 3)な夜間低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 1 (5 イベント; 0.04/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=292): 1 (3 イベント; 0.02/PYE)</li> <li>• ERR: Not available</li> </ul>
--	---

	<p><u>ベースラインから投与 26 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な夜間低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 47 (481 イベント; 3.38/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=292): 34 (227 イベント; 1.58/PYE)</li> <li>• ERR: 2.13 (95%CI 1.56 to 2.91)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 57 週時までの臨床的に重要(レベル 2)な夜間低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 59 (861 イベント; 2.87/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=292): 48 (458 イベント; 1.48/PYE)</li> <li>• ERR: 1.88 (95%CI 1.43 to 2.47)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 57 週時までの重大(レベル 3)な夜間低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 1 (9 イベント; 0.03/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=292): 1 (4 イベント; 0.01/PYE)</li> <li>• ERR: 1.62 (95%CI 0.22 to 11.86)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 57 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な夜間低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• イコデク(N=290): 59 (870 イベント; 2.90/PYE)</li> <li>• デグルデク(N=292): 48 (462 イベント; 1.49/PYE)</li> <li>• ERR: 1.89 (95%CI 1.44 to 2.48)</li> </ul>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

**表 2-1-7-5 臨床試験の概要(EDITION 1)**

試験名	EDITION 1 [9,10]
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riddle MC, Bolli GB, Ziemann M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). <i>Diabetes Care</i>. 2014 Oct;37(10):2755-62.</li> <li>• Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemann M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S, et al. One-year</li> </ul>

	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 Sept;17(9):835-42.
臨床試験登録情報	NCT01499082
試験を実施した場所	北米 3 か国、欧州 9 か国及び南アフリカの 13 か国
試験の実施期間	2011 年 12 月 15 日-2013 年 1 月 30 日
対象集団	基礎及び食事時インスリンを使用している 2 型糖尿病患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18 歳以上</li> <li>• 2 型糖尿病(World Health Organization の定義)と診断されている</li> <li>• スクリーニング時の HbA1c が 7.0-10.0%の範囲内にある</li> <li>• メトホルミン併用の有無は問わず、基礎インスリン(インスリン グラルギン U100 又は Neutral Protamine Hagedorn [NPH] 42 単位/日以上)と食事時インスリン(インスリン リスプロ、アスパルト又はグルリジン)を少なくとも 1 年使用している</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ヒト食事時インスリン、又はインスリン グラルギンもしくは NPH 以外の混合型もしくは基礎インスリンの使用</li> <li>• スクリーニング前 3 か月以内のメトホルミン以外の経口血糖降下薬、又はインスリン以外の注射用血糖降下薬の使用</li> <li>• 増殖糖尿病網膜症又はその他の不安定な網膜症の既往</li> <li>• 臨床的に重要な心臓、腎臓、肝臓、又はその他の全身性疾患</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>【基礎インスリン】</p> <p>インスリン グラルギン(300 単位/mL)を 1 日 1 回、夕方(夕食前から就寝前の間)の同一時刻に皮下投与する。</p> <p>無作為化時に試験前の基礎インスリンから切り替える場合、インスリン グラルギン U100 又は 1 日 1 回 NPH 使用者は試験前 3 日間の基礎インスリン 1 日投与量をそのまま開始用量とする。1 日 2 回以上の NPH 使用者は約 20%減量した用量を開始用量とする。開始用量は 3 で割り切れる単位数とし、必要に応じて切り捨てる。1 回の投与で必要な用量を投与できない場合(インスリン グラルギン U300 で 180 単位超)は、同一時刻に分割投与す</p>

	<p>る。毎週(3日に1回以上の頻度では行わない)、投与量調節前3日間の朝食前 self-measured plasma glucose (SMPG)中央値に基づき、以下の投与量調節アルゴリズムに準じて投与量を調節する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与量調節アルゴリズム</li> </ul> <p>SMPG 値 4.4mmol/L 未満: 3 単位減量  SMPG 値 4.4mmol/L 以上 5.6mmol/L 以下: 変更なし  SMPG 値 5.6mmol/L 超 7.8mmol/L 未満: 3 単位増量  SMPG 値 7.8mmol/L 以上: 6 単位増量</p> <p>【食事時インスリン】  基礎インスリンの最適化後に、治験担当医師の裁量により投与量を調節する。ただし、基礎インスリン増量時に必要に応じて早期に減量できる。投与量の調節は、食後 SMPG 値(目標: 6.7-8.9mmol/L)又は次の食前もしくは就寝前 SMPG 値(目標: 5.0-7.2mmol/L)に基づき実施する。</p>
比較対照の詳細	<p>【基礎インスリン】  インスリン グラルギン(100 単位/mL)を1日1回、夕方(夕食前から就寝前の間)の同一時刻に皮下投与する(介入群と同一の方法で実施)。1回の投与で必要な用量を投与できない場合(インスリン グラルギン U100 で80 単位超)は、同一時刻に分割投与する。</p> <p>【食事時インスリン】  介入群と同一の方法で投与</p>
試験デザイン	無作為化、多施設、第 IIIa 相、非劣性試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	ベースラインから投与6か月時までの HbA1c 変化量
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ベースラインから投与12か月時までの HbA1c 変化量</li> <li>• ベースラインから投与6か月時(及び投与12か月時)までの空腹時血糖変化量</li> <li>• 投与6か月時の HbA1c 7.0%未満(及び6.5%以下)を達成した患者割合</li> <li>• 投与6か月時の空腹時血糖 6.7mmol/L 以下(及び</li> </ul>

	<p>5.6mmol/L未満)を達成した患者割合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 投与9週時から投与6か月時までの確認された(3.9mmol/L以下)又は重大な夜間低血糖</li> <li>• 投与6か月時(及び投与12か月時)の基礎インスリン投与量及び総インスリン投与量</li> <li>• ベースラインから投与6か月時(及び投与12か月時)までの体重変化量</li> <li>• ベースラインから投与6か月時(及び投与12か月時)までのDTSQによる治療満足度</li> </ul>
有効性	<p><u>ベースラインから投与6か月時までのHbA1c変化量(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): -0.83 (SE 0.06)</li> <li>• グラルギン U100 (N=400): -0.83 (SE 0.06)</li> <li>• 群間差: -0.00 (95%CI -0.11 to 0.11)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与12か月時までのHbA1c変化量(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): -0.86</li> <li>• グラルギン U100 (N=400): -0.69</li> <li>• 群間差: -0.17 (95%CI -0.30 to -0.05)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与6か月時までの空腹時血糖変化量(mmol/L)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): -1.29 (SE 0.19)</li> <li>• グラルギン U100 (N=400): -1.38 (SE 0.19)</li> <li>• 群間差: Not available</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与12か月時までの空腹時血糖変化量(mmol/L)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): -1.6</li> <li>• グラルギン U100 (N=400): -1.4</li> <li>• 群間差: -0.34 (95%CI -0.69 to 0.01)</li> </ul> <p><u>投与6か月時のHbA1c 7.0%未満を達成した患者割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 39.6</li> <li>• グラルギン U100 (N=400): 40.9</li> </ul> <p><u>投与6か月時のHbA1c 6.5%以下を達成した患者割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 21.0</li> <li>• グラルギン U100 (N=400): 21.6</li> </ul> <p><u>投与6か月時の空腹時血糖 6.7mmol/L以下を達成した患者</u></p>

	<p><u>割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 46.3</li> <li>• グラルギン U100 (N=400): 44.9</li> </ul> <p><u>投与 6 か月時の空腹時血糖 5.6mmol/L 未満を達成した患者割合(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 26.5</li> <li>• グラルギン U100 (N=400): 23.2</li> </ul>
安全性	<p><u>投与 9 週時から投与 6 か月時までの確認された(3.9mmol/L 以下)又は重大な夜間低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 36.1 (393 イベント; 2.97/PYE)</li> <li>• グラルギン U100 (N=402): 45.8 (532 イベント; 4.05/PYE)</li> <li>• 相対リスク: 0.79 (95%CI 0.67 to 0.93)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 6 か月時までの確認された(3.0mmol/L 以下)又は重大な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 44.8 (737 イベント; 3.78/PYE)</li> <li>• グラルギン U100 (N=402): 50.0 (698 イベント; 3.61/PYE)</li> <li>• 相対リスク: Not available</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 12 か月時までの確認された(3.0mmol/L 未満)又は重大な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 55.0 (1,227 イベント; 3.24/PYE)</li> <li>• グラルギン U100 (N=402): 59.2 (1,050 イベント; 2.79/PYE)</li> <li>• 相対リスク: 0.93 (95%CI 0.82 to 1.05)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 6 か月時までの重大な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 5.0 (53 イベント; 0.27/PYE)</li> <li>• グラルギン U100 (N=402): 5.7 (47 イベント; 0.24/PYE)</li> <li>• 相対リスク: 0.87 (95%CI 0.48 to 1.55)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 12 か月時までの重大な低血糖(%)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 6.7 (72 イベント; 0.19/PYE)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U100 (N=402): 7.5 (54 イベント; 0.14/PYE)</li> <li>• 相対リスク: 0.90 (95%CI 0.54 to 1.48)</li> </ul> <p><u>投与 6 か月時の基礎インスリン投与量(U/kg/日)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 0.97 (Standard Deviation [SD] 0.37)</li> <li>• グラルギン U100 (N=400): 0.88 (SD 0.32)</li> </ul> <p><u>投与 12 か月時の基礎インスリン投与量(U/kg/日)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 1.03 (SD 0.40)</li> <li>• グラルギン U100 (N=400): 0.90 (SD 0.35)</li> </ul> <p><u>投与 6 か月時の総インスリン投与量(U/kg/日)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 1.53 (SD 0.61)</li> <li>• グラルギン U100 (N=400): 1.43 (SD 0.60)</li> </ul> <p><u>投与 12 か月時の総インスリン投与量(U/kg/日)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 1.58 (SD 0.66)</li> <li>• グラルギン U100 (N=400): 1.45 (SD 0.62)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 6 か月時までの体重変化量(kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 0.9</li> <li>• グラルギン U100 (N=402): 0.9</li> <li>• 群間差: Not available</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 12 か月時までの体重変化量(kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 1.2 (SD 3.8)</li> <li>• グラルギン U100 (N=402): 1.4 (SD 3.5)</li> <li>• 群間差: -0.2 (95%CI -0.7 to 0.3)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 6 か月時までの DTSQ による治療満足度の合計スコア変化量(ポイント)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 2.32 (95%CI 1.72 to 2.93)</li> <li>• グラルギン U100 (N=402): 2.24 (95%CI 1.63 to 2.85)</li> </ul> <p><u>ベースラインから投与 12 か月時までの DTSQ による治療満足度の合計スコア変化量(ポイント)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• グラルギン U300 (N=404): 2.98 (SD 5.77)</li> <li>• グラルギン U100 (N=402): 2.59 (SD 5.44)</li> </ul>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

## 2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

イコデクの追加的有用性を検討するために製造販売業者が実施した SR では、分析枠組みの比較対照技術であるグラルギン U300 に加え、分析枠組みの設定時に「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」とされたデグルデク U100 も比較対照とした。SR の結果、イコデクとデグルデク U100 の直接比較を行った RCT は、分析対象集団(a)において ONWARDS 6 に関する 4 文献、分析対象集団(b)において ONWARDS 3 に関する 8 文献、分析対象集団(c)において ONWARDS 2 に関する 4 文献が特定された。これらのうち、原著論文である 5 文献は公的分析の SR1 において特定した文献と一致した。製造販売業者及び公的分析(SR1)のいずれにおいても、分析対象集団(d)においてイコデクとデグルデク U100 を直接比較した RCT は特定されなかった。

公的分析(SR1)では、製造販売業者が特定した文献以外に 7 件の文献を特定した。これらは「公的分析の SR1 で特定された 12 件の文献リスト」の文献 6 から 12 に該当し、いずれも ONWARDS 2、ONWARDS 3、又は ONWARDS 6 の事後解析に関する文献であった。文献 6 から 9 は、製造販売業者の文献検索終了時点(2025 年 2 月 28 日)以降に公開されたため、製造販売業者の SR では特定されなかったと考えられる。文献 10 から 12 は、製造販売業者の検索戦略との相違、又は除外基準の適用により特定されなかったと考えられる。製造販売業者が特定した文献は公的分析と一部異なったものの、追加的有用性を評価する上で必要と考えられる分析対象集団(a)に対する ONWARDS 6、分析対象集団(b)に対する ONWARDS 3、分析対象集団(c)に対する ONWARDS 2 の主要な文献は、公的分析(SR1)が特定した文献とおおむね一致していた。

製造販売業者が実施した SR では、分析対象集団(d)においてイコデクとグラルギン U300 又はデグルデク U100 を直接比較した RCT は特定されなかった。そのため、製造販売業者は間接比較により追加的有用性を評価するため、分析対象集団(d)に対する SR を再度実施した。製造販売業者が実施した分析対象集団(d)に対する SR では 7 試験が特定され、そのうち間接比較に用いる RCT として、イコデクとグラルギン U100 を比較した ONWARDS 4 に関する 6 文献、グラルギン U300 とグラルギン U100 を比較した EDITION 1 に関する 5 文献が特定された。

製造販売業者が分析対象集団(d)に対して特定した文献のうち、公的分析の SR2 の適格基準を満たす原著論文 4 文献は、公的分析の SR2 で分析対象集団(d)に対して特定した文献と一致した。公的分析(SR2)では、製造販売業者が特定した文献以外に 6 件の文献を特定した。これらは「公的分析の SR2 で分析対象集団(d)に対して特定された 10 件の文献リスト」の文献 5 から 10 に該当し、いずれも ONWARDS 4 又は EDITION 1 の事後解析に関する文献であった。文献 5 及び 6 は、製造販売業者の文献検索終了時点(2025 年 2 月 28 日)以降に公開されたため、製造販売業者の SR では特定されなかったと考えられる。文献 7 から 10 は、製造販売業者

の検索戦略との相違、又は除外基準の適用により特定されなかったと考えられる。製造販売業者が特定した文献は公的分析(SR2)と一部異なったものの、追加的有用性を評価する上で必要と考えられる分析対象集団(d)に対する ONWARDS 4 及び EDITION 1 の主要な文献は、公的分析(SR2)が特定した文献とおおむね一致していた。

**【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】**

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他( )

## 2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

### 2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価の概要

製造販売業者は、費用対効果評価専門組織(i)で決定された分析枠組みに基づき、グラルギン U300 とデグルデク U100 は有効性及び安全性の観点から明確な差がないことを根拠として、両者の効果が同等であるとの前提のもと追加的有用性の評価を行った。

#### 分析対象集団(a) 1型糖尿病患者

製造販売業者の SR では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかったため、イコデクとデグルデク U100 を直接比較した RCT として ONWARDS 6 を特定し、その結果を用いて追加的有用性の評価を行った。

製造販売業者は、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量についてイコデク (-0.47%) がデグルデク U100 (-0.51%) より点推定値で劣ること(群間差: 0.05%[95%CI -0.13 to 0.23])、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量についてイコデク (-0.37%) がデグルデク U100 (-0.54%) より統計学的に有意に劣ること(群間差: 0.17%[95%CI 0.02 to 0.31])、及び臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖が統計学的に有意に多いことから、「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」と評価した。

#### 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

製造販売業者の SR では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかったため、イコデクとデグルデク U100 を直接比較した RCT として ONWARDS 3 を特定し、その結果を用いて追加的有用性の評価を行った。

製造販売業者は、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量についてイコデク (-1.6%) はデグルデク U100 (-1.4%) と比較して有意に低下させ(群間差: -0.2%[95%CI -0.3 to -0.1])、優越性が検証されたことから、「追加的有用性が示されている」と評価した。

#### 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

製造販売業者の SR では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかったため、イコデクとデグルデク U100 を直接比較した RCT として ONWARDS 2 を特定し、その結果を用いて追加的有用性の評価を行った。

製造販売業者は、ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量についてイコデク (-0.93%) はデグルデク U100 (-0.71%) と比較して有意に低下させ(群間差: -0.22%[95%CI -0.37 to -0.08])、優越性が検証されたことから、「追加的有用性が示されている」と評価した。

### 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

製造販売業者のSRでは、イコデクとグラルギン U300 又はデグルデク U100 を直接比較した RCT は特定されなかった。そのため、製造販売業者は「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」の 5.5 に基づき[11]、間接比較により追加的有用性を評価するため、分析対象集団(d)に対する SR を実施した。その結果、イコデクとグラルギン U100 を直接比較した RCT として ONWARDS 4 を、グラルギン U300 とグラルギン U100 を直接比較した RCT として EDITION 1 を特定した。

これら 2 つの RCT はいずれもグラルギン U100 を比較対照に含んでいたことから、製造販売業者はグラルギン U100 を共通の対照治療とした Network Meta-Analysis (NMA)を実施した。解析には WinBUGS を用い、NICE Technical Support Document 2 [12]に基づきベイズモデルによる NMA を行った。効果指標としてオッズ比、絶対効果及び相対リスクを算出した。効果量の統合にあたり、固定効果モデル及び変量効果モデルの両方を適用した。モデルの適合度は逸脱度モデル選択規準(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。

製造販売業者が実施した NMA では、固定効果モデル及び変量効果モデルにおいて DIC は近似していたものの、NMA に組み込まれた試験数は少なく、変量効果モデルの信用区間が大きくなることから、固定効果モデルの結果が採用された。ベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量についてイコデクのグラルギン U300 に対する群間差は █████% (95% Credible Interval [CrI] █████ to █████)であった。また、臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖についてイコデクのグラルギン U300 に対するオッズ比は █████ (95% CrI █████ to █████)であった。

以上より、製造販売業者は HbA1c 変化量及び低血糖の発現状況のいずれにおいても、イコデクとグラルギン U300 に統計学的に有意な差は認められなかったことから、「追加的有用性が示されていない」と評価した。

### 2.3.2 公的分析におけるレビュー結果の概要

製造販売業者は、分析枠組みにおける比較対照技術がグラルギン U300 である一方で、イコデクとデグルデク U100 との直接比較試験を用いて追加的有用性を評価した。しかし、分析枠組みの決定時にグラルギン U300 とデグルデク U100 の有効性及び安全性に明確な違いはないとされたことから、イコデクとグラルギン U300 の直接比較試験がない場合にイコデクとデグルデク U100 の直接比較試験の結果を用いて評価することは受け入れ可能と判断した。

また、製造販売業者の報告書では、追加的有用性の評価において HbA1c 変化量はすべての分析対象集団で評価の対象としていたが、低血糖の発現状況は分析対象集団(a)及び(d)でのみ記載されていた。この点について、公的分析から製造販売業者に照会を行ったところ[13]、製造販売業者からは、分析対象集団(a)及び(d)についてのみ報告書に記載したものの、低血糖の

発現状況はすべての分析対象集団で考慮しているとの回答を得た(2025年11月20日付)。

以上をふまえ、公的分析ではすべての分析対象集団において HbA1c 変化量及び低血糖の発現状況の両方を評価項目として評価を行った。

### 分析対象集団(a) 1 型糖尿病患者

公的分析では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかったため、製造販売業者と同様にデグルデク U100 との直接比較試験(ONWARDS 6)の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。

### HbA1c 変化量について

ONWARDS 6 において、イコデクのデグルデク U100 に対するベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の群間差は 0.05%(95%CI -0.13 to 0.23)、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の群間差は 0.17%(95%CI 0.02 to 0.31)であった。

製造販売業者は、HbA1c 変化量についてイコデクが 26 週時点において点推定値で劣り、52 週時点では統計学的に有意に劣ることから、比較対照技術に対するイコデクの追加的有用性は「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」と評価した。

しかし、製造販売業者が分析対象集団(a)の追加的有用性評価に使用した ONWARDS 6 は、26 週時点の HbA1c 変化量を主要評価項目とし、非劣性マージンを 0.3%とした非劣性試験であり、26 週時点の HbA1c 変化量における非劣性を達成している。また、26 週時点及び 52 週時点の HbA1c 変化量はイコデクで劣る傾向(52 週時点では統計学的な有意差がある)がみられるものの、その点推定値は非劣性マージンの大きさを下回っていた。臨床専門家への意見聴取においても、この点推定値が臨床的に意味のある差であるとは必ずしもみなせないことが支持されている。

以上より、公的分析では ONWARDS 6 における群間差はデグルデク U100 と比べて劣るとは判断できないものの、臨床的に意味のある差とは言えず、HbA1c 変化量についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価した。

### 低血糖の発現状況について

ONWARDS 6 において、ベースラインから投与 26 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖はイコデク群が 85%(2,836 イベント; 19.93/PYE)、デグルデク U100 群が 76%(1,495 イベント; 10.37/PYE)、イコデクのデグルデク U100 に対する ERR が 1.89 (95%CI 1.54 to 2.33)であり、イコデク群で統計学的に有意に多かった。また、ベースラインから投与 57 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖はイコデク群が 91%(5,103 イベント; 17.00/PYE)、デグルデク U100 群が 86%(2,836 イベント;

9.16/PYE)、イコデクのデグルデク U100 に対する ERR が 1.80 (95%CI 1.48 to 2.18)であり、イコデク群で統計学的に有意に多かった。

審査報告書[14]では、ONWARDS 6 において臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数がデグルデク U100 群と比較してイコデク群で多かったと製造販売業者が説明している。また、医薬品医療機器総合機構の見解においても、デグルデク U100 群と比較してイコデク群で臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖の単位時間あたりの発現件数が多かったことが指摘されている。

したがって、公的分析では低血糖の発現状況についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」と評価した。

### **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**

公的分析では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかったため、製造販売業者と同様にデグルデク U100 との直接比較試験(ONWARDS 3)の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。

### **HbA1c 変化量について**

ONWARDS 3 は HbA1c 変化量を主要評価項目とした非劣性試験であり、非劣性の検証後に優越性の検定に切り替える階層的検定手順により統計学的な有意差が示されたものである。ONWARDS 3 において、イコデクのデグルデク U100 に対するベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の群間差は $-0.2\%$ (95%CI  $-0.3$  to  $-0.1$ )であった。

製造販売業者は、HbA1c 変化量についてイコデクが 26 週時点においてデグルデク U100 と比較して有意に低下させ、優越性が検証されたことから、比較対照技術に対するイコデクの「追加的有用性が示されている」と評価した。しかし、公的分析では、この解釈について以下の点で課題があると考えた。

- 製造販売業者が分析対象集団(b)の追加的有用性評価に使用した ONWARDS 3 は、HbA1c 変化量を主要評価項目とした非劣性試験であり、非劣性マージンは 0.3%であった。26 週時点の HbA1c 変化量はデグルデク U100 に対してイコデクで統計学的に有意に低下するものの、非劣性マージンを参照すると、その点推定値は必ずしも臨床的に意味のある差とは言えない。
- CDA-AMC (カナダ)の評価においても、臨床専門家は各研究集団におけるベースラインからの HbA1c 変化量の結果は統計学的有意性を達成する可能性はあるものの、全体として重要な臨床的利益を示すものではないと指摘している[3]。

以上より、HbA1c 変化量について、ONWARDS 3 においてデグルデク U100 に対してイコデクで統計学的に有意に低下したが、その群間差は臨床的に意味のある差とは必ずしも言えない。

臨床専門家への意見聴取においても、同様の見解が支持されている。したがって、公的分析では HbA1c 変化量についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価した。

### 低血糖の発現状況について

ONWARDS 3 において、臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖は、ベースラインから投与 26 週時までではイコデク群が 8.2%(50 イベント; 0.35/PYE)、デグルデク U100 群が 4.4%(17 イベント; 0.12/PYE)、イコデクのデグルデク U100 に対する ERR が 3.12 (95%CI 1.30 to 7.51)であり、イコデク群で統計学的に有意に多かった。ベースラインから投与 31 週時までではイコデク群が 8.9%(53 イベント; 0.31/PYE)、デグルデク U100 群が 6.1%(25 イベント; 0.15/PYE)、イコデクのデグルデク U100 に対する ERR が 1.82 (95%CI 0.87 to 3.80)であり、統計学的に有意な差は認められなかったものの、イコデク群で低血糖の発現割合は高い傾向がみられた。

以上より、ONWARDS 3 においてイコデク群で臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖の発現割合が高く、点推定値が 1 を上回っていた。低血糖は副次評価項目であり、その差を検出できるサンプル数の大きさではない可能性がある。したがって、公的分析では低血糖の発現状況についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」と評価した。

### 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

公的分析では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかったため、製造販売業者と同様にデグルデク U100 との直接比較試験(ONWARDS 2)の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。

### HbA1c 変化量について

ONWARDS 2 は HbA1c 変化量を主要評価項目とした非劣性試験であり、非劣性の検証後に優越性の検定に切り替える階層的検定手順により統計学的な有意差が示されたものである。ONWARDS 2 において、イコデクのデグルデク U100 に対するベースラインから投与 26 週間までの HbA1c 変化量の群間差は-0.22%(95%CI -0.37 to -0.08)であった。

製造販売業者は、HbA1c 変化量についてイコデクが 26 週時点においてデグルデク U100 と比較して有意に低下させ、優越性が検証されたことから、比較対照技術に対するイコデクの「追加的有用性が示されている」と評価した。しかし、公的分析では、この解釈について以下の点で課題があると考えた。

- 製造販売業者が分析対象集団(c)の追加的有用性評価に使用した ONWARDS 2 は、

HbA1c 変化量を主要評価項目とした非劣性試験であり、非劣性マージンは 0.3%であった。26 週時点の HbA1c 変化量はデグルデク U100 に対してイコデクで統計学的に有意に低下するものの、非劣性マージンを参照すると、その点推定値は必ずしも臨床的に意味のある差とは言えない。

- CDA-AMC (カナダ)の評価においても、臨床専門家は各研究集団におけるベースラインからの HbA1c 変化量の結果は統計学的有意性を達成する可能性はあるものの、全体として重要な臨床的利益を示すものではないと指摘している[3]。
- ONWARDS 2 の日本人サブグループ解析[5]において、HbA1c 変化量はイコデク群(n=51)で-0.83%、デグルデク U100 群(n=49)で-0.89%であり、イコデクのデグルデク U100 に対する HbA1c 変化量の群間差は 0.05%(95%CI -0.22 to 0.33)であった。少なくとも日本人サブグループ解析の結果からは、イコデクがデグルデク U100 よりも HbA1c を低下させるとは言えない。

以上より、HbA1c 変化量について、ONWARDS 2 の全体集団においてデグルデク U100 に対してイコデクで統計学的に有意に低下したが、群間差は臨床的に意味のある差とは必ずしも言えない。臨床専門家への意見聴取においても、同様の見解が支持されている。したがって、公的分析では HbA1c 変化量についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価した。

### 低血糖の発現状況について

ONWARDS 2 において、ベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖はイコデク群が 14%(113 イベント; 0.73/PYE)、デグルデク U100 群が 7%(42 イベント; 0.27/PYE)、イコデクのデグルデク U100 に対する ERR が 1.93 (95%CI 0.93 to 4.02)であった。

審査報告書[14]では、ONWARDS 2 において臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖の発現割合及び単位時間あたりの発現件数がデグルデク U100 群と比較してイコデク群で多かったと製造販売業者が説明している。また、医薬品医療機器総合機構の見解においても、デグルデク U100 群と比較してイコデク群で臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖の単位時間あたりの発現件数が多かったことが指摘されている。

以上より、ONWARDS 2 においてイコデク群で臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖の発現割合が高く、点推定値が 1 を上回っていた。低血糖は副次評価項目であり、その差を検出できるサンプル数の大きさではない可能性がある。したがって、公的分析では低血糖の発現状況についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」と評価した。

## 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

公的分析の SR では、製造販売業者と同様にイコデクとグラルギン U300 又はデグルデク U100 を直接比較した RCT は特定されなかった。そのため、製造販売業者と同様の方法により、NMA による間接比較の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。NMA においてはグラルギン U100 を共通の対照治療とし、イコデクとグラルギン U100 を直接比較した RCT として ONWARDS 4 を、グラルギン U300 とグラルギン U100 を直接比較した RCT として EDITION 1 を組み入れた。また、NMA に組み込まれた試験数が少なく、変量効果モデルの信用区間が大きくなることから、製造販売業者と同様に固定効果モデルの結果を採用した。

### HbA1c 変化量について

公的分析が実施した NMA の結果、ベースラインから主要評価時点までの HbA1c 変化量について、イコデクのグラルギン U300 に対する群間差は 0.12%(95%CrI -0.10 to 0.34)であった。NMA は間接比較に基づくものであり、推定の不確実性が高いことに留意が必要であるものの、公的分析が実施した NMA の結果は製造販売業者の分析とおおむね一致していた。

以上より、公的分析では製造販売業者による追加的有用性の評価はおおむね妥当であると判断した。NMA による間接比較は検出力等の問題があり、必ずしも統計学的な有意差を求めることではないが、点推定値についても、(a)-(c)の議論と同様に、HbA1c 変化量についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価した。

### 低血糖の発現状況について

公的分析が実施した NMA の結果、ベースラインから主要評価時点までの低血糖の発現状況について、イコデクのグラルギン U300 に対するオッズ比は 1.04 (95%CrI 0.68 to 1.60)であった。NMA は間接比較に基づくものであり、推定の不確実性が高いことに留意が必要であるものの、公的分析が実施した NMA の結果は製造販売業者の分析とおおむね一致していた。

以上より、公的分析では製造販売業者による追加的有用性の評価はおおむね妥当であると判断し、低血糖の発現状況についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価した。

## 2.4 追加的有用性に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析のSRに基づいて、分析対象集団(a)、(b)、(c)及び(d)における追加的有用性を評価した。追加的有用性に関する評価の結果は、表 2-4-1 から表 2-4-8 に要約する。

**表 2-4-1 分析対象集団(a)におけるイコデクの追加的有用性に関する評価(HbA1c 変化量)**

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	HbA1c 変化量
追加的有用性	<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 checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性を判断した理由	<p>公的分析では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかったため、デグルデク U100 との直接比較試験(ONWARDS 6)の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。ONWARDS 6 におけるイコデクのデグルデク U100 に対するベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の群間差は 0.05%(95%CI -0.13 to 0.23)であった。また、ベースラインから投与 52 週時までの HbA1c 変化量の群間差は 0.17%(95%CI 0.02 to 0.31)であり、イコデクで統計学的に有意に劣っていた。しかし、公的分析では、これらの群間差の点推定値は ONWARDS 6 の非劣性マージン 0.3%を下回っており、臨床的に意味のある差とは必ずしも言えないと考えた。以上より、公的分析では HbA1c 変化量についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価した。</p>

**表 2-4-2 分析対象集団(a)におけるイコデクの追加的有用性に関する評価(低血糖の発現状況)**

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	低血糖の発現状況
追加的有用性	<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	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性を判断した理由	<p>公的分析では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかったため、デグルデク U100 との直接比較試験(ONWARDS 6)の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。ONWARDS 6 におけるイコデクのデグルデク U100 に対するベースラインから投与 26 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖の ERR は 1.89 (95%CI 1.54 to 2.33)であった。ベースラインから投与 57 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖の ERR は 1.80 (95%CI 1.48 to 2.18)であった。ONWARDS 6 においてイコデク群で発現割合が統計学的に有意に高かった。以上より、公的分析では低血糖の発現状況についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」と評価した。</p>

**表 2-4-3 分析対象集団(b)におけるイコデクの追加的有用性に関する評価(HbA1c 変化量)**

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	HbA1c 変化量
追加的有用性	<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 checked="" type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性を判断した理由	<p>公的分析では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかったため、デグルデク U100 との直接比較試験(ONWARDS 3)の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。ONWARDS 3 におけるイコデクのデグルデク U100 に対するベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の群間差は-0.2%(95%CI -0.3 to -0.1)であった。公的分析では、この群間差は ONWARDS 3 の非劣性マージン 0.3%を参照すると臨床的に意味のある差とは必ずしも言えないと考えた。以上より、公的分析では HbA1c 変化量についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価した。</p>

表 2-4-4 分析対象集団(b)におけるイコデクの追加的有用性に関する評価(低血糖の発現状況)

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	低血糖の発現状況
追加的有用性	<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	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性を判断した理由	<p>公的分析では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかったため、デグルデク U100 との直接比較試験(ONWARDS 3)の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。ONWARDS 3 におけるイコデクのデグルデク U100 に対する臨床的に重要又は重大(レベル 2</p>

	又は 3)な低血糖の ERR はベースラインから投与 26 週時までで 3.12 (95%CI 1.30 to 7.51)、ベースラインから投与 31 週時までで 1.82 (95%CI 0.87 to 3.80)であった。ONWARDS 3 においてイコデク群で発現割合が高く、点推定値が 1 を上回っていた。以上より、公的分析では低血糖の発現状況についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」と評価した。
--	--

**表 2-4-5 分析対象集団(c)におけるイコデクの追加的有用性に関する評価(HbA1c 変化量)**

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	HbA1c 変化量
追加的有用性	<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 checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性を判断した理由	<p>公的分析では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかったため、デグルデク U100 との直接比較試験(ONWARDS 2)の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。ONWARDS 2 におけるイコデクのデグルデク U100 に対するベースラインから投与 26 週時までの HbA1c 変化量の群間差は-0.22%(95%CI -0.37 to -0.08)であった。公的分析では、この群間差は ONWARDS 2 の非劣性マージン 0.3%を参照すると臨床的に意味のある差とは必ずしも言えないと考えた。以上より、公的分析では HbA1c 変化量についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価した。</p>

**表 2-4-6 分析対象集団(c)におけるイコデクの追加的有用性に関する評価(低血糖の発現状況)**

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	低血糖の発現状況
追加的有用性	<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	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性を判断した理由	<p>公的分析では、イコデクとグラルギン U300 を直接比較した RCT は特定されなかったため、デグルデク U100 との直接比較試験(ONWARDS 2)の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。ONWARDS 2 におけるイコデクのデグルデク U100 に対するベースラインから投与 31 週時までの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖の ERR は 1.93 (95%CI 0.93 to 4.02)であった。ONWARDS 2 においてイコデク群で発現割合が高く、点推定値が 1 を上回っていた。以上より、公的分析では低血糖の発現状況についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」と評価した。</p>

表 2-4-7 分析対象集団(d)におけるイコデクの追加的有用性に関する評価(HbA1c 変化量)

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	HbA1c 変化量
追加的有用性	<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( )

追加的有用性を判断した理由	<p>公的分析では、イコデクとグラルギン U300 又はデグルデク U100 を直接比較した RCT は特定されなかったため、NMA による間接比較の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。NMA によるイコデクのグラルギン U300 に対する HbA1c 変化量の群間差は固定効果モデルで 0.12%(95%CrI -0.10 to 0.34)であった。公的分析が実施した NMA の結果は製造販売業者の分析とおおむね一致していた。以上より、公的分析では製造販売業者による追加的有用性の評価はおおむね妥当であると判断し、HbA1c 変化量についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価した。</p>
---------------	--

**表 2-4-8 分析対象集団(d)におけるイコデクの追加的有用性に関する評価(低血糖の発現状況)**

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	低血糖の発現状況
追加的有用性	<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( )
追加的有用性を判断した理由	<p>公的分析では、イコデクとグラルギン U300 又はデグルデク U100 を直接比較した RCT は特定されなかったため、NMA による間接比較の結果を用いて追加的有用性の評価を行った。NMA によるイコデクのグラルギン U300 に対する低血糖のオッズ比は固定効果モデルで 1.04 (95%CrI 0.68 to 1.60)であった。公的分析が実施した NMA の結果は製造販売業者の分析とおおむね一致していた。以上より、公的分析では製造販売業者による追加的有用性の評価はおおむね妥当であると判断し、低血糖の発現状況についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価した。</p>

**【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】**

**分析対象集団(a) 1型糖尿病患者**

得られたデータに基づくと、イコデク+追加インスリン製剤はグラルギン U300+追加インスリン製剤に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他( )

**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**

得られたデータに基づくと、イコデクはグラルギン U300 に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- 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**

得られたデータに基づくと、イコデクはグラルギン U300 に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- 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**

得られたデータに基づくと、イコデク+追加インスリン製剤はグラルギン U300+追加インスリン製剤に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他( )

### **3. 費用対効果の評価**

#### **3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要**

##### **3.1.1 グラルギン U300 と比較した費用対効果分析の概要：分析対象集団(a)**

分析対象集団(a)は、1 型糖尿病患者とされた。本集団では、イコデク+追加インスリン製剤とグラルギン U300+追加インスリン製剤が比較された。

製造販売業者の追加的有用性評価において、分析対象集団(a)については、イコデクの効果がグラルギン U300 と比較して「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」と判断された。「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」の 5.11 では[11]、「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」とされていることから、製造販売業者は分析対象集団(a)について費用対効果の分析を実施しなかった。

##### **3.1.2 グラルギン U300 と比較した費用効果分析の概要：分析対象集団(b)**

###### **分析手法**

製造販売業者が実施した分析対象集団(b)についての費用効果分析は、細小血管障害(眼疾患、下肢疾患、腎疾患)と大血管障害(虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、心不全)の健康状態、及び死亡から構成される2つのマルコフサブモデルを含む The Swedish Institute for Health Economics Type 2 Diabetes Cohort Model (IHE-DCM-T2)を用いて行われた(図 3-1-2-1 から図 3-1-2-3)。

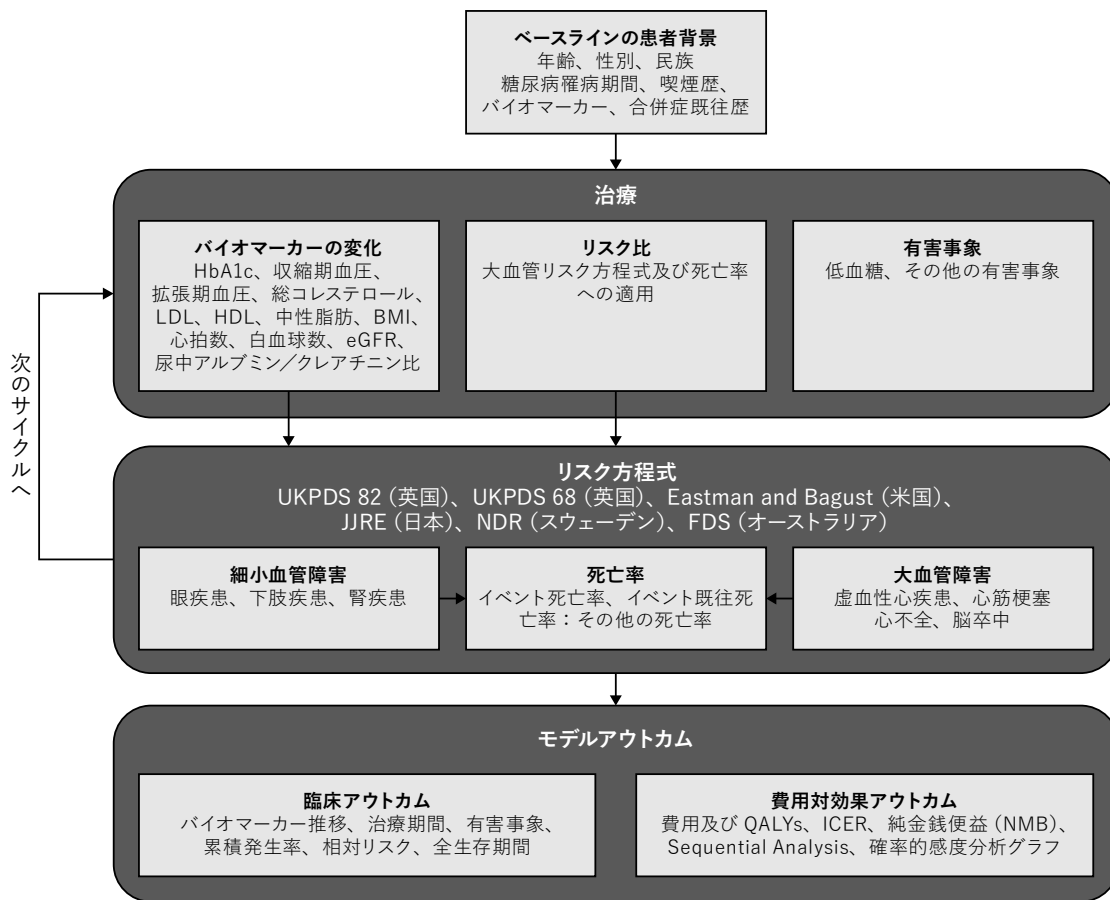


図 3-1-2-1 モデル構造(製造販売業者提出の報告書[15]の図を改変)

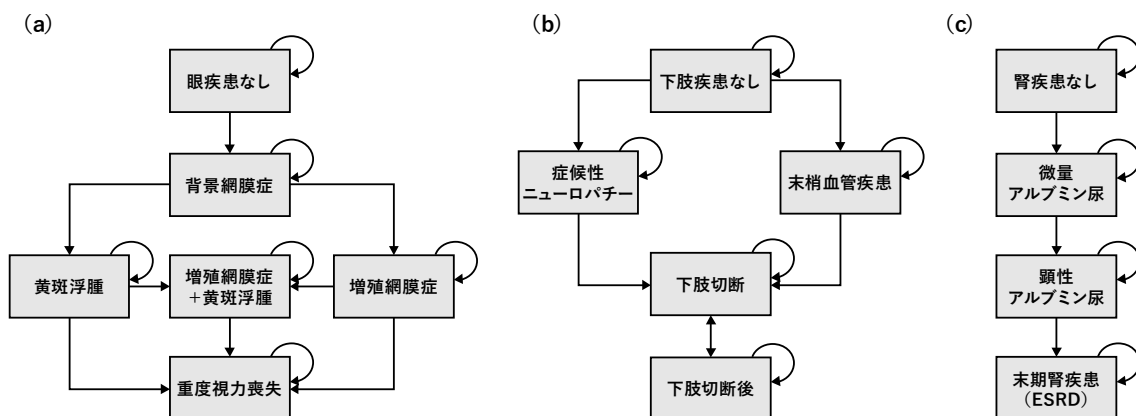
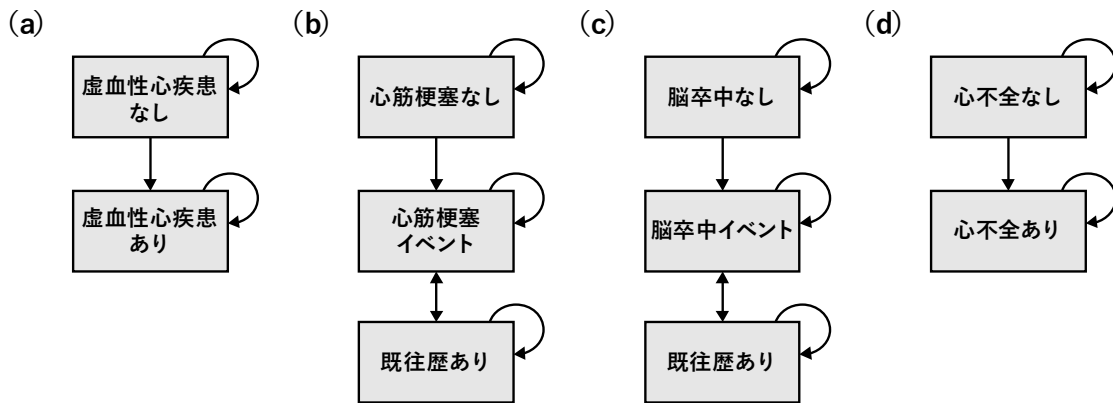


図 3-1-2-2 細小血管障害の健康状態(製造販売業者提出の報告書[15]の図を改変)

(a)眼疾患、(b)下肢疾患、(c)腎疾患



**図 3-1-2-3 大血管障害の健康状態(製造販売業者提出の報告書[15]の図を改変)**

(a)虚血性心疾患、(b)心筋梗塞、(c)脳卒中、(d)心不全

分析対象集団は、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とされた。モデルに含めた患者背景及び薬剤の投与量、併用薬の情報は、ONWARDS 1 の日本人集団のデータが適用された。なお、分析対象集団(b)の追加的有用性評価においてはイコデクとデグルデク U100 を比較した ONWARDS 3 が用いられたが、ONWARDS 3 には日本人集団が含まれていないため、患者背景及び薬剤の投与量、併用薬の情報においては、インスリン療法の治療歴がない 2 型糖尿病患者を対象にイコデクとグラルギン U100 を比較した ONWARDS 1 の日本人集団のデータが使用された。

各健康状態間の遷移確率は、日本の 2 型糖尿病患者集団の背景に合わせ、Tanaka らの研究[16]に基づく The Japan Diabetes Complications Study/Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Risk Engine (JJRE)から作成されたリスク方程式を用いて設定された。ただし、JJRE に含まれていない合併症については、細小血管障害では Eastman らの研究[17]と Bagust らの研究[18]に基づくリスク方程式、大血管障害及び死亡では The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 68) [19]のリスク方程式により補完された。治療効果は、ONWARDS 3 から HbA1c に対する影響が考慮された。インスリン療法による HbA1c の減少効果は、治療導入時に反映された。治療開始から HbA1c が閾値 8.0%を超えるまで、イコデク及び比較対照技術において基礎インスリン療法が実施され、閾値を超えた時点で基礎-追加インスリン療法へ切り替わると設定された。分析は 1 サイクルを 1 年として、生涯にわたる費用と効果が推計された。

分析の立場は公的医療の立場とされた。イコデク及び比較対照技術の薬剤費用は、ONWARDS 試験で処方された投与量及び併用薬の種類、処方割合をもとに算出された。合併症の急性期及び健康状態に係る費用は、DeSC ヘルスケア株式会社が管理するレセプトデータを用いて算出された。費用及び効果の割引率は年率 2%とされた。

ベースラインの QOL 値は、日本の糖尿病患者を対象とした EuroQol 5 Dimensions 5-Level (EQ-5D-5L)による測定結果に基づき、Takahara らの研究[20]から 0.901 が引用された。各健康状態における QOL 値の低下には、Takahara らの研究[20]、Clarke らの研究[21]及び Evans らの研究[22]から引用された値が用いられた。注射頻度と QOL 値の関係については、週 1 回投与と 1 日 1 回投与の注射頻度が QOL 値に与える影響を明らかにするため、SR が実施された。その結果、1 日 1 回投与の注射剤は週 1 回投与の注射剤と比較して QOL 値が低下すると主張した。また、製造販売業者は、[ ] から提供されたデータベース ([ ])を用いて、日本の 2 型糖尿病患者を対象とした解析を行った。その結果、1 日 1 回投与の QOL 値は [ ]、週 1 回投与の QOL 値は [ ] であり、その差は [ ] であったことから、この [ ] を 1 日 1 回投与である比較対照技術の QOL 値の低下として基本分析に反映した。

製造販売業者が実施した費用効果分析の手法を表 3-1-2-1 に示す。

**表 3-1-2-1 製造販売業者による費用効果分析の手法**

項目	内容	製造販売業者の報告書におけるページ
分析対象とする集団	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	27、118
シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別	ONWARDS 1 の日本人集団のデータに基づき、年齢 59 歳、女性比率 32.3%と設定	141
比較対照	インスリン グラルギン U300	27、28、118
分析の立場と費用の範囲	「公的医療の立場」とし、費用の範囲は公的医療費	28
分析期間	生涯(40 年)	28、118
モデルサイクル	1 年	118
割引	費用、効果ともに年率 2%	28
使用ソフトウェア	Microsoft® Excel (Office 365)に内蔵されている Visual Basic for Applications (VBA)	119、207
シミュレーションの種類	IHE-DCM-T2 (2 つのマルコフサブモデルを含むコホートシミュレーション)	118
モデルで検討した健康状態	細小血管障害(眼疾患、下肢疾患、腎疾患)、大血管障害(虚血性心疾患、心筋梗塞、脳卒中、心不全)及び死亡	121-130、134-140

<p>遷移確率(リスク方程式)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 細小血管障害及び大血管障害のリスク方程式は、Tanaka らの研究[16]による JJRE を基に作成</li> <li>• JJRE に含まれない細小血管障害(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)のリスクは、Eastman らの研究[17]及び Bagust らの研究[18]のリスク方程式で補完</li> <li>• JJRE に含まれない大血管障害(心不全)のリスクは、UKPDS 68 [19]の大血管障害リスク方程式で補完</li> <li>• 遷移確率は HbA1c レベルによって補正</li> </ul>	<p>121-130、134-140</p>
<p>介入効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ONWARDS 3 のデータを使用</li> <li>• HbA1c への治療効果 <ul style="list-style-type: none"> <li>• インスリン イコデク: ██████ %</li> <li>• 比較対照技術: ██████ %</li> </ul> </li> <li>• HbA1c の年間ドリフトは UKPDS 68 のドリフト方程式を適用</li> </ul>	<p>130-132、141-143</p>
<p>治療の切り替え</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c の値が 8.0%を超えた場合、基礎-追加インスリン療法に切り替えると仮定</li> <li>• 治療切り替え時の HbA1c への治療効果は、ONWARDS 4 のインスリン グラルギン U100 のデータを適用(HbA1c: -1.18%)</li> </ul>	<p>130-132</p>
<p>有害事象</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 臨床的に重要な低血糖(レベル 2)及び重大な低血糖(レベル 3)を考慮</li> <li>• ONWARDS 3 のデータに基づき設定 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 臨床的に重要な低血糖: 0.13/PYE</li> <li>• 重大な低血糖: 0.01/PYE</li> </ul> </li> <li>• 臨床的に重要な低血糖は QOL 値の低下のみを考慮し、重大な低血糖は QOL 値の低下及び治療費用を考慮</li> </ul>	<p>132、141-143、175、176</p>
<p>死亡率</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• JJRE により非心血管死のリスクを推定</li> <li>• UKPDS 68 により心血管死のリスク(イベン</li> </ul>	<p>127-130</p>

	ト死亡率、糖尿病死亡率、その他の死亡率)を補完	
費用	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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: ████████ 円</li> <li>• 比較対照技術+糖尿病治療関連の併用薬の年間費用: ████████ 円</li> <li>• 切り替え後の基礎-追加インスリン療法: ████████ 円</li> <li>• 合併症の急性期におけるイベント費用及び健康状態に係る費用は、DeSC ヘルスケア株式会社が管理するレセプトデータを用いて算出</li> </ul>	147、148、166-168、170、171、175、176
QOL 値	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ベースラインの QOL 値: 0.901</li> <li>• 各健康状態の QOL 値は、Takahara らの研究[20]、Clarke らの研究[21]及び Evans らの研究[22]から引用</li> <li>• 1 日 1 回投与である比較対照技術の QOL 値の低下: ████████ <ul style="list-style-type: none"> <li>• 分析対象集団(b)では ████████ として反映</li> </ul> </li> <li>• 有害事象による QALY の低下 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 臨床的に重要な低血糖: -0.005</li> <li>• 重大な低血糖: -0.039</li> </ul> </li> </ul>	141-143、145-147、150-165

## 分析結果

イコデクのグラルギン U300 に対する増分効果(QALY)は 0.039、増分費用は-28,415 円であり、イコデクはグラルギン U300 に対してドミナントな治療であった。

製造販売業者が実施した基本分析の結果を表 3-1-2-2 に示す。

**表 3-1-2-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
インスリン イコデク	14.484	0.039	19,086,832	-28,415	ドミナント
インスリン グラルギン U300	14.445		19,115,247		

### 3.1.3 グラルギン U300 と比較した費用効果分析の概要：分析対象集団(c)

#### 分析手法

製造販売業者が実施した分析対象集団(c)についての費用効果分析は、分析対象集団(b)と同一の IHE-DCM-T2 を用いて行われた(図 3-1-2-1 から図 3-1-2-3)。

分析対象集団は、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とされた。モデルに含めた患者背景及び薬剤の投与量、併用薬の情報は、ONWARDS 2 の日本人集団のデータが適用された。その他の分析手法は分析対象集団(b)と同様とされた。

製造販売業者が実施した費用効果分析の手法を表 3-1-3-1 に示す。

**表 3-1-3-1 製造販売業者による費用効果分析の手法**

項目	内容	製造販売業者の報告書 におけるページ
分析対象とする集団	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	27、118
シミュレーション開始 時点での患者の年齢と性別	ONWARDS 2 の日本人集団のデータに基づき、年齢 62 歳、女性比率 36.0%と設定	143
比較対照	インスリン グラルギン U300	27、28、118
介入効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>ONWARDS 2 のデータを使用</li> <li>HbA1c への治療効果 <ul style="list-style-type: none"> <li>インスリン イコデク：-0.93%</li> <li>比較対照技術：-0.71%</li> </ul> </li> <li>HbA1c の年間ドリフトは UKPDS 68 のドリフト方程式を適用</li> </ul>	130-132、143-145
有害事象	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床的に重要な低血糖(レベル 2)及び重大な低血糖(レベル 3)を考慮</li> <li>ONWARDS 2 のデータに基づき設定</li> </ul>	132、143-145、175、176

	<ul style="list-style-type: none"> <li>臨床的に重要な低血糖: 0.27/PYE</li> <li>重大な低血糖: 0.01/PYE</li> <li>臨床的に重要な低血糖は QOL 値の低下のみを考慮し、重大な低血糖は QOL 値の低下及び治療費用を考慮</li> </ul>	
費用	<ul style="list-style-type: none"> <li>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: ████████ 円</li> <li>比較対照技術+糖尿病治療関連の併用薬の年間費用: ████████ 円</li> <li>切り替え後の基礎-追加インスリン療法: ████████ 円</li> <li>合併症の急性期におけるイベント費用及び健康状態に係る費用は、DeSC ヘルスケア株式会社が管理するレセプトデータを用いて算出</li> </ul>	147、148、168-171、175、176
QOL 値	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインの QOL 値: 0.901</li> <li>各健康状態の QOL 値は、Takahara らの研究[20]、Clarke らの研究[21]及び Evans らの研究[22]から引用</li> <li>1 日 1 回投与である比較対照技術の QOL 値の低下: ████████</li> <li>分析対象集団(c)では ████████ とし て反映</li> <li>有害事象による QALY の低下 <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床的に重要な低血糖: -0.005</li> <li>重大な低血糖: -0.039</li> </ul> </li> </ul>	143-147、150-165

### 分析結果

イコデクのグラルギン U300 に対する Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER)は 1,670,627 円/QALY であった。

製造販売業者が実施した基本分析の結果を表 3-1-3-2 に示す。

**表 3-1-3-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
インスリン イコデク	13.605	0.044	18,511,268	73,066	1,670,627
インスリン グラルギン U300	13.561		18,438,202		

### 3.1.4 グラルギン U300 と比較した費用最小化分析の概要: 分析対象集団(d)

#### 分析手法

製造販売業者は、分析対象集団(d)においてイコデク+追加インスリン製剤のグラルギン U300+追加インスリン製剤に対する追加的有用性が示されていないと判断したことから、費用最小化分析を実施した。分析は、治療期間における薬剤費用及び薬剤処方関連費用のみを比較するモデルを用いて行われた。

分析対象集団は、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とされた。治療期間は、分析対象集団(b)及び(c)における後治療(基礎-追加インスリン療法)の治療期間がモデル分析の結果 4 年間であったことから、暫定的に 4 年間と設定された。後治療の費用については、治療群により後治療の内容が明確に異なるとする根拠がないこと、及び後治療の費用を含めなくとも費用対効果評価の判断に影響しないことから、考慮されなかった。

分析の立場は公的医療の立場とされた。イコデク及び比較対照技術の薬剤費用は、ONWARDS 試験で処方された投与量及び併用薬の種類、処方割合をもとに算出された。

製造販売業者が実施した費用最小化分析の手法を表 3-1-4-1 に示す。

**表 3-1-4-1 製造販売業者による費用最小化分析の手法**

項目	内容	製造販売業者の報告書 におけるページ
分析対象とする集団	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	27、118
比較対照	インスリン グラルギン U300+追加インスリン製剤	27、28、118
分析の立場と費用の範囲	「公的医療の立場」とし、費用の範囲は公的医療費	28
分析期間	4 年間	119
分析手法	• 追加的有用性が示されていないと評価されたため、費用最小化分析を実施	119

	<ul style="list-style-type: none"> <li>治療期間の薬剤費用及び薬剤処方関連費用のみを比較</li> <li>後治療の費用は、治療群により後治療の内容が明確に異なるとする根拠がないこと、及び後治療の費用を含めなくとも費用対効果評価の判断に影響しないことから、考慮せず</li> </ul>	
費用	<ul style="list-style-type: none"> <li>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： ████████ 円</li> <li>比較対照技術+糖尿病治療関連の併用薬の年間費用： ████████ 円</li> </ul>	147、148、171-174

### 分析結果

イコデクはグラルギン U300 と比較して費用増加を示し、その増分費用は 17,455 円であった。製造販売業者が実施した基本分析の結果を表 3-1-4-2 に示す。

**表 3-1-4-2 製造販売業者による費用最小化分析の基本分析の結果**

	1 年間	4 年間	
	費用(円)	費用(円)	増分費用(円)
インスリン イコデク+追加インスリン製剤	248,439	993,757	17,455
インスリン グラルギン U300+追加インスリン製剤	244,075	976,302	

#### 3.1.5 グラルギン U300 と比較した費用対効果分析に対する見解：分析対象集団(a)

公的分析では、分析対象集団(a)において、2.3.2 に記載の通り、主要なアウトカムである HbA1c 変化量についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価したため、費用最小化分析を実施した。

#### 3.1.6 グラルギン U300 と比較した費用効果分析に対する見解：分析対象集団(b)

公的分析では、分析対象集団(b)において、2.3.2 に記載の通り、主要なアウトカムである HbA1c 変化量についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価したため、費用最小化分析を実施した。

### 3.1.6.1 血糖降下薬の併用割合について

製造販売業者は、分析対象集団(b)の薬剤費用の算出にあたり、評価対象技術及び比較対照技術の費用に加えて、併用する血糖降下薬の費用も計上した。血糖降下薬の費用算出においては、ONWARDS 1 の日本人集団における各群のベースライン時の血糖降下薬の使用割合を用いており、併用薬の割合が評価対象技術と比較対照技術で異なる設定であった。

ONWARDS 1 では、基本的に試験前に使用されていた血糖降下薬を試験期間中も使用する研究デザインであったことから、ONWARDS 1 のベースライン時における血糖降下薬の使用割合を、治療期間中の併用薬の割合として用いることは一定の妥当性があると考えられる。しかし、臨床試験のベースライン時点では潜在的に両群で同一の患者集団を想定することから、併用薬の使用割合が両群間で明確に異なるとする根拠はない。したがって、ONWARDS 1 における各群の併用薬の使用割合をそのまま用いるのではなく、両群で同じ使用割合とすることが適切である。

以上より、公的分析では、ONWARDS 1 におけるベースライン時の併用薬の割合を使用することには一定の妥当性があるものの、単純に各群の併用薬の使用割合を用いることは妥当ではないと考えた。

### 3.1.6.2 SGLT2 阻害薬の薬価について

製造販売業者は、併用薬である SGLT2 阻害薬(カナグル<sup>®</sup>錠 100mg)の薬価を 149.9 円/錠として算出した。2025 年 8 月 1 日付でカナグル<sup>®</sup>錠 100mg の薬価が 139.3 円/錠に改定されたため[23]、最新の薬価を使用することが妥当である。

### 3.1.7 グラルギン U300 と比較した費用効果分析に対する見解：分析対象集団(c)

公的分析では、分析対象集団(c)において、2.3.2 に記載の通り、主要なアウトカムである HbA1c 変化量についてイコデクのグラルギン U300 に対する追加的有用性は示されていないと評価したため、費用最小化分析を実施した。

#### 3.1.7.1 血糖降下薬の併用割合について

分析対象集団(b)で挙げた論点である血糖降下薬の併用割合の設定は、分析対象集団(c)においても同様であった。そのため、3.1.6.1 で述べた通り、両群で同じ併用薬の使用割合を用いることが適切であると考えた。

### **3.1.7.2 SGLT2 阻害薬の薬価について**

分析対象集団(b)で挙げた論点である SGLT2 阻害薬の薬価の設定は、分析対象集団(c)においても同様であった。そのため、3.1.6.2 で述べた通り、最新の薬価を用いることが適切であると考えた。

### **3.1.8 グラルギン U300 と比較した費用最小化分析に対する見解：分析対象集団(d)**

#### **3.1.8.1 血糖降下薬の併用割合について**

分析対象集団(b)で挙げた論点である血糖降下薬の併用割合の設定は、分析対象集団(d)においても同様であった。そのため、3.1.6.1 で述べた通り、両群で同じ併用薬の使用割合を用いることが適切であると考えた。

#### **3.1.8.2 SGLT2 阻害薬の薬価について**

分析対象集団(b)で挙げた論点である SGLT2 阻害薬の薬価の設定は、分析対象集団(d)においても同様であった。そのため、3.1.6.2 で述べた通り、最新の薬価を用いることが適切であると考えた。

### 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他( )

### **3.3 実施が必要な再分析の概要**

#### **3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)**

- a) 分析対象集団(a)、(b)及び(c)における費用最小化分析の実施

#### **3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)**

- b) SGLT2 阻害薬の薬価
- c) 血糖降下薬の併用割合

### 3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

#### 3.4.1 分析対象集団(a)、(b)及び(c)における費用最小化分析の実施について

表 3-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.2 (分析対象集団(a))	118	1 行目
5.1.1.1 (分析対象集団(b))	178	表 5-1
5.1.1.2 (分析対象集団(c))	179	表 5-3

#### 【報告書等の記述】

##### 分析対象集団(a)

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 年版」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]。

##### 分析対象集団(b)

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.

##### 分析対象集団(c)

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.

### 【具体的な再分析の内容】

公的分析では 3.1.5 から 3.1.7 に示す通り、分析対象集団(a)、(b)及び(c)において費用最小化分析を実施した。

公的分析による再分析では、製造販売業者が分析対象集団(d)で実施した費用最小化分析と同様の手法を用いた。イコデク及び比較対照技術の薬剤費用は、ONWARDS 試験の日本人集団において使用された投与量をもとに算出した。血糖降下薬の併用割合は、ONWARDS 試験の日本人集団において使用された併用薬の種類及び割合を用いた。分析対象集団(a)では ONWARDS 6 [14]、分析対象集団(b)では ONWARDS 1 [5]、分析対象集団(c)では ONWARDS 2 [5]のデータを適用した。なお、分析対象集団(a)である 1 型糖尿病患者においては一般的にインスリンによる治療が中心であることから、血糖降下薬を併用しない設定とした。また、製造販売業者が分析対象集団(d)で実施した費用最小化分析では 1 年分の費用を 4 倍することで 4 年間の増分費用を算出したが、公的分析では必ずしも治療期間が 4 年間とは限らないと考え、1 年間の費用の比較を行った。

### 3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

#### 3.5.1 SGLT2 阻害薬の薬価について

表 3-5-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	166-174	表 4-27 から表 4-30

**【報告書等の記述】**

製品名	処方量	値段
カナグル錠 100mg	100mg/日	149.9 円/錠

**【具体的な再分析の内容】**

製造販売業者は、併用薬である SGLT2 阻害薬(カナグル<sup>®</sup>錠 100mg)の薬価を 149.9 円/錠として算出した。「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」の 10.8 では[11]、「単価は可能な限り最新時点の診療報酬点数表や薬価基準等を使用する」と規定されている。2025 年 8 月 1 日付でカナグル<sup>®</sup>錠 100mg の薬価が 139.3 円/錠に改定されたため[23]、公的分析による再分析では最新の薬価を反映した(表 3-5-1-2)。

表 3-5-1-2 再分析における SGLT2 阻害薬の薬価

併用薬	製造販売業者の分析	公的分析による再分析
SGLT2 阻害薬(カナグル <sup>®</sup> 錠 100mg)	149.9 円/錠	139.3 円/錠

### 3.5.2 血糖降下薬の併用割合について

表 3-5-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	166-174	表 4-27 から表 4-30

#### 【報告書等の記述】

##### 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。

##### 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。

##### 4.2.3.3 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。

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者による分析対象集団(b)、(c)及び(d)の併用する血糖降下薬の費用算出には、臨床試験のベースライン時点の血糖降下薬の使用割合を使用しているにもかかわらず、各群で異なる併用薬の使用割合を用いている点で課題がある。臨床試験のベースライン時点では潜在的に両群で同一の患者集団を想定することから、併用薬の使用割合が両群間で明確に異なるとする根拠はない。

以上より、公的分析では、両群で同じ併用薬の使用割合を用いることが妥当であると判断した。公的分析による再分析では、各分析対象集団においてイコデク群と比較対照群を合わせた全体集団の併用薬の使用割合を両群に適用した(表 3-5-2-2)。

表 3-5-2-2 再分析における併用薬の使用割合

併用薬	製造販売業者の分析		公的分析による再分析
	イコデク群	比較対照群	イコデク群及び比較対照群
<b>分析対象集団(b)</b>			
メトホルミン	75.6%	69.8%	72.6%
スルホニル尿素薬	28.2%	32.6%	30.5%
SGLT2 阻害薬	64.1%	54.7%	59.1%
DPP-4 阻害薬	75.6%	62.8%	68.9%
チアゾリジン薬	6.4%	7.0%	6.7%
α-グルコシダーゼ阻害薬	19.2%	17.4%	18.3%
グリニド薬	6.4%	7.0%	6.7%
GLP-1 受容体作動薬	10.3%	18.6%	14.6%
<b>分析対象集団(c)</b>			
メトホルミン	64.7%	77.6%	71.0%
スルホニル尿素薬	9.8%	6.1%	8.0%
SGLT2 阻害薬	39.2%	46.9%	43.0%
DPP-4 阻害薬	37.3%	49.0%	43.0%
チアゾリジン薬	3.9%	2.0%	3.0%
α-グルコシダーゼ阻害薬	27.5%	28.6%	28.0%
グリニド薬	17.6%	16.3%	17.0%
GLP-1 受容体作動薬	43.1%	30.6%	37.0%
<b>分析対象集団(d)</b>			
メトホルミン	52.3%	43.9%	48.2%
スルホニル尿素薬	0.0%	4.9%	2.4%
SGLT2 阻害薬	50.0%	53.7%	51.8%
DPP-4 阻害薬	50.0%	43.9%	47.1%
チアゾリジン薬	2.3%	0.0%	1.2%
α-グルコシダーゼ阻害薬	2.3%	9.8%	5.9%
グリニド薬	0.0%	2.4%	1.2%
GLP-1 受容体作動薬	4.5%	12.2%	8.2%

## 4. 分析結果

### 4.1 再分析における基本分析の結果

#### 分析対象集団(a) 1型糖尿病患者

- 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)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- その他( )

#### 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

- 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)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- 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

- 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)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- 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

- 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)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- その他( )

#### 4.1.1 再分析における基本分析の増分費用

##### 分析対象集団(a) 1 型糖尿病患者

製造販売業者の評価において、分析対象集団(a)については、イコデクの追加的有用性がグラルギン U300 と比較して「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」と判断された。「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」の 5.11 では[11]、「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」とされていることから、製造販売業者は分析対象集団(a)について費用対効果の分析は実施しなかった。

表 4-1-1-1 再分析における基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
インスリン イコデク+追加インスリン製剤	186,519	22,389
インスリン グラルギン U300+追加インスリン製剤	164,130	

##### 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

表 4-1-1-2 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
インスリン イコデク	14.484	0.039	19,086,832	-28,415	ドミナント
インスリン グラルギン U300	14.445		19,115,247		

表 4-1-1-3 再分析における基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
インスリン イコデク	241,133	16,912
インスリン グラルギン U300	224,222	

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

表 4-1-1-4 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
インスリン イコデク	13.605	0.044	18,511,268	73,066	1,670,627
インスリン グラルギン U300	13.561		18,438,202		

表 4-1-1-5 再分析における基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
インスリン イコデク	273,263	17,787
インスリン グラルギン U300	255,476	

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

表 4-1-1-6 製造販売業者による基本分析の結果

	1年間	4年間	
	費用(円)	費用(円)	増分費用(円)
インスリン イコデク+追加インスリン製剤	248,439	993,757	17,455
インスリン グラルギン U300+追加インスリン製剤	244,075	976,302	

表 4-1-1-7 再分析における基本分析の結果\*

	費用(円)	増分費用(円)
インスリン イコデク+追加インスリン製剤	253,097	18,191
インスリン グラルギン U300+追加インスリン製剤	234,906	

\* 1年間の費用

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

分析対象集団(a)は該当するパラメータがないため、本分析の対象とならない。

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

表 4-1-2-1 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分費用(円)
	b 及び c を反映する前の費用最小化分析の結果(1年間)	11,245
b	SGLT2 阻害薬の薬価	10,881
c	血糖降下薬の併用割合	16,912
b+c	(再分析における基本分析の結果)	16,912

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

表 4-1-2-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分費用(円)
	b 及び c を反映する前の費用最小化分析の結果(1年間)	30,916
b	SGLT2 阻害薬の薬価	31,214
c	血糖降下薬の併用割合	17,787
b+c	(再分析における基本分析の結果)	17,787

## 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

表 4-1-2-3 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分費用(円)
	製造販売業者の基本分析の結果(1 年間)	4,364
b	SGLT2 阻害薬の薬価	4,507
c	血糖降下薬の併用割合	18,191
b+c	(再分析における基本分析の結果)	18,191

### 4.1.3 費用効果分析を実施する場合に、増分費用効果比に影響を与える要因

#### a) 低血糖の発現頻度について

製造販売業者は、分析対象集団(b)及び(c)の費用効果分析において、臨床的に重要(レベル 2)な低血糖及び重大(レベル 3)な低血糖の発現を分析モデルで考慮しており、評価対象技術と比較対照技術で同じ発現頻度とする設定であった。しかし、2.3.2 で述べた通り、分析対象集団(b)及び(c)においてはイコデク群で低血糖の発現頻度が高い傾向がみられた。

#### b) 投与頻度の減少による QOL の改善について

製造販売業者は、株式会社メディリードから提供されたデータベース(Medilead Marketplace)を用いて、週 1 回投与又は 1 日 1 回投与の GLP-1 受容体作動薬を使用している日本の 2 型糖尿病患者における QOL 値を分析し、週 1 回投与群と 1 日 1 回投与群の QOL 値の差を 1 日 1 回投与における QOL 値の低下分として基本分析に反映した。

しかし、製造販売業者が 1 日 1 回製剤とした薬剤のうちエキセナチド(バイエッタ®)は添付文書によると 1 日 2 回投与の製剤であり[24]、週 1 回投与と 1 日 1 回投与による QOL 値の差を正確に求められていない可能性がある。また、QOL 値に影響しうる要因(併存疾患、合併症等)や糖

尿病の重症度について両群間で調整がされていないこと、及び本データベースはオンラインアンケートによる患者の自己申告データであるため信頼性に限界があることも課題として挙げられる。

#### c) 糖尿病合併症について

製造販売業者は、将来に生じる糖尿病合併症を分析モデルに組み込んだ。

糖尿病合併症の 1 つである下肢切断において、製造販売業者は発生率を推計するために米国及びイギリスのコホートから作成されたリスク方程式を用いた。しかし、日本人は欧米人と比較して下肢切断の発生率が低いことが知られており[25]、下肢切断の発生率が過大推計となっている可能性がある。

また、眼疾患の費用について、製造販売業者は急性期イベント発生時に計上するイベント費用と、毎年計上する健康状態に係る費用をレセプトデータベースから推計した。しかし、同じ健康状態に 2 年以上留まった場合、製造販売業者が眼疾患の中で最も軽症な健康状態として定義した背景網膜症の費用は、1 つ進行した健康状態として定義した増殖性網膜症又は黄斑浮腫の費用よりも高くなる。一般的には軽症な健康状態の方が費用は低いため、背景網膜症の費用を過大推計、又は増殖性網膜症もしくは黄斑浮腫の費用を過小推計している可能性がある。

#### d) 後治療へ移行する際の HbA1c の設定について

製造販売業者の分析モデルでは、治療開始時に HbA1c 値が低下し、その後は時間とともに HbA1c 値が上昇していく設定となっている。製造販売業者は、HbA1c 値が 8.0%まで上昇した時点で後治療へ切り替わる設定とした。しかし、治療切り替え時の HbA1c 値には幅があり、中央社会保険医療協議会費用対効果評価専門組織(ii)においても、イコデクから後治療へ切り替える際の HbA1c 値は 8.0–8.5%程度であることが臨床専門家より指摘された。

## 4.2 再分析における感度分析の結果

該当なし

## 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

該当なし



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 <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、インスリン イコデクはインスリン グラルギン U300 と比較して 16,912 円の費用増加であることが示されたため。

**表 4-4-3 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 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 <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、インスリン イコデクはインスリン グラルギン U300 と比較して 17,787 円の費用増加であることが示されたため。

**表 4-4-4 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 (評価対象技術: インスリン イコデク+追加インスリン製剤)
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 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 <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、インスリン イコデク+追加インスリン製剤はインスリン グラルギン U300+追加インスリン製剤と比較して 18,191 円の費用増加であることが示されたため。

#### 4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は、イコデクの処方経験がある医師を対象にオンライン調査を実施し、各分析対象集団の患者割合を、表 4-5 のように推計した。公的分析は、イコデクの処方経験のある医師に対する調査結果に基づいた患者割合の設定を受け入れた。

**表 4-5 製造販売業者による患者割合の推計結果**

分析対象集団	患者割合
(a) 1 型糖尿病患者	4.8%
(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	56.7%
(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	27.6%
(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	10.9%

## **5. 参考文献**

- [1] Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Insulin icodec (type 1 diabetes mellitus); Benefit assessment according to §35a SGB V [Internet]. IQWiG; 2024 Nov [cited 2026 Feb 6]. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a24-90.html>
- [2] Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Insulin icodec (type 2 diabetes mellitus); Benefit assessment according to §35a SGB V1 [Internet]. IQWiG; 2024 Nov [cited 2026 Feb 6]. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a24-91.html>
- [3] Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada. Insulin icodec (Awiqli); Clinical and Pharmacoeconomic Combined Report [Internet]. CDA-AMC; 2024 Sept [cited 2026 Feb 6]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/insulin-icodec>
- [4] 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. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 June;11(6):414–25.
- [5] Watada H, Ásbjörnsdóttir 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 Obes Metab*. 2024 Dec;26(12):5882–95.
- [6] 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 July 18;330(3):228–37.
- [7] 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. *Lancet*. 2023 June 10;401(10392):1929–40.
- [8] 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. *Lancet*. 2023 Nov 4;402(10413):1636–47.
- [9] Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care*. 2014 Oct;37(10):2755–62.
- [10] Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemer 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 Sept;17(9):835–42.
- [11] 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). 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 [Internet]. 2024 Jan [cited 2024 Nov 7]. Available from: [https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline\\_ja\\_2024.pdf](https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja_2024.pdf)
- [12] Prizes N. NICE Decision and Technical Support Unit [Internet]. The University of Sheffield. 2025 [cited 2026 Jan 13]. Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>
- [13] 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). インスリン イコデク(アウイクリ)に関する費用対効果評価 製造販売業者提出の報告書に関する照会事項(2025年11月6日付).
- [14] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. アウイクリ注フレックスタッチ 審査報告書 [Internet]. 2024 June [cited 2025 Dec 3]. Available from:

[https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240722001/620023000\\_30600AMX00149\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240722001/620023000_30600AMX00149_A100_1.pdf)

- [15] ノボノルディスクファーマ株式会社. 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[第 1.0 版]. 2025 Aug.
- [16] 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 Aug;9(1):e002177.
- [17] 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 May;20(5):725–34.
- [18] Bagust A, Hopkinson PK, Maier W, Currie CJ. An economic model of the long-term health care burden of Type II diabetes. *Diabetologia*. 2001 Dec;44(12):2140–55.
- [19] 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 Oct;47(10):1747–59.
- [20] 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 Mar;56(3):309–19.
- [21] Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Med Decis Making*. 2002 July;22(4):340–9.
- [22] 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 Qual Life Outcomes*. 2013 June 3;11(1):90.

- [23] 厚生労働省. 薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について(令和7年12月5日適用) [Internet]. 2025 [cited 2026 Jan 13]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/topics/2025/04/tp20250401-01.html>
- [24] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. バイエッタ®皮下注 5µg ペン 300/バイエッタ®皮下注 10µg ペン 300 [Internet]. 2023 Feb [cited 2026 Jan 29]. Available from: [https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670227\\_2499411G1026\\_2\\_07](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/670227_2499411G1026_2_07)
- [25] Unwin N. Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East Asia. *Br J Surg*. 2000 Mar;87(3):328–37.