

Cost-effectiveness evaluation of insulin icodec for diabetes requiring insulin therapy

Shintaro Azuma¹⁾, Honoka Tamori²⁾, Satoshi Funada¹⁾,
Yasuhiro Morii²⁾, Mari Makishi¹⁾, Yoko Akune³⁾,
Takeru Shirowa²⁾, Rei Goto^{3,4)}, Takashi Fukuda²⁾

¹⁾ Health Technology Assessment Unit, Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine

²⁾ Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health

³⁾ Graduate School of Health Management, Keio University

⁴⁾ Graduate School of Business Administration, Keio University

National Institute of Public Health (NIPH)

Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H)

インスリン療法が適応となる糖尿病 に対するインスリン イコデク の費用 対効果評価

東 信太郎¹⁾, 田森 帆乃夏²⁾, 船田 哲¹⁾, 森井 康博²⁾,
眞喜志 まり¹⁾, 阿久根 陽子³⁾, 白岩 健²⁾, 後藤 励^{3,4)},
福田 敬²⁾

¹⁾ 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室 HTA公的分析研究室

²⁾ 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

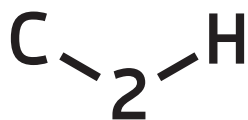
³⁾ 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

⁴⁾ 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科

国立保健医療科学院 (NIPH)
保健医療経済評価研究センター (C2H)

目次

[略語表]	7
0. 分析枠組み	8
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	9
1.1 評価結果の概要	9
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	11
1.3 公的分析における参考事項	11
2. 追加的有用性の評価	13
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	13
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	13
2.1.2 実施の流れ	14
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	14
2.1.4 使用したデータベース	15
2.1.5 使用した検索式	15
2.1.6 検索結果	23
2.1.7 臨床試験の概要	27
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	42
【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】	43
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	43
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価の概要	43
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果の概要	45
2.4 追加的有用性に関する評価	50
【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】	53
3. 費用対効果の評価	55
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	55
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)	55
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)	55
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)	59
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)	61
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)	62
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)	62



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).....	63
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)	63
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	64
3.3 実施が必要な再分析の概要	64
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)	64
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)	64
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	64
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	64
【具体的な再分析の内容】	65
3.5 3.4以外に検討が必要な点における再分析の内容	66
3.5.1 SGLT2阻害薬の薬価について	66
【具体的な再分析の内容】	66
3.5.2 血糖降下薬の併用割合について	66
【具体的な再分析の内容】	67
4. 分析結果	69
4.1 再分析における基本分析の結果	69
4.1.1 再分析における基本分析の増分費用	70
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	71
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	72
4.2 再分析における感度分析の結果	73
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	73
4.4 分析結果の解釈	73
4.5 価格調整率の重み	75
5. 参考文献	76

Abstract

The Academic Technology Assessment Group (ATAG) reviewed a report submitted by the manufacturer of insulin icodec (Novo Nordisk Pharma Ltd.) on the additional benefits and cost-effectiveness of insulin icodec in patients with diabetes requiring insulin therapy. This report summarizes the results of the review and reanalysis conducted by ATAG. The target population was categorized into four groups: (a) type 1 diabetes, (b) insulin-naïve type 2 diabetes, (c) basal insulin-treated type 2 diabetes, and (d) basal-bolus insulin-treated type 2 diabetes. Insulin glargine U300 was used as the comparator.

The manufacturer conducted a systematic review (SR) of insulin icodec, insulin glargine U300 and insulin degludec U100. The manufacturer identified the ONWARDS 6, ONWARDS 3, and ONWARDS 2 studies for populations (a), (b), and (c), respectively. For population (d), no head-to-head trials were identified. The manufacturer identified the ONWARDS 4 and EDITION 1 studies for an indirect comparison. ATAG accepted the use of head-to-head trial results comparing insulin icodec with insulin degludec U100, given that no clear differences in efficacy or safety were identified between insulin glargine U300 and insulin degludec U100. ATAG independently conducted an SR and confirmed that the key studies identified were largely consistent with those identified by the manufacturer. For population (a), the manufacturer concluded that insulin icodec was “inferior or could not be considered comparable” based on the ONWARDS 6 study, citing a less favorable HbA1c change and a statistically significantly higher incidence of clinically significant or severe hypoglycemia compared with insulin degludec U100. ATAG determined that the difference in HbA1c change was within the non-inferiority margin and was not necessarily clinically meaningful. ATAG also confirmed that the incidence of hypoglycemia was significantly higher with insulin icodec. ATAG concluded that there were no additional benefits of insulin icodec over insulin glargine U300. For populations (b) and (c), the manufacturer concluded that insulin icodec demonstrated additional benefits, as the superiority of insulin icodec in HbA1c change was demonstrated in the ONWARDS 3 and ONWARDS 2 studies, respectively. However, ATAG determined that both studies were designed as non-inferiority trials and that the differences in HbA1c changes were not necessarily clinically meaningful. ATAG also confirmed that the incidence of hypoglycemia was higher with insulin icodec in both populations. ATAG concluded that there were no additional benefits of insulin icodec over insulin glargine U300. For population (d), the manufacturer conducted a network meta-analysis (NMA) and found no significant differences in HbA1c change or the incidence of hypoglycemia, concluding that no additional benefits were demonstrated. ATAG independently conducted the NMA and largely confirmed this assessment.

ATAG examined the manufacturer’s economic evaluations. The manufacturer did not conduct a cost-effectiveness analysis for population (a). For populations (b) and (c), the manufacturer conducted cost-effectiveness analyses using a cohort model consisting of health states for microvascular and macrovascular complications, and death. For population (d), the manufacturer conducted a cost-minimization analysis. ATAG conducted cost-minimization analyses for all populations. In the reanalysis, ATAG applied the latest drug prices. Additionally, because the manufacturer applied different proportions of concomitant medications across groups, ATAG standardized these proportions using pooled data. At the Expert Committee of Cost-Effectiveness Evaluation, the manufacturer asked the committee to consider the potential reduction in related medical costs for patients receiving home-visit nursing care, given that insulin icodec is administered once weekly. ATAG conducted an additional analysis based on the committee’s instructions. ATAG’s additional analysis suggested that insulin icodec, compared with insulin glargine U300, was likely to indicate “cost increase” for populations (a) and (d), and “comparable cost” for populations (b) and (c), from the perspective of public healthcare payers in Japan.

Keywords: insulin icodec, diabetes mellitus, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

抄録

公的分析は、インスリン イコデク(以下、イコデク)の製造販売業者(ノボ ノルディスク ファーマ株式会社)より提出された、インスリン療法が適応となる糖尿病患者におけるイコデクの追加的有用性及び経済評価に関する報告についてレビューを行った。本報告書では、その結果と公的分析が実施した再分析の内容を要約している。分析対象集団は以下の4集団に分けられた: (a) 1型糖尿病患者、(b) 2型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者、(c) 2型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者、(d) 2型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者。比較対照技術は、インスリン グラルギンU300 (以下、グラルギンU300)であった。

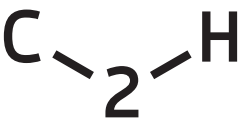
追加的有用性の評価に際して、製造販売業者は分析枠組みの評価対象技術であるインスリンイコデク、比較対照技術であるグラルギンU300に加え、インスリン デグルデクU100 (以下、デグルデクU100)も比較対照技術としたシステマティックレビュー(SR)を実施した。その結果、製造販売業者は分析対象集団(a)、(b)及び(c)において、それぞれONWARDS 6、ONWARDS 3及びONWARDS 2に関する文献を特定した。分析対象集団(d)においては直接比較試験を特定できなかったため、間接比較に用いるONWARDS 4及びEDITION 1に関する文献を特定した。公的分析は、有効性及び安全性の観点からグラルギンU300とデグルデクU100に明確な差はないと考えられることから、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。公的分析は、独自に実施したSRの結果、主要な文献は製造販売業者が特定した文献とおおむね一致していることを確認した。分析対象集団(a)において製造販売業者は、ONWARDS 6のHbA1c変化量においてデグルデクU100に対してイコデクが劣ること、及びイコデクで臨床的に重要又は重大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。公的分析は、HbA1c変化量の群間差は非劣性マージンを下回っており、臨床的に意味のある差とは必ずしも言えないと判断した。また、低血糖の発現状況についてはイコデクで統計学的に有意に多いことを確認した。以上から、公的分析は分析対象集団(a)において、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判断した。分析対象集団(b)及び(c)において製造販売業者は、それぞれONWARDS 3及びONWARDS 2の結果を用い、HbA1c変化量についてイコデクの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。公的分析は、いずれの試験も非劣性試験であり、HbA1c変化量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と判断した。また、低血糖の発現状況についてはいずれの集団においてもイコデクで発現割合が高いことを確認した。以上から、公的分析は分析対象集団(b)及び(c)において、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判断した。分析対象集団(d)において製造販売業者は、ネットワークメタアナリシス(NMA)を実施し、HbA1c変化量及び低血糖の発現状況のいずれにおいても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。公的分析は、独自にNMAを実施し、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。

公的分析は製造販売業者から提出された分析の内容について精査した。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。分析対象集団(b)及び(c)については、細小血管障害と大血管障害の健康状態、及び死亡から構成されるコホートモデルを用いた費用効果分析を実施した。分析対象集団(d)については、費用最小化分析を実施した。公的分析は、分析対象集団(a)-(d)に対して費用最小化分析を実施した。公的分析の再分析では、最新の薬価を反映した。また、製造販売業者は各群で異なる併用薬の使用割合を用いていたため、公的分析の再分析では両群で同じ使用割合を用いることが妥当であると判断し、イコデク群と比較対照技術群を合わせた全体集団の使用割合を両群に適用した。その後の専門組織において、製造販売業者はイコデクが週1回投与であることから、訪問看護を利用する患者における関連医療費の削減等も考慮するよう求めた。公的分析は、専門組織からの指示によりこれらを考慮した追加分析を実施した。公的分析による追加分析の結果を踏まえると、本邦における公的医療の立場において、グラルギンU300に対するイコデクの増分費用効果比は、分析対象集団(a)及び(d)では「効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加」の区間に、分析対象集団(b)及び(c)では「効果が同等、かつ費用が同等」の区間に所属する可能性が高いことを示唆した。

キーワード：インスリン イコデク, 糖尿病, 費用効果分析, 医療技術評価

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	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。 (a) 1型糖尿病患者 (b) 2型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者 (c) 2型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者 (d) 2型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者
分析対象集団を設定した理由 (適宜記載)	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。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。
比較対照技術名	分析対象集団(a)、(d) インスリン グラルギンU300+追加インスリン製剤 (評価対象技術：インスリン イコデク+追加インスリン製剤) 分析対象集団(b)、(c) インスリン グラルギンU300
比較対照技術を選定した理由	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。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。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細：) 無
効果指標としてQALY以外を使用する場合、その指標と理由	該当せず
その他	該当せず

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

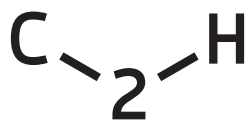
1.1 評価結果の概要

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)	・左記に同じ ・評価ステータス：その他(Suspended)
	SMC	2025年8月4日現在、報告されていない	・2026年2月6日現在、報告されていない
フランス	HAS	2025年8月4日現在、報告されていない	・2026年2月6日現在、報告されていない
ドイツ	IQWiG	1型糖尿病患者 ・ No additional benefit 2型糖尿病患者 ・ サブグループ1(心血管疾患がなく、食事と運動に加えて2種類の血糖降下薬からなる現在の薬物療法では血糖コントロールが不十分なインスリン未治療の2型糖尿病成人患者) ・ No additional benefit 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) ・ No additional benefit 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) ・ No additional benefit 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) ・ No additional benefit	・ 左記に同じ[1,2]



カナダ	CDA-AMC	条件付き推奨： ・HbA1cが7.0–11.0%の2型糖尿病患者 ・血糖コントロールを必要とする2型糖尿病患者に対して償還されている最も安価な持続型インスリンの費用を超えないように設定する必要がある ・企業から提案時の薬価のままでは、予算影響に対する不確実性の影響度が高いため、イコデクを採用するかどうかを考慮する	条件付き推奨[3]： ・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 ・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 ・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
オーストラリア	PBAC	2025年8月4日現在、報告されていない	・2026年2月6日現在、報告されていない
米国	ICER	2025年8月4日現在、報告されていない	・2026年2月6日現在、報告されていない

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	https://www.cda-amc.ca/insulin-icodec	
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	・HbA1cが7.0–11.0%の2型糖尿病患者 ・血糖コントロールを必要とする2型糖尿病患者に対して償還されている最も安価な持続型インスリンの費用を超えないように設定する必要がある ・企業から提案時の薬価のままでは、予算影響に対する不確実性の影響度が高いため、イコデクを採用するかどうかを考慮する	・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。 ・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。 ・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。

評価対象疾患	・2型糖尿病 ・費用対効果評価に関しては以下3つのサブグループがある。 ・非インスリン系抗高血糖薬(NIAHA)を服用し、インスリン治療の経験がない2型糖尿病患者(T2D insulin naïve) ・NIAHAの有無にかかわらず、基礎インスリン治療の経験がある2型糖尿病患者(T2D basal switch) ・NIAHAの有無にかかわらず、基礎インスリン及びbolus insulin治療の経験がある2型糖尿病患者(T2D basal and bolus switch)	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。 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 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ンスリン治療歴のある2型糖尿病患者 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
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。	a)推奨される開始用量は70単位を週1回投与 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。
比較対照	各対象集団に対し、 ・インスリン グラルギン(U100とU300) ・インスリン デグルデク(U100とU200) ・インスリン デテムル	・インスリン グラルギン(U100及びU300) ・インスリン デグルデク(U100及びU200) ・インスリン デテムル
主要な増分費用効果比の値	企業解析結果 ・T2D insulin naïve vs インスリン グラルギンU100(ICER \$18,114/QALY) ・T2D basal switch vs インスリン グラルギンU100(ICER \$20,711/QALY) ・T2D basal and bolus switch vs インスリン グラルギンU100(ICER \$73,405/QALY) CDA-AMC再解析結果 ・T2D insulin naïve vs インスリン グラルギンU100(ICER \$435,800/QALY) ・T2D basal switch vs インスリン グラルギンU100(ICER \$937,280/QALY) ・T2D basal and bolus switch vs インスリン グラルギンU100(劣位)	a)\$435,800/Quality-Adjusted Life Year(QALY) (vs インスリン グラルギンU100) b)\$937,280/QALY(vs インスリン グラルギンU100) c)Dominated(vs インスリン グラルギンU100)

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%とゼロに近いと、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

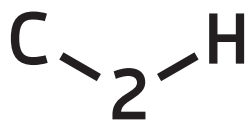
公的分析は、イコデクの追加的有用性を検討するために、表2-1-1-1、2-1-1-2に示すリサーチクエスションに基づく2つのRandomized Controlled Trial(RCT)のシステマティックレビュー(SR)を実施した。SR1は、イコデクのグラルギンU300又はデグルデクU100に対する追加的有用性を評価するためのRCT(直接比較試験)を収集することを目的とした。SR2は、SR1においてイコデクとグラルギンU300又はデグルデクU100との直接比較試験が見つからなかった場合に、間接比較により追加的有用性を評価するためのRCTを収集することを目的とした。なお、分析枠組み上の比較対照技術はグラルギン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	・ 1型糖尿病患者 ・ 2型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者 ・ 2型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者 ・ 2型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者
介入	インスリン イコデク
比較対照	・ インスリン グラルギンU300 ・ インスリン デグルデクU100
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	・ インスリン イコデク ・ インスリン グラルギンU300 ・ インスリン デグルデクU100 ・ インスリン グラルギンU100 ・ インスリン デテミル
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、リサーチクエスシ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	・1型糖尿病患者 ・2型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者 ・2型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者 ・2型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者	・18歳未満 ・妊娠糖尿病 ・複数の集団が混在し、個別データが抽出不可能な研究 ・動物又はin vitro研究
介入	インスリン イコデク	・配合薬/配合溶解剤 ・介入群と対照群で追加インスリン使用が不均衡な研究
比較対照	・インスリン グラルギンU300 ・インスリン デグルデクU100	・配合薬/配合溶解剤 ・介入群と対照群で追加インスリン使用が不均衡な研究
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	ー

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	・18歳未満 ・妊娠糖尿病 ・複数の集団が混在し、個別データが抽出不可能な研究 ・動物又はin vitro研究
介入/比較対照	・インスリン イコデク ・インスリン グラルギンU300 ・インスリン デグルデクU100 ・インスリン グラルギンU100 ・インスリン デテミル	・配合薬/配合溶解剤 ・介入群と対照群で追加インスリン使用が不均衡な研究

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

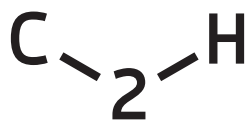
2.1.5 使用した検索式

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	(Awilqi or lcodec 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 IGlar or HOE-901 or Lantus or Basaglar or Semglee or Rezvoglar).mp,tw.	3,868
#9	(Degludec or lDeg 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 'animal experiment'/de	1,319,036
#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 lcodec" or lcodec 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

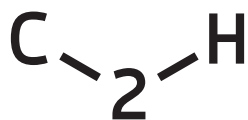


表2-1-5-4 医中誌Webに対して用いた検索式(SR1)

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- tes Mellitus"/TA or "Insulin Dependent Diabetes Mellitus"/TA or I型糖尿病/TA or "Juvenile Onset Diabe- tes"/TA or "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus"/TA or "Sudden-Onset Diabetes Mellitus"/TA or "Type 1 Di- abetes"/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 インスリン依存性糖尿病 /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	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 Di- abetes"/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 アウィクリ/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 第III相試験/TH or 第IV相試験/TH) not (動物/TH not CK=ヒト)	178,676
#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 IGlar 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

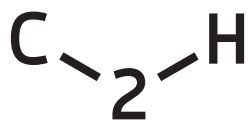


表2-1-5-6 Embaseに対して用いた検索式(SR2)

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	(Awiaqli 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	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

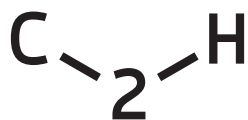


表2-1-5-8 医中誌Webに対して用いた検索式(SR2)

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- tes Mellitus"/TA or "Insulin Dependent Diabetes Mellitus"/TA or I型糖尿病/TA or "Juvenile Onset Diabe- tes"/TA or "Ketosis-Prone Diabetes Mellitus"/TA or "Sudden-Onset Diabetes Mellitus"/TA or "Type 1 Di- abetes"/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 インスリン依存性糖尿病 /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	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 Di- abetes"/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 lcodec"/TH	30
#7	Awikli/TA or "NN 1436"/TA or "NN-1436"/TA or "NN1436"/TA or アウィクリ/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 グラルジン/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	"Insulin Detemir"/TH	654
#17	インスリン デテムイル/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・デテムイル"/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・デテムイル"/TA or デテミール/TA or デテムイル/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。

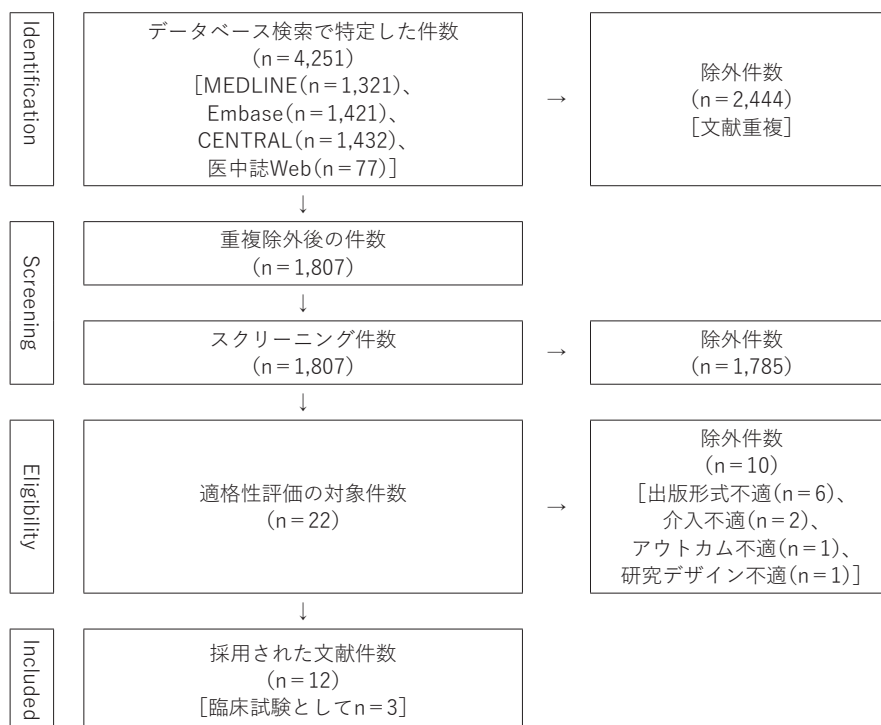


図2-1-6-1 フローチャート (SR1)

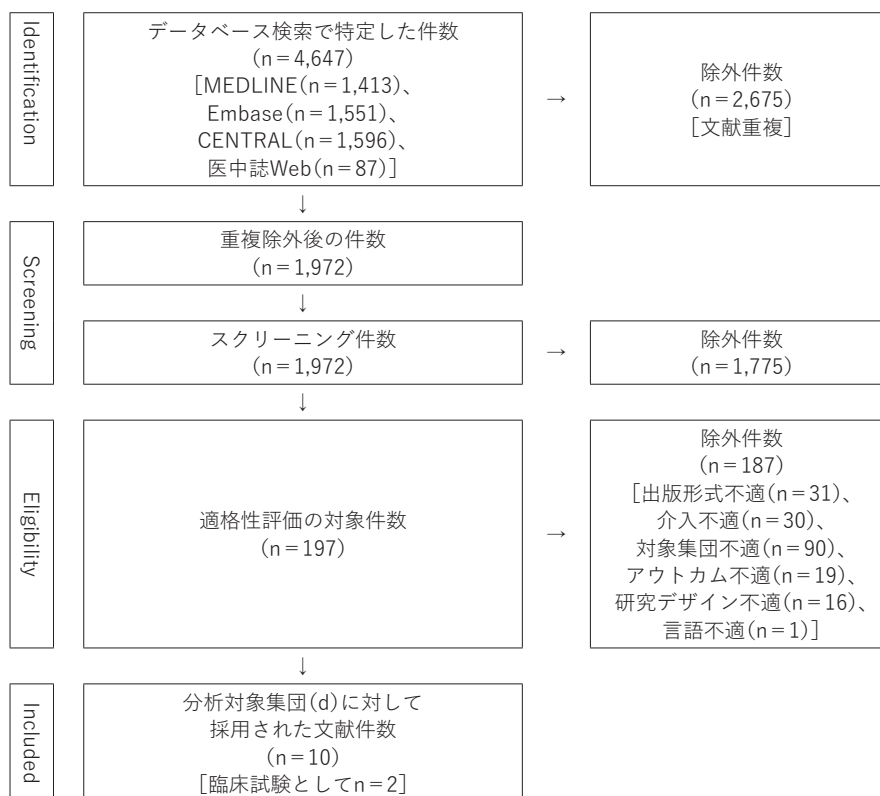


図2-1-6-2 フローチャート (SR2)

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-naïve 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, Cailleteau 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, Kellner 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。

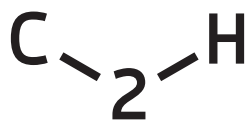


表2-1-7-1 臨床試験の概要 (ONWARDS 2)

試験名	ONWARDS 2[4,5]
書誌情報	- 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. - 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.
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
適格基準	- 同意取得時点で18歳以上の男性又は女性 - 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 - 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 - 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⁺/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 - Body Mass Index(BMI)40.0kg/m²以下
主な除外基準	- 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) - 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 - 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 - 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 - 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)
介入方法の詳細	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。 投与量調節アルゴリズム 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 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。
比較対照の詳細	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。 投与量調節アルゴリズム 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 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。

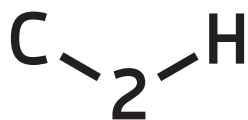
試験デザイン	無作為化、多施設、第IIIa相、非劣性試験
盲検化法	非盲検(Continuous Glucose Monitoring[CGM]データは二重盲検)
主要評価項目	ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量
主な副次的評価項目	・ベースラインから投与26週時までの空腹時血糖変化量 ・ベースラインから投与26週時までのDTSQによる治療満足度の合計スコア変化量 ・投与22週時から投与26週時までのCGMの結果に基づき算出されたTime In Range(TIR、血糖値が70–180mg/dL内の時間)の割合 ・ベースラインから投与31週時までの臨床的に重要(レベル2)な低血糖 ・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 ・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 ・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 ・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 ・ベースラインから投与26週時までの体重変化量
有効性	<u>ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量(%)</u> ・イコデク(N=263)：－0.93 ・デグルデク(N=263)：－0.71 ・群間差：－0.22(95%Confidence Interval[CI]－0.37 to －0.08) <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> ・イコデク(N=260)：－28.47 ・デグルデク(N=257)：－29.18 ・群間差：0.71(95%CI－5.12 to 6.54) <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> ・イコデク(N=263)：4.22 ・デグルデク(N=263)：2.96 ・群間差：1.25(95%CI 0.41 to 2.10) <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> ・イコデク(N=238)：63.1 ・デグルデク(N=239)：59.5 ・群間差：2.41(95%CI－0.84 to 5.65)
安全性	<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> ・イコデク(N=262)：14(113イベント；0.73/Patient-Year of Exposure[PYE]) ・デグルデク(N=263)：7(41イベント；0.27/PYE) ・Estimated rate ratio(ERR)：1.98(95%CI 0.95 to 4.12) <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> ・イコデク(N=262)：0 ・デグルデク(N=263)：<1(1イベント；0.01/PYE) ・ERR：Not available <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> ・イコデク(N=262)：14(113イベント；0.73/PYE) ・デグルデク(N=263)：7(42イベント；0.27/PYE) ・ERR：1.93(95%CI 0.93 to 4.02) <u>投与22週時から投与26週時までのTBRの割合(%)</u> ・イコデク(N=238)：0.3 ・デグルデク(N=239)：0.2 ・群間比：1.37(95%CI 0.92 to 2.04) <u>投与22週時から投与26週時までのTARの割合(%)</u> ・イコデク(N=238)：35.5 ・デグルデク(N=239)：39.7 ・群間差：－2.93(95%CI－6.25 to 0.39) <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> ・イコデク(N=263)：268 ・デグルデク(N=263)：244 ・群間比：1.10(95%CI 1.01 to 1.20) <u>ベースラインから投与26週時までの体重変化量(kg)</u> ・イコデク(N=263)：1.40 ・デグルデク(N=263)：－0.30 ・群間差：1.70(95%CI 0.76 to 2.63)

日本人集団における有効性	ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量(%) ・イコデク(N=51)：-0.83(Standard Error[SE]0.09) ・デグルデク(N=49)：-0.89(SE 0.10) ・群間差：0.05(95%CI -0.22 to 0.33) 投与22週時から投与26週時までのTIRの割合(%) ・イコデク(N=51)：57.90 ・デグルデク(N=49)：59.07 ・群間差：-1.16(95%CI -8.05 to 5.72) 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) ・イコデク(N=51)：-32.34(SE 3.70) ・デグルデク(N=49)：-33.85(SE 3.73) ・群間差：1.51(95%CI -8.81 to 11.83)
日本人集団における安全性	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(%) ・イコデク(N=51)：5.9(3イベント；0.10/PYE) ・デグルデク(N=49)：0 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(%) ・イコデク(N=51)：0 ・デグルデク(N=49)：0 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(%) ・イコデク(N=51)：5.9(3イベント；0.10/PYE) ・デグルデク(N=49)：0 投与22週時から投与26週時までのTBRの割合(%) ・イコデク(N=51)：0.17 ・デグルデク(N=49)：0.16 ・群間比：1.01(95%CI 0.43 to 2.33) 投与22週時から投与26週時までのTARの割合(%) ・イコデク(N=51)：41.35 ・デグルデク(N=49)：40.52 ・群間差：0.79(95%CI -6.13 to 7.72) 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) ・イコデク(N=51)：155 ・デグルデク(N=49)：173 ・群間比：0.90(95%CI 0.73 to 1.10) ベースラインから投与26週時までの体重変化量(kg) ・イコデク(N=51)：0.91(SE 0.37) ・デグルデク(N=49)：0.04(SE 0.42) ・群間差：0.87(95%CI -0.23 to 1.96)

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	・同意取得時点で18歳以上の男性又は女性 ・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 ・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 ・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 ・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 ・BMI 40.0kg/m²以下
主な除外基準	・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) ・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 ・スクリーニング時にNYHA心機能分類IV度の慢性心不全 ・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 ・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
介入方法の詳細	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。 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。 ・投与量調節アルゴリズム 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 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。
比較対照の詳細	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。 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。 ・投与量調節アルゴリズム 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 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	・ベースラインから投与26週時までの空腹時血糖変化量 ・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 ・ベースラインから投与26週時までの体重変化量 ・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 ・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 ・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
有効性	ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量(%) ・イコデク(N=294)：-1.6 ・デグルデク(N=294)：-1.4 ・群間差：-0.2(95%CI -0.3 to -0.1) 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) ・イコデク(N=294)：-54 ・デグルデク(N=294)：-54 ・群間差：0(95%CI -6 to 5)

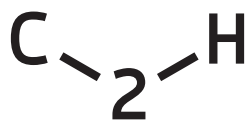


安全性	投与24週時から投与26週時までの平均インスリン投与量(U/週) ・イコデク(N=294)：204 ・デグルデク(N=294)：187 ・群間比：1.10(95%CI 0.98 to 1.22) ベースラインから投与26週時までの体重変化量(kg) ・イコデク(N=294)：2.8 ・デグルデク(N=294)：2.3 ・群間差：0.46(95%CI -0.19 to 1.10) ベースラインから投与31週時までの臨床的に重要(レベル2)な低血糖(%) ・イコデク(N=293)：8.9(53イベント；0.31/PYE) ・デグルデク(N=294)：5.8(23イベント；0.13/PYE) ・ERR：2.09(95%CI 0.99 to 4.41) 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(%) ・イコデク(N=293)：0 ・デグルデク(N=294)：0.7(2イベント；0.01/PYE) 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(%) ・イコデク(N=293)：8.9(53イベント；0.31/PYE) ・デグルデク(N=294)：6.1(25イベント；0.15/PYE) ・ERR：1.82(95%CI 0.87 to 3.80) 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(%) ・イコデク(N=293)：8.2(50イベント；0.35/PYE) ・デグルデク(N=294)：4.4(17イベント；0.12/PYE) ・ERR：3.12(95%CI 1.30 to 7.51) 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(%) ・イコデク(N=293)：0 ・デグルデク(N=294)：0 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(%) ・イコデク(N=293)：8.2(50イベント；0.35/PYE) ・デグルデク(N=294)：4.4(17イベント；0.12/PYE) ・ERR：3.12(95%CI 1.30 to 7.51)
	日本人集団における有効性
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	・ 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 Jun 10;401(10392) : 1929–40. ・ 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.
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	・同意取得時点で18歳以上の男性又は女性 ・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 ・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 ・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、α-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 ・BMI 40.0kg/m²以下
主な除外基準	・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) ・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 ・スクリーニング時にNYHA心機能分類IV度の慢性心不全 ・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 ・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)
介入方法の詳細	【基礎インスリン】 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。 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。 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。 ・投与量調節アルゴリズム 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 【追加インスリン】 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。 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。 ・投与量調節アルゴリズム 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
比較対照の詳細	【基礎インスリン】 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。 ・投与量調節アルゴリズム 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 【追加インスリン】 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)。
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	・ベースラインから投与26週時までの空腹時血糖変化量 ・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 ・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 ・ベースラインから投与26週時までの体重変化量 ・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 ・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 ・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 ・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
有効性	ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量(%) ・イコデク(N=291)：－1.16 ・グラルギンU100(N=291)：－1.18 ・群間差：0.02(95%CI -0.11 to 0.15) 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) ・イコデク(N=291)：－32 ・グラルギンU100(N=291)：－29 ・群間差：－2.48(95%CI -10.59 to 5.63) 投与22週時から投与26週時までのTIRの割合(%) ・イコデク(N=291)：66.9 ・グラルギンU100(N=291)：66.4 ・群間差：0.29(95%CI -2.52 to 3.09)
安全性	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) 【合計】 ・イコデク(N=291)：514 ・グラルギンU100(N=291)：559 ・群間比：0.92(95%CI 0.85 to 0.99) 【基礎インスリン】 ・イコデク(N=291)：305 ・グラルギンU100(N=291)：279 ・群間比：1.09(95%CI 1.01 to 1.18) 【追加インスリン】 ・イコデク(N=291)：197 ・グラルギンU100(N=291)：255 ・群間比：0.77(95%CI 0.70 to 0.86) ベースラインから投与26週時までの体重変化量(kg) ・イコデク(N=291)：2.7(SE 0.3) ・グラルギンU100(N=291)：2.2(SE 0.4) ・群間差：0.57(95%CI -0.39 to 1.54) 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(%) ・イコデク(N=291)：51(937イベント；5.60/PYE) ・グラルギンU100(N=291)：55(935イベント；5.61/PYE) ・ERR：0.99(95%CI 0.73 to 1.34) 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(%) ・イコデク(N=291)：1(7イベント；0.04/PYE) ・グラルギンU100(N=291)：1(3イベント；0.02/PYE) ・ERR：2.19(95%CI 0.20 to 24.44) 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(%) ・イコデク(N=291)：51(944イベント；5.64/PYE) ・グラルギンU100(N=291)：56(938イベント；5.62/PYE) ・ERR：0.99(95%CI 0.73 to 1.33) 投与22週時から投与26週時までのTBRの割合(%) ・イコデク(N=291)：0.7 ・グラルギンU100(N=291)：0.6 ・群間比：1.20(95%CI 0.91 to 1.58) 投与22週時から投与26週時までのTARの割合(%) ・イコデク(N=291)：30.5 ・グラルギンU100(N=291)：31.3 ・群間差：－0.60(95%CI -3.47 to 2.28)

日本人集団における有効性	ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量(%) ・イコデク(N=44)：-1.08(SE 0.08) ・グラルギンU100(N=41)：-1.27(SE 0.09) ・群間差：0.19(95%CI -0.04 to 0.43) 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) ・イコデク(N=44)：-22.74(SE 5.11) ・グラルギンU100(N=41)：-33.17(SE 5.10) ・群間差：10.43(95%CI -3.86 to 24.73) 投与22週時から投与26週時までのTIRの割合(%) ・イコデク(N=44)：64.66 ・グラルギンU100(N=41)：67.63 ・群間差：-2.84(95%CI -9.62 to 3.94)
日本人集団における安全性	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) 【合計】 ・イコデク(N=44)：364 ・グラルギンU100(N=41)：395 ・群間比：0.92(95%CI 0.76 to 1.11) 【基礎インスリン】 ・イコデク(N=44)：169 ・グラルギンU100(N=41)：178 ・群間比：0.95(95%CI 0.76 to 1.17) 【追加インスリン】 ・イコデク(N=44)：172 ・グラルギンU100(N=41)：204 ・群間比：0.84(95%CI 0.68 to 1.04) ベースラインから投与26週時までの体重変化量(kg) ・イコデク(N=44)：2.46(SE 0.43) ・グラルギンU100(N=41)：1.20(SE 0.45) ・群間差：1.26(95%CI 0.02 to 2.51) 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(%) ・イコデク(N=44)：47.7(95イベント；3.70/PYE) ・グラルギンU100(N=41)：39.0(55イベント；2.26/PYE) 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(%) ・イコデク(N=44)：2.3(1イベント；0.04/PYE) ・グラルギンU100(N=41)：0 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(%) ・イコデク(N=44)：47.7(96イベント；3.74/PYE) ・グラルギンU100(N=41)：39.0(55イベント；2.26/PYE) 投与22週時から投与26週時までのTBRの割合(%) ・イコデク(N=44)：0.42 ・グラルギンU100(N=41)：0.22 ・群間比：1.84(95%CI 0.82 to 4.11) 投与22週時から投与26週時までのTARの割合(%) ・イコデク(N=44)：33.61 ・グラルギンU100(N=41)：31.30 ・群間差：2.20(95%CI -4.57 to 8.98)

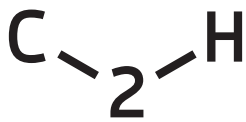
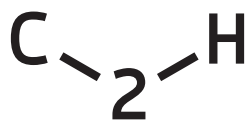


表2-1-7-4 臨床試験の概要 (ONWARDS 6)

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	・同意取得時点で18歳以上 ・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 ・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 ・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
主な除外基準	・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 ・スクリーニング時にNYHA心機能分類IV度の慢性心不全 ・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 ・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)
介入方法の詳細	【基礎インスリン】 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。 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。 ・投与量調節アルゴリズム 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 【追加インスリン】 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。 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。 ・投与量調節アルゴリズム SMBG値80mg/dL未満：1単位減量 SMBG値80mg/dL以上130mg/dL以下：変更なし SMBG値130mg/dL超：1単位増量
比較対照の詳細	【基礎インスリン】 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。 ・投与量調節アルゴリズム 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 【追加インスリン】 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)。

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	・ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量 ・ベースラインから投与26週時までの空腹時血糖変化量 ・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 ・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 ・ベースラインから投与26週時までの体重変化量 ・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 ・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 ・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) ・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) ・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)
有効性	<u>ベースラインから投与26週時までのHbA1c変化量(%)</u> ・イコデク(N=290)：－0.47 ・デグルデク(N=292)：－0.51 ・群間差：0.05(95%CI－0.13 to 0.23) <u>ベースラインから投与52週時までのHbA1c変化量(%)</u> ・イコデク(N=290)：－0.37 ・デグルデク(N=292)：－0.54 ・群間差：0.17(95%CI 0.02 to 0.31) <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> ・イコデク(N=290)：－15.08 ・デグルデク(N=292)：－33.66 ・群間差：18.58(95%CI 8.58 to 28.58) <u>投与22週時から投与26週時までのTIRの割合(%)</u> ・イコデク(N=290)：59.1 ・デグルデク(N=292)：60.8 ・群間差：－2.00(95%CI－4.38 to 0.38) <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> ・イコデク(N=290)：1.97 ・デグルデク(N=292)：3.06 ・群間差：－1.09(95%CI－1.85 to－0.34)
安全性	<u>ベースラインから投与26週時までの体重変化量(kg)</u> ・イコデク(N=290)：1.29 ・デグルデク(N=292)：1.01 ・群間差：0.28(95%CI－0.37 to 0.92) <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> 【合計】 ・イコデク(N=290)：311 ・デグルデク(N=292)：323 ・群間比：0.96(95%CI 0.90 to 1.03) 【基礎インスリン】 ・イコデク(N=290)：170 ・デグルデク(N=292)：151 ・群間比：1.12(95%CI 1.07 to 1.18) 【追加インスリン】 ・イコデク(N=290)：132 ・デグルデク(N=292)：161 ・群間比：0.82(95%CI 0.74 to 0.90)

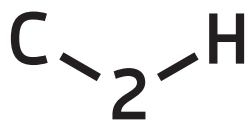


安全性	投与50週時から投与52週時までの平均インスリン投与量(U/週)
	【合計】
	・ イコデク (N=290) : 310
	・ デグルデク (N=292) : 329
	・ 群間比 : 0.94 (95%CI 0.88 to 1.01)
	【基礎インスリン】
	・ イコデク (N=290) : 169
	・ デグルデク (N=292) : 153
	・ 群間比 : 1.11 (95%CI 1.04 to 1.18)
	【追加インスリン】
	・ イコデク (N=290) : 136
	・ デグルデク (N=292) : 161
	・ 群間比 : 0.84 (95%CI 0.76 to 0.93)
	投与22週時から投与26週時までのTBRの割合(%)
	・ イコデク (N=290) : 1.0
	・ デグルデク (N=292) : 0.7
	・ 群間比 : 1.46 (95%CI 1.16 to 1.85)
	投与22週時から投与26週時までのTARの割合(%)
	・ イコデク (N=290) : 37.0
	・ デグルデク (N=292) : 36.2
	・ 群間差 : 1.14 (95%CI -1.34 to 3.61)
	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(%)
	・ イコデク (N=290) : 85 (2,789イベント ; 19.60/PYE)
	・ デグルデク (N=292) : 76 (1,478イベント ; 10.26/PYE)
	・ ERR : 1.88 (95%CI 1.53 to 2.32)
	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(%)
	・ イコデク (N=290) : 3 (47イベント ; 0.33/PYE)
	・ デグルデク (N=292) : 3 (17イベント ; 0.12/PYE)
	・ ERR : 2.08 (95%CI 0.39 to 10.96)
	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(%)
	・ イコデク (N=290) : 85 (2,836イベント ; 19.93/PYE)
	・ デグルデク (N=292) : 76 (1,495イベント ; 10.37/PYE)
	・ ERR : 1.89 (95%CI 1.54 to 2.33)
	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(%)
	・ イコデク (N=290) : 90 (5,047イベント ; 16.81/PYE)
	・ デグルデク (N=292) : 86 (2,811イベント ; 9.08/PYE)
	・ ERR : 1.79 (95%CI 1.48 to 2.18)
	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(%)
	・ イコデク (N=290) : 4 (56イベント ; 0.19/PYE)
	・ デグルデク (N=292) : 4 (25イベント ; 0.08/PYE)
	・ ERR : 1.88 (95%CI 0.48 to 7.36)
	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(%)
	・ イコデク (N=290) : 91 (5,103イベント ; 17.00/PYE)
	・ デグルデク (N=292) : 86 (2,836イベント ; 9.16/PYE)
	・ ERR : 1.80 (95%CI 1.48 to 2.18)
	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(%)
	・ イコデク (N=290) : 47 (476イベント ; 3.34/PYE)
	・ デグルデク (N=292) : 34 (224イベント ; 1.55/PYE)
	・ ERR : 2.13 (95%CI 1.56 to 2.91)
	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(%)
	・ イコデク (N=290) : 1 (5イベント ; 0.04/PYE)
	・ デグルデク (N=292) : 1 (3イベント ; 0.02/PYE)
	・ ERR : Not available

安全性	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(%) ・ イコデク (N=290) : 47(481イベント ; 3.38/PYE) ・ デグルデク (N=292) : 34(227イベント ; 1.58/PYE) ・ ERR : 2.13(95%CI 1.56 to 2.91) 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(%) ・ イコデク (N=290) : 59(861イベント ; 2.87/PYE) ・ デグルデク (N=292) : 48(458イベント ; 1.48/PYE) ・ ERR : 1.88(95%CI 1.43 to 2.47) 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(%) ・ イコデク (N=290) : 1(9イベント ; 0.03/PYE) ・ デグルデク (N=292) : 1(4イベント ; 0.01/PYE) ・ ERR : 1.62(95%CI 0.22 to 11.86) 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(%) ・ イコデク (N=290) : 59(870イベント ; 2.90/PYE) ・ デグルデク (N=292) : 48(462イベント ; 1.49/PYE) ・ ERR : 1.89(95%CI 1.44 to 2.48)
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	・ 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. ・ 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.
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	・ 18歳以上 ・ 2型糖尿病(World Health Organizationの定義)と診断されている ・ スクリーニング時のHbA1cが7.0–10.0%の範囲内にある ・ 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
主な除外基準	・ 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 ・ 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 ・ 増殖糖尿病網膜症又はその他の不安定な網膜症の既往 ・ 臨床的に重要な心臓、腎臓、肝臓、又はその他の全身性疾患



介入方法の詳細	【基礎インスリン】 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。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。 ・投与量調節アルゴリズム 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 【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。
比較対照の詳細	【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。 【食事時インスリン】 介入群と同一の方法で投与
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	・ベースラインから投与12か月時までのHbA1c変化量 ・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 ・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 ・投与6か月時の空腹時血糖6.7mmol/L以下(及び5.6mmol/L未満)を達成した患者割合 ・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 ・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 ・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 ・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
有効性	<u>ベースラインから投与6か月時までのHbA1c変化量(%)</u> ・ グラルギンU300(N=404)：-0.83(SE 0.06) ・ グラルギンU100(N=400)：-0.83(SE 0.06) ・ 群間差：-0.00(95%CI -0.11 to 0.11) <u>ベースラインから投与12か月時までのHbA1c変化量(%)</u> ・ グラルギンU300(N=404)：-0.86 ・ グラルギンU100(N=400)：-0.69 ・ 群間差：-0.17(95%CI -0.30 to -0.05) <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> ・ グラルギンU300(N=404)：-1.29(SE 0.19) ・ グラルギンU100(N=400)：-1.38(SE 0.19) ・ 群間差：Not available <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> ・ グラルギンU300(N=404)：-1.6 ・ グラルギンU100(N=400)：-1.4 ・ 群間差：-0.34(95%CI -0.69 to 0.01) <u>投与6か月時のHbA1c 7.0%未満を達成した患者割合(%)</u> ・ グラルギンU300(N=404)：39.6 ・ グラルギンU100(N=400)：40.9

有効性	投与6か月時のHbA1c 6.5%以下を達成した患者割合(%) ・ グラルギンU300(N=404) : 21.0 ・ グラルギンU100(N=400) : 21.6 投与6か月時の空腹時血糖6.7mmol/L以下を達成した患者割合(%) ・ グラルギンU300(N=404) : 46.3 ・ グラルギンU100(N=400) : 44.9 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(%) ・ グラルギンU300(N=404) : 26.5 ・ グラルギンU100(N=400) : 23.2
安全性	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(%) ・ グラルギンU300(N=404) : 36.1(393イベント ; 2.97/PYE) ・ グラルギンU100(N=402) : 45.8(532イベント ; 4.05/PYE) ・ 相対リスク : 0.79(95%CI 0.67 to 0.93) 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(%) ・ グラルギンU300(N=404) : 44.8(737イベント ; 3.78/PYE) ・ グラルギンU100(N=402) : 50.0(698イベント ; 3.61/PYE) ・ 相対リスク : Not available 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(%) ・ グラルギンU300(N=404) : 55.0(1,227イベント ; 3.24/PYE) ・ グラルギンU100(N=402) : 59.2(1,050イベント ; 2.79/PYE) ・ 相対リスク : 0.93(95%CI 0.82 to 1.05) ベースラインから投与6か月時までの重大な低血糖(%) ・ グラルギンU300(N=404) : 5.0(53イベント ; 0.27/PYE) ・ グラルギンU100(N=402) : 5.7(47イベント ; 0.24/PYE) ・ 相対リスク : 0.87(95%CI 0.48 to 1.55) ベースラインから投与12か月時までの重大な低血糖(%) ・ グラルギンU300(N=404) : 6.7(72イベント ; 0.19/PYE) ・ グラルギンU100(N=402) : 7.5(54イベント ; 0.14/PYE) ・ 相対リスク : 0.90(95%CI 0.54 to 1.48) 投与6か月時の基礎インスリン投与量(U/kg/日) ・ グラルギンU300(N=404) : 0.97(Standard Deviation[SD]0.37) ・ グラルギンU100(N=400) : 0.88(SD 0.32) 投与12か月時の基礎インスリン投与量(U/kg/日) ・ グラルギンU300(N=404) : 1.03(SD 0.40) ・ グラルギンU100(N=400) : 0.90(SD 0.35) 投与6か月時の総インスリン投与量(U/kg/日) ・ グラルギンU300(N=404) : 1.53(SD 0.61) ・ グラルギンU100(N=400) : 1.43(SD 0.60) 投与12か月時の総インスリン投与量(U/kg/日) ・ グラルギンU300(N=404) : 1.58(SD 0.66) ・ グラルギンU100(N=400) : 1.45(SD 0.62) ベースラインから投与6か月時までの体重変化量(kg) ・ グラルギンU300(N=404) : 0.9 ・ グラルギンU100(N=402) : 0.9 ・ 群間差 : Not available ベースラインから投与12か月時までの体重変化量(kg) ・ グラルギンU300(N=404) : 1.2(SD 3.8) ・ グラルギンU100(N=402) : 1.4(SD 3.5) ・ 群間差 : -0.2(95%CI -0.7 to 0.3) 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) ・ グラルギンU300(N=404) : 2.32(95%CI 1.72 to 2.93) ・ グラルギンU100(N=402) : 2.24(95%CI 1.63 to 2.85) 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) ・ グラルギンU300(N=404) : 2.98(SD 5.77) ・ グラルギンU100(N=402) : 2.59(SD 5.44)
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

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。

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	☐ 追加的有用性が示されている ☒ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCTのメタアナリシス ☒ 単一のRCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCTの間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	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。

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	☐ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☒ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCTのメタアナリシス ☒ 単一のRCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCTの間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	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。

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	☐ 追加的有用性が示されている ☒ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCTのメタアナリシス ☒ 単一のRCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCTの間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	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。

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	☐ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☒ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()

判断の根拠となったデータ	☐ RCTのメタアナリシス ☒ 単一のRCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCTの間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	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	☐ 追加的有用性が示されている ☒ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCTのメタアナリシス ☒ 単一のRCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCTの間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	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。

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	☐ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☒ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCTのメタアナリシス ☒ 単一のRCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCTの間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	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。

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	☐ 追加的有用性が示されている ☒ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCTのメタアナリシス ☐ 単一のRCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☒ RCTの間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	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。

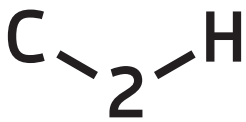
表2-4-8 分析対象集団(d)におけるイコデクの追加的有用性に関する評価(低血糖の発現状況)

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	☐ 追加的有用性が示されている ☒ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCTのメタアナリシス ☐ 単一のRCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☒ RCTの間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	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。

【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)。

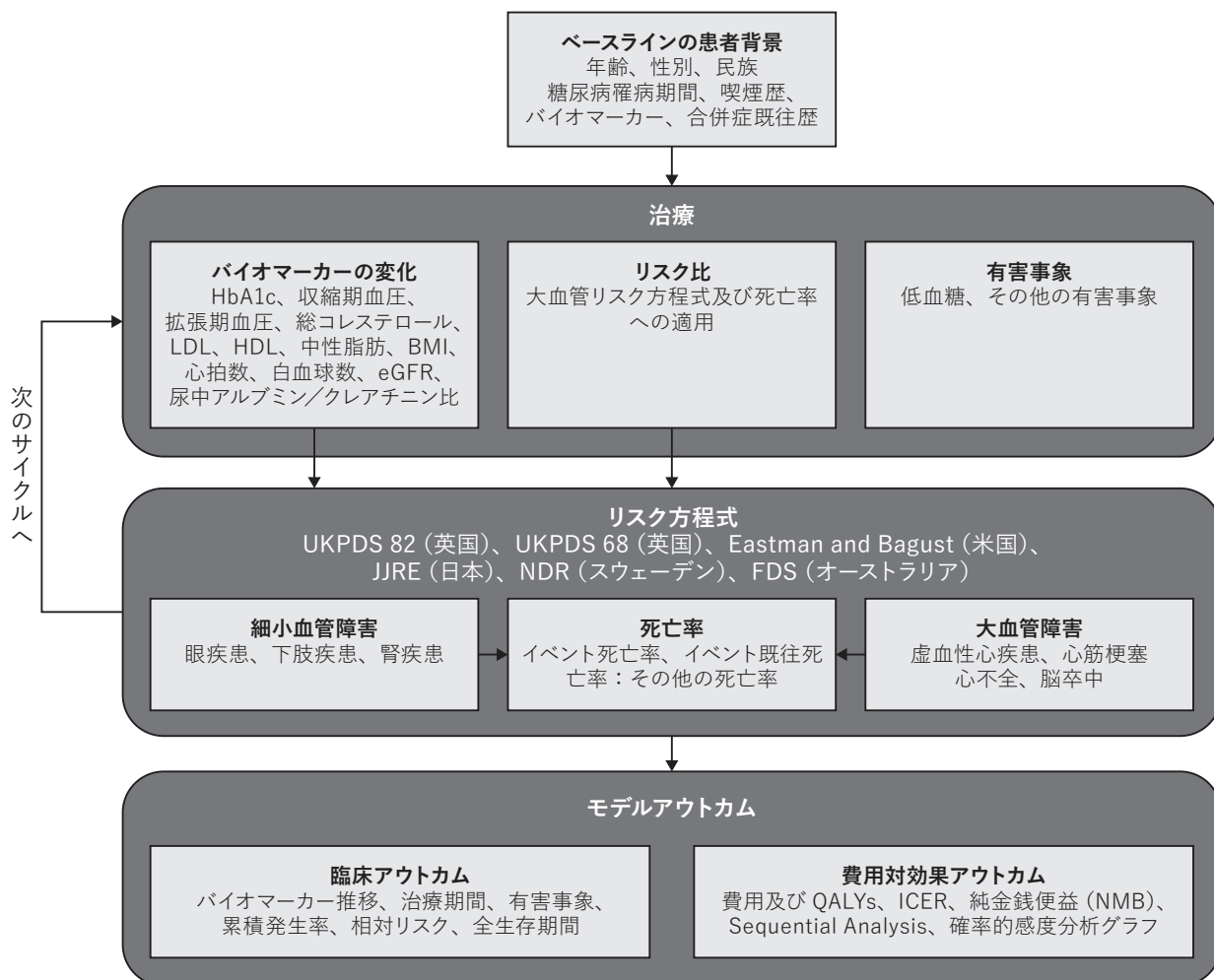


図3-1-2-1 モデル構造(製造販売業者提出の報告書[15]の図を改変)

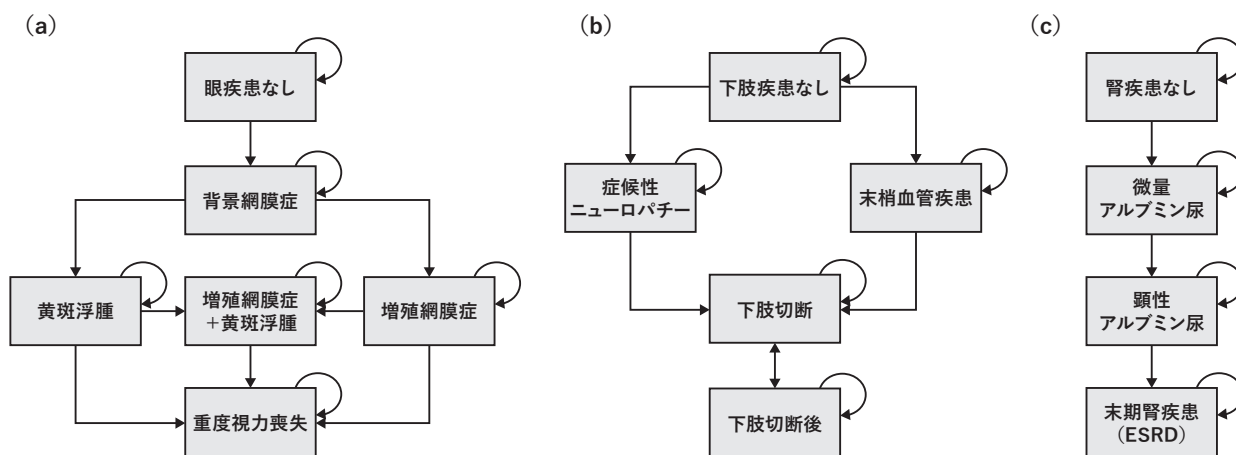


図3-1-2-2 細小血管障害の健康状態(製造販売業者提出の報告書[15]の図を改変)

(a)眼疾患、(b)下肢疾患、(c)腎疾患

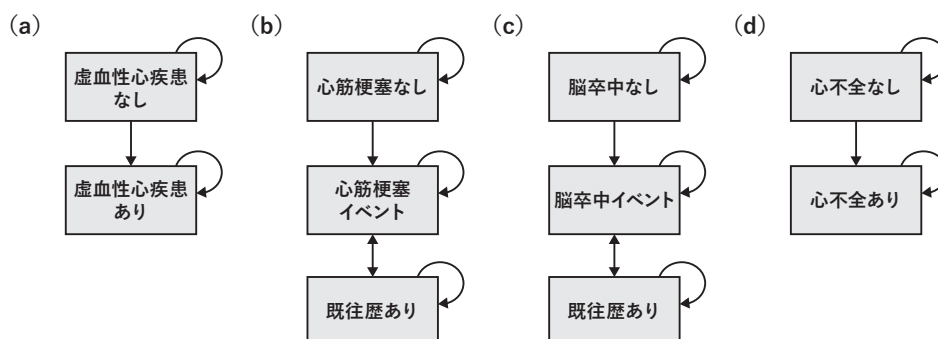


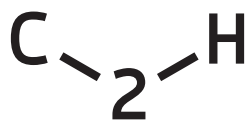
図3-1-2-3 大血管障害の健康状態(製造販売業者提出の報告書[15]の図を改変)
(a)虚血性心疾患、(b)心筋梗塞、(c)脳卒中、(d)心不全

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、XXXXXXXXXXから提供されたデータベース(XXXXXXXXXX)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XXXXXX、週1回投与のQOL値はXXXXXXであり、その差はXXXXXXであったことから、このXXXXXX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
遷移確率(リスク方程式)	- 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 - 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、症候性ニューロパシー、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 - 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 - 遷移確率はHbA1cレベルによって補正	121-130、134-140
介入効果	- ONWARDS 3のデータを使用 - HbA1cへの治療効果 - インスリン イコデク：XXXXXX% - 比較対照技術：XXXXXX% - HbA1cの年間ドリフトはUKPDS 68のドリフト方程式を適用	130-132、141-143
治療の切り替え	- 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 - 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%)	130-132

有害事象	・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 ・ONWARDS 3のデータに基づき設定 ・臨床的に重要な低血糖：0.13/PYE ・重大な低血糖：0.01/PYE ・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	132、141-143、175、176
死亡率	・JJREにより非心血管死のリスクを推定 ・UKPDS 68により心血管死のリスク(イベント死亡率、糖尿病死亡率、その他の死亡率)を補完	127-130
費用	・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 ・比較対照技術＋糖尿病治療関連の併用薬の年間費用：■■■■円 ・切り替え後の基礎-追加インスリン療法：■■■■円 ・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	147、148、166-168、170、171、175、176
QOL値	・ベースラインのQOL値：0.901 ・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 ・1日1回投与である比較対照技術のQOL値の低下：■■■■ ・分析対象集団(b)では■■■■として反映 ・有害事象によるQALYの低下 ・臨床的に重要な低血糖：－0.005 ・重大な低血糖：－0.039	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。

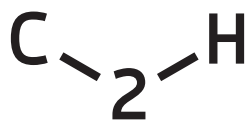


表3-1-3-1 製造販売業者による費用効果分析の手法

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	- ONWARDS 2のデータを使用 - HbA1cへの治療効果 - インスリン イコデク：－0.93% - 比較対照技術：－0.71% - HbA1cの年間ドリフトはUKPDS 68のドリフト方程式を適用	130-132、143-145
有害事象	- 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 - ONWARDS 2のデータに基づき設定 - 臨床的に重要な低血糖：0.27/PYE - 重大な低血糖：0.01/PYE - 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	132、143-145、175、176
費用	- 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 - 比較対照技術＋糖尿病治療関連の併用薬の年間費用：■■■■円 - 切り替え後の基礎-追加インスリン療法：■■■■円 - 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	147、148、168-171、175、176
QOL値	- ベースラインのQOL値：0.901 - 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 1日1回投与である比較対照技術のQOL値の低下：■■■■ - 分析対象集団(c)では■■■■として反映 - 有害事象によるQALYの低下 - 臨床的に重要な低血糖：－0.005 - 重大な低血糖：－0.039	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 ・治療期間の薬剤費用及び薬剤処方関連費用のみを比較 ・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	119
費用	・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 ・比較対照技術＋糖尿病治療関連の併用薬の年間費用：■■■■円	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。

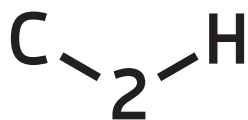


表3-1-4-2 製造販売業者による費用最小化分析の基本分析の結果

	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®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®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度版」の5.11節に「「5.2」から「5.7」までの結果、アウトカムが比較対照技術と比べて劣ると判断される場合は、費用対効果の分析は実施しない。」とあることから、費用対効果に関する検討は実施しなかった[16]。

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

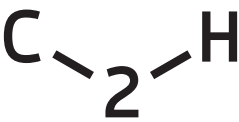
	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
評価対象技術	13.605	0.044	18,511,268	73,066	1,670,627
比較対照技術	13.561		18,438,202		

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®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®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®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。

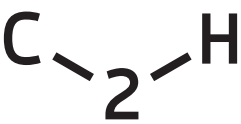
【具体的な再分析の内容】

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
分析対象集団(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%
分析対象集団(c)			
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%
分析対象集団 (d)			
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

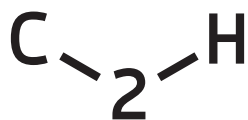
- ☐ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- ☒ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- ☐ 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- ☐ その他()

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うる要因

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

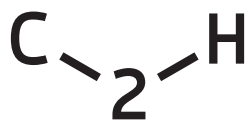
該当なし

4.4 分析結果の解釈

イコデクの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表4-4-1から表4-4-4の通り要約する。

表4-4-1 分析結果の解釈(分析対象集団(a))

分析対象集団	1型糖尿病患者
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	☒ 通常の品目 ☐ 配慮が必要な品目



ICERの所属する確率が最も高いと考える区間	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200万円/QALY未満 ☐ 200万円/QALY以上500万円/QALY未満 (200万円/QALY以上750万円/QALY未満) ☐ 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) ☐ 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) ☐ 1,000万円/QALY以上 (1,500万円/QALY以上) ☒ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	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22,389円の費用増加であることが示されたため。

表4-4-2 分析結果の解釈(分析対象集団(b))

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

そのように判断した理由	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	☒ 通常の品目 ☐ 配慮が必要な品目
ICERの所属する確率が最も高いと考える区間	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200万円/QALY未満 ☐ 200万円/QALY以上500万円/QALY未満 (200万円/QALY以上750万円/QALY未満) ☐ 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) ☐ 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) ☐ 1,000万円/QALY以上 (1,500万円/QALY以上) ☒ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	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

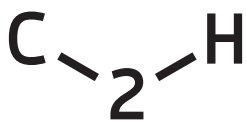
分析対象集団	患者割合
(a)1型糖尿病患者	4.8%
(b)2型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者	56.7%
(c)2型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者	27.6%
(d)2型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者	10.9%

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-naïve 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, Ziemien 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, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S, et al. One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin : the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab*. 2015 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
- [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
- [15] ノボ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
- [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.

本著作物は著者や出版社がその著作権等を主張せずパブリックドメイン
(CC0, <https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.ja>) に提供します。



本稿は当該評価対象技術の費用対効果評価において、製造販売業者が提出した分析データ等の科学的妥当性を公的分析班がレビューした結果、および製造販売業者が提出した分析データ等が科学的に妥当でないと判断された場合に公的分析班が再分析した結果を取りまとめたものです。

本稿には、国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センターのウェブサイトに掲載されている日本の費用対効果評価制度における報告書を転載したものであり、製造販売業者が別途調査・分析した内容が含まれています。

