

総説

2型糖尿病患者における Basal インスリン1日1回投与から インスリン イコデク週1回投与へ切り替えの 有効性および安全性の検討

順天堂大学大学院医学研究科 代謝内分泌内科学

綿田 裕孝

要 旨

本稿では、インスリン治療中の2型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの週1回投与に関する2つの第3相試験のデータを要約した。

ONWARDS 2およびONWARDS 4試験は、26週間の無作為割り付け、treat-to-target、非盲検試験であった。血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、ONWARDS 2試験ではインスリン イコデク週1回投与またはインスリン デグルデク1日1回投与、ONWARDS 4試験ではインスリン アスパルトを併用し、インスリン イコデク週1回投与またはインスリン グラルギン U100 1日1回投与へ切り替えた。プライマリーエンドポイントはベースラインから26週までのHbA1cの変化量とした。

HbA1cの変化量において、ONWARDS 2試験ではインスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性および優越性が検証され、ONWARDS 4試験ではインスリン グラルギン U100に対する非劣性が検証された。臨床的に問題となる低血糖および重大な低血糖の発現件数はいずれの群においても低かった。

インスリン イコデクはインスリン治療導入のハードルの高い患者に有用であると考えられる。

The Efficacy and Safety of Switching from Daily Basal Insulin to Once-weekly Insulin Icodec in People with Type 2 Diabetes

Hiroataka Watada

*Department of Metabolism and Endocrinology, Juntendo University Graduate School of Medicine,
Tokyo, Japan*

2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan

緒言

インスリンは100年以上前に初めて糖尿病治療に使用され¹⁾、1型糖尿病治療の中心的な役割を果たすとともに、病状が進行した2型糖尿病治療にも使用されてきた²⁾³⁾。欧米では、インスリンを除く血糖降下薬で十分な血糖コントロールが得られなくなった2型糖尿病患者にインスリン治療が推奨されている²⁾。欧米人と比較すると、日本人ではインスリン分泌能が低いことを代表とする病態の違い、合併症、併存症の頻度の違い、薬物効果の違い等から、日本における2型糖尿病のインスリンに関する治療戦略は欧米とは異なる⁴⁾。日本糖尿病学会が2023年に発表したコンセンサスステートメント⁴⁾では、まずインスリンの絶対的および相対的適応となるかどうかを判断し、薬物療法の最初のステップとしてインスリン治療の導入を検討することが推奨されている。インスリン治療歴1~6カ月の日本人2型糖尿病患者511例を対象とした調査⁵⁾においては、1年後の追跡調査でHbA1c、空腹時および食後血糖値、その他のコントロール指標に有意な改善が認められた。また、糖尿病罹病期間が短い患者ほど血糖コントロールが改善され、より早期のインスリン治療によって良好な血糖コントロールが得られることを示唆するものでもあった。

2型糖尿病のインスリン治療では、Basal イ

ンスリンを主に1日1回投与から開始し、その後、必要に応じて食事時にBolusインスリンを投与する治療強化が行われている⁶⁾。インスリンの頻回注射は、高齢者やフレイルのみられる患者、自己管理に苦勞している患者にとって複雑かつ困難なものになりかねない⁷⁾。高齢化が進むにつれて併存疾患が増加し⁸⁾、治療の複雑さがさらに大きな課題となる可能性が高く、「超高齢」社会である日本ではなおさらである⁹⁾。日本では、2017年には65歳以上の人口が全人口の27.7%を占め、世界でも高い割合に達し、2065年には38.4%まで増加すると予測されている¹⁰⁾。日本人約25万人を対象とした調査¹¹⁾において、併存疾患を複数かかえる方の割合は年齢とともに増加しており、70~74歳では60%に達し、認知症の合併は49歳以上で指数関数的な増加が認められている。

インスリン治療の複雑さはclinical inertiaを助長する可能性があり、治療を開始したとしても、アドヒアランスや治療の継続性が失われるおそれがある^{3)7)12)~15)}。さらに複雑なインスリン治療は不適切な投与量調節やアドヒアランスの低下、インスリン早期中止による血糖コントロールの悪化、長期合併症および死亡リスクの増大など、重大な影響を及ぼしかねない¹³⁾。日本人2型糖尿病患者827例を対象としたレトロスペクティブ研究¹⁶⁾では、Basalインスリンの開始から1年以内に患者の42%が

治療を中断，22%が中止し，中断または中止した患者の入院率は，そうではない患者よりも高かった。また，日本人2型糖尿病患者1441例を対象としたレトロスペクティブ研究¹⁷⁾では，自己申告による1日1回のインスリン投与の注射実施率が高いほど，良好な血糖コントロールが得られていた。

インスリン イコデクは，週1回の皮下投与で作用が長時間持続する新規のBasalインスリンである。糖尿病患者の治療負担軽減を目的として開発され¹⁵⁾，Basalインスリンの注射回数を少なくとも1年間に365回から約52回に減らすことができる。注射回数の減少によって注射実施率や治療の継続性が改善し，血糖コントロールの改善も期待される¹⁵⁾¹⁸⁾。2型糖尿病患者1516例を対象としたオンライン調査¹⁹⁾において，週1回投与という選択肢は，すでに注射による治療を行っている患者にとっては肯定的に受け止められ，利便性の向上，注射実施率の改善，QOLの向上に有益であると考えられる。事実，週1回投与のグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬は，1日1回投与のGLP-1受容体作動薬と比較して2型糖尿病患者における注射実施率の改善，治療の継続性の向上，HbA1cの低下が示されている²⁰⁾。

インスリン イコデクの作用持続化は，インスリン受容体との結合低下およびクリアランスの低下，アルブミンとの強力かつ可逆的な結合によりもたらされる。これにより，インスリン イコデクは投与されるとそのほとんどはアルブミンに結合した状態で循環血液中に留まり，持続的かつ緩徐にアルブミンから遊離することでインスリン受容体に移行し，血糖降下作用を示す¹⁵⁾²¹⁾²²⁾。臨床薬理試験の結果¹⁵⁾²¹⁾より，インスリン イコデクの半減期は196時間でその血糖降下作用は1週間を通して一貫して安定していることから，インスリン イコデク週1回投与が支持された。

2型糖尿病患者を対象とした第2相試験に

において，インスリン治療歴のない患者²³⁾²⁴⁾およびBasalインスリンで治療中の患者²⁵⁾ともにインスリン イコデクは有効かつ良好な忍容性を示した。インスリン治療歴のない患者では，HbA1cの変化量はインスリン イコデクとインスリン グラルギン U100で有意差が認められず，臨床的に問題となる低血糖（レベル2）および重大な低血糖（レベル3）の発現件数は両群ともに少なかった²⁴⁾。Basalインスリンで治療中の患者では，Basalインスリン1日1回投与からインスリン イコデク週1回投与への切り替えは良好な忍容性を示し，良好な血糖コントロールが得られた²⁵⁾。さらに，切り替え時にインスリン イコデクを増量することで，低血糖リスクを増加させることなく，TIR（Time in Range：70～180mg/dL）が有意に増加した²⁵⁾。Basalインスリン間の切り替えは，広く知られた治療戦略であり，有効性の向上や治療負担軽減の必要性など，さまざまな要因を目的として実行される²⁶⁾。切り替え時には，良好な血糖コントロールと引き換えに低血糖リスクの増加とならないように注意が必要である²²⁾。

第2相試験の結果に基づき，Basalインスリン1日1回投与と比較してインスリン イコデク週1回投与の有効性および長期安全性の検討を目的として，第3相ONWARDS試験はデザインされた¹⁸⁾。ONWARDS試験は糖尿病治療におけるさまざまな項目を検討するため，それぞれ異なる特徴を有する6つの個別試験で構成される。ONWARDS 2試験²⁷⁾およびONWARDS 4試験²⁸⁾は，インスリン治療歴のある2型糖尿病患者を対象に，Basalインスリン1日1～2回投与からインスリン イコデク週1回投与へ切り替えた際の効果を検討した。

本稿では，2型糖尿病患者を対象に他のBasalインスリンから切り替え後のインスリン イコデクの有効性および安全性を包括的に概観するため，ONWARDS 2および4試験の結果を要約した。

ONWARDS 2および4試験の試験デザイン

ONWARDS 2 (NCT04770532) および4 (NCT04880850) 試験の試験デザイン、被験者集団、治療選択肢およびエンドポイントは以前に詳述されており¹⁸⁾²⁷⁾²⁸⁾、表1に要約した。両試験とも国際共同、無作為割り付け、treat-to-target (目標血糖値80~130mg/dL)、非盲検試験であり、2週間のスクリーニング期間、26週間の投与期間および5週間のフォローアップ期間から構成された (図1)¹⁸⁾。

インスリン製剤以外の血糖降下薬の併用/非併用下でBasalインスリン1日1~2回投与で治療中 (ONWARDS 2試験)²⁷⁾ またはBasal-Bolus療法で治療中 (ONWARDS 4試験)²⁸⁾ で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者 (18歳以上) が組み入れられた。ONWARDS 2試験²⁷⁾ ではインスリン イコデク週1回投与またはインスリン デグルデク1日1回投与へ切り替え、ONWARDS 4試験²⁸⁾ ではインスリン アスパルト1日2~4回を併用し、インスリン イコデク週1回投与またはインスリン グラルギン U100 1日1回投与に切り替えた。

両試験のプライマリーエンドポイントはベースラインから26週までのHbA1cの変化量であり¹⁸⁾、インスリン イコデクの対照薬に対する非劣性を検証した。ONWARDS 2試験²⁷⁾ では、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性が検証された場合にのみ、優越性を検証した。その他のエンドポイントは、空腹時血糖値の変化量、TIR、低血糖の発現件数、1週間あたりの総インスリン投与量、体重の変化量などであった¹⁸⁾。

両試験とも、インスリン イコデクの投与量は試験参加前に使用していたBasalインスリンの1日投与量の7倍量とし、初回投与 (1週目の投与) 時のみ、インスリン イコデクの投与量を50%増量した。対照薬への切り替え

は各国の添付文書に従って行った²⁷⁾²⁸⁾。インスリン イコデクおよび対照薬の投与量は空腹時血糖値80~130mg/dLを目標として、直近の3回分の朝食前血糖自己測定値に基づいて調節した。インスリン イコデクの投与量は、空腹時血糖値の最も低い値が<80mg/dLの場合には20単位減量し、>130mg/dLの場合には20単位増量した²⁷⁾²⁸⁾。

被験者背景およびベースライン特性

両試験全体で1108例が無作為に割り付けられた (ONWARDS 2試験526例²⁷⁾、ONWARDS 4試験582例²⁸⁾)。このうち554例がインスリン イコデクに割り付けられ (それぞれ263例、291例)、残りがインスリン デグルデク (263例) またはインスリン グラルギン U100 (291例) に割り付けられた。日本人は185例が組み入れられ、ONWARDS 2試験では100例 (インスリン イコデク51例、インスリン デグルデク49例)、ONWARDS 4試験では85例 (インスリン イコデク44例、インスリン グラルギン U100 41例) であった。治療の中止率は、ONWARDS 2試験ではインスリン イコデク2.3%、インスリン デグルデク3.8%、ONWARDS 4試験ではインスリン イコデク5.8%、インスリン グラルギン U100 7.6%であった²⁷⁾²⁸⁾。

ベースライン特性は、両試験ともインスリン イコデク群と対照薬群ではほぼ同様であったが、ONWARDS 2試験ではインスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群は男性の割合が高く、体重がわずかに重く、ONWARDS 4試験ではインスリン グラルギン U100群と比較してインスリン イコデク群は体重がわずかに重く、糖尿病罹病期間が長かった (Supplement 表1)。ONWARDS 2試験²⁷⁾ において、対象となった526例は年齢62.5歳、HbA1c 8.13%、糖尿病罹病期間16.7年、BMI 29.3kg/m²であった。ONWARDS 4

表1 ONWARDS 2および4試験の試験デザイン, 被験者集団, 治療および評価項目に関する主な情報¹⁸⁾²⁷⁾²⁸⁾

	ONWARDS 2試験	ONWARDS 4試験
試験デザイン	第3相, 国際共同, 無作為割り付け, 実薬対照, 2群並行群間, treat-to-target, 非盲検試験	
期間	26週間の投与期間 (2週間のスクリーニング期間と5週間のフォローアップ期間を伴う)	
参加国	ブルガリア, ドイツ, 日本, ポーランド, ポルトガル, 南アフリカ, 韓国, ウクライナ, 米国	ベルギー, インド, イタリア, 日本, メキシコ, オランダ, ルーマニア, ロシア, 米国
主な選択基準	インスリン治療中で血糖コントロールが不十分な18歳以上の2型糖尿病患者 (スクリーニング時のHbA1c 7.0~10.0%)	
	スクリーニングの90日以上前から, インスリンを除く血糖降下薬の 併用/非併用下でBasalインスリン 1日1回または2回投与を受けている	スクリーニングの90日以上前から, インスリンを除く血糖降下薬の 併用/非併用下でBasal-Bolus療法 (Basalインスリン1日1回投与+ Bolusインスリン1日2~4回投与) による治療を受けている
ベースライン時の インスリン治療	NPHインスリン製剤, インスリン デ グルデク, インスリン デテミル, インスリン グラルギン U100または U300	Basalインスリン: NPHインスリン 製剤, インスリン デグルデク, イン スリン デテミル, インスリン グラ ルギン U100またはU300 Bolusインスリン: 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
インスリン イコデク群	インスリン イコデク週1回	インスリン イコデク週1回+ インスリン アスパルト1日2回~4回
対照薬群	インスリン デグルデク1日1回	インスリン グラルギン U100 1日1回+ インスリン アスパルト1日2回~4回
投与量	インスリン イコデク: 試験参加前に使用していたBasalインスリンの 1日投与量の7倍量 (初回投与のみ50%増量) 対照薬: 各国の添付文書に従って投与 朝食前の血糖自己測定に基づき投与量を調節した (目標値: 80~130mg/dL)	
他に使用が認められた製剤	SU薬およびグリニド薬 ^a を除き, 試験参加前に投与していたインスリンを 除く血糖降下薬をいずれも継続した	
プライマリーエンドポイント	ベースラインから26週までのHbA1cの変化量 (非劣性マージン: 0.3%) ^b	
有効性に関する主な補足的 セカンダリーエンドポイント	22週から26週までのTIR (70~180mg/dL) ^c ベースラインから26週までの空腹時血糖値の変化量	
安全性に関する補足的 セカンダリーポイント	0週から31週までの重大な低血糖 (レベル3) ^d および臨床的に問題となる 低血糖 (レベル2) ^e , 重大な低血糖 (レベル3)または臨床的に問題となる 低血糖 (レベル2)の発現件数 (夜間 ^f を含む), 24週から26週までの1週間 あたりの総インスリン投与量, ベースラインから26週までの体重の変化量, 22週から26週までのTBR (<54mg/dL), TAR (>180mg/dL)	
患者報告アウトカム	ベースラインから26週までの DTSQの総スコアの変化量	-

TIR: Time in Range (70~180mg/dL), TAR: Time above Range (>180mg/dL), TBR: Time below Range (<54mg/dL), DTSQ: 糖尿病治療満足度質問票, CGM: 持続血糖測定

a: 低血糖のリスクを最小限に抑えるため, SU薬およびグリニド薬は無作為割り付け時に中止した。b: 対照薬に対するインスリン イコデクの非劣性が検証された場合に優越性の検定を実施した (ONWARDS 2試験のみ)。c: CGMシステムであるDexcom G6により測定。d: 回復に第三者の介助を必要とする重度の認知機能障害を伴う低血糖。e: <54mg/dL。f: 00:01~05:59まで。

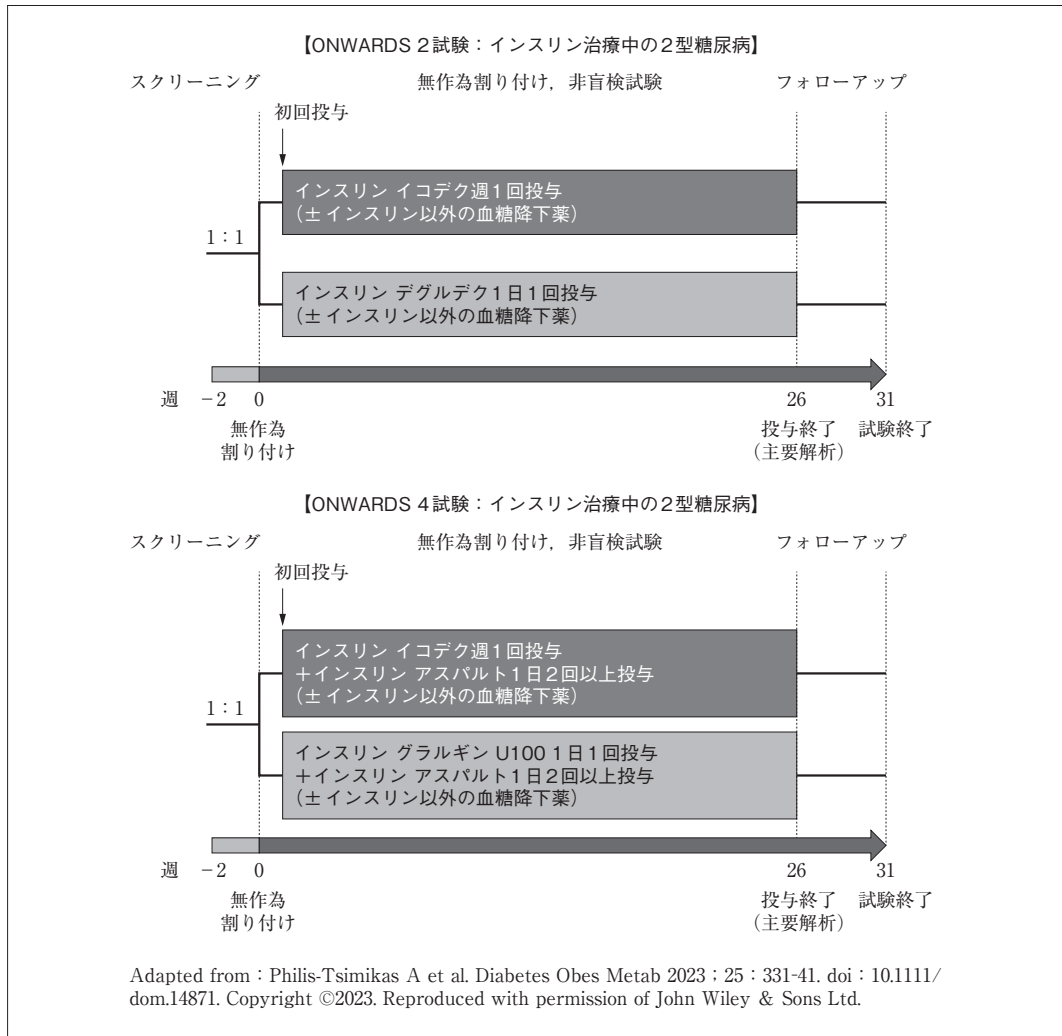


図1 ONWARDS 2およびONWARDS 4試験の試験デザイン^{18) 27) 28)}

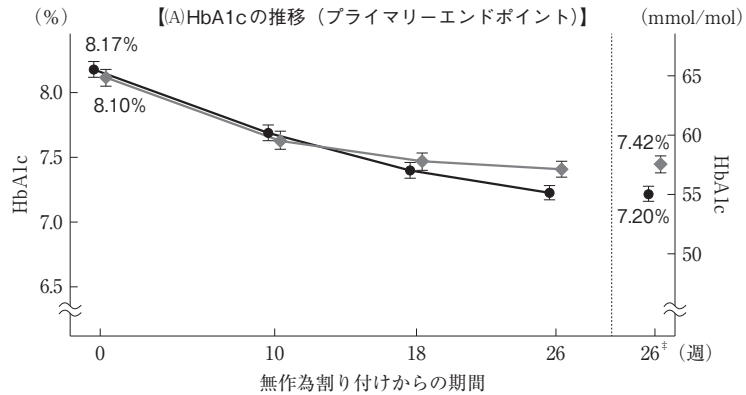
試験²⁸⁾において、対象となった582例は年齢59.8歳、HbA1c 8.30%、BMI 30.3kg/m²、糖尿病罹病期間はインスリン イコデク群18.0年、インスリン グラルギン U100群16.3年であり、被験者の半数がベースライン時に糖尿病合併症を発症しており、十分な血糖コントロールが得られていない被験者集団であった。

インスリン イコデク週1回投与へ切り替えの有効性

両試験のプライマリーエンドポイントおよび有効性に関する補足的セカンダリーエンドポイントの結果を図2、図3および表2に示す。

1. HbA1c

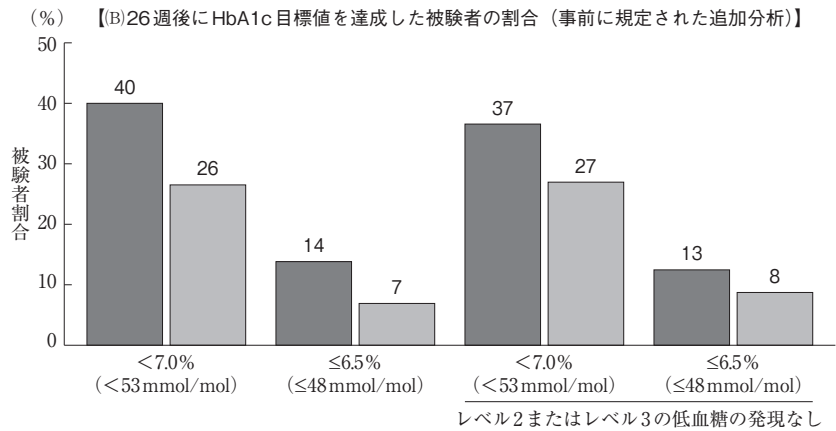
ONWARDS 2試験²⁷⁾において、ベースラインから26週までのHbA1cの変化量はインスリ



● : インスリン イコデク群 ◆ : インスリン デグルデク群

26週時のETD [95%信頼区間] : -0.22% [-0.37 ; -0.08] ; p<0.0001* ; p=0.0028[†]

* : インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性が検証された (非劣性マージン : 0.3%)。[†] : インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの優越性が検証された。[‡] : 多重補完法に基づく推定平均値



■ インスリン イコデク群 □ インスリン デグルデク群

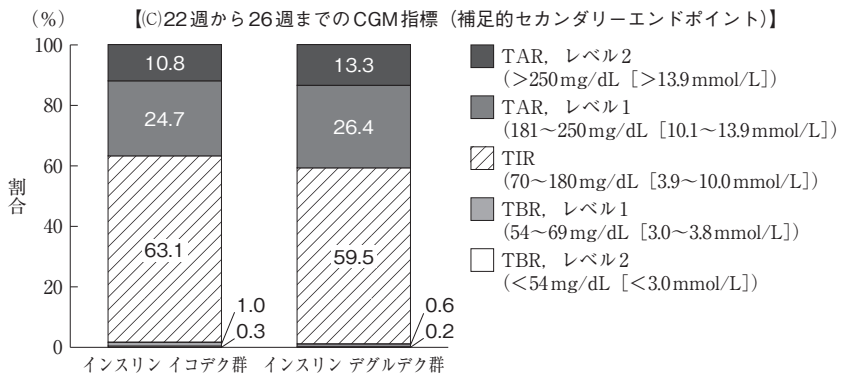
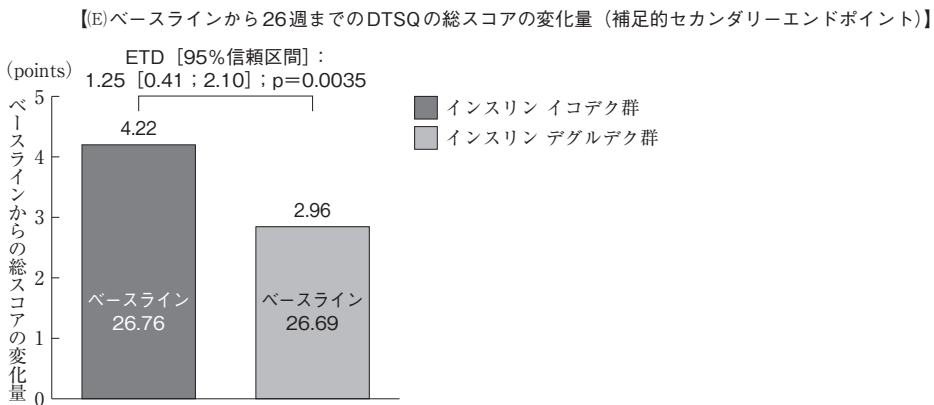
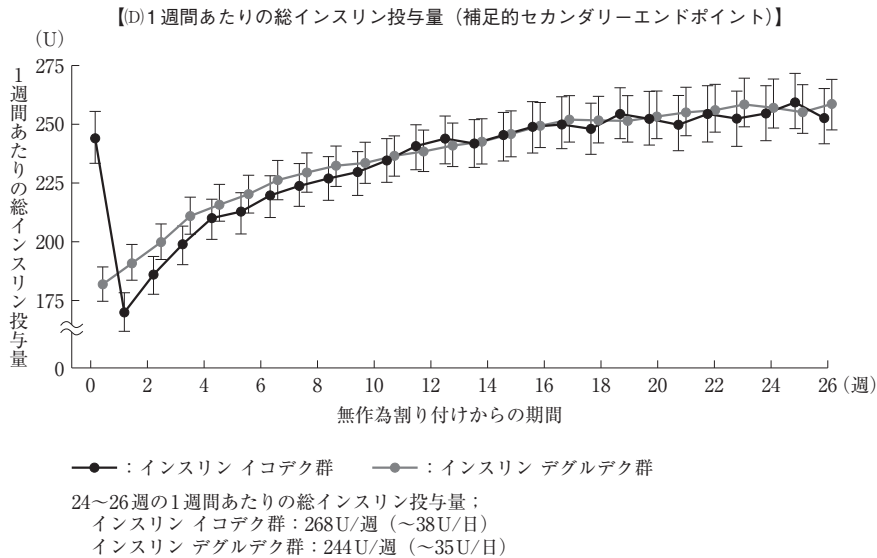


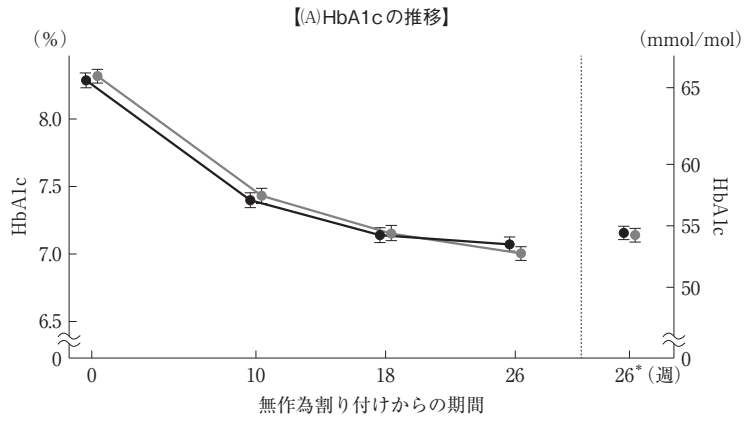
図2 ONWARDS 2試験の主な結果 (インスリン



- (A) インスリン イコデク週1回投与とインスリン デグルデク1日1回投与におけるHbA1cの推移 (平均値±S.E.)。
 (B) 26週後にHbA1c 7.0%未満または6.5%以下を達成した被験者の割合、および臨床的に問題となる低血糖 (レベル2) または重大な低血糖 (レベル3) を発現せずにこれらの目標値を達成した被験者の割合。
 (C) 22週から26週までのCGM指標 (TIR, TAR, TBR)。Time spentは所定のグルコース値範囲内と記録された測定回数をすべての測定回数で除した値 (%) とした。
 (D) 1週間あたりの総インスリン投与量 (平均値±S.E.)。
 (E) ベースラインから26週までのDTSQの総スコアの変化量。DTSQの総スコアは0~36の範囲で、スコアが高いほど治療満足度が高い。

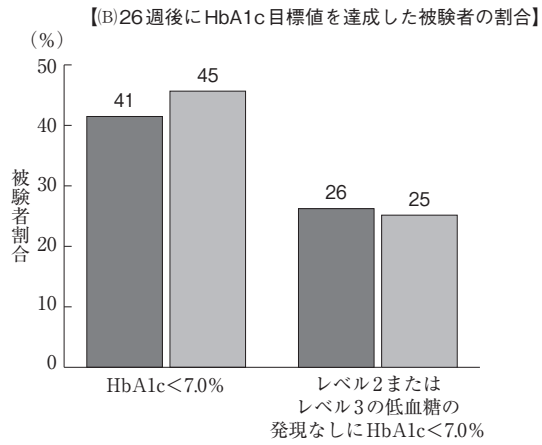
臨床的に問題となる低血糖 (レベル2): <54mg/dL, 重大な低血糖 (レベル3): 回復に第三者の介助を必要とする重度の認知機能障害を伴う低血糖, CGM: 持続血糖測定, TIR: Time in Range (70~180mg/dL), TAR: Time above Range (>180mg/dL), TBR: Time below Range (<54mg/dL), DTSQ: 糖尿病治療満足度質問票, ETD: 治療間差の推定値

Reprinted from Lancet Diabetes and Endocrinology, Vol. 11, Philis-Tsimikas 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, 414-425. Copyright (2023), with permission from Elsevier.



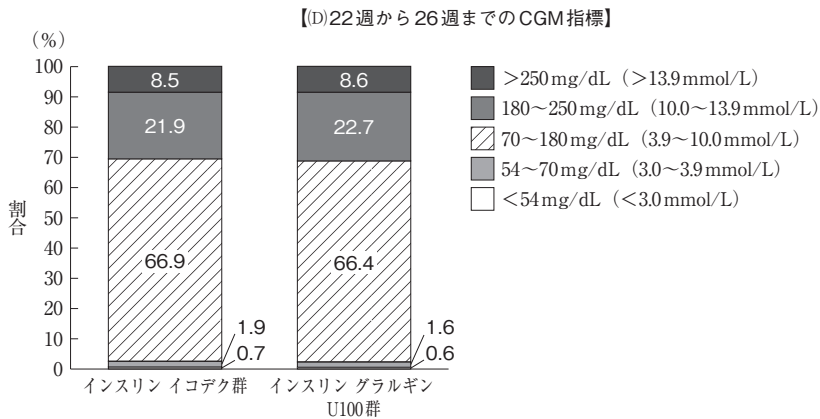
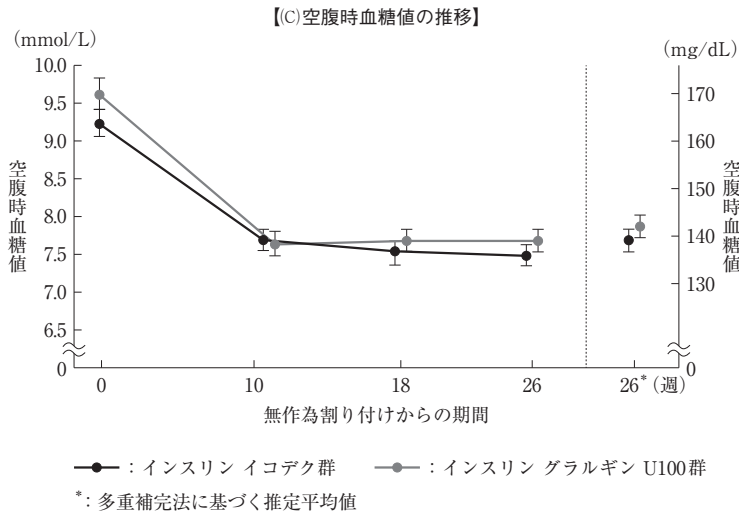
● : インスリン イコデク群 ● : インスリン グラルギン U100群

*: 多重補完法に基づく推定平均値



■ インスリン イコデク群
 ■ インスリン グラルギン U100群

図3 ONWARDS 4試験の主な結果 (インスリン



- (A) インスリン イコデク週1回投与とインスリン グラルギン U100 1日1回投与におけるHbA1cの推移 (平均値 ± S.E.)。
 (B) 26週後にHbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合, および臨床的に問題となる低血糖 (レベル2) または重大な低血糖 (レベル3) を発現せずに目標値を達成した被験者の割合。
 (C) 空腹時血糖値の推移 (平均値 ± S.E.)。
 (D) 22週から26週までのCGM指標 (TIR, TAR, TBR)。Time spentは所定の範囲内と記録された測定回数をすべての測定回数で除した値 (%) とした。

臨床的に問題となる低血糖 (レベル2) : <54 mg/dL, 重大な低血糖 (レベル3) : 回復に第三者の介助を必要とする重度の認知機能障害を伴う低血糖, CGM : 持続血糖測定, TIR : Time in Range (70~180 mg/dL), TAR : Time above Range (>180 mg/dL), TBR : Time below Range (<54 mg/dL)

Reprinted from The Lancet, Vol. 401, Mathieu 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, 1929-1940. Copyright (2023), with permission from Elsevier.

イコデク群 vs. インスリン グラルギン U100群)²⁸⁾

表2 ONWARDS 2および4試験の主な結果^{27),28)}

	ONWARDS 2試験		ONWARDS 4試験	
	インスリンイコデク群 (n=263)	インスリンデグデルデク群 (n=263)	インスリンイコデク群 (n=291)	インスリンデグデルデク群 (n=291)
HbA1c %				
ベースライン時の平均値 (S.D.)	8.17 (0.77)	8.10 (0.77)	8.29 (0.86)	8.31 (0.90)
26週時の平均値 (S.E.)	7.20 (0.05)	7.42 (0.06)	7.14 (0.05)	7.12 (0.05)
ベースラインから26週までの変化量	-0.93	-0.71	-1.16	-1.18
ETD [95%信頼区間]	-0.22 [-0.37; -0.08]	p<0.0001 (非劣性)	0.02 [-0.11; 0.15]	p<0.0001 (非劣性)
26週後にHbA1c目標値を達成した被験者の割合 %				
HbA1c 7.0%未満を達成した被験者	40	26	41	45
EOR [95%信頼区間]	1.88 [1.26, 2.79]	p=0.0019	0.82 [0.58, 1.17]	p=0.27
HbA1c 6.5%以下を達成した被験者	14	7	-	-
EOR [95%信頼区間]	1.93 [1.13, 3.28]	p=0.0016	-	-
22週～26週のCGM指標 %				
TIR (70～180 mg/dL)	63.1	59.5	66.9	66.4
ETD [95%信頼区間]	2.41 [-0.84, 5.65]	p=0.15	0.29 [-2.52, 3.09]	p=0.84
TAR (181～250 mg/dL)	24.7	26.4	21.9	22.7
TAR (>250 mg/dL)	10.8	13.3	8.5	8.6
TBR (54～69 mg/dL)	1.0	0.6	1.9	1.6
TBR (<54 mg/dL)	0.3	0.2	0.7	0.6
空腹時血糖値 mg/dL				
ベースラインから26週までの変化量	-28.47	-29.18	-32	-29
ETD [95%信頼区間]	0.71 [-5.12, 6.54]	p=0.81	-2.48 [-10.59, 5.63]	p=0.55
自己測定による空腹時血糖値 mg/dL				
ベースライン時の平均値 (S.D.)	154.6 (44.0)	155.0 (42.3)	170 (53)	177 (64)
26週時の平均値 (S.D.)	129.1 (29.3)	117.7 (26.0)	137 (41)	132 (39)
DTSQの総スコア				
ベースライン時の平均値	26.76	26.69	-	-
ベースラインから26週までの変化量	4.22	2.96	-	-
ETD [95%信頼区間]	1.25 [0.41, 2.10]	p=0.0035	-	-

ETD : 治療間差の推定値, EOR : オッズ比の推定値, CGM : 持続血糖測定, TIR : Time in Range (70～180 mg/dL), TAR : Time above Range (>180 mg/dL), TBR : Time below Range (<54 mg/dL), DTSQ : 糖尿病治療満足度質問票

ン イコデク群で-0.93%，インスリン デグルデク群で-0.71%であった。投与群間の差の推定値は-0.22% (95%信頼区間：-0.37；-0.08)であり，インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性（非劣性マージン：0.3%， $p < 0.0001$ ）および優越性が検証された〔図2-(A)，表2〕。

ONWARDS 4試験²⁸⁾において，ベースラインから26週までのHbA1cの変化量はインスリン イコデク群で-1.16%，インスリン グラルギン U100群で-1.18%であった。投与群間の差の推定値は0.02% (95%信頼区間：-0.11；0.15)であり，インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性（非劣性マージン：0.3%， $p < 0.0001$ ）が検証された〔図3-(A)，表2〕。

両試験ともインスリン イコデク群の26週後のHbA1cは目標値である7.0%付近であった（ONWARDS 2試験²⁷⁾で7.20%，ONWARDS 4試験²⁸⁾で7.14%）。ONWARDS 2試験²⁷⁾では26週後にHbA1c 7.0%未満または6.5%以下を達成した被験者の割合はインスリン デグルデクと比較してインスリン イコデクで有意に高く（それぞれ $p = 0.0019$ ， $p = 0.016$ ）（表2），ONWARDS 4試験²⁸⁾では26週後にHbA1c 7.0%未満を達成した被験者の割合は投与群間で統計的な有意差が認められなかった（ $p = 0.27$ ）（表2）。

2. Time in Range

ONWARDS 2試験²⁷⁾における22週から26週までのTIR (70~180mg/dL)は，インスリン イコデク群で63.1%（1日あたり約15時間9分），インスリン デグルデク群で59.5%（1日あたり14時間17分）であった。ONWARDS 4試験²⁸⁾では，インスリン イコデク群で66.9%（1日あたり約16時間3分），インスリン グラルギン U100群で66.4%（1日あたり約15時間56分）であり，投与群間の差において統計的な有意差は認められなかった。2型糖尿病の血糖コントロール目標として，TIR 70%以

上であることが国際的に推奨されており²⁹⁾，両試験ともインスリン イコデクの結果は推奨値付近であった。

3. 空腹時血糖値

両試験²⁷⁾²⁸⁾とも空腹時血糖値はベースラインから低下したが〔図3-(C)，表2〕，ベースラインからの変化量に統計的な有意差は認められなかった。この結果は，ONWARDS 2試験においてHbA1cの低下が確認された結果（インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの非劣性および優越性が検証された結果）と矛盾しており，その理由は明確ではないが，インスリン イコデク週1回投与の作用が投与直後に少し強く，その後1週間にわたりその作用が漸減しているためである可能性がある。これが当てはまれば，インスリン イコデク群は投与直後に空腹時血糖がインスリン デグルデク群よりも下がり，その後，空腹時血糖は徐々に増加し，1週間後には両群間で空腹時血糖値の差がなくなっていることとなる。これが事実であれば，HbA1cに対する作用の差も説明できる。

なお，投与量調節のために測定された空腹時血糖値は，投与群を問わずベースラインから26週まで減少した²⁷⁾²⁸⁾。

インスリン イコデク週1回投与へ切り替えの安全性および忍容性

1. 低血糖

ONWARDS 2試験²⁷⁾では，臨床的に問題となる低血糖（レベル2）あるいは，臨床的に問題となる低血糖（レベル2）または重大な低血糖（レベル3）の発現件数でインスリン イコデク群とインスリン デグルデク群との間に統計的な有意差は認められなかった。重大な低血糖（レベル3）はインスリン イコデク群では認められなかった。臨床的に問題となる低血糖（レベル2）または重大な低血糖（レベル3）の発現件数はインスリン イコデク群

でやや多かったが、患者あたりの年間発現件数は1件未満であった〔図4-(A)〕。さらに、試験期間を通じて、特定の期間に低血糖が多く発現することはなかった。重大な夜間低血糖(レベル3)または臨床的に問題となる夜間低血糖(レベル2)の発現件数はインスリン イコデク群で多かったが、患者あたりの年間発現件数は少なかった(インスリン イコデク群で0.21件/人・年、インスリン デグルデク群で0.09件/人・年)。

ONWARDS 4試験²⁸⁾では、夜間を含む臨床的に問題となる低血糖(レベル2)および重大な低血糖(レベル3)の発現件数について、インスリン イコデク群とインスリン グラルギン U100群との間に統計的な有意差は認められなかった。夜間を含む低血糖の警告値(レベル1)の発現件数はインスリン グラルギン U100群と比較してインスリン イコデク群で少なかった〔図4-(B)〕。

2. 1週間のインスリン投与量

ONWARDS 2試験²⁷⁾では、スクリーニング時の投与量で調節した24週から26週までの1週間あたりの総インスリン投与量の推定値は、インスリン イコデク群で268単位、インスリン デグルデク群で244単位〔図2-(D)〕、投与群間の比の推定値は1.10(95%信頼区間:1.01;1.20)であり、インスリン イコデク群で統計的に有意に多かった($p=0.035$)。ただし、事後解析であるが、体重に基づく1週間あたりのインスリン投与量は、投与群間の差において統計的な有意差は認められなかった(インスリン イコデク群で3.3単位/kg、インスリン デグルデク群で3.0単位/kg)²⁷⁾。

ONWARDS 4試験²⁸⁾では、スクリーニング時の投与量で調節した24週から26週までの1週間あたりの総インスリン投与量の推定値は、インスリン イコデク群で514単位、インスリン グラルギン U100群で559単位、投与群間の比の推定値は0.92(95%信頼区間:0.85;0.99)であり、インスリン イコデク群で統計

的に有意に少なかった($p=0.034$)。1週間の総Bolusインスリン投与量の推定値は、インスリン イコデク群で197単位、インスリン グラルギン U100群で255単位、投与群間の比の推定値は0.77(95%信頼区間:0.70;0.86)であり、インスリン イコデク群で統計的に有意に少なかった($p<0.0001$)。また、1週間の総Basalインスリン投与量は、インスリン イコデク群で305単位、インスリン グラルギン U100群で279単位、投与群間の比の推定値は1.09(95%信頼区間:1.01;1.18)であり、インスリン イコデク群で統計的に有意に多かった($p=0.029$)²⁸⁾。

3. 体重

ONWARDS 2試験²⁷⁾において、ベースラインから26週までの体重の変化量の推定値はインスリン イコデク群で1.40kg、インスリン デグルデク群で-0.30kgであり、投与群間の差の推定値は1.70kg(95%信頼区間:0.76;2.63)であった($p=0.0004$)。インスリン デグルデクに関する以前のtreat-to-target試験(投与量調節の目標が本試験より低い)^{30)~32)}では、一貫した体重増加が認められ、16週から52週までの変化量は1.5~2.4kgであった。ONWARDS 4試験²⁸⁾において、体重の変化量の推定値はインスリン イコデク群で2.7kg、インスリン グラルギン U100群で2.2kgであり、投与群間の差の推定値は0.57kg(95%信頼区間:-0.39;1.54)で統計的な有意差は認められなかった($p=0.24$)。

4. CGM指標

TAR(Time above Range:>180mg/dL)およびTBR(Time below Range:<54mg/dL)に関する結果を図2-(C)(ONWARDS 2試験)および図3-(D)(ONWARDS 4試験)に示す。両試験ともに、TARおよびTBRの投与群間の比からは統計的な有意差が認められなかった²⁷⁾²⁸⁾。国際コンセンサスグループ²⁹⁾から、グルコース値が180mg/dLを超える時間は25%未満、70mg/dL未満の時間は4%未満と

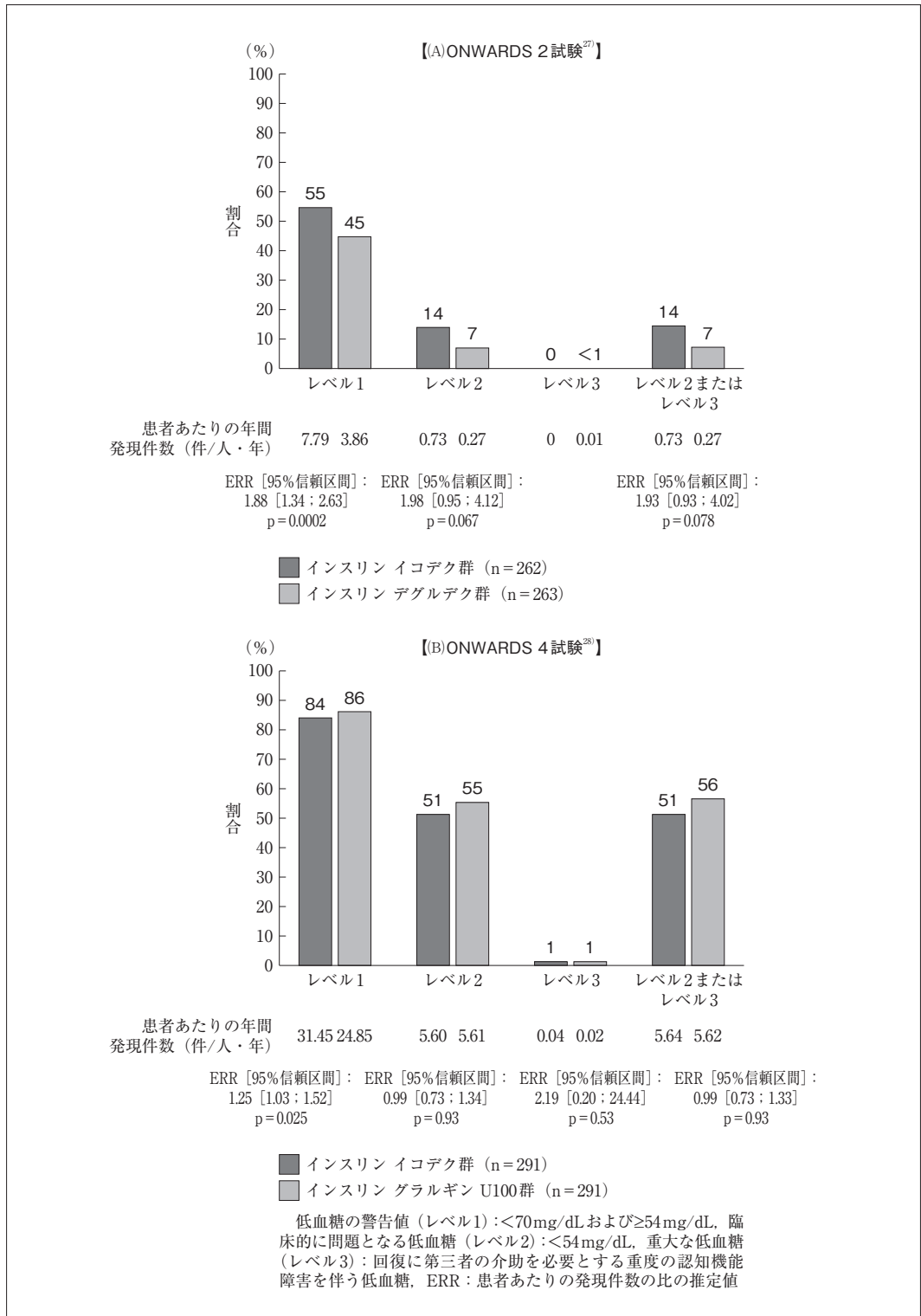


図4 低血糖を発現した被験者の割合

することが推奨されているが、投与群を問わずTARは目標値を上回り、TBRは下回っていた。

5. 有害事象

有害事象、重篤および重度の有害事象、治験薬との因果関係が「あり」または「可能性あり」と判定された有害事象の発現件数および患者あたりの年間発現件数を**Supplement表2**に示す。いずれの治療群でも、特定の事象が多く発現することはなかった。

ONWARDS 2試験²⁷⁾では過敏症および注射部位反応を発現した患者割合はインスリンイコデク群（それぞれ3%、1%）およびインスリンデグルデク群（それぞれ2%と1%未満）ともに低かった。注射部位反応は両群とも軽度であり、急速に消失した。ONWARDS 4試験²⁸⁾においても、過敏症および注射部位反応を発現した患者割合は両群ともに低く（それぞれ2%と1%）、過敏症は軽度または中等度であった。

有効性と安全性の 複合的なエンドポイント

ONWARDS 2試験²⁷⁾において、投与期間の最後の12週間に重大な低血糖（レベル3）または臨床的に問題となる低血糖（レベル2）を発現せずにHbA1c 7.0%未満を達成した被験者は、インスリンデグルデク群と比較してインスリンイコデク群で統計的に有意に高かった [オッズ比の推定値1.59 (95%信頼区間: 1.07 ; 2.36), $p=0.022$]。ONWARDS 4試験²⁸⁾では、インスリンイコデク群とインスリングラルギンU100群との間に統計的な有意差は認められなかった [オッズ比の推定値1.07 (95%信頼区間: 0.73 ; 1.55), $p=0.74$]。

患者報告アウトカム

糖尿病治療満足度質問票（DTSQ : diabetes treatment satisfaction questionnaire）スコア

DTSQの総スコア評価はONWARDS 2試験²⁷⁾でのみ実施された。ベースラインから26週までのDTSQの総スコアの変化量の推定値はインスリンデグルデク群と比較してインスリンイコデク群で有意に大きかった ($p=0.0035$) [図2-(E), 表2]。総スコアに寄与する6つの質問項目の増加量は、いずれもインスリンイコデク群で有意に大きかった。

結 論

インスリン治療中の2型糖尿病患者におけるインスリンイコデクの週1回投与に関する2つの第3相臨床試験の結果は、インスリン治療中で血糖コントロールが不十分な患者において、インスリンイコデク週1回投与が有効かつ良好な忍容性を示す治療選択肢であると支持するものであった。Basalインスリン1日1回投与と比較してインスリンイコデク週1回投与は血糖コントロールが同等または改善することを示し、臨床的に問題となる低血糖（レベル2）の発現件数は両群とも少ないことを明らかにした。

インスリンイコデクによって、Basalインスリンの注射回数は少なくとも1年間に365回から約52回に減り、投与量の調節方法が簡便になり、インスリン治療のアドヒアランスおよび治療の継続性が向上して血糖コントロールをはじめとする臨床的転帰が改善すると考えられる。これらは、欧米人と比較して日本人のインスリン分泌能が低く、糖尿病治療の早期にインスリン治療を開始する可能性があることから価値があると考えられる⁴⁾。さらに、65歳以上の患者の割合が高く⁹⁾、多疾患併存の課題を抱える「超高齢」社会において、日本人2型糖尿病患者への週1回投与は特に

価値があると考えられる⁸⁾。日本人2型糖尿病患者におけるインスリン イコデクの有効性および安全性、治療満足度、注射実施率を評価するため、さらなる研究が求められる。

<謝辞>

本研究はNovo Nordisk社の資金提供を受けているほか、Novo Nordisk社の資金提供によるOxford PharmaGenesis（イギリス オックスフォード）社のPaige Morganによるメディカルライティング支援を受けた。

利益相反

著者には開示すべき利益相反関係にある企業として、MSD、武田薬品工業、サノフィ、小野薬品工業、ノボノルディスクファーマ、日本イーライリリー、住友ファーマ、日本ベーリンガーインゲルハイム、アストラゼネカ、アステラス製薬、三和化学研究所、田辺三菱製薬、協和キリン、テルモ、大正製薬、アボットジャパン、キッセイ薬品工業、興和、LifeScan Japan、帝人ファーマ、第一三共がある。

引用文献

- 1) Rogol AD, Laffel LM, Bode B, Sperling MA. Celebration of a century of insulin therapy in children with type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2023 ; **108**(1) : 3-10.
- 2) ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment : Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 ; **46**(Suppl. 1) : S140-S157.
- 3) Yen FS, Hwu CM. Challenges of optimizing insulin therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2021 ; **12**(9) : 1523-1525.
- 4) Bouchi R, Kondo T, Ohta Y, et al. A consensus statement from the Japan Diabetes Society : A proposed algorithm for pharmacotherapy in people with type 2 diabetes. *J Diabetes*

Investig. 2023 ; **14**(1) : 151-164.

- 5) Kawamori R, Node K, Hanafusa T, et al. Baseline and 1-year interim follow-up assessment of Japanese patients initiating insulin therapy who were enrolled in the cardiovascular risk evaluation in people with type 2 diabetes on insulin therapy study : an international, multicenter, observational study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 ; **12** : 131.
- 6) Forst T, Choudhary P, Schneider D, et al. A practical approach to the clinical challenges in initiation of basal insulin therapy in people with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 ; **37**(6) : e3418.
- 7) Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, et al. Expert Panel Guidance and Narrative Review of Treatment Simplification of Complex Insulin Regimens to Improve Outcomes in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2022 ; **13**(4) : 619-634.
- 8) Kadambi S, Abdallah M, Loh KP. Multimorbidity, Function, and Cognition in Aging. *Clin Geriatr Med*. 2020 ; **36**(4) : 569-584.
- 9) Nojiri S, Itoh H, Kasai T, et al. Comorbidity status in hospitalized elderly in Japan : Analysis from National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups. *Sci Rep*. 2019 ; **9**(1) : 20237.
- 10) Nakatani H. Population aging in Japan : policy transformation, sustainable development goals, universal health coverage, and social determinates of health. *Glob Health Med*. 2019 ; **1**(1) : 3-10.
- 11) Saito Y, Igarashi A, Nakayama T, Fukuma S. Prevalence of multimorbidity and its associations with hospitalisation or death in Japan 2014-2019 : a retrospective cohort study using nationwide medical claims data in the middle-aged generation. *BMJ Open*. 2023 ; **13**(5) : e063216.

- 12) Chan JCN, Gagliardino JJ, Ilkova H, et al. One in Seven Insulin-Treated Patients in Developing Countries Reported Poor Persistence with Insulin Therapy : Real World Evidence from the Cross-Sectional International Diabetes Management Practices Study (IDMPS). *Adv Ther.* 2021 ; **38**(6) : 3281-3298.
- 13) Guerci B, Chanan N, Kaur S, et al. Lack of Treatment Persistence and Treatment Nonadherence as Barriers to Glycaemic Control in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2019 ; **10**(2) : 437-449.
- 14) Hancu N, Janez A, Lalic N, et al. Expert Opinion : A Call for Basal Insulin Titration in Patients with Type 2 Diabetes in Daily Practice : Southeast European Perspective. *Diabetes Ther.* 2021 ; **12**(5) : 1575-1589.
- 15) Nishimura E, Pridal L, Glendorf T, et al. Molecular and pharmacological characterization of insulin icodec : a new basal insulin analog designed for once-weekly dosing. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021 ; **9**(1) : e002301.
- 16) Hadjiyianni I, Desai U, Suzuki S, et al. Basal Insulin Persistence, Associated Factors, and Outcomes After Treatment Initiation : A Retrospective Database Study Among People with Type 2 Diabetes Mellitus in Japan. *Diabetes Ther.* 2017 ; **8**(1) : 149-166.
- 17) Mashitani T, Hayashino Y, Okamura S, et al. Patient-reported adherence to insulin regimen is associated with glycemic control among Japanese patients with type 2 diabetes : Diabetes Distress and Care Registry at Tenri (DDCRT 3). *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 ; **100**(2) : 189-194.
- 18) Philis-Tsimikas A, Bajaj HS, Begtrup K, et al. Rationale and design of the phase 3a development programme (ONWARDS 1-6 trials) investigating once-weekly insulin icodec in diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023 ; **25**(2) : 331-341.
- 19) Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, et al. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011 ; **13**(2) : 144-149.
- 20) Polonsky WH, Arora R, Faurby M, et al. Higher Rates of Persistence and Adherence in Patients with Type 2 Diabetes Initiating Once-Weekly vs Daily Injectible Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in US Clinical Practice (STAY Study). *Diabetes Ther.* 2022 ; **13**(1) : 175-187.
- 21) Kjeldsen TB, Hubálek F, Hjørringgaard CU, et al. Molecular Engineering of Insulin Icodec, the First Acylated Insulin Analog for Once-Weekly Administration in Humans. *J Med Chem.* 2021 ; **64**(13) : 8942-8950.
- 22) Rosenstock J, Del Prato S. Basal weekly insulins : the way of the future!. *Metabolism.* 2022 ; **126** : 154924.
- 23) Lingvay I, Buse JB, Franek E, et al. A Randomized, Open-Label Comparison of Once-Weekly Insulin Icodec Titration Strategies Versus Once-Daily Insulin Glargine U100. *Diabetes Care.* 2021 ; **44**(7) : 1595-1603.
- 24) Rosenstock J, Bajaj HS, Janež A, et al. Once-Weekly Insulin for Type 2 Diabetes without Previous Insulin Treatment. *N Engl J Med.* 2020 ; **383**(22) : 2107-2116.
- 25) Bajaj HS, Bergenstal RM, Christoffersen A, et al. Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin : A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2021 ; **44**(7) : 1586-1594.
- 26) Mehta R, Goldenberg R, Katselnik D, Kuritzky L. Practical guidance on the initiation, titration, and switching of basal insulins : a narrative review for primary care. *Ann Med.* 2021 ; **53**

- (1) : 999-1010.
- 27) Philis-Tsimikas A, Asong M, Franek E, 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 ; **11**(6) : 414-425.
- 28) Mathieu C, Ásbjörnsdóttir B, Bajaj HS, 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 ; **401**(10392) : 1929-1940.
- 29) Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation : Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019 ; **42**(8) : 1593-1603.
- 30) Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2) : a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet.* 2012 ; **379**(9825) : 1498-1507.
- 31) Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes : The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 ; **318**(1) : 45-56.
- 32) Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes : a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care.* 2012 ; **35**(12) : 2464-2471.

Supplement 表1 ONWARDS 2および4試験のベースライン特性²⁷⁾²⁸⁾

	ONWARDS 2試験		ONWARDS 4試験	
	インスリン イコデク群 (n=263)	インスリン デグルデク群 (n=263)	インスリン イコデク群 (n=291)	インスリン グラルギン U100群 (n=291)
男性 n (%)	162 (62)	140 (53)	154 (53)	150 (52)
年齢 (歳), 平均 (S.D.)	62.3 (9.8)	62.6 (8.4)	59.7 (10.1)	59.9 (9.9)
体重 (kg), 平均 (S.D.)	83.7 (18.4)	81.5 (17.1)	85.5 (17.6)	83.1 (17.3)
BMI (kg/m ²), 平均 (S.D.)	29.5 (5.2)	29.2 (4.9)	30.5 (5.0)	30.0 (5.0)
人種 n (%)			報告なし	
白人	161 (61)	137 (52)		
黒人またはアフリカ系アメリカ人	11 (4)	12 (5)		
アジア人	86 (33)	110 (42)		
アメリカ先住民またはアラスカ先住民 その他	2 (<1) 3 (1)	0 4 (2)		
糖尿病罹病期間 (年), 平均 (S.D.)	16.5 (8.4)	16.9 (7.9)	18.0 (9.1)	16.3 (7.7)
HbA1c (%), 平均 (S.D.)	8.17 (0.77)	8.10 (0.77)	8.29 (0.86)	8.31 (0.90)
空腹時血糖値 (mg/dL), 平均 (S.D.)	152.2 (47.5)	150.7 (40.9)	167 (54)	173 (63)
1日あたりの総インスリン投与量 (単位), 幾何平均 (CV)	25.3 (82.1)	27.7 (76.6)	68.3 (69.1)	69.0 (72.7)
スクリーニング時のBasalインスリン, n (%)				
インスリン グラルギン U100	111 (42)	108 (41)	144 (49)	129 (44)
インスリン グラルギン U300	38 (14)	44 (17)	56 (19)	67 (23)
インスリン デグルデク	75 (29)	73 (28)	73 (25)	67 (23)
インスリン デテミル	8 (3)	7 (3)	13 (4)	15 (5)
イソフェンインスリン	31 (12)	31 (12)	3 (1)	6 (2)
スクリーニング時のインスリン以外の 血糖降下薬, n (%)				
メトホルミン	216 (82)	224 (85)	196 (67)	189 (65)
SGLT2阻害薬	89 (34)	84 (32)	82 (28)	86 (30)
GLP-1受容体作動薬	68 (26)	69 (26)	37 (13)	34 (12)
DPP-4阻害薬	61 (23)	69 (26)	47 (16)	36 (12)
SU薬	60 (23)	58 (22)	28 (10)	16 (5)
α-グルコシダーゼ阻害薬	14 (5)	14 (5)	7 (2)	11 (4)
チアゾリジンジオン	14 (5)	11 (4)	12 (4)	6 (2)
グリニド薬	10 (4)	9 (3)	0	2 (1)

Supplement 表2 ONWARDS 2および4試験の有害事象²⁷⁾²⁸⁾

(A)ONWARDS 2試験

	インスリン イコデク群 (n=262)		インスリン デグルデク群 (n=263)	
	n (%)	E (R)	n (%)	E (R)
すべての有害事象	161 (61)	466 (3.00)	134 (51)	328 (2.15)
重篤な有害事象	22 (8)	30 (0.19)	16 (6)	20 (0.13)
重度な有害事象	11 (4)	17 (0.11)	11 (4)	13 (0.09)
治験薬との因果関係「あり」の有害事象	9 (3)	9 (0.06)	6 (2)	13 (0.09)
治験薬との因果関係「可能性あり」の有害事象	16 (6)	26 (0.17)	7 (3)	7 (0.05)
治験薬との因果関係「あり」の重篤な有害事象	0	—	0	—
治験薬との因果関係「可能性あり」の重篤な有害事象	0 ^b	—	1 (<1)	1 (0.01)
死亡 ^a	2 (<1)	—	2 (<1)	—

(B)ONWARDS 4試験

	インスリン イコデク群 (n=291)		インスリン グラルギン U100群 (n=291)	
	n (%)	E (R)	n (%)	E (R)
すべての有害事象	171 (59)	455 (2.72)	167 (57)	550 (3.30)
重篤な有害事象	22 (8)	35 (0.21)	25 (9)	33 (0.20)
重度な有害事象	13 (4)	20 (0.12)	12 (4)	14 (0.08)
治験薬との因果関係「あり」の有害事象	9 (3)	13 (0.08)	7 (2)	8 (0.05)
治験薬との因果関係「可能性あり」の有害事象	23 (8)	34 (0.20)	17 (6)	43 (0.26)
治験薬との因果関係「あり」の重篤な有害事象	0	—	0	—
治験薬との因果関係「可能性あり」の重篤な有害事象	2 (1)	2 (0.01)	2 (1)	3 (0.02)
死亡 ^c	2 (1)	—	1 (<1)	—

n：有害事象を発現した患者数，%：有害事象を発現した患者割合，E：有害事象発現件数，R：患者あたりの年間発現件数

a：いずれも治験薬との因果関係「なし」と判定された。b：慢性骨髄性白血病1件は、データベースロック後に治験薬との因果関係「可能性あり」と変更された。c：いずれも治験薬との因果関係「あり」あるいは「可能性あり」と判定されていない。

(受理日：2024年2月22日)