

総 説

インスリン治療歴のない2型糖尿病患者における 週1回投与の基礎インスリン製剤インスリン イコデクの 有効性および安全性： 第3相試験（ONWARDS 1, 3, 5試験）からの知見

門 脇 孝¹

山 内 敏 正²

要 旨

週1回持続型溶解インスリンアナログ製剤インスリン イコデクは、従来の1日1回型基礎インスリン製剤に代わる糖尿病治療の新たな選択肢となることが期待される薬剤である。インスリン治療歴のない成人2型糖尿病患者におけるインスリン イコデク週1回投与の有効性および安全性を検討した3つの第3相試験（ONWARDS 1, 3, 5試験）において、主要評価項目であるHbA1cのベースラインからの変化量について、対照薬1日1回投与に対するインスリン イコデク週1回投与の非劣性が示された。インスリン イコデク週1回投与の忍容性は良好であり、重大または臨床的に問題となる低血糖の患者あたりの年間発現件数は、3つの試験のいずれの群においても1件/人・年未満であった。インスリン イコデクは注射回数の減少により2型糖尿病患者の治療負担を減らすと考えられるが、低血糖のリスクの高い患者に投与する際には、開始用量、投与タイミング、血糖モニタリングについて十分な配慮が必要である。特に高齢者に対しては、「高齢者における週1回持続型溶解インスリン製剤使用についてのRecommendation」に基づいた慎重な投与が求められる。

1：国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

2：東京大学大学院医学系研究科 代謝・栄養病態学（糖尿病・代謝内科）

責任著者連絡先：国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 門脇 孝

〒105-8470 東京都港区虎ノ門二丁目2-2

Tel：03-3588-1111（内線3600） E-mail：t-kadowaki@toranomom.kkr.or.jp

緒 言

糖尿病患者は世界的に増加傾向にあり、患者の割合は2022年には18歳以上の人口の14%に達した¹⁾。糖尿病の病態の95%以上を占める2型糖尿病においては、生活習慣の改善や適切な薬物治療により合併症の発症や進行を防ぐことが、公衆衛生上の大きな課題となっている¹⁾。厚生労働省の令和5年「患者調査」によると、日本における2型糖尿病の総患者数は約364万人（男性215万人、女性149万人）であり、2型糖尿病は高血圧および脂質異常症に次ぐ主要な代謝性疾患となっている²⁾。また厚生労働省の令和5年「国民健康・栄養調査」では、「糖尿病が強く疑われる者」（HbA1cの値が6.5%以上または糖尿病治療有と回答した者）の割合は男性16.8%、女性8.9%であり、年齢階級が上がるにつれてその割合が高くなる傾向が示された³⁾。

日本糖尿病学会による2023年のコンセンサスステートメントでは、インスリン依存状態、高血糖性の昏睡、重症の肝障害や腎障害を合併しているとき、重症感染症、外傷、中等度以上の外科手術、糖尿病合併妊婦等をインスリンの絶対的適応とし、著明な高血糖、経口薬療法のみでは良好な血糖コントロールが得られない場合、やせ型で栄養状態が低下している場合等をインスリンの相対的適応としている⁴⁾。これらの症例にはインスリン治療が第一選択となるが、患者と医師の双方の心理的な障壁がインスリン導入を遅らせる可能性が指摘されている⁵⁾。患者にとっては、インスリン治療の不便さ、頻回な血糖測定、低血糖・体重増加・注射の痛みに対する不安が障壁となり、医師にとっては、低血糖や患者の自己管理能力への不安が障壁となることが報告されている⁵⁾。日本を含む8カ国の糖尿病患者と医師を対象とした横断研究であるGAPP (Global Attitude of Patients and Physicians in Insulin Therapy) 研究において、日本人

患者の44.0%にインスリン注射の中断または不遵守が認められ、その割合は日本以外の国（英国、米国、中国、フランス、スペイン、ドイツ、トルコ）の患者における33.6%と比較して高かった⁶⁾。日本人患者のインスリン注射の中断または不遵守の理由として、「忙しかった」「忘れた」「毎日同じ時間に注射することが難しい」「打たずに寝てしまった」等があげられ、より治療負担の少ないインスリン治療の必要性が示唆された⁶⁾。

インスリン イコデクは、注射回数の減少により患者の治療負担を軽減し、従来の1日1回型基礎インスリン製剤に代わる2型糖尿病治療の新たな選択肢となることが期待される薬剤である⁷⁾。日本では「インスリン療法が適応となる糖尿病」⁸⁾を適応症として2025年1月30日に発売され、同年12月1日から長期処方が可能となった。本剤の有効性および安全性を評価するための国際共同第3相試験として、インスリン治療歴のない成人2型糖尿病患者を対象とする試験（ONWARDS 1試験⁹⁾、ONWARDS 3試験¹⁰⁾、ONWARDS 5試験¹¹⁾）、インスリン治療中の2型糖尿病患者を対象とする試験（ONWARDS 2試験¹²⁾、ONWARDS 4試験¹³⁾）、1型糖尿病患者を対象とする試験（ONWARDS 6試験¹⁴⁾）がこれまでに実施された。

本稿では、日本の臨床現場ではこれまでインスリン治療を受けたことのない2型糖尿病患者に新たにインスリン イコデクを開始する状況が多いことを想定し、インスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象とする3つの試験（ONWARDS 1, 3, 5試験^{9)~11)}）の概要を紹介するとともに、実臨床でインスリン イコデクを投与する際の留意点について述べる。

インスリン イコデクの作用機序

インスリン イコデクは、ヒトインスリン分子の3つのアミノ酸を置換し、C20イコサン二

酸の側鎖を付加することで、アルブミンへの可逆的結合およびインスリン受容体への親和性低下を介して、半減期が196時間に延長するように設計された持効型インスリン製剤である⁷⁾。皮下注射後に最高血中濃度に到達するまでの時間の中央値は16時間で、3~4週間の使用で定常状態に至り、1週間を通じて安定した血糖降下作用を示すようになることが報告されている⁷⁾。このような特徴により週1回投与が可能となったインスリン イコデクは、従来の1日1回型基礎インスリン製剤と比較し、患者とその介護者および医療従事者の治療負担を軽減できる可能性がある。

インスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象とする第3相試験
(ONWARDS 1, 3, 5試験)の概要

ONWARDS 1, 3, 5試験は、インスリン治療歴のない成人2型糖尿病患者を対象とした国際共同、無作為化、実薬対照、第3相試験である^{9)~11)} (表1, 図1)。3試験の主要評価項目はベースラインから投与後26週または52週までのHbA1cの変化量で、対照薬1日1回投与に対するインスリン イコデク週1回投与の非劣性(非劣性マージン0.3%)が検証された^{9)~11)}。以下に3試験の試験デザイン、インスリン イコデクおよび対照薬の投与方法、患者背景、主要な結果を示す。なお、3試験のうち日本人参加者が含まれるのはONWARDS 1試験のみである。

1. ONWARDS 1試験の概要と患者背景

ONWARDS 1試験はTreat-to-targetの非盲検試験であり、参加者は52週間の投与期間(主要パート)および26週間の延長投与期間(延長パート)に、インスリン イコデク(週1回)またはインスリン グラルギン U100(1日1回)を投与された⁹⁾ (表1, 図1)。インスリン イコデク70単位/週、インスリン グラルギン U100 10単位/日を開始用量とし、3回の

朝食前血糖自己測定値に基づき、目標値(80~130mg/dL)になるように投与量が調節された。低血糖リスクを軽減するために、試験前に内服していたSU(スルホニルウレア)薬およびグリニド薬は無作為化時に中止された。またONWARDS 1試験では、CGM(持続血糖測定)パラメータの評価のために参加者にCGMデバイスを提供し、事前に規定したタイミングでCGMデータを収集した。

本試験には984例の患者が参加し、それぞれ492例がインスリン イコデク群またはインスリン グラルギン U100群に割り付けられた(表2)。インスリン イコデク群およびインスリン グラルギン U100群それぞれの平均年齢は59.1歳と58.9歳、平均BMIは30.0kg/m²と30.1kg/m²、平均糖尿病罹病期間は11.6年と11.5年、平均HbA1cは8.5%と8.4%であった。

2. ONWARDS 3試験の概要と患者背景

ONWARDS 3試験はTreat-to-targetの二重盲検試験であり、参加者は26週間の投与期間に、インスリン イコデク(週1回)およびプラセボ(1日1回)、またはインスリン デグルデク(1日1回)およびプラセボ(週1回)を投与された¹⁰⁾ (表1, 図1)。インスリン イコデク70単位/週、インスリン デグルデク10単位/日を開始用量とし、3回の朝食前血糖自己測定値に基づき、目標値(80~130mg/dL)になるように投与量が調節された。低血糖リスクを軽減するために、試験前に内服していたSU薬およびグリニド薬は無作為化時に50%減量された。

本試験には588例の患者が参加し、それぞれ294例がインスリン イコデク群またはインスリン デグルデク群に割り付けられた(表2)。インスリン イコデク群およびインスリン デグルデク群それぞれの平均年齢は58歳と59歳、平均BMIは29.9kg/m²と29.2kg/m²、糖尿病罹病期間の中央値は10.5年、と10.7年、平均HbA1cは8.55%と8.48%であった。

表1 試験の概要 (ONWARDS 1, 3, 5試験)

	ONWARDS 1試験 ⁹⁾	ONWARDS 3試験 ¹⁰⁾	ONWARDS 5試験 ¹¹⁾
デザイン	第3相, 国際共同, 無作為化, 実薬対照, 並行群間比較試験		
	Treat-to-target, 非盲検試験	Treat-to-target, 二重盲検, ダブルダミー試験	非盲検試験
投与期間	78週間 (52週間の主要パートと26週間の延長パート)	26週間	52週間
主な選択基準	18歳以上のインスリン治療歴のない2型糖尿病患者 (ONWARDS 1試験の日本人は20歳以上)		
	HbA1c 7.0~11.0%		HbA1c >7.0%
	BMI ≤ 40.0		N/A
インスリンイコデク群	インスリン イコデク週1回投与	インスリン イコデク週1回投与+プラセボ1日1回投与	インスリン イコデク週1回投与 (投与ガイドアプリを使用)
対照薬群	インスリン グラルギン U100 1日1回投与	インスリン デグルデク1日1回投与+プラセボ週1回投与	基礎インスリンアナログ (デグルデクまたはグラルギン U100/U300) 1日1回投与
投与方法	開始用量: インスリン イコデク70単位/週 インスリン グラルギン U100 10単位/日 朝食前血糖自己測定値に基づいて, 目標値80~130mg/dLになるように調節 ^{a)}	開始用量: インスリン イコデク70単位/週 インスリン デグルデク10単位/日 朝食前血糖自己測定値に基づいて, 目標値80~130mg/dLになるように調節 ^{a)}	開始用量: インスリン イコデク70単位/週 インスリン イコデクの投与量は投与ガイドアプリを用いて調節 ^{b)} 基礎インスリンアナログの投与量は標準治療に従って調節
併用可能薬	試験前のインスリンを除くすべての血糖降下薬は, SU薬およびグリニド薬を除いて継続し, SU薬とグリニド薬は無作為化時に中止 インスリンを除く血糖降下薬は, 試験期間中, 一定の用量で維持	試験前のインスリンを除くすべての血糖降下薬は, SU薬およびグリニド薬を除いて継続し, SU薬とグリニド薬は無作為化時に50%減量 インスリンを除く血糖降下薬は, 試験期間中, 一定の用量で維持	試験前のインスリンを除くすべての血糖降下薬は, SU薬およびグリニド薬を除いて継続し, SU薬とグリニド薬は無作為化時に約50%減量 インスリンを除く血糖降下薬は, 試験期間中, 一定の用量で維持
主要評価項目	ベースラインから投与後52週までのHbA1cの変化量 (主要パート)	ベースラインから投与後26週までのHbA1cの変化量	ベースラインから投与後52週までのHbA1cの変化量
その他の主な評価項目	ベースラインから投与後78週までのHbA1cの変化量 (延長パート) 投与後48~52週および74~78週のTIR (70~180mg/dL), TBR (<54mg/dL), TAR (>180mg/dL) ^{c)} ベースラインから投与後52週までの空腹時血糖の変化量 ベースラインから投与後52週/83週までの臨床的に問題となる低血糖および/または重大な低血糖 ^{d)} 投与後50~52週の1週間あたりのインスリン投与量 ベースラインから投与後52週までの体重の変化量	ベースラインから投与後26週までの空腹時血糖の変化量 ベースラインから投与後31週/26週までの臨床的に問題となる低血糖および/または重大な低血糖 ^{d)} 投与後24~26週の1週間あたりのインスリン投与量 ベースラインから投与後26週までの体重の変化量	ベースラインから投与後57週までの臨床的に問題となる低血糖および/または重大な低血糖 ^{d)} ベースラインから投与後52週までのDTSQの総スコアの変化量 ^{e)} 投与後52週のTRIM-Dの治療遵守に関するドメインのスコア ^{f)}

(表つづく)

(表のつづき)

- a：投与量は投与前の2日間および投与日当日に測定した3回の朝食前血糖自己測定値に基づいて調節された。
- b：患者用アプリを経由して収集した朝食前血糖自己測定値、注射データ、および投与量を減量する理由の有無に基づいて調節された。
- c：TIR, TAR, TBRはCGMによって測定された。
- d：臨床的に問題となる低血糖は<54mg/dL、重大な低血糖は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を指す。
- e：DTSQは6項目（0～6の尺度）から構成され、総スコアは0～36の範囲となる。スコアが高いほど治療満足度が高いことを示す。
- f：TRIM-Dの治療遵守に関するドメインは、4項目（1～5の尺度）から構成され、スコアは0～100に変換される。スコアが高いほど治療遵守が良好であることを示す。

BMI：ボディマス指数、CGM：持続血糖測定、DTSQ：糖尿病治療満足度質問票、SU：スルホニルウレア、TAR：Time above Range、TBR：Time below Range、TIR：Time in Range、TRIM-D：Treatment Related Impact Measure for Diabetes

3. ONWARDS 5試験の概要と患者背景

ONWARDS 5試験は実臨床の要素を取り入れた非盲検試験であり、対照薬となる基礎インスリンアナログは治験責任医師により選択された¹¹⁾（表1）。参加者は52週間の投与期間に、インスリン イコデク（週1回）または基礎インスリンアナログ（インスリン デグルデクまたはインスリン グラルギンU100/U300、いずれも1日1回）を投与された。インスリン イコデクの開始用量は70単位/週とし、患者用アプリと医療従事者用ポータルからなる投与ガイドアプリ（国内未承認：以下、アプリとする）のアルゴリズムに従って、投与量が調節された。基礎インスリンアナログの投与量は、治験責任医師の判断に基づき調節された。低血糖リスクを軽減するために、試験前に内服していたSU薬およびグリニド薬は無作為化時に50%減量された。またONWARDS 5試験では、患者報告アウトカムとして「DTSQ（Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire：糖尿病治療満足度質問票）の総スコア」¹⁵⁾および「TRIM-D（Treatment Related Impact Measure for Diabetes）の治療遵守に関するドメインのスコア」¹⁶⁾を評価した。

ONWARDS 5試験には1085例の患者が参加し、インスリン イコデク群に542例、基礎

インスリンアナログ群に543例が割り付けられた（表2）。インスリン イコデク群および基礎インスリンアナログ群それぞれの平均年齢は59.1歳と59.4歳、平均BMIは32.6kg/m²と33.0kg/m²、平均糖尿病罹病期間は11.9年と12.0年、平均HbA1cは8.96%と8.88%であった。

4. 3試験におけるインスリン イコデク週1回投与の有効性

3試験すべてにおいて主要評価項目を達成した。ベースラインから投与後26週（ONWARDS 3試験）または投与後52週（ONWARDS 1および5試験）までのHbA1cの変化量において、対照薬1日1回投与に対するインスリン イコデク週1回投与の非劣性（非劣性マージン0.3%）が示された^{9)~11)}（表3、図2-A）。ベースラインからのHbA1cの変化量の推定値は、ONWARDS 1試験（52週時）ではインスリン イコデク群で-1.55%、インスリン グラルギンU100群で-1.35%（治療間差の推定値：-0.19, 95%信頼区間：-0.36, -0.03）、ONWARDS 3試験（26週時）ではインスリン イコデク群で-1.6%、インスリン デグルデク群で-1.4%（治療間差の推定値：-0.2, 95%信頼区間：-0.3, -0.1）、ONWARDS 5試験（52週時）ではアプリを用いたインスリン イコデク群で-1.68%、基礎インスリンアナログ群で-1.31%

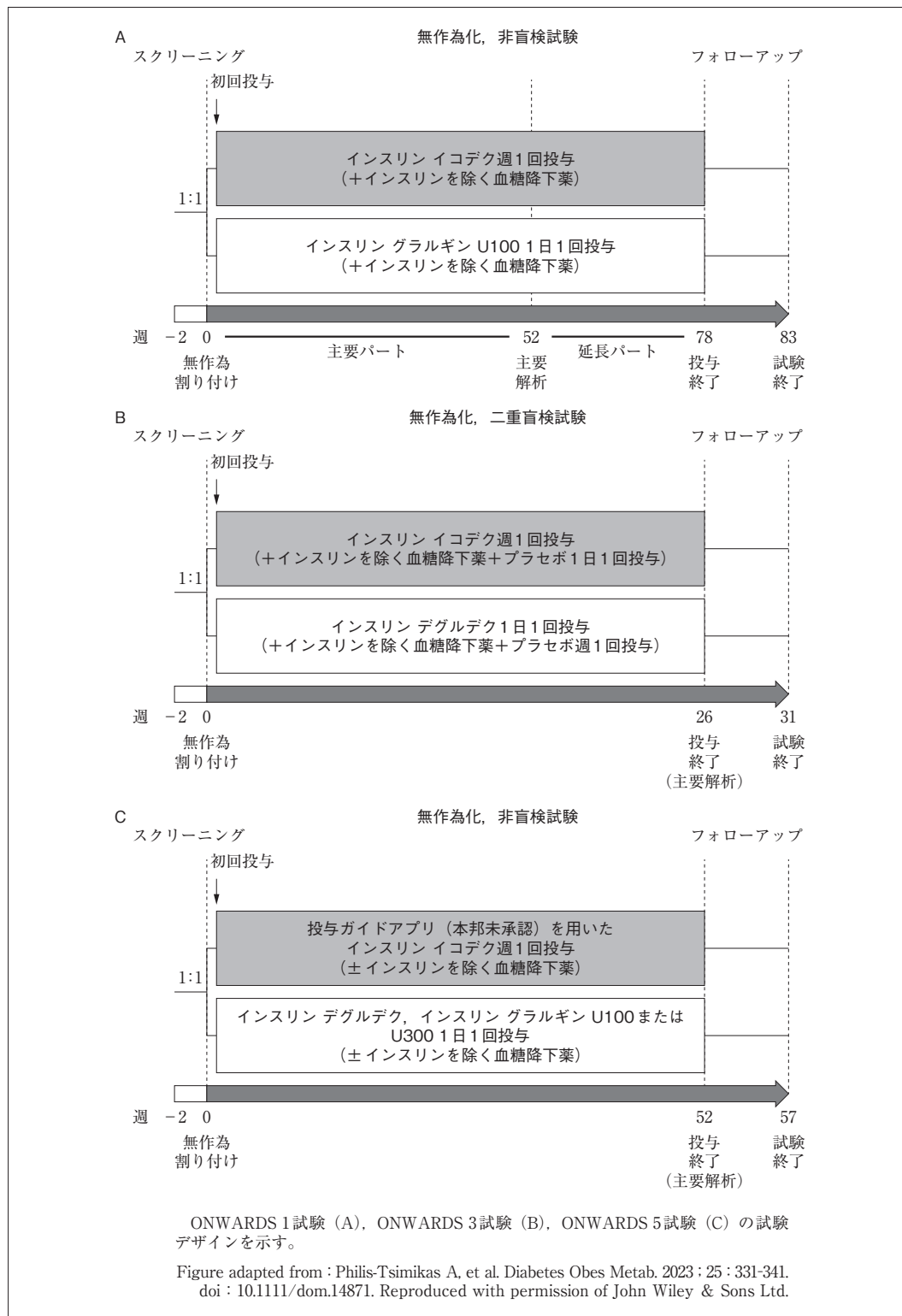


図1 インスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象とするインスリン イコデクの第3相試験の試験デザイン

表2 患者背景 (ONWARDS 1, 3, 5試験)

	ONWARDS 1試験		ONWARDS 3試験		ONWARDS 5試験	
	インスリン イコデク群 (n=492)	インスリン グルルギン U100群 (n=492)	インスリン イコデク群 (n=294)	インスリン デグルデク群 (n=294)	アプリを 用いた インスリン イコデク群 (n=542)	基礎 インスリン アナログ群 (n=543)
男性, n (%)	295 (60.0)	263 (53.5)	185 (62.9)	184 (62.6)	309 (57.0)	313 (57.6)
年齢, 歳, 平均 (S.D.)	59.1 (10.1)	58.9 (9.9)	58 (10)	59 (10)	59.1 (10.8)	59.4 (10.2)
体重, kg, 平均 (S.D.)	85.2 (17.7)	84.3 (17.6)	85.8 (20.1)	83.2 (18.2)	93.2 (22.5)	94.3 (21.5)
BMI, kg/m ² , 平均 (S.D.)	30.0 (4.8)	30.1 (5.1)	29.9 (5.2)	29.2 (5.1)	32.6 (7.0)	33.0 (6.9)
糖尿病罹病期間, 年, 平均 (S.D.) ^a	11.6 (6.7)	11.5 (6.8)	10.5	10.7	11.9 (6.9)	12.0 (7.6)
HbA1c, %, 平均 (S.D.)	8.5 (1.0)	8.4 (1.0)	8.55 (1.11)	8.48 (1.01)	8.96 (1.6)	8.88 (1.5)
空腹時血糖値, mg/dL 平均 (S.D.)	185.3 (49.0)	185.7 (51.7)	187 (54)	176 (46)	NR	NR
スクリーニング時の血糖降下薬, n (%)						
メトホルミン	449 (91.3)	436 (88.6)	266 (90.5)	264 (89.8)	502 (92.6)	496 (91.3)
SU薬	219 (44.5)	227 (46.1)	132 (44.9)	128 (43.5)	209 (38.6)	230 (42.4)
SGLT2阻害薬	187 (38.0)	172 (35.0)	119 (40.5)	95 (32.3)	234 (43.2)	240 (44.2)
DPP-4阻害薬	178 (36.2)	170 (34.6)	76 (25.9)	80 (27.2)	160 (29.5)	146 (26.9)
GLP-1受容体作動薬	83 (16.9)	92 (18.7)	64 (21.8)	48 (16.3)	148 (27.3)	158 (29.1)
チアゾリジン薬	25 (5.1)	24 (4.9)	26 (8.8)	19 (6.5)	22 (4.1)	23 (4.2)
α-グルコシダーゼ阻害薬	23 (4.7)	22 (4.5)	18 (6.1)	20 (6.8)	3 (0.6)	3 (0.6)
グリニド薬	11 (2.2)	15 (3.0)	7 (2.4)	4 (1.4)	2 (0.4)	11 (2.0)

a: ONWARDS 3試験の糖尿病罹病期間は平均 (S.D.) ではなく中央値を示す。

BMI: ボディマス指数, DPP-4: ジペプチジルペプチダーゼ4, GLP-1: グルカゴン様ペプチド-1, NR: 報告なし, S.D.: 標準偏差, SGLT2: ナトリウム依存性グルコース輸送体2, SU: スルホニルウレア

(治療間差の推定値: -0.38, 95%信頼区間: -0.66, -0.09) であった。

3試験すべてにおいて, HbA1c目標 (7.0%未満) を達成した患者の割合は, 対照薬群と比較してインスリン イコデク群で高かった^{9)~11)} (表3)。ONWARDS 1試験において, 投与後52週時および78週時にHbA1c目標 (7.0%未満) を達成した患者の割合は, インスリン グルルギンU100群と比較してインスリン イコデク群で高かった (52週時の推定オッズ比: 1.63, 95%信頼区間: 1.24, 2.14, 78週時の推

定オッズ比: 1.37, 95%信頼区間: 1.04, 1.80)。ONWARDS 3試験において, 26週時にHbA1c目標 (7.0%未満) を達成した患者の割合は, インスリン デグルデク群と比較してインスリン イコデク群で高かった。ONWARDS 5試験において, 52週時にHbA1c目標 (7.0%未満) を達成した患者の割合は, 基礎インスリンアナログ群と比較してアプリを用いたインスリン イコデク群で高かった (推定オッズ比: 1.66, 95%信頼区間: 1.24, 2.21)。さらに, 3試験すべてにおいて, 投与期間の最後の12週

表3 主要な結果 (ONWARDS 1, 3, 5試験)

	ONWARDS 1試験		ONWARDS 3試験		ONWARDS 5試験	
	インスリン イコデク群 (n = 492)	インスリン デラルギン U100群 (n = 492)	インスリン イコデク群 (n = 294)	インスリン デラルギン U100群 (n = 294)	アプリを用いた インスリン イコデク群 (n = 542)	基礎インスリン アナログ群 (n = 543)
ベースライン時のHbA1c平均値, %	8.50	8.44	8.6	8.5	8.96	8.88
投与終了時のHbA1c平均値, %	52週 : 6.93 78週 : 6.92	52週 : 7.12 78週 : 7.03	26週 : 7.0	26週 : 7.2	52週 : 7.24	52週 : 7.61
ベースラインから投与終了時までのHbA1c変化量, %	52週 : -1.55 78週 : -1.55	52週 : -1.35 78週 : -1.44	26週 : -1.6	26週 : -1.4	52週 : -1.68	52週 : -1.31
ETD [95%信頼区間]	52週 : -0.19 [-0.36, -0.03] p<0.001* ; p=0.02** 78週 : -0.11 [-0.22, 0.00] p=0.05		26週 : -0.2 [-0.3, -0.1] p<0.001* ; p=0.002**		52週 : -0.38 [-0.66, -0.09] p<0.001* ; p=0.009**	
HbA1c目標 (7.0%未満) を達成した患者の割合, %	52週 : 57.6 78週 : 56.8	52週 : 45.4 78週 : 49.1	26週 : 56.8	26週 : 41.6	52週 : 47	52週 : 35
EOR [95%信頼区間]	52週 : 1.63 [1.24, 2.14] 78週 : 1.37 [1.04, 1.80]		-		52週 : 1.66 [1.24, 2.21]	
投与期間の最後の12週間に重大または臨床的に問題となる低血糖を発現せずにHbA1c目標 (7.0%未満) を達成した患者の割合 ^a , %	52週 : 52.6 78週 : 54.5	52週 : 42.6 78週 : 46.4	26週 : 52.1	26週 : 39.9	52週 : 41	52週 : 32
EOR [95%信頼区間]	52週 : 1.49 [1.15, 1.94] 78週 : 1.38 [1.06, 1.80]		-		52週 : 1.47 [1.13, 1.92]	
ベースライン時の空腹時血糖値の平均値, mg/dL	185.31	185.71	187	176	-	-
投与終了時の空腹時血糖値の平均値, mg/dL	52週 : 125.19 78週 : 125.68	52週 : 125.43 78週 : 126.42	26週 : 127	26週 : 127	-	-

ベースラインから投与終了時までの空腹時血糖値の 変化量, mg/dL	52週 : -60.32 78週 : -59.83	52週 : -60.08 78週 : -59.09	26週 : -54	26週 : -54	-
ETD [95%信頼区間]	52週 : -0.24 [-4.89, 4.41] 78週 : -0.74 [-5.66, 4.17]		26週 : 0 [-6, 5]		-
ベースライン時の体重の平均値, kg	85.17	84.31	85.8	83.2	93.21
投与終了時の体重の平均値, kg	52週 : 87.03 78週 : 86.95	52週 : 86.57 78週 : 86.31	26週 : 87.3	26週 : 86.8	96.05
ベースラインから投与終了時までの体重の変化量, kg	52週 : 2.29 78週 : 2.22	52週 : 1.83 78週 : 1.58	26週 : 2.8	26週 : 2.3	2.28
ETD [95%信頼区間]	52週 : 0.46 [-0.12, 1.04] 78週 : 0.64 [-0.02, 1.30]		26週 : 0.46 [-0.19, 1.10]		0.83 [-0.37, 2.02]

* : 対照薬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%) が検証された。

** : インスリン イコデク群と対照薬群に統計的な有意差が認められた。HbA1cの変化量は、多重補完法により欠測データを補完後、ベースラインのHbA1cを共変量とする共分散分析を用いて解析した。

a : 臨床的に問題となる低血糖は<54 mg/dL、重大な低血糖は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を指す。

ETD : 治療間差の推定値, EOR : 推定オッズ比

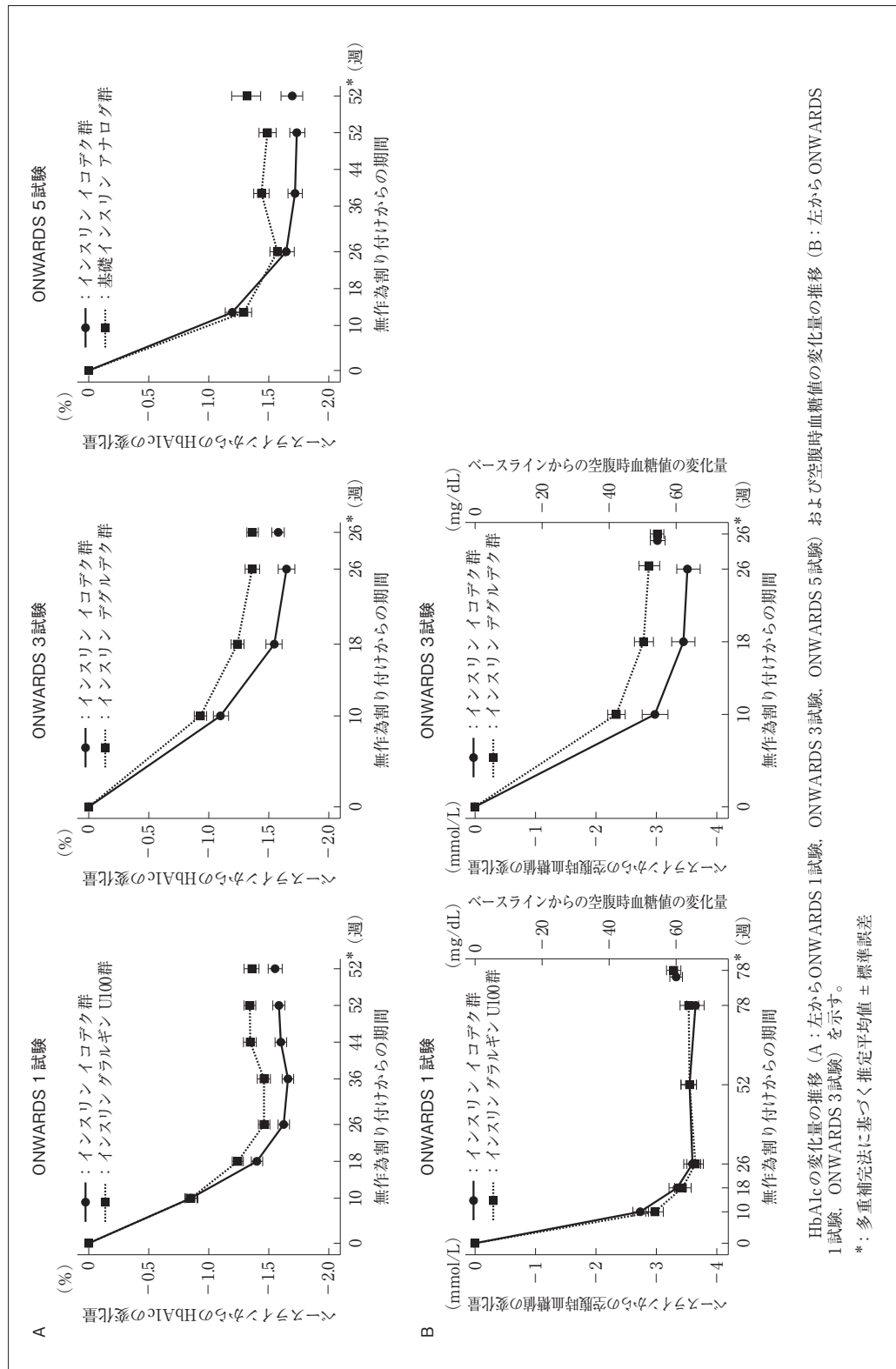


図2 インスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象とするインスリン イコデクの第3相試験の主要な結果

間で重大または臨床的に問題となる低血糖を
発現せずにHbA1c目標（7.0%未満）を達成し
た患者の割合も、対照薬群と比較してインス
リン イコデク群で高かった（表3）。

一方、空腹時血糖値はインスリン イコデク
群と対照薬群の両群で低下し、ONWARDS 1
試験の52週時および78週時、ONWARDS 3
試験の26週時に、ベースラインからの変化量
について投与群間に有意差は認められなかつ
た⁹⁾¹⁰⁾（表3、図2-B）。すなわち、空腹時血糖
値の測定値のみでは、インスリン イコデク
週1回投与の血糖降下作用を十分に評価でき
ない可能性が示唆された。

また3試験において、インスリン イコデク
群および対照薬群の両方で投与期間中に約
1.5～3kgの体重増加を認めたが、ベースライ
ンからの体重変化量について両群間に有意差
を認めなかった（表3）。

5. 3試験におけるインスリン イコデク週1回 投与の安全性

3試験においてインスリン イコデクに関
連した新たな安全性の懸念は確認されなかつ
た^{9)~11)}。有害事象および重篤な有害事象を発
現した患者の割合は、ONWARDS 1試験のイン
スリン イコデク群では80.7%と13.0%、イン
スリン グラルギン U100群では79.1%と14.4%、
ONWARDS 3試験のインスリン イコデク群
では60.4%と5.1%、インスリン デグルデク
群では56.8%と5.1%、ONWARDS 5試験の
アプリを用いたインスリン イコデク群では
51.5%と8.3%、基礎インスリンアナログ群で
は50.2%と10.6%であった（表4）。死亡例の
うち、ONWARDS 1試験のインスリン グラル
ギン U100群の1例（死亡の原因不明）を除
き、インスリン治療との因果関係は否定的で
あった。

臨床的に問題となる低血糖（<54mg/dL）
を発現した患者の割合は、ONWARDS 1試験
（ベースラインから投与後83週まで）のイン
スリン イコデク群では12.4%、インスリン グ

ラルギン U100群では13.4%、ONWARDS 3
試験（ベースラインから投与後31週まで）の
インスリン イコデク群では8.9%、インスリ
ン デグルデク群では5.8%、ONWARDS 5試験
（ベースラインから投与後57週まで）のアプリ
を用いたインスリン イコデク群では11.8%、
基礎インスリンアナログ群では7.8%であつ
た（表4）^{9)~11)}。重大な低血糖（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）の発現は稀であり、ONWARDS 1
試験のインスリン イコデク群では1例1件、
インスリン グラルギン U100群では6例7件、
ONWARDS 3試験のインスリン イコデク群
では0例、インスリン デグルデク群では2例
2件、ONWARDS 5試験のアプリを用いたイン
スリン イコデク群では0例、基礎インスリ
ンアナログ群では4例5件報告された。重大
または臨床的に問題となる低血糖の患者あた
りの年間発現件数は、3つの試験のいずれの群
においても1件/人・年未満と低値であった。

6. 3試験におけるインスリン投与量

ONWARDS 1, 3試験のインスリン イコデク
と対照薬の投与量およびONWARDS 5試験
の基礎インスリンアナログの投与量は医師に
よって調節されたが、ONWARDS 5試験のイン
スリン イコデクの投与量はアプリによって
決定された^{9)~11)}。ONWARDS 5試験において
のみ、投与期間の最後の2週間のインスリン イ
コデクの投与量が対照薬の投与量よりも有意
に多くなっており、アプリによって投与量が
十分に増量されたことが示唆された（治療間
比の推定値：1.22, 95%信頼区間：1.12, 1.33）¹¹⁾
（表5）。

7. ONWARDS 1試験におけるCGMパラメータ

ONWARDS 1試験における投与後48～52週
および74～78週のCGMパラメータを表6に示
す⁹⁾。投与後48～52週のTIR（Time in Range：
血糖70～180mg/dL）は、インスリン イコデ
ク群で71.9%（1日あたり約17時間15分に相
当）、インスリン グラルギン U100群で66.9%

表4 安全性の概要 (ONWARDS 1, 3, 5試験)

	ONWARDS 1試験		ONWARDS 3試験		ONWARDS 5試験	
	インスリン イコデク群 (n=492)	インスリン グルルギン U100群 (n=492)	インスリン イコデク群 (n=293)	インスリン デグルデク群 (n=294)	アプリを 用いた インスリン イコデク群 (n=542)	基礎 インスリン アナログ群 (n=538)
有害事象, n (%)	0~78週 : 397 (80.7)	0~78週 : 389 (79.1)	0~31週 : 177 (60.4)	0~31週 : 167 (56.8)	0~57週 : 279 (51.5)	0~57週 : 270 (50.2)
重篤な有害事象, n (%)	0~78週 : 64 (13.0)	0~78週 : 71 (14.4)	0~31週 : 15 (5.1)	0~31週 : 15 (5.1)	0~57週 : 45 (8.3)	0~57週 : 57 (10.6)
死亡, n (%)	0~78週 : 5 (1.0)	0~78週 : 4 (0.8)	0~31週 : 2 (0.7)	0~31週 : 1 (0.3)	0~57週 : 3 (0.6)	0~57週 : 7 (1.3)
臨床的に問題となる低血糖 ^a , n (%)	0~83週 : 61 (12.4)	0~83週 : 66 (13.4)	0~31週 : 26 (8.9)	0~31週 : 17 (5.8)	0~57週 : 64 (11.8)	0~57週 : 42 (7.8)
重大な低血糖 ^b , n (%)	0~83週 : 1 (0.2)	0~83週 : 6 (1.2)	0~31週 : 0 (0.0)	0~31週 : 2 (0.7)	0~57週 : 0 (0.0)	0~57週 : 4 (0.7)
重大または臨床的に問題となる 低血糖の患者あたりの年間発現 件数 ^{a,b} , 件/人・年	0~83週 : 0.30	0~83週 : 0.16	0~31週 : 0.31	0~31週 : 0.15	0~57週 : 0.19	0~57週 : 0.14

a : 臨床的に問題となる低血糖は<54mg/dLを指す。

b : 重大な低血糖は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を指す。

表5 インスリン投与量 (ONWARDS 1, 3, 5試験)

	ONWARDS 1試験		ONWARDS 3試験		ONWARDS 5試験	
	インスリン イコデク群 (n=492)	インスリン グルルギン U100群 (n=492)	インスリン イコデク群 (n=294)	インスリン デグルデク群 (n=294)	アプリを 用いた インスリン イコデク群 (n=542)	基礎 インスリン アナログ群 (n=543)
投与期間の最後の2週間における 1週間あたりの平均インスリン 投与量, 単位/週	50~52週 : 214 76~78週 : 224	50~52週 : 222 76~78週 : 234	24~26週 : 204	24~26週 : 187	50~52週 : 227	50~52週 : 185
ETR [95%信頼区間]	50~52週:0.96 [0.89, 1.05] 76~78週:0.96 [0.87, 1.04]		24~26週:1.10 [0.98, 1.22]		50~52週:1.22 [1.12, 1.33]	
投与期間の最後の2週間における 1週間あたりの平均インスリン 投与量, 単位/kg	50~52週 : 2.5 76~78週 : 2.6	50~52週 : 2.6 76~78週 : 2.8	24~26週 : 2.4	24~26週 : 2.2	—	—
ETR [95%信頼区間]	50~52週:0.95 [0.88, 1.03] 76~78週:0.95 [0.87, 1.03]		—		50~52週:1.24 [1.14, 1.34]	

ETR : 治療間比の推定値

表6 CGMパラメータ (ONWARDS 1試験)

	ONWARDS 1試験	
	インスリン イコデク群 (n=492)	インスリン グラルギンU100群 (n=492)
TIR (70~180mg/dL), %	48~52週 : 71.9 74~78週 : 70.2	48~52週 : 66.9 74~78週 : 64.8
ETD [95%信頼区間]	48~52週 : 4.27 [-1.92, 6.62], p<0.001 74~78週 : 4.41 [-1.92, 6.90], p<0.001	
TAR (>180mg/dL), %	48~52週 : 26.9 74~78週 : 29.6	48~52週 : 32.3 74~78週 : 34.2
ETD [95%信頼区間]	48~52週 : -4.58 [-6.99, -2.17] 74~78週 : -4.65 [-7.20, -2.10]	
TBR (<54mg/dL), %	48~52週 : 0.3 74~78週 : 0.3	48~52週 : 0.2 74~78週 : 0.2
ETR [95%信頼区間]	48~52週 : 1.27 [0.94, 1.71], p=0.11 74~78週 : 1.20 [0.89, 1.61], p=0.23	

CGM : 持続血糖測定, ETD : 治療間差の推定値, ETR : 治療間比の推定値, TAR : Time above Range, TBR : Time below Range, TIR : Time in Range

(1日あたり約16時間3分に相当)であり、インスリン イコデク群で高かった。投与後74~78週のTIRも同様にインスリン イコデク群でインスリン グラルギン U100群よりも高かった。国際的に推奨されているCGM目標であるTIR>70%¹⁷⁾は、インスリン イコデク群においてのみ達成された。投与後48~52週および74~78週において、TAR (Time above Range : 血糖>180mg/dL)はインスリン イコデク群で低く、TBR (Time below Range : 血糖<54mg/dL)は両群間に有意差を認めなかった。

8. ONWARDS 5試験における患者報告アウトカム

ONWARDS 5試験におけるDTSQの総スコアおよびTRIM-Dの治療遵守に関するドメインのスコアを表7に示す¹¹⁾。ベースラインから投与終了時までのDTSQの総スコアの変化量および投与終了時のTRIM-Dの治療遵守に関するドメインのスコアの推定平均は、アプリを用いたインスリン イコデク群で基礎インスリンアナログ群よりも高かった。

実臨床でインスリン イコデクを投与する際の留意点

従来の1日1回製剤は年間365回の注射が必要とされるが、週1回製剤では年間約52回まで減らすことができる。米国で実施された2型糖尿病患者および医療従事者を対象とするアンケート調査では、参加者の約90%が従来の基礎インスリンよりも週1回投与の基礎インスリンを好むと回答した¹⁸⁾。また米国で実施された薬物治療中の2型糖尿病患者を対象としたアンケート調査では、週1回の血糖降下薬に対する肯定的な回答が得られ、特に現在注射製剤による治療を受けている患者において週1回の血糖降下薬を肯定する傾向が強かった¹⁹⁾。さらにONWARDS 5試験において、インスリン イコデク (アプリ併用) が従来の基礎インスリンアナログよりも患者満足度および治療遵守を改善する可能性が示唆された¹¹⁾。このように、インスリン イコデクは2型糖尿病患者の治療負担を減らし、血糖コントロールを改善することが期待される薬剤である。

表7 患者報告アウトカム (ONWARDS 5試験)

	ONWARDS 5試験	
	アプリを用いた インスリン イコデク群 (n = 542)	基礎インスリンアナログ群 (n = 543)
ベースライン時のDTSQの総スコアの平均	26.15	26.77
投与終了時のDTSQの総スコアの推定平均 [95%信頼区間]	52週 : 31.13 [30.65, 31.62]	52週 : 30.35 [29.87, 30.84]
ベースラインから投与終了時までの DTSQの総スコアの変化量 [95%信頼区間]	52週 : 4.68 [4.20, 5.16]	52週 : 3.90 [3.41, 4.38]
ETD [95%信頼区間]	52週 : 0.78 [0.10, 1.47]	
投与終了時のTRIM-Dの治療遵守に関する ドメインのスコアの推定平均 [95%信頼区間]	52週 : 90.42 [89.17, 91.67]	52週 : 87.37 [86.12, 88.62]
ETD [95%信頼区間]	52週 : 3.04 [1.28, 4.81]	

ETD : 治療間差の推定値, DTSQ : 糖尿病治療満足度質問票, TRIM-D : Treatment Related Impact Measure for Diabetes

しかし、実臨床での使用にあたっては、患者の状態、開始用量、投与タイミング、低血糖のリスク等を十分に考慮する必要がある。

インスリン イコデクの添付文書には、「本剤の作用特性と患者の状態に留意し、患者の状態が本剤の製剤的特徴に適する場合に投与すること」、基礎インスリンの投与を受けていない患者では「本剤開始時の投与量は70単位以下を目安とし、低用量からの投与を考慮するなど慎重に投与を開始すること」と記載されている⁸⁾。70単位/週はONWARDS 1, 3, 5試験で使用された開始用量と同じである^{9)~11)}。また、他の基礎インスリン製剤からの切り替え時には、それまでの1日総投与量の7倍に相当する単位数を目安とするが、定常状態に至るまでの時間を短縮する目的で、初回投与時のみ1.5倍に増量して投与することが推奨されている⁸⁾。

血糖モニタリングについては「本剤の投与開始時及びその後血糖コントロールが安定するまでの間は血糖モニタリングを十分に行うこと」、投与のタイミングについては「同一曜

日に投与させること」「投与を忘れた場合は、気づいた時点で直ちに投与し、次の投与は4日間以上の間隔をあけて開始すること。その後は、新たな開始日と同一曜日に週1回投与し、血糖モニタリングを十分に行うこと」と記載されている⁸⁾。

低血糖のリスクについては「低血糖に関する注意について、その対処法も含め患者及びその家族に十分徹底させること」、さらに高齢者では「患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。生理機能が低下していることが多く、低血糖が発現しやすい」と記載されている⁸⁾。高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会が作成した「高齢者における週1回持効型溶解インスリン製剤使用についてのRecommendation」には、自己注射が困難な高齢患者においても家族や医療従事者による週1回投与により血糖管理が可能になる一方で、投与調節の柔軟性には制限があり、一部の患者においては低血糖が重篤化する可能性がある²⁰⁾と記載されている。低血糖リスク軽減のためには、適切

な治療目標の設定、適切なタイミングでの血糖モニタリングの実施、低血糖症状が再発・遷延する可能性、他の基礎インスリン製剤からの切り替え時の初回投与量を増量しないという選択肢（添付文書では初回投与時のみ維持量の1.5倍に増量することが推奨されている⁸⁾）等に留意する必要がある²⁰⁾。

結 論

インスリン治療歴のない2型糖尿病患者を対象とする3つの第3相試験（ONWARDS 1, 3, 5試験）において、インスリン イコデク週1回投与は高い有効性および忍容性を示した。CGMやアプリ（国内未承認）などのツールを用いることで、注射実施率の向上や投与量の最適化につながる可能性も示唆された。インスリン イコデクは注射回数の減少により患者の治療負担を減らし、従来の1日1回型基礎インスリン製剤に代わる糖尿病治療の新たな選択肢となることが期待されるが、実臨床で高齢者等の低血糖のリスクの高い患者に投与する際には十分な注意が必要である。

利益相反

門脇 孝には開示すべき利益相反関係にある企業として、日本イーライリリー、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノボ ノルディスク ファーマ、MSD、サノフィ、アステラス製薬、アボットジャパン、帝人ファーマ、興和、テルモ、田辺三菱製薬、住友ファーマ、大正製薬、小野薬品工業、富士フイルム富山化学、朝日生命保険がある。山内敏正には開示すべき利益相反関係にある企業として、日本イーライリリー、日本ベーリンガーインゲルハイム、ノボ ノルディスク ファーマ、MSD、サノフィ、アステラス製薬、アボットジャパン、帝人ファーマ、興和、テルモ、田辺三菱製薬、住友ファーマ、大正製薬、小野薬品工業、富士フイルム富山化学、アストラゼネカ、第一三共、日本メドトロニック、パイエル薬品、アークレイマーケティング、アムジェン、ヴィ

アトリス製薬、ニプロ、日東紡績、メドミライ、朝日生命保険がある。

本稿で概要を紹介したONWARDS 1, 3, 5試験はNovo Nordisk（バウスベア、デンマーク）の資金提供を受けて実施された。本稿はOxford PharmaGenesis社（オックスフォード、イギリス）、株式会社インターサイエンス社（大阪、日本）、株式会社サン・フレア（東京、日本）によるメディカルライティング支援を受け、その費用はNovo Nordiskおよびノボ ノルディスク ファーマ（東京、日本）が負担した。

引 用 文 献

- 1) World Health Organization. Diabetes - Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (2026年3月6日閲覧)
- 2) e-Stat 政府統計の総合窓口. 患者調査 令和5年 患者調査 全国編. 第159表 総患者数, 性・年齢階級 (5歳)×傷病小分類. <https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0004026065> (2026年3月6日閲覧)
- 3) 厚生労働省. 令和5年 国民健康・栄養調査結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001338334.pdf> (2026年3月6日閲覧)
- 4) 坊内良太郎, 近藤龍也, 太田康晴ほか: 日本糖尿病学会コンセンサスステートメント策定に関する委員会. 2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム (第2版). 糖尿病 2023 ; 66 : 715-733.
- 5) Chun J, Strong J, Urquhart S. Insulin Initiation and Titration in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr.* 2019 ; 32 : 104-111.
- 6) Harashima SI, Nishimura A, Inagaki N. Attitudes of patients and physicians to insulin therapy in Japan : an analysis of the Global Attitude of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 ; 18 : 5-11.
- 7) 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** : e002301.
- 8) ノボ ノルディスク ファーマ株式会社. アウイクリ®注フレックスタッチ®総量300単位, 700単位 添付文書, 2025年12月改訂 (第4版).
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/2492424> (2026年3月6日閲覧)
- 9) Rosenstock J, Bain SC, Gowda A, et al. Weekly Icodec versus Daily Glargine U100 in Type 2 Diabetes without Previous Insulin. *N Engl J Med*. 2023 ; **389** : 297-308.
- 10) Lingvay I, Asong M, Desouza C, et al. Once-Weekly Insulin Icodec vs Once-Daily Insulin Degludec in Adults With Insulin-Naive Type 2 Diabetes : The ONWARDS 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 ; **330** : 228-237.
- 11) Bajaj HS, Aberle J, Davies M, et al. Once-Weekly Insulin Icodec With Dosing Guide App Versus Once-Daily Basal Insulin Analogues in Insulin-Naive Type 2 Diabetes (ONWARDS 5) : A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2023 ; **176** : 1476-1485.
- 12) 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** : 414-425.
- 13) 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** : 1929-1940.
- 14) Russell-Jones D, Babazono T, Cailleateau R, 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 ; **402** : 1636-1647.
- 15) Bradley C, Plowright R, Stewart J, et al. The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change version (DTSQc) evaluated in insulin glargine trials shows greater responsiveness to improvements than the original DTSQ. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 ; **5** : 57.
- 16) Brod M, Hammer M, Christensen T, et al. Understanding and assessing the impact of treatment in diabetes : the Treatment-Related Impact Measures for Diabetes and Devices (TRIM-Diabetes and TRIM-Diabetes Device). *Health Qual Life Outcomes*. 2009 ; **7** : 83.
- 17) 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** : 1593-1603.
- 18) Kerr D, Rajpura JR, Namvar T. Evaluating Patient and Provider Preferences for a Once-Weekly Basal Insulin in Adults with Type 2 Diabetes. *Patient Prefer Adherence*. 2024 ; **18** : 411-424.
- 19) Polonsky WH, Fisher L, Hessler D, et al. Patient perspectives on once-weekly medications for diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2011 ; **13** : 144-149.
- 20) 高齢者糖尿病の治療向上のための日本糖尿病学会と日本老年医学会の合同委員会. 高齢者における週1回持続型溶解インスリン製剤使用についての Recommendation.
<https://www.jds.or.jp/uploads/files/recommendation/icodec.pdf> (2026年3月6日閲覧)

**Efficacy and Safety of Once-weekly Basal Insulin Icodec in Patients
with Type 2 Diabetes without Previous Insulin :
Insights from the Phase 3 ONWARDS 1, 3 and 5 Trials**

Takashi Kadowaki¹ and Toshimasa Yamauchi²

1 : *Toranomon Hospital, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Association,
Tokyo, Japan*

2 : *Department of Diabetes and Metabolic Diseases, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo,
Tokyo, Japan*

Corresponding author : Takashi Kadowaki

Toranomon Hospital, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Association

2-2-2 Toranomon, Minato, Tokyo 105-8470, Japan

Tel : +81-3-3588-1111 (ext. 3600) E-mail : t-kadowaki@toranomon.kkr.or.jp

Abstract

Once-weekly long-acting insulin icodec is a promising novel treatment option for patients with diabetes that could be an alternative to existing once-daily basal insulin injections. In three phase 3 clinical trials targeting adults with insulin-naïve type 2 diabetes (ONWARDS 1, 3, and 5 trials), once-weekly icodec demonstrated non-inferiority to once-daily comparators in HbA1c reduction from baseline (the primary endpoint). Once-weekly icodec was well-tolerated, with a rate of combined clinically significant or severe hypoglycemia of less than 1 event per patient-year of exposure. While insulin icodec could lower the treatment burden of patients with type 2 diabetes by reducing the number of injections, patients at high risk of hypoglycemia should be treated with careful consideration regarding the starting dose, injection timing, and glucose monitoring. Older patients should be treated with caution in accordance with the “Recommendation on the use of once-weekly long-acting insulin in older patients.”

(受理日 : 2026 年 3 月 31 日)