

リベルサス錠に関する費用対効果評価
[第 1.0 版]

ノボノルディスクファーマ株式会社

2021 年 8 月 11 日

本資料の無断転載はご遠慮ください

【目次】

0. 要旨	9
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質	15
1.1 名称	15
1.2 保険償還価格	15
1.3 治療効果のメカニズム	15
1.4 対象疾患	18
1.5 使用方法等	18
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ	18
1.6.1 糖尿病におけるアンメット・メディカル・ニーズ	18
1.6.2 日本の治療ガイドライン	19
1.6.3 本剤の臨床的位置づけ	22
1.6.4 費用対効果評価に用いた PIONEER 試験	23
1.6.5 その他の支持的な臨床試験データ:	34
1.6.6 リアルワールドエビデンス	37
1.7 主な有害事象	38
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果	38
1.8.1 評価状況の一覧	39
1.8.2 各国における費用対効果評価の詳細	40
2. 費用効果分析における分析条件の設定	43
2.1 分析対象とする集団	43
2.2 比較対照	43
2.3 分析の立場と費用の範囲	44
2.4 効果指標	44
2.5 分析期間	45
2.6 割引率	45
2.7 分析条件の設定の要約	45
3. 追加的有効性及び安全性	46
3.1 クリニカルクエスチョン	46
3.2 システマティックレビュー	47
3.2.1 関連した試験報告の特定及び選択	47
3.2.2 データソース	47
3.2.3 システマティックレビューの試験選択基準	49
3.2.4 試験の特定方法	50

3.2.5	データ抽出	50
3.2.6	試験の質	51
3.2.7	特定された試験	51
3.3	クリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]	53
3.4	システマティックレビュー (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]	53
3.5	既存データの再解析	53
3.6	メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]	53
3.7	間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]	53
3.7.1	スコープ	53
3.7.2	選択された試験	54
3.7.3	基本分析と頑健性の確認のためのエビデンスのネットワーク	55
3.7.4	ネットワークメタアナリシスに含めた試験データの概要	58
3.7.5	試験の不均一性の評価	77
3.7.6	ネットワークメタアナリシスの結果	83
3.7.7	ネットワークメタアナリシス まとめ	95
3.7.8	NMA の結論	97
3.8	追加的有用性の有無に関する評価	97
4.	分析方法の詳細	101
4.1.	分析方法	101
4.1.1	費用対効果の算出方法	101
4.1.2	モデルで使用した仮定	103
4.2	分析で使用したパラメータ	105
4.2.1	有効性・安全性等のパラメータの詳細	111
4.2.2	QOL 値の詳細	116
4.2.3	費用パラメータの詳細	118
5.	分析結果	127
5.1	基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果	127
5.1.1	基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	127
5.1.2	感度分析	130
5.1.3	分析の妥当性の検討	141
5.1.4	分析結果の解釈	142
5.1.5	価格調整率の重み [該当する場合のみ]	143
5.1.6	価格の引き上げ [該当する場合のみ]	144
5.2	公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]	158

5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]	159
6. 再分析用のデータ	160
7. 実施体制	161
8. 参考文献	162
9. 別添	172
別添 A: Literature search: search strategies	172
別添 B: NMA quality assessment	180
別添 C: Studies identified in the SLR	182
別添 D: Studies identified in the SLR included/excluded from NMA	186
別添 E: List of studies excluded from NMA based on full publication	190
別添 F: Study designs and baseline characteristics of trials included in the NMA	210
別添 G: NMA absolute treatment effect results	214
別添 H: NMA treatment effect results matrices	217
別添 I: NMA sensitivity analyses	224
Sensitivity analysis to include East Asian population studies (Han 2018, Lu 2016, Yang 2016)	224
別添 J: NMA statistical methods	251
Continuous outcomes	251
Dichotomous outcomes	253
Fixed vs. random effects	255
別添 K: NMA technical resources	256
Statistical software	256
Bucher analysis	256
Zero events	257
別添 L: Interpretation of NMA results	258
Estimates of treatment effect and credible intervals	258
別添 M: Calculation of cost-effectiveness	259
Model user guide and technical report	259
Model overview	261
Data used in the model	263
Parameter uncertainty applied in the probabilistic sensitivity analysis	279
Incremental cost, incremental effect, and incremental-cost effectiveness ratio in base-case analysis	286

Sensitivity analysis.....	287
別添 N: Disease and procedure codes of T2DM comorbidities	288
Coronary Heart Disease (CHD).....	288
Stroke.....	289
Amputation	289
Myocardial Infarction (MI)	289
Chronic Heart Failure (CHF)	289
Retinopathy	290
Overt nephropathy.....	290
End Stage Renal Disease (ESRD).....	290
Hemodialysis.....	291
Hyperglycemia.....	292

略語一覧

略語	正式名(英語、日本語)
ACR	Albumin/creatinine ratio アルブミン/クレアチニン比
ADA	American Diabetes Association 米国糖尿病学会
AE	Adverse event 有害事象
AMNOG	Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz 医療品市場再編法
BMI	Body mass index ボディマス指数
C2H	Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health 保健医療経済評価研究センター
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health カナダ医薬品・医療機器審査機構
CEA	Cost-effectiveness analysis 費用効果分析
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve 費用効果受容曲線
CEM	Cost-effectiveness model 費用対効果モデル
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHD	Coronary heart disease 冠状動脈性心疾患
CI	Confidence interval 信頼区間
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CrI	Credible interval 信用区間
CV	Cardiovascular 心血管系
CVOT	Cardiovascular Outcome Trial 心血管アウトカム試験
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DET	Data extraction table データ抽出表
DIC	Deviance information criterion 逸脱度情報量規準
DPP-4i	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor ジペプチジルペプチダーゼ 4 阻害薬
DSU	Decision Support Unit
DTR-QOL	Diabetes Therapy-Related Quality of Life 糖尿病関連 QOL
EASD	European Association for the Study of Diabetes 欧州糖尿病学会
EQ-5D	EuroQoL-5 dimension
EQ-5D-5L	EuroQoL-5 dimension-5 level
ESRD	End stage renal disease 末期腎不全
ETD	Estimated Treatment Difference 推定治療差
FAS	Full Analysis Set 最大の解析対象集団
FE	Fixed effects 固定効果
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss ドイツ連邦合同委員会
GLP-1	Glucagon-like peptide-1 グルカゴン様ペプチド-1
GLP-1 RA	Glucagon-like peptide-1 receptor agonist グルカゴン様ペプチド-1 受容体作動薬
HAS	Haute Autorité de Santé 高等保健機構
HbA1c	Glycated hemoglobin ヘモグロビン A1c
HDL	High-density lipoprotein 高密度リポタンパク質
HDL-C	High-density lipoprotein cholesterol 高密度リポタンパク質コレステロール
HTA	Health Technology Assessment 医療技術評価
HRQoL	Health-related quality of life 健康関連 QOL
ICER	Incremental Cost Effectiveness Ratio 増分費用効果比

ICHUSHI	Igaku Chuo Zasshi 医学中央雑誌
IDF	International Diabetes Federation 国際糖尿病連合
INESSS	Institut national d'excellence en santé et services sociaux
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 国際医薬経済アウトカム研究学会
JAMA	Journal of American Medical Association 米国医師会雑誌
JDS	Japan Diabetes Society 日本糖尿病学会
JJRE	JJ risk engine JJリスクエンジン
LTPA	Leisure-time physical activity 余暇時の身体活動
MACE	Major cardiovascular events 主要な心血管イベント
MeSH	Medical Subject Headin 医学標名項目表
MET	Metformin メトホルミン
METs	Metabolic equivalent 代謝当量
MHLW	Ministry of Health, Labour and Welfare 厚生労働省
MI	Myocardial infarction 心筋梗塞
N/A	Not applicable 該当なし
NHS EED	NHS Economic Evaluation Database
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis ネットワークメタアナリシス
OAD	Oral antidiabetic drug 経口抗糖尿病薬
OR	Odds ratio オッズ比
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PICOS	Population, interventions, comparisons, outcomes, and study design 対象集団、介入、比較、アウトカム、試験デザイン
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency 医薬品医療機器総合機構
PSA	Probabilistic sensitivity analysis 確率的感度分析
PVD	Peripheral vascular disease 末梢血管疾患
PYE	Patient-years of exposure 曝露量の患者年
QALY	Quality adjusted life year 質調整生存年
QD	Once daily 1日1回
QOL	Quality of life 生活の質
QW	Once weekly 週1回
RCT	Randomised controlled trial ランダム化比較対照試験
RE	Random effects ランダム効果
SBP	Systolic blood pressure 収縮期血圧
s.c.	Subcutaneous 皮下
SD	Standard deviation 標準偏差
SEM	Standard error 標準誤差
SGLT-2i	Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor ナトリウム・グルコース共輸送体 2阻害薬
SLR	Systematic literature review システマティック文献レビュー
SMC	Scottish Medicines Consortium
SNAC	Sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl) amino] caprylate サルカプロザートナ トリウム

SU	Sulfonylurea スルホニル尿素
T2DM	Type 2 diabetes mellitus 2 型糖尿病
TEAE	Treatment-emergent adverse event 治験薬投与下に発現した有害事象
TSD	Technical support document 技術支援資料
TTO	Time trade-off
TZD	Thiazolidinedione チアゾリジンジオン
UKPDS	UK Prospective Diabetes Study
VBA	Visual Basic for Applications
WTP	Willingness to pay 支払意思額
α -GI	alpha-glucosidase inhibitor α -グルコシダーゼ阻害剤

0. 要旨

<p>評価対象技術の名称 [1.1]</p>	<p>販売名: リベルサス錠 一般的名称: セマグルチド(遺伝子組換え)</p>																					
<p>他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8]</p>	<p>他国の HTA 機関における評価結果の概要:</p> <table border="1" data-bbox="363 454 1487 1258"> <thead> <tr> <th>国名</th> <th>機関名</th> <th>評価結果の有無</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">イギリス</td> <td>NICE</td> <td>HTA 評価要求なし</td> </tr> <tr> <td>SMC</td> <td>条件付き推奨 他の GLP-1 受容体作動薬に代わる選択肢として、他の経口糖尿病治療薬に追加して用いるか、あるいは基礎インスリン療法に追加して用いることを推奨する。</td> </tr> <tr> <td>フランス</td> <td>HAS</td> <td>Insufficient SMR</td> </tr> <tr> <td>ドイツ</td> <td>IQWiG /GBA</td> <td>早期ベネフィット評価完了: No additional benefit AMNOG による手続きを実施中</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">カナダ</td> <td rowspan="2">CADTH/ INESSS</td> <td>CADTH 条件付き推奨: 以下のいずれかにおいて、成人 2 型糖尿病患者の追加治療として用いる。 <ul style="list-style-type: none"> メトホルミンで血糖コントロール不十分な患者に対しメトホルミンに追加して用いる。 その他の糖尿病薬に追加して用いる。 </td> </tr> <tr> <td>INESSS SU 剤に禁忌、不耐容、無効の 2 型糖尿病患者に対するメトホルミンとの併用治療として、保険適用を推奨する。</td> </tr> <tr> <td>オーストラリア</td> <td>PBAC</td> <td>未提出</td> </tr> </tbody> </table>	国名	機関名	評価結果の有無	イギリス	NICE	HTA 評価要求なし	SMC	条件付き推奨 他の GLP-1 受容体作動薬に代わる選択肢として、他の経口糖尿病治療薬に追加して用いるか、あるいは基礎インスリン療法に追加して用いることを推奨する。	フランス	HAS	Insufficient SMR	ドイツ	IQWiG /GBA	早期ベネフィット評価完了: No additional benefit AMNOG による手続きを実施中	カナダ	CADTH/ INESSS	CADTH 条件付き推奨: 以下のいずれかにおいて、成人 2 型糖尿病患者の追加治療として用いる。 <ul style="list-style-type: none"> メトホルミンで血糖コントロール不十分な患者に対しメトホルミンに追加して用いる。 その他の糖尿病薬に追加して用いる。 	INESSS SU 剤に禁忌、不耐容、無効の 2 型糖尿病患者に対するメトホルミンとの併用治療として、保険適用を推奨する。	オーストラリア	PBAC	未提出
国名	機関名	評価結果の有無																				
イギリス	NICE	HTA 評価要求なし																				
	SMC	条件付き推奨 他の GLP-1 受容体作動薬に代わる選択肢として、他の経口糖尿病治療薬に追加して用いるか、あるいは基礎インスリン療法に追加して用いることを推奨する。																				
フランス	HAS	Insufficient SMR																				
ドイツ	IQWiG /GBA	早期ベネフィット評価完了: No additional benefit AMNOG による手続きを実施中																				
カナダ	CADTH/ INESSS	CADTH 条件付き推奨: 以下のいずれかにおいて、成人 2 型糖尿病患者の追加治療として用いる。 <ul style="list-style-type: none"> メトホルミンで血糖コントロール不十分な患者に対しメトホルミンに追加して用いる。 その他の糖尿病薬に追加して用いる。 																				
		INESSS SU 剤に禁忌、不耐容、無効の 2 型糖尿病患者に対するメトホルミンとの併用治療として、保険適用を推奨する。																				
オーストラリア	PBAC	未提出																				
<p>分析対象とする疾患及び集団 [2.1]</p>	<p>費用対効果評価専門組織の決定事項に従い、以下に示す 3 つの分析対象集団および感度分析用の対象集団を分析対象とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> 分析対象集団(A): DPP-4 阻害薬を含む経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者 分析対象集団(B): DPP-4 阻害薬を含まない経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者 分析対象集団(C): 経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で GLP-1 受容体作動薬(注射剤)が投与対象となる 2 型糖尿病患者 感度分析用の対象集団: ビグアナイド薬及びシタグリプチン 50 mg の併用療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者(比較対照技術として、シタグリプチン 50 mg の追加) 																					
<p>比較対照技術の名称 [2.2]</p>	<p>費用対効果評価専門組織の決定事項に従い、それぞれの集団における比較対照技術を以下のように設定した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 分析対象集団(A): DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬のうち最も安価な組み合わせのもの(具体的には、スージャヌ配合錠、すなわち、シタグリプチン 50 mg とイプラグリフロジン 50 mg との併用) 分析対象集団(B): SGLT2 阻害薬のうち最も安価なもの(具体的には、ルセフィ錠 2.5mg、すなわち、ルセオグリフロジン 2.5 mg) 分析対象集団(C): GLP 1 受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なもの(具体的には、リキスミア皮下注 300µg、すなわち、リキセナチド 20 µg) 																					

	<ul style="list-style-type: none"> 感度分析用の対象集団: シタグリプチン 50 mg の追加投与(具体的には、ジャヌビア錠 100mg、すなわち、シタグリプチン 100 mg)
分析の立場と費用の範囲 [2.3]	<ul style="list-style-type: none"> 公的医療費支払者の立場 公的医療費のみ
効果指標 [2.4]	質調整生存年(QALY)
分析期間 [2.5]	30 年(基本分析)
割引率 [2.6]	費用・効果ともに年率 2%(基本分析)
システムティックレビューにおけるクリニカルエッセジョン [3.1]	<p>リベルサス錠(本剤)の有効性及び安全性は、10 件の第 3 相試験で構成される PIONEER 臨床開発プログラムで評価されたデータを用いた。これらの試験は、一定の期間にわたって一連の治療を網羅した、幅広い 2 型糖尿病患者集団を対象としている。</p> <p>本剤の費用対効果分析においては、以下の臨床試験の結果を用いた。HbA1c、BMI、収縮期血圧、non-HDL コレステロール値のベースラインからの変化並びに低血糖イベント発生率をそれぞれのデータソースより取得し、経済モデルにおいてリスク因子のインプットとして用いた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 分析対象集団(A): 日本人 2 型糖尿病患者を用いた間接比較(ネットワークメタアナリシス(NMA)) 分析対象集団(B): 日本人 2 型糖尿病患者を用いた間接比較(NMA) 分析対象集団(C): PIONEER 10 試験 感度分析用の対象集団: PIONEER 3 試験
システムティックレビューの結果の要約 [3.2]	<p><u>分析対象集団(A)および(B)</u></p> <p>日本人 2 型糖尿病患者を対象とし、PICOS の基準(3.2 節に記載)を満たした試験計 9 件を特定した。これらの試験を用いて NMA を行うことで、分析対象集団(A)および(B)における費用対効果を評価した。</p> <p>また、感度分析の検討には、スコープを広げて東アジア系の 2 型糖尿病患者を対象とした試験 3 件を追加し、東アジア系の患者まで含めたシステムティック文献レビュー(SLR)を用いて、分析対象集団(A)および(B)における費用対効果評価の感度分析を行った。</p> <p><u>分析対象集団(C)</u></p> <p>PIONEER 10 試験は日本人 2 型糖尿病患者を対象に国内で実施された本剤 7 mg とデュラグルチド 0.75 mg の直接比較試験である。</p> <p>HbA1c に関して、本剤 7 mg の目標達成率はデュラグルチド 0.75 mg と比べて有意に高かった。また本剤 7 mg では体重についても有意に減少した。糖尿病関連 QOL(DTR-QOL)日本語版の尺度を用いた評価では、デュラグルチド 0.75 mg に比べ本剤 7 mg で健康関連 QOL(HRQoL)が有意に向上した。</p> <p><u>感度分析用の対象集団</u></p> <p>国際共同試験である PIONEER 3 試験において、本剤 7 mg とシタグリプチン 100 mg を直接比較した。シタグリプチン 100 mg と比べ本剤 7 mg において HbA1c および体重が有意に減少した。</p>
間接比較 [3.7]	日本人 2 型糖尿病患者に関する、本剤 7 mg と DPP-4 阻害薬および SGLT2 阻害薬の併用との直接比較、または本剤 7 mg と SGLT2 阻害薬単剤との直接比較のデータは欠如していることから、分

分析対象集団(B): 本剤 7mg vs SGLT2 阻害薬

NMAによるSGLT2阻害薬であるルセオグリフロジン 2.5 mgとの比較によると、本剤 7 mgの基本分析においてICERは945,783 円/QALYであった。また、いずれのシナリオ分析においてもICERは500 万円/QALYの閾値を下回っており、費用対効果アウトカムの頑健性が示された。

シナリオ	増分費用 (円)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
基本分析(治療期間 3 年、分析期間 30 年)	63,395	0.07	945,783
費用・効果とも割引率 0%	52,757	0.09	583,903
費用・効果とも割引率 4%	71,620	0.05	1,417,116
分析期間 15 年(治療期間 3 年)	67,757	0.04	1,635,525
分析期間 20 年(治療期間 3 年)	56,381	0.05	1,050,740
分析期間 25 年(治療期間 3 年)	58,038	0.06	925,041
治療期間 5 年(分析期間 30 年)	128,741	0.11	1,185,656
治療期間 10 年(分析期間 30 年)	315,196	0.20	1,564,432
治療期間 20 年(分析期間 30 年)	627,808	0.32	1,963,266
治療期間 30 年(分析期間 30 年)	698,304	0.35	2,010,482
東アジア系患者を対象とした NMA のアウトカムに基づくもの	67,943	0.06	1,089,504
四肢切断(JJRE のアウトカムに含まれない)を考慮しない分析	69,630	0.07	1,038,803
末期腎不全及び透析(JJRE のアウトカムに含まれない)を考慮しない分析	65,474	0.06	1,055,764
合併症費用値を全て+10%	51,440	0.07	767,426
合併症費用値を全て-10%	75,350	0.07	1,124,139
確率的感度分析(PSA)	48,854	0.06	861,701

分析対象集団(C): 本剤 7mg vs GLP-1 受容体作動薬

PIONEER 10 試験の結果にもとづいた分析の結果、検討したすべてのシナリオにおいて本剤 7 mg はデュラグルチド 0.75 mg と比べてドミナントであった。

シナリオ	増分費用 (円)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
基本分析(治療期間 3 年、分析期間 30 年)	-82,556	0.14	ドミナント
費用・効果とも割引率 0%	-87,311	0.14	ドミナント
費用・効果とも割引率 4%	-78,340	0.14	ドミナント
分析期間 15 年(治療期間 3 年)	-81,910	0.14	ドミナント
分析期間 20 年(治療期間 3 年)	-82,974	0.14	ドミナント
分析期間 25 年(治療期間 3 年)	-82,725	0.14	ドミナント
治療期間 5 年(分析期間 30 年)	-131,717	0.23	ドミナント
治療期間 10 年(分析期間 30 年)	-235,986	0.43	ドミナント
治療期間 20 年(分析期間 30 年)	-360,552	0.73	ドミナント
治療期間 30 年(分析期間 30 年)	-380,435	0.79	ドミナント

デュラグルチド注射費用を考慮する分析	-308,115	0.14	ドミナント
デュラグルチド注射による不利益を考慮しない分析	-82,556	0.02	ドミナント
四肢切断(JJRE のアウトカムに含まれない)を考慮しない分析	-81,890	0.14	ドミナント
末期腎不全及び透析(JJRE のアウトカムに含まれない)を考慮しない分析	-81,959	0.14	ドミナント
合併症費用値を全て+10%	-83,639	0.14	ドミナント
合併症費用値を全て-10%	-81,473	0.14	ドミナント
確率的感度分析(PSA)	-69,441	0.11	ドミナント

感度分析用の対象集団: 本剤 7 mg vs シタグリプチン 100 mg

PIONEER 3 試験の結果にもとづいた基本分析の結果、シタグリプチン 100 mg と比較した本剤 7 mg の ICER は 1,971,986 円/QALY であった。また、いずれのシナリオ分析においても本剤 7 mg の ICER は 500 万円/QALY の閾値を下回った。

シナリオ	増分費用 (円)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
基本分析(治療期間 3 年、分析期間 30 年)	102,014	0.05	1,971,986
費用・効果とも割引率 0%	100,097	0.06	1,552,809
費用・効果とも割引率 4%	102,999	0.04	2,403,139
分析期間 15 年(治療期間 3 年)	104,642	0.04	2,740,821
分析期間 20 年(治療期間 3 年)	98,809	0.04	2,230,831
分析期間 25 年(治療期間 3 年)	98,910	0.05	2,022,200
治療期間 5 年(分析期間 30 年)	174,178	0.09	2,009,475
治療期間 10 年(分析期間 30 年)	350,574	0.17	2,075,151
治療期間 20 年(分析期間 30 年)	629,098	0.29	2,185,464
治療期間 30 年(分析期間 30 年)	714,702	0.33	2,198,391
四肢切断(JJRE のアウトカムに含まれない)を考慮しない分析	105,541	0.05	2,040,160
末期腎不全及び透析(JJRE のアウトカムに含まれない)を考慮しない分析	104,339	0.05	2,119,178
合併症費用値を全て+10%	95,770	0.05	1,851,284
合併症費用値を全て-10%	108,258	0.05	2,092,688
確率的感度分析(PSA)	82,309	0.04	1,890,448

最も可能性が高いと考えられる ICER の範囲	分析対象集団(A): 本剤 7 mg vs DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬との併用
	<input checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 超かつ 750 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 超かつ 1000 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 1000 万円/QALY 超 <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
	分析対象集団(B): 本剤 7 mg vs SGLT2 阻害薬

	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 超かつ 750 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 超かつ 1000 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 1000 万円/QALY 超 <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <u>分析対象集団(C): 本剤 7 mg vs GLP-1 受容体作動薬(注射剤)</u> <input checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 超かつ 750 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 超かつ 1000 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 1000 万円/QALY 超 <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <u>感度分析用の対象集団: 本剤 7 mg vs シタグリプチン 100 mg</u> <input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 超かつ 750 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 超かつ 1000 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 1000 万円/QALY 超 <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
--	--

AMNOG, Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz; BMI, ボディマス指数; CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; DTR-QOL, 糖尿病治療関連の生活の質; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS, Haute Autorité de Santé; HRQoL, 健康関連 QOL; INESSS, Institut national d'excellence en santé et services sociaux; IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NMA, ネットワークメタアナリシス; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC, Scottish Medicines Consortium

1. 対象となる医薬品・医療機器の性質

1.1 名称

販売名:リベルサス錠 3mg、同 7mg、同 14mg

一般名:セマグルチド(遺伝子組換え)

1.2 保険償還価格

リベルサス錠 3mg1 錠: 143.20 円

7mg1 錠: 334.20 円(1 日薬価: 334.20 円)

14mg1 錠: 501.30 円

1.3 治療効果のメカニズム

セマグルチド(遺伝子組換え)は、ヒトグルカゴン様ペプチド-1(GLP-1)と 94%の構造的な相同性を有する GLP-1 受容体作動薬(GLP-1RA)である(図 1)。ペプチド骨格に付加されたアシル基により、セマグルチド(遺伝子組換え)の半減期が延長され、週 1 回の投与を可能にしている。

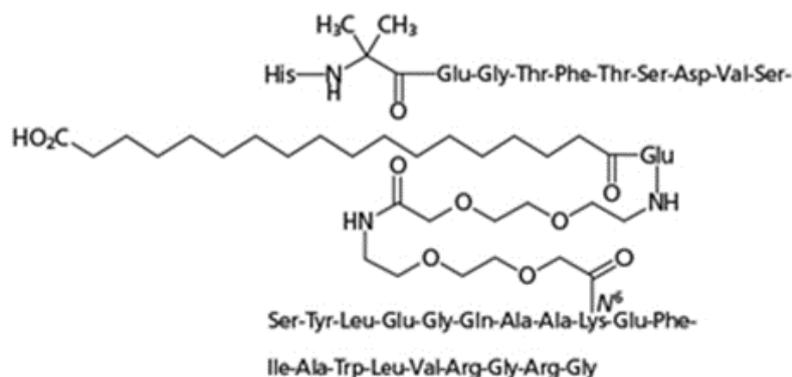


図 1 セマグルチド(遺伝子組換え)の構造式

GLP-1 は、小腸の L 細胞から分泌されるインクレチンであり、脳内で産生される神経ペプチドである。このホルモンはグルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進するとともに膵島のグルカゴン分泌を抑制する。

2 型糖尿病患者では内因性インクレチン(GLP-1 及びその他のグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP))に対する反応性が低下するが、生理的濃度を上回る量の GLP-1 を投与すると、血

糖降下作用が示される。GLP-1RA は、満腹感及び飽満感を誘導し、空腹感を抑制することにより、エネルギー摂取量を減少させ、体重を減少させる。

リベルサス錠(以下、本剤)に含まれるセマグルチド(遺伝子組換え)のようなペプチド治療薬の経口投与には、消化管閉門による不十分な吸収、及びタンパク分解酵素による分解という大きな障壁がある。これらの障壁を効果的に克服して、経口投与で許容可能なバイオアベイラビリティを達成するためには、吸収促進剤の使用が必要である。

サルカプロザートナトリウム(以下、「SNAC」)は、セマグルチドの消化管上皮における吸収促進作用を有する脂肪酸誘導体である。SNAC は緩衝作用を持つため、錠剤下の局所的な胃内環境における pH を高めることで、低 pH で活性化するペプシンによる分解からセマグルチドを保護している。また、SNAC は胃上皮の細胞膜に作用し、経細胞経路を介して、消化管上皮におけるセマグルチドの吸収を促進する。つまり、経口投与されたセマグルチドは、胃で吸収される(図 2)。

セマグルチドなどの脂肪酸アシル化 GLP-1 アナログにはオリゴマーを形成する傾向が認められており、効率的な経上皮輸送等が阻害される可能性がある。セマグルチドの濃度を一定にした条件下で SNAC 濃度を増加させると、オリゴマー状態のセマグルチドがモノマー型へ変化するような、見かけの分子量の減少が示された。SNAC は、セマグルチドのオリゴマー形成を阻害することで、効率的な経上皮輸送等を実現している(図 2)。

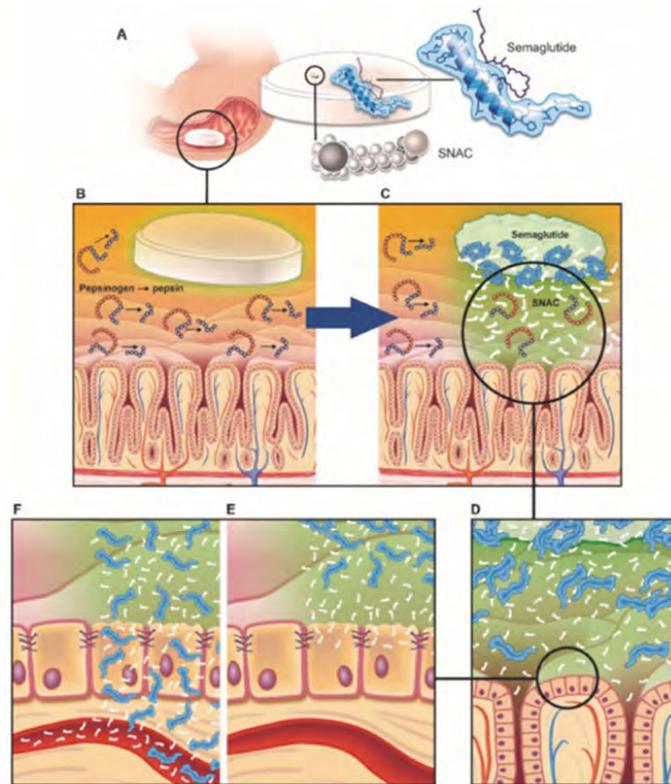


図 2 本剤におけるセマグルチド(遺伝子組換え)の吸収メカニズム

- (A) 胃で吸収される経口セマグルチド(吸収促進剤である SNAC と製剤化したセマグルチド)の模式図。
- (B) 胃の主要な消化酵素はペプシンである。ペプシンは胃液の低 pH 条件下でペプシノーゲンから変換されて生成される。
- (C) 経口セマグルチド錠が速やかに崩壊後、高濃度の SNAC が局所的に放出されて胃液の pH を中性化し、ペプシノーゲンからペプシンへの変換を妨げる。セマグルチドは多量体として錠剤から放出され、SNAC の緩衝作用は胃液による曝露からセマグルチドを安定化させる一方、両成分の十分な溶解性も維持する。
- (D) SNAC は自己会合相互作用を間接的に弱め、セマグルチドをモノマー化させる。
- (E) SNAC は胃上皮細胞膜に効率的に侵入し、膜流動性に影響を及ぼすが、タイトジャンクションに対する作用は認められない。
- (F) SNAC の経細胞吸収促進作用により、セマグルチドは胃上皮を通過して体循環に入る。

1.4 対象疾患

2 型糖尿病

1.5 使用方法等

表 1 使用方法

医薬品の名称	リベルサス錠 3mg、同 7mg、同 14mg
投与経路	内用
投与方法・投与量	通常、成人には、セマグルチド(遺伝子組換え)として 1 日 1 回 7 mg を維持用量とし経口投与する。ただし、1 日 1 回 3 mg から開始し、4 週間以上投与した後、1 日 1 回 7 mg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、1 日 1 回 7 mg を 4 週間以上投与しても効果不十分な場合には、1 日 1 回 14 mg に増量することができる。
投与頻度	1 日 1 回

1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ

1.6.1 糖尿病におけるアンメット・メディカル・ニーズ

日本では、合併症予防のための目標値として設定された「HbA1c 7.0%未満」の達成が第一の目標となっている。しかし現状では、経口血糖降下薬の 1 剤、2 剤または 3 剤による治療を実施中の日本人 2 型糖尿病患者において、それぞれ 42%、51%、及び 58%と、約半数が目標値に到達していない(1)。

その主な理由として、適切な服薬が行われていないことや適切な治療強化が行われていないことなどが挙げられる。HbA1c が 1 パーセントポイント上昇することで、冠状動脈性心疾患は 22%、脳卒中は 23%、腎症は 28%、網膜症は 32%、それぞれリスクが上昇するという報告もあり、適切な血糖コントロールは、糖尿病治療の基本的かつ最大の課題である(2)。

糖尿病は進行性であるため、病期が進むにつれて、膵β細胞機能やインクレチン効果が低下し、また、インスリン抵抗性やインスリン分泌障害が発生することにより、治療効果が弱まる。

1 日 1 回投与のリラグルチドや週 1 回投与のデュラグルチドなどの GLP-1 受容体作動薬が適切な有効性を示すためには、膵β細胞の機能が一定程度は保持されていることが必要とされていることから、GLP-1 受容体作動薬は、治療強化の早期において導入されることが望ましい(3)。

しかし、多くの患者においては、ガイドラインで推奨されている GLP-1 受容体作動薬等による治療強化の時期を大きく超えて、経口血糖降下薬のみの治療に留まるという報告があり、その主な原因として、注射であるという投与方法や費用、副作用が挙げられている(4)。

約半数の糖尿病患者において、血糖コントロールの目標値を達成していないにもかかわらず、治療強化の選択肢となりうる GLP-1 受容体作動薬の導入及び継続には、注射薬であることが障壁(臨床的な惰性; clinical inertia)となっている。

実際、注射剤である GLP-1 受容体作動薬の治療を受ける患者の割合は、2019 年時点で、糖尿病治療患者のうち 4.2%(約 30 万人)という報告もある。

一方、GLP-1 受容体作動薬の投与を受けているにもかかわらず、血糖コントロールの目標値を達成しない患者においては、インスリン製剤による治療強化が検討されるものの、低血糖や体重増加といった副作用への懸念や、食事や体調なども考慮しながら日々の厳密な用量調整が必要であることなどから、その心理的な障壁はさらに高くなる。

1.6.2 日本の治療ガイドライン

「糖尿病治療ガイド 2020-2021」(5)の「治療目標とコントロール指標」の項には、「微小血管症の発症予防や進展の抑制には、低血糖を起こさず、HbA1c 7.0%未満を目指すように心掛ける」とある。

また、「糖尿病治療ガイド 2020-2021」(5)において、本剤を含む GLP-1 受容体作動薬療法は、「低血糖のリスクの少ない経口血糖降下薬療法」の後に位置づけられている(図 4-1)。

コントロール目標値 ^{注4)}			
目標	血糖正常化を 目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防 のための目標 ^{注2)}	治療強化が 困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

治療目標は年齢，罹病期間，臓器障害，低血糖の危険性，サポート体制などを考慮して個別に設定する。

- 注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合，または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。
- 注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては，空腹時血糖値130mg/dL未満，食後2時間血糖値180mg/dL未満をおおよその目安とする。
- 注3) 低血糖などの副作用，その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。
- 注4) いずれも成人に対するの目標値であり，また妊娠例は除くものとする。

図 3 血糖コントロール目標

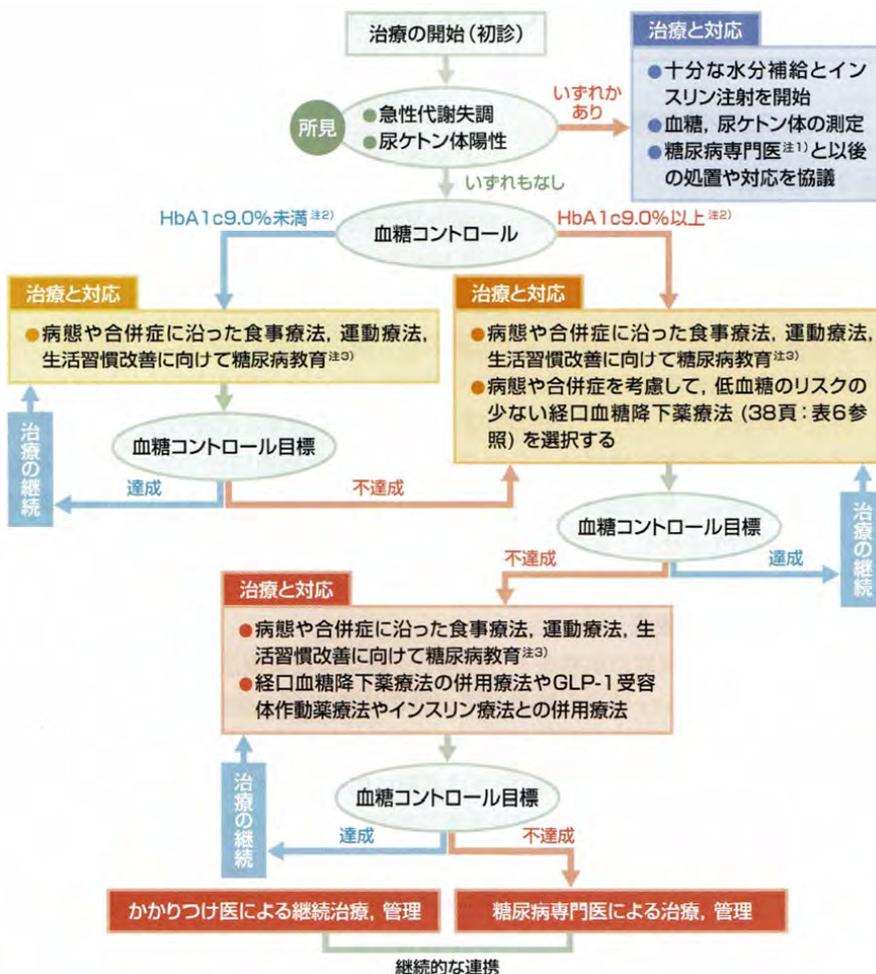


図 4-1 インスリン非依存状態患者の治療

一方、「糖尿病標準診療マニュアル 2021:一般診療所・クリニック向け」(日本糖尿病学会・生活習慣病ヒューマンデータ学会) (96) によると、「糖尿病治療の流れ」において、GLP-1 受容体作動薬はステップ 4「専門医へ紹介」の位置づけとされているが、本剤はステップ 3「さらに 1 剤上乘せ」のオプションに位置づけられている(図 4-2)。

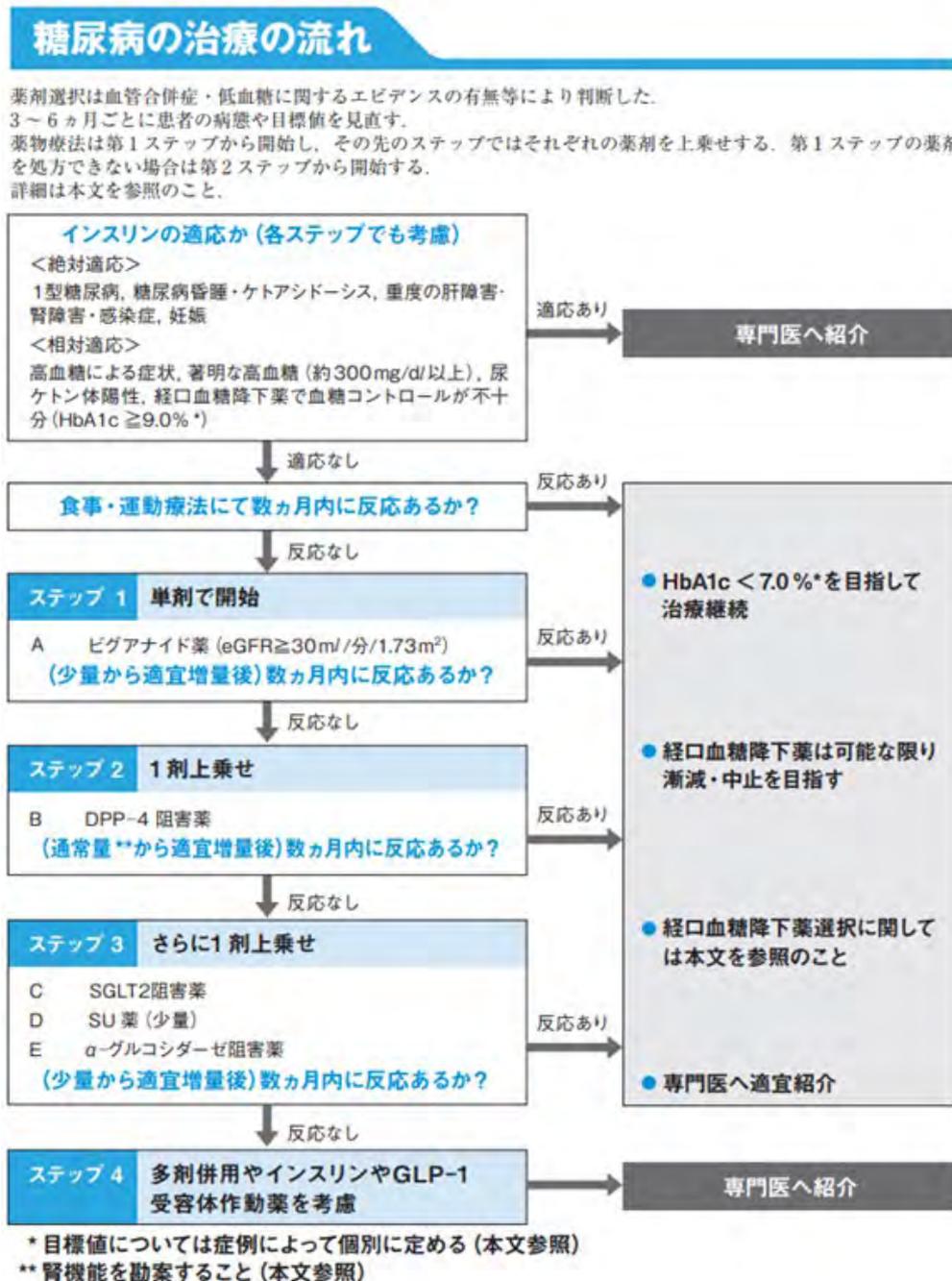


図 4-2 糖尿病の治療の流れ

1.6.3 本剤の臨床的位置づけ

本剤の審査報告書には以下の記載がある。

- 「機構は、以下のように考える。本剤の有効性について、既存の GLP-1 受容体作動薬との非劣性が示されており(「7.R.1 有効性について」の項を参照)、安全性についても既存の GLP-1 受容体作動薬と比較して特段の懸念は認められていない(「7.R.2 安全性について」の項を参照)。したがって、本剤の投与対象は、基本的にはオゼンピック皮下注等の既存の GLP-1 受容体作動薬と同様であり、これらの患者において、本剤は治療選択肢の 1 つになり得ると考える。」
- 「機構は、以下のように考えた。本剤の有効性について、実施した臨床試験において、2 型糖尿病に対する本剤の有効性は示されており、また、既存の GLP-1 受容体作動薬との非劣性も示されている。安全性についても既存の GLP-1 受容体作動薬と比較して特段の懸念は認められていないことを踏まえると、本剤の効能・効果を「2 型糖尿病」とすることは可能である。また、本剤の投与対象は、基本的にはオゼンピック皮下注等の既存の GLP-1 受容体作動薬と同様であり、これらの患者において、本剤は治療選択肢の 1 つになり得る。専門協議において、以上の機構の判断は、専門委員により支持された。」

また、留意事項に関する医療課長通知(令和 2 年 11 月 17 日)には、以下のように記載されている。

- 関係学会のガイドライン等における GLP-1 受容体作動薬の位置付けに留意することとし、他の経口血糖降下薬を投与していない患者に本剤を投与する場合は、本剤の投与が必要と判断した理由を診療報酬明細書に記載すること。

以上を踏まえると、本剤の臨床的な位置付けは、「注射剤である GLP-1 受容体作動薬と同様に、経口血糖降下薬等で血糖コントロールが不十分な比較的病期が進行した患者」であるといえる。

1.6.4 費用対効果評価に用いた PIONEER 試験

本剤の臨床試験の概要 - PIONEER

PIONEER (Peptide InnOvatioN for Early diabEtes tReatment) 臨床開発プログラムは、本剤の有効性と安全性を評価することを目的とした 10 の第 3 相試験で構成されており、様々な病態の 2 型糖尿病患者像に対する継続的な治療が網羅されている (図 3、表 2)。

本剤は、単剤療法、1~2 剤の経口血糖降下薬への追加、及びインスリンとの併用療法として評価された。PIONEER 試験では、プログラム計画時に選択可能な最も関連性の高い実薬を対照とした直接比較試験が含まれている。PIONEER 試験プログラムにおいて、本剤は 3 用量 (3 mg、7 mg 及び 14 mg) で評価されたが、臨床においては 3 mg から開始し、7 mg が維持用量となる。7 mg で血糖コントロールが不十分な患者に対しては、14 mg に増量する。今回の費用対効果評価では、通常最大用量である 7 mg についてのみ評価を行う。

PIONEER 9 及び 10 試験は、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした本剤と注射 GLP-1 受容体作動薬 (注射剤) とを比較した試験である。国際共同試験である PIONEER 1, 3, 4, 8 においても日本人患者が含まれている (図 3)。

本剤の心血管リスクの安全性を評価するため、心血管イベントのリスクが高い外国人 2 型糖尿病患者を対象にした、プラセボ対照の第 3 相の心血管アウトカム試験 (CVOT) が実施された (PIONEER 6 試験)。



図 3 本剤の臨床開発プログラム(PIONEER)

PIONEER:Peptide InnOvation for Early diabEtes tReatment、CVOT:心血管アウトカム試験、MET:メトホルミン、OAD:経口血糖降下薬、SU:スルホニル尿素薬、TZD:チアゾリジン薬

表 2: PIONEER 臨床試験プログラムの概要

	PIONEER 1	PIONEER 2	PIONEER 3	PIONEER 4	PIONEER 5
試験番号	NN9924-4233	NN9924-4223	NN9924-4222	NN9924-4224	NN9924-4234
研究デザイン	無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群、多施設、国際共同試験	無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群、多施設、海外試験	無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群、多施設、国際共同試験	無作為割り付け、二重盲検、ダブルダミー、実薬/プラセボ対照、並行群、多施設、国際共同試験	無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群、多施設、海外試験
介入/比較対照	本剤 3 mg 本剤 7 mg 本剤 14 mg プラセボ	本剤 14 mg エンパグリフロジン 25 mg	本剤 3 mg 本剤 7 mg 本剤 14 mg シタグリプチン 100 mg	本剤 14 mg リラグルチド皮下注 1.8mg プラセボ	本剤 14 mg プラセボ
基礎薬物療法	なし	MET	MET(SU 併用あり/なし)	MET(SGLT-2i 併用あり/なし)	MET 単剤, SU(MET 併用あり/なし), Basal インスリン(MET 併用あり/なし)
試験期間	26 週	52 週	78 週	52 週	26 週
主要評価項目	ベースラインから投与後 26 週までの HbA1c 変化量	ベースラインから投与後 26 週までの HbA1c 変化量	ベースラインから投与後 26 週までの HbA1c 変化量	ベースラインから投与後 26 週までの HbA1c 変化量	ベースラインから投与後 26 週までの HbA1c 変化量
ランダム化された被験者数	703 (日本人 116)	822	1,864 (日本人 207)	711 (日本人 75)	324
Trial status	完了 Aroda, 2019 (6)	完了 Rodbard, 2019 (7)	完了 Rosenstock, 2019 (8)	完了 Pratley, 2019 (9)	完了 Mosenson, 2019 (10)

	PIONEER 6	PIONEER 7	PIONEER 8	PIONEER 9 Japan monotherapy	PIONEER 10 Japan OAD combination
試験番号	NN9924-4221	NN9924-4257	NN9924-4280	NN9924-4281	NN9924-4282
研究デザイン	無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、海外試験	主要フェーズ: 無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群、多施設、海外試験	無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照、並行群、多施設、国際共同試験	無作為割り付け、二重盲検、プラセボ対照及び非盲検、実薬対照、並行群、多施設、1カ国(日本)試験	無作為割り付け、非盲検、実薬対照、並行群、多施設、1カ国(日本)試験
介入/比較対照	本剤 14 mg プラセボ	本剤可変用量(3 mg、7 mg、または 14 mg) シタグリプチン 100 mg	本剤 3 mg 本剤 7 mg 本剤 14 mg プラセボ	本剤 3 mg 本剤 7 mg 本剤 14 mg プラセボ リラグルチド皮下注 0.9 mg	本剤 3 mg 本剤 7 mg 本剤 14 mg プラセボ デュラグルチド皮下注 0.75 mg QW
基礎薬物療法	必要に応じた糖尿病治療薬(GLP-1 受容体作動薬、DPP-4 阻害薬を除く)	糖尿病治療薬による基礎療法を継続	Basal インスリン、Basal-Bolus、または混合型インスリン(MET あり/なし)による安定した治療	なし	SU、グリニド、TZD、 α -GI、または SGLT2 阻害薬を使用した継続的な経口血糖降下薬治療
試験期間	イベント発生数による	52 週+52 週の延長試験	52 週	52 週	52 週
主要評価項目	無作為化から最初の MACE 複合エンドポイント発生までの時間	52 週の HbA1c <7.0% (53 mmol/mol) 達成割合	ベースラインから投与後 26 週までの HbA1c 変化	ベースラインから投与後 26 週までの HbA1c 変化	約 57 週までの TEAE の件数
ランダム化された被験者数	3,183	504	731 (日本人 194)	243 (すべて日本人)	458 (すべて日本人)
Trial status	完了 Husain, 2019 (11)	完了 Pieber, 2019 (12)	完了 Zinman, 2019 (13)	完了 Yamada, 2020 (14)	完了 Yabe, 2020 (15)

MACE: 主要な心血管イベント; QW: 週 1 回; α -GI: α -グルコシダーゼ阻害剤; TEAE: 試験薬投与下に発生した有害事象

estimand

estimand は、試験をデザイン、実施、解析する際に試験の目的との整合性を保証するものである。estimand は、対象集団、関心のある変数(エンドポイント)、中間事象の取り扱い方法、及び集団レベルでの要約の、4 つの相互に関連した属性により定義される(16)。

PIONEER 試験の目的を記述するにあたり、本剤の治療効果において 2 つの異なる側面が存在することを考慮して、2 種類の estimand、すなわち主要 estimand(治療方針 estimand)と副次的 estimand(仮想 estimand)を設けた。仮想 estimand が主要 estimand であった PIONEER 9 試験を除くすべての試験において、治療方針 estimand が主要 estimand として実施計画書に定義された。両 estimand とも、以下の項目を中間事象として考慮した。

- 治療の早期中止(全ての PIONEER 治験)
- 他の糖尿病治療薬の追加投与(治験薬のみで十分な血糖コントロールが得られなかった患者、又は治験薬の投与を中止した被験者(有害事象等による)は、治験責任医師の判断により他の糖尿病治療薬の投与を開始することができる)(PIONEER 6 を除く)

治療方針 estimand

治験薬投与の早期中止または追加の糖尿病治療薬の使用に関わらず、無作為割り付けされた全ての被験者において、追加の糖尿病治療薬の効果を含む治療効果((本剤 vs. 対照薬)を評価した[intention-to-treat(ITT)の原則]。したがって、無作為割り付けされたすべての被験者のデータは、治験薬による治療の開始、治療の早期中止、糖尿病治療薬の追加投与の有無にかかわらず用いられた。

仮想 estimand

無作為割り付けされたすべての被験者を対象とし、全被験者が治験薬の投与を継続し、レスキュー治療薬を使用しなかったと仮定した場合の治療効果(本剤 vs. 対照薬)を評価した。

本 estimand では、無作為割り付けされたすべての被験者に対して、ベースラインデータ及び治験薬の初回投与から治験薬の最終投与まで、またはレスキュー治療薬の投与開始までに収集されたデータが用いられた。

「4.1.2 モデルで使用した仮定」に詳述するとおり、費用対効果モデルに用いる臨床試験データソー

スとしては、レスキュー薬やその他の血糖降下薬の変更による交絡を排除して治験薬の効果を反映させることを目的とし、仮想 estimand で評価された 52 週のデータを使用した。

日本人患者において本剤を評価した第 3 相試験 (PIONEER 10)

本試験は、経口血糖降下薬単剤による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 458 例の 2 型糖尿病患者を対象とし、主要目的は、経口血糖降下薬 1 剤(スルホニルウレア薬、グリニド、チアゾリジン薬、 α -グルコシダーゼ阻害薬、または SGLT2 阻害薬)併用下で、本剤 3 用量(3、7、および 14 mg)の 1 日 1 回投与における安全性および忍容性をデュラグルチド 0.75 mg の週 1 回投与と比較検討すること、副次的目的は、本剤 3 用量の血糖コントロールおよび体重に対する効果を、デュラグルチド 0.75 mg と比較検討することであった。試験デザインの概要を図 6 に示した。

PIONEER 10の試験デザイン

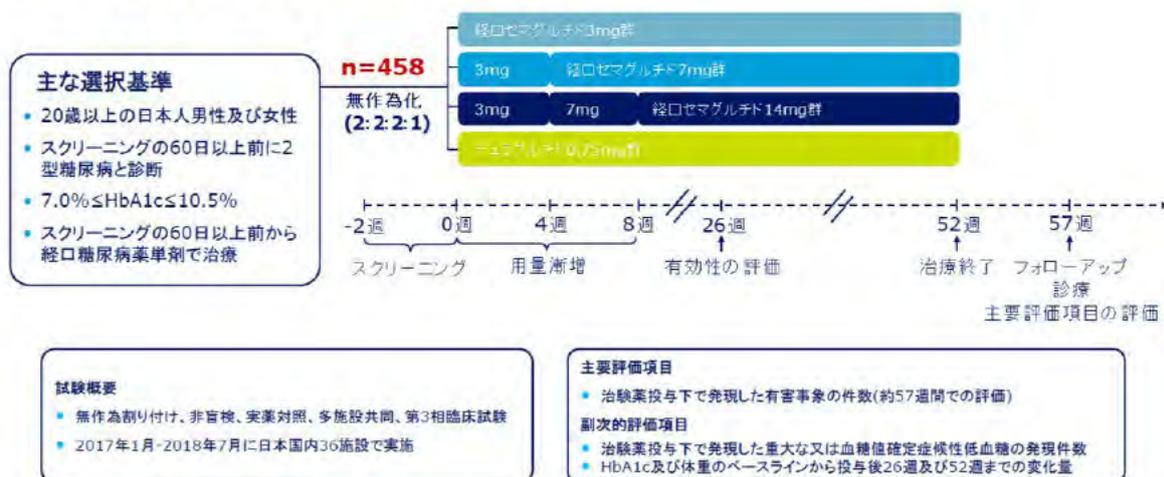


図 4 PIONEER 10 試験のデザイン

52 週間の本剤 3 mg、7 mg 及び 14 mg による治療が、デュラグルチド 0.75 mg と比較して忍容性が高いことが示された。有害事象(AE)の発現率は治療群間で類似しており、本剤の安全性及び忍容性はデュラグルチドと一致していた(図 5)。

	経口セマグルチド 3 mg			経口セマグルチド 7 mg			経口セマグルチド 14 mg			デュラグルチド 0.75 mg		
	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R	N (%)	E	R
被験者数	131			132			130			65		
すべての有害事象	101 (77.1)	330	238	106 (80.3)	350	254	111 (85.4)	324	243	53 (81.5)	178	262
重篤な有害事象	9 (6.9)	11	8	4 (3.0)	5	4	7 (5.4)	8	6	1 (1.5)	2	3
死亡に至った有害事象	0			0			0			0		
重症度												
重度	3 (2.3)	3	2	1 (0.8)	1	1	1 (0.8)	1	1	0		
中等度	15 (11.5)	23	17	9 (6.8)	10	7	12 (9.2)	13	10	1 (1.5)	1	1
軽度	98 (74.8)	304	219	105 (79.5)	339	246	109 (83.8)	310	233	53 (81.5)	177	261
治験薬投与の早期中止に至った有害事象	4 (3.1)	5	4	8 (6.1)	11	8	8 (6.2)	10	8	2 (3.1)	2	3
重大または血糖値確定症候性低血糖#	3 (2.3)	4	3	3 (2.3)	4	3	4 (3.1)	4	3	0		
ADA分類												
全体	14 (10.7)	31	22	26 (19.7)	56	41	27 (20.8)	51	38	13 (20.0)	19	28
重大な低血糖	0			0			0			0		

図 5 PIONEER 10: 有害事象の概要 – 治療期間中 –

#: 低血糖症状があり、血糖値 56mg/dl 未満と確認された低血糖、重大な低血糖(ADA 分類): 第三者による処置(糖質の摂取、グルカゴンの投与又はその他の是正措置)が必要な低血糖

本剤 7 mg は、デュラグルチドと比較して、HbA1c の値がより改善し、かつ体重の減少量も統計的に有意に大きかった (図 6、図 7)。

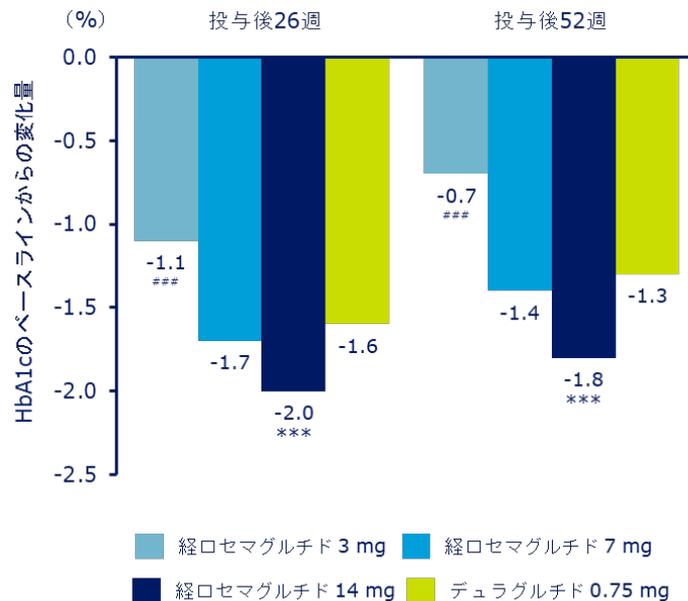


図 6 PIONEER 10: 26 週及び 52 週の HbA1c 変化量 – 仮想 estimand– FAS

一次解析による投与後 26 週における推定平均値及び統計分析; *** p < 0.001 (本剤が有利); ### p < 0.001 (デュラグルチドが有利)

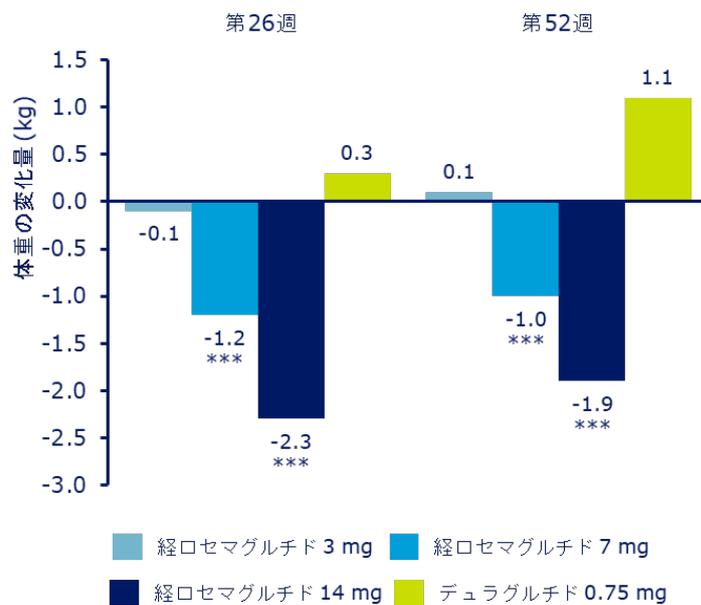


図 7 PIONEER 10: 26 週及び 52 週の体重変化量 – 仮想 estimand– FAS

一次解析による投与後 26 週における推定平均値及び統計分析; *** p < 0.001 (本剤が有利)

健康関連 QOL (Quality of life) を、29 の質問からなる以下の 4 つのドメイン、ならびに総スコアで構成される DTR-QOL (Diabetes therapy-related quality of life) を用いて評価した。DTR-QOL は、糖尿病治療が日本人の糖尿病患者の QOL に与える影響を定量的に測定、理解するために作成された、糖尿病に特化した質問票にもとづく指標である。各領域のスコアおよび総スコアは、それぞれ 0～100 の尺度に換算されて示され、数値が高いほど QOL が良好な状態であることを表す。DTR-QOL は、その他の指標と比べ、健康関連 QOL の検出感度および測定感度が高いことで知られている。

- 社会的活動および日常活動の負担
- 治療への不安と不満
- 低血糖
- 治療満足度

以下のように、投与後 52 週の DTR-QOL の評価から、本剤はデュラグルチドと比較して、健康関連 QOL を改善することが示唆された。

本剤 7 mg および 14 mg は、デュラグルチドと比較して、総スコアで測定した健康関連 QOL を有意に改善した(図 9-1)。ベースラインからの変化量の推定値(以下、「変化量推定値」)は、本剤 7 mg において 7.28 および本剤 14 mg において 8.13 に対し、デュラグルチドにおいて 3.35 であった。治療間差の推定値は、それぞれ 3.93 (p=0.042) および 4.78 (p=0.014) であった。

本剤 7 mg および 14 mg は、「治療への不安と不満」を、デュラグルチドと比較して、有意に改善した(図 9-1)。変化量推定値は、本剤 7 mg において 9.70 および本剤 14 mg において 10.87 に対し、デュラグルチドにおいて 3.66 であった。治療間差の推定値は、それぞれ 6.03 (p=0.025) および 7.21 (p=0.008) であった。スコアの差が見られた質問項目は、以下の内容であった。

- 現在の糖尿病治療法によって体重が増えたのが困る。
- 血糖値が高くて悩んでいる。
- 血糖値が安定しない(高かったり、低かったりする)ことが不満である。

本剤 14 mg は、デュラグルチドと比較して、「治療満足度」を有意に改善した(図 9-1)。変化量推定値は、本剤 14 mg において 13.80 に対し、デュラグルチドにおいて 5.68 であった。治療間差の推定値は 8.12 (p=0.010) であった。スコアの差が見られた質問項目は、以下の内容であった。

- 全体的に考えて現在の血糖コントロール状態に満足している。
- 現在の糖尿病治療法で、よい血糖コントロールを続けられる自信がある。
- 現在の糖尿病治療法には、将来に対する希望がある。
- 糖尿病治療法としては、現在の方法に満足している。

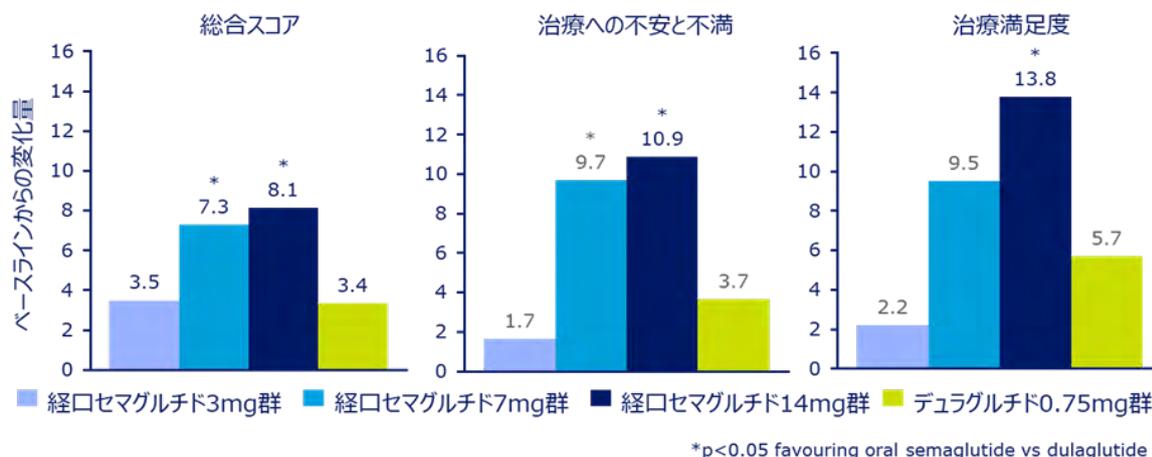


図 9-1 PIONEER 10 における DTR-QOL の評価結果

侵襲性の低下という観点については、次の結果が得られている。「社会活動および日常活動の負担」というドメインにおいて、「現在の糖尿病治療法による痛みが不快である。」という設問があり、ベースラインからの変化量の推定値(変化量推定値)は、デュラグルチドにおいて-0.3 であるのに対し、本剤 7 mg において 0.2 および本剤 14 mg において 0.3 であり、顕著な差がみられた。

また、以下の設問においては、本剤とデュラグルチドとでは差が見られなかったことから、本剤の用法が、被験者にとって必ずしも許容できない障壁にはなっていないことが示された。

- 現在の糖尿病治療法のために行動範囲が狭くなるのが困る。
- 現在の糖尿病治療法を時間通りに行う場所を見つけるのが難しい。
- 現在の糖尿病治療法のために毎朝きまった時間に起きるのが負担である。
- 現在の糖尿病治療法のために食事開始時間が制約されるのが負担である。
- 現在の糖尿病治療法を行うときにかかる手間が負担である。

本剤とシタグリブチン 100 mg とを比較した国際共同第 3 相試験 (PIONEER3 試験)

PIONEER 3 は、メトホルミン単独療法またはメトホルミンとスルホニルウレア (SU) との併用療法で十分なコントロールが得られていない日本人を含む 1,864 例の 2 型糖尿病患者を対象とし、主要目的は、メトホルミンまたはメトホルミンと SU との併用下において、3 用量 (3、7、および 14 mg) の本剤の 1 日 1 回投与における血糖コントロールに対する効果を、シタグリブチン 100 mg (日本における通常最大用量である 50 mg の 2 倍量) の 1 日 1 回投与と比較検討すること、副次的目的は、体重に対する効果ならびに長期安全性及び忍容性を比較検討することであった。試験デザインの概要を図 10 に示した。

PIONEER 3 の試験デザイン



図 8 PIONEER3 の試験デザイン

HbA1c のベースラインから 26 週までの変化量は、本剤 3 mg 群が -0.5%、7 mg 群が -1.1%、14 mg 群が -1.4%、シタグリブチン 100 mg 群が -0.8% であった (図 9)。したがって、シタグリブチン 100 mg に対する本剤 7 mg、14 mg の優越性が示された。一方、シタグリブチン 100 mg に対する本剤 3 mg の非劣性は検証されなかった。

PIONEER 3の結果：HbA1cの変化量と推移

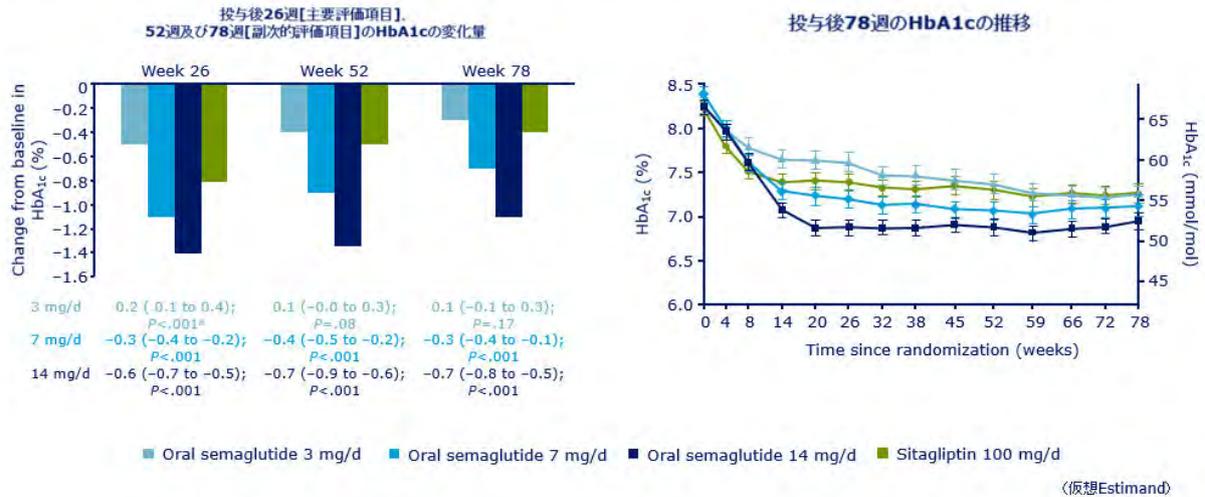


図 9 PIONEER3 の結果: HbA1c の変化量と推移

体重のベースラインからの推定平均変化量は、26 週時点で本剤 3 mg 群が-1.2 kg、7 mg 群が-2.2 kg、14 mg 群が-3.3 kg、シタグリプチン 100 mg 群が-0.7 kg であった (図 10)。体重減少のベースラインからの推定変化量は、シタグリプチン 100 mg 群と比べて本剤 7 mg 群、14 mg 群で統計的に有意に大きく、本剤群の優越性が示された(推定変化量の群間差は、前者で-1.5 kg [-2.0; -1.1]95%CI [p<0.0001]、後者で-2.6 kg [-3.1; -2.1]95%CI [p<0.0001])。

PIONEER 3の結果：体重への影響

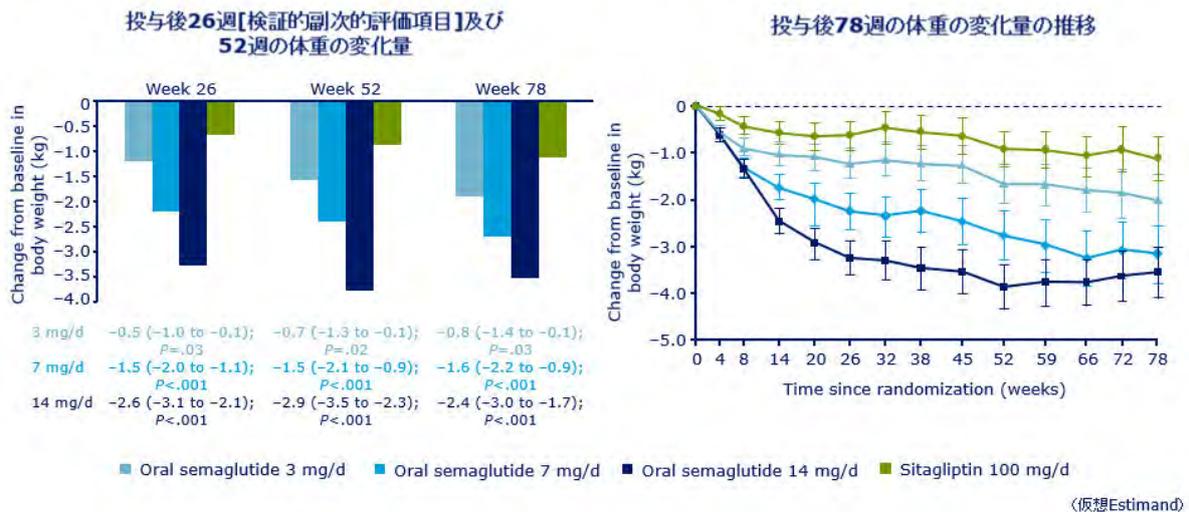


図 10 PIONEER3 の結果: 体重への影響

なお、本剤の忍容性はいずれの用量でも良好であり、安全性プロファイルも他の GLP-1 受容体作動

薬と一致していた。

1.6.5 その他の支持的な臨床試験データ:

日本人患者において本剤を評価した第 2/3 臨床試験(PIONEER 9)

PIONEER 9 試験は、第 2 相(用量反応)および第 3 相(安全性および有効性)試験であって、食事・運動療法または食事・運動療法に加え、経口血糖降下薬 1 剤(承認最大用量の半量以下)による治療で十分な血糖コントロールが得られていない日本人 243 例の 2 型糖尿病患者を対象とし、主要目的は、本剤 3 用量(3、7、および 14 mg)の 1 日 1 回投与(単独療法)の血糖コントロールに関する用量反応関係をプラセボの 1 日 1 回投与を対照に評価すること、副次的目的は、本剤 3 用量の血糖コントロールおよび体重に対する効果ならびに安全性および忍容性を、プラセボおよびリラグルチド 0.9 mg(いずれも単独療法)と比較検討することであった。

本剤は用量依存的に HbA1c を低下させ、プラセボとの比較では、26 週及び 52 週時点において、すべての用量(3 mg、7 mg 及び 14 mg)で統計的に有意な低下が認められた。また、リラグルチドとの比較においても、26 週において 14 mg 群で統計的に有意な HbA1c の低下を示した(図 11)。

体重の減少量については、プラセボとの比較において 14 mg 群で有意に大きく(26 週、52 週の各時点)、リラグルチドとの比較においても、7 mg 群及び 14 mg 群で有意に大きかった(7 mg は 26 週のみ、14 mg は 26 週、52 週の各時点)(図 12)。本剤 7 mg は、リラグルチドと比較して、26 週及び 52 週時点の HbA1c と体重減少の各エンドポイントにおいて、数値的により改善した。

52 週時点では、本剤はすべての用量において、プラセボ及びリラグルチドと比較して忍容性が良好であった。安全性と忍容性のプロファイルは、リラグルチドを含む他の GLP-1 受容体作動薬と一致していた。

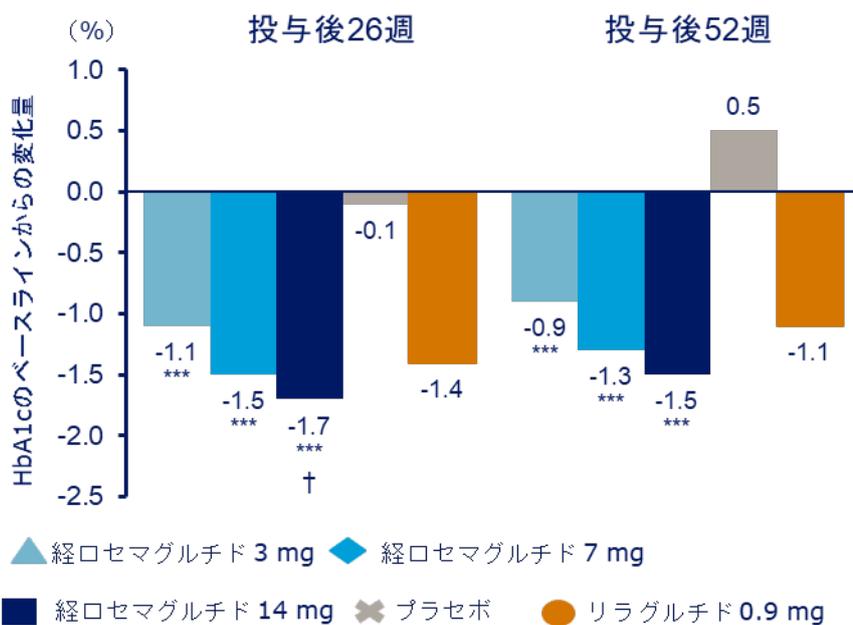


図 11 PIONEER 9: 26 週及び 52 週の HbA1c 変化量- 仮想 estimand - FAS

一次解析による、26 週及び 52 週時点における推定平均値及び群間差; *** p<0.001: 本剤でプラセボに対して統計的に有意に低下; †p<0.05: 本剤でリラグルチドに対して統計的に有意に低下

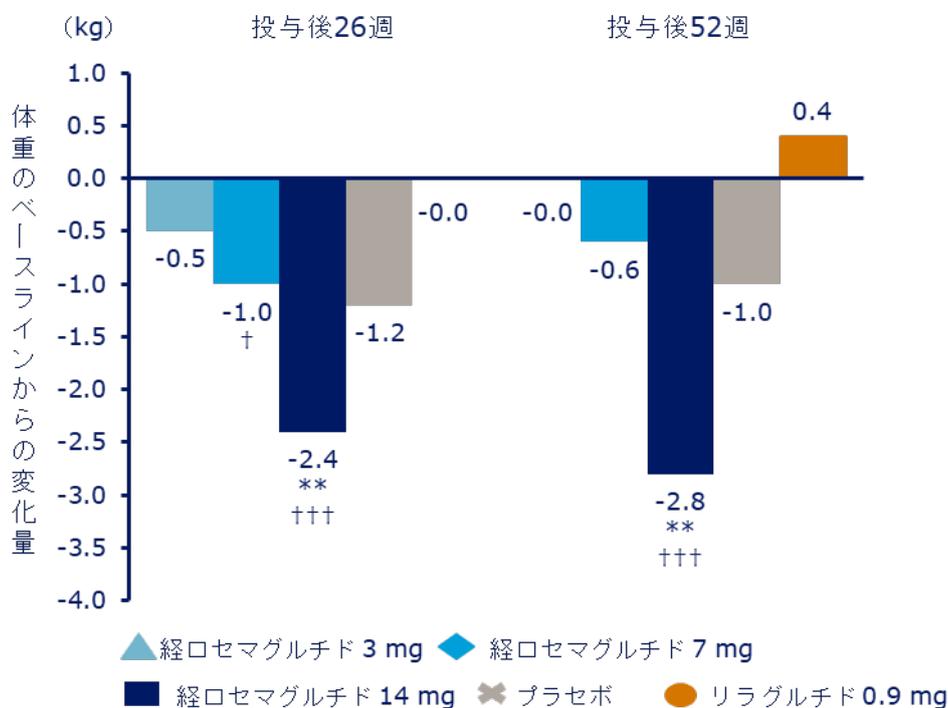


図 12 PIONEER 9: 26 週及び 52 週の体重変化量- 仮想 estimand - FAS

一次解析による、26 週及び 52 週時点における推定平均値及び群間差; *** p<0.001: 本剤でプラセボに対して統計的に有意に低下; †p<0.05: 本剤でリラグルチドに対して統計的に有意に低下

心血管イベントリスクを評価した海外第3相試験(PIONEER 6)

本試験は、心血管イベントリスクが高い 3,183 例の 2 型糖尿病患者を対象とし、主要目的は、心血管イベントリスクが高い 2 型糖尿病患者を対象として、本剤の投与により、プラセボと比較して、許容できない心血管系リスクの増加がみられない(プラセボと比較してリスクが 80%以上増加しない)ことを確認することであった。

プライマリーエンドポイントは、無作為割り付けから、最初の主要心血管イベント(Major Adverse Cardiovascular Events: 心血管死、非致死性心筋梗塞または非致死性脳卒中と定義)(MACE)を発現するまでの時間であった。

主要な心血管イベント(MACE)に関して、本剤のプラセボ(両群とも標準治療との併用)に対する非劣性が検証され($p < 0.001$) (図 13)、心血管イベントリスクの高い 2 型糖尿病患者に対して本剤による心血管イベントリスクの増加は認められなかった。

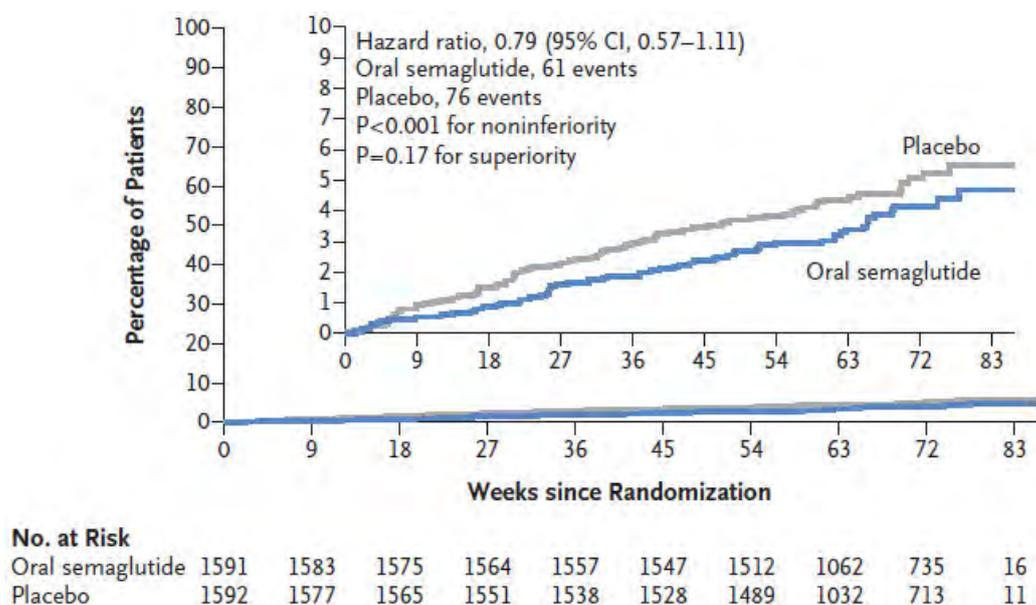


図 13 MACE が最初に発現するまでの時間

累積発生率の推定値は、ランダム化から有害事象判定委員会によって確認された最初の MACE までの時間に基づいており、競争するリスクにはモデル化された非心血管死亡が存在する。被験者は試験の観察期間終了時に検査された。

CI: 信頼区間; MACE: 主要な心血管イベント

イベント判定委員会により確定された最初の MACE を発現するまでの時間に関する主要解析の結果、本剤群のプラセボ群に対するハザード比の推定値は 0.79(95%信頼区間:0.57;1.11)であった。MACE の複合イベントのうち、心血管死亡においてはプラセボに対して有意な減少(51%減少)が報告

されている。非致死性心筋梗塞(MI)と非致死性脳卒中は、治療群間で有意差は見られなかったが、全死亡においては本剤で49%の有意な減少が認められた(図14)。

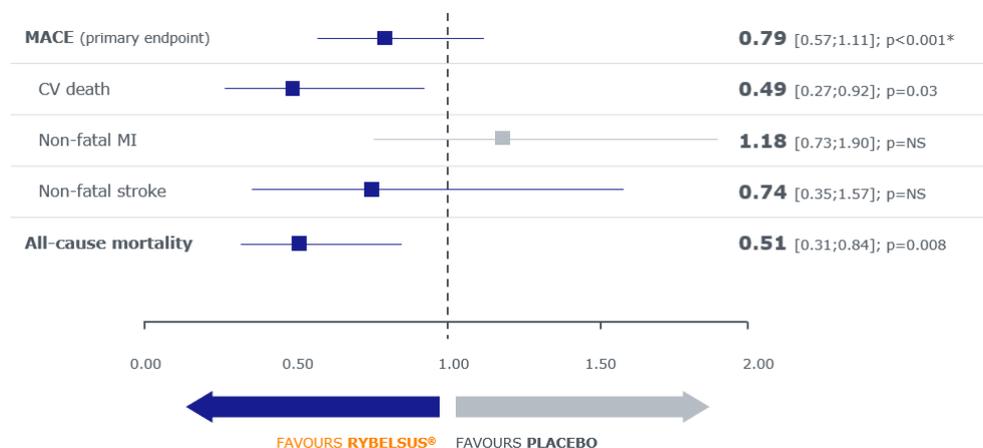


図14 心血管イベントのアウトカムと全死亡率

*プラセボに対する非劣性が確認され(p < 0.001)、プラセボに対する優越性は確認されなかった(p = 0.17)。CV: 心血管系、MACE: 主要な心血管イベント、MI: 心筋梗塞、NS: 有意差なし

1.6.6 リアルワールドエビデンス

本剤が2021年2月に日本で発売された後、追跡期間が比較的に短いことから、日本における本剤のリアルワールドエビデンスの研究はまだ実施・公表されていない(17)。しかし、米国において本剤の有効性を評価した初の海外のリアルワールドエビデンスとなる研究が公開されている。研究の有効性データによると、幅広い患者特性にわたってHbA1cの有意な改善を示し、PIONEERプログラムで見られた臨床試験結果と一致するものであった。

ベースライン及びフォローアップの測定値をもつ患者(n = 211)において、ベースラインからフォローアップ(平均: 5.7 か月)におけるHbA1cの平均変化量は-0.9%(95% CI: -1.1; -0.6)であった。より大きなHbA1cの低下が、ベースラインでHbA1c >7%の患者(-1.1% [-1.4; -0.8])、HbA1c ≥8%の患者(-1.4% [-1.8; -1.1])、およびHbA1c ≥9%の患者(-2.1% [-2.6; -1.5])において認められた(図15)。ベースラインからのHbA1cの低下はGLP-1受容体作動薬未治療の患者(-1.0% [-1.3; -0.7]; n = 154)、および他のGLP-1受容体作動薬から本剤へ切り替えた患者(-0.6% [-1.0; -0.2]; n = 57)においても認められた。

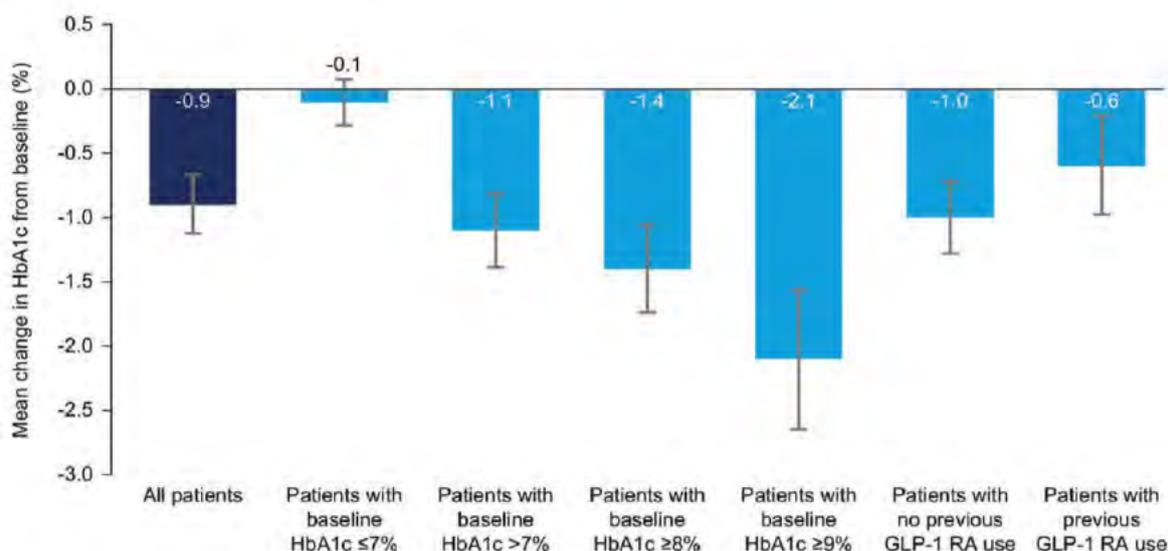


図 15 米国のリアルワールドエビデンス研究「INGITE」試験における HbA1c アウトカム

1.7 主な有害事象

本剤の安全性は他の GLP-1 受容体作動薬と一致しており、治療関連の有害事象においては消化器関連の有害事象の割合が高いことが報告されている。

1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果

現時点(2021年7月)における主要国の医療技術評価(HTA)の評価の状況および結果を以下に示す(表3、表4)。

表 3: 主要国における HTA 評価結果の一覧

国名	機関名	評価結果	リスト価格
イギリス	NICE	未提出	£78.48 (30錠)
	SMC	条件付き推奨 本剤は注射 GLP-1RA の代替的な選択肢として、他の経口糖尿病薬に追加して用いるか、あるいは基礎インスリン療法に追加して用いることを推奨する。	
フランス	HAS	Insufficient SMR	なし
ドイツ	IQWiG /GBA	IQWiG: 早期有効性評価完了: No additional benefit AMNOG: 手続き進行中。	なし
カナダ	CADTH /INESSS	CADTH: 条件付き推奨 以下のいずれかにおいて、成人 2 型糖尿病患者の追加治療として用いる。	

		<ul style="list-style-type: none"> メトホルミンで血糖コントロール不十分な患者に対しメトホルミンに追加して用いる。 その他の糖尿病薬に追加して用いる。 <p>INESSS: SU が禁忌、不耐容または無効の 2 型糖尿病患者に対するメトホルミンとの併用治療として、保険適用を推奨する。</p>	
オーストラリア	PBAC	未提出	なし

AMNOG: Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz; CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss; HAS: Haute Autorité de Santé; INESSS: Institut national d'excellence en santé et services sociaux; IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; NICE: The National Institute for Health and Care Excellence; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC: Scottish Medicines Consortium; SMR: Service Médical Rendu.

1.8.1 評価状況の一覧

表 4: 主要国における HTA 評価状況

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	HTA 評価要求なし
	SMC	条件付き推奨: 本剤は注射 GLP-1 受容体作動薬の代替的な選択肢として他の経口糖尿病薬に追加して用いる、あるいは Basal インスリン療法に追加して用いることを推奨する。
フランス	HAS	Insufficient SMR
ドイツ	IQWiG/GBA	早期有効性評価完了: No additional benefit AMNOG: 手続き進行中。
カナダ	CADTH/INESSS	<p>CADTH</p> <p>条件付き推奨</p> <p>以下のいずれかにおいて、成人 2 型糖尿病患者の追加治療として用いる。</p> <ul style="list-style-type: none"> メトホルミンで血糖コントロール不十分な患者に対しメトホルミンに追加して用いる。 その他の糖尿病薬に追加して用いる。 <p>INESSS</p> <p>SU が禁忌、不耐容または無効の 2 型糖尿病患者に対するメトホルミンとの併用治療として、保険適用を推奨する。</p>
オーストラリア	PBAC	未提出

AMNOG: Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz, CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss, HAS: Haute Autorité de Santé, INESSS: Institut national d'excellence en santé et services sociaux, IQWiG: Institut für Qualität und

Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, NICE: The National Institute for Health and Care Excellence, PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, SMC: Scottish Medicines Consortium; SMR: Service Médical Rendu.

1.8.2 各国における費用対効果評価の詳細

現時点(2021年8月)において、海外関連諸国における医療技術評価が、イギリスの SMC、フランスの HAS、ドイツの IQWiG、カナダの INESSS で行われている。詳細を以下に示す。

表 5 評価結果の詳細: イギリス

国名	イギリス
機関名	SMC
評価結果等の URL	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/semaglutide-rybelsus-abbreviated-smc2287/
評価結果	条件付き推奨
条件付きの推奨の場合、その条件の詳細	注射 GLP-1 受容体作動薬の代替的な選択肢として他の経口血糖降下薬に追加して用いる、あるいは Basal インスリン療法に追加して用いる場合。
評価対象疾患	コントロールが不十分な 2 型糖尿病成人患者に対し、血糖コントロールの改善を目的として食事療法や運動療法に加えて行う治療として評価する。
投与方法	不耐容又は禁忌のためメトホルミンの投与が不適当とされる場合の単剤投与。 糖尿病の治療を目的とした他の製剤との併用投与。
比較対照	GLP-1 受容体作動薬 経口血糖降下薬 1~2 剤に追加して用いる、あるいは基礎インスリン療法に追加して用いる。
主な増分費用対効果	経口血糖降下薬 1~2 剤に追加した場合: 本剤はリラグルチドおよびエキセナチドとの比較においてドミナントであり、デュラグルチドと比べて費用対効果が高い(ICER は 1,038 英ポンド/QALY)。 基礎インスリン療法に追加した場合: 本剤はリラグルチドおよびデュラグルチドとの比較でドミナントであった(エキセナチドはスコットランドで基礎インスリン療法に追加して用いることが推奨されていない)。

SMC: Scottish Medicines Consortium

表 6 評価結果の詳細: フランス

国名	フランス
機関名	HAS

評価結果等の URL	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225389/fr/rybelsus-semaglutide
評価結果	Insufficient SMR
評価対象疾患	コントロールが不十分な 2 型糖尿病成人患者に対し、血糖コントロールの改善を目的として食事療法や運動療法に加えて行う治療として評価する。

HAS: Haute Autorité de Santé

表 7 評価結果の詳細: ドイツ

国名	ドイツ
機関名	IQWiG/GBA
評価結果等の URL	https://www.iqwig.de/en/projects/a20-93.html
評価結果	早期有効性評価完了 : No additional benefit AMNOG による手続きは実施中。
評価対象疾患	コントロールが不十分な 2 型糖尿病成人患者に対し、血糖コントロールの改善を目的として食事療法と運動療法に加えて行う治療として評価する。

AMNOG: Arzneimittelmarkt-Neuordnungsgesetz, GBA: Gemeinsamer Bundesausschuss, IQWiG: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

表 8 評価結果の詳細: カナダ CADTH

国名	カナダ
機関名	CADTH
評価結果等の URL	https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_semaglutide_%28rybelsus%29.pdf
評価結果	条件付き推奨
条件付きの推奨の場合、その条件の詳細	条件付き推奨 以下のいずれかにおいて、成人 2 型糖尿病の追加治療として用いる。 <ul style="list-style-type: none"> メトホルミンで血糖コントロール不十分な患者に対しメトホルミンに追加して用いる。 その他の糖尿病薬に追加して用いる。
評価対象疾患	コントロールが不十分な 2 型糖尿病成人患者に対し、血糖コントロールの改善を目的として食事療法や運動療法に加えて行う治療として評価する。
投与方法	不耐又は禁忌のためメトホルミンの投与が不適当とされる場合の単剤投与。 糖尿病の治療を目的とした他の製剤との併用投与。
比較対照	2 次治療: カナグリフロジン 300 mg、エンパグリフロジン 25 mg、ダパグリフロジン 10 mg、リラグルチド 1.8 mg、リキシセナチド 20 mg、

	<p>デュラグルチド 1.5mg、注射セマグルチド 1.0 mg、SU、サキサグリプチン 5mg、シタグリプチン 100 mg、リナグリプチン 5 mg</p> <p>3 次治療: カナグリフロジン 300 mg、エンパグリフロジン 25 mg、ダパグリフロジン 10 mg、シタグリプチン 100 mg</p>
主な増分費用対効果	<p>企業が提出したデータ:</p> <p>2 次治療: カナグリフロジン 300 mg と比較した場合:29,000 カナダドル/QALY</p> <p>3 次治療: 全ての比較対照薬に対しドミナント</p>

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, INESSS: Institut national d'excellence en santé et services sociaux, SMC: Scottish Medicines Consortium

表 9 評価結果の詳細: カナダ INESSS

国名	カナダ
機関名	INESSS
評価結果等の URL	https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/medicaments-evaluation-aux-fins-dinscription/extrait-davis-au-ministre/rybelsus-diabete-type-2-5203.html
評価結果	例外的に用いる医薬品として保険適用することを推奨する
条件付きの推奨の場合、その条件の詳細	2 型糖尿病患者に対しては、SU が禁忌、不耐または無効の場合にメトホルミンとの併用治療として使用すること。
評価対象疾患	コントロールが不十分な 2 型糖尿病成人患者に対し、血糖コントロールの改善を目的として食事療法や運動療法に加えて行う治療として評価する。
投与方法	不耐又は禁忌のためメトホルミンの投与が不相当とされる場合の単剤投与。 糖尿病の治療を目的とした他の製剤との併用投与。
比較対照	DPP-4 阻害薬、SGLT2 阻害薬、GLP-1 受容体作動薬 メトホルミンに追加投与、あるいはメトホルミンと SU との併用投与に追加投与する薬剤として用いる場合
主な増分費用対効果	<p>INESSS の試算によると、SGLT2 阻害薬と比較した際の ICER は 40,427~204,601 カナダドル/QALY であった。</p> <p>INESSS の試算によると、DPP-4 阻害薬と比較した際の ICER は 34,674~199,918 カナダドル/QALY であった。</p> <p>INESSS は、GLP-1 受容体作動薬に対するコストの最小化を検討するにあたり、本剤と注射剤との価格を価格が同等となるように比較することが適切とした。</p>

INESSS: Institut national d'excellence en santé et services sociaux, INESSS: Institut national d'excellence en santé et services sociaux, SMC: Scottish Medicines Consortium

2. 費用効果分析における分析条件の設定

2.1 分析対象とする集団

費用対効果評価専門組織の決定事項にもとづき、以下の対象集団について分析を行った。

- 分析対象集団(A)： DPP-4 阻害薬を含む経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者
- 分析対象集団(B)： DPP-4 阻害薬を含まない経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者
- 分析対象集団(C)： 経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で GLP-1 受容体作動薬(注射剤)が投与対象となる 2 型糖尿病患者
- 感度分析用の対象集団： ビグアナイド薬及びシタグリプチン 50 mg の併用療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者

本費用対効果分析における分析対象薬：

本剤 7mg

設定根拠：

日本人 2 型糖尿病患者に対する本剤の通常最大用量は 1 日 1 回 7mg であるため。

2.2 比較対照技術

費用対効果評価専門組織の決定事項にもとづき、各対象集団について以下のように比較対照技術を設定した。各薬剤の薬価については、2021 年 8 月時点の数字を用いた。

- 分析対象集団(A)： DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬のうち最も安価な組み合わせのもの(具体的には、スージャヌ配合錠、すなわち、シタグリプチン 50 mg とイプラグリフロジン 50 mg との併用)
- 分析対象集団(B)： SGLT2 阻害薬のうち最も安価なもの(具体的には、ルセフィ錠 2.5mg、すなわち、ルセオグリフロジン 2.5 mg)
- 分析対象集団(C)： GLP-1 受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なもの(具体的には、リキスミア皮下注 300µg、すなわち、リキシセナチド 20 µg)
- 感度分析用の対象集団： シタグリプチン 50 mg の追加(具体的には、ジャヌビア錠 100 mg、

すなわち、シタグリプチン 100 mg)

表 10 分析対象集団および比較対照技術

分析対象集団		比較対照技術
A	DPP-4 阻害薬を含む経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者	DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬のうち最も安価な組み合わせのもの(具体的には、スージャヌ配合錠、すなわち、シタグリプチン 50 mg とイプラグリフロジン 50 mg との併用)
B	DPP-4 阻害薬を含まない経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者	SGLT2 阻害薬のうち最も安価なもの(具体的には、ルセフィ錠 2.5mg、すなわち、ルセオグリフロジン 2.5 mg)
C	経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で GLP-1 受容体作動薬(注射剤)が投与対象となる 2 型糖尿病患者	GLP-1 受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なもの(具体的には、リクスマア皮下注 300 µg、すなわち、リキセナチド 20 µg)
感度分析	ビグアナイド薬及びシタグリプチン 50 mg の併用療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者	シタグリプチン 50 mg の追加(具体的には、ジャヌビア錠 100mg、すなわち、シタグリプチン 100 mg)

2.3 分析の立場と費用の範囲

(1) 分析の立場

公的医療費支払者の立場

(2) 費用の範囲

直接医療費のみ

設定根拠:

中央社会保険医療協議会において了承された費用対効果評価の分析ガイドライン (18) に従い、公的医療費の支払い者(保険者)の立場から分析を実施した。本分析においては、直接医療費(糖尿病合併症の医療費や各糖尿病治療薬の薬剤コストに関連したもの)について検討した。間接費用については特定するデータが不足しているため、分析に加えなかった。

2.4 効果指標

質調整生存年 (QALY)

2.5 分析期間

30年(基本分析として。期間を変更(15-25年)したシナリオ分析も実施。)

設定根拠:

費用対効果評価の分析ガイドライン(18)には、「評価対象技術の費用や効果におよぼす影響を評価するのに十分に長い分析期間を用いる」と記載されている。2型糖尿病は慢性かつ進行性の病気であって、臨床効果および費用を適切に評価するには、一生涯の期間を用いるのが適切である(19)。国内試験であるPIONEER10試験に参加した被験者の平均年齢は58歳であり、「令和元年簡易生命表の概況」(厚生労働省)の「主な年齢の平均余命」によると、日本人の55歳における平均余命は概ね30年(男性28.34年、女性33.79年)であることなどから、基本分析における分析期間は30年とするのが適切である。また、分析期間を30年に設定することで、罹患期間の後期に続発する合併症と、それに伴うQOLや費用に対する影響を十分に把握できると考えられる。なお、分析期間を短くしたシナリオ分析も合わせて実施した。

2.6 割引率

費用対効果分析の分析ガイドラインに従い、費用・効果ともに年率2%とした。なお、シナリオ分析においては、年率0および4%も評価した。

2.7 分析条件の設定の要約

分析条件を表11に示した。

表 11 分析条件の設定の要約

項目	設定
分析の立場と費用の範囲	公的医療費支払者(保険者)の立場、直接医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	30年
割引率	費用・効果ともに年率2%

3. 追加的有効性及び安全性

「1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ」に示したように、本剤の包括的な臨床試験プログラム(PIONEER)として以下の臨床試験を実施し、様々な対象患者集団および比較対照薬における本剤の有効性及び安全性を検証した。

- 国際共同プラセボ対照比較試験 2 件(PIONEER 1, 8)
- 国際共同実薬対照比較試験 4 件(PIONEER 2, 3, 4, 5)
- 実薬対照用量調節試験 1 件(PIONEER7)
- 大規模心血管アウトカム試験 1 件(PIONEER 6)
- 日本人患者を対象とした国内臨床試験 2 件(PIONEER 9, 10)

分析対象集団(A)および(B)については、本剤 7 mg をシタグリプチン 50 mg とイプラグリフロジン 50 mg との併用と直接比較したデータ、および本剤 7 mg とルセオグリフロジン 2.5 mg(分析対象集団(B))とを直接比較したデータは存在しないため、システマティックレビューとネットワークメタアナリシスによる間接比較を実施した。介入群と対照群で得られる治療効果とその安全性に関するデータを収集するにあたり、事前に設定した PICOS の枠組みに従ってクリニカルクエスチョンを設定した。

分析対象集団(C)については、比較対照技術はリキセナチド 20 µg であるが、PIONEER 10 試験において GLP-1 受容体作動薬(注射剤)の一つであるデュラグルチド 0.75 mg と本剤 7 mg との直接比較を行っていること、リキセナチド 20 µg とデュラグルチド 0.75 mg とはいずれも GLP-1 受容体作動薬(注射剤)であって、これらの治療効果に明確な優劣は示されていないことから、PIONEER 10 試験のデータを用いることにした。

感度分析に用いる患者集団については、本剤 7 mg とシタグリプチン 100 mg とを直接比較した PIONEER 3 試験のデータを用いた。

3.1 クリニカルクエスチョン

今回のクリニカルクエスチョンに用いた PICOS の枠組みについては「3.2 システマティックレビュー」に示した。以下に、それぞれの費用対効果の枠組みにおいて定めた各シナリオの治療効果と安全性に関するエビデンスを説明した。

分析対象集団(A)について、本剤と比較対照技術とを直接比較した試験のエビデンスは存在しない。このため、システマティックレビューとネットワークメタアナリシスを行った。当該分析の詳細は「3.2 シス

システムティックレビュー」及び「3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]」に記載した。

分析対象集団(B)について、本剤と比較対照技術とを直接比較した試験のエビデンスは存在しない。このため、システムティックレビューとネットワークメタアナリシスを行った。当該分析の詳細は、「3.2 システムティックレビュー」および「3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]」に記載した。

分析対象集団(C)について用いた PIONEER 10 試験は、458 名の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした、本剤とデュラグルチド 0.75 mg との直接比較試験である。本試験の詳細は「4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細(1)使用された治験データ」に示した。

感度分析の対象集団について用いた PIONEER 3 試験は、207 名の日本人を含む、1,864 名の 2 型糖尿病患者を対象とした本剤とシタグリプチン 100 mg との直接比較試験である。本試験の詳細は「4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細(1)使用された治験データ」に示した。

3.2 システムティックレビュー

分析対象集団(A)および(B)について、本剤と比較対照技術とを直接比較した試験のエビデンスは存在しないため、システムティックレビューおよびネットワークメタアナリシスを実施した。

3.2.1 関連した試験報告の特定及び選択

ネットワークメタアナリシスに組み入れる試験を特定するため、システムティックレビューを実施した。日本人または東アジア系の患者で、経口血糖降下薬 1 剤以上でコントロール不十分な 2 型糖尿病患者を対象とした試験をシステムティックレビューの対象とした。

3.2.2 データソース

3.2.2.1 電子データベース

OVID のプラットフォームを用いて、2021 年 3 月 30 日に以下の電子データベースによって検索した。

- Embase(1980 年～2021 年 3 月)
- MEDLINE®については以下を含む:

- MEDLINE®(1946年～2021年3月)
 - MEDLINE® In Process & Other Non-Indexed Citations(MEDLINE®速報版)
 - MEDLINE® Epub Ahead of Print(Medline®に収録された印刷版出版前の論文)及びMEDLINE® Daily(Medline®毎日更新版)
- Cochrane Library については以下を含む:
 - The Cochrane Database of Systematic Reviews(Cochrane Reviews)
 - The Database of Abstracts of Reviews of Effects(DARE)
 - The Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
 - The Health Technology Assessment Database (HTA)
 - NHS Economic Evaluation Database(NHS EED)

データベースの検索文字列によって、Medline で索引語が付与された適切な試験報告(論文又は学会抄録)を特定した。また、Embase や Cochrane Library で検索する際には検索文字列を変更し、統制語やシソーラス見出し語の違いに対応できるようにした。自由文字列と医学標名項目表(MesH)の用語を検索対象とした。システマティックレビューに使用した検索式の詳細は別添 A に示した。

3.2.2.2 追加の検索

電子的な検索に加え、以下の情報源を手動で検索した。

- 対象の臨床研究の参考文献リスト
- 過去3年分の以下の学会報告の検索
 - 欧州糖尿病学会(EASD)
 - 国際医薬経済・アウトカム研究学会(ISPOR)
 - 国際糖尿病連合(IDF)
 - 米国糖尿病学会(ADA)学術集会
 - 日本糖尿病学会年次総会
- 日本語データベース

日本語で公開された関連試験を特定するため、以下のデータベースを対象とした。

- 医学中央雑誌(医中誌)
- JMED データベース

3.2.3 システマティックレビューの試験選択基準

Centre for Reviews and Dissemination とコクランレビュー (Cochrane review) が公開した指針に従い、選択基準は PICOS (対象患者集団、介入、比較、アウトカム、試験デザイン) に沿って定め、バイアスが生じるリスクを最小限に抑えながら、関連する研究を系統的に選択できるようにした。成人の 2 型糖尿病患者を対象とするランダム化比較試験のうち、国内で承認された SGLT2 阻害薬を評価する試験をシステマティックレビューに含めた。このとき、試験期間は 20 週間以上、日本人又は東アジア系の患者を対象としている試験のみを対象とした。システマティックレビューに含めた研究の適格基準については、表 12 PICOS を用いたシステマティックレビューの選択基準に詳述した。

表 12 PICOS を用いたシステマティックレビューの選択基準

PICOS	選択基準	除外基準
対象患者集団	主な対象患者集団: <ul style="list-style-type: none"> ・ 経口血糖降下薬でコントロール不良な日本人 2 型糖尿病患者 副次的な対象患者集団: <ul style="list-style-type: none"> ・ 経口血糖降下薬でコントロール不良な東アジア系 (中国、韓国、台湾) の 2 型糖尿病患者 	2 型糖尿病でない患者
介入	本剤 7 mg	-
比較対照	比較対照薬は、DPP-4 阻害薬を基礎治療として用いている場合は DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬との併用療法 (配合剤又は単剤併用) とし、DPP-4 阻害薬を基礎治療としていない場合は SGLT2 阻害薬とした。 <ul style="list-style-type: none"> ・ DPP-4 阻害薬 <ul style="list-style-type: none"> ○ アログリプチン ○ リナグリプチン ○ オマリグリプチン ○ シタグリプチン ○ テネリグリプチン ○ トレラグリプチン ○ ビルダグリプチン ・ SGLT2 阻害薬 <ul style="list-style-type: none"> ○ カナグリフロジン ○ ダパグリフロジン ○ エンパグリフロジン ○ エルツグリフロジン ○ イブラグリフロジン ○ ルセオグリフロジン ○ トホグリフロジン 	左記以外の比較対照薬
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインからの HbA1c 変化 ・ ベースラインからの体重変化 ・ ベースラインからの収縮期血圧変化 	左記以外のアウトカム

PICOS	選択基準	除外基準
	<ul style="list-style-type: none"> ベースラインからの高密度リポタンパク質 (HDL) 変化 ベースラインからの総コレステロール変化 HbA1c < 7.0% 又は ≤ 6.5% の達成割合 低血糖エピソード (重症または非重症) 	
試験デザイン/設定	追跡評価期間 20 週以上のランダム化比較試験、第 2 相、第 3 相、第 4 相試験	<ul style="list-style-type: none"> 第 1 相試験 その他の試験
公表文献の言語	英語、日本語、中国語、韓国語、台湾語で公表された文献	左記以外の言語で公表された文献
文献公表時点	<ul style="list-style-type: none"> フルテキスト論文: 制限なし 学会抄録: 2019 年以降 	学会抄録: 2019 年以前に公表されたもの
国、地域	日本、東アジア	その他の国

3.2.4 試験の特定方法

文献スクリーニングの順序に従い、文献検索で特定した標題および要旨を 2 名が独立してスクリーニングし、PICOS による選択基準に合致するかを評価した。標題および要旨のスクリーニングを終了した後、選択の際に生じた不一致をレビュアーが調整した。標題および要旨のスクリーニングの結果、レビュー対象とした文献全てに対して、レビュアー 2 名がフルテキストの論文を独立してスクリーニングした。フルテキスト論文のスクリーニングを終了した後、試験選択で生じた不一致をレビュアーが調整した。調整過程を経てもレビュアー 2 名の間で合意が得られなかった場合は、第三者の上級レビュアーが調整した。同じ試験を報告した文献 (各サブグループについての報告) が複数ある場合、PICOS の基準を満たしていればレビュー対象とした。

3.2.5 データ抽出

システマティックレビューで得られたデータはデータ抽出テンプレート (DET) に抽出した。治験の文献より抽出したデータはほとんど数値データとして抽出された。一部の少数の症例のデータは、文献中の図としてしか得られなかったため、これらのデータは、Engauge Digitizer を用いて図を数値に変換することで値を推定した。PIONEER 試験の未報告のデータについては、治験報告書または社内資料として Novo Nordisk 社から入手した。

ベースライン時のデータからの変化を、連続変数として全介入群より抽出した。ベースラインからの変化が示されていない場合、ベースライン時と追跡調査終了時の値を抽出した。ベースラインからの変化に分散の指標がなく、エンドポイント値にも分散の指標がない場合、ベースラインからの変化値ではなくエンドポイント値を採用した。また、2 値アウトカムのためにイベントが発生した患者数と各投与群の患者数も抽出した。

3.2.6 試験の質

個別の治験の質を Cochrane Risk of Bias Assessment を用いて評価した (20)。このツールを用いて6つの主要領域、すなわち、選択バイアス(ランダム配列の生成方法、割付の隠蔽)、実行バイアス(患者、医療提供者の盲検化)、検出バイアス(アウトカム測定者の盲検化)、症例減少バイアス(不完全なアウトカムデータ)、報告バイアス(選択的なアウトカム報告)、およびその他バイアス要因について評価した (別添 B)。

6つの主要領域に加え、試験の質に関する追加的な要素もバイアスリスク評価に含めるか決定するため、レビュー対象の試験デザインを評価した。バイアスリスク評価ツールを用いた際の試験内バイアスの評価は、バイアスリスク高、バイアスリスク低、バイアスリスク不明(バイアスが生じる可能性について情報が不足している、または不明点がある場合)のいずれかの判定結果とされた。

3.2.7 特定された試験

システマティックレビューの PRISMA フローチャートを図 16 に示した。また、出版物全文レビューによって除外された研究のリストを、除外の理由とともに別添 E. Table 5 に示した。

システマティックレビューによって、個別の試験 27 件について報告した公表文献 41 本が選択された。これらの試験は全て、日本人又は東アジア系の対象患者集団で得られた関連アウトカムデータを報告したものであり、セカンドライン以降の治療(経口血糖降下薬 1 剤以上に対する上乗せ投与)を対象としていた。また、全ての試験において、前治療(DPP-4 阻害薬の有無)によりさらなる評価が行われていた。

基本分析および感度分析を通じて 12 件の試験を採用するのが適切と判断した。最終的な試験数に達するまでの試験の組み入れ・除外に関する説明は、「3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]」および別添 D に詳述した。

抽出された 12 試験の詳細は、別添 F に記載した。

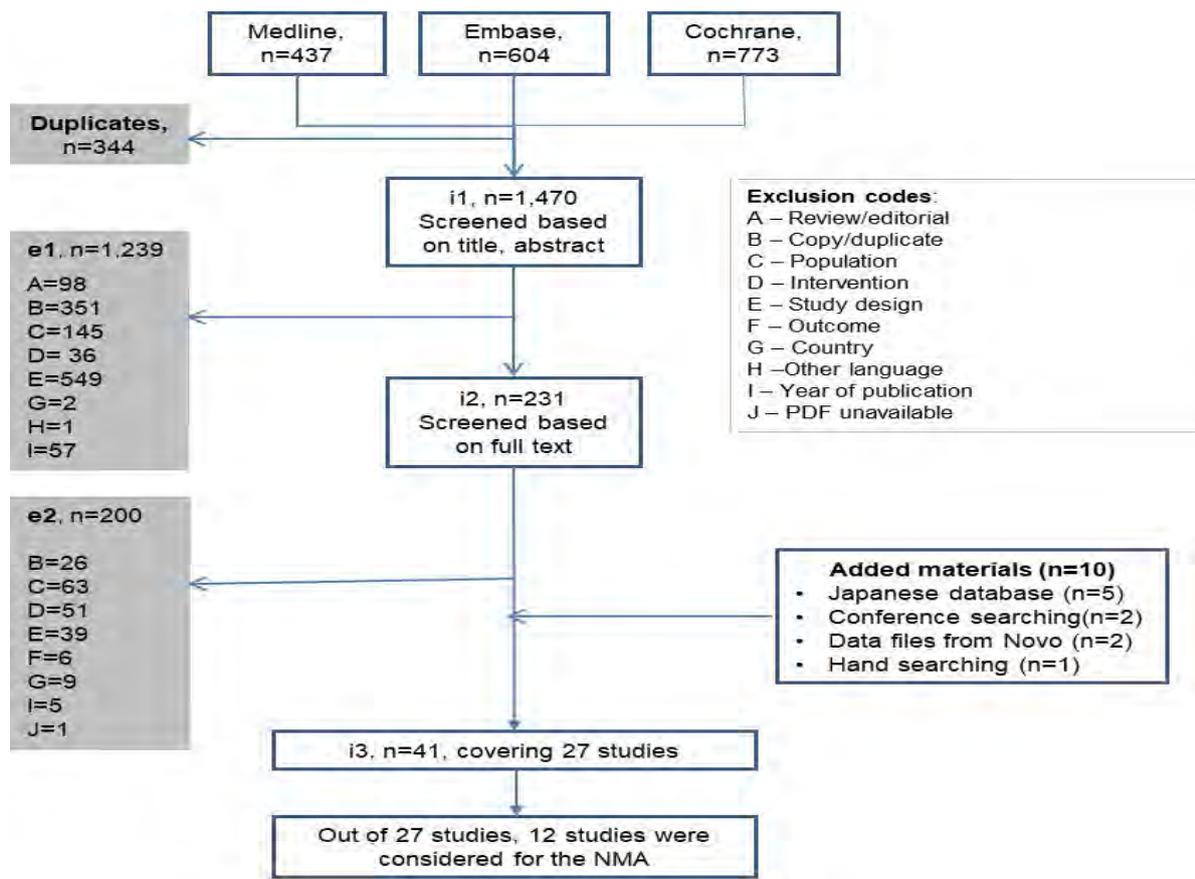


図 16 PRISMA フローダイアグラム

e1: 第一段階の除外; e2: 第二段階の除外; i1: 第一段階の選択; i2: 第二段階の選択

PIONEER 10 試験は本剤とデュラグルチド 0.75 mg とを直接比較した国内試験である。HbA1c について、本剤 7 mg の目標達成率はデュラグルチド 0.75 mg と比べ有意に改善した。また体重について、本剤 7 mg で、デュラグルチド 0.75 mg と比べて有意に改善した。さらに、糖尿病治療関連 QOL (Diabetes Treatment Related QoL, DTR-QOL) 質問票日本語版を用いて評価した健康関連 QOL (Health-related quality of life, HRQOL) についても、本剤 7 mg で、デュラグルチド 0.75 mg と比較して有意に向上した。PIONEER 10 試験の詳細は、「4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細」および別添 F の一部に示した。

PIONEER 3 試験は日本人被験者を含む、本剤とシタグリプチン 100 mg とを直接比較した試験である。HbA1c と体重に関しては、本剤 7 mg の臨床効果と目標達成率がシタグリプチン 100 mg と比べて有意に向上した。PIONEER 3 試験の詳細は「4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細」に記載した。

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

該当なし

3.4 システマティックレビュー (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

該当なし

3.5 既存データの再解析

該当なし

3.6 メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]

該当なし

3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]

3.7.1 スコープ

対象患者集団

経口血糖降下薬 1 剤以上で血糖コントロール不十分な、日本または東アジアの成人 2 型糖尿病患者

対象となる介入と比較対照

費用対効果評価専門組織の決定事項にもとづき、DPP-4 阻害薬が前治療に含まれる場合は DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬との併用を比較対照とし、DPP-4 阻害薬が前治療に含まれない場合は基礎治療に上乘せする形で投与した SGLT2 阻害薬を比較対照薬とした。なお、日本で承認された通常最大用量の DPP-4 阻害薬および SGLT2 阻害薬の単剤併用および配合剤投与を対象とした。

日本で承認されている SGLT2 阻害薬の通常最大用量、および DPP-4 阻害薬の通常最大用量と SGLT2 阻害薬の通常最大用量とを組合せた配合剤は、以下のとおりである。

- SGLT2 阻害薬の通常最大用量

- エンパグリフロジン 10 mg
- カナグリフロジン 100 mg
- ダパグリフロジン 5 mg
- イプラグリフロジン 50 mg
- ルセオグリフロジン 2.5 mg
- トホグリフロジン 20 mg
- DPP-4 阻害薬の通常最大用量と SGLT2 阻害薬の通常最大用量とを組合せた配合剤
 - シタグリプチン 50 mg とイプラグリフロジン 50 mg との併用
 - リナグリプチン 5 mg とエンパグリフロジン 10 mg との併用
 - テネリグリプチン 20 mg とカナグリフロジン 100 mg との併用

対象アウトカム

システマティックレビューの PICOS による基準に該当したアウトカムについてネットワークメタアナリシスでの利用可能性を評価した。この評価では、以下のアウトカムを 26 週±2 週、52 週時点において考慮した。

- ベースラインからの HbA1c 変化 (%)
- ベースラインからの体重変化 (kg)
- ベースラインからの収縮期血圧変化 (mmHg)
- ベースラインからの総コレステロール変化 (mmol/l)
- ベースラインからの HDL コレステロール (HDL) 変化 (mmol/l)
- HbA1c < 7% の達成割合
- HbA1c ≤ 6.5% の達成割合
- 非重症低血糖がみられた患者の割合
- 重症低血糖がみられた患者の割合

利用可能性の評価は、国際医薬経済・アウトカム研究学会 (ISPOR) タスクフォースのガイドライン (21)、英国国立医療技術評価機構 (NICE) の Decision Support Unit (DSU) の技術支援資料 (TSD) で概説されたメタアナリシス方法に従った (22-24)。

3.7.2 選択された試験

試験の選択と除外

システマティックレビューに含めた 27 試験について、スコープに照らし合わせてレビューし、15 試験を下記の理由によりネットワークメタアナリシスより除外した。

- 4 試験: Haneda 2016 (25), Hashikata 2020 (26), Kashiwagi 2015 (27), Kayano 2020 (28): 併存疾患を有する患者を組み入れている
- 3 試験: Inagaki 2015 (29), Ji 2019 (30), Tanizawa 2014 (31): 承認されている治療群が 1 つしかない
- 6 試験: BEYOND (32), Kitazawa 2020 (33), Koshizaka 2019 (34), Morino 2019 (35), Yamakage 2020 (36), Kitazawa 2021 (37): 主な対象患者集団とされる投与群が 1 つしかない
- 2 試験: Araki 2015 (38); Terauchi 2019 (39): ネットワークに繋がらない

上記の手順の後、計 12 試験をネットワークメタアナリシスに含めることとした。フィジビリティ評価によって 27 試験のそれぞれを組入れたまたは除外した根拠を別添 D. Table 4 に示す。

3.7.3 基本分析と頑健性の確認のためのエビデンスのネットワーク

ネットワークメタアナリシスの基準を満たした日本人を対象とした 9 試験について、基本分析シナリオにおけるベストケースのエビデンスネットワークを図 17 に示した。このネットワークはアウトカムデータの利用可能性を考慮するものではなく、治療比較の可能性を示すのに有用である。さらに、基本分析の頑健性を、東アジア人も含めたネットワークメタアナリシスの感度分析により検討した(図 18)。感度分析においては、東アジア系の患者を対象とした 3 試験を追加した (40-42)。

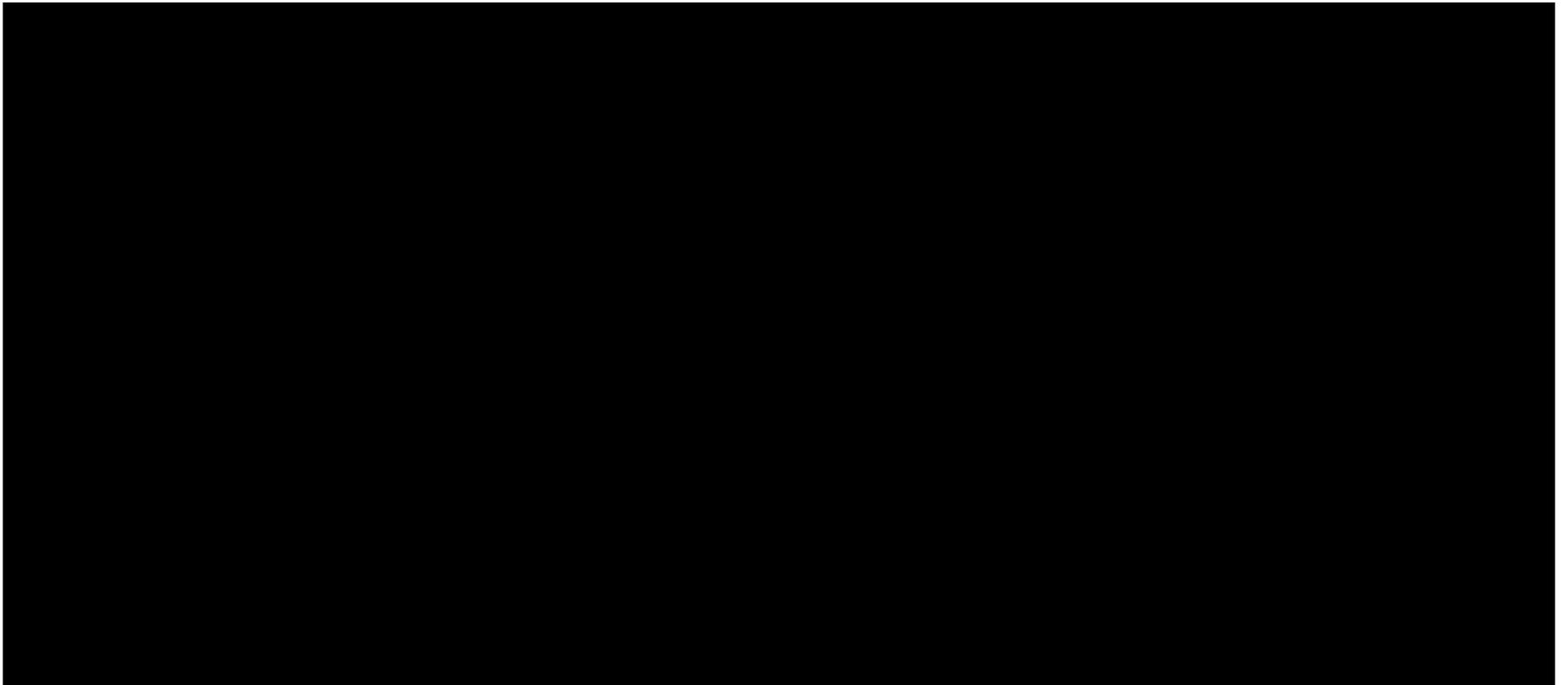


図 17 9 試験に基づく日本人患者の基本分析におけるネットワーク



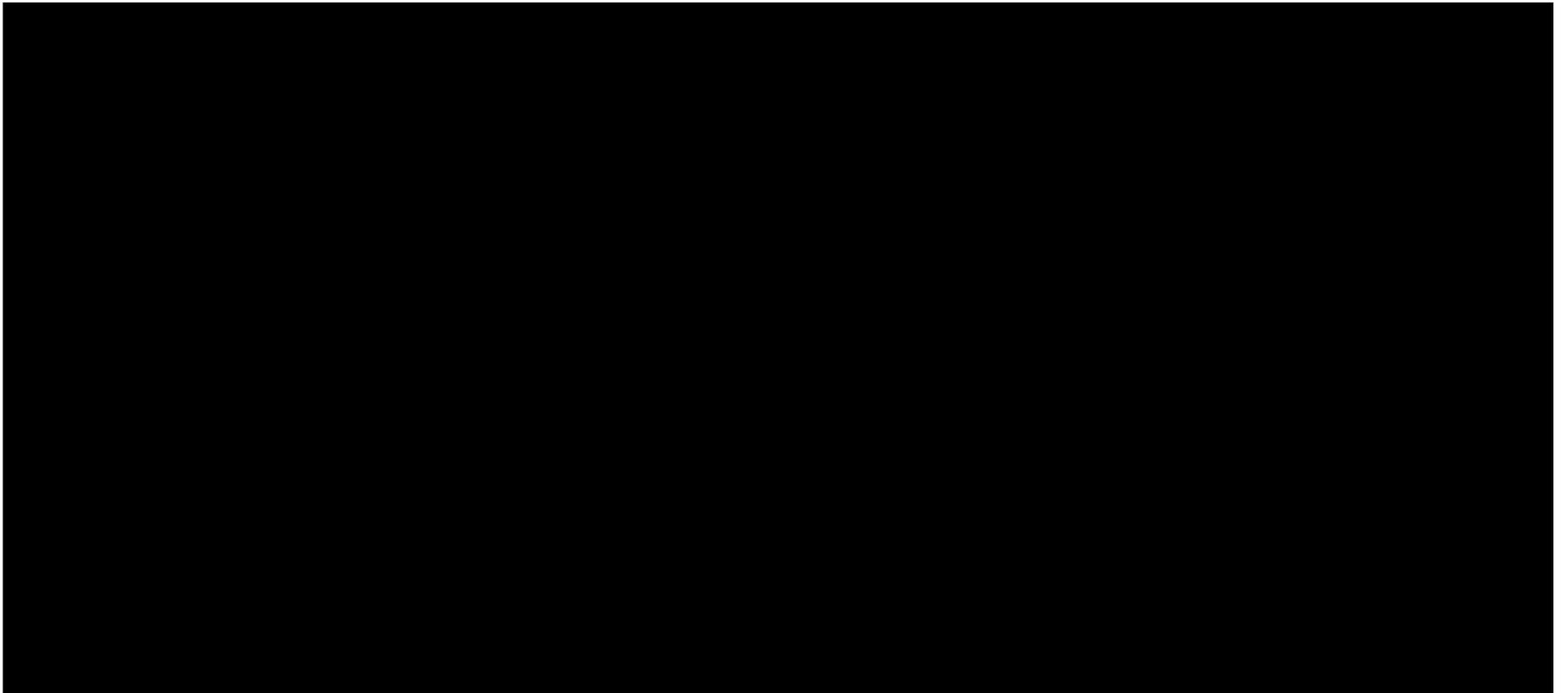


図 18 12 件の試験に基づく東アジア人患者の感度分析におけるネットワーク



3.7.4 ネットワークメタアナリシスに含めた試験データの概要

対象アウトカムデータの取得時点

ネットワークに含まれる 12 試験に対し、1 つ以上のアウトカムデータが得られている時点を調査した (表 13)。12 試験ではいずれも、24 週または 26 週の時点でアウトカムが 1 つ以上報告されていた。このため、各アウトカムの解析を 26 週±2 週 (約 6 ヶ月) 時点のもので行うこととした。データ報告が 52 週 (約 1 年) でなされている試験は 2 件のみ (PIONEER 9、10) であり、それ以外の試験では 30 週以降のデータ報告がなかったため、30 週以降の時点で解析を行うことは不可能であった。

表 13: 各試験で 1 つ以上のアウトカムデータが得られている時点の一覧

研究	24 週	26 週	52 週
EMIT study (43)	✓		
Han 2018(40)*	✓		
ILLUMINATE (44)	✓		
Kadowaki 2017 (45)	✓		
Kawamori 2018 (46)	✓		
Lu 2016 (41)*	✓		
NCT02577003 (47)	✓		
PIONEER-10 (48)		✓	✓
PIONEER-9 (49)		✓	✓
Seino 2015 (50)	✓		
SPOTLIGHT (51)	✓		
Yang 2016 (42)*	✓		

*ネットワークメタアナリシスの感度分析として利用した

対象アウトカムとして報告されたデータ

基本分析シナリオまたは感度分析に含めるのが適切と判断された 12 試験で報告された対象アウトカムのデータを表 14 から表 22 に示した。HDL と総コレステロールの測定値は、mg/dL と mmol/L が試験によって異なることに注意が必要である。データを比較可能にするため、PIONEER 試験の報告に合わせることとし、換算係数を 0.02586 として mg/dL を mmol/L に換算した。

表 14: ベースラインからの HbA1c の変化: 報告または算出された 26±2 週、52 週のデータ(N = 12)

試験 ID	治療薬	患者数 (26 週 /52 週)	ベースラインの 平均% (SD)	26 ± 2 週		52 週	
				ベースラインから の変化の平均% (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)	ベースラインから の変化の平均% (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)
EMIT study (43)	イブラグリフロジン 50 mg	165	8.38 (0.64)	-0.83 (0.72)	-1.14 (- 1.35, -0.94)	NR	NR
	プラセボ	75	8.34 (0.73)	0.32 (0.96)	Comparator	NR	NR
Han 2018*(40)	イブラグリフロジン 50 mg	71	7.90 (0.69)	-0.79 (0.59)	-0.83 (- 1.07, -0.59)	NR	NR
	プラセボ	66	7.92 (0.79)	0.03 (0.84)	Comparator	NR	NR
ILLUMINATE (44)	イブラグリフロジン 50 mg	112	8.25 (0.72)	-0.87 (0.66)	-1.3 (-1.50, -1.10)	NR	NR
	プラセボ	56	8.38 (0.74)	0.38 (0.70)	Comparator	NR	NR
Kadowaki 2017 (45)	カナグリフロジン 100 mg	70	8.18 (0.90)	-0.97 [0.1]	-0.88 (- 1.15, -0.60)	NR	NR
	プラセボ	68	7.87 (0.83)	-0.10 [0.1]	Comparator	NR	NR
Kawamori 2018 (46)	エンパグリフロジン 10 mg	182	8.27 (0.65)	-0.93 [0.06]	-1.14 (- 1.36, -0.91)	NR	NR
	プラセボ	93	8.36 (0.74)	0.21 [0.09]	Comparator	NR	NR
Lu 2016* (41)	イブラグリフロジン 50 mg	87	7.74 (0.78)	-0.94 (0.75)	-0.46 (-0.66, -0.27)	NR	NR
	プラセボ	83	7.75 (0.71)	-0.47 (0.81)	Comparator	NR	NR
NCT02577003 (47)	イブラグリフロジン 50 mg	73	8.05 (0.83)	-0.84 (- 0.99, -0.69)	-0.77 (- 0.98, -0.57)	NR	NR
	プラセボ	70	7.99 (0.62)	-0.07 (- 0.22, 0.09)	Comparator	NR	NR

試験 ID	治療薬	患者数 (26 週 /52 週)	ベースラインの 平均% (SD)	26 ± 2 週		52 週	
				ベースラインから の変化の平均% (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)	ベースラインから の変化の平均% (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)
PIONEER-9† (49)	本剤 3 mg	19/19	8.51 (0.87)	-0.93 [0.21]	-1.37 (- 2.00, -0.74)	-0.56 [0.27]	-1.48 (- 2.29, -0.67)
	本剤 7 mg	19/19	8.69 (1.20)	-1.52 [0.22]	-1.96 (- 2.60, -1.33)	-1.20 [0.28]	-2.12 (- 2.93, -1.31)
	本剤 14 mg	18/18	8.01 (0.98)	-1.54 [0.23]	-1.98 (- 2.62, -1.34)	-1.32 [0.28]	-2.24 (- 3.05, -1.43)
	リラゲルチド 0.9 mg SC	18/18	8.22 (1.04)	-1.22 [0.22]	NR	-0.95 [0.27]	NR
	プラセボ	19/19	8.44 (1.36)	0.44 [0.23]	Comparator	0.92 [0.29]	Comparator
PIONEER-10† (48)	本剤 3 mg	131/131	8.2 (0.9)	-1.10 [0.1]	0.50 (0.30, 0.70)	-0.70 [0.1]	0.60 (0.30, 0.90)
	本剤 7 mg	132/132	8.3 (0.9)	-1.70 [0.1]	-0.10 (- 0.30, 0.10)	-1.40 [0.1]	-0.10 (- 0.40, 0.20)
	本剤 14 mg	130/130	8.4 (1.0)	-2.00 [0.1]	-0.40 (- 0.60, -0.20)	-1.80 [0.1]	-0.50 (- 0.80, -0.20)
	デュラゲルチド 0.75 mg SC	65/65	8.4 (0.9)	-1.60 [0.1]	Comparator	-1.30 [0.1]	Comparator
Seino 2015 (50)	ルセオグリフロジン 2.5 mg	150	8.07 (0.85)	-0.50 (NR)	-0.88 (-1.0, -0.7)	NR	NR
	プラセボ	71	8.01 (0.73)	0.40 (NR)	Comparator	NR	NR
SPOTLIGHT (51)	イプラグリフロジン 50 mg	97	8.24 (0.67)	-0.64 (0.61)	-0.88 (- 1.11, -0.65)	NR	NR
	プラセボ	54	8.39 (0.64)	0.22 (0.81)	Comparator	NR	NR
Yang 2016* (42)	ダバグリフロジン 10 mg	152	8.17 (0.84)	-0.85 [0.06]	-0.62 (- 0.79, -0.45)	NR	NR

試験 ID	治療薬	患者数 (26 週 /52 週)	ベースラインの 平均% (SD)	26 ± 2 週		52 週	
				ベースラインから の変化の平均% (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)	ベースラインから の変化の平均% (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)
	ダバグリフロジン 5 mg	147	8.09 (0.72)	-0.82 [0.06]	-0.59 (- 0.76, -0.42)	NR	NR
	プラセボ	145	8.13 (0.85)	-0.23 [0.06]	Comparator	NR	NR

CTR: 治験総括報告書, NR: 報告なし, SC: 皮下注, SD: 標準偏差, SEM: 標準誤差

†全てのデータは Novo Nordisk 社の CTR/データから抽出されている。*これらの研究は感度分析に含まれている。

表 15 ベースラインからの体重の変化: 報告または算出された 26±2 週、52 週のデータ(N = 12)

試験 ID	治療薬	患者数 (26 週 /52 週)	ベースラインの 平均 kg (SD)	26 ± 2 週		52 週	
				ベースラインから の変化の平均 kg (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)	ベースラインから の変化の平均 kg (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)
EMIT study (43)	イプラグリフロジン 50 mg	165	68.77 (12.39)	-2.33 (2.15)	-1.32 (- 1.88, -0.75)	NR	NR
	プラセボ	75	63.9 (11.39)	-0.88 (1.79)	Comparator	NR	NR
Han 2018* (40)	イプラグリフロジン 50 mg	71	67.5 (12.50)	-1.96 (1.94)	-1.72 (- 2.34, -1.10)	NR	NR
	プラセボ	66	67.9 (10.98)	-0.23 (1.69)	Comparator	NR	NR
ILLUMINATE (44)	イプラグリフロジン 50 mg	112	68.52 (13.86)	-2.33 (1.80)	-1.69 (- 2.26, -1.12)	NR	NR
	プラセボ	56	67.51 (11.37)	-0.63 (1.68)	Comparator	NR	NR
Kadowaki 2017 (45)	カナグリフロジン 100 mg	69	71.68 (15.79)	-2.29 [0.22]	-1.51 (- 2.15, -0.88)	NR	NR
	プラセボ	67	73.35 (12.98)	-0.78 [0.23]	Comparator	NR	NR
Kawamori 2018 (46)	エンパグリフロジン 10 mg	182	71.2 (12.6)	NR	-1.68 (- 2.16, -1.2)	NR	NR
	プラセボ	93	73.1 (15.9)	NR	Comparator	NR	NR
Lu 2016* (15)	イプラグリフロジン 50 mg	87	70.36 (14.75)	-2.93 (2.20)	-1.24 (- 1.92, -0.56)	NR	NR
	プラセボ	83	70.45 (12.44)	-1.70 (2.43)	Comparator	NR	NR
NCT02577003 (47)	イプラグリフロジン 50 mg	73	69.8 (11.7)	-2.4 (-2.9, -1.9)	-1.8 (-2.5, -1.1)	NR	NR
	プラセボ	70	70.1 (11.1)	-0.6 (-1.1, -0.1)	Comparator	NR	NR

試験 ID	治療薬	患者数 (26 週 /52 週)	ベースラインの 平均 kg (SD)	26 ± 2 週		52 週	
				ベースラインから の変化の平均 kg (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)	ベースラインから の変化の平均 kg (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)
PIONEER-9† (49)	本剤 3 mg	19/19	72.23 (18.68)	-0.68 [0.51]	0.25 (-1.24, 1.73)	0.06 [0.60]	1.19 (-0.57, 2.96)
	本剤 7 mg	19/19	71.14 (10.66)	-0.31 [0.53]	0.62 (-0.89, 2.12)	-0.19 [0.61]	0.94 (-0.83, 2.71)
	本剤 14 mg	18/18	67.96 (13.80)	-1.75 [0.54]	-0.83 (- 2.35, 0.69)	-1.84 [0.60]	-0.71 (- 2.47, 1.04)
	リラグルチド 0.9 mg SC	18/18	78.07 (19.42)	0.28 [0.53]	NR	0.24 [0.59]	NR
	プラセボ	19/19	68.81 (14.26)	-0.92 [0.55]	Comparator	-1.13 [0.66]	Comparator
PIONEER-10 (48)	本剤 3 mg	131/131	71.5 (16.0)	-0.1 [0.2]	-0.4 (-1.2, 0.4)	0.1 [0.3]	-0.9 (-1.9, 0.1)
	本剤 7 mg	132/132	72.7 (16.4)	-1.2 [0.2]	-1.5 (-2.3, -0.6)	-1.0 [0.3]	-2.1 (-3.1, -1.1)
	本剤 14 mg	130/130	72.6 (15.2)	-2.3 [0.2]	-2.6 (-3.5, -1.8)	-1.9 [0.3]	-3.0 (-0.4, -2.0)
	デュラグルチド 0.75 mg SC	65/65	71.2 (14.3)	0.3 [0.3]	Comparator	1.1 [0.4]	Comparator
Seino 2015 (50)	ルセオグリフロジン 2.5 mg	150	66.39 (11.48)	-1.51 (NR)	NR	NR	NR
	プラセボ	71	65.34 (10.57)	0.16 (NR)	NR	NR	NR
SPOTLIGHT (51)	イプラグリフロジン 50 mg	97	73.17 (13.41)	-2.29 (2.05)	-2.79 (- 3.50, -2.09)	NR	NR
	プラセボ	54	72.99 (15.69)	0.51 (2.19)	Comparator	NR	NR
Yang 2016* (42)	ダバグリフロジン 10 mg	152	71.4 (12.0)	-2.6 [0.19]	-1.8 (-2.4, -1.3)	NR	NR

試験 ID	治療薬	患者数 (26 週 /52 週)	ベースラインの 平均 kg (SD)	26 ± 2 週		52 週	
				ベースラインから の変化の平均 kg (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)	ベースラインから の変化の平均 kg (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)
	ダバグリフロジン 5 mg	147	70.8 (12.2)	-1.8 [0.19]	-1.1 (-1.7, -0.6)	NR	NR
	プラセボ	145	70.9 (11.4)	-0.7 [0.20]	Comparator	NR	NR

SC: 皮下注, SD: 標準偏差, SEM: 標準誤差、†全てのデータは Novo Nordisk 社の CTR/データから抽出されている。 *これらの研究は感度分析に含まれている。

表 16 ベースラインからの収縮期血圧の変化： 報告又は算出された 26±2 週、52 週のデータ(N=9)

試験 ID	治療薬	患者数 (26 週/52 週)	ベースライン平均 mmHg (SD)	26 ± 2 週		52 週	
				ベースラインから の変化の平均 mmHg (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)	ベースラインから の変化の平均 mmHg (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)
EMIT study (43)	イブラグリフロジン 50 mg	165	130.3 (14.04)	-5.5 (13.21)	NR	NR	NR
	プラセボ	75	129.2 (14.12)	-1.3 (13.23)	NR	NR	NR
Han 2018* (40)	イブラグリフロジン 50 mg	74	NR	-2.35 (10.47)	NR	NR	NR
	プラセボ	68	NR	-1.14 (9.76)	NR	NR	NR
ILLUMINATE (44)	イブラグリフロジン 50 mg	112	126.3 (13.56)	-1.2 (11.7)	NR	NR	NR
	プラセボ	56	125.8 (16.11)	2.4 (13.7)	NR	NR	NR
Kawamori 2018 (46)	エンパグリフロジ ン 10 mg	182	131.7 (14.5)	NR	-4.8 (-7.9, -1.7)	NR	NR
	プラセボ	93	133.1 (15.7)	NR	Comparator	NR	NR
Lu 2016* (41)	イブラグリフロジン 50 mg	87	NR	-6.8 (14.1)	NR	NR	NR
	プラセボ	83	NR	-1.3 (12.9)	NR	NR	NR
PIONEER-9† (49)	本剤 3 mg	19/19	126.5 (13.6)	-2.25 [2.46]	2.45 (-4.44, 9.35)	-0.64 [2.26]	2.44 (-3.89, 8.77)
	本剤 7 mg	19/19	129.1 (11.0)	-1.54 [2.51]	3.16 (-3.82, 10.15)	1.78 [2.31]	4.86 (-1.56, 11.28)
	本剤 14 mg	18/18	127.3 (10.3)	0.34 [2.52]	5.04 (-1.95, 12.03)	0.77 [2.31]	3.84 (-2.57, 10.26)

	リラグルチド 0.9 mg SC	18/18	129.8 (11.5)	-3.16 [2.53]	NR	0.29 [2.32]	NR
	プラセボ	19/19	127.2 (12.7)	-4.70 [2.45]	Comparator	-3.08 [2.25]	Comparator
PIONEER-10† (48)	本剤 3 mg	131/131	132 (13)	-3.11 [1.04]	-0.28 (-3.82, 3.26)	-2.39 [0.98]	-1.15 (-4.51, 2.22)
	本剤 7 mg	132/132	131 (14)	-4.69 [1.04]	-1.86 (-5.41, 1.68)	-2.04 [0.98]	-0.80 (-4.17, 2.57)
	本剤 14 mg	130/130	130 (15)	-6.12 [1.05]	-3.29 (-6.86, 0.27)	-2.21 [1.02]	-0.97 (-4.37, 2.44)
	デュラグルチド 0.75 mg SC	65/65	134 (15)	-2.83 [1.47]	Comparator	-1.24 [1.40]	Comparator
SPOTLIGHT (51)	イプラグリフロジン 50 mg	97	130.6 (13.57)	-5.9 (13.79)	NR	NR	NR
	プラセボ	54	130.0 (12.61)	-2.5 (14.46)	NR	NR	NR
Yang 2016* (42)	ダバグリフロジン 10 mg	152	127.0 (13.7)	-2.5 (14.4)	NR	NR	NR
	ダバグリフロジン 5 mg	147	129.1 (14.4)	-4.1 (13.8)	NR	NR	NR
	プラセボ	145	126.3 (13.6)	1.8 (12.1)	NR	NR	NR

SC:皮下注, SD:標準偏差, SEM:標準誤差、†全てのデータは Novo Nordisk 社の CTR/データから抽出されている。*これらの研究は感度分析に含まれている。

表 17 ベースラインからの高比重リポタンパク(HDL)の変化: 報告または算出された 26±2 週、52 週のデータ(N=7)

試験 ID	治療薬	患者数 (26 週 /52 週)	単位	ベースラインの 平均 (SE)/ [SEM]	26 ± 2 週		52 週	
					ベースラインから の変化の平均 (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)	ベースラインから の変化の平均 (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)
EMIT study (43)	イプラグリフロジン 50 mg	165	mg/dL	57.6 (16.76)	2.0 (9.40)	NR	NR	NR
	プラセボ	75	mg/dL	58.4 (14.89)	-0.7 (7.18)	NR	NR	NR
Han 2018* (40)	イプラグリフロジン 50 mg	74	mg/dL	NR	3.53 (8.04)	NR	NR	NR
	プラセボ	68	mg/dL	NR	0.36 (5.90)	NR	NR	NR
ILLUMINATE (44)	イプラグリフロジン 50 mg	112	mmol/L	1.39 (0.35)	0.23 (0.23)	NR	NR	NR
	プラセボ	56	mmol/L	1.49 (0.34)	0.13 (0.23)	NR	NR	NR
Lu 2016* (41)	イプラグリフロジン 50 mg	87	mg/dL	NR	2.6 (7.0)	NR	NR	NR
	プラセボ	83	mg/dL	NR	0.9 (7.0)	NR	NR	NR
PIONEER-9† (49)	本剤 3 mg	19/19	mmol/L	1.47 (0.46)	-0.07 [0.05]	-0.10 (- 0.25, 0.05)	0.01 [0.05]	0.03 (-0.13, 0.19)
	本剤 7 mg	19/19	mmol/L	1.40 (0.39)	0.03 [0.05]	0.00 (-0.16, 0.15)	0.02 [0.05]	0.04 (-0.12, 0.20)
	本剤 14 mg	18/18	mmol/L	1.53 (0.34)	-0.06 [0.05]	-0.09 (- 0.24, 0.07)	0.01 [0.05]	0.03 (-0.12, 0.18)
	リラゲルチド 0.9 mg SC	18/18	mmol/L	1.45 (0.32)	-0.02 [0.05]	NR	-0.05 [0.05]	NR
	プラセボ	19/19	mmol/L	1.51 (0.36)	0.03 [0.06]	Comparator	-0.02 [0.06]	Comparator
PIONEER- 10† (48)	本剤 3 mg	129/129	mmol/L	1.37 (0.37)	0.03 [0.01]	0.04 (-0.01, 0.09)	0.04 [0.02]	0.03 (-0.03, 0.08)

	本剤 7 mg	131/131	mmol/L	1.41 (0.35)	-0.02 [0.01]	-0.01 (-0.06, 0.04)	-0.02 [0.02]	-0.03 (-0.09, 0.02)
	本剤 14 mg	130/130	mmol/L	1.37 (0.30)	-0.01 [0.02]	0.00 (-0.05, 0.05)	0.00 [0.02]	-0.01 (-0.07, 0.05)
	デュラグルチド 0.75 mg SC	64/64	mmol/L	1.38 (0.34)	-0.01 [0.02]	Comparator	0.01 [0.02]	Comparator
SPOTLIGHT (51)	イプラグリフロジン 50 mg	97	mg/dL	61.1 (17.28)	3.9 (7.63)	NR	NR	NR
	プラセボ	54	mg/dL	61.3 (14.21)	-1.3 (8.54)	NR	NR	NR

SC: 皮下注, SD: 標準偏差, SEM: 標準誤差、†全てのデータは Novo Nordisk 社の CTR/データから抽出されている。 *これらの研究は感度分析に含まれている。

表 18 ベースラインからの総コレステロール値の変化: 報告又は算出された 26±2 週、52 週データ(N=7)

試験 ID	治療薬	患者数 (26 週 /52 週)	単位	ベースラインの 平均 (SEM)	26 ± 2 週		52 週	
					ベースラインから の変化の平均 (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差 の平均% (95% CI)	ベースラインから の変化の平均 (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)
EMIT study (43)	イブラグリフロジン 50 mg	165	mg/dL	204.8 (34.26)	-5.4 (28.39)	NR	NR	NR
	プラセボ	75	mg/dL	201.2 (33.63)	-4.6 (23.72)	NR	NR	NR
Han 2018* (40)	イブラグリフロジン 50 mg	74	mg/dL	NR	4.06 (23.15)	NR	NR	NR
	プラセボ	68	mg/dL	NR	5.47 (20.20)	NR	NR	NR
ILLUMINATE (44)	イブラグリフロジン 50 mg	112	mmol/L	4.8 (0.9)	0.3 (0.7)	NR	NR	NR
	プラセボ	56	mmol/L	4.9 (0.7)	0.2 (0.5)	NR	NR	NR
Lu 2016* (41)	イブラグリフロジン 50 mg	87	mg/dL	NR	2.1 (27.5)	NR	NR	NR
	プラセボ	83	mg/dL	NR	5.3 (27.2)	NR	NR	NR
PIONEER-9† (49)	本剤 3 mg	19/19	mmol/L	5.28 (0.73)	-0.34 [0.17]	-0.35 (- 0.86, 0.15)	0.02 [0.18]	-0.31 (- 0.85, 0.24)
	本剤 7 mg	19/19	mmol/L	5.43 (0.87)	0.18 [0.18]	0.17 (-0.35, 0.69)	-0.12 [0.18]	-0.44 (- 0.98, 0.09)
	本剤 14 mg	18/18	mmol/L	5.36 (0.99)	-0.55 [0.17]	-0.56 (- 1.07, -0.06)	-0.15 [0.16]	-0.48 (- 0.99, 0.04)
	リラゲルチド 0.9 mg SC	18/18	mmol/L	5.34 (0.85)	-0.29 [0.17]	NR	-0.24 [0.16]	NR
	プラセボ	19/19	mmol/L	5.06 (0.81)	0.01 [0.19]	Comparator	0.33 [0.20]	Comparator

試験 ID	治療薬	患者数 (26 週 /52 週)	単位	ベースラインの 平均 (SEM)	26 ± 2 週		52 週	
					ベースラインから の変化の平均 (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差 の平均% (95% CI)	ベースラインから の変化の平均 (SD or 95%CI) [SEM]	治療間の差の 平均% (95% CI)
PIONEER-10† (48)	本剤 3 mg	129/129	mmol/L	5.18 (0.84)	-0.20 [0.05]	0.20 (0.04, 0.35)	-0.08 [0.05]	0.25 (0.08, 0.42)
	本剤 7 mg	131/131	mmol/L	5.30 (0.84)	-0.47 [0.05]	-0.07 (- 0.23, 0.09)	-0.28 [0.05]	0.05 (-0.12, 0.22)
	本剤 14 mg	130/130	mmol/L	5.20 (0.78)	-0.46 [0.05]	-0.06 (- 0.22, 0.09)	-0.37 [0.05]	-0.04 (- 0.21, 0.13)
	デュラグルチド 0.75 mg SC	64/64	mmol/L	5.30 (0.80)	-0.40 [0.06]	Comparator	-0.33 [0.07]	Comparator
SPOTLIGHT (51)	イプラグリフロジン 50 mg	97	mg/dL	199.4 (29.75)	1.6 (24.02)	NR	NR	NR
	プラセボ	54	mg/dL	212.6 (43.14)	-4.5 (31.28)	NR	NR	NR

SC: 皮下注, SD: 標準偏差, SEM: 標準誤差、†全てのデータは Novo Nordisk 社の CTR/データから抽出されている。*これらの研究は感度分析に含まれている。

表 19: HbA1c7%未満を達成した患者の割合: 算出または報告されたデータ(N=10)

試験 ID	治療薬	患者数 (26週 / 52週)	26 ± 2 週	52 週
			HbA1c<7%を達成した 患者数と割合 n (%)	HbA1c<7%を達成した 患者数と割合 n (%)
EMIT study (43)	イブラグリフロジン 50 mg	165	32 (19.4)	NR
	プラセボ	75	4 (5.3)	NR
Han 2018* (40)	イブラグリフロジン 50 mg	72	32 (44.4)	NR
	プラセボ	66	8 (12.1)	NR
ILLUMINATE (44)	イブラグリフロジン 50 mg	112	24 (21.4)	NR
	プラセボ	56	0 (0)	NR
Kadowaki 2017 (45)	カナグリフロジン 100 mg	70	NR (40.91)	NR
	プラセボ	68	NR (19.12)	NR
Kawamori 2018 (46)	エンパグリフロジン 10 mg	182	NR (27.5)	NR
	プラセボ	93	NR (5.4)	NR
Lu 2016* (41)	イブラグリフロジン 50 mg	85	59 (69.4)	NR
	プラセボ	83	37 (44.6)	NR
PIONEER-9† (49)	本剤 3 mg	17/12	4 (23.53)	4 (33.33)
	本剤 7 mg	15/13	10 (66.67)	10 (76.92)
	本剤 14 mg	17/16	13 (76.47)	12 (75.0)
	リラグルチド 0.9 mg SC	18/16	8 (44.44)	8 (50.0)
	プラセボ	18/10	3 (23.08)	1 (10.0)
PIONEER-10† (48)	本剤 3 mg	126/102	58 (46)	40 (39)
	本剤 7 mg	124/114	94 (76)	74 (65)
	本剤 14 mg	120/113	101 (84)	85 (75)
	デュラグルチド 0.75 mg SC	62/56	45 (73)	32 (57)
SPOTLIGHT (51)	イブラグリフロジン 50mg	97	12 (12.4)	NR
	プラセボ	54	0 (0)	NR
	ダバグリフロジン 10 mg	152	NR (33.0)	NR

試験 ID	治療薬	患者数 (26週 / 52週)	26 ± 2 週	52 週
			HbA1c<7%を達成した 患者数と割合 n (%)	HbA1c<7%を達成した 患者数と割合 n (%)
Yang 2016* (42)	ダバグリフロジン 5 mg	147	NR (32.9)	NR
	プラセボ	145	NR (17.5)	NR

NR:報告なし, SC: 皮下注、†全てのデータは Novo Nordisk 社の CTR/データから抽出されている。 *これらの研究は感度分析に含まれている。

表 20: HbA1c 6.5%以下を達成した患者の割合: 報告または算出されたデータ (N=4)

試験 ID	治療薬	患者数 (26週 / 52週)	26 ± 2週	52週
			HbA1c ≤ 6.5%を達成した 患者の数と割合 n (%)	HbA1c ≤ 6.5%を達成した 患者の数と割合 n (%)
Han 2018* (40)	イプラグリフロジン 50 mg	72	9 (12.5)	NR
	プラセボ	66	1 (1.5)	NR
Lu 2016* (41)	イプラグリフロジン 50 mg	85	22 (25.9)	NR
	プラセボ	83	8 (9.6)	NR
PIONEER-9† (49)	本剤 3 mg	17/12	2 (11.8)	0 (0)
	本剤 7 mg	15/13	7 (46.7)	7 (53.8)
	本剤 14 mg	17/16	10 (58.8)	8 (50.0)
	リラグルチド 0.9 mg SC	18/16	5 (27.8)	5 (31.3)
	プラセボ	13/10	0 (0)	0 (0)
PIONEER-10† (48)	本剤 3 mg	126/102	39 (31)	21 (21)
	本剤 7 mg	124/114	67 (54)	49 (43)
	本剤 14 mg	120/113	85 (71)	66 (58)
	デュラグルチド 0.75 mg SC	62/56	31 (50)	23 (41)

NR:報告なし, SC: 皮下注, †全てのデータは Novo Nordisk 社の CTR/データから抽出されている。*これらの研究は感度分析に含まれている。

表 21 非重症低血糖を経験した患者の割合： 報告または算出されたデータ(N=4)

試験 ID	治療薬	患者数 (26週 / 52週)	26 ± 2週	52週
			非重症低血糖を経験した 患者の数と割合 n (%)	非重症低血糖を経験した 患者の数と割合 n (%)
PIONEER-9† (49)	本剤 3 mg	19/19	0 (0)	0 (0)
	本剤 7 mg	19/19	0 (0)	0 (0)
	本剤 14 mg	18/18	0 (0)	0 (0)
	リラグルチド 0.9 mg SC	18/18	1 (5.6)	1 (5.6)
	プラセボ	19/19	0 (0)	0 (0)
PIONEER-10† (48)	本剤 3 mg	131/131	2 (1.5)	3 (2.3)
	本剤 7 mg	132/132	2 (1.5)	3 (2.3)
	本剤 14 mg	130/130	2 (1.5)	4 (3.1)
	デュラグルチド 0.75 mg SC	65/65	0 (0)	0 (0)
Seino 2015 (50)	ルセオグリフロジン 2.5 mg	150	12 (8)	NR
	プラセボ	71	3 (4.2)	NR
Yang 2016* (42)	ダバグリフロジン 10 mg	152	0 (0)	NR
	ダバグリフロジン 5 mg	147	0 (0)	NR
	プラセボ	145	0 (0)	NR

NR: 報告なし, SC:皮下注, †全てのデータは Novo Nordisk 社の CTR/データから抽出されている。 *これらの研究は感度分析に含まれている。

表 22 重症・非重症低血糖を経験した患者の割合： 報告または算出されたデータ (N=9)

試験 ID	治療薬	患者数 (26 週 / 52 週)	26 ± 2 週	52 週
			全ての低血糖を経験した 患者数との割合 n (%)	全ての低血糖を経験した 患者の数と割合 n (%)
EMIT study (43)	イブラグリフロジン 50 mg	166	2 (1.2)	NR
	プラセボ	76	1 (1.3)	NR
Han 2018* (40)	イブラグリフロジン 50 mg	74	0 (0)	NR
	プラセボ	68	1 (1.5)	NR
Kawamori 2018 (46)	エンパグリフロジン 10 mg	182	0 (0)	NR
	プラセボ	93	1 (1.1)	NR
Lu 2016* (41)	イブラグリフロジン 50 mg	87	0 (0)	NR
	プラセボ	83	0 (0)	NR
PIONEER-9† (49)	本剤 3 mg	19/19	0 (0)	0 (0)
	本剤 7 mg	19/19	1 (5.3)	2 (10.5)
	本剤 14 mg	18/18	0 (0)	0 (0)
	リラグルチド 0.9 mg SC	18/18	2 (11.1)	2 (11.1)
	プラセボ	19/19	1 (5.3)	1 (5.3)
PIONEER-10† (48)	本剤 3 mg	131	NR	14 (11)
	本剤 7 mg	132	NR	26 (20)
	本剤 14 mg	130	NR	27 (21)
	デュラグルチド 0.75 mg SC	65	NR	13 (20)
Seino 2015 (50)	ルセオグリフロジン 2.5 mg	150	13 (8.7)	NR
	プラセボ	71	3 (4.2)	NR
SPOTLIGHT (51)	イブラグリフロジン 50 mg	97	1 (1)	NR
	プラセボ	54	0 (0)	NR
Yang 2016* (42)	ダバグリフロジン 10 mg	152	1 (0.7)	NR
	ダバグリフロジン 5 mg	147	2 (1.4)	NR
	プラセボ	145	3 (2.1)	NR

NR: 報告なし, SC: 皮下注、†全てのデータは Novo Nordisk 社の CTR/データから抽出されている。 *これらの研究は感度分析に含まれている。

3.7.5 試験の不均一性の評価

メタアナリシスは、対象患者集団、試験デザイン、介入、アウトカムの観点で均一な試験を含めることにより、頑健な治療効果比較ができる。ネットワークに含めた試験の不均一性の程度を評価して、統計モデルより得られた結論に与える影響を検討することが重要である。

ネットワークメタアナリシスに含めることが適切とされた 12 試験の試験デザインと患者特性の不均一性に関して、定性的な考察を以下で述べる(試験デザインと患者特性については別添 F. Table 6 に示す)。結論としては、試験デザインと患者特性いずれの点でも、ほとんどの試験は十分に均一であり、各患者対象集団を統合して解析ができると判断した。

試験デザイン

基本分析に用いた 12 試験は、全て製薬企業がスポンサーとなった多施設共同第 3 相、第 4 相試験であった。ただし、PIONEER9 試験は例外であり、第 2/3 相試験であった。それぞれの試験は二重盲検(n=1)または非盲検(n=1)で行われた。また、各試験とも日本で実施された。ただし、Han 2018、Lu 2016、Yang 2016 の試験は全て東アジア諸国で行われ、感度分析に用いた。

患者背景

性別

基本分析に用いた 12 試験は、全て男女いずれも含む集団を対象としていた。また、いずれの試験においても、女性患者の割合について報告されていた。これによると、女性患者の割合は 22.3% (Kawamori 2018) から 54.8% (Lu 2016) の範囲で、試験によって違いが見られた。しかし、女性であることが効果修飾因子になるとは考えられなかった。全試験における平均の女性割合は 31.7% であった。ネットワーク中に含まれる各試験での女性割合を図 19 に示す。

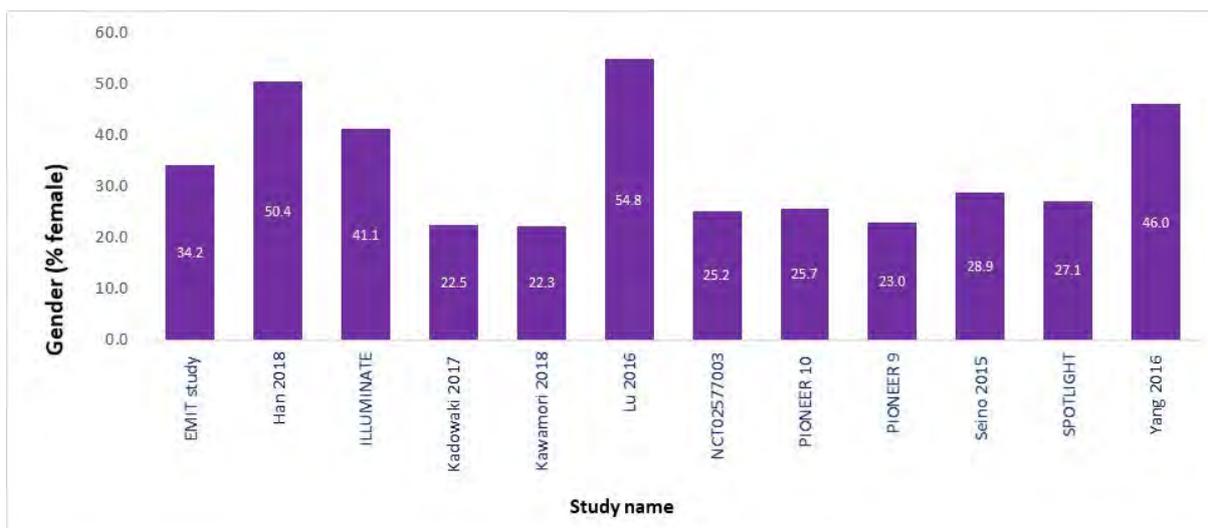


図 19 各試験における女性患者の割合

年齢

基本分析に用いた 12 試験では、患者の平均年齢は 53.8 歳 (Yang 2016) から 60.6 歳 (Seino 2015) の範囲となっており、全試験を通じた総平均は 57.76 歳であった。ネットワーク中に含まれる各試験での平均年齢を図 20 に示す。

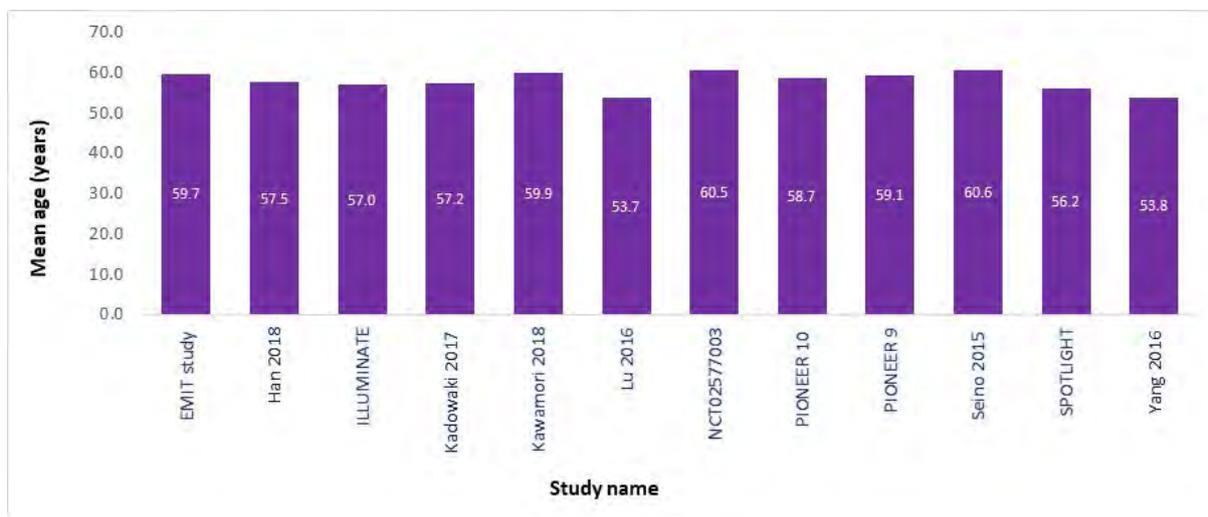


図 20: 各試験における患者の平均年齢

人種

全 12 試験のうち、日本人患者が 100%であったのは基本分析で用いられた 9 試験であり、追加的に感度分析に用いた他の東アジア系の患者を対象としたものが 3 試験 (Han 2018, Lu 2016, Yang

2016)であった。

体重

12 試験すべてで対象患者集団の平均体重が報告されており、65.9 kg(Seino 2015)から 72.9 kg(SPOTLIGHT)の範囲となっていた。また全試験を通じた総平均は 69.98 kg であった。ネットワーク中に含まれる試験ごとの患者平均体重を図 21 に示す。

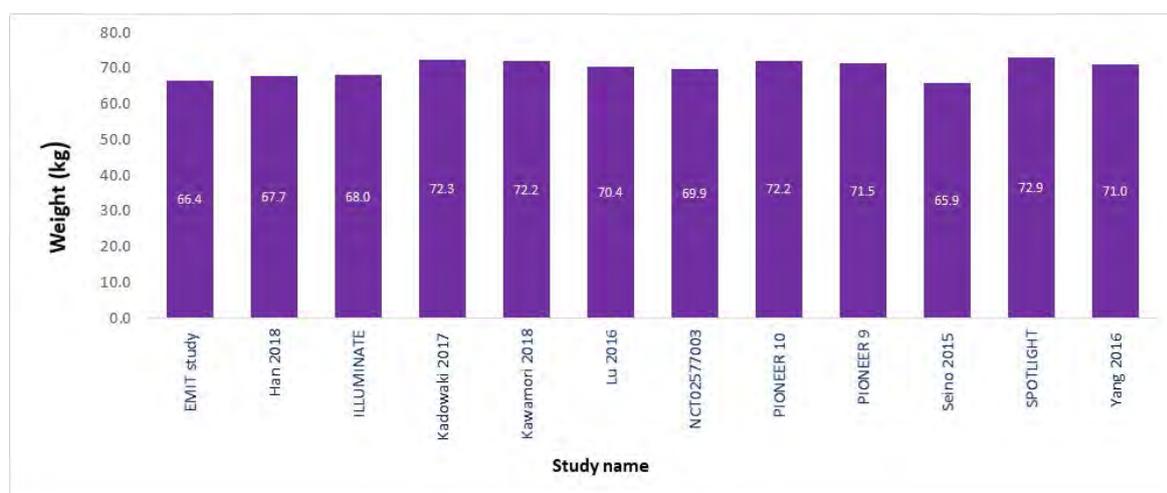


図 21 各試験における患者の平均体重

ボディマス指数 (BMI)

11 試験において対象患者集団の平均 BMI(ボディマス指数)が報告され、24.7 kg/m² (Seino 2015) から 27.1 kg/m² (SPOTLIGHT)の範囲であった。また全試験を通じた総平均は 25.98 kg/m²であった。ネットワーク中に含まれる試験ごとの患者の平均 BMI を図 22 に示す。

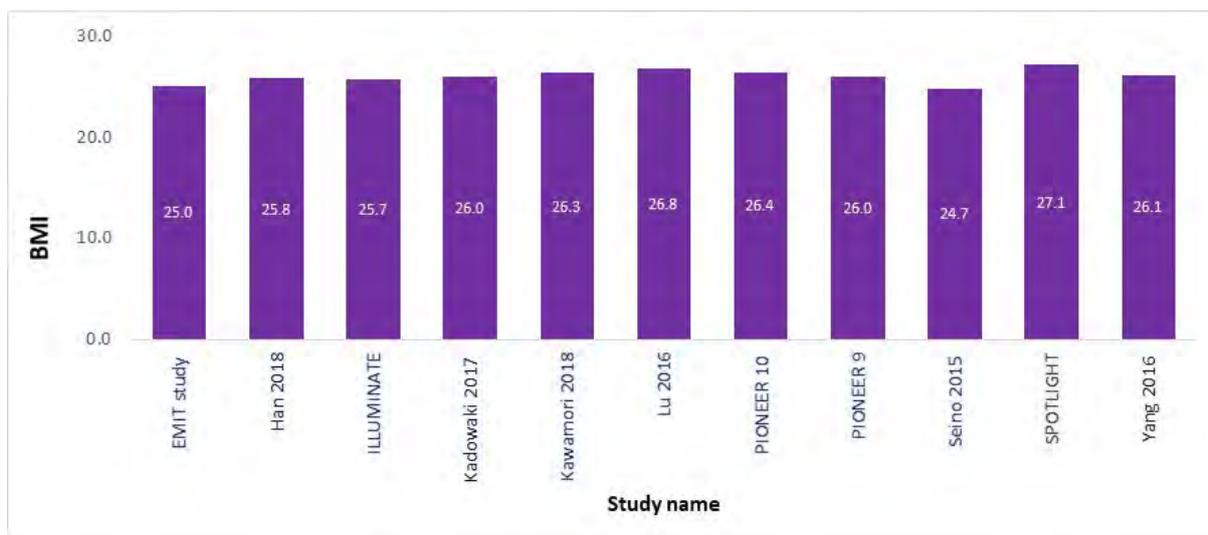


図 22: 各試験における患者の平均 BMI

糖尿病罹病期間

11 試験において、対象患者集団の糖尿病罹病期間は平均 4.9 年(Yang 2016) から 11.5 年の範囲となっており、試験を通じた全体の平均は 7.87 年であった。ネットワークに含まれる患者の平均罹病期間を図 23 に示す。

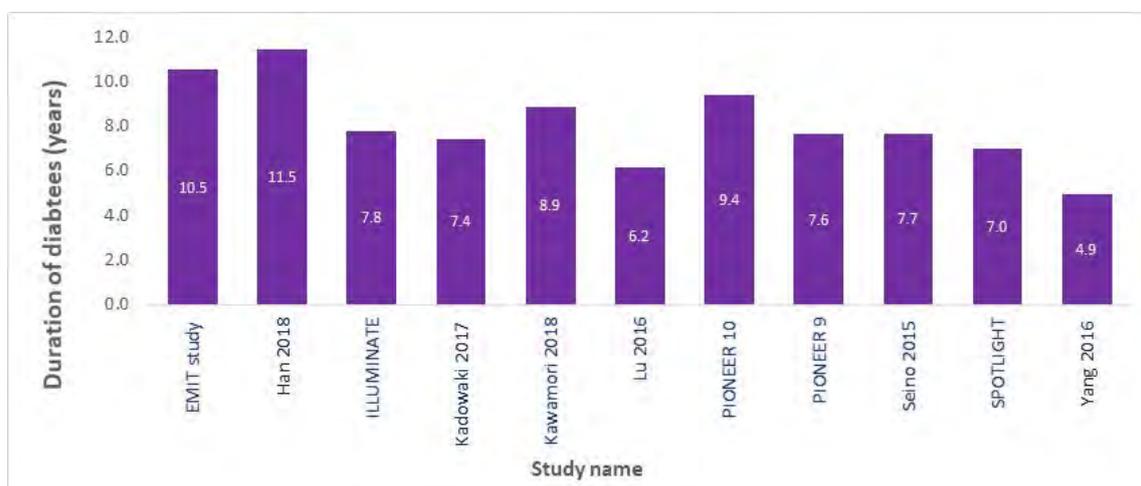


図 23 各試験における患者の平均罹病期間

ベースラインの HbA1c

12 試験すべてで対象患者集団のベースラインにおける HbA1c の平均が報告されており、7.7% (Lu 2016) から 8.4% (EMIT 試験、PIONEER 10) の範囲であった。全試験を通じた総平均は 8.15% で

あった。ネットワーク中に含まれる各試験のベースラインでの平均 HbA1c を図 24 に示す。血糖コントロールの観点から効果が不十分であることを示す統一基準があるわけではないものの、ADA(52) 及び JDS のガイドライン(5)によると、HbA1c 値が 7%を超えると管理が不十分であることが示唆される。血糖コントロールが不十分とする定義は試験によって異なっているが、いずれの試験においてもベースラインの平均 HbA1c 値は 7.5%以上と報告されていた。また、この値に対する分散の指標を評価したところ、いずれの試験においても全ての患者の HbA1c 値が 7%超であることが示唆された。

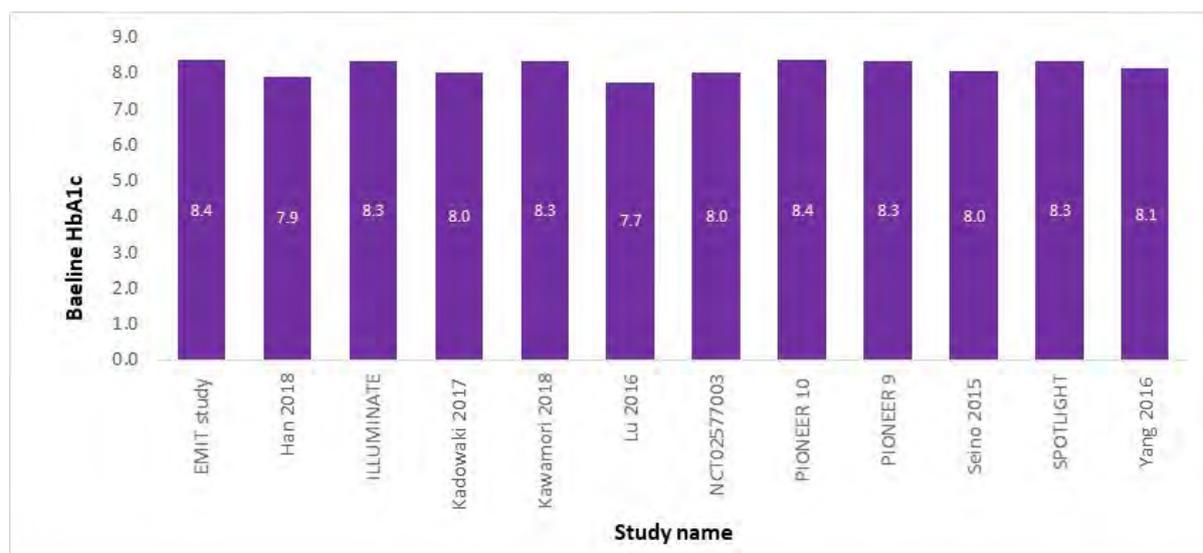


図 24 各試験における患者の平均 HbA1c 値

ランダム化比較対照試験の質の評価

システマティックレビューに含まれるランダム化比較対照試験(RCT)の妥当性を評価する際には、報告結果にバイアスが生じうるリスク(真の介入効果を過大評価または過小評価するリスク)について示す必要がある。RCTの質はCochrane Risk of Bias Assessment for RCT (53)を用いて評価した。このツールを用いて、6つの主要領域である、選択バイアス(ランダム配列の生成方法、割付の隠蔽)、実行バイアス(患者、医療提供者の盲検化)、検出バイアス(アウトカム測定者の盲検化)、症例減少バイアス(不完全なアウトカムデータ)、報告バイアス(選択的なアウトカム報告)、およびその他のバイアス要因について評価した。

ネットワークメタアナリシスに含めることが適切と判断した12試験のバイアス評価をグラフ化したものを図 25 に示す。試験を通じてリスクが高いとされたのは、試験脱落に関する部分であった。その他のバイアス評価の部分については、いずれの試験でもバイアスのリスクがおおむね低いあるいは不明と判断された。質の評価については別添 B に示す。

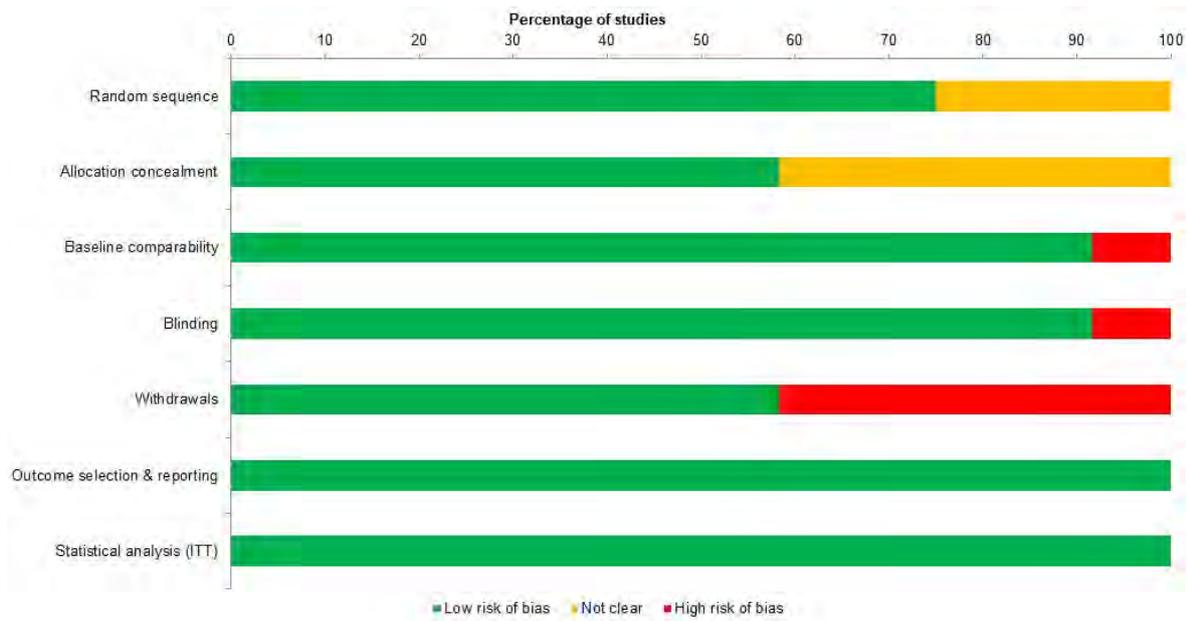


図 25: 基本分析シナリオのネットワークに含まれる 12 試験のバイアスリスク評価

RCT の質の評価 結論

試験デザインと患者特性の面でほとんどの試験は十分に均一であり、統合して解析ができると考えられた。ただし、3 試験 (Han 2018 (40)、Lu 2016 (41)、Yang 2016 (42)) については、東アジア系の患者を対象としているため、外れ値となる可能性が考えられた。このため、ネットワークメタアナリシスの感度分析にのみこれらの試験を含めることにより、3 試験による影響を評価した。

3.7.6 ネットワークメタアナリシスの結果

2 型糖尿病における過去のネットワークメタアナリシスでの仮定と同様、本研究においても、連続変数のアウトカム(26±2 週)に対しては対象とした試験のベースラインからの平均的な変化量が正規分布に従っているという仮定を置き、正規尤度モデルを用いた(54-56)。解析にあたり、HbA1c、HDL、総コレステロールの変化に対しては群ベースのモデルを用い、体重と収縮期血圧に対してはパラメータ共有モデルを用いた。治療効果の推定値に関する情報が、事前分布の選択に依存することなく、試験データによって得られることを保証するために、無情報の事前分布を用いた。

HbA1c、体重、総コレステロールの変化に対しては変量効果(RE)モデルが最も適しており、一方で収縮期血圧と HDL に対しては固定効果(FE)モデルが最も適合していると考えられた(いずれも 26±2 週時点)。モデルの選択に当たっては、逸脱度情報量基準(DIC)及び事後分布の平均残差逸脱度を考慮した。一般的に、DIC が低く(5~10 ポイントであることが重要と考えられる)、事後分布の平均残差逸脱度が 1 に近ければそのモデルは好ましいと考えられる。しかし、重要な違いが観察されなければ、固定効果(すなわち FE)モデルの方が好ましい。複雑なモデル(すなわち RE モデル)は、モデルの適合度が大幅に改善し、モデルの複雑さが増すことを正当化できる場合にのみ採用すべきである。

2 値変数のアウトカムに対しては、ロジットリンクを用いた 2 項分布尤度を用いて、26±2 週時点で HbA1c <7%を達成した患者の割合を解析した。今回のエビデンスネットワークは、ネットワーク中で単一時点のデータを用いており、アウトカムも単一イベントに関連しているものであるため、上記のモデルが最も適切である。連続変数のアウトカムに対する解析と同様に、治療効果の推定値に関する情報が、事前分布の選択ではなく、試験データによって得られるよう、無情報の事前分布を用いた。HbA1c ≤6.5%の患者については、データが少ないため、Bucher モデルを用いて検討した。

各試験に含まれる解析の概要を表 23 に示す。

表 23: 各試験に含まれる解析内容(26±2 週時点)

試験 ID	基本分析シナリオに含まれるか？(Y/N)						
	CFB in HbA1c	CFB in weight	CFB in SBP	HbA1c <7%	HbA1c ≤6.5%	HDL	TC
EMIT study (43)	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y
ILLUMINATE (44)	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y
Kadowaki 2017 (45)	Y	Y	N	Y	N	N	N
Kawamori 2018 (46)	Y	Y*	Y*	Y	N	N	N
NCT02577003 (47)	Y	Y	N	N	N	N	N
PIONEER 9 (49)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
PIONEER 10 (48)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Seino 2015 (50)	Y	Y	N	N	N	N	N
SPOTLIGHT (51)	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y
感度分析に含まれる試験							
Han 2018 (40)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Lu 2016 (41)	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Yang 2016 (42)	Y	Y	Y	Y	N	N	N

CFB: ベースラインからの変化, HDL:高比重リポタンパク, N:No, SBP: 収縮期血圧, TC: 総コレステロール, Y:Yes、

*治療間の差のデータのみ利用可能

基本分析では、アウトカムデータの報告がある日本人を対象とした試験のみ対象とした。データにより可能である場合、東アジアで行われた以下の3試験(Han 2018 (40), Lu 2016 (41) 及び Yang 2016 (42))を含めた感度分析を行った。感度分析の結果は別添 I に示した。

重症及び非重症の低血糖エピソードの比較も関心の対象であったが、前述の通り、データが少なく、頑健な比較は不可能であった。

HbA1c におけるベースラインからの変化

[Redacted content]

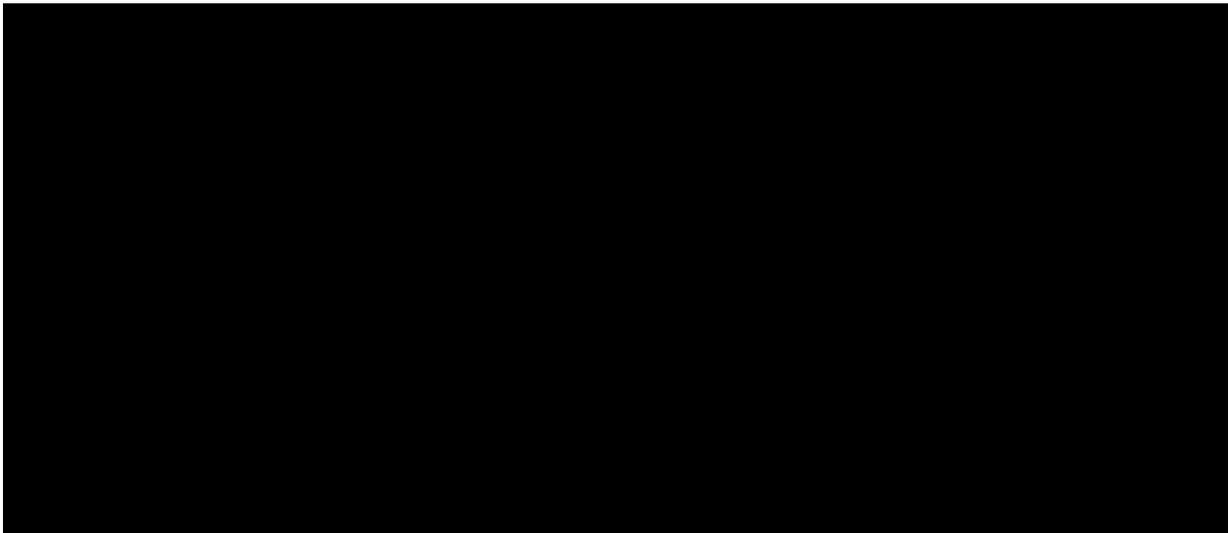


图 26: [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

表 24:

図 27:

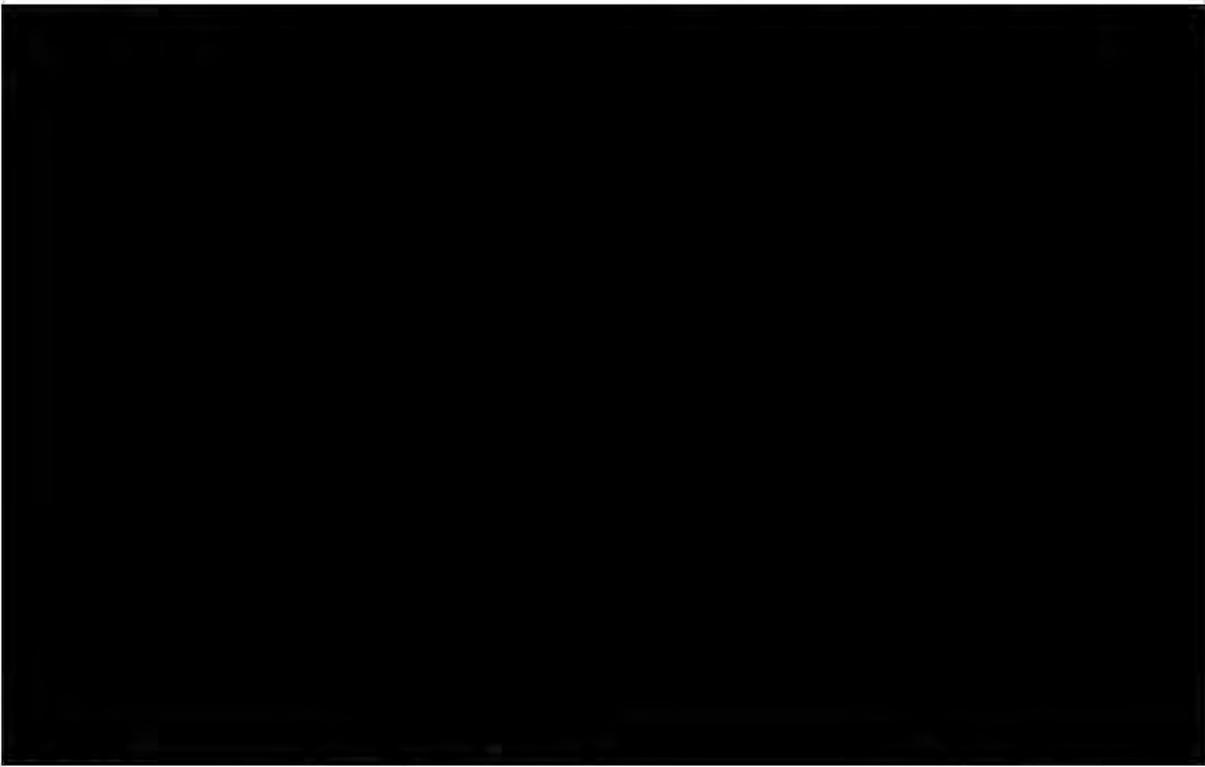


図 27:

[Redacted text]

体重におけるベースラインからの変化

[Redacted text]

[Redacted]

[Redacted]

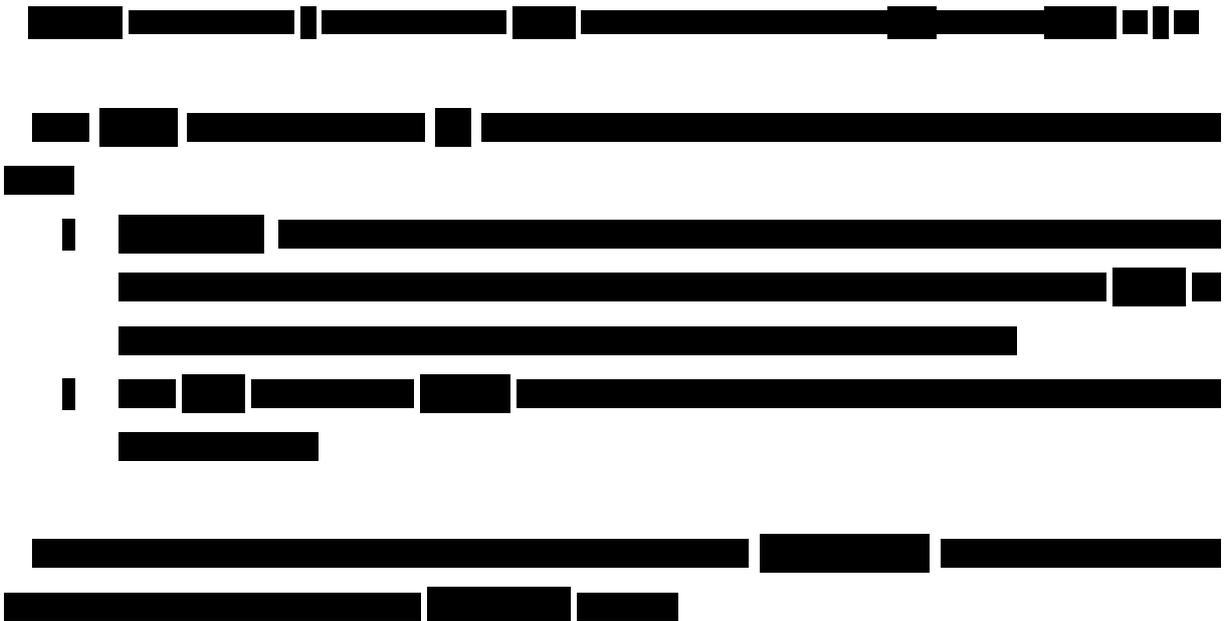
表 25: [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]



図 28: [Redacted]



収縮期血圧のベースラインからの変化



[Redacted text]



图 29: [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

表 26: [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

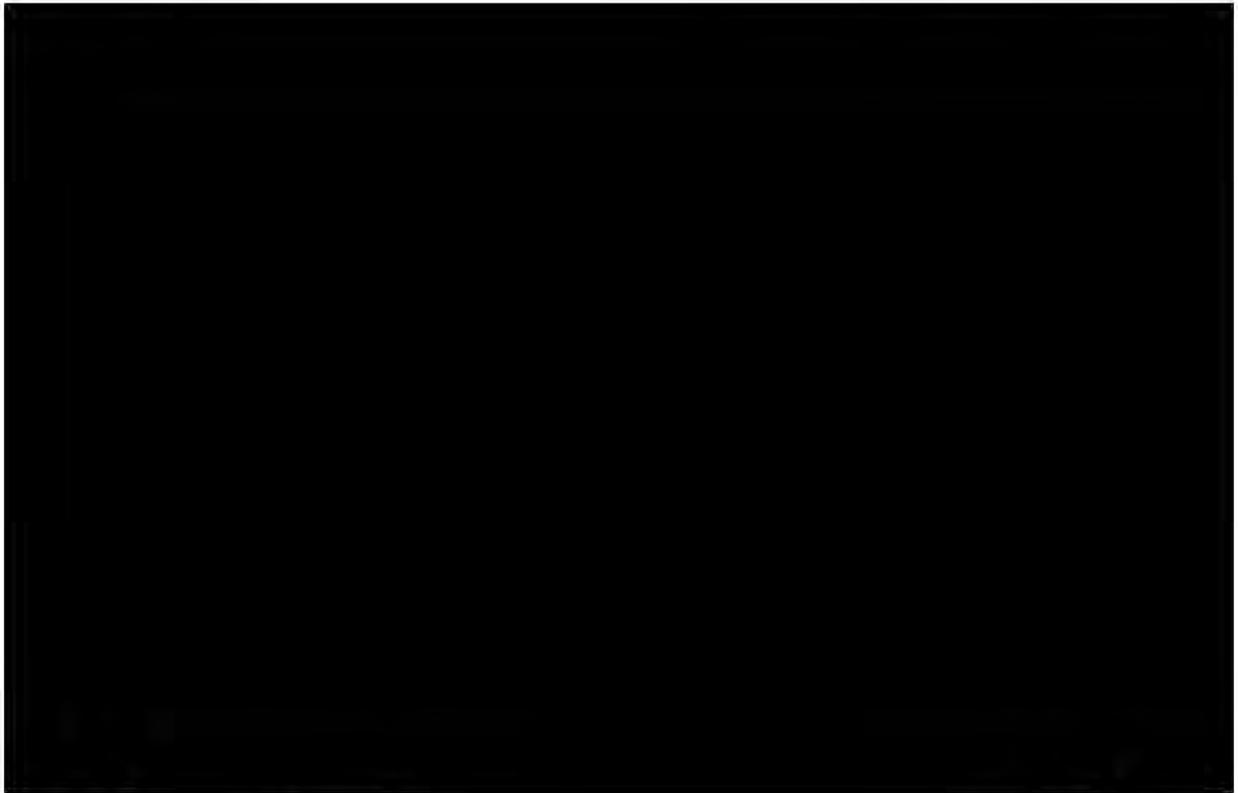


図 30: [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

高比重リポタンパク(HDL)のベースラインからの変化

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



图 31: [Redacted]

表 27: [Redacted]

[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							
[Redacted]							

[Redacted]

[Redacted]

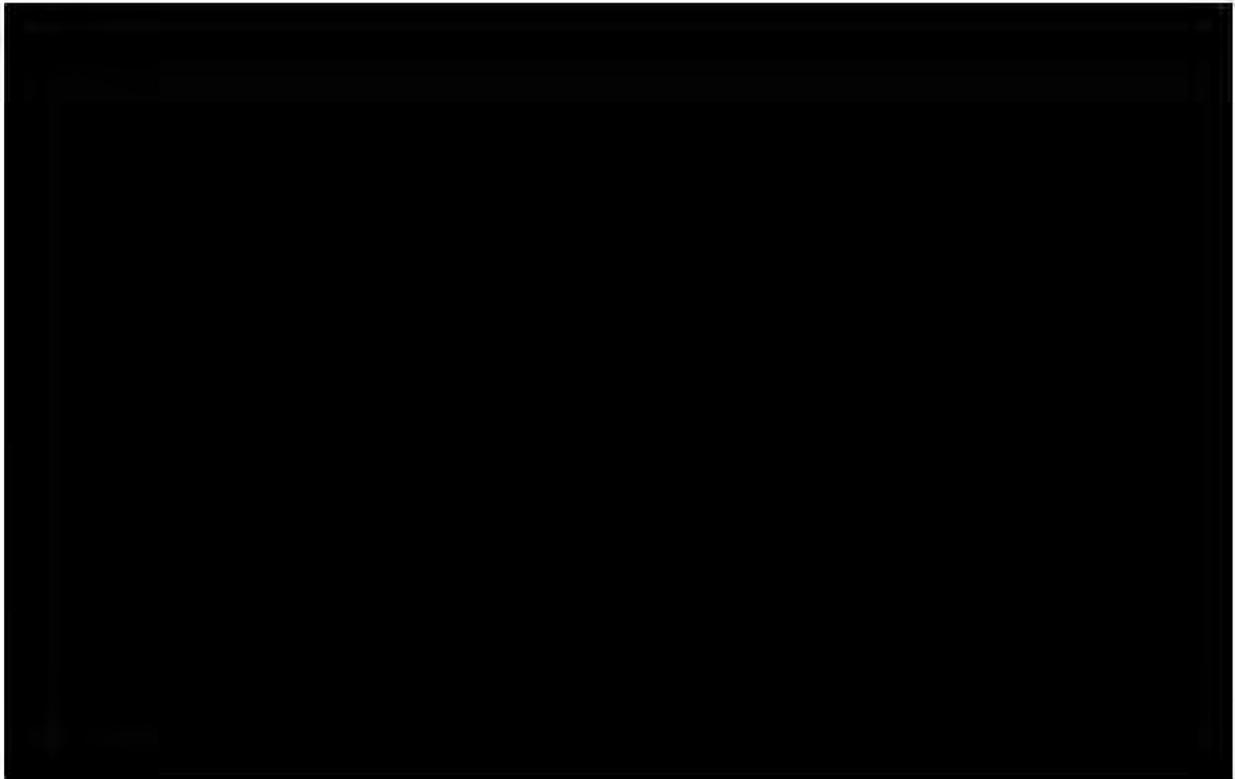


図 32: [Redacted text]

総コレステロールのベースラインからの変化

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

表 28: [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

HbA1c<7%の達成患者割合

[Redacted text]

[Redacted text]



図 33: [Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

表 29: [REDACTED]

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

[REDACTED]



図 34: [Redacted text]

HbA1c \leq 6.5%の達成割合



3.7.7 ネットワークメタアナリシス まとめ

[Redacted text]

[Redacted text]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.7.8 NMA の結論

[Redacted text]

[Redacted text]

3.8 追加的有用性の有無に関する評価

PIONEER 10 試験および PIONEER 3 試験の直接比較、並びにネットワークメタアナリシスによる間接比較によると、本剤 7 mg は、本費用対効果の枠組みに含めた比較対照薬すべてと比較し、追加的な臨床上的有用性を有するといえる。

表 30 分析対象集団(A)における追加的有用性の有無に関する評価結果

対象患者集団	DPP-4 阻害薬を含む経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者
介入	本剤 7 mg
比較対照	DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬のうち最も安価な組み合わせのもの(具体的には、スージャヌ配合錠、すなわち、シタグリプチン 50 mg とイプラグリフロジン 50 mg との併用)
アウトカム	HbA1c、体重

追加的効用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が認められる <input type="checkbox"/> 「追加的効用が認められない」又は「あると判断できない」
判断の根拠となるデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

表 31 分析対象集団(B)における追加的有用性の有無に関する評価結果

対象患者集団	DPP-4 阻害薬を含まない経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者
介入	本剤 7 mg
比較対照	SGLT2 阻害薬のうち最も安価なもの(具体的には、ルセフィ錠 2.5mg、すなわち、ルセオグリフロジン 2.5 mg)
アウトカム	HbA1c、体重
追加的効用の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が認められる <input type="checkbox"/> 「追加的効用が認められない」又は「あると判断できない」
判断の根拠となるデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

表 32 分析対象集団(C)における追加的有用性の有無に関する評価結果

対象患者集団	経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で GLP-1 受容体作動薬(注射剤)が投与対象となる 2 型糖尿病患者
介入	本剤 7 mg

比較対照	GLP-1 受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なもの(具体的には、リキスミア皮下注 300µg、すなわち、リキセナチド 20 µg)
アウトカム	HbA1c、体重、QOL
追加的効用の有無	<p>■追加的有用性が認められる</p> <p>□「追加的効用が認められない」又は「あると判断できない」</p>
判断の根拠となるデータ	<p>□RCT のメタアナリシス</p> <p>■単一の RCT</p> <p>□前向きと比較観察研究</p> <p>□RCT の間接比較</p> <p>□単群試験の比較</p> <p>□臨床データなし</p>
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>52 週の HbA1c のベースラインからの推定平均変化量は、本剤 7 mg で -1.4%、デュラグルチド 0.75 mg で -1.3%であった(p=0.4538)。</p> <p>52 週の治療目標 HbA1c ≤ 6.5% の達成割合は、デュラグルチド 0.75 mg と比較して本剤 7 mg で高かった。52 週時点の治療目標達成の推定オッズ比(OR)は 1.24 (95%信頼区間 [CI]: 0.63, 2.43, p=0.5327)であった。</p> <p>日本糖尿病学会(JDS)による HbA1c の治療目標(<7.0%)の達成割合は、52 週でデュラグルチド 0.75 mg と比較して本剤 7 mg で高かった。治療目標達成の推定 OR は 1.58(95%CI: 0.80, 3.11, p=0.1876)であった。</p> <p>「HbA1c が 7.0%未満で、低血糖がなくかつ体重増加がみられない」および「HbA1c の 1%以上の低下かつ体重減少率が 3%以上」の複合エンドポイントにおいて、これらの目標を達成するオッズは投与後 52 週で本剤 7 mg はデュラグルチド 0.75 mg と比較して有意に高かった。推定 OR はそれぞれ 2.51 (95% CI: 1.22, 5.16, p=0.0125) および 2.93 (95% CI: 1.20, 7.16, p=0.0185)であった。</p> <p>52 週の体重のベースラインからの推定平均変化量は、本剤 7 mg で -1.0kg、デュラグルチド 0.75 mg で +1.1kg であった。ベースライン時からの推定体重減少は、本剤 7 mg でデュラグルチド 0.75 mg よりも統計的に大きかった(推定治療差 [ETD]: -2.1kg [95%CI: -3.1, -1.1], p<0.0001)。</p> <p>DTR-QOL 合計スコアによると、本剤 7 mg 群では、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して QOL スコアが有意に向上した(ベースラインからの推定変化量: 経口セマグルチド 7mg: 7.28、デュラグルチド 0.75mg: 3.35、ETD: 3.93、95%CI: 0.15-7.71、p=0.042)。</p>

表 33 感度分析用の対象集団における追加的有用性の有無に関する評価結果

対象患者集団	ビグアナイド薬及びシタグリプチン 50 mg の併用療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者(比較対照技術として、シタグリプチン 50 mg の追加)
介入	本剤 7 mg
比較対照	シタグリプチン 50 mg の追加投与(具体的には、ジャヌビア錠 100 mg、すなわち、シタグリプチン 100 mg)
アウトカム	HbA1c、体重
追加的効用の有無	<p>■追加的有用性が認められる</p> <p>□「追加的効用が認められない」又は「あると判断できない」</p>
判断の根拠となるデータ	<p>□RCT のメタアナリシス</p> <p>■単一の RCT</p> <p>□前向きと比較観察研究</p>

	<ul style="list-style-type: none"> □RCTの間接比較 □単群試験の比較 □臨床データなし
<p>追加的有用性の有無を判断した理由</p>	<p>本剤とシタグリプチンを直接比較した国際共同試験(PIONEER 3 試験)では、本剤において、HbA1cと体重が有意に減少した。</p> <p>52週時点のHbA1cのベースラインからの推定平均変化量は、本剤7mgで-0.9%、シタグリプチン100mgで-0.5%であり、推定治療差(ETD)は-0.38%であった($p < 0.0001$)。</p> <p>52週時点で日本糖尿病学会によるHbA1cの治療目標(<7.0%)の達成割合は、シタグリプチン100mgと比較して、本剤7mgが高かった。52週時点の治療目標達成の推定オッズ比(OR)は1.70(95%信頼区間(CI): 1.25, 2.31, $p = 0.0008$)であった。</p> <p>本剤7mgでは、52週時点のベースラインからの体重がシタグリプチン100mgと比較して、統計的に有意に減少した(-2.4kg vs. -0.9kg, ETD -1.5kg, $p < 0.0001$)。</p>

4. 分析方法の詳細

4.1. 分析方法

4.1.1 費用対効果の算出方法

今回の分析の枠組みでは、全ての対象集団及び比較対照集団に対して同様の費用対効果モデルとモデルの仮定を用いた。さらに糖尿病関連合併症の費用及び効用値についても全ての対象集団及び比較対照集団に対して、同様のモデルインプットを適用した。

費用対効果分析を実施するにあたって、対象集団と比較対照集団に関連する PIONEER 試験の臨床インプットデータ、ネットワークメタアナリシス(NMA)を用いた間接比較に加え、本剤と各比較対照薬の薬価を用いた。

本剤の費用対効果は 2 型糖尿病患者の長期予後をシミュレーションするコホートモデルを用いて評価した。本分析モデルは、日本人患者においてその妥当性が評価された、大血管及び微小血管の合併症のリスク評価を組み込んだモデルである。本モデルは Tanaka らが構築した JJリスクエンジン(JJRE)のリスク予測アルゴリズム(Competing risks models)を基に構築した (2, 97)。本分析で用いた大血管及び微小血管の合併症、非心血管死のリスクエンジン(JJRE)は、日本人 2 型糖尿病患者 1,748 人の 7.2 年間(追跡期間中央値)のデータをプールして構築されている。Tanaka らの研究は厚生労働省の資金提供を受けて行われており、Tanaka らは構築した JJRE のリスク予測アルゴリズムについて医療経済評価のシミュレーションに活用できると結論付けているが、本分析が JJRE を用いた日本人 2 型糖尿病患者を対象とした初めての費用対効果モデルである。JJRE のリスク予測アルゴリズム及びその技術的仕様については、添付のテクニカルレポート及びモデルユーザーガイド(別添 M)にまとめた。基本分析及び全ての一元感度分析は決定論的に実施し、一方でパラメータの不確実性は確率的感度分析で評価した。

追跡期間における 5 種類のイベント(CHD、脳卒中、非心血管系(CV)死亡、顕性腎症、網膜症)の累積発生率を、マルチステート Cox 回帰モデルを用いて推定し、それぞれにワイブルモデルを適用し、7.2 年間の追跡期間後のイベントリスクを推定した。費用対効果モデルにおける健康状態と事象の定義は、Tanaka らの JJリスクエンジンに従った。評価項目は無作為化以降に発生する以下の 5 種類のイベントの発生までの時間に関する変数とした。JJRE のソースデータにおける糖尿病性網膜症の定義は、国際的な糖尿病性網膜症及び糖尿病性黄斑浮腫の疾患尺度の定義を微修正したもの(ステージ 0:網膜障害なし、ステージ 1:出血及び硬性白斑、ステージ 2:軟性白斑、ステージ 3:網膜内の微小

血管並びに静脈の変化[静脈のビーズ玉状拡張、ループ、重複など]、ステージ 4: 血管新生、硝子体出血、線維増殖、網膜剥離))を用いており、各施設において眼科医が毎年判定している。網膜症イベントはこの定義におけるステージ 3 又は 4 への進行と定義した。顕性腎症イベントは、顕性腎症の発症がある場合(連続 2 検体で尿のアルブミン排泄量 > 33.9 mg/mmol クレアチニン)と定義した。大血管系のイベントには、致死性及び非致死性の明確な CHD(狭心症、心筋梗塞)、並びに致死性及び非致死性の脳卒中を含めた。狭心症及び心筋梗塞の診断は、MONICA(心血管疾患の傾向と決定因子のモニタリング)プロジェクトが定めた基準に従い、脳卒中の診断は、厚生労働省の定めたガイドラインに従った。これらのイベントのそれぞれに対するリスク評価についても、添付のテクニカルレポート及びモデルユーザーガイド(別添 M)にまとめた。

本分析で用いたモデルの構造を図 35 に示す。分析モデルでは、2 型糖尿病患者は合併症のない状態から分析が開始され、イベントリスク予測アルゴリズムにより推計された CHD、脳卒中、顕性腎症、網膜症、及び非 CV 死亡の各イベントの合併症発生率をもとに、分析期間中における分析対象及び比較対照の各イベントの発生を推計した。また、分析モデルでは顕性腎症からの末期腎不全及び透析、並びに低血糖症状(非重症/重症)についても考慮した。本モデルでは、対応する JJ リスクエンジンより 1 年毎に各状態にいる患者割合を推計した(年間のモデルサイクル)。各イベントに相当する費用と QALY を累積して総費用及び総 QALY を算出し、増分費用効果比(ICER)を導出した。

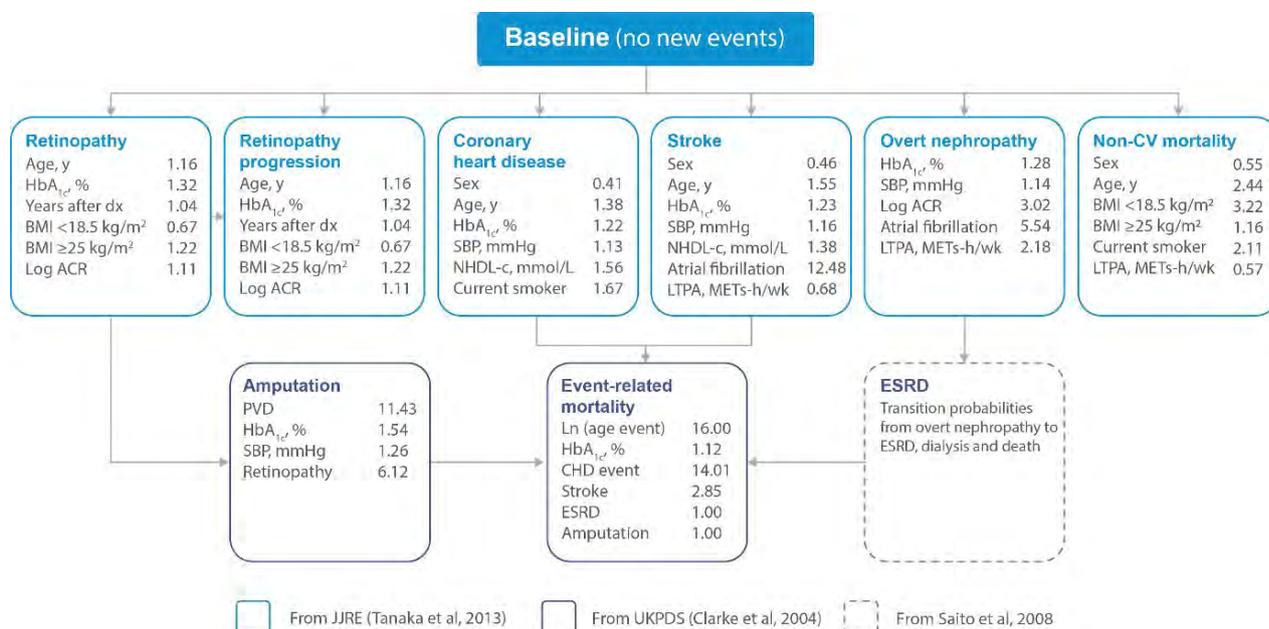


図 35: モデルの構造

ACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比; BMI: body mass index; dx: 診断; CHD: 冠状動脈性心疾患; CV: 心血管疾患; ESRD: 末期腎不全; JJRE CEM: JDCS/J-EDIT リスクエンジン費用対効果モデル; LTPA: 余暇の身体活動; MET: 代謝当量; NHDL-c: 非高比重リポタンパク; PVD: 末梢血管疾患; SBP: 収縮期血圧; UKPDS,

4.1.2 モデルで使用した仮定

今回の費用対効果分析の枠組みでは、全ての対象集団及び比較対照集団に対して同じモデル上の仮定を使用した。モデルの仮定は以下の概要(表 34)に示し、設定根拠については後述する。

表 34: 費用対効果分析のすべてのシナリオで適用したモデルで使用した仮定の概要

モデル要素	モデルで使用した仮定／アプローチ
費用対効果モデルと合併症リスク推定	日本人 2 型糖尿病患者用「J」リスクエンジン」に基づき策定したモデル
臨床試験データソース	分析対象集団(A)および(B): 26±2 週 分析対象集団(C)および感度分析用の対象集団: 52 週 各時点での仮想 estimand
モデル分析期間	30 年間(一生涯の視点)(感度分析では変動)
モデルの治療期間	3 年間(その後に Basal インスリン強化療法実施)(感度分析では変動)
QOL インプット	日本の QOL 値に関する参考文献のレビューによる
合併症に係る費用のインプット	レセプトデータに基づく費用推定
割引率(費用及び効果)	年率 2%(感度分析では変動)
比較対照薬の薬価と用量	通常最大用量および最も安価な比較対照治療薬を採用

モデル仮定の根拠:

費用対効果モデルと合併症リスク推定

世界的には糖尿病の費用対効果モデルが複数存在するものの、それらの合併症リスクはすべて白人のデータを用いて推定されている(United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS] Outcomes Model や the CORE Diabetes Model など) (57, 58)。このため、短期的なリスク因子(HbA1c など)や合併症リスク(心血管疾患など)が日本人 2 型糖尿病患者のデータを反映していない可能性が Tanaka ら(59)によって指摘されている。

このことから、「J」リスクエンジン」を用い、日本人 2 型糖尿病患者のための薬剤非特異的な費用対効果モデルを作成した。詳細は上記

4.1.1 費用対効果の算出方法及びテクニカルレポートの別添 M に示す。

臨床試験データソース

NMA に基づく分析対象集団(A)および(B)の費用対効果のモデルに使用した臨床データについて、「3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]」及び別添 F に詳述した。NMA に使用した臨床試験のデータソースは、3.2 節の PICOS に記載した要件を満たすものである。ネットワーク内で特定された試験について、間接比較に用いる臨床データは 26 週 ±2 週時点のみ入手可能であったため、医療経済分析ではこの結果を使用した。

分析対象集団(C)の費用対効果分析では PIONEER 10 の、感度分析用の対象集団では PIONEER 3 の 52 週の仮想 estimand を用いた。仮想 estimand は、患者が治験期間中に治験薬を投与され、糖尿病治療薬の追加投与を受けないという前提で治療効果を評価したものであり、レスキュー薬やその他の血糖降下薬の変更による交絡を排除して治験薬の効果を反映させることを目的としている。そのため、費用対効果モデルの年間サイクルの長さに合わせて、糖尿病治療薬の追加による臨床及び費用対効果への交絡を避けるために、費用対効果分析では仮想 estimand で評価された 52 週のデータを使用した。

モデル分析期間

慢性疾患におけるモデルを作成するにあたっては、長期的な視点が重要となる。糖尿病のモデリングでは、糖尿病のモデリングに関するガイドライン(19)で指摘されているように、続発する後期の合併症(費用と QOL を含む)について把握し、分析シナリオに対する正確な推定値を示す必要がある。糖尿病患者を対象とした臨床試験は比較的短期(1~2 年)であるため、患者の経過を完全に反映できない。したがって、リスク予測アルゴリズムは、臨床試験から得られた短期的なリスク因子(HbA1c、体重、血圧)、微小血管系(腎臓又は眼の合併症)及び大血管系(心血管系)の合併症をもたらす中長期的なリスクのつながりを推定するための重要な要素である。

費用対効果評価の分析ガイドライン (18) には、「評価対象技術の費用や効果におよぼす影響を評価するのに十分に長い分析期間を用いる」と記載されている。2 型糖尿病は慢性かつ進行性の病気であって、臨床効果および費用を適切に評価するには、一生涯の期間を用いるのが適切である (19)。国内試験である PIONEER10 試験に参加した被験者の平均年齢は 58 歳であり、「令和元年簡易生命表の概況」(厚生労働省)の「主な年齢の平均余命」によると、日本人の 55 歳における平均余命は概ね 30 年(男性 28.34 年、女性 33.79 年)であることなどから、基本分析における分析期間は 30 年とするのが適切である。また、分析期間を 30 年に設定することで、罹患期間の後期に続発する合併症と、それに伴う QOL や費用に対する影響を十分に把握できると考えられる。なお、分析期間を短くしたシナリオ分析も合わせて実施した。

モデルにおける治療期間とインスリン強化療法について

本剤 7 mg 及びそれぞれの費用対効果分析の比較対照薬による治療期間は 3 年とし、この治療期間中の治療効果は一定であると仮定した。治療期間を 3 年とした理由は、海外の HTA 申請(英国の SMC など(60, 61))や GLP-1 受容体作動薬の費用対効果分析の公表文献で用いられたモデル作成アプローチに従ったものである(62-64)。本剤は 2021 年 2 月に発売されたため、想定される治療期間を提示できる十分な追跡期間の実臨床エビデンスは得られていない。そこで感度分析では、ベースケースでの分析で用いた 3 年間の治療期間を 5、10、20、30 年と広い範囲で変更し、モデルの仮定が費用対効果分析の結果に及ぼす影響を検討した。注射 GLP-1 受容体作動薬であるリラグルチドに対して 2 型糖尿病の日本人患者を対象に行われた実臨床下の調査によると、HbA1c のコントロールは全研究期間である 2 年間にわたり持続していた (65)。本剤の有効性と安全性がリラグルチドに類似しており、経口投与のため注射剤に比べ利便性が高いことを踏まえると、本剤 7mg の投与により、日本人患者では少なくとも 3 年間は治療強化が必要ないものとする。さらに、GLP-1 受容体作動薬の長期的な有効性を検討した国際共同試験によると、HbA1c 及び体重のコントロールは試験の最長追跡評価期間である 39 カ月に至るまで良好であった (66)。

当初の治療期間終了後は強化療法として基礎インスリン治療(最も安価な薬剤であるバイオ後続品であるインスリン グラルギンによる)が開始され、各リスク指標はベースライン時の値に戻り、分析期間終了までその値に留まると仮定した(ただし、HbA1c の増悪については例外とし、日本糖尿病学会(JDS)が目標値としている 7.0%でコントロールされると仮定した(5)。このため、リスク因子パラメータ(HbA1c, BMI, 収縮期血圧, 非 HDL コレステロール)については強化療法後に違いはないものとして想定し、保守的なモデルアプローチによるバランスのとれた費用対効果分析が可能となった。目標とする血糖値が達成できない場合にインスリン強化療法を行うことは、日本の糖尿病治療ガイドライン(5)に従っている。

4.2 分析で使用したパラメータ

表 35 費用対効果分析の枠組みの概要

分析対象集団	比較対照技術	データソース
分析対象集団(A) DPP-4 阻害薬を含む経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者	DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬のうち最も安価な組み合わせのもの(具体的には、スージャヌ配合錠、すなわち、シタグリブチン 50 mg とイプラグリフロジン 50 mg との併用)	SLR に基づく NMA
分析対象集団(B) DPP-4 阻害薬を含まない経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者	SGLT2 阻害薬のうち最も安価なもの(具体的には、ルセフィ錠 2.5mg、すなわち、ルセオグリフロジン 2.5 mg)	SLR に基づく NMA

分析対象集団	比較対照技術	データソース
分析対象集団(C) 経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で GLP-1 受容体作動薬(注射剤)が投与対象となる 2 型糖尿病患者	GLP-1 受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なもの(具体的には、リクスマリア皮下注 300µg、すなわち、リキセナチド 20 µg)	PIIONEER 10 試験
感度分析の対象集団 ビグアナイド薬及びシタグリプチン 50 mg の併用療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者	シタグリプチン 50 mg の追加投与(具体的には、ジャヌビア錠 100mg、すなわち、シタグリプチン 100 mg)	PIIONEER 3 試験

コホート全体

分析対象集団(A)

表 36 PIONEER 3 試験 (日本人サブグループ:経口血糖降下薬 1-2 剤により効果不十分)

項目	平均値	出典
年齢		DOF(67)
女性割合(%)		DOF(67)
喫煙率(%)		DOF(67)
糖尿病罹病期間(年)		DOF(67)
HbA1c(%)		DOF(67)
収縮期血圧(mmHg)		DOF(67)
Non-HDL-C(mmol/L)		DOF(67)
BMI(kg/m ²)		DOF(67)
心房細動(%)		DOF(67)
LTPA(%) (3.8METs - h/week)	66	(2)
Log ACR		DOF(67)

ACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比, BMI: ボディマス指数, DOF: Data on file (PIONEER 3, Japanese subgroup), HDL-C: 高比重リポタンパクコレステロール, LTPA: 余暇時の身体活動

分析対象集団(B)

表 37: PIONEER 3 試験 (日本人サブグループ:経口血糖降下薬 1-2 剤により効果不十分)

項目	平均値	出典
年齢		DOF(67)
女性割合(%)		DOF(67)
喫煙率(%)		DOF(67)
糖尿病罹病期間(年)		DOF(67)
HbA1c(%)		DOF(67)
収縮期血圧(mmHg)		DOF(67)
Non-HDL-C(mmol/L)		DOF(67)

BMI (kg/m ²)		DOF(67)
心房細動 (%)		DOF(67)
LTPA (%) (3.8METs - h/week)	66	(2)
Log ACR		DOF(67)

ACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比, BMI: ボディマス指数, DOF: Data on file (PIONEER 3, Japanese subgroup), HDL-C: 高比重リポタンパクコレステロール, LTPA: 余暇時の身体活動

分析対象集団 (C)

表 38 PIONEER 10 試験

項目	平均値	出典
年齢	58.5	(15)
女性割合 (%)	25.5	(15)
喫煙率 (%)	26.9	(15)
糖尿病罹病期間 (年)	9.35	(15)
HbA1c (%)	8.35	(15)
収縮期血圧 (mmHg)	131.3	(15)
Non-HDL-C (mmol/L)	3.85	(15)
BMI (kg/m ²)	26.2	(15)
心房細動 (%)	0.9%	(15)
LTPA (%) (3.8METs - h/week)	66%	(2)
Log ACR	0.75	(15)

ACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比, BMI: ボディマス指数, HDL-C: 高比重リポタンパクコレステロール, LTPA: 余暇時の身体活動

感度分析用の対象集団

表 39 (日本人サブグループ: 経口血糖降下薬 1-2 剤により効果不十分)

項目	平均値	出典
年齢		DOF(68)
女性割合 (%)		DOF(68)
喫煙率 (%)		DOF(68)
糖尿病罹病期間 (年)		DOF(68)
HbA1c (%)		DOF(68)
収縮期血圧 (mmHg)		DOF(68)
Non-HDL-C (mmol/L)		DOF(68)
BMI (kg/m ²)		DOF(68)
心房細動 (%)		DOF(68)
LTPA (%) (3.8METs - h/week)	66	(2)
Log ACR		DOF(68)

ACR: 尿中アルブミン/クレアチニン比, BMI: ボディマス指数, DOF: Data on file (PIONEER 3, 1 OAD failure)

sub-group), HDL-C: 高比重リポタンパクコレステロール, LTPA: 余暇時の身体活動

治療効果

分析対象集団(A)

表 40 治療効果(NMA)

治療効果(平均(SEM)変化)	本剤 7 mg	DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬との併用	出典
HbA1c (%)	■	■	NMA
収縮期血圧 (mmHg)	■	■	NMA
体重 (kg)	■	■	NMA
Non-HDL-C (mmol/L)	■	■	NMA

HDL-C: 高比重リポタンパクコレステロール, SEM: 標準誤差,

表 41 低血糖の発生率(NMA)

低血糖の発生率 (/100 人/年)	本剤 7 mg	DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬との併用	出典
非重症低血糖	■	■	NMA
重症低血糖	■	■	NMA

N/A: 非該当

分析対象集団(B)

表 42 治療効果(NMA)

治療効果(平均(SEM)変化)	本剤 7 mg	SGLT2 阻害薬	出典
HbA1c (%)	■	■	NMA
収縮期血圧 (mmHg)	■	■	NMA
体重(kg)	■	■	NMA
Non-HDL-C (mmol/L)	■	■	NMA

HDL-C: 高比重リポタンパクコレステロール, SEM: 標準誤差、N/A: 非該当

表 43 低血糖の発生率(NMA)

低血糖の発生率 (/100 人/年)	本剤 7 mg	SGLT2 阻害薬	出典
非重症低血糖	■	■	NMA
重症低血糖	■	■	NMA

N/A: 非該当

分析対象集団(C)

表 44 治療効果(PIONEER 10 試験)

治療効果(平均(SEM)変化)	本剤 7 mg	GLP-1 受容体 作動薬(注射剤)	出典
HbA1c (%)	-1.44 (0.08)	-1.34 (0.12)	(15)
収縮期血圧 (mmHg)	-2.04 (0.98)	-1.24 (1.40)	(15)
BMI (kg/m ²)	-0.40 (0.11)	0.37 (0.15)	(15)
Non-HDL-C (mmol/L)	-0.27 (0.05)	-0.35 (0.07)	(15)

52 週時点での仮想 estimand、HDL-C:高比重リポタンパクコレステロール, SEM: 標準誤差

表 45 低血糖の発生率(PIONEER 10 試験)

低血糖の発生率 (/100 人/年)	本剤 7 mg	GLP-1 受容体 作動薬(注射剤)	出典
非重症低血糖	2.91	0.00	(15)
重症低血糖	0.00	0.00	(15)

52 週時点での仮想 estimand

感度分析用の対象集団

表 46 治療効果(PIONEER 3 試験, 日本人サブグループ:経口血糖降下薬 1-2 剤により効果不十分)

治療効果 (平均(SEM)変化)	本剤 7 mg	シタグリブチン 100 mg	出典
HbA1c (%)	■	■	DOF(68)
収縮期血圧 (mmHg)	■	■	DOF(68)
BMI (kg/m ²)	■	■	DOF(68)
Non-HDL-C (mmol/L)	■	■	N/A

52 週時点での仮想 estimand、DOF: Data on file (PIONEER 3, 1 OAD failure sub-group), HDL-C: 高比重リポタンパクコレステロール, N/A: 非該当, SEM: 標準誤差

表 47 低血糖の発生率(PIONEER 3 試験, 日本人サブグループ:経口血糖降下薬 1-2 剤により効果不十分)

低血糖の発生率 (/100 人/年)	本剤 7 mg	シタグリブチン 100 mg	出典
非重症低血糖	■	■	DOF(68)
重症低血糖	■	■	DOF(68)

52 週時点での仮想 estimand、DOF: Data on file (PIONEER 3, 1 OAD failure sub-group)

QOL 値(Utility value)

費用対効果分析の枠組みでは、すべての対象集団、比較対照集団に対して、同じQOL値を用いた。

表 48: QOL 値

状態	イベント発生年	2年目以降	出典
ベースライン(イベントなし)	0.862	0.862	(69)
冠状動脈性心疾患	-0.064	-0.064	(70)
脳卒中	-0.129	-0.129	(71)
四肢切断	-0.216	-0.216	(71)
網膜症	-0.054	-0.054	(70)
顕性腎症	-0.026	-0.026	(71)
末期腎不全	-0.065	-0.065	(71)
透析	-0.065	-0.065	(71)
非重症低血糖	-0.005	N/A	(72)
重症低血糖	-0.039	N/A	(71)
BMI 1 単位上昇あたり(25 kg/m ² を超える場合)	-0.0061	-0.0061	(73)
注射による減少効用値	-0.040	-0.040	(74)

BMI:ボディマス指数

合併症に係る費用

費用対効果分析の枠組みのすべての対象集団、比較対照集団に対して、同じ合併症費用を用いた。

表 49: 合併症イベント費用

パラメーター	イベント発生年の合併症に係る費用(円)	2年目以降の合併症に係る費用(円)	出典
イベントなし(糖尿病治療のみ)	■	■	DOF(75)
冠状動脈性心疾患	■	■	DOF(75)
脳卒中	■	■	DOF(75)
四肢切断	■	■	DOF(75)
網膜症	■	■	DOF(75)
顕性腎症	■	■	DOF(75)
末期腎不全	■	■	DOF(75)
透析	■	■	DOF(75)
重症低血糖	■	■	DOF(75)

DOF: Data on file (IQVIA claims data), N/A: 非該当

薬剤費用

表 50: 治療期間中における本剤 7mg 及び比較対照薬の治療費用

分析対象集団	薬剤	単位	薬価(円)
全体	本剤 7 mg	毎日	334.20
分析対象集団(A)	スージャヌ配合錠 (イプラグリフロジン 50 mg/シタグリプチン 50 mg)	毎日	235.60
分析対象集団(B)	ルセフィ錠 2.5mg	毎日	170.70
分析対象集団(C)	リクスマ皮下注 20 µg	毎日	403.93
分析対象集団(C)	注射費用(感度分析のみに使用)	毎日	216.67
感度分析用の対象集団	ジャヌビア錠 100mg	毎日	182.60

表 51: 両治療群(本剤及び比較対照薬)に対して適用した治療強化期間のインスリン治療費用

分析対象集団	薬剤	単位	薬価(円)
全体	Basal インスリン(パイオ後続品グラルギン、イーライリリー社ミリオペン)(16.3 単位/日)	毎日	71.50
全体	注射費用	毎日	250.00
全体	血糖値の自己モニタリング	毎日	155.00
全体	注射針費用	毎日	43.33

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

(1) 使用した治験データ

分析対象集団(A)および(B)

分析対象集団(A)および(B)の費用対効果モデル作成に用いる臨床データは SLR と間接比較により得た(3.1 クリニカルクエスチョン及び 3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ])に記載、後者では PICOS の詳細を示した)。

基本分析のネットワーク作成のための情報として9試験(日本人患者を対象とした試験)を同定し、医療経済モデルに対する臨床モデルのインプットとして用いた。東アジア系患者を対象とした試験に対象を広げた場合に生じるネットワークに対する影響を評価するため、12 試験のネットワークにした場合の感度分析を実施した。公開データが限定されていたことから、対象となるすべてのアウトカムをネットワークメタアナリシスで特定することはできなかった。費用対効果モデルに必要な治療効果のインプットは HbA1c、BMI、収縮期血圧、non-HDL-C の変化とした。これらは JJRE に含まれるリスク因子に合わせたものである。さらに、低血糖の発現率をモデルの臨床インプットに加えた。

HbA1c、BMI(体重)及び収縮期血圧については、ベースラインからの変化の間接比較が可能であっ

た。これについては、「3.2 システマティックレビュー」及び「3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]」に記載した通りである。一方 Non-HDL コレステロール及び低血糖に関する間接比較は、SLR で特定されたデータではできなかった。よってモデル解析においてこれらの指標に対する治療効果は、本剤、比較対照薬のいずれも 0 とした。

分析対象集団 (A) および (B) の比較対照薬は、最も安価なものを選択した。すなわち、分析対象集団 (A) の費用対効果モデル作成を目的としたネットワークメタアナリシスでは、本剤 7mg ならびにシタグリプチン 50 mg およびイプラグリフロジン 50 mg の併用の臨床データを用いた。分析対象集団 (B) のネットワークメタアナリシスでは、本剤 7 mg とルセオグリフロジン 2.5 mg の臨床データを用いて費用対効果分析を行った。

分析対象集団 (A) および (B) の費用対効果モデル作成にあたり、コホートとして PIONEER 3 試験の日本人サブグループデータを用いた。当該コホートのベースライン特性を用いた理由は、PIONEER 3 試験の対象患者が経口血糖降下薬 1 または 2 剤で血糖コントロールが不十分な症例であり比較対照集団の条件と一致したためである。また、日本人サブグループのデータが入手可能であり、解析の妥当性を補強できるためである。

分析対象集団 (C)

PIONEER 10 試験より得られた本剤 7 mg 及びデュラグルチド 0.75 mg の有効性データを、分析対象集団 (C) における費用対効果モデルの作成に用いた (15)。PIONEER 10 試験の被験者は 20 歳以上の日本人 2 型糖尿病患者 (HbA1c: 7.0-10.5% [53.0-91.0 mmol/mol]) であり、前治療の経口血糖降下薬単剤に対する上乗せ治療として、2:2:2:1 の割合で本剤 3 mg、本剤 7 mg、本剤 14 mg、もしくはデュラグルチド 0.75 mg の治療に無作為に割り付けられた。主要評価項目は約 57 週までの試験薬投与中の有害事象 (TEAE) の数であった。副次的評価項目はベースラインから 26 週、52 週までの HbA1c、収縮期血圧 (mmHg)、体重、non-HDL コレステロール (mmol/L) の変化であった。日本では本剤 7 mg が通常最大用量であり、またデュラグルチドは 0.75 mg のみが利用可能であることから、52 週時点での本剤 7 mg 群及びデュラグルチド 0.75 mg 群に対する試験結果を分析対象集団 (C) における費用効果分析に用いた。表 52 に PIONEER 10 のエビデンスを示した。

表 52 臨床試験のまとめ (PIONEER 10 試験)

経口血糖降下薬 1 剤による基礎治療を受ける日本人 2 型糖尿病患者において、本剤 7 mg による 52 週までの治療は、デュラグルチド 0.75 mg と比較して良好な忍容性を示した。有害事象の発現率は治療群間で同様であり、本剤の安全性及び忍容性のプロファイルについても他の GLP-1 受容体作動薬と整合していた。
--

本剤 7 mg はデュラグルチド 0.75 mg と比較して、治療目標である HbA1c の達成割合、体重減少及び HRQOL の改善で高い数値が得られた。加えて、血糖コントロール、体重および低血糖イベントに関する複合イベントの目標を達成するオッズは、デュラグルチド 0.75 mg と比較して本剤 7 mg で統計的に有意に高かった。

- PIONEER 10 試験の主要評価項目は治験薬使用中の TEAE の発現数であり、試験約 57 週まで評価された。AE 発現率は治療群間で同様であった(本剤 254/100 人年; デュラグルチド: 262/100 人年)。
- HbA1c のベースラインから 52 週の推定平均変化量は、本剤 7 mg で-1.4%、デュラグルチドで-1.3%であった($p=0.4538$)。
- 52 週での治療目標 HbA1c $\leq 6.5\%$ の達成割合は、デュラグルチドと比較して本剤 7 mg のほうが高かった。52 週時点の治療目標達成の推定オッズ比(OR)は 1.24(95%信頼区間 [CI]: 0.63, 2.43, $p=0.5327$)であった。
- 52 週での日本糖尿病学会(JDS)による HbA1c の治療目標($<7.0\%$)の達成割合は、デュラグルチドと比較して本剤 7 mg が高かった。52 週の治療目標達成の推定 OR は 1.58(95%CI: 0.80, 3.11, $p=0.1876$)であった。
- 「HbA1c が 7.0%未満で、低血糖がなくかつ体重増加がみられない」、及び「HbA1c の 1%以上の低下かつ体重減少率が 3%以上」の複合エンドポイントにおいて、これらの目標を達成するオッズは本剤 7 mg でデュラグルチドと比較して有意に高かった: 推定 OR はそれぞれ 2.51 (95% CI: 1.22, 5.16, $p=0.0125$) および 2.93 (95% CI: 1.20, 7.16, $p=0.0185$)であった。
- 体重のベースラインから 52 週の変化は、本剤 7 mg で-1.0kg、デュラグルチドで+1.1kg であり、統計的に有意であった(推定治療差 [ETD]: -2.1kg [95%CI: -3.1, -1.1], $p<0.0001$)。
- 52 週の DTR-QOL の合計点はデュラグルチドと比較して本剤 7 mg で統計的に有意な改善が見られた (ベースラインからの推定変化量:本剤 7 mg で 7.28、デュラグルチドで 3.35、推定治療差は 3.93 [$p=0.042$])。

PIONEER 10 試験について Consolidated Standards of Reporting Trials(CONSORT) (76) 声明の推奨するフローチャートに則り、各研究の対象患者の組み入れから解析までの人数を患者背景情報として図 36 に示した。記載は各文献に則って引用し、特に断りがない限り平均値で示した。

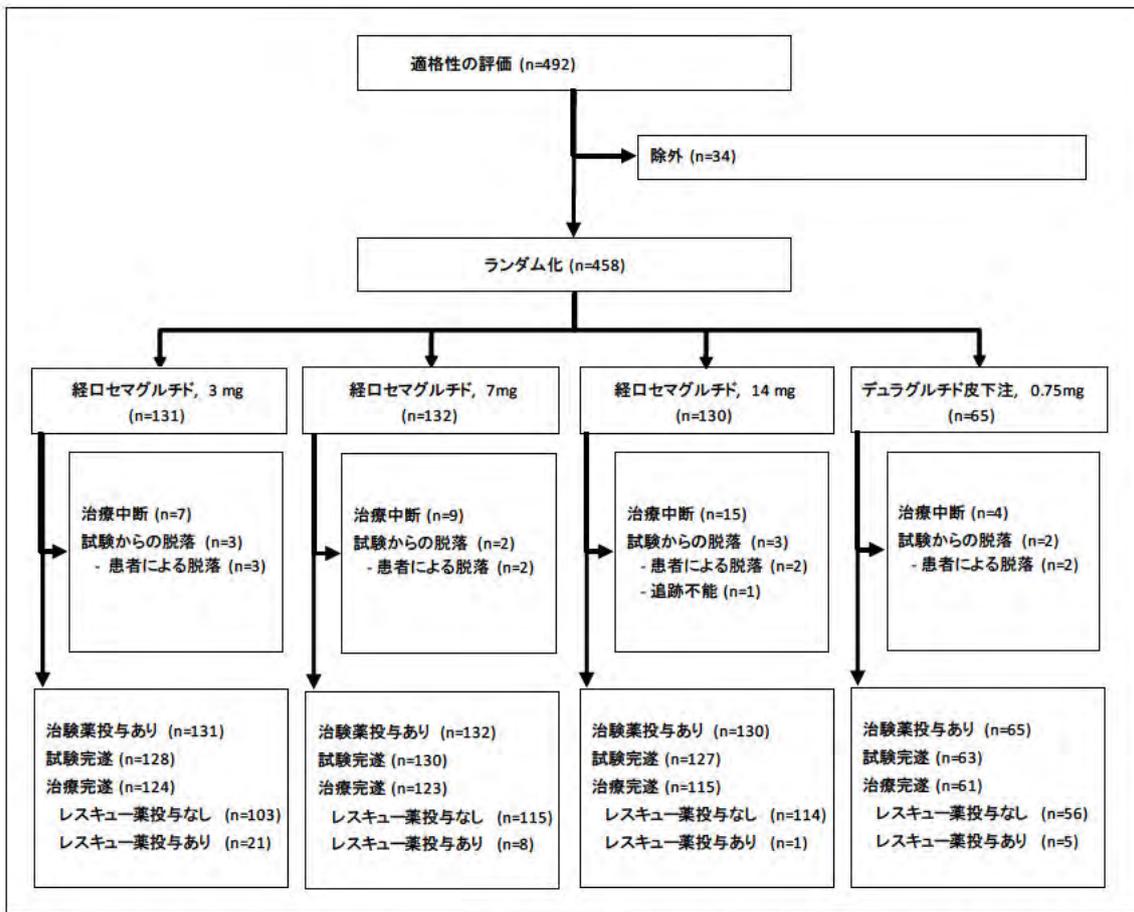


図 36 使用した臨床研究(PIONEER 10 試験)の CONSORT フローチャート(15)

感度分析用の対象集団

PIONEER 3 試験の結果を用い、本剤 7 mg 及びシタグリプチン 100 mg の経口投与の有効性を示すエビデンスとした (8)。PIONEER 3 試験は 18 歳以上(日本人のみ 20 歳以上)の 2 型糖尿病患者(HbA1c 7.0~10.5%(53.0~91.0mmol/mol))を対象にした試験であり、対象者は無作為に前治療の経口血糖降下薬 1 または 2 剤に対する上乗せ治療として本剤 1 日 1 回、3 mg、7 mg、14 mg、またはシタグリプチン 100 mg 1 日 1 回のいずれかに 1:1:1:1 で割り付けられた。同試験の主要評価項目は 26 週の HbA1c のベースラインから変化量であり、副次評価項目は 26 週、52 週及び 78 週のベースラインからの体重(kg)、Non-HDL-C(mmol/L)の変化量等が評価された。PIONEER 3 のまとめを表 53 に示す。

表 53 臨床試験のまとめ(PIONEER 3 試験)

主要評価項目である HbA1c のベースラインからの変化量において、シタグリプチン 100 mg に対する本剤 7 mg の優越性が示された。

本剤 7 mg 群では、シタグリプチン 100 mg 群と比較して体重減少量が統計的に有意に大きかった。

- 主要評価項目（ベースラインからの 26 週時点での HbA1c 変化量）に関して、治療方針 estimand を用いて、シタグリプチンに対する本剤 7 mg の優位性が示された ($p < 0.0001$)。52 週時点での日本糖尿病学会における HbA1c の治療目標 ($< 7.0\%$) の達成割合は、シタグリプチン群と比較して、本剤 7 mg 群の方が高かった。52 週時点での治療目標達成の推定オッズ比は 1.70 (95%CI: 1.25, 2.31, $p = 0.0008$) であった。
- 本剤 7 mg の 26 週のベースラインからの体重減少は、シタグリプチンと比較して、統計的に有意であった ($p < 0.0001$)。

PIONEER 3 試験について CONSORT 声明(76)の推奨するフローチャートに従い、各研究の対象患者の組み入れから解析までの人数を患者背景情報として図 37 に示した。表記は各文献に則り、記載は特に断りがない平均値で示した。

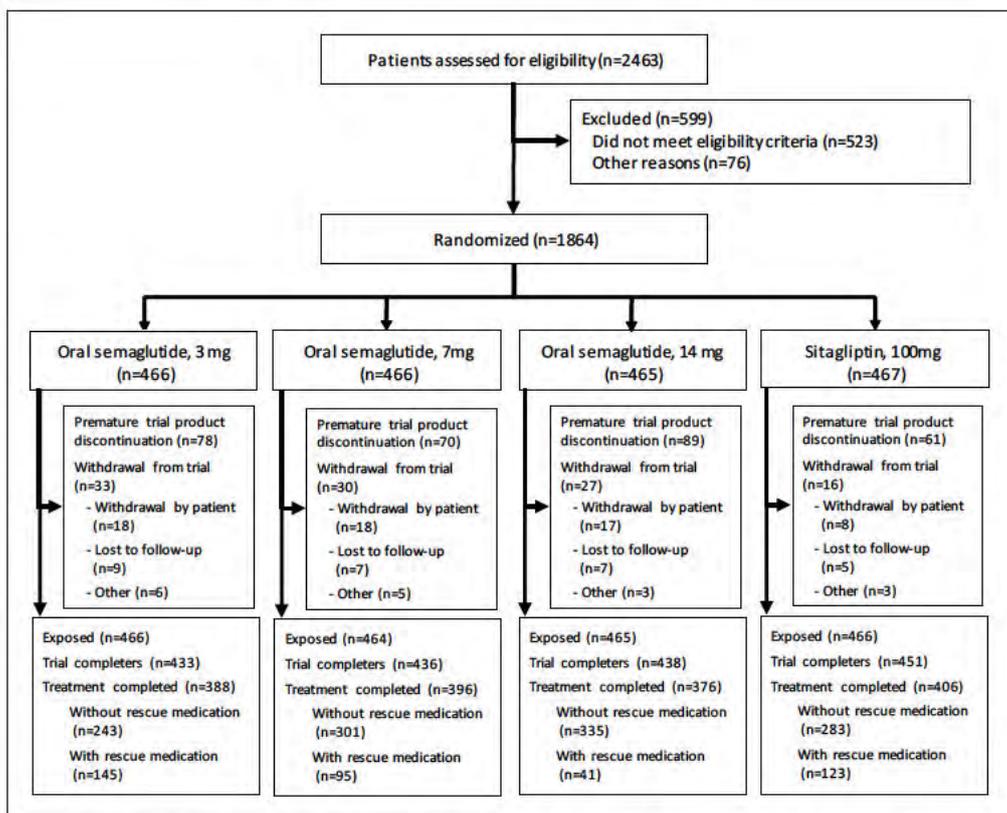


図 37 使用した臨床研究(PIONEER 3 試験)の CONSORT フローチャート(8)

(2) 治療効果

JJRE において各合併症イベントのリスクを低下させる因子として、HbA1c、収縮期血圧、BMI 及び non-HDL コレステロールの改善を考慮した。費用対効果モデルでは、各治療の治療効果は治療期間を通じて一定であり、基礎インスリン治療は治療期間の終了後に開始され、リスク因子は治療を強化した時点から分析期間の終了までにベースラインの水準に戻ると仮定した。既報の GLP-1 受容体作動

薬の費用対効果評価及び実臨床のエビデンスをもとに、治療期間はベースケースでの分析で3年とし、感度分析でこの仮定を様々に変更した(「4.1.2 モデルで使用した仮定」に記載)。治療効果については、PIONEER 10 試験、PIONEER 3 試験の結果 (8, 15) 及びネットワークメタアナリシスを用いた。

本分析モデルでは患者背景及び治療効果を JJRE のイベントリスク予測アルゴリズムに代入し、各イベントの発生率を推計した。費用対効果の分析には、ネットワークメタアナリシス、PIONEER 10 試験、PIONEER 3 試験の結果を用いた。これらの試験における患者背景、治療効果、顕性腎症から末期腎不全及び透析への移行確率及び低血糖発現率については「4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細(1) 使用された治験データ」に記載した。また各値の 95%信頼区間及び確率的感度分析で設定したパラメータの確率分布については別添「4.2 分析で使用したパラメータ(5)」にまとめた。

(3) 顕性腎症から末期腎不全、透析への移行確率

顕性腎症から末期腎不全及び透析への移行は Saito らの日本人 2 型糖尿病患者を対象とした Kumamoto study の報告を引用した(77)。Saito らは日本人 2 型糖尿病慢性腎不全患者の末期腎不全、透析への移行確率を報告しており、蛋白尿の状態から末期腎不全への移行は 14.4%/年、末期腎不全から透析への移行は 14.4%/年と報告している。透析から死亡への移行は日本透析医学会の年次報告より 9.7%/年とした(78)。また、シナリオ分析として末期腎不全から透析への移行を考慮しない分析を実施した。

(4) 合併症の発生率

JJRE に含まれるアウトカムの合併症イベント発生率の推定については「

4.1.1 費用対効果の算出方法に記載した。費用対効果モデルでは、各治療薬による低血糖症(非重症/重症)の発生を考慮した。各治療薬における低血糖発現率は、NMA、PIONEER 10 試験、PIONEER 3 試験の結果を用いたが、非重症・重症低血糖のデータが非常に限定されていたため、NMA において解析を実施することはできなかった。

4.2.2 QOL 値の詳細

費用対効果分析の枠組みにおけるすべての対象集団、比較対照に対し、同じ QOL 値の入力パラメータを適用した。

費用対効果モデルでは、ベースラインの健康状態の QOL 値と、その後の合併症の発症と肥満

(BMI 25 kg/m² 超)による QOL の低下を考慮した。合併症のない状態では、ベースラインにおける健康状態の QOL 値を設定し、上記のような QOL の低下を伴う状態ではベースラインの値から QOL の低下を差し引いて QOL 値を算出した。低血糖を除く合併症イベント(冠状動脈性心疾患、脳卒中、網膜症、顕性腎症、末期腎不全、透析)については、同じ QOL 値がイベント発生後 2 年間持続すると仮定した。

表 54 QOL 値パラメータ

健康状態	国	測定した集団の詳細	QOL スケール	被験者数	設定根拠
ベースライン (イベントなし)	日本	2型糖尿病, 平均年齢: 63.3 歳	EQ-5D	220	(69)
冠状動脈性心疾患	日本	成人一般集団	EQ-5D-5L	8	(70)
脳血管疾患	日本	日本人糖尿病患者	EQ-5D-5L	4963	(71)
四肢切断	日本	日本人糖尿病患者	EQ-5D-5L	4963	(71)
網膜症	日本	成人一般集団	EQ-5D-5L	16	(70)
顕性腎症	日本	日本人糖尿病患者	EQ-5D-5L	4963	(71)
末期腎不全	日本	日本人糖尿病患者	EQ-5D-5L	4963	(71)
透析	日本	日本人糖尿病患者	EQ-5D-5L	4963	(71)
非重症低血糖	カナダ ドイツ スウェーデン アメリカ 英国	2型糖尿病患者	TTO	1603	(72)
重症低血糖	日本	日本人糖尿病患者	EQ-5D-5L	4963	(71)
BMI (25 kg/m ² を超えた場合)	欧州の 5 か国	2 型糖尿病患者	EQ-5D	4461	(73)
注射による disutility	日本	日本人糖尿病患者	EQ-5D-5L	978	(74)

BMI: ボディマス指数, EQ-5D-5L: EuroQOL-5 dimension-5 level, TTO: 時間得失法

本分析で仮定した QOL 値は文献レビューにより特定したが、日本人における非重症低血糖または肥満による QOL の低下は文献から特定できなかった。したがって、それらの値は海外で報告された値を採用した。非重症低血糖による QOL 値の低下(-0.005)については、Evans et al. (72) の報告を用いた。BMI の上昇については、Bagust et al.による、BMI が 25 kg/m²を超える患者を対象とした多変量解析の報告から得られた数値(BMI が 25 kg/m²を超えると 1 単位当たりの QOL 値が 0.0061 減少)を用いたところ、数種類の因子を調整した後においても BMI の影響が認められた (73)。

日本人の 2 型糖尿病患者 1,000 人を対象とした最近の観察研究 (74) では、治療や疾患の病期が異なるサンプルを代表する EQ-5D や DTR-QOL スコアが評価された。この研究では、患者を治療レジメンの種類に応じて層別化し、経口治療と比較した場合の注射治療の disutility 値を -0.04 とした。

PIONEER 10 試験より、デュラグルチド 0.75 mg と比較した場合の本剤 7 mg の費用対効果モデリングでは、この年間 disutility 値を本剤 7 mg とデュラグルチド 0.75 mg のそれぞれの治療期間に対して適用し、経口と注射の糖尿病治療薬の間での QOL 値の差を考慮した。なお、デュラグルチド 0.75 mg に適用した注射での disutility 値は、感度分析では除外している。そのほかの QOL 値は日本のデータを適用した。本分析で適用したすべての QOL 値は、EuroQOL-5 dimension (EQ-5D) 及び時間得失法 (TTO) によって評価されたものを採用した。確率的感度分析実施時の各パラメータの 95%CI、パラメータの確率分布の詳細については別添「4.2 分析で使ったパラメータ(4) QOL 値」にまとめた。

4.2.3 費用パラメータの詳細

本費用対効果の枠組みではいずれのシナリオに対しても同じ合併症費用モデルに対するインプットを適用した。これは、文献レビューによって確認されたものである。

(1) 薬剤費

薬剤費関連費用を以下の表に記載する。すべての薬剤費は 2021 年 8 月時点の薬価を反映した(79)。本剤 7mg の薬価はすべての分析において 334.20 円/日に設定した。

表 55 薬剤関連費用

分析対象集団	項目名	単価(円)	数量	小計(円)
全体	本剤 7mg	334.20	1 錠/日	334.20
A	スージャヌ配合錠	235.60	1 錠/日	235.60
B	ルセフィ錠 2.5mg	170.70	1 錠/日	170.70
C	リキスミア皮下注 300µg	6,059.00	20 µg/日	403.93
C(感度分析)	C101 在宅自己注射指導管理料 2.1 以外の場合 イ月 27 回以下 の場合	6,500	月 1 回	216.67
感度分析	ジャヌビア錠 100mg	182.60	1 錠/日	182.60
全体(強化療法)	インスリン ミリオペン	1,316	16.3 単位 /日	71.50
全体(強化療法)	C101 在宅自己注射指導管理料 2.1 以外の場合 口月 28 回以上 の場合	7,500	月 1 回	250.00
全体(強化療法)	C150 血糖自己測定器加算 2. 月 30 回以上測定する場合	4,650	月 1 回	155.00
全体	C153 注入器用注射針加算 2. 1 以外の場合	1,300	月 1 回	43.33

比較対照薬の薬剤費について、分析対象集団(A)においては、DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬のうち最も安価な組み合わせとしてスージャヌ配合錠(235.60 円/日)を選択した。分析対象集団(B)においては、SGLT2 阻害薬のうち最も安価なものとして、ルセフィ錠 2.5mg(170.70 円/日)を選択した。分析対象集団(C)においては、GLP-1 受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なものとして、リクスミア皮下注 300µg を選択した。リクスミアの添付文書上、通常用量で 1 日 20 µg の投与とされているため、リクスミア皮下注 300µg の 1 本を 15 日間(= 300 µg / 20 µg)かけて投与するものとし、403.93 円/日(= 6,059 円 / 15 日間)とした。感度分析のシタグリプチン 50 mg の追加のシナリオにおいては、ジャヌビア錠 100mg(182.60 円/日)を選択した。

日本人 2 型糖尿病患者の実臨床での基礎インスリンに関する知見に基づき、本剤 7 mg と比較対照薬による治療終了後は基礎インスリン療法が行われることとした。基礎インスリン療法には、インスリン グラルギンBS注ミリオペン「リリー」300 単位(1,316 円)を選択した。Basal インスリン療法の費用は、後述のデータベース解析における選択または除外基準に該当した患者集団において平均使用量が 16.3 単位/日と推定され、71.50 円/日とした。Basal インスリン療法関連費は、それぞれ在宅自己注射指導管理料(7,500 円)、血糖自己測定器加算(4,650 円)、注射器用注射針加算(1,300 円)とし、月 1 回に算定できるものとして 30 日で割り戻し、1 日あたりに換算した。

分析対象集団(C)における GLP-1 受容体作動薬(注射剤)の手技に関連する費用は、感度分析においてのみ、薬剤費用に加えて GLP-1 受容体作動薬(注射剤)の治療費として含めた。

(2) 糖尿病合併症のイベント費用

本費用対効果の枠組みでは、いずれのシナリオに対しても同じ合併症及び疾患管理コスト(合併症のない健康状態)をモデルに対するインプットとして適用した。

合併症のない健康状態であるベースライン時の費用とその後の合併症イベント費用を費用効果モデルで考慮した。2 型糖尿病治療の疾患管理費用は、ベースライン状態と合併症のない健康状態で考慮した。各合併症イベントの費用については、イベント発生時の費用に加えて、その後の慢性的な費用を考慮した。

このモデルのインプットのアウトプットに対する影響を評価するため、合併症イベント費用のそれぞれの値を変化させたシナリオ分析を全ての費用対効果比較で行った。確率感度解析における各パラメータの 95%信頼区間及び分布パラメータの詳細については、「4.2 分析で使用したパラメータ」にまとめた。

糖尿病合併症のイベント費用パラメータは、IQVIA ソリューションズジャパン株式会社 (IQVIA) が提供する健康保険組合より収集した IQVIA Claims データの後ろ向きコホート研究により推計した。使用した IQVIA Claims データソースには、医科レセプトデータ(医科入院レセプト・医科入院外レセプト)、DPC レセプトデータ、調剤レセプトデータ、及び歯科レセプトデータが含まれる。IQVIA にデータを提供している健康保険組合に加入している匿名化された加入者情報(年齢5歳刻み、性別、資格取得年月、資格喪失年月)、薬剤情報(薬剤名、使用量、回数と処方日数)、診療行為情報(手術、放射線、検査などの診療行為)、診断(傷病名、診断開始日、ICD-10 コード)等が含まれている。それらのデータは59の健康保険組合から収集され、累積登録者数は約450万人のデータである(2020年12月末)。これらの患者データは、データは収集されている健康保険組合に加入している場合に診療が行われたときにのみ収集される。

様々なデータベースから IQVIA Claims データを選択した理由は以下の通りである。第一に、製薬会社がアクセス可能な商業用データベースであることが挙げられる。第二に、糖尿病は慢性的な疾患であり、その治療は外来診療や在宅での経口薬及び注射剤による自己管理や血液透析が挙げられる。そのため、患者の治療を長期間で補足し、病院やクリニック及び調剤薬局での診療、処方を捕捉することができるデータベースを使用する必要性があった。IQVIA Claims データは製薬企業が商業利用できる健康保険組合のデータベースとして糖尿病患者の治療実態を捕捉する上で適している。

一方で、健康保険組合のデータベースは扶養家族などで高齢者を捕捉できるものの、65歳未満の患者が多数を占める。IQVIA Claims データ全体の年齢分布は0-19歳24.5%、20-39歳29.9%、40-64歳41.7%、65歳以上3.9%である。日本全体の年齢分布は総務省統計局の2020年報告データによると0-19歳16.6%、20-39歳21.4%、40-64歳33.2%、65歳以上28.9%と高齢者層に乖離があることが分かる。そのため、この費用分析においては、平成29年患者調査で報告された2型糖尿病患者の日本全体の年齢分布を使用し、IQVIA Claims データで算出された患者1人あたり平均費用について、2型糖尿病患者の日本全体の年齢分布を加重平均し、年齢分布の違いを調整した(80)。

この費用分析では、モデル内で使用されているJJREのリスク式において設定されている糖尿病合併症の定義に合わせ、糖尿病合併症イベントが起きた際の費用推計を目的として実施した。JJREの論文内で詳細な定義が記載されていない場合には、糖尿病合併症についての類似する先行研究より合併症の定義を参考にした(表56)。ICD-10等の解析上の定義については表59に記載する。

糖尿病合併症のイベント費用はイベント発生からの多くの医療資源が投入されていると考えられる 1 年間の費用と、維持的な治療を受けているとされる 2 年目以降の費用に分けて集計する。ただし、モデルの設定上、イベントなし(糖尿病治療)の費用は費用を推計している全期間において、初めに糖尿病の確定診断を受け、かつ糖尿病治療薬が投与された月から 3 年間の平均年間費用、低血糖はイベント発生時の 1 年目の費用を推計する。

表 56 糖尿病合併症 費用パラメータ

糖尿病合併症	説明
イベントなし(糖尿病治療のみ)	JJRE のリスク式において想定されている大血管及び微小血管の合併症を発症していない状態。
冠状動脈性心疾患	入院中に狭心症または虚血性心疾患の診断を受け、かつ同月に経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術などが実施された場合。
脳血管疾患	入院中に脳血管疾患の診断がある場合。
四肢切断	四肢切断術を受けた場合。
心筋梗塞	入院中に心筋梗塞の診断を受け、かつ同月に経皮的冠動脈形成術や冠動脈バイパス術などが実施された場合。
うっ血性心不全	心不全の診断を受けた場合。
網膜症	網膜内微小血管以上や新生血管等の糖尿病性の網膜症であり、増殖網膜症期に適用する網膜光凝固術や硝子体手術等が実施された場合。
顕性腎症	顕性アルブミン尿 > 33.9mg/mmol (> 300mg/g)。糖尿病性腎症病気分類において第 3 期(顕性腎症期)の診断を受けた場合。
末期腎不全	糖尿病性腎症病気分類において第 4 期(腎不全期)以降の重症期の診断を受けた場合。
血液透析	血液透析が実施された場合。
低血糖	低血糖または糖尿病性昏睡の診断を受けた場合。

分析デザイン

1. 分析期間

データベース分析における対象の母集団は、2016 年 2 月 1 日から 2021 年 1 月 31 日までの期間(以下、分析期間)で抽出した。

2. 対象集団

対象集団は分析期間に 2 型糖尿病(ICD-10: E11)の確定診断を持ち、確定診断の同月に糖尿病治療薬(ATC code: A10)の処方がある患者とした。この糖尿病治療薬の処方日を Index date とした。確定診断は疑いフラグが 0 の場合とした。

3. 追跡期間

Index date 以降の期間から資格喪失年月もしくは分析期間の最終日までのより短い期間を追跡期間とした。

4. 糖尿病合併症のイベント費用集計期間

糖尿病合併症のイベント費用はイベント発生からの 1 年間の費用と 2 年目以降の費用を集計する。Index date が存在する月の次月以降で初めての糖尿病合併症のイベントが発生した月から 1 年間の 1 年目の費用集計期間とする。また、初めての糖尿病合併症のイベントが発生した月から 2 年目以降の 2 年間(2 年目、3 年目)を 2 年目以降の費用集計期間とする。糖尿病合併症のイベントが発生しない場合は、Index date から 1 年間の 1 年目の費用集計期間とし、同様に Index date から 2 年目以降の 2 年間(2 年目、3 年目)を 2 年目以降の費用集計期間とする。

5. 患者選択及び除外基準

選択基準:

- 表 57 の(1)かつ(2)の基準を満たす患者を選択した。

表 57 選択基準

(1)	分析期間中に 2 型糖尿病(ICD-10: E11)の確定診断があり、同月に糖尿病治療薬(ATC code: A10)の処方がある患者
(2)	Index date 時点で 20 歳以上の患者

除外基準:

- 表 58 の(1)-(3)のいずれかを満たす患者は分析から除外した。

除外基準(1), (2)は先行する 2 型糖尿病合併症の治療薬に関する研究である北里 他(81)を参考に設定した。がんの診断記録を有する患者では、通常の経口セマグルチド(リベルサス)の投与対象患者の状態と異なることが推察され、さらに悪性疾患の合併や、糖尿病に因らない外科的処置が発生した場合にはその患者の医療費が悪性疾患に因るものと考えられるため、(1)を除外条件に含めた。

また、合併症の終末像である失明や透析導入に既に至っている患者に関しても合併症発生に関連する医療費を推計することが難しくなるため、Index date 時点で失明や透析に至っている患者を(2)で除外することとした。(3)では、費用推計に十分な期間を追跡できない患者は除外することとした。

表 58 除外基準

(1)	分析期間中にがん(ICD-10: C 00.X - D 09.X)の確定診断の記録を有する患者
(2)	Index date の同月に失明(ICD-10: H54)の確定診断もしくは透析(C102, C154, C155, J038 or J042)の診療行為が発生した患者
(3)	分析期間中、初めての糖尿病合併症のイベントから追跡期間が3年未満の患者 糖尿病合併症イベントが追跡期間中発生していない患者の場合は Index date から追跡期間が3年未満の患者

上記の分析デザインを図式化する。

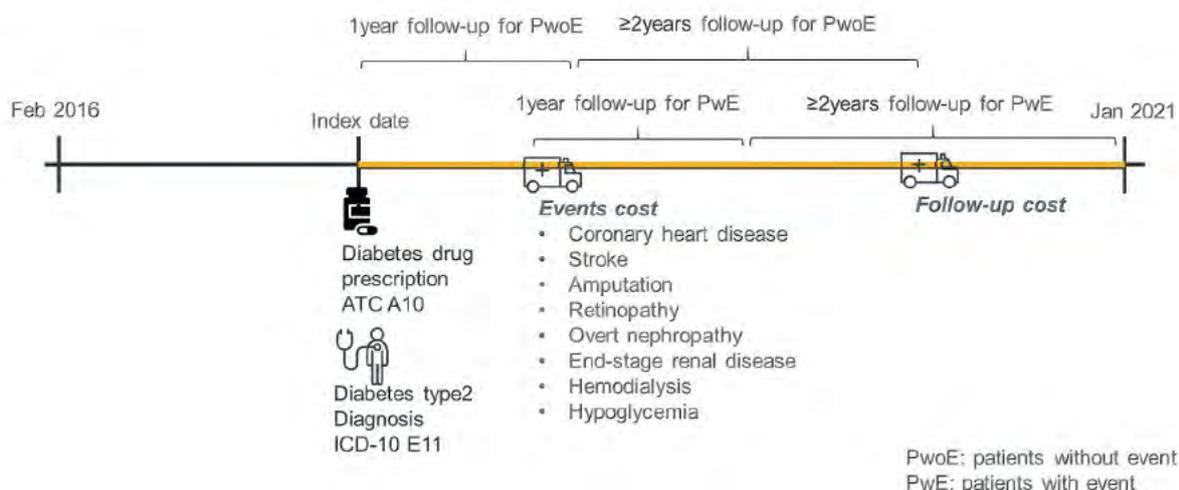


図 38 糖尿病合併症イベント費用分析デザイン

解析

糖尿病合併症を表 59 に定義する。ICD-10 と診療行為区分が併記されている場合は、ICD-10 と診療行為区分は AND 条件である。また、ICD-10 及び診療行為区分内のそれぞれのコードに関しては OR 条件である。詳細な診療行為コードは別添 N: Disease and procedure codes of T2DM comorbidities に記載する。

表 59 糖尿病合併症の定義

糖尿病合併症	定義		根拠
	ICD-10	診療行為区分	
冠状動脈性心疾患 [†]	I20.x, I24.x, I25.x	K546-K553	(81)

脳血管疾患†	I60.x – I69.xs	-	(81)
四肢切断	-	K084*	(81)
心筋梗塞†	I21.x, I22.x, I23.x	K546-K553	(81, 82)
うっ血性心不全	E11.0, I5.0	-	(83)
網膜症	E11.3, E14.3	K276, K278-K281*, K284	(81)
顕性腎症	E11.2 (Type 2 DM, stage 3)	-	(81)
末期腎不全	E11.2 (Type 2 DM, stage 4, stage 5, renal failure) N18.5, N19.x	-	(81)
血液透析	-	C102, J038	(81)
低血糖	E110, E140, E15, E160-E162	-	(84)

*同じ区分コードの中に含まれている関連性の低いコードを対象外としている。

†入院レセプトのみ(診断及び診療行為)を用いてイベントの特定を行った。

追跡期間中に上記の糖尿病合併症のイベントが起こった場合、そのイベントを起点として費用集計を行うが、それぞれの患者の1年目、2年目以降の費用を集計しただけでは、糖尿病合併症が費用集計期間中に併発した場合や合併症のイベント費用に糖尿病に対しての治療が含まれることになる。その場合は、糖尿病合併症のイベント費用は過大推計されていることになる。

この費用分析では、合併症を併発した場合や合併症のイベント費用から糖尿病に対しての治療費を取り除き、合併症イベントによる増分費用を算出することを目的として、重回帰分析を行った。回帰モデルは北里 他を参考に作成された(81)。

患者ごとに集計した費用は、その医療資源が消費された時点の単価であるため、分析時点に揃えるために以下表の係数で補正した。また、患者ごとに集計された費用の外れ値を調整するため、

[Redacted text]

[Redacted text]

- [Redacted list item]

解析は、統計ソフトウェア R バージョン 4.1.0 を使用した。

上記の回帰モデルによって、患者一人当たりの各合併症の増分費用、イベントなし(糖尿病治療)の費用及び年齢による増分費用が推定された。

モデルの設定上、イベントなし(糖尿病治療)の費用は費用を推計している3年間から平均化した年間費用、低血糖はイベント発生時の1年目の費用のみを報告した。

最後に、平成29年患者調査(厚生労働省, 2017)より日本全体の2型糖尿病患者の年齢構成に調整した糖尿病合併症イベント費用を算出した。

表 60 診療報酬改定及び薬価改定の補正係数

診療年月	診療行為	薬価
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

表 61 年齢調整前の結果

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------

表 62 平成 29 年患者調査: 2 型糖尿病 年齢構成 (80)

年齢区分	20-39 歳	40-64 歳	65 歳以上
割合	1.77%	27.09%	71.13%

表 63 糖尿病合併症イベント費用

項目	1 年目のイベント費用(円)	2 年目以降のイベント費用(円)
イベントなし(糖尿病治療のみ)		
冠状動脈性心疾患		
脳血管疾患		
四肢切断		
心筋梗塞		
うっ血性心不全		
網膜症		
顕性腎症		
腎不全		
血液透析		
低血糖		

5. 分析結果

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

- 費用効果分析 (ICER を算出する)
- 費用最小化分析 (有効性を同等とみなし、費用のみを比較する)

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

分析対象集団(A)

基本分析と費用の内訳の結果を、表 64 および表 65 に示した。基本分析において、本剤 7 mg は DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬との併用に対してドミナントであった。なお、結果の詳細は別添「Incremental cost, incremental effect, and incremental-cost effectiveness ratio in base-case analysis」に記載した。

表 64 基本分析の結果 (vs DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬との併用)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
本剤 7 mg	11.90	0.08	10,965,202	-17,692	ドミナント
DPP-4 阻害薬 + SGLT2 阻害薬	11.82	-	10,982,894	-	-

表 65 費用の内訳

項目		本剤 7 mg (円)	DPP-4 阻害薬 + SGLT2 阻害薬(円)
糖尿病治療	対象薬と比較対照薬の薬価	348,448	244,982
	基礎インスリン療法強化費用	2,236,445	2,222,483
	糖尿病管理費用(合併症なし)	5,247,489	5,218,361
イベント費用	冠状動脈性心疾患(CHD)	615,896	623,222
	脳卒中	677,589	691,448
	網膜症	1,486,421	1,606,407
	顕性腎症	49,882	51,728
	末期腎不全	64,914	68,039
	血液透析	171,838	182,676
	四肢切断	66,280	73,549
低血糖	非重症	0	0
	重症	0	0

分析対象集団(B)

基本分析と費用の内訳の結果を、表 66 および表 67 に示した。基本分析において、本剤 7mg の SGLT2 阻害薬に対する ICER は 945,783 円/QALY であり、500 万円/QALY の閾値を下回った。なお、結果の詳細は別添「Incremental cost, incremental effect, and incremental-cost effectiveness ratio in base-case analysis」に記載した。

表 66 基本分析の結果 (vs SGLT2 阻害薬)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
本剤 7 mg	11.95	0.07	10,977,234	63,395	945,783
SGLT2 阻害薬	11.88	-	10,913,838	-	-

表 67 費用の内訳

項目		本剤 7 mg (円)	SGLT2 阻害薬 (円)
糖尿病治療	対象薬と比較対照薬の薬価	348,448	177,562
	基礎インスリン療法強化費用	2,245,697	2,233,636
	糖尿病管理費用(合併症なし)	5,264,963	5,239,798
イベント費用	冠状動脈性心疾患(CHD)	596,870	603,402
	脳卒中	664,437	676,525
	網膜症	1,500,811	1,606,965
	顕性腎症	50,143	51,737
	末期腎不全	65,387	68,090
	血液透析	173,607	183,017
	四肢切断	66,870	73,105
低血糖	非重症	0	0
	重症	0	0

分析対象集団(C)

基本分析と費用の内訳の結果を、表 68 および表 69 に示した。基本分析において、本剤 7mg は GLP-1 受容体作動薬(注射剤)に対してドミナントであった。なお、結果の詳細は別添「Incremental cost, incremental effect, and incremental-cost effectiveness ratio in base-case analysis」に記載した。

表 68 基本分析の結果 (vs GLP-1 受容体作動薬(注射剤))

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
--	--------------	----------------	-----------	-------------	------------------

本剤 7 mg	10.79	0.14	¥10,470,229	-82,556	ドミナント
GLP-1 受容体 作動薬(注射剤)	10.66	-	¥10,552,785	-	-

表 69 費用の内訳

項目		本剤 7 mg (円)	GLP-1 受容体 作動薬(注射剤)(円)
糖尿病治療	対象薬と比較対照薬の薬価	347,960	420,501
	基礎インスリン療法強化費用	2,100,576	2,099,762
	糖尿病管理費用(合併症なし)	4,989,451	4,987,766
イベント費用	冠状動脈性心疾患(CHD)	681,255	680,570
	脳卒中	725,065	725,303
	網膜症	1,323,795	1,334,207
	顕性腎症	44,941	45,176
	末期腎不全	56,857	57,241
	血液透析	144,527	145,792
	四肢切断	55,801	56,467
	低血糖		
	非重症	0	0
	重症	0	0

感度分析の対象集団

基本分析の結果を表 70 および表 71 に示す。基本分析において、本剤 7 mg のシタグリプチン 100 mg に対する ICER は 1,971,986 円/QALY であり、500 万円/QALY の閾値を下回った。なお、結果の詳細は別添「Incremental cost, incremental effect, and incremental-cost effectiveness ratio in base-case analysis」に記載した。

表 70 基本分析の結果 (vs シタグリプチン 100 mg)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
本剤 7 mg	11.97	0.05	¥11,580,229	102,014	1,971,986
シタグリプチン 100 mg	11.91	-	¥11,478,215	-	-

表 71 費用の内訳

項目		本剤 7 mg	シタグリプチン 100 mg
糖尿病治療	対象薬と比較対照薬の薬価	348,558	190,237
	基礎インスリン療法強化費用	2,407,198	2,401,064
	糖尿病管理費用(合併症なし)	5,570,307	5,557,604
イベント費用	冠状動脈性心疾患(CHD)	583,296	588,860

	脳卒中	704,602	716,321
	網膜症	1,609,622	1,650,867
	顕性腎症	46,339	47,296
	末期腎不全	62,706	64,366
	血液透析	175,731	181,788
	四肢切断	71,869	75,396
低血糖	非重症	0	0
	重症	0	4,415

5.1.2 感度分析

(1) 決定論的感度分析

主なモデルのインプットパラメータや仮定を変えながら一元感度分析を実施した(詳細については4.1.2 参照)。費用対効果分析の枠組みにおける各シナリオに対する決定論的感度分析のアウトカムを以下に示す。

分析対象集団(A)

シナリオ分析として、表 72 に示した条件において分析を実施した。実施したすべてのシナリオ分析において、本剤 7 mg の ICER は DPP-4 阻害と SGLT2 阻害薬との併用と比較して 500 万円/QALY 未満であった。

表 72 決定論的感度分析 (vs DPP-4 阻害薬+SGLT2 阻害薬)

シナリオ	増分費用 (円)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
基本分析(治療期間 3 年、分析期間 30 年)	-17,692	0.08	ドミナント
費用・効果とも割引率 0%	-32,876	0.11	ドミナント
費用・効果とも割引率 4%	-5,273	0.06	ドミナント
分析期間 15 年(治療期間 3 年)	-13,664	0.05	ドミナント
分析期間 20 年(治療期間 3 年)	-26,326	0.06	ドミナント
分析期間 25 年(治療期間 3 年)	-24,051	0.07	ドミナント
治療期間 5 年(分析期間 30 年)	1,717	0.13	13,569
治療期間 10 年(分析期間 30 年)	91,353	0.23	392,322
治療期間 20 年(分析期間 30 年)	289,390	0.37	780,780
治療期間 30 年(分析期間 30 年)	337,928	0.40	836,684
東アジア系患者を対象とした NMA のアウトカムにもとづくもの	-6,928	0.07	ドミナント
四肢切断(JJRE のアウトカムに含まれない)を考慮しない分析	-10,424	0.08	ドミナント

シナリオ	増分費用 (円)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
末期腎不全及び透析(JJRE のアウトカムに含まれない)を考慮しない分析	-15,389	0.07	ドミナント
合併症費用値を全て+10%	-31,204	0.08	ドミナント
合併症費用値を全て-10%	-4,180	0.08	ドミナント
確率的感度分析	-20,428	0.07	ドミナント

JJRE :JJリスクエンジン

分析対象集団(B)

シナリオ分析として、表 73 に示した条件において分析を実施した。実施したすべてのシナリオ分析において、本剤 7 mg の ICER は SGLT2 阻害薬と比較して 500 万円/QALY 以下であった。

表 73 決定論的感度分析 (vs SGLT2 阻害薬)

シナリオ	増分費用 (円)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
基本分析(治療期間 3 年、分析期間 30 年)	63,395	0.07	945,783
費用・効果とも割引率 0%	52,757	0.09	583,903
費用・効果とも割引率 4%	71,620	0.05	1,417,116
分析期間 15 年(治療期間 3 年)	67,757	0.04	1,635,525
分析期間 20 年(治療期間 3 年)	56,381	0.05	1,050,740
分析期間 25 年(治療期間 3 年)	58,038	0.06	925,041
治療期間 5 年(分析期間 30 年)	128,741	0.11	1,185,656
治療期間 10 年(分析期間 30 年)	315,196	0.20	1,564,432
治療期間 20 年(分析期間 30 年)	627,808	0.32	1,963,266
治療期間 30 年(分析期間 30 年)	698,304	0.35	2,010,482
東アジア系患者を対象とした NMA のアウトカムにもとづくもの	67,943	0.06	1,089,504
四肢切断(JJRE のアウトカムに含まれない)を考慮しない分析	69,630	0.07	1,038,803
末期腎不全及び透析(JJRE のアウトカムに含まれない)を考慮しない分析	65,474	0.06	1,055,764
合併症費用値を全て+10%	51,440	0.07	767,426
合併症費用値を全て-10%	75,350	0.07	1,124,139
確率的感度分析	48,854	0.06	861,701

JJRE :JJリスクエンジン

分析対象集団(C)

シナリオ分析として、表 74 に示した条件において分析を実施した。実施したすべてのシナリオ分析

において、本剤 7 mg の ICER は GLP-1 受容体作動薬(注射剤)に対してドミナントであった。

表 74 決定論的感度分析 (vs GLP-1 受容体作動薬(注射剤))

シナリオ	増分費用 (円)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
基本分析(治療期間 3 年、分析期間 30 年)	-82,556	0.14	ドミナント
費用・効果とも割引率 0%	-87,311	0.14	ドミナント
費用・効果とも割引率 4%	-78,340	0.14	ドミナント
分析期間 15 年(治療期間 3 年)	-81,910	0.14	ドミナント
分析期間 20 年(治療期間 3 年)	-82,974	0.14	ドミナント
分析期間 25 年(治療期間 3 年)	-82,725	0.14	ドミナント
治療期間 5 年(分析期間 30 年)	-131,717	0.23	ドミナント
治療期間 10 年(分析期間 30 年)	-235,986	0.43	ドミナント
治療期間 20 年(分析期間 30 年)	-360,552	0.73	ドミナント
治療期間 30 年(分析期間 30 年)	-380,435	0.79	ドミナント
デュラグルチド注射費用を考慮する分析	-308,115	0.14	ドミナント
デュラグルチド注射による不利益を考慮しない分析	-82,556	0.02	ドミナント
四肢切断(JJRE のアウトカムに含まれない)を考慮しない分析	-81,890	0.14	ドミナント
末期腎不全及び透析(JJRE のアウトカムに含まれない)を考慮しない分析	-81,959	0.14	ドミナント
合併症費用値を全て+10%	-83,639	0.14	ドミナント
合併症費用値を全て-10%	-81,473	0.14	ドミナント
確率的感度分析	-69,441	0.11	ドミナント

JJRE :JJ リスクエンジン

感度分析における対象集団

シナリオ分析として、表 75 に示した条件において分析を実施した。実施したすべてのシナリオ分析において、本剤 7 mg の ICER はシタグリプチン 100 mg と比較して 500 万円/QALY 以下であった。

表 75 決定論的感度分析 (vs シタグリプチン 100 mg)

シナリオ	増分費用 (円)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
基本分析(治療期間 3 年、分析期間 30 年)	102,014	0.05	1,971,986
費用・効果とも割引率 0%	100,097	0.06	1,552,809
費用・効果とも割引率 4%	102,999	0.04	2,403,139
分析期間 15 年(治療期間 3 年)	104,642	0.04	2,740,821
分析期間 20 年(治療期間 3 年)	98,809	0.04	2,230,831
分析期間 25 年(治療期間 3 年)	98,910	0.05	2,022,200
治療期間 5 年(分析期間 30 年)	174,178	0.09	2,009,475

シナリオ	増分費用 (円)	増分効果 (QALY)	ICER (円/QALY)
治療期間 10 年(分析期間 30 年)	350,574	0.17	2,075,151
治療期間 20 年(分析期間 30 年)	629,098	0.29	2,185,464
治療期間 30 年(分析期間 30 年)	714,702	0.33	2,198,391
東アジア系患者を対象とした NMA のアウトカム にもとづくもの	105,541	0.05	2,040,160
四肢切断(JJRE のアウトカムに含まれない)を考 慮しない分析	104,339	0.05	2,119,178
末期腎不全及び透析(JJRE のアウトカムに含ま れない)を考慮しない分析	95,770	0.05	1,851,284
合併症費用値を全て+10%	108,258	0.05	2,092,688
合併症費用値を全て-10%	82,309	0.04	1,890,448

JJRE :JJリスクエンジン

(2) 確率的感度分析

1) 設定範囲

基本分析に加えて、確率的感度分析を基本分析について行った。

確率的感度分析の各パラメータの分布は、患者背景(女性割合、喫煙率、糖尿病罹病期間を除く)及び臨床効果は正規分布、患者背景(女性割合、喫煙率)及びイベントなしの QOL 値はベータ分布、患者背景(糖尿病罹病期間)及び効用値は一様分布、低血糖発生率、費用、移行確率は対数正規分布を仮定して設定した。確率的感度分析で用いる分布の範囲は各ベースラインパラメータの標準偏差(SD)を用いて設定したが、イベント費用と効用値の場合は±20%とし、臨床効果の場合は各臨床試験の標準誤差(SEM)を用いて設定した。各シナリオにおける確率的感度分析のインプットパラメータの詳細については、別添 9.13.4 に記載した。

2) 分析結果

分析対象集団(A)

基本分析シナリオに対する確率的感度分析の結果、本剤 7 mg の DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬との併用に対する ICER が 500 万円/QALY を下回る確率は 96.5%であった。確率的感度分析の結果、DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬との併用に比較して本剤 7mg の費用対効果がドミナントであるという分析結果の頑健性が示された。分析結果の散布図及び費用効果受容曲線を図 39 と図 40 とに

示した。

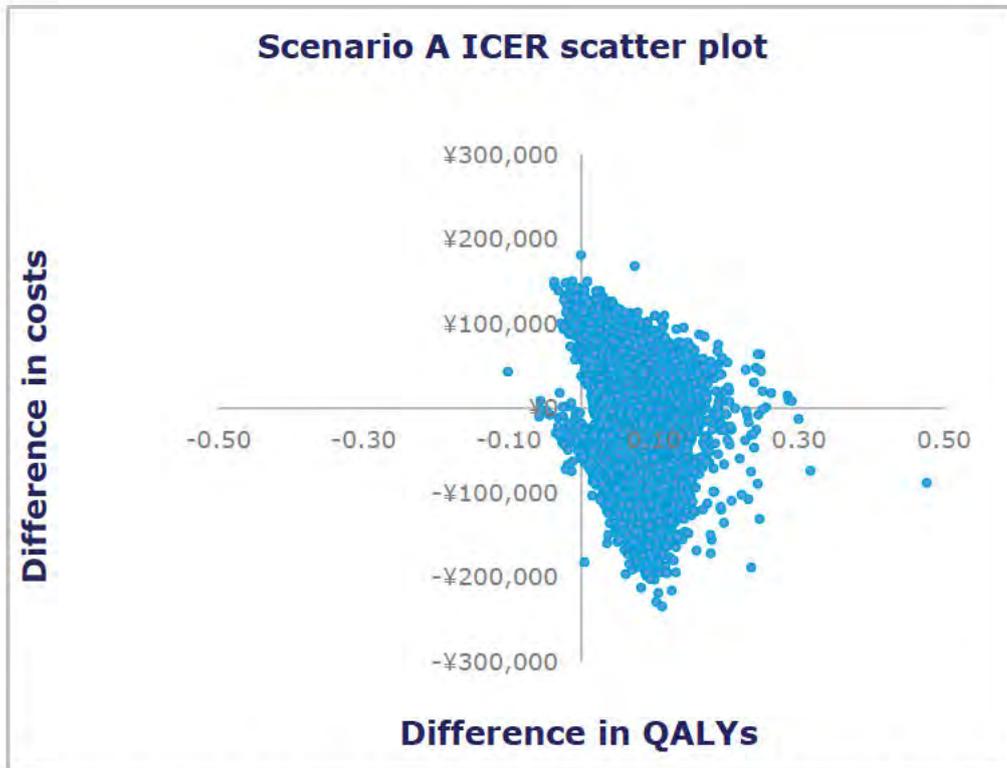


図 39 増分費用と増分効果の散布図 (vs DPP-4 阻害薬+SGLT2 阻害薬)



図 40 費用効果受容曲線(vs DPP-4 阻害薬+SGLT2 阻害薬)

分析対象集団(B)

基本分析シナリオに対する確率的感度分析の結果、本剤 7 mg の SGLT2 阻害薬に対する ICER が 500 万円/QALY を下回る確率は 89.5%であった。確率的感度分析の結果、本剤 7 mg の SGLT2 阻害薬に対する費用対効果が良好であるという分析結果の頑健性が示された。分析結果の散布図及び費用効果受容曲線を図 41 と図 42 とに示した。

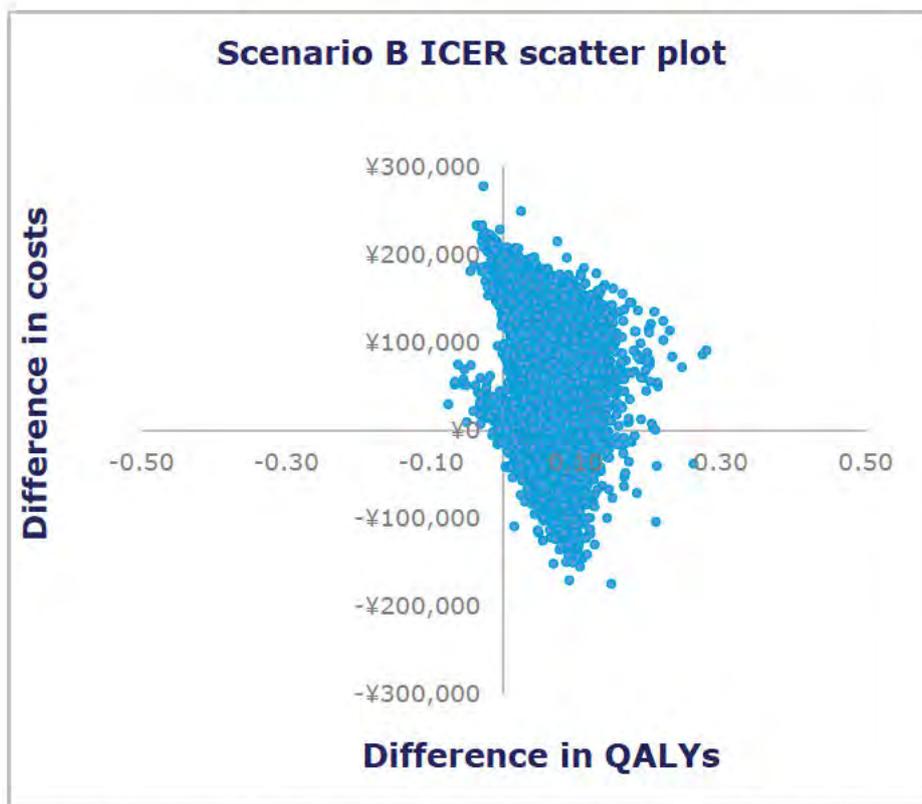


図 41 増分費用と増分効果の散布図 (vs. SGLT2 阻害薬)

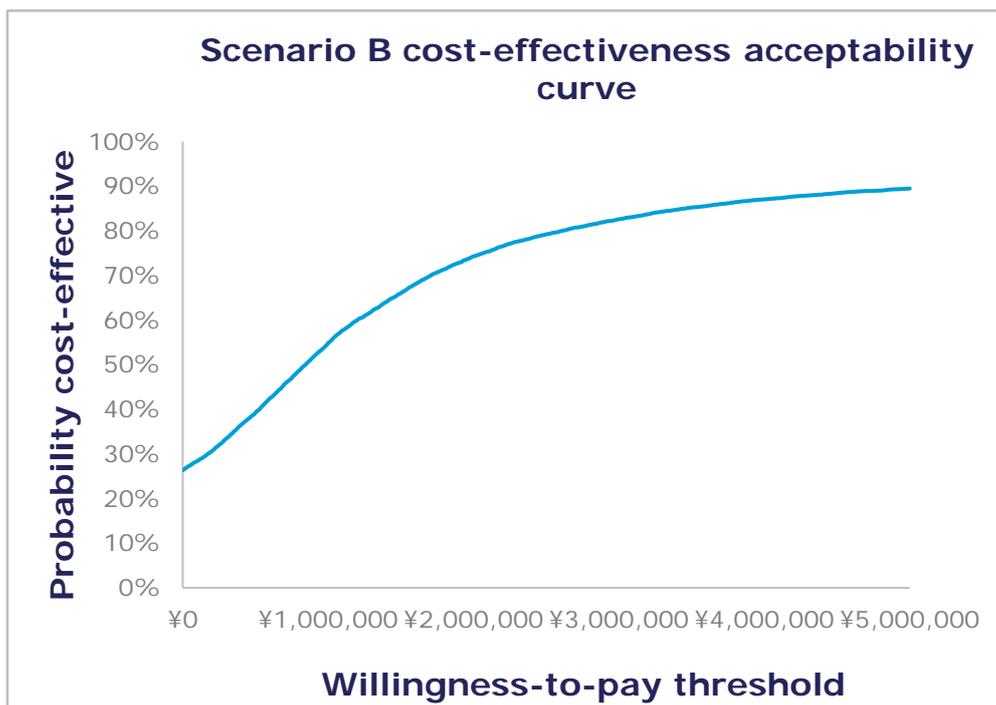


図 42 費用効果受容曲線 (vs. SGLT2 阻害薬)

分析対象集団(C)

基本分析シナリオに対する確率的感度分析の結果、本剤 7 mg の GLP-1 受容体作動薬(注射剤) に対する ICER が 500 万円/QALY を下回る確率は 100%であった。確率的感度分析の結果、GLP-1 受容体作動薬(注射剤)と比較して本剤 7 mg の費用対効果がドミナントであるという分析結果の頑健性が示された。分析結果の散布図及び費用効果受容曲線を図 43 と図 44 とに示した。

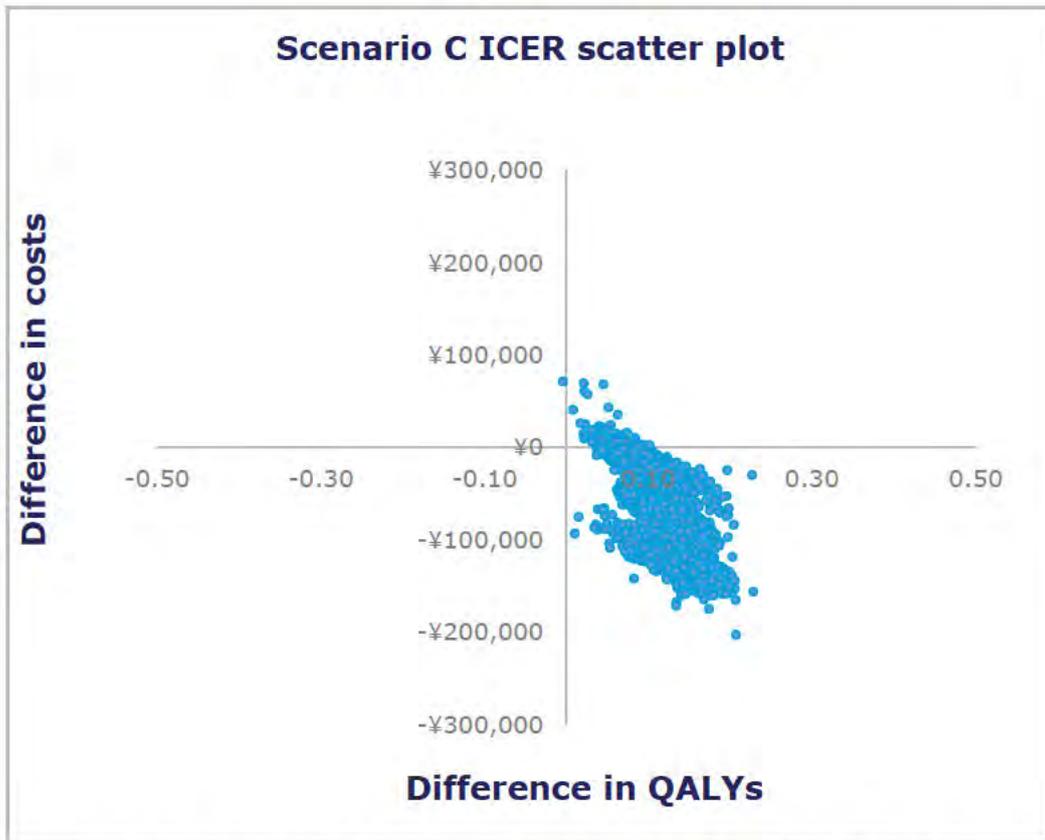


図 43 増分費用と増分効果の散布図 (vs.GLP-1 受容体作動薬(注射剤))



図 44 費用効果受容曲線 (vs.GLP-1 受容体作動薬(注射剤))

感度分析の対象集団

基本分析シナリオに対する確率的感度分析の結果、本剤 7 mg のシタグリプチン 100 mg に対する ICER が 500 万円/QALY を下回る確率は 90.9%であった。確率的感度分析の結果、本剤 7 mg のシタグリプチン 100 mg に対する費用対効果が良好であるという分析結果の頑健性が示された。分析結果の散布図及び費用効果受容曲線を図 45 と図 46 とに示した。

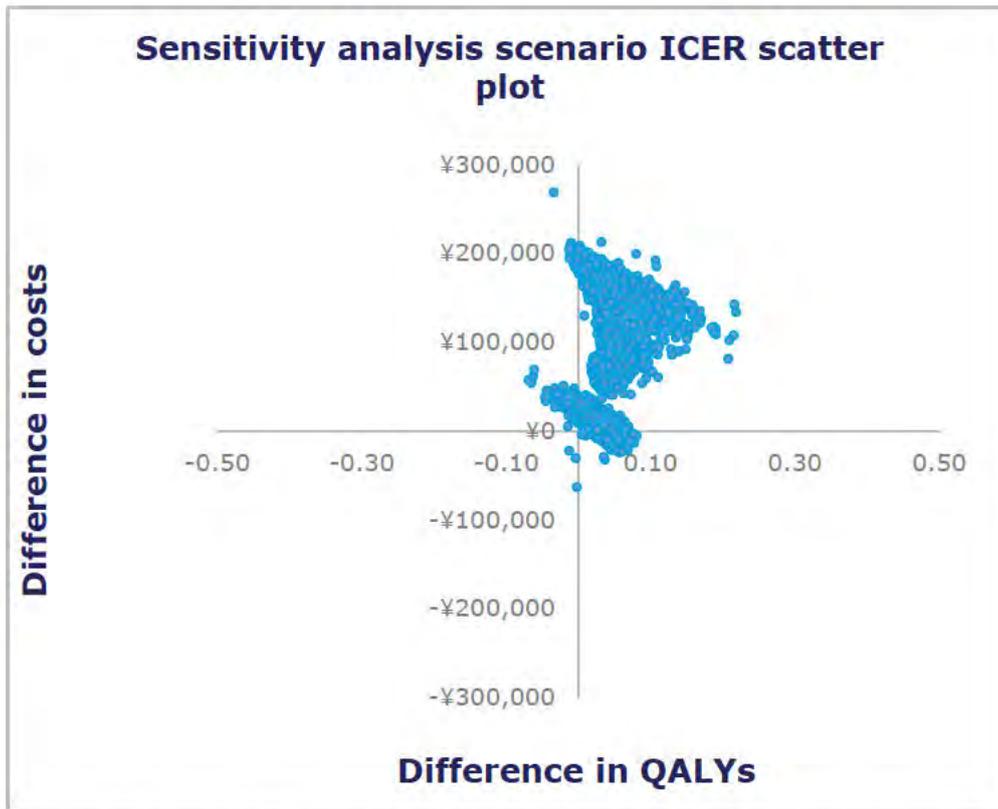


図 45 増分費用と増分効果の散布図 (vs. シタグリブチン 100mg)

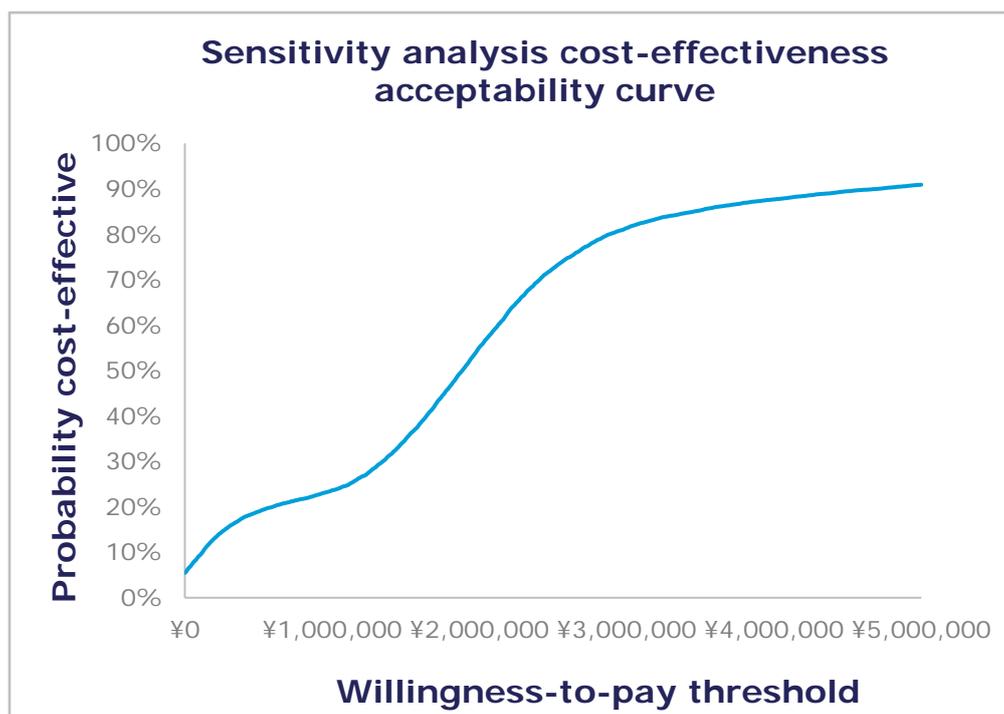


図 46 費用効果受容曲線 (vs. シタグリプチン 100mg)

5.1.3 分析の妥当性の検討

PIONEER 臨床試験プログラムにおける本剤の有効性及び安全性は、医学的評価の高い査読付きの科学雑誌において示されている。今回の費用対効果分析の枠組みで分析対象集団(C)に使用した日本人患者対象の本剤とデュラグルチドとの直接比較試験(PIONEER 10 試験)は、Lancet Diabetes and Endocrinology 誌に掲載された。当誌はインパクトファクターの面でトップに位置する糖尿病雑誌の 1 つである。同様に、今回の分析の枠組みにおける感度分析で本剤とシタグリプチンとの比較検討に使用した臨床試験(PIONEER 3 試験)も、世界で最も評価が高い医学雑誌の 1 つとして名高い米国医師会雑誌(JAMA)に掲載された。PIONEER 10 試験と PIONEER 3 試験の結果がこれらの雑誌に掲載される要件を満たすことができたことから、上記試験で得られた臨床上のアウトカムの妥当性が客観的に示されたことになる。

PIONEER 臨床試験プログラムによる直接比較試験では、本剤の有効性と安全性が確認されたが、本費用対効果を検討するにあたり必要な比較対照薬すべてに対するエビデンスが PIONEER 臨床試験プログラムにより得られたわけではない。よって、本剤を DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬との併用(分析の枠組みにおける分析対象集団(A)に相当)や SGLT2 阻害薬(分析の枠組みにおける分析対象集団(B)に相当)と比較した場合の臨床及び経済的なエビデンスの確認を目的として NMA による間接比較を実施した。

確認された臨床データの妥当性を保証するため、日本人又は東アジア系の2型糖尿病患者を対象とした試験のSLRを実施した。SLRのアウトカムを用いて分析対象集団(A)やと分析対象集団(B)との間接比較が可能であったが、「3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]」で説明したように、直接比較の臨床試験データと比べて、今回の間接的な解析には不確実性といくつかの限界が存在する。このため、臨床データの頑健性を考慮し、PIONEER 3 試験をデータソースとして用いた費用対効果をも総合的評価において検討する必要がある。

費用対効果モデルの妥当性について、以下のように説明する。本分析モデルでは2型糖尿病患者の合併症イベントリスク式を日本人集団のデータを用いて推計した。合併症イベントリスク式は、Tanakaらが厚生労働省の資金援助を受けて構築したJJREのリスク式をもとに構築した(2)。JJREのリスク式の妥当性は検証済みであるため、費用対効果モデルでこれを用いることは、医療経済分析上妥当性が高い。JJREのリスク式に関する論文においても、当リスク式を用いた医療経済分析の妥当性について触れられていた(2)。費用対効果分析の枠組みにおける全分析対象集団において、シナリオ分析としてモデルのインプットや仮定を変えた場合であっても結論に変化がなかったため、今回の費用対効果分析には頑健性があるといえる。

5.1.4 分析結果の解釈

表 76 分析結果の解釈 分析対象集団(A)

対象集団	DPP-4 阻害薬を含む経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる2型糖尿病患者
比較対象	DPP-4 阻害薬および SGLT2 阻害薬の併用
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
最も可能性が高いと考えられる ICER の範囲	<input checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 超かつ 750 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 超かつ 1000 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 1000 万円/QALY 超 <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
判断の根拠	基本分析において本剤 7mg の ICER は DPP-4 阻害薬および SGLT2 阻害薬の併用に対してドミナントであった。また、シナリオ分析の大部分において ICER はドミナントであった。

表 77 分析結果の解釈 分析対象集団(B)

対象集団	DPP-4 阻害薬を含まない経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる2型糖尿病患者
比較対象	SGLT2 阻害薬
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目

最も可能性が高いと考えられる ICER の範囲	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 超かつ 750 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 超かつ 1000 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 1000 万円/QALY 超 <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
判断の根拠	基本分析において本剤 7mg の SGLT2 阻害薬に対する ICER は 945,783 円/QALY であった。また、いずれのシナリオ分析においても ICER は 500 万円/QALY の閾値を下回った。

表 78 分析結果の解釈 分析対象集団(C)

対象集団	経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で GLP-1 受容体作動薬(注射剤)が投与対象となる 2 型糖尿病患者
比較対象	GLP-1 受容体作動薬(注射剤)
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
最も可能性が高いと考えられる ICER の範囲	<input checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 超かつ 750 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 超かつ 1000 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 1000 万円/QALY 超 <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
判断の根拠	基本分析および全シナリオ分析において、本剤 7mg は GLP-1 受容体作動薬(注射剤)に対してドミナントであった。

表 79 分析結果の解釈 感度分析用の対象集団

対象集団	ビグアナイド薬及びシタグリプチン 50mg の併用療法で血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者(比較対照技術として、シタグリプチン 50mg の追加)
比較対象	シタグリプチン 100mg
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
最も可能性が高いと考えられる ICER の範囲	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 500 万円/QALY 超かつ 750 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 750 万円/QALY 超かつ 1000 万円/QALY 以下 <input type="checkbox"/> 1000 万円/QALY 超 <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
判断の根拠	基本分析において、本剤 7mg のシタグリプチン 100mg に対する ICER は 1,971,986 円/QALY であった。また、いずれのシナリオ分析においても ICER は 500 万円/QALY の閾値を下回った。

5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]

本分析は、以下の対象集団について分析している。

- ◆ 分析対象集団(A)： DPP-4 阻害薬を含む経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者
- ◆ 分析対象集団(B)： DPP-4 阻害薬を含まない経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者
- ◆ 分析対象集団(C)： 経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で GLP-1 受容体作動薬 (注射剤) が投与対象となる 2 型糖尿病患者

各分析対象集団の患者割合については、以下の考え方を前提として算出するのが適切であると考えている。

- i. 分析対象集団(A)： DPP-4 阻害薬を含む経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な 3 剤目の経口血糖降下薬の選択に移行する患者。

＜設定根拠＞

「リベルサス錠の費用対効果評価に係る分析枠組みについての費用対効果評価専門組織決定事項」の別添には以下の記載があるため。

「本分析の対象集団は、3 剤目の血糖降下薬の選択に移行する患者である。これらの集団について、「糖尿病標準診療マニュアル」や臨床専門家等の見解に基づくと、ビッグアナイド薬と DPP4 阻害薬の併用が標準的であると想定される。」

- ii. 分析対象集団(B)： DPP-4 阻害薬を含まない経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な 3 剤目の経口血糖降下薬の選択に移行する患者。

＜設定根拠＞

「リベルサス錠の費用対効果評価に係る分析枠組みについての費用対効果評価専門組織決定事項」の別添には以下の記載があるため。

「本分析の対象集団は DPP4 阻害薬を含まない経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な 3 剤目の血糖降下薬の選択に移行する患者である。」

- iii. 分析対象集団(C)： 経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で GLP-1 受容体作動薬 (注射剤) を含む経口血糖降下薬以外の選択(インスリン製剤を含む)に移行する患者。

＜設定根拠＞

本剤の臨床的位置付けは、審査報告書の記載、留意事項に関する医療課長通知、および関連学会のガイドライン等を踏まえ、「注射剤である GLP-1 受容体作動薬と同様に、経口血糖降下薬等で血糖コントロールが不十分な比較的病期が進行した患者。」であるといえる。

糖尿病治療ガイド(2020-2021)には、2型糖尿病の治療指針の一つとして、インスリン療法は経口血糖降下薬では十分に血糖コントロールが得られないとき、患者の病態(代謝異常、年齢や肥満の程度、慢性合併症の程度、肝・腎機能、ならびにインスリン分泌能やインスリン抵抗性等)を考慮して導入、と記載されている(85)。特に経口血糖降下薬と基礎インスリン製剤の併用療法は、シンプルな治療レジメンで確実に血糖が改善するため、これまで広く日本人 2 型糖尿病患者で治療が行われてきた。

しかし、依然としてインスリン治療では低血糖、体重増加が問題となる。そこでこれらのアンメットメディカルニーズを解決するために、基礎インスリン製剤と GLP-1 受容体作動薬の併用療法が日本でも浸透し始めている。この併用療法は、インスリン療法のアンメットメディカルニーズを解決するだけでなく、GLP-1 受容体作動薬療法のアンメットメディカルニーズである空腹時血糖値の減少が不十分、インスリン分泌能が保全されていないと効果が発揮されないという課題も解決することが可能である(86, 87)。

注射 GLP-1 受容体作動薬とインスリン製剤との併用については、GLP-1 受容体作動薬とインスリンとの配合剤であるゾルトファイ皮下注が発売されていることから、実臨床においてすでに一定の認知や評価があるといえる。

本剤の開発にあたっては、インスリン製剤と併用した PIONEER 8 試験を実施しており、インスリン製剤への本剤の追加投与において、インスリン投与量は減少し、さらなる血糖降下作用および体重減少効果を低血糖のリスクが上昇せずに実現できることが明らかとなっている(13)。

GLP-1 受容体作動薬は、膵β細胞の保護作用等が期待される一方で、これまでは注射薬であったために、その導入はインスリン製剤と同様に病態が進行した患者で使用されることが多かった。本剤は経口血糖降下薬で血糖コントロールが不良な場合に、注射 GLP-1 受容体作動薬に置き換わるだけでなく、基礎インスリン製剤との併用療法を開始する前に本剤が選択される、あるいは基礎インスリン製剤との併用療法を開始する際に本剤が併用される可能性がある。GLP-1 受容体作動薬とインスリン製剤とは補完的な位置付けにあることを踏まえ、患者の状態や必要性に応じて両者を併用することが 2 型糖尿病治療では望ましいともいえ、様々な GLP-1 受容体作動薬が使用できるなかで使用経験の蓄積や薬剤選択の拡大とともに、近い将来において経口血糖降下薬から治療強化を行う際には GLP-1 受容体作動薬とインスリン製剤との明確な使い分けが存在しなくなることが予想あるいは期待される。

このような背景から、インスリン製剤が投与されている患者には本剤の投与対象となりうる患者が含まれている。分析対象集団 C は「経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で GLP-1 受容体作動薬(注射剤)が投与対象となる 2 型糖尿病患者」と定義されており、「糖尿病標準診療マニュアル」のステップ 4 には「インスリンや(注射の)GLP-1 受容体作動薬を考慮」と記載されていることから、注射 GLP-1 受容体作動薬の投与対象となる 2 型糖尿病患者とともに、経口血糖降下薬に加えてすでにインスリン製剤が投与されている患者を分析対象集団 C に含めることには合理性がある。

各分析対象集団の患者割合の算出方法については、以下の方法が考えられる。

- ◇ 本剤が発売される前の、ある一時点における処方箋データベース等(利用できるナショナルデータベースの最新版等)を用いる。

<メリットとデメリット>

メリットとしては、保険診療におけるすべての投薬実績を含むデータベースからの実績値であるために、信頼度は非常に高く、誤差などについて考慮する必要がない。

デメリットについては、各分析対象集団から本剤の投与へ移行する割合が大きく異なる可能性がある、特に本剤については既存の注射剤である GLP-1 受容体作動薬の欠点である侵襲性を軽減した薬剤であるため、注射剤を用いることになる分析対象集団(C)から本剤への移行率は高くなることが予想されるが、分析対象集団(A)および(B)からの移行率については、本剤における「用法の注意」(※1)や医師が実臨床において行う薬剤選択の判断基準(※2)等を考慮すると、相対的に低くなることが予想される。つまり、各分析対象集団からの移行率が大きく異なる可能性がある状況において、その移行率について考慮することなく過去のある一時点における患者数をもとに本件の患者割合を算出することは、実態と乖離する数値となる可能性がある。

(※1) 本剤の「用法の注意」とは、本剤の吸収は胃の内容物により低下することから、「本剤は、1 日のうちの最初の食事又は飲水の前に、空腹の状態でコップ約半分の水(約 120mL 以下)とともに服用し、また、服用時及び服用後少なくとも 30 分は、飲食及び他の薬剤の経口摂取を避けること」と添付文書の用法及び用量に関連する注意に記載されていることである。

(※2) 後述するが、処方意向調査の結果より、糖尿病専門医は「リベルサスに期待する効果は体重減少効果」であり、「リベルサスを処方したい患者像は、肥満の患者もしくはインスリン治療が必要とされる患者」であると考えていることが明らかとなった。このことは、ある患者において経口血糖降下薬を用いた既存治療で効果不十分であった場合、特に経口血糖降下薬においては多種多様な薬剤選択が可能な状況の中で、

治療強化に向けた次の選択肢として本剤が選択されうるかどうかについては、単に本剤の血糖降下作用に留まらず、患者の多面的な評価、例えば体重コントロールが求められる度合いや他剤との併用の容易さ等の検討が必要であることも意味している。

- ◇ 本剤が発売された後の、ある一時点における処方箋データベース等(利用できる市販データベースの最新版等)を用いる。

＜メリットとデメリット＞

メリットとしては、本剤の投与を開始した患者における前治療の割合を実績値にもとづいて算出できるため、信頼性や確度は高い。

デメリットについては、本剤の発売は 2021 年 2 月であり、本報告書作成時点(2021 年 8 月)において得られるデータは 14 日処方制限下における発売から数か月程度のものに限られるため、必ずしも比較的安定的な状況、すなわち変動が小幅な状況における患者割合を反映していない。

- ◇ 専門医等を対象とした定量調査等を行い、すでに本剤を投与している、あるいは将来的に本剤を投与しうる患者について、その前治療の割合を用いる。

＜メリットとデメリット＞

メリットとしては、本剤は GLP-1 受容体作動薬の臨床的位置付けや上記の用法の注意等を考慮すると、特に本剤は糖尿病治療に理解が深い医師や専門医等によって主として処方されることが想定される。よって、一定数の専門医等を対象として臨床実態を踏まえた市場調査を実施することにより、将来の安定的な状況における本剤の投与を開始する患者の前治療の割合について信頼性と確度の高いデータが得られる。

デメリットについては、市場調査であるために若干の誤差等を含みうる。

上記を踏まえ、本剤の患者割合を算出するにあたり、「専門医等を対象とした定量調査等を行い、すでに本剤を投与している、あるいは将来的に本剤を投与しうる患者について、その前治療の割合を用いる。」ことが適切であると考え、以下に説明する医師の処方意向調査を実施した。

医師の処方意向調査においては、処方意向を定量及び定性の双方向から確認することを目的として、定量調査としての Web アンケート調査(Web 調査_医師定量調査)、定性調査としてインタビュー調査(インタビュー調査_医師定性調査)を実施した。

(1) Web 調査_医師定量調査

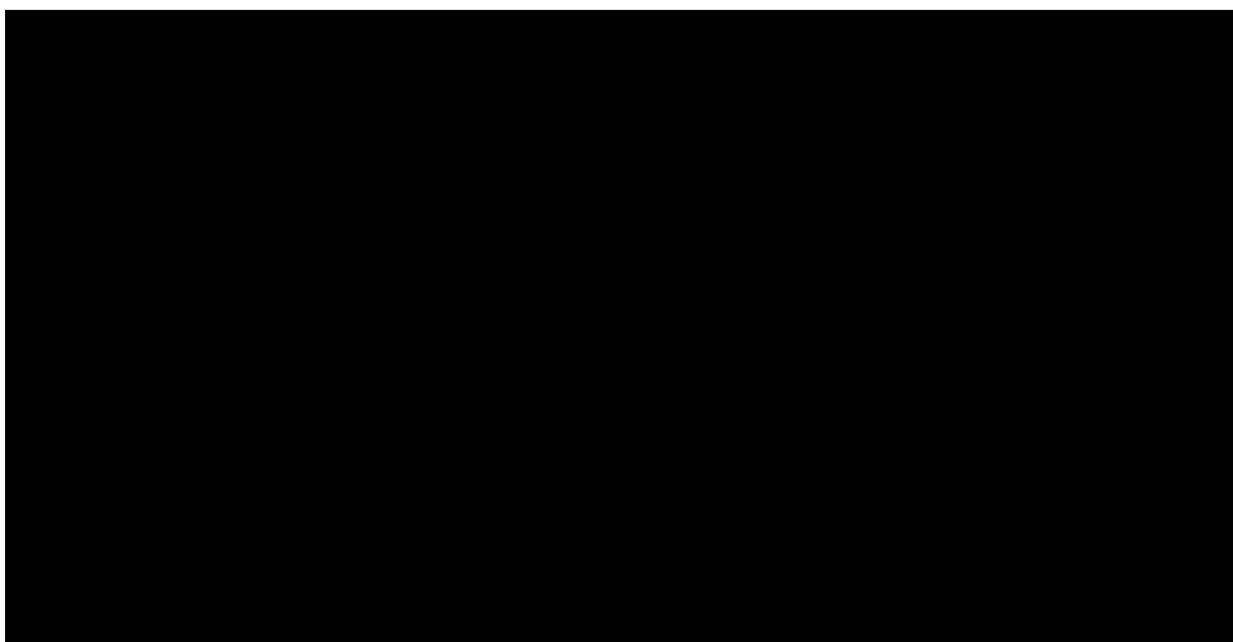
医師定量調査については、[redacted] [redacted] 日本糖尿病学会認定の糖尿病専門
医 [redacted] [redacted] を対象として、アンケート調査を実施した。 [redacted]
[redacted]。調査の対象範囲は全国であり、2021年7月21～29日の間にアンケートが配信、回収
された。

なお、スクリーニング時に以下の条件を一つでも満たす場合は、アンケート調査の対象から除外した。

- | [redacted] [redacted]
- | [redacted]
- | [redacted]
- | [redacted]

本調査においては、スクリーニングされた医師に対して、以下のステップによって本剤の処方意向調
査を行った。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]



■ [redacted]

(2) インタビュー調査_医師定性調査

糖尿病治療および本剤に対する医師の考えや処方意向をインタビューによって確認することを目的として、XXXXXXXXXX日本糖尿病学会の認定する糖尿病専門医 XXXX に対し、インタビュー調査を行った。

(3) 患者割合

Web 調査で得られた患者数をもとに、経口血糖降下薬 2 剤でコントロール不十分のため治療を強化する患者を対象として、本剤発売前の糖尿病治療薬から本剤への処方意向の変更割合を算出したところ、以下の結果が得られた。

表 80 定量調査による本剤への処方意向変更割合

糖尿病治療	処方変更割合
DPP-4 阻害剤を含む経口血糖降下薬 3 剤	32.1%
DPP-4 阻害剤を含まない経口血糖降下薬 3 剤	27.5%

注射 GLP-1 受容体作動薬療法またはインスリン療法 (経口剤との併用を含む)	40.4%
---	-------

(4) まとめと特記事項

インタビュー調査において、本剤の処方意向について質問したところ、複数の糖尿病専門医において、主な切り替え元の薬剤は注射 GLP-1 受容体作動薬であるとの意見であった。一方、DPP-4 阻害薬と併用ができないことが使いづらさになるという意見や、比較的初期の段階から使用したいという意見も得られた。

また、インタビュー調査において、糖尿病専門医は「リベルサスに期待する効果は体重減少効果」であり、「リベルサスを処方したい患者像は、肥満の患者もしくはインスリン治療が必要とされる患者」であると考えていることが明らかとなった。これは、ある患者において経口血糖降下薬 2 剤で効果不十分であるからといって、治療強化のための 3 剤目の選択肢として本剤が選択されうるかどうかについては、単に本剤の血糖効果作用に留まらず、患者の多面的な評価、例えば体重コントロールが求められる度合いや他剤との併用の容易さ等の検討が必要であることも意味している。

また、本剤とインスリン療法との関係については、インタビュー調査において主に以下 3 点の意見が挙げられた。すなわち、(1) 体重減少効果のあるリベルサスと体重増加をきたすインスリン製剤を併用することの相性の良さ、(2) これまで BOT (Basal supported Oral Therapy) 療法で効果不十分例に注射 GLP-1 受容体作動薬を追加した例があったこと、(3) 今後インスリンを投与する患者において、体重管理のためにインスリン製剤の開始前に本剤が投与されうること、である。

以上を踏まえると、GLP-1 受容体作動薬(注射剤)の投与対象となる 2 型糖尿病患者に加えて、経口血糖降下薬にとともにすでにインスリン製剤が投与されている患者も分析対象集団 C に含めることについて、専門医の支持が得られていると解釈できる。

本剤の患者割合、すなわち価格調整率の重みについては、Web 調査_医師定量調査にもとづき、表 80 に示すように、「DPP-4 阻害剤を含む経口血糖降下薬 3 剤」の 32.1%を分析対象集団(A)の患者割合として、「DPP-4 阻害剤を含まない経口血糖降下薬 3 剤」の 27.5%を分析対象集団(B)の患者割合として、そして「注射 GLP-1 受容体作動薬療法またはインスリン療法(経口剤との併用を含む)」の 40.4%を分析対象集団(C)の患者割合として使用することにした。

表 81 に、分析の枠組み、ならびに各分析対象集団における ICER、価格調整係数(β)、および患者割合を示した。なお、分析対象集団(C)については、価格調整係数(β)が 1.5 となる基準に該当す

ると考えられることについては、次の 5.1.6 において説明する。

表 81 費用対効果分析の枠組みと価格調整率の重み

分析対象集団		比較対照技術	ICER (円/QALY)	価格 調整係数 (β)	ICER 重み付け (%)
A	DPP-4 阻害薬を含む経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者	DPP-4 阻害薬と SGLT2 阻害薬との併用	ドミナント 価格引上げの 条件に該当せず	1.0	32.1%
B	DPP-4 阻害薬を含まない経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で、他の経口血糖降下薬が投与対象となる 2 型糖尿病患者	SGLT2 阻害薬	945,783 価格引上げの 条件に該当せず	1.0	27.5%
C	経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で GLP-1 受容体作動薬(注射剤)が投与対象となる 2 型糖尿病患者	注射 GLP-1 受容体作動薬	ドミナント 価格引上げの 条件に該当	1.5	40.4%
合計		-	-		100%

本剤の汎用規格である 7mg1 錠の薬価は、現時点(2021 年 8 月)において 334.20 円であり、類似薬効比較方式により算定され、有用性加算(II)の 5%を得ていることから、「価格調整対象」は 15.91 円(= 334.20 × 5 / 105、小数以下第 3 位を切り捨て)である。

本剤の費用対効果評価による価格調整については、以下のように行うのが適切である。

- 分析対象集団(A)における価格調整

$$334.20 - 15.91 \times (1 - 1.0) = 334.20$$
- 分析対象集団(B)における価格調整

$$334.20 - 15.91 \times (1 - 1.0) = 334.20$$
- 分析対象集団(C)における価格調整

$$334.20 - 15.91 \times (1 - 1.5) = 342.20 \text{ (小数第 2 位を四捨五入)}$$
- 分析対象集団(A)~(C)の患者割合を踏まえた価格調整

$$334.20 \times 32.10\% + 334.20 \times 27.50\% + 342.20 \times 40.4\%$$

$$= 337.40 \text{ 円 (小数第 2 位を四捨五入)}$$

5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]

(1) 価格引き上げの条件への該当性

「薬価算定の基準について」には、ドミナントにおける価格引き上げの条件について、以下のように記載されている。

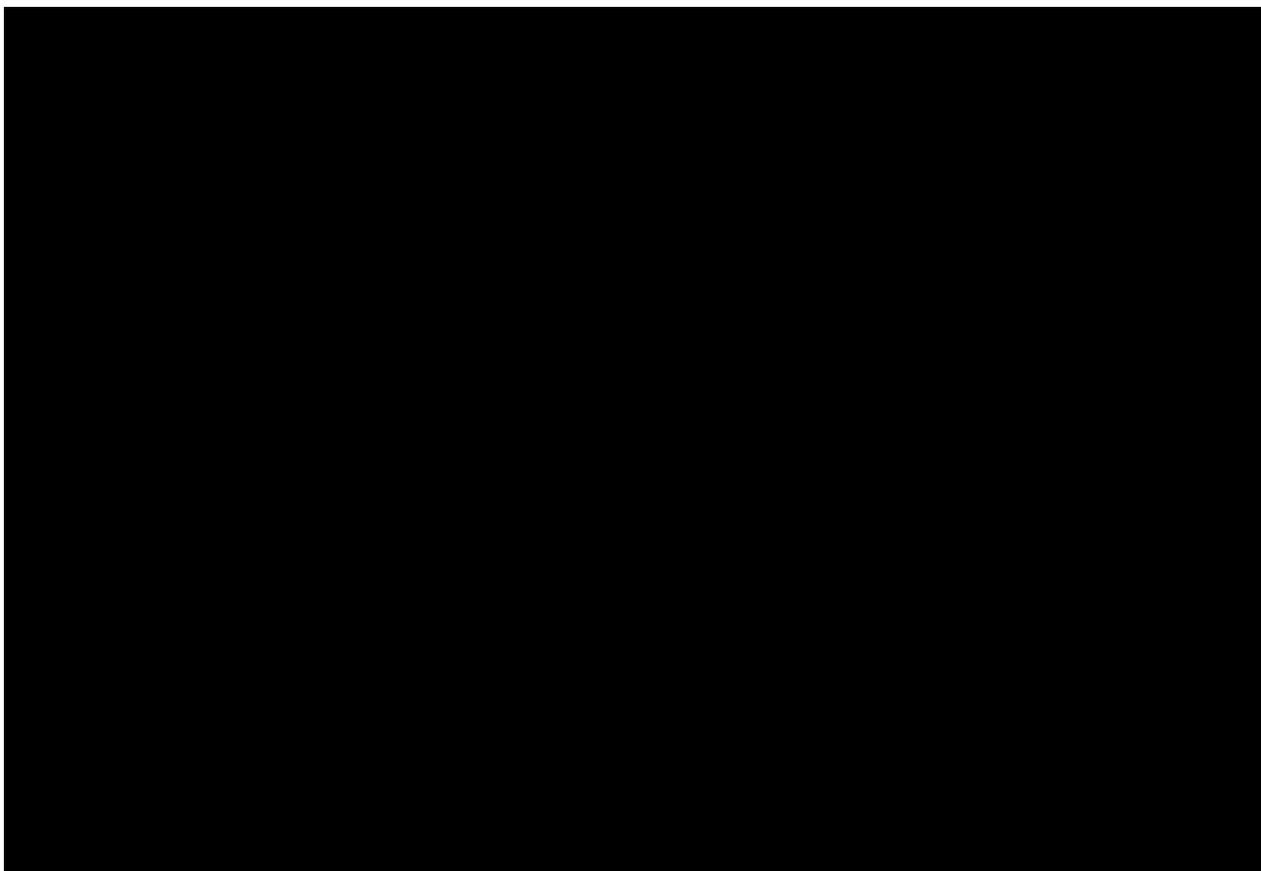
価格引き上げの条件（「薬価算定の基準について」、別表 12、2(1)②イ i)

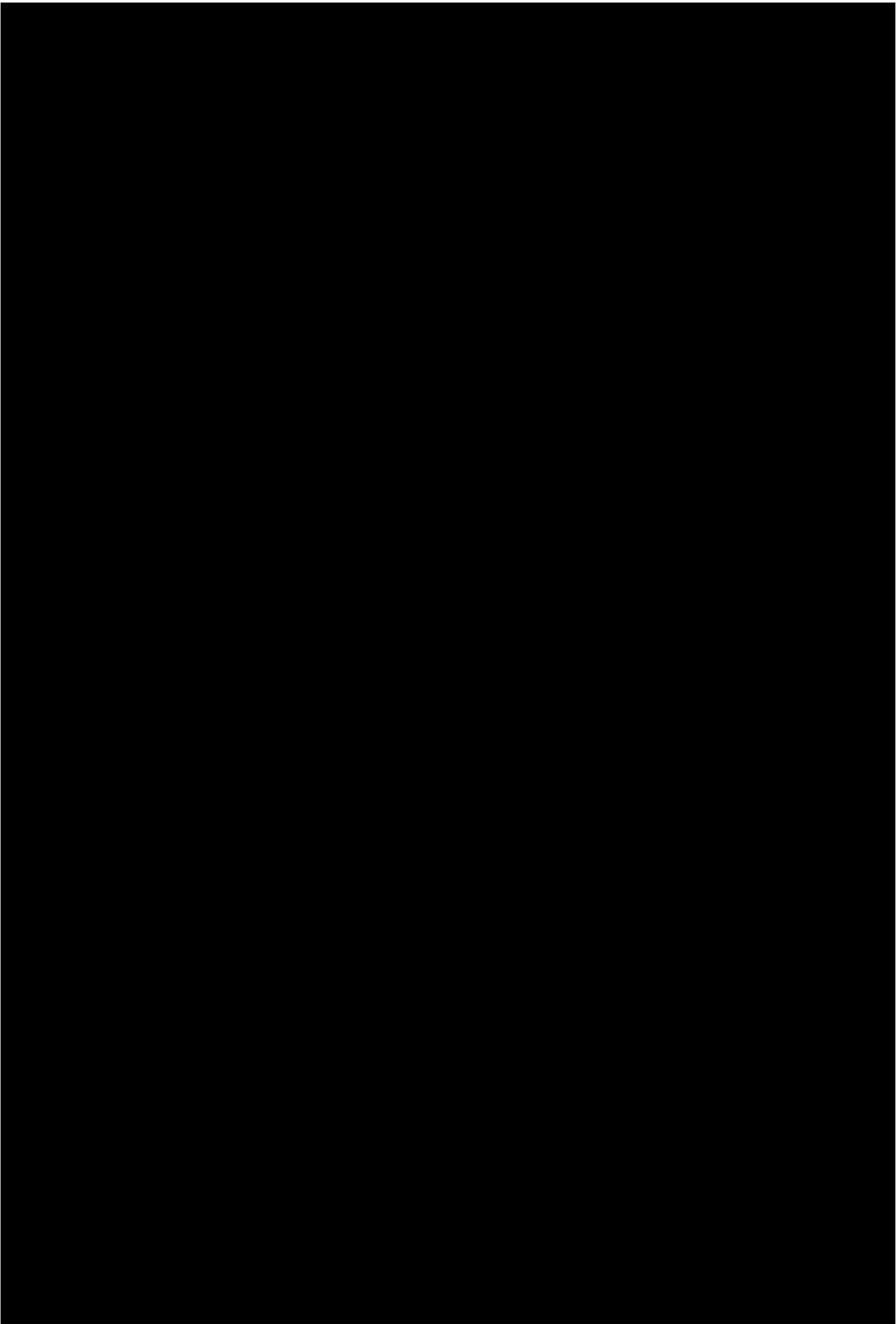
価格調整時点において、次の(一)及び(二)のいずれにも該当する品目 1.5

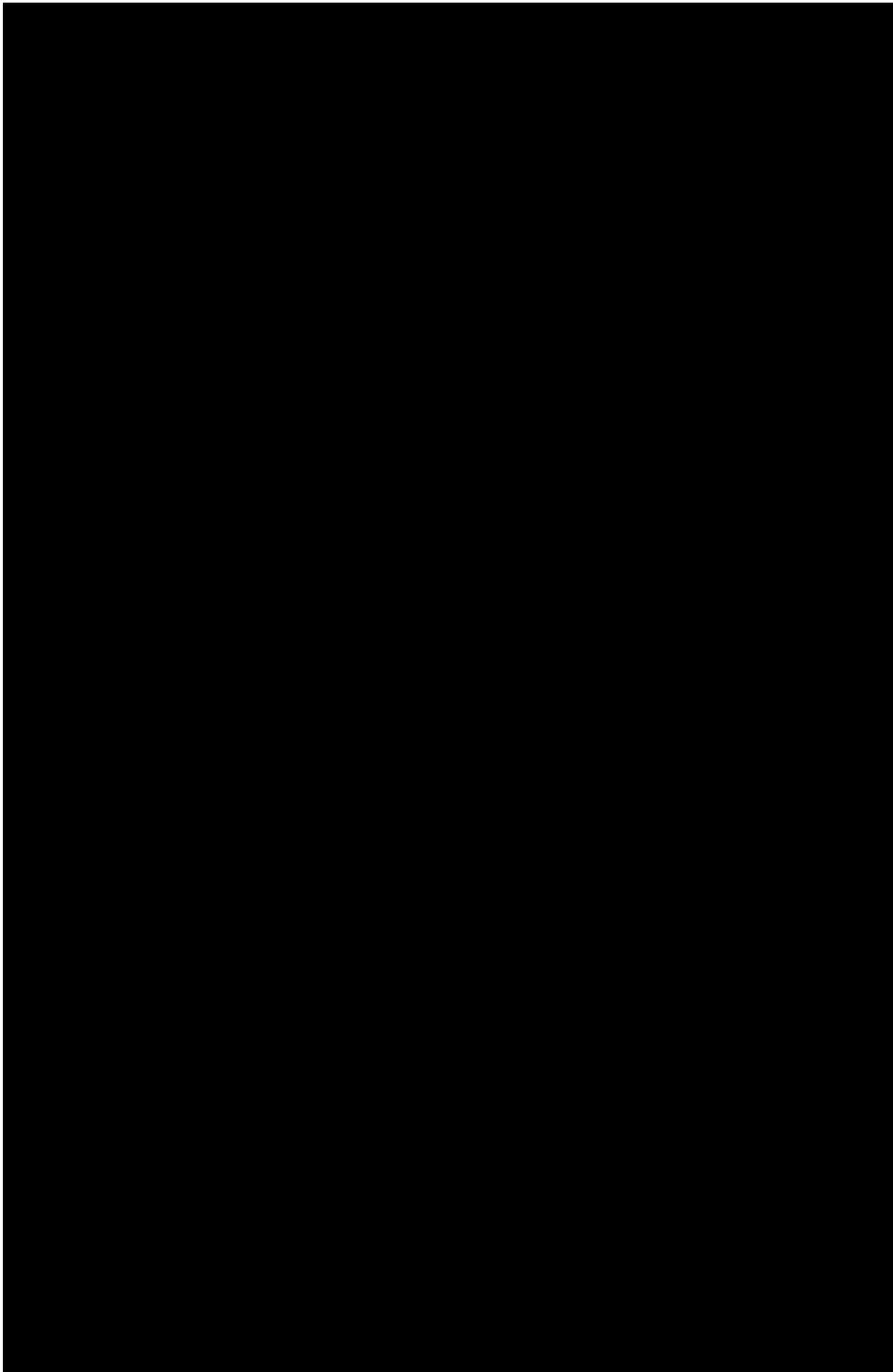
- (一) 対象品目の効果が比較対照技術に対し増加または同等であることが、メタ解析及びシステマティックレビューを除く臨床試験により示されていること。
- (二) 対象品目の薬理作用等が比較対照技術と著しく異なること。

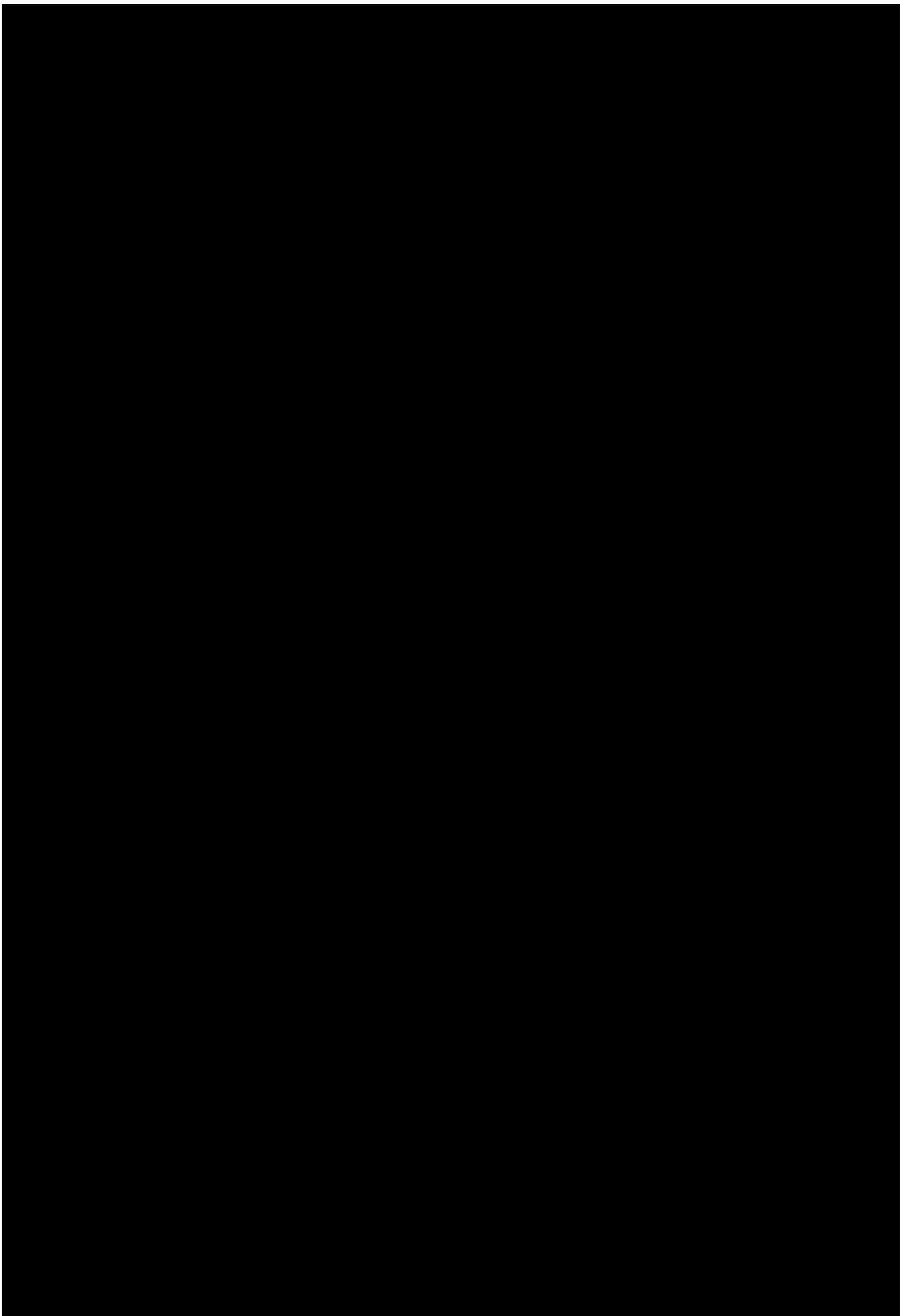
本剤は、分析対象集団(C)において、上記のいずれの条件にも該当すると考えられる理由を、以下のように説明する。

条件(一)への該当性:





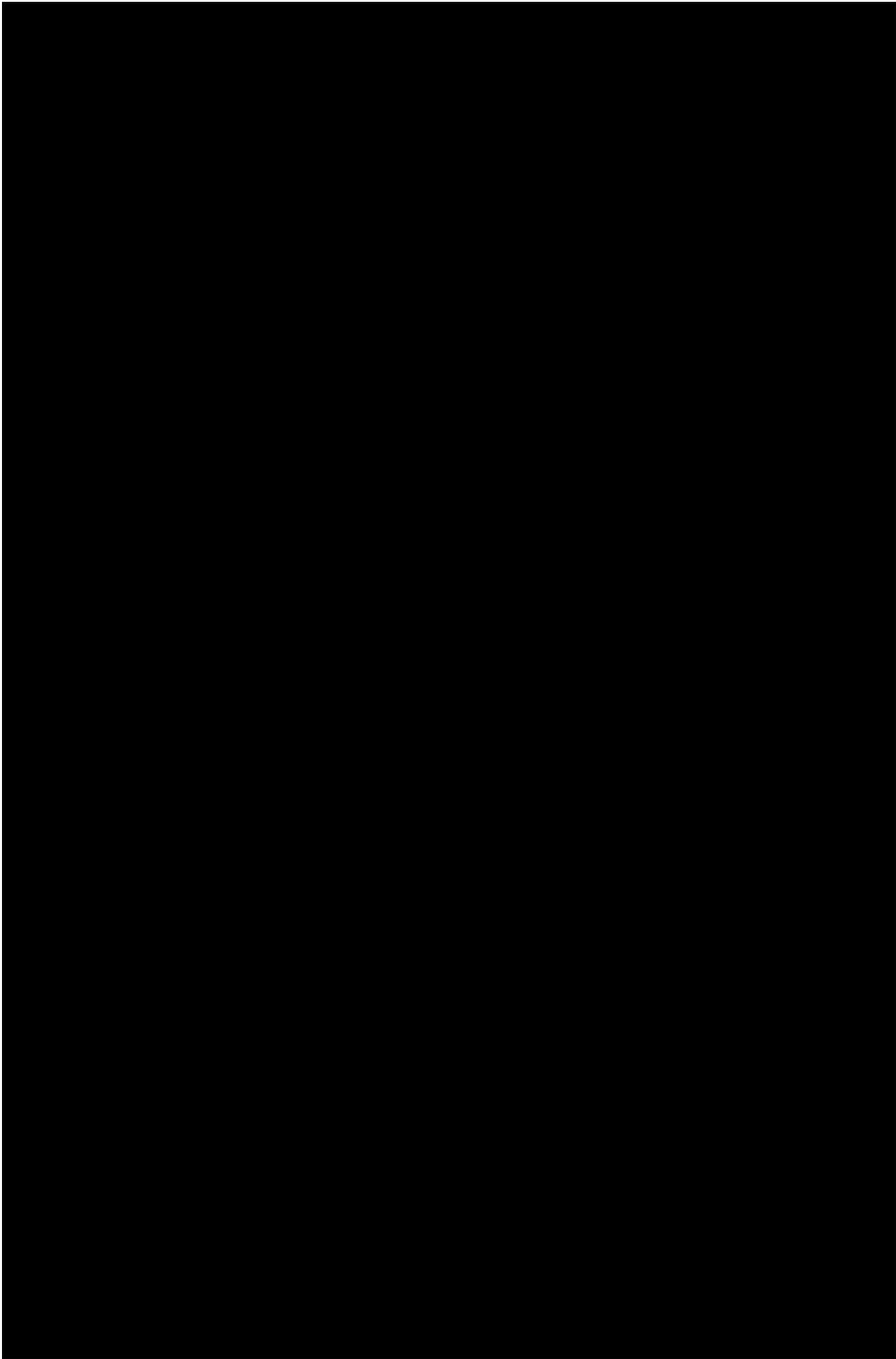






以上より、本剤の効果が比較対照技術に対し増加または同等であることが、臨床試験により示されている、といえる。

条件(二)への該当性:



(2) 価格引上げ後の条件への該当性

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

価格調整による引上げ額の上限 (「薬価算定の基準について」、別表 12、2(1)①)

②イの場合において、価格調整前の価格調整時点については、

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

本剤の分析対象集団(C)における価格調整後の価格は、5.1.5 に記載したように 342.20 円であって、引上げ額は 8.0 円(= 342.20 - 334.20)で価格調整前の価格の 2.4%にあたることから、価格調整前の価格の 10%を下回っている。

また、価格調整後の価格である 342.20 円を用いて改めて分析対象集団 C における費用対効果を分析したところ、ドミナントの結果が得られ、価格調整後の費用削減額は 74,226.6 円となった。患者 1 人あたりの費用削減額は 5.1.1 に示したように 82,556.0 円であって、その 2 分の 1 は 41,278.0 円であることから、価格調整後の価格で算出する費用削減額の 74,226.6 円は、この値を下回っていない。

よって、価格調整後の価格である 342.20 円は、上記の 2 つの上限のいずれにも該当せず、適切な価格調整後の価格である、といえる。

5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]

該当なし

5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]

該当なし

6. 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft Excel	Office 365	Scenario A_Base case.xlsxm	電子メールにより提出
Microsoft Excel	Office 365	Scenario B_Base case.xlsxm	電子メールにより提出
Microsoft Excel	Office 365	Scenario C_Base case.xlsxm	電子メールにより提出
Microsoft Excel	Office 365	Sensitivity analysis scenario_Base case.xlsxm	電子メールにより提出
Microsoft Excel	Office 365	Scenario analysis guidance for C2H.xlsxm	電子メールにより提出
Microsoft Word	Office 365	20210727-c2h-ndb-リベルサス-ナショナルデータベースにおける共同解析報告書-v1.0-0-表紙	電子メールにより提出
Microsoft Word	Office 365	20210727-c2h-ndb-リベルサス-ナショナルデータベースにおける共同解析報告書-v1.0-1-NDB 共同解析計画書	電子メールにより提出
Microsoft Excel	Office 365	20210727-c2h-ndb-リベルサス-ナショナルデータベースにおける共同解析報告書-v1.0-2-変数定義書	電子メールにより提出
Microsoft Word	Office 365	20210727-c2h-ndb-リベルサス-ナショナルデータベースにおける共同解析報告書-v1.0-3-NDB 解析実施手順書	電子メールにより提出
Microsoft Excel	Office 365	20210727-c2h-ndb-リベルサス-ナショナルデータベースにおける共同解析報告書-v1.0-4-分析結果集計表	電子メールにより提出

7. 实施体制

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

8. 参考文献

1. Maegawa H, Ishigaki Y, Langer J, Saotome-Nakamura A, Andersen M, Japan Diabetes Clinical Data Management Study G. Clinical inertia in patients with type 2 diabetes treated with oral antidiabetic drugs: Results from a Japanese cohort study (JDDM53). *J Diabetes Investig.* 2021;12(3):374-81.
2. Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, et al. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1193-9.
3. Yabe D, Seino Y. Defining the role of GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of Type 2 diabetes. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2014;9(6):659-70.
4. Boye KS, Stein D, Matza LS, Jordan J, Yu R, Norrbacka K, et al. Timing of GLP-1 Receptor Agonist Initiation for Treatment of Type 2 Diabetes in the UK. *Drugs R D.* 2019;19(2):213-25.
5. Araki E, Goto A, Kondo T, Noda M, Noto H, Origasa H, et al. Japanese Clinical Practice Guideline for Diabetes 2019. *J Diabetes Investig.* 2020;11(4):1020-76.
6. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1724-32.
7. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SO, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2272-81.
8. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2019;321(15):1466-80.
9. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, et al. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet.* 2019;394(10192):39-50.
10. Mosenzon O, Blicher TM, Rosenlund S, Eriksson JW, Heller S, Hels OH, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes and moderate renal

impairment (PIONEER 5): a placebo-controlled, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):515-27.

11. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;381(9):841-51.

12. Pieber TR, Bode B, Mertens A, Cho YM, Christiansen E, Hertz CL, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):528-39.

13. Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2262-71.

14. Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, Deenadayalan S, Navarria A, Nishijima K, et al. Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):377-91.

15. Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, Navarria A, Gislum M, et al. Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):392-406.

16. Aroda VR, Saugstrup T, Buse JB, Donsmark M, Zacho J, Davies MJ. Incorporating and interpreting regulatory guidance on estimands in diabetes clinical trials: The PIONEER 1 randomized clinical trial as an example. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2019;21(10):2203-10.

17. Aroda VR, Faurby M, Lophaven S, Noone J, Wolden ML, Lingvay I. Insights into the early use of oral semaglutide in routine clinical practice: The IGNITE study. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2021.

18. Prepared by: Research team (Team Leader: Takashi Fukuda) on cost-effectiveness evaluation supported by Health and Labour Science Research Grants (Strategic Integrated Scientific Research Project). Guideline for Preparing Cost-Effectiveness Evaluation to the Central Social Insurance Medical Council 2019 [cited 2020 May 7]. Available from: https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_en.pdf.

19. Guidelines for Computer Modeling of Diabetes and Its Complications. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2262-5.
20. Higgins JP AD, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. . The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011;343:d5928.
21. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health*. 2011;14(4):429-37.
22. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 2: A Generalised Linear Modelling Framework for Pairwise and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. 2011, last updated April 2014. Available from <http://www.nicedsu.org.uk/TSD2%20General%20meta%20analysis%20corrected%2015April2014.pdf>
23. Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Caldwell DM, Lu G, Ades AE. NICE DSU Technical Support Document 4: Inconsistency in Networks of Evidence Based on Randomised Controlled Trials. 2011, last updated April 2014. Available from http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2016/03/TSD4-Inconsistency.final_.15April2014.pdf.
24. Dias S, Welton, N.J., Sutton, A.J., Valdwel,D.M., Guobing, L., & Ades, A.E. NICE DSU Technical Support Document 3: Heterogeneity: subgroups, meta-regression, bias and bias-adjustment. 2011, last updated April 2012. Available from https://wwwncbinlmnihgov/books/NBK395886/pdf/Bookshelf_NBK395886pdf.
25. Haneda M, Seino Y, Inagaki N, Kaku K, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Influence of Renal Function on the 52-Week Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical therapeutics*. 2016;38(1):66-88.e20.
26. Hashikata T, Ikutomi M, Jimba T, Shindo A, Kakuda N, Katsushika S, et al. Empagliflozin attenuates neointimal hyperplasia after drug-eluting-stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Heart and vessels*. 2020;35(10):1378-89.
27. Kashiwagi A, Takahashi H, Ishikawa H, Yoshida S, Kazuta K, Utsuno A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: results of the long-term ASP1941 safety evaluation in patients with type 2 diabetes with renal impairment (LANTERN) study. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2015;17(2):152-60.

28. Kayano H, Koba S, Hirano T, Matsui T, Fukuoka H, Tsujita H, et al. Dapagliflozin Influences Ventricular Hemodynamics and Exercise-Induced Pulmonary Hypertension in Type 2 Diabetes Patients - A Randomized Controlled Trial. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2020;84(10):1807-17.
29. Inagaki N, Kondo K, Yoshinari T, Kuki H. Efficacy and safety of canagliflozin alone or as add-on to other oral antihyperglycemic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes: A 52-week open-label study. *J Diabetes Investig*. 2015;6(2):210-8.
30. Ji L, Liu Y, Miao H, Xie Y, Yang M, Wang W, et al. Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(6):1474-82.
31. Tanizawa Y, Kaku K, Araki E, Tobe K, Terauchi Y, Utsunomiya K, et al. Long-term safety and efficacy of tofogliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: multicenter, open-label, randomized controlled trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(6):749-66.
32. Foxiga Korea Local Phase 4 Study. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02564926>. 2015.
33. Kitazawa T, Seino H, Ohashi H, Inazawa T, Inoue M, Ai M, et al. Comparison of tofogliflozin versus glimepiride as the third oral agent added to metformin plus a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, controlled trial (STOP-OB). *Diabetes, obesity & metabolism*. 2020;22(9):1659-63.
34. Koshizaka M, Ishikawa K, Ishibashi R, Maezawa Y, Sakamoto K, Uchida D, et al. Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: A prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled study (PRIME-V study). *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(8):1990-5.
35. Morino K, Kondo K, Tanaka S, Miyazawa I, Fuse K, Ida S, et al. 1192-P: Dapagliflozin Reduces Intrahepatic Triglyceride Content in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Treated with Oral Antidiabetic Agents: A Randomized, Clinical Trial. *Diabetes*. 2019;68(Supplement 1):1192.
36. Yamakage H, Tanaka M, Inoue T, Odori S, Kusakabe T, Satoh-Asahara N. Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor 21 and myokines and

muscle mass in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2020;11(3):653-61.

37. Kitazawa M, Katagiri T, Suzuki H, Matsunaga S, M HY, Ikarashi T, et al. A 52-week randomized controlled trial of ipragliflozin or sitagliptin in type 2 diabetes combined with metformin: The N-ISM study. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2021;23(3):811-21.

38. Araki E, Tanizawa Y, Tanaka Y, Taniguchi A, Koiwai K, Kim G, et al. Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2015;17(7):665-74.

39. Terauchi Y, Utsunomiya K, Yasui A, Seki T, Cheng G, Shiki K, et al. Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add-On Therapy to GLP-1 Receptor Agonist (Liraglutide) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Phase 4 Study. *Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders.* 2019;10(3):951-63.

40. Han KA, Chon S, Chung CH, Lim S, Lee KW, Baik S, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2018;20(10):2408-15.

41. Lu CH, Min KW, Chuang LM, Kokubo S, Yoshida S, Cha BS. Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: Results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *J Diabetes Investig.* 2016;7(3):366-73.

42. Yang W, Han P, Min KW, Wang B, Mansfield T, T'Joen C, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: A randomized controlled trial. *J Diabetes.* 2016;8(6):796-808.

43. Kashiwagi A, Akiyama N, Shiga T, Kazuta K, Utsuno A, Yoshida A, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study. *Diabetol Int Journal Translated Name Diabetology International.* 2015;6(2):125-38.

44. Kashiwagi A, Kazuta K, Goto K, Yoshida S, Ueyama E, Utsuno A. Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab Journal Translated Name Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2015;17(3):304-8.

45. Kadowaki T, Inagaki N, Kondo K, Nishimura K, Kaneko G, Maruyama N, et al. Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017;19(6):874-82.
46. Kawamori R, Haneda M, Suzaki K, Cheng G, Shiki K, Miyamoto Y, et al. Empagliflozin as add-on to linagliptin in a fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: Glycaemic efficacy and safety profile in a 52-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2018;20(9):2200-9.
47. Double-blind Ipragliflozin Add-on Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Sitagliptin (MK-0431J-843). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02577003>. 2015.
48. Novo Nordisk. Data on file. PIONEER 10 - Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD (Oral Antidiabetic Drug) in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes (PIONEER 10). 2018.
49. Novo Nordisk. Data on file. PIONEER 9 - Dose-response, Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Placebo and Versus Liraglutide, All as Monotherapy in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes (PIONEER 9). 2018.
50. Seino Y, Inagaki N, Haneda M, Kaku K, Sasaki T, Fukatsu A, et al. Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2015;6(4):443-53.
51. Kashiwagi A, Shiga T, Akiyama N, Kazuta K, Utsuno A, Yoshida A, et al. Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study). *Diabetol Int Journal Translated Name Diabetology International*. 2015;6(2):104-16.
52. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes* : a publication of the American Diabetes Association. 2016;34(1):3-21.
53. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.2 [updated September 2009]. Available from www.cochrane-handbook.org. 2009.
54. Ayers D, Kanters S, Goldgrub R, Hughes M, Kato R, Kragh N. Network meta-analysis of liraglutide versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2

diabetes in Japanese patients. *Current medical research and opinion*. 2017;33(9):1653-61.

55. Barnett AHO ME, Fenici P, Townsend R, Wygant G, Roudaut M. Systematic Review and Network Meta-analysis to Compare Dapagliflozin with other Diabetes Medications in Combination with Metformin for Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Intern Med*. 2014;S6:006.

56. Orme ME, Nguyen H, Lu JY, Thomas SA. Comparative effectiveness of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2017;10:111-22.

57. Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013;56(9):1925-33.

58. Palmer AJ, Roze S, Valentine WJ, Minshall ME, Foos V, Lurati FM, et al. The CORE Diabetes Model: Projecting long-term clinical outcomes, costs and cost-effectiveness of interventions in diabetes mellitus (types 1 and 2) to support clinical and reimbursement decision-making. *Current medical research and opinion*. 2004;20 Suppl 1:S5-26.

59. Tanaka S, Tanaka S, Sone H. Commentary on the United Kingdom Prospective Diabetes Study outcomes model 2: Need for long-term follow up and quality of life data in Asian patients. *Journal of Diabetes Investigation*. 2014;5(3):281-3.

60. Scottish Medicines Consortium. Final Detailed Advice Document: Semaglutide (Ozempic) SMC2092. 2018. Available from <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4009/semaglutide-ozempic-final-nov-2018-amended-070119-for-website.pdf>.

61. Scottish Medicines Consortium. Final Detailed Advice Document: Exenatide (Byetta) 376/07. 2007. Available from https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1706/exenatide_5_or_10_micrograms_for_injection_prefilled_pen_byetta_final_june_2007_for_website.pdf.

62. Hunt B, Vega-Hernandez G, Valentine WJ, Kragh N. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of liraglutide vs lixisenatide for treatment of type 2 diabetes mellitus in the UK setting. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017;19(6):842-9.

63. Viljoen A, Hoxer CS, Johansen P, Malkin S, Hunt B, Bain SC. Evaluation of the long-term cost-effectiveness of once-weekly semaglutide versus dulaglutide for treatment

of type 2 diabetes mellitus in the UK. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2019;21(3):611-21.

64. Malkin SJP, Russel-Szymczyk M, Psota M, Hlavinkova L, Hunt B. The Management of Type 2 Diabetes with Once-Weekly Semaglutide Versus Dulaglutide: A Long-Term Cost-Effectiveness Analysis in Slovakia. *Adv Ther*. 2019;36(8):2034-51.

65. Inoue K, Maeda N, Fujishima Y, Fukuda S, Nagao H, Yamaoka M, et al. Long-term impact of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogue, on body weight and glycemic control in Japanese type 2 diabetes: an observational study. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):95.

66. Tofe S, Arguelles I, Mena E, Serra G, Codina M, Urgeles JR, et al. Real-world GLP-1 RA therapy in type 2 diabetes: A long-term effectiveness observational study. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2019;2(1):e00051.

67. Novo Nordisk. PIONEER 3 trial Japanese sub-group. Data on file.

68. Novo Nordisk. PIONEER 3 trial 1 OAD failure sub-group. Data on file.

69. Sakamaki H, Ikeda S, Ikegami N, Uchigata Y, Iwamoto Y, Origasa H, et al. Measurement of HRQL using EQ-5D in patients with type 2 diabetes mellitus in Japan. *Value Health*. 2006;9(1):47-53.

70. Shirowa T, Fukuda T, Ikeda S, Igarashi A, Noto S, Saito S, et al. Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. *Qual Life Res*. 2016;25(3):707-19.

71. Takahara M, Katakami N, Shiraiwa T, Abe K, Ayame H, Ishimaru Y, et al. Evaluation of health utility values for diabetic complications, treatment regimens, glycemic control and other subjective symptoms in diabetic patients using the EQ-5D-5L. *Acta Diabetol*. 2019;56(3):309-19.

72. Evans M, Khunti K, Mamdani M, Galbo-Jorgensen CB, Gundgaard J, Bogelund M, et al. Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. *Health and quality of life outcomes*. 2013;11:90.

73. Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health economics*. 2005;14(3):217-30.

74. Ishii H, et al. Quality of life and utility values for cost-effectiveness modeling in Japanese patients with type 2 diabetes, submitted to JDI March 2020.

75. IQVIA. Claims data. Data on file.

76. CONSORT Group. CONSORT 2010. 2010 [cited 2020 Jan 14]. Available from: <http://www.consort-statement.org/>.
77. Saito I, Kobayashi M, Matsushita Y, Mori A, Kawasugi K, Saruta T. Cost-utility analysis of antihypertensive combination therapy in Japan by a Monte Carlo simulation model. *Hypertens Res*. 2008;31(7):1373-83.
78. Japanese Society for Dialysis Therapy. An overview of regular dialysis treatment in Japan as of Dec.31, 2016. 2016 [cited 2020 Jan 14]. Available from: <https://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>.
79. 厚生労働省保険局. 診療報酬情報提供サービス 2021 [cited 2021 30th April]. Available from: <https://shinryohoshu.mhlw.go.jp/>.
80. 厚生労働省. 平成 29 年患者調査 e-stat2019 [cited 2021 28th June]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/10-20.html>.
81. 北里 博, 池田 俊, 泉 和. 診療報酬明細書(レセプト)データベースから 2 型糖尿病合併症および大血管症の病期進展と医療費の関係を明らかにするための患者情報を抽出する方法の検討 (個からシステムへ, テクニックからテクノロジーへ). *日本糖尿病情報学会論文誌*. 2010;9:48-64.
82. Ono Y, Taneda Y, Takeshima T, Iwasaki K, Yasui A. Validity of Claims Diagnosis Codes for Cardiovascular Diseases in Diabetes Patients in Japanese Administrative Database. *Clin Epidemiol*. 2020;12:367-75.
83. Kodama K, Murata T, Dohi N, Nakano M, Yokoi T, Sakamoto T, et al. Effects of Pimobendan on Prolonging Time to Rehospitalization or Frequency of Rehospitalization in Patients with Heart Failure: A Retrospective Cohort Study Using a Medical Administrative Database (PREFER Study). *J Health Econ Outcomes Res*. 2020;7(1):71-84.
84. Ikeda Y, Kubo T, Oda E, Abe M, Tokita S. Incidence rate and patient characteristics of severe hypoglycemia in treated type 2 diabetes mellitus patients in Japan: Retrospective Diagnosis Procedure Combination database analysis. *J Diabetes Investig*. 2018;9(4):925-36.
85. 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド: 文光堂; 2020. 151p p.
86. Stinkens K, Peene B, Mathieu C. Insulin degludec + liraglutide: a complementary combination. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(9):1171-7.
87. Vedtofte L, Knop FK, Vilsbøll T. Efficacy and safety of fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(3):387-96.
88. Welton NJ, Sutton AJ, Cooper NJ, Abrams KR, Ades AE. Evidence synthesis for decision making in healthcare. 1 ed: A John Wiley and Sons, Ltd; 2012. 282 p.

89. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
90. Shirowa T. Development of an Official Guideline for the Economic Evaluation of Drugs/Medical Devices in Japan. *Value Health*. 2017;20(3):372-8.
91. Saito. Cost-Utility Analysis of Antihypertensive Combination Therapy in Japan by a Monte Carlo Simulation Model. *Hypertens res*. 2008;31:1373-83.
92. Unwin. Epidemiology of lower extremity amputation in centres in Europe, North America and East Asia. *British Journal of Surgery*. 2000;2000(87):328-37.
93. 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 Diabetologica*. 2019;56(3):309-19.
94. Society JD. Treatment guide for diabetes Tokyo2016 Available from: http://www.fa.kyorin.co.jp/jds/uploads/Treatment_Guide_for_Diabetes_2016-2017.pdf
95. Crawford B, Ishii H, Takamura H, Nishioka Y, Langer J, Watanabe M, et al. QUALITY OF LIFE AND UTILITY VALUES FOR COST-EFFECTIVENESS MODELING IN JAPANESE PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES. *Value in Health*. 2018;21(Supplement 3):S139.
96. 日本糖尿病学会・生活習慣病ヒューマンデータ学会. 糖尿病標準診療マニュアル 2021:一般診療所・クリニック向け: 2021. Available from: http://human-data.or.jp/wp/wp-content/uploads/2021/03/DMmanual_17.pdf
97. Tanaka S, Langer J, Morton T, 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 Research and Care* 2021;9:e002177. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002177

9. 別添

別添 A: Literature search: search strategies

Search strategy for Embase

Database: EMBASE (1980 to 2021 Week 12)		
Date of search: 30 th March 2021		
No.	Terms	Hits
1	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	272964
2	(Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	244024
3	((adult or ketosis-resistant or matur* or late or non-insulin depend* or noninsulin depend* or non insulin* or slow or stable or "type 2" or "type II" or lipotrophic) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	260322
4	("niddm" or "t2dm").ti,ab.	49134
5	or/1-4	337897
6	exp sodium glucose cotransporter 2 inhibitor/	13343
7	("sodium glucose co-transporter 2 inhibitor?" or gliflozin* or gliflozin derivative or gliflozins or "SGLT2 inhibitor" or "SGLT2 inhibitors" or sgl2).ti,ab.	6468
8	exp Ipragliflozin/	629
9	("Ipragliflozin?" or "suglat" or "ASP1941" or "ASP 1941").ti,ab.	370
10	exp Luseogliflozin/	366
11	("Luseogliflozin?" or "TS-071" or "TS-71" or "TS 071" or "Lusefi" or "luseogliflozin hydrate").ti,ab.	221
12	exp Tofogliflozin/	373
13	("Tofogliflozin?" or "Apleway" or " Deberza" or "Tofogliflozin Monohydrate" or "CSG452" or "CSG 452").ti,ab.	201
14	exp canagliflozin/	3539
15	("canagliflozin?" or invokana or "jnj 28431754" or "jnj28431754" or "ta 7284" or "ta7284").ti,ab.	2040
16	exp dapagliflozin/	4302
17	("dapagliflozin?" or "bms 512148" or "bms512148" or dapagliflozin propanediol or dapagliflozin propanediol monohydrate or farxiga or forxiga).ti,ab.	2759
18	exp empagliflozin/	4302
19	("empagliflozin?" or "bi 10773" or "bi10773" or "1,5 anhydro 1" or "1,5 anhydro 1 c" or jardiance).ti,ab.	2678
20	exp ertugliflozin/	510
21	(ertugliflozin or steglatro).ti,ab.	228
22	or/6-21	14467
23	exp Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/	21107
24	((dpp adj IV adj inhibitor*) or (Dipeptidyl-Peptidase adj IV adj inhibitor*) or DPP-4 inhibitors or dipeptidyl peptidase-4 inhibitors).ti,ab.	5966
25	exp vildagliptin/	4008
26	(vildagliptin or galvus or jalra or xiliarx or "laf-237" or "laf 237" or "laf237" or "nvp laf-237" or "nvp laf 237" or "nvp laf237" or gliptin or incretin agent*).ti,ab.	2055
27	exp sitagliptin/	8769
28	("sitagliptin?" or Januvia or Janumet or "mk 0431" or "mk 431" or "mk0431" or "mk431" or "ono 5435" or "ono5435" or ristaben	4597

Database: EMBASE (1980 to 2021 Week 12)		
Date of search: 30th March 2021		
	or sitagliptin phosphate or sitagliptin phosphate monohydrate or tesavel or xelevia).ti,ab.	
29	exp saxagliptin/	3236
30	("saxagliptin?" or Onglyza or saxagliptin hydrochloride or saxagliptin monohydrate or "bms 477118" or "bms-477118" or "bms477118" or 3-hydroxyadamantylglycine-4,5-methanoproline nitrile).ti,ab.	1340
31	exp linagliptin/	2808
32	(linagliptin or Tradjenta or Trajenta or "BI-1356" or "BI1356" or "BI 1356" or ondero).ti,ab.	1550
33	exp alogliptin/	1933
34	(alogliptin or "SYR-322" or "SYR322" or Nesina or dutogliptin or vipidia or alogliptin benzoate).ti,ab.	816
35	exp gosogliptin/	26
36	(gosogliptin or "pf 734200" or "pf734200").ti,ab.	15
37	exp gemigliptin/	194
38	gemigliptin.ti,ab.	122
39	exp anagliptin/	244
40	anagliptin.ti,ab.	149
41	tenegliptin.ti,ab.	1
42	exp evogliptin/	81
43	evogliptin.ti,ab.	59
44	exp omarigliptin/	142
45	omariogliptin.ti,ab.	73
46	exp trelagliptin/	101
47	trelagliptin.ti,ab.	56
48	or/23-47	21913
49	exp ertugliflozin plus metformin/	19
50	segluromet.ti,ab.	2
51	exp ertugliflozin plus sitagliptin/	12
52	steglujan.ti,ab.	1
53	exp canagliflozin plus metformin/	64
54	(invokamet or vokanamet).ti,ab.	2
55	exp dapagliflozin plus metformin/	85
56	(ebymect or xigduo).ti,ab.	6
57	exp dapagliflozin plus saxagliptin/	62
58	qtern.ti,ab.	8
59	exp dapagliflozin plus metformin plus saxagliptin/	2
60	(qternmet or qtrilmet).ti,ab.	1
61	or/49-60	201
62	rybelsus.mp. or exp semaglutide/	1514
63	5 and 22	10018
64	5 and 48	15074
65	5 and 61	155
66	5 and 62	1196
67	or/63-66	22221
68	Clinical trial/	998771
69	Randomized controlled trial/	651138
70	Randomization/	90677
71	Single blind procedure/	42496
72	Double blind procedure/	180505
73	Crossover procedure/	66609
74	Placebo/	352846

Database: EMBASE (1980 to 2021 Week 12)		
Date of search: 30th March 2021		
75	Randomi?ed controlled trial\$.tw.	254599
76	Rct.tw.	41449
77	Random allocation.tw.	2162
78	Randomly allocated.tw.	37964
79	Allocated randomly.tw.	2651
80	(allocated adj2 random).tw.	842
81	Single blind\$.tw.	26509
82	Double blind\$.tw.	212707
83	((treble or triple) adj blind\$.tw.	1302
84	Placebo\$.tw.	319271
85	Prospective study/	674970
86	or/68-85	2339945
87	Case study/	77426
88	Case report.tw.	435401
89	Abstract report/ or letter/	1148035
90	or/87-89	1649189
91	86 not 90	2283346
92	67 and 91	8864
93	limit 92 to conference abstract	2762
94	limit 93 to yr="2019 -Current"	542
95	92 not 93	6102
96	94 or 95	6644
97	exp Japan/	172213
98	japan*.ti,ab.	354606
99	or/97-98	399578
100	exp China/	255525
101	(china or chinese).ti,ab.	469874
102	exp South Korea/	30081
103	(korea or korean).ti,ab.	122174
104	exp Taiwan/	50903
105	(taiwan or taiwanese).ti,ab.	63497
106	or/100-105	713391
107	96 and 99	431
108	96 and 106	184
109	or/107-108	604

Search strategy for MEDLINE

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to March 26, 2021>		
Date of search: 30th March 2021		
No.	Terms	Hits
1	exp non-insulin dependent diabetes mellitus/	139117
2	(Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	156398
3	((adult or ketosis-resistant or matur* or late or non-insulin depend* or noninsulin depend* or non insulin* or slow or stable or "type 2" or "type II" or lipotrophic) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	170681
4	("niddm" or "t2dm").ti,ab.	29907
5	or/1-4	210231
6	exp sodium glucose cotransporter 2 inhibitor/	0

**Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to March 26, 2021>
Date of search: 30th March 2021**

7	("sodium glucose co-transporter 2 inhibitor?" or gliflozin* or gliflozin derivative or gliflozins or "SGLT2 inhibitor" or "SGLT2 inhibitors" or sgl2).ti,ab.	3641
8	exp Ipragliflozin/	0
9	("Ipragliflozin?" or "suglat" or "ASP1941" or "ASP 1941").ti,ab.	225
10	exp Luseogliflozin/	0
11	("Luseogliflozin?" or "TS-071" or "TS-71" or "TS 071" or "Lusefi" or "luseogliflozin hydrate").ti,ab.	111
12	exp Tofogliflozin/	0
13	("Tofogliflozin?" or "Apleway" or " Deberza" or "Tofogliflozin Monohydrate" or "CSG452" or "CSG 452").ti,ab.	117
14	exp canagliflozin/	697
15	("canagliflozin?" or invokana or "jnj 28431754" or "jnj28431754" or "ta 7284" or "ta7284").ti,ab.	1098
16	exp dapagliflozin/	0
17	("dapagliflozin?" or "bms 512148" or "bms512148" or dapagliflozin propanediol or dapagliflozin propanediol monohydrate or farxiga or forxiga).ti,ab.	1374
18	exp empagliflozin/	0
19	("empagliflozin?" or "bi 10773" or "bi10773" or "1,5 anhydro 1" or "1,5 anhydro 1 c" or jardiance).ti,ab.	1398
20	exp ertugliflozin/	0
21	(ertugliflozin or steglatro).ti,ab.	122
22	or/6-21	5557
23	exp Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/	5168
24	((dpp adj IV adj inhibitor*) or (Dipeptidyl-Peptidase adj IV adj inhibitor*) or DPP-4 inhibitors or dipeptidyl peptidase-4 inhibitors).ti,ab.	3856
25	exp vildagliptin/	665
26	(vildagliptin or galvus or jalra or xiliarx or "laf-237" or "laf 237" or "laf237" or "nvp laf-237" or "nvp laf 237" or "nvp laf237" or gliptin or incretin agent*).ti,ab.	1149
27	exp sitagliptin/	1481
28	("sitagliptin?" or Januvia or Janumet or "mk 0431" or "mk 431" or "mk0431" or "mk431" or "ono 5435" or "ono5435" or ristaben or sitagliptin phosphate or sitagliptin phosphate monohydrate or tesavel or xelevia).ti,ab.	2414
29	exp saxagliptin/	0
30	("saxagliptin?" or Onglyza or saxagliptin hydrochloride or saxagliptin monohydrate or "bms 477118" or "bms-477118" or "bms477118" or 3-hydroxyadamantylglycine-4,5-methanoproline nitrile).ti,ab.	707
31	exp linagliptin/	448
32	(linagliptin or Tradjenta or Trajenta or "BI-1356" or "BI1356" or "BI 1356" or ondero).ti,ab.	806
33	exp alogliptin/	0
34	(alogliptin or "SYR-322" or "SYR322" or Nesina or dutogliptin or vipidia or alogliptin benzoate).ti,ab.	503
35	exp gosogliptin/	0
36	(gosogliptin or "pf 734200" or "pf734200").ti,ab.	8
37	exp gemigliptin/	0
38	gemigliptin.ti,ab.	67

**Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to March 26, 2021>
Date of search: 30th March 2021**

39	exp anagliptin/	0
40	anagliptin.ti,ab.	85
41	tenegliptin.ti,ab.	0
42	exp evogliptin/	0
43	evogliptin.ti,ab.	43
44	exp omarigliptin/	0
45	omariogliptin.ti,ab.	51
46	exp trelagliptin/	0
47	trelagliptin.ti,ab.	45
48	or/23-47	8227
49	exp ertugliflozin plus metformin/	0
50	segluomet.ti,ab.	4
51	exp ertugliflozin plus sitagliptin/	0
52	steglujan.ti,ab.	2
53	exp canagliflozin plus metformin/	0
54	(invokamet or vokanamet).ti,ab.	3
55	exp dapagliflozin plus metformin/	0
56	(ebymect or xigduo).ti,ab.	4
57	exp dapagliflozin plus saxagliptin/	0
58	qtern.ti,ab.	5
59	exp dapagliflozin plus metformin plus saxagliptin/	0
60	(qternmet or qtrilmet).ti,ab.	0
61	or/49-60	14
62	rybelsus.mp. or exp semaglutide/	6
63	5 and 22	3861
64	5 and 48	5695
65	5 and 61	12
66	5 and 62	5
67	or/63-66	8907
68	Randomized controlled trials as Topic/	141717
69	Randomized controlled trial/	525820
70	Random allocation/	104926
71	Double blind method/	163151
72	Single blind method/	29908
73	Clinical trial/	528015
74	exp Clinical Trials as Topic/	354365
75	or/68-74	1208735
76	(clinic\$ adj trial\$1).tw.	392424
77	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.	178836
78	Placebos/	35400
79	Placebo\$.tw.	223451
80	Randomly allocated.tw.	30626
81	(allocated adj2 random).tw.	804
82	or/76-81	668708
83	75 or 82	1505799
84	Case report.tw.	330462
85	Letter/	1128586
86	Historical article/	362727
87	or/84-86	1805109
88	83 not 87	1469804
89	67 and 88	3548

**Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to March 26, 2021>
Date of search: 30th March 2021**

90	exp Japan/	139450
91	japan*.ti,ab.	225334
92	or/90-91	274641
93	exp China/	210878
94	(china or chinese).ti,ab.	405947
95	exp South Korea/	33094
96	(korea or korean).ti,ab.	80597
97	exp Taiwan/	39107
98	(taiwan or taiwanese).ti,ab.	47709
99	or/93-98	589787
100	89 and 92	328
101	89 and 99	116
102	100 or 101	437

Search strategy for Cochrane

**Database: CCTR, CDSR, DARE, CLHTA, CLEED
Date of search: 30th March 2021**

No.	Terms	Hits
1	exp non insulin dependent diabetes mellitus/	18084
2	(Type* adj3 ("2" or "II" or two*) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	41318
3	((adult or ketosis-resistant or matur* or late or non-insulin depend* or noninsulin depend* or non insulin* or slow or stable or "type 2" or "type II" or lipoatrophic) adj3 (diabete* or diabetic*)).ti,ab.	42771
4	("niddm" or "t2dm").ti,ab.	7922
5	or/1-4	46640
6	exp sodium glucose cotransporter 2 inhibitor/	0
7	("sodium glucose co-transporter 2 inhibitor?" or gliflozin* or gliflozin derivative or gliflozins or "SGLT2 inhibitor" or "SGLT2 inhibitors" or sgl2).ti,ab.	1320
8	exp Ipragliflozin/	0
9	("Ipragliflozin?" or "suglat" or "ASP1941" or "ASP 1941").ti,ab.	190
10	exp Luseogliflozin/	0
11	("Luseogliflozin?" or "TS-071" or "TS-71" or "TS 071" or "Lusefi" or "luseogliflozin hydrate").ti,ab.	103
12	exp Tofogliflozin/	0
13	("Tofogliflozin?" or "Apleway" or "Deberza" or "Tofogliflozin Monohydrate" or "CSG452" or "CSG 452").ti,ab.	82
14	exp canagliflozin/	0
15	("canagliflozin?" or invokana or "jnj 28431754" or "jnj28431754" or "ta 7284" or "ta7284").ti,ab.	589
16	exp dapagliflozin/	0
17	("dapagliflozin?" or "bms 512148" or "bms512148" or dapagliflozin propanediol or dapagliflozin propanediol monohydrate or farxiga or forxiga).ti,ab.	1197
18	exp empagliflozin/	0
19	("empagliflozin?" or "bi 10773" or "bi10773" or "1,5 anhydro 1" or "1,5 anhydro 1 c" or jardiance).ti,ab.	1080
20	exp ertugliflozin/	0
21	(ertugliflozin or steglatro).ti,ab.	140
22	or/6-21	3492

Database: CCTR, CDSR, DARE, CLHTA, CLEED		
Date of search: 30th March 2021		
23	exp Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/	597
24	((dpp adj IV adj inhibitor*) or (Dipeptidyl-Peptidase adj IV adj inhibitor*) or DPP-4 inhibitors or dipeptidyl peptidase-4 inhibitors).ti,ab.	867
25	exp vildagliptin/	0
26	(vildagliptin or galvus or jalra or xiliarx or "laf-237" or "laf 237" or "laf237" or "nvp laf-237" or "nvp laf 237" or "nvp laf237" or gliptin or incretin agent*).ti,ab.	762
27	exp sitagliptin/	0
28	("sitagliptin?" or Januvia or Janumet or "mk 0431" or "mk 431" or "mk0431" or "mk431" or "ono 5435" or "ono5435" or ristaben or sitagliptin phosphate or sitagliptin phosphate monohydrate or tesavel or xelevia).ti,ab.	1971
29	exp saxagliptin/	0
30	("saxagliptin?" or Onglyza or saxagliptin hydrochloride or saxagliptin monohydrate or "bms 477118" or "bms-477118" or "bms477118" or 3-hydroxyadamantylglycine-4,5-methanoproline nitrile).ti,ab.	508
31	exp linagliptin/	0
32	(linagliptin or Tradjenta or Trajenta or "BI-1356" or "BI1356" or "BI 1356" or ondero).ti,ab.	666
33	exp alogliptin/	0
34	(alogliptin or "SYR-322" or "SYR322" or Nesina or dutogliptin or vipidia or alogliptin benzoate).ti,ab.	330
35	exp gosogliptin/	0
36	(gosogliptin or "pf 734200" or "pf734200").ti,ab.	7
37	exp gemigliptin/	0
38	gemigliptin.ti,ab.	88
39	exp anagliptin/	0
40	anagliptin.ti,ab.	51
41	tenegliptin.ti,ab.	1
42	exp evogliptin/	0
43	evogliptin.ti,ab.	40
44	exp omarigliptin/	0
45	omarigliptin.ti,ab.	76
46	exp trelagliptin/	0
47	trelagliptin.ti,ab.	25
48	or/23-47	4532
49	exp ertugliflozin plus metformin/	0
50	segluromet.ti,ab.	0
51	exp ertugliflozin plus sitagliptin/	0
52	steglujan.ti,ab.	0
53	exp canagliflozin plus metformin/	0
54	(invokamet or vokanamet).ti,ab.	0
55	exp dapagliflozin plus metformin/	0
56	(ebymect or xigduo).ti,ab.	2
57	exp dapagliflozin plus saxagliptin/	0
58	qtern.ti,ab.	0
59	exp dapagliflozin plus metformin plus saxagliptin/	0
60	(qternmet or qtrilmet).ti,ab.	0
61	or/49-60	2
62	rybelsus.mp. or exp semaglutide/	2
63	5 and 22	2872

Database: CCTR, CDSR, DARE, CLHTA, CLEED		
Date of search: 30th March 2021		
64	5 and 48	3869
65	5 and 61	2
66	5 and 62	2
67	or/63-66	6225
68	exp Japan/	3461
69	japan*.ti,ab.	21654
70	or/68-69	22661
71	exp China/	5104
72	(china or chinese).ti,ab.	35329
73	exp South Korea/	1195
74	(korea or korean).ti,ab.	9820
75	exp Taiwan/	1129
76	(taiwan or taiwanese).ti,ab.	3346
77	or/71-76	49794
78	67 and 70	563
80	67 and 77	221
81	79 or 80	773

別添 B: NMA quality assessment

Table 1: Cochrane risk of bias criteria

Domain	Support for judgement	Review authors' judgement
<i>Selection bias</i>		
Random sequence generation.	Describe the method used to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment of whether it should produce comparable groups.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate generation of a randomised sequence.
Allocation concealment.	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen in advance of, or during, enrolment.	Selection bias (biased allocation to interventions) due to inadequate concealment of allocations prior to assignment.
<i>Performance bias</i>		
Blinding of participants and personnel <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe all measures used, if any, to blind study participants and personnel from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Performance bias due to knowledge of the allocated interventions by participants and personnel during the study.
<i>Detection bias</i>		
Blinding of outcome assessment <i>Assessments should be made for each main outcome (or class of outcomes).</i>	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowledge of which intervention a participant received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.	Detection bias due to knowledge of the allocated interventions by outcome assessors.
<i>Attrition bias</i>		
Incomplete outcome data <i>Assessments should be made for each main class outcome (or class of outcomes).</i>	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomised participants), reasons for attrition/exclusions where reported, and any re-inclusions in analyses performed by the review authors.	Attrition bias due to amount, nature or handling of incomplete outcome data.
<i>Reporting bias</i>		
Selective reporting.	State how the possibility of selective outcome reporting was examined by the review authors, and what was found.	Reporting bias due to selective outcome reporting.

Table 2: Cochrane risk of bias assessment of included studies

Trial ID	Was randomisation carried out appropriately?	Was concealment of treatment allocation adequate?	Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?	Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?	Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?	Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?	Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?
EMIT study (43)	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes
Han 2018 (40)	Yes	Yes	Yes	Yes	yes	No	Yes
ILLUMINATE (44)	Unclear	Unclear	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Kadowaki 2017 (45)	Yes	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes
Kawamori 2018 (46)	Yes	Yes	Yes	Yes	yes	No	Yes
Lu 2016 (41)	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
NCT02577003 (47)	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes
PIONEER-10 (48)	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes
PIONEER-9 (49)	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Seino 2015 (50)	Unclear	Unclear	Yes	Yes	No	No	Yes
SPOTLIGHT (51)	Yes	Unclear	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Yang 2016 (42)	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes

別添 C: Studies identified in the SLR

Table 3: Included studies

Trial acronym	Author	Year	Title
Araki 2015	Araki et al	2015	Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus
	Anon et al	2011	Empagliflozin (BI 10773) Comprehensive add-on Study in Japanese Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus
BEYOND	Anon et al	2015	Foxiga Korea Local Phase 4 Study
EMIT study	Kashiwagi et al	2015	Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study
Han 2018	Han et al	2018	Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial
Haneda 2016	Haneda et al	2016	Influence of Renal Function on the 52-Week Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
Hashikata 2020	Hashikata et al	2020	Empagliflozin attenuates neointimal hyperplasia after drug-eluting-stent implantation in patients with type 2 diabetes
ILLUMINATE study	Kashiwagi et al	2015	Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study
Inagaki 2015	Inagaki et al	2015	Efficacy and safety of canagliflozin alone or as add-on to other oral antihyperglycemic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes: a 52-week open-label study
	Inagaki et al	2015	Effects of Baseline Blood Pressure and Low-Density Lipoprotein Cholesterol on Safety and Efficacy of Canagliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
Kayano 2020	Kayano et al	2020	Dapagliflozin Influences Ventricular Hemodynamics and Exercise-Induced Pulmonary Hypertension in Type 2 Diabetes Patients - A Randomized Controlled Trial -
LANTERN	Kashiwagi et al	2015	A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: Results of the Long-Term ASP1941 Safety Evaluation in Patients with Type 2 Diabetes
Morino 2019	Morino et al	2019	Dapagliflozin Reduces Intrahepatic Triglyceride Content in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Treated with Oral Antidiabetic Agents: A Randomized, Clinical Trial

Trial acronym	Author	Year	Title
Seino 2015	Seino et al	2015	Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus
Kadowaki 2017	Kadowaki et al	2017	Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial
	Anon et al	2015	Confirmatory Study of MT-2412 in Japanese Patients with Type 2 Diabetes (Add-on Study of Canagliflozin)
Kawamori 2018	Kawamori et al	2018	Empagliflozin as add-on to linagliptin in a fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: Glycaemic efficacy and safety profile in a 52-week, randomized, placebo-controlled trial
	Anon et al	2015	Empagliflozin Add on to Linagliptin Study in Japanese Patient with Type 2 Diabetes Mellitus
Lu 2016	Lu et al	2016	Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: Results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial
	Min et al	2017	Addition of ipragliflozin to metformin treatment in Korean patients with type 2 diabetes mellitus: Subgroup analysis of a phase 3 trial
NCT02577003	Anon et al	2015	Double-blind Ipragliflozin Add-on Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Sitagliptin (MK-0431J-843)
PRIME-V	Koshizaka et al	2019	Comparing the effects of ipragliflozin versus metformin on visceral fat reduction and metabolic dysfunction in Japanese patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin: A prospective, multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomized controlled
	Koshizaka et al	2021	Comparison of Visceral Fat Reduction by Ipragliflozin and Metformin in Elderly Type 2 Diabetes Patients: Sub-Analysis of a Randomized-Controlled Study
PIONEER-9	Novo Nordisk	2018	Dose-response, Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Placebo and Versus Liraglutide, All as Monotherapy in Japanese Subjects with Type 2 Diabetes (PIONEER 9)
	Katagiri et al	2020	Dose-response, efficacy, and safety of oral semaglutide monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 9): a 52-week, phase 2/3a, randomised, controlled trial
	Yamada et al	2019	Efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy vs placebo or liraglutide in Japanese T2D patients: PIONEER 9 trial
	Yamada et al	2019	Efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy vs placebo or liraglutide in Japanese T2D patients: PIONEER 9 trial

Trial acronym	Author	Year	Title
	Yamada et al	2019	Efficacy and safety of oral semaglutide monotherapy compared to placebo or liraglutide in Japanese patients with type 2 diabetes: PIONEER 9
PIONEER-10	Novo Nordisk	2021	Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination with One OAD (Oral Antidiabetic Drug) in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes (PIONEER 10)
	Yabe et al	2020	Safety and efficacy of oral semaglutide versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (PIONEER 10): an open-label, randomised, active-controlled, phase 3a trial
	Yabe et al	2019	Safety and efficacy of oral semaglutide vs dulaglutide in Japanese T2D patients: The PIONEER 10 trial
STOP-OB	Kitazawa et al	2020	Comparison of tofogliflozin versus glimepiride as the third oral agent added to metformin plus a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, controlled trial (STOP-OB)
	Kitazawa et al	2019	Tofogliflozin is a better candidate than glimepiride for the third line oral agent added to the metformin plus DPP-4 inhibitor dual therapy: results of a randomized control trial
SPOTLIGHT study	Kashiwagi et al	2015	Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study)
Tanizawa 2014	Tanizawa et al	2014	Long-term safety and efficacy of tofogliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Multicenter, open-label, rand
Terauchi 2019	Terauchi et al	2019	Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add-On Therapy to GLP-1 Receptor Agonist (Liraglutide) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Phase 4 Study
	Anon et al	2015	Long-term Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add on to GLP-1 RA
VERTIS Asia	Ji et al	2019	Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia
Yamakage 2020	Yamakage et al	2020	Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor 21 and myokines and muscle mass in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial
Yang 2016	Yang et al	2016	Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: a randomized controlled trial

Cells highlighted in blue represent the principal publication of a study while grey

colour represents the secondary publication of the respective study.

別添 D: Studies identified in the SLR included/excluded from NMA

Table 4: Summary of trials identified in the SLR and a rationale for their inclusion/exclusion from NMA

Trial acronym	Author	Year	Title (primary publication)	Included/excluded
Araki 2015	Araki et al	2015	Long-term treatment with empagliflozin as add-on to oral antidiabetes therapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus	Not linked in to the oral semaglutide network
BEYOND	Anon et al	2015	Foxiga Korea Local Phase 4 Study	Only one intervention arm of interest
EMIT study	Kashiwagi et al	2015	Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to a sulfonylurea in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: results of the randomized, placebo-controlled, double-blind, phase III EMIT study	Included
Han 2018	Han et al	2018	Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial	Included
Haneda 2016	Haneda et al	2016	Influence of Renal Function on the 52-Week Efficacy and Safety of the Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Luseogliflozin in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	Patients with moderate renal impairment
Hashikata 2020	Hashikata et al	2020	Empagliflozin attenuates neointimal hyperplasia after drug-eluting-stent implantation in patients with type 2 diabetes	Patients with drug-eluting stent implantation
ILLUMINATE study	Kashiwagi et al	2015	Ipragliflozin in combination with metformin for the treatment of Japanese patients with type 2 diabetes: ILLUMINATE, a randomized, double-blind, placebo-controlled study	Included
Inagaki 2015	Inagaki et al	2015	Efficacy and safety of canagliflozin alone or as add-on to other oral antihyperglycemic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes: a 52-week open-label study	Unlicensed comparator dose and does not link in to the oral semaglutide network
Kadowaki 2017	Kadowaki et al	2017	Efficacy and safety of canagliflozin as add-on therapy to teneligliptin in Japanese patients with type 2 diabetes	Included

Trial acronym	Author	Year	Title (primary publication)	Included/excluded
			mellitus: Results of a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial	
Kawamori 2018	Kawamori et al	2018	Empagliflozin as add-on to linagliptin in a fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: Glycaemic efficacy and safety profile in a 52-week, randomized, placebo-controlled trial	Included
Kayano 2020	Kayano et al	2020	Dapagliflozin Influences Ventricular Hemodynamics and Exercise-Induced Pulmonary Hypertension in Type 2 Diabetes Patients - A Randomized Controlled Trial	Patients with hypertension [grade 1 or 2] and/or history of ischemic heart disease
Kitazawa 2021	Kitazawa et al	2021	A 52-week randomized controlled trial of ipragliflozin or sitagliptin in type 2 diabetes combined with metformin: The N-ISM study	Included
LANTERN	Kashiwagi et al	2015	A randomized, double-blind, placebo-controlled study on long-term efficacy and safety of ipragliflozin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: Results of the Long-Term ASP1941 Safety Evaluation in Patients with Type 2 Diabetes	Patients with mild or moderate renal impairment
Lu 2016	Lu et al	2016	Efficacy, safety, and tolerability of ipragliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control with metformin: Results of a phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial	Included
Morino 2019	Morino et al	2019	Dapagliflozin Reduces Intrahepatic Triglyceride Content in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Treated with Oral Antidiabetic Agents: A Randomized, Clinical Trial	Only one intervention arm of interest
NCT02577003	Anon et al	2015	Double-blind Ipragliflozin Add-on Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Sitagliptin (MK-0431J-843)	Included
PIONEER-10	Novo Nordisk	2021	Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination with One OAD (Oral Antidiabetic Drug) in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes (PIONEER 10)	Included
PIONEER-9	Novo Nordisk	2018	Dose-response, Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Placebo and Versus Liraglutide, All as Monotherapy in Japanese Subjects with Type 2 Diabetes (PIONEER 9)	Included

Trial acronym	Author	Year	Title (primary publication)	Included/excluded
PRIME-V	Koshizaka et al	2019	Comparison of Visceral Fat Reduction by Ipragliflozin and Metformin in Elderly Type 2 Diabetes Patients: Sub-Analysis of a Randomized-Controlled Study	Only one intervention arm of interest (ipragliflozin 50 mg daily vs. metformin 1,000 mg daily)
Seino 2015	Seino et al	2015	Efficacy and safety of luseogliflozin added to various oral antidiabetic drugs in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus	Included
SPOTLIGHT study	Kashiwagi et al	2015	Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on to pioglitazone in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (the SPOTLIGHT study)	Included
STOP-OB	Kitazawa et al	2020	Comparison of tofogliflozin versus glimepiride as the third oral agent added to metformin plus a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, 24-week, open-label, controlled trial (STOP-OB)	Only one intervention arm of interest and does not link in to the oral semaglutide network
Tanizawa 2014	Tanizawa et al	2014	Long-term safety and efficacy of tofogliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, as monotherapy or in combination with other oral antidiabetic agents in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Multicenter, open-label, rand	Unlicensed comparator dose
Terauchi 2019	Terauchi et al	2019	Safety and Efficacy of Empagliflozin as Add-On Therapy to GLP-1 Receptor Agonist (Liraglutide) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Randomised, Double-Blind, Parallel-Group Phase 4 Study	Not linked in to the oral semaglutide network
VERTIS Asia	Ji et al	2019	Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin monotherapy: VERTIS Asia	Ertugliflozin (not licensed in Japan) vs placebo
Yamakage 2020	Yamakage et al	2020	Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor 21 and myokines and muscle mass in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled trial	Only one intervention arm of interest
Yang 2016	Yang et al	2016	Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: a randomized controlled trial	Included

OAD, oral antidiabetic drug; SLR, systematic literature review.

別添 E: List of studies excluded from NMA based on full publication

A list of studies excluded based on full publication review is provided in Table 5, along with the rationale for exclusion.

Table 5: List of studies excluded on full publication review (n=200)

	Reference	Rationale for exclusion
	H Yamada, A Tanaka, K Kusunose, R Amano, M Matsuhisa, H Daida, M Ito, H Tsutsui, M Nanasato, H Kamiya, YK Bando, M Odawara, H Yoshida, T Murohara, M Sata, K Node, Investigators PROLOGUE Study Effect of sitagliptin on the echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PROLOGUE study. <i>Cardiovascular diabetology</i> 2017, 16 (1): 63	Intervention
	T, 2016 Long-term effect of sitagliptin on endothelial function in type 2 diabetes: a sub-analysis of the PROLOGUE study. <i>Cardiovascular diabetology</i> 2016, 15 (1): 134	Intervention
	H, 2016 Impact of glycemic control with sitagliptin on the 2-year progression of arterial stiffness: a sub-analysis of the PROLOGUE study. <i>Cardiovascular diabetology</i> 2016, 15 (1): 150	Intervention
	N, 2013 Linagliptin provides effective, well-tolerated add-on therapy to pre-existing oral antidiabetic therapy over 1 year in Japanese patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2013, 15 (9): 833-843	Intervention
	NCT01204294 Comprehensive Add on Study in Japan. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01204294 2010	Intervention
	Ba, J., Han, P., Yuan, G., Mo, Z., Pan, C., Wu, F., Xu, L., Hanson, M. E., Engel, S. S., Shankar, R. R. Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. <i>Journal of Diabetes</i> 2017, 9 (7): 667-676	Intervention
	NCT01590771 A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Sulfonylurea With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-253). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01590771 2012	Intervention
	L Zhou, X Cai, Y Luo, F Zhang, L Ji Baseline Triglyceride Level Affected the Efficacy of Vildagliptin in Treating Type 2 Diabetes: a Post Hoc Analysis of the VISION Study. <i>Journal of diabetes research</i> 2019, 2019 (9347132)	Intervention
	LN Ji, CY Pan, JM Lu, H Li, DL Zhu, Q Li, QF Li, YD Peng, HM Tian, C Yao, ZG Zhao, L Wang, BH Wang, Group VISION Study Efficacy and safety of combination therapy with vildagliptin and metformin versus metformin uptitration in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin	Intervention

	Reference	Rationale for exclusion
	monotherapy: a randomized, open-label, prospective study (VISION). <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2016, 18 (8): 775-782	
	L Zang, Y Liu, J Geng, Y Luo, F Bian, X Lv, J Yang, J Liu, Y Peng, Y Li, Y Sun, H Bosch-Traberg, Y Mu Efficacy and safety of liraglutide versus sitagliptin, both in combination with metformin, in Chinese patients with type 2 diabetes: a 26-week, open-label, randomized, active comparator clinical trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2016, 18 (8): 803-811	Intervention
	Anon, 2013 The Efficacy and Safety of Liraglutide Compared to Sitagliptin, Both in Combination With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02008682 2013	Intervention
	I Gantz, T Okamoto, Y Ito, A Sato, K Okuyama, EA O'Neill, SS Engel, E Lai A Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Omarigliptin to Antihyperglycemic Therapies in Japanese Patients with Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control. <i>Diabetes therapy</i> 2017, 8 (4): 793-810	Intervention
	Anon, 2012 Omarigliptin (MK-3102) Clinical Trial - Add-on to Oral Antihyperglycemic Agent Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-3102-015). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01697592 2012	Intervention
	Cho, K. Y., Nakamura, A., Omori, K., Takase, T., Miya, A., Manda, N., Kurihara, Y., Aoki, S., Atsumi, T., Miyoshi, H. Effect of switching from pioglitazone to the sodium glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin on body weight and metabolism-related factors in patients with type 2 diabetes mellitus: An open-label, prospective, randomized, parallel-group comparison. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2019, 21 (3): 710-714	Population
	NCT02254291 A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly Versus Sitagliptin Once Daily in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02254291 2014	Study design
	M Takihata, A Nakamura, K Tajima, T Inazumi, Y Komatsu, H Tamura, S Yamazaki, Y Kondo, M Yamada, M Kimura, Y Terauchi Comparative study of sitagliptin with pioglitazone in Japanese type 2 diabetic patients: the COMPASS randomized controlled trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2013, 15 (5): 455-462	Intervention
	M Takihata, A Nakamura, Y Terauchi Comparative study of sitagliptin, vildagliptin and alogliptin in Japanese type 2 diabetic patients: the cosva randomized controlled trial. <i>Diabetes research and clinical practice</i> 2014, 106	Intervention
	K, 2014 Efficacy and safety of nateglinide plus vildagliptin combination therapy compared with switching to vildagliptin in type 2 diabetes patients inadequately controlled with nateglinide. <i>Journal of diabetes investigation</i> 2014, 5 (4): 400-409	Intervention
	Kobayashi, 2014 Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with [alpha]-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea alone (SUCCESS-2): a multicenter, randomized,	Intervention

	Reference	Rationale for exclusion
	open-label,. Diabetes, obesity & metabolism 2014, 16 (8): 761-765	
	Yokoh, 2015 Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin or pioglitazone alone (Study for an Ultimate Combination Thera. Journal of diabetes investigation 2015, 6 (2): 182-191	Intervention
	F, 2019 Efficacy of intermittent empagliflozin supplementation on dietary self-management and glycaemic control in patients with poorly controlled type 2 diabetes: a 24-week randomized controlled trial. Diabetes, obesity & metabolism 2019, 21 (2): 303-311	Intervention
	Anon, 2008 Japanese P III vs Voglibose and Placebo. https://clinicaltrials.gov/show/NCT00654381 2008	Study design
	Inagaki, 2016 Long-term safety and efficacy of a novel once-weekly oral trelagliptin as monotherapy or in combination with an existing oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes mellitus: A 52-week open-label, phase 3 study. Journal of Diabetes Investigation. 2016	Intervention
	Anon, 2011 Long-term Safety Study of Alogliptin Used in Combination With Thiazolidine in Participants With Type 2 Diabetes in Japan. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01318122 2011	Study design
	Kaku, 2017 Randomized, double-blind, phase III study to evaluate the efficacy and safety of once-daily treatment with alogliptin and metformin hydrochloride in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2017, 19 (3): 463-467	Study design
	Kaku,, 2018 Safety and efficacy of once-weekly semaglutide vs additional oral antidiabetic drugs in Japanese people with inadequately controlled type 2 diabetes: A randomized trial. Diabetes, Obesity and Metabolism 2018, 20 (5): 1202-1212	Intervention
	Miyagi,, 2018 Up-Titration Strategy After DPP-4 Inhibitor-Based Oral Therapy for Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial Shifting to a Single-Dose GLP-1 Enhancer Versus Adding a Variable Basal Insulin Algorithm. Diabetes Therapy 2018, 9 (5): 1959-1968	Intervention
	M-N Chien, C-C Lee, W-C Chen, S-C Liu, C-H Leung, C-H Wang Effect of sitagliptin as add-on therapy in elderly type 2 diabetes patients with inadequate glycemic control in Taiwan. International journal of gerontology 2011, 5 (2): 103-106	Intervention
	AY Babenko, AA Mosikian, IE Makarenko, VV Leusheva, EV Shlyakhto Efficacy and safety of evogliptin versus sitagliptin as add on to metformin alone in a combined Russian-Korean population. evo-combi trial. Diabetes mellitus 2018, 21 (4): 241-254	Intervention
	Y Kim, ES Kang, HC Jang, DJ Kim, T Oh, ES Kim, NH Kim, KM Choi, SR Kim, J You, SJ Kim, MK Lee Teneligliptin versus sitagliptin in Korean patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and glimepiride: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes, obesity & metabolism 2019, 21 (3): 631-639	Intervention

	Reference	Rationale for exclusion
	SM Hong, CY Park, DM Hwang, KA Han, CB Lee, CH Chung, KH Yoon, JO Mok, KS Park, SW Park Efficacy and safety of adding evogliptin versus sitagliptin for metformin-treated patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, controlled trial with open label extension. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2017, 19 (5): 654-663	Intervention
	JC Bae, KW Min, YH Kim, KA Kim, EG Hong, CY Park, S Han, BS Cha Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy with gemigliptin (50 mg) and rosuvastatin compared with monotherapy in patients with type 2 diabetes and dyslipidaemia (BALANCE): a multicentre, randomized, double-blind, controlled, phase 3 trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2019, 21 (1): 103-111	Intervention
	CH Ahn, KA Han, JM Yu, JY Nam, KJ Ahn, TK Oh, HW Lee, DH Lee, J Kim, CH Chung, TS Park, BJ Kim, SW Park, HK Park, KJ Lee, SW Kim, JH Park, KP Ko, CH Kim, H Lee, HC Jang, KS Park Efficacy and safety of gemigliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with combination treatment of metformin and sulphonylurea: a 24-week, multicentre, randomized, double-blind, placebo-. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2017, 19 (5): 635-643	Intervention
	W Wang, J Yang, G Yang, Y Gong, S Patel, C Zhang, T Izumoto, G Ning Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by metformin: a multinational 24-week, randomized clinical trial. <i>Journal of diabetes</i> 2016, 8 (2): 229-237	Intervention
	Ji,, 2021 Efficacy and safety of teneligliptin added to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin: A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Endocrinology, Diabetes and Metabolism</i> . 2021	Intervention
	Anon, 2017 Efficacy and Safety of Semaglutide Once-weekly Versus Sitagliptin Once-daily as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN - CHINA MRCT). https://clinicaltrials.gov/show/NCT03061214 2017	Intervention
	Ji, L., Xiaolin, D., Eliaschewitz, F., Li, Y., Lim, S., Liu, M., Zu, N., Rasmussen, S., Skjoeth, T. V., Yuan, G., Huang, Y. Y. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs. once-daily sitagliptin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN China MRCT): A 30-week double-blind, phase 3a, randomised trial. <i>Diabetes. Conference: 80th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, ADA 2020</i> , 69 (Supplement 1)	Intervention
	Pan, C., Xing, X., Han, P., Zheng, S., Ma, J., Liu, J., Lv, X., Lu, J., Bader, G., Xu, X., Bu, R., Ji, Q., Yang, W., Liu, Z., Zhou, Z., Zhang, X., Guo, X., Yang, H., Hou, J., Lei, M., Hong, T., Liu, L. Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2012, 14 (8): 737-744	Intervention
	C Xiaoyan, W Jing, H Xiaochun, T Yuyu, D Shunyou, F Yingyu Effects of vildagliptin versus saxagliptin on daily acute glucose fluctuations in Chinese patients with T2DM inadequately controlled	Intervention

	Reference	Rationale for exclusion
	with a combination of metformin and sulfonylurea. Current medical research and opinion 2016, 32 (6): 1131-1136	
	CJ Li, Q Yu, P Yu, QM Zhang, M Ding, XJ Liu, DM Yu Efficacy and safety comparison of add-on therapy with liraglutide, saxagliptin and vildagliptin, all in combination with current conventional oral hypoglycemic agents therapy in poorly controlled Chinese type 2 diabetes. Experimental and clinical endocrinology & diabetes 2014, 122 (8): 469-476	Intervention
	Z Zeng, JK Yang, N Tong, S Yan, X Zhang, Y Gong, HJ Woerle Efficacy and safety of linagliptin added to metformin and sulphonylurea in Chinese patients with type 2 diabetes: a sub-analysis of data from a randomised clinical trial. Current medical research and opinion 2013, 29 (8): 921-929	Intervention
	Ji,, 2021 Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes in SUSTAIN China: A 30-week, double-blind, phase 3a, randomized trial. Diabetes, Obesity and Metabolism 2021, 23 (2): 404-414	Intervention
	J, 2017 Efficacy and safety of saxagliptin compared with acarbose in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled on metformin monotherapy: results of a Phase IV open-label randomized controlled study (the SMART study). Diabetes, obesity & metabolism 2017, 19 (11): 1513-1520	Intervention
	Li, 2014 Efficacy and safety of vildagliptin, Saxagliptin or Sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents. Diabetology & metabolic syndrome 2014, 6 (1)	Intervention
	Yang,, 2012 The addition of sitagliptin to ongoing metformin therapy significantly improves glycemic control in Chinese patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes 2012, 4 (3): 227-237	Intervention
	Yang,, 2015 Vildagliptin added to sulfonylurea improves glycemic control without hypoglycemia and weight gain in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes 2015, 7 (2): 174-181	Intervention
	Harada, N., Inagaki, N. [Once-weekly DPP-4 inhibitor]. Nippon Rinsho - Japanese Journal of Clinical Medicine 2015, 73 (12): 2096-102	PDF unavailable
	R, 2014 Low-dose glimepiride with sitagliptin improves glycemic control without dose-dependency in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on high-dose glimepiride. Endocrine journal 2014, 61 (12): 1163-1170	Intervention
	T Mita, N Katakami, H Yoshii, T Onuma, H Kaneto, T Osonoi, T Shiraiwa, K Kosugi, Y Umayahara, T Yamamoto, H Yokoyama, N Kuribayashi, H Jinnouchi, M Goshō, I Shimomura, H Watada, Trial Collaborators on the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabe Alogliptin, a Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor, Prevents the Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Type 2 Diabetes: the Study of Preventive Effects of Alogliptin on Diabetic Atherosclerosis (SPEAD-A). Diabetes care 2016, 39 (1): 139-148	Population

	Reference	Rationale for exclusion
	NCT02068443 Comparative Study to Evaluate Efficacy and Safety When Metformin Hydrochloride 500 mg Once Daily is Added on to SYR-322 25 mg in Type 2 Diabetic Patients With Inadequate Glycemic Control Despite Treatment With SYR-322 25 mg in Addition to Diet and Exercis. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02068443 2014	Study design
	Takahata, 2019 The efficacy and safety of luseogliflozin and sitagliptin depending on the sequence of administration in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled pilot study. <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> 2019, 20 (17): 2185-2194	Study design
	Shima, 2018 Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. <i>BMJ open diabetes research and care</i> 2018, 6 (1)	Population
	L, 2017 Safety and efficacy of metformin up-titration in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus treated with vildagliptin and low-dose metformin. <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> 2017, 18 (18): 1921-1928	Intervention
	U Hehnke, I Tamminen, S Thiemann, M Von Eynatten, N Hayashi, K Shiki Efficacy and safety of linagliptin in Japanese type 2 diabetes patients with moderate to severe renal impairment: subgroup analysis of 52-week randomized, double-blind, international clinical study. <i>Japanese pharmacology and therapeutics</i> 2016, 44 (4): 571-582	Study design
	K,, 2012 Efficacy and safety of long-term monotherapy with anagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes - A multi-centre, randomized, open-label, parallel-group study (Administered before meals vs. after meals). <i>Japanese pharmacology and therapeutics</i> 2012, 40 (9): 733-744	Population
	Y,, 2014 Efficacy and safety of saxagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes - Two multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. <i>Japanese pharmacology and therapeutics</i> 2014, 42 (7): 503-518	Study design
	Kashiwagi, 2015 Long-term safety, tolerability and efficacy of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: - IGNITE study. <i>Japanese pharmacology and therapeutics</i> 2015, 43 (1): 85-100	Intervention
	Efficacy and safety of combination therapy with anagliptin and metformin hydrochloride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Japanese pharmacology and therapeutics</i> 2018, 46 (11): 1817-1839	Intervention
	Y Chen, G Ning, C Wang, Y Gong, S Patel, C Zhang, T Izumoto, H-J Woerle, W Wang Efficacy and safety of linagliptin monotherapy in Asian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a multinational, 24-week, randomized, clinical trial. <i>Journal of diabetes investigation</i> 2015, 6 (6): 692-698	Population
	Anon, 2011 Long-term Safety Study of Alogliptin Used in Combination With Sulfonylurea or Metformin in Participants With	Study design

	Reference	Rationale for exclusion
	Type 2 Diabetes in Japan. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01318135 2011	
	Anon, 2010 Long-term Safety Study of Alogliptin Used in Combination With [alpha]-glucosidase Inhibitor in Participants With Type 2 Diabetes in Japan. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01263509 2010	Study design
	Y Chen, G Ning, C Wang, Y Gong, H Woerle, W Wang Efficacy and safety of linagliptin monotherapy in Asian patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: A 24-Week, randomized, phase III clinical trial. <i>Diabetes</i> 2013, 62 (21)	Year of Publication
	Y Seino, Y Miyata, S Hiroi, M Hirayama, K Kaku Efficacy and safety of alogliptin added to metformin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2012, 14 (10): 927-936	Study design
	Tanaka, A., Hisauchi, I., Taguchi, I., Sezai, A., Toyoda, S., Sata, M., Ueda, S., Oyama, J. I., Kitakaze, M., Murohara, T., Node, K. Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: A randomized clinical trial (candle). <i>Circulation. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA 2019</i> , 140 (Supplement 1)	Outcome
	Hao, Z., Huang, X., Shao, H., Tian, F. Effects of dapagliflozin on serum uric acid levels in hospitalized type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control: A randomized controlled trial. <i>Therapeutics and Clinical Risk Management</i> 2018, 14 (): 2407-2413	Population
	Shimizu, W., Kubota, Y., Hoshika, Y., Mozawa, K., Tara, S., Tokita, Y., Yodogawa, K., Iwasaki, Y. K., Yamamoto, T., Takano, H., Tsukada, Y., Asai, K., Miyamoto, M., Miyauchi, Y., Kodani, E., Ishikawa, M., Maruyama, M., Ogano, M., Tanabe, J. Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. <i>Cardiovascular diabetology</i> 2020, 19 (1): 148	Population
	Kadowaki, T., Haneda, M., Inagaki, N., Terauchi, Y., Taniguchi, A., Koiwai, K., Rattunde, H., Woerle, H. J., Broedl, U. C. Efficacy and Safety of Empagliflozin Monotherapy for 52 Weeks in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Study. <i>Advances in Therapy</i> . 2015, 07	Study design
	T Kadowaki, M Haneda, N Inagaki, Y Terauchi, A Taniguchi, K Koiwai, H Rattunde, HJ Woerle, UC Broedl Efficacy and safety of empagliflozin monotherapy for 52 weeks in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, parallel-group study. <i>Advances in therapy</i> 2015, 32 (4): 306-318	Copy/duplicate
	Yang, W., Xu, X., Lei, T., Ma, J., Li, L., Shen, J., Ye, B., Zhu, S., Meinicke, T. Efficacy and safety of linagliptin as add-on therapy to insulin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2021, 23 (2): 642-647	Population
	W Yang, X Xu, T Lei, J Ma, L Li, J Shen, B Ye, S Zhu, T Meinicke Efficacy and safety of linagliptin as add-on therapy to insulin in	copy/duplicate

	Reference	Rationale for exclusion
	Chinese patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2020	
	Yang, W., Shen, J., Ye, B., Qi, S. Efficacy and safety of linagliptin plus insulin in Chinese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews. Conference: 23rd Scientific Meeting of the Chinese Diabetes Society. China. 2019, 35 (Supplement 1)</i>	Population
	Ahren, B., Masmiquel, L., Kumar, H., Sargin, M., Karsbol, J. D., Jacobsen, S. H., Chow, F. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> 2017, 5 (5): 341-354	Country
	J Dou, J Ma, J Liu, C Wang, E Johnsson, H Yao, J Zhao, C Pan Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin as initial therapy in Chinese patients with type 2 diabetes: results from the START study, a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2018, 20 (3): 590-598	Population
	Kitazawa, M., Katagiri, T., Suzuki, H., Matsunaga, S., Yamada, M. H., Ikarashi, T., Yamamoto, M., Furukawa, K., Iwanaga, M., Hatta, M., Fujihara, K., Yamada, T., Tanaka, S., Sone, H. Randomized controlled trial of ipragliflozin or sitagliptin combined with metformin in type 2 diabetes: NISM study. <i>Diabetes. Conference: 80th Scientific Sessions of the American Diabetes Association, ADA 2020, 69 (Supplement 1)</i>	Outcome
	Y Chen, X Liu, Q Li, J Ma, X Lv, L Guo, C Wang, Y Shi, Y Li, E Johnsson, M Wang, J Zhao, L Ji Saxagliptin add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by insulin with or without metformin: results from the SUPER study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2018, 20 (4): 1044-1049	Population
	Shankar, R. R., Bao, Y., Han, P., Hu, J., Ma, J., Peng, Y., Wu, F., Xu, L., Engel, S. S., Jia, W. Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> 2017, 8 (3): 321-329	Population
	Yang, S. J., Min, K. W., Gupta, S. K., Park, J. Y., Shivane, V. K., Pitale, S. U., Agarwal, P. K., Sosale, A., Gandhi, P., Dharmalingam, M., Mohan, V., Mahesh, U., Kim, D. M., Kim, Y. S., Kim, J. A., Kim, P. K., Baik, S. H. A multicentre, multinational, randomized, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial to evaluate the efficacy and safety of gemigliptin (LC15-0444) in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2013, 15 (5): 410-416	Population
	T Hibuse, N Maeda, K Kishida, T Kimura, T Minami, E Takeshita, A Hirata, Y Nakagawa, S Kashine, A Oka, M Hayashi, H Nishizawa, T Funahashi, I Shimomura A pilot three-month sitagliptin	Study design

	Reference	Rationale for exclusion
	treatment increases serum adiponectin level in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus- a randomized controlled trial START-J study. Cardiovascular diabetology 2014, 13 (1)	
	R Violante, JH Oliveira, KH Yoon, VA Reed, MB Yu, OP Bachmann, J Ludemann, JY Chan A randomized non-inferiority study comparing the addition of exenatide twice daily to sitagliptin or switching from sitagliptin to exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes experiencing inadequate glycaemic control on metformin and sitaglipti. Diabetic medicine 2012, 29 (11): e417-24	Intervention
	Gantz, I., Okamoto, T., Ito, Y., Okuyama, K., O'Neill, E. A., Kaufman, K. D., Engel, S. S., Lai, E. A randomized, placebo- and sitagliptin-controlled trial of the safety and efficacy of omarigliptin, a once-weekly dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2017, 19 (11): 1602-1609	Population
	I Gantz, M Chen, S Suryawanshi, C Ntabadde, S Shah, EA O'Neill, SS Engel, KD Kaufman, E Lai A randomized, placebo-controlled study of the cardiovascular safety of the once-weekly DPP-4 inhibitor omarigliptin in patients with type 2 diabetes mellitus. Cardiovascular diabetology 2017, 16 (1): 112	Country
	NCT01590797 A Study in China Evaluating the Safety and Efficacy of Adding Sitagliptin to Stable Therapy With Insulin With or Without Metformin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (MK-0431-254). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01590797 2012	Population
	NCT02207374 A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Semaglutide Once Weekly in Monotherapy or in Combination With One OAD in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207374 2014	Population
	HK Yang, SH Lee, J Shin, YH Choi, YB Ahn, BW Lee, EJ Rhee, KW Min, KH Yoon Acarbose Add-on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Metformin and Sitagliptin Failure: a Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Diabetes & metabolism journal 2019, 43 (3): 287-301	Intervention
	N Tajima, T Kadowaki, M Odawara, M Nishii, T Taniguchi, JCA Ferreira Addition of sitagliptin to ongoing glimepiride therapy in Japanese patients with type 2 diabetes over 52 weeks leads to improved glycemic control. Diabetology international 2011, 2 (1): 32-44	Study design
	Kadowaki, T., Tajima, N., Odawara, M., Nishii, M., Taniguchi, T., Ferreira, J. C. Addition of sitagliptin to ongoing metformin monotherapy improves glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes over 52 weeks. Journal of Diabetes Investigation 2013, 4 (2): 174-81	Study design
	C Pollock, B Stefansson, D Reyner, P Rossing, CD Sjostrom, DC Wheeler, AM Langkilde, HJL Heerspink Albuminuria-lowering effect of dapagliflozin alone and in combination with saxagliptin and effect of dapagliflozin and saxagliptin on glycaemic control in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease	Country

	Reference	Rationale for exclusion
	(DELIGHT): a randomised, double-blind, plac. The lancet 2019, Diabetes & endocrinology. 7 (6): 429-441	
	Y Seino, T Fujita, S Hiroi, M Hirayama, K Kaku Alogliptin plus voglibose in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension. Current medical research and opinion 2011, 27 (3): 21-29	Study design
	N Tahara, SI Yamagishi, M Bekki, N Kodama, T Nakamura, Y Sugiyama, T Oshige, Y Kumashiro, A Honda, A Tahara, S Igata, Y Fukumoto Anagliptin, A Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor Ameliorates Arterial Stiffness in Association with Reduction of Remnant-Like Particle Cholesterol and Alanine Transaminase Levels in Type 2 Diabetic Patients. Current vascular pharmacology 2016, 14 (6): 552-562	Population
	Katsuno, T., Shiraiwa, T., Iwasaki, S., Park, H., Watanabe, N., Kaneko, S., Terasaki, J., Hanafusa, T., Imagawa, A., Shimomura, I., Ikegami, H., Koyama, H., Namba, M., Miyagawa, J. I., Seino, H., Nakata, S., Uchida, D., Komi, R., Ooka, A., Tanaka, A., Naw Benefit of Early Add-on of Linagliptin to Insulin in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Randomized-Controlled Open-Label Trial (TRUST2). Advances in Therapy 2021, 38 (3): 1514-1535	Population
	EUCTR2011-004148-23-HR Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus at high vascular risk. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR20112011	Study design
	Sano, M., Chen, S., Imazeki, H., Ochiai, H., Seino, Y. Changes in heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus after treatment with luseoglitazone: Subanalysis of placebo-controlled, double-blind clinical trials. Journal of Diabetes Investigation 2018, 9 (3): 638-641	Study design
	Sarashina, A., Friedrich, C., Crowe, S., Patel, S., Graefe-Mody, U., Hayashi, N., Horie, Y. Comparable pharmacodynamics, efficacy, and safety of linagliptin 5 mg among Japanese, Asian and white patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes Investigation. 2016	Study design
	Yoneda, M., Honda, Y., Ogawa, Y., Kessoku, T., Kobayashi, T., Imajo, K., Ozaki, A., Nogami, A., Taguri, M., Yamanaka, T., Kirikoshi, H., Iwasaki, T., Kurihashi, T., Saito, S., Nakajima, A. Comparing the effects of tofogliflozin and pioglitazone in non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus (ToPiND study): a randomized prospective open-label controlled trial. BMJ Open Diabetes Research & Care 2021, 9 (1)	Population
	T Tao, P Wu, Y Wang, W Liu Comparison of glycemic control and [beta]-cell function in new onset T2DM patients with PCOS of metformin and saxagliptin monotherapy or combination treatment. BMC endocrine disorders 2018, 18 (1): 14	Population
	Aso, Y., Takada, Y., Tomotsune, K., Chiba, Y., Matsumura, M., Jojima, T., Sato, M., Fujita, N., Kuroda, H., Murano, S., Usui, I.	Population

	Reference	Rationale for exclusion
	Comparison of insulin degludec (IDeg)/insulin Aspart (IAsp) co-formulation therapy twice-daily with free combination of GLP-1 receptor agonist liraglutide plus insulin degludec in Tochigi: IDEAL Trial. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 2021, 75 (4)	
	Obata, F., Tani, K., Yamaguchi, H., Tabata, R., Bando, H., Imoto, I. Comparison of the efficacy and safety of 10-mg empagliflozin every day versus every other day in Japanese patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a pilot trial. <i>Journal of Medical Investigation</i> 2017, 64 (1.2): 50-57	Population
	S Shimoda, S Iwashita, T Sekigami, N Furukawa, Y Matsuo, S Ichimori, R Goto, T Maeda, E Watanabe, T Kondo, T Matsumura, H Motoshima, K Nishida, E Araki Comparison of the efficacy of sitagliptin and glimepiride dose-up in Japanese patients with type 2 diabetes poorly controlled by sitagliptin and glimepiride in combination. <i>Journal of diabetes investigation</i> 2014, 5 (3): 320-326	Study design
	HJ Jeon, TK Oh Comparison of Vildagliptin-Metformin and Glimepiride-Metformin Treatments in Type 2 Diabetic Patients. <i>Diabetes & metabolism journal</i> 2011, 35 (5): 529-535	Population
	Ueki, K., Sasako, T., Okazaki, Y., Kato, M., Okahata, S., Katsuyama, H., Haraguchi, M., Morita, A., Ohashi, K., Hara, K., Morise, A., Izumi, K., Ishizuka, N., Ohashi, Y., Noda, M., Kadowaki, T., Haneda, M., Iwashima, Y., Suda, T., Tamasawa, N., Daimon, M. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> 2017, 5 (12): 951-964	Intervention
	Hoshika, Y., Kubota, Y., Mozawa, K., Tara, S., Tokita, Y., Yodogawa, K., Iwasaki, Y., Yamamoto, T., Takano, H., Tsukada, Y., Asai, K., Miyamoto, M., Miyauchi, Y., Kodani, E., Maruyama, M., Tanabe, J., Shimizu, W. Effect of Empagliflozin versus Placebo on Plasma Volume Status in Patients with Acute Myocardial Infarction and Type 2 Diabetes Mellitus: Subgroup Analysis of the Embody Trial. <i>Circulation. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA 2020</i> , 142 (SUPPL 3)	Population
	Ishii, H., Hansen, B. B., Langer, J., Horio, H. Effect of Orally Administered Semaglutide Versus Dulaglutide on Diabetes-Related Quality of Life in Japanese Patients with Type 2 Diabetes: The PIONEER 10 Randomized, Active-Controlled Trial. <i>Diabetes Therapy</i> 2021, 12 (2): 613-623	Outcome
	H Kato, Y Nagai, A Ohta, A Tenjin, Y Nakamura, H Tsukiyama, Y Sasaki, H Fukuda, T Ohshige, Y Terashima, Y Sada, A Kondo, T Sasaoka, Y Tanaka Effect of sitagliptin on intrahepatic lipid content and body fat in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes research and clinical practice</i> 2015, 109 (1): 199-205	Population
	S Kuramitsu, K Miyauchi, H Yokoi, S Suwa, Y Nishizaki, T Yokoyama, S Nojiri, M Iwabuchi, S Shirai, K Ando, S Okazaki, H Tamura, H Watada, H Daida Effect of sitagliptin on plaque changes in coronary artery following acute coronary syndrome in diabetic	Population

	Reference	Rationale for exclusion
	patients: the ESPECIAL-ACS study. <i>Journal of cardiology</i> 2017, 69 (1): 369-376	
	Tanaka, A., Hisauchi, I., Taguchi, I., Sezai, A., Toyoda, S., Tomiyama, H., Sata, M., Ueda, S., Oyama, J., Kitakaze, M., Murohara, T., Node, K. Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: A randomized trial (CANDLE). <i>European Heart Journal</i> 2020, 41 (SUPPL 2): 1151	Outcome
	A Phrommintikul, W Wongcharoen, S Kumfu, T Jaiwongkam, S Gunaparn, S Chattipakorn, N Chattipakorn Effects of dapagliflozin vs vildagliptin on cardiometabolic parameters in diabetic patients with coronary artery disease: a randomised study. <i>British journal of clinical pharmacology</i> 2019, 85 (6): 1337-1347	Country
	Koshizaka, M., Ishikawa, K., Ishibashi, R., Maezawa, Y., Sakamoto, K., Uchida, D., Nakamura, S., Yamaga, M., Yokoh, H., Kobayashi, A., Onishi, S., Kobayashi, K., Ogino, J., Hashimoto, N., Tokuyama, H., Shimada, F., Ohara, E., Ishikawa, T., Shoji, M., Ide, Effects of ipragliflozin versus metformin in combination with sitagliptin on bone and muscle in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Subanalysis of a prospective, randomized, controlled study (PRIME-V study). <i>Journal of Diabetes Investigation</i> 2021, 12 (2): 200-206	Outcome
	H Satoh, T Ohira, C Moriya, I Inoue, S Kuribayashi, H Seino, H Hirai, T Hiyoshi, H Watada, Group L-CGM Study Effects of linagliptin vs. voglibose on daily glucose excursions during continuous glucose monitoring of Japanese type 2 diabetes patients (L-CGM): a randomized, open-label, two-arm, parallel comparative trial. <i>Diabetes & metabolism</i> 2017, 43 (6): 550-553	Study design
	Mikada, A., Narita, T., Yokoyama, H., Yamashita, R., Horikawa, Y., Tsukiyama, K., Yamada, Y. Effects of miglitol, sitagliptin, and initial combination therapy with both on plasma incretin responses to a mixed meal and visceral fat in over-weight Japanese patients with type 2 diabetes. "The MASTER randomized, controlled trial". <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 2014, 106 (3): 538-547	Population
	Sakamoto, Y., Oyama, J. I., Ikeda, H., Kuroki, S., Gondo, S., Iwamoto, T., Uchida, Y., Kodama, K., Hiwatashi, A., Shimomura, M., Taguchi, I., Inoue, T., Node, K., Gondoh, S., Yoshio, H., Hashimoto, M., Imamura, T., Kaihara, R., Kamachi, H., Koga, Y., Mats Effects of sitagliptin beyond glycemic control: Focus on quality of life. <i>Cardiovascular Diabetology</i> 2013, 12 (1)	Study design
	Fujimoto, N., Moriwaki, K., Takeuchi, T., Sawai, T., Sato, Y., Kumagai, N., Masuda, J., Nakamori, S., Ito, M., Dohi, K. Effects of sitagliptin on exercise capacity and hemodynamics in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. <i>Heart & Vessels</i> 2020, 35 (5): 605-613	Population
	Kaku, K., Itayasu, T., Hiroi, S., Hirayama, M., Seino, Y. Efficacy and safety of alogliptin added to pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label long-term extension study. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2011, 13 (11): 1028-1035	Study design

	Reference	Rationale for exclusion
	Y Seino, S Hiroi, M Hirayama, K Kaku Efficacy and safety of alogliptin added to sulfonylurea in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label, long-term extension study. <i>Journal of diabetes investigation</i> 2012, 3 (6): 517-525	Study design
	Lim, S., Han, K. A., Yu, J., Chamnan, P., Kim, E. S., Yoon, K. H., Kwon, S., Moon, M. K., Lee, K. W., Kim, D. J., Kim, M., Wongtanate, M., Kim, E. Y., Kim, S. H., Lee, M. K., Group, Inicom Study Efficacy and safety of initial combination therapy with gemigliptin and metformin compared with monotherapy with either drug in patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial (INICOM study). <i>Diabetes, Obesity & Metabolism</i> 2017, 19 (1): 87-97	Population
	H Ishihara, S Yamaguchi, I Nakao, S Asahina, T Sakatani Efficacy and safety of ipragliflozin as add-on therapy to insulin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus (IOLITE): a 36-week, open-label extension of a 16-week, randomized, placebo-controlled, double-blind study. <i>Diabetology international</i> 2019, 10 (1): 37-50	Population
	W Wang, J Yang, G Yang, Y Gong, H-J Woerle, G Ning Efficacy and safety of linagliptin in Asian patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin: A 24-week, randomized, phase III clinical trial. <i>Diabetes</i> 2013, 62 (21)	Country
	Seino,, 2014 Efficacy and safety of luseogliflozin as monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 2014, 30 (7): 1245-1255	Population
	W, 2017 Efficacy and safety of metformin and sitagliptin based triple antihyperglycemic therapy (STRATEGY): a multicenter, randomized, controlled, non-inferiority clinical trial. <i>Science China</i> 2017, Life sciences. 60 (3): 225-238	Intervention
	Liu,, 2020 Efficacy and safety of metformin and sitagliptin-based dual and triple therapy in elderly Chinese patients with type 2 diabetes: Subgroup analysis of STRATEGY study. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> 2020, 11 (6): 1532-1541	Intervention
	Pieber,, 2019 Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> 2019, 7 (7): 528-539	Country
	A, 2016 Efficacy and safety of repaglinide added to sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized 24-week open-label clinical trial. <i>Endocrine journal</i> 2016, 63 (12): 1087-1098	Intervention
	M, 2016 Efficacy and safety of saxagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in hemodialysis patients with diabetic nephropathy: a randomized open-label prospective trial. <i>Diabetes research and clinical practice</i> 2016, 116 244-252	Population
	Kadowaki,, 2013 Efficacy and safety of sitagliptin add-on therapy in Japanese patients with type 2 diabetes on insulin monotherapy. <i>Diabetology International</i> 2013, 4 (3): 160-172	Population

	Reference	Rationale for exclusion
	Terauchi,, 2017 Efficacy and safety of sitagliptin as compared with glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus aged >= 60 years (START-J trial). Diabetes, Obesity and Metabolism 2017, 19 (8): 1188-1192	Population
	Kim,, 2017 Efficacy and safety of sitagliptin/metformin fixed-dose combination compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: A multicenter randomized double-blind study. Journal of Diabetes 2017, 9 (4): 412-422	Population
	Kadowaki,, 2014 Efficacy and safety of teneligliptin added to glimepiride in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label, long-term extension. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014, 16 (5): 418-425	Study design
	Kadowaki,, 2013 Efficacy and safety of teneligliptin in combination with pioglitazone in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation 2013, 4 (6): 576-584	Study design
	EJ, 2013 Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor gemigliptin compared with sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes, obesity & metabolism 2013, 15 (6): 523-530	Country
	Kaku, 2020 Efficacy and safety of trelagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes with severe renal impairment or end-stage renal disease: results from a randomized, phase 3 study. Journal of diabetes investigation 2020, 11 (2): 373-381	Study design
	Fuchigami,, 2020 Efficacy of dapagliflozin versus sitagliptin on cardiometabolic risk factors in Japanese patients with type 2 diabetes: A prospective, randomized study (DIVERSITY-CVR). Cardiovascular Diabetology 2020, 19 (1)	Population
	Osonoi,, 2018 Efficacy of ipragliflozin as monotherapy or as add-on therapy with other oral antidiabetic medications for treating type 2 diabetes in Japanese patients with inadequate glycemic control: A subgroup analysis based on patient characteristics. Journal of Diabetes Investigation 2018, 9 (2): 341-353	Study design
	K, 2017 Empagliflozin and cardiovascular outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease - results from EMPA-REG OUTCOME. Circulation journal 2017, 81 (2): 227-234	Study design
	Cho, 2019 Enhancement of flattening glycemic fluctuation in patients with type 2 diabetes by SGLT2 inhibitor combined with dpp-4 inhibitor. Diabetes 2019, 68	Study design
	Anon, 2014 Evaluate the Efficacy and Safety of Saxagliptin Added to Insulin Monotherapy or to Insulin Combined With Metformin in Chinese Subjects With Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycaemic Control. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02104804 2014	Population
	Cho,, 2020 Favourable effect of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor canagliflozin plus the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor teneligliptin in combination on glycaemic fluctuation: An	Study design

	Reference	Rationale for exclusion
	open-label, prospective, randomized, parallel-group comparison trial (the. Diabetes, Obesity and Metabolism 2020, 22 (3): 458-462	
	Fang,, 2020 Impact of baseline characteristics on glycemic effects of add-on saxagliptin or acarbose to metformin therapy: Subgroup analysis of the SMART study in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of Diabetes Investigation 2020, 11 (4): 896-905	Study design
	Miya,, 2020 Impact of endogenous insulin secretion on the improvement of glucose variability in Japanese patients with type 2 diabetes treated with canagliflozin plus teneligliptin. Journal of Diabetes Investigation. 2020	Study design
	Polidori,, 2018 Intra- and inter-subject variability for increases in serum ketone bodies in patients with type 2 diabetes treated with the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin. Diabetes, Obesity and Metabolism 2018, 20 (5): 1321-1326	Outcome
	K, 2012 Ipragliflozin reduces A1C and body weight in type 2 diabetes patients who have inadequate glycemic control on metformin alone: Illuminate study. Diabetes 2012, 61 (8)	Year of Publication
	Anon, 2016 Linagliptin Add-on to Insulin Background Therapy. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02897349 2016	Population
	Kawamori,, 2012 Linagliptin monotherapy provides superior glycaemic control versus placebo or voglibose with comparable safety in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo and active comparator-controlled, double-blind study. Diabetes, Obesity and Metabolism 2012, 14 (4): 348-357	Population
	E, 2019 Long-Term Efficacy and Safety of Linagliptin in a Japanese Population with Type 2 Diabetes Aged >= 60 Years Treated with Basal Insulin: a Randomised Trial. Advances in therapy 2019, 36 (10): 2697-2711	Population
	S-J, 2020 Long-Term Glycaemic Durability of Early Combination Therapy Strategy versus Metformin Monotherapy in Korean Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes & metabolism journal 2020	Population
	Terauchi, 2018 Long-term safety and efficacy of tofogliflozin as add-on to insulin in patients with type 2 diabetes: results from a 52-week, multicentre, randomized, double-blind, open-label extension, Phase 4 study in Japan (J-STEP/INS). Diabetes, obesity & metabolism 2018, 20 (5): 1176-1185	Population
	Araki,, 2013 Long-term safety of linagliptin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013, 15 (4): 364-371	Population
	Anon, 2012 Omarigliptin (MK-3102) Clinical Trial - Placebo- and Sitagliptin-Controlled Monotherapy Study in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (MK-3102-020). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01703221 2012	Population
	Anon, 2016 Omarigliptin Add-on to Insulin in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM, MK-3102-039). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02906709 . 2016	Population

	Reference	Rationale for exclusion
	Gantz, 2015 Omarigliptin improves glycemic control and is well tolerated as add-on therapy to oral antihyperglycemic agents in Japanese patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes</i> 2015, 64 (5)	Year of Publication
	Ji,, 2016 Randomized clinical trial of the safety and efficacy of sitagliptin and metformin co-administered to Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> 2016, 7 (5): 727-736	Population
	Morimoto,, 2019 Randomized Evaluation of Anagliptin vs Sitagliptin On low-density lipoprotein cholesterol in diabetes (REASON) Trial: A 52-week, open-label, randomized clinical trial. <i>Scientific reports</i> 2019, 9 (1): 8537	Population
	H, 2018 Renoprotective effects of canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, in type 2 diabetes patients with chronic kidney disease: a randomized open-label prospective trial. <i>Diabetes & vascular disease research</i> 2018, 15 (5): 469-472	Population
	Mozawa,, 2020 Renoprotective Effects of Empagliflozin in Patients with Acute Myocardial Infarction and Type 2 Diabetes Mellitus; Subgroup Analysis of the Embody Trial. <i>Circulation. Conference: American Heart Association Scientific Sessions, AHA 2020</i> , 142 (SUPPL 3)	Population
	N, 2016 Safety and efficacy of addition of sitagliptin to rapid-acting insulin secretagogues for glycemic control, including post-prandial hyperglycemia, among Japanese with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetology international</i> 2016, 7 (2): 155-166	Study design
	N, 2015 Safety and efficacy of canagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: post hoc subgroup analyses according to body mass index in a 52-week open-label study. <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> 2015, 16 (11): 1577-1591	Study design
	Anon, 2010 Safety and Efficacy of Co-Administration of Sitagliptin and Metformin in China (MK-0431-121). https://clinicaltrials.gov/show/NCT01076088 2010	Population
	M, 2018 Safety and efficacy of ertugliflozin in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: vERTIS-Asia. <i>Diabetologia</i> 2018, 6: S307-S308	Year of Publication
	Seino,, 2018 Safety and efficacy of semaglutide once weekly vs sitagliptin once daily, both as monotherapy in Japanese people with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2018, 20 (2): 378-388	Population
	Anon, 2013 Safety and Efficacy Study to Compare Vildagliptin to Pioglitazone as Adding on Metformin in Type 2 Diabetes. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01882907 2013	Study design
	Zinman,, 2019 Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> 2019, 7 (5): 356-367	Country
	W, 2011 Sitagliptin added to ongoing metformin therapy in chinese patients with type 2 diabetes significantly enhances glycemic control. <i>Diabetes</i> 2011, 60 (24):	Year of Publication
	Kashiwagi,, 2011 Sitagliptin added to treatment with ongoing pioglitazone for up to 52 weeks improves glycemic control in	Study design

	Reference	Rationale for exclusion
	Japanese patients with type 2 diabetes. Journal of Diabetes Investigation 2011, 2 (5): 381-390	
	N, 2013 Sitagliptin added to voglibose monotherapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes. Journal of diabetes investigation 2013, 4 (6): 595-604	Study design
	Y, 2016 Sitagliptin monotherapy has better effect on insulinogenic index than glimepiride monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a 52-week, multicenter, parallel-group randomized controlled trial. Diabetology & metabolic syndrome 2016, 8 (1)	Population
	Ji, 2016 Sitagliptin/Metformin Versus Insulin Glargine Combined With Metformin in Obese Subjects With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. Medicine 2016, 95 (11): e2961	Population
	K, 2018 Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, tofogliflozin, shows better improvements of blood glucose and insulin secretion in patients with high insulin levels at baseline. Journal of diabetes investigation 2018, 9 (4): 862-869	Population
	Kusunoki,, 2016 The Beneficial Effects of the DPP-4 Inhibitor Alogliptin on Hemoglobin A1c and Serum Lipids in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. Drug Research 2016, 66 (1): 18-22	Study design
	K, 2017 The effects of intermittent use of the SGLT-2 inhibitor, dapagliflozin, in overweight patients with type 2 diabetes in Japan: a randomized, crossover, controlled clinical trial. Expert opinion on pharmacotherapy 2017, 18 (8): 743-751	Population
	Katakami, 2020 Tofogliflozin does not delay progression of carotid atherosclerosis in patients with type 2 diabetes: a prospective, randomized, open-label, parallel-group comparative study. Cardiovascular diabetology 2020, 19 (1): 110	Population
	Derosa,, 2013 Variations in inflammatory biomarkers following the addition of sitagliptin in patients with type 2 diabetes not controlled with metformin. Internal Medicine 2013, 52 (19): 2179-2187	Country
	G, 2016 Vildagliptin as add-on therapy to insulin improves glycemic control without increasing risk of hypoglycemia in Asian, predominantly Chinese, patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of diabetes 2016, 8 (3): 345-353	Population
	M Kitazawa, T Katagiri, H Suzuki, S Matsunaga, M H Yamada, T Ikarashi, M Yamamoto, K Furukawa, M Iwanaga, M Hatta, K Fujihara, T Yamada, S Tanaka, H Sone A 52-week randomized controlled trial of ipragliflozin or sitagliptin in type 2 diabetes combined with metformin: the N-ISM study. Diabetes, obesity & metabolism 2021	Copy duplicate
	T Kitazawa, H Seino, H Ohashi, T Inazawa, M Inoue, M Ai, M Fujishiro, H Kuroda, M Yamada, M Anai, H Ishihara Comparison of tofogliflozin versus glimepiride as the third oral agent added to metformin plus a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, 24-week, open-label, controlled trial (STOP-OB). Diabetes, obesity & metabolism 2020	Copy duplicate
	M Koshizaka, K Ishikawa, R Ishibashi, S Takahashi, K Sakamoto, H Yokoh, Y Baba, S Ide, K Ide, T Ishikawa, S Onishi, K Kobayashi,	Copy duplicate

	Reference	Rationale for exclusion
	M Takemoto, T Horikoshi, R Shimofusa, Y Maezawa, K Yokote Comparison of Visceral Fat Reduction by Ipragliflozin and Metformin in Elderly Type 2 Diabetes Patients: sub-Analysis of a Randomized-Controlled Study. Diabetes therapy 2020	
	A Tanaka, I Hisauchi, I Taguchi, A Sezai, S Toyoda, M Sata, S Ueda, J-I Oyama, M Kitakaze, T Murohara, K Node Effects of canagliflozin in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: a randomized clinical trial (candle). Circulation 2019, 140	Copy duplicate
	Z Hao, X Huang, H Shao, F Tian Effects of dapagliflozin on serum uric acid levels in hospitalized type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control: a randomized controlled trial. Therapeutics and clinical risk management 2407, 14: 2407-2413	Copy duplicate
	H Yamakage, M Tanaka, T Inoue, S Odori, T Kusakabe, N Satoh-Asahara Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor 21 and myokines and muscle mass in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. Journal of diabetes investigation 2019	Copy duplicate
	W Shimizu, Y Kubota, Y Hoshika, K Mozawa, S Tara, Y Tokita, K Yodogawa, Y-K Iwasaki, T Yamamoto, H Takano, Y Tsukada, K Asai, M Miyamoto, Y Miyauchi, E Kodani, M Ishikawa, M Maruyama, M Ogano, J Tanabe, R Shiomura, I Fukuizumi, J Matsuda, S Noma, H Sangen Effects of empagliflozin versus placebo on cardiac sympathetic activity in acute myocardial infarction patients with type 2 diabetes mellitus: the EMBODY trial. Cardiovascular diabetology 2020, 19 (1)	Copy duplicate
	Yang, W., Han, P., Min, K. W., Wang, B., Mansfield, T., T'Joel, C., Iqbal, N., Johnsson, E., Ptaszynska, A. Efficacy and safety of dapagliflozin in Asian patients with type 2 diabetes after metformin failure: A randomized controlled trial. Journal of Diabetes. 2016	Copy duplicate
	K-A Han, S Chon, CH Chung, S Lim, K-W Lee, S Baik, CH Jung, D-S Kim, KS Park, K-H Yoon, I-K Lee, B-S Cha, T Sakatani, S Park, M-K Lee Efficacy and safety of ipragliflozin as an add-on therapy to sitagliptin and metformin in Korean patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Diabetes, obesity & metabolism 2018, (pagination)	Copy duplicate
	W Yang, J Shen, B Ye, S Qi Efficacy and safety of linagliptin plus insulin in Chinese patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes/metabolism research and reviews 2019, 35	Copy duplicate
	B Ahren, L Masmiquel, H Kumar, M Sargin, JD Karsbol, SH Jacobsen, F Chow Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. The lancet 2017, Diabetes & endocrinology. 5 (5): 341-354	Copy duplicate
	L Ji, D Xiaolin, F Eliaschewitz, Y Li, Y Li, S Lim, M Liu, N Zu, S Rasmussen, TV Skjoeth, G Yuan, Y-Y Huang Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs. once-daily sitagliptin as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN China	Copy duplicate

	Reference	Rationale for exclusion
	MRCT): a 30-week double-blind, phase 3a, randomised trial. <i>Diabetes</i> 2020, 69	
	Efficacy and safety of saxagliptin in combination with metformin as initial therapy in Chinese patients with type 2 diabetes: results from the START study, a multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2017	Copy duplicate
	Pan, C., Xing, X., Han, P., Zheng, S., Ma, J., Liu, J., Lv, X., Lu, J., Bader, G., Institution, Investigators Efficacy and tolerability of vildagliptin as add-on therapy to metformin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Diabetes, Obesity & Metabolism</i> 2012, 14 (8): 737-44	Copy duplicate
	K Kaku, M Haneda, Y Tanaka, G Lee, K Shiki, Y Miyamoto, F Solimando, J Lee, C Lee, J George Linagliptin as add-on to empagliflozin in a fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: glycaemic efficacy and safety profile in a two-part, randomized, placebo-controlled trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2018, (pagination)	Copy duplicate
	M Kitazawa, T Katagiri, H Suzuki, S Matsunaga, MH Yamada, T Ikarashi, M Yamamoto, K Furukawa, M Iwanaga, M Hatta, K Fujihara, T Yamada, S Tanaka, H Sone Randomized controlled trial of ipragliflozin or sitagliptin combined with metformin in type 2 diabetes: NISM study. <i>Diabetes</i> 2020, 69	Copy duplicate
	J Ba, P Han, G Yuan, Z Mo, C Pan, F Wu, L Xu, ME Hanson, SS Engel, RR Shankar Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. <i>Journal of diabetes</i> 2017, 9 (7): 667-676	Copy duplicate
	J Ba, P Han, G Yuan, Z Mo, C Pan, F Wu, L Xu, ME Hanson, SS Engel, RR Shankar Randomized trial assessing the safety and efficacy of sitagliptin in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on sulfonylurea alone or combined with metformin. <i>Journal of diabetes</i> 2016, (pagination)	Copy duplicate
	Y Chen, X Liu, Q Li, J Ma, X Lv, L Guo, C Wang, Y Shi, Y Li, E Johnsson, M Wang, J Zhao, L Ji Saxagliptin add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled by insulin with or without metformin: results from the SUPER study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2017, (pagination)	Copy duplicate
	RR Shankar, Y Bao, P Han, J Hu, J Ma, Y Peng, F Wu, L Xu, SS Engel, W Jia Sitagliptin added to stable insulin therapy with or without metformin in Chinese patients with type 2 diabetes. <i>Journal of diabetes investigation</i> 2016, (pagination)	Copy duplicate
	Y Kim, ES Kang, HC Jang, DJ Kim, T Oh, ES Kim, N-H Kim, KM Choi, S-R Kim, J You, S-J Kim, M-K Lee Teneligliptin versus sitagliptin in Korean patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and glimepiride: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2018, (pagination)	Copy duplicate

	Reference	Rationale for exclusion
	Fang, 2020 Impact of baseline characteristics on glycemc effects of add-on saxagliptin or acarbose to metformin therapy: subgroup analysis of the SMART study in Chinese patients with typeA 2 diabetes mellitus. Journal of diabetes investigation 2020	Copy duplicate
	Kobayashi,, 2014 Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin compared with alpha-glucosidase inhibitor in Japanese patients with type 2 diabetes inadequately controlled on sulfonylurea alone (SUCCESS-2): A multicenter, randomized, open-label, n. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014, 16 (8): 761-765	Copy duplicate
	L, 2020 Efficacy and safety of once-weekly semaglutide vs once-daily sitagliptin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN China): a 30-week double-blind, phase 3a, randomised trial. Diabetes, obesity & metabolism 2020	Copy duplicate
	K Kaku, M Haneda, Y Tanaka, G Lee, K Shiki, Y Miyamoto, F Solimando, J Lee, C Lee, J George Linagliptin as add-on to empagliflozin in a fixed-dose combination in Japanese patients with type 2 diabetes: glycaemic efficacy and safety profile in a two-part, randomized, placebo-controlled trial. Diabetes, obesity & metabolism 2019, 21 (1): 136-145	Population
	Anon, 2015 Linagliptin as Add on Therapy to Empagliflozin 10 mg or 25 mg With Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02489968 2015	Population
	Seino, Y., Kaku, K., Kadowaki, T., Okamoto, T., Sato, A., Shirakawa, M., O'Neill, E. A., Engel, S. S., Kaufman, K. D. A randomized, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of sitagliptin in Japanese patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on ipragliflozin. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2021	Population
	NCT02577016 Double-blind Sitagliptin Add-on Study in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus Who Have Inadequate Glycemic Control on Ipragliflozin (MK-0431J-842). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02577016 2015	Population
	T, 2018 Efficacy and safety of teneligliptin added to canagliflozin monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparative study. Diabetes, obesity & metabolism 2018, 20 (2): 453-457	Population
	NCT02354222 Confirmatory Study of MT-2412 in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (Add-on Study of Teneligliptin). https://clinicaltrials.gov/show/NCT02354222 2015	Population

別添 F: Study designs and baseline characteristics of trials included in the NMA

Table 6: Overview of study design and baseline characteristics (N=12)

Trial / Author year Study design Number of sites; country	Number of patients randomised	Randomised treatment	Background therapy	Prior DPP-4 monotherapy experienced, n (%)	Females, n (%)	Mean age, years (SD)	Mean baseline weight, kg (SD)	Mean baseline HbA1c, % (SD) [SE]	Mean baseline duration of diabetes, years (SD)	Treatment duration, weeks
EMIT study (43) Phase 3, double-blind, placebo-controlled 35 sites; Japan	165	Ipragliflozin 50 mg QD	Glibenclamide, gliclazide, glimepiride	No prior DPP-4 users	54 (32.7)	59.6 (10.02)	68.81 (12.44)	8.38 (0.64)	10.3 (7.1)	24
	75	Placebo			28 (37.3)	59.8 (8.58)	63.96 (11.40)	8.34 (0.73)	10.8 (6.2)	
Han 2018 (40) Phase 3, double-blind, placebo-controlled 22 sites; Korea	73	Ipragliflozin 50 mg QD	Metformin \geq 1500 mg and sitagliptin 100 mg	Met+Sita, n (%): 73 (100)	36 (49.3)	57.62 (8.26)	67.50 (12.50)	7.90 (0.69)	11.61 (5.89)	24
	66	Placebo			34 (51.5)	57.44 (7.88)	67.90 (10.98)	7.92 (0.79)	11.33 (6.63)	
ILLUMINATE (44) Phase 3, double-blind, placebo-controlled 34 sites; Japan	112	Ipragliflozin 50 mg QD	Metformin	No prior DPP-4 users	23 (41.1)	57.7 (9.24)	67.51 (11.37)	8.38 (0.74)	8.1 (5.2)	24
	56	Placebo			46 (41.1)	56.2 (10.67)	68.52 (13.86)	8.25 (0.72)	7.5 (5.7)	
Kadowaki 2017 (45)	70	Teneligliptin 20 mg QD +	Teneligliptin 20 mg QD	70 (100)	16 (22.9)	58.4 (8.9)	71.33 (15.94)	8.18 (0.90)	8.34 (7.74)	24

Trial / Author year Study design Number of sites; country	Number of patients randomised	Randomised treatment	Background therapy	Prior DPP-4 monotherapy experienced, n (%)	Females, n (%)	Mean age, years (SD)	Mean baseline weight, kg (SD)	Mean baseline HbA1c, % (SD) [SE]	Mean baseline duration of diabetes, years (SD)	Treatment duration, weeks
Phase-3, double-blind, placebo-controlled 3 sites; Japan		Canagliflozin 100 mg QD								
	68	Placebo		68 (100)	15 (22.1)	56.0 (9.5)	73.26 (12.91)	7.87 (0.83)	6.50 (3.89)	
Kawamori 2018 (46) Phase 3, double-blind, placebo-controlled 40 sites; Japan	182	Empagliflozin 10 mg QD and linagliptin 5 mg QD	Linagliptin 5 mg QD	112 (61.5)	40 (22)	60.0 (9.9)	71.2 (12.6)	8.27 (0.65)	9.0 (7.2)	24
	93	Placebo		57 (61.3)	21 (22.6)	59.8 (10.8)	73.1 (15.9)	8.36 (0.74)	8.7 (6.1)	
Lu 2016 (41) Phase 3, double-blind, placebo-controlled 18 sites; Korea 12 sites; Taiwan	87	Ipragliflozin 50 mg	Metformin	No prior DPP-4 users	43 (49.4)	53.9 (11.3)	70.36 (14.75)	7.74 (0.78)	6.5 (5.7)	24
	83	Placebo			50 (60.2)	53.4 (11.3)	70.45 (12.44)	7.75 (0.71)	5.8 (4.2)	
NCT02577003 (47) Phase 3, double-blind, placebo-controlled trial	73	Ipragliflozin 50 mg QD + Sitagliptin 50 mg QD	Sitagliptin monotherapy QD	73 (100)	19 (26)	61.0 (9.1)	69.8 (11.7)	8.05 (0.83)	NR	24
	70	Placebo		70 (100)	17 (24.3)	60.0 (10.4)	70.1 (11.1)	7.99 (0.62)	NR	

Trial / Author year Study design Number of sites; country	Number of patients randomised	Randomised treatment	Background therapy	Prior DPP-4 monotherapy experienced, n (%)	Females, n (%)	Mean age, years (SD)	Mean baseline weight, kg (SD)	Mean baseline HbA1c, % (SD) [SE]	Mean baseline duration of diabetes, years (SD)	Treatment duration, weeks
NR; Japan	29	Liraglutide 1.8 mg QD	Metformin		10 (34)	53.7 (10.1)	77.67 (14.58)	8.08 (0.58)	8.5 (5.4)	
	15	Placebo	Metformin		5 (33)	52.5 (9.85)	72.71 (8.38)	8.05 (0.8)	8.7 (5.0)	
PIONEER-9 (49) Phase 2/3a, double-blind, placebo-controlled 16 sites; Japan	19	Oral semaglutide 3 mg	Biguanides; DPP-4; SGLT-2; α -GI, SU	5 (26)	6 (32)	57.4 (9.4)	72.2 (18.7)	8.5 (0.9)	6.8 (4.2)	52
	19	Oral semaglutide 7 mg		10 (53)	5 (26)	55.7 (11.6)	71.1 (10.7)	8.7 (1.2)	7.8 (6.7)	
	18	Oral semaglutide 14 mg		6 (33)	4 (22)	60.4 (10.6)	68 (13.8)	8 (1)	8.1 (8.2)	
	18	Liraglutide 0.9 mg QD		2 (11)	4 (22)	59.1 (12.5)	78.1 (19.4)	8.2 (1)	6.5 (4.4)	
	19	Placebo		7 (37)	4 (21)	61.3 (8.1)	68.8 (14.3)	8.4 (1.4)	8.1 (7.3)	
PIONEER-10 (48) Phase 3a, open-label, active-controlled 36 sites; Japan	131	Oral semaglutide 3 mg	SGLT-2; α -GI; SU; TZD; other OADs	No prior DPP-4 users	31 (24)	59 (10)	71.50 (16.00)	8.2 (0.9)	9.4 (6.3)	52
	132	Oral semaglutide 7 mg			42 (32)	58 (11)	72.70 (16.40)	8.3 (0.9)	9.3 (6.3)	
	130	Oral semaglutide 14 mg			30 (23)	57 (10)	72.60 (15.20)	8.4 (1)	9.1 (6.4)	
	65	Dulaglutide 0.75 mg QW			14 (22)	61 (9)	71.20 (14.30)	8.4 (0.9)	9.9 (6.3)	

Trial / Author year Study design Number of sites; country	Number of patients randomised	Randomised treatment	Background therapy	Prior DPP-4 monotherapy experienced, n (%)	Females, n (%)	Mean age, years (SD)	Mean baseline weight, kg (SD)	Mean baseline HbA1c, % (SD) [SE]	Mean baseline duration of diabetes, years (SD)	Treatment duration, weeks
Seino 2015 (50) Double-blind, placebo-controlled 46 sites; Japan	150	Luseogliflozin 2.5 mg QD	SU	No prior DPP-4 users	38 (25)	61.2 (8.4)	66.39 (11.48)	8.07 (0.85)	7.4 (5.6)	24
	71	Placebo			23 (32)	59.9 (10.5)	65.34 (10.57)	8.01 (0.73)	7.9 (6.6)	
SPOTLIGHT (51) Phase 3, double-blind, placebo-controlled 7 sites; Japan	97	Ipragliflozin 50 mg QD	Pioglitazone	No prior DPP-4 users	22 (22.7)	56.2 (10.22)	73.01 (13.17)	8.24 (0.67)	6.3 (4.7)	24
	54	Placebo			17 (31.5)	56.1 (11.91)	72.80 (15.83)	8.39 (0.64)	7.7 (5.3)	
Yang 2016 (42) Phase 3a, double-blind placebo-controlled 32 sites (25 in China, 5 in India and 2 in South Korea)	147	Dapagliflozin 5mg QD	Metformin	No prior DPP-4 users	80 (54.4)	53.1 (9.1)	70.80 (12.20)	8.09 (0.72)	4.2 (3.8)	24
	152	Dapagliflozin 10 mg QD			64 (42.1)	54.6 (9.5)	71.40 (12.00)	8.17 (0.84)	5.3 (4.6)	
	145	Placebo			59 (40.7)	53.5 (9.2)	70.90 (11.40)	8.13 (0.85)	5.3 (4.4)	
	70	Placebo			70 (100)	17 (24.3)	60.0 (10.4)	70.1 (11.1)	7.99 (0.62)	

Rows highlighted in grey show comparators of secondary interest that are not included in the network diagrams.

α -GI, α -glucosidase inhibitor; DPP-4, dipeptidyl peptidase-4 inhibitor; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; OAD, oral antidiabetic drug; SD, standard deviation; SE, standard error; SGLT-2, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor; SU, sulphonylurea; TZD, thiazolidinedione.

別添 G: NMA absolute treatment effect results

Table 7: Estimated treatment effects for continuous outcomes at 26 ± 2 weeks

Outcome	Treatment A		Treatment B		Treatment C		Treatment D		Treatment E	
	Mean	SD								
Outcome 1	1.2	0.5	1.5	0.6	1.8	0.7	2.1	0.8	2.4	0.9
Outcome 2	1.5	0.6	1.8	0.7	2.1	0.8	2.4	0.9	2.7	1.0
Outcome 3	1.8	0.7	2.1	0.8	2.4	0.9	2.7	1.0	3.0	1.1
Outcome 4	2.1	0.8	2.4	0.9	2.7	1.0	3.0	1.1	3.3	1.2
Outcome 5	2.4	0.9	2.7	1.0	3.0	1.1	3.3	1.2	3.6	1.3
Outcome 6	2.7	1.0	3.0	1.1	3.3	1.2	3.6	1.3	3.9	1.4
Outcome 7	3.0	1.1	3.3	1.2	3.6	1.3	3.9	1.4	4.2	1.5
Outcome 8	3.3	1.2	3.6	1.3	3.9	1.4	4.2	1.5	4.5	1.6
Outcome 9	3.6	1.3	3.9	1.4	4.2	1.5	4.5	1.6	4.8	1.7

[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Table 8: Estimated treatment effects for dichotomous outcomes at 26 ± 2 weeks

Outcome	Treatment		Control
	Relative Risk	95% CI	
Death	0.85	0.75 - 0.96	0.85
Stroke	0.85	0.75 - 0.96	0.85
Myocardial infarction	0.85	0.75 - 0.96	0.85
Heart failure	0.85	0.75 - 0.96	0.85
Angina pectoris	0.85	0.75 - 0.96	0.85
Arrhythmias	0.85	0.75 - 0.96	0.85
Other cardiovascular events	0.85	0.75 - 0.96	0.85
Adverse effects	0.85	0.75 - 0.96	0.85

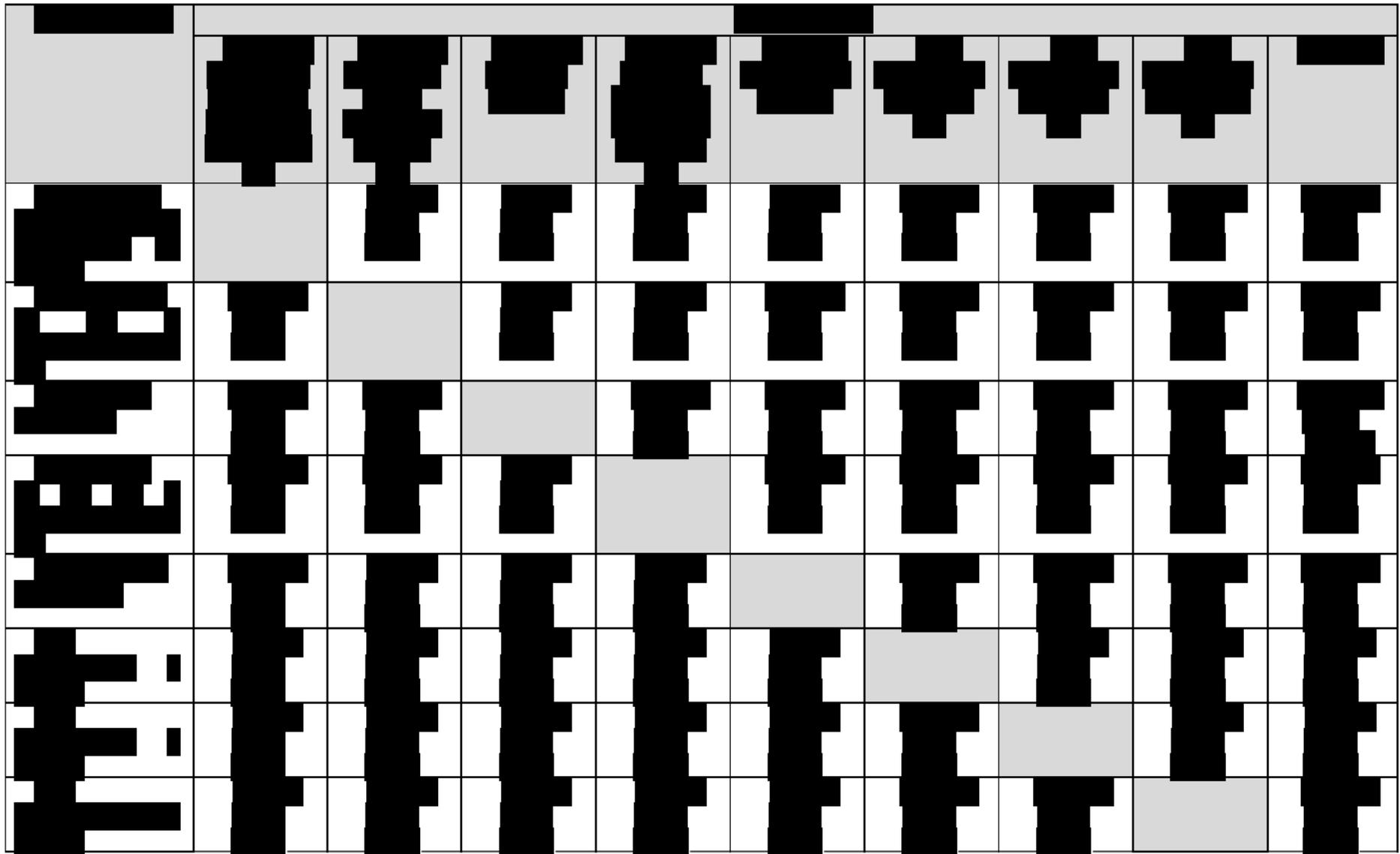
[Redacted text block]

別添 H: NMA treatment effect results matrices

Table 9: Matrix of NMA results for the CFB in HbA1c at 26 ± 2 weeks, RE model. Relative treatment difference: Treatment A (row) vs. treatment B (column), % (95% CrI)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									

Table 10: Matrix of NMA results for the CFB in weight at 26 ± 2 weeks, RE model. Relative treatment difference: Treatment A (row) vs. treatment B (column), % (95% CrI)



[Redacted text]

[Redacted text]

Table 13: Matrix of NMA results for the CFB in total cholesterol at 26 ± 2 weeks, RE model. Relative treatment difference: Treatment A (row) vs. treatment B (column), % (95% CrI)

[REDACTED]						
[REDACTED]						
[REDACTED]						

Table 14: Matrix of NMA results for patients achieving HbA1c<7% at 26 ± 2 weeks, FE model. Relative odds ratio: Treatment A (row) vs. treatment B (column), % (95% CrI)

別添 I: NMA sensitivity analyses

Sensitivity analysis to include East Asian population studies (Han 2018, Lu 2016, Yang 2016)

Three East Asian trials were included in a sensitivity analysis to explore the impact of including these studies in addition to the Japanese patient studies for each outcome (40-42). With this, additional potential treatment comparisons could be made, particularly with the inclusion of Yang 2016 (42), which was the only study informing dapagliflozin treatment nodes.

Change from baseline in HbA_{1c} at 26±2 weeks



Figure 1: [Redacted]



[REDACTED]

Table 15: [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

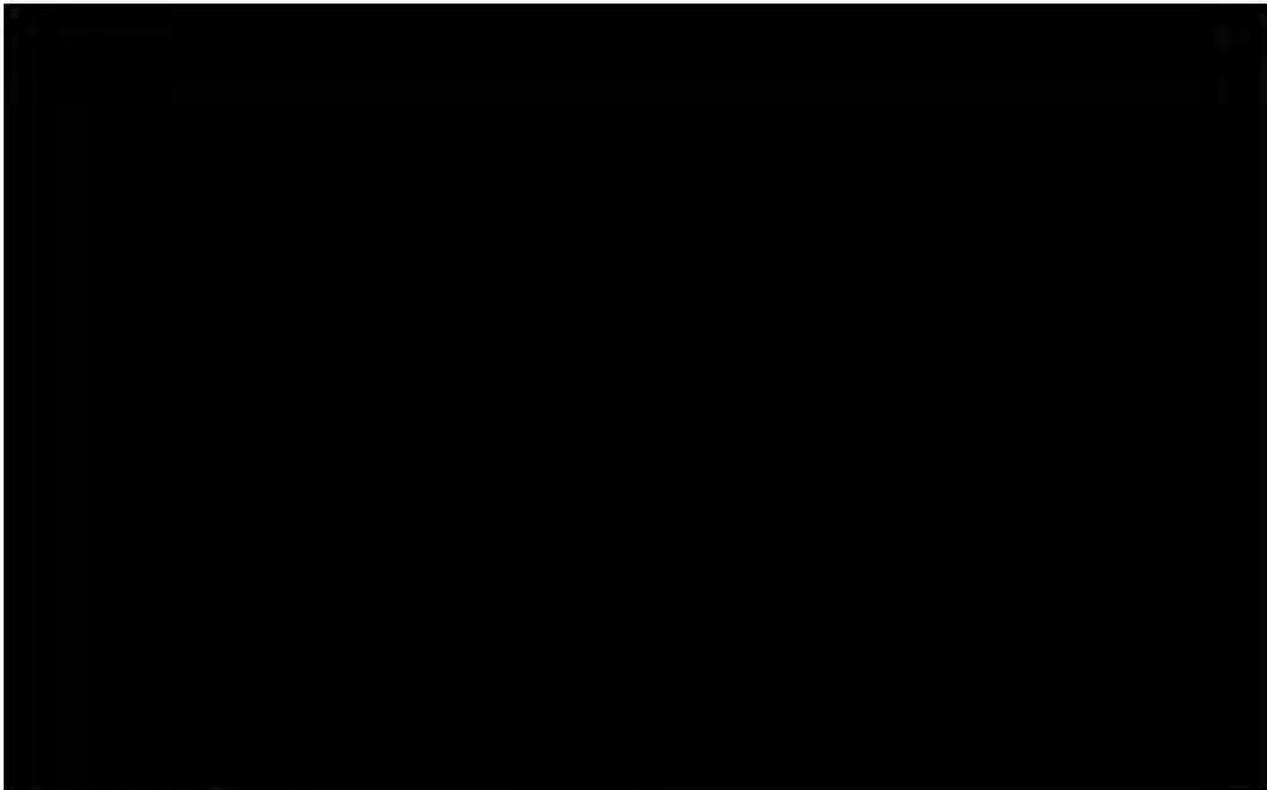


Figure 2: [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Change from baseline in weight at 26 ± 2 weeks

[Redacted]

Table 16: [REDACTED]

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

[REDACTED]

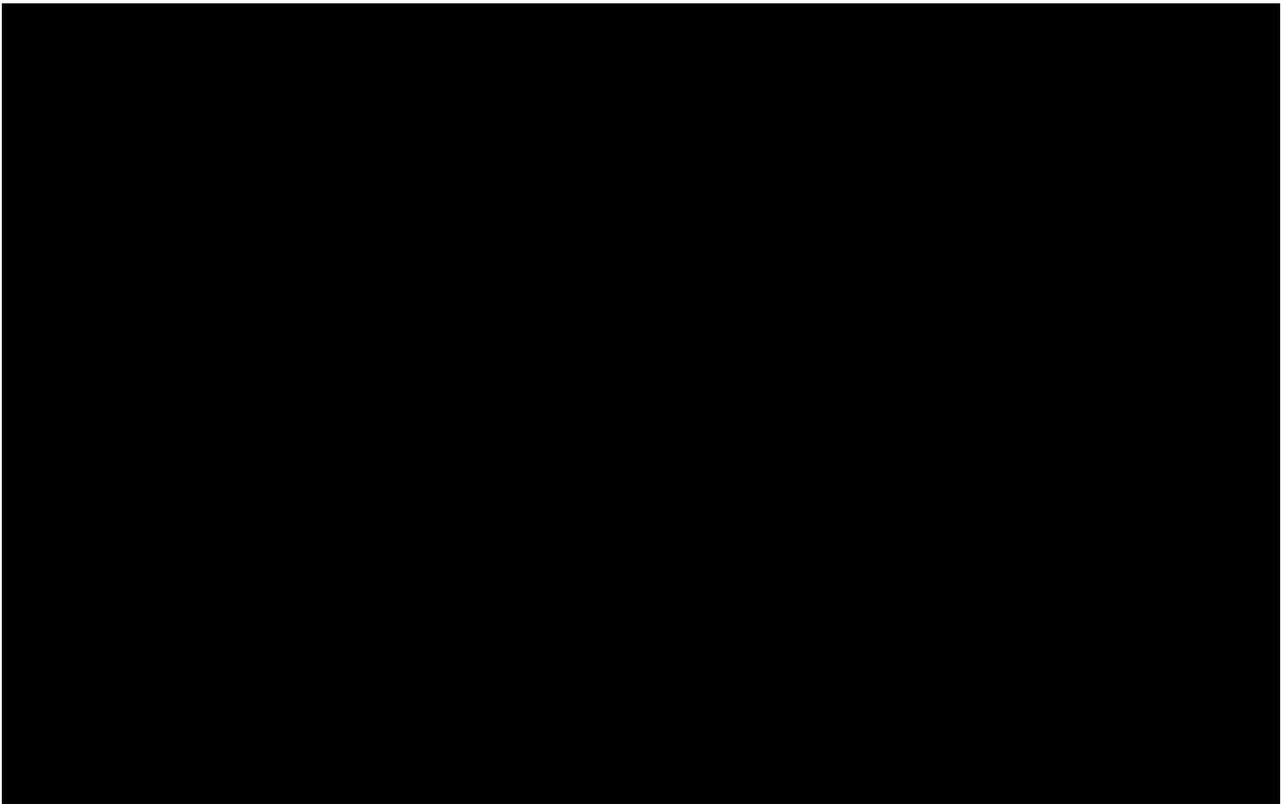


Figure 3: [Redacted]



Change from baseline in SBP at 26 ± 2 weeks





Figure 4: [Redacted]



Table 17: [Redacted]

[Redacted text block]

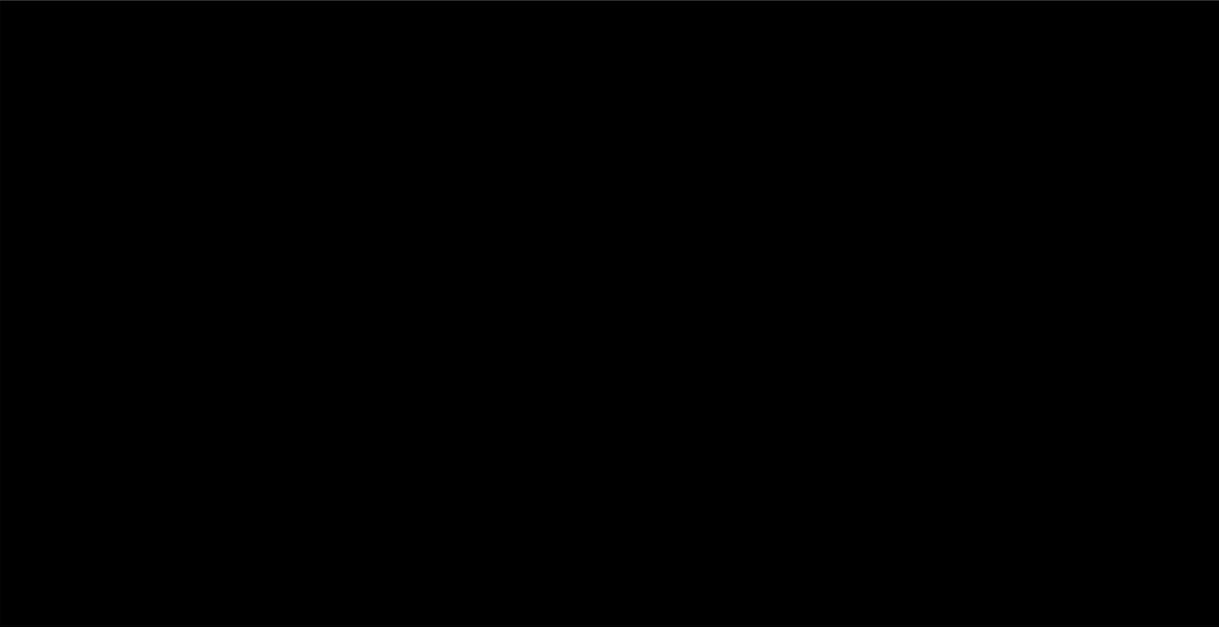


Figure 6: [Redacted text]

[Redacted text block]

Table 18: [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

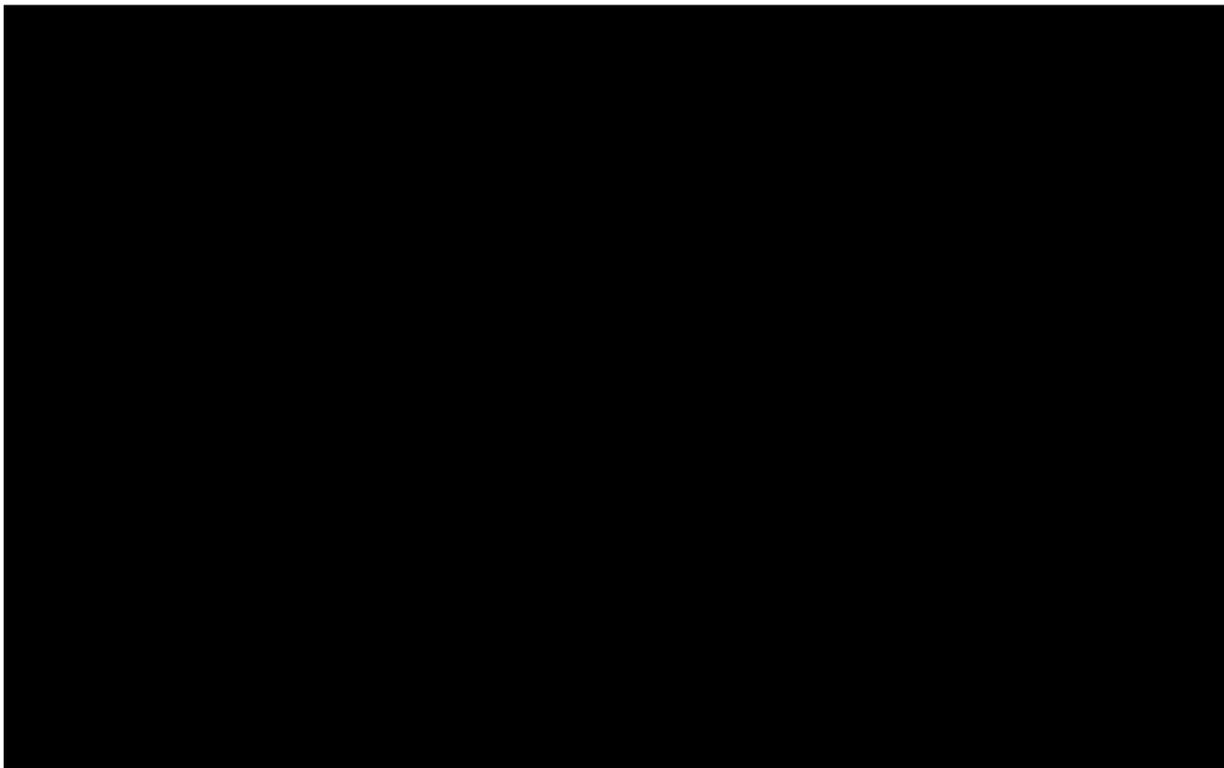


Figure 7: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Change from baseline in total cholesterol at 26 ± 2 weeks

[REDACTED]

Table 19: [REDACTED]

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

[REDACTED]

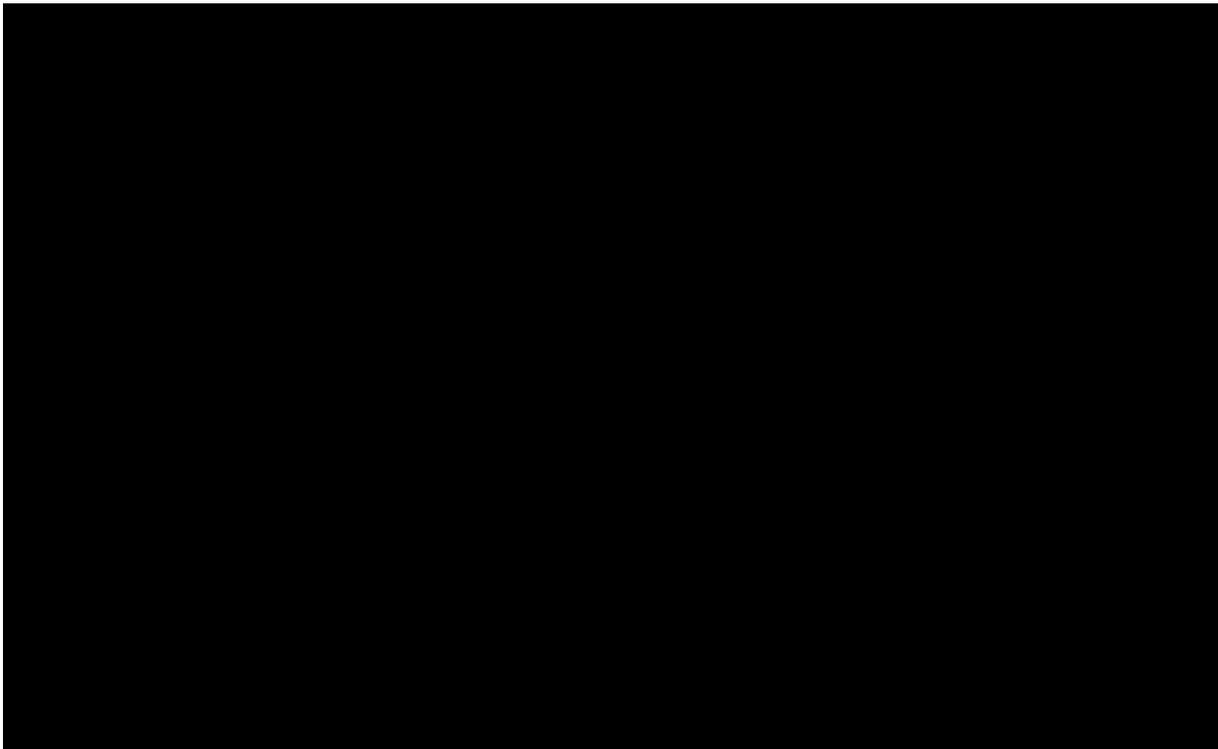
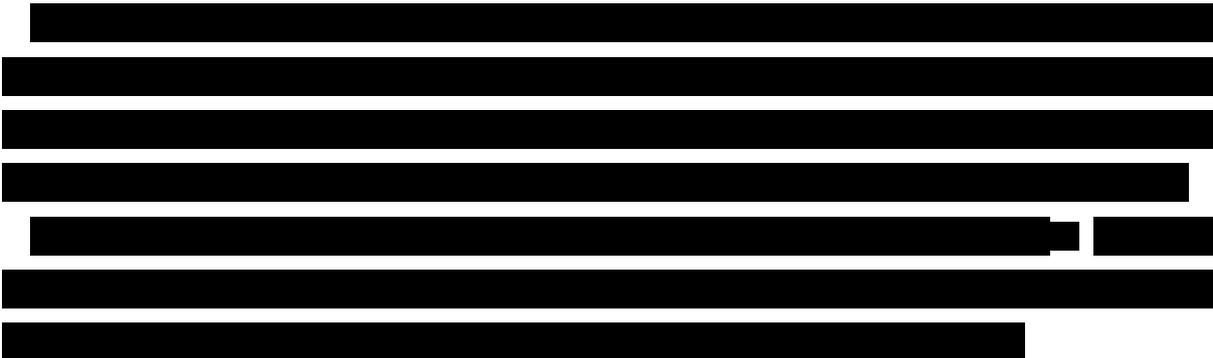


Figure 8: [Redacted]



Proportion of patients achieving a HbA_{1c} level <7%



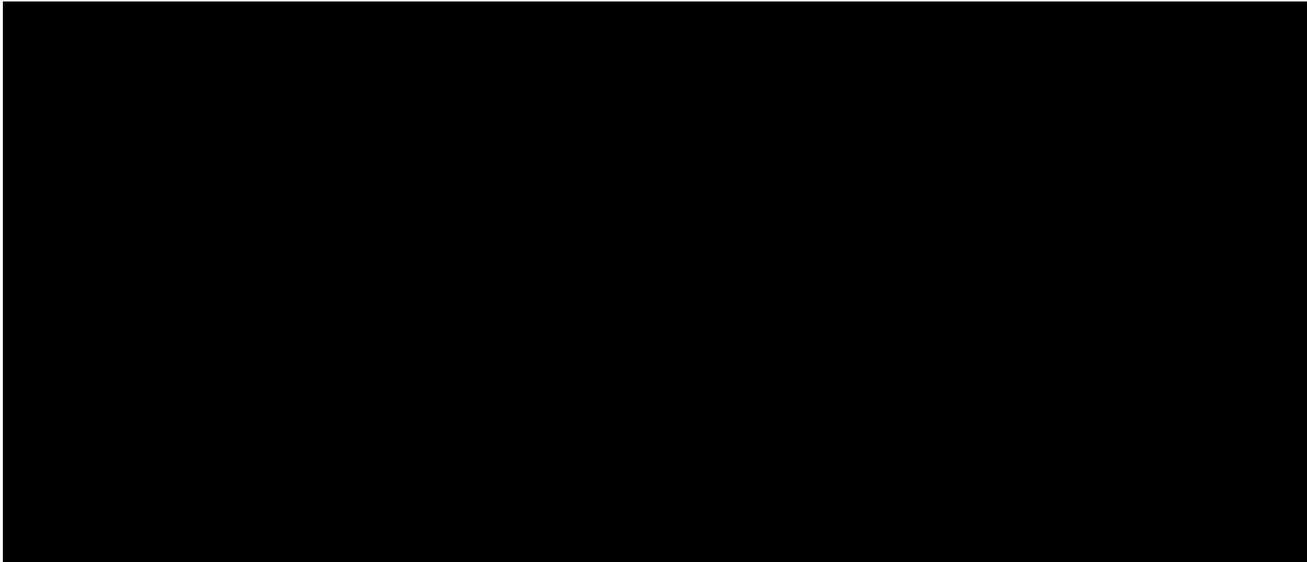


Figure 9: [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Table 20: [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

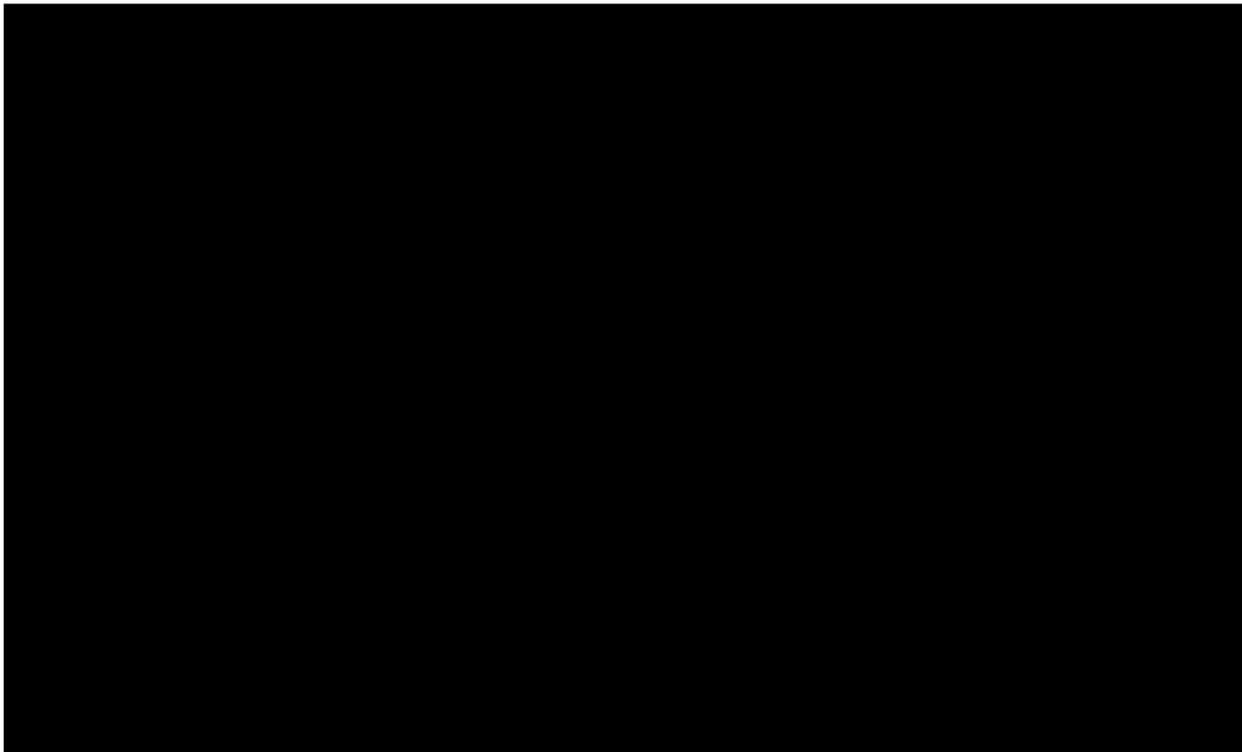


Figure 10: [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Proportion of patients achieving a HbA_{1c} level ≤6.5%

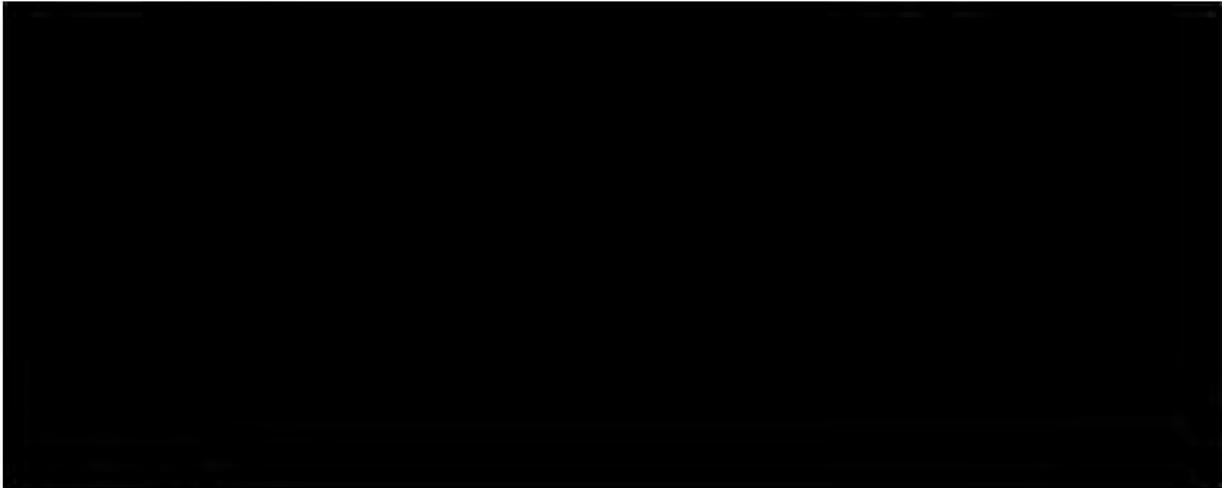
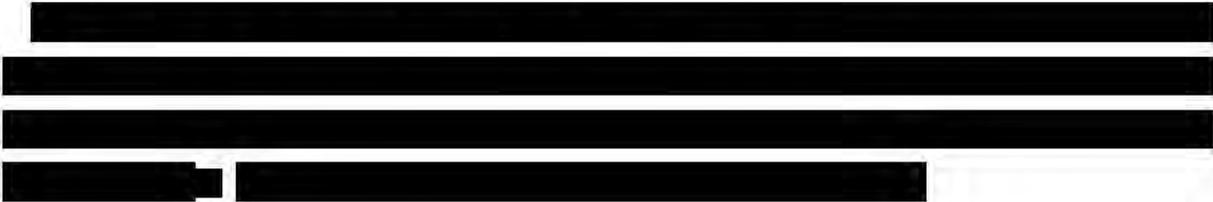


Figure 11: [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Table 21: [Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]										
[REDACTED]										
[REDACTED]										

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Table 24:

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Table 25:

[Redacted Title]									
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]											
[REDACTED]											
[REDACTED]											

Table 26:

The table structure consists of 7 columns and 6 rows. The first column is mostly white with a black redaction bar at the top. The remaining six columns are filled with black redaction bars in a grid pattern. Some cells in the second, fourth, and sixth columns have light gray shading. The table is bordered by a thick black line on the top and bottom.

Table 27: [REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

Table 28:

	[Redacted]										
[Redacted]											
[Redacted]											
[Redacted]											

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

別添 J: NMA statistical methods

Continuous outcomes

Continuous outcomes were modelled in terms of the mean change in the outcome of interest from baseline, whereby it is assumed that the mean changes from baseline in trials follow a normal distribution. As outcomes are reported inconsistently across trials, certain assumptions may have been made so that the data can be transformed into an appropriate format for analysis. For example, change in HbA_{1c} may be reported as change from baseline per treatment (arm-level data), change from baseline vs. a reference treatment (study-level data), or as baseline and endpoint values.

The following hierarchy was pre-specified for the selection of data for analyses:

1. Change from baseline and measure of uncertainty (arm-level data)
2. Baseline and endpoint value (allowing arm-level data to be calculated).
3. Study level data.

In practise, most studies reported change from baseline and those that did not, only reported one of baseline and endpoint or study-level data.

The following steps were taken so that the networks were as inclusive as possible:

- Where only mean and endpoint values were reported for each treatment arm, a subtraction was performed to derive the change value
- Where measures of uncertainty associated with mean change from baseline were not reported for each treatment arm, this quantity was computed using techniques described in the Cochrane methods manual and NICE TSDs (22).
- Where a study reported variance for both baseline and follow-up, but the variance for the change from baseline was missing, this was calculated using the baseline and follow-up data as per the formula in the NICE TSD2 (22), applying a within-patient correlation of 0.5 (considered conservative) (22, 53).
$$SD_{CFB} = \sqrt{(SD_{BL}^2 + SD_{FU}^2 - (2 * 0.5 * SD_{BL} * SD_{FU}))}$$
- Where SD is the standard deviation at baseline (BL) and follow-up (FU).
-

Normal likelihood identity link model

Based on arm-level data

The most common method for the analysis of continuous outcomes which are measured at baseline and at a pre-specified follow-up point is to base the analysis on

the mean change from baseline for each patient and a measure of uncertainty.

A normal distribution for the mean change from baseline in arm k in trial i, y_{ik}^{Δ} with change variance V_{ik}^{Δ} is assumed, such that:

$$y_{ik}^{\Delta} \sim N(\theta_{ik}, V_{ik}^{\Delta}) \quad (1)$$

The parameter of interest is the mean θ_{ik} which is unconstrained on the real line. An identity link is used and therefore the linear predictor is such that:

$$\theta_{ik} = \mu_i + \delta_{ijk} \quad (2)$$

Where μ_i is the trial specific baseline effects in trial i and δ_{ijk} are the trial-specific treatment effect of treatment in arm k relative to control treatment in arm j.

Study level effect sizes are considered exchangeable across comparisons, i.e.:

$$\delta_{ijk} \sim N(d_{jk}, \sigma^2) \quad (3)$$

where d_{jk} is the NMA estimate of the effect size for intervention j relative to intervention k. In the consistency model:

$$d_{jk} = d_{tk} - d_{tj} \quad (4)$$

where t denotes another arbitrary intervention in the model. For multi-arm trials, as there is more than one study level effect size, correlations are incorporated using a multi-arm trial correction and the δ_{ijk} are assumed to come from a multivariate normal distribution with co-variances of $\frac{\sigma^2}{2}$. In the RE model, study level effect sizes are considered exchangeable across comparisons and the trial-specific treatment effects come from a common distribution (as per equation 3). The FE model is a special case of the model described in equation 3, with $\sigma^2 = 0$. This assumes homogeneity of the underlying true treatment effects.

Based on study-level data

In instances where trial-based summary measures of treatment effect are available (mean treatment differences) it is possible to assume a normal distribution for the continuous measure of treatment effect of arm k relative to arm 1 in trial i, y_{ik} , with variance V_{ik} :

$$y_{ik} \sim N(\theta_{ik}, V_{ik}) \quad (5)$$

As no trial specific effects of the baseline/control treatment can be estimated the linear predictor is reduced to:

$$\theta_{ik} = \delta_{ijk} \quad (6)$$

The intervention specific effect size is assumed to come from a RE distribution as per the previous models outlined above.

Shared parameter model

For continuous outcomes for which trials report results in different formats (i.e. both arm-level data and study-level data are reported), shared parameter models allow the user to generate a single coherent synthesis (22). As data imputed into the analyses for weight and SBP were a mix of arm-level and study-level data, the analysis of these continuous outcomes was performed using a shared parameter model; the shared parameter model is essentially written as a combination of the arm-level and study-level data models (described above).

Prior distributions

In all analyses, vague priors were used as recommended by NICE (22); the use of informative priors for relative effect measures require special justification. NICE also suggest that it is standard practice to set vague priors for the between-trial variances. The prior represents the prior probability distribution; a vague prior contains no information about the parameters of interest. Vague priors are used for the study specific treatment effect μ_i and treatment effect sizes relative to treatment 1 (d_{1k}) in the form of a normal distribution with a mean of 1 and variance of 100^2 as recommended by Dias et al, 2011 (22). Random effects models used the vague priors in the form of a uniformly distributed prior between 0 and 5 for the between trial SD (σ) as recommended by Dias et al, 2011 (22).

Dichotomous outcomes

Several outcomes of interest are reported as the number of patients (or percentage of patients) achieving the outcome of interest. Where percentages of patients achieving an outcome are reported, the absolute number of patients achieving the outcome will be calculated.

The most appropriate generalised linear modelling approach for the dichotomous outcomes of interest is the binomial likelihood, logit link. This model assumes all patients who report an outcome do so by a specific follow-up time and that further follow-up would make no difference to the relative treatment effect. This model is appropriate because all the trials report data between 24 and 26 weeks, the evidence networks therefore relate to data at a single time point in the network (26 ± 2 weeks) and each of the dichotomous efficacy outcomes in this project are related to single event outcomes.

This approach is consistent with previously published NMAs in T2D for dichotomous outcomes (54-56).

Binomial likelihood logit model

The network Binomial logit model is constructed as follows: assuming an evidence network with I studies ($i=1, \dots, I$), J interventions ($j=1, \dots, J$) and a_i treatments in each study; the likelihood of the data is:

$$r_{ik} \sim \text{binomial}(p_{ik}, n_{ik}) \quad (7)$$

where r_{ik} , p_{ik} and n_{ik} denote the number of events, probability of the event, and number randomised in arm k of study i , respectively, and $k \leq a_i$.

A logit link function is used to link the probability of an event in a given arm of a study, $p_{i,k}$, the study specific effect (i.e. the intercept), μ_i and the study level, intervention specific effect size δ_{ijk} :

$$\text{logit}(p_{ik}) = \mu_i + \delta_{ijk} \quad (8)$$

Study level effect sizes are considered exchangeable across comparisons, i.e.:

$$\delta_{ijk} \sim N(d_{jk}, \sigma^2) \quad (9)$$

where d_{jk} is the NMA estimate of the effect size for intervention j relative to intervention k . In the consistency model:

$$d_{jk} = d_{tk} - d_{tj} \quad (10)$$

where t denotes another arbitrary intervention in the model. For multi-arm trials, as there is more than one study level effect size, correlations are incorporated using a multi-arm trial correction and the δ_{ijk} are assumed to come from a multivariate normal distribution with co-variances of $\frac{\sigma^2}{2}$. In the RE model, study level effect sizes are considered exchangeable across comparisons and the trial-specific treatment effects come from a common distribution (as per equation 7). The FE model is a special case of the model described in equation 7, with $\sigma^2 = 0$. This assumes homogeneity of the underlying true treatment effects.

Prior distributions

In all analyses, vague priors were used as recommended by NICE (22); the use of informative priors for relative effect measures require special justification. NICE also suggest that it is standard practice to set vague priors for the between-trial variances. The prior represents the prior probability distribution; a vague prior contains no information about the parameters of interest. Vague priors are used for the study specific treatment effect μ_i and treatment effect sizes relative to treatment 1 (d_{1k}) in

the form of a normal distribution with a mean of 1 and variance of 100^2 as recommended by Dias et al, 2011 (22). Random effects models used the vague priors in the form of a uniformly distributed prior between 0 and 5 for the between trial SD (σ) as recommended by Dias et al, 2011 (22).

Fixed vs. random effects

In fixed effects (FE) meta-analyses, it is assumed that treatment effects can be estimated directly from the trial data, while in random effects (RE) meta-analysis it is assumed that the treatment effects are drawn from a common distribution with a variance parameter equal to the between-studies variance, or heterogeneity.

A RE model is more complex than an FE model as it requires more parameters, and therefore the added flexibility means it will usually provide a better fit to the data. However, as with all statistical modelling, it is important to find a trade-off between improved fit and added complexity in order to make meaningful inferences. A more complex model should only be preferred if it provides an improvement in model fit substantial enough to justify its added complexity.

Note that where there is little information because there are too few studies or if the studies are small, a RE model will provide poor estimates of the distribution of intervention effects. This is because the estimate of the between-studies variance (τ^2) will have poor precision; therefore, there will not be sufficient information to apply the RE model correctly (88). Both FE and RE models were conducted in the base case analyses.

Measures of model complexity and fit

Model fit was measured by assessment of posterior residual deviance and between study heterogeneity (RE models only). It may be the case that analyses are underpowered to estimate the between study heterogeneity. Models are judged to be of reasonable fit where the average residual deviance (i.e. residual deviance divided by number of data points) is close to 1. Model comparisons (FE vs. RE; adjusted vs. unadjusted) were based on comparing the above, in addition to the model results and the DIC (22). Note that residual deviance is an absolute measure and DIC is a relative measure. In general, a model is favoured if it has a lower DIC (5–10 points are considered important) and a posterior residual deviance close to the number of data points.

別添 K: NMA technical resources

Several resources are utilised during the meta-analyses to ensure that the analyses are fit for purpose and health technology appraisal (HTA) compliant. The following resources offer guidance on specific issues (such as model fit, zero events, missing data):

- ISPOR (21)
- NICE DSU TSDs for evidence synthesis (22-24)
- The Cochrane Handbook (53)

Statistical software

The NMA analyses use a Bayesian approach which involves the formal combination of a prior probability distribution that reflects a prior belief of the possible values of the pooled relative effects, with a likelihood distribution of the pooled effect based on the observed data in the different studies to obtain a posterior distribution of the pooled relative effect. The NMA was implemented using the software package WinBUGS. All statistical models were fitted by adapting code written by the NICE DSU for their evidence synthesis series:

- Normal likelihood, identity link
- Binomial likelihood, logit link

Both RE and FE models were run, and model fit has been reported so the most robust model results could be identified. Three Markov Monte-Carlo chains were used, starting from different initial values of selected unknown parameters. Convergence for all models was assessed by analysing history and density plots, and Brooks-Gelman-Rubin diagnostic plots (88). In addition, autocorrelation plots were assessed to detect the presence of auto-correlation in the chains. A burn-in of 50,000 calculations was conducted, following which, model convergence inferences were made from data obtained by sampling for a further 10,000 iterations.

Bucher analysis

For the analysis of proportion of patients achieving a target of $HbA_{1c} \leq 6.5\%$, the combination of zero events for patients in the placebo arm of PIONEER 9 and very few data from other trials, made it necessary to conduct a Bucher analysis as neither the FE nor RE Bayesian NMA models converged.

The Bucher method is a conventional method for making an indirect treatment comparison that preserves randomisation (89). The method allows estimation of the relative treatment effect of B and C to be calculated according to the results of their direct comparisons (aggregate data) with a common intervention – treatment A. Given data for a trial comparing treatment A and B and another trial comparing treatment A and C, then if

- d_{ab} , d_{ac} and d_{bc} denote estimates of mean treatment differences for A vs B, A vs C and B vs C, respectively (i.e. d represents difference in ln ORs)
- s_{ab} , s_{ac} and s_{bc} denote standard errors of the estimates of the mean differences for A vs B, A vs C and B vs C respectively

All calculations can be carried out on the ln scale for ORs and we can calculate the estimate of the mean ln OR, for B vs C using the information for the trials comparing A to B and A to C, as:

$$d_{bc} = d_{ab} - d_{ac}$$

Since d_{ab} and d_{ac} are estimated from different studies, they are statistically independent and hence the standard error for the comparison between treatments B and C is given by:

$$s_{bc}^2 = s_{ab}^2 + s_{ac}^2$$

Note that the uncertainty estimates associated with the two direct comparisons are added together to calculate the variance of the indirect comparison, showing that there is inherently more uncertainty associated with an indirect comparison than a direct comparison.

The Bucher indirect comparison was calculated in Microsoft Excel. Mean ORs with associated 95% confidence intervals (CIs) have been calculated.

Zero events

In order to calculate the study level odds ratios (ORs) using a frequentist approach, a continuity correction was added in order to obtain non-infinite estimates of treatment effects and non-infinite variance (53). That is, for the PIONEER 9 data in which a zero observation was reported for HbA1c $\leq 6.5\%$ (i.e. no patients had the event), a continuity correction of 0.5 was added to each cell of the study outcome results table within that study in order to calculate the study level relative risk (22, 53).

別添 L: Interpretation of NMA results

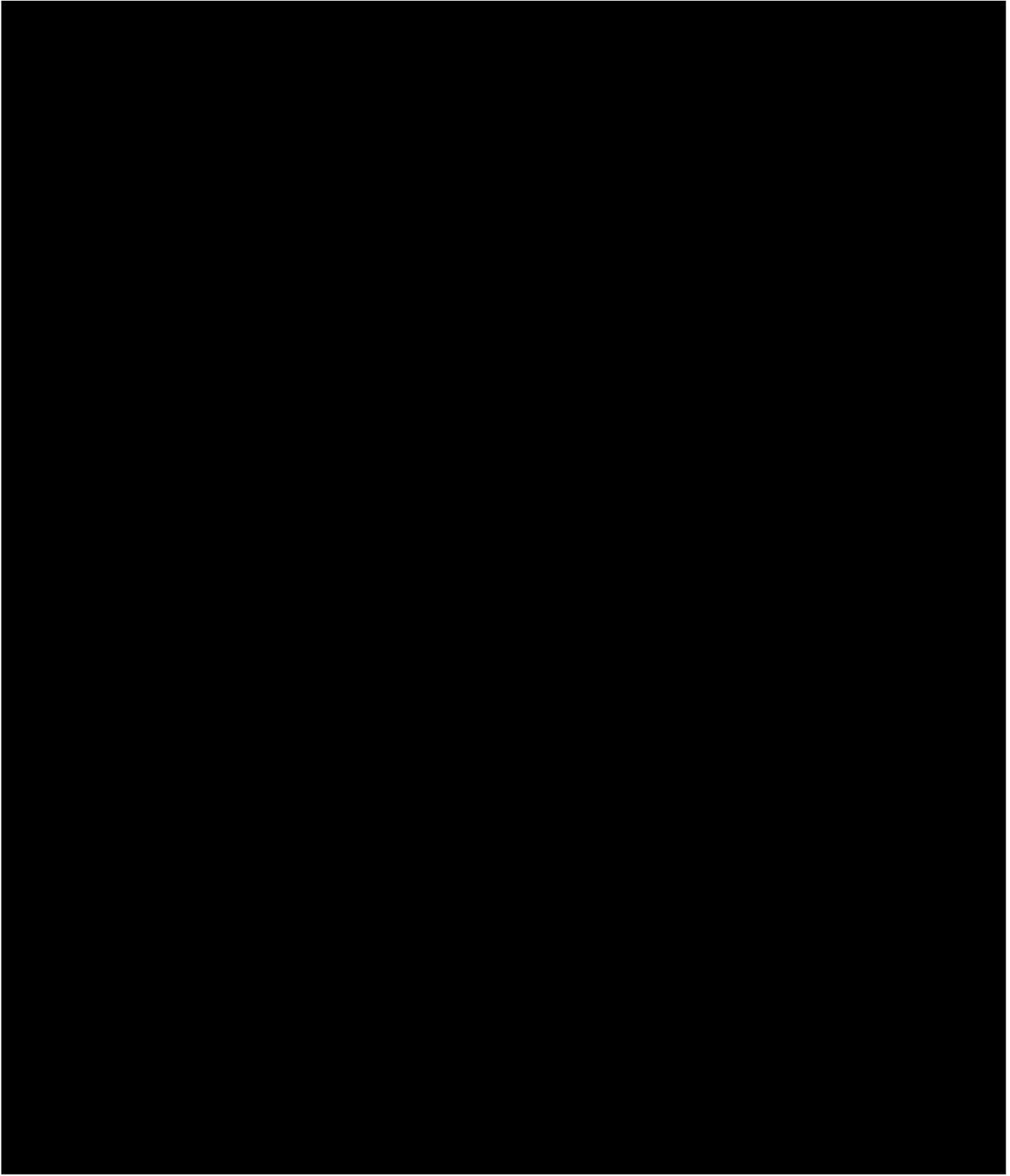
Estimates of treatment effect and credible intervals

The results are presented as both mean (SD) and median relative treatment differences or ORs and an associated 95% credible interval (CrI). For continuous outcomes of interest, a treatment which offers a greater mean reduction from baseline is favoured – for example a reduction in HbA_{1c} (%), SBP (mmHg), weight (kg), TC (mmol/L), or an increase in HDL (mmol/L). For dichotomous outcomes, a treatment which offers an increase in the OR is favoured – for example, higher odds for achieving a HbA_{1c} level <7% or achieving a HbA_{1c} level ≤6.5%.

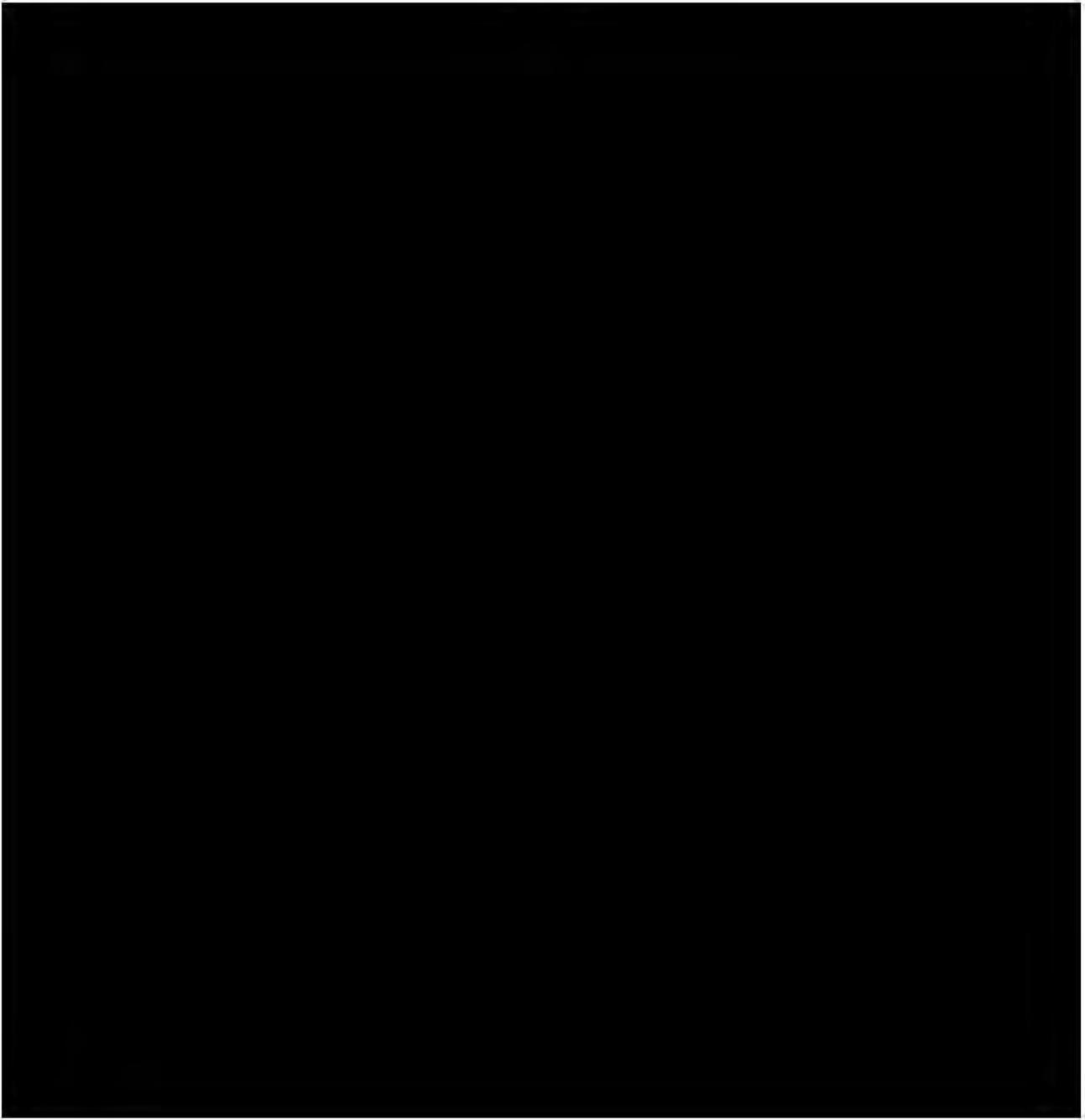
Credible intervals are the Bayesian equivalent of frequentist CIs. The Bayesian CrI is a more intuitive interval than the CI, which if the 95% CrI is given, means that there is a 95% probability that the true value does lie within the calculated interval. In Bayesian statistics, it is considered that differences exist only where the CrI does not include the null value for treatment differences or one for ORs. In specific comparisons, oral semaglutide may achieve a numerical reduction/increase against a comparator, but unless the CrI excludes the null value (for treatment differences) or one (for ORs) it was assumed that there was no significant difference.

別添 M: Calculation of cost-effectiveness

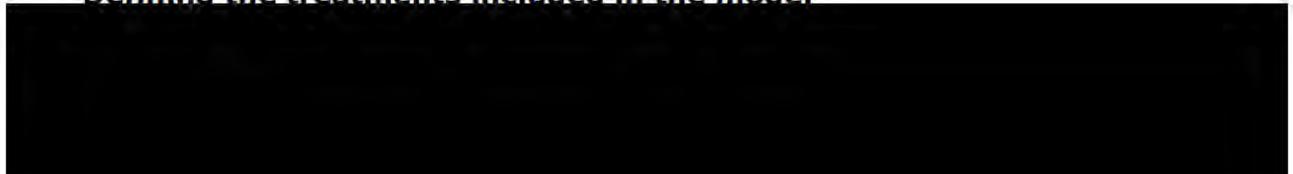
Model user guide and technical report



Reset



Defining the treatments included in the model





Model overview

Modelling approach

The cost-effectiveness model (CEM) is designed to provide the user with full flexibility, with most parameters defined by the user on the “Treatment settings and results” sheet. Analyses are conducted from the perspective of the Japanese health care system (indirect costs are not considered). A time horizon of up to 40 years can be modelled and the user can specify the discount rates by changing the value on the “Treatment settings” sheet (Figure 16). The choice of discount rates affect the value of future costs and health effects, and should be set according to national guidelines, which is recommended to be 2% in Japan as per the guideline on economic evaluation by Shiroiwa et al, 2017 (90).

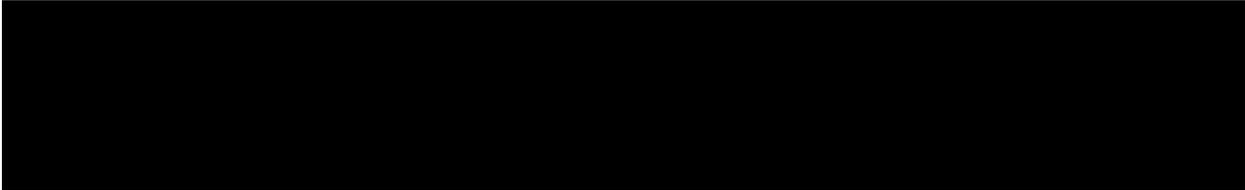
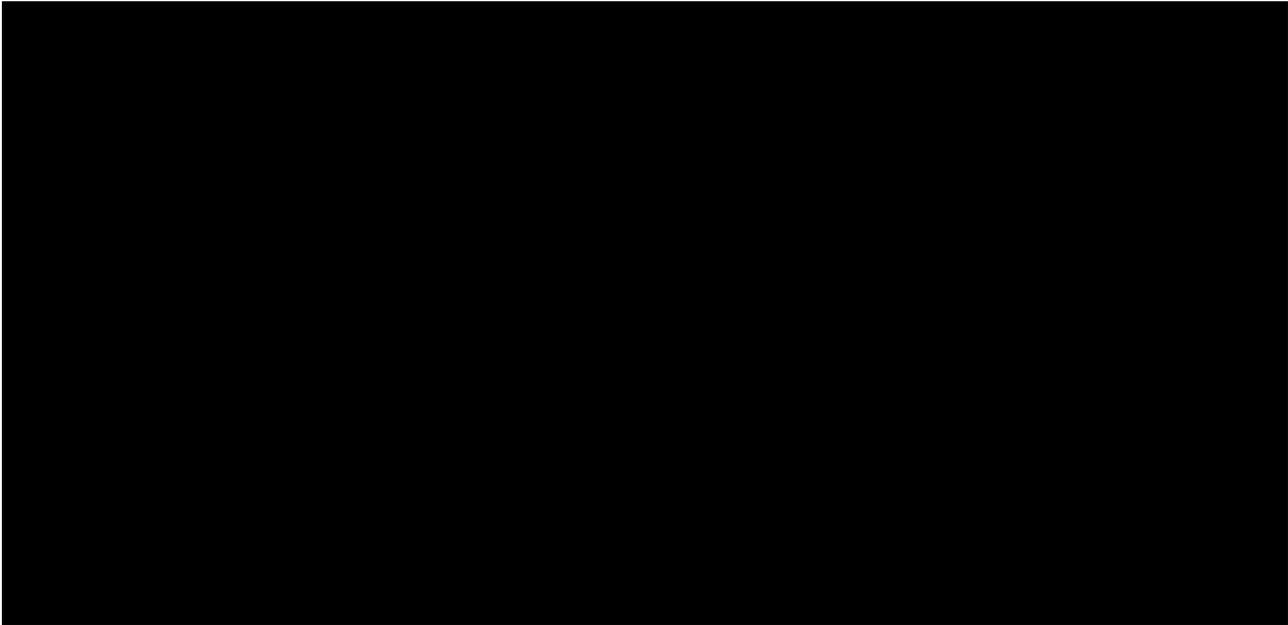
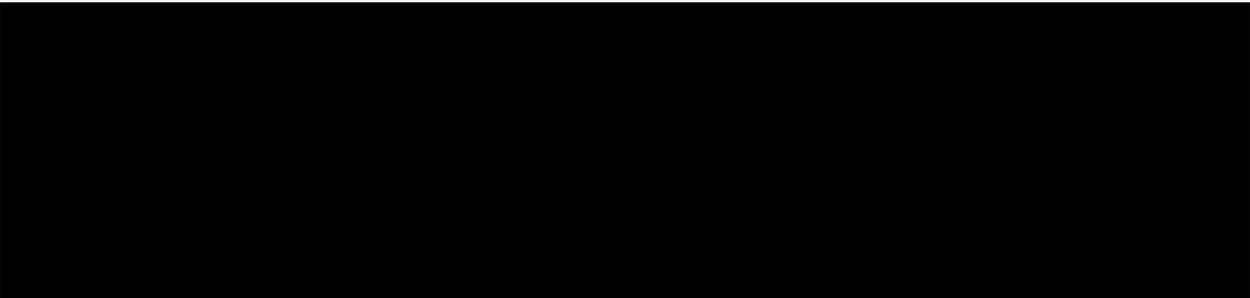
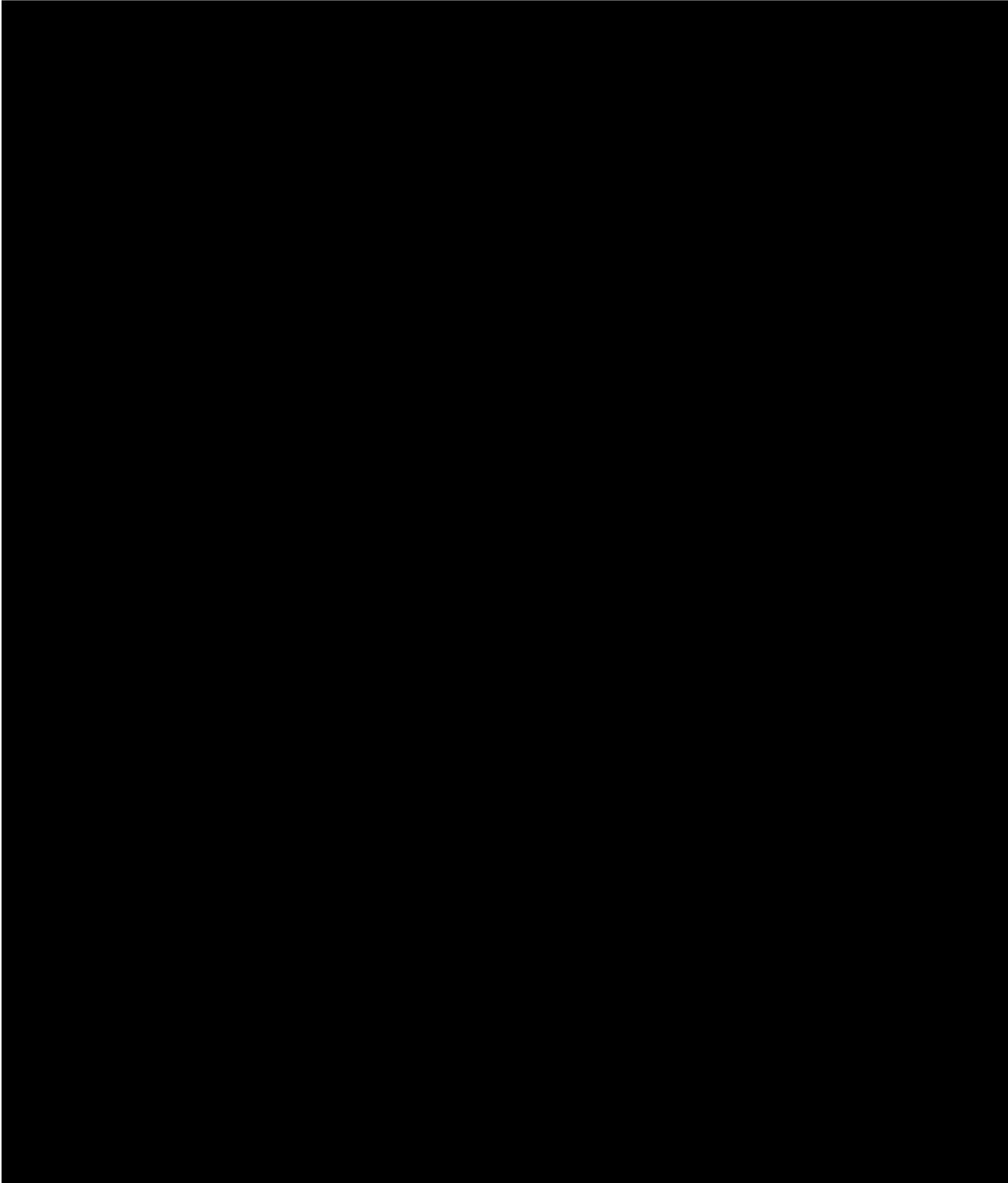
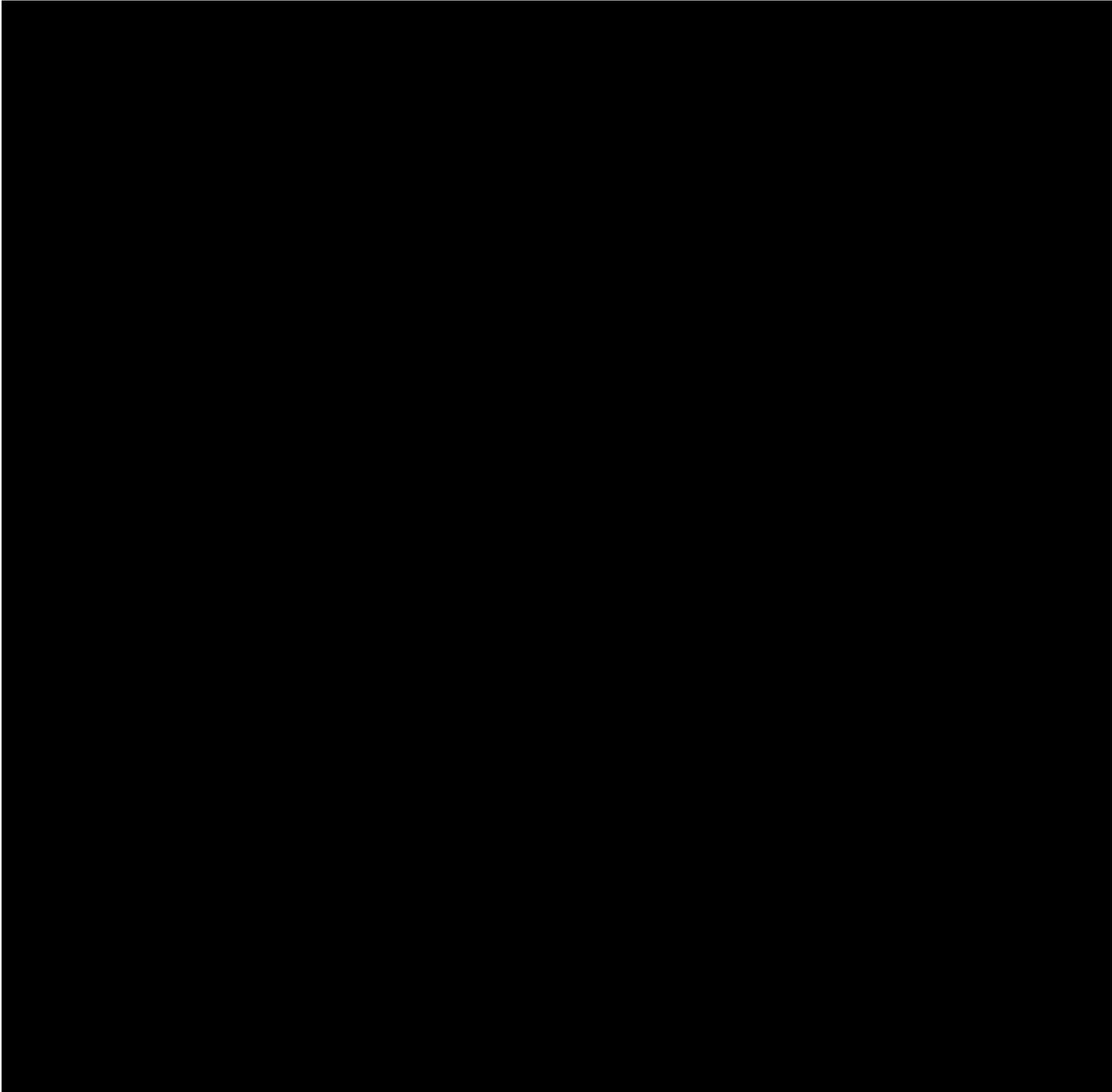


Figure 16: Model settings

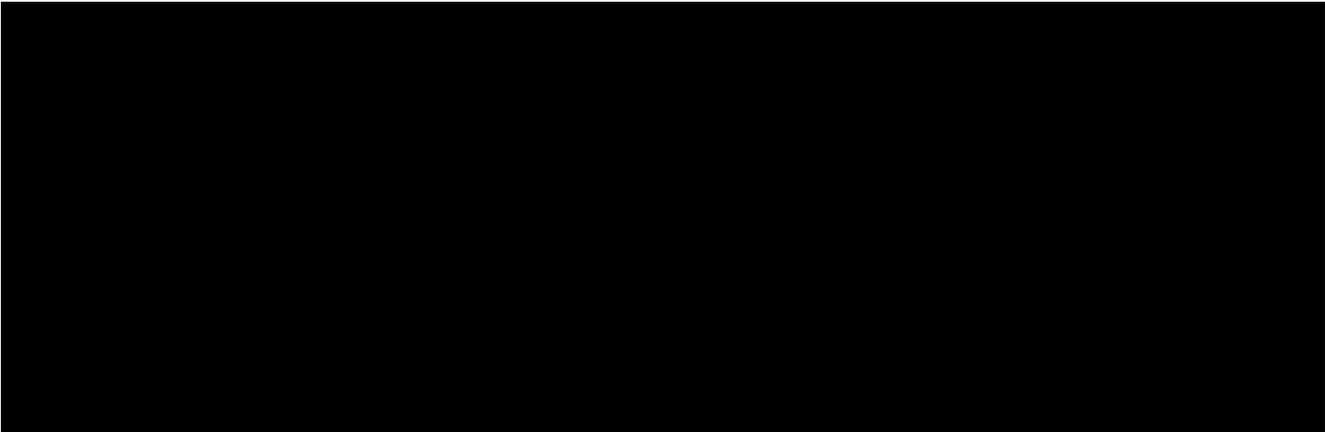
Description of the cost-effectiveness model

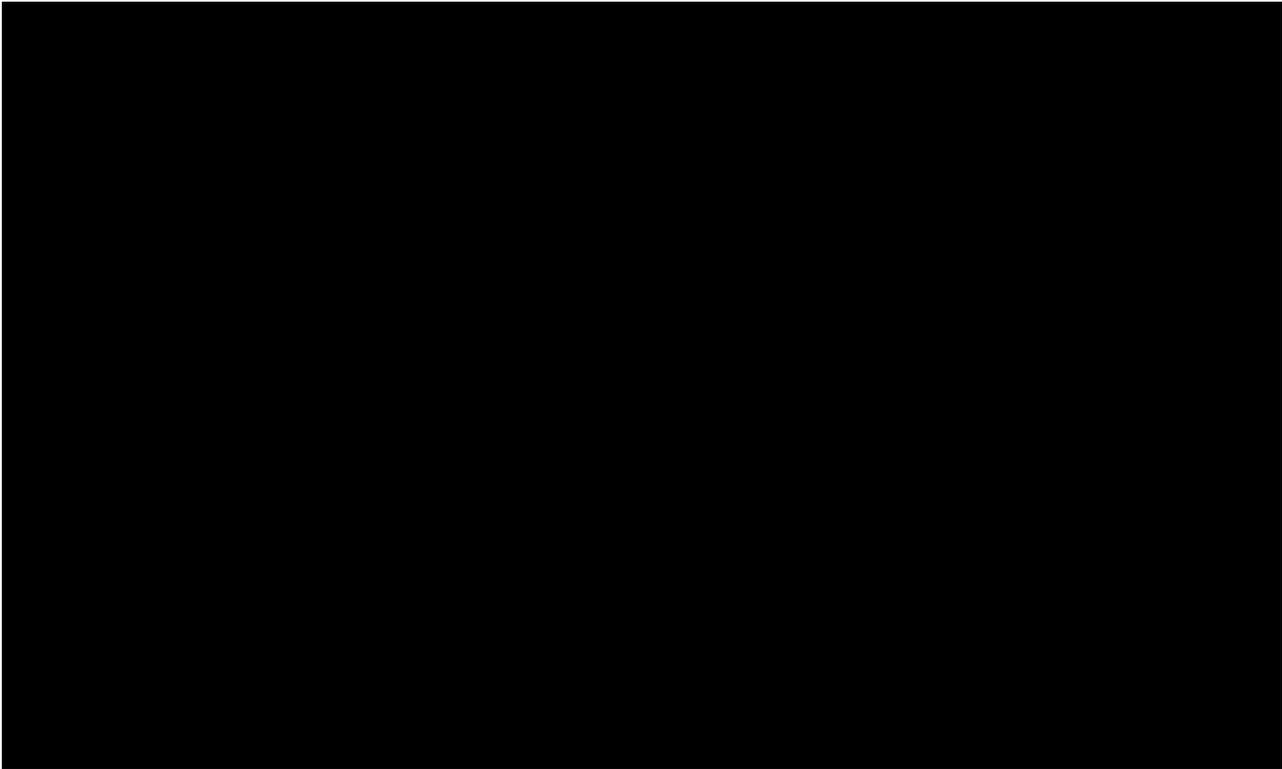




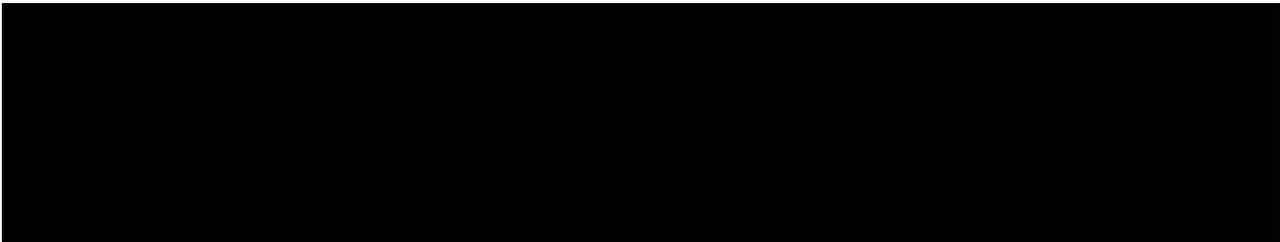


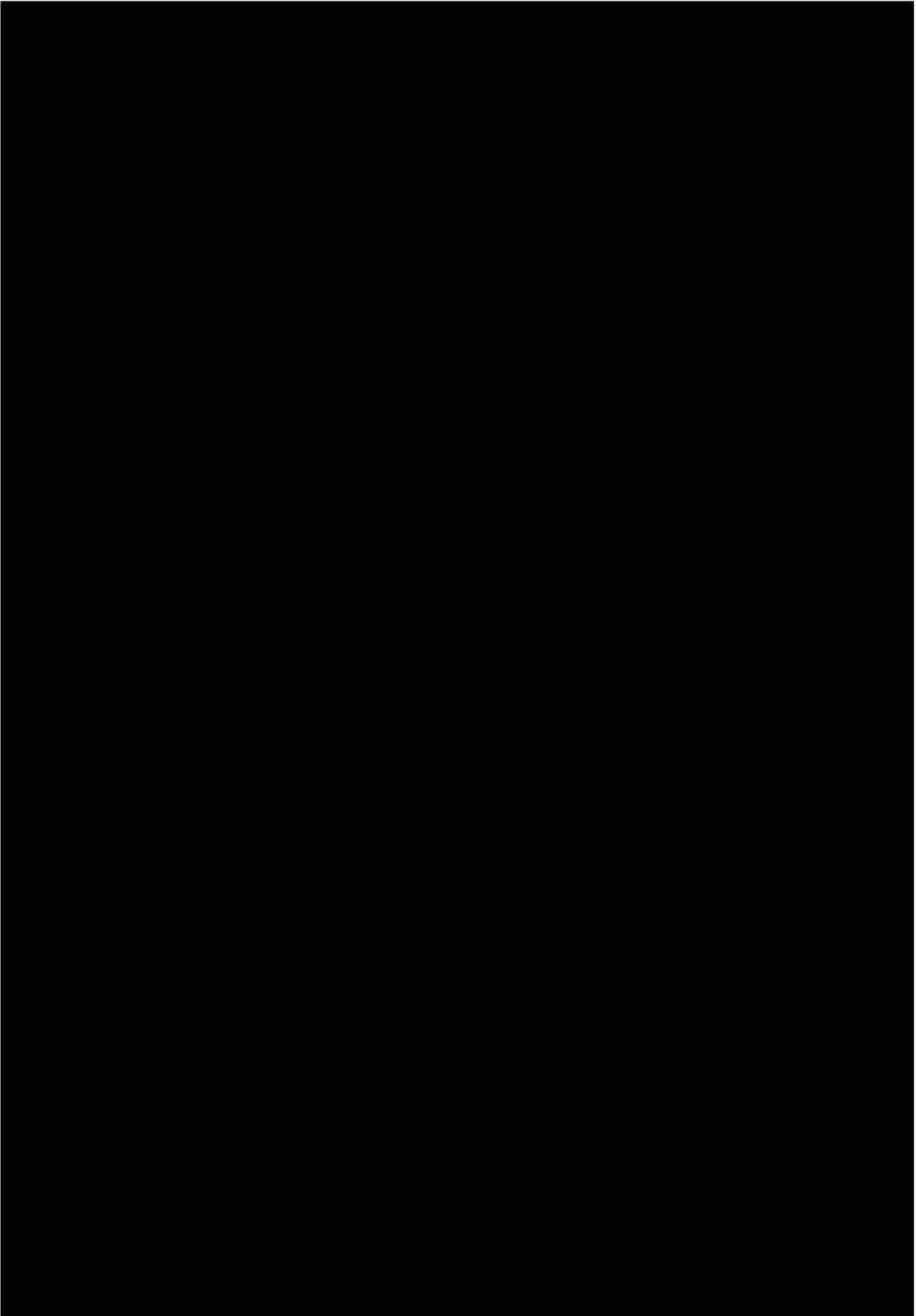
Data used in the model

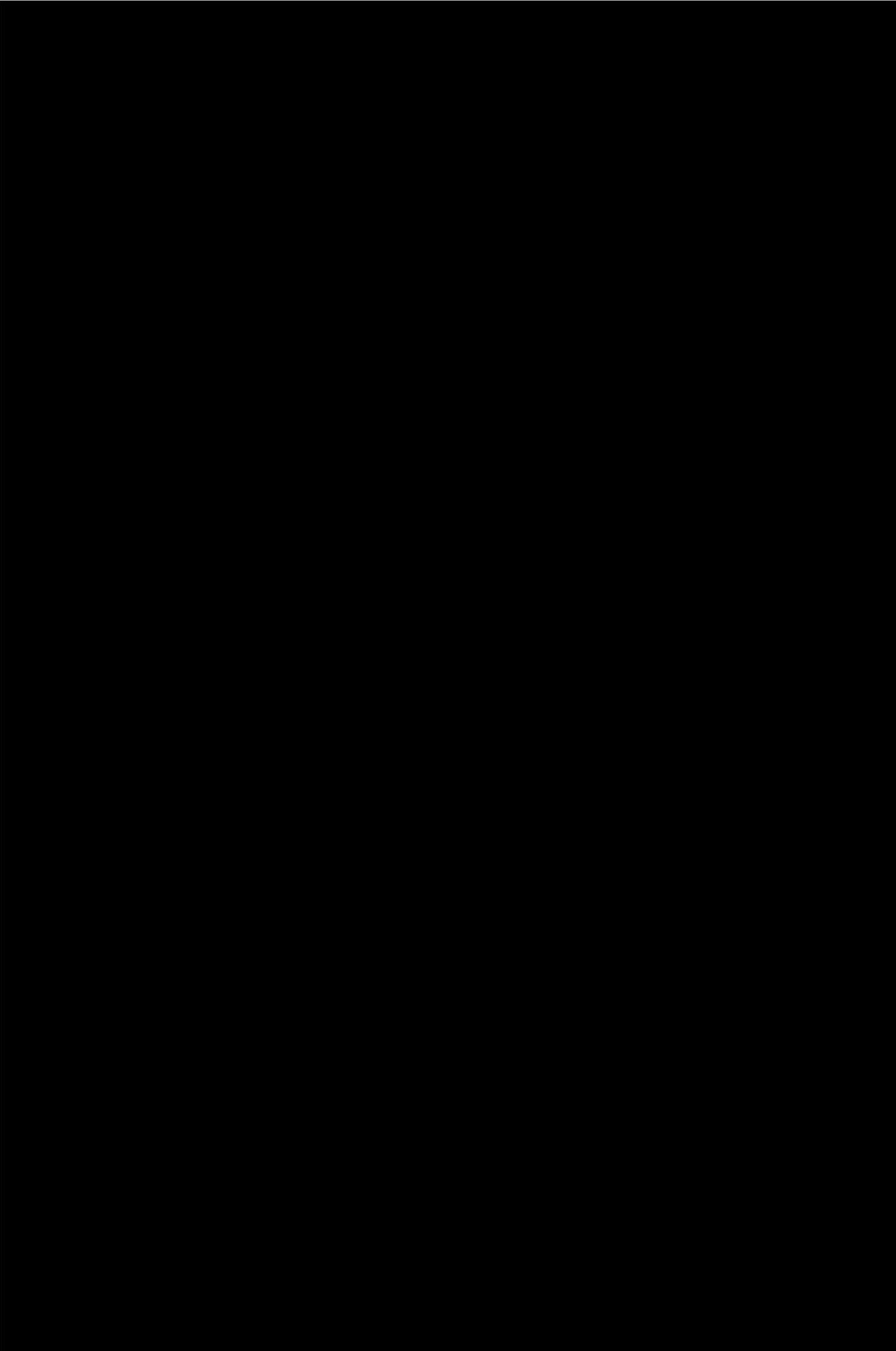


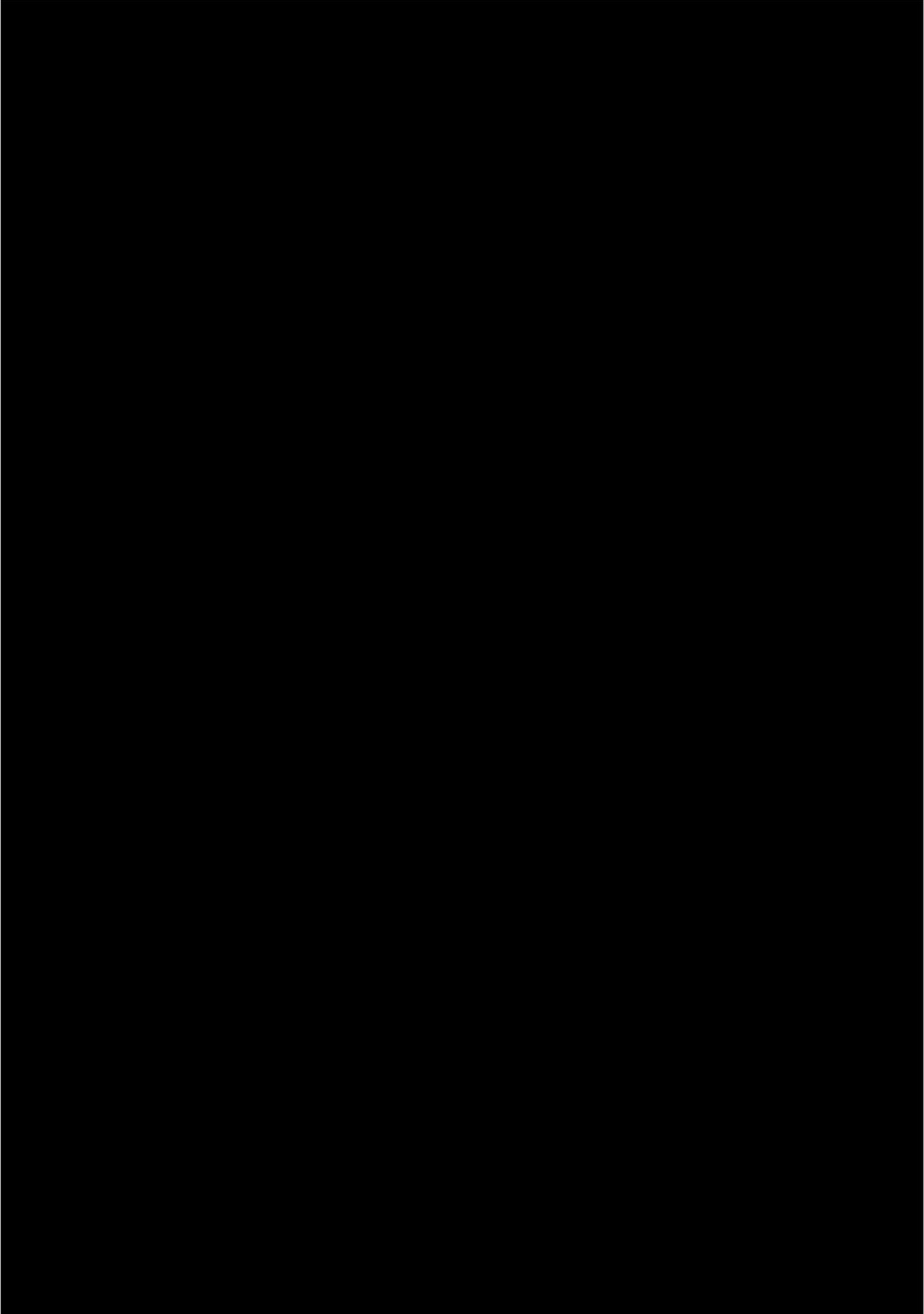


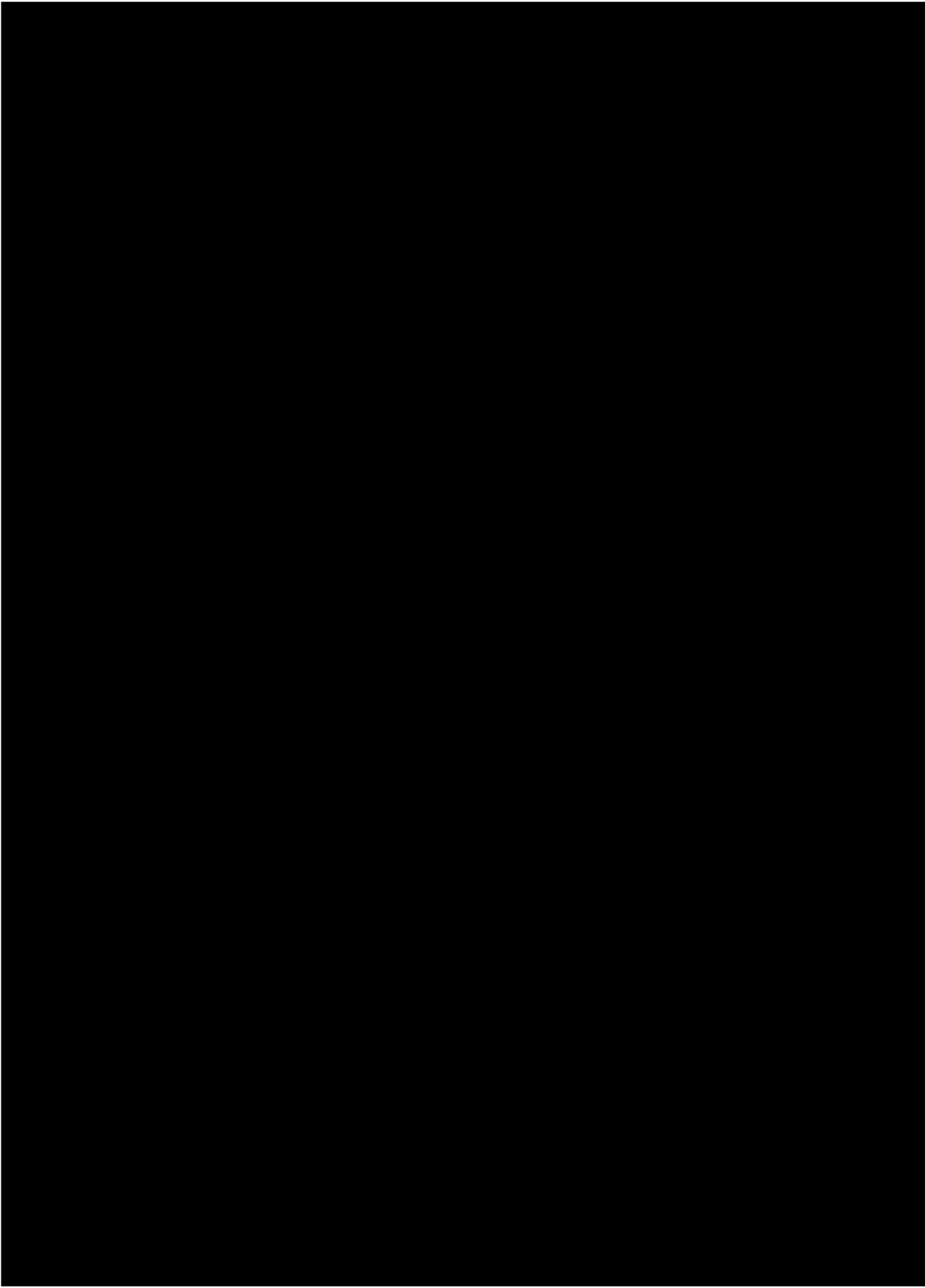
Data sources and extrapolations

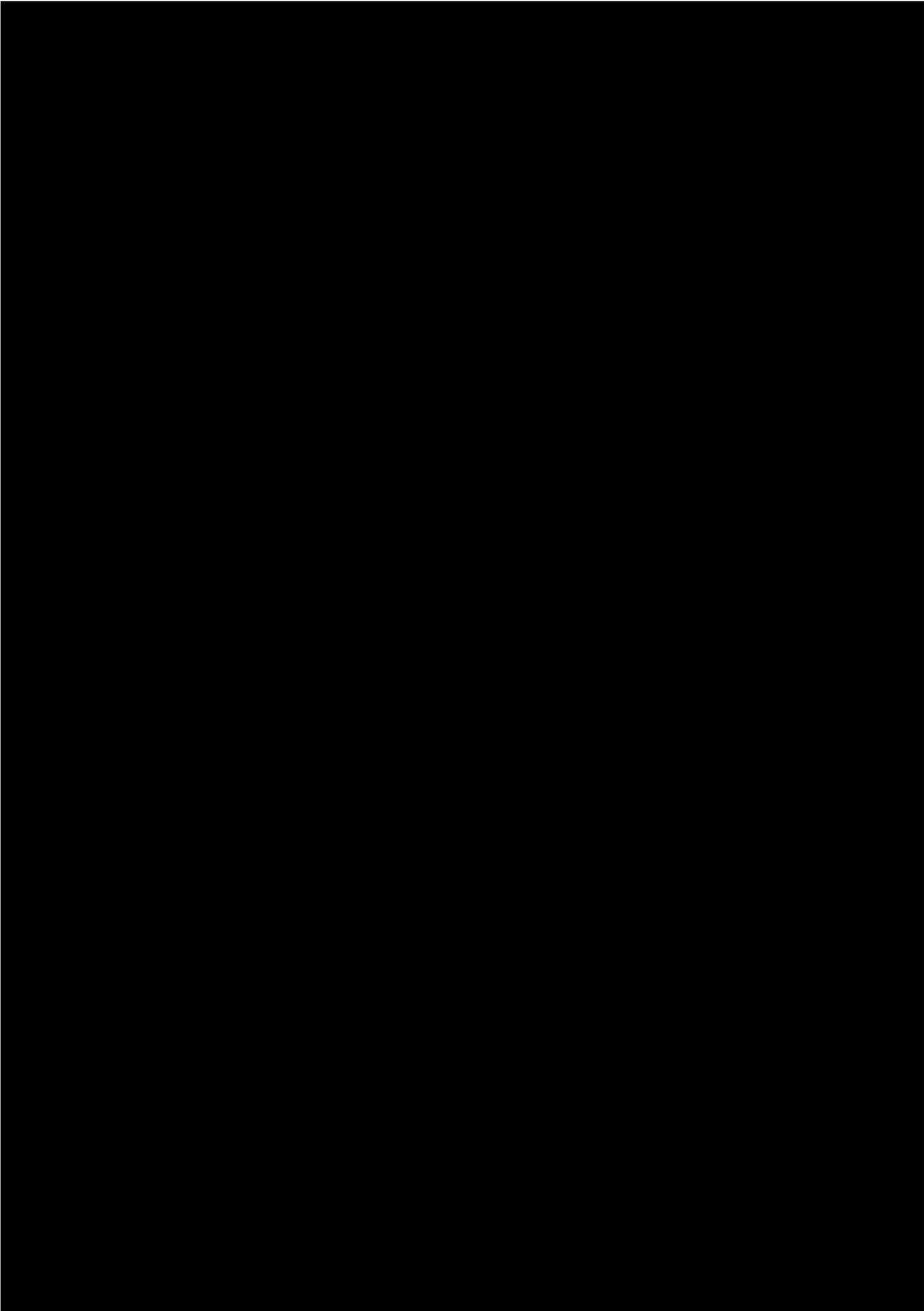


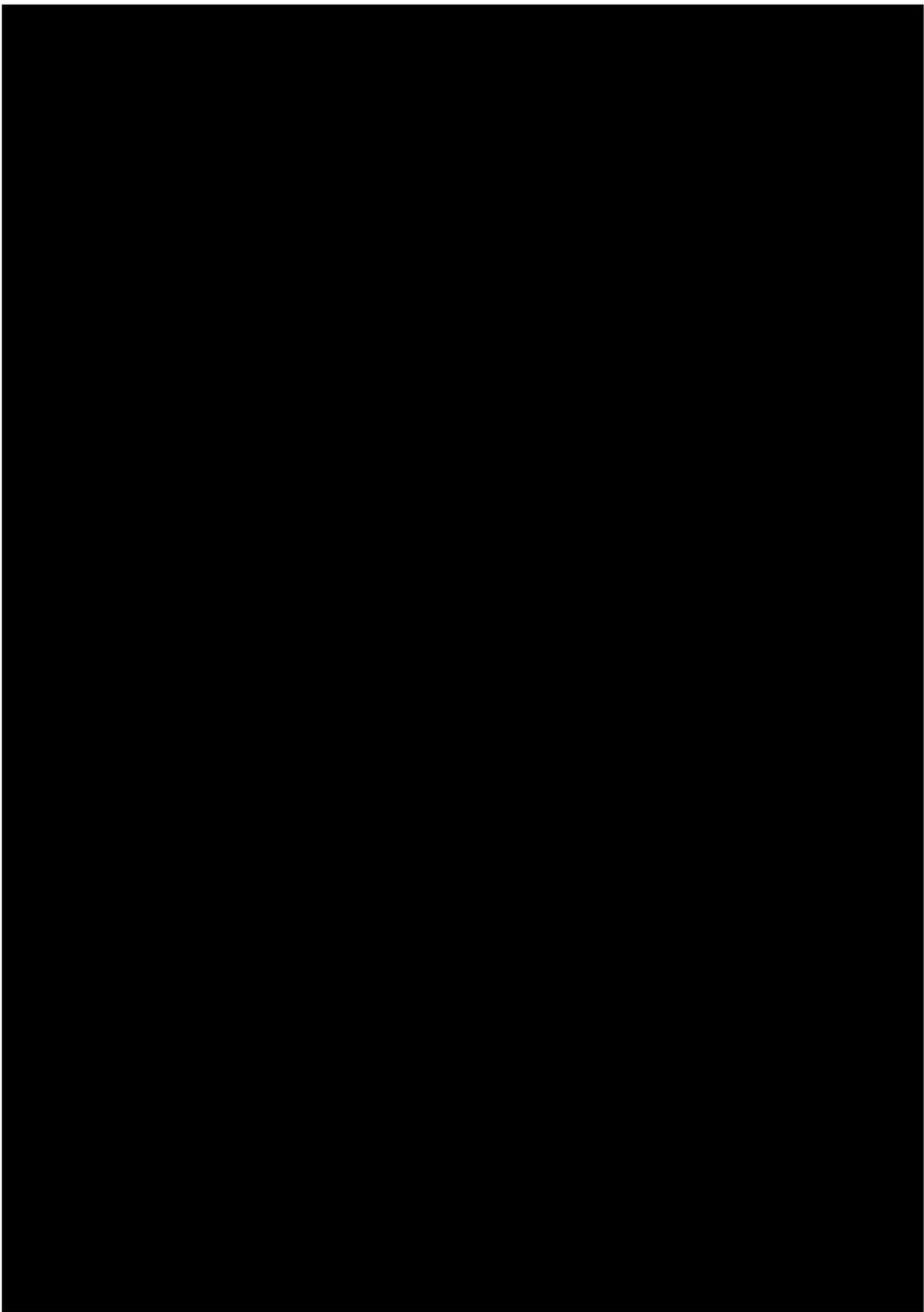


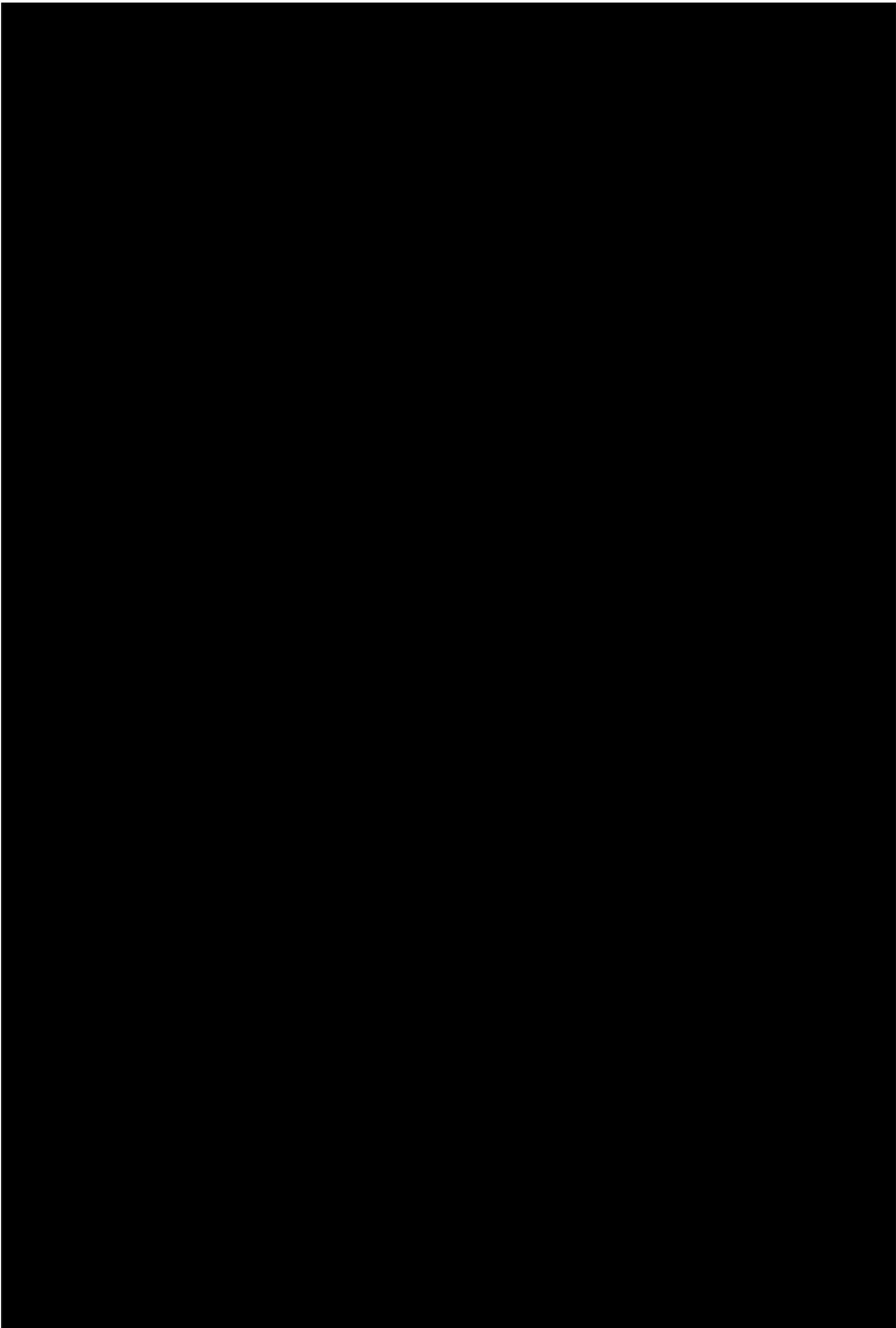


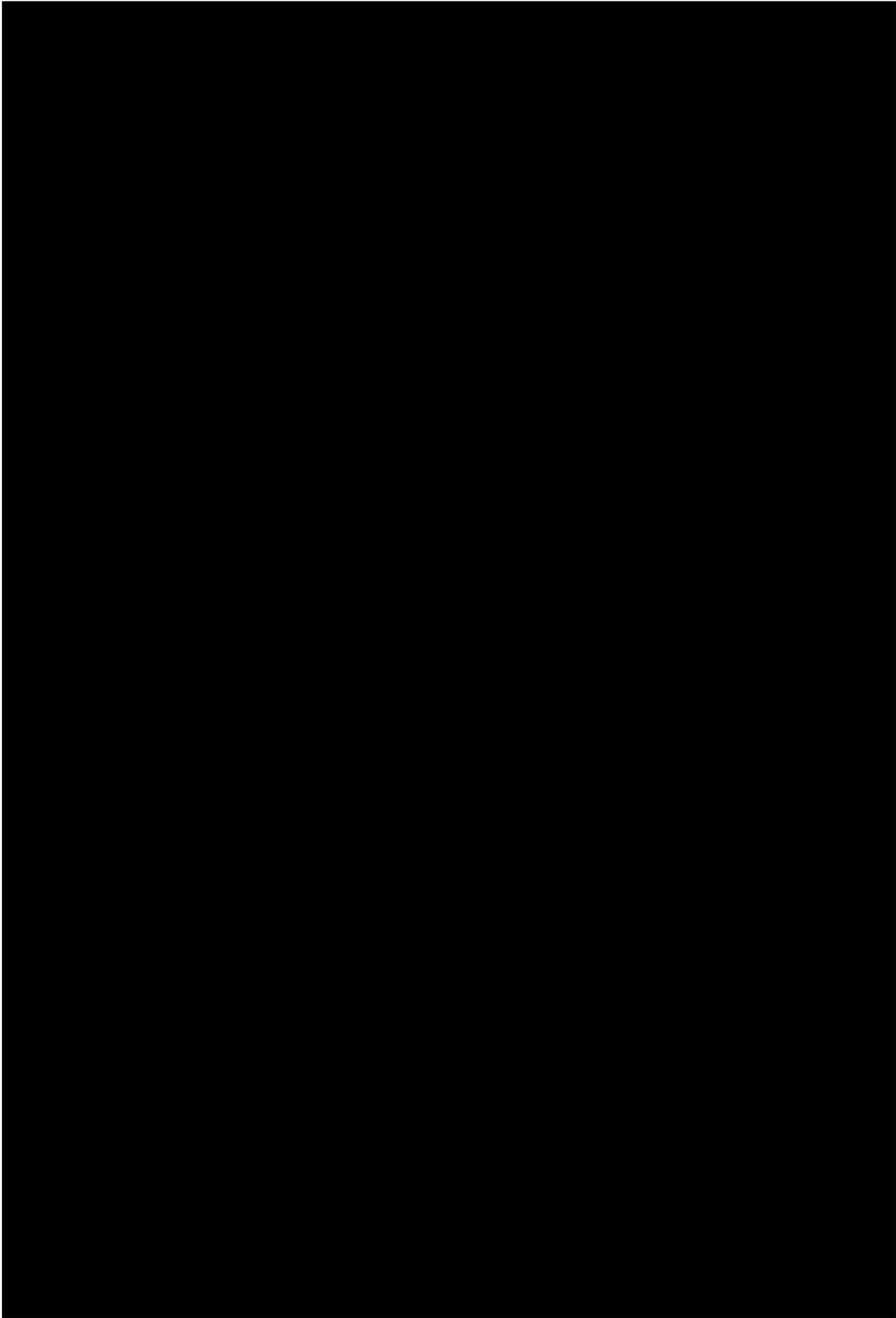


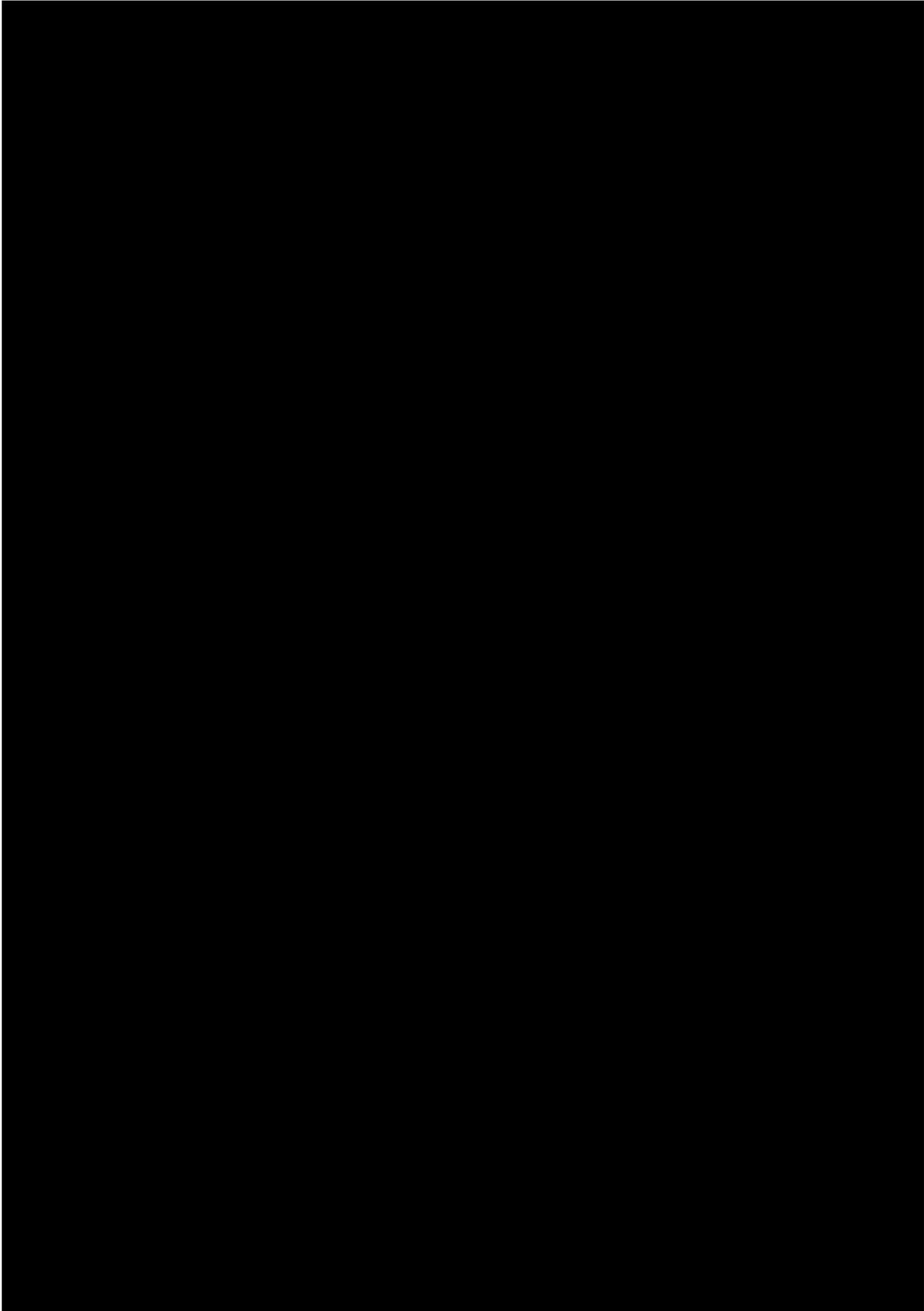


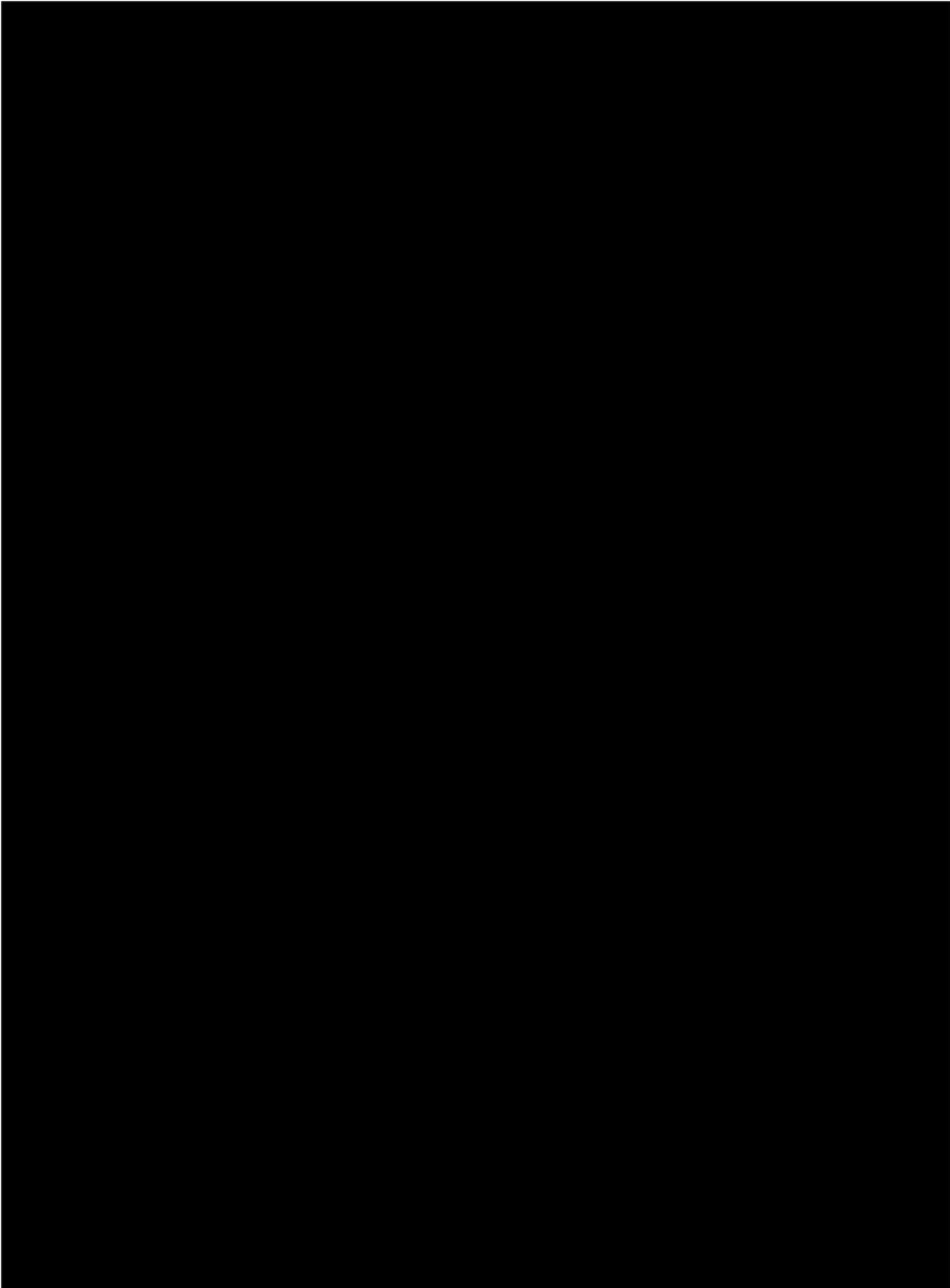


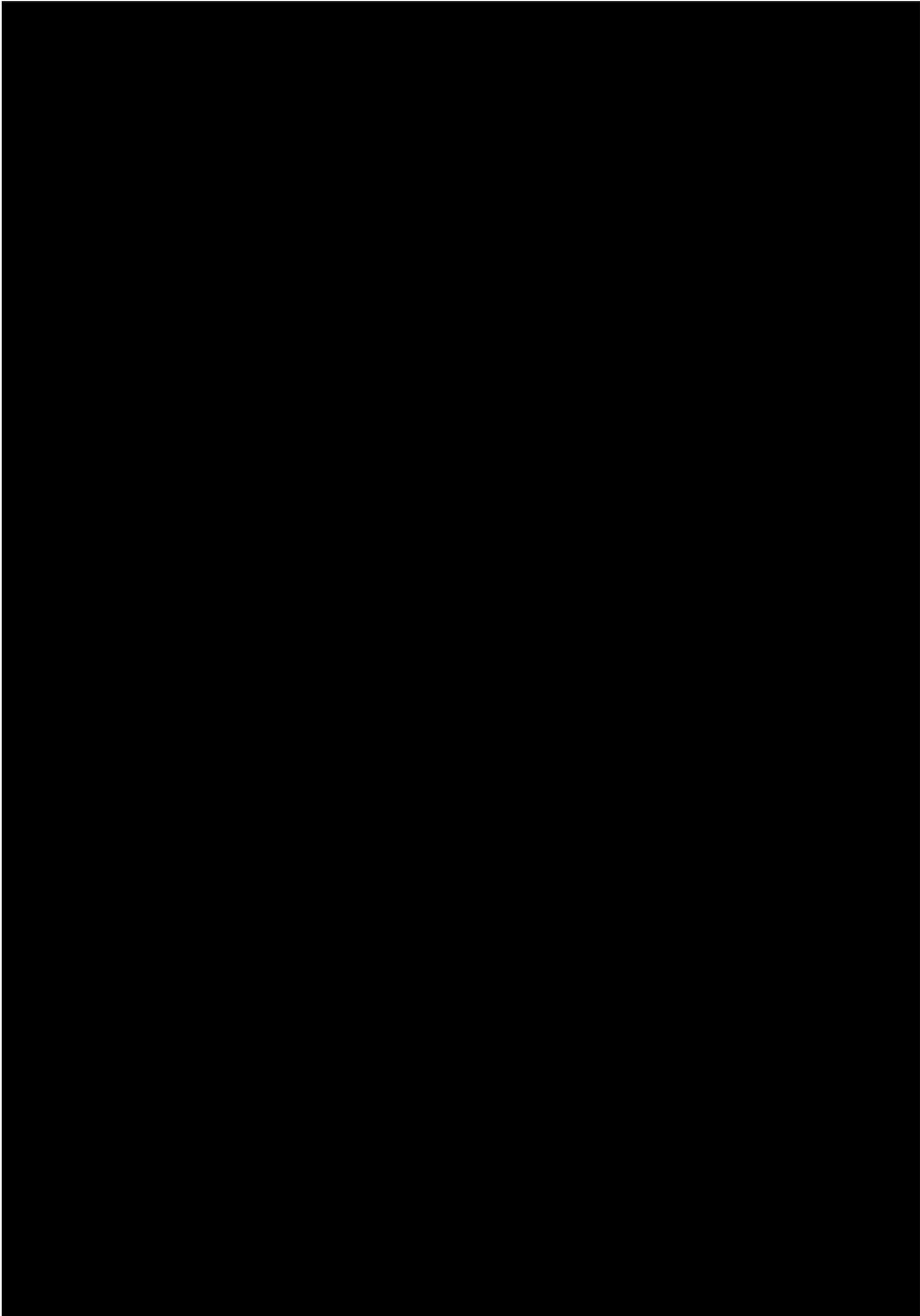






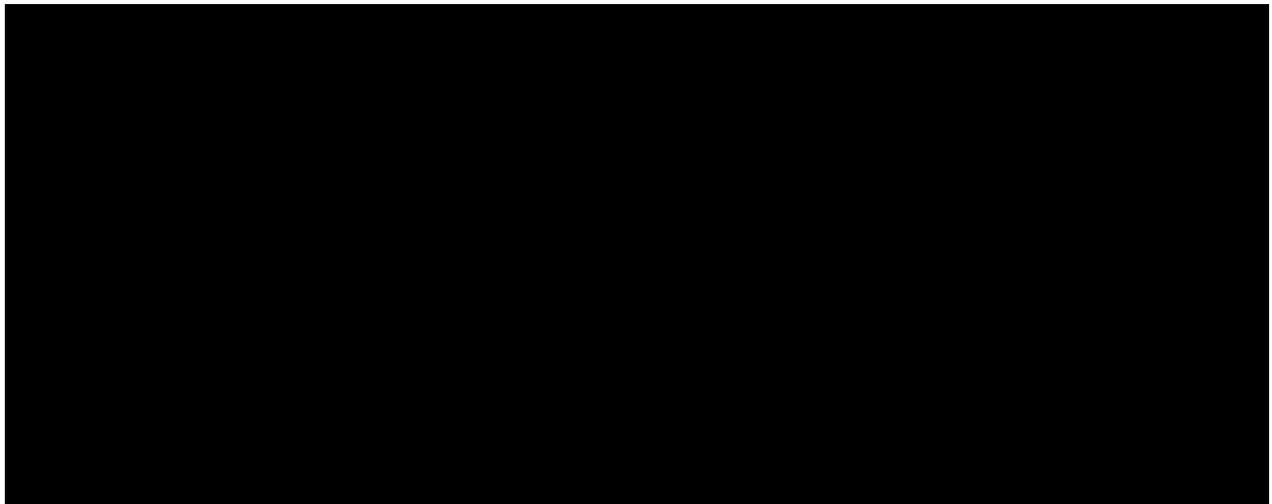




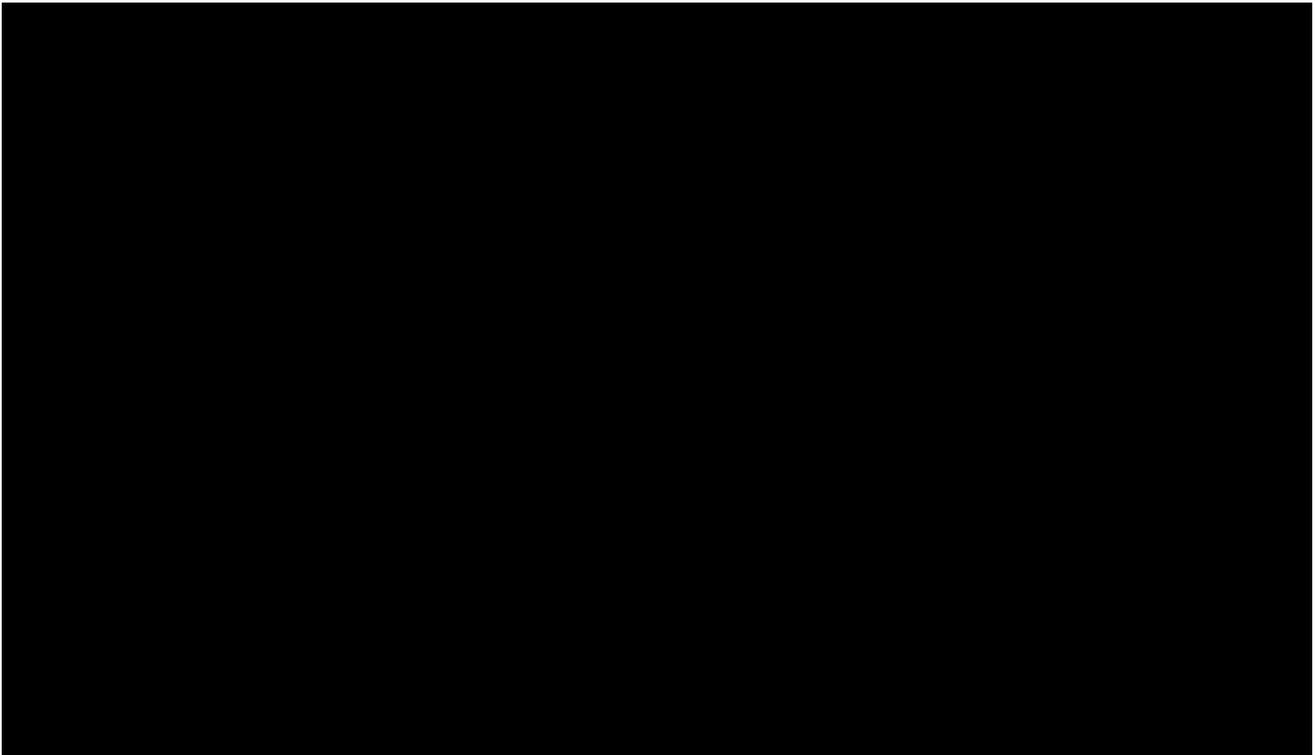


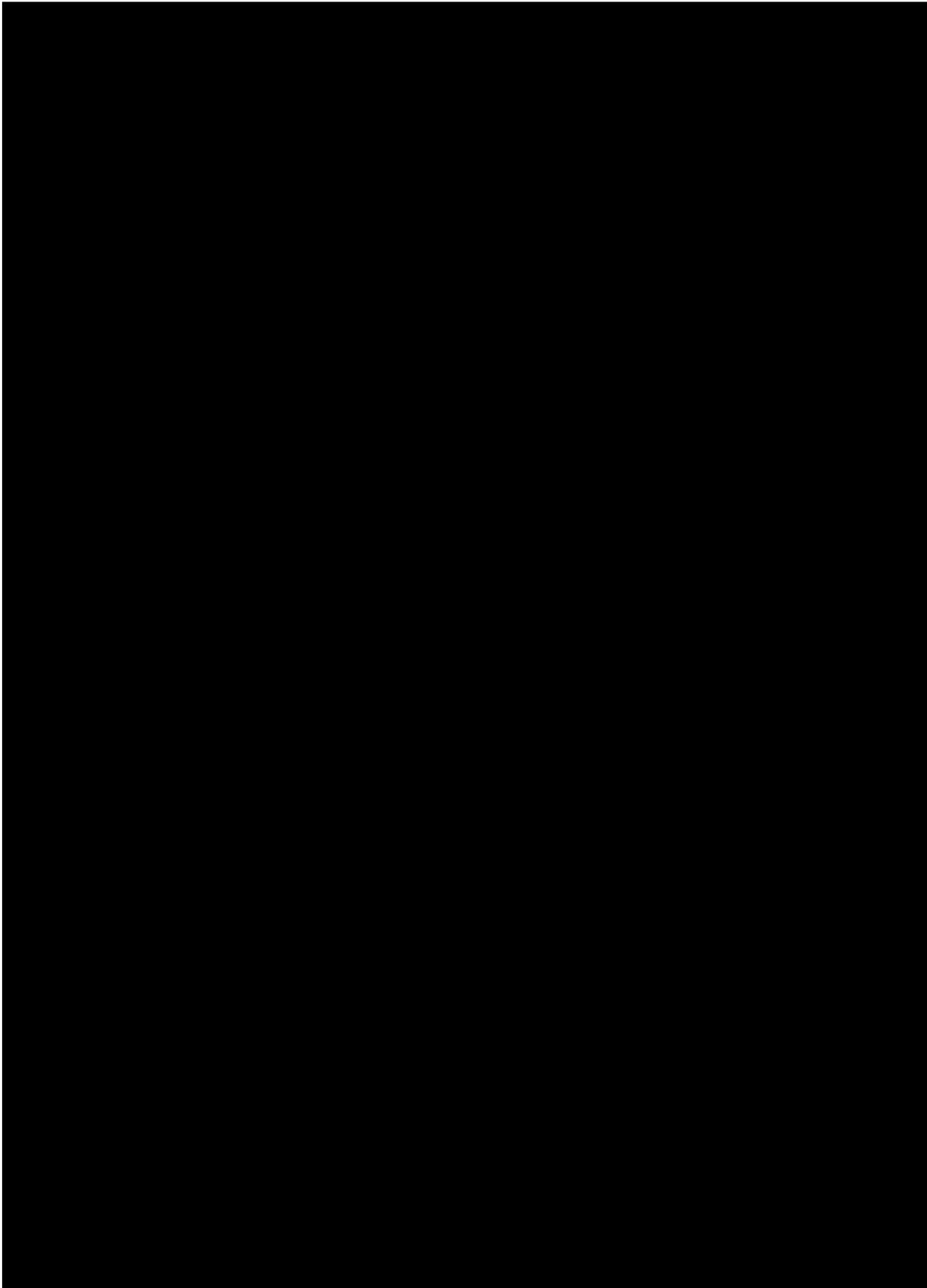


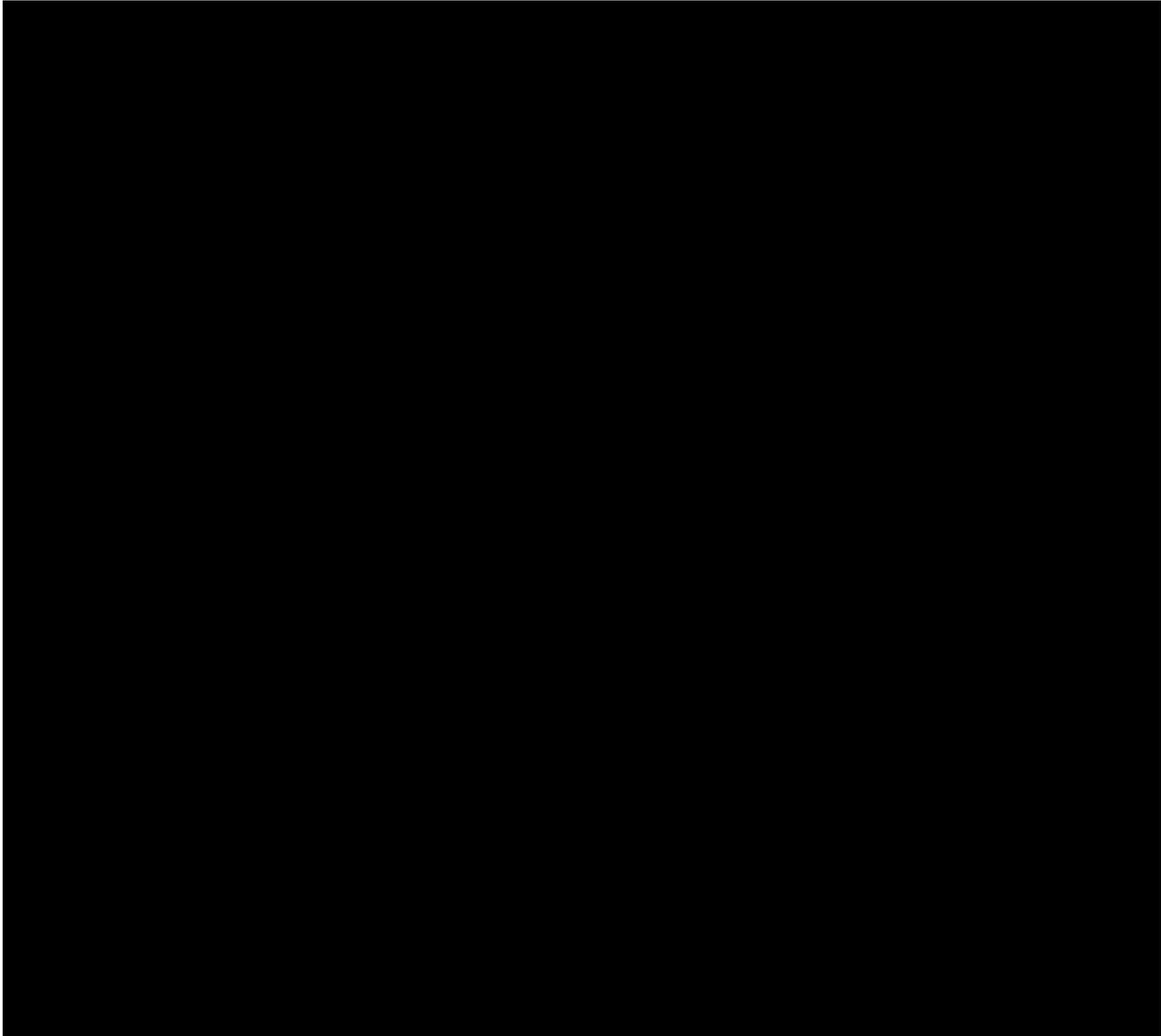
Cost of events



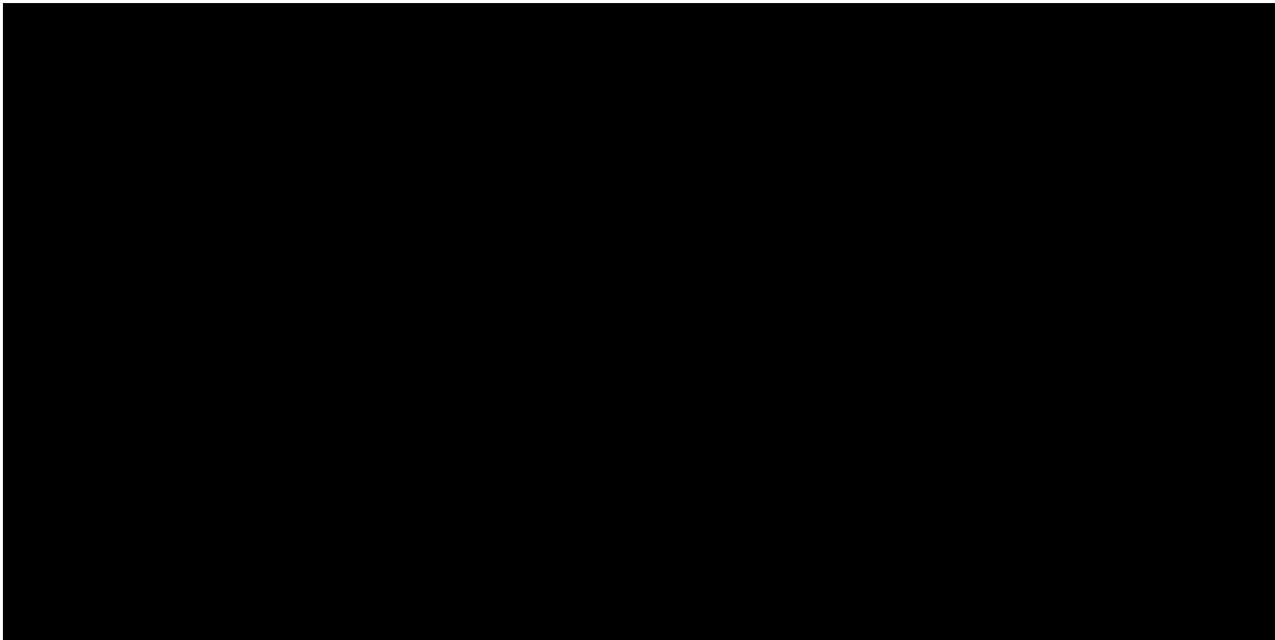
Utilities







Probabilistic sensitivity analysis



[Scenario C]

Name of variable	Value	Lower limit-upper limit	Distribution	Basis for setting
Age	58.5	38.3-78.7	Normal	(15)
Female ratio (%)	25.5	21.7-29.5	Beta	(15)
Smoking rate (%)	26.9	22.9-31.1	Beta	(15)
Duration of diabetes (years)	9.4	2.0-15.0	Uniform	(15)
HbA _{1c} (%)	8.3	6.5-10.1	Normal	(15)
SBP (mmHg)	131.3	103.7-158.9	Normal	(15)
non-HDL-C (mmol/L)	3.9	2.2-5.5	Normal	(15)
BMI (kg/m ²)	26.2	26.2	Normal	(15)

BMI: body mass index, HbA_{1c}, glycated hemoglobin, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, SBP: systolic blood pressure.

[Sensitivity analysis]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

(2) Treatment effects

[Scenario A]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[Scenario C]

Name of variable	Value	Lower limit-upper limit	Distribution	Basis for setting
Oral semaglutide - Change in HbA _{1c} (%)	-1.44	-1.60 - -1.28	Normal	(15)
Oral semaglutide - Change in SBP (mmHg)	-2.04	-3.96 - -0.12	Normal	(15)
Oral semaglutide - Change in BMI (kg/m ²)	-0.40	-0.62 - -0.18	Normal	(15)
Oral semaglutide - Change in non-HDL-C (mmol/L)	-0.27	-0.37 - -0.17	Normal	(15)
Dulaglutide - Change in HbA _{1c} (%)	-1.34	-1.58 - -1.10	Normal	(15)
Dulaglutide - Change in SBP (mmHg)	-1.24	-3.98-1.50	Normal	(15)
Dulaglutide - Change in BMI (kg/m ²)	0.37	0.08-0.66	Normal	(15)
Dulaglutide - Change in non-HDL-C (mmol/L)	-0.35	-0.49 - -0.21	Normal	(15)
Oral Semaglutide - Non-severe hypoglycemia (/100 persons/year)	2.91	2.33-3.64	LogNormal	(15)
Oral Semaglutide - Severe hypoglycemia (/100 persons/year)	0	0.0-0.0	LogNormal	(15)
Dulaglutide - Non-severe hypoglycemia (/100 patients/year)	0	0.0-0.0	LogNormal	(15)
Dulaglutide - Severe hypoglycemia (/persons/year)	0	0.0-0.0	LogNormal	(15)

BMI: body mass index, DPP-4: dipeptidyl peptidase- 4 inhibitor, HbA_{1c}, glyated hemoglobin, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, SBP: systolic blood pressure, SGLT-2: sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor.

[Sensitivity analysis]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

(3) Complication cost
Same for all CEA scenarios

(4) Utility values

Same for all CEA scenarios

Name of variable	Value	Lower limit-upper limit	Distribution	Basis for setting
Baseline (no event)	0.862	0.7743-0.9308	Beta	(69)
Stroke in the year of incidence	-0.1290	-0.1548 - -0.1031	Uniform	(71)
Stroke 2 years after the incidence and thereafter	-0.1290	-0.1548 - -0.1031	Uniform	(71)
CHD in the year of incidence	-0.0642	-0.077- -0.0514	Uniform	(70)
CHD 2 years after the incidence and thereafter	-0.0642	-0.077- -0.0514	Uniform	(70)
Retinopathy in the year of incidence	-0.0543	-0.0652- -0.0434	Uniform	(70)
Retinopathy 2 years after the incidence and thereafter	-0.0543	-0.0652- -0.0434	Uniform	(70)
ESRD in the year of incidence	-0.0650	-0.0780- -0.0520	Uniform	(71)
ESRD 2 years after the incidence and thereafter	-0.0650	-0.0780- -0.0520	Uniform	(71)
Overt nephropathy in the year of incidence	-0.0260	-0.0312- -0.0208	Uniform	(71)
Overt nephropathy 2 years after the incidence and thereafter	-0.0260	-0.0312- -0.0208	Uniform	(71)
Non-severe hypoglycemia	-0.005	-0.006- -0.004	Uniform	(72)
Severe hypoglycemia	-0.0390	-0.0468- -0.0312	Uniform	(71)
BMI (exceeding 25 kg/m ²)	-0.0061	-0.0074 - -0.0050	Uniform	(73)

CHD: coronary heart disease, DOF: data on file, ESRD: end-stage renal disease.

(5) Transition probability

Same for all CEA scenarios

Name of variable	Value	Lower limit-upper limit	Distribution	Basis for setting
------------------	-------	-------------------------	--------------	-------------------

別添 N: Disease and procedure codes of T2DM comorbidities

Coronary Heart Disease (CHD)

Disease code

ICD-10 code	Description
I20.\$	Angina pectoris
I24.\$	Other acute ischaemic heart diseases
I25.\$	Chronic ischaemic heart disease

Procedure code

Kubuncode	Receipt code	Description
K546	150153910	経皮的冠動脈形成術
K5461	150374910	経皮的冠動脈形成術(急性心筋梗塞)
K5462	150375010	経皮的冠動脈形成術(不安定狭心症)
K5463	150375110	経皮的冠動脈形成術(その他)
K547	150260350	経皮的冠動脈粥腫切除術
K5481	150284310	経皮的冠動脈形成術(高速回転式経皮経管アテレクトミーカテーテル)
K5482	150359310	経皮的冠動脈形成術(エキシマレーザー血管形成用カテーテル)
K549	150263310	経皮的冠動脈ステント留置術
K5491	150375210	経皮的冠動脈ステント留置術(急性心筋梗塞)
K5492	150375310	経皮的冠動脈ステント留置術(不安定狭心症)
K5493	150375410	経皮的冠動脈ステント留置術(その他)
K550	160107550	冠動脈内血栓溶解療法
K550-2	150318310	経皮的冠動脈血栓吸引術
K5511	150145710	冠動脈形成術(血栓内膜摘除)(1箇所)
K5512	150145810	冠動脈形成術(血栓内膜摘除)(2箇所以上)
K5521	150145910	冠動脈、大動脈バイパス移植術(1吻合)
K5522	150146010	冠動脈、大動脈バイパス移植術(2吻合以上)
K552-2	150318410	冠動脈、大動脈バイパス移植術(人工心肺不使用)(1吻合)
K552-2	150318510	冠動脈、大動脈バイパス移植術(人工心肺不使用)(2吻合以上)
K5523	150302770	冠動脈形成術(血栓内膜摘除)併施加算
K5531	150143010	心室瘤切除術(単独)
K5532	150143110	心室瘤切除術(冠動脈血行再建術(1吻合)を伴う)
K5532	150331650	心室瘤切除術(弁形成術(1弁)を併施)
K5532	150332150	心室瘤切除術(弁置換術(1弁)を併施)
K553-2	150318710	左室形成術(単独)
K553-2	150318810	左室形成術(冠動脈血行再建術(1吻合)を伴う)
K553-2	150318910	左室形成術(冠動脈血行再建術(2吻合以上)を伴う)
K553-2	150319010	心室中隔穿孔閉鎖術(単独)
K553-2	150319110	心室中隔穿孔閉鎖術(冠動脈血行再建術(1吻合)を伴う)
K553-2	150319210	心室中隔穿孔閉鎖術(冠動脈血行再建術(2吻合以上)を伴う)
K553-2	150319310	左室自由壁破裂修復術(単独)
K553-2	150319410	左室自由壁破裂修復術(冠動脈血行再建術(1吻

		合)を伴う)
K553-2	150319510	左室自由壁破裂修復術(冠動脈血行再建術(2吻合以上)を伴う)
K553-2	150328750	左室形成術(弁形成術(1弁)を併施)
K553-2	150328850	左室形成術(弁置換術(1弁)を併施)
K553-2	150331750	心室中隔穿孔閉鎖術(弁形成術(1弁)を併施)
K553-2	150331850	左室自由壁破裂修復術(弁形成術(1弁)を併施)
K553-2	150332250	心室中隔穿孔閉鎖術(弁置換術(1弁)を併施)
K553-2	150332350	左室自由壁破裂修復術(弁置換術(1弁)を併施)

Stroke

Disease code

ICD-10	Description
I60.\$ - I69.\$*	Cerebrovascular diseases

*Diagnosed in the hospitalized setting

Amputation

Procedure code

Kubuncode	Receipt code	Description
K084	150051310	四肢切断術(上腕)
K084	150051410	四肢切断術(前腕)
K084	150051510	四肢切断術(手)
K084	150051610	四肢切断術(大腿)
K084	150051710	四肢切断術(下腿)
K084	150051810	四肢切断術(足)
K0842	150051910	四肢切断術(指)

Myocardial Infarction (MI)

Disease code

ICD-10*	Description
I21.\$	Acute myocardial infarction
I22.\$	Subsequent myocardial infarction
I23.\$	Certain current complications following acute myocardial infarction

*Diagnosed in the hospitalized setting

Procedure code

Kubuncode	Receipt code	Description
The same procedure codes as CHD		

Chronic Heart Failure (CHF)

Disease code

ICD-10	Description
I11.0	Hypertensive heart disease with (congestive) heart failure
I50.0	Congestive heart failure
I50.1	Left ventricular failure

150.9	Heart failure, unspecified
-------	----------------------------

Retinopathy

Disease code

ICD-10	Disease code	Description
E11.3	8830045	2型糖尿病性網膜症
E11.3	8841692	2型糖尿病・眼合併症あり
E11.3	8844537	増殖性糖尿病性網膜症・2型糖尿病
E14.3	2504010	増殖性糖尿病性網膜症
E14.3	2504013	糖尿病網膜症

Procedure code

Kubuncode	Receipt code	Description
K2761	150244110	網膜光凝固術(通常)
K2762	150244210	網膜光凝固術(その他特殊)
K2762	150248350	汎光凝固術
K278	150090210	硝子体注入・吸引術
K279	150090410	硝子体切除術
K2801	150274010	硝子体茎頭微鏡下離断術(網膜付着組織を含む)
K2802	150090610	硝子体茎頭微鏡下離断術(その他)
K281	150252810	増殖性硝子体網膜症手術
K284	150091610	硝子体置換術

Overt nephropathy

Disease code

ICD-10	Disease code	Description
E11.2	8843993	2型糖尿病性腎症第3期
E11.2	8843994	2型糖尿病性腎症第3期A
E11.2	8843995	2型糖尿病性腎症第3期B

End Stage Renal Disease (ESRD)

Disease code

ICD-10	Disease code	Description
E112	8843996	2型糖尿病性腎症第4期
E112	8843997	2型糖尿病性腎症第5期
E112	8845088	2型糖尿病性腎不全
E142	2503007	糖尿病性腎不全
N185	8842116	末期腎不全
N185	8847583	慢性腎臓病ステージG5
N185	8848103	慢性腎臓病ステージG5D
N19	8835642	腎不全

Hemodialysis

Procedure code

Kubuncode	Receipt code	Description
C102-2	114009310	在宅血液透析指導管理料
C102-2	114009410	在宅血液透析頻回指導管理
J0381	140036710	人工腎臓(慢性維持透析)(4時間未満)
J0381	140051010	人工腎臓(慢性維持透析)(4時間以上5時間未満)
J0381	140051110	人工腎臓(慢性維持透析)(5時間以上)
J0381	140057810	人工腎臓(慢性維持透析1)(4時間未満)(規定患者)
J0381	140057910	人工腎臓(慢性維持透析1)(4時間以上5時間未満)(規定患者)
J0381	140058010	人工腎臓(慢性維持透析1)(5時間以上)(規定患者)
J0381	140059310	人工腎臓(慢性維持透析1)(4時間未満)(経過措置)
J0381	140059410	人工腎臓(慢性維持透析1)(4時間以上5時間未満)(経過措置)
J0381	140059510	人工腎臓(慢性維持透析1)(5時間以上)(経過措置)
J0381	140060210	人工腎臓(慢性維持透析1)(4時間未満)(イを除く)
J0381	140060310	人工腎臓(慢性維持透析1)(4時間以上5時間未満)(ロを除く)
J0381	140060410	人工腎臓(慢性維持透析1)(5時間以上)(ハを除く)
J03810	140059070	長時間加算(人工腎臓)
J03811	140059170	慢性維持透析濾過加算(人工腎臓)
J0382	140052810	人工腎臓(慢性維持透析濾過)(複雑)
J0382	140058110	人工腎臓(慢性維持透析2)(4時間未満)(規定患者)
J0382	140058210	人工腎臓(慢性維持透析2)(4時間以上5時間未満)(規定患者)
J0382	140058310	人工腎臓(慢性維持透析2)(5時間以上)(規定患者)
J0382	140060510	人工腎臓(慢性維持透析2)(4時間未満)(イを除く)
J0382	140060610	人工腎臓(慢性維持透析2)(4時間以上5時間未満)(ロを除く)
J0382	140060710	人工腎臓(慢性維持透析2)(5時間以上)(ハを除く)
J038-2	140029850	持続緩徐式血液濾過
J038-2	140053670	障害者等加算(持続緩徐式血液濾過)
J038-2	140059270	時間外・休日加算(持続緩徐式血液濾過)
J0383	140058410	人工腎臓(慢性維持透析3)(4時間未満)(規定患者)
J0383	140058510	人工腎臓(慢性維持透析3)(4時間以上5時間未満)(規定患者)
J0383	140058610	人工腎臓(慢性維持透析3)(5時間以上)(規定患者)

J0383	140060810	人工腎臓(慢性維持透析3)(4時間未満)(イを除く)
J0383	140060910	人工腎臓(慢性維持透析3)(4時間以上5時間未満)(ロを除く)
J0383	140061010	人工腎臓(慢性維持透析3)(5時間以上)(ハを除く)
J0384	140007710	人工腎臓(その他)
J0384	140008170	人工腎臓(導入期)加算
J0384	140052570	透析液水質確保加算1
J0384	140052970	透析液水質確保加算2
J0385	140007910	時間外・休日加算(人工腎臓)
J0386	140058770	導入期加算1(人工腎臓)
J0386	140058870	導入期加算2(人工腎臓)
J0387	140033770	障害者等加算(人工腎臓)
J0388	140058970	透析液水質確保加算(人工腎臓)
J0389	140055970	下肢末梢動脈疾患指導管理加算

Hyperglycemia

Disease code

ICD-10	Disease code	Description
E110	8830041	2型糖尿病性昏睡
E110	8841689	2型糖尿病・昏睡合併あり
E110	8845094	2型糖尿病性低血糖性昏睡
E140	2502004	高浸透圧性非ケトン性昏睡
E140	2502006	糖尿病性昏睡
E140	8838076	糖尿病性低血糖性昏睡
E15	2510003	低血糖昏睡
E15	8839324	非糖尿病性低血糖性昏睡
E160	2512009	医原性低血糖症
E160	8830649	インスリン低血糖
E161	2511007	高インスリン血症
E161	8834798	小児特発性低血糖症
E161	8837872	低血糖性脳症
E161	8838149	島ベータ細胞過形成症
E161	8842161	インスリン自己免疫症候群
E161	8844963	ケトン性低血糖症
E161	8849798	先天性高インスリン血症
E162	2512004	低血糖発作
E162	8837871	低血糖
E162	8840698	夜間低血糖症