

# セマグルチド(リベルサス錠)に関する公的分析の結果

**[第 1.10 版]**

**第 1.0 版:2022 年 3 月 23 日**

**第 1.1 版:2022 年 6 月 1 日**

## 【目次】

0. 分析枠組み	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	8
1.1 評価結果の概要	8
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	14
1.3 公的分析における参考事項	14
2. 追加的有用性の評価	17
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	17
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	17
2.1.2 実施の流れ	17
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	18
2.1.4 使用したデータベース	19
2.1.5 使用した検索式	19
2.1.6 検索結果	29
2.1.7 臨床試験の概要	31
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	35
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】	35
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	36
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	45
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	49
3. 費用対効果の評価	50
3.1 製造販売業者による費用対効果評価の概要	50
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	52
3.3 実施が必要な再分析の概要	53
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど	53
3.4 主要な点についての再分析の内容	54
3.4.1 費用最小化分析	54
【具体的な再分析の内容】	54
3.4.2 治療効果の設定	56
【具体的な再分析の内容】	56

3.4.3 QOL 値の設定 .....	57
【具体的な再分析の内容】.....	57
3.4.4 医療費の設定 .....	60
【具体的な再分析の内容】.....	60
4. 分析結果 .....	62
4.1 再分析における基本分析の結果 .....	62
4.1.1 再分析における基本分析の結果.....	63
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移.....	65
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる 要因 .....	66
4.2 再分析における感度分析の結果 .....	67
4.3 分析結果の解釈.....	69
4.4 価格調整率の重み.....	71
4.4.1 製造販売業者の推計 .....	71
4.4.2 公的分析の推計 .....	71
5. 参考文献.....	72
6. Appendix.....	74
6.1 NMA で使用した日本人を対象とした臨床試験の要約.....	74
6.3 NMA で使用したデータ.....	83
6.4 NDB による 2 型糖尿病に伴う合併症イベントの医療費推計の実施計画.....	96

## [略語表]

略語	正式名
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
BMI	Body Mass Index
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CEA	Cost-Effectiveness Analysis
CHD	Coronary Heart Disease
CKD	Chronic Kidney Disease
CMA	Cost-Minimization Analysis
CrI	Credible Interval
CV	Cardiovascular
DPP-4	Dipeptidyl Peptidase-4
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
GLP-1 RA	Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	High Density Lipoprotein
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta Analysis
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
SBP	Systolic Blood Pressure
SGLT-2	Sodium GLucose co-Transporter-2
SMC	Scottish Medicines Agency
SR	Systematic Review
SU	Sulfonylurea
T2DM	Type 2 Diabetes Mellitus

## 0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「リベルサス錠 (セマグルチド(遺伝子組換え))」で、製造販売業者名は、ノボノルディスクファーマ株式会社である。セマグルチドは 2 型糖尿病を対象とした治療薬であり、2020 年 11 月 11 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に選定された。セマグルチドの市場規模は 116 億円で、費用対効果評価の区分は H1 に該当する。セマグルチドに係る分析枠組みについては、2021 年 3 月 19 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

表 0-1. 評価対象品目に関する分析枠組みの概要

分析対象集団	以下の患者集団(A)から(C)をそれぞれ対象とする。 (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 (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 (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
比較対照技術名	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 分析対象集団(B): SGLT2 阻害薬のうち最も安価なもの 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
比較対照技術を選定した理由	・分析対象集団(A) 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、ビグアナイド薬と DPP-4 阻害薬の併用が標準的であると想定される。そのような患者集団に対して、異なるクラスの経口血糖降下薬を追加する際に、評価対象技術であるセマグルチドを投与することを想定すると、比較対照技術としては、3 剤目の血糖降下薬で使用されうる薬剤の内、体重減少効果の観点から最も有効性が高い SGLT2 阻害薬とすることが適切である。 加えて、GLP-1 受容体作動薬を投与する際には DPP-4 阻害薬と併用せず、切り替えが行われる。よって、セマグルチド投与群では、DPP-

	<p>4 阻害薬の使用が中止されることが想定されるため、比較対照技術としてはSGLT2 阻害薬とDPP-4 阻害薬の両者をあわせたものを設定する必要がある。</p> <p>(評価対象技術群:ビグアナイド薬+セマグルチド 7mg、比較対照技術群:ビグアナイド薬+DPP-4 阻害薬+SGLT2 阻害薬)</p> <p>・分析対象集団(B)</p> <p>本分析の対象集団は 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、異なるクラスの経口血糖降下薬を追加する際に、評価対象技術であるセマグルチドを投与することを想定すると、その比較対照技術としては、3 剤目の血糖降下薬で使用される薬剤の内、体重減少効果の観点からは最も有効性が高い SGLT2 阻害薬とすることが適切である。</p> <p>(評価対象技術群:ビグアナイド薬+SU 薬+セマグルチド7mg、比較対照技術群:ビグアナイド薬+SU 薬+SGLT2 阻害薬)</p> <p>・分析対象集団(C)</p> <p>経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分で GLP-1 受容体作動薬の投与対象となる患者集団に対して、評価対象技術であるセマグルチドを投与することを想定すると、その比較対照技術としては、注射剤の GLP-1 受容体作動薬とすることが適切である。</p> <p>また、各分析対象集団における比較対照技術においては、それぞれの薬剤クラスの中で治療効果に明確な優劣が示されていない。よって、有効性・安全性は同一とした上で、同クラスの中で最も安価なものをを用いることとする。</p>
「公的医療の立場」以外の分析の希望	有 (その詳細: ) <input type="checkbox"/> 無
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	該当せず
その他	分析対象技術はセマグルチドの通常最大用量である 7mg とする。また、以下の集団を対象に感度分析を実施する。

	・ 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)
--	--

## 1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

### 1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、諸外国の医療技術評価機関におけるセマグルチドの評価結果を報告した。これを受けて、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表(医薬品)

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/<u>その他(なし)</u></li> <li>・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/<u>その他(未提出)</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/<u>その他(臨床ガイドラインの更新に組み込まれることが合意された)</u></li> <li>・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/<u>その他(なし)</u></li> </ul> <p>[2019年4月]</p>
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨(具体的に: 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。)]/その他( )</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨(具体的に: 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。)]/その他( )</u></li> </ul> <p>[2020年9月]</p>



フランス	HAS	・ SMR: <u>Insufficient</u>	・ SMR: <u>Insufficient</u> ・ ASMR: NA [2020年12月, 2021年9月]
ドイツ	IQWiG	・ Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/ <u>No additional benefit</u> /その他( )	・ Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/ <u>No additional benefit</u> /その他( ) [2021年4月]
カナダ	CADTH	・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: 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。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。)/その他( )	・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: 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。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。)/その他( )
オーストラリア	PBAC	・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/ <u>その他(未提出)</u>	・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/ <u>その他(なし)</u>

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無(医薬品)

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり/ <u>なし</u> / 評価中(ドラフトあり/なし)/不明	あり/ <u>なし</u> / 評価中(ドラフトあり/なし)/不明
	SMC	<u>あり</u> / なし/ 評価中/不明	<u>あり</u> / なし/ 評価中/不明
フランス	HAS	あり/ <u>なし</u> / 評価中/不明	あり/ <u>なし</u> / 評価中/不明
カナダ	CADTH	<u>あり</u> / なし/ 評価中/不明	<u>あり</u> / なし/ 評価中/不明

オーストラリア	PBAC	あり/ なし/ 評価中/不明	あり/ なし/ 評価中/不明
---------	------	----------------	----------------

表 1-1-3 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/semaglutide-rybelsus-abbreviated-smc2287/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/semaglutide-rybelsus-abbreviated-smc2287/</a>	
評価対象技術	セマグルチド	
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	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。	左記に同じ
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。	左記に同じ
使用方法	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。	左記に同じ
比較対照	GLP-1 受容体作動薬	不明 (詳細データの公開は確認されなかった)

	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。	
主要な増分費用効果比の値	<p>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)。</p> <p>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)。</p>	不明 (詳細データの公開は確認されなかった)

表 1-1-6 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CADTH	
評価結果の URL など	<a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_semaglutide_%28rybelsus%29.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_semaglutide_%28rybelsus%29.pdf</a>	
評価対象技術	セマグルチド	
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨

<p>条件付き推奨の場合は、その条件の詳細</p>	<p>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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> <li>• その他の糖尿病薬に追加して用いる。</li> </ul>	<p>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開始する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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。</li> <li>• その他の糖尿病薬に追加して用いる。</li> </ul> <p>&lt;処方条件&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 他の GLP-1 RA または DPP-4 阻害剤と併用してはならない。</li> </ul> <p>&lt;価格条件&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• セマグルチド経口剤による治療の薬剤費は、T2DM の治療のために現在償還されている最もコストの低い GLP-1 RA、DPP-4 阻害剤、SGLT-2 阻害剤による治療の薬剤費を超えないものとする。</li> </ul>
<p>評価対象疾患</p>	<p>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。</p>	<p>左記に同じ</p>
<p>使用方法</p>	<p>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。</p>	<p>左記に同じ</p>
<p>比較対照</p>	<p>2 次治療:</p>	<p>左記に同じ</p>

	<p>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、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>	
<p>主要な 増分費用効果比の値</p>	<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>	<p>左記に同じ</p>

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

公的分析によるレビューの結果、製造販売業者の報告と下記に示す軽微な乖離を認めた。

- 製造販売業者が報告した SMC における費用効果分析の詳細情報の公開が確認できなかった。
- 製造販売業者が報告した CADTH の条件付き推奨の詳細には、処方条件および価格条件を含めたほうが意思決定支援の観点から適切である。

## 1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関の評程における指摘等を検討し、本公的分析の参考となりうる事項を以下に整理した。

### **IQWiG[1]**

- 以下のリサーチクエスションについて経口セマグルチドの評価が実施されたが、いずれにおいても追加的有用性は認められなかった。
  - A) 食事と運動だけでは血糖値を適切に制御できず、不耐性または禁忌のためにメトホルミンの使用が不適切な成人の単剤療法[比較対照技術:SU 剤]については、関連するデータが存在しなかった。
  - B) 食事療法と運動、および他の 1 つの血糖降下薬(インスリンを除く)による治療が血糖を適切に制御しない成人における併用療法[比較対照技術:メトホルミン+SU,メトホルミン+エンパグリフロジン,メトホルミン+リラグルチド,またはインスリン]については、PIONEER2 に基づいて CV アウトカムなどを中心に評価されたが、メトホルミン+エンパグリフロジンに対する追加的有用性は認められなかった。
  - C) 食事療法と運動、および少なくとも 2 つの他の血糖降下薬(インスリンを除く)による治療が血糖を適切に制御しない成人における併用療法[比較対照技術:インスリン+メトホルミン,インスリン+エンパグリフロジン,インスリン+リラグルチド,またはインスリン]については、関連するデータが存在しなかった。
  - D) 食事療法と運動およびインスリンによる治療(他の 1 つの血糖降下薬の有無にかかわらず)が血糖を適切に制御しない成人における併用療法 [比較対照技術:インスリンの最適化(+メトホルミン, +エンパグリフロジン,またはリラグルチド)] については、関連するデータが存在しなかった。

### **HAS[2]**

- コントロール不良の T2DM 患者に対する食事・運動療法に加えての、経口セマグルチドによる単剤療法(メトホルミンが不耐性・禁忌の場合)、また、他の糖尿病治療薬との併用療法は、保険償還の観点から好ましくないとの見解が示された。
- 3P-MACE(心血管死、非致死性心筋梗塞、非致死性脳卒中から構成される複合エンドポイント)において、プラセボに対する経口セマグルチドの非劣性が示されたが、非劣性マージンが低く設定されており、方法論的な限界がある。PIONEER 6 試験において、セマグルチドのプラセボに対する優越性が示されなかったことは、同じ治療クラスまたは別の治療クラスに属する他の抗糖尿病薬で得られた良好な結果とは対照的であり、心血管に関連したエンドポイントにおける有効性の観点からは、低いレベルのエビデンスであることが強調された。
- サロゲートエンドポイントである HbA1c の変化のみに焦点をあてた臨床試験(特にプラセボ対照比較試験)の結果は、心血管疾患および死亡率に関するデータを補完する多くの臨床試験が存在する疾患においては、あまり関心がないと考えられている。
- セマグルチドの週 1 回投与の皮下注射剤であるオゼンピックとの比較試験がないことが指摘された。
- 委員会は、糖尿病患者の管理において、生活の質および治療へのアドヒアランスを向上させるために経口投与が有用であるにもかかわらず、経口投与に必要なセマグルチドの用量が皮下投与に必要な用量に比べて極めて高く、そのためバイオアベイラビリティが非常に低く、個人間および個人内の変動が大きいこと、さらに食事から離れた場所で薬を服用しなければならず、治療のコンプライアンスにとって好ましいとは言いがたいことに着目した。
- 上記より、経口セマグルチドは、T2DM に対する単独療法および他の糖尿病治療薬との併用療法において、代替療法を考慮した治療戦略上の位置付けはない。

### CADTH[3]

- CADTH は T2DM 患者を対象とした 6 つのランダム化比較試験(PIONEER2,3,4,5,8 及び 10)に基づいて、経口セマグルチドの有効性・安全性を検討した。その結果、プラセボ対照試験(PIONEER 5 及び 8)では、経口セマグルチドの 3 つの用量(3mg、7mg 及び 14 mg)は、投与後 26 週間の HbA1c 値の低下において、プラセボよりも優れることが示唆された。また、経口セマグルチド(14mg)はエンパグリフロジンと比較して優れ(PIONEER 2 グループ間差:0.4%[95%CI: -0.6~-0.3、P<0.0001])、リラグルチド(PIONEER 4 グループ間差:-0.1%[95%CI: -0.3~-0.0、P<0.0001])と比較して非劣性であった。セマグルチド 7mg および 14mg の経口投与は、いずれもシタグリプチンより優れていた(PIONEER 3 グループ間差:それぞれ-0.3%[95%CI: -0.4~-0.1、P<0.0001]、-0.5%[95%CI: -0.6~-0.4、P<0.0001])。
- 体重に対する経口セマグルチドの効果は、投与量や比較対照によって一貫性がない。全般的には、セマグルチド 14mg が、エンパグリフロジンを除くすべての比較対照薬と比較して優

越性を示したが、セマグルチド 7mg は一貫した便益を示さなかった。なお、臨床専門家は、26 週間で少なくとも 2kg の体重変化があれば、臨床現場では意味のある変化であることを示唆した。

- T2DM 患者における経口セマグルチドの長期的なベネフィットについては不確実性がある。PIONEER 試験の主要評価項目および主要な副次評価項目は 26 週目に測定されたが、これは慢性疾患の分析としては短い期間である。この期間は、A1C と体重に関して治療効果を観察するのに十分であるが、効果の維持に関するエビデンスは限られている。
- 臨床専門家は、経口セマグルチドを、注射を嫌う患者のための選択肢として説明したが、臨床経験に基づき、皮下注射セマグルチドと比較した経口セマグルチドの決定的な利点を説明できなかった。また、1 日 1 回の治療ではなく週 1 回の治療を好む患者もいることから、治療法の選択は個々の患者の好みに基づいて行われる可能性があるとして指摘された。CDEC は、セマグルチドの経口製剤と皮下注射製剤の比較エビデンスがないことが重要なエビデンスギャップであると指摘した。
- 経口セマグルチドは、アテローム性動脈硬化症の心血管疾患を併発している T2DM 患者には保険適用されるべきではない。GLP-1 RA の中には、これらの患者集団において CV ベネフィットを示すものがあるが、経口セマグルチドがこれらの患者集団において CV アウトカムを改善することを示すエビデンスは現在のところない。
- CADTH は、提出された医療経済評価の限界として、評価対象となる患者集団、心血管アウトカムの比較データ、QOL データの欠如、NMA や分析モデルの透明性の欠如を指摘し、その結果、経口セマグルチドの費用対効果が不確実であることを指摘した。
- CADTH は、このモデルの主要な要因が、毎日の経口治療に比べて週 1 回の注射治療には投与経路による不利益があるという仮定であることに注目した。CADTH のクリニカルレビューでは、現在入手可能なエビデンスに基づき、他の糖尿病治療薬と比較して、セマグルチド経口剤の QOL 向上を示唆する強力なエビデンスはないと結論付けた。



## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

経口セマグルチドの追加的有用性を検討するために、システマティックレビュー(SR)を実施した。また、費用対効果評価のガイドラインによると、信頼できる既存 SR が存在する場合、リサーチクエスチョンに合致するか、最新の文献まで含まれているか等を検討した上で、そのまま使用するあるいは追加的な SR を実施して研究を追加することが許容されており、既存の利用可能な SR の検討を行った[4]。その結果、リサーチクエスチョンや方法の類似性から海外で実施されたセマグルチドを含む複数の SR が、本公的分析においても活用可能と考えられた。したがって、公的分析による SR では最新の既報 SR 以降に公表されたランダム化比較試験(RCT)を特定し、既報 SR により特定された文献とあわせて、追加的有用性の検討を行うこととした。

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン

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

項目	内容
対象集団	経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な日本人の 2 型糖尿病患者
介入	経口セマグルチド
比較対照	DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬、または GLP-1 受容体作動薬 (注射剤)
アウトカム	有効性、安全性
研究デザイン	SR/RCT
文献検索期間	2021 年 10 月まで

#### 2.1.2 実施の流れ

セマグルチドの追加的有用性の評価にあたり公的分析では、2 段階から構成される SR を実施した。第 1 段階では、セマグルチドを評価した臨床試験を含む既報 SR の特定を目的とした SR を実施した。第 2 段階では、第 1 段階で特定された既報 SR 内の最新の RCT 以降に公表された RCT の特定を目的としたシステマティックレビューを実施した(図 2-1)。

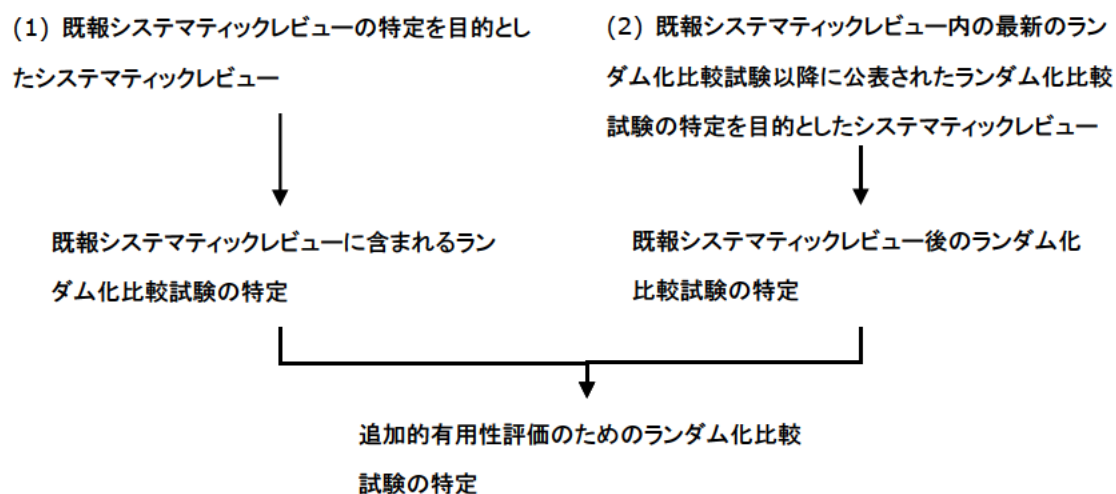


図 2-1. システマティックレビューの流れ

SR の文献検索作業においては、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名や薬剤名、研究デザイン、検索対象期間等の条件を組み合わせることにより、検索式を構築した。論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための臨床研究を特定する作業は、2 名の独立したレビューアーが盲検下にて実施した。論文の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定され、これらの作業過程において生じたレビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消された。

### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	経口血糖降下薬で血糖コントロールが不十分な日本人の 2 型糖尿病患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全患者が日本人以外である試験</li> <li>・全患者が経口血糖降下薬による治療を受けたことがない試験</li> <li>・全ての患者が心血管イベントや CKD 等の既往症をもつ試験</li> </ul>
介入	経口セマグルチド	-
比較対照	DPP-4 阻害薬、SGLT-2 阻害薬、または GLP-1 受容体作動薬(注射剤)	-

アウトカム	有効性(HbA1c、体重、血圧、コレステロールなど)、安全性	-
研究デザイン	SR/RCT	左記以外の研究デザイン
文献の種類	・原著論文	・学会抄録 ・ノート ・論説 ・レター
言語	英語または日本語	左記以外の言語

#### 2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、医中誌 web を用いた。

#### 2.1.5 使用した検索式

表 2-1-5-1 PubMed 検索式(既報 SR の検索)

通番	検索式	件数
#1	"Diabetes Mellitus, Type 2"[MH]	147,552
#2	"diabetes mellitus"[TW] AND ("type 2"[TIAB] OR "type II"[TIAB] OR "noninsulin"[TIAB] OR "maturity onset"[TIAB] OR "slow onset"[TIAB] OR "ketosis resistant"[TIAB])	138,867
#3	#1 OR #2	180,428
#4	"semaglutide"[NM] OR "semaglutide"[TW] OR "ozempic"[TIAB] OR "rybelsus"[TIAB] OR "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor/agonists"[MAJR] OR "Glucagon-Like Peptides/therapeutic use"[MAJR]	2,456
#5	#3 AND #4	1,460
#6	#5 AND systematic[SB]	86
	検索実行日	2021/10/19
	検索結果	86

**表 2-1-5-2 Embase 検索式(既報 SR の検索)**

通番	検索式	件数
#1	EMB.EXACT.EXPLODE("semaglutide") OR ab(semaglutide) OR ab(ozempic) OR ab(Rybelsus)	1,899
#2	EMB.EXACT("non insulin dependent diabetes mellitus")	294,095
#3	(ab("diabetes mellitus") AND (ab("type 2") OR ab("noninsulin") OR ab("non insulin") OR ab("maturity onset") OR ab("slow onset") OR ab("ketosis resistant"))))	87,121
#4	S3 OR S2	306,138
#5	S4 AND S1	1,384
#6	(S5 AND EMB.EXACT.EXPLODE("systematic review"))	148
	検索実行日	2021/10/19
	検索結果	51

**表 2-1-5-3 CENTRAL 検索式(既報 SR の検索)**

通番	検索式	件数
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	18,904
#2	(Diabetes Mellitus):ti,ab,kw AND ("Type 2" OR "Type II" OR "noninsulin" OR "maturity onset" OR "slow onset" OR "ketosis resistant"):ti,ab,kw	38,578
#3	#1 OR #2	38,579
#4	(semaglutide):ti,ab,kw OR (ozempic):ti,ab,kw OR (rybelsus):ti,ab,kw OR ("GLP-1 receptor agonist"):ti,ab,kw	573
#5	MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptides] explode all trees	2,005
#6	MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptide-1 Receptor] explode all trees	210
#7	#4 OR #5 OR #6	2,587
#8	#3 AND #7	1,369
	Cochrane Reviews	0

	検索実行日	2021/10/19
	検索結果	0

**表 2-1-5-4 医中雑誌検索式(既報 SR の検索)**

通番	検索式	件数
#1	糖尿病-2 型/TH	69,805
#2	糖尿病/TA and (2 型/TA or 成人型/TA or 安定型/TA or II 型/TA)	37,867
#3	#1 or #2	73,369
#4	Semaglutide/TH	171
#5	semaglutide/TA or ozempic/TA or rybelsus/TA or オゼンピック/TA or セマグルチド/TA or リベルサス/TA	100
#6	#4 or #5	181
#7	(#6) and (DT=2009:2021)	181
#8	システマティックレビュー/TA or 系統的レビュー/TA or "systematic review"/TA or メタアナリシス/TA or RD=メタアナリシス	5,548
#9	#7 and #8	0
	検索実行日	2021/10/19
	検索結果	0

**表 2-1-5-1 PubMed 検索式(既報 SR 以降の RCT の検索)**

通番	検索式	件数
#1	"Diabetes Mellitus, Type 2"[MH] OR ("diabetes mellitus"[TW] AND ("type 2"[TIAB] OR "type II"[TIAB] OR "noninsulin"[TIAB] OR "maturity onset"[TIAB] OR "slow onset"[TIAB] OR "ketosis resistant"[TIAB]))	180,995
#2	"semaglutide"[NM] OR "semaglutide"[TW] OR "ozempic"[TIAB] OR "rybelsus"[TIAB] OR "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor/agonists"[MAJR] OR "Glucagon-Like Peptides/therapeutic use"[MAJR]	2,474
#3	"Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[MH] OR "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[PA] OR "Dipeptidyl Peptidase 4"[TIAB] OR "Dipeptidyl Peptidase IV"[TIAB]	10,380

#4	"Sitagliptin Phosphate"[MH] OR sitagliptin[TIAB] OR glactiv[TIAB] OR januvia[TIAB] OR "mk-0431"[TIAB]	2,748
#5	"Vildagliptin"[MH] OR vildagliptin[TIAB] OR equa[TIAB] OR galvus[TIAB] OR "laf-237"[TIAB]	1,210
#6	alogliptin[NM] OR alogliptin[TIAB] OR nesina[TIAB] OR "syr-322"[TIAB]	561
#7	Linagliptin[MH] OR linagliptin[TIAB] OR trazenta[TIAB] OR ondero[TIAB] OR "bi-1356"[TIAB] "bi-1356"	22
#8	"3-(4-(4-(3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)piperazin-1-yl)pyrrolidin-2-ylcarbonyl)thiazolidine"[NM] OR teneligliptin[NM] OR tenelia[TIAB] OR "mk-626"[TIAB]	110
#9	anagliptin[NM] OR anagliptin[TIAB] OR suiny[TIAB]	101
#10	saxagliptin[NM] OR saxagliptin[TIAB] OR onglyza[TIAB] OR "bms-477118"[TIAB]	809
#11	trelagliptin[NM] OR trelagliptin[TIAB] OR zafatek[TIAB] OR "syr-472"[TIAB]	54
#12	"2-(2,5-difluorophenyl)-5-(2-(methylsulfonyl)-2,6-dihydropyrrolo(3,4-c)pyrazol-5(4H)-yl)tetrahydro-2H-pyran-3-amine"[NM] OR omarigliptin[TIAB] OR marizev[TIAB] OR "mk-3102"[TIAB]	64
#13	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	11,242
#14	"Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[MH] OR "sodium-glucose transporter 2"[TIAB] OR "SGLT-2"[TIAB]	4,216
#15	Canagliflozin[MH] OR canagliflozin[TIAB] OR canaglu[TIAB]	1,440
#16	dapagliflozin[NM] OR dapagliflozin[TIAB] OR forxiga[TIAB]	1,844
#17	empagliflozin[NM] OR empagliflozin[TIAB] OR jardiance[TIAB]	1,874
#18	ertugliflozin[NM] OR ertugliflozin[TIAB]	182
#19	ipragliflozin[NM] OR ipragliflozin[TIAB] OR suglat[TIAB]	265

#20	"1,5-anhydro-1-(5-(4-ethoxybenzyl)-2-methoxy-4-methylphenyl)-1-thioglucitol"[NM] OR luseogliflozin[TIAB] OR lusefi[TIAB]	124
#21	sergliflozin[NM] OR sergliflozin[TIAB]	18
#22	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	6,456
#23	#1 AND (#2 OR #13 OR #22)	10,135
#24	"Randomized Controlled Trial"[PT] OR (random*[TIAB] AND (trial*[TI] OR blind[TW] OR placebo[TW]))	672,581
#25	#23 AND #24	2,426
#26	#25 AND (2019[PDAT] : 3000[PDAT])	825
	検索実行日	2021/10/3
		1
	検索結果	825

**表 2-1-5-2 Embase 検索式(既報 SR 以降の RCT の検索)**

通番	検索式	件数
#1	(EMB.EXACT("non insulin dependent diabetes mellitus")) OR (ab("diabetes mellitus") AND (ab("type 2") OR ab("noninsulin") OR ab("non insulin") OR ab("maturity onset") OR ab("slow onset") OR ab("ketosis resistant"))))	306,898
#2	EMB.EXACT.EXPLODE("semaglutide") OR ab(semaglutide) OR ab(ozempic) OR ab(Rybelsus)	1,912
#3	(EMB.EXACT.EXPLODE("dipeptidyl peptidase IV inhibitor")) OR ab("DPP-4") OR ("Dipeptidyl-Peptidase IV") OR ("Dipeptidyl-Peptidase 4")	29,721
#4	ab(sitagliptin OR glactiv OR "mk-0431") OR ab(vildagliptin OR equa OR galvus OR "laf-237") OR ab(alogliptin OR nesina OR "syr-322") OR ab(linagliptin OR trazenta OR ondero OR "bi-1356") OR ab(teneligliptin OR tenelia OR "mk-626") OR ab(anagliptin OR suiny OR beskoa) OR ab(saxagliptin OR onglyza OR "bms-477118") OR ab(trelagliptin OR zafatek OR "syr-472") OR ab(omarigliptin OR marizev OR "mk-3102") OR	15,619

	<p>(EMB.EXACT("gosogliptin") OR EMB.EXACT("[5 amino 4 (2,4,5 trifluorophenyl) 1 cyclohexenyl][5,6 dihydro 3 (trifluoromethyl) 1,2,4 triazolo[4,3 a]pyrazin 7(8h) yl]methanone") OR EMB.EXACT("evogliptin") OR EMB.EXACT("dapagliflozin plus saxagliptin") OR EMB.EXACT("6 [[2 [[2 (2 cyano 1 pyrrolidiny) 2 oxoethyl]amino]ethyl]amino]nicotinonitrile") OR EMB.EXACT("alogliptin plus metformin") OR EMB.EXACT("saxagliptin") OR EMB.EXACT("metformin plus saxagliptin") OR EMB.EXACT("dutogliptin") OR EMB.EXACT("prusogliptin") OR EMB.EXACT("empagliflozin plus linagliptin plus metformin") OR EMB.EXACT("teneligliptin") OR EMB.EXACT("metformin plus vildagliptin") OR EMB.EXACT("bisegliptin") OR EMB.EXACT("anagliptin") OR EMB.EXACT("metformin plus sitagliptin") OR EMB.EXACT("isoleucine thiazolidide") OR EMB.EXACT("simvastatin plus sitagliptin") OR EMB.EXACT("sitagliptin") OR EMB.EXACT("denagliptin") OR EMB.EXACT("linagliptin plus metformin") OR EMB.EXACT("trelagliptin") OR EMB.EXACT("melogliptin") OR EMB.EXACT("valine pyrrolidide") OR EMB.EXACT("empagliflozin plus linagliptin") OR EMB.EXACT("omarigliptin") OR EMB.EXACT("ertugliflozin plus sitagliptin") OR EMB.EXACT("linagliptin") OR EMB.EXACT("pioglitazone plus sitagliptin") OR EMB.EXACT("carmegliptin") OR EMB.EXACT("gemigliptin") OR EMB.EXACT("psn 9301") OR EMB.EXACT("vildagliptin") OR EMB.EXACT("dapagliflozin plus metformin plus saxagliptin") OR EMB.EXACT("alogliptin") OR EMB.EXACT("alogliptin plus pioglitazone"))</p>	
#5	S4 OR S3	29,865



#6	(EMB.EXACT(EXPLODE("sodium glucose cotransporter 2 inhibitor"))) OR ab("Sodium-Glucose Transporter") OR ab("SGLT-2")	16,116
#7	(EMB.EXACT("2 [4 chloro 3 [4 (tetrahydro 3 furyloxy)benzyl]phenyl] 6 hydroxymethyl 2 methoxytetrahydro 2h pyran 3,4,5 triol") OR EMB.EXACT("dapagliflozin plus saxagliptin") OR EMB.EXACT("bexagliflozin") OR EMB.EXACT("tofogliflozin") OR EMB.EXACT("licogliflozin") OR EMB.EXACT("canagliflozin") OR EMB.EXACT("sotagliflozin") OR EMB.EXACT("empagliflozin plus linagliptin plus metformin") OR EMB.EXACT("ipragliflozin") OR EMB.EXACT("empagliflozin plus linagliptin") OR EMB.EXACT("ertugliflozin plus metformin") OR EMB.EXACT("sergliflozin etabonate") OR EMB.EXACT("ertugliflozin plus sitagliptin") OR EMB.EXACT("dapagliflozin plus metformin") OR EMB.EXACT("enavogliflozin") OR EMB.EXACT("bi 44847") OR EMB.EXACT("empagliflozin plus metformin") OR EMB.EXACT("canagliflozin plus metformin") OR EMB.EXACT("dapagliflozin plus metformin plus saxagliptin") OR EMB.EXACT("atigliflozin") OR EMB.EXACT("luseogliflozin") OR EMB.EXACT("ertugliflozin") OR EMB.EXACT("empagliflozin") OR EMB.EXACT("dapagliflozin") OR EMB.EXACT("remogliflozin etabonate") OR EMB.EXACT("mizagliflozin")) OR ab(canagliflozin OR canaglu) OR ab(dapagliflozin OR forxiga) OR ab(empagliflozin OR jardiance) OR ab(ertugliflozin) OR ab(ipragliflozin OR suglat) OR ab(luseogliflozin OR lusefi) OR ab(sergliflozin)	11,294
#8	S7 OR S6	16,276

#9	(S1 AND (S2 OR S5 OR S8))	23,020
#10	EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") AND (AB(random*) AND (Ab(trial*) OR AB("blind") OR AB("placebo"))))	394,211
#11	S10 AND S9	2,177
#12	(S11 AND pd(2019-2021))	741
	検索実行日	2021/10/31
	検索結果	741

**表 2-1-5-3 CENTRAL 検索式(既報 SR 以降の RCT の検索)**

通番	検索式	件数
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	18,904
#2	(Diabetes Mellitus):ti,ab,kw AND ("Type 2" OR "Type II" OR "noninsulin" OR "maturity onset" OR "slow onset" OR "ketosis resistant"):ti,ab,kw	38,578
#3	#1 OR #2	38,579
#4	(semaglutide):ti,ab,kw OR (ozempic):ti,ab,kw OR (rybelsus):ti,ab,kw OR ("GLP-1 receptor agonist"):ti,ab,kw	573
#5	MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptides] explode all trees	2,005
#6	MeSH descriptor: [Glucagon-Like Peptide-1 Receptor] explode all trees	210
#7	#4 OR #5 OR #6	2,587
#8	#3 AND #7	1,369
	with Publication Year from 2019 to 2021, in Trials	859
	検索実行日	2021/10/31
	検索結果	859

**表 2-1-5-4 医中雑誌検索式(既報 SR 以降の RCT の検索)**

通番	検索式	件数
----	-----	----

#1	糖尿病-2型/TH or (糖尿病/TA and (2型/TA or 成人型/TA or 安定型/TA or II型/TA))	73,369
#2	Semaglutide/TH or semaglutide/TA or ozempic/TA or rybelsus/TA or オゼンピック/TA or セマグルチド/TA or リベルサス/TA	181
#3	Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors/TH or "dipeptidyl-peptidase 4"/TA or "dipeptidyl-peptidase IV"/TA or "dpp-4"/TA or "dpp-IV"/TA or sitagliptin/TA or シタグリプチン/TA or グラクティブ/TA or glactiv/TA or ジャヌビア/TA or januvia/TA or "mk-0431"/TA or vildagliptin/TA or ビルダグリプチン/TA or エクア/TA or equa/TA or galvus/TA or "laf-237"/TA or alogliptin/TA or アログリプチン/TA or ネシーナ/TA or nesina/TA or "syr-322"/TA or linagliptin/TA or リナグリプチン/TA or トラゼンタ/TA or trazenta/TA or ondero/TA or "bi-1356"/TA or teneligliptin/TA or テネリグリプチン/TA or テネリア/TA or tenelia/TA or "mk-626"/TA or anagliptin/TA or アナグリプチン/TA or スイニー/TA or suiny/TA or beskoa/TA or saxagliptin/TA or サキサグリプチン/TA or onglyza/TA or オングリザ/TA or "bms-477118"/TA or トレラグリプチン/TA or trelagliptin/TA or zafatek/TA or ザファテック/TA or "syr-472"/TA or omarigliptin/TA or オマリグリプチン/TA or マリゼブ/TA or marizev/TA or "mk-3102"/TA	12,428
#4	SGLT2 Inhibitors/TH or sgl2 阻害/TA or "sodium-glucose transporter 2 inhibitors"/TA or canagliflozin/TA or カナグリフロジン/TA or カナグル/TA or canaglu/TA or dapagliflozin/TA or ダパグリフロジン/TA or フォシーガ/TA or forxiga/TA or empagliflozin/TA or エムパグリフロジン/TA or エンパグリフロジン/TA or ジャディアンス/TA or jardiance/TA or ertugliflozin/TA or エルトグリフロジン/TA or ipragliflozin/TA or イプラグリフロジン/TA or suglat/TA or スーグラ/TA or luseogliflozin/TA or ルセフィ/TA or lusefi/TA or sergliflozin/TA or セルグリフロジン/TA or tofogliflozin/TA or トフォグリフロジン/TA or トホグリフロジン/TA or アプルウェイ/TA or apleway/TA or デベルザ/TA or deberza/TA	7,528

#5	#2 or #3 or #4	18,921
#6	#1 and #5	9,905
#7	ランダム/TA or 盲検/TA or random*/TA or プラセボ/TA or RD=ランダム化比較試験	40,035
#8	#6 and #7	279
#9	(#8) and (DT=2019:2021)	68
#10	(#9) and (PT=会議録除く)	53
	検索実行日	2021/10/31
	検索結果	53

## 2.1.6 検索結果

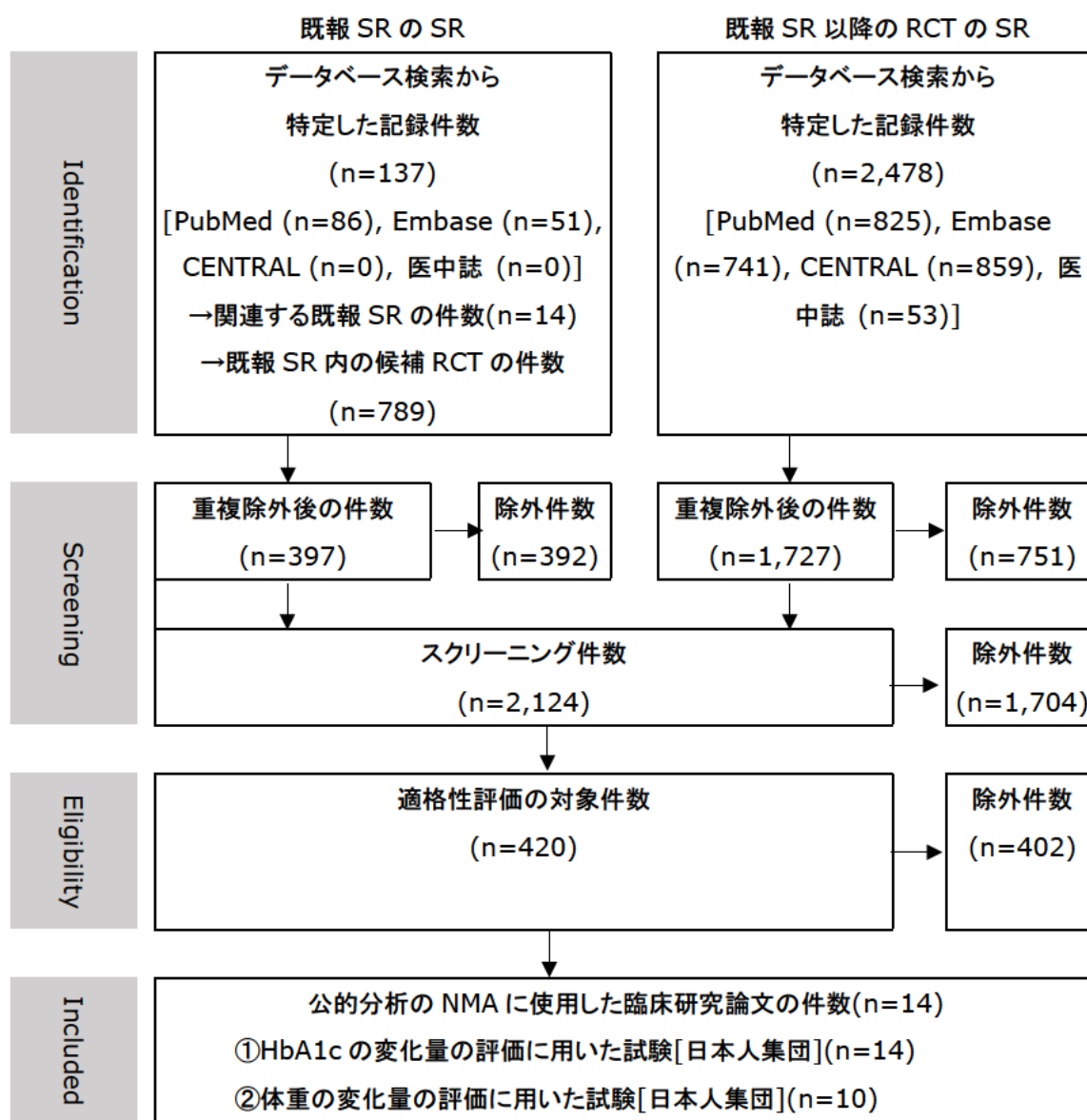


図 2-1-6 システマティックレビューのフローチャート

SR の結果、公的分析の NMA で使用可能な臨床試験 14 件が特定された。なお、HbA1c の変化量の評価に使用可能な日本人を対象とした臨床試験は 14 件であった。体重の変化量の評価に使用可能な日本人を対象とした臨床試験は 10 件であった。特定された臨床試験の一覧を以下に示す(各試験の背景情報は Appendix において要約する)。

### <日本人対象の臨床試験>

No. Study

- 1 Gantz, I., et al., 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. *Diabetes Ther*, 2017. 8(4): p. 793-810.
- 2 Kadowaki, T., et al., Improved glycemic control and reduced  
bodyweight with exenatide: A double-blind, randomized, phase 3  
study in Japanese patients with suboptimally controlled type 2  
diabetes over 24 weeks. *J Diabetes Investig*, 2011. 2(3): p. 210-7.
- 3 Kaku, K., et al., Efficacy and safety of ipragliflozin in Japanese patients  
with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on sitagliptin.  
*Diabetes Obes Metab*, 2021. 23(9): p. 2099-2108.
- 4 Kashiwagi, 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. *Diabetology International*, 2014.  
6(2): p. 125-138.
- 5 Kashiwagi, A., et al., 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*, 2015. 17(3): p. 304-8.
- 6 Kashiwagi, 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). *Diabetology International*, 2014. 6(2): p. 104-116.
- 7 Kawamori, R., 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 Obes Metab*, 2018. 20(9): p. 2200-  
2209.
- 8 Kitazawa, M., et al., A 52-week randomized controlled trial of  
ipragliflozin or sitagliptin in type 2 diabetes combined with metformin:  
The N-ISM study. *Diabetes Obes Metab*, 2021. 23(3): p. 811-821.
- 9 Seino, Y., 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): p. 443-53.

- 10 Seino, Y., et al., 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 Obes Metab*, 2021. 23(6): p. 1342-1350.
- 11 Seino, Y., et al., Glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with sulfonylurea safely improves blood glucose measures vs sulfonylurea monotherapy in Japanese patients with type 2 diabetes: Results of a 52-week, randomized, multicenter trial. *J Diabetes Investig*, 2011. 2(4): p. 280-6.
- 12 Yabe, D., 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): p. 392-406.
- 13 Yamada, Y., 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): p. 377-391.
- 14 Kadowaki, T., 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 Obes Metab*, 2017. 19(6): p. 874-882.

このうち、日本人を対象集団とした経口セマグルチドの臨床試験は、PIONEER9(No.13)及びPIONEER10(No.12)の2試験であった。

### 2.1.7 臨床試験の概要

セマグルチドの追加的有用性評価の主たる根拠となる臨床試験(PIONEER9、PIONEER10)の概要を表 2-1-7-1~表 2-1-7-2 に要約する。

**表 2-1-7-1 臨床試験の概要 1**

試験名	PIONEER9
書誌情報	Yamada Y, Katagiri H, Hamamoto Y, Deenadayalan S, Navarria A, Nishijima K, Seino Y, ; PIONEER 9

	investigators: 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: 377-391.
臨床試験登録情報	NCT03018028
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2017年1月～2017年7月
対象集団	経口糖尿病薬の単独療法又は食事療法及び運動療法で血糖コントロールが不十分な日本人2型糖尿病患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 20歳以上</li> <li>● 診断後30日以上経過</li> <li>● 経口血糖降下薬を使用している場合は最大承認用量の50%以下を安定用量として投与している者、など</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 週1回GLP-1受容体作動薬/週1回DPP-4阻害薬/チアゾリジンジオンをスクリーニング前90日以内に使用していた者</li> <li>● 重篤な腎機能障害(eGFR&lt;30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>)</li> <li>● 緊急治療を要する増殖網膜症または黄斑症、など</li> </ul>
介入方法の詳細	経口セマグルチド 3mg(49例)、7mg(49例)、14mg(48例)の1日1回経口投与を52週間実施した。
比較対照の詳細	リラグルチド 0.9mg(48例)の1日1回皮下投与又はプラセボ(49例)の1日1回経口投与を52週間実施した。
試験デザイン	国内第II/III相、ランダム化比較試験
盲検化法	プラセボ(二重盲検)、リラグルチド(非盲検)
主要評価項目	HbA1cのベースラインから26週までの変化量
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HbA1cのベースラインから52週までの変化量</li> <li>● 体重のベースラインから26週及び52週までの変化量</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 26週において、HbA1cのベースラインからの変化量(平均±標準偏差)は、本剤3mg群で-1.1±0.8%、本剤7mg群で-1.7±0.8%、本剤14mg群で-1.7±0.8%、デュラグルチド0.75mg群で-1.4±1.1%、及びプラセボ群で-0.2±0.7%であった。</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大な低血糖は報告されなかった。</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重大な又は血糖値確定(56mg/dL 未満)症候性低血糖は本剤各用量群及びプラセボ群では認められなかったが、リラグルチド 0.9mg 群では 2 例 2 件報告された。</li> </ul>
--	--

**表 2-1-7-2 臨床試験の概要 2**

試験名	PIONEER10
書誌情報	Yabe D, Nakamura J, Kaneto H, Deenadayalan S, Navarria A, Gislum M, Inagaki N, ; PIONEER 10 Investigators: 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: 392-406.
臨床試験登録情報	NCT03015220
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2017 年 1 月～2017 年 5 月
対象集団	経口糖尿病薬の単独療法で血糖コントロールが不十分な日本人 2 型糖尿病患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 20 歳以上</li> <li>● 診断後 60 日以上経過</li> <li>● HbA1c 7.0～10.5%</li> <li>● 経口血糖降下薬(SU 薬、glinide、チアゾリジン系、<math>\alpha</math>-グルコシダーゼ阻害薬、SGLT2 阻害薬)を安定用量で 60 日以上服用している者(DPP-4 阻害薬の使用は認めず)</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 重篤な腎機能障害(eGFR&lt;30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>)</li> <li>● 緊急治療を要する増殖網膜症または黄斑症、など</li> </ul>
介入方法の詳細	経口糖尿病薬単剤(スルホニルウレア剤、速効型インスリン分泌促進剤、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害剤、チアゾリジン系薬剤又は SGLT2 阻害剤のいずれか)に追加して、経口セマグルチド 3mg(131 例)、7mg(132 例)又は 14mg(130 例)の 1 日 1 回経口投与を 52 週間実施した。
比較対照の詳細	デュラグルチド 0.75mg(65 例)の週 1 回皮下投与を 52 週間実施した。

試験デザイン	国内第 III 相、ランダム化比較試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治験薬投与下で発現した有害事象の発現件数(最大約 57 週間での評価)</li> </ul>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HbA1c のベースラインから 52 週までの変化量</li> <li>● 体重のベースラインから 52 週までの変化量</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 52 週において、HbA1c のベースラインからの変化量(平均±標準偏差)は、本剤 3mg 群で<math>-0.8\pm 1.0\%</math>、本剤 7mg 群で<math>-1.4\pm 1.0\%</math>、本剤 14mg 群で<math>-1.8\pm 1.0\%</math> 及びデュラグルチド 0.75mg 群で<math>-1.4\pm 0.9\%</math>であった。</li> <li>● ベースラインから 52 週までの体重の変化量(平均±標準偏差)は、本剤 3mg 群で<math>0.0\pm 2.4\text{kg}</math>、本剤 7mg 群で<math>-0.9\pm 3.4\text{kg}</math>、本剤 14mg 群で<math>1.7\pm 3.5\text{kg}</math> 及びデュラグルチド 0.75mg 群で<math>1.0\pm 2.7\text{kg}</math>であった。</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治験薬投与したで発現した有害事象は、本剤 3mg 群で 101 例(77.1%)330 件、本剤 7mg 群で 106 例(80.3%)350 件、本剤 14mg 群で 111 例(85.4%)324 件及びデュラグルチド 0.75mg 群で 53 例(81.5%)178 件報告された。</li> </ul>

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

- **製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(手法)について**

製造販売業者が実施したシステマティックレビューの手法は適切であった。

- **製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(結果)について**

製造販売業者は HbA1c および体重の変化量の評価のために、既治療の日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験 9 件を特定した。公的分析によるシステマティックレビューの結果、これらの試験はいずれも特定することができた。さらに公的分析ではネットワークメタアナリシスにあたり、追加的に利用可能な日本人を対象とした臨床試験を 5 件特定した(No.1,2,8,10,11)。

- **製造販売業者の実施したシステマティックレビューの妥当性について**

公的分析が特定した追加的に利用可能な臨床試験は、製造販売業者が実施したシステマティックレビューに含まれていないため、これらを含めた追加的有用性の評価が妥当である。

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

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

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

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

### <製造販売業者による追加的有用性評価>

#### 分析集団(A)

製造販売業者は、分析集団(A)の追加的有用性の評価にあたり、  
  
  
  
  
このことから、経口セマグルチドは DPP-4 阻害薬+SGLT-2 阻害薬併用に比して、血糖コントロールの有意な改善を認められたとして、追加的有用性を有することが主張された。

#### 分析集団(B)

製造販売業者は、分析集団(B)の追加的有用性の評価にあたり、  
  
  
  
  
このことから、経口セマグルチドは SGLT-2 阻害薬に比して、血糖コントロールの有意な改善を認められたとして、追加的有用性を有することが主張された。

#### 分析集団(C)

製造販売業者は、分析集団(C)の追加的有用性の評価にあたり、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験(PIONEER10)の結果を参照した。製造販売業者の報告によると、52 週の HbA1c のベースラインからの推定平均変化量は、経口セマグルチドの標準投与量である 7 mg で-1.4%、デュラグルチド 0.75 mg で-1.3%であり、統計学的に有意な差は認められていない( $p=0.4538$ )[5]。一方、「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[5]。また、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 よりも統計的に有意に大きいことが示された

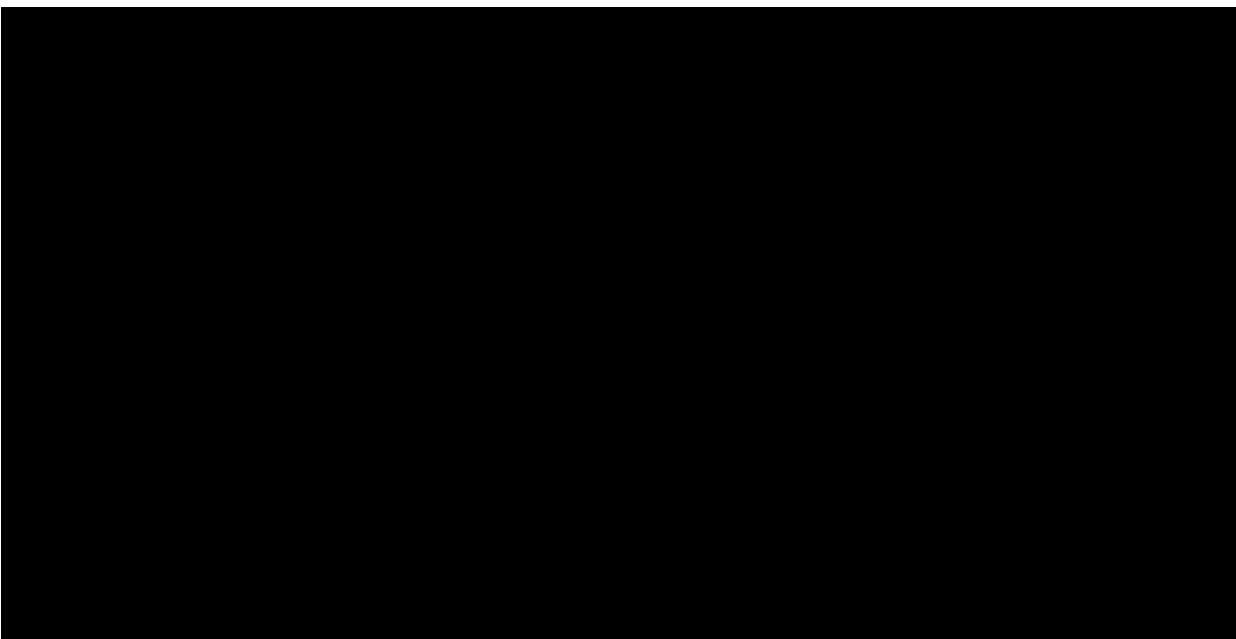
(推定治療差 [ETD]:  $-2.1\text{kg}$  [95%CI:  $-3.1, -1.1$ ],  $p < 0.0001$ )[5]。DTR-QOL 合計スコアによると、本剤 7 mg 群では、デュラグルチド 0.75 mg 群と比較して QOL スコアが有意に向上したことが報告された[5]。これらを総合して、経口セマグルチドは GLP-1 受容体作動薬(注射剤)に比して、追加的有用性を有することが主張された。

### **<公的分析における指摘事項>**

公的分析におけるレビューの結果、製造販売業者が実施したネットワークメタアナリシスにおいて、以下の論点が挙げられた。

#### **(1) DPP-4 阻害薬の扱い**

製造販売業者は、集団(A)(B)の追加的有用性の評価にあたり、図 2-3-1 に示すネットワークに基づいて NMA を実施した。しかしながら、集団(A)の DPP-4 阻害薬+SGLT-2 阻害薬の有効性・安全性を評価した臨床試験(Kawamori2018,Kadowaki2017,NCT02577003)の比較対照は、プラセボ群ではなく、DPP-4 阻害薬+プラセボ併用群であった。このため、DPP-4 阻害薬単独治療のアームを前提とした NMA の実施が妥当である。



**図 2-3-1.** [Redacted]

※企業報告書より引用・追記[5]

#### **(2) PIONEER 試験の入力値の取り扱い**

製造販売業者は、経口セマグルチドの有効性のデータ源である PIONEER9,10 の使用においては、ITT の原則を想定した治療方針 estimand ではなく、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を想定した仮想 estimand に基づく解析を行った。しかしながら、NMA に含まれるその他の臨床試験は製造販売業者が主張する仮想 estimand を前提に解析されたか否かは不明であり、データの取り扱いにおいて一貫性が保証されていない可能性がある。

また、製造販売業者は PIONEER9 については、既治療例と未治療例が混合した集団であるため、PIONEER9 内の既治療例(約 40%)のデータに限定した解析を行っているが、サンプルサイズが減少することともない正確度が低下していることが懸念される[5]。さらに、Kawamori et al.2018 には、未治療例が約 6%含まれているが、既治療例に限定した解析を行っておらずデータの取り扱いにおいて一貫性保証されていない[6]。

### <公的分析による NMA の方法>

公的分析では、経口セマグルチドの追加的有用性を評価するために、以下の通り NMA の再解析を実施した。

- ネットワークにおいて、プラセボ、経口セマグルチド、DPP-4 阻害薬+SGLT-2 阻害薬併用(分析集団 A の比較対照技術)、SGLT-2 阻害薬(分析集団 B の比較対照技術)、に加えて、GLP-1 受容体作動薬(分析集団 C の比較対照技術)と DPP-4 阻害薬を考慮した。
- 同一の薬剤クラス内で標準用量以外の治療が含まれる場合、これらを分けてネットワークを構成した。
- 公的分析の SR により特定された臨床試験論文より、各治療群の 26±2 週における HbA1c 及び体重の変化量のデータ(平均値,標準誤差)を抽出した。
- 製造販売業者が提出した連続量をアウトカムとした WINBUGS のプログラムの入力データを公的分析の設定に変更して解析した。
- HbA1c の変化量及び体重の変化量の評価において、製造販売業者と同様に、日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした。
- 上述の課題(2)のため、公的分析では、PIONEER9,10 の入力値を、仮想 estimand とした場合(製造販売業者の入力値)と治療方針 estimand とした場合の NMA を両方実施した。なお、PIONEER9,10 の治療方針 estimand については、既治療例に限定したデータが公開されていないことから、公的分析では原著論文で公表されている全集団のデータを使用した[7, 8]。

なお、公的分析では、上記を踏まえ、以下 4 パターンの解析を実施した。各パターンのデータは Appendix に示す。

(1) HbA1c の変化量(日本人・治療方針 estimand)

- (2) HbA1c の変化量(日本人・仮想 estimand)
- (3) 体重の変化量(日本人・治療方針 estimand)
- (4) 体重の変化量(日本人・仮想 estimand)

<公的分析による NMA の再分析結果>

**(1)HbA1c の変化量(日本人・治療方針 estimand)**

本設定におけるネットワーク図と解析結果を図 2-3-2, 図 2-3-3, 表 2-3-1 に要約する。経口セマグルチド 7mg と比較した HbA1c の変化量の差の 95%信用区間はプラセボ、経口セマグルチド 3mg、DPP-4 阻害薬+SGLT-2 阻害薬を除く全ての薬物治療群で 0 を含んでいた(経口セマグルチド 7mg と差がないことを示唆した)。なお、DPP-4 阻害薬+SGLT-2 阻害薬は、経口セマグルチド 7mg と比べて HbA1c の低下量が大きいことが示された。

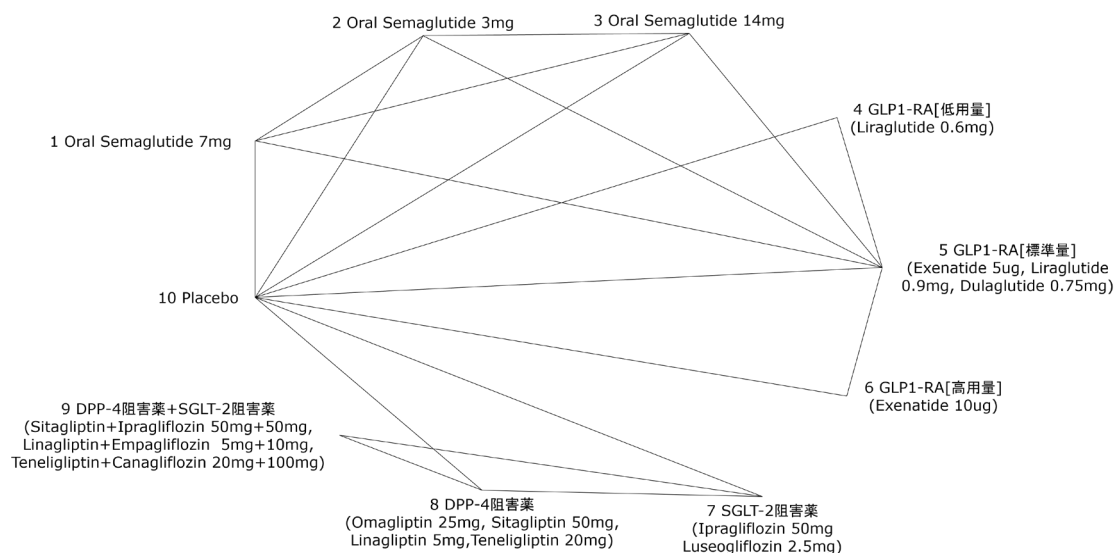
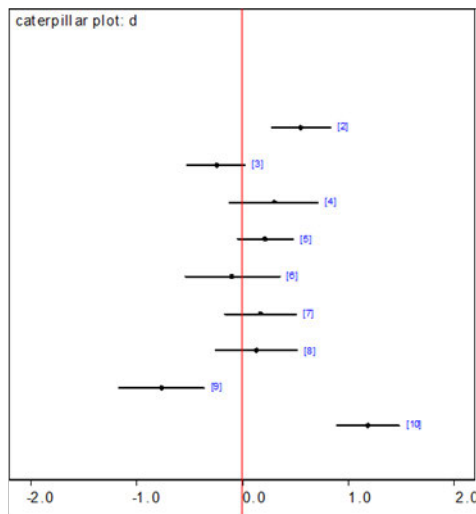


図 2-3-2. ネットワーク図(HbA1c の変化量 日本人・治療方針 estimand)



- 2 Oral Semaglutide 3mg (開始用量)
- 3 Oral Semaglutide 14mg (高用量)
- 4 GLP-1 RA(低用量)
- 5 GLP-1 RA(標準用量)
- 6 GLP-1 RA(高用量)
- 7 SGLT-2阻害薬
- 8 DPP-4阻害薬
- 9 DPP-4阻害薬 + SGLT-2阻害薬
- 10 Placebo

比較対照技術が優れる ← → Oral Semaglutide 7mg が優れる

HbA1cのCFBの群間差[%]  
(vs Oral Semaglutide 7mg)

図 2-3-3. フォレストプロット(HbA1c の変化量 日本人・治療方針 estimand)

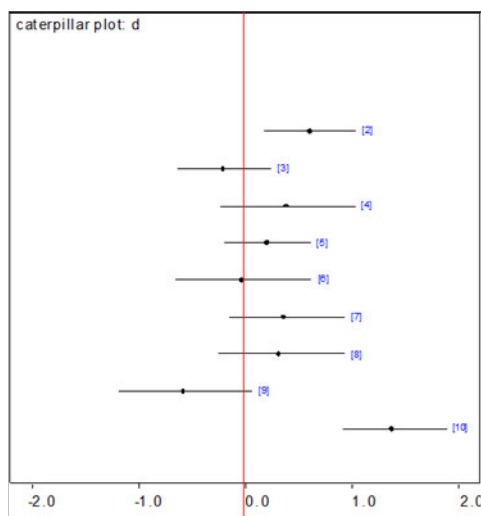
表 2-3-1. NMA の結果(HbA1c の変化量 日本人・治療方針 estimand)

コード	比較対照技術	点推定値	95%CrI 下限	95%CrI 上限
2	Oral Semaglutide 3mg (開始用量)	0.5506	0.2710	0.8293
3	Oral Semaglutide 14mg (高用量)	-0.2493	-0.5266	0.0282
4	GLP-1 RA(低用量)	0.2984	-0.1289	0.7148
5	GLP-1 RA(標準用量)	0.2135	-0.0484	0.4800
6	GLP-1 RA(高用量)	-0.1045	-0.5474	0.3490
7	SGLT-2 阻害薬	0.1668	-0.1736	0.5125
8	DPP-4 阻害薬	0.1300	-0.2616	0.5220
9	DPP-4 阻害薬 + SGLT-2 阻害薬	-0.7657	-1.1710	-0.3589
10	Placebo	1.1840	0.8837	1.4810

**(2)HbA1c の変化量(日本人・仮想 estimand)**

本設定における解析結果を図 2-3-4,表 2-3-2 に要約する。経口セマグルチド 7mg と比較した HbA1c の変化量の差の 95%信用区間はプラセボ、経口セマグルチド 3mg を除く全ての薬物治療群で 0 を含んでいた(経口セマグルチド 7mg と差がないことを示唆した)。





- 2 Oral Semaglutide 3mg (開始用量)
- 3 Oral Semaglutide 14mg (高用量)
- 4 GLP-1 RA(低用量)
- 5 GLP-1 RA(標準用量)
- 6 GLP-1 RA(高用量)
- 7 SGLT-2阻害薬
- 8 DPP-4阻害薬
- 9 DPP-4阻害薬+SGLT-2阻害薬
- 10 Placebo

比較対照技術が優れる ← → Oral Semaglutide 7mgが優れる

HbA1cのCFBの群間差[%]  
(vs Oral Semaglutide 7mg)

図 2-3-4. フォレストプロット(HbA1c の変化量 日本人・仮想 estimand)

表 2-3-2. NMA の結果(HbA1c の変化量 日本人・仮想 estimand)

コード	比較対照技術	点推定値	95%CrI 下限	95%CrI 上限
2	Oral Semaglutide 3mg (開始用量)	0.5971	0.1635	1.0310
3	Oral Semaglutide 14mg (高用量)	-0.2115	-0.6382	0.2320
4	GLP-1 RA(低用量)	0.3734	-0.2273	1.0200
5	GLP-1 RA(標準用量)	0.1917	-0.1948	0.6062
6	GLP-1 RA(高用量)	-0.0380	-0.6571	0.6147
7	SGLT-2 阻害薬	0.3493	-0.1590	0.9216
8	DPP-4 阻害薬	0.3055	-0.2597	0.9284
9	DPP-4 阻害薬+SGLT-2 阻害薬	-0.5898	-1.1780	0.0561
10	Placebo	1.3650	0.9029	1.8770

**(3)体重の変化量(日本人・治療方針 estimand)**

本設定におけるネットワーク図と解析結果を図 2-3-5, 図 2-3-6, 表 2-3-3 に要約する。経口セマグルチド 7mg と比較した体重の変化量の差の 95%信用区間は SGLT-2 阻害薬では下回った(経口セマグルチド 7mg よりも体重減少量が大きいことを示唆した)。なお、GLP-1 RA 標準量では 95%信用区間が 0 を上回った(経口セマグルチド 7mg よりも体重減少量が小さいことを示唆した)。

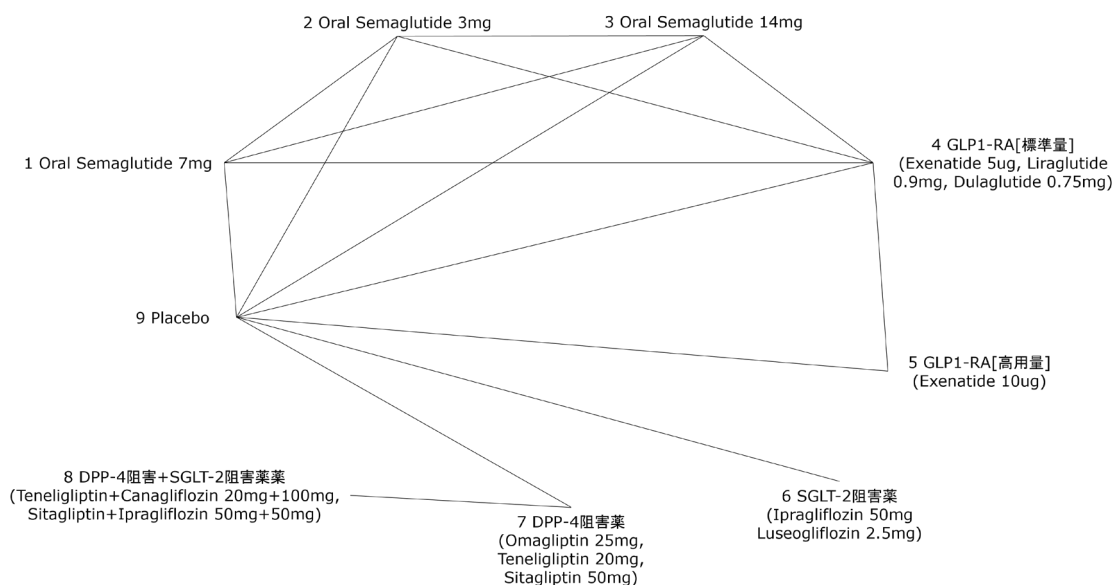
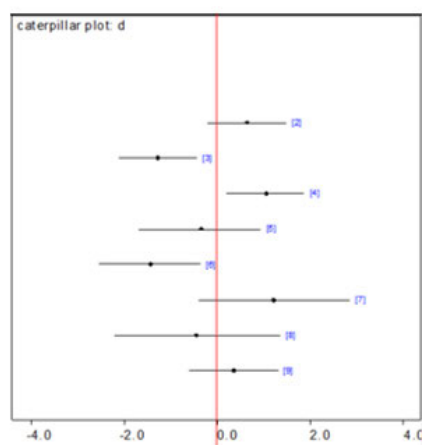


図 2-3-5. ネットワーク図(体重の変化量 日本人・治療方針 estimand)



- 2 Oral Semaglutide 3mg (開始用量)
- 3 Oral Semaglutide 14mg (高用量)
- 4 GLP-1 RA(標準用量)
- 5 GLP-1 RA(高用量)
- 6 SGLT-2阻害薬
- 7 DPP-4阻害薬
- 8 DPP-4阻害薬 + SGLT-2阻害薬
- 9 Placebo

比較対照技術が優れる ← → Oral Semaglutide 7mg が優れる  
 体重のCFBの群間差[kg]  
 (vs Oral Semaglutide 7mg)

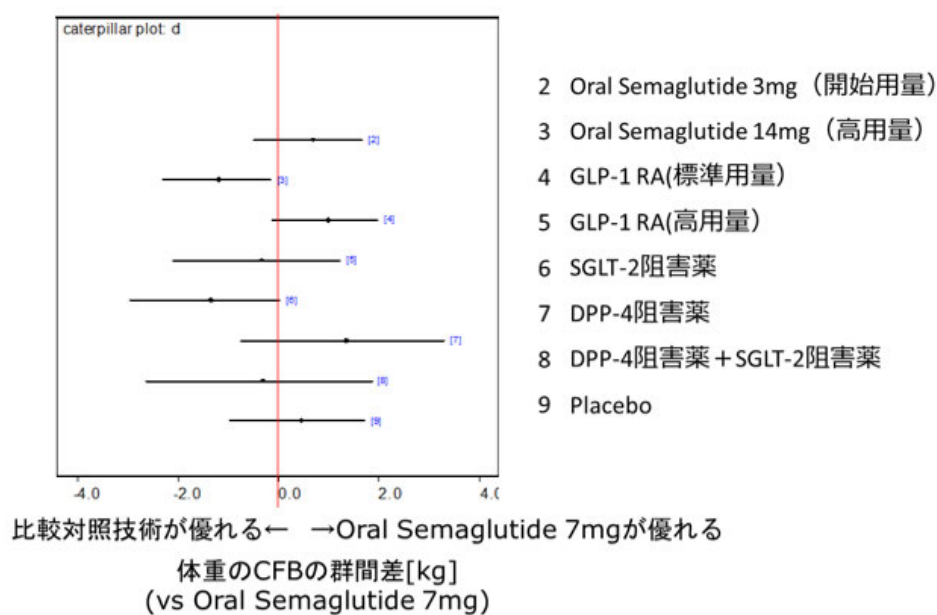
図 2-3-6. フォレストプロット(体重の変化量 日本人・治療方針 estimand)

**表 2-3-3. NMA の結果(体重の変化量 日本人・治療方針 estimand)**

コード	比較対照技術	点推定値	95%CrI 下限	95%CrI 上限
2	Oral Semaglutide 3mg (開始用量)	0.6528	-0.2166	1.4830
3	Oral Semaglutide 14mg (高用量)	-1.2590	-2.0920	-0.4372
4	GLP-1 RA(標準用量)	1.0600	0.2231	1.8720
5	GLP-1 RA(高用量)	-0.3401	-1.6730	0.9295
6	SGLT-2 阻害薬	-1.4330	-2.5450	-0.3628
7	DPP-4 阻害薬	1.2220	-0.3756	2.8690
8	DPP-4 阻害薬 + SGLT-2 阻害薬	-0.4299	-2.1920	1.3540
9	Placebo	0.3613	-0.5981	1.3130

**(4)体重の変化量(日本人・仮想 estimand)**

本設定における解析結果を図 2-3-7, 表 2-3-4 に要約する。経口セマグルチド 7mg と比較した体重の変化量の差の 95%信用区間は経口セマグルチド 14mg を除く全ての治療群において 0 を含んでいた(経口セマグルチド 7mg と差がないことを示唆した)。



**図 2-3-7. フォレストプロット(体重の変化量、日本人のみ、薬剤クラス別の解析)**

**表 2-3-4. NMA の結果(体重の変化量、日本人のみ、薬剤クラス別の解析)**

コード	比較対照技術	点推定値	95%CrI 下限	95%CrI 上限
2	Oral Semaglutide 3mg (開始用量)	0.6882	-0.4887	1.6760
3	Oral Semaglutide 14mg (高用量)	-1.1910	-2.2990	-0.1600
4	GLP-1 RA(標準用量)	0.9952	-0.1161	1.9700
5	GLP-1 RA(高用量)	-0.3411	-2.0900	1.2240
6	SGLT-2 阻害薬	-1.3550	-2.9560	0.0349
7	DPP-4 阻害薬	1.3440	-0.7560	3.3100
8	DPP-4 阻害薬+ SGLT-2 阻害薬	-0.3037	-2.6350	1.8610
9	Placebo	0.4556	-0.9816	1.7190





	<p>0.3493%(95%CrI:-0.1590~0.9216)であり、HbA1c の変化量の差の 95%信用区間は 0 を含んでおり不確実性が大きいものの、点推定値は経口セマグルチドの方が優れる傾向を示した。一方で、治療効果の差を点推定値で見ても、糖尿病の臨床試験でしばしば用いられる非劣性マージンを参照すると、臨床的に意味のある差とは必ずしも言えない。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 同様に、公的分析が実施した NMA の結果、経口セマグルチド 7mg と比較した SGLT-2 阻害薬の体重の変化量は、治療方針 estimand と仮想 estimand の設定で、それぞれ、 -1.4330kg(95%CrI: -2.5450~-0.3628)、 -1.3550kg (95%CrI: -2.9560~0.0349) であった。仮想 estimand では、体重の変化量の差の 95%信用区間が 0 を含んでおり不確実性が大きいものの、点推定値は SGLT-2 阻害薬の方が優れる傾向を示した。加えて、治療効果の差を点推定値で見ても、臨床的に意味のある差とは必ずしも言えないとのことであった。</li> <li>● 上記より、HbA1c の変化量と体重の変化量において、経口セマグルチドの追加的有用性が示されているとは言えない。</li> </ul>
--	--

表 2-4-3 セマグルチドの追加的有用性に関する評価(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
介入	経口セマグルチド
比較対照	GLP-1 受容体作動薬(注射剤)
アウトカム	HbA1c の変化量、体重の変化量
追加的有用性の有無	<p><input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり(不確実性が大きいものの、一定の追加的有用性が示唆される)</p> <p><input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」</p> <p><input type="checkbox"/> その他( )</p>
判断の根拠となったデータ	<p><input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT</p> <p><input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較</p> <p><input type="checkbox"/> 単群試験の比較</p> <p><input type="checkbox"/> その他( )</p>

追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"><li>● 製造販売業者は PIONEER10 の結果より、「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 週で経口セマグルチド 7 mg はデュラグルチド 0.75 mg と比較して有意に高いこと等から、HbA1c のコントロールにおいて経口セマグルチドが GLP-1 受容体作動薬(注射剤)に対して追加的有用性を有することが主張された[5]。</li><li>● しかしながら、これらは血糖コントロールの改善そのものにおける有効性を評価したものではなく、体重を考慮した複合エンドポイントであり、臨床試験において設定された数ある副次的エンドポイントの 1 つであるため、探索的な結果として慎重に解釈するが妥当である。</li><li>● また、経口セマグルチド 7 mg の 26 週及び 52 週の HbA1c のベースラインからの変化量においては両群間で統計学的有意差は認められていない[5]。</li><li>● 製造販売業者は PIONEER10 の結果を参照し、ベースライン時からの推定体重減少が、経口セマグルチド 7 mg でデュラグルチド 0.75 mg よりも統計的に有意に大きいことが示されたことから、体重管理において経口セマグルチドが GLP-1 受容体作動薬(注射剤)に対して追加的有用性を有することが主張された[5]。この見解を公的分析としては受け入れた。</li><li>● よって、HbA1C の変化量においては、経口セマグルチドの追加的有効性は示されていないものの、体重の変化量においては、経口セマグルチドの追加的有用性が示されている。</li></ul>
------------------	--



**【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】**

得られたデータに基づくと、集団 A において評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他( )

集団 B において評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他( )

集団 C において評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他( )

### 3. 費用対効果の評価

#### 3.1 製造販売業者による費用対効果評価の概要

製造販売業者は、セマグルチドが比較対照技術に対して追加的有用性を有することを前提とした費用効果分析を実施した。費用効果分析では、日本人 2 型糖尿病患者の長期予後の推計のために開発された JJリスクエンジンに基づくコホートシミュレーションモデルが用いられた(図 3-1-1)[5]。本モデルでは、2 型糖尿病患者は合併症なしの状態からシミュレーションを開始し、ベースラインの背景因子や治療効果に基づいて、各種の合併症イベントを経験するものと仮定した。モデルでは 5 種類の合併症イベント(CHD、脳卒中、非心血管系(CV)死亡、顕性腎症、網膜症)が考慮された。治療効果のパラメータとしては、HbA1c、SBP、BMI、non-HDL コレステロールの変化量が採用され、経口セマグルチドと比較対照技術の群間差をもとに長期アウトカムが推計された。

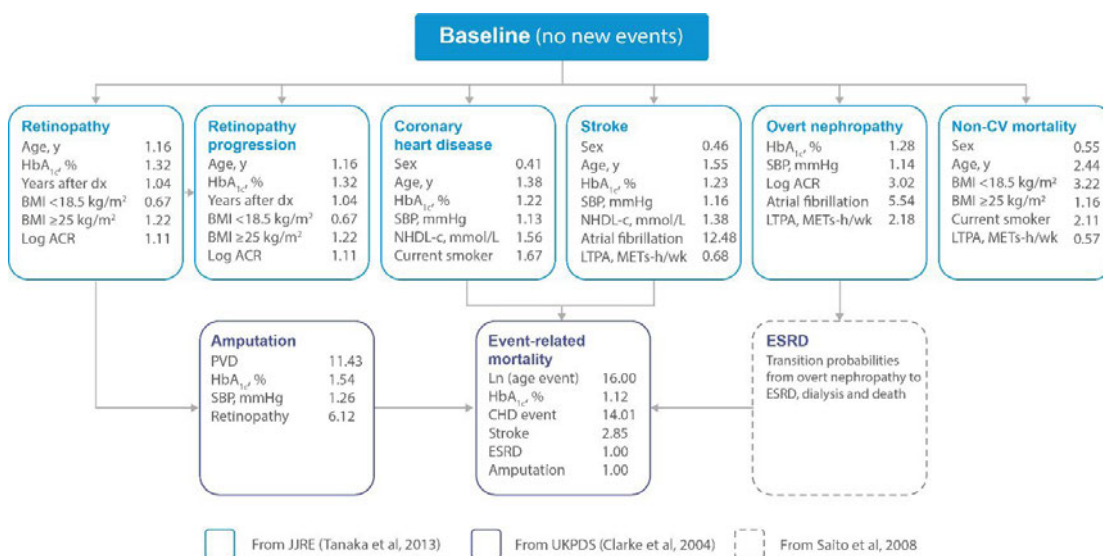


図 3-1-1. 費用効果分析のモデル構造[5]

治療効果のデータソースとして、分析集団(A)及び(B)では SR に基づく NMA、分析集団(C)では PIONEER10 が採用された。なお、治療期間は 3 年間と仮定された。QOL 値の入力値は、日本人の QOL 値報告した公表文献に基づいて推定された。費用パラメータはレセプトデータに基づく統計解析により推定された。分析期間は 30 年間と設定された。なお、費用と効果に対して年間 2%の割引率が適用された。コホートシミュレーションにより、各治療群の費用、効果、ICER が推計された。

製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果は、表 3-1-1~3-1-4 の通り要約された。

**表 3-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(集団 A)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド	11.90	0.08	10,965,202	-17,692	ドミナント
DPP-4 阻害薬+ SGLT-2 阻害薬	11.82	-	10,982,894	-	-

**表 3-1-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(集団 B)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド	11.95	0.07	10,977,234	63,395	945,783
SGLT-2 阻害薬	11.88	-	10,913,838	-	-

**表 3-1-3 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(集団 C)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド	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	-	-

### 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他( )

### **3.3 実施が必要な再分析の概要**

#### **3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど**

##### **分析集団(A)、(B)**

(a) 費用最小化分析

##### **分析集団(C)**

(a) 治療効果の設定

(b) QOL 値の設定

(c) 医療費の設定

### 3.4 主要な点についての再分析の内容

#### 分析集団(A)、(B)

##### 3.4.1 費用最小化分析

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号
製造販売業者提出モデル: Scenario A_Base case.xlsm、Scenario B_Base case.xlsm	-	-
【報告書等の記述】(省略)		

##### 【具体的な再分析の内容】

分析集団(A)(B)において経口セマグルチドの比較対照技術に対する追加的有用性は示されていない。このため、治療効果は同程度と仮定した費用最小化分析の実施が妥当である。

- 薬物治療の実施は、製造販売業者の費用効果分析に従い3年間と仮定する。
- 薬物治療の費用(一日薬価)は製造販売業者と同様に、各薬剤クラスの最安価の設定を用いる。
- T2DM 合併症など薬物治療以外の医療資源の消費は同程度と仮定するが、参考のため各治療群においてベースラインの医療費を考慮した推計を行う。

表 3-4-1-2 薬価の設定

治療	1日薬価(円)	引用
経口セマグルチド 7mg	334.2	製造販売業者モデル (NHI price as of Apr 2021)
分析集団(A) シタグリプチン 50mg+イプラグリフ ロジン 50mg	235.6	製造販売業者モデル (NHI price as of Apr 2021)
分析集団(B) ルセオグリフロジン 2.5mg	170.7	製造販売業者モデル (NHI price as of Apr 2021)

**表 3-4-1-3 ベースラインの医療費の設定**

費用項目	年間医療費(円)	引用
イベントなしの T2DM	■	製造販売業者モデル(IQVIA)

## 分析集団(C)

### 3.4.2 治療効果の設定

表 3-4-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号
製造販売業者提出モデル: "Scenario C_Base case.xlsx"のシート"Treatment settings & results"の領域 G22:H25	-	-
【報告書等の記述】(省略)		

#### 【具体的な再分析の内容】

HbA<sub>1c</sub>、SBP および Non-HDL において経口セマグルチドの追加的有用性が示されていない。このためガイドラインに従い両群の推定値を併合(平均)した再解析が妥当である[4]。治療効果のパラメータ設定について、以下の通り変更した。

#### 変更前

Mean change in risk factors	Oral sema 7mg	Dula 0.75
<b>HbA<sub>1c</sub>, %</b>	<b>-1.44</b>	<b>-1.34</b>
<b>SBP, mm Hg</b>	<b>-2.04</b>	<b>-1.24</b>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	-0.40	0.37
<b>Non-HDL, mmol/L</b>	<b>-0.27</b>	<b>-0.35</b>

#### 変更後

Mean change in risk factors	Oral sema 7mg	Dula 0.75
<b>HbA<sub>1c</sub>, %</b>	<b>-1.39</b>	<b>-1.39</b>
<b>SBP, mm Hg</b>	<b>-1.64</b>	<b>-1.64</b>
BMI, kg/m <sup>2</sup>	-0.40	0.37
<b>Non-HDL, mmol/L</b>	<b>-0.31</b>	<b>-0.31</b>



### 3.4.3 QOL 値の設定

表 3-4-3 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号
製造販売業者提出モデル: "Scenario C_Base case.xlsx"のシート"Utilities"の領域 F6:L27、シート"disU-BMI-JJRE"の領域 C18:D57	-	-
【報告書等の記述】(省略)		

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は QOL 値の設定にあたり、測定方法や集団の異なる複数の文献より引用を行っている。これについては、データソースの一貫性を確保する観点から、サンプルサイズが大きく、かつ、直近の研究である Takahara et al.2019 の報告値に基づいて推定することが妥当である。このため、QOL 値のパラメータ設定について、下記の通り変更した[9]。

#### 変更前

Parameter	Year of event	Years 2+	Reference
No events	0.862	0.862	Sakamaki 2006
Coronary heart disease	-0.064	-0.064	Shiroiwa 2016
Stroke	-0.129	-0.129	Takahara 2019
Amputation	-0.216	-0.216	Takahara 2019
Retinopathy	-0.054	-0.054	Shiroiwa 2016
Overt nephropathy	-0.026	-0.026	Takahara 2019
End-stage renal disease	-0.065	-0.065	Takahara 2019

Hemodialysis	-0.065	-0.065	Takahara 2019
Hypoglycemia	Year of event		Reference
Non-severe	-0.005		Evans 2013
Severe	-0.039		Takahara 2019
BMI	-0.0062		Bagust 2005
<i>Abbreviations: BMI - body mass index.</i>			
Mode of administration	-0.040		Crawford 2018

変更後

Parameter	Year of event	Years 2+	Reference
No events	0.901	0.901	Takahara 2019
Coronary heart disease	-0.091	-0.091	Takahara 2019
Stroke	-0.129	-0.129	Takahara 2019
Amputation	-0.216	-0.216	Takahara 2019
Retinopathy	-0.0478	-0.0478	Takahara 2019
Overt nephropathy	-0.026	-0.026	Takahara 2019

End-stage renal disease	-0.065	-0.065	Takahara 2019
Hemodialysis	-0.065	-0.065	Takahara 2019
Hypoglycemia	Year of event		Reference
Non-severe	-0.005		Evans 2013
Severe	-0.039		Takahara 2019
BMI	-0.048	BIM35 以上の場 合のみ適用	Takahara 2019
<i>Abbreviations: BMI - body mass index.</i>			
Mode of administration	-0.035		Takahara 2019

また、BMI の Disutility については、製造販売業者は海外データに基づいて、BMI が  $25\text{kg/m}^2$  以上の患者について、BMI  $1\text{ kg/m}^2$  増加あたりに対して 0.0062 の QOL 値の減少を考慮した[5]。これに対して公的分析では、国内データに基づいて BMI が  $35\text{kg/m}^2$  以上の患者に対して、0.048 の QOL 値の減少を考慮した[9]。

### 3.4.4 医療費の設定

表 3-4-4 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号
製造販売業者提出モデル: "Scenario C_Base case.xlsx"のシート"Costs - events" の領域 D10:H26 の設定	-	-

【報告書等の記述】(省略)

#### 【具体的な再分析の内容】

NDB を用いた先行研究論文によると、製造販売業者が用いた透析の年間医療費は過小評価され、網膜症の2年目以降の年間医療費は過大評価された可能性が示唆される[10]。このため、公的分析では NDB による医療費の再解析を実施し、医療費パラメータの設定を以下の通り変更した。公的分析で実施した NDB による医療費の再解析の詳細は Appendix を参照とする。

変更前(製造販売業者による重回帰分析を用いた推定結果)

Parameter	Year of event	Years 2+
No events	████████	████████
Coronary heart disease	████████	████████
Stroke	████████	████████
Amputation	████████	████████
Retinopathy	████████	████████
Overt nephropathy	████████	████████
End-stage renal disease	████████	████████
Hemodialysis	████████	████████

Hypoglycemia (cost of event)	Year of event
Non-severe	¥0
Severe	████████

変更後(公的分析によるパネル回帰分析を用いた推定結果)

Parameter	Year of event	Years 2+
No events	¥410,889	¥410,889
Coronary heart disease	¥1,808,118	¥207,212
Stroke	¥568,472	¥239,703
Amputation	¥3,517,863	¥785,369
Retinopathy	¥755,664	¥183,078
Overt nephropathy	¥289,178	¥118,292
End-stage renal disease	¥434,595	¥318,160
Hemodialysis	¥4,142,267	¥4,685,711

Hypoglycemia (cost of event)	Year of event
Non-severe	¥0
Severe	¥442,050

## 4. 分析結果

### 4.1 再分析における基本分析の結果

#### 分析集団(A)

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- その他( )

#### 分析集団(B)

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- その他( )

#### 分析集団(C)

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- その他( )

#### 4.1.1 再分析における基本分析の結果

表 4-1-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(集団 A)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド	11.9	0.08	10,965,202	-17,692	ドミナント
DPP-4 阻害薬 + SGLT-2 阻害薬	11.82	-	10,982,894	-	-

表 4-1-1-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(集団 B)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド	11.95	0.07	10,977,234	63,395	945,783
SGLT-2 阻害薬	11.88	-	10,913,838	-	-

表 4-1-1-3 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(集団 C)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド	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 4-1-1-5 再分析における費用最小化分析の基本分析の結果(集団 A)**

	薬剤費 (円)	ベースライン 治療費(円)	総医療費(円)	増分費用 (円)	費用最小化 分析の結果
セマグルチド	365,949	1,075,045	1,440,994	107,967	費用増加
DPP-4 阻害薬＋ SGLT-2 阻害薬	257,982	1,075,045	1,333,027	-	-

※企業モデルで仮定された治療期間である 3 年間の医療費を比較

**表 4-1-1-6 再分析における費用最小化分析の基本分析の結果(集団 B)**

	薬剤費 (円)	ベースライン 治療費(円)	総医療費(円)	増分費用 (円)	費用最小化 分析の結果
セマグルチド	365,949	1,075,045	1,440,994	179,033	費用増加
SGLT-2 阻害薬	186,917	1,075,045	1,261,961	-	-

※企業モデルで仮定された治療期間である 3 年間の医療費を比較

**表 4-1-1-7 再分析における費用効果分析の基本分析の結果(集団 C)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
セマグルチド	11.49	0.10	10,472,278	-72,596	Dominant
GLP-1 受容体 作動薬(注射剤)	11.39	-	10,544,874	-	-



#### 4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

分析集団(C)の費用効果分析の再分析における修正内容と ICER に対する影響を表 4-1-2-1 に要約する。

**表 4-1-2-1 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移(対 GLP-1 受容体作動薬(注射剤))**

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
製造販売業者の基本分析の結果		0.14	-82,556	Dominant
(a) 治療効果の設定	HbA1c, SBP, Non-HDL の変化量を両群の平均値に置換	0.13	-72,596	Dominant
(b) QOL 値の設定 (disU BMI JJRE の計算式も変更)	非重症低血糖以外の QOL の設定を Takahara et al に置換	0.11	-82,556	Dominant
(c) 医療費の設定	イベント費用を公的分析の NDB 解析結果に置換	0.14	-77,962	Dominant
(a)+(b)+(c)	(再分析における基本分析)	0.10	-72,596	Dominant

**4.1.3** 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因  
該当なし

## 4.2 再分析における感度分析の結果

再分析のモデルを用いて、分析集団 C の一元感度分析を実施した。いずれのケースでも Dominant あるいは Cost-saving とセマグルチド群の費用が少ないことが示された（表 4-2-1）。

表 4-2-1 一元感度分析の結果(対 GLP-1 受容体作動薬(注射剤))

基本分析の ICER	パラメータの範囲		設定の 根拠	ICER の範囲 (円/QALY)	
				Dominant	
パラメータ	下限	上限		下限	上限
割引率	0%	4%	企業設定	Dominant	Dominant
分析期間	15	30	企業設定	Dominant	Dominant
治療期間	3	30	企業設定	Dominant	Dominant
デュラグルチド注射費用	あり	なし	企業設定	Dominant	Dominant
デュラグルチド注射による Disutility	あり	なし	企業設定	Dominant	Cost-saving
合併症費用	-10%	+10%	企業設定	Dominant	Dominant
四肢切断(JJRE のアウトカムに含まれない)の考慮	あり	なし	企業設定	Dominant	Dominant
末期腎不全及び透析(JJRE のアウトカムに含まれない)の考慮	あり	なし	企業設定	Dominant	Dominant

製造販売業者は感度分析として、ビッ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 型糖尿病患者を対象としたシタグリプチン 100mg と比較した経口セマグルチドの費用対効果評価を実施し、表 4-2-2 の通り報告した。

**表 4-2-2 製造販売業者による費用効果分析の結果(対シタグリプチン 100mg)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド	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	-	-

これに対して、公的分析は分析集団(C)の再分析と同様に、下記の設定を変更した再分析を実施した(表 4-2-3)。

- (a) 治療効果の設定: SBP および Non-HDL において経口セマグルチドの追加的有用性が示されていないため、ガイドラインにしたがい両群の推定値を併合(平均)した。
- (b) QOL 値の設定: 非重症低血糖以外の QOL の設定を Takahara et al に置換した。
- (c) 医療費の設定: イベント費用を公的分析の NDB 解析結果に置換した。

**表 4-2-3 再分析における費用効果分析の結果(対シタグリプチン 100mg)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
セマグルチド	13.43	0.03	11,539,070	130,096	4,012,589
シタグリプチン 100 mg	13.39	-	11,408,974	-	-

### 4.3 分析結果の解釈

経口セマグルチドの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表 4-3-1~表 4-3-3 の通り要約する。

**表 4-3-1 分析結果の解釈(分析集団 A)**

分析対象集団	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
比較対照技術	DPP-4 阻害薬+SGLT-2 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
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減されるものをいう。) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減されるもの <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円未満(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他(    )
そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、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 型糖尿病患者において、経口セマグルチドは DPP-4 阻害薬+SGLT-2 阻害薬と比較して、3 年間での費用を 107,967 円増加することが示された。

**表 4-3-2 分析結果の解釈(分析集団 B)**

分析対象集団	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
比較対照技術	SGLT-2 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
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減されるものをいう。) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減されるもの

	<input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円未満(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、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 型糖尿病患者において、経口セマグルチドは SGLT-2 阻害薬と比較して、3 年間の費用を 179,033 円増加することが示された。

表 4-3-3 分析結果の解釈(分析集団 C)

分析対象集団	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
比較対照技術	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
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input checked="" type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減されるものをいう。) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減されるもの <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円未満(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用対効果分析による再分析の結果、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 型糖尿病患者において、経口セマグルチドは GLP-1 受容体作動薬(注射剤)に対して効果が増加し、費用が削減される結果(ドミナント)であった。

#### 4.4 価格調整率の重み

##### 4.4.1 製造販売業者の推計

各分析対象集団の患者割合について、製造販売業者は日本糖尿病学会認定の糖尿病専門医 ██████████ ████████ ████████ を対象とした Web アンケートによる定量調査等を行い、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で、表 4-4-1-1 の通り推計した。

表 4-4-1-1 定量調査による本剤への処方意向変更割合(企業報告書 表 80)

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%

##### 4.4.2 公的分析の推計

製造販売業者提示した患者割合は、医師を対象とした Web アンケートによる定量調査であることから、必ずしも実臨床における経口セマグルチドの処方実態を正確に反映しているものではない。一方で、糖尿病治療における薬剤選択は患者個人の疾患状態に応じて選択されているため、治療パターンが無数に存在する。加えて、選択肢となる薬剤の投与方法に応じて、患者の治療選択における選好も異なると想定される。したがって、今回の分析対象集団における患者割合算出に当たっては、幾つかの留意点があるものの、製造販売業者の調査結果に基づいた推計を価格調整の重みとして用いることが妥当であると考えられた。

## 5. 参考文献

1. IQWiG. Semaglutid (Diabetes mellitus Typ 2) 2021; Available from: [https://www.iqwig.de/download/a20-93\\_semaglutid\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-93_semaglutid_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
2. HAS. RYBELSUS (sémaglutide). 2021; Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3226304/fr/rybelsus-semaglutide](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3226304/fr/rybelsus-semaglutide).
3. CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation Semaglutide (Rybelsus). 2021; Available from: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH\\_reimbursement\\_recommendation\\_semaglutide\\_%28rybelsus%29.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/attachments/2021-06/CADTH_reimbursement_recommendation_semaglutide_%28rybelsus%29.pdf).
4. 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第2版. 2019; Available from: <https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/index.html>.
5. ノボノルディスクファーマ株式会社, リベルサス錠に関する費用対効果評価[第 1.0 版]. 2021.
6. Kawamori, R., 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 Obes Metab*, 2018. **20**(9): p. 2200-2209.
7. Yabe, D., 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): p. 392-406.
8. Yamada, Y., 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): p. 377-391.
9. Takahara, M., 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): p. 309-319.



10. Fukuda, H., et al., The Effects of Diagnostic Definitions in Claims Data on Healthcare Cost Estimates: Evidence from a Large-Scale Panel Data Analysis of Diabetes Care in Japan. *Pharmacoeconomics*, 2016. **34**(10): p. 1005-14.

## 6. Appendix

### 6.1 NMA で使用した日本人を対象とした臨床試験の要約

n	Study	Study design	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)	Mean baseline duration of diabetes, years (SD)	Treatment duration, weeks	Japanese n(%)
1	Gantz, I., et al., Diabetes Ther, 2017	double-blind, placebo-controlled,	126	Omarigliptin QW 25mg	SU		35(27.8)	63±9	65±11	8.1±0.7	10.7±5.6	24,52	100
			63	placebo			18(28.6)	63±11	67±14	8.1±0.6	11.5±6.3		
		parallel-group treatment	65	Omarigliptin QW 25mg	Glinide		19(29.2)	59±11	68±13	8.0±0.6	8.5±6.2		
			34	placebo			7(20.6)	61±10	69±14	8.0±0.8	8.3±5.2		

			66	Omarigli ptin QW 25mg	BG		20(3 0.3)	59±9	69±14	7.8±0. 6	8.4±4. 8		
			33	placebo			10(3 0.3)	57±9	70±12	8.0±0. 6	6.9±3. 5		
			65	Omarigli ptin QW 25mg	TZD		23(3 5.4)	61±10	72±14	8.2±0. 8	9.1±6. 4		
			34	placebo			7(20. 6)	61±9	71±13	7.9±0. 8	10.3± 5.4		
			67	Omarigli ptin QW 25mg	Alpha-GI		21(3 1.3)	61±11	68±13	7.9±0. 6	8.4±5. 5		
			32	placebo			9(28. 1)	61±11	65±11	7.9±0. 8	9.7±5. 8		
2	Kadowaki, T., et al., J Diabetes Investig, 2011	A double- blind, randomiz ed,	35	placebo	SU, SU+alpha-		11(3 1.4)	56.3 ± 11.4	70.3 ± 13.3	8.1 ± 0.9	12.4 ± 6.5	24	100
			72	Exenatid e BID 5µg	GI, SU+BG, SU+BG+alp ha-GI,		23(3 1.9)	58.5 ± 9.3	67.0 ± 11.5	8.3 ± 0.8	12.2 ± 6.3		

		phase 3 study	72	Exenatide BID 10µg	SU+BG+me glitinide derivative, SU+TZD, SU+TZD+al pho-GI		23(31.9)	59.4 ± 9.8	69.1 ± 11.2	8.2 ± 1.0	11.6 ± 7.0		
3	Kaku, K., et al., Diabetes Obes Metab, 2021	randomized, placebo-controlled and double-blind	73	Ipragliflozin QD 50mg	Sitagliptin QD 50mg	73(100)	19(26)	61.0 ± 9.1	69.8 ± 11.7	8.1 ± 0.8	9.6 ± 6.8	24	100
			70	placebo		70(100)	17(24.3)	60.0 ± 10.4	70.1 ± 11.1	8.0 ± 0.6	9.0 ± 5.9		
		non-controlled and open-label	77	Ipragliflozin QD 50mg	Sitagliptin QD 50mg	77(100)	27(35.1)	58.9 ± 10.5	69.4 ± 11.8	8.0 ± 0.7	7.8 ± 5.1	52	
4	Kashiwagi, A., et al., Diabetology	the randomized,	75	Placebo	SU + Glibenclamide or		28(37.3)	59.8 ± 8.58	63.96 ± 11.398	8.34 ± 0.727	129.0 ± 74.92	24,52	100

	International, 2014(EMIT)	placebo-controlled, double-blind, phase III	165	Ipragliflozin QD 50mg	Gliclazide or Glimepiride		54(3 2.7)	59.6 ± 10.02	68.81 ± 12.435	8.38 ± 0.641	123.8 ± 84.99 (month)		
5	Kashiwagi, A., et al., Diabetes Obes Metab, 2015(ILLUM INATE)	a randomized, double-blind, placebo-controlled study	56	placebo	Met		23 (41.1 )	57.7 ± 9.24		8.38±0 .738	8.1±5. 2	24	100
			112	Ipragliflozin QD 50mg			46 (41.1 )	56.2 ± 10.67		8.25±0 .719	7.5±5. 7		
6	Kashiwagi, A., et al., Diabetology International, 2014(SPOTL IGHT)	a randomized, double-blind, placebo-	54	placebo	Pioglitazone		17 (31.5 )	56.1 ± 11.91	72.80 ± 15.832	8.39 ± 0.644	7.7 ± 5.3	24	100
			97	Ipragliflozin QD 50mg			22 (22.7 )	56.2 ± 10.22	73.01 ± 13.174	8.24 ± 0.670	6.3± 4.7		

		controlled study											
7	Kawamori, R., et al., Diabetes Obes Metab, 2018	multicentre, phase III, double-blind, double dummy, randomized, placebo-controlled trial	93	placebo	Linagliptin QD 5 mg; OAD	Linagliptin 57 (61.3)	21 (22.6)	59.8 ± 10.8	73.1 ± 15.9	8.36 ± 0.74	8.7 ± 6.1	24	100
			142	Empagliflozin QD 10mg		Linagliptin 112 (61.5)	40 (22)	60.0 ± 9.9	71.2 ± 12.	8.27 ± 0.65	9.0 ± 7.2		
8	Kitazawa, M., et al., Diabetes Obes Metab, 2021	prospective, randomized, open-label trial	57	Ipragliflozin QD 50mg	metformin		21 (38.9)	60.0 ± 9.1	69.8 ± 10.5	7.54 ± 0.75	10.2 ± 7.6	24, 52	100
			58	Sitagliptin QD 50mg			22 (38.6)	58.4 ± 12.5	72.0 ± 15.6	7.53 ± 0.69	9.3 ± 6.8		
9	Seino, Y., et al., J	multicentre	71	Placebo	SU		23 (32.4)	59.9 ± 10.5	65.34 ± 10.57	8.01 ± 0.73	7.9 ± 6.6	24	100

	Diabetes Investig, 2015	er, placebo-controlled, randomized, doubleblind, parallel-group comparative study	150	Luseogliflozin QD 2.5mg			38(25.3)	61.2±8.4	66.39±11.48	8.07±0.85	7.4±5.6		
10	Seino, Y., et al., Diabetes Obes Metab, 2021	a randomized, placebo-controlled, parallel-group, double-blind	70	Sitagliptin QD 50mg	ipragliflozin 50 mg QD		16(22.9)	57.0 ± 11.6	73.4 ± 14.4	8.0 ± 0.8	10.0 ± 5.4	24	100
			71	placebo				26(36.6)	54.0 ± 9.5	72.6 ± 13.3	8.1 ± 0.8		

		multicent re trial											
1 1	Seino, Y., et al., J Diabetes Investig, 2011	randomiz ed, multicent er trial	88	liraglutid e QD 0.6mg	SU		35 (39.8 )	59.1 ± 10.3	66.2 ± 12.0	9.00 ± 0.91	9.3 ± 5.8	52	100
			88	liraglutid e QD 0.9mg			29 (33.0 )	61.3 ± 11.0	64.5 ± 12.0	8.61 ± 0.78	11.6 ± 7.7		
			88	Placebo			31 (35.2 )	58.6 ± 9.7	66.8 ± 13.7	8.85 ± 0.99	10.1 ± 7.3		
1 2	Yabe, D., et al., Lancet Diabetes Endocrinol, 2020(PIONE ER10)	The open- label, randomis ed, active- controlle d, phase 3a PIONEER 10 trial	131	oral semaglut ide 3mg QD	SU, GL, TZD, alpha- GI SGLT2i		31(2 4)	59±10	71.5 ±16.0	8.2 ±0.9	9.4±6. 3	26, 52	100
			132	oral semaglut ide 7mg QD			42(3 2)	58 ±11	72.7 ±16.4	8.3±0. 9	9.3±6. 3		
			130	oral semaglut			30(2 3)	57 ±10	72.6 ±15.2	8.4±1. 0	9.1±6. 4		



				ide 14mg QD									
			65	Dulagluti de 0.75mg QW			14(2 2)	61±9	71.2 ±14.3	8.4±0. 9	9.9±6. 3		
1 3	Yamada, Y., et al., Lancet Diabetes Endocrinol, 2020(PIONE ER9)	a 52- week, phase 2/3a, randomis ed, controlle d trial	49	oral semaglut ide 3mg QD	Met, DPP4i, SGLT2i, alphaGI, SU 39%	10	36 (73% )	58 ±9	71.4 ±14.3	8.1±0. 8	7.4 ±5.5	26,52	100
			49	oral semaglut ide 7mg QD	Met, DPP4i, SGLT2i, alphaGI, SU 39%	20	36 (73% )	60±10	71.3 ±10.8	8.3 ±1.0	7.4 ±5.6		
			48	oral semaglut ide 14mg QD	Met, DPP4i, SGLT2i, alphaGI, SU 38%	13	40 (83% )	61 ±9	68.0 ±13.0	8.0±0. 9	7.9±5. 9		

			49	placebo	Met, DPP4i, SGLT2i, alphaGI, SU 39%	14	40 (82%)	59±9	70.3±1 2.4	8.3 ±1.1	8.4±6. 0		
			48	liraglutid e 0.9mg QD	Met, DPP4i, SGLT2i, alphaGI, SU 38%	4	39 (81%)	59±10	74.7±1 5.4	8.3 ±0.8	6.7±5. 2		
1 4	Kadowaki, T., et al., Diabetes Obes Metab, 2017	a multicent re, randomiz ed, double- blind, placebo- controlle d trial.	68	placebo	tenegliptin QD 20mg	68(100)	15(2 2.1)	56.0± 9.5	73.26± 12.91	7.87±0 .83	6.50± 3.89	24	100
			70	canagliflo zin QD 100mg		70(100)	16(2 2.9)	58.4± 8.9	71.33± 15.94	8.18±0 .90	8.34± 7.74		

### 6.3 NMA で使用したデータ

#### (1) HbA1c の変化量(日本人・治療方針 estimand)

no	Study	企業 NMA で の利用	治療群 1	HbA1c 変化量 (%)	SE	治療群 2	HbA1 c 変化 量 (%)	SE	治療群 3	HbA1c 変化量 (%)	SE	治療群 4	HbA1 c 変化 量 (%)	SE	治療群 5	HbA1 c 変化 量 (%)	SE
1	Gantz, I., et al., Diabetes Ther, 2017	なし	Placebo	0.11	0.11	Omagliptin 25mg	-0.83	0.07	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
2	Kadowaki, T., et al., J Diabetes Investig, 2011	なし	Placebo	-0.28	0.15	Exenatide 5ug	-1.34	0.11	Exenatide 10ug	-1.62	0.11	.	NA	NA	.	NA	NA
3	Kaku, K., et al., Diabetes Obes Metab, 2021	あり	Sitagliptin 50mg	-0.07	0.07	Sitagliptin+Ipragliflozin 50mg+50mg	-0.84	0.08	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
4	Kashiwagi, A., et al., Diabetology	あり	Placebo	0.32	0.11	Ipragliflozin 50mg	-0.83	0.06	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA

	International , 2014(EMIT)																
5	Kashiwagi, A., et al., Diabetes Obes Metab, 2015(ILLUMI NATE)	あり	Placebo	0.38	0.09	Ipragliflozin 50mg	-0.87	0.06	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
6	Kashiwagi, A., et al., Diabetology International , 2014(SPOTLI GHT)	あり	Placebo	0.22	0.11	Ipragliflozin 50mg	-0.64	0.06	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
7	Kawamori, R., et al., Diabetes Obes Metab, 2018	あり	Linaglipt in 5mg	0.21	0.09	Linagliptin+Empa gliflozin 5mg+10mg	-0.93	0.06	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA

8	Kitazawa, M., et al., Diabetes Obes Metab, 2021	なし	Ipragliflozin 50mg	-0.33	0.09	Sitagliptin 50mg	-0.62	0.11	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
9	Seino, Y., et al., J Diabetes Investig, 2015	あり	Placebo	0.40	0.10	Luseogliflozin 2.5mg	-0.50	0.06	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
10	Seino, Y., et al., Diabetes Obes Metab, 2021	なし	Ipragliflozin 50mg	0.14	0.08	ipragliflozin 50mg + Sitagliptin 50mg	-0.69	0.08	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
11	Seino, Y., et al., J Diabetes Investig, 2011	なし	Placebo	-0.66	0.11	Liraglutide 0.6mg	-1.49	0.10	Liraglutide 0.9mg	-1.52	0.09	.	NA	NA	.	NA	NA
12	Yabe, D., et al., Lancet Diabetes	あり	Oral Semaglutide	-1.10	0.10	Oral Semaglutide 7mg	-1.70	0.10	Oral Semaglutide	-2.00	0.10	Dulaglutide 0.75mg	-1.50	0.10	.	NA	NA

	Endocrinol, 2020(PIONE ER10)		utide 3mg						utide 14mg								
13	Yamada, Y., et al., Lancet Diabetes Endocrinol, 2020(PIONE ER9)	あり	Placebo	-0.40	0.10	Oral Semaglutide 3mg	-1.10	0.10	Oral Semagl utide 7mg	-1.60	0.10	Oral Semagl utide 14mg	-1.80	0.10	Liraglu tide 0.9mg	-1.40	0.10
14	Kadowaki, T., et al., Diabetes Obes Metab, 2017	あり	Teneligli ptin 20mg	-0.10	0.10	Teneligliptin+Can agliflozin 20mg+100mg	-0.97	0.10	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA

(2) HbA1c の変化量(日本人・仮想 estimand)

no	Study	企業 NMAで の利用	治療群 1	HbA1c 変化量 (%)	SE	治療群 2	HbA1 c 変化 量 (%)	SE	治療群 3	HbA1 c 変化 量 (%)	SE	治療群 4	HbA1 c 変化 量(%)	SE	治療群 5	HbA1 c 変化 量(%)	SE

1	Gantz, I., et al., Diabetes Ther, 2017	なし	Placebo	0.11	0.11	Omagliptin 25mg	-0.83	0.07	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
2	Kadowaki, T., et al., J Diabetes Investig, 2011	なし	Placebo	-0.28	0.15	Exenatide 5ug	-1.34	0.11	Exenatide 10ug	-1.62	0.11	.	NA	NA	.	NA	NA
3	Kaku, K., et al., Diabetes Obes Metab, 2021	あり	Sitagliptin 50mg	-0.07	0.07	Sitagliptin+Ipragliflozin 50mg+50mg	-0.84	0.08	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
4	Kashiwagi, A., et al., Diabetology International, 2014(EMIT)	あり	Placebo	0.32	0.11	Ipragliflozin 50mg	-0.83	0.06	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
5	Kashiwagi, A., et al., Diabetes Obes Metab,	あり	Placebo	0.38	0.09	Ipragliflozin 50mg	-0.87	0.06	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA

	2015(ILLUMI NATE)																
6	Kashiwagi, A., et al., Diabetology International , 2014(SPOTLI GHT)	あり	Placebo	0.22	0.11	Ipragliflozin 50mg	-0.64	0.06	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
7	Kawamori, R., et al., Diabetes Obes Metab, 2018	あり	Linagliptin 5mg	0.21	0.09	Linagliptin+Empa gliflozin 5mg+10mg	-0.93	0.06	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
8	Kitazawa, M., et al.,Diabetes Obes Metab, 2021	なし	Ipraglifl ozin 50mg	-0.33	0.09	Sitagliptin 50mg	-0.62	0.11	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA



9	Seino, Y., et al., J Diabetes Investig, 2015	あり	Placebo	0.40	0.10	Luseogliflozin 2.5mg	-0.50	0.06	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
10	Seino, Y., et al., Diabetes Obes Metab, 2021	なし	Ipragliflozin 50 mg	0.14	0.08	Ipragliflozin 50 mg + Sitagliptin 50mg	-0.69	0.08	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
11	Seino, Y., et al., J Diabetes Investig, 2011	なし	Placebo	-0.66	0.11	Liraglutide 0.6mg	-1.49	0.10	Liraglutide 0.9mg	-1.52	0.09	.	NA	NA	.	NA	NA
12	Yabe, D., et al., Lancet Diabetes Endocrinol, 2020(PIONEER10)	あり	Oral Semaglutide 3mg	-1.10	0.10	Oral Semaglutide 7mg	-1.70	0.10	Oral Semaglutide 14mg	-2.00	0.10	Dulaglutide 0.75mg	-1.60	0.10	.	NA	NA

13	Yamada, Y., et al., Lancet Diabetes Endocrinol, 2020(PIONEER9)	あり	Placebo	0.44	0.23	Oral Semaglutide 3mg	-0.93	0.21	Oral Semaglutide 7mg	-1.52	0.22	Oral Semaglutide 14mg	-1.54	0.23	Liraglutide 0.9mg	-1.40	0.10
14	Kadowaki, T., et al., Diabetes Obes Metab, 2017	あり	Teneligliptin 20mg	-0.10	0.10	Teneligliptin+Canagliflozin 20mg+100mg	-0.97	0.10	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA

(3) 体重の変化量(日本人・治療方針 estimand)

n	Study	企業 NM Aで の利 用	治療群 1	体重 変化 量 (kg )	SE	治療群 2	体重 変化 量 (kg )	SE	治療群 3	体重 変化 量 (kg )	SE	治療群 4	体重 変化 量 (kg )	SE	治療群 5	体重 変化 量 (kg )	SE
1	Gantz, I., et al., Diabetes Ther, 2017	なし	Placebo	-0.72	0.421	Omagliptin 25mg	0.18	0.214	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA

2	Kadowaki, T., et al., J Diabetes Investig, 2011	なし	Placebo	- 0.4 7	0.39	Exenatide 5ug	- 0.3 9	0.28	Exenatide 10ug	- 1.5 4	0.2 7	.	NA	NA	.	NA	NA
3	Kaku, K., et al.,Diabetes Obes Metab, 2021	あり	Sitagliptin 50mg	- 0.6 0	0.26	Sitagliptin+Ipragliflozin 50mg+50mg	- 2.4 0	0.26	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
4	Kashiwagi, A., et al., Diabetology International, 2014(EMIT)	あり	Placebo	- 0.8 8	0.21	Ipragliflozin 50mg	- 2.3 3	0.17	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
5	Kashiwagi, A., et al., Diabetes Obes Metab, 2015(ILLUMINATE)	あり	Placebo	- 0.6 3	0.22	Ipragliflozin 50mg	- 2.3 3	0.17	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
6	Kashiwagi, A., et al., Diabetology International, 2014(SPOTLIGHT)	あり	Placebo	0.5 1	0.30	Ipragliflozin 50mg	- 2.2 9	0.21	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA

9	Seino, Y., et al., J Diabetes Investig, 2015	あり	Placebo	0.1 6	0.20	Luseogliflozin 2.5mg	- 1.3 5	0.13	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
1 2	Yabe, D., et al., Lancet Diabetes Endocrinol, 2020(PIONEER1 0)	あり	Oral Semagluti de 3mg	- 0.2 0	0.30	Oral Semaglutide 7mg	- 1.0 0	0.30	Oral Semagluti de 14mg	- 2.2 0	0.2 0	Dulaglutid e 0.75mg	0.3 0	0.3 0	.	NA	NA
1 3	Yamada, Y., et al., Lancet Diabetes Endocrinol, 2020(PIONEER9 )	あり	Placebo	- 1.1 0	0.30	Oral Semaglutide 3mg	- 0.6 0	0.30	Oral Semagluti de 7mg	- 1.1 0	0.3 0	Oral Semagluti de 14mg	- 2.4 0	0.3 0	Liragluti de 0.9mg	0.0 0	0.3 0
1 4	Kadowaki, T., et al., Diabetes Obes Metab, 2017	あり	Teneliglipti n 20mg	- 0.7 8	0.23	Teneligliptin+Canaglifl ozin 20mg+100mg	- 2.2 9	0.22	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA

(4) 体重の変化量(日本人・仮想 estimand)

n	Study	企業 NM	治療群 1	体重 変化	SE	治療群 2	体重 変化	SE	治療群 3	体重 変化	SE	治療群 4	体重 変化	SE	治療群 5	体重 変化	SE
---	-------	----------	-------	----------	----	-------	----------	----	-------	----------	----	-------	----------	----	-------	----------	----

		Aでの利用		量 (kg)			量 (kg)			量 (kg)			量 (kg)			量 (kg)	
1 5	Gantz, I., et al., Diabetes Ther, 2017	なし	Placebo	- 0.7 2	0.42 1	Omagliptin 25mg	0.1 8	0.21 4	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
2	Kadowaki, T., et al., J Diabetes Investig, 2011	なし	Placebo	- 0.4 7	0.39	Exenatide 5ug	- 0.3 9	0.28	Exenatide 10ug	- 1.5 4	0.2 7	.	NA	NA	.	NA	NA
3	Kaku, K., et al.,Diabetes Obes Metab, 2021	あり	Sitagliptin 50mg	- 0.6 0	0.26	Sitagliptin+Ipragliflozin 50mg+50mg	- 2.4 0	0.26	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
4	Kashiwagi, A., et al., Diabetology International, 2014(EMIT)	あり	Placebo	- 0.8 8	0.21	Ipragliflozin 50mg	- 2.3 3	0.17	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
5	Kashiwagi, A., et al., Diabetes Obes Metab, 2015(ILLUMINATE)	あり	Placebo	- 0.6 3	0.22	Ipragliflozin 50mg	- 2.3 3	0.17	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA

6	Kashiwagi, A., et al., Diabetology International, 2014(SPOTLIGHT)	あり	Placebo	0.51	0.30	Ipragliflozin 50mg	-2.29	0.21	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
9	Seino, Y., et al., J Diabetes Investig, 2015	あり	Placebo	0.16	0.20	Luseogliflozin 2.5mg	-1.35	0.13	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA
12	Yabe, D., et al., Lancet Diabetes Endocrinol, 2020(PIONEER10)	あり	Oral Semaglutide 3mg	-0.10	0.20	Oral Semaglutide 7mg	-1.20	0.20	Oral Semaglutide 14mg	-2.30	0.20	Dulaglutide 0.75mg	0.30	0.30	.	NA	NA
13	Yamada, Y., et al., Lancet Diabetes Endocrinol, 2020(PIONEER9)	あり	Placebo	-0.92	0.55	Oral Semaglutide 3mg	-0.68	0.51	Oral Semaglutide 7mg	-0.31	0.53	Oral Semaglutide 14mg	-1.75	0.54	Liraglutide 0.9mg	0.00	0.30
14	Kadowaki, T., et al., Diabetes	あり	Teneligliptin 20mg	-0.78	0.23	Teneligliptin+Canagliflozin 20mg+100mg	-2.29	0.22	.	NA	NA	.	NA	NA	.	NA	NA

Obes Metab, 2017																		
---------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

## 6.4 NDB による 2 型糖尿病に伴う合併症イベントの医療費推計の実施計画

### 目的:

本分析では、NDB を用いて 2 型糖尿病に関連する合併症イベントの医療費推計を実施し、リベルサス費用対効果分析の再評価における費用パラメータを算出することを目的とした。

### 方法:

**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 4 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日(NDB データ最新日)までとした。

**対象集団:** 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初回処方日を Index date とした。

**選択基準:** 以下の 3 つを満たす患者を選択した。

1. 分析期間中に 2 型糖尿病(ICD-10: E11)もしくは E14(詳細不明の糖尿病)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
3. Index date から遡って 6 か月前までに糖尿病治療薬の処方が一度もない患者

**除外基準:** 以下のいずれかを満たす患者は分析から除外した。

1. 研究期間において、一度でも E10(1 型糖尿病)、1 型糖尿病の診断を持つ患者。なお、主病名・副病名の区別は付けないものとし、疑い病名を含めない。
2. 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
3. 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
4. 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)

**糖尿病合併症の定義:** “企業報告書 P123-124, 表 59 糖尿病合併症の定義”に準ずる。

**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 3 年間の費用を年ごとに集計した。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 年間の費用集計期間とした。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 1 年ごと(2 年目及び 3 年目)を 2 年目及び 3 年目の費用集計期間とした。

**統計解析:** 追跡期間中に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。そこで本分析は、Fukudaら2016で用いられているパネルデータ分析の手法を参考に費用分析を実施した。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年ごとの増分費用を算出することを目的としてパネルデータ分析を行った。解析モデルは1年目、2年目、3年目の費用集計に関して作成された。糖尿病合併症イベントの有無の判定は、各年の費用集計期間に実施した。

**その他の分析設定:**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、この費用分析では、モデルごとに費用の総額が最も高い患者、最も低い患者のそれぞれ上下0.5%を集計対象外とした。患者一人当たりの各年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。これらの設定は、企業分析の設定と同様とした。