

**【マンジャロ皮下注(チルゼパチド)】に関する費用対効果評価
【第 1.0 版】**

**【日本イーライリリー株式会社】
【提出日】 2023 年 12 月 1 日(第 1.0 版の提出日)**

【目次】

0. 要旨	4
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質.....	8
1.1 名称	8
1.2 保険償還価格.....	8
1.3 治療効果のメカニズム.....	8
1.4 対象疾患	9
1.5 使用方法等	9
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.....	9
1.6.1 インスリン非依存状態の治療及び本剤の治療対象について.....	9
1.6.2 類薬と比較した本剤の特徴.....	11
1.7 主な有害事象.....	11
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果.....	11
2. 費用効果分析における分析条件の設定.....	14
2.1 分析対象とする集団.....	14
2.2 比較対照	14
2.3 分析の立場と費用の範囲.....	16
2.4 効果指標	16
2.5 分析期間	16
2.6 割引率	16
2.7 分析条件の設定の要約.....	17
3. 追加的有用性	18
3.1 クリニカルクエスション.....	19
3.2 システマティックレビュー.....	20
3.2.1 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	20
3.2.2 使用したデータベース.....	25
3.3 クリニカルクエスション(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]61	
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] 61	
3.5 既存データの再解析.....	61
3.6 メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ].....	66
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].....	66
3.7.1 方法論	66
3.7.2 実施したネットワークメタアナリシスについて.....	68
3.7.3 ネットワークメタアナリシスの結果.....	83

3.7.4	有効性の分析.....	84
3.8	追加的有用性の有無に関する評価.....	88
4.	分析方法の詳細	90
4.1	分析方法	90
4.1.1	費用対効果の算出方法.....	90
4.1.2	モデルで使用した仮定.....	99
4.2	分析で使用するパラメータ.....	103
4.2.1	有効性・安全性等のパラメータの詳細.....	105
4.2.2	QOL 値の詳細.....	108
4.2.3	費用のパラメータの詳細.....	111
5.	分析結果	119
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.....	119
5.1.1	基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比.....	119
5.1.2	感度分析.....	120
5.1.3	分析の妥当性の検討.....	122
5.1.4	分析結果の解釈.....	123
5.1.5	価格調整率の重み [該当する場合のみ]	124
5.1.6	価格の引き上げ [該当する場合のみ]	124
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].....	130
5.3	その他の分析 [該当する場合のみ]	130
6.	再分析用のデータ.....	131
7.	実施体制	132
8.	参考文献	133
9.	別添	141
別添 A	: 使用した検索式.....	141
別添 B	: パネル回帰分析のプロトコル.....	167
別添 C	: パネル回帰分析のコードリスト	171
別添 D	: NMA に用いたパラメータ	192

0. 要旨

分析対象技術名 [1.1 節]	販売名：マンジャロ皮下注 一般名：チルゼパチド		
他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	UK NICE: Recommended その他機関では分析中あるいは未提出		
対象とする疾患・集団 [2.1 節]	2 型糖尿病患者		
比較対照技術名 [2.2 節]	GLP-1 受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なもの		
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	公的医療の立場 公的医療費のみ		
使用する効果指標 [2.4 節]	質調整生存年(Quality-adjusted life year: QALY)		
設定した分析期間 [2.5 節]	30 年		
割引率 [2.6 節]	費用・効果共に年率 2%		
システマティックレビューの クリニカルクエスション [3.1/3.3 節]	PICOS	選択基準	除外基準
	対象集団	18 歳以上の 2 型糖尿病患者	1 型糖尿病患者 妊娠糖尿病患者 18 歳未満の小児
	介入	<ul style="list-style-type: none"> GLP-1 受容体作動薬 	2 型糖尿病ではなく肥満症の治療に使用される GLP-1 受容体作動薬(例：リラグルチド(製品名 Saxenda®で販売されているもの))
	比較対照	<ul style="list-style-type: none"> 基礎インスリン 追加インスリン プレミックスインスリン DPP-4 阻害薬 	

	<ul style="list-style-type: none"> スルホニル尿素薬 (SU) チアゾリジン薬(TZD) SGLT2 阻害薬 メトホルミン プラセボ 	
アウトカム	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c 白血球数 ヘモグロビン 低血糖イベント 体重 複合エンドポイント (HbA1c<7%、体重増加なし、低血糖なし) BMI 収縮期血圧 拡張期血圧 心拍数 トリグリセリド 総コレステロール LDL コレステロール HDL コレステロール eGFR 空腹時血糖 食後血糖 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> 低血糖 消化管イベント(悪心、下痢、嘔吐) 注射部位反応、腎症、膵炎または膵癌、3点 MACE および 4点 MACE イベント、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、心血管 	

	<ul style="list-style-type: none"> 死、心不全による入院、不安定狭心症による入院、および死亡 患者の同意撤回 	
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> 全ての相の無作為化比較試験(RCT) 単剤治療 16 週間以上 	<ul style="list-style-type: none"> 治療期間<16 週間 クロスオーバー前のデータを報告していないクロスオーバー試験
言語	<ul style="list-style-type: none"> 英語 	<ul style="list-style-type: none"> 英語以外の言語
文献検索期間	<ul style="list-style-type: none"> 1990 年～2023 年 7 月 14 日 	<ul style="list-style-type: none"> 1990 年以前、2023 年 7 月 14 日以降
システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]	<p>統合した PRISMA フローダイアグラム(図 3-1)より、抽出された研究は 288 件あった。このうち、本剤を含んだ研究及び、デュラグルチドを含んだ研究を合計すると 41 件あり、この中で、ネットワークメタアナリシスに使用した研究は 18 件となった。</p>	
比較の結果 [3.5 節]	<p>SURPASS J-mono 研究の結果、本剤 5mg がデュラグルチド 0.75mg に対し統計学的有意に HbA1c(群間差-1.09%)及び体重(群間差-5.2kg)を減少させる効果が高いことが確認された。更に NMA による RCT のメタアナリシスの結果、本剤 5mg がデュラグルチド 0.75mg に対し統計学的有意に HbA1c 及び体重を減少させる効果が高いことが確認され、この結論と矛盾しない。以上の事から、本剤の追加的有用性が確認できたと判断する。</p>	
追加的有用性の有無 [3.8 節]	<p>■追加的有用性あり □「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」</p>	
費用対効果の分析方法の概要 [4.1.1 項、4.2 節等]	<p>大規模無作為化比較試験である UKPDS¹⁾のデータをもとにした UKPDS outcomes model 2 を利用して(図 4-1 モデルの構造を参照)糖尿病関連合併症それぞれの発生と死亡、および生涯アウトカムと質調整生存年を推定するこ</p>	

	とを目的として、確率的離散時間予後予測モデルを用いた、患者レベルのモデル分析を行った。
結果の概要 [5.1 節]	<p>評価対象技術：本剤 5mg/週</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 効果(QALY)：13.91 ● 費用(円)：6,740,890 <p>比較対照技術：リキシセナチド 20μg/日</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 効果(QALY)：13.66 ● 費用(円)：6,417,462 <p>以上より、</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 増分効果(QALY)：0.25 ● 増分費用(円)：323,428 ● ICER(円/QALY)：1,306,965
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等 (あるいは劣り)、かつ費用が高い <input checked="" type="checkbox"/> 200 万円未満

1. 対象となる医薬品・医療機器の性質

1.1 名称

・販売名：

マンジャロ[®]皮下注 2.5mg アテオス[®]

マンジャロ[®]皮下注 5mg アテオス[®]

マンジャロ[®]皮下注 7.5mg アテオス[®]

マンジャロ[®]皮下注 10mg アテオス[®]

マンジャロ[®]皮下注 12.5mg アテオス[®]

マンジャロ[®]皮下注 15mg アテオス[®]

・一般名：チルゼパチド

1.2 保険償還価格

本剤は 2023 年 3 月 15 日に薬価収載された。詳細は以下の通りである。

算定方式		類似薬効比較方式(Ⅰ)
比較薬	成分名	セマグルチド(遺伝子組換え)
	会社名	ノボ ノルディスクファーマ(株)
	販売名(規格単位)	オゼンピック皮下注 2mg(2mg 1.5mL 1 キット)
	薬価(1 日薬価)	11,008 円(393 円)
規格間比	オゼンピック皮下注 2mg 及び同皮下注 1mg の規格間比：1	
補正加算	有用性加算(Ⅱ)(A=10%) 5mg 0.5mL 1 キット (加算前)2,751 円→(加算後)3,026 円	
外国平均価格調整	5mg 0.5mL 1 キット (調整前)3,026 円→(調整後)3,848 円	
算定薬価	2.5mg 0.5mL 1 キット 1,924 円 5mg 0.5mL 1 キット 3,848 円(1 日薬価：550 円) 7.5mg 0.5mL 1 キット 5,772 円 10mg 0.5mL 1 キット 7,696 円 12.5mg 0.5mL 1 キット 9,620 円 15mg 0.5mL 1 キット 11,544 円	

1.3 治療効果のメカニズム

本剤は、Eli Lilly and Company 社(米国)により創薬されたチルゼパチドを有効成分とする週 1 回皮下投与用の注射剤である。本剤は、GIP のアミノ酸配列から設計された 39

個のアミノ酸、及び脂肪酸側鎖を含むペプチドで、GIP 受容体及び GLP-1 受容体に対するアゴニスト作用を有し、膵 β 細胞の受容体と結合することでグルコース依存的にインスリン分泌を促進させること等が期待される。また、脂肪酸側鎖が内因性アルブミンに結合することで作用持続時間が延長する。

1.4 対象疾患

2 型糖尿病

1.5 使用方法等

本剤の使用方法は以下の通りである(添付文書²⁾より抜粋)。

通常、成人には、チルゼパチドとして週 1 回 5mg を維持用量とし、皮下注射する。ただし、週 1 回 2.5mg から開始し、4 週間投与した後、週 1 回 5mg に増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週 1 回 5mg で効果不十分な場合は、4 週間以上の間隔で 2.5mg ずつ増量できる。ただし、最大用量は週 1 回 15mg までとする。

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 インスリン非依存状態の治療及び本剤の治療対象について

糖尿病治療ガイド 2022-2023³⁾より、インスリン非依存状態の治療について、図 1-1 インスリン非依存状態の治療に示す。

〔図8〕 インスリン非依存状態の治療

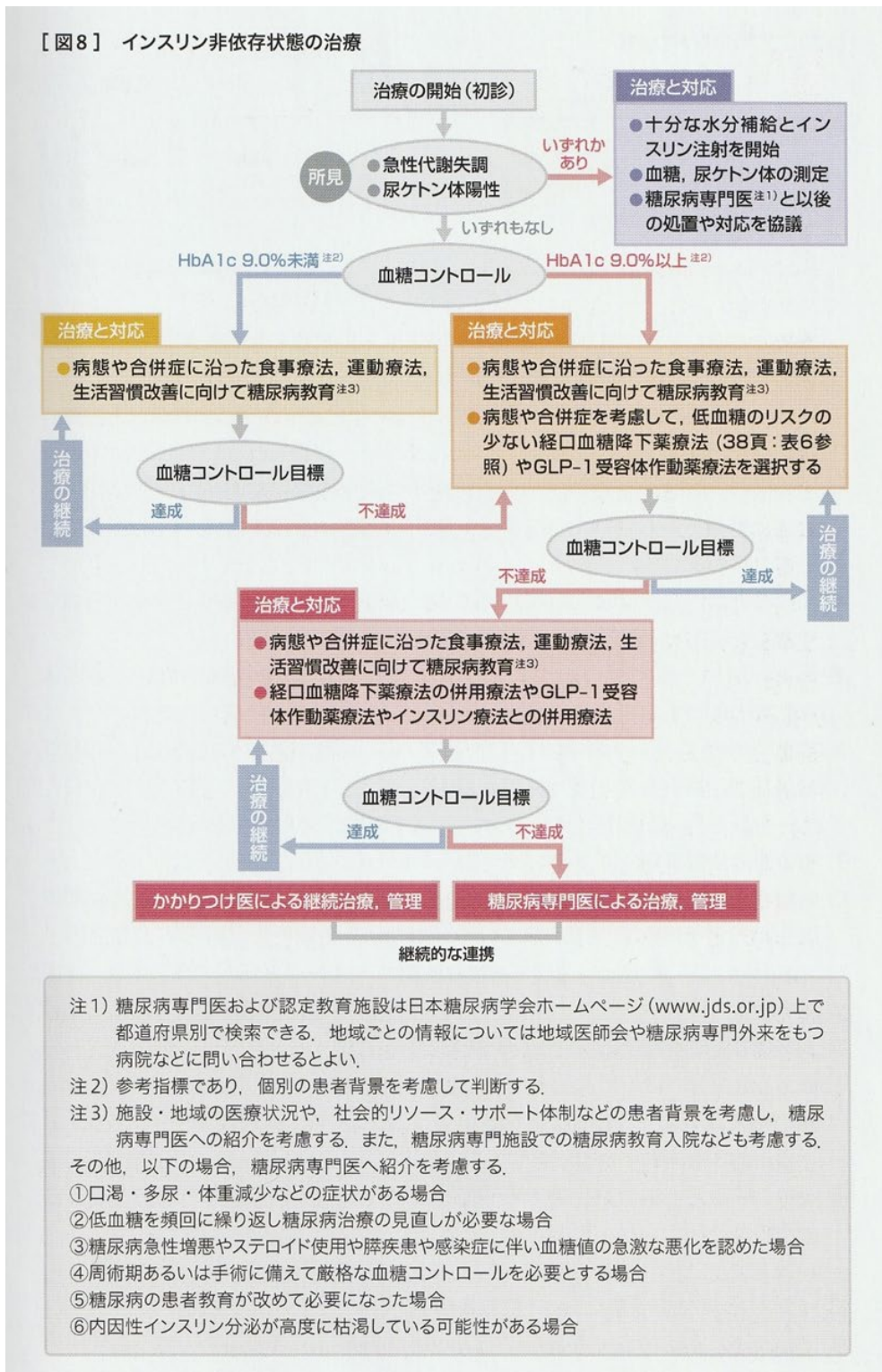


図 1-1 インスリン非依存状態の治療

糖尿病治療ガイド 2022-2023³⁾によると、本剤の類薬である GLP-1 受容体作動薬は、

- 食事療法、運動療法で血糖管理が不十分な場合
- 経口血糖降下薬やインスリン療法で血糖管理が不十分な場合

上記いずれの段階でも使用可能な薬剤であるため、GIP/GLP-1 受容体作動薬である本剤の治療対象は、2 型糖尿病患者全体であると考える。

1.6.2 類薬と比較した本剤の特徴

本剤は、類薬の GLP-1 受容体作動薬と比較し、GLP-1 受容体に加えて GIP 受容体にも作用するため、両受容体に結合して活性化することで、グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進させる。

また、本剤は 39 個のアミノ酸を含む合成ペプチドで、その構造は GIP のアミノ酸配列から設計されており、C20 脂肪酸側鎖を付加することで内因性アルブミンへの結合性を高め、消失半減期を延長する。

1.7 主な有害事象

本剤の主な有害事象として、リスク管理計画書に示された重篤な有害事象(重要な特定されたリスク)は、低血糖及び胃腸障害である。

単独療法下で実施された臨床試験の結果、本剤 5mg 群、本剤 10mg 群及び本剤 15mg 群の有害事象及び副作用の発現割合に大きな違いは認められておらず、デュラグルチド (GLP-1 受容体作動薬)0.75mg 群との比較においても、胃腸障害を除き、発現が高い傾向は認められていない。また、併用療法下で実施された臨床試験の結果、併用された血糖降下薬の種類別で臨床上問題となるような違いは認められていない。なお、国際共同試験において、全集団と比較して日本人部分集団における有害事象の発現状況に異なる傾向は認められていないことが確認されている。

1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果

【主要国における評価の一覧表】(本報告書執筆時点)

国名	機関名	評価結果 (記載例)	リスト価格 (現地通貨 建)
イギリス	NICE	・ recommended ・ evaluation status: final guidance	*
	SMC	Evaluation status: submitted	
フランス	HAS	Evaluation status: not yet submitted	*
ドイツ	IQWiG	Evaluation status: not yet submitted	*
カナダ	CADTH H	Evaluation status: Submission was not accepted for review https://www.cadth.ca/tirzepatide	*

オーストラリア	PBAC	Evaluation status: submitted	*
---------	------	------------------------------	---

*本報告書執筆時点においてリスト価格は公開されていない

【各国における費用対効果評価の詳細】

1. 評価の有無の一覧

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	あり
	SMC	評価中
フランス	HAS	N/A
カナダ	CADTH	なし
オーストラリア	PBAC	評価中

2. 評価結果の詳細

国名	イギリス
機関名	NICE
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/TA924
評価対象技術	Tirzepatide
評価結果	recommended
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	<p>Tirzepatide is recommended for treating type 2 diabetes alongside diet and exercise in adults when it is insufficiently controlled only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> triple therapy with metformin and 2 other oral antidiabetic drugs is ineffective, not tolerated or contraindicated, and they have a body mass index (BMI) of 35 kg/m² or more, and specific psychological or other medical problems associated with obesity, or they have a BMI of less than 35 kg/m², and: <ul style="list-style-type: none"> insulin therapy would have significant occupational implications, or weight loss would benefit other significant obesity-related complications. <p>Use lower BMI thresholds (usually reduced by 2.5 kg/m²) for people from South Asian, Chinese, other Asian, Middle Eastern, Black African or African-Caribbean family backgrounds.</p>

評価対象疾患	Diabetes
使用方法 (※)	<ul style="list-style-type: none"> • The starting dose is 2.5 mg once a week for four weeks. After four weeks your doctor will increase your dose to 5 mg once a week. • Your doctor may increase your dose by 2.5 mg increments to 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg or 15 mg once a week if you need it. In each case your doctor will tell you to stay on a particular dose for at least 4 weeks before going to a higher dose. • Each pen contains one dose of Mounjaro either 2.5 mg, 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, or 15 mg. • You can use your pen at any time of the day, with or without meals. You should use it on the same day each week if you can. To help you remember, when to use Mounjaro, you may wish to tick the day of the week when you inject your first dose on the box that your pen comes in, or mark it on a calendar. <p>If necessary, you can change the day of your weekly Mounjaro injection, as long as it has been at least 3 days since your last injection. After selecting a new dosing day, continue with once-a-week dosing on that new day.</p>
比較対照	GLP1-RA
主要な増分費用効果比の値	The base-case ICERs were less than £20,000 per QALY gained for tirzepatide (all doses) against all comparators

2. 費用効果分析における分析条件の設定

2023年6月23日に実施された費用対効果評価専門組織において決定された分析枠組みについて以下に示す。

2.1 分析対象とする集団

2023年6月23日に実施された費用対効果評価専門組織において決定された分析対象とする集団について以下に示す。

2型糖尿病患者

2.2 比較対照

2023年6月23日に実施された費用対効果評価専門組織において決定された比較対照技術と選定理由について以下に示す。

比較対照技術名：GLP-1受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なもの

ただし、エキセナチド(バイエッタ皮下注)は添付文書の記載では「スルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合」に限り使用されるため、比較対照技術から除外する。

比較対照技術を選定した理由：

HTAガイドライン⁴⁾では比較対照技術の選定に関して、「評価を行う際の比較対照技術は、評価対象技術が分析対象集団への治療として導入された時点で、臨床的に幅広く使用されており、評価対象技術によって代替されると想定されるもののうち、治療効果がより高いものを一つ選定することが原則的な考え方である。」と規定されている。

「治療効果がより高いもの」に関して、Mannucci Eらが実施したネットワークメタアナリシスによると、単剤療法、経口血糖降下薬との併用療法のいずれにおいても、GLP-1受容体作動薬のHbA1c低下作用が血糖降下薬の中で最も大きいことが示されている⁵⁾(図2-1及び図2-2)。GLP-1受容体作動薬について、経口セマグルチド以外は本剤と同じ注射剤であり、本剤と類似した薬理作用(グルコース濃度依存的なインスリン分泌作用)を有する薬剤である。

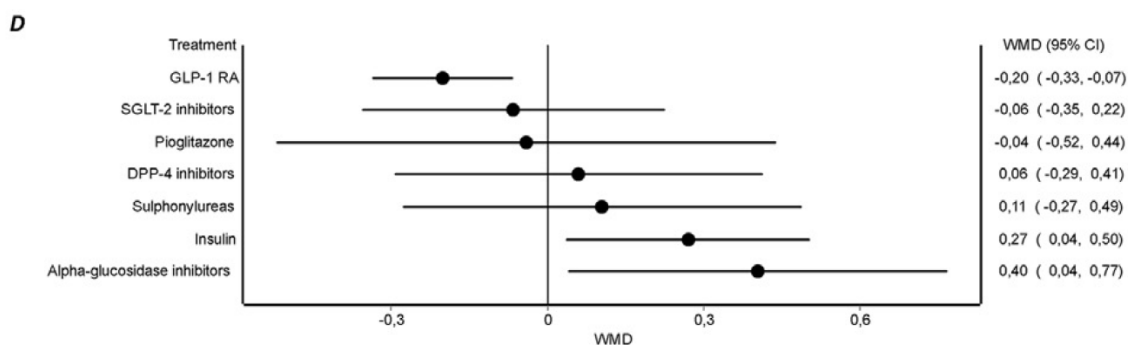


図 2-1 単剤療法における 52 週時点の HbA1c の加重平均差(Weighted Mean Difference: WMD)Forest plots of comparisons versus metformin

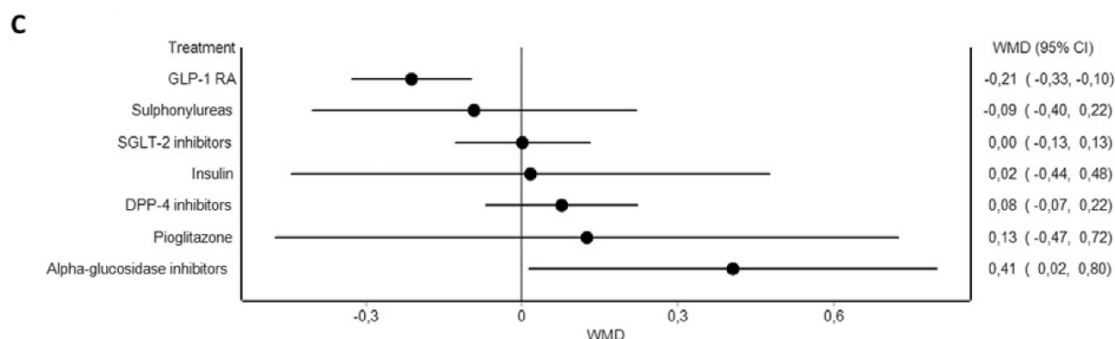


図 2-2 経口血糖降下薬との併用療法における 52 週時点の HbA1c の加重平均差 (Weighted Mean Difference: WMD)Forest plots of comparisons versus metformin

GLP-1 受容体作動薬は、2023 年 10 月時点で、6 製剤が発売されており、注射剤はリベルサスを除く 5 剤である。このうちエキセナチド(バイエッタ)以外で通常維持用量における 1 日薬価が最も安価な製剤はリキシセナチド(リクスミア)である⁶⁾(表 2-1)

表 2-1 GLP-1 受容体作動薬の通常維持用量における 1 日薬価の一覧

薬剤	化合物名	規格	薬価 (円)	通常維持用量	1 日薬価 (円)
ビクトーザ	Liraglutide	ビクトーザ皮下注 18mg(17 回分※1)	9,458	0.9mg を 1 日 1 回	556
リクスミア	Lixisenatide	リクスミア皮下注 300µg(14 回分)	4,958	20µg を 1 日 1 回	354
トルリシティ	Dulaglutide	トルリシティ皮下注 0.75mg アテオス(1 回分)	2,807	0.75mg を 週 1 回	401
オゼンピック	Semaglutide	オゼンピック皮下注 0.5mgSD(1 回分)	2,752	0.5mg を 週 1 回	393

※1 ビクトーザの空打ちは 0.12mg とされており、 $18/1.02=17.6 \rightarrow 1$ 本 17 日分として 1 日薬価を計算

2020年10月11日に費用対効果評価制度に指定され、分析が実施されたりベルサスにおける分析対象集団のうち、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も、比較対照技術はGLP-1受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なものが設定されたが、リキシセナチドが最も安価なものであると判断され、比較対照として扱われた⁷⁾。

以上より、GLP-1受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なものはリキシセナチドであるとして、比較対照とした。

比較対照技術(リキシセナチド)の使用方法⁸⁾

投与経路	皮下注射
投与方法	単独で使用する
投与量	20 μ g
投与頻度	1日1回

2.3 分析の立場と費用の範囲

HTAガイドライン⁴⁾に基づき、分析の立場は公的医療の立場、費用の範囲は公的医療費とした。

2.4 効果指標

HTAガイドライン⁴⁾に基づき、効果指標は質調整生存年(Quality-adjusted life year: QALY)とした。

2.5 分析期間

HTAガイドライン⁴⁾に基づき、分析期間は30年に設定した。

設定根拠：

HTAガイドライン⁴⁾では、「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り、臨床効果及び費用を適切に評価するには、生涯の期間を用いるのが適切である⁹⁾。

また、国内試験であるSURPASS J-mono試験¹⁰⁾に参加した被験者の平均年齢は56.6歳であり、「令和3年簡易生命表の概況」(厚生労働省)¹¹⁾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28.39年、女性33.91年)であること等から、基本分析における分析期間は30年とすることが適切である。加えて、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。

2.6 割引率

HTAガイドライン⁴⁾に基づき、割引率は費用・効果ともに年率2%とした。

2.7 分析条件の設定の要約

下記の表に従い、分析を実施する集団ごとに 2.1 節から 2.6 節までの内容をまとめる。

分析対象とする集団	2 型糖尿病患者
比較対照	リクスミア皮下注 300 μ g
比較対照を選定した理由	<p>HTA ガイドライン⁴⁾において、比較対照技術の選定に関する記述における「治療効果がより高いもの」については、Mannucci E らが実施したネットワークメタアナリシスの結果より、GLP-1 受容体作動薬であると判断した。このうち、リクスミア皮下注 300μg を選定した理由は下記 2 点である。</p> <ul style="list-style-type: none">● 維持療法における 1 日薬価が最も安価であること。● 既に分析が実施されたリベルサスにおいて、GLP-1 受容体作動薬(注射剤)が投与対象である分析対象集団の比較対照技術にて、GLP-1 受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なりクスミア皮下注 300μg が設定されたこと。
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	質調整生存年(Quality-adjusted life year: QALY)
分析期間	30 年
割引率	費用・効果ともに年率 2%

3. 追加的有用性

本剤の追加的有用性の検討は、18歳以上の2型糖尿病患者を対象に、GLP-1受容体作動薬の臨床的有効性と安全性に関する文献を特定の上、統合し、要約すること、加えて、本剤と関連する治療法との治療比較を得るためのネットワークメタアナリシスの情報を得ることを目的として実施した。検索は2021年9月22日に実施し、その後2021年10月18日、2022年6月21日、2023年1月31日と2023年7月14日に更新を実施した。

2023年6月23日に実施された費用対効果評価専門組織によって指定された当評価の比較対照技術はGLP-1受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なものであり、具体的には2.2節で述べた通りリキシセナチドであるが、費用対効果評価専門組織がそのように設定した根拠は「GLP-1受容体作動薬(注射剤)の各薬剤間では、2型糖尿病患者に対する有効性(HbA1cの変化量)、安全性において、明確な違いは示されていない。」であった。このことから、本分析では比較対照技術の有効性及び安全性を論じるにあたって、GLP-1受容体作動薬(注射剤)の1つであるデュラグルチド0.75mgの値を用いることとした。これは、デュラグルチドが本剤の臨床試験において比較対照薬として使用されており、日本人における直接比較試験を有することによる。なお、GLP-1受容体作動薬(注射剤)について特定の化合物を1つ選定し、その有効性、安全性を比較対照技術の値として用いる方法は2020年10月11日に費用対効果評価制度に指定され、分析が実施されたりベルサス⁷⁾の分析において採用されている。また、デュラグルチドの有効性、安全性については、基本分析では3.5節に記載するSURPASS J-mono¹⁰⁾研究の結果を用いる。当研究は日本人を用いた本剤とデュラグルチドの直接比較試験であり、有効性、安全性のソースとして適格であると考えられる。1つの直接比較の臨床試験を有効性、安全性のソースとして用いる方法も同様にリベルサスの分析において採用されている。一方でSURPASS J-mono研究は単剤療法の試験であり、併用療法における有効性を示すものではないという課題がある。このことから、感度分析として日本人試験に限定せず、単剤・併用療法(1から3剤の経口剤併用)の試験を含むネットワークメタアナリシス(NMA)の結果を用い、その結果を合わせ提示することで追加的有用性と費用対効果分析の両面から基本分析の頑健性について確認することとした。NMAには本章の3.1節と3.2節にて説明するシステムティックレビューの結果を用い、NMAの結果は3.7節に示すとおりである。

追加的有用性の有無は、2型糖尿病の治療を評価するにあたって主要な評価項目であるHbA1cに加え、体重減少を用いて判断することとした。評価に用いる群は、維持用量である本剤5mg及びデュラグルチド0.75mgのデータを用いる。評価時点は、基本分析ではSURPASS J-mono研究の主要評価項目を評価した時点である52週時点を用いることとした。一方でNMAについては26週±4週時点での評価を用いている。SURPASS J-mono研究には、本剤の高用量群(10mg及び15mg)が含まれ、これらの用量については投与開始時に用量漸増が必要なため、高用量群の評価を行うには52週の期間が必要であり、主要評価の時点は52週時となった。本剤の国内における標準用量(5mg)では5mg

に至るまでの期間が4週間と短いため、評価には26週±4週で十分であると考えられるが、臨床試験の主要評価時点を優先して用いている。一方、NMAにおいては、(本剤の高用量群以外で)漸増期間の最長がセマグルチドで8週間であり、本剤の高用量群ほどには期間を要しないことから、これらの主要評価期間は26週±4週であった。過去2~3か月間の血糖値を反映するHbA1cの評価として、26週±4週時点でのデータが妥当であると考え、これを用いることとした。

3.1 クリニカルクエスション

システマティックレビューのクリニカルクエスションは以下の通り設定した。

表 3-1 システマティックレビューのリサーチクエスション

PICOS	選択基準	除外基準
対象集団	18歳以上の2型糖尿病患者	1型糖尿病患者 妊娠糖尿病患者 18歳未満の小児
介入	<ul style="list-style-type: none"> GLP-1受容体作動薬 	2型糖尿病ではなく肥満症の治療に使用されるGLP-1受容体作動薬(例:リラグルチド(製品名Saxenda®で販売されているもの))
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> 基礎インスリン 追加インスリン プレミックスインスリン DPP-4阻害薬 スルホニル尿素薬(SU) チアゾリジン薬(TZD) SGLT2阻害薬 メトホルミン プラセボ 	
アウトカム	有効性 <ul style="list-style-type: none"> HbA1c 白血球数 ヘモグロビン 低血糖イベント 	

PICOS	選択基準	除外基準
	<ul style="list-style-type: none"> • 体重 • 複合エンドポイント(HbA1c<7%、体重増加なし、低血糖なし) • BMI • 収縮期血圧 • 拡張期血圧 • 心拍数 • トリグリセリド • 総コレステロール • LDL コレステロール • HDL コレステロール • eGFR • 空腹時血糖 • 食後血糖 安全性 <ul style="list-style-type: none"> • 低血糖 • 消化管イベント(悪心、下痢、嘔吐) • 注射部位反応、腎症、膵炎または膵癌、3点 MACE および 4点 MACE イベント、非致死的心筋梗塞、非致死的大脑卒中、心血管死、心不全による入院、不安定狭心症による入院、および死亡 • 患者の同意撤回 	
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> • 全ての相の無作為化比較試験(RCT) • 単剤治療 16 週間以上 	<ul style="list-style-type: none"> • 治療期間<16 週間 • クロスオーバー前のデータを報告していないクロスオーバー試験

3.2 システマティックレビュー

3.2.1 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

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、表 3-2 に示す。

表 3-2 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

PICOS	選択基準	除外基準
対象集団	18歳以上の2型糖尿病患者	1型糖尿病患者 妊娠糖尿病患者 18歳未満の小児
介入	<ul style="list-style-type: none"> • チルゼパチド 5 mg QW • チルゼパチド 10 mg QW • チルゼパチド 15 mg QW • アルビグルチド 30 mg QW • アルビグルチド 50 mg QW • デュラグルチド 0.75 mg QW • デュラグルチド 1.5 mg QW • デュラグルチド 3.0 mg QW • デュラグルチド 4.5 mg QW • エキセナチド 2.0 mg QW • エキセナチド 5 µg BID • エキセナチド 10 µg BID • リラグルチド 0.9 mg QD • リラグルチド 1.2 mg QD • リラグルチド 1.8 mg QD • リキシセナチド 20 µg QD • ロキシセナチド 100 µg QW • ロキシセナチド 200 µg QW • セマグルチド 0.5 mg QW • セマグルチド 1.0 mg QW • セマグルチド 2.0 mg QW • セマグルチド oral 3.0 mg QD • セマグルチド oral 7.0 mg QD • セマグルチド oral 14.0 mg QD 	リラグルチド(製品名 Saxenda®で販売されているもの)、または2型糖尿病ではなく肥満症の治療に使用される GLP-1 受容体作動薬
比較対照	<p>以下の介入または比較対象のいずれか:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 基礎インスリン: <ul style="list-style-type: none"> ○ インスリン デテミル 	

PICOS	選択基準	除外基準
	<ul style="list-style-type: none"> ○ インスリン グラルギン ○ インスリン デグルデク ○ NPH インスリン • 追加インスリン: <ul style="list-style-type: none"> ○ インスリンリスプロ ○ インスリン アスパルト ○ インスリン グルリジン • プレミックスインスリン: <ul style="list-style-type: none"> ○ 二相性 NPH(50/50、30/70、25/75 混合のみ)(BiNPH50、BiNPH25) ○ 二相性リスプロ (50/50、25/75 ミックスのみ)(LM50、LM25) ○ 二相性アスパルト(30/70 ミックスのみ)(BiAsp30) • DPP-4 阻害薬: <ul style="list-style-type: none"> ○ シタグリプチン ○ リナグリプチン ○ ビルダグリプチン ○ サキサグリプチン ○ アログリプチン • スルホニル尿素薬 (SU): <ul style="list-style-type: none"> ○ グリメピリド ○ グリベンクラミド／グリブリド (グリベンクラミド) ○ グリピジド ○ グリクラジド • チアゾリジン薬(TZD): <ul style="list-style-type: none"> ○ ピオグリタゾン • SGLT2 阻害薬: 	

PICOS	選択基準	除外基準
	<ul style="list-style-type: none"> ○ ダパグリフロジン 5mg または 10mg QD ○ カナグリフロジン 100mg または 300mg QD ○ エンパグリフロジン 10mg または 25mg QD ○ エルツグリフロジン 5mg または 15mg QD ○ イプラグリフロジン 25mg または 50mg QD ○ トホグリフロジン 20mg QD ● メトホルミン ● プラセボ 	
アウトカム	<p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> ● HbA1c ● 白血球 ● ヘモグロビン ● 低血糖イベント ● 体重 ● 複合エンドポイント(HbA1c<7%、体重増加なし、低血糖なし) ● BMI ● 収縮期血圧 ● 拡張期血圧 ● 心拍数 ● トリグリセリド ● 総コレステロール ● LDL コレステロール ● HDL コレステロール ● eGFR ● 空腹時血糖 ● 食後血糖 <p>安全性</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 低血糖 	

PICOS	選択基準	除外基準
	<ul style="list-style-type: none"> 消化管イベント(悪心、下痢、嘔吐) 注射部位反応、腎症、膵炎または膵癌、3点 MACE および 4点 MACE イベント、非致死的心筋梗塞、非致死的大脑卒中、心血管死、心不全による入院、不安定狭心症による入院、および死亡。 患者の同意撤回 	
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> 全ての相の無作為化比較試験(RCT) 単剤治療 16 週間以上 	<ul style="list-style-type: none"> 治療期間<16 週間 クロスオーバー前のデータを報告していないクロスオーバー試験
文献の言語	<ul style="list-style-type: none"> 英語 	<ul style="list-style-type: none"> 英語以外
文献検索期間	<ul style="list-style-type: none"> 1990 年～2023 年 7 月 14 日 	<ul style="list-style-type: none"> 1990 年以前、2023 年 7 月 14 日以降

*SLR に組み入れるためには、介入群の 1 つと、治療群として上記に記載されている比較群の少なくとも 1 つを含む必要がある。略語 BID：1 日 2 回；BMI：body mass index；BPM：心拍数/分；DBP：拡張期血圧；eGFR：糸球体濾過量；FPG：空腹時血糖；HbA1c：ヘモグロビン A1c；HDL：高比重リポ蛋白；LDL：高比重リポ蛋白；PPG：食後血糖；QW：週 1 回；QD：1 日 1 回；SBP：収縮期血圧；RCT：ランダム化比較試験；

3.2.2 使用したデータベース

3.2.2.1 論文

使用したデータベースを以下に示す。

- •Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- •EMBASE
- •MEDLINE® and MEDLINE® In-process (including E-publications ahead of print)

検索は 2021 年 9 月 22 日に実施し、その後 2021 年 10 月 18 日、2022 年 6 月 21 日、2023 年 1 月 31 日と 2023 年 7 月 14 日に更新をした。なお、各電子データベースで使用した検索式は、別添 A 参照とする。

3.2.2.2 国際学会の抄録

論文の補完として、関連学会で発表された学会抄録の検索を行った。以下の抄録が検索された。

- The Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)
- The American Diabetes Association (ADA) Scientific Sessions
- International Diabetes Federation World Diabetes Congress (IDF-WDC)
- The Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)
- The Annual European Congress of Endocrinology (ECE)
- The Annual Meeting of the Endocrine Society (ENDO)
- The Annual Meeting of the Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR)
- EU and US meetings will be searched

検索は 2021 年 9 月 22 日に実施し、その後 2021 年 10 月 18 日、2022 年 6 月 21 日、2023 年 1 月 31 日と 2023 年 7 月 14 日に更新をした。

3.2.2.3 進行中の臨床試験データベース

今後 12 ヶ月以内に発表される可能性のある進行中の臨床試験を特定するため、以下の臨床試験データベースにおいても検索を実施した。

- Clinicaltrials.gov
- WHO International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

検索対象は、2020 年初頭以降に最終更新された研究とした。それ以前に終了した研究は結果が公表されていることを想定し、そうでない場合は結果が公表される可能性は低いためである。

3.2.2.4 システマティックレビューの結果

システマティックレビューの PRISMA フローダイアグラムを図 3-1 に示す。

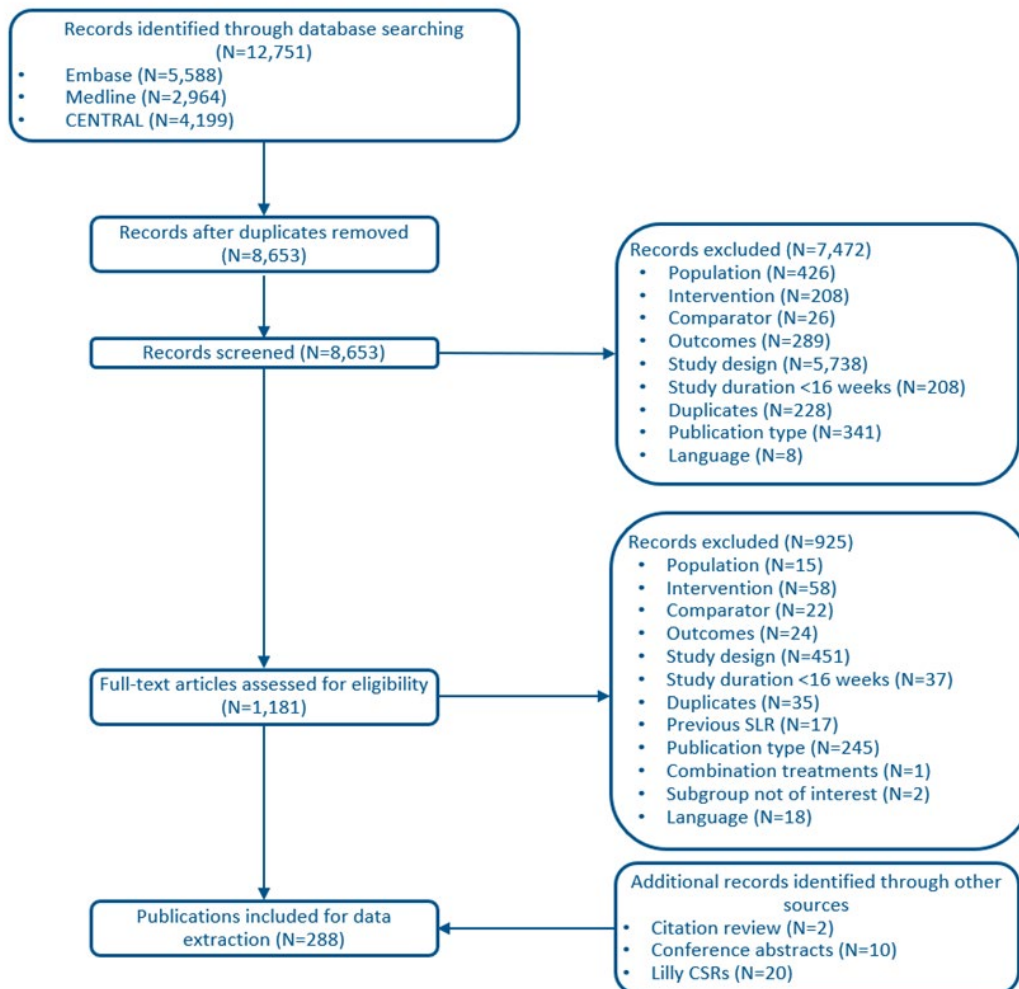


図 3-1 PRISMA フローダイアグラム

図 3-1 で同定した臨床研究(論文)288 報のうち、本剤を含む研究を表 3-3 に、デュラグルチドを含む研究を表 3-4 に示す。合計 41 報が特定されており、そのうち 18 報が NMA に使用された。NMA から除外した理由は表に明記している。

表 3-3 同定した臨床研究(論文)の一覧表(本剤を含む研究)

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control:		Duration (wk)		Primary analysis (wk)	Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for:		Sample Size			NMA から除外した場合その理由	Reference
			Primary goal?	Countries	Study	Trial				HbA1c	Interventions	N	ITT	PPP		
Feng 2023	Feng 2023	No	No	China	34	24	24	Double	No	HbA1c $\geq 7.0\%$ and $\leq 10.5\%$ (patients treated with diet and exercise alone) or $\geq 6.5\%$ and $\leq 10.0\%$ (patients receiving an OAM)	Placebo	4	NR	NR	第 1 相試験である	12
											Tirzepatide 2.5-10.0 mg QW	10	NR	NR		
											Tirzepatide 2.5-15.0 mg QW	10	NR	NR		
Frias 2018_a	Frias 2018	No	Yes	Poland, Puerto Rico, Slovakia, and USA	33	30	26	Double	No	7.0%-10.5%	Placebo	51	51	42	第 2 相試験である	13
											Tirzepatide 1mg QW	52	52	44		
											Tirzepatide 5mg QW	55	55	47		
											Tirzepatide 10mg QW	51	51	44		
											Tirzepatide 15mg QW	53	53	35		
Dulaglutide 1.50mg	54	54	46													
Heise 2022	Heise 2022,	No	No	Germany	28	28	28	Double	No	7.0%-9.5% if treated with	Tirzepatide 15mg QW	45	NR	NR		14

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control:		Duration (wk)		Primary analysis (wk)	Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for:		Sample Size			NMA から除外した場合その理由	Reference
			Primary goal?	Countries	Study	Trial				HbA1c	Interventions	N	ITT	PPP		
	Mather 2022, Coskun 2022									metformin only or 6.5%-9.0% if treated with metformin in combination with another oral antihyperglycaemic medicine	Semaglutide 1.0 mg QW	44	NR	NR	第1相試験である	
										Placebo	28	NR	NR			
SURPASS-AP combo	Lilly CSR, Gao 2023	No	Yes	China, Australia, India, Korea	44	40	40	Open	No	≥7.0% to ≤11.0%	Tirzepatide 5mg QW	230	230*	206	-	15
										Tirzepatide 10mg QW	228	228*	185			
										Tirzepatide 15mg QW	229	229*	190			
										Insulin glargine QD	230	220*	197			
SURPASS J-combo	Lilly CSR GPGP 2021, Kadowaki 2022	No	No	Japan	60	52	52	Open	No	≥7.0% to <11%	Tirzepatide 5mg QW	148	148	NR	ネットワークの比較に寄与する群を含まない	16
										Tirzepatide 10mg QW	147	147	NR			
										Tirzepatide 15mg QW	148	148	NR			
SURPASS J-mono	Lilly CSR GPGO 2021, Inagaki 2022	No	Yes	Japan	60	52	52	Double	No	≥7.0% to ≤10.0% at Visit 1 and Visit 2 for OAM-naïve patients; ≥6.5% to ≤9.0% at Visit 1, and ≥7.0% to ≤10.0% at Visit 2,	Tirzepatide 5mg QW	159	159	NR	-	10
										Tirzepatide 10mg QW	158	158	NR			
										Tirzepatide 15mg QW	160	160	NR			

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control: Primary goal?	Countries	Duration (wk)		Primary analysis (wk)	Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for:		Sample Size			NMA から除外した場合その理由	Reference
					Study	Trial				HbA1c	Interventions	N	ITT	PPP		
SURPASS J-mono study	Yabe 2022	No	No	Japan	60	52	52	Double	No	for patients taking OAM monotherapy	Dulaglutide 0.75mg	159	159	NR	SURPASS J-mono 研究のサブスタディであり、本研究の患者はすべて SURPASS J-mono 研究の報告に含まれる	17
										≥53 mmol/mol to ≤86 mmol/mol (≥7.0% to ≤10.0%) at Visit 1 and Visit 2 for OAM-naïve patients or ≥48 mmol/mol to ≤75 mmol/mol (≥6.5%-≤9.0%) at Visit 1 and ≥53 mmol/mol to ≤86 mmol/mol (≥7.0%-≤10.0%) at Visit 2 for patients taking OAM monotherapy	Tirzepatide 5mg QW	9	NR	NR		
											Tirzepatide 10mg QW	11	NR	NR		
											Tirzepatide 15mg QW	9	NR	NR		
SURPASS-1	Rosenstock 2021, Lilly CSR GPGK	No	Yes	India, Japan, Mexico, and the USA	44	40	40	Double	No	≥7.0% to ≤9.5%	Tirzepatide 5mg QW	121	121	NR	-	18
											Tirzepatide 10mg QW	121	121	NR		
											Tirzepatide 15mg QW	121	121	NR		
											Placebo	115	115	NR		
SURPASS-2	Frias 2021, Lilly CSR GPGK	No	Yes	USA, Argentina, Australia, Brazil, Canada, Israel, Mexico, UK	44	40	40	Open	No	7.0% to 10.5%	Tirzepatide 5mg QW	471	470	NR	-	19
											Tirzepatide 10mg QW	469	469	NR		
											Tirzepatide 15mg QW	470	470	NR		

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control:		Duration (wk)		Primary analysis (wk)	Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for:		Sample Size			NMA から除外した場合その理由	Reference
			Primary goal?	Countries	Study	Trial				HbA1c	Interventions	N	ITT	PPP		
SURPA SS-3	Ludvik 2021, Lilly CSR GPGH	No	Yes	Argentina, Austria, Greece, Hungary, Italy, Poland, Puerto Rico, Romania, South Korea, Spain, Taiwan, Ukraine, USA	56	52	52	Open	No	7.0% to 10.5%	Semaglutide 1.0mg QW	469	469	NR	-	20
											Tirzepatide 5mg QW	359	358	NR		
											Tirzepatide 10mg QW	361	360	NR		
											Tirzepatide 15mg QW	359	359	NR		
SURPA SS-4	Del Prato 2021, Lilly CSR GPGM	High cardiovascular risk	Yes	Argentina, Australia, Brazil, Canada, Greece, Israel, Mexico, Poland, Romania, Russia, Slovakia, Spain, Taiwan, USA	108	104	52	Open	No	7.5% to 10.5%	Tirzepatide 5mg QW	329	329	NR	-	21
											Tirzepatide 10mg QW	330	328	NR		
											Tirzepatide 15mg QW	338	338	NR		
											Glargine	1005	1000	NR		
SURPA SS-5	Dahl 2021, Lilly CSR GPGI	No	Yes	Czech Republic, Germany, Japan, Poland, Puerto Rico, Slovakia, Spain, USA	44	40	40	Double	No	≥7.0% to ≤10.5%	Tirzepatide 5mg QW	116	116	NR	インスリンとの併用試験である	22
											Tirzepatide 10mg QW	119	119	NR		
											Tirzepatide 15mg QW	120	120	NR		

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control:		Duration (wk)		Primary analysis (wk)	Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for:		Sample Size			NMA から除外した場合その理由	Reference
			Primary goal?	Countries	Study	Trial				HbA1c	Interventions	N	ITT	PPP		
SURPA SS-6	Lilly CSR GPHD, Rosenstock 2023	No	Yes	Argentina, Belgium, Brazil, Czech Republic, Germany, Spain, Greece, Hungary, Italy, Mexico, Romania, Russia, Slovakia, Turkey, and the United States	68	52	52	Open	68	HbA1c \geq 7.5% (58 mmol/mol) to \leq 11% (97 mmol/mol)	Placebo	120	120	NR	インスリンとの併用試験である	23
											Tirzepatide 5mg QW	243	242*	NR		
											Tirzepatide 10mg QW	238	238*	NR		
											Tirzepatide 15mg QW	236	236*	NR		
										Insulin lispro 100 U/mL TID	711	708*	NR			

* modified ITT population

N = Number of randomised patients per treatment arm.

表 3-4 同定した臨床研究(論文)の一覧表(デュラグルチドを含む研究)

Study ID	Author, year	Comorbidities	Gly-caemic control : Primary goal	Countries	Duration (wk)			Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for HbA1c	Intervention	Sample Size			NMA から除外した場合 その理由	Reference
					Study	Trial	Primary analysis (wk)					N	ITT	PPP		
Araki 2015	Araki 2015	No	yes	Japan	34	26	26	Open	No	7-10%	Dulaglutide 0.75 mg	181	NR	173	-	24
											Glargine	180	NR	177		
AWA RD-1	Wysham 2014a/ Lilly CSR	No	yes	USA, Mexico, Argentina	52	52	26	Double	No	≥7% and ≤11% if on stable doses of OAM monotherapy for 3 months before screening or ≥7% and ≤10% if on 2 or 3 antihyperglycemic medications at screening	Placebo	141	141	124	-	25
											Dulaglutide 0.75mg	280	280	254		
											Dulaglutide 1.50mg	279	279	245		
											Exenatide 10µg BID	276	276	237		
AWA RD-10	Ludvik 2018	No	yes	Austria, Czech Republic, Germany, Hungary,	36	24	24	Double	No	≥7.0% and ≤9.5%	Dulaglutide 1.5mg	142	142	135	-	26
											Dulaglutide 0.75mg	142	141	137		

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control : Primary goal	Countries	Duration (wk)			Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for HbA1c	Intervention	Sample Size			NMA から除外した場合 その理由	Reference
					Study	Trial	Primary analysis (wk)					N	ITT	PPP		
				Israel, Mexico, Spain and US							Placebo	140	140	137		
AWA RD-11	Lilly CSR, Frias 2021	No	yes	Multinational	52	52	36	Double	No	≥7.5% and ≤11%	Dulaglutide 1.5mg	612	612	549	デュラグルチド 0.75mg 群が無い	27
											Dulaglutide 3.0mg	616	616	544		
											Dulaglutide 4.5mg	614	614	552		
AWA RD-2	Giorgino 2015/Lilly CSR	No	yes	International	92	78	26	Open (double blind to dulaglutide dose)	No	7-11% if on OAM monotherapy for 3 months before screening and at minimum required dose; 7-10% if on 2 or 3 antihyperglycemic medications for 3 months before screening	Glargine	262	262	238	-	28
											Dulaglutide 0.75mg	272	272	243		
											Dulaglutide 1.50mg	273	273	242		
AWA RD-3	Lilly CSR/U	No	yes	Multinational	58	52	26	Double	No	≥6.5% and ≤9.5%	Dulaglutide 0.75mg	270	270	217	-	29

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control : Primary goal	Countries	Duration (wk)			Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for HbA1c	Intervention	Sample Size			NMA から除外した場合 その理由	Reference		
					Study	Trial	Primary analysis (wk)					N	ITT	PPP				
	mpierrez 2014										Dulaglutide 1.50mg	269	269	217				
											Metformin	268	268	207				
AWA RD-4	Lilly CSR/Blonde 2015	No	yes	Multinational	52	52	26	Open	No	≥7% and ≤11%	Dulaglutide 1.50mg	295	295	221	インスリンとの併用試験である	30		
											Dulaglutide 0.75mg	293	293	232				
											Glargine	296	296	225				
AWA RD-5	Lilly CSR/Nauck 2014, Weinstock 2015	No	yes	Multinational	104	104	26	Double	No	≥7.0% to ≤9.5% (>8.0% to ≤9.5%: patients on diet and exercise therapy)	Dulaglutide 0.75mg	302	302	184	-	31		
											Dulaglutide 1.50mg	304	304	192				
											Placebo/Sitagliptin 100mg	177	177	95				
											Sitagliptin 100mg	315	315	186				
AWA RD-6	Lilly CSR/Dungan 2014	No	yes	Czech Republic, Germany, Hungary, Mexico,	26	26	26	Open	No	≥7.0% to ≤10.0%	Dulaglutide 1.50mg	299	299	277	デュラグルチド 0.75mg 群が無い	32		

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control : Primary goal	Countries	Duration (wk)			Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for HbA1c	Intervention	Sample Size			NMA から除外した場合 その理由	Reference
					Study	Trial	Primary analysis (wk)					N	ITT	PPP		
				Poland, Puerto Rico, Romania, Slovakia, Spain, USA							Liraglutide 1.8mg	300	300	282		
AWA RD-7	Tuttle 2018	CKD	yes	Multinational	59-69	52	26	Open	No	7.5-10.5% (58.46-91.25 mmol/mol)	Dulaglutide 0.75mg Dulaglutide 1.50mg Glargine	190 193 194	190 192 194	160 157 163	腎機能障害の患者集団	33
AWA RD-8	Dungan 2016	No	yes	Multicentre	24	24	24	Double	No	7.5-9.5% (58-80 mmol/mol)	Dulaglutide 1.50mg Placebo	240 60	239 60	215 56	デュラグルチド 0.75mg 群が無い	34
AWA RD-9	Pozzilli 2017a	No	yes	US and Europe	28	28	28	Double	No	7-10.5% (53-91.3 mmol/mol)	Dulaglutide 1.50mg Placebo	150 150	150 150	138 134	デュラグルチド 0.75mg 群が無い	35
Cai 2021	Cai 2021	No	No	China	52	52	52	Single	No	6.5% - 10%	Exenatide 2mg QW Dulaglutide 1.50mg Glargine	NR NR NR	NR NR NR	19 19 10	デュラグルチド 0.75mg 群が無い	36

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control : Primary goal	Countries	Duration (wk)			Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for HbA1c	Intervention	Sample Size			NMA から除外した場合 その理由	Reference
					Study	Trial	Primary analysis (wk)					N	ITT	PPP		
Chen 2018	Chen 2018	No	yes	China, South Korea, Taiwan	32	26	26	Double	No	6.5-10.5%	Placebo	NR	NR	17	-	37
											Dulaglutide 1.50mg	244	239	222		
											Dulaglutide 0.75mg	248	239	224		
											Glimepiride	245	242	230		
Ferdinand 2014	Ferdinand and 2014	No	no	Multinational	26	26	16	Double	No	≥7.0% and ≤9.5%	Dulaglutide 1.50mg	251	251	199	-	38
											Dulaglutide 0.75mg	254	254	225		
											Placebo	250	250	206		
Frias 2023	Frias 2023	No	yes	USA, Hungary, Poland, and Slovakia	30	26	26	Double	No	7.0-10.5%	Placebo	55	NR	NR	第 2 相試験	39
											Orforglipron 3mg QD	51	NR	NR		
											Orforglipron 12mg QD	56	NR	NR		
											Orforglipron 24mg QD	47	NR	NR		
											Orforglipron 36mg QD	61	NR	NR		
											Orforglipron 45mg QD	63	NR	NR		

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control : Primary goal	Countries	Duration (wk)			Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for HbA1c	Intervention	Sample Size			NMA から除外した場合 その理由	Reference
					Study	Trial	Primary analysis (wk)					N	ITT	PPP		
Frias 2019	Frias 2019	No	yes	NR	24	18	18	Double	No	≥7.0% (53 mmol/mol) and less than 10.0% (86 mmol/mol)]	Dulaglutide 1.5mg QW	50	NR	NR	デュラグルチド 0.75mg 群が無い	40
											Placebo	82	81	NR		
											Dulaglutide 1.50mg	81	81	NR		
											Dulaglutide 3.0mg	79	79	NR		
											Dulaglutide 4.5mg	76	76	NR		
Iijima 2023	Iijima 2023	No	Yes	Japan	34	26	26	Open	No	NR	Semaglutide 0.5mg QW	16	NR	NR	目標症例数に至らず、差を検出するために十分な例数が確保されなかった。	41
											Dulaglutide 0.75mg QW	16	NR	NR		
Ishii 2019	Ishii 2019	No	yes	Japan	60-70	56	16	Double at 16 week and open for remaining 36 weeks	No	≥7% and ≤10.5% at visit 1 if washing out OADs or ≥7.5% and ≤10.5% at visit 1 if not washing out OADs	Dulaglutide 0.75mg	120	120	111	インスリンとの併用試験である	42

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control : Primary goal	Countries	Duration (wk)			Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for HbA1c	Intervention	Sample Size			NMA から除外した場合 その理由	Reference
					Study	Trial	Primary analysis (wk)					N	ITT	PPP		
											Placebo	39	39	31		
Miyagawa 2015	Miyagawa 2015	No	yes	Japan	52	26	26	Double	Yes	7.0-10.0%	Dulaglutide 0.75mg	281	280	271		43
											Placebo	70	70	63	-	
											Liraglutide 0.9mg	141	137	128		
Nagaike 2019	Nagaik e 2019	No	No	Japan	min. 36	24	24	open	Yes	≥6.5%	Dulaglutide 0.75mg	13	NR	11	インスリンとの併用患者が含まれる	44
											Liraglutide 0.9mg	13	NR	11		
PIONEER 10	Yabe 2020	No	no	Japan	57	52	26	Open	No	HbA1c 7.0-10.5% (53-91 mmol/mol)	Semaglutide 3.0mg QD	131	NR	NR		45
											Semaglutide 7.0mg QD	132	NR	NR		
											Semaglutide 14.0mg QD	130	NR	NR		
											Dulaglutide 0.75mg	65	NR	NR		
REWIND	Gerstein 2019	Previous CV event or cardiovascular risk factors	no	Multinational	282	280; 51820 pys	282	Double	No	≤9.5%	Dulaglutide 1.50mg	4949	4949	4817	CV アウトカム研究である	46
											Placebo	4952	4952	4793		

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control : Primary goal	Countries	Duration (wk)			Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for HbA1c	Intervention	Sample Size			NMA から除外した場合 その理由	Reference
					Study	Trial	Primary analysis (wk)					N	ITT	PPP		
Rosestock 2023	Rosstock 2023	No	Yes	USA	40	36	24	Double	No	HbA1c of 7.0-10.5%	Placebo	45	NR	NR	第2相試験	47
											Retatrutide 0.5mg	47	NR	NR		
											Retatrutide 4mg escalation	23	NR	NR		
											Retatrutide 4mg	24	NR	NR		
											Retatrutide 8mg slow escalation	26	NR	NR		
											Retatrutide 8mg fast escalation	24	NR	NR		
											Retatrutide 12mg	46	NR	NR		
Dulaglutide 1.5mg	46	NR	NR													
Kimura ADA 2023	Kimura 2023	NR	Yes	Japan	NR	24	24	Open	No	HbA1c of 7% or more	Dulaglutide 0.75 QW	53	NR	NR	セマグルチドの用量が固定用量ではない	48
											Semaglutide 0.25-1mg	54	NR	NR		

Study ID	Author, year	Comorbidities	Glycaemic control : Primary goal	Countries	Duration (wk)			Blinding	Cross-over	Inclusion criteria for HbA1c	Intervention	Sample Size			NMA から除外した場合 その理由	Reference
					Study	Trial	Primary analysis (wk)					N	ITT	PPP		
SUSTAIN 7	Pratley 2018	No	Yes	Multinational	40	40	40	Open	No	7.0–10.5% (53.0–91.0 mmol/mol)	Semaglutide 0.5mg QW	301	301	279	-	49
											Dulaglutide 0.75mg	299	300	287		
											Semaglutide 1.0mg QW	300	300	279		
											Dulaglutide 1.50mg	299	300	284		
SWITCH-SEMA 1	Takahashi 2023	No	Yes	Japan	24	24	24	Open	No	6.0%-10.0%	Liraglutide 0.9-1.8mg QD	20	NR	NR	インスリンとの併用患者が含まれる	50
											Semaglutide 1mg QW A	20	NR	NR		
											Dulaglutide 0.75mg QW	35	NR	NR		
											Semaglutide 1mg QW B	35	NR	NR		
Wang 2018	Wang 2018	No	yes	China, Russia, Mexico, South Korea	60	52	26	Open	No	7% and 10%	Dulaglutide 1.50mg	258	253	226	-	51
											Dulaglutide 0.75mg	257	252	219		
											Glargine	259	250	227		

Abbreviations: BID: twice a day; CKD: chronic kidney disease; CSR: Clinical study report; CV: cardiovascular; HbA1c: Haemoglobin A1c; ITT: Intention-to-treat; NR: Not reported; OAM: Oral antihyperglycemic medication; PPP: Per-protocol population; QW: Once a week; wk: week.

特定した研究 41 件のうち、NMA に用いた研究 18 件の詳細を表 3-5 に示す。

表 3-5 NMA に用いた研究の詳細

試験名	Araki 2015 ²⁴⁾	AWARD-1 ²⁵⁾	AWARD-10 ²⁶⁾
試験を実施した場所	日本	メキシコ、アルゼンチン、アメリカ	オーストリア、チェコ、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、メキシコ、スペイン、アメリカ
参加者の募集期 URPA 間	2012 年 6 月～2012 年 7 月	論文では報告されていない	2015 年 12 月 7 日～2017 年 2 月 3 日
対象集団	日本人 2 型糖尿病患者 20 歳以上 BMI(kg/m ²): 18.5 以上、35.0 未満 HbA1c(%): 7.0-10.0 SU(2.5-5mg of glibenclamide, 60-80mg of gliclazide, or 2-3mg of glimepiride) および/または BG (750-1500mg of metformin or 100-150mg of buformin)の安定した投与を行っている	2 型糖尿病患者 18 歳以上 BMI(kg/m ²): 23-45 HbA1c(%): 7.0-11.0(経口剤 1 剤で治療を受けている患者)、7.0-10.0(経口剤 2 剤以上で治療を受けている患者)	2 型糖尿病患者 18 歳以上 BMI(kg/m ²): 45 以下 HbA1c(%): 7.0-9.5 SGLT2 阻害薬および/またはメトホルミン (1500mg/日以上)の投与を 3 か月以上行っている
主な除外基準	1 型糖尿病患者 GLP-1 受容体作動薬による治療経験がある スクリーニング前 3 か月以内に α -GI、チアゾリジン、グリニド、DPP-4 阻害薬またはインスリンによる治療を受けた	スクリーニング前 3 か月以内に GLP-1 受容体作動薬を使用した 継続的なインスリン治療を行っている	1 型糖尿病患者 SGLT2 阻害薬、メトホルミン以外の血糖降下薬を試験参加前 3 か月以内または試験参加からランダム化の間に使用した
介入方法の詳細	デュラグルチド 0.75mg/週 治験参加前から使用していた治療は継続してもよい	デュラグルチド 0.75mg/週+メトホルミン (1500-3000mg)+ピオグリタゾン(30-45mg) デュラグルチド 1.5mg/週+メトホルミン (1500-3000mg)+ピオグリタゾン(30-45mg)	デュラグルチド 0.75mg/週 デュラグルチド 1.5mg/週 治験参加前から使用していた治療は継続してもよい

試験名	Araki 2015 ²⁴⁾	AWARD-1 ²⁵⁾	AWARD-10 ²⁶⁾
比較対照の詳細	インスリングルルギン(開始時 4.0~8.0 単位/日、その後空腹時血糖が ≤ 6.1 mmol/L(約 110mg/dL)を維持するよう医師による用量調整)を投与 治験参加前から使用していた治療は継続してもよい	最初の 4 週間はエキセナチド 5 μ g/日+メトホルミン(1500-3000mg)+ピオグリタゾン(30-45mg)、4 週以降はエキセナチド 10 μ g/日+メトホルミン(1500-3000mg)+ピオグリタゾン(30-45mg) プラセボ+メトホルミン(1500-3000mg)+ピオグリタゾン(30-45mg)	プラセボ 治験参加前から使用していた治療は継続してもよい
試験デザイン	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験
盲検化法	非盲検	デュラグルチド、プラセボについて二重盲検、エキセナチドについて非盲検	二重盲検
主要評価項目	HbA1c のベースラインからの変化量(26 週時)	HbA1c のベースラインからの変化量(26 週時)	HbA1c のベースラインからの変化量(24 週時)
主な副次評価項目	HbA1c の目標値達成割合 空腹時血糖(中央測定) 自己測定血糖 体重 安全性	HbA1c のベースラインからの変化量(52 週時) HbA1c の目標値達成割合 空腹時血糖(中央測定) 自己測定血糖 体重 β 細胞機能 インスリン感受性(HOMA2) 安全性	HbA1c の目標値達成割合 体重 空腹時血糖(中央測定) 安全性
統計解析手法	繰り返し測定値に関する混合効果モデル	共分散分析、繰り返し測定値に関する混合効果モデル	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
サンプルサイズ (ランダム化された例数)	デュラグルチド 0.75mg: 181 例 インスリングルルギン: 180 例	デュラグルチド 0.75mg: 280 例 デュラグルチド 1.5mg: 279 例 エキセナチド 10 μ g: 276 例 プラセボ: 141 例	デュラグルチド 0.75mg: 142 例 デュラグルチド 1.5mg: 142 例 プラセボ: 140 例
フォローアップ期間	26 週間	52 週間	24 週間

試験名	Araki 2015 ²⁴⁾	AWARD-1 ²⁵⁾	AWARD-10 ²⁶⁾
対象者の主な背景要因(特記ない限り平均(SD))	<p>男性: 71%</p> <p>年齢(歳): 56.8(10.9)</p> <p>BMI(kg/m²): 26.0 (3.7)</p> <p>糖尿病罹患歴(年): 8.8 (6.4)</p> <p>HbA1c(%): 8.0 (0.9)</p>	<p>全患者の背景が示されていないため、代表してプラセボ群を示す</p> <p>男性: 59%</p> <p>年齢(歳): 55(10)</p> <p>BMI(kg/m²): 33 (6)</p> <p>糖尿病罹患歴(年): 9 (6)</p> <p>HbA1c(%): 8.1(1.3)</p>	<p>全患者の背景が示されていないため、代表して群を示す</p> <p>男性: 47%</p> <p>年齢(歳): 57.10(9.59)</p> <p>BMI(kg/m²): 32.39(4.98)</p> <p>糖尿病罹患歴(年): 8.87(6.13)</p> <p>HbA1c(%): 8.05(0.66)</p>
主要評価項目の結果	<p>26 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量(%、最小二乗平均値(SE)):</p> <p>デュラグルチド 0.75mg -1.44(0.05)</p> <p>インスリンラルギン -0.90(0.05)</p>	<p>26 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量(%、最小二乗平均値(SE)):</p> <p>デュラグルチド 0.75mg: -1.30(0.06)</p> <p>デュラグルチド 1.5mg: -1.51(0.06)</p> <p>エキセナチド 10μg: -0.99(0.06)</p> <p>プラセボ: -0.46(0.08)</p>	<p>24 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量(%、最小二乗平均値(SE)):</p> <p>デュラグルチド 0.75mg -1.21(0.06)</p> <p>デュラグルチド 1.5mg -1.34(0.06)</p> <p>プラセボ -0.54(0.06)</p>
主な副次評価項目の結果	<p>26 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値(SE)):</p> <p>デュラグルチド 0.75mg -0.48(0.17)</p> <p>インスリンラルギン -0.94(0.17)</p>	<p>26 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値(SE)):</p> <p>デュラグルチド 0.75mg: -0.20(0.29)</p> <p>デュラグルチド 1.5mg: -1.30(0.29)</p> <p>エキセナチド 10μg: -1.07(0.29)</p> <p>プラセボ: +1.24(0.37)</p>	<p>24 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値(SE)):</p> <p>デュラグルチド 0.75mg -2.6(0.3)</p> <p>デュラグルチド 1.5mg -3.1(0.3)</p> <p>プラセボ -2.1(0.3)</p>
試験の限界	<p>非盲検試験である</p> <p>評価期間が比較的短い</p>	<p>予期しないチアゾリジンの用量減少がみられた。これは通常の臨床で発生しうるとは考えにくい。</p>	<p>評価期間が比較的短い</p>

試験名	AWARD-2 ²⁸⁾	AWARD-3 ²⁹⁾	AWARD-5 ³¹⁾
試験を実施した場所	論文では報告されていない	論文では報告されていない	論文では報告されていない
参加者の募集期間	論文では報告されていない	2010年5月24日～2012年6月19日	論文では報告されていない
対象集団	2型糖尿病患者 成人 HbA1c(%): 7.0-11.0 BMI(kg/m ²): 23-45 過去3か月にわたり1～3剤の経口血糖降下薬(そのうち1つはメトホルミンかSU)で血糖コントロールが不良 3か月以上体重が安定している	2型糖尿病患者 18歳以上 糖尿病罹患歴: 3か月-5年 HbA1c(%): 6.5-9.5 食事運動療法により治療を受けている、またはスクリーニング前3か月以上前から1剤の経口血糖降下薬(最大用量の50%以下)を使用している	2型糖尿病患者 18-75歳 糖尿病罹患歴: 6か月以上 HbA1c(%): 8超、9.5以下(食事・運動療法のための場合) 7超、9.5以下(経口血糖降下薬単剤、またはメトホルミン+他の経口血糖降下薬を使用している場合) BMI(kg/m ²): 25-40 過去3か月の体重が安定している 経口血糖降下薬による治療を受けたことがない、または1剤または併用(メトホルミン+経口血糖降下薬)による治療を受けている
主な除外基準	スクリーニング前3か月以内にGLP-1受容体作動薬を使用した インスリンによる継続的な治療を受けたことがある	スクリーニング前3か月以内にチアゾリジンまたはGLP-1受容体作動薬を使用した インスリンによる継続的な治療を受けたことがある	スクリーニング前6か月以内にGLP-1受容体作動薬を使用した インスリンによる継続的な治療を受けている
介入方法の詳細	デュラグルチド0.75mg/週 デュラグルチド1.5mg/週	デュラグルチド0.75mg/週+経口プラセボ デュラグルチド1.5mg/週+経口プラセボ 治験参加前から使用していた治療は2週間のウォッシュアウトを行った	デュラグルチド0.75mg/週+メトホルミン デュラグルチド1.5mg/週+メトホルミン 治験参加前から使用していた治療は6週間以上のウォッシュアウトを行い、この期間にメトホルミン(1500mg/日以上)による治療を受けた
比較対照の詳細	インスリングルラルギン	メトホルミン(1500-2000mg/日)+注射プラセボ	シタグリブチン+メトホルミン プラセボ+メトホルミン

試験名	AWARD-2 ²⁸⁾	AWARD-3 ²⁹⁾	AWARD-5 ³¹⁾
		治験参加前から使用していた治療は 2 週間のウォッシュアウトを行った	治験参加前から使用していた治療は 6 週間以上のウォッシュアウトを行い、この期間にメトホルミン(1500mg/日以上)による治療を受けた
試験デザイン	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験
盲検化法	デュラグルチドの用量についてのみ二重盲検	二重盲検(ダブルダミー法)	二重盲検
主要評価項目	HbA1c のベースラインからの変化量(52 週時)	HbA1c のベースラインからの変化量(26 週時)	HbA1c のベースラインからの変化量(52 週時)
主な副次評価項目	HbA1c の目標値達成割合 空腹時血糖(中央測定) 自己測定血糖 グルカゴン 安全性	HbA1c の目標値達成割合 体重 空腹時血糖(中央測定) 自己測定血糖 β-cell 機能 インスリン感受性 空腹時グルカゴン 安全性	HbA1c の目標値達成割合 体重 空腹時血糖(中央測定) 空腹時インスリン β-cell 機能 インスリン感受性(HOMA2) 血清脂質 安全性
統計解析手法	共分散分析	共分散分析	共分散分析
サンプルサイズ (ランダム化された例数)	デュラグルチド 0.75mg: 272 例 デュラグルチド 1.5mg: 273 例 インスリングルラルギン: 262 例	デュラグルチド 0.75mg: 270 例 デュラグルチド 1.5mg: 269 例 メトホルミン: 268 例	デュラグルチド 0.75mg: 302 例 デュラグルチド 1.5mg: 304 例 シタグリブチン 100mg: 315 例 プラセボ: 177 例
フォローアップ期間	78 週間	52 週間	104 週間
対象者の主な背景要因(特記な	全患者の背景が示されていないため、代表してインスリングルラルギン群を示す	全患者の背景が示されていないため、代表してメトホルミン群を示す	男性: 51% 年齢(歳): 55(9)

試験名	AWARD-2 ²⁸⁾	AWARD-3 ²⁹⁾	AWARD-5 ³¹⁾
い限り平均 (SD))	男性: 51% 年齢(歳): 57(9) BMI(kg/m ²): 32(6) 糖尿病罹患歴(年): 9(6) HbA1c(%): 8.1(1.0)	男性: 45% 年齢(歳): 55(10) BMI(kg/m ²): 33(5) 糖尿病罹患歴(年): 3(2) HbA1c(%): 7.6(0.8)	BMI(kg/m ²): 31(4) 糖尿病罹患歴: 7(5) HbA1c(%): 8.1(1.1)
主要評価項目の 結果	52週時におけるベースラインからのHbA1c 変化量(%、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg -0.76(0.06) デュラグルチド 1.5mg -1.08(0.06) インスリンラルギン -0.63(0.06)	26週時におけるベースラインからのHbA1c 変化量(%、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg -0.71(0.06) デュラグルチド 1.5mg -0.78(0.06) メトホルミン -0.56(0.06)	52週時におけるベースラインからのHbA1c 変化量(%、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg -0.87(0.06) デュラグルチド 1.5mg -1.10(0.06) シタグリプチン -0.39(0.06) プラセボは試験デザインによりデータなし
主な副次評価項 目の結果	52週時におけるベースラインからの体重変化 量(kg、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg -1.33(0.24) デュラグルチド 1.5mg -1.87(0.24) インスリンラルギン +1.44(0.24)	24週時におけるベースラインからの体重変化 量(kg、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg -1.36(0.24) デュラグルチド 1.5mg -2.29(0.24) メトホルミン -2.22(0.24)	52週時におけるベースラインからの体重変化 量(kg、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg -2.60(0.23) デュラグルチド 1.5mg -3.03(0.22) シタグリプチン -1.53(0.22) プラセボは試験デザインによりデータなし
試験の限界	インスリンラルギン用量を中央で決定してい ない	特記なし	特記なし

試験名	Chen 2018 ³⁷⁾	Ferdinand 2014 ³⁸⁾	Miyagawa 2015 ⁴³⁾
試験を実施した場所	中国、韓国、台湾	アルゼンチン、ブラジル、カナダ、チェコ、デンマーク、インド、プエルトリコ、米国	日本
参加者の募集期間	論文では報告されていない	論文では報告されていない	2012年4月～2013年10月
対象集団	2型糖尿病患者 18歳以上(台湾では20歳以上) HbA1c(%): 7.0-10.5(経口血糖降下薬による治療を行ったことがない患者)、6.5-10.0(スクリーニング前3か月以上1剤の経口血糖降下薬による治療を行っていた患者)	2型糖尿病患者 18歳以上 HbA1c(%): 7.0 ≤ ≤9.5 BMI(kg/m ²): 23 ≤ 1剤以上の経口血糖降下薬による治療を1か月以上(チアゾリジンジオンについては3か月以上)行っている 過去3か月の体重が安定している(5%以上の変動がない) 座位血圧が90/60<かつ<140/90mmHg 高血圧の患者において高血圧治療薬の使用が3剤以下で、1か月以上同一のレジメンである	日本人 2型糖尿病患者 20歳以上 HbA1c(%): 7.0-10.0 BMI(kg/m ²): 18.5-35.0 食事運動療法のみにより治療を受けている、または1剤の経口血糖降下薬(チアゾリジン以外)を中止した
主な除外基準	1型糖尿病患者 スクリーニング前3か月以内にGLP-1受容体作動薬、DPP-4阻害薬、チアゾリジンやインスリンを使用したことがある	3か月以内に心血管イベントがあった 座位心拍数が<60または100<bpm	1型糖尿病患者 GLP-1受容体作動薬による治療経験がある スクリーニング時にSUを最高用量の半分以上の用量使用している インスリンまたはチアゾリジンを使用している
介入方法の詳細	デュラグルチド 0.75mg/週 デュラグルチド 1.5mg/週	デュラグルチド 0.75mg/週 デュラグルチド 1.5mg/週	デュラグルチド 0.75mg/週
比較対照の詳細	グリメピリド 1～3mg/日	プラセボ	リラグルチド 0.9mg/日 プラセボ
試験デザイン	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検(ダブルダミー法)	二重盲検	デュラグルチド 0.75mg 群とプラセボ群について二重盲検法、リラグルチド群については非盲検

試験名	Chen 2018 ³⁷⁾	Ferdinand 2014 ³⁸⁾	Miyagawa 2015 ⁴³⁾
主要評価項目	HbA1cのベースラインからの変化量(26週時)	血圧 心拍数	HbA1cのベースラインからの変化量(26週時)
主な副次評価項目	HbA1cの目標値達成割合 空腹時血糖 自己測定血糖 β細胞機能 インスリン感受性 安全性	安全性	HbA1cの目標値達成割合 体重 空腹時血糖 自己測定血糖 安全性
統計解析手法	繰り返し測定値に関する混合効果モデル	繰り返し測定値に関する混合効果モデル	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
サンプルサイズ (ランダム化された例数)	デュラグルチド 0.75mg: 248例 デュラグルチド 1.5mg: 244例 グリメピリド: 245例	デュラグルチド 0.75mg: 254例 デュラグルチド 1.5mg: 251例 プラセボ: 250例	デュラグルチド 0.75mg: 281例 リラグルチド 0.9mg: 141例 プラセボ: 70例
フォローアップ期間	26週間	26週間	52週間
対象者の主な背景要因(特記ない限り平均(SD))	男性: 54.3% 年齢(歳): 52.8(10.32) BMI(kg/m ²): 25.9(3.36) 糖尿病罹患歴: 3.7(4.20) HbA1c(%): 8.0(1.00)	男性: 51.9% 年齢(歳): 56.5(10.3) BMI(kg/m ²): 33.0(6.0) 糖尿病罹患歴: 8.3(5.9) HbA1c(%): 7.9(0.8)	男性: 81% 年齢(歳): 57.4(9.6) BMI(kg/m ²): 25.5(3.5) 糖尿病罹患歴(年): 6.6(5.6) HbA1c(%): 8.14(0.81)
主要評価項目の結果	26週時におけるベースラインからのHbA1c変化量(%、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg -1.22(0.07) デュラグルチド 1.5mg -1.48(0.07) グリメピリド -0.90(0.07)	26週時におけるベースラインからの収縮期血圧変化量(mmHg、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg -1.6(0.6) デュラグルチド 1.5mg -2.5(0.6) プラセボ +0.2(0.6) 26週時におけるベースラインからの拡張期血圧変化量(mmHg、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg -0.1(0.4) デュラグルチド 1.5mg +0.3(0.4) プラセボ -0.2(0.4)	26週時におけるベースラインからのHbA1c変化量(%、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg -1.43(0.05) リラグルチド 0.9mg -1.33(0.07) プラセボ -0.14(0.10)

試験名	Chen 2018 ³⁷⁾	Ferdinand 2014 ³⁸⁾	Miyagawa 2015 ⁴³⁾
		26 週時におけるベースラインからの心拍数変化量(bpm、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg +1.9(0.5) デュラグルチド 1.5mg +4.2(0.5) プラセボ +0.7(0.5)	
主な副次評価項目の結果	26 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg -0.77(0.192) デュラグルチド 1.5mg -1.46(0.192) グリメピリド +0.89(0.190)	有害事象のため割愛	26 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値): デュラグルチド 0.75mg -0.02 リラグルチド 0.9mg -0.36 プラセボ -0.63
試験の限界	経口剤のウォッシュアウト期間が 2 週間と短い	特記なし	リラグルチド群の盲検化が行われていない 評価期間が比較的短い

試験名	PIONEER 10 ⁴⁵⁾	SURPASS AP-combo ¹⁵⁾	SURPASS J-mono ¹⁰⁾
試験を実施した場所	日本	中国、韓国、オーストラリア、インド	日本
参加者の募集期間	2017年1月10日～2017年5月30日	2019年12月31日～2021年1月27日	2019年5月7日～2021年3月31日
対象集団	日本人 2型糖尿病患者 20歳以上 HbA1c(%): 7.0-10.5 糖尿病罹患歴:60日以上 血糖降下薬(SU、グリニド、チアゾリジン、 α -GI、SGLT2阻害薬)1剤を、スクリーニング時点において60日以上安定した用量で使用している	2型糖尿病患者 18歳以上 HbA1c(%): 7.5-11.0 BMI(kg/m ²): 23以上 体重が3か月間安定している メトホルミン単剤またはメトホルミン+SUで血糖コントロール不良	日本人 2型糖尿病患者 20歳以上 HbA1c(%): Visit1で7.0-10.0(スクリーニング時に食事運動療法のみにより治療を受けている患者)、Visit1で6.5-9.0かつVisit2(8週のウォッシュアウト後)で7.0-10.0(チアゾリジン以外の血糖降下薬1剤により治療を受けている患者) BMI(kg/m ²): 23以上 体重が安定している(Visit1前3か月以内に5%以上の変動がない)
主な除外基準	スクリーニング前90日以内に週1回製剤のGLP-1受容体作動薬か週1回製剤のDPP-4阻害薬を使用していた スクリーニング時にチアゾリジン以外の血糖降下薬を使用している患者については、スクリーニング前90日以内にチアゾリジンを使用していた	1型糖尿病患者 eGFR 45以下	1型糖尿病患者 2型糖尿病治療の注射剤を使用したことがある
介入方法の詳細	経口セマグルチド 3mg/日 経口セマグルチド 7mg/日 経口セマグルチド 14mg/日	チルゼパチド 5mg/週 チルゼパチド 10mg/週 チルゼパチド 15mg/週	チルゼパチド 5mg/週 チルゼパチド 10mg/週 チルゼパチド 15mg/週
比較対照の詳細	デュラグルチド 0.75mg/週	インスリングルルギン	デュラグルチド 0.75mg/週

試験名	PIONEER 10 ⁴⁵⁾	SURPASS AP-combo ¹⁵⁾	SURPASS J-mono ¹⁰⁾
試験デザイン	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験
盲検化法	非盲検	非盲検	二重盲検
主要評価項目	安全性	HbA1c のベースラインからの変化量(40 週時)	HbA1c のベースラインからの変化量(52 週時)
主な副次評価項目	HbA1c 変化量 HbA1c の目標値達成割合 空腹時血糖 自己測定血糖 体重 体重減少の目標値達成割合 BMI ウエスト周囲長 血清脂質 救済療法までの時間	HbA1c の目標値達成割合 体重 体重減少の目標値達成割合 空腹時血糖 自己測定血糖 安全性	HbA1c の目標値達成割合 空腹時血糖 自己測定血糖 体重 体重減少の目標値達成割合 空腹時インスリン 空腹時 C ペプチド トリグリセリド 総コレステロール LDL コレステロール コレステロール HOMA2 安全性
統計解析手法	安全性: 記述統計量 有効性: パターン混合モデル、反復補完法	共分散分析	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
サンプルサイズ (ランダム化された例数)	経口セマグルチド 3mg: 131 例 経口セマグルチド 7mg: 132 例 経口セマグルチド 14mg: 130 例 デュラグルチド 0.75mg: 65 例	チルゼパチド 5mg/週: 230 例 チルゼパチド 10mg/週: 228 例 チルゼパチド 15mg/週: 229 例 インスリン グラルギン: 230 例	チルゼパチド 5mg/週: 159 例 チルゼパチド 10mg/週: 158 例 チルゼパチド 15mg/週: 160 例 デュラグルチド 0.75mg/週: 159 例
フォローアップ期間	52 週間	40 週間	52 週間
対象者の主な背景要因(特記な)	男性: 74% 年齢(歳): 58(10) BMI(kg/m ²): 26.2(4.8)	男性: 55.9% 年齢(歳): 54.1(11.4) BMI(kg/m ²): 27.9(4.0)	男性: 76% 年齢(歳): 56.6(10.3) BMI(kg/m ²): 28.1(4.4)

試験名	PIONEER 10 ⁴⁵⁾	SURPASS AP-combo ¹⁵⁾	SURPASS J-mono ¹⁰⁾
い限り平均 (SD))	糖尿病罹患歴(年): 9.4(6.3) HbA1c(%): 8.3(0.9)	糖尿病罹患歴(年): 7.65(5.73) HbA1c(%): 8.71 (0.96)	糖尿病罹患歴(年): 4.8(四分位範囲 2.1-8.3) HbA1c(%): 8.2 (0.9)
主要評価項目の結果	主要評価項目は有害事象のため省略	40 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量(%、最小二乗平均値): チルゼパチド 5mg/週: -2.24 チルゼパチド 10mg/週: -2.44 チルゼパチド 15mg/週: -2.49 インスリングルルギン: -0.95	52 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量(%、最小二乗平均値(SE)): チルゼパチド 5mg/週: -2.4(0.1) チルゼパチド 10mg/週: -2.6(0.1) チルゼパチド 15mg/週: -2.8(0.1) デュラグルチド 0.75mg/週: -1.3(0.1)
主な副次評価項目の結果	26 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量(%、最小二乗平均値、efficacy estimand): 経口セマグルチド 3mg: -1.1(0.1) 経口セマグルチド 7mg: -1.7(0.1) 経口セマグルチド 14mg: -2.0(0.1) デュラグルチド 0.75mg: -1.6(0.1) 52 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量(%、最小二乗平均値、efficacy estimand): 経口セマグルチド 3mg: -0.7(0.1) 経口セマグルチド 7mg: -1.4(0.1) 経口セマグルチド 14mg: -1.8(0.1) デュラグルチド 0.75mg: -1.3(0.1) 26 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値、efficacy estimand): 経口セマグルチド 3mg: -0.1(0.2) 経口セマグルチド 7mg: -1.2(0.2) 経口セマグルチド 14mg: -2.3(0.2) デュラグルチド 0.75mg: +0.3(0.3) 52 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値、efficacy estimand):	40 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値): チルゼパチド 5mg/週: -5.0 チルゼパチド 10mg/週: -7.0 チルゼパチド 15mg/週: -7.2 インスリングルルギン: +1.5	52 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値(SE)): チルゼパチド 5mg/週: -5.8(0.4) チルゼパチド 10mg/週: -8.5(0.4) チルゼパチド 15mg/週: -10.7(0.4) デュラグルチド 0.75mg/週: -0.5(0.4)

試験名	PIONEER 10 ⁴⁵⁾	SURPASS AP-combo ¹⁵⁾	SURPASS J-mono ¹⁰⁾
	estimand): 経口セマグルチド 3mg: +0.1(0.3) 経口セマグルチド 7mg: -1.0(0.3) 経口セマグルチド 14mg: -1.9(0.3) デュラグルチド 0.75mg: +1.1(0.4)		
試験の限界	盲検化が行われていない	盲検化が行われていない 評価期間が比較的短い	75 歳以上の高齢患者の症例数が少ない

試験名	SURPASS-1 ¹⁸⁾	SURPASS-2 ¹⁹⁾	SURPASS-3 ²⁰⁾
試験を実施した場所	インド、日本、メキシコ、アメリカ	アメリカ、アルゼンチン、オーストリア、ブラジル、カナダ、イスラエル、メキシコ、英国	アルゼンチン、オーストリア、ギリシャ、ハンガリー、イタリア、ポーランド、プエルトリコ、ルーマニア、韓国、スペイン、台湾、ウクライナ、アメリカ
参加者の募集期間	2019年6月3日～2020年10月28日	(試験実施期間)2019年7月30日～2021年2月15日	2019年4月1日-2019年11月15日
対象集団	2型糖尿病患者 18歳以上 HbA1c(%): 7.0-9.5 BMI(kg/m ²): 23以上 食事運動療法で血糖コントロールが不良で、注射剤による糖尿病治療を受けたことがない 体重が3か月間安定している(5%以上の変動がない)	2型糖尿病患者(メトホルミン1500mg/日で血糖コントロールが不十分な患者) 18歳以上 HbA1c(%): 7.0-10.5 BMI(kg/m ²): 25以上 体重が3か月間安定している(5%以上の変動がない)	2型糖尿病患者 18歳以上 HbA1c(%): 7.0-10.5 BMI(kg/m ²): 25以上 体重が安定している(スクリーニング前3か月以内に5%以上の変動がない) スクリーニング前3か月間にメトホルミン単剤またはメトホルミンとSGLT2阻害薬の併用により血糖コントロールを行っている インスリンを使用したことがない
主な除外基準	1型糖尿病患者 スクリーニング前3か月以内に経口血糖降下薬を使用した	1型糖尿病患者 eGFR <45	1型糖尿病患者 eGFR <45
介入方法の詳細	チルゼパチド 5mg/週 チルゼパチド 10mg/週 チルゼパチド 15mg/週	チルゼパチド 5mg/週 チルゼパチド 10mg/週 チルゼパチド 15mg/週	チルゼパチド 5mg/週 チルゼパチド 10mg/週 チルゼパチド 15mg/週
比較対照の詳細	プラセボ	注射セマグルチド 1mg/週	インスリンデグルデク
試験デザイン	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検	非盲検	非盲検
主要評価項目	HbA1cのベースラインからの変化量(40週時)	HbA1cのベースラインからの変化量(40週時)	HbA1cのベースラインからの変化量(52週時)

試験名	SURPASS-1 ¹⁸⁾	SURPASS-2 ¹⁹⁾	SURPASS-3 ²⁰⁾
主な副次評価項目	HbA1c の目標値達成割合 体重 体重減少の目標値達成割合 空腹時血糖 自己測定血糖 安全性	HbA1c の目標値達成割合 体重 体重減少の目標値達成割合 空腹時血糖 自己測定血糖 BMI 腹囲 血清脂質 HOMA2-IR 安全性	HbA1c の目標値達成割合 体重 体重減少の目標値達成割合 空腹時血糖 自己測定血糖 安全性
統計解析手法	繰り返し測定値に関する混合効果モデル	繰り返し測定値に関する混合効果モデル	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
サンプルサイズ (ランダム化された例数)	チルゼパチド 5mg/週: 121 例 チルゼパチド 10mg/週: 121 例 チルゼパチド 15mg/週: 121 例 プラセボ: 115 例	チルゼパチド 5mg/週: 470 例 チルゼパチド 10mg/週: 469 例 チルゼパチド 15mg/週: 470 例 セマグルチド 1mg/週: 469 例	チルゼパチド 5mg/週: 359 例 チルゼパチド 10mg/週: 361 例 チルゼパチド 15mg/週: 359 例 インスリンデグルデク: 365 例
フォローアップ期間	40 週間	40 週間	52 週間
対象者の主な背景要因(特記ない限り平均(SD))	男性: 52% 年齢(歳): 54.1(11.9) BMI(kg/m ²): 31.9 (6.6) 糖尿病罹患歴(年): 4.7 (5.4) HbA1c(%): 7.94(0.87)	男性: 47.0% 年齢(歳): 56.6(10.4) BMI(kg/m ²): 34.2(6.93) 糖尿病罹患歴(年): 8.6 (6.46) HbA1c(%): 8.28(1.03)	男性: 56% 年齢(歳): 57.4(10.0) BMI(kg/m ²): 33.5(6.1) 糖尿病罹患歴(年): 8.4(6.2) HbA1c(%): 8.17(0.91)
主要評価項目の結果	40 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量(%、最小二乗平均値(SE)): チルゼパチド 5mg/週: -1.87(0.09) チルゼパチド 10mg/週: -1.89(0.10) チルゼパチド 15mg/週: -2.07(0.10) プラセボ: +0.04(0.11)	40 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量(%、最小二乗平均値): チルゼパチド 5mg/週: -2.01 チルゼパチド 10mg/週: -2.24 チルゼパチド 15mg/週: -2.30 セマグルチド 1mg/週: -1.86	52 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量(%、最小二乗平均値(SE)、efficacy estimand): チルゼパチド 5mg/週: -1.93(0.05) チルゼパチド 10mg/週: -2.20(0.05) チルゼパチド 15mg/週: -2.37(0.05) インスリンデグルデク: -1.34(0.05)

試験名	SURPASS-1 ¹⁸⁾	SURPASS-2 ¹⁹⁾	SURPASS-3 ²⁰⁾
主な副次評価項目の結果	40 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値(SE)): チルゼパチド 5mg/週: -7.0(0.5) チルゼパチド 10mg/週: -7.8(0.5) チルゼパチド 15mg/週: -9.5(0.5) プラセボ: +0.7(0.6)	40 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値): チルゼパチド 5mg/週: -7.6 チルゼパチド 10mg/週: -9.3 チルゼパチド 15mg/週: -11.2 セマグルチド 1mg/週: -5.7	52 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値(SE)、efficacy estimand): チルゼパチド 5mg/週: -7.5(0.4) チルゼパチド 10mg/週: -10.7(0.4) チルゼパチド 15mg/週: -12.9(0.4) インスリンデグルデク: +2.3(0.4)
試験の限界	評価期間が比較的短い	盲検化が行われていない 評価期間が比較的短い 黒人の割合が少ない セマグルチド高用量が試験実施時点で使用できなかった	盲検化が行われていない

試験名	SURPASS-4²¹⁾	SUSTAIN 7⁴⁹⁾	Wang 2018⁵¹⁾
試験を実施した場所	アルゼンチン、オーストリア、ブラジル、カナダ、ギリシャ、イスラエル、メキシコ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、スロバキア、スペイン、台湾、アメリカ	ブルガリア、クロアチア、フィンランド、ドイツ、ギリシャ、香港、インド、アイルランド、ラトビア、リトアニア、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スペイン、英国、アメリカ	中国、ロシア、メキシコ、韓国
参加者の募集期間	2018年11月20日-2019年12月30日	2016年1月6日～2016年6月22日	論文では報告されていない
対象集団	2型糖尿病患者 18歳以上 HbA1c(%): 7.5-10.5 BMI(kg/m ²): 25以上 体重が安定している(3か月以内に5%以上の変動がない) 3種類の経口血糖降下薬(メトホルミン、SU、SGLT-2阻害薬)を単剤または任意の組み合わせで使用している 上記に加え： ・心血管イベント(既知の冠動脈疾患、末梢動脈疾患または脳血管疾患)の高いリスクを持っている、または ・50歳以上で慢性腎疾患(eGFR 60mL/min per 1.73m ² 以下)の既往がある、または ・うっ血性心不全(NYHA Class II または III)の既往がある	2型糖尿病患者 18歳以上 HbA1c(%): 7.0-10.5 スクリーニング前90日間にメトホルミン(1500mg/日以上)で安定して治療を受けている	2型糖尿病患者 18歳以上 HbA1c(%): 7.0-11.0 BMI(kg/m ²): 19.0-35.0 過去3か月間、メトホルミンおよび/またはSUを使用しており、用量はスクリーニング前8週にわたって最大用量の半分以上で変更せずに使用している
主な除外基準	1型糖尿病患者	膵炎、心不全、慢性腎疾患(ステージ3以上)の既往	1型糖尿病患者 スクリーニング前3か月以内にGLP-1受容体作動薬を使用した
介入方法の詳細	チルゼパチド 5mg/週 チルゼパチド 10mg/週 チルゼパチド 15mg/週	注射セマグルチド 0.5mg/週 注射セマグルチド 1.0mg/週	デュラグルチド 0.75mg/週+メトホルミンおよび/またはSU デュラグルチド 1.5mg/週+メトホルミンおよび/またはSU

試験名	SURPASS-4²¹⁾	SUSTAIN 7⁴⁹⁾	Wang 2018⁵¹⁾
比較対照の詳細	インスリングルラルギン	デュラグルチド 0.75mg/週 デュラグルチド 1.5mg/週	インスリングルラルギン+メトホルミンおよび/ または SU
試験デザイン	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験	ランダム化比較試験
盲検化法	非盲検	非盲検	非盲検
主要評価項目	HbA1c のベースラインからの変化量(52 週時)	HbA1c のベースラインからの変化量(40 週時)	HbA1c のベースラインからの変化量(26 週時)
主な副次評価項目	HbA1c の目標値達成割合 体重 体重減少の目標値達成割合 空腹時血糖 自己測定血糖 BMI 腹囲 血清脂質 心疾患イベント 安全性	体重 空腹時血糖 自己測定血糖 BMI 腹囲 血圧 空腹時血清脂質 安全性	HbA1c の目標値達成割合 空腹時血糖 自己測定血糖 安全性
統計解析手法	繰り返し測定値に関する混合効果モデル	繰り返し測定値に関する混合効果モデル	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
サンプルサイズ (ランダム化された例数)	チルゼパチド 5mg/週: 329 例 チルゼパチド 10mg/週: 330 例 チルゼパチド 15mg/週: 338 例 インスリングルラルギン: 1005 例	注射セマグルチド 0.5mg/週: 301 例 注射セマグルチド 1.0mg/週: 300 例 デュラグルチド 0.75mg/週: 300 例 デュラグルチド 1.5mg/週: 300 例	デュラグルチド 0.75mg/週: 257 例 デュラグルチド 1.5mg/週: 258 例 インスリングルラルギン: 259 例
フォローアップ期間	104 週間	40 週間	56 週間
対象者の主な背景要因(特記な)	男性: 62% 年齢(歳): 63.6(8.6) BMI(kg/m ²): 32.6(5.54)	全患者の背景が示されていないため、代表して 注射セマグルチド 0.5mg 群を示す 男性: 56%	男性: 55.2% 年齢(歳): 55.0(9.6) BMI(kg/m ²): 26.8(3.7)

試験名	SURPASS-4 ²¹⁾	SUSTAIN 7 ⁴⁹⁾	Wang 2018 ⁵¹⁾
い限り平均 (SD))	糖尿病罹患歴(年): 10.5(四分位範囲 6.2-15.9) HbA1c(%): 8.52(0.88)	年齢(歳): 56(10.9) BMI(kg/m ²): 33.7(7.1) 糖尿病罹患歴(年): 7.7(5.9) HbA1c(%): 8.3(0.9)	糖尿病罹患歴(年): 8.1(5.1) HbA1c(%): 8.4(1.1)
主要評価項目の結果	52週時におけるベースラインからのHbA1c変化量(%、最小二乗平均値(SE)、efficacy estimand): チルゼパチド 5mg/週: -2.24(0.053) チルゼパチド 10mg/週: -2.43(0.053) チルゼパチド 15mg/週: -2.58(0.053) インスリングルラルギン: -1.44(0.030)	40週時におけるベースラインからのHbA1c変化量(%、最小二乗平均値(SE)): 注射セマグルチド 0.5mg/週: -1.5(0.06) 注射セマグルチド 1.0mg/週: -1.8(0.06) デュラグルチド 0.75mg/週: -1.1(0.05) デュラグルチド 1.5mg/週: -1.4(0.06)	26週時におけるベースラインからのHbA1c変化量(%、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg/週: -1.33(0.067) デュラグルチド 1.5mg/週: -1.73(0.067) インスリングルラルギン: -1.16(0.067)
主な副次評価項目の結果	52週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値(SE)、efficacy estimand): チルゼパチド 5mg/週: -7.1(0.34) チルゼパチド 10mg/週: -9.5(0.34) チルゼパチド 15mg/週: -11.7(0.33) インスリングルラルギン: +1.9(0.19)	40週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値(SE)): 注射セマグルチド 0.5mg/週: -4.6(0.28) 注射セマグルチド 1.0mg/週: -6.5(0.28) デュラグルチド 0.75mg/週: -2.3(0.27) デュラグルチド 1.5mg/週: -3.0(0.27)	26週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値(SE)): デュラグルチド 0.75mg/週: -0.88(0.197) デュラグルチド 1.5mg/週: -1.47(0.197) インスリングルラルギン: +0.97(0.197)
試験の限界	盲検化が行われていない 全ての患者が104週間の治療を受けたわけではない	盲検化が行われていない 評価期間が比較的短い	盲検化が行われていない

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

基本分析のパラメータとして用いられた SURPASS J-mono¹⁰⁾試験および追加された再解析について以下に示す。

SURPASS J-mono の試験概要について表 3-6 に示す。

表 3-6 SURPASS J-mono の試験概要

試験名	SURPASS J-mono
試験を実施した場所	日本
参加者の募集期間	2019年5月7日～2021年3月31日
目的	経口血糖降下薬単剤療法を中止した2型糖尿病患者または経口血糖降下薬未治療の2型糖尿病患者を対象に、チルゼパチド(5、10、15mg)とデュラグルチド0.75mgの安全性および有効性の評価
対象集団	<ul style="list-style-type: none">・日本人・2型糖尿病患者・20歳以上・HbA1c(%): Visit1で7.0-10.0(スクリーニング時に食事運動療法のみにより治療を受けている患者)、Visit1で6.5-9.0かつVisit2(8週のウォッシュアウト後)で7.0-10.0(チアゾリジン以外の血糖降下薬1剤により治療を受けている患者)・BMI(kg/m²): 23以上・体重が安定している(Visit1前3か月以内に5%以上の変動がない)
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none">1型糖尿病患者2型糖尿病治療の注射剤を使用したことがある
介入方法の詳細	チルゼパチド 5mg/週 チルゼパチド 10mg/週 チルゼパチド 15mg/週
比較対照の詳細	デュラグルチド 0.75mg/週
試験デザイン	ランダム化比較試験

	(多施設、無作為化、二重盲検、並行、実薬対照の第 3 相試験)
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	HbA1c のベースラインからの変化量(52 週時)
主な副次評価項目	HbA1c の目標値達成割合 空腹時血糖 自己測定血糖 体重 体重減少の目標値達成割合 空腹時インスリン 空腹時 C ペプチド トリグリセリド 総コレステロール LDL コレステロール HOMA2 安全性
統計解析手法	繰り返し測定値に関する混合効果モデル
サンプルサイズ(ランダム化された例数)	チルゼパチド 5mg/週: 159 例 チルゼパチド 10mg/週: 158 例 チルゼパチド 15mg/週: 160 例 デュラグルチド 0.75mg/週: 159 例
フォローアップ期間	52 週間
対象者の主な背景要因 (特記ない限り平均 (SD))	男性: 76% 年齢(歳): 56.6(10.3) BMI(kg/m ²): 28.1(4.4) 糖尿病罹患歴(年): 中央値 4.8(四分位範囲 2.1-8.3) HbA1c(%): 8.2 (0.9)
主要評価項目の結果	52 週時におけるベースラインからの HbA1c 変化量(%、最小二乗平均値(SE)): チルゼパチド 5mg/週: -2.4(0.1) チルゼパチド 10mg/週: -2.6(0.1) チルゼパチド 15mg/週: -2.8(0.1) デュラグルチド 0.75mg/週: -1.3(0.1)
主な副次評価項目の結果	52 週時におけるベースラインからの体重変化量(kg、最小二乗平均値(SE)): チルゼパチド 5mg/週: -5.8(0.4) チルゼパチド 10mg/週: -8.5(0.4)

	チルゼパチド 15mg/週: -10.7(0.4) デュラグルチド 0.75mg/週: -0.5(0.4)
試験の限界	75 歳以上の高齢患者の症例数が少ない
Reference ¹⁰⁾	Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2022 Sep;10(9):623-633.

SURPASS J-mono の試験デザインを以下の図 3-2 に示す。

割付はベースラインの HbA1c($\leq 8.5\%$ または $>8.5\%$)、ベースラインの BMI(<25 又は $\geq 25\text{kg/m}^2$)、抗糖尿病薬のウォッシュアウト有無に基づいて層別され、各群 1 : 1 : 1 : 1 の割合で無作為に行われた。

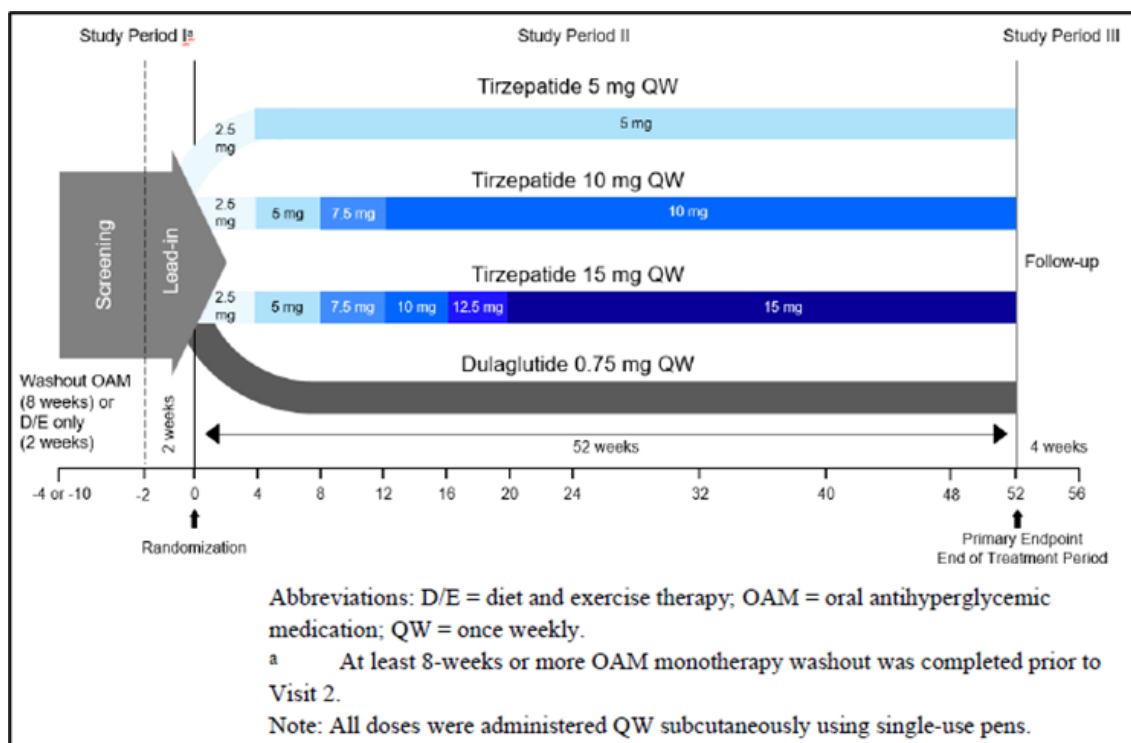


図 3-2 SURPASS J-mono 試験デザイン

SURPASS J-mono の結果の概要

- HbA1c

52 週時点において、本剤のすべての用量(5mg、10mg 及び 15mg)で、デュラグルチド 0.75mg 群に対し HbA1c のベースラインからの変化量に統計的に有意な低下が認められた(図 3-3)。本剤 5mg 群、本剤 10mg 群、本剤 15mg 群とデュラグルチド 0.75mg 群との群間差はそれぞれ-1.09%、-1.27%、-1.53%であった。

- 体重

体重についても HbA1c と同様に、52 週時点において本剤のすべての用量(5mg、10mg 及び 15mg)で、デュラグルチド 0.75mg 群に対し体重のベースラインからの変化量(本剤 5mg 群、本剤 10mg 群、本剤 15mg 群、デュラグルチド 0.75mg 群でそれぞれに統計的に有意な低下が認められた(図 3-4)。本剤 5mg 群、本剤 10mg 群、本剤 15mg 群とデュラグルチド 0.75mg 群との群間差はそれぞれ-5.2kg、-7.9kg、-10.1kg であった。

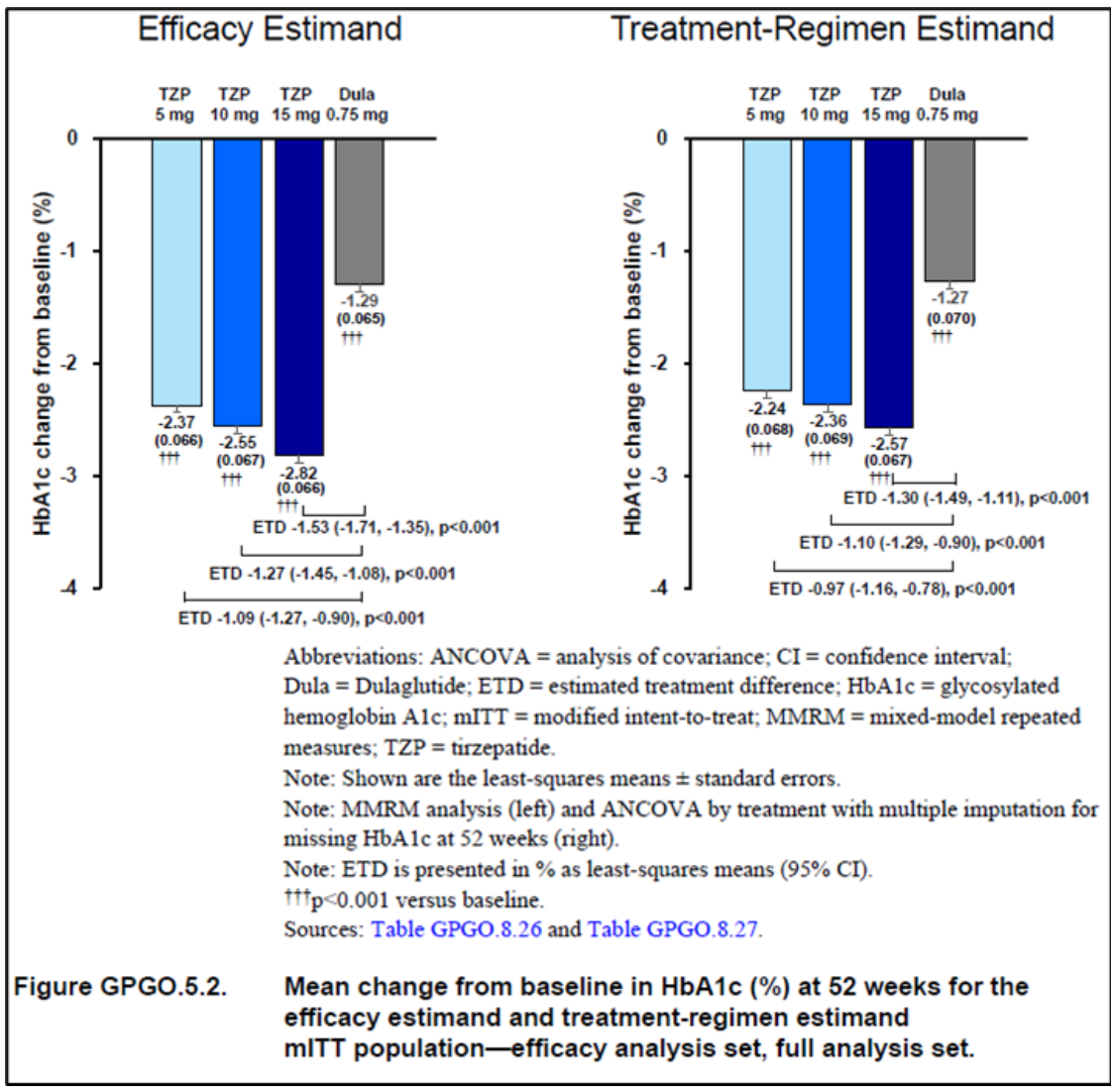


図 3-3 SURPASS J-mono 試験 mITT 集団における 52 週時の HbA1c 変化量

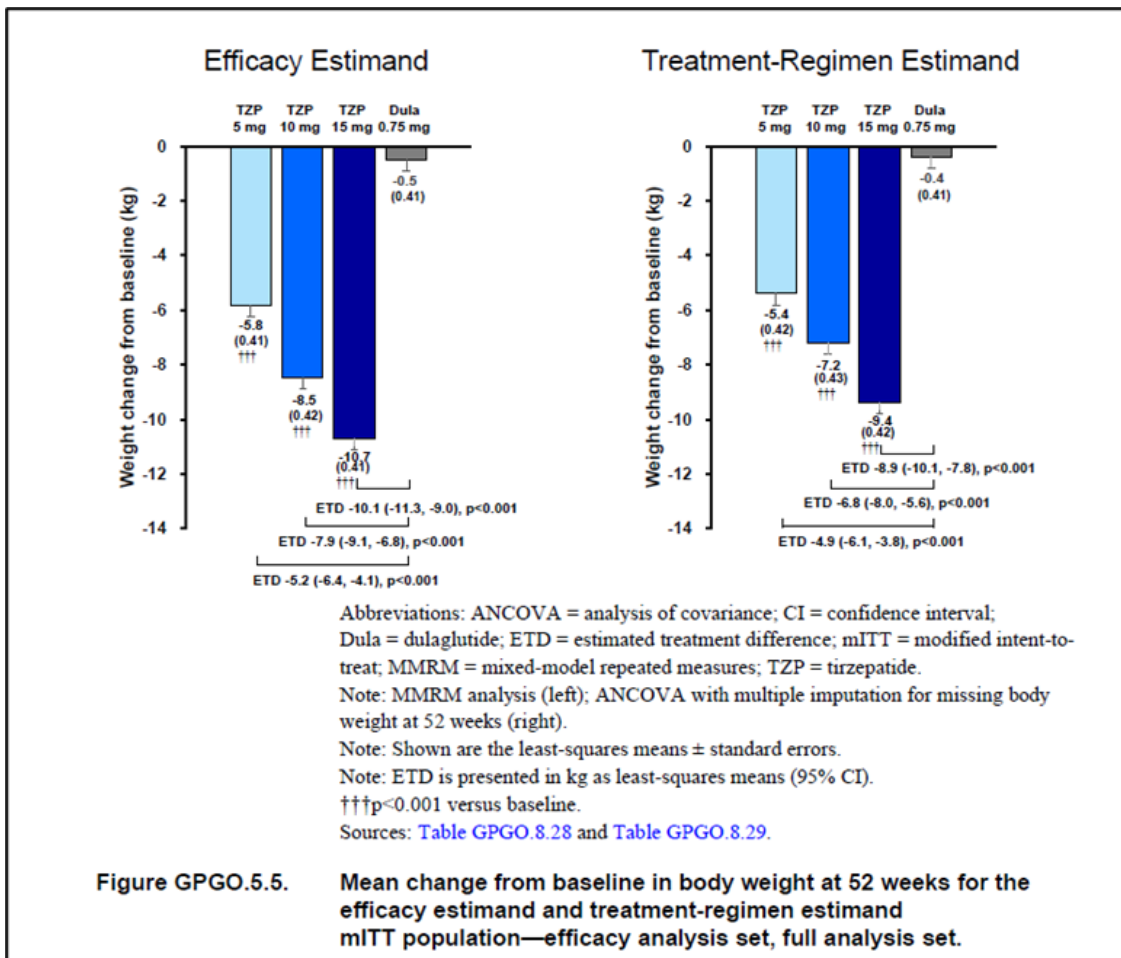


図 3-4 SURPASS J-mono 試験 mITT 集団における 52 週時の体重の変化量

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】

感度分析を行うため、ネットワークメタアナリシスに基づく分析を行った。

3.7.1 方法論

- 一般的なネットワークメタアナリシスアプローチ

NMA は、Just Another Gibbs Sampler(JAGS)バージョン 4.2.0 ソフトウェアを使用し、R を用いて実施した。

この NMA では、以下に概説するように、2 段階の分析アプローチが用いられた。

- 異質性を評価するために頻度論的メタアナリシス(MA)を実施した。
- NMA は、National Institute for Health and Care Excellence Decision Support Unit(NICE DSU)の技術支援文書(Technical Support Document)に記載されているベイズ混合治療比較モデルを用いて実施した。

NMA ベイズモデルの仕様：

ベイズ NMA モデルは、マルコフ連鎖モンテカルロ(MCMC)シミュレーション法を用いて計算した。この方法では、モデルの各パラメータについて、繰り返しサンプルを抽出し、長期的にはサンプルの値が事後分布に収束するようになる。バーンイン期間から収束前のシミュレーションを破棄し、得られた事後分布に収束の問題がないことを確認するため、バーンイン期間の後に追加のシミュレーションを実行した。収束や自己相関の問題を解決するために、シンニングとバーンインシミュレーションの回数を以下のデフォルト値から増やすなどの追加調整が行われた。収束は、Brooks and Gelman (1998)⁵²)によって修正された Gelman-Rubin 収束統計量を含むトレースプロットを用いて視覚的に評価した。

初期値

マルコフ連鎖モンテカルロ設定：

- バーンインシミュレーション: 20,000
- サンプル: 100,000
- Thin: 5

モデル仕様

データ分布：

- 連続データに対する「正規分布 with identity link」
 - 二値データに対する「二項分布 with logit link」
- 相対的治療効果モデル："固定"効果と "変量"効果（指定されたエンドポイントに対して適切な場合）の両方を一度に 1 つずつ実行する。
- ベースラインモデル： Dias 2013⁵³)で推奨される "分離モデル"
- メタ回帰オプション：最初のモデルは、ベースラインの共変量について「調整なし」で実行し、異質性が検出された場合、必要に応じてベースライン共変量により調整したモデルを実行する。

事前分布の仕様：

一般的に推奨される Vague priors は以下のように定義した。

- 相対的治療効果の事前分布は、平均 0、標準偏差(SD)100 の正規分布と仮定し、固定効果モデルと変量効果モデルの両方で使用した。
- 変量効果モデルに必要な試験間分散の事前分布は、下限が 0、上限が 8 の一様分布とした。
- ベースライン効果の事前分布は、平均 0、SD 100 の正規分布でモデル化した。別々のベースラインリスクモデルの変量効果の試験間分散の事前分布は、下限が 0、上限が 8 の一様分布とした。

不一致性の評価

Consistency model の DIC (Deviance Information Criterion) が inconsistency model の DIC より低い場合は不一致性に問題がないと評価した。一方、Consistency model の DIC が、inconsistency model の DIC より 2 以上大きい場合に、不一致性の恐れがあると判断した。

統計的異質性の評価：

異質性は、点推定値の記号の大きさが研究の規模に比例する各フォレストプロット内の研究結果の大きさとばらつきを視覚的に評価し、さらに、以下のパラメータを用いて評価した。

- 不一致性パラメータ(I^2)は、研究間の結果のばらつきとして解釈できる。 I^2 統計量が 60% 以上であれば、かなりの異質性があることを示す。
- コクラン Q 検定統計量は、研究数から 1 を引いた自由度を持つカイ二乗分布に従うものを用いた。この検定は研究数に依存し、研究数が少ない場合は検出力が低い。従って、p 値はネットワークメタアナリシスに含まれる研究数に照らして慎重に解釈した。
- 固定効果と変量効果の治療推定値の差は、目視検証によっても評価した。
- 異質性に関する懸念がないこととは、 I^2 統計量が 40% 未満、または I^2 統計量が 40~60% で、コクラン Q 検定の p 値が 0.1 以上であることと定義した。

estimand：

HbA1c、体重のベースラインからの変化量に関する分析には、一般的に 2 つの異なる estimand が用いられる：

- Efficacy estimand：post-rescue のデータを除く
- treatment regimen estimand：post-rescue の値を含む

Efficacy estimand は、欧州医薬品庁(EMA)の評価における主要な estimand であり、post-rescue のデータを除外するアプローチのみが使用された古い試験が多く存在している。SURPASS J-mono 試験では、efficacy estimand が主要な estimand とし、主要および主要な副次評価項目に実施した。また、アメリカ食品医薬品局(FDA)の要件を満たすため、treatment regimen estimand も実施した。そのため、本剤について過去に実施された NMA と同様に、SURPASS J-mono 試験および比較対象試験における efficacy estimand を適切な estimand として使用することにした。

3.7.2 実施したネットワークメタアナリシスについて 試験デザインの特徴：

主解析の対象となった18の試験について、主要な試験デザインの特徴を表3-7、表3-8、図3-5、図3-6にまとめた。入手可能なデータに基づくと、主要な試験デザインの特徴は、組み入れられた研究でほぼ一貫していた。

表 3-7 主解析に含まれる研究全体で受けた背景療法の種類のまとめ

受けた背景療法	研究数
単剤療法（背景療法なし）	5
併用療法(経口血糖降下薬 1-3 剤)	13

表 3-8 主要解析に含まれる試験における盲検化状況のまとめ

盲検化の状況	研究数
二重盲検法	8
オープンラベル	8
二重盲検法とオープンラベルの混合	2

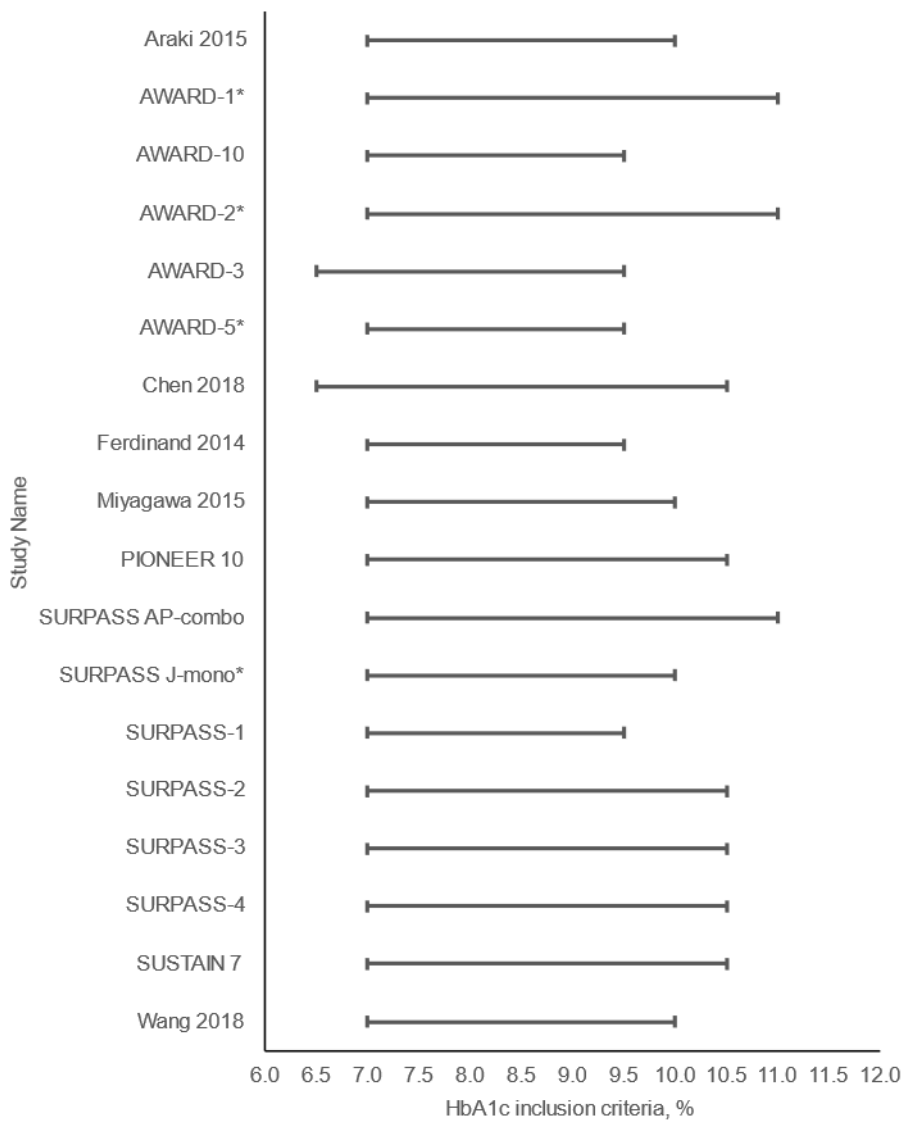


図 3-5 主要解析に含まれる各試験における HbA1c の組み入れ基準の下限と上限のまとめ

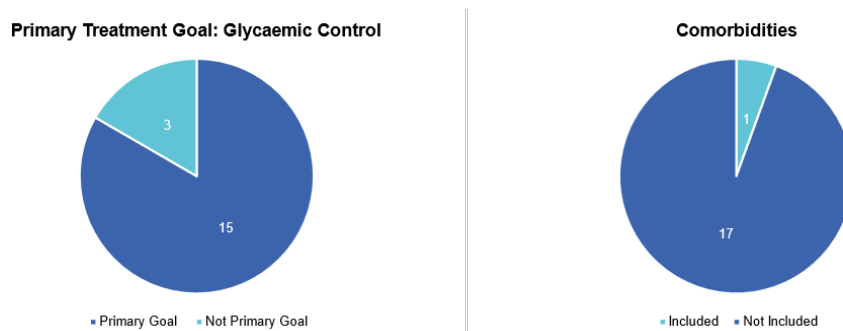


図 3-6 主要解析に含まれる各試験の主要治療目標（血糖コントロール）と併存疾患の概要

バイアスのリスク：

組み入れられた研究は、Cochrane risk of bias assessment tool と CRD tool を用いてバイアスのリスクを評価し、回答を統合した。SLR に含まれ、最終的に NMA に組み入れられた全試験のバイアスリスク評価を表 3-9 に示す。

表 3-9 SLR に含まれ、最終的に NMA に含まれた研究のバイアスリスク評価

研究 ID	無作為化	割付の隠蔽	盲検化	脱落	結果の選択と報告	統計的方法論 ^a
Araki 2015 ²⁴⁾	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	NA
AWARD-1 ²⁵⁾	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	NA
AWARD-2 ²⁸⁾	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	NA
AWARD-3 ²⁹⁾	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	NA
AWARD-5 ³¹⁾	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	NA
AWARD-10 ²⁶⁾	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	NA
Chen 2018 ³⁷⁾	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	NA
Ferdinand 2014 ³⁸⁾	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	NA
Miyagawa 2015 ⁴³⁾	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	NA
PIONEER 10 ⁴⁵⁾	Low risk	High risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
SURPASS-AP-combo ¹⁵⁾	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
SURPASS J-mono ¹⁰⁾	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk
SURPASS-1 ¹⁸⁾	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk
SURPASS-2 ¹⁹⁾	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Low risk
SURPASS-3 ²⁰⁾	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
SURPASS-4 ²¹⁾	Low risk	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	High risk
SUSTAIN 7 ⁴⁹⁾	Low risk	Low risk	Low risk	Unclear risk	Low risk	NA

研究 ID	無作為化	割付の隠蔽	盲検化	脱落	結果の選択と報告	統計的方法論 ^a
Wang 2018 ⁴⁹⁾	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

脚注：^a SLRに含まれる研究は、Cochrane risk of bias ツールおよび CRD ツールを用いて評価され、回答は上記のように統合された。“統計的方法論”に関する評価は、CRD bias risk of bias ツールを用いて評価された研究のみ行われ、統計的方法論に関する回答は、Cochrane risk of bias ツールを用いて評価された研究には示されていない。

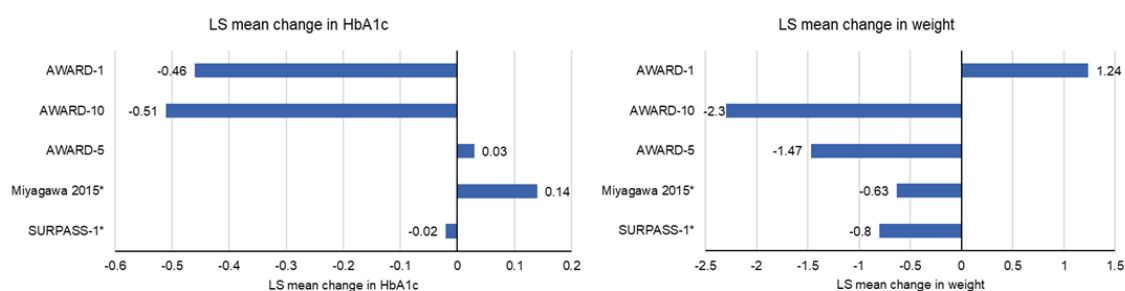
略語 CRD、Centre for Reviews and Dissemination; SLR、システマティックレビュー

プラセボ群の比較可能性

プラセボ群は通常、ネットワークメタアナリシスでは、研究間で保持して 1 つのノードとする。しかし、経口血糖降下薬(OAD)を投与されていない単独療法と OAD を 1~3 剤投与された併用療法の異なる研究間でプラセボ反応率に差があるため、OAD ゼロの研究のプラセボ群は、患者が 1~3 剤の OAD 投与を受けた研究のプラセボ群とは異なるノードとしてネットワークで扱うことにした。

主解析における各研究のプラセボ群の HbA1c と体重のベースラインからの最小二乗平均変化量を図 3-7 に示す。HbA1c と体重のベースラインからの最小二乗平均変化量は、患者が OAD を投与されていない試験(SURPASS-1、Miyagawa 2015)と、患者が OAD を 1~3 剤投与された試験(AWARD-1、AWARD-5、AWARD-10)では、プラセボ群間で多少のばらつきがあることが示された。

上記のいくつかの例外はあるものの、これらの群間の反応率の違いを考慮し、OAD を含まないプラセボ群と 1~3 剤を含むプラセボ群に別々のノードとしてネットワークで扱うことが適切であると考えられた。



脚注：*Miyagawa 2015 および SURPASS-1 では、患者は OAD を投与されていない。

略語： HbA1c：ヘモグロビン A1c；LS：最小二乗法

図 3-7 HbA1c と体重に関するプラセボ群の解析結果の要約

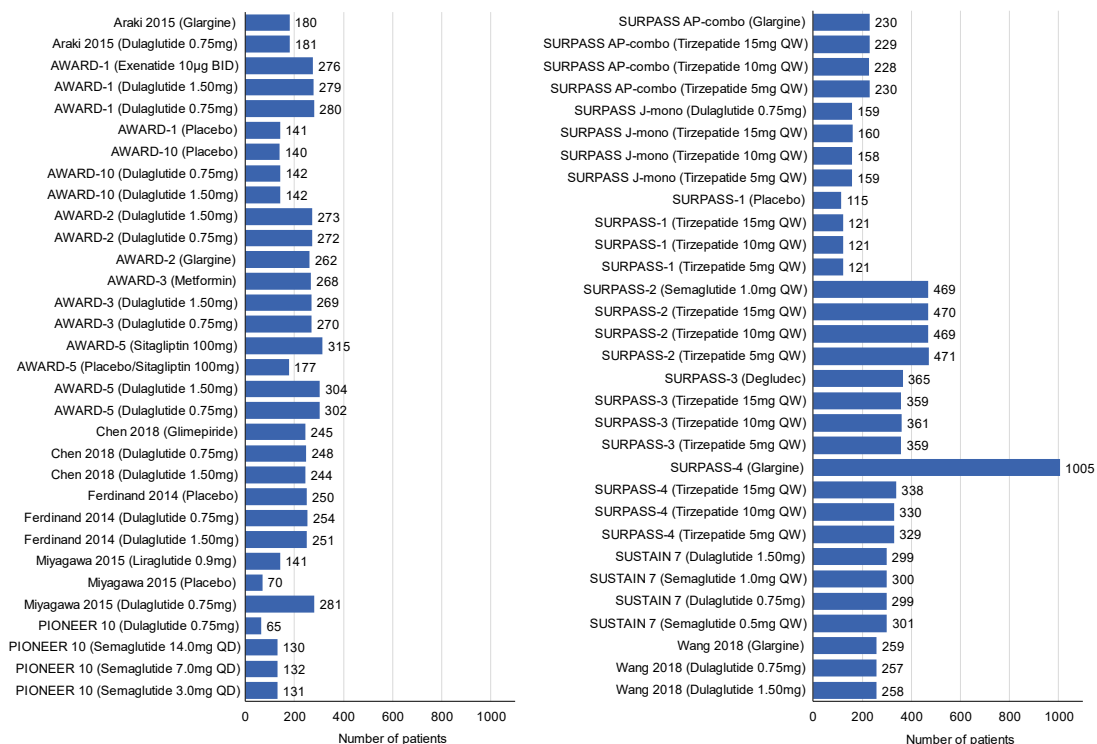
被験者のベースライン特性：

合計 18 の研究を NMA に組み入れた。主解析に組み入れられた試験のまとめを表 3-10 に、各群のベースライン特性の要約を以下の図 3-8 から図 3-16 に示し、組み入れられた研究のベースライン特性の平均値と範囲の要約を表 3-11 に示す。ベースライン特性は、組み入れられた治療群間でほぼ一貫していた。

SURPA SS J- mono	○	○															
SURPA SS-1	○		○														
SURPA SS-2	○											○					
SURPA SS-3	○				○												
SURPA SS-4	○							○									
SUSTAI N 7		○				○						○	○				
Wang 2018		○				○		○									

表 3-11 主解析に含まれる研究全体のベースライン特性のまとめ

ベースライン特性	平均値	最小値	最大値
患者数	257.84	65	1005
女性患者の割合, %	42.20	17.50	57.60
平均年齢, 年	56.40	52.00	63.80
ベースライン時の体重の平均, kg	85.23	69.30	97.37
ベースライン時の BMI の平均, kg/m ²	30.59	25.20	34.50
ベースライン時の HbA1c の平均, %	8.17	7.58	8.77
ベースライン時の糖尿病罹患期間の平均, 年	7.61	2.60	12.03
治療期間の平均, 週	50.92	24	104



略語： BID：1日2回；QD：1日1回；QW：週1回

図 3-8 主要解析に組み入れられた各治療群の患者数

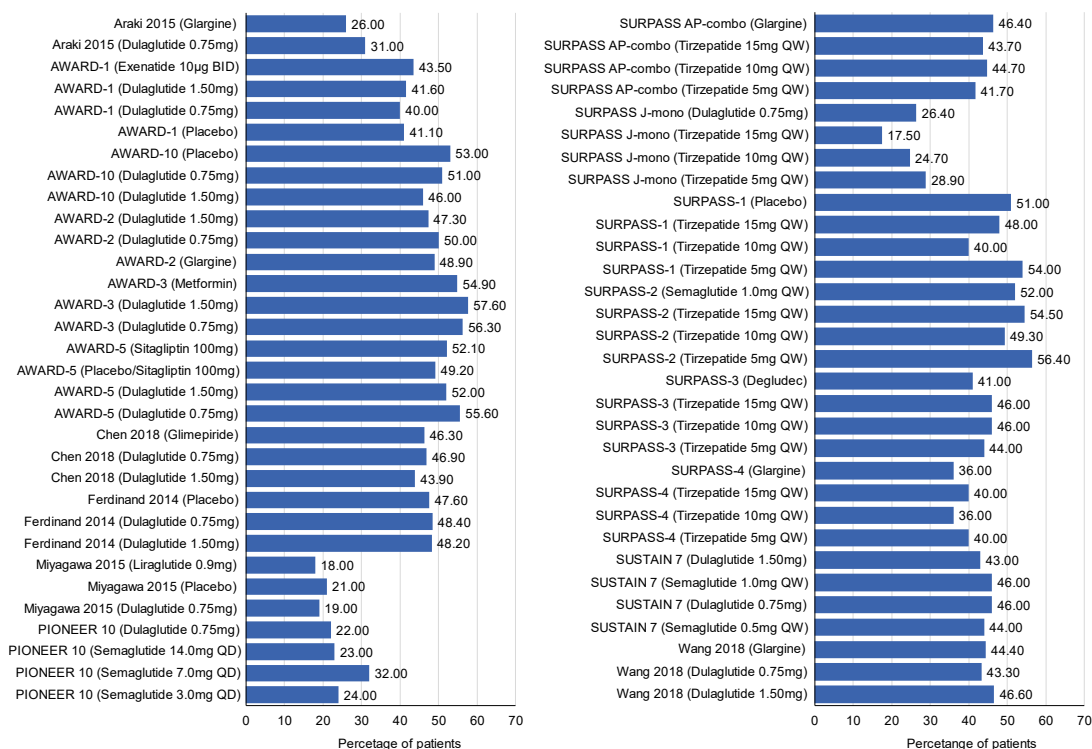
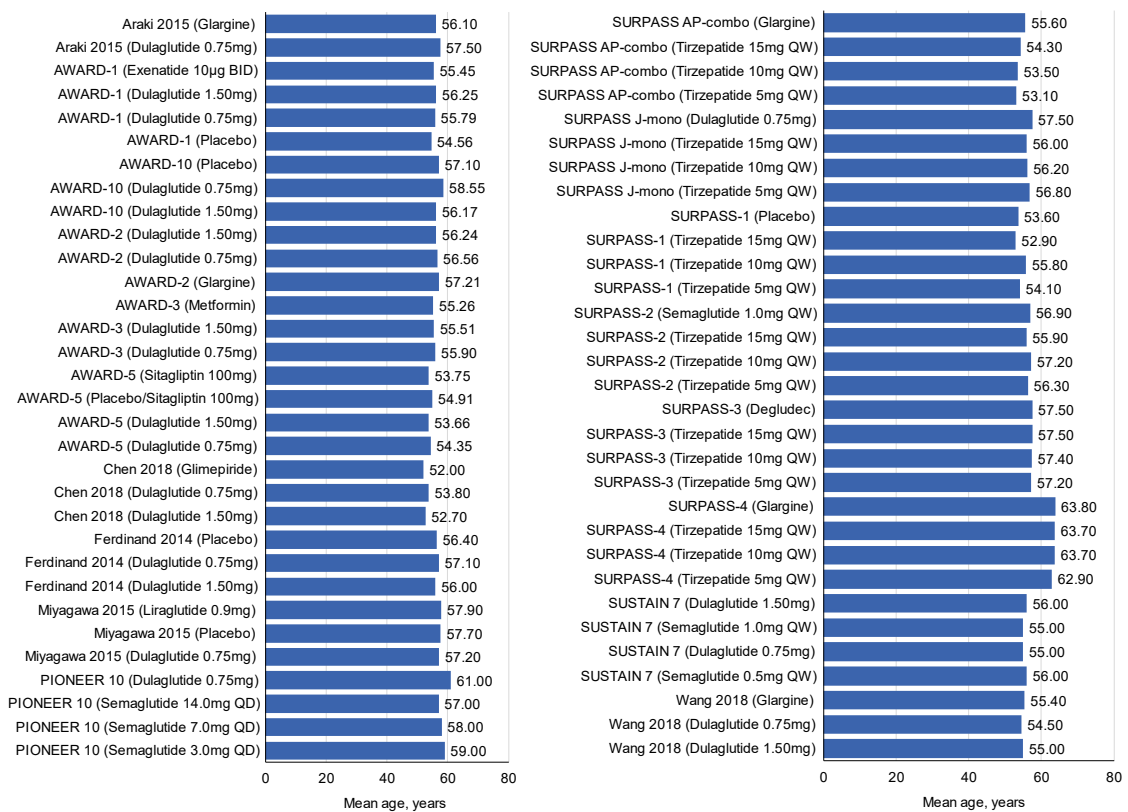
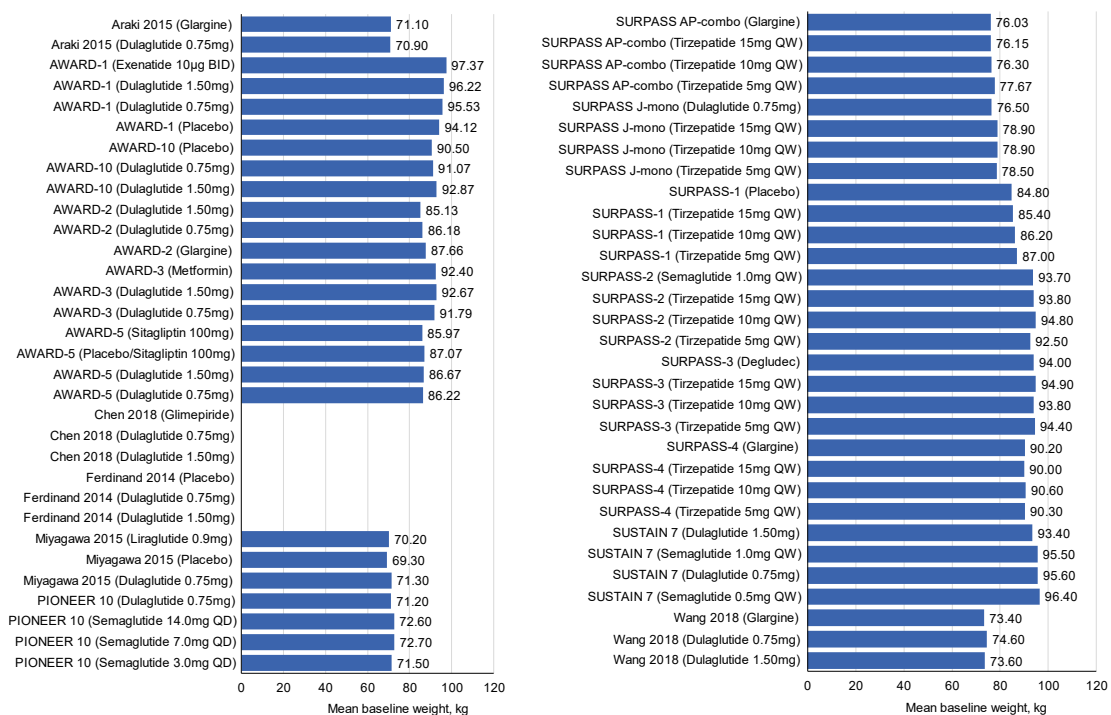


図 3-9 主要解析に含まれる各治療群における女性の割合(%)



略語： BID：1日2回；QD：1日1回；QW：週1回

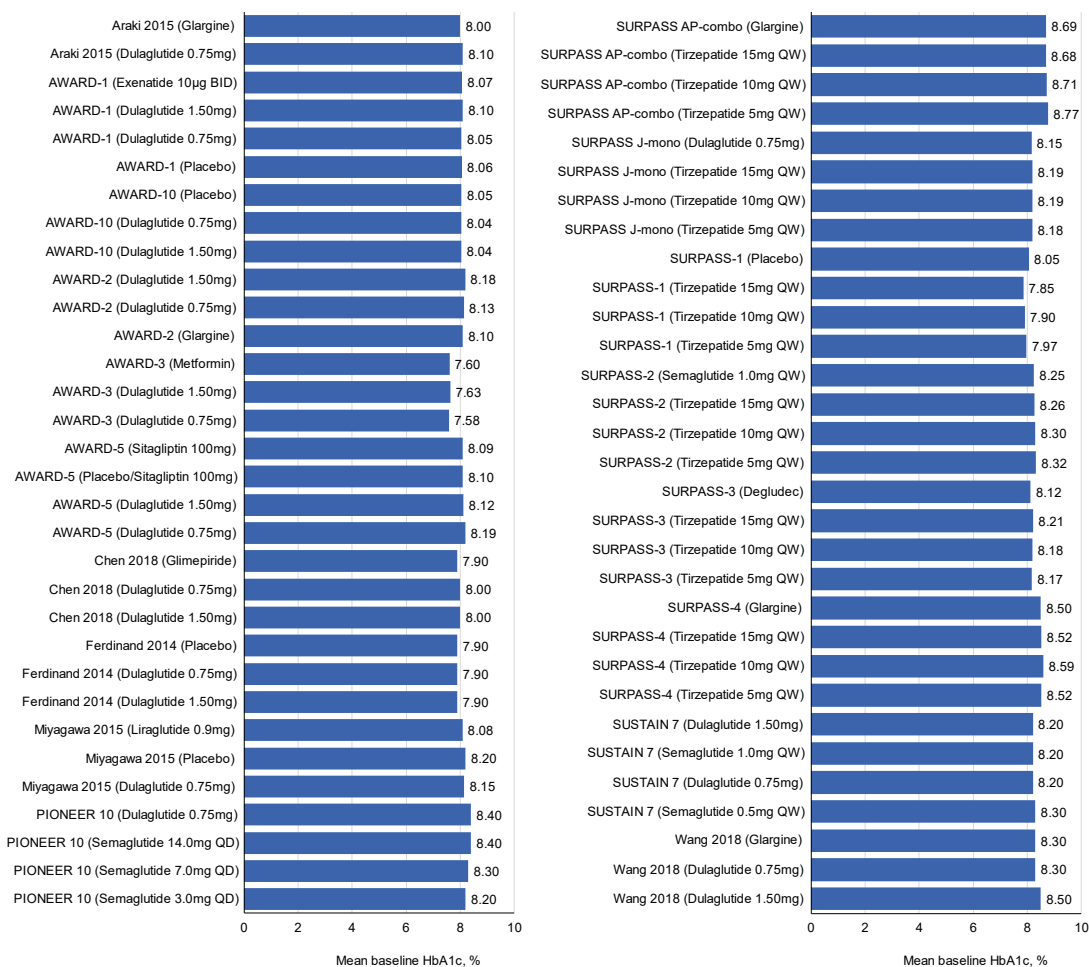
図 3-10 主要解析に含まれる各治療群における平均年齢(歳)



略語： BID：1日2回；QD：1日1回；QW：週1回

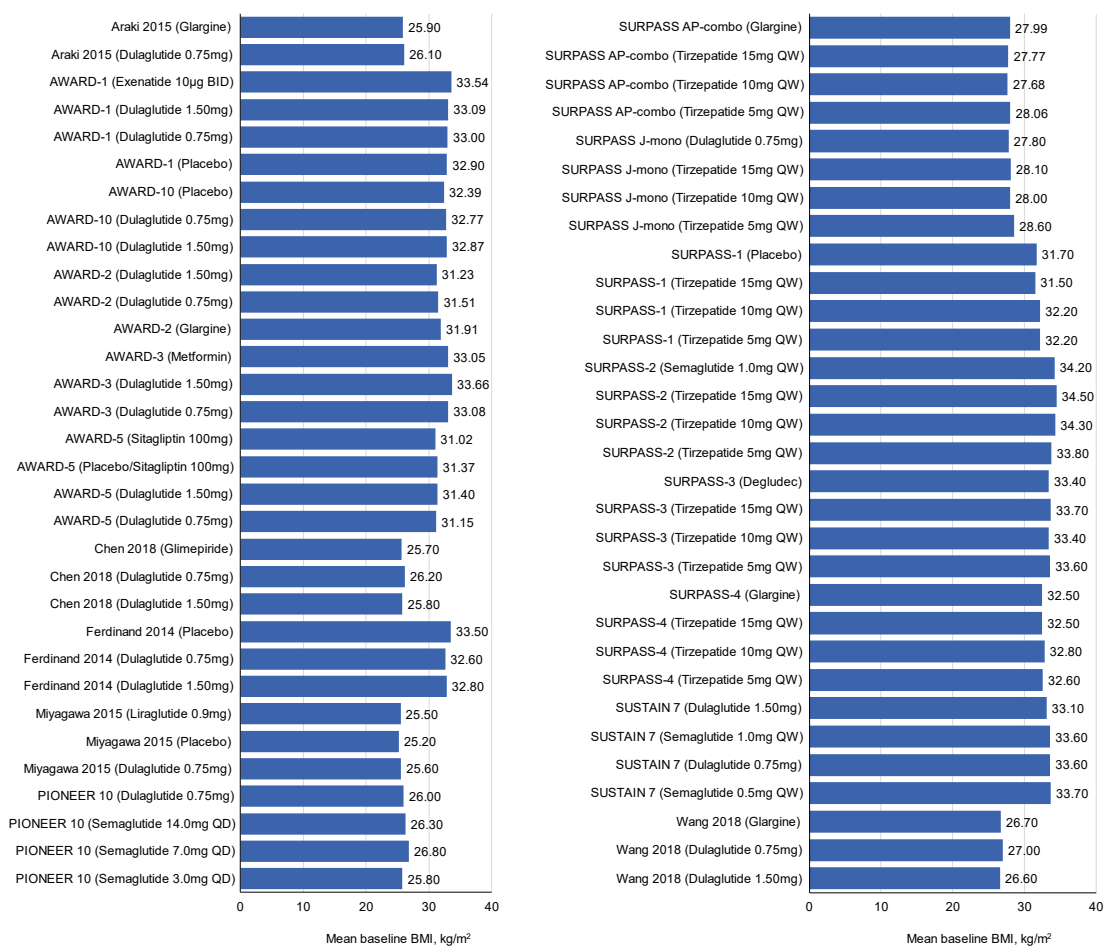
Chen 2018 と Ferdinand 2014 では平均体重は報告されていない。

図 3-11 主要解析に含まれる各治療群におけるベースラインの平均体重(kg)



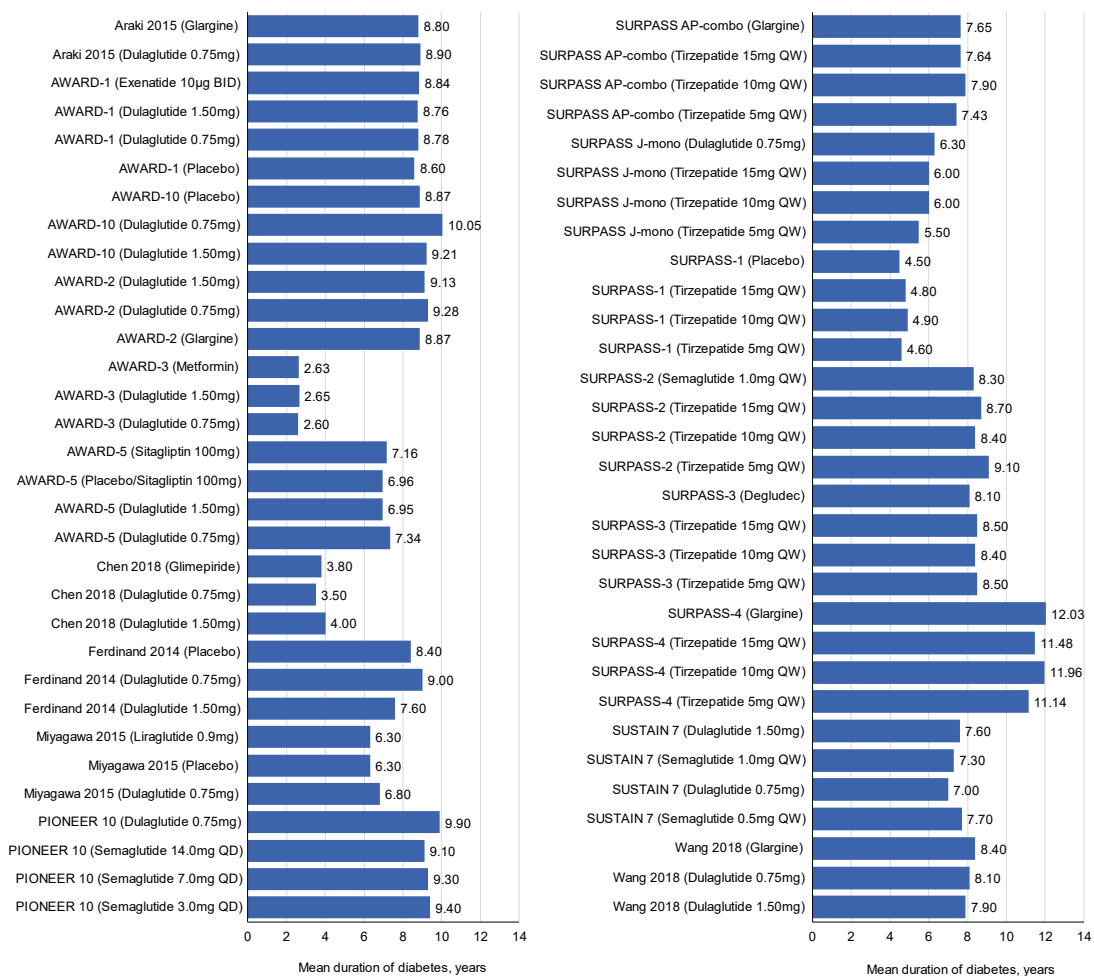
略語： BID：1日2回；QD：1日1回；QW：週1回

図 3-12 主要解析に含まれる各治療群におけるベースラインの平均 HbA1c(%)のまとめ



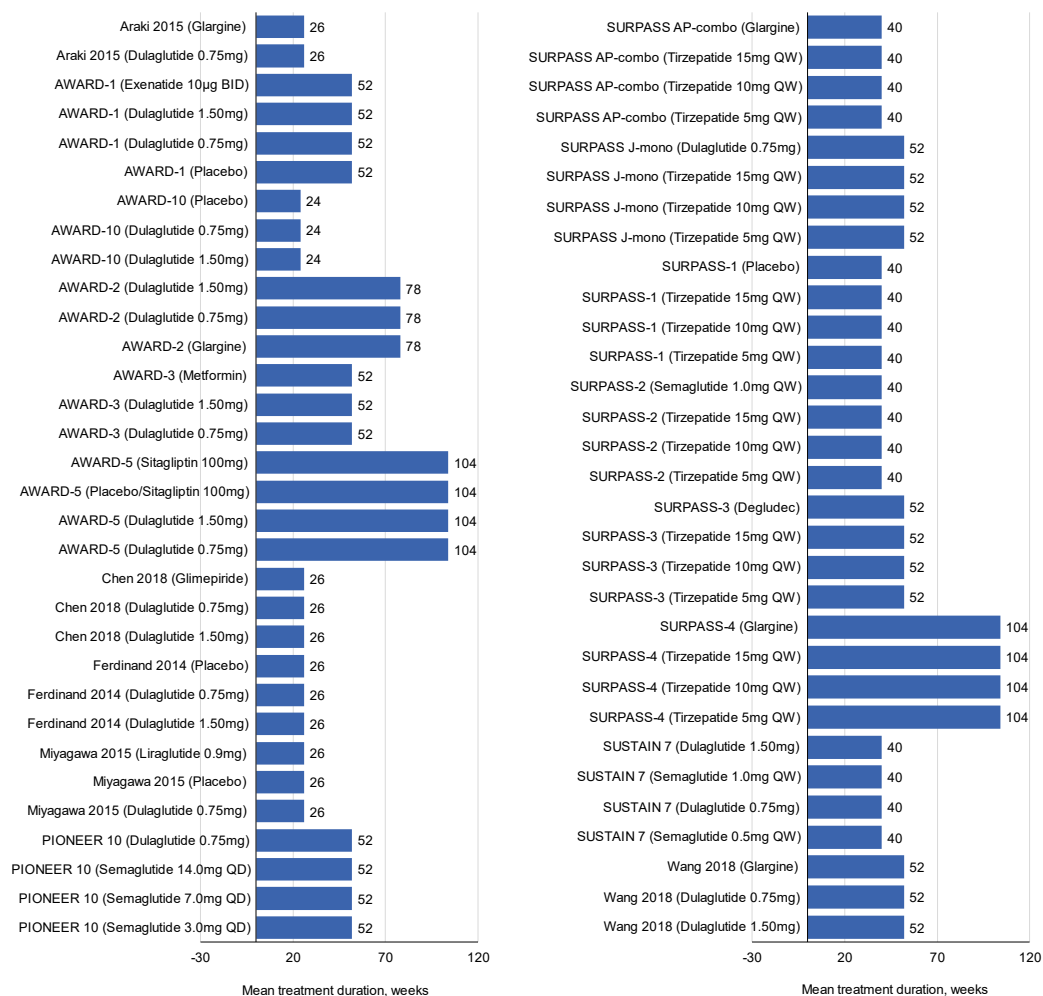
略語： BID：1日2回；QD：1日1回；QW：週1回

図 3-13 主要解析に含まれる各治療群におけるベースラインの平均 BMI(kg/m²)のまとめ



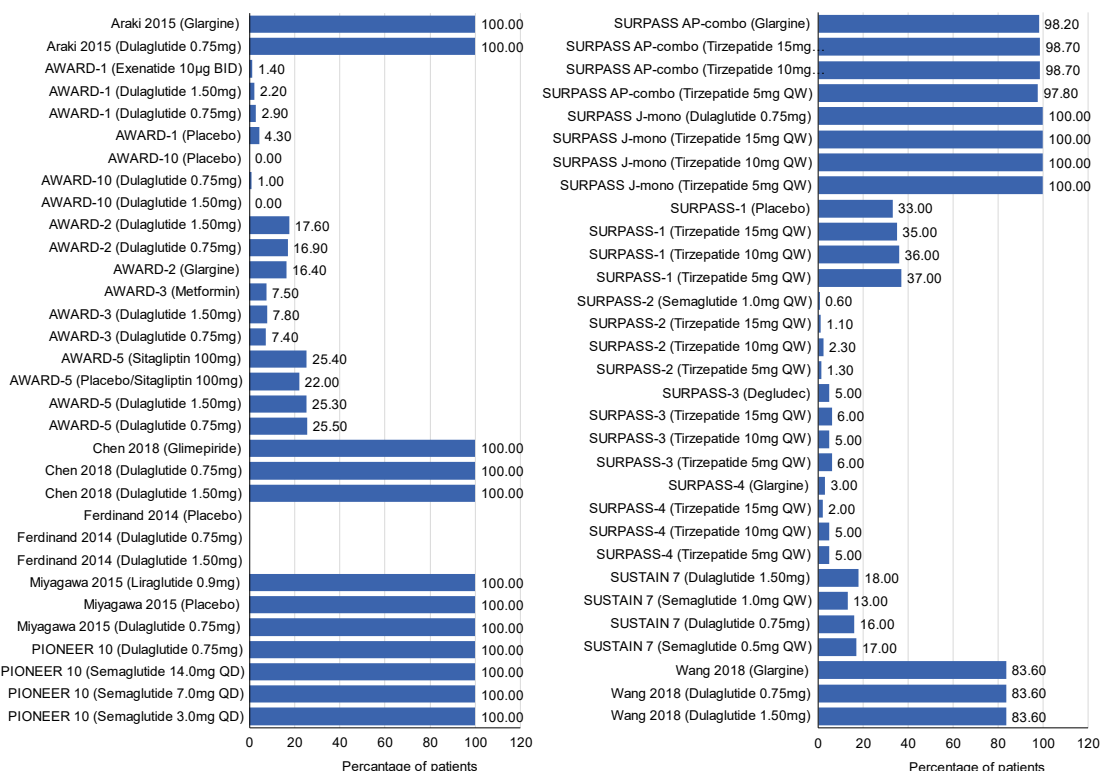
略語： BID：1日2回；QD：1日1回；QW：週1回

図 3-14 主要解析に含まれる各治療群における糖尿病罹病期間(年)のまとめ



略語： BID：1日2回；QD：1日1回；QW：週1回

図 3-15 主要解析に含まれる各治療群における治療期間(週)のまとめ



Ferdinand 2014 では人種は報告されていない。

略語： BID：1日2回；QD：1日1回；QW：週1回

図 3-16 主要解析に含まれる各治療群におけるアジア人の割合(%)のまとめ

3.7.3 ネットワークメタアナリシスの結果

モデルの収束

HbA1c と体重の解析に関する設定を表 3-12 に示す。

表 3-12 主解析のシミュレーション数とパラメータ更新（変量効果モデル）

エンドポイント	変量効果モデル			
	シンニング	バーンインシミュレーション	サンプリング	事前分布
HbA1c(%)のベースラインからの変化量	5	20,000	100,000	Uniform
体重(kg)のベースラインからの変化量	5	20000	100,000	Uniform

適合度統計量：

適合度統計量を表 3-13 に示す。残差逸脱度と DIC の値は、固定効果モデルと比較して変量効果モデルの方が低いことが観察された。したがって、変量効果モデルが選択された。

表 3-13 各エンドポイントにおける適合度統計量

エンドポイント	Data points (N)	残差逸脱度		DIC	
		固定効果	変量効果	固定効果	変量効果
HbA1c のベースラインからの変化量 (%)	48	101.29	48.07	134.25	92.86
体重のベースラインからの変化量 (kg)	48	64.42	49.71	97.08	90.77

略語: DIC: Deviance Information Criterion;

不一致性と異質性：

各分析において不一致性が見られなかった。

表 3-14 に示した治療の比較について異質性が見られた。

表 3-14 異質性が見られた治療の比較

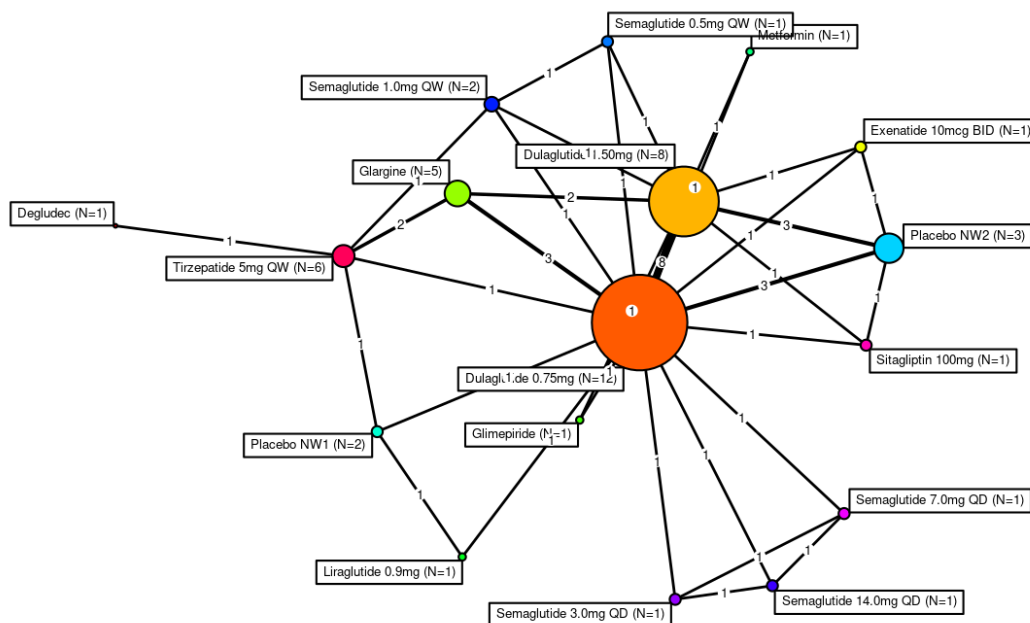
Outcome	Comparisons contributing to heterogeneity	I ² (%)	P value from Cochrane Q statistic
Change from baseline in HbA1c (%)	Placebo 1-3 OADs: Dulaglutide 0.75 mg	74.3	0.0204
	Placebo 1-3 OADs: Dulaglutide 1.50 mg	83.1	0.0027
	Dulaglutide 0.75 mg: Glargine	84.4	0.0017
	Tirzepatide 5 mg QW: Glargine	92.6	0.0002
Change from baseline in weight (kg)	Placebo 1-3 OADs: Dulaglutide 1.50 mg	73.4	0.0235
	Dulaglutide 0.75 mg: Glargine	80.8	0.0055
	Tirzepatide 5 mg QW: Glargine	84.1	0.0121

3.7.4 有効性の分析

HbA1c(%)のベースラインからの変化量

変量効果モデルを用いた第 24 週(TZP 5mg QW)と第 26 週±4 週(比較対照)における HbA1c(%)のベースラインからの変化量に関するネットワーク図を図 3-17 に示す。線の太さは介入間の比較試験数を示し、円の半径は与えられた治療群内の試験数を示す。この

分析には 17 の研究が含まれた(Ferdinand 2014³⁸)は HbA1c を評価項目に含んでいない)。



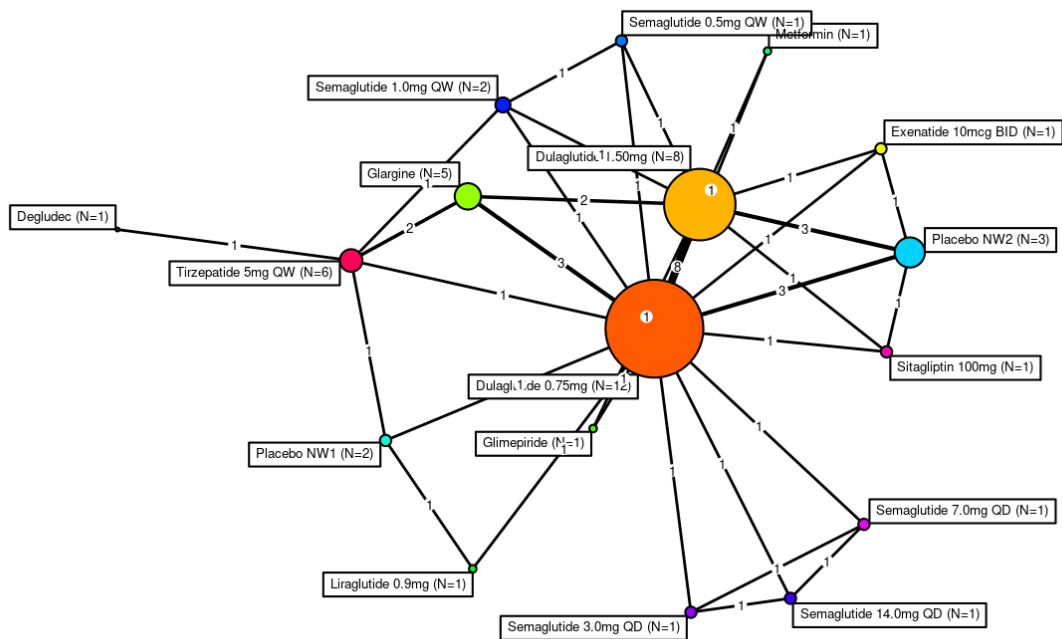
脚注： Placebo NW1 はプラセボ群で背景療法として OAD の投与がない群、Placebo NW2 はプラセボ群で背景療法として 1~3 剤の OAD を投与した群である。3.7.2 「プラセボ群の比較可能性」に述べた理由で異なるノードとしてネットワークで扱われた。

略語 BID：1日2回；NW1：ネットワーク1；NW2：ネットワーク2；OAD：経口抗糖尿病薬；QD：1日1回；QW：週1回

図 3-17 HbA1c(%)のベースラインからの変化量に関するネットワーク

体重(kg)のベースラインからの変化量：

変量効果モデルを用いた第 24 週(TZP 5mg QW)と第 26 週±4 週(比較対照)における体重(kg)のベースラインからの変化量に関するネットワーク図を図 3-18 に示す。線の太さは介入間の比較試験数を示し、円の半径は与えられた治療群内の試験数を示す。この分析には 17 の研究が含まれた(Ferdinand 2014³⁸)は体重を評価項目に含んでいない)。



脚注： Placebo NW1 はプラセボ群で背景療法として OAD の投与がない群、Placebo NW2 はプラセボ群で背景療法として 1~3 剤の OAD を投与した群である。3.7.2 「プラセボ群の比較可能性」に述べた理由で異なるノードとしてネットワークで扱われた。

略語 BID：1日2回；NW1：ネットワーク1；NW2：ネットワーク2；OAD：経口抗糖尿病薬；QD：1日1回；QW：週1回

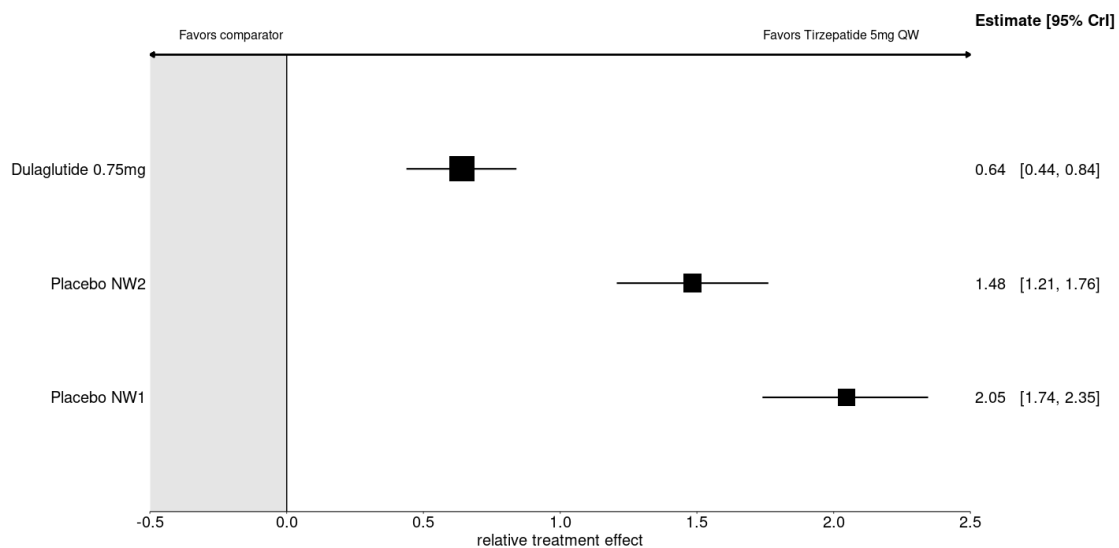
図 3-18 体重(kg)のベースラインからの変化量に関するネットワーク

TZP 5mg QD はデュラグルチド 0.75mg と比較して、ベースラインからの HbA1c(%) の減少が有意に大きかった(表 3-15,図 3-19)。

表 3-15 ベースライン時からの HbA1c の変化量 (%), 変量効果モデル(median difference [95% CrI]); 本剤 5 mg (列) vs デュラグルチド (行)

Column vs. row	TZP 5 mg QW
Placebo 0 OADs	-2.05 (-2.35, -1.74)
Placebo 1-3 OADs	-1.48 (-1.76, -1.21)
Dulaglutide 0.75 mg	-0.64 (-0.84, -0.44)

CrI: Credible interval



脚注: Placebo NW1 はプラセボ群で背景療法として OAD の投与がない群、Placebo NW2 はプラセボ群で背景療法として 1~3 剤の OAD を投与した群である。

略語 BID: 1 日 2 回; NW1: ネットワーク 1; NW2: ネットワーク 2; OAD: 経口抗糖尿病薬; QD: 1 日 1 回; QW: 週 1 回; TZP: チルゼパチド

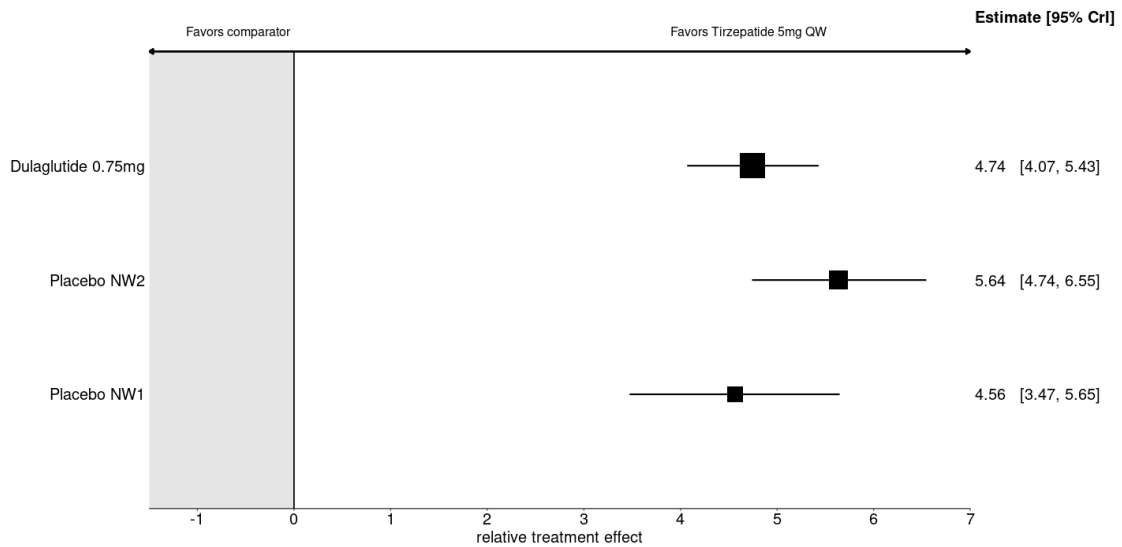
図 3-19 HbA1c (%) のベースラインからの変化量 (差の中央値 [95%CrI])、TZP 5mg 対比較群、変量効果モデル

TZP 5mg QD はデュラグルチド 0.75mg と比較して、ベースラインからの体重(kg)の減少が有意に大きかった(表 3-16, 図 3-20)。

表 3-16 ベースライン時からの体重の変化量 (kg)(median difference [95% CrI]), ランダム効果モデル; 本剤 5 mg (列) vs デュラグルチド (行)

Column vs. row	TZP 5 mg QW
Placebo 0 OADs	-4.56 (-5.65, -3.47)
Placebo 1-3 OADs	-5.64 (-6.55, -4.74)
Dulaglutide 0.75 mg	-4.74 (-5.43, -4.07)

CrI: Credible interval; TZP: チルゼパチド



脚注: Placebo NW1 はプラセボ群で背景療法として OAD の投与がない群、Placebo NW2 はプラセボ群で背景療法として 1～3 剤の OAD を投与した群である。

略語: BID: 1 日 2 回; CrI: Credible Interval; NW1: ネットワーク 1; NW2: ネットワーク 2; OAD: 経口抗糖尿病薬; QD: 1 日 1 回; QW: 週 1 回; TZP: チルゼパチド

図 3-20 体重 (kg) のベースラインからの変化量 (差の中央値 [95%CrI])、TZP 5mg 対比較群、変量効果モデル

3.8 追加的有用性の有無に関する評価

本剤は、比較対照薬と比較し、追加的な臨床上の有用性を有すると判断した。

表 3-17 追加的有用性の有無に関する評価結果

対象集団	2 型糖尿病患者
介入	チルゼパチド 5mg
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(デュラグルチド 0.75mg の有効性・安全性を用いて判断した)
アウトカム	HbA1c、体重
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	■ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	SURPASS J-mono 研究の結果、本剤 5mg がデュラグルチド 0.75mg に対し統計学的有意に HbA1c(群間差-1.09%)及び体重(群間差-5.2kg)を減少させる効果が高いことが確認された。更に NMA による RCT のメタアナリシスの結果、本剤 5mg がデュラグルチド 0.75mg に対し統計学的有意に HbA1c 及び体重を減少させる効果が

	高いことが確認され、この結論と矛盾しない。以上の事から、本剤の追加的有用性が確認できたと判断する。
--	---

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

4.1.1.1 UKPDS Outcomes Model 2

費用対効果分析は、Microsoft Excel に UKPDS Outcomes Model 2⁵⁴⁾を実装し、さらに追加の機能として、治療切り替えを評価する機能、また、体重の変化が QOL に与える影響、低血糖イベントが QOL とコストに与える影響を評価可能である。

UKPDS は、より集中的な血糖コントロールと厳格な血圧コントロールの治療方針を評価する大規模無作為臨床試験であった¹⁾。1977 年から 1991 年にかけて新たに 2 型糖尿病と診断された 25~65 歳の患者のうち、その後 2 回にわたり空腹時血糖が 6mmol/l(108mg/dL)以上であることが示され、最近心筋梗塞、虚血性心疾患、うっ血性心不全、1 回以上の大血管イベント、生命予後に影響を及ぼすような重篤な併発疾患の既往歴がない 5,102 例が被験者として試験に組み入れられた。当初の UKPDS Outcomes Model は、潜在的リスク因子に関する年間データが得られた UKPDS の患者 3,642 人の追跡期間中央値 10.3 年、39,460 人年のデータに基づいていた⁵⁵⁾。

当初のモデルは"確率的離散時間予後予測モデル"と表現され、7 つの糖尿病関連合併症(虚血性心疾患、心筋梗塞、うっ血性心不全、脳卒中、四肢切断、失明、腎疾患)のそれぞれの初発と死亡、および生涯アウトカムと質調整生存年を推定することを目的としていた。

UKPDS Outcomes Model 2 は、中央値 17.6 年の追跡期間と最大 89,760 人年のデータに基づいており、オリジナルの UKPDS Outcomes Model よりもイベント数が約 2 倍であることから、精度が高く、有意な共変量の数が多い⁵⁴⁾。追跡期間が長くなったことに加え、UKPDS Outcomes Model には新たに 5 つのベースラインリスク因子(推定糸球体濾過量(eGFR)、微量または顕性アルブミン尿、ヘモグロビン、心拍数、白血球数)が追加された。さらに、UKPDS Outcomes Model 2 は心筋梗塞、脳卒中、四肢切断イベントの再発における発生率を予測することができる。

2021 年に、UKPDS 試験と試験後のモニタリング期間のデータに基づき、13 の臨床的リスク因子の経時的変化をモデル化し、説明する方程式が発表された⁵⁶⁾。これらの方程式は UKPDS アウトカムモデルに組み込むために開発されたもので、これによりこれらのリスク因子の経時的変化もシミュレーションをすることができるようになった。

4.1.1.2 モデルの構造

モデルの構造を図 4-1 に示す⁵⁴⁾。

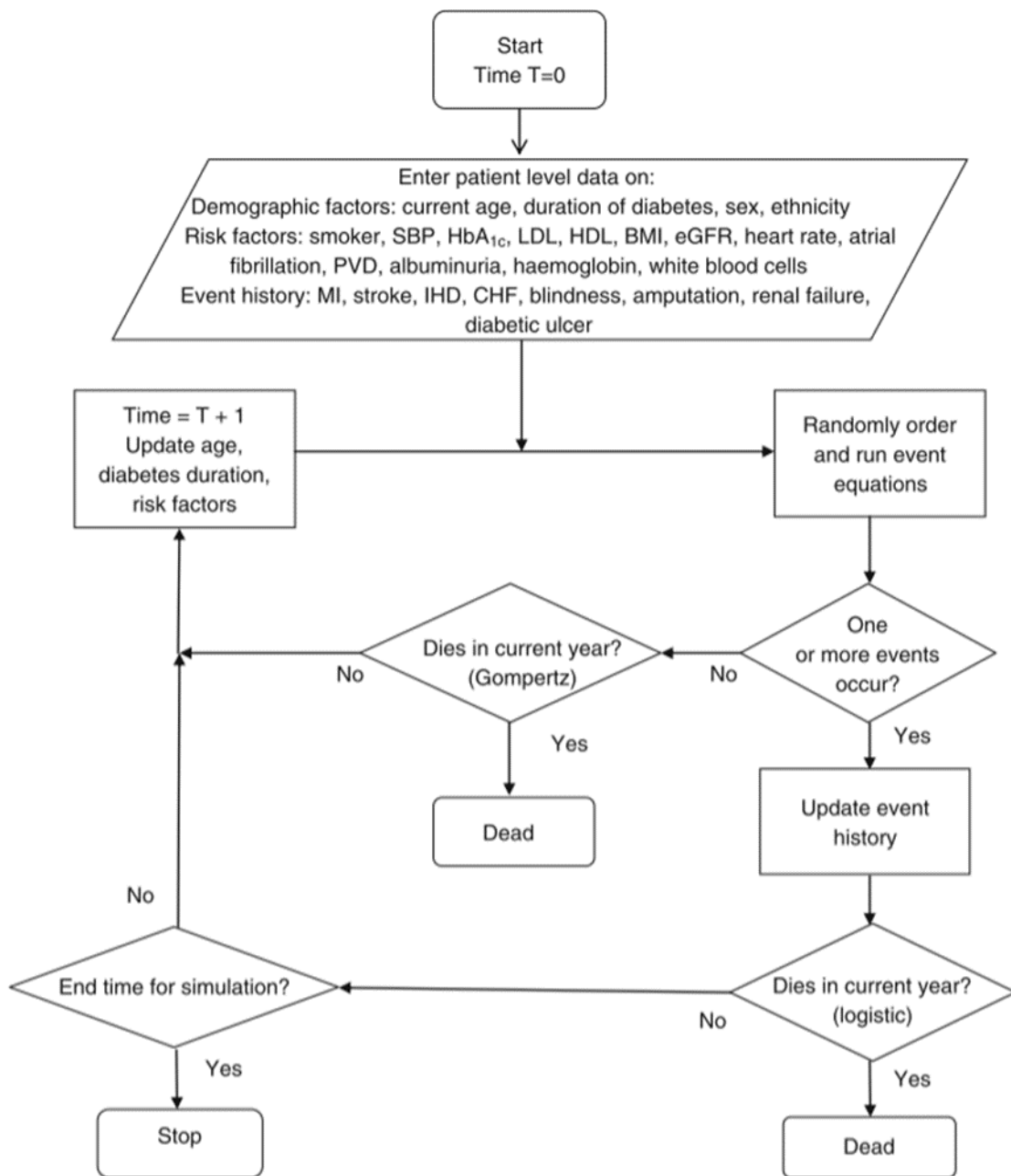


図 4-1 モデルの構造

図 4-1 で使用したパラメータとして、表 4-1,表 4-2 及び表 4-3 を示す。なお、 λ 及び ρ の定義は原著⁵⁴⁾の electronic supplementary material⁵⁷⁾を参照されたい。ワイブル分布に従うベースラインハザードを

$$h_0(t) = \rho t^{\rho-1} \exp(\lambda)$$

と表記している。

また、ロジスティック回帰の死亡率は

$$S = e^{-z} / (1 + e^{-z})$$

と表記している。 *where* $z = \lambda + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 + \beta_4 x_4 + \cdots \beta_n x_n$

表 4-1 糖尿病関連大血管合併症のリスクを推定するためのリスク方程式

UKPDS Outcome Model 2 equation number	うっ血性心不全(1回目)		虚血性心疾患(1回目)		心筋梗塞(1回目) 男性		心筋梗塞(1回目) 女性		心筋梗塞(2回目)		脳卒中(1回目)		脳卒中(2回目)		
	関数型	ワイブル	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	Mean	SE	
λ	ワイブル	-12.332	0.859	-6.709	0.503	-8.791	0.486	-8.708	0.844	-4.179	0.262	-13.053	0.722	-9.431	1.569
ρ		1.514	0.096	1.276	0.059			1.376	0.097			1.466	0.081	0.956	0.291
黒人 *						-0.830	0.237	-1.684	0.506						
AGE															
DIAG 女性		0.068	0.008	0.016	0.005	0.045	0.006	0.041	0.008			0.066	0.007	0.046	0.018
インド人						0.279	0.126					-0.420	0.098		
ATFIB		1.562	0.245									1.476	0.201		
BMI		0.072	0.008												
eGFR				-0.053	0.023										
eGFR<60		-0.220	0.065					-0.280	0.062			-0.190	0.056		
HbA1c						0.108	0.023	0.078	0.030			0.092	0.026		
HDL				-0.065	0.014	-0.049	0.016								
LDL		0.012	0.005	0.023	0.003	0.023	0.004			0.021	0.007	0.016	0.004		
LDL>35								0.035	0.007						
MMALB		0.771	0.116			0.203	0.094	0.277	0.129	0.344	0.162	0.420	0.101	0.537	0.228
PVD		0.479	0.136	0.486	0.101	0.340	0.111	0.469	0.132						
SBP				0.058	0.019	0.046	0.022	0.056	0.027			0.170	0.022		
喫煙者						0.277	0.091	0.344	0.138			0.331	0.111	0.656	0.263
白血球数						0.026	0.013	0.070	0.023			0.040	0.012		
AMP															
HIST		0.658	0.334	0.526	0.266	0.743	0.241					1.090	0.240		
うっ血性心不全既往歴				0.824	0.168	0.814	0.195	0.853	0.200						

	うっ血性心不全(1回目)	虚血性心疾患(1回目)	心筋梗塞(1回目) 男性	心筋梗塞(1回目) 女性	心筋梗塞(2回目)	脳卒中(1回目)	脳卒中(2回目)	
虚血性 心疾患 既往歴			0.846	0.117	0.876	0.163	0.481	0.144
脳卒中 既往歴			0.448	0.173				
潰瘍既 往歴	0.654	0.291						

* UKPDS Outcomes Model 2 では、アフロ・カリビアン(Afro-Caribbean)という用語が使用されているが、開発されたモデルおよび付属文書ではこれを Black に置き換えている。すべての値は、UKPDS Outcomes Model 2 出版物(UKPDS 82)から引用している⁵⁴⁾。

AGE DIAG: Age in years at diagnosis of diabetes, ATFIB: 1 for atrial fibrillation; 0 otherwise. Defined from Minnesota codes 831 and 833, eGFR: Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73m²) from Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula, eGFR<60: Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73m²) from Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula, AMP HIST: 1 for history of amputation; 0 otherwise, MMALB: Micro- or macro-albuminuria, PVD: Peripheral vascular disease

表 4-2 糖尿病関連微小血管合併症のリスクを推定するためのリスク方程式

	失明		潰瘍		切断(1回目): 潰瘍の既往なし		切断(1回目): 潰瘍の既往あり		切断(2回目)		腎不全	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
UKPDS Outcome Model 2 equation number	8		9		10		11		12		13	
関数型	指数		ロジスティック		ワイブル		指数		指数		指数	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
λ	-11.607	0.759	-11.295	1.130	-14.844	1.205	-0.881	1.390	-3.455	0.565	-3.549	1.480
ρ					2.067	0.193						
黒人*											0.686	0.324
AGE DIAG	0.047	0.009	0.043	0.014	0.023	0.011	-0.065	0.027			-0.029	0.013
女性			-0.962	0.255	-0.445	0.189					-0.869	0.224
ATFIB					1.088	0.398						
BMI			0.053	0.019							-0.054	0.020
eGFR<60											-1.031	0.085
eGFR>60											-0.487	0.136
ヘモグロビン											-0.268	0.061
HbA1c	0.171	0.032	0.160	0.056	0.248	0.042			0.127	0.060		
HDL					-0.059	0.032						
心拍数	0.080	0.039			0.098	0.050						
LDL											0.027	0.007
MMALB					0.602	0.180					1.373	0.236
PVD			0.968	0.258	1.010	0.189	1.769	0.449				
SBP	0.068	0.032			0.086	0.043					0.085	0.047
白血球数	0.052	0.019			0.040	0.017					0.029	0.013
AMP HIST											1.108	0.337
BLIND HIST											0.732	0.290
うっ血性心不全 既往歴	0.841	0.287										

	失明	潰瘍	切断(1回目): 潰瘍の既往なし	切断(1回目): 潰瘍の既往あり	切断(2回目)	腎不全
虚血性心疾患 既往歴	0.610	0.208				
脳卒中既往歴			1.299	0.245		

* 「UKPDS Outcomes Model 2」では、アフロ・カリビアン(Afro-Caribbean)という用語が使用されているが、開発されたモデルおよび付属文書ではこれを Black に置き換えている。すべての値は、UKPDS Outcomes Model 2 出版物(UKPDS 82)から引用している⁵⁴⁾。

AGE DIAG: Age in years at diagnosis of diabetes, ATFIB: 1 for atrial fibrillation; 0 otherwise. Defined from Minnesota codes 831 and 833, eGFR: Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73m²) from Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula, eGFR<60(eGFR>60): Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73m²) from Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula, AMP HIST: 1 for history of amputation; 0 otherwise, BLIND: blindness, MMALB: Micro- or macro-albuinuria, PVD: Peripheral vascular disease

表 4-3 死亡リスクを推定するためのリスク方程式

	イベント歴、イベントのない年	イベントがあった最初の年		イベント歴はあるがイベントがなかった年	イベントのあった年以降の年	
		D2			D4	
関数型		ロジスティック			ロジスティック	
		Mean	SE		Mean	SE
UKPDS Outcome Model 2 equation number						
λ		-6.916	0.591		-4.868	0.828
インド人		-0.540	0.205			
年齢		0.042	0.010			
ATFIB					1.081	0.396
CURR AGE		0.058	0.007		0.050	0.010
HDL					0.068	0.030
心拍数		0.124	0.032			
PVD	日本人の生命表を使用し	0.367	0.130	日本人の生命表を使用し	0.352	0.178
喫煙	たため該当なし	0.444	0.117	たため該当なし		
白血球数					0.089	0.038
AMP EVENT		-0.734	0.321		-1.267	0.344
AMP HIST					0.753	0.300
AMP2 EVENT					-1.727	0.467
虚血性心疾患イベント		0.423	0.168		0.583	0.243
虚血性心疾患既往歴					-0.507	0.191
心筋梗塞イベント		1.309	0.158		0.982	0.230
心筋梗塞既往歴					0.440	0.186
RENAL EVENT		0.584	0.305			
脳卒中イベント					0.961	0.396
脳卒中既往歴		0.547	0.176		-0.619	0.246

*すべての値は UKPDS Outcomes Model 2 出版物(UKPDS 82)から引用している⁵⁴⁾。

ATFIB:1 for atrial fibrillation; 0 otherwise. Defined from Minnesota codes 831 and 833, CURR AGE: Current age in years, AMP HIST: 1 for history of amputation; 0 otherwise, AMP EVENT: 1 for first amputation; 0 otherwise, AMP2 EVENT: 1 for second amputation; 0 otherwise, RENAL:renal failure, PVD: Peripheral vascular disease

表 4-4 モデルの主要な特徴

モデル特性	研究手法
シミュレーションタイプ	患者レベルのモデルを用いた費用効用分析
モデルの説明	<p>確率的離散時間予後予測モデル。合併症発生率は、時間非依存性因子、時間依存性臨床的リスク因子、時間依存性併存疾患を考慮した多変量セミパラメトリック比例ハザード生存モデルによって決定された。</p> <p>死亡率は以下の方法で求めた。</p> <ul style="list-style-type: none"> -モデルのシミュレーションにおいて合併症が発生した初年度と、2年後以降の死亡率をそれぞれロジスティック回帰で推定した。 -合併症が発生するまでの期間の死亡率は、日本人の生命表¹¹⁾をもとに算出している。
分析期間	15年、30年
1 サイクルの長さ	1年
モデルで考慮される患者の特徴	年齢 糖尿病診断時の年齢 性別 喫煙状況 人種 HbA1c 収縮期血圧 LDL コレステロール HDL コレステロール BMI 心拍数 白血球数 eGFR 値 ヘモグロビン ベースライン時の心房細動の割合 ベースライン時の微量または顕性アルブミン尿の割合 ベースライン時末梢血管疾患有病率 ベースライン時うっ血性心不全有病率 ベースライン時虚血性心疾患有病率 ベースライン時心筋梗塞有病率 ベースライン時脳卒中有病率

モデル特性	研究手法
	ベースライン時失明率 ベースライン時潰瘍有病率 ベースライン時四肢切断率 ベースライン時腎不全有病率
シミュレーション可能な合併症	最初のうっ血性心不全 最初の虚血性心疾患 最初の心筋梗塞（男女別のリスク方程式） 2 回目の心筋梗塞 最初の脳卒中 2 回目の脳卒中 失明 潰瘍 1 回目の四肢切断 2 回目の四肢切断 腎不全
出力されるアウトカム	生存曲線 合併症の累積発生率 生存年 質調整生存年 費用(直接および間接)の内訳と総額 増分費用対効果比 費用対効果平面への散布図と費用対効果受容曲線
半サイクル補正	なし

4.1.2 モデルで使用した仮定

微小および大血管の糖尿病関連合併症リスクの推定：

合併症の発生率は、多変量セミパラメトリック比例ハザード生存モデルによって決定された。

UKPDS Outcomes Model 2 合併症リスク方程式に基づいたモデリング分析で捕捉された合併症は次のとおりである。

- 最初のうっ血性心不全
- 最初の虚血性心疾患
- 最初の心筋梗塞(男性と女性で別々のリスク方程式)
- 二度目の心筋梗塞
- 最初の脳卒中

- 二度目の脳卒中
- 失明
- 潰瘍
- 最初の四肢切断
- 二度目の四肢切断
- 腎不全

微小血管合併症および大血管合併症に使用されるリスク方程式の関数形式とパラメータをそれぞれ表 4-1 および表 4-2 に示す。

低血糖症：

UKPDS Outcomes Model 2 は低血糖イベントの発生についてはシミュレーションを行わない。このため、低血糖イベントは別途発生率を推定し、それぞれの群に対し **disutility** と費用を加算した。

- 重症ではない低血糖
- 重症の低血糖

死亡率は以下の方法で求めた。

-モデルのシミュレーションにおいて合併症が発生した初年度と、2年後以降の死亡率をそれぞれロジスティック回帰で推定した。

-合併症が発生するまでの期間の死亡率は、日本人の生命表¹¹⁾をもとに算出している。

HbA1c の経時変化：

分析の最初の1年は SURPASS J-mono から得られた治療効果が適用されるとした。また、**HbA1c** の(治療効果以外の)経時的変化について2つのオプションを選択可能である。

- 基本分析である1つめのオプションは、Lealらによって発表された UKPDS Outcomes Model 2 で使用するために開発されたパネル回帰式を使用することである⁵⁶⁾。これにより、**HbA1c** の経時的悪化をシミュレーションする(表 4-5)。
- 2つめのオプションは、**HbA1c** に治療効果以外の変化はないという設定である。

表 4-5 連続変数の変化

HbA1c		
測定頻度	毎年	
関数型	パネル	
	Mean	SE
Constant	1.419	0.041
女性	0.054	0.012
黒人	0.066	0.026
インド人	0.046	0.020
前年度値	0.724	0.005
Ln (DURATION)	0.141	0.007
初回測定値	0.081	0.007

* UKPDS Outcomes Model 2 出版物では、Afro-Caribbean という用語を使用しているが、開発されたモデルおよび付属文書では Black に置き換えている。すべての値は、UKPDS Outcomes Model 2 出版物(UKPDS 90)のリスク因子進行方程式から引用されている⁵⁶⁾。Ln: 自然対数, DURATION: 糖尿病と診断されてからの年数

治療の切り替え：

治療の切り替え(治療強化)もシミュレーションした。治療強化後は基礎インスリンに移行すると想定した。表 4-5 の回帰式に従いシミュレーションをした HbA1c が 8.0%を超えたサイクルで基礎インスリンへの切り替えが発生するとした。その際には基礎インスリンの有効性が適応される。

長期的なパラメータ進行と基礎インスリン治療への移行：

モデル解析における長期的な HbA1c の経時的変化は、2021 年に Leal らによって発表された UKPDS Outcomes Model 2 の式に基づいた⁵⁶⁾。この結果、両治療群とも HbA1c は時間の経過とともに徐々に上昇し、治療群間の差は徐々に小さくなった。HbA1c 値が基礎インスリンの治療へ移行する際の閾値として一般的に使用されている 8.0%以上に上昇した時点で基礎インスリンの治療を受けると仮定した。平均すると、デュラグルチド 0.75mg の方が本剤 5mg よりも早期に基礎インスリン治療への移行に至ったが、これは本剤 5mg の HbA1c 降下作用がより高かったためである。

シミュレーションの残りの期間は、基礎インスリン治療に切り替えて継続すると仮定した。基礎インスリンへの強化時点で、HbA1c は、Willis et al. 2017⁵⁸⁾に従い平均 1.22%減少するとした。その後、HbA1c は Leal らの式⁵⁶⁾に沿って進行し続けるとした。SURPASS J-mono に基づくベースラインの平均 HbA1c を用い、本剤 5mg およびデュラグルチド 0.75mg(図中では GLP-1 receptor agonist と表記)による HbA1c のベースラインからの変化量の概念(1名の患者でのシミュレーション結果)を示した図を図 4-2 に示す。本剤 5mg の治療効果がより大きいため、経時的な悪化により 8%に至るまで、すなわち治療強化までの期間が異なっていることがわかる。

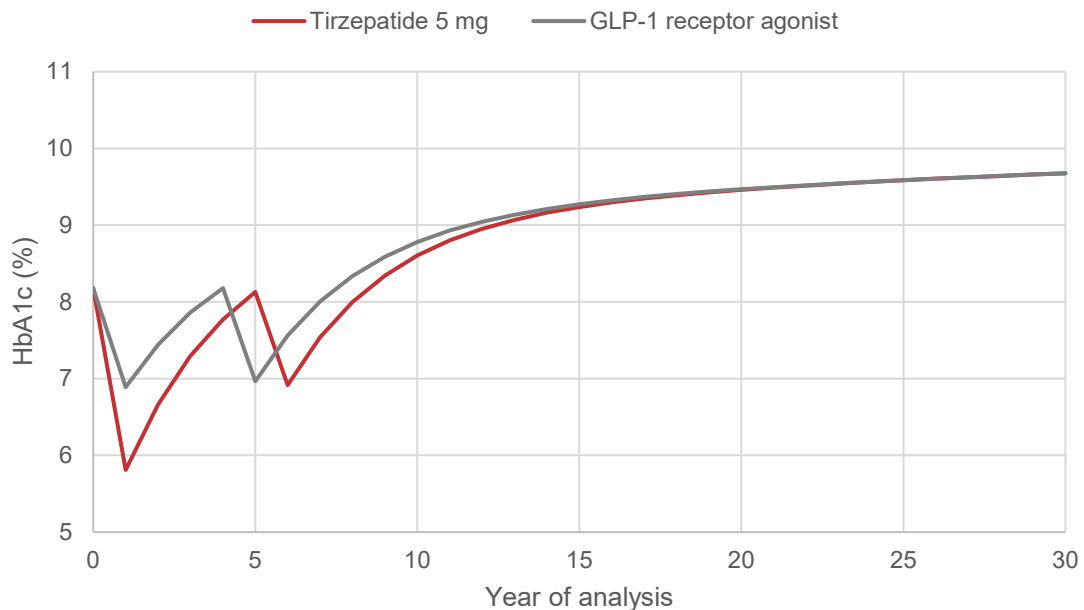
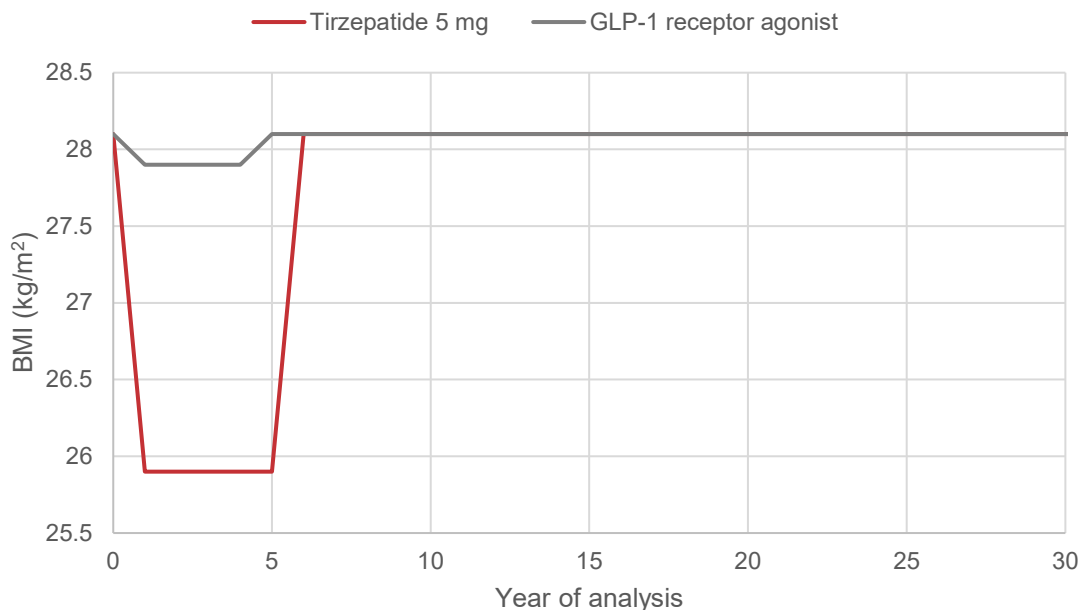


図 4-2 治療及び基礎インスリン治療への移行に伴う HbA1c の推移の概念図

収縮期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロール、BMI については、経時的悪化はないものと扱い、これらは薬剤(本剤 5mg、デュラグルチド 0.75mg)の影響のみを考慮した。薬剤の影響は 1 サイクル目から現れ、治療強化により基礎インスリン投与に切り替わった時点でベースライン値に戻るとした。

SURPASS J-mono に基づくベースラインの平均 BMI を用い、本剤 5mg およびデュラグルチド 0.75mg(図中では GLP-1 receptor agonist と表記)による BMI のベースラインからの変化量の概念(1 名の患者でのシミュレーション結果)を示した図を図 4-3 に示す。本剤 5mg で 6 年目、デュラグルチド 0.75mg で 5 年目に BMI がベースラインに戻っているのは、基礎インスリンへの強化が行われたためである。図 4-2 で図示した通り、本剤 5mg とデュラグルチド 0.75mg では治療強化のタイミングが異なるため、BMI がベースラインに戻るタイミングも異なる。



BMI, body mass index.

図 4-3 治療開始及び基礎インスリン治療への移行に伴う BMI の推移の概念図

SURPASS J-mono の全治療群において eGFR の悪化が不可逆と考えられたため、強化療法に移行しても eGFR がベースラインに戻ることはないとした。

低血糖イベント発生率は、治療期間を通して一定とした。強化療法後の非重症および重症低血糖イベント発生率は、インスリン治療を受けている患者における低血糖イベント発生率の実臨床の分析⁵⁹⁾に基づき、100 人年あたりそれぞれ 1,400 件および 0 件とした。

4.2 分析で使用したパラメータ

表 4-6 分析で使用したベースライン背景

	平均	標準偏差	設定根拠
患者背景			
年齢 (年)	56.6	10.3	(60), page 60
糖尿病発症期間(年)	5.90	5.2	(60), page 60
喫煙率 (%)	56.1	—	(60), page 233
男性割合 (%)	75.6	—	(60), page 60
民族			
白人割合(%)	0	—	Assumption

	平均	標準偏差	設定根拠
インド人割合 (%)	100	—	Assumption(白人、インド人、黒人のうちインド人が最も日本人と近いと考えた)
黒人割合 (%)	0	—	Assumption
リスク因子			
HbA1c (%)	8.18	0.87	(60), page 61
収縮期血圧 (mmHg)	130.80	14.40	(60), page 61
LDL コレステロール(mmol/L)	2.83	0.74	社内資料
HDL コレステロール (mmol/L)	1.34	0.35	社内資料
BMI (kg/m ²)	28.10	4.40	(60), page 61
eGFR (mL/min/1.73m ²)	78.10	12.00	(60), page 61
心拍数(bpm)	72.90	10.30	(60), page 61
白血球数(10 ⁶ /ml)	6.12	1.59	社内資料
ヘモグロビン (g/dL)	14.70	1.09	社内資料
既往歴			
微量または顕性アルブミン尿 (%)	0.6	—	(60), page 341
末梢血管疾患 (%)	0.6	—	(60), page 338
心房細動 (%)	1.3	—	(60), page 339
うっ血性心不全 (%)	0.0	—	(60), page 339
虚血性心疾患 (%)	0.6	—	(60), page 338, (“coronary artery disease”から“myocardial infarction”を差し引いた)
心筋梗塞 (%)	1.3	—	(60), page 338
脳卒中 (%)	1.1	—	(60), page 338
失明 (%)	0.0	—	(60)で報告なし
潰瘍 (%)	0.0	—	(60)で報告なし

	平均	標準偏差	設定根拠
四肢切断 (%)	0.0	—	(60)で報告なし
腎不全 (%)	1.1	—	(60), page341

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

本剤 5 mg とデュラグルチド 0.75mg の 52 週時点での生理学的パラメータへの治療効果は SURPASS J-mono 試験の modified ITT 集団の結果を用いた。また、低血糖イベント発生率は無作為化から安全性フォローアップ期間の終了までの間(治療を切り替えた後の期間を除く)で収集された。各パラメータのベースラインからの変化量の最小二乗平均値と、治験報告書で報告された標準誤差及び例数から計算した標準偏差と低血糖イベント発生率を下記に示す(表 4-7)。

表 4-7 治療効果 (SURPASS J-mono 試験より)

	チルゼパチド 5 mg 平均 (標準偏差)	デュラグルチド 0.75mg 平均 (標準偏差)	設定根拠
生理学的パラメータの変化			
HbA1c (%)	-2.37 (0.79)	-1.29 (0.76)	(60), Table GPGO.8.26, page 481
収縮期血圧 (mmHg)	■■■■■	■■■■■	(60), Table GPGO.8.131, page 2530
LDL コレステロール (mmol/L)	■■■■■	■■■■■	(60), Table GPGO.8.49, page 862
HDL コレステロール (mmol/L)	■■■■■	■■■■■	(60), Table GPGO.8.49, page 847
BMI (kg/m ²)	-2.2 (1.79)	-0.2 (1.76)	社内資料
eGFR (mL/min/1.73m ²)	■■■■■	■■■■■	社内資料
心拍数(bpm)	■■■■■	■■■■■	(60), Table GPGO.8.131, page 2518
白血球数 (10 ⁶ /ml)	■■■■■	■■■■■	社内資料
ヘモグロビン (g/dL)	■■■■■	■■■■■	社内資料
低血糖症			
重度でない低血糖イベント発生率 (1/100 人年)	■■■■■	■■■■■	(60), page 1773

	チルゼパチド 5 mg 平均 (標準偏差)	デュラグルチド 0.75mg 平均 (標準偏差)	設定根拠
重度の低血糖イベント発生率(1/100 人年)	■	■	(60), page 130

表 4-7 に示したパラメータのうち eGFR, 心拍数及びヘモグロビンに関しては、両群でベースラインからの変化量に統計的有意差(有意水準両側 5%)が見られなかった。費用対効果評価のガイドライン⁴⁾には、9.3 節に「評価対象技術と比較対照技術で統計的に有意な差が認められない場合は、両群で同じ値を用いることを原則とする。」と定められていることから、eGFR, 心拍数及びヘモグロビンについては両群同じ値(両群の平均、プールした分散)を用いることとした。この結果、分析モデルにおいては表 4-8 に示した数値が用いられた。

表 4-8 分析モデルにて用いられた治療効果

	チルゼパチド 5 mg 平均 (標準偏差)	デュラグルチド 0.75mg 平均 (標準偏差)	設定根拠
生理学的パラメータの変化			
HbA1c (%)	-2.37 (0.79)	-1.29 (0.76)	(60), Table GPGO.8.26, page 481
収縮期血圧 (mmHg)	■	■	(60), Table GPGO.8.131, page 2530
LDL コレステロール (mmol/L)	■	■	(60), Table GPGO.8.49, page 862
HDL コレステロール (mmol/L)	■	■	(60), Table GPGO.8.49, page 847
BMI (kg/m ²)	-2.2 (1.79)	-0.2 (1.76)	社内資料
eGFR (mL/min/1.73m ²)	■	■	社内資料 (統計的に有意ではないため、両群に同値を使用)

	チルゼパチド 5 mg 平均 (標準偏差)	デュラグルチド 0.75mg 平均 (標準偏差)	設定根拠
心拍数 (bpm)	■■■■■	■■■■■	(60), Table GPGO.8.131, page 2518 (統計的に有意ではないため、両群に同値を使用)
白血球数(10 ⁶ /ml)	■■■■■	■■■■■	社内資料
ヘモグロビン (g/dL)	■■■■■	■■■■■	社内資料 (統計的に有意ではないため、両群に同値を使用)
低血糖症			
重度でない低血糖率 (1/100 人年)	■■■	■■■	(60), page 1773
重度の低血糖率 (1/100 人年)	■■■	■■■	(60), page 130

NMA に基づくデータによる感度分析を行った際に用いたパラメータを表 4-9 に示す。本感度分析でも統計学的有意差のないパラメータについては両群同じ値(両群の平均、プールした分散)を用いた。

表 4-9 NMA に基づく感度分析で用いたパラメータ

	チルゼパチド 5 mg 平均 (標準偏差)	デュラグルチド 0.75mg 平均 (標準偏差)	設定根拠
生理学的パラメータの変化			
HbA1c (%)	-1.87 (0.33)	-1.23 (0.32)	社内資料
収縮期血圧 (mmHg)	■■■■■	■■■■■	社内資料
LDL コレステロール (mmol/L)	■■■■■	■■■■■	社内資料

	チルゼパチド 5 mg 平均 (標準偏差)	デュラグルチド 0.75mg 平均 (標準偏差)	設定根拠
HDL コレステロール (mmol/L)	██████████	██████████	社内資料 (統計的に有意ではないため、両群に同値を使用)
BMI (kg/m ²)	-2.05 (0.62)	-0.40 (0.60)	社内資料
eGFR (mL/min/1.73m ²)	██████████	██████████	社内資料 (統計的に有意ではないため、両群に同値を使用)
心拍数 (bpm)	██████████	██████████	社内資料 (統計的に有意ではないため、両群に同値を使用)
白血球数(10 ⁶ /ml)	████	████	Assumed
ヘモグロビン (g/dL)	████	████	Assumed
低血糖症			
重度でない低血糖率 (1/100 人年)	████	████	Assumed
重度の低血糖率 (1/100 人年)	████	████	Assumed

4.2.2 QOL 値の詳細

(1) 各疾患状態の QOL 値

UKPDS Outcomes Model 2 で発生率を予測した合併症に対応する日本人における QOL 値を単一の研究から取得することはできなかつたため、複数の文献から QOL 値を引用した。その優先順位は、1)リベルサスにおける公的分析、2)日本人のデータを取得可能な研究、3)外国人のデータを取得可能な研究の順とし、優先順位の高いもので対応する健康状態の QOL 値が取得できない場合に優先順位の低いものを参照するようにした。

UKPDS Outcomes Model 2 の用語と QOL 値のソースの用語が完全に一致しない合併症については最も類似しているとみなした疾患で対応させた(疾患名は設定根拠欄に記載)(表 4-10)。

表 4-10 糖尿病合併症イベントと低血糖イベントに伴う disutility

項目	1年目の QOL 値	2年目以降の QOL 値	設定根拠
うっ血性心不全	-0.1080	-0.1080	(61)
虚血性心疾患	-0.0900	-0.0900	(61)
心筋梗塞	-0.0550	-0.0550	(61)
脳卒中	-0.1290	-0.1290	(62)
失明	-0.0320	-0.0320	(63), Blindness in one eye
潰瘍	-0.1520	-0.1520	(63)
四肢切断	-0.2160	-0.2160	(62), Foot ulcer/gangrene
腎不全	-0.0650	-0.0650	(63), On dialysis
重症でない低血糖	-0.005	0.0000	(62)
重症の低血糖	-0.039	0.0000	(62)

表 4-11 本分析で用いたベースラインの QOL 値

項目	QOL 値	設定根拠
Baseline quality of life	0.901	(62)

(2) 体重の減少に関連する QOL 値

体重が QOL 値に与える影響は、体重又は BMI と utility の関連を示す研究をもとに以下のように評価した。

1年目の QOL 値は、治療による体重減少が患者の utility に与える影響を反映するため、日本人の 2 型糖尿病患者で、25kg/m² 以上である被験者を対象に体重割合減少が utility に与える影響を時間得失法により評価した研究(Matza L et al. 2023⁶⁴)を用いた(表 4-12)。

表 4-12 時間得失法により評価された体重減少割合と効用値の改善

体重	効用値, mean (SD)	A からの効用値 の差, mean (SD)	t 値 (paired t test)	p-value
A. Current weight	0.783 (0.209)			
B. 2.5% less weight	0.796 (0.197)	0.013 (0.042)	3.7	0.0003
C. 5% less weight	0.804 (0.191)	0.022 (0.053)	4.8	<0.0001
D. 7.5% less weight	0.816 (0.181)	0.033 (0.079)	4.9	<0.0001
E. 10% less weight	0.820 (0.180)	0.037 (0.084)	5.2	<0.0001

F. 12.5% less weight	0.825 (0.178)	0.043 (0.098)	5.1	<0.0001
G. 15% less weight	0.830 (0.174)	0.048 (0.107)	5.2	<0.0001
H. 20% less weight	0.827 (0.173)	0.044 (0.111)	4.7	<0.0001

SD, standard deviation.

この結果を用い、SURPASS J-mono 研究から得られた本剤とデュラグルチドの 52 週時の体重減少割合を用い、各群での体重減少割合に対応する効用値の獲得量を算出した(表 4-13)。体重減少割合は表 4-12 のカテゴリと完全に一致することがないため、その割合の前後のカテゴリから線形補完を行った。なお、この結果は 1 年目の QOL 値にのみ適用され、2 年目以降の QOL 値には適用されない。

表 4-13 各薬剤の平均体重減少割合から求められた、効用値の平均改善

	Percentage change in weight (%)	Utility applied in the first year of the analysis
本剤	-7.8	+0.0335
デュラグルチド 0.75mg	-0.7	+0.0037

その後の各年(2 年目以降)においては、欧州人の 2 型糖尿病患者を対象に、EQ-5D-3L により BMI の utility への影響を示した研究である Bagust et al. 2005⁶⁵⁾を用い評価を行った。この研究の結果、BMI が 25kg/m²を超過すると 1kg/m²ごとに-0.0061 の disutility がみられることがわかっており(表 4-14)。この結果をもとに、各年の BMI に対応する disutility を算出し、QOL 値から差し引いた。

表 4-14 BMI が 25 kg/m²を超えた場合、1 kg/m²あたりに失われる QOL 値(2 年目以降の QOL 値に適用)

項目	QOL 値変化
QOL 値の変化量	-0.0061

リベルサスの公的解析⁶²⁾において、日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした研究である Takahara et al. 2019⁶³⁾を用いて、BMI が 35kg/m²以上の場合にのみ-0.048 の disutility が生じるとした。この研究は最近の研究であり、また日本人を用いた研究であるという利点があるが、以下のような課題があると考えた。

- BMI 35kg/m²は、身長が 1.7m であるときに体重 101kg に相当し、日本人においてそのような体重に至ることは稀である。

- 日本肥満学会の定義⁶⁶⁾によると肥満症とは「肥満(BMI が 25kg/m² 以上)で、肥満による 11 種の健康障害(合併症)が 1 つ以上あるか、健康障害を起こしやすい内臓脂肪蓄積がある場合」である。当分析では 2 型糖尿病患者を対象としており、2 型糖尿病は上記の「肥満による 11 種の健康障害(合併症)」の 1 つであることから、当分析において BMI が 25kg/m² 以上である患者は当然肥満症と診断されることになる。よって BMI が QOL 値に与える影響は BMI 25kg/m² 以上から考慮するべきであり、BMI 35kg/m² に至るまで体重が utility に影響を与えないという想定は臨床感覚から乖離している。なお、このことは臨床専門家の支持を得ている。

また、WHO の報告書においても、特にアジア(日本)人において低い BMI から健康リスクの上昇がみられ、BMI 25 以上から心血管代謝系疾患(高血圧、脂質異常症、糖尿病、心血管疾患、脳卒中、痛風)、生体機能系疾患(変形性関節症)のリスクが上昇してくるとされる⁶⁷⁾。ここで挙げられた心血管代謝系疾患は一部 UKPDS Outcomes Model 2 でアウトカムとして扱う疾患と重複するものがあり、それらについての治療効果は、表 4-10 の通り disutility に換算されるため、BMI の QOL 値に対する直接的な効果と分けて考える必要があるものの、重複していない疾患(例えば痛風、変形性関節症)、すなわち UKPDS Outcomes Model 2 で説明できない本剤及び比較対照技術の価値は体重減少を通じた QOL の改善として反映してもダブルカウントにはならず、その影響は BMI が 25 を超えた時点で発生すると考えるべきである。

以上の理由により、当分析では BMI 25kg/m² を超えた段階から QOL 値への影響を評価可能な方法を選択した。

(3) 悪心を合併する患者の QOL 値

悪心を合併する患者では QOL 値が 0.043 低下することが示されている⁶⁸⁾。SURPASS J-mono 研究より、本剤とデュラグルチド 0.75mg の悪心の有害事象を発症した患者割合を表 4-15 に示す⁶⁰⁾。この割合に基づき、悪心を原因として平均的に失われる QOL 値を下表のとおり算出し、各群において全ての患者から差し引いた。なお、悪心の影響は初年度のみに見れると想定している。

表 4-15 悪心の QOL 値への影響

	悪心を合併する患者割合(%)	QOL 値変化(初年度のみに適用)
チルゼパチド 5 mg	11.9	-0.0051
デュラグルチド 0.75mg	7.5	-0.0032

4.2.3 費用のパラメータの詳細

(1) 医療費

薬剤関連費用を以下の表に記載する。分析時点で最新(2023年4月時点)の薬価を用いた。

表 4-16 薬剤関連費用

	用量	投与頻度	価格 (円)	補足
チルゼパチド 2.5mg (用量漸増期間)	2.5mg	週1回	1,924/2.5mg	-
チルゼパチド 5 mg (維持用量)	5 mg	週1回	3,848/5mg	-
リクスマリア 10µg (用量漸増期間)	10µg	1日1回	4,958/300µg	空打ちのため、300µgを完全に使い切ることはできない。このため300µgペン1本について維持用量の14日分(280µg)が含まれているかのようにモデルでは扱った。
リクスマリア 20µg (維持用量)	20µg	1日1回	4,958/300µg	空打ちのため、300µgを完全に使い切ることはできない。このため300µgペン1本について維持用量の14日分(280µg)が含まれているかのようにモデルでは扱った。
基礎インスリン(治療強化後)	40 IU	1日1回	1,152/300IU	用量は Assumption インスリングラルギンミリオペン(300IU)1,152円 インスリングラルギンミリオペンは基礎インスリンとしては最も安価であり、シェアは2番目に高い
メトホルミン	1000 mg	1日1回	10.1/250mg	用量は Assumption(最高投与量の半分)

				メトグルコ錠 250mg 10.1 円/錠
--	--	--	--	--------------------------

本剤、比較対照技術(リキシセナチド)の用法及び用量は添付文書に従い、用量漸増と維持用量を投与することとした。

本剤の用法及び用量²⁾

<p>通常、成人には、チルゼパチドとして週1回5mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回2.5mgから開始し、4週間投与した後、週1回5mgに増量する。</p> <p>なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回5mgで効果不十分な場合は、4週間以上の間隔で2.5mgずつ増量できる。ただし、最大用量は週1回15mgまでとする。</p>

比較対照技術(リキシセナチド)の用法及び用量⁸⁾

<p>通常、成人には、リキシセナチドとして、20μgを1日1回朝食前に皮下注射する。ただし、1日1回10μgから開始し、1週間以上投与した後1日1回15μgに増量し、1週間以上投与した後1日1回20μg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20μgを超えないこと。</p>

治療強化後は基礎インスリンを1日に40IU投与すると想定した。また、本剤、比較対照技術投与中及び治療強化後のいずれにおいてもメトホルミンを1日に1000mg(最大量の半分)投与すると想定した。

下記条件で算出した本剤、リキシセナチドと基礎インスリンの診療報酬について表4-17及び表4-18に示す。

条件

- 来院頻度は2か月に1回
- 診療報酬額は2022年のものを使用

表 4-17 診療報酬項目(1年目)

診療報酬項目	本剤		リキシセナチド		基礎インスリン	
	点数	資源消費量	点数	資源消費量	点数	資源消費量
A002_外来診療料(200床以上)	74	6	74	6	74	6

B001_特定疾患治療管理料_9_外来栄養食事指導料_イ_外来栄養食事指導料 1 (1)初回	260	1	260	1	260	1
(2)2回目以降	200	5	200	5	200	5
C101_在宅自己注射指導管理料	650	6	650	6	650	1
C101_在宅自己注射指導管理料_注 2_導入初期加算	580	2	580	2	580	2
C150_血糖自己測定器加算_2_月 30 回以上測定する場合	465	6	465	6	-	-
C150_血糖自己測定器加算_4_月 60 回以上測定する場合	-	-	-	-	830	6
C153 注入器用注射針加算_2 ※本剤のデバイスには注射針が内蔵されているため本剤には加算不要	130	-	130	6	130	6
D026_検体検査判断料_3_血液学的検査判断料	125	6	125	6	125	6
D026_検体検査判断料_1_尿・糞便等検査判断料	34	6	34	6	34	6
D007_血液化学検査_ハ_10 項目以上	106	6	106	6	106	6
D26_検体検査判断料_4_生化学検査(I)判断料	144	6	144	6	144	6
00_1_調剤基本料 1	42	6	42	6	42	6
01_薬剤調製料_5_注射薬	26	6	26	6	26	6
10_3_服薬管理指導料_1	43	6	43	6	43	6
10_3_服薬管理指導料_1_注 5_特定薬剤管理指導加算 1	10	6	10	6	10	6
初年度年間コスト (点数)	127 34	-	135 14	-	124 54	-

GLP1: 注射剤 1 剤(GLP-1 受容体作動薬、週 1 回)、病院、併疾患治療無し、院外処方

INS: 注射剤 1 剤(インスリン製剤、1 日 4 回)、病院、併疾患治療無し、院外処方

表 4-18 診療報酬項目(2 年目以降)

診療報酬項目	本剤	リキシセナ チド	基礎インス リン
--------	----	-------------	-------------

	点数	資源消費量	点数	資源消費量	点数	資源消費量
A002_外来診療料(200床以上)	74	6	74	6	74	6
B001_特定疾患治療管理料_9_外来栄養食事指導料_イ_外来栄養食事指導料 1	260	-	260	-	260	-
(1)初回						
(2)2回目以降	200	6	200	6	200	6
C101_在宅自己注射指導管理料	650	6	650	6	650	6
C101_在宅自己注射指導管理料_注 2_導入初期加算	580	6	580	6	580	6
C150_血糖自己測定器加算_2_月 30 回以上測定する場合	465	6	465	6	-	-
C150_血糖自己測定器加算_4_月 60 回以上測定する場合	-	-	-	-	830	6
C153 注入器用注射針加算_2	130	-	130	6	130	6
※本剤のデバイスには注射針が内蔵されているため本剤には加算不要						
D026_検体検査判断料_3_血液学的検査判断料	125	6	125	6	125	6
D026_検体検査判断料_1_尿・糞便等検査判断料	34	6	34	6	34	6
D007_血液化学検査_ハ_10項目以上	106	6	106	6	106	6
D26_検体検査判断料_4_生化学検査(I)判断料	144	6	144	6	144	6
00_1_調剤基本料 1	42	6	42	6	42	6
01_薬剤調製料_5_注射薬	26	6	26	6	26	6
10_3_服薬管理指導料_1	43	6	43	6	43	6
10_3_服薬管理指導料_1_注 5_特定薬剤管理指導加算 1	10	6	10	6	10	6
2 年度以降年間コスト (点数)	115	-	122	-	144	-
	14		94		84	

GLP-1: 注射剤 1 剤(GLP-1 受容体作動薬、週 1 回)、病院、併疾患治療無し、院外処方

INS: 注射剤 1 剤(インスリン製剤、1 日 4 回)、病院、併疾患治療無し、院外処方

インスリン療法の初年度は教育入院が必要である。教育入院は病院規模別の入院日と費用を調査し(表 4-19)、平均値を算出した(表 4-20)。

表 4-19 糖尿病教育入院の期間と費用

医療機関	期間及び費用		
	期間	費用	期間
所沢市市民医療センター ⁶⁹⁾	5日		14日
		50,000	110,000
北島田岡病院 ⁷⁰⁾	8日		14日
		40,000 - 100,000	60,000 - 160,000
徳島健生病院 ⁷¹⁾	3日		7日
	40,000	80,000 - 90,000	14日
東京北医療センター ⁷²⁾		8日	
		104,140	

表 4-20 糖尿病 教育入院の期間と費用の平均値

期間(昇順)	費用(昇順)	平均値	
		期間(日)	費用(円)
3	40,000	9.125	85,517.5
5	50,000		
7	85,000		
8	70,000		
8	104,140		
14	110,000		
14	110,000		
14	115,000		

表 4-17、表 4-18 及び表 4-20 を合わせ、初年度及び 2 年目以降の薬剤以外の年間費用を算出した(表 4-21)。

表 4-21 各薬剤投与にかかる年間診療報酬

	本剤	リキシセナチド	基礎インスリン
初年度年間コスト (円)	127,340	135,140	210,057.5
2 年度以降年間コスト(円)	115,140	122,940	144,840

(2) 糖尿病合併症のイベント費用

本分析で用いた UKPDS Outcomes Model 2 で使われるアウトカムは ICD-9 コードで特定されており単純に ICD-10 コードへ変換することはできない。そのため、UKPDS で特定された ICD-9 コードを参考に、先行論文を引用し合併症コードリスト(別添 C)を作成した。JMDC データベースにおいて合併症コードリストに基づき分析対象者の抽出と合併症発症の特定を行い、パネル回帰による 2 型糖尿病患者の合併症に対する医療費推計を実施した。パネル回帰分析のプロトコルは別添 B で提示する。

合併症の医療費推計として、総医療点数を従属変数、年齢および各合併症の発症からの期間を固定効果、患者 ID を変量効果とした線形混合効果モデルによる回帰分析を行った。

表 4-22 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)
うっ血性心不全	699,754	200,820
虚血性心疾患	501,334	134,603
心筋梗塞	1,891,459	-19,947
脳卒中	825,850	172,065
失明	188,401	80,015
潰瘍	355,731	208,152
四肢切断	2,391,071	197,163
腎不全	3,514,931	3,794,138

心筋梗塞について、パネル回帰分析で 2 年目以降の費用が負の値を取った。このことはイベント数の限界等によると考えられた。よって、心筋梗塞のみの費用を回帰する分析を行った(表 4-23)。

表 4-23 心筋梗塞のみの費用を回帰する分析で得た心筋梗塞の費用

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)
心筋梗塞	2,516,802	205,515

こうして得られた心筋梗塞の費用の値で、全疾患の費用を回帰する分析の心筋梗塞の費用を上書きした(表 4-24)。

表 4-24 糖尿病合併症イベント費用(心筋梗塞費用を上書きしたもの)

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)
うっ血性心不全	699,754	200,820
虚血性心疾患	501,334	134,603
心筋梗塞	2,516,802	205,515
脳卒中	825,850	172,065
失明	188,401	80,015

潰瘍	355,731	208,152
四肢切断	2,391,071	197,163
腎不全	3,514,931	3,794,138

低血糖のイベントに関して、重症でない低血糖は費用がかからないと仮定し、重症低血糖の費用に関してはリベルサスの公的分析⁶²⁾から引用した(表 4-25)。

表 4-25 低血糖のイベント費用

項目	1 回あたりの費用 (円)	設定根拠
重症でない低血糖	0	Assumption
重症低血糖	442,050	(60)

5. 分析結果

3.8 節に記載の通り、本剤の比較対照技術に対する臨床的有用性が示されていることから、費用効果分析を実施した。

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

・実施した分析

<input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析 (増分費用効果比を算出する)
<input type="checkbox"/> 費用最小化分析 (効果は同等として費用を比較する)

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

基本分析と費用の内訳の結果を表 5-1 及び表 5-2 に示す。

表 5-1 分析結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円 /QALY)
本剤 チルゼパチド 5mg	13.91	0.25	6,740,890	323,428	1,306,965
比較対照技術 リキシセナチド 20µg	13.66		6,417,462		

表 5-2 費用の内訳の詳細

	本剤： チルゼパチド 5mg (円)	比較対照技術： リキシセナチド 20µg (円)
治療	4,351,552	3,953,841
うっ血性心不全	76,592	81,293
虚血性心疾患	185,220	189,719
心筋梗塞	853,876	901,840
脳卒中	185,165	189,639
失明	39,988	41,971
潰瘍	63,220	69,998
四肢切断	131,604	140,662
腎不全	853,673	848,499
低血糖	0	0
合計	6,740,890	6,417,462

5.1.2 感度分析

1元感度分析の結果を表 5-3 に示す。いずれのシナリオにおいても ICER の大きな変化は見られなかった。

治療強化を行う意思決定は、基本分析では HbA1c が 8% を上回ったサイクルで行うこととしていたが、感度分析で 7.5%、8.5% での基準に変更したが、ICER に大きな変化はない。また、治療強化の意思決定を HbA1c によらず、一定の期間は本剤あるいは比較対照技術の投与を継続するというシナリオは、リベルサスの公的 analysis において採用されていたが、このシナリオにおいても ICER に大きな変動はない。なお、本剤あるいは比較対照技術を 30 年使用継続するという極端に長いシナリオを採用した場合にのみ、ICER は 200 万円/QALY を上回ったが、その度合いはわずかである。

BMI の QOL 値に対する効果について、基本分析では 1 年目は治療効果による体重減少に比例した QOL 値向上が見られ、2 年目以降は BMI が 25kg/m² を上回る度合いに比例し disutility が見られると設定した。この想定は 4.2.2 節に述べた通り妥当なものであると考えるが、リベルサスの公的 analysis で採用された BMI が 35kg/m² を上回る場合にのみ disutility が生じるという設定においても分析を行ったが、ICER に大きな変化は見られなかった。

デュラグルチドの有効性につき NMA による分析結果を使用した分析でも ICER が 200 万円/QALY を下回っており、基本分析と同一カテゴリであった。これは本分析が使用したデータの頑健性を裏付ける重要な知見であると考えられる。

表 5-3 1元感度分析の結果

	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
割引率(費用・効果)	0%	4%	HTA ガイドライン ⁴⁾	1,181,844	1,417,074
分析期間	15	30	リベルサス公的 analysis ⁶²⁾	1,759,539	1,306,965
治療強化を行う HbA1c(%)	7.5	8.5	Assumption	1,217,770	1,610,174
治療強化までの期間を一定の期間とする(このシナリオにおいては HbA1c は経時的に悪化せず、治療強化後の基礎インスリン治療による HbA1c は 7.0% に保たれるとする)	3	30	リベルサス公的 analysis ⁶²⁾	1,389,790	2,033,148
糖尿病合併症に関連する費用	-10%	+10%	リベルサス公的 analysis ⁶²⁾	1,336,983	1,276,948

BMI の QOL 値に対する効果を BMI 3.5 以上の場合のみ適用	-0.048	Takahara 2019 ⁶³⁾	1,653,841
デュラグルチドの有効性につき NMA による分析結果を使用	N/A	N/A	1,864,536

確率的感度分析の結果を図 5-1 及び図 5-2 に示す。この確率的感度分析は、正確には ICER のプロットではなく、各患者レベルでのシミュレーション結果の分布を示すに過ぎない(ある患者での予後予測に基づく費用と効果のプロットである)ことから、本来の意味での確率的感度分析(患者 10000 例のシミュレーション結果を多数発生させ、それぞれの結果をプロットする)とは異なり、ばらつきは本来の確率的感度分析のそれよりも極端に過大評価されているはずではあるが、それでもなお費用対効果評価の結果の頑健性が見られる。例えば図 5-2 に示す通り、ICER が 500 万円/QALY を下回る確率は約 80%である。なお、本来の意味での確率的感度分析は、患者 10000 例×反復回数 of シミュレーションを行うこととなるため、演算量が大きくなることから技術的に断念した。

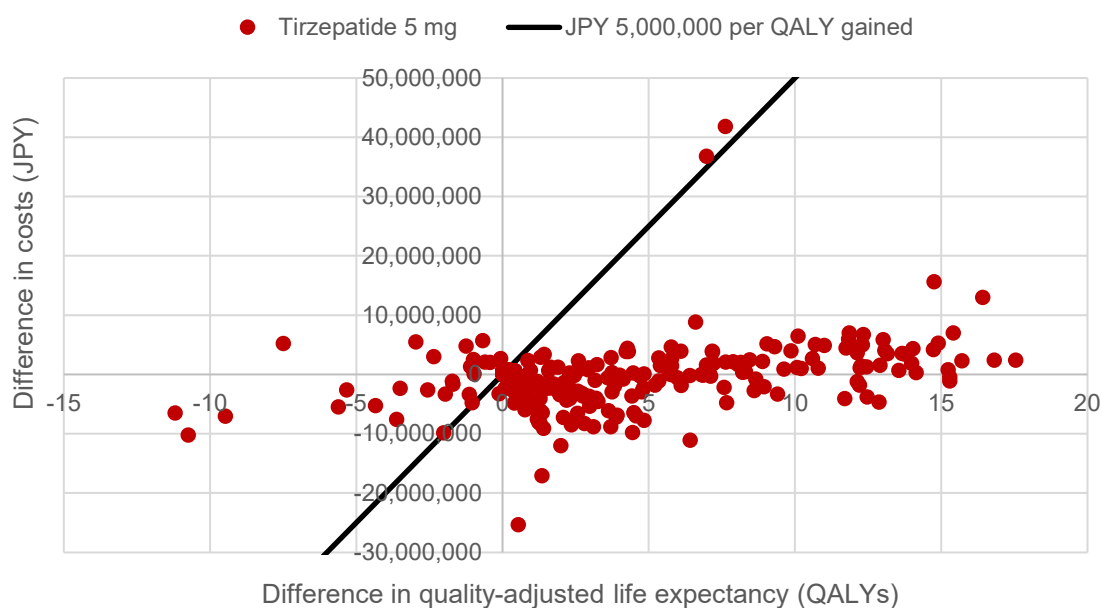


図 5-1 確率的感度分析の費用効果平面へのプロット

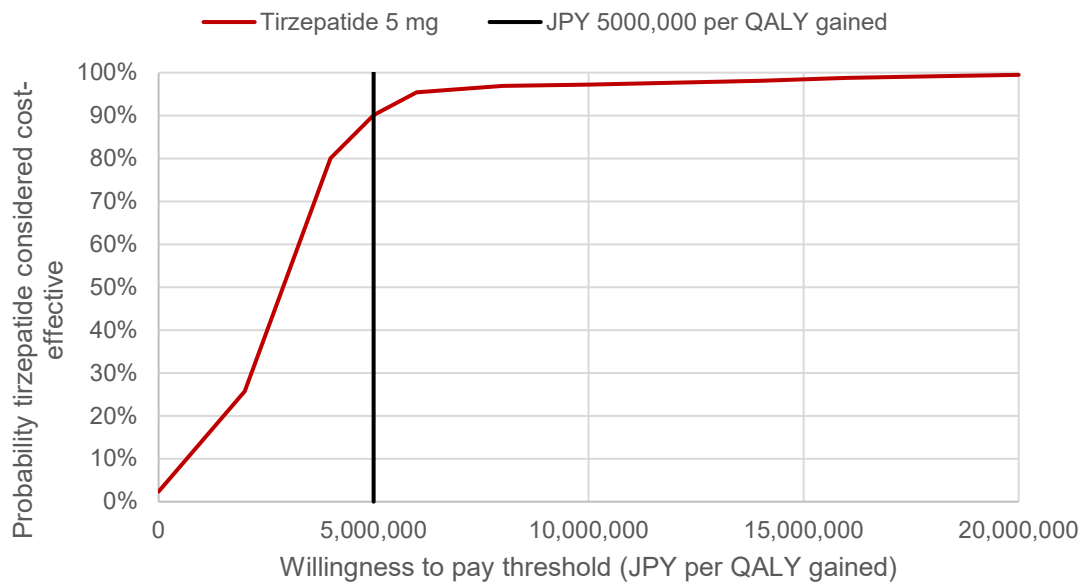


図 5-2 費用対効果受容曲線

5.1.3 分析の妥当性の検討

当分析で用いた糖尿病合併症費用(JMDC データからのパネル回帰分析に基づく。詳細は 4.2.3 節参照)につき、リベルサスの公的 analysis⁶²⁾との比較を表 5-4 に示す。当分析が用いた UKPDS Outcomes Model 2 で予測する合併症はリベルサス公的 analysis が用いたモデルのそれと一致するわけではなく、用語及び定義についても異なる可能性があるが、両モデルで共通している合併症又は包含関係にあると考えられる合併症の費用については整合性があると考えられた。

表 5-4 糖尿病合併症費用の外的妥当性

合併症	当分析で用いた費用(円)		C2H2007 公的分析 ⁶²⁾ による費用(円)	
	1 年目	2 年目以降	1 年目	2 年目以降
Congestive heart failure	699,754	200,820	対応なし	対応なし
Ischemic heart disease	501,334	134,603	1,808,118 (Coronary heart disease)	207,212 (Coronary heart disease)
Myocardial infarction	2,516,802	205,515		
Stroke	825,850	172,065	568,472	239,703
Blindness	188,401	80,015	755,664 (Retinopathy)	183,078 (Retinopathy)
Ulcer	355,731	208,152	対応なし	対応なし
Amputation	2,391,071	197,163	3,517,863	785,369
Renal failure	3,514,931	3,794,138	434,595 (End-stage renal disease) 4,142,267 (Hemodialysis)	318,160 (End-stage renal disease) 4,685,711 (Hemodialysis)

5.1.4 分析結果の解釈

対象集団	2 型糖尿病患者
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
ICER の基準値	■ 通常の品目 □ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<p>■ 200 万円未満</p> <p>□ 費用削減あるいはドミナント □ 500 万円以下 (750 万円以下)</p> <p>□ 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下)</p> <p>□ 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下)</p> <p>□ 1000 万円超 (1500 万円超)</p> <p>□ 効果が同等 (あるいは劣り)、かつ費用が高い</p>
そのように判断した理由	当分析の基本分析の結果、ICER は 1,306,965 円/QALY であり、200 万円/QALY 未満であった。感度分析の結果も、ほぼすべてのシナリオにおいて 200 万円/QALY 未満であり、ICER の変動は少ないことが分かったことから、基本分析の頑健性は担保されていると確

	認された。よって ICER は基本分析の属するカテゴリである 200 万円未満であると判断する。
--	--

5.1.5 価格調整率の重み【該当する場合のみ】

該当なし

5.1.6 価格の引き上げ【該当する場合のみ】

「薬価算定の基準について(令和 5 年 2 月 15 日中央社会保険医療協議会了解)⁷³⁾」に、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。

「薬価算定の基準について」別表 12、2(1)②ア

対象となる医薬品の費用及び効果が費用対効果評価における比較対照技術（比較対象品目を含む。以下同じ。）より増加し、ICER が算出可能な場合、価格調整係数（ β ）は次に掲げる品目ごとに、それぞれ次に定める係数とする。

i ICER が 200 万円/QALY 未満の品目であって、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もの 1. 25

（一）対象品目に係るメタ解析及びシステマチックレビューを除く臨床研究が、次のいずれにも該当すること。

（ア）対象品目に係る新規の臨床研究に関する論文が、impact factor (Clarivate analytics 社の“InCites Journal Citation Reports”により提供されている impact factor をいう。)の平均値（当該論文の受理又は論文掲載時から過去 5 年間の平均値）が 15.0 を超える学術誌に原著論文として受理されていること。

（イ）当該論文を受理した学術誌が、レビュー雑誌又は創刊 10 年以内の学術誌でないこと。

（ウ）当該臨床研究において、比較対照技術より効果が増加することが日本人を含むアジア人を対象とした集団において統計学的に示されていること。

（二）対象品目の薬理作用が比較対照技術と著しく異なること。

5.1.1 節の通り、当分析の基本分析の結果 ICER は 200 万円/QALY 未満であったことから、上記引き上げ条件（一）と（二）につきその該当性を論じる。

引き上げ条件（一）の該当性について

当分析における比較対照技術は「GLP-1 受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なもの」であり、これはリキシセナチドであると判断されたが、一方で当分析では「有効性、安全性については、GLP-1 受容体作動薬(注射剤)の各薬剤では、2 型糖尿病患者に対する有効性(HbA1c の変化量)、安全性において、明確な違いは示されていない」ことを根拠にデュラグルチドの有効性と安全性を用いた。価格引き上げの条件については、同様の前提に基づき、チルゼパチドと比較を行った全ての GLP-1 受容体作動薬(注射剤)についての研究およびその論文につき議論を行うことが合理的であると考えます。

チルゼパチドの臨床試験で比較を行った GLP-1 受容体作動薬(注射剤)はデュラグルチドと注射セマグルチドであった。それらの研究に関する論文が掲載された雑誌について以下表に示す。

表 5-5 チルゼパチドと GLP-1 受容体作動薬(注射剤)との比較試験の論文

試験名(比較した GLP-1 受容体作動薬(注射剤))	雑誌名	Impact factor (掲載時点)	創刊年(掲載時点における創刊年数)	Reference 番号
SURPASS-2(注射セマグルチド)	New England Journal of Medicine	176.079(2021 年)	1812(209 年)	(19)
SURPASS J-mono(デュラグルチド)	The Lancet Diabetes & Endocrinology	44.5(2022 年)	2013(9 年)	(10)

SURPASS-2 試験において (一) (ア) と (イ) を満たしていることが確認された。

チルゼパチドをデュラグルチドと直接比較した SURPASS J-mono 試験の結果は、3.4 章に示したとおりである。日本人を含むアジア人を対象とした集団でチルゼパチドはデュラグルチドに対し統計学的に有意に効果(HbA1c 減少作用)が増加しており、(一) (ウ) を満たしていることが確認された。

引き上げ条件 (二) の該当性について

本剤の薬理作用の新規性について

グルコースを経口投与すると、経静脈的に投与した場合に比較して、同程度の血糖上昇であってもはるかに高いインスリン分泌が得られる。この現象は、経口摂取に伴い消化管からのホルモンが血中に分泌され、膵 β 細胞に作用してインスリン分泌を促進することによる。このようなインスリン分泌促進作用を有する消化管ホルモンをインクレチンと呼び、食後インスリン分泌の 50%以上を担っている。主なインクレチンとしては GIP(gastric

inhibitory polypeptide)と GLP-1 が知られ、GIP は上部小腸に多く存在する K 細胞から分泌され、GLP-1 は下部小腸・大腸を中心に存在する L 細胞から分泌される⁷⁴⁾(図 5-3)。栄養素の経口摂取に伴い、GIP と GLP-1 は血中に分泌され、血行性に膵 β 細胞上に存在するそれぞれの受容体に結合し、G 蛋白質を介してアデニルシクラーゼを活性化させ細胞内 cAMP を上昇させることにより、インスリンの分泌を増幅する^{74,75)}(図 5-4)。

血糖値が正常な状態では、GIP がインクレチン作用の約 2/3 を担っていることが報告されている。しかしながら、2 型糖尿病患者においては、GIP の作用減弱があり、食後インスリンの分泌が低下することが知られている⁷⁵⁾(図 5-4)。そのため、2 型糖尿病の治療薬としては、当初 GLP-1 の作用を増強する GLP-1 受容体作動薬が開発され、使用されてきた。

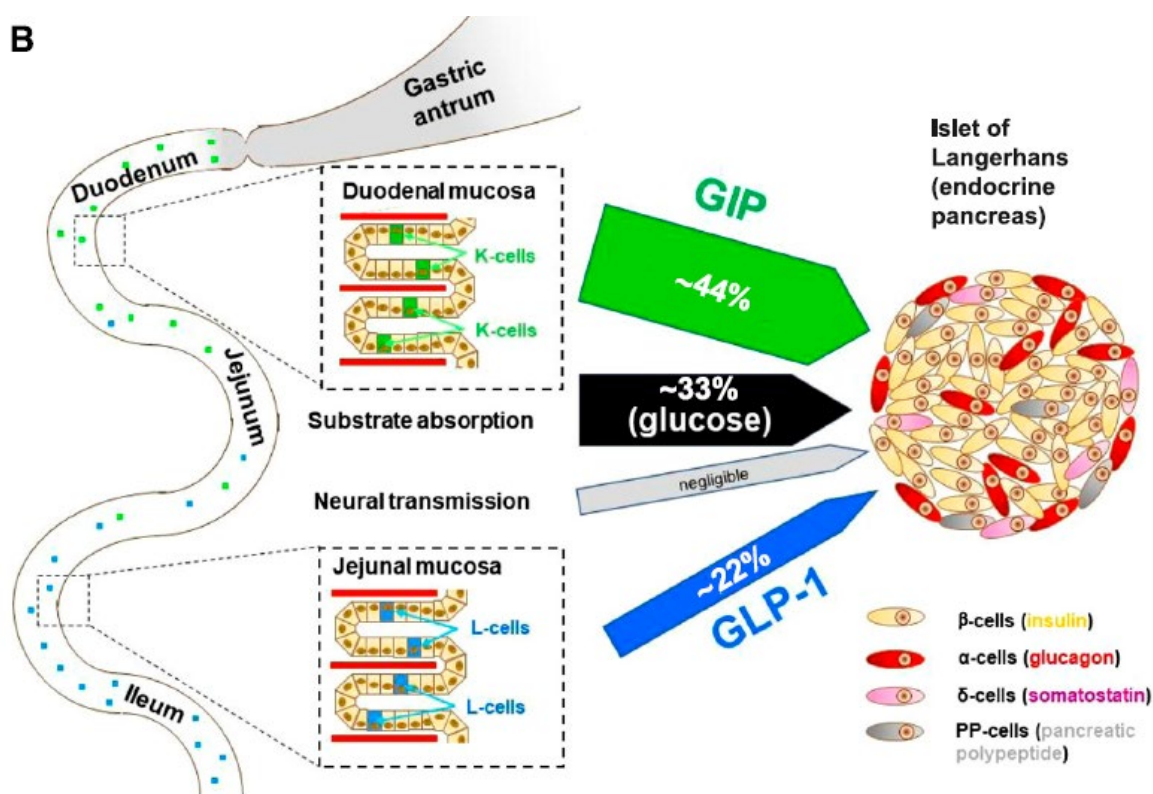


図 5-3 GLP-1, GIP それぞれの分泌部位およびインクレチン作用の割合

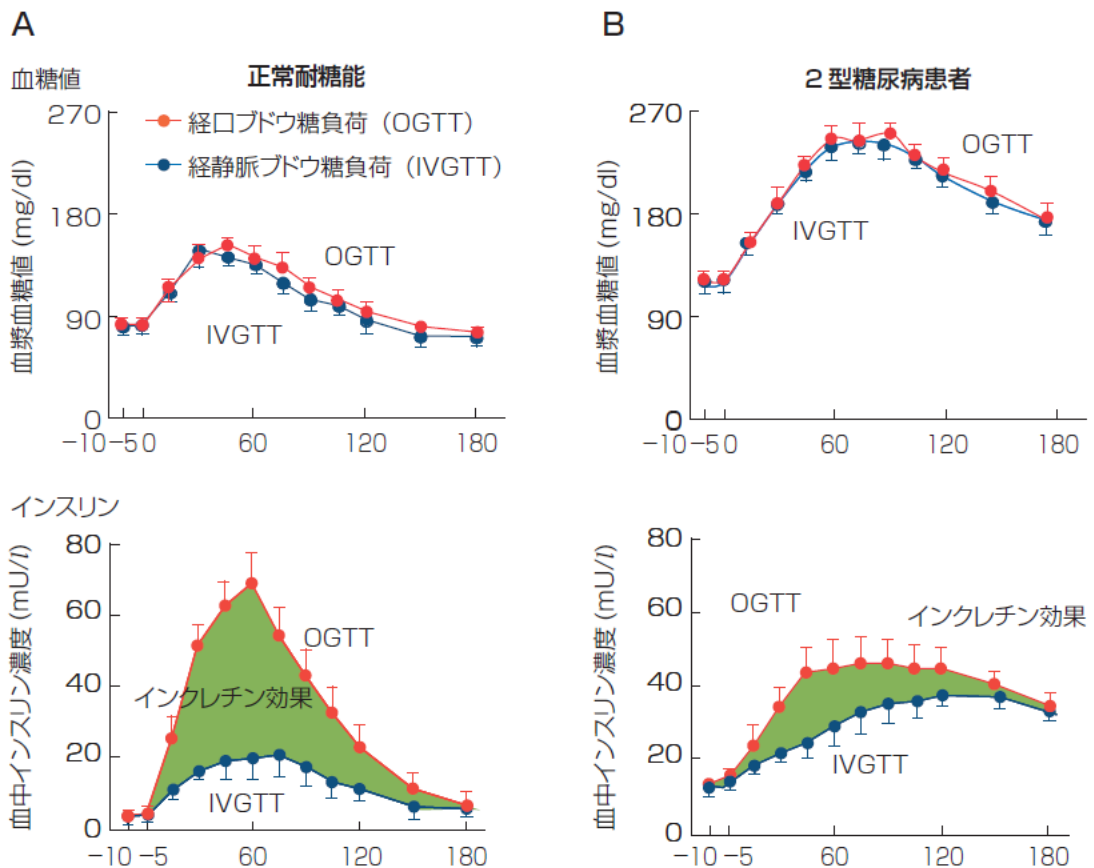


図 1. 正常耐糖能者 (A) と 2 型糖尿病患者 (B) のインクレチン効果 (文献 1 より)
 経口ブドウ糖負荷時の血糖値の推移に一致するように人工膵臓を用いてブドウ糖を経静脈負荷すると、経口でブドウ糖負荷する方がはるかに高いインスリン分泌が得られる。経口ブドウ糖負荷による全インスリン分泌量に対する非静脈負荷によるインスリン分泌量 (緑面) の割合をインクレチン効果と呼ぶ

図 5-4 正常耐糖能者(A)と 2 型糖尿病患者(B)のインクレチン効果

一方、高血糖状態が改善されると、GIP のインスリン分泌作用が可逆的に回復することが報告されている⁷⁶⁾(Højberg 2009)。SURPASS J-mono 試験では、チルゼパチドが投与された患者の半数以上が、血糖正常化の目安である HbA1c 5.7%未満を達成したが、この結果は本剤が GLP-1 の作用だけでなく、本来のインクレチン作用の 2/3 を担う GIP の作用をあわせ持つことが影響していると考えている。

尚、本剤の既存の GLP-1 受容体作動薬に対する新規性について、製造販売業者は本剤の薬価算定時において、有用性加算イ (臨床上有用な新規作用機序：①-a) 及びロ (類似薬に比した高い有効性又は安全性：②-1-a, ②-2-a) を主張している。令和 4 年度第 7 回中央社会保険医療協議会薬価算定組織 議事録(令和 5 年 2 月 14 日)⁷⁷⁾からは、薬価算定組織委員からも本剤の有用性ならびに高い画期的が認められていることが読み取れるが、

薬価算定上の総合的な判断（複数加算該当による加算率上昇/大きな体重減少・やせ薬としての使用増長への懸念）として認められなかった経緯がある。

本剤と GLP-1 受容体作動薬の分類上の違いについて

本剤は WHO の ATC 分類(解剖治療化学分類法(Anatomical Therapeutic Chemical Classification))において「A10BX16 その他の血糖値降下薬、インスリンを除く」に分類されており、既存の GLP-1 受容体作動薬が含まれる「A10BJ グルカゴン様ペプチド 1 受容体(GLP-1)アナログ」とは異なるカテゴリーに分類されている⁷⁸⁾。

The screenshot shows the WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology website. The main content area displays the ATC/DDD Index for A10BX18. The index is structured as follows:

- A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM
 - A10 DRUGS USED IN DIABETES
 - A10B BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS
 - A10BX Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins
 - A10BX01 [guar gum](#)
 - A10BX02 [repaglinide](#) 4 mg O
 - A10BX03 [nateglinide](#) 0.36 g O
 - A10BX05 [pramlintide](#)
 - A10BX06 [benfluorex](#) 0.45 g O
 - A10BX08 [mitiglinide](#) 30 mg O
 - A10BX15 [imeglimin](#)
 - A10BX16 [tirzepatide](#)
 - A10BX17 [carfloglitazar](#)
 - A10BX18 [dorzagliatin](#)

Additional information from the screenshot includes a sidebar with navigation links (News, ATC/DDD Index, Updates included in the ATC/DDD Index, etc.), a search bar, and a footer with the postal address and last updated date (2023-01-23).

図 5-5 ATC 分類において本剤は **A10BX Other blood glucose lowering drugs, excl. insulins** に分類されており、**GLP-1 受容体作動薬**とは異なるカテゴリである

尚、ATC における“Structure and principles”によると、以下の通り新規性と革新性のある薬剤がこの“X group”に分類されると記載されている。

Structure and principles ([WHOCC - Structure and principles](#))
New ATC groups and “other” groups (X groups)
 A new medicinal substance not clearly belonging to any existing ATC 4th level will as a main rule be placed in an X group ("other" group) in the relevant 3rd level. To avoid a situation of several 4th levels with only one single substance in each, new specific 4th levels are as a general rule only established when at least two substances with marketing authorisations fit in the group. In addition, a new 4th level should be regarded a benefit for drug utilization research. New and innovative pharmaceutical products will therefore often be classified in an X group and such groups could be established for only one single substance.

また、薬価算定時に同一薬理作用類似薬の有無の判断のために用いられる「類似薬選定のための薬剤分類(改訂第13版)⁷⁹⁾」において、本剤は「GIP 受容体アナログ/GLP-1 受容体アナログ」として独立した分類となっている。

類似薬選定のための薬剤分類（改訂第13版）

2型糖尿病	血糖低下作用	GLP-1受容体アゴニスト	GLP-1受容体アナログ	リラグルチド(遺伝子組換え)	注-2	キット	1回0.9mgを1日1回朝又は夕に皮下注射	ビクトーザ皮下注射
				エキセナチド	注-2	キット	1回10μgを1日2回朝夕食前に皮下注射	バイエッタ皮下注射
				リキシセナチド	注-2	キット	1回20μgを1日1回朝夕食前に皮下注射	リキスミア皮下注射
				デュラグルチド(遺伝子組換え)	注-2	キット	0.75mgを週に1回、皮下注射	トルリシティ皮下注射
				セマグルチド(遺伝子組換え)	注-2	キット	0.5mgを週に1回、皮下注射	オゼンピック皮下注射
		GLP-1受容体アゴニスト/GLP-1受容体アゴニスト	GIP受容体アナログ/GLP-1受容体アナログ	チルゼパチド	注-2	キット	9mgを週に1回、皮下注射	マンジャロ皮下注射

図 5-6 類似薬選定のための薬剤分類（改訂第13版）より抜粋

本薬剤分類において、396 糖尿病用薬は、SU 剤/ビグアナイド/DPP-4/イメグリミン/GLP-1/SGLT2/インスリン等に分類されており、これらの線引きが薬理作用等の大きく異なるものに適用されていることは明らかである。

一方で、本剤のような複数の作用を有する薬剤が必ずしも別の分類に線引きをされるとは限らない。例えば [] 収載の [] である [] は [] 及び [] 阻害作用を有するが、既存の [] 阻害作用と同一分類とされている。また [] 収載の [] に対して承認された [] は、 [] 阻害作用を有していたが、既存の [] 阻害作用と同一分類とされている。

このような前例もある中で、本剤は前述したような既存の GLP-1 受容体作動薬との違いが評価され、396 糖尿病用薬の中で「GIP 受容体アナログ/GLP-1 受容体アナログ」として独立した分類となったと考える。

また、本剤は薬価算定において“薬理作用類似薬”がない新規作用機序医薬品に対して適用される「外国価格調整」を受けており、薬価算定ルール上も新規作用機序を有することは明らかである。

以上の事から、チルゼパチドは GLP-1 受容体のみに作用する GLP-1 受容体作動薬(注射剤)とは異なり、GIP 受容体及び GLP-1 受容体の 2 つの受容体に作用することによって、“HbA1c の目標値達成”と“体重低下”に対するアンメットメディカルニーズを満たす臨床的有用な新規の作用機序を有する薬剤であり、その新規性の程度は国内外の分類からも

明らかであるため、「(二) 対象品目の薬理作用が比較対照技術と著しく異なること。」を満たしているといえる。

以上からチルゼパチドは価格引き上げの条件をすべて満たしている。

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	ファイル名	提出メディア
Microsoft Excel 365	Japan TZP SURPASS J mono 52 week CUA model 23 10 17.xlsm	別途クラウドで提出

7. 実施体制

名前： [REDACTED]

所属： [REDACTED]

役割：本剤の費用対効果評価実施に対する臨床的見地からの助言

利益相反： Eli Lilly Japan から本役割を含むアドバイザリー業務に対する委嘱料を受領

名前： [REDACTED]

所属： [REDACTED]

役割：本剤の費用対効果評価実施に対する臨床的見地からの助言

利益相反： Eli Lilly Japan から本役割を含むアドバイザリー業務に対する委嘱料を受領

名前： [REDACTED]

所属： [REDACTED]

役割：本剤の費用対効果評価実施に対する医療経済学的見地からの助言

利益相反： Eli Lilly Japan から本役割を含むアドバイザリー業務に対する委嘱料を受領

8. 参考文献

- 1 United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53
- 2 マンジャロ皮下注 2.5mg アテオス/マンジャロ皮下注 5mg アテオス/マンジャロ皮下注 7.5mg アテオス/マンジャロ皮下注 10mg アテオス/マンジャロ皮下注 12.5mg アテオス/マンジャロ皮下注 15mg アテオス 添付文書 日本イーライリリー株式会社 2023年7月改訂(第5版)
- 3 日本糖尿病学会(編・著). 糖尿病治療ガイド 2022-2023. 東京: 文光堂; 2022.
- 4 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター (C2H). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第3版, 2022.
https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf [Accessed 2023/10/14]
- 5 Mannucci E, Naletto L, Vaccaro G, et, al. Efficacy and safety of glucose-lowering agents in patients with type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized, active comparator-controlled trials. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 2021;31:1027-1034.
- 6 Eli Lilly and Company(2022).Price list.
- 7 C2H. リベルサス錠に関する費用対効果評価 第1.0版 2021 Aug.11.
https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2007/C2H2007_Company.pdf [Accessed 2023/10/14]
- 8 リキスミア皮下注 300μg 添付文書 サノフィ株式会社 2023年2月改訂(第2版)
- 9 Guidelines for Computer Modeling of Diabetes and Its Complications. *Diabetes Care*. 2004;27(9):2262-5.
- 10 Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(9):623-633. doi: 10.1016/s2213-8587(22)00188-7 [published Online First: 20220730]
- 11 令和3年簡易生命表の概況 厚生労働省
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life21/index.html> [Accessed 2023/10/14]

12 Feng P, Sheng X, Ji Y, et al. A Phase 1 Multiple Dose Study of Tirzepatide in Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Adv Ther* 2023;40(8):3434-3445. doi: 10.1007/s12325-023-02536-8 [published Online First: 20230607]

13 Frias JP, Nauck MA, Van J, et al. Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial. *The Lancet* 2018;392(10160):2180-2193. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2818%2932260-8>

14 Heise T, Mari A, DeVries JH, et al. Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(6):418-429. doi: 10.1016/s2213-8587(22)00085-7 [published Online First: 20220422]

15 Gao L, Lee BW, Chawla M, et al. Tirzepatide versus insulin glargine as second-line or third-line therapy in type 2 diabetes in the Asia-Pacific region: the SURPASS-AP-Combo trial. *Nature Medicine* 2023;29(6):1500-1510. doi: 10.1038/s41591-023-02344-1

16 Kadowaki T, Chin R, Ozeki A, Imaoka T, Ogawa Y. Safety and efficacy of tirzepatide as an add-on to single oral antihyperglycaemic medication in patients with type 2 diabetes in Japan (SURPASS J-combo): a multicentre, randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10(9):634-644. doi: 10.1016/s2213-8587(22)00187-5 [published Online First: 20220730]

17 Yabe D, Kawamori D, Seino Y, Oura T, Takeuchi M. Change of pharmacodynamics parameters following once - weekly tirzepatide treatment versus dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J - mono sub - study). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2022;25 doi: 10.1111/dom.14882

18 Rosenstock J, Wysham C, Frias JP, et al. Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2021;398(10295):143-155. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2821%2901324-6>

19 Frias JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *The New England journal of medicine* 2021;385(6):503-515. doi: <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107519>

20 Ludvik B, Giorgino F, Jodar E, et al. Once-weekly tirzepatide versus once-daily insulin degludec as add-on to metformin with or without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes (SURPASS-3): a randomised, open-label, parallel-group, phase 3 trial. *The Lancet* 2021;398(10300):583-598. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2821%2901443-4>

- 21 Del Prato S, Kahn SE, Pavo I, et al. Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10313):1811-1824. doi: 10.1016/s0140-6736(21)02188-7 [published Online First: 20211018]
- 22 Dahl D, Onishi Y, Norwood P, et al. Effect of Subcutaneous Tirzepatide vs Placebo Added to Titrated Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: The SURPASS-5 Randomized Clinical Trial. *Jama* 2022;327(6):534-545. doi: 10.1001/jama.2022.0078
- 23 Rosenstock J, Frias JP, Rodbard HW, et al. 750-P: "SURPASS(ing)" an Era of Basal-Bolus Insulin Therapy—Tirzepatide vs. Insulin Lispro TID Added-on to Poorly Controlled Basal Insulin-Treated in Type 2 Diabetes. *Diabetes* 2023;72(Supplement_1):750-P. doi: 10.2337/db23-750-P
- 24 Araki E, Inagaki N, Tanizawa Y, Oura T, Takeuchi M, Imaoka T. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide in combination with sulphonylurea and/or biguanide compared with once-daily insulin glargine in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized, open-label, phase III, non-inferiority study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015;17(10):994-1002. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12540>
- 25 Wysham C, Blevins T, Arakaki R, et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* 2014;37(8):2159-2167. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2760>
- 26 Ludvik B, Frias JP, Tinahones FJ, et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology* 2018;6(5):370-381. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587%2818%2930023-8>
- 27 Frias JP, Bonora E, Nevarez Ruiz L, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11). *Diabetes care* 2021;44(3):765-773. doi: <https://dx.doi.org/10.2337/dc20-1473>
- 28 Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and safety of once- weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 Diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015;38(12):2241-2249. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc14-1625>
- 29 Umpierrez G, Povedano ST, Manghi FP, Shurzinske L, Pechtner V. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). *Diabetes Care* 2014;37(8):2168-2176. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2759>
- 30 Blonde L, Jendle J, Gross J, et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with

type 2 diabetes (AWARD-4): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet* 2015;385(9982):2057-2066. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2815%2960936-9>

31 Nauck M, Weinstock RS, Umpierrez GE, Guerci B, Skrivanek Z, Milicevic Z. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). *Diabetes Care* 2014;37(8):2149-2158. doi: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2761>

32 Dungan KM, Povedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet* 2014;384(9951):1349-1357. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2814%2960976-4>

33 Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 2018;6(8):605-617. doi: [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9)

34 Dungan KM, Weitgasser R, Perez Manghi F, et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2016;18(5):475-482. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12634>

35 Pozzilli P, Norwood P, Jodar E, et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2017;19(7):1024-1031. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12937>

36 Cai TT, Li HQ, Jiang LL, et al. Effects of GLP-1 Receptor Agonists on Bone Mineral Density in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A 52-Week Clinical Study. *BioMed research international* 2021;2021:3361309. doi: [10.1155/2021/3361309](https://doi.org/10.1155/2021/3361309)

37 Chen YH, Huang C-N, Cho YM, et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy compared with glimepiride in East-Asian patients with type 2 diabetes in a multicentre, double-blind, randomized, parallel-arm, active comparator, phase III trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018;20(9):2121-2130. doi: <https://dx.doi.org/10.1111/dom.13340>

38 Ferdinand KC, White WB, Calhoun DA, et al. Effects of the once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide on ambulatory blood pressure and heart rate in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2014;64(4):731-737. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03062>

39 Frias JP, Hsia S, Eyde S, et al. Efficacy and safety of oral orforglipron in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, dose-response, phase

2 study. *Lancet* 2023;402(10400):472-483. doi: 10.1016/s0140-6736(23)01302-8 [published Online First: 20230624]

40 Frias JP, Wynne AG, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: A phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin. *Diabetes Obes Metab* 2019;21(9):2048-2057. doi: 10.1111/dom.13764 [published Online First: 20190603]

41 Iijima T, Shibuya M, Ito Y, Terauchi Y. Effects of switching from liraglutide to semaglutide or dulaglutide in patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *J Diabetes Investig*. 2023 Jun;14(6):774-781. doi: 10.1111/jdi.14000. Epub 2023 Mar 5. Erratum in: *J Diabetes Investig*. 2023 Sep 28;: PMID: 36871272; PMCID: PMC10204181.

42 Ishii H, Onishi Y, Oura T, Takeuchi M. Once-Weekly Dulaglutide with Insulin Therapy for Type 2 Diabetes: Efficacy and Safety Results from a Phase 4, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Diabetes Ther*. 2020 Jan;11(1):133-145. doi: 10.1007/s13300-019-00726-8. Epub 2019 Nov 22. PMID: 31758520; PMCID: PMC6965529.

43 Miyagawa J, Odawara M, Takamura T, Iwamoto N, Takita Y, Imaoka T. Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide is non-inferior to once-daily liraglutide and superior to placebo in Japanese patients with type 2 diabetes: A 26-week randomized phase III study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2015;17(10):974-983. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12534>

44 Nagaike H, Ohara M, Kohata Y, et al. Effect of Dulaglutide Versus Liraglutide on Glucose Variability, Oxidative Stress, and Endothelial Function in Type 2 Diabetes: A Prospective Study. *Diabetes Therapy* 2019;10(1):215-228. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s13300-018-0560-8>

45 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 May;8(5):392-406. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30074-7. PMID: 32333876.

46 Gerstein HC, Dyal L, Hall S, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2019;394(10193):121-130. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736%2819%2931149-3>

47 Rosenstock J, Frias J, Jastreboff AM, et al. Retatrutide, a GIP, GLP-1 and glucagon receptor agonist, for people with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo and active-controlled, parallel-group, phase 2 trial conducted in the USA. *Lancet* 2023;402(10401):529-544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01053-X.

48 Kimura T, Katakura Y, Shimoda M, et al. 748-P: GLP-1 Receptor Agonists Dulaglutide and Semaglutide in Japanese Patients with Type 2 Diabetes—

Randomized, Parallel-Group, Multicenter, Open-Label Trial. *Diabetes* 2023;72(Supplement_1):748-P. doi: 10.2337/db23-748-P

49 Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, Viljoen A; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018 Apr;6(4):275-286. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29397376.

50 Takahashi Y, Nomoto H, Yokoyama H, Takano Y, Nagai S, Tsuzuki A, Cho KY, Miya A, Kameda H, Takeuchi J, Taneda S, Kurihara Y, Atsumi T, Nakamura A, Miyoshi H; SWITCH-SEMA 1 study group. Improvement of glycaemic control and treatment satisfaction by switching from liraglutide or dulaglutide to subcutaneous semaglutide in patients with type 2 diabetes: A multicentre, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison study (SWITCH-SEMA 1 study). *Diabetes Obes Metab.* 2023 Jun;25(6):1503-1511. doi: 10.1111/dom.14998. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36722623.

51 Wang W NLFESKHTBGLWFLPYJ. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: a 52-week open-label, randomized phase III trial. *Diabetes, obesity & metabolism* 2018

52 Brooks SP, Gelman A. Alternative Methods for Monitoring Convergence of Iterative Simulations. *Journal of Computational and Graphical Statistics.* 1998;7:434-455.

53 Dias S, Welton NJ, Sutton AJ, Ades AE. Evidence synthesis for decision making 5: the baseline natural history model. *Med Decis Making.* 2013;33(5):657-670.

54 Hayes, A. J., Leal, J., Gray, A. M., Holman, R. R., & Clarke, P. M. (2013). 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*, 56(9), 1925–1933. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2940-y>

55 Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, Matthews DR, Stratton IM, Holman RR; UK Prospective Diabetes Study (UKDPS) Group. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). *Diabetologia.* 2004;47(10):1747-59

56 Leal J, Alva M, Gregory V, Hayes A, Mihaylova B, Gray AM, Holman RR, Clarke P. Estimating risk factor progression equations for the UKPDS Outcomes Model 2 (UKPDS 90). *Diabet Med.* 2021;38(10):e14656.

57 https://static-content.springer.com/esm/art%3A10.1007%2Fs00125-013-2940-y/MediaObjects/125_2013_2940_MOESM1_ESM.pdf [Accessed 2023/10/23]

58 Willis M, Asseburg C, Nilsson A, Johnsson K, Kartman B. Multivariate Prediction Equations for HbA1c Lowering, Weight Change, and Hypoglycemic Events Associated with Insulin Rescue Medication in Type 2 Diabetes Mellitus: Informing Economic Modeling. *Value Health*. 2017;20(3):357-371

59 Fadini GP, Feher M, Hansen TK, de Valk HW, Koefoed MM, Wolden M, Zimmermann E, Jendle J. Switching to Degludec From Other Basal Insulins Is Associated With Reduced Hypoglycemia Rates: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(12):5977-5990.

60 Eli Lilly and Company (2021). SURPASS J Mono study CLINICAL STUDY REPORT.

61 Ikeda S, Kobayashi M. Cost-effectiveness analysis of metformin or pioglitazone combined with sulfonylurea in type 2 diabetes mellitus in Japan. *Journal of the Japan Diabetes Society*. 2010;53(7):469-475.

62 セマグルチド(リベルサス錠)に関する公的解析の結果(第 1.10 版)
https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2007/C2H2007_Report.pdf [Accessed 2023/10/14]

63 Takahara M, Katakami N, Shiraiwa T, Abe K, Ayame H, Ishimaru Y, Iwamoto M, Shimizu M, Tomonaga O, Yokoyama H, Matsuoka TA, Shimomura I. 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):309-319.

64 LS Matza, TA Howell, J Redig, K Stewart, W Morris, M Sato, R Newson, A Yasui, K Boye. PCR109 Health State Utilities Associated with Weight Loss in People with Type 2 Diabetes in Japan. *Value in Health VOLUME 26, ISSUE 6, SUPPLEMENT , S332, 2023* https://www.ispor.org/docs/default-source/intl2023/ispor23matzaposter124667-pdf.pdf?sfvrsn=6df65db1_0 [Accessed: 2023/10/15]

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

66 日本肥満症学会. 肥満症診療ガイドライン 2022.

67 World Health Organization. Regional Office for the Western Pacific. (2000). *The Asia-Pacific perspective : redefining obesity and its treatment*. Sydney : Health Communications Australia. <https://iris.who.int/handle/10665/206936> [Accessed: 2023/10/20]

68 Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, Barber BL. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res*. 2007;16(7):1251-65

69 所沢市市民医療センター ホームページ

<https://www.city.tokorozawa.saitama.jp/iryo/gairainogoannai/tounyoutaisyanai/ka/tounyoubyoukyouikunyuuin.html> [Accessed 2023/10/14]

70 きたじま田岡病院 ホームページ

<https://www.kitajima-taoka.or.jp/about/news/detail-181109.html> [Accessed 2023/10/14]

71 徳島健生病院 ホームページ

<https://kenkou-seikyuu.com/diabetes-outpatient/> [Accessed 2023/10/14]

72 東京北医療センター ホームページ

<https://www.tokyokita-jadecom.jp/theme-data/pdf/14.pdf> [Accessed 2023/10/14]

73

https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc7336&dataType=1&pageNo=1 [Accessed 2023/10/24]

74 Nauck MA, Meier JJ. GIP and GLP-1: Stepsiblings Rather Than Monozygotic Twins Within the Incretin Family. *Diabetes*. 2019 May;68(5):897-900. doi: 10.2337/dbi19-0005. PMID: 31010881.

75 稲垣 暢也. 9. 糖尿病治療におけるインクレチン関連薬の使い方と位置付け. *日本内科学会雑誌*. 2012 年 101 巻 9 号 p. 2698-2705

76 Højberg PV, Vilsbøll T, Rabøl R, Knop FK, Bache M, Krarup T, Holst JJ, Madsbad S. Four weeks of near-normalisation of blood glucose improves the insulin response to glucagon-like peptide-1 and glucose-dependent insulintropic polypeptide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009 Feb;52(2):199-207. doi: 10.1007/s00125-008-1195-5. Epub 2008 Nov 27. PMID: 19037628.

77 https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_33050.html [Accessed: 2023/10/31]

78 https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=A10BX&showdescription=no [Accessed: 2023/10/24]

79 <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/001102250.pdf> [Accessed 2023/10/24]

9. 別添

別添 A：使用した検索式

使用したデータベース、検索時期ごとの検索式を以下に示す。

表 9-1 Embase 検索式 (2021 年 9 月 22 日)

#	Search terms	Total hits
1	Diabetes mellitus/	618371
2	("typ* 2" or "type* II" or "typ* two").ti,ab	442769
3	#1 AND #2	52520
4	non insulin dependent diabetes mellitus/	288910
5	"noninsulin* dep*".ti,ab.	1779
6	"non insulin* dep*".ti,ab.	12805
7	(t2dm or t2d or niddm or mody or adult onset diabetes).ti,ab.	75936
8	((("keto* resist*" or "non keto") adj3 diabet*).ti,ab.	48
9	((("typ* 2" or "typ* II" or "typ* two") adj3 diabet*).ti,ab.	248638
10	tirzepatide/	53
11	(tirzepatide or "ly 3298176" or ly3298176).ti,ab.	52
12	albiglutide/	1096
13	(albiglutide or syncria or gsk716155a or gsk716155 or "gsk 716155a" or "gsk 716155" or albugon or naliglutide or eperzan or tanzeum or (albumin adj3 (GLP1 or glp 1 or glucagon like peptide))).ti,ab.	395
14	Dulaglutide/	1784
15	(dulaglutide or trulicity or "ly 2189265" or ly2189265).ti,ab.	997
16	exendin 4/	10882
17	(exenatide or bydureon or byetta or "ex4 peptide" or "exendin 4" or "ac 2993" or ac2993 or ly2148568 or ly 2148568).ti,ab.	6434
18	liraglutide/	9783
19	(liraglutide or "nn 2211" or nn2211 or victoza or "nnc 901170" or "nnc901170" or saxenda).ti,ab.	5957
20	lixisenatide/	1638
21	(lixisenatide or zp10a peptide or "aqve 10010" or aqve10010 or "ave 0010" or ave0010 or lyxumia or "zp 10" or zp10 or adlyxin).ti,ab.	809
22	semaglutide/	1774

#	Search terms	Total hits
23	(semaglutide or ozempic or nn9535 or "nn 9535" or rybelsus).ti,ab.	996
24	loxenatide/	1
25	(loxenatide or "pex168" or pex 168).ti,ab.	11
26	(clinical and (trial or study or studies)).ti,ab.	3172554
27	random*.mp. or placebo*.ti,ab,kw. or (double adj1 blind*).ti,ab.	2063240
28	(Rct).ti,ab	45243
29	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).ti,ab.	256465
30	placebo\$.ti,ab.	333413
31	(allocated adj2 random*).ti,ab	44234
32	exp Clinical Trial/	1664871
33	Controlled clinical trial/	463888
34	randomized controlled trial/	680631
35	exp randomization/	92298
36	Single Blind Procedure/ or Double Blind Procedure/ or Crossover Procedure/	271447
37	Multicenter study/ OR Phase 3 clinical trial/ OR Phase 4 clinical trial/	339891
38	Prospective Study/	747031
39	placebo/	373320
40	Case Study/ or (case adj1 (stud* or report)).ti,ab.	675635
41	case report.tw.	473806
42	letter/ or historical article/	1170552
43	(Editorial or Letter or Note or "conference proceedings" or "conference abstract").pt.	6944356
44	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	363633
45	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	21020
46	26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	5691765
47	40 or 41 or 42 or 43	7761485
48	46 not 47	4105196
49	44 and 45 and 48	4664
50	limit 49 to yr="1990 -Current"	4618

表 9-2 Medline 檢索式 (2021 年 9 月 22 日)

Parameter	#	Search terms	Total hits
Disease	1	Diabetes Mellitus/	127323
	2	("typ* 2" or "type* II" or "typ* two").ti,ab.	314624
	3	#1 AND #2	6389
	4	Diabetes Mellitus, Type 2/	151890
	5	"noninsulin* dep*".ti,ab.	1458
	6	"non insulin* dep*".ti,ab.	10975
	7	(t2dm or t2d or niddm or mody or adult onset diabetes).ti,ab.	44926
	8	(("keto* resist*" or "non keto") adj3 diabet*).ti,ab.	32
	9	(("typ* 2" or "typ* II" or "typ* two") adj3 diabet*).ti,ab.	161043
Intervention	10	(tirzepatide or "ly 3298176" or ly3298176).ti,ab.	31
	11	(albiglutide or syncria or gsk716155a or gsk716155 or "gsk 716155a" or "gsk 716155" or albugon or naliglutide or eperzan or tanzeum or (albumin adj3 (GLP1 or "glp 1" or "glucagon like peptide"))).ti,ab.	225
	12	(dulaglutide or trulicity or "ly 2189265" or ly2189265).ti,ab.	466
	13	Exenatide/	2712
	14	(exenatide or bydureon or byetta or "ex4 peptide" or "exendin 4" or "ac 2993" or ac2993 or ly2148568 or ly 2148568).ti,ab.	3645
	15	Liraglutide/	2121
	16	(liraglutide or "nn 2211" or nn2211 or victoza or "nnc 901170" or "nnc901170" or saxenda).ti,ab.	3064
	17	(lixisenatide or zp10a peptide or "aqve 10010" or aqve10010 or "ave 0010" or ave0010 or lyxumia or "zp 10" or zp10 or adlyxin).ti,ab.	456
	18	(semaglutide or ozempic or nn9535 or "nn 9535" or rybelsus).ti,ab.	574
	19	(loxenatide or pex168 or pex 168).ti,ab.	7
Study design	20	(clinical and (trial or study or studies)).ti,ab.	2101794

Parameter	#	Search terms	Total hits
	21	random*.ti,ab. or placebo*.tw. or (double adj1 blind*).ti,ab.	1350169
	22	Rct.ti,ab.	25210
	23	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).ti,ab.	182882
	24	placebo\$.ti,ab.	228580
	25	(allocated adj2 random*).ti,ab.	35340
	26	exp Randomized Controlled Trials as Topic/ or exp Randomized Controlled Trial/ or exp Clinical Trials as Topic/	901183
	27	exp random allocation/	106532
	28	exp double-blind method/	169822
	29	exp single-blind method/	31513
	30	exp Cross-over studies/	52714
	31	(clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt.	1109049
	32	exp placebos/	38926
	33	Case Study/ or (case adj1 (stud* or report)).ti,ab.	2371699
	34	case report.tw.	343799
	35	letter/ or historical article/	1514878
	36	(Editorial or Letter or Note).pt.	1736722
Combinations	37	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	213014
	38	20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32	3778105
	39	33 or 34 or 35 or 36	4225641
	40	38 not 39	3608930
	41	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	7358
	42	37 and 40 and 41	2336
Final	43	limit 42 to yr="1990 -Current"	2306

表 9-3 Cochrane 檢索式 (2021 年 9 月 22 日)

Parameter	#	Search terms	Total hits
Disease	1	Diabetes Mellitus/	10424
	2	("typ* 2" or "type* II" or "typ* two").ti,ab,kw.	49541

Parameter	#	Search terms	Total hits
	3	#1 and #2	4553
	4	Diabetes Mellitus, Type 2/	19356
	5	"noninsulin* dep*".ti,ab,kw.	164
	6	"non insulin* dep*".ti,ab,kw.	17295
	7	(t2dm or t2d or niddm or mody or adult onset diabetes).ti,ab,kw.	11973
	8	((("keto* resist*" or "non keto") adj3 diabet*).ti,ab,kw.	8
	9	((("typ* 2" or "typ* II" or "typ* two") adj3 diabet*).ti,ab,kw.	43043
Intervention	10	(albiglutide or syncria or gsk716155a or gsk716155 or "gsk 716155a" or "gsk 716155" or albugon or naliglutide or eperzan or tanzeum or (albumin adj3 (GLP1 or glp 1 or glucagon like peptide))).ti,ab,kw.	146
	11	(dulaglutide or trulicity or "ly 2189265" or ly2189265).ti,ab,kw.	420
	12	exenatide/	561
	13	(exenatide or bydureon or byetta or "ex4 peptide" or "exendin 4" or "ac 2993" or ac2993 or ly2148568 or ly 2148568).ti,ab,kw.	1319
	14	liraglutide/	740
	15	(liraglutide or "nn 2211" or nn2211 or victoza or "nnc 901170" or "nnc901170" or saxenda).ti,ab,kw.	2096
	16	(lixisenatide or zp10a peptide or "aqve 10010" or aqve10010 or "ave 0010" or ave0010 or lyxumia or "zp 10" or zp10 or adlyxin).ti,ab,kw.	340
	17	(semaglutide or ozempic or nn9535 or "nn 9535" or rybelsus).ti,ab,kw.	581
	18	(loxenatide or pex168 or pex 168).ti,ab,kw.	13
	19	(tirzepatide or "ly 3298176" or ly3298176).ti,ab,kw.	55
Combinations	20	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	49401
	21	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19	4533
	22	20 and 21	3445
Final	23	limit 22 to yr="1990 -Current" [Limit not valid in DARE; records were retained]	3443

表 9-4 Embase 檢索式 (2021 年 10 月 18 日)

Set#	Searched for	Results
S1	MJEMB.EXACT("diabetes mellitus")	299586*
S2	TI,AB("typ* 2" OR "type* II" OR "typ* two")	453796*
S3	S1 AND S2	54741*
S4	MJEMB.EXACT("non insulin dependent diabetes mellitus")	166310*
S5	TI,AB(niddm)	8056*
S6	TI,AB("non insulin* dep*")	12863*
S7	TI,AB("noninsulin* dep*")	1764°
S8	TI,AB("adult onset diabetes")	643°
S9	TI,AB(("keto* resist*" OR "non keto*") NEAR/3 diabet*)	444°
S10	TI,AB(("typ* 2" OR "typ* II" OR "typ* two") Near/3 diabet*)	252224*
S11	TI,AB(t2dm)	43691*
S12	TI,AB(t2d)	23536*
S13	TI,AB(mody)	2359°
S14	S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	297545*
S15	MJEMB.EXACT("tirzepatide")	37°
S16	TI,AB(tirzepatide OR "ly 3298176" OR ly3298176)	60°
S17	MJEMB.EXACT("dulaglutide")	1074°
S18	TI,AB(dulaglutide OR trulicity OR "ly 2189265" OR ly2189265)	984°
S19	MJEMB.EXACT("liraglutide")	5203*
S20	TI,AB(liraglutide OR "nn 2211" OR nn2211 OR victoza OR "nnc 90 1170" OR "nnc90 1170" OR saxenda)	5985*
S21	MJEMB.EXACT("exendin 4")	4924°
S22	TI,AB(exenatide OR bydureon OR byetta OR "ex4 peptide" OR "exendin 4" OR "ac 2993" OR ac2993 OR ly2148568 OR "ly2148568")	6453*
S23	EMB.EXACT("lixisenatide")	1663°
S24	TI,AB(lixisenatide OR zp10a peptide OR "aqve 10010" OR aqve10010 OR "ave 0010" OR ave0010 OR lyxumia OR "zp 10" OR zp10 OR adlyxin)	793°
S25	EMB.EXACT("albiglutide")	1111°
S26	TI,AB(albiglutide OR syncria OR gsk716155a OR gsk716155 OR "gsk 716155a" OR "gsk 716155" OR albugon OR naliglutide OR eperzan OR tanzeum)	360°
S27	TI,AB(albumin NEAR/3 (GLP1 OR "GLP 1"))	32°
S28	TI,AB(albumin NEAR/3 "glucagon like peptide")	7°
S29	EMB.EXACT("semaglutide")	1849°
S30	TI,AB(semaglutide OR ozempic OR nn9535 OR "nn 9535" OR rybelsus)	1026°

Set#	Searched for	Results
S31	TI,AB(loxenatide OR PEX168 OR "PEX 168")	11°
S32	S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31	15666*
S33	TI,AB(clinical AND (trial or study or studies))	3305446*
S34	TI,AB(random*) OR TI,AB,IF(placebo*) OR TI,AB(double NEAR/1 blind*)	1882521*
S35	TI,AB("RCT")	44535*
S36	TI,AB((singl* OR doubl* OR treb* or tripl*) NEAR/1 (blind[*3] OR mask[*3]))	263717*
S37	TI,AB(placebo[*1])	338083*
S38	TI,AB(random* NEAR/2 allocated)	44802*
S39	EMB.EXACT.EXPLODE("Clinical trial")	1832053*
S40	EMB.EXACT("Controlled clinical trial")	535313*
S41	EMB.EXACT("Randomized controlled trial")	725689*
S42	EMB.EXACT.EXPLODE("Randomization")	104391*
S43	EMB.EXACT("Single blind procedure")	49072*
S44	EMB.EXACT("Double blind procedure")	195281*
S45	EMB.EXACT("Crossover procedure")	73150*
S46	EMB.EXACT("Placebo")	416121*
S47	EMB.EXACT("Multicenter study" OR "Phase 3 clinical trial" OR "Phase 4 clinical trial")	368984*
S48	EMB.EXACT("Prospective study")	752395*
S49	S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44 OR S45 OR S46 OR S47 OR S48	5851458*
S50	TI,AB(case NEAR/1 (stud* OR report))	1111900*
S51	EMB.EXACT("Case study")	137917*
S52	EMB.EXACT("Abstract report" OR "Letter")	1216176*
S53	RTYPE("Case reports")	0°
S54	RTYPE("Letter")	1198114*
S55	RTYPE("Historical article")	0°
S56	PSTYPE("Conference proceedings")	4327°
S57	RTYPE("Conference abstract")	4228866*
S58	RTYPE("Editorial")	708190*
S59	RTYPE("Note")	870212*
S60	S50 OR S51 OR S52 OR S53 OR S54 OR S55 OR S56 OR S57 OR S58 OR S59	8050237*
S61	S49 NOT S60	4177196*
S62	S14 AND S32 AND S61	3370°
S63	S62 AND PD(>20210921)	119°

* Duplicates are removed from the search but included in the result count.

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

表 9-5 MEDLINE 檢索式 (2021 年 10 月 18 日)

Set#	Searched for	Results
S1	MESH.EXACT("diabetes mellitus")	124983*
S2	TI,AB("typ* 2" OR "type* II" OR "typ* two")	315661*
S3	S1 AND S2	6292*
S4	MESH.EXACT("Diabetes Mellitus, Type 2")	147152*
S5	TI,AB(niddm)	6944*
S6	TI,AB("non insulin* dep*")	10972*
S7	TI,AB("noninsulin* dep*")	1453°
S8	TI,AB("adult onset diabetes")	465°
S9	TI,AB(("keto* resist*" OR "non keto*") NEAR/3 diabet*)	301°
S10	TI,AB(("typ* 2" OR "typ* II" OR "typ* two") Near/3 diabet*)	162446*
S11	TI,AB(t2dm)	24908*
S12	TI,AB(t2d)	12394*
S13	TI,AB(mody)	1356°
S14	S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	213510*
S15	TI,AB(tirzepatide OR "ly 3298176" OR ly3298176)	34°
S16	TI,AB(dulaglutide OR trulicity OR "ly 2189265" OR ly2189265)	464°
S17	MESH.EXACT("liraglutide")	2003°
S18	TI,AB(liraglutide OR "nn 2211" OR nn2211 OR victoza OR "nnc 90 1170" OR "nnc90 1170" OR saxenda)	3030°
S19	MESH.EXACT("exenatide")	2627°
S20	TI,AB(exenatide OR bydureon OR byetta OR "ex4 peptide" OR "exendin 4" OR "ac 2993" OR ac2993 OR ly2148568 OR "ly2148568")	3605°
S21	TI,AB(lixisenatide OR zp10a peptide OR "aqve 10010" OR aqve10010 OR "ave 0010" OR ave0010 OR lyxumia OR "zp 10" OR zp10 OR adlyxin)	451°
S22	TI,AB(albiglutide OR syncria OR gsk716155a OR gsk716155 OR "gsk 716155a" OR "gsk 716155" OR albugon OR naliglutide OR eperzan OR tanzeum)	205°
S23	TI,AB(albumin NEAR/3 (GLP1 OR "GLP 1"))	22°
S24	TI,AB(albumin NEAR/3 "glucagon like peptide")	5°
S25	TI,AB(semaglutide OR ozempic OR nn9535 OR "nn 9535" OR rybelsus)	573°
S26	TI,AB(loxenatide OR PEX168 OR "PEX 168")	7°
S27	S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26	7353*
S28	TI,AB(clinical AND (trial or study or studies))	2146703*
S29	TI,AB(random*) OR TI,AB,IF(placebo*) OR TI,AB(double NEAR/1 blind*)	1362997*

Set#	Searched for	Results
S30	TI,AB("RCT")	25524*
S31	TI,AB((singl* OR doubl* OR treb* or tripl*) NEAR/1 (blind[*3] OR mask[*3]))	184416*
S32	TI,AB(placebo[*1])	229028*
S33	TI,AB(random* NEAR/2 allocated)	36099*
S34	MESH.EXACT.EXPLODE("Randomized Controlled Trials as Topic" OR "Randomized Controlled Trial") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Clinical Trials as Topic")	364902*
S35	MESH.EXACT.EXPLODE("Random Allocation")	106031*
S36	MESH.EXACT.EXPLODE("Double-Blind Method")	167644*
S37	MESH.EXACT.EXPLODE("Single-Blind Method")	31012*
S38	MESH.EXACT.EXPLODE("Placebos")	38666*
S39	MESH.EXACT.EXPLODE("Cross-Over Studies")	51712*
S40	RTYPE("Clinical trial, phase i")	22460*
S41	RTYPE("Clinical trial, phase ii")	36010*
S42	RTYPE("Clinical trial, phase iii")	19217*
S43	RTYPE("Clinical trial, phase iv")	2206°
S44	RTYPE("Controlled clinical trial")	94462*
S45	RTYPE("Randomized controlled trial")	548620*
S46	RTYPE("Multicenter study")	305759*
S47	RTYPE("Clinical trial")	618387*
S48	S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44 OR S45 OR S46 OR S47	3789816*
S49	TI,AB(case NEAR/1 (stud* OR report))	800977*
S50	RTYPE("Case reports")	2217356*
S51	RTYPE("Letter")	1154098*
S52	RTYPE("Historical article")	365931*
S53	RTYPE("Editorial")	582938*
S54	RTYPE("Note")	0°
S55	S49 OR S50 OR S51 OR S52 OR S53 OR S54	4417766*
S56	S48 NOT S55	3563019*
S57	S14 AND S27 AND S56	2406°
S58	S57 AND PD(>20210921)	52°

* Duplicates are removed from the search but included in the result count.

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

表 9-6 Cochrane 檢索式 (2021 年 10 月 18 日)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] this term only	10176
#2	(typ* 2 OR type* II OR typ* two):ti,ab,kw	170271
#3	#1 AND #2	6366

ID	Search	Hits
#4	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] this term only	18903
#5	(niddm):ti,ab,kw	1080
#6	(non insulin* dep*):ti,ab,kw	20023
#7	(noninsulin* dep*):ti,ab,kw	2305
#8	(adult onset diabetes):ti,ab,kw	1621
#9	((keto* resist* OR non keto*) NEAR/3 diabet*):ti,ab,kw	22923
#10	((typ* 2 OR typ* II OR typ* two) Near/3 diabet*)	55849
#11	(t2dm):ti,ab,kw	6888
#12	(t2d):ti,ab,kw	3507
#13	(mody):ti,ab,kw	25
#14	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	62300
#15	(tirzepatide OR "ly 3298176" OR ly3298176):ti,ab,kw	59
#16	(dulaglutide OR trulicity OR "ly 2189265" OR ly2189265):ti,ab,kw	428
#17	MeSH descriptor: [Liraglutide] this term only	742
#18	(liraglutide OR "nn 2211" OR nn2211 OR victoza OR "nnc 90 1170" OR "nnc90 1170" OR saxenda):ti,ab,kw	2048
#19	MeSH descriptor: [Exenatide] this term only	566
#20	(exenatide OR bydureon OR byetta OR "ex4 peptide" OR "exendin 4" OR "ac 2993" OR ac2993 OR ly2148568 OR "ly2148568"):ti,ab,kw	1308
#21	(lixisenatide OR zp10a peptide OR "aqve 10010" OR aqve10010 OR "ave 0010" OR ave0010 OR lyxumia OR "zp 10" OR zp10 OR adlyxin):ti,ab,kw	328
#22	(albiglutide OR syncria OR gsk716155a OR gsk716155 OR "gsk 716155a" OR "gsk 716155" OR albugon OR naliglutide OR eperzan OR tanzeum):ti,ab,kw	134
#23	(albumin NEAR/3 (GLP1 OR "GLP 1")):ti,ab,kw	4
#24	(albumin NEAR/3 "glucagon like peptide"):ti,ab,kw	4
#25	(semaglutide OR ozempic OR nn9535 OR "nn 9535" OR rybelsus):ti,ab,kw	577
#26	(loxenatide OR PEX168 OR "PEX 168"):ti,ab,kw	12
#27	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	4370
#28	#14 AND #27 with Cochrane Library publication date Between Sep 2021 and Oct 2021	21

表 9-7 Embase 檢索式 (2022 年 6 月 21 日)

#	Search terms	Total hits
S1	MJEMB.EXACT("diabetes mellitus")	307794*
S2	TI,AB("typ* 2" OR "type* II" OR "typ* two")	474130*
S3	S1 AND S2	56586*
S4	MJEMB.EXACT("non insulin dependent diabetes mellitus")	174170*

#	Search terms	Total hits
S5	TI,AB(niddm)	8077*
S6	TI,AB("non insulin* dep*")	12940*
S7	TI,AB("noninsulin* dep*")	1774°
S8	TI,AB("adult onset diabetes")	654°
S9	TI,AB(("keto* resist*" OR "non keto*") NEAR/3 diabet*)	448°
S10	TI,AB(("typ* 2" OR "typ* II" OR "typ* two") Near/3 diabet*)	265526*
S11	TI,AB(t2dm)	47192*
S12	TI,AB(t2d)	25543*
S13	TI,AB(mody)	2499°
S14	S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	312162*
S15	MJEMB.EXACT("tirzepatide")	77°
S16	TI,AB(tirzepatide OR "ly 3298176" OR ly3298176)	128°
S17	MJEMB.EXACT("dulaglutide")	1204°
S18	TI,AB(dulaglutide OR trulicity OR "ly 2189265" OR ly2189265)	1067°
S19	MJEMB.EXACT("liraglutide")	5613*
S20	TI,AB(liraglutide OR "nn 2211" OR nn2211 OR victoza OR "nnc 90 1170" OR "nnc90 1170" OR saxenda)	6307*
S21	MJEMB.EXACT("exendin 4")	5155*
S22	TI,AB(exenatide OR bydureon OR byetta OR "ex4 peptide" OR "exendin 4" OR "ac 2993" OR ac2993 OR ly2148568 OR "ly2148568")	6630*
S23	EMB.EXACT("lixisenatide")	1795°
S24	TI,AB(lixisenatide OR zp10a peptide OR "aqve 10010" OR aqve10010 OR "ave 0010" OR ave0010 OR lyxumia OR "zp 10" OR zp10 OR adlyxin)	823°
S25	EMB.EXACT("albiglutide")	1190°
S26	TI,AB(albiglutide OR syncria OR gsk716155a OR gsk716155 OR "gsk 716155a" OR "gsk 716155" OR albugon OR naliglutide OR eperzan OR tanzeum)	368°
S27	TI,AB(albumin NEAR/3 (GLP1 OR "GLP 1"))	34°
S28	TI,AB(albumin NEAR/3 "glucagon like peptide")	7°
S29	EMB.EXACT("semaglutide")	2291°
S30	TI,AB(semaglutide OR ozempic OR nn9535 OR "nn 9535" OR rybelsus)	1295°
S31	TI,AB(loxenatide OR PEX168 OR "PEX 168")	15°
S32	S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31	16789*
S33	TI,AB(clinical AND (trial or study or studies))	3488248*

#	Search terms	Total hits
S34	TI,AB(random*) OR TI,AB,IF(placebo*) OR TI,AB(double NEAR/1 blind*)	1970220*
S35	TI,AB("RCT")	47869*
S36	TI,AB((singl* OR doubl* OR treb* or tripl*) NEAR/1 (blind[*3] OR mask[*3]))	272066*
S37	TI,AB(placebo[*1])	349426*
S38	TI,AB(random* NEAR/2 allocated)	47006*
S39	EMB.EXACT.EXPLODE("Clinical trial")	1896275*
S40	EMB.EXACT("Controlled clinical trial")	536631*
S41	EMB.EXACT("Randomized controlled trial")	758545*
S42	EMB.EXACT.EXPLODE("Randomization")	106296*
S43	EMB.EXACT("Single blind procedure")	51429*
S44	EMB.EXACT("Double blind procedure")	202407*
S45	EMB.EXACT("Crossover procedure")	75380*
S46	EMB.EXACT("Placebo")	426946*
S47	EMB.EXACT("Multicenter study" OR "Phase 3 clinical trial" OR "Phase 4 clinical trial")	394803*
S48	EMB.EXACT("Prospective study")	805715*
S49	S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44 OR S45 OR S46 OR S47 OR S48	6138320*
S50	TI,AB(case NEAR/1 (stud* OR report))	1163052*
S51	EMB.EXACT("Case study")	141769*
S52	EMB.EXACT("Abstract report" OR "Letter")	1245961*
S53	RTYPE("Case reports")	0°
S54	RTYPE("Letter")	1232501*
S55	RTYPE("Historical article")	0°
S56	PSTYPE("Conference proceedings")	4328°
S57	RTYPE("Conference abstract")	4436777*
S58	RTYPE("Editorial")	732678*
S59	RTYPE("Note")	899235*
S60	S50 OR S51 OR S52 OR S53 OR S54 OR S55 OR S56 OR S57 OR S58 OR S59	8385508*
S61	S49 NOT S60	4372667*
S62	S14 AND S32 AND S61	3641°
S63	S62 AND PD(>20211018)	345°

* Duplicates are removed from the search but included in the result count.

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

表 9-8 MEDLINE 檢索式 (2022 年 6 月 21 日)

#	Searched terms	Total hits
S1	MESH.EXACT("diabetes mellitus")	131071*
S2	TI,AB("typ* 2" OR "type* II" OR "typ* two")	330149*
S3	S1 AND S2	6520*
S4	MESH.EXACT("Diabetes Mellitus, Type 2")	158395*
S5	TI,AB(niddm)	6954*
S6	TI,AB("non insulin* dep*")	11006*
S7	TI,AB("noninsulin* dep*")	1457°
S8	TI,AB("adult onset diabetes")	471°
S9	TI,AB(("keto* resist*" OR "non keto*") NEAR/3 diabet*)	306°
S10	TI,AB(("typ* 2" OR "typ* II" OR "typ* two") Near/3 diabet*)	171934*
S11	TI,AB(t2dm)	27513*
S12	TI,AB(t2d)	13854*
S13	TI,AB(mody)	1423°
S14	S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	224767*
S15	TI,AB(tirzepatide OR "ly 3298176" OR ly3298176)	77°
S16	TI,AB(dulaglutide OR trulicity OR "ly 2189265" OR ly2189265)	523°
S17	MESH.EXACT("liraglutide")	2224°
S18	TI,AB(liraglutide OR "nn 2211" OR nn2211 OR victoza OR "nnc 90 1170" OR "nnc90 1170" OR saxenda)	3241°
S19	MESH.EXACT("exenatide")	2775°
S20	TI,AB(exenatide OR bydureon OR byetta OR "ex4 peptide" OR "exendin 4" OR "ac 2993" OR ac2993 OR ly2148568 OR "ly2148568")	3741°
S21	TI,AB(lixisenatide OR zp10a peptide OR "aqve 10010" OR aqve10010 OR "ave 0010" OR ave0010 OR lyxumia OR "zp 10" OR zp10 OR adlyxin)	475°
S22	TI,AB(albiglutide OR syncria OR gsk716155a OR gsk716155 OR "gsk 716155a" OR "gsk 716155" OR albugon OR naliglutide OR eperzan OR tanzeum)	213°
S23	TI,AB(albumin NEAR/3 (GLP1 OR "GLP 1"))	25°
S24	TI,AB(albumin NEAR/3 "glucagon like peptide")	5°
S25	TI,AB(semaglutide OR ozempic OR nn9535 OR "nn 9535" OR rybelsus)	743°
S26	TI,AB(loxenatide OR PEX168 OR "PEX 168")	11°
S27	S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26	7892*
S28	TI,AB(clinical AND (trial or study or studies))	2275044*
S29	TI,AB(random*) OR TI,AB,IF(placebo*) OR TI,AB(double NEAR/1 blind*)	1430023*

#	Searched terms	Total hits
S30	TI,AB("RCT")	27809*
S31	TI,AB((singl* OR doubl* OR treb* or tripl*) NEAR/1 (blind[*3] OR mask[*3]))	190124*
S32	TI,AB(placebo[*1])	236107*
S33	TI,AB(random* NEAR/2 allocated)	37956*
S34	MESH.EXACT.EXPLODE("Randomized Controlled Trials as Topic" OR "Randomized Controlled Trial") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Clinical Trials as Topic")	374663*
S35	MESH.EXACT.EXPLODE("Random Allocation")	106854*
S36	MESH.EXACT.EXPLODE("Double-Blind Method")	172072*
S37	MESH.EXACT.EXPLODE("Single-Blind Method")	31985*
S38	MESH.EXACT.EXPLODE("Placebos")	39252*
S39	MESH.EXACT.EXPLODE("Cross-Over Studies")	53617*
S40	RTYPE("Clinical trial, phase i")	23915*
S41	RTYPE("Clinical trial, phase ii")	38138*
S42	RTYPE("Clinical trial, phase iii")	20633*
S43	RTYPE("Clinical trial, phase iv")	2336°
S44	RTYPE("Controlled clinical trial")	94904*
S45	RTYPE("Randomized controlled trial")	574153*
S46	RTYPE("Multicenter study")	322341*
S47	RTYPE("Clinical trial")	629366*
S48	S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44 OR S45 OR S46 OR S47	3977583*
S49	TI,AB(case NEAR/1 (stud* OR report))	841210*
S50	RTYPE("Case reports")	2274880*
S51	RTYPE("Letter")	1183659*
S52	RTYPE("Historical article")	368443*
S53	RTYPE("Editorial")	608271*
S54	RTYPE("Note")	0°
S55	S49 OR S50 OR S51 OR S52 OR S53 OR S54	4543214*
S56	S48 NOT S55	3740417*
S57	S14 AND S27 AND S56	2582°
S58	S57 AND PD(>20211018)	216°

* Duplicates are removed from the search but included in the result count.

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

表 9-9 Cochrane 檢索式 (2022 年 6 月 21 日)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] this term only	10625
#2	(typ* 2 OR type* II OR typ* two):ti,ab,kw	176906
#3	#1 AND #2	6579
#4	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] this term only	19975
#5	(niddm):ti,ab,kw	1113
#6	(non insulin* dep*):ti,ab,kw	20483
#7	(noninsulin* dep*):ti,ab,kw	2335
#8	(adult onset diabetes):ti,ab,kw	1679
#9	((keto* resist* OR non keto*) NEAR/3 diabet*):ti,ab,kw	23484
#10	((typ* 2 OR typ* II OR typ* two) Near/3 diabet*)	57579
#11	(t2dm):ti,ab,kw	7175
#12	(t2d):ti,ab,kw	3792
#13	(mody):ti,ab,kw	25
#14	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	64357
#15	(tirzepatide OR "ly 3298176" OR ly3298176):ti,ab,kw	76
#16	(dulaglutide OR trulicity OR "ly 2189265" OR ly2189265):ti,ab,kw	455
#17	MeSH descriptor: [Liraglutide] this term only	795
#18	(liraglutide OR "nn 2211" OR nn2211 OR victoza OR "nnc 90 1170" OR "nnc90 1170" OR saxenda):ti,ab,kw	2095
#19	MeSH descriptor: [Exenatide] this term only	585
#20	(exenatide OR bydureon OR byetta OR "ex4 peptide" OR "exendin 4" OR "ac 2993" OR ac2993 OR ly2148568 OR "ly2148568"):ti,ab,kw	1319
#21	(lixisenatide OR zp10a peptide OR "aqve 10010" OR aqve10010 OR "ave 0010" OR ave0010 OR lyxumia OR "zp 10" OR zp10 OR adlyxin):ti,ab,kw	335
#22	(albiglutide OR syncria OR gsk716155a OR gsk716155 OR "gsk 716155a" OR "gsk 716155" OR albugon OR naliglutide OR eperzan OR tanzeum):ti,ab,kw	140
#23	(albumin NEAR/3 (GLP1 OR "GLP 1")):ti,ab,kw	4
#24	(albumin NEAR/3 "glucagon like peptide"):ti,ab,kw	4
#25	(semaglutide OR ozempic OR nn9535 OR "nn 9535" OR rybelsus):ti,ab,kw	692
#26	(loxenatide OR PEX168 OR "PEX 168"):ti,ab,kw	14
#27	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	4570
#28	#14 AND #27 with Cochrane Library publication date Between Oct 2021 and Jun 2022	234

表 9-10 Embase 檢索式 (2023 年 1 月 31 日)

#	Search terms	Total hits
S1	MJEMB.EXACT("diabetes mellitus")	307541*
S2	TI,AB("typ* 2" OR "type* II" OR "typ* two")	492951*
S3	S1 AND S2	57522*
S4	MJEMB.EXACT("non insulin dependent diabetes mellitus")	176028*
S5	TI,AB(niddm)	8089*
S6	TI,AB("non insulin* dep*")	13004*
S7	TI,AB("noninsulin* dep*")	1781°
S8	TI,AB("adult onset diabetes")	672°
S9	TI,AB(("keto* resist*" OR "non keto*") NEAR/3 diabet*)	450°
S10	TI,AB(("typ* 2" OR "typ* II" OR "typ* two") Near/3 diabet*)	278080*
S11	TI,AB(t2dm)	50643*
S12	TI,AB(t2d)	27781*
S13	TI,AB(mody)	2647°
S14	S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	322929*
S15	MJEMB.EXACT("tirzepatide")	167°
S16	TI,AB(tirzepatide OR "ly 3298176" OR ly3298176)	262°
S17	MJEMB.EXACT("dulaglutide")	795°
S18	TI,AB(dulaglutide OR trulicity OR "ly 2189265" OR ly2189265)	1171°
S19	MJEMB.EXACT("liraglutide")	4166°
S20	TI,AB(liraglutide OR "nn 2211" OR nn2211 OR victoza OR "nnc 90 1170" OR "nnc90 1170" OR saxenda)	6651*
S21	MJEMB.EXACT("exendin 4")	4065°
S22	TI,AB(exenatide OR bydureon OR byetta OR "ex4 peptide" OR "exendin 4" OR "ac 2993" OR ac2993 OR ly2148568 OR "ly2148568")	6778*
S23	EMB.EXACT("lixisenatide")	1948°
S24	TI,AB(lixisenatide OR zp10a peptide OR "aqve 10010" OR aqve10010 OR "ave 0010" OR ave0010 OR lyxumia OR "zp 10" OR zp10 OR adlyxin)	858°
S25	EMB.EXACT("albiglutide")	1298°
S26	TI,AB(albiglutide OR syncria OR gsk716155a OR gsk716155 OR "gsk 716155a" OR "gsk 716155" OR albugon OR naliglutide OR eperzan OR tanzeum)	375°
S27	TI,AB(albumin NEAR/3 (GLP1 OR "GLP 1"))	35°
S28	TI,AB(albumin NEAR/3 "glucagon like peptide")	7°
S29	EMB.EXACT("semaglutide")	2943°
S30	TI,AB(semaglutide OR ozempic OR nn9535 OR "nn 9535" OR rybelsus)	1635°

#	Search terms	Total hits
S31	TI,AB(loxenatide OR PEX168 OR "PEX 168")	19°
S32	S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31	17159*
S33	TI,AB(clinical AND (trial or study or studies))	3672963*
S34	TI,AB(random*) OR TI,AB,IF(placebo*) OR TI,AB(double NEAR/1 blind*)	2056522*
S35	TI,AB("RCT")	51352*
S36	TI,AB((singl* OR doubl* OR treb* or tripl*) NEAR/1 (blind[*3] OR mask[*3]))	280552*
S37	TI,AB(placebo[*1])	360773*
S38	TI,AB(random* NEAR/2 allocated)	49162*
S39	EMB.EXACT.EXPLODE("Clinical trial")	1960154*
S40	EMB.EXACT("Controlled clinical trial")	537677*
S41	EMB.EXACT("Randomized controlled trial")	791903*
S42	EMB.EXACT.EXPLODE("Randomization")	108016*
S43	EMB.EXACT("Single blind procedure")	53915*
S44	EMB.EXACT("Double blind procedure")	209544*
S45	EMB.EXACT("Crossover procedure")	77424*
S46	EMB.EXACT("Placebo")	437974*
S47	EMB.EXACT("Multicenter study" OR "Phase 3 clinical trial" OR "Phase 4 clinical trial")	421261*
S48	EMB.EXACT("Prospective study")	858769*
S49	S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44 OR S45 OR S46 OR S47 OR S48	6423790*
S50	TI,AB(case NEAR/1 (stud* OR report))	1213466*
S51	EMB.EXACT("Case study")	146751*
S52	EMB.EXACT("Abstract report" OR "Letter")	1270811*
S53	RTYPE("Case reports")	0°
S54	RTYPE("Letter")	1259285*
S55	RTYPE("Historical article")	0°
S56	PSTYPE("Conference proceedings")	4328°
S57	RTYPE("Conference abstract")	4687723*
S58	RTYPE("Editorial")	754080*
S59	RTYPE("Note")	926551*
S60	S50 OR S51 OR S52 OR S53 OR S54 OR S55 OR S56 OR S57 OR S58 OR S59	8747208*
S61	S49 NOT S60	4548907*
S62	S14 AND S32 AND S61	3610°

#	Search terms	Total hits
S63	S62 AND PD(>20220621)	294°

* Duplicates are removed from the search but included in the result count.

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

表 9-11 MEDLINE 検索式 (2023 年 1 月 31 日)

#	Searched terms	Total hits
S1	MESH.EXACT("diabetes mellitus")	135451*
S2	TI,AB("typ* 2" OR "type* II" OR "typ* two")	343296*
S3	S1 AND S2	6629*
S4	MESH.EXACT("Diabetes Mellitus, Type 2")	165567*
S5	TI,AB(niddm)	6955*
S6	TI,AB("non insulin* dep*")	11025*
S7	TI,AB("noninsulin* dep*")	1461°
S8	TI,AB("adult onset diabetes")	478°
S9	TI,AB(("keto* resist*" OR "non keto*") NEAR/3 diabet*)	308°
S10	TI,AB(("typ* 2" OR "typ* II" OR "typ* two") Near/3 diabet*)	180565*
S11	TI,AB(t2dm)	30072*
S12	TI,AB(t2d)	15283*
S13	TI,AB(mody)	1489°
S14	S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	234534*
S15	TI,AB(tirzepatide OR "ly 3298176" OR ly3298176)	150°
S16	TI,AB(dulaglutide OR trulicity OR "ly 2189265" OR ly2189265)	582°
S17	MESH.EXACT("liraglutide")	2368°
S18	TI,AB(liraglutide OR "nn 2211" OR nn2211 OR victoza OR "nnc 90 1170" OR "nnc90 1170" OR saxenda)	3446°
S19	MESH.EXACT("exenatide")	2828°
S20	TI,AB(exenatide OR bydureon OR byetta OR "ex4 peptide" OR "exendin 4" OR "ac 2993" OR ac2993 OR ly2148568 OR "ly2148568")	3846°
S21	TI,AB(lixisenatide OR zp10a peptide OR "aqve 10010" OR aqve10010 OR "ave 0010" OR ave0010 OR lyxumia OR "zp 10" OR zp10 OR adlyxin)	497°
S22	TI,AB(albiglutide OR syncria OR gsk716155a OR gsk716155 OR "gsk 716155a" OR "gsk 716155" OR albugon OR naliglutide OR eperzan OR tanzeum)	218°
S23	TI,AB(albumin NEAR/3 (GLP1 OR "GLP 1"))	25°
S24	TI,AB(albumin NEAR/3 "glucagon like peptide")	5°

#	Searched terms	Total hits
S25	TI,AB(semaglutide OR ozempic OR nn9535 OR "nn 9535" OR rybelsus)	913°
S26	TI,AB(loxenatide OR PEX168 OR "PEX 168")	15°
S27	S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26	8415*
S28	TI,AB(clinical AND (trial or study or studies))	2394500*
S29	TI,AB(random*) OR TI,AB,IF(placebo*) OR TI,AB(double NEAR/1 blind*)	1492010*
S30	TI,AB("RCT")	29902*
S31	TI,AB((singl* OR doubl* OR treb* or tripl*) NEAR/1 (blind[*3] OR mask[*3]))	195279*
S32	TI,AB(placebo[*1])	242403*
S33	TI,AB(random* NEAR/2 allocated)	39674*
S34	MESH.EXACT.EXPLODE("Randomized Controlled Trials as Topic" OR "Randomized Controlled Trial") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Clinical Trials as Topic")	379972*
S35	MESH.EXACT.EXPLODE("Random Allocation")	106901*
S36	MESH.EXACT.EXPLODE("Double-Blind Method")	174106*
S37	MESH.EXACT.EXPLODE("Single-Blind Method")	32438*
S38	MESH.EXACT.EXPLODE("Placebos")	39393*
S39	MESH.EXACT.EXPLODE("Cross-Over Studies")	54604*
S40	RTYPE("Clinical trial, phase i")	24534*
S41	RTYPE("Clinical trial, phase ii")	39145*
S42	RTYPE("Clinical trial, phase iii")	21299*
S43	RTYPE("Clinical trial, phase iv")	2380°
S44	RTYPE("Controlled clinical trial")	95166*
S45	RTYPE("Randomized controlled trial")	589971*
S46	RTYPE("Multicenter study")	329851*
S47	RTYPE("Clinical trial")	634947*
S48	S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44 OR S45 OR S46 OR S47	4144792*
S49	TI,AB(case NEAR/1 (stud* OR report))	879408*
S50	RTYPE("Case reports")	2315619*
S51	RTYPE("Letter")	1205564*
S52	RTYPE("Historical article")	369014*
S53	RTYPE("Editorial")	634353*
S54	RTYPE("Note")	0°
S55	S49 OR S50 OR S51 OR S52 OR S53 OR S54	4647332*
S56	S48 NOT S55	3899351*

#	Searched terms	Total hits
S57	S14 AND S27 AND S56	2747°
S58	S57 AND PD(>20220621)	202°

* Duplicates are removed from the search but included in the result count.

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

表 9-12 Cochrane 檢索式 (2023 年 1 月 31 日)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] this term only	11577
#2	(typ* 2 OR type* II OR typ* two):ti,ab,kw	187730
#3	#1 AND #2	6885
#4	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] this term only	22628
#5	(niddm):ti,ab,kw	1123
#6	(non insulin* dep*):ti,ab,kw	21583
#7	(noninsulin* dep*):ti,ab,kw	2371
#8	(adult onset diabetes):ti,ab,kw	1797
#9	((keto* resist* OR non keto*) NEAR/3 diabet*):ti,ab,kw	24740
#10	((typ* 2 OR typ* II OR typ* two) Near/3 diabet*)	61346
#11	(t2dm):ti,ab,kw	7623
#12	(t2d):ti,ab,kw	4179
#13	(mody):ti,ab,kw	33
#14	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	68227
#15	(tirzepatide OR "ly 3298176" OR ly3298176):ti,ab,kw	131
#16	(dulaglutide OR trulicity OR "ly 2189265" OR ly2189265):ti,ab,kw	497
#17	MeSH descriptor: [Liraglutide] this term only	893
#18	(liraglutide OR "nn 2211" OR nn2211 OR victoza OR "nnc 90 1170" OR "nnc90 1170" OR saxenda):ti,ab,kw	2189
#19	MeSH descriptor: [Exenatide] this term only	620
#20	(exenatide OR bydureon OR byetta OR "ex4 peptide" OR "exendin 4" OR "ac 2993" OR ac2993 OR ly2148568 OR "ly2148568"):ti,ab,kw	1347
#21	(lixisenatide OR zp10a peptide OR "aqve 10010" OR aqve10010 OR "ave 0010" OR ave0010 OR lyxumia OR "zp 10" OR zp10 OR adlyxin):ti,ab,kw	351
#22	(albiglutide OR syncria OR gsk716155a OR gsk716155 OR "gsk 716155a" OR "gsk 716155" OR albugon OR naliglutide OR eperzan OR tanzeum):ti,ab,kw	142
#23	(albumin NEAR/3 (GLP1 OR "GLP 1")):ti,ab,kw	4
#24	(albumin NEAR/3 "glucagon like peptide"):ti,ab,kw	4
#25	(semaglutide OR ozempic OR nn9535 OR "nn 9535" OR rybelsus):ti,ab,kw	820
#26	(loxenatide OR PEX168 OR "PEX 168"):ti,ab,kw	20

ID	Search	Hits
#27	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	4891
#28	#14 AND #27 with Cochrane Library publication date Between Jun 2022 and Jan 2023	236

表 9-13 Embase 檢索式 (2023 年 7 月 14 日)

#	Search terms	Total hits
S1	MJEMB.EXACT("diabetes mellitus")	312222*
S2	TI,AB("typ* 2" OR "type* II" OR "typ* two")	508668*
S3	S1 AND S2	58343*
S4	MJEMB.EXACT("non insulin dependent diabetes mellitus")	182342*
S5	TI,AB(niddm)	8103*
S6	TI,AB("non insulin* dep*")	13051*
S7	TI,AB("noninsulin* dep*")	1790°
S8	TI,AB("adult onset diabetes")	685°
S9	TI,AB(("keto* resist*" OR "non keto*") NEAR/3 diabet*)	451°
S10	TI,AB(("typ* 2" OR "typ* II" OR "typ* two") Near/3 diabet*)	288767*
S11	TI,AB(t2dm)	53484*
S12	TI,AB(t2d)	29677*
S13	TI,AB(mody)	2733°
S14	S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	334416*
S15	MJEMB.EXACT("tirzepatide")	259°
S16	TI,AB(tirzepatide OR "ly 3298176" OR ly3298176)	384°
S17	MJEMB.EXACT("dulaglutide")	849°
S18	TI,AB(dulaglutide OR trulicity OR "ly 2189265" OR ly2189265)	1277°
S19	MJEMB.EXACT("liraglutide")	4362°
S20	TI,AB(liraglutide OR "nn 2211" OR nn2211 OR victoza OR "nnc 90 1170" OR "nnc90 1170" OR saxenda)	6994*
S21	MJEMB.EXACT("exendin 4")	4137°
S22	TI,AB(exenatide OR bydureon OR byetta OR "ex4 peptide" OR "exendin 4" OR "ac 2993" OR ac2993 OR ly2148568 OR "ly2148568")	6938*
S23	EMB.EXACT("lixisenatide")	2050°
S24	TI,AB(lixisenatide OR zp10a peptide OR "aqve 10010" OR aqve10010 OR "ave 0010" OR ave0010 OR lyxumia OR "zp 10" OR zp10 OR adlyxin)	897°
S25	EMB.EXACT("albiglutide")	1357°

#	Search terms	Total hits
S26	TI,AB(albiglutide OR syncria OR gsk716155a OR gsk716155 OR "gsk 716155a" OR "gsk 716155" OR albugon OR naliglutide OR eperzan OR tanzeum)	383°
S27	TI,AB(albumin NEAR/3 (GLP1 OR "GLP 1"))	36°
S28	TI,AB(albumin NEAR/3 "glucagon like peptide")	8°
S29	EMB.EXACT("semaglutide")	3515°
S30	TI,AB(semaglutide OR ozempic OR nn9535 OR "nn 9535" OR rybelsus)	1980°
S31	TI,AB(loxenatide OR PEX168 OR "PEX 168")	28°
S32	S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30 OR S31	18332*
S33	TI,AB(clinical AND (trial or study or studies))	3803856*
S34	TI,AB(random*) OR TI,AB,IF(placebo*) OR TI,AB(double NEAR/1 blind*)	2119798*
S35	TI,AB("RCT")	53772*
S36	TI,AB((singl* OR doubl* OR treb* or tripl*) NEAR/1 (blind[*3] OR mask[*3]))	286470*
S37	TI,AB(placebo[*1])	368857*
S38	TI,AB(random* NEAR/2 allocated)	50634*
S39	EMB.EXACT.EXPLODE("Clinical trial")	2005348*
S40	EMB.EXACT("Controlled clinical trial")	538460*
S41	EMB.EXACT("Randomized controlled trial")	815854*
S42	EMB.EXACT.EXPLODE("Randomization")	109584*
S43	EMB.EXACT("Single blind procedure")	55767*
S44	EMB.EXACT("Double blind procedure")	214562*
S45	EMB.EXACT("Crossover procedure")	79121*
S46	EMB.EXACT("Placebo")	446154*
S47	EMB.EXACT("Multicenter study" OR "Phase 3 clinical trial" OR "Phase 4 clinical trial")	439686*
S48	EMB.EXACT("Prospective study")	895716*
S49	S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44 OR S45 OR S46 OR S47 OR S48	6627313*
S50	TI,AB(case NEAR/1 (stud* OR report))	1250277*
S51	EMB.EXACT("Case study")	150344*
S52	EMB.EXACT("Abstract report" OR "Letter")	1292199*
S53	RTYPE("Case reports")	0°
S54	RTYPE("Letter")	1281640*
S55	RTYPE("Historical article")	0°

#	Search terms	Total hits
S56	PSTYPE("Conference proceedings")	4328°
S57	RTYPE("Conference abstract")	4840801*
S58	RTYPE("Editorial")	773956*
S59	RTYPE("Note")	949488*
S60	S50 OR S51 OR S52 OR S53 OR S54 OR S55 OR S56 OR S57 OR S58 OR S59	8993628*
S61	S49 NOT S60	4686922*
S62	S14 AND S32 AND S61	3818°
S63	S62 AND PD(>20230130)	212°

* Duplicates are removed from the search but included in the result count.

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

表 9-14 MEDLINE 検索式 (2023 年 7 月 14 日)

#	Searched terms	Total hits
S1	MESH.EXACT("diabetes mellitus")	138628*
S2	TI,AB("typ* 2" OR "type* II" OR "typ* two")	353071*
S3	S1 AND S2	6695*
S4	MESH.EXACT("Diabetes Mellitus, Type 2")	170771*
S5	TI,AB(niddm)	6961*
S6	TI,AB("non insulin* dep*")	11045*
S7	TI,AB("noninsulin* dep*")	1465°
S8	TI,AB("adult onset diabetes")	486°
S9	TI,AB(("keto* resist*" OR "non keto*") NEAR/3 diabet*)	308°
S10	TI,AB(("typ* 2" OR "typ* II" OR "typ* two") Near/3 diabet*)	186955*
S11	TI,AB(t2dm)	31932*
S12	TI,AB(t2d)	16317*
S13	TI,AB(mody)	1533°
S14	S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13	241794*
S15	TI,AB(tirzepatide OR "ly 3298176" OR ly3298176)	221°
S16	TI,AB(dulaglutide OR trulicity OR "ly 2189265" OR ly2189265)	639°
S17	MESH.EXACT("liraglutide")	2461°
S18	TI,AB(liraglutide OR "nn 2211" OR nn2211 OR victoza OR "nnc 90 1170" OR "nnc90 1170" OR saxenda)	3618°
S19	MESH.EXACT("exenatide")	2876°
S20	TI,AB(exenatide OR bydureon OR byetta OR "ex4 peptide" OR "exendin 4" OR "ac 2993" OR ac2993 OR ly2148568 OR "ly2148568")	3943°

#	Searched terms	Total hits
S21	TI,AB(lixisenatide OR zp10a peptide OR "aqve 10010" OR aqve10010 OR "ave 0010" OR ave0010 OR lyxumia OR "zp 10" OR zp10 OR adlyxin)	517°
S22	TI,AB(albiglutide OR syncria OR gsk716155a OR gsk716155 OR "gsk 716155a" OR "gsk 716155" OR albugon OR naliglutide OR eperzan OR tanzeum)	222°
S23	TI,AB(albumin NEAR/3 (GLP1 OR "GLP 1"))	25°
S24	TI,AB(albumin NEAR/3 "glucagon like peptide")	5°
S25	TI,AB(semaglutide OR ozempic OR nn9535 OR "nn 9535" OR rybelsus)	1090°
S26	TI,AB(loxenatide OR PEX168 OR "PEX 168")	21°
S27	S15 OR S16 OR S17 OR S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25 OR S26	8889*
S28	TI,AB(clinical AND (trial or study or studies))	2482494*
S29	TI,AB(random*) OR TI,AB,IF(placebo*) OR TI,AB(double NEAR/1 blind*)	1538000*
S30	TI,AB("RCT")	31483*
S31	TI,AB((singl* OR doubl* OR treb* or tripl*) NEAR/1 (blind[*3] OR mask[*3]))	198957*
S32	TI,AB(placebo[*1])	247103*
S33	TI,AB(random* NEAR/2 allocated)	40883*
S34	MESH.EXACT.EXPLODE("Randomized Controlled Trials as Topic" OR "Randomized Controlled Trial") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Clinical Trials as Topic")	383155*
S35	MESH.EXACT.EXPLODE("Random Allocation")	106945*
S36	MESH.EXACT.EXPLODE("Double-Blind Method")	175623*
S37	MESH.EXACT.EXPLODE("Single-Blind Method")	32804*
S38	MESH.EXACT.EXPLODE("Placebos")	39484*
S39	MESH.EXACT.EXPLODE("Cross-Over Studies")	55308*
S40	RTYPE("Clinical trial, phase i")	25016*
S41	RTYPE("Clinical trial, phase ii")	39884*
S42	RTYPE("Clinical trial, phase iii")	21824*
S43	RTYPE("Clinical trial, phase iv")	2424°
S44	RTYPE("Controlled clinical trial")	95359*
S45	RTYPE("Randomized controlled trial")	601337*
S46	RTYPE("Multicenter study")	335558*
S47	RTYPE("Clinical trial")	639258*
S48	S28 OR S29 OR S30 OR S31 OR S32 OR S33 OR S34 OR S35 OR S36 OR S37 OR S38 OR S39 OR S40 OR S41 OR S42 OR S43 OR S44 OR S45 OR S46 OR S47	4267874*
S49	TI,AB(case NEAR/1 (stud* OR report))	907292*

#	Searched terms	Total hits
S50	RTYPE("Case reports")	2345463*
S51	RTYPE("Letter")	1221893*
S52	RTYPE("Historical article")	369332*
S53	RTYPE("Editorial")	656018*
S54	RTYPE("Note")	0°
S55	S49 OR S50 OR S51 OR S52 OR S53 OR S54	4726152*
S56	S48 NOT S55	4016341*
S57	S14 AND S27 AND S56	2906°
S58	S57 AND PD(>20220621)	188°

* Duplicates are removed from the search but included in the result count.

° Duplicates are removed from the search and from the result count.

表 9-15 Cochrane 檢索式 (2023 年 7 月 14 日)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] this term only	17169
#2	(typ* 2 OR type* II OR typ* two):ti,ab,kw	195120
#3	#1 AND #2	9376
#4	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] this term only	23167
#5	(niddm):ti,ab,kw	1124
#6	(non insulin* dep*):ti,ab,kw	22965
#7	(noninsulin* dep*):ti,ab,kw	2388
#8	(adult onset diabetes):ti,ab,kw	1906
#9	((keto* resist* OR non keto*) NEAR/3 diabet*):ti,ab,kw	26202
#10	((typ* 2 OR typ* II OR typ* two) Near/3 diabet*)	63905
#11	(t2dm):ti,ab,kw	8028
#12	(t2d):ti,ab,kw	4574
#13	(mody):ti,ab,kw	36
#14	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	71327
#15	(tirzepatide OR "ly 3298176" OR ly3298176):ti,ab,kw	179
#16	(dulaglutide OR trulicity OR "ly 2189265" OR ly2189265):ti,ab,kw	540
#17	MeSH descriptor: [Liraglutide] this term only	914
#18	(liraglutide OR "nn 2211" OR nn2211 OR victoza OR "nnc 90 1170" OR "nnc90 1170" OR saxenda):ti,ab,kw	2284
#19	MeSH descriptor: [Exenatide] this term only	627
#20	(exenatide OR bydureon OR byetta OR "ex4 peptide" OR "exendin 4" OR "ac 2993" OR ac2993 OR ly2148568 OR "ly2148568"):ti,ab,kw	1381

ID	Search	Hits
#21	(lixisenatide OR zp10a peptide OR "aqve 10010" OR aqve10010 OR "ave 0010" OR ave0010 OR lyxumia OR "zp 10" OR zp10 OR adlyxin):ti,ab,kw	373
#22	(albiglutide OR syncria OR gsk716155a OR gsk716155 OR "gsk 716155a" OR "gsk 716155" OR albugon OR naliglutide OR eperzan OR tanzeum):ti,ab,kw	143
#23	(albumin NEAR/3 (GLP1 OR "GLP 1")):ti,ab,kw	4
#24	(albumin NEAR/3 "glucagon like peptide"):ti,ab,kw	4
#25	(semaglutide OR ozempic OR nn9535 OR "nn 9535" OR rybelsus):ti,ab,kw	979
#26	(loxenatide OR PEX168 OR "PEX 168"):ti,ab,kw	30
#27	#15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	5240
#28	#14 AND #27 with Cochrane Library publication date Between Jun 2022 and Jan 2023	265

別添 B：パネル回帰分析のプロトコル

分析デザイン

1. 概要

Tirzepatide における費用対効果分析として ICER を算出するためには UKPDS モデルを用いる予定である。この UKPDS モデルは、5,102 名の患者の中央値 17.6 年の追跡データ(89,760 人年)から導かれたモデルで、同一患者における複数の合併症の発生もシミュレーションできることが特徴である(Haynes et al. 2013)。

UKPDS モデルで使われるアウトカムは ICD-9 コードで特定されており単純に ICD-10 コードへ変換することはできない。そのため、UKPDS で特定された ICD-9 コードを参考に、先行論文を引用し合併症コードリスト（別資料: [codelist_complication_for_hta.pdf](#)）を作成した。JMDC データベースにおいて合併症コードリストに基づき分析対象者の抽出と合併症発症の特定を行い、2 型糖尿病患者の合併症に対する医療費推計を実施する。

2. データソース

株式会社 JMDC が健康保険組合に所属する加入者の台帳、加入者が医療機関を受診した際に発行される全レセプト、健康診断結果を用いて構築した保険者データベースを用いて合併症費用を推計する。

- ・ データ取得時期 : 2022 年 11 月
- ・ データ抽出期間 : 2005 年 1 月～2022 年 6 月
- ・ データ抽出条件 : 糖尿病（ICD-10 コード: E10-14）の診断が抽出期間中に 1 度も付いた患者
- ・ 被験者数 : 約 116 万人

3. 対象集団

以下の選択基準すべてに該当し、いずれの除外基準にも該当しない患者を JMDC データベースより抽出する。

選択基準：

1. 分析期間中（2016 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日）に 2 型糖尿病（ICD-10 コード: E11）もしくは詳細不明の糖尿病（ICD-10 コード: E14）の確定診断を受け、その診断と同月に糖尿病治療薬（ATC コード: A10）の処方がある患者。なお、index date は同月に確定診断がある糖尿病治療薬処方日のうち最も早い日付とする。
2. Index date 時点で 20 歳以上の患者
3. Index date の 6 ヶ月前（index date - 183）から前日（index date - 1）までに糖尿病治療薬の処方が一度もない患者

除外基準：

1. 分析期間中に一度でも 1 型糖尿病 (ICD-10 コード: E10) の確定診断を持つ患者
2. 分析期間中にがん (ICD-10 コード: C00 – D09) の確定診断を持つ患者
3. Index date の同月に失明 (ICD-10 コード: H54) の確定診断もしくは透析 (診療報酬点数表の区分番号: C102, C155, J038, J042) の診療行為が発生した患者
4. Index date の 6 ヶ月前 (index date – 183) から前日 (index date – 1) までに、合併症コードリストで定義された合併症 (確定診断のみ) の ICD-10 コードあるいは診療行為コードが付与された患者
5. 追跡期間が 3 年未満の患者。ただし、追跡期間は以下の通り定義する。
 - ・分析期間中かつ index date 以降に合併症コードリストで定義された糖尿病合併症が発生した患者では、糖尿病合併症イベントが起こった月から①3 年間、②患者データの観察終了年月 (patient.observation_end) まで、③2022 年 3 月までのうち、最も短いものを追跡期間とする。
 - ・分析期間中かつ index date 以降に糖尿病合併症が発生しなかった患者では、index date から①3 年間、②患者データの観察終了年月まで、③2022 年 3 月までのうち最も短いものを追跡期間とする。

4. 変数

変数	変数タイプ	定義
患者 ID	Categorical	JMDC データセットの Drug データの member_id を参照する。
Index date	Date	同月に確定診断がある糖尿病治療薬処方日のうち最も早い日付。
Age	Continuous	Index date 時の年齢。年齢は Patient データの誕生月 (日は 15 日固定) を用いて算出する。
Month (quarterly)	Date	追跡開始月およびそこから 3 ヶ月おき*に 36 ヶ月分の月のリスト。1 患者あたり 12 行になる (例: 追跡開始月が 2017 年 4 月の場合、2017 年 4 月、7 月、10 月、2018 年 1 月、・・・、2020 年 1 月)。
Duration of congestive heart failure	Categorical (0 年目/1 年目/2 年目)	各 month での慢性心不全の発症月からの期間。発症前は 0 年目、発症月から 11 ヶ月目までを 1 年目、それ以降を 2 年目とする。
Duration of ischemic heart disease	Categorical (0 年目/1 年目/2 年目)	各 month での虚血性心疾患の発症月からの期間。発症前は 0 年目、発症月から 11 ヶ月目までを 1 年目、それ以降を 2 年目とする。
Duration of myocardial infarction	Categorical (0 年目/1 年目/2 年目)	各 month での心筋梗塞の発症月からの期間。発症前は 0 年目、発症月から 11 ヶ月目までを 1 年目、それ以降を 2 年目とする。

Duration of stroke	Categorical (0年目/1年目/2年目)	各 month での脳卒中の発症月からの期間。発症前は0年目、発症月から11ヵ月目までを1年目、それ以降を2年目とする。
Duration of blindness	Categorical (0年目/1年目/2年目)	各 month での失明の発症月からの期間。発症前は0年目、発症月から11ヵ月目までを1年目、それ以降を2年目とする。
Duration of ulcer	Categorical (0年目/1年目/2年目)	各 month での潰瘍の発症月からの期間。発症前は0年目、発症月から11ヵ月目までを1年目、それ以降を2年目とする。
Duration of amputation	Categorical (0年目/1年目/2年目)	各 month での四肢切断の実施月からの期間。発症前は0年目、発症月から11ヵ月目までを1年目、それ以降を2年目とする。
Duration of renal failure	Categorical (0年目/1年目/2年目)	各 month での腎不全の発症月からの期間。発症前は0年目、発症月から11ヵ月目までを1年目、それ以降を2年目とする。
Total point	Continuous	各 month (quarterly なので例えば month が2017年10月の場合は実際には2017年10月～12月の3ヵ月間) の総医療点数。JMDC データセットの Claims データの total_point を用いて算出する。

* Fukuda et al. 2016 と同様に、合併症の判定と医療費の集計は3ヵ月おきで実施した。

解析

UKPDS モデルで使われるアウトカムは ICD-9 コードで特定されており単純に ICD-10 コードへ変換することはできない。そのため、UKPDS で特定された ICD-9 コードを参考に、先行論文を引用し合併症コードリスト(別添 C)を作成した。JMDC データベースにおいて合併症コードリストに基づき分析対象者の抽出と合併症発症の特定を行い、2型糖尿病患者の合併症に対する医療費推計を実施する。

患者ごとに集計された総医療点数の外れ値に対処するため、追跡期間中の総医療点数が全体の上位 0.1%未満、下位 0.1%未満の患者を以下の解析から除外する。

1. 記述的分析

対象患者の index date 時点の年齢の要約統計量(平均、標準偏差)を算出する。また、追跡期間中の各合併症の発症者数および発症割合をそれぞれ算出する。複数回発症しうる合併症については初回発症のみをカウントする。

2. 合併症の医療費推計

Fukuda et al (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。Total point を従属変数、age および各合併症の発症からの期間（変数名が 4 変数の表に示したもののうち duration of xxx のもの）を固定効果、患者 ID を変量効果とした線形混合効果モデルによる回帰分析を行う。推定される回帰係数は各合併症に対する 3 ヶ月当たりの総医療点数の推定値となるため、それを 4 倍することで年間総医療点数を算出し、さらに 10 倍することで年間総医療費（単位：円）を算出する。なお、回帰分析には R の plm ライブラリを用いる。

なお、この回帰分析では各合併症に対する年間総医療費の推定値が負値を取ることがあり得る。その場合には、該当する合併症について、Total point を従属変数、age および該当する合併症の発症からの期間を固定効果、患者 ID を変量効果とした線形混合効果モデルによる回帰分析を行う。ただし、年間総医療費の推定値が負値を取った合併症が複数ある場合には、各合併症について個別に回帰分析を行う。

参考文献

Hayes AJ, Leal J, Gray AM, et al. 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 Sep;56(9):1925-33.

Fukuda H, Ikeda S, Shiroywa T, Fukuda T., 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 Oct;34(10):1005-14. doi: 10.1007

		心筋梗塞に至 らなかったも の									
I248		その他の型の 急性虚血性心 疾患		1							Fukuda 2016
I249		急性虚血性心 疾患, 詳細不 明		1							Fukuda 2016
I251		アテローム< じゅく<粥> 状>硬化性心 疾患		1							Fukuda 2016
I255		虚血性心筋症		1							Fukuda 2016
I256		無痛性<無症 候性>心筋虚 血		1							Fukuda 2016
I258		その他の型の 慢性虚血性心 疾患		1							Fukuda 2016
I259		慢性虚血性心 疾患, 詳細不 明		1							Fukuda 2016

150375 010	経皮的冠動脈 形成術（不安 定狭心症）		1								Fukuda 2016
150375 110	経皮的冠動脈 形成術（その 他）		1								Fukuda 2016
150359 310	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）		1								Fukuda 2016
150260 350	経皮的冠動脈 粥腫切除術		1								Fukuda 2016
150284 310	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）		1								Fukuda 2016
150375 310	経皮的冠動脈 ステント留置 術（不安定狭 心症）		1								Fukuda 2016

150375 410	経皮的冠動脈 ステント留置 術（その他）		1								Fukuda 2016
160107 550	冠動脈内血栓 溶解療法		1								Fukuda 2016
150318 310	経皮的冠動脈 血栓吸引術		1								Fukuda 2016
150145 710	冠動脈形成術 （血栓内膜摘 除）（1箇所）		1								Fukuda 2016
150145 810	冠動脈形成術 （血栓内膜摘 除）（2箇所以 上）		1								Fukuda 2016
150145 910	冠動脈、大動 脈バイパス移 植術（1吻 合）		1								Fukuda 2016
150146 010	冠動脈、大動 脈バイパス移 植術（2吻合 以上）		1								Fukuda 2016

150302 770	冠動脈形成術 (血栓内膜摘 除) 併施加算		1								Fukuda 2016
150318 410	冠動脈、大動 脈バイパス移 植術 (人工心 肺不使用) (1 吻合)		1								Fukuda 2016
150318 510	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)		1								Fukuda 2016
150143 010	心室瘤切除術 (単独)		1								Fukuda 2016
150143 110	心室瘤切除術 (冠動脈血行 再建術 (1 吻 合) を伴う)		1								Fukuda 2016
150318 610	心室瘤切除術 (冠動脈血行 再建術 (2 吻 合以上) を伴 う)		1								Fukuda 2016

150318 710	左室形成術 (単独)		1								Fukuda 2016
150318 810	左室形成術 (冠動脈血行 再建術(1吻 合)を伴う)		1								Fukuda 2016
150318 910	左室形成術 (冠動脈血行 再建術(2吻 合以上)を伴 う)		1								Fukuda 2016
150319 010	心室中隔穿孔 閉鎖術(単 独)		1								Fukuda 2016
150319 110	心室中隔穿孔 閉鎖術(冠動 脈血行再建術 (1吻合)を 伴う)		1								Fukuda 2016
150319 210	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)		1								Fukuda 2016

	150319 310	左室自由壁破 裂修復術（単 独）		1							Fukuda 2016
	150319 410	左室自由壁破 裂修復術（冠 動脈血行再建 術（1吻合） を伴う）		1							Fukuda 2016
	150319 510	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）		1							Fukuda 2016
	150359 310	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）		1							Fukuda 2016
I210		前壁の急性貫 壁性心筋梗塞			1						Fukuda 2016
I211		下壁の急性貫 壁性心筋梗塞			1						Fukuda 2016

I212		その他の部位 の急性貫壁性 心筋梗塞			1						Fukuda 2016
	150374 910	経皮的冠動脈 形成術（急性 心筋梗塞）			1						Fukuda 2016
	150284 310	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）			1						Fukuda 2016
	150375 210	経皮的冠動脈 ステント留置 術（急性心筋 梗塞）			1						Fukuda 2016
I60		くも膜下出血				1					Kaku 2019, Ono 2020
I610		視床出血, 脳皮 質下出欠, 等				1					Kaku 2019, Ono 2020
I611		皮質脳内出血				1					Kaku 2019, Ono 2020
I613		脳幹部出血, 等				1					Kaku 2019, Ono 2020
I614		小脳出血				1					Kaku 2019, Ono 2020

I615		脳室内出血, 等				1					Kaku 2019, Ono 2020
I616		多発限局性脳 内出血				1					Kaku 2019, Ono 2020
I618		後頭蓋窩血腫				1					Kaku 2019, Ono 2020
I619		高血圧性脳内 出血, 等				1					Kaku 2019, Ono 2020
I62		非外傷性急性 硬膜化血腫, 等				1					Ono 2020
I63		アテローム性 血栓性脳梗塞, 等				1					Kaku 2019, Ono 2020, Fukuda 2016
I630		脳外主幹動脈 血栓症脳梗塞				1					Fukuda 2016
I631		脳外主幹動脈 塞栓症脳梗塞				1					Fukuda 2016
I632		脳外主幹動脈 閉塞脳梗塞				1					Fukuda 2016
I633		アテローム血 栓性脳梗塞, 等				1					Fukuda 2016
I634		塞栓性脳梗塞, 等				1					Fukuda 2016
I635		延髄梗塞, 等				1					Fukuda 2016

I638		出血性脑梗塞, 等				1					Fukuda 2016
I639		虚血性脳卒中, 脑梗塞, 等				1					Fukuda 2016
I64		脳卒中				1					Kaku 2019, Fukuda 2016
I651		脳底動脈血栓 症, 等				1					Kaku 2019, Fukuda 2016
I653		椎骨脳底動脈 狭窄症				1					Kaku 2019, Fukuda 2016
I660		中大脳動脈血 栓症, 等				1					Kaku 2019, Fukuda 2016
I661		前大脳動脈血 栓症, 等				1					Kaku 2019, Fukuda 2016
I662		後大脳動脈血 栓症, 等				1					Kaku 2019, Fukuda 2016
I663		小脳動脈血栓 症, 等				1					Kaku 2019, Fukuda 2016
H540		失明, 等					1				Hayes 2013
H541		重度視力低下					1				Hayes 2013
H542		視力低下, 両眼 視力低下					1				Hayes 2013
H544		右眼/左眼失明					1				Hayes 2013

H545		片眼重度視力低下, 等					1				Hayes 2013
H546		片眼視力低下					1				Hayes 2013
H547		詳細不明の視力障害					1				Hayes 2013
H549		(急性)視力障害					1				Hayes 2013
L97		下肢皮膚潰瘍, 等						1			Hayes 2013
T136		下肢切断							1		<u>診療報酬情報提供サービス 症病名マスター検索</u>
	150051 310	四肢切断術 (上腕)							1		<u>C2H2007 Company.pdf</u>
	150051 410	四肢切断術 (前腕)							1		<u>C2H2007 Company.pdf</u>
	150051 510	四肢切断術 (手)							1		<u>C2H2007 Company.pdf</u>
	150051 610	四肢切断術 (大腿)							1		<u>C2H2007 Company.pdf</u>
	150051 710	四肢切断術 (下腿)							1		<u>C2H2007 Company.pdf</u>

	150051 810	四肢切断術 (足)							1		C2H2007 Company.pdf
	150051 910	四肢切断術 (指)							1		C2H2007 Company.pdf
N185		慢性腎臓病, ステージ 5, eGFR<15								1	Fujihara 2021
	114003 510	在宅自己連続 携行式腹膜灌 流頻回指導管 理								1	Fukuda 2016
	114003 610	在宅自己腹膜 灌流指導管理 料								1	Fukuda 2016
	114006 510	紫外線殺菌器 加算								1	Fukuda 2016
	114006 610	自動腹膜灌流 装置加算								1	Fukuda 2016
	114008 250	在宅自己連続 携行式腹膜灌 流液交換用熱 殺菌器加算								1	Fukuda 2016
	114009 310	在宅血液透析 指導管理料								1	C2H2007 Company.pdf

114009 410	在宅血液透析 頻回指導管理									1	C2H2007 Company.pdf
140007 710	人工腎臓（そ の他）									1	C2H2007 Company.pdf
140007 910	時間外・休日 加算（人工腎 臓）									1	C2H2007 Company.pdf
140008 170	人工腎臓（導 入期）加算									1	C2H2007 Company.pdf
140008 510	連続携行式腹 膜灌流									1	Fukuda 2016
140008 770	導入期加算 （腹膜灌流）									1	Fukuda 2016
140008 810	腹膜灌流（そ の他）									1	Fukuda 2016
140029 850	持続緩徐式血 液濾過									1	C2H2007 Company.pdf
140033 770	障害者等加算 （人工腎臓）									1	C2H2007 Company.pdf
140036 710	人工腎臓（慢 性維持透析） （4時間未 満）									1	C2H2007 Company.pdf

140051010	人工腎臟（慢性維持透析） （4 時間以上 5 時間未滿）									1	C2H2007 Company.pdf
140051110	人工腎臟（慢性維持透析） （5 時間以上）									1	C2H2007 Company.pdf
140052570	透析液水質確保加算 1									1	C2H2007 Company.pdf
140052810	人工腎臟（慢性維持透析濾過）（複雜）									1	C2H2007 Company.pdf
140052970	透析液水質確保加算 2									1	C2H2007 Company.pdf
140053670	障害者等加算 （持續緩徐式血液濾過）									1	C2H2007 Company.pdf
140055970	下肢末梢動脈疾患指導管理加算									1	C2H2007 Company.pdf
140057810	人工腎臟（慢性維持透析）									1	C2H2007 Company.pdf

		1) (4時間未満) (規定患者)										
	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)									1	C2H2007 Company.pdf
	140058010	人工腎臓 (慢性維持透析 1) (5時間以上) (規定患者)									1	C2H2007 Company.pdf
	140058110	人工腎臓 (慢性維持透析 2) (4時間未満) (規定患者)									1	C2H2007 Company.pdf
	140058210	人工腎臓 (慢性維持透析 2) (4時間以上5時間未									1	C2H2007 Company.pdf

		満) (規定患者)										
	140058 310	人工腎臓 (慢性維持透析 2) (5時間以上) (規定患者)									1	C2H2007 Company.pdf
	140058 410	人工腎臓 (慢性維持透析 3) (4時間未満) (規定患者)									1	C2H2007 Company.pdf
	140058 510	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)									1	C2H2007 Company.pdf
	140058 610	人工腎臓 (慢性維持透析 3) (5時間以上) (規定患者)									1	C2H2007 Company.pdf

140058 770	導入期加算 1 (人工腎臓)									1	C2H2007 Company.pdf
140058 870	導入期加算 2 (人工腎臓)									1	C2H2007 Company.pdf
140058 970	透析液水質確保加算 (人工腎臓)									1	C2H2007 Company.pdf
140059 070	長時間加算 (人工腎臓)									1	C2H2007 Company.pdf
140059 170	慢性維持透析濾過加算 (人工腎臓)									1	C2H2007 Company.pdf
140059 270	時間外・休日加算 (持続緩徐式血液濾過)									1	C2H2007 Company.pdf
140059 310	人工腎臓 (慢性維持透析 1) (4 時間未満) (経過措置)									1	C2H2007 Company.pdf
140059 410	人工腎臓 (慢性維持透析)									1	C2H2007 Company.pdf

		1) (4時間以上5時間未満) (経過措置)										
	140059510	人工腎臓 (慢性維持透析) 1) (5時間以上) (経過措置)									1	C2H2007 Company.pdf
	140060210	人工腎臓 (慢性維持透析) 1) (4時間未満) (イを除く)									1	C2H2007 Company.pdf
	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)									1	C2H2007 Company.pdf
	140060410	人工腎臓 (慢性維持透析) 1) (5時間以									1	C2H2007 Company.pdf

		上) (ハを除く)										
	140060 510	人工腎臓 (慢性維持透析 2) (4時間未満) (イを除く)									1	C2H2007 Company.pdf
	140060 610	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)									1	C2H2007 Company.pdf
	140060 710	人工腎臓 (慢性維持透析 2) (5時間以上) (ハを除く)									1	C2H2007 Company.pdf
	140060 810	人工腎臓 (慢性維持透析 3) (4時間未満) (イを除く)									1	C2H2007 Company.pdf

140060910	人工腎臓（慢性維持透析3）（4時間以上5時間未満）（口を除く）									1	C2H2007 Company.pdf
140061010	人工腎臓（慢性維持透析3）（5時間以上）（ハを除く）									1	C2H2007 Company.pdf

参考文献

Fukuda H, Ikeda S, Shiroywa T, Fukuda T., 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 Oct;34(10):1005-14. doi: 10.1007

Kaku K, Haneda M, Sakamaki H, et al., Cost-effectiveness Analysis of Empagliflozin in Japan Based on Results From the Asian subpopulation in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Clin Ther*. 2019 Oct;41(10):2021-2040.e11. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.016. Epub 2019 Sep 25.

Fujihara K, Yamada-Harada M, Matsubayashi Y., Accuracy of Japanese claims data in identifying diabetes-related complications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021 May;30(5):594-601. doi: 10.1002

Ono Y, Taneda Y, Takeshima T, et al., Validity of Claims Diagnosis Codes for Cardiovascular Diseases in Diabetes Patients in Japanese Administrative Database. *Clin Epidemiol* 2020 Apr 8;12:367-375.

Seino Y, Kim DJ, Yabe D, et al., Cardiovascular and renal effectiveness of empagliflozin in routine care in East Asia: Results from the EMPRISE East Asia study, Cardiovascular and renal effectiveness of empagliflozin in routine care in East Asia: Results from the EMPRISE East Asia study. Endocrinol Diabetes Metab. 2021 Jan; 4(1): e00183.

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 年 8 月 11 日

別添D：NMA に用いたパラメータ

