

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2025年3月5日

調査・研究の名称	MID-NET®を用いた GLP-1 受容体作動薬が処方された 2 型糖尿病患者における肝機能障害の発現状況の評価
調査対象品目	<ul style="list-style-type: none"> ■ 以下の Glucagon-like peptide 1（以下、「GLP-1」）受容体作動薬 デュラグルチド（遺伝子組換え）、リラグルチド（遺伝子組換え）、エキセナチド、リキシセナチド、セマグルチド（遺伝子組換え） ■ 以下の GLP-1 受容体作動薬とインスリン製剤との配合剤 インスリン デグルデク（遺伝子組換え）・リラグルチド（遺伝子組換え）、インスリン グラルギン（遺伝子組換え）・リキシセナチド
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本邦において、GLP-1 受容体作動薬及びそのインスリン製剤との配合剤は 2 型糖尿病を効能・効果としている。 ■ このうちトルリシティ皮下注 0.75 mg アテオス（以下、「トルリシティ」）における肝機能障害関連の個別症例報告の集積状況、及び GLP-1 受容体作動薬の注意事項等情報における肝機能障害関連の記載状況*1 に差異があること等を鑑みて、機構は、医療情報データベースを活用した薬剤疫学調査を実施し、GLP-1 受容体作動薬処方後の肝機能障害の発現状況を定量的に評価することとした。 <p>*1 いずれの GLP-1 受容体作動薬も、使用上の注意において、「重大な副作用」の項に肝機能障害関連事象が記載されているものはなかった。なお、使用上の注意の「その他の副作用」の項に肝機能障害関連事象が記載されているのは以下の製剤であった。なお、2022 年 3 月 16 日時点の情報であり、2025 年 3 月 4 日時点まで変更はなかった。</p> <ul style="list-style-type: none"> • ビクトーザ皮下注 18 mg（リラグルチド（遺伝子組換え））（以下、「ビクトーザ」）は、肝胆道系障害に、肝機能異常（0.2～1%）及び臨床検査（AST、ALT 増加）（0.2～1%） • バイエッタ皮下注 5µg ペン 300 及び同 10 µg ペン 300（エキセナチド）は、肝胆道系障害に肝機能異常（1%未満） • ビデュリオン皮下注用 2 mg ペン及び同皮下注用 2 mg（エキセナチド）は、肝胆道系障害に肝機能異常（1%未満） • ゾルトファイ配合注フレックスタッチ（インスリン デグルデク（遺伝子組換え）・リラグルチド（遺伝子組換え））は、肝胆道系障害に肝機能異常（AST、ALT の上昇等）（頻度不明） <p>AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ</p>
調査目的	MID-NET®を用いて、GLP-1 受容体作動薬が処方された 2 型糖尿病患者において、トルリシティ処方患者とその他の GLP-1 受容体作動薬処方患者の肝機能障害の発現状況を比較する。
MID-NET®の選定理由とデータ期間	<p>選定理由：臨床検査値を指標とした評価を実施するために選択</p> <p>データ期間：2009 年 1 月 1 日～2022 年 3 月 31 日</p> <p>データ期間に利用可能であった MID-NET®協力医療機関（10 拠点 22 病院）のデータを利用</p>
調査方法の概略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査デザイン：New User Cohort デザイン ■ 調査対象集団：GLP-1 受容体作動薬が新規で処方された患者 <p>本調査は、GLP-1 受容体作動薬の効能・効果である 2 型糖尿病の患者を対象として、表 1 の全ての組入れ基準を満たし、いずれの除外基準も満たさない患者を調査対象集団に設定した。</p>

表 1. 本調査における組入れ基準及び除外基準

組入れ基準	除外基準
1. データ期間中に GLP-1 受容体作動薬の処方日がある。なお、データ期間中の初回の GLP-1 受容体作動薬の処方日を t_0 とする。	1. t_0 時点で、複数の GLP-1 受容体作動薬の処方がある。
2. 観察期間の開始日*から t_0 以前に 2 型糖尿病 (疑い病名を含む) の傷病名を有する。	2. Look back 期間における AST、ALT、T-BIL、ALP 及び γ -GTP の検査項目ごとの t_0 に最も近い検査日 (t_0 を含む) に、AST、ALT、T-BIL、ALP 及び γ -GTP のいずれかが Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 グレード 2 以上である。
3. 観察期間の開始日が t_0-181 日以前である。なお、 t_0-180 日から t_0 日までの期間 (t_0-180 日及び t_0 日を含む) を Look back 期間とする。	3. Look back 期間に、抗がん剤の処方又は放射線治療が実施されている。
	4. Look back 期間に、B 型・C 型肝炎に対する抗ウイルス薬の処方がある。
	5. t_0 がトルリシティ販売開始日 (2015 年 9 月 16 日) より前であり、 t_0 時点の GLP-1 受容体作動薬がピクトーザ以外の医薬品である。
	6. t_0 の翌日に異なる GLP-1 受容体作動薬の処方がある。
	7. t_0 が観察期間の終了日**である。

T-BIL : 総ビリルビン、ALP : アルカリフォスファターゼ、 γ -GTP : γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

* 観察期間の開始日は、次の日付のうち最も遅い日とした：①患者ごとの全ての医療情報のうち、医療情報が発生した最初の日、②患者が属する医療機関において医薬品情報、傷病情報、検体検査情報及び診療行為情報に関する医療情報 (以下、「調査の対象となる医療情報」) が全て利用可能となった最初の日、③データ期間の開始日

** 観察期間の終了日は、次の日付のうち最も早い日とした：①調査の対象となる医療情報が発生した最後の日、②データ期間の終了日

■ 曝露区分の定義：

同一の一般名において異なる用法を有する製剤が存在するため、曝露及び対照は製剤名ごとに定義した (表 2)。トルリシティを曝露群とし、MID-NET[®]の基本情報に基づく患者数の事前検討及び副作用としての肝機能障害の注意喚起状況を踏まえ、ピクトーザを対照群とした。なお、その他の製剤については、事前検討において患者数が十分ではない可能性を踏まえ、参照群として設定した。

表 2. 曝露区分 (曝露群、対照群及び参照群) の設定

曝露区分*	製剤名	一般名	用法	販売開始年月日
曝露群	トルリシティ	デュラグルチド (遺伝子組換え)	1 回/週皮下注	2015 年 9 月 16 日
対照群 1	ピクトーザ	リラグルチド (遺伝子組換え)	1 回/日皮下注	2010 年 6 月 11 日
対照群 2**	ピクトーザ	リラグルチド (遺伝子組換え)	1 回/日皮下注	2010 年 6 月 11 日
参照群 1	バイエッタ	エキセナチド	2 回/日皮下注	2010 年 12 月 17 日
参照群 2	ビデュリオン	エキセナチド	1 回/週皮下注	2013 年 5 月 16 日
参照群 3	リクスマア	リキシセナチド	1 回/日皮下注	2013 年 9 月 17 日
参照群 4	ゾルトファイ	インスリン デグルデク (遺伝子組換え) ・リラグルチド (遺伝子組換え)	1 回/日皮下注	2019 年 9 月 26 日
参照群 5	ソリクア	インスリン グラルギン (遺伝子組換え) ・リキシセナチド	1 回/日皮下注	2020 年 6 月 8 日
参照群 6	オゼンビック	セマグルチド (遺伝子組換え)	1 回/週皮下注	2020 年 6 月 29 日
参照群 7	リベルサス	セマグルチド (遺伝子組換え)	1 回/日経口投与	2021 年 2 月 5 日

* 対照群 1 及び参照群 1 から参照群 7 については、曝露群との比較可能性を担保する観点から曝露群と同時対照の位置づけとなるように、組入れ期間を 2015 年 9 月 16 日～2022 年 3 月 31 日とした。

** 対照群 2 は、同時対照では患者背景が揃わないことを懸念して歴史対照の設定とし、組入れ期間を 2010 年 6 月 11 日～2015 年 9 月 15 日とした。なお、検討過程において、同時対照の患者背景の懸念が生じなかったことから、対照群 2 は用いないこととした。

	<p>■ アウトカムの定義： アウトカムは肝機能障害とし、AST、ALT、T-BIL、ALP 及び γ-GTP の 5 項目の肝機能検査値を用い、以下の 1.又は 2.のいずれかに該当することと定義し、アウトカム発現日は t_0 の翌日以後における初回のアウトカム発現時点と定義した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. AST 及び ALT が同日にグレード 2 以上を示す。 2. T-BIL、ALP 及び γ-GTP が同日にグレード 2 以上を示す。 <p>なお、アウトカムの定義に用いる肝機能検査値のカットオフ値については、CTCAE のグレード分類に従い、表 3（別添）の a) 及び b) のとおり設定した。また、副次解析として、対象とする肝機能検査値のグレードをグレード 3 とした解析も実施した。</p> <p>■ 追跡期間の定義： 追跡期間の開始日：t_0 の翌日 追跡期間の終了日：次のうち、最も早い日</p> <p>①アウトカムの発現日、②t_0 時点の GLP-1 受容体作動薬とは異なる GLP-1 受容体作動薬が処方された日の前日、③処方継続期間*2 の終了日、④観察期間の終了日</p> <p>*2 処方継続期間の定義：t_0 を起点とし、処方間隔が Gap period（90 日）以下であれば、処方が継続していると判断した。また、最終の処方開始日に対して、Grace period（90 日）を加えた日を処方継続期間の終了日と定義した。なお、t_0 のみが観察される場合については、t_0 + Grace period を処方継続期間の終了日とした。</p> <p>■ 解析項目及び方法： 調査対象集団の特徴を把握するため、性別、年齢、Lookback 期間における肝機能検査値の状況等を示す変数を事前に規定し、要約統計量を算出した。曝露群及び対照群 1 について、各アウトカムの発現数を集計し、アウトカムの発現率を算出した。また、Cox 比例ハザードモデルを用い、対照群 1 に対する曝露群の粗ハザード比及び調整済ハザード比とそれらの 95%信頼区間を推定した。調整済ハザード比として、①性別及び年齢を共変量としたハザード比、②性別、年齢及びその他の変数を共変量として算出した高次元傾向スコアを用いて、Standardized Mortality Ratio Weight（以下、「SMRW」）法による重み付けを行った集団でのハザード比を推定した。また、参照群 1 から 7 についても、同様に、曝露群に対するハザード比を推定した。</p>
<p>調査結果の概略</p>	<p>■ 対象集団 曝露群は 3,517 人、対照群 1 は 1,995 人が対象集団となり、SMRW 法による重み付け前後の主要解析対象患者の患者因子に関する集計については、表 4（別添）に示すとおりであった。各患者因子については、高次元傾向スコアによる重み付けを行った集団で、重み付け前の集団と比較して標準化差（Standardized Mean Difference）（以下、「SMD」）が減少し、群間の差異は小さくなっていた。</p> <p>■ アウトカムの発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> • 主要解析：高次元傾向スコアを用いて、SMRW 法で重み付けた集団において、対照群 1 に対する曝露群のハザード比は 1.41（95%信頼区間：0.70-2.82）であった（表 5（別添））。また、高次元傾向スコアを算出するモデルに投入する共変量の数を 100、250、500 とした場合であっても、同様の傾向を示した。

- 副次解析：高次元傾向スコアを用いて、SMRW法で重み付けた集団において、対照群1に対する曝露群のハザード比は1.36（95%信頼区間：0.66-2.82）であった（表5（別添））。また、高次元傾向スコアを算出するモデルに投入する共変量の数を100、250、500とした場合であっても、同様の傾向を示した。
- また、曝露群に対する対照群1及び参照群1から7の性別・年齢調整済ハザード比については、表6（別添）のとおりであり、各参照群のアウトカム発現数は10未満であった。

■ **結果を踏まえた考察**

- 主要解析及び副次解析の結果を踏まえると、既に使用上の注意の「その他の副作用」の項に肝機能障害関連事象が記載されているピクトーザ（対照群1）と比較すると、トルリシティ（曝露群）のアウトカムの発現リスクに大きな差異はないと考えられた。
- 本調査では、高次元傾向スコアを用いて交絡因子の調整を試みているものの、他の潜在的な交絡因子（例：患者の全身状態、詳細な治療歴等）が結果に影響を与えている可能性は否定できないこと等の一定の限界があることに留意が必要である。

表 3. CTCAE を用いた肝機能検査値のグレード分類

検査項目	a) 肝機能検査値が Look back 期間において基準範囲内 の場合に用いる CTCAE を用いた肝機能検査値のグレード分類		b) 肝機能検査値が Look back 期間において異常値 を示す場合に用いる CTCAE を用いた肝機能検査値のグレード分類	
	グレード 2	グレード 3	グレード 2	グレード 3
	Look back 期間において基準範囲内 (≤30 U/L)		Look back 期間において異常値 (>30 U/L)	
AST*	90 U/L < AST ≤ 150 U/L	150 U/L < AST ≤ 600 U/L	Look back 期間の値×3.0 < AST	Look back 期間の値×5.0 < AST ≤ Look back 期間の値×5.0
	男性：Look back 期間において基準範囲内 (≤42 U/L)		男性：Look back 期間において異常値 (>42 U/L)	
	126 U/L < ALT ≤ 210 U/L	210 U/L < ALT ≤ 840 U/L	Look back 期間の値×3.0 < ALT	Look back 期間の値×5.0 < ALT ≤ Look back 期間の値×5.0
ALT*	女性：Look back 期間において基準範囲内 (≤23 U/L)		女性：Look back 期間において異常値 (>23 U/L)	
	69 U/L < ALT ≤ 115 U/L	115 U/L < ALT ≤ 460 U/L	Look back 期間の値×3.0 < ALT	Look back 期間の値×5.0 < ALT ≤ Look back 期間の値×5.0
T-BIL*	Look back 期間において基準範囲内 (≤1.5mg/dL)		Look back 期間において異常値 (>1.5mg/dL)	
	2.25 mg/dL < T-BIL ≤ 4.5 mg/dL	4.5 mg/dL < T-BIL ≤ 15 mg/dL	Look back 期間の値×1.5 < T-BIL	Look back 期間の値×3.0 < T-BIL ≤ Look back 期間の値×3.0
ALP*	Look back 期間において基準範囲内 (≤322 U/L (JSCC))		Look back 期間において異常値 (>322 U/L (JSCC))	
(JSCC 基準)	805 U/L < ALP ≤ 1610 U/L	1610 U/L < ALP ≤ 6440 U/L	Look back 期間の値×2.5 < ALP	Look back 期間の値×5.0 < ALP ≤ Look back 期間の値×5.0
ALP*	Look back 期間において基準範囲内 (≤113 U/L (IFCC))		Look back 期間において異常値 (>113 U/L (IFCC))	
(IFCC 基準)	282.5 U/L < ALP ≤ 565 U/L	565 U/L < ALP ≤ 2260 U/L	Look back 期間の値×2.5 < ALP	Look back 期間の値×5.0 < ALP ≤ Look back 期間の値×5.0
ALP** (その他)	805 U/L < ALP ≤ 1610 U/L	1610 U/L < ALP ≤ 6440 U/L	805 U/L < ALP ≤ 1610 U/L	1610 U/L < ALP ≤ 6440 U/L
γ-GTP*	男性：Look back 期間において基準範囲内 (≤64 U/L)		男性：Look back 期間において異常値 (>64 U/L)	
	160 U/L < γ-GTP ≤ 320 U/L	320 U/L < γ-GTP ≤ 1280 U/L	Look back 期間の値×2.5 < γ-GTP	Look back 期間の値×5.0 < γ-GTP ≤ Look back 期間の値×5.0
	女性：Look back 期間において基準範囲内 (≤32 U/L)		女性：Look back 期間において異常値 (>32 U/L)	
	80 U/L < γ-GTP ≤ 160 U/L	160 U/L < γ-GTP ≤ 640 U/L	Look back 期間の値×2.5 < γ-GTP	Look back 期間の値×5.0 < γ-GTP ≤ Look back 期間の値×5.0

* CTCAE v5.0 - JCOG 2021 年 9 月 1 日版¹ 及び JCOG 共用基準範囲に対応した CTCAE v5.0 Grade 定義表²を参照した。

** CTCAE v4.0 - JCOG 2017 年 9 月 12 日版³ 及び JCOG 共用基準範囲に対応した CTCAE v4.0 Grade 定義表⁴を参照した。当該検査値グレードは、JSCC 基準又は IFCC 基準のいずれであるか区別ができない際に用いる。

¹ 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版 (略称: CTCAE v5.0 - JCOG)

[CTCAE v5.0/MedDRA v20.1 (日本語表記: MedDRA/J v24.1) 対応 -2021 年 9 月 1 日] . http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20210901_v24_1.pdf (アクセス日 2022 年 2 月 16 日)

² JCOG 共用基準範囲に対応した CTCAE v5.0 Grade 定義表. http://www.jcog.jp/doctor/tool/JCOG_kyouyoukijunchi-CTCAE_50_20210901.pdf (アクセス日 2022 年 2 月 16 日)

³ 有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 (略称: CTCAE v4.0 - JCOG)

[CTCAE v4.03/MedDRA v12.0 (日本語表記: MedDRA/J v20.1) 対応 -2017 年 9 月 12 日] . http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20170912_v20_1.pdf (アクセス日 2022 年 2 月 16 日)

⁴ JCOG 共用基準範囲に対応した CTCAE v4.0 Grade 定義表. http://www.jcog.jp/doctor/tool/JCOG_kyouyoukijunchi-CTCAE.pdf (アクセス日 2022 年 2 月 16 日)

表 4. SMRW 法による重み付け前後の主要解析対象患者の患者因子に関する集計

変数 番号		重み付け前			重み付け後			
		曝露群：トルリシディ	対照群 1：ピクトーザ (reference)	SMD	曝露群：トルリシディ	対照群 1：ピクトーザ (reference)	SMD	
	患者数	(N, (%))	3,517 (100.00 %)	1,995 (100.00 %)		3,517 (100.00 %)	3,387 (100.00 %)	
1	男性	(N, (%))	2,138 (60.79 %)	1,214 (60.85 %)	-0.001	2,138 (60.79 %)	2,205 (65.10 %)	-0.088
	年齢	(平均, SD)	66.60 ± 13.89	61.04 ± 14.14		66.60 ± 13.89	65.23 ± 17.12	
2	65 歳未満	(N, (%))	1,347 (38.30 %)	1,096 (54.94 %)	-0.338	1,347 (38.30 %)	1,297 (38.30 %)	0.000
	Look back 期間における検体検査値							
3	AST*検査値異常 (グレード 1)	(N, (%))	583 (16.58 %)	356 (17.84 %)	-0.034	583 (16.58 %)	559 (16.52 %)	0.002
4	ALT*検査値異常 (グレード 1)	(N, (%))	733 (20.84 %)	469 (23.51 %)	-0.064	733 (20.84 %)	658 (19.44 %)	0.034
5	T-BIL*検査値異常 (グレード 1)	(N, (%))	53 (1.51 %)	39 (1.95 %)	-0.034	53 (1.51 %)	84 (2.48 %)	-0.074
6	ALP*検査値異常 (グレード 1)	(N, (%))	454 (12.91 %)	243 (12.18 %)	0.022	454 (12.91 %)	427 (12.61 %)	0.009
7	γ-GTP*検査値異常 (グレード 1)	(N, (%))	668 (18.99 %)	430 (21.55 %)	-0.064	668 (18.99 %)	598 (17.66 %)	0.033
8	HbA1c*検査値 (NGSP 値換算) 6.0%未満	(N, (%))	93 (2.64 %)	72 (3.61 %)	-0.055	93 (2.64 %)	81 (2.38 %)	0.015
9	HbA1c*検査値 (NGSP 値換算) 6.0%以上 7.0%未満	(N, (%))	398 (11.32 %)	246 (12.33 %)	-0.031	398 (11.32 %)	454 (13.41 %)	-0.065
10	HbA1c*検査値 (NGSP 値換算) 7.0%以上 8.0%未満	(N, (%))	918 (26.10 %)	485 (24.31 %)	0.041	918 (26.10 %)	937 (27.68 %)	-0.036
11	HbA1c*検査値 (NGSP 値換算) 不明	(N, (%))	141 (4.01 %)	67 (3.36 %)	0.035	141 (4.01 %)	134 (3.94 %)	0.003
12	ALBI*グレード 2 以上	(N, (%))	1,253 (35.63 %)	681 (34.14 %)	0.031	1,253 (35.63 %)	1,309 (38.64 %)	-0.063
13	ALBI*算出値不明	(N, (%))	719 (20.44 %)	380 (19.05 %)	0.035	719 (20.44 %)	597 (17.63 %)	0.071
	糖尿病治療薬の処方歴 (Look back 期間)							
14	インスリン製剤	(N, (%))	2,077 (59.06 %)	1,552 (77.79 %)	-0.412	2,077 (59.06 %)	2,313 (68.31 %)	-0.203
15	スルホニルウレア薬	(N, (%))	823 (23.40 %)	269 (13.48 %)	0.258	823 (23.40 %)	622 (18.35 %)	0.131
16	ビグアナイド薬	(N, (%))	1,682 (47.82 %)	946 (47.42 %)	0.008	1,682 (47.82 %)	1,434 (42.33 %)	0.110
17	チアゾリジン薬	(N, (%))	291 (8.27 %)	134 (6.72 %)	0.059	291 (8.27 %)	278 (8.21 %)	0.002
18	アルファグルコシダーゼ阻害薬	(N, (%))	679 (19.31 %)	333 (16.69 %)	0.068	679 (19.31 %)	624 (18.43 %)	0.023
19	グリニド薬	(N, (%))	548 (15.58 %)	236 (11.83 %)	0.109	548 (15.58 %)	473 (13.96 %)	0.047
20	DPP-4 阻害薬	(N, (%))	2,270 (64.54 %)	1,057 (52.98 %)	0.236	2,270 (64.54 %)	1,944 (57.41 %)	0.146
21	SGLT2 阻害薬	(N, (%))	1,267 (36.03 %)	577 (28.92 %)	0.152	1,267 (36.03 %)	1,277 (37.70 %)	-0.036
	疾患 (Look back 期間)							
22	糖尿病合併症	(N, (%))	2,205 (62.70 %)	1,379 (69.12 %)	-0.136	2,205 (62.70 %)	2,226 (65.74 %)	-0.064
23	脂肪肝	(N, (%))	392 (11.15 %)	219 (10.98 %)	0.005	392 (11.15 %)	339 (10.02 %)	0.036
24	肝炎 (ウイルス性、自己免疫等)	(N, (%))	691 (19.65 %)	395 (19.80 %)	-0.004	691 (19.65 %)	658 (19.43 %)	0.005
25	胆のう炎、胆管炎、胆のう結石、胆管結石のいずれか	(N, (%))	236 (6.71 %)	110 (5.51 %)	0.050	236 (6.71 %)	239 (7.06 %)	-0.015

SMD: Standardized Mean Difference, SD: Standard Deviation, ALBI: Albumin-Bilirubin

Look back 期間：データ期間中の初回の GLP-1 受容体作動薬の処方日を t_0 とした場合における、 t_0-180 日から t_0 日までの期間 (t_0-180 日及び t_0 日を含む)

* Look back 期間における AST、ALT、T-BIL、ALP、γ-GTP 及び HbA1c の検査項目ごとの、最も t_0 に近い検査日 (t_0 を含む) の結果を取得する。なお、同日に複数の検査結果がある場合には、臨床的に肝機能が悪い数値を採用する。

表 5. 対照群 1 (ビクトーザ) に対する曝露群 (トルリシティ) のアウトカム発現率及びハザード比

			患者数 (人)	総追跡期間 (人年)	アウトカム 発現数 (人)	発現率 (/1000 人年)	粗ハザード比 (95%CI)	性別・年齢 調整済ハザード比 (95%CI)	SMRW で 重み付けした ハザード比* (95%CI)
主要解析	曝露群	トルリシティ	3,517	3,537.24	98	27.71	1.29 (0.90 - 1.85)	1.11 (0.77 - 1.60)	1.41 (0.70 - 2.82)
	対照群 1	ビクトーザ	1,995	1,992.93	42	21.07	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
副次解析	曝露群	トルリシティ	3,517	3,566.00	55	15.42	1.53 (0.92 - 2.55)	1.36 (0.81 - 2.29)	1.36 (0.66 - 2.82)
	対照群 1	ビクトーザ	1,995	2,006.78	20	9.97	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)

SMRW: standardized mortality ratio weighting, CI: confidence interval

主要解析のアウトカム：肝機能障害のグレード 2 以上、副次解析のアウトカム：肝機能障害のグレード 3 以上

* 高次元傾向スコアは、疾患、医薬品及び処置の各次元から発現頻度が上位 200 位以内のコードを選択し M バイアス値を算出した上で、比較する 2 群のうち、患者数が少ない群における患者数の 1/10 個の共変量で算出した。なお、主要解析及び副次解析については、事前に表 4 で規定した 25 変数を含めていづれも 200 個の変数で高次元傾向スコアを算出した。

表 6. 曝露群 (トルリシティ) に対する対照群 (ビクトーザ) 又は参照群 1~7 のアウトカム (CTCAE グレード 2 以上の肝機能障害) の発現率及びハザード比

		患者数 (人)	総追跡期間 (人年)	アウトカム 発現数 (人)	発現率 (/1000 人年)	粗ハザード比 (95%CI)	性別・年齢 調整済ハザード比 (95%CI)	SMRW で 重み付けした ハザード比* (95%CI)
曝露群	トルリシティ	3,517	3,537.24	98	27.71	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
対照群 1	ビクトーザ	1,995	1,992.93	42	21.07	0.78 (0.54 - 1.12)	0.90 (0.63 - 1.30)	0.71 (0.35 - 1.43)
参照群 1	バイエッタ	14	12.45	0	-	-	-	-
参照群 2	ビデュリオン	31	42.54	< 10	< 235.07	0.96 (0.13 - 7.17)	1.29 (0.17 - 9.95)	0.31 (0.05 - 2.09)
参照群 3	リキスミア	94	103.32	< 10	< 96.79	1.09 (0.36 - 3.34)	1.42 (0.46 - 4.37)	0.63 (0.10 - 3.76)
参照群 4	ゾルトファイ	386	212.15	< 10	< 47.14	0.26 (0.06 - 1.05)	0.26 (0.06 - 1.08)	0.33 (0.06 - 1.75)
参照群 5	ソリクア	98	52.81	< 10	< 189.36	0.51 (0.07 - 3.67)	0.59 (0.08 - 4.13)	0.62 (0.07 - 5.55)
参照群 6	オゼンピック	313	118.85	0	-	-	-	-
参照群 7	リバルサス	499	90.16	< 10	< 110.91	0.62 (0.19 - 2.00)	0.75 (0.23 - 2.40)	1.57 (0.38 - 6.44)

SMRW: standardized mortality ratio weighting, CI: confidence interval

MID-NET®の公表基準に基づき 10 例未満の集計値が特定できないようマスクしている。

* 高次元傾向スコアは、疾患、医薬品及び処置の各次元から発現頻度が上位 200 位以内のコードを選択し M バイアス値を算出した上で、比較する 2 群のうち、患者数が少ない群における患者数の 1/10 個の共変量で算出した。曝露群と対照群 1 の比較では事前に表 4 で規定した 25 の変数を含めて 200 個の変数を用いて、高次元傾向スコアを算出し、患者数が 250 人未満の場合には、事前に定めた 25 変数のみを用いて高次元傾向スコアを算出した。