

資料1-2

MID-NET[®]・NDB の行政利活用の調査実施状況について
 (令和6年10月25日～令和7年3月14日調査結果公表分)

調査・研究の名称	調査対象品目	調査結果 公表日	調査結果の 概要	備考
MID-NET [®] を用いたポリコナゾールによるその他検査値異常のリスク評価(シグナル強化)	ポリコナゾール	令和6年 11月13日	別添資料1)	-
NDBを用いたロモソズマブ(遺伝子組換え)による心血管系事象発現のリスク評価	ロモソズマブ(遺伝子組換え)	令和7年 1月31日	別添資料2)	-
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	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	令和7年 3月5日	別添資料3)	-

MID-NET®を用いた調査結果の概要

2024年11月13日

調査・研究の名称	MID-NET®を用いたポリコナゾールによるその他検査値異常のリスク評価（シグナル強化）														
調査対象品目	ポリコナゾール														
調査目的	<p>ポリコナゾール処方後のカリウム上昇の発現頻度をフルコナゾール又はホスフルコナゾール処方後のカリウム上昇の発現頻度と比較する*1。</p> <p>*1 ポリコナゾール、フルコナゾール及びホスフルコナゾールの注意事項等情報において、本調査で対象とする臨床検査値異常（アウトカム）に関連する副作用は本調査計画時点で表1のとおり注意喚起されている。</p> <p>表1. 注意事項等情報におけるアウトカムに関連する副作用の注意喚起状況</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>アウトカムの系統</th> <th>一般名</th> <th>アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起</th> <th>アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">その他 (カリウム上昇)</td> <td>ポリコナゾール</td> <td>関連する記載なし</td> <td>1%以上5%未満：高カリウム血症、低カリウム血症、血中カリウム減少、血中カリウム増加</td> </tr> <tr> <td>フルコナゾール</td> <td>頻度不明：高カリウム血症</td> <td>0.1%以上1%未満：低カリウム血症</td> </tr> <tr> <td>ホスフルコナゾール</td> <td>頻度不明：高カリウム血症</td> <td>1%未満：低カリウム血症</td> </tr> </tbody> </table>	アウトカムの系統	一般名	アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起	その他 (カリウム上昇)	ポリコナゾール	関連する記載なし	1%以上5%未満：高カリウム血症、低カリウム血症、血中カリウム減少、血中カリウム増加	フルコナゾール	頻度不明：高カリウム血症	0.1%以上1%未満：低カリウム血症	ホスフルコナゾール	頻度不明：高カリウム血症	1%未満：低カリウム血症
アウトカムの系統	一般名	アウトカムに関連する重大な副作用の注意喚起	アウトカムに関連するその他の副作用の注意喚起												
その他 (カリウム上昇)	ポリコナゾール	関連する記載なし	1%以上5%未満：高カリウム血症、低カリウム血症、血中カリウム減少、血中カリウム増加												
	フルコナゾール	頻度不明：高カリウム血症	0.1%以上1%未満：低カリウム血症												
	ホスフルコナゾール	頻度不明：高カリウム血症	1%未満：低カリウム血症												
データソース	<p>MID-NET®</p> <p>(データ期間：2016年1月1日～2023年10月31日)</p>														
調査方法の概略	<p>■ 調査対象集団</p> <p><全体集団></p> <p>データ期間中に曝露医薬品（ポリコナゾール）又は対照医薬品（フルコナゾール又はホスフルコナゾール）が処方された患者（ただし、初回処方日*2に曝露医薬品及び対照医薬品の両方が処方された患者は除く）のうち、データ期間中の最初の診療記録日が初回処方日の181日以上前にある患者を全体集団とした*3。初回処方日に処方された医薬品の種類に応じて、曝露群（ポリコナゾール群）又は対照群（フルコナゾール又はホスフルコナゾール群）に分類した。</p> <p>*2 データ期間中の曝露医薬品又は対照医薬品の処方日のうち、最も早い処方日。</p> <p>*3 全体集団は、表2におけるベースライン値に関する条件がないため、ベースライン値においてアウトカムに該当する臨床検査値異常が既に認められている患者を含む。</p> <p><サブグループ1></p> <p>全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン値が基準範囲内又は欠測の患者をサブグループ1とした（表2における集計カテゴリが③又は⑤に該当する集団）。</p> <p><サブグループ2></p> <p>全体集団のうち、アウトカムに関連するベースライン値が基準範囲内の患者をサブグループ2とした（表2における集計カテゴリが③に該当する集団）。</p> <p>表2. ベースライン値*4の判定</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目</th> <th>集計カテゴリ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カリウム</td> <td>①5.5 mmol/L より大きい ②4.8 mmol/L より大きい、5.5 mmol/L 以下 ③3.6 mmol/L 以上、4.8 mmol/L 以下 ④3.6 mmol/L 未満 ⑤欠測</td> </tr> </tbody> </table>	検査項目	集計カテゴリ	カリウム	①5.5 mmol/L より大きい ②4.8 mmol/L より大きい、5.5 mmol/L 以下 ③3.6 mmol/L 以上、4.8 mmol/L 以下 ④3.6 mmol/L 未満 ⑤欠測										
検査項目	集計カテゴリ														
カリウム	①5.5 mmol/L より大きい ②4.8 mmol/L より大きい、5.5 mmol/L 以下 ③3.6 mmol/L 以上、4.8 mmol/L 以下 ④3.6 mmol/L 未満 ⑤欠測														

*4 ベースライン値は、初回処方日の 180 日前から初回処方日までの検査結果のうち、初回処方日に最も近い日の値とした。

■ アウトカム

カリウム上昇

アウトカム定義は、表 3 のとおりである。

表 3. アウトカム定義で用いる臨床検査値の定義

アウトカム	アウトカム定義
カリウム上昇 (CTCAE*5 Grade2 以上)	カリウムが 5.5 mmol/L より大きい
カリウム上昇 (CTCAE*5 Grade3 以上)	カリウムが 6.0 mmol/L より大きい

*5 Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0

■ 追跡期間

追跡開始日：初回処方日の翌日

追跡終了日：次のうち最も早い日

- 処方継続期間*6の終了日
- アウトカムの発現日
- 他群に属する医薬品の処方開始日
- データ期間中の最後の診療記録日

*6 1 つの処方期間 (処方日+処方日数) とその後の処方日までの間隔が 30 日以内であれば、処方継続しているとみなした。また、最終の処方期間に、さらに 30 日を加えた日を、処方継続期間の終了日とした。

■ 解析項目

全体集団、サブグループ 1 及びサブグループ 2 を対象に、以下の指標を算出した。

- 曝露群及び対照群における発現率
- 対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比

調査結果の概略

■ 対象集団

- 本調査における患者数、並びに性別及び年齢分布は表 4 のとおりであった。また、全体集団におけるベースライン値の分布については、表 5 (別添) のとおりであった。

表 4. 全体集団における患者数、並びに性別及び年齢分布

		曝露群 (n=1,319)	対照群 (n=4,196)
性別	男性, n (%)	865 (65.6)	2,324 (55.4)
	女性, n (%)	454 (34.4)	1,872 (44.6)
年齢	65 歳未満, n (%)	493 (37.4)	1,676 (39.9)
	65 歳以上, n (%)	826 (62.6)	2,520 (60.1)
	平均 (SD)	63.9 (19.3)	63.9 (18.9)
	中央値 (Q1-Q3)	69.0 (57.0-77.0)	69.0 (55.0-77.0)

SD：標準偏差、Q1：第 1 四分位、Q3：第 3 四分位

■ アウトカムの発現リスク

- 各群におけるアウトカムの発現率及び性・年齢調整ハザード比は表 6 及び図 1 (ともに別添) のとおりであった。
- サブグループ 2 を対象とした解析において、カリウム上昇 (CTCAE Grade2 以上) 及びカリウム上昇 (CTCAE Grade3 以上) における性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間) は、それぞれ 1.25 (1.02-1.53) 及び 1.19 (0.86-1.65) であった (表 6 及び図 1 (ともに別添))。

	<ul style="list-style-type: none"> ■ 結果を踏まえた考察 <ul style="list-style-type: none"> • 対象とするアウトカムの性・年齢調整ハザード比等から、ポリコナゾールとカリウム上昇の関連が示唆された。
調査の留意事項	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本調査は、医薬品とアウトカムの関連について速やか、かつ探索的に検討しており、調査計画及び統計解析では一部の患者背景に限定して調整している。このため、本調査で医薬品とアウトカムとの間に関連が示唆されたことは、直ちにそれが医薬品の副作用であることを示すものではなく、当該アウトカムが副作用である可能性については他の情報も踏まえて検討する必要がある。

表 5. 全体集団におけるベースライン値の分布

検査項目	カテゴリ	曝露群 (n=1,319)	対照群 (n=4,196)
カリウム	①5.5 より大きい, n (%)	15 (1.1)	36 (0.9)
	②ULN より大きい、5.5 以下, n (%)	98 (7.4)	227 (5.4)
	③LLN 以上、ULN 以下, n (%)	972 (73.7)	3098 (73.8)
	④LLN 未満, n (%)	195 (14.8)	619 (14.8)
	⑤欠測, n (%)	39 (3.0)	216 (5.1)

ULN：日本臨床検査標準協議会の上限値 (4.8 mmol/L)

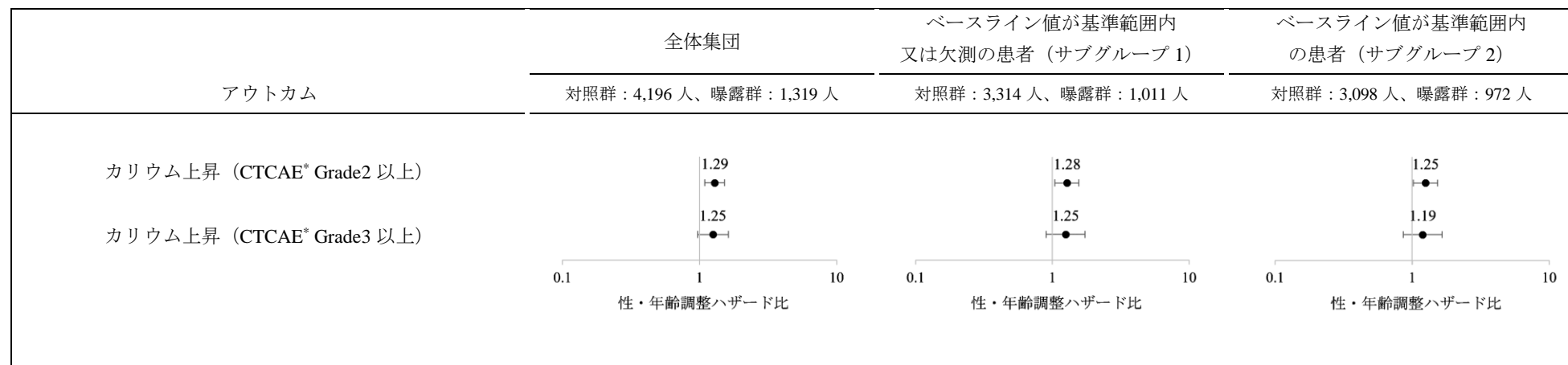
LLN：日本臨床検査標準協議会の下限値 (3.6 mmol/L)

表 6. 曝露群（ボリコナゾール）及び対照群（フルコナゾール又はホスフルコナゾール）におけるカリウム上昇の発現率及び対照群に対する曝露群の性・年齢調整ハザード比

アウトカム	全体集団	ベースライン値が 基準範囲内又は欠測の患者 (サブグループ 1)		ベースライン値が 基準範囲内の患者 (サブグループ 2)			
		曝露群 (n=1,319)	対照群 (n=4,196)	曝露群 (n=1,011)	対照群 (n=3,314)	曝露群 (n=972)	対照群 (n=3,098)
カリウム上昇 (CTCAE* Grade2 以上)	アウトカム発現率 (/1,000 人年)	425.635	368.021	339.264	298.960	341.562	309.671
	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.29 (1.09-1.52)	Reference	1.28 (1.04-1.56)	Reference	1.25 (1.02-1.53)	Reference
カリウム上昇 (CTCAE* Grade3 以上)	アウトカム発現率 (/1,000 人年)	166.156	148.413	122.508	111.054	120.264	115.188
	性・年齢調整ハザード比 (95%信頼区間)	1.25 (0.97-1.62)	Reference	1.25 (0.90-1.73)	Reference	1.19 (0.86-1.65)	Reference

* Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0

図 1. 対照群（フルコナゾール又はホスフルコナゾール）に対する曝露群（ボリコナゾール）のカリウム上昇に関する性・年齢調整ハザード比のフォレスト
 プロット



* Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0

匿名医療保険等関連情報データベース（NDB）を用いた調査結果の概要

2025年1月31日

調査・研究 の名称	NDB を用いたロモソズマブ（遺伝子組換え）による心血管系事象発現のリスク評価
調査対象 品目	<ul style="list-style-type: none"> ■ 以下の骨粗鬆症治療薬 ロモソズマブ（遺伝子組換え）（以下、「本剤」）
調査背景	<ul style="list-style-type: none"> ■ 本剤は、2019年1月に本邦で「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」の効能又は効果で製造販売承認され、2019年3月に販売が開始された。 ■ 本剤の心血管系事象のリスクについては承認時より注意喚起されていたが、個別症例報告及び海外の添付文書の記載を踏まえ、2019年9月に本剤の添付文書に警告を新設する等、心血管系事象に関する注意喚起が強化された。 ■ その後も本剤による心血管系事象に関する個別症例報告が複数集積しているが、個別症例報告のみでは本剤以外の心血管系事象に関連する因子の影響を排除できず、本剤と心血管系事象との関連を評価することに一定の限界がある。 ■ 本調査の開始時点において、海外の医療情報データベースを用いた疫学調査では副甲状腺ホルモン製剤に比べて本剤の心血管系事象のリスクが高い傾向は認められていないが、日本人を対象とする同様の調査は実施されていない。
調査目的	<p>本剤処方後における心血管系事象の発現頻度をテリパラチド（遺伝子組換え）又はテリパラチド酢酸塩[*]と比較し、本剤と心血管系事象との関連を評価する。</p> <p>[*] 骨粗鬆症治療薬を対象とした。</p>
NDB の選 定理由と データ期間	<p>選定理由：異なる医療機関にわたり患者を追跡可能であること、及び日本における患者の悉皆性が高いことを考慮して選択</p> <p>データ期間：2010年8月1日～2023年3月31日</p>
調査方法の 概略	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査対象集団 <p>2019年3月4日から2023年3月31日までの期間において、本剤又はテリパラチド（遺伝子組換え）若しくはテリパラチド酢酸塩（以下、「テリパラチド」）の処方又は調剤（以下、「処方」）があった患者を特定し、本剤又はテリパラチドの最も早い処方日をt_0とした。このうち、t_0の過去1年以上前に診療報酬請求があり、除外基準^{*1}を満たさない患者を調査対象集団とし、t_0時点の薬剤が本剤である患者を曝露群、テリパラチドである患者を対照群^{*2}に分類した。</p> <p>※1 除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> ①t_0において40歳未満の患者 ②t_0の前日から過去1年の間に本剤又はテリパラチドの処方がある患者 ③同日に本剤及びテリパラチドの処方がある患者 ④t_0以前において抗悪性腫瘍剤の処方がある患者 ⑤追跡期間が0日の患者 <p>※2 対照群</p> <p>テリパラチドは本剤と効能又は効果が同一であり、本剤の販売開始前から使用されていること、及び本調査期間を通じて重篤な心血管系事象に関する注意喚起はテリパラチドの添付文書に記載されていないことから、テリパラチドを対照群に設定した。</p>

■ 追跡期間

以下のとおり、追跡期間の開始日と終了日を定義した。

- 追跡期間の開始日： t_0 の翌日
- 追跡期間の終了日：以下のいずれかの最も早い日とした。
 - ① 心血管系事象の発現日
 - ② 処方継続期間^{*}の終了日
 - ③ 異なる群（曝露群又は対照群）に分類された薬剤の処方日
 - ④ 最終の診療報酬請求がある月の末日
 - ⑤ 追跡開始日から13か月後

※ 処方継続期間の特定方法

処方日に処方日数（下表参照）を加えた日と後続の処方日の間隔が30日以下の場合に、処方が継続しているとみなし、最後の処方日に処方日数と30日を加えた日を処方継続期間の終了日とした。

一般名	用法	処方日数
ロモソズマブ（遺伝子組換え）	月1回	30日
テリパラチド（遺伝子組換え）	1日1回	処方数×28日
テリパラチド酢酸塩	週1回 1日1回を週2回	7日 処方数 / 2×7日

■ アウトカム定義

心血管系事象（急性心筋梗塞^{*1}、急性冠症候群^{*2}又は脳卒中（脳出血^{*3}又は脳梗塞^{*4}）の複合事象）とし、傷病名、医薬品又は診療行為を組み合わせで定義した。また、追跡期間中に初めて心血管系事象の定義を満たした入院年月日を発現日と定義した。

※1「急性心筋梗塞」に関する傷病名に入院年月日が記録されており、入院年月日から30日後までの期間において、「経皮的冠動脈インターベンション」、「冠動脈バイパス手術」、「大動脈バルーンパンピング」、「経皮的心肺補助法」又は「血栓溶解法」の実施がある。

※2「急性冠症候群」に関する傷病名に入院年月日が記録されており、入院年月日から30日後までの期間において、「経皮的冠動脈インターベンション」、「冠動脈バイパス手術」、「大動脈バルーンパンピング」、「経皮的心肺補助法」又は「血栓溶解法」の実施がある。

※3「脳出血」に関する傷病名に入院年月日が記録されており、以下の①及び②の条件を満たす。

①入院年月日の前日から入院年月日の30日後までの期間において、「コンピュータ断層撮影」、「磁気共鳴血管画像撮影」又は「磁気共鳴コンピュータ断層撮影」の実施がある。

②入院年月日から30日後までの期間において、「抗浮腫薬」若しくは「降圧剤（注射）」の処方、又は「血腫除去術」の実施がある。

※4「脳梗塞」に関する傷病名に入院年月日が記録されており、以下の①及び②の条件を満たす。

①入院年月日の前日から入院年月日の30日後までの期間において、「コンピュータ断層撮影」、「磁気共鳴血管画像撮影」又は「磁気共鳴コンピュータ断層撮影」の実施がある。

②入院年月日から30日後までの期間において、「脳保護薬」、「抗血小板薬（注射）」、「抗凝固薬（注射）」、「血栓溶解薬」若しくは「抗浮腫薬」の処方、又は「開頭術」若しくは「血栓回収療法」の実施がある。

	<p>■ 解析方法</p> <ul style="list-style-type: none"> 患者背景を集計し、患者背景の群間の差異は、Absolute Standardized mean Difference（以下、「ASD」）を用いて評価した。ASDは、0.1を基準として群間差を検討した。 Cox 比例ハザードモデルを用いて、対照群に対する曝露群における心血管系事象の粗ハザード比及び調整ハザード比^{※1}並びにそれぞれの95%信頼区間を推定した。 添付文書の記載を踏まえ、心血管系事象^{※2}の既往歴別（なし、t_0の過去1年以内にあり、t_0の過去1年より前にあり）の部分集団解析を実施した。 一般的に、女性より男性の方が心血管系事象を発現するリスクが高いと考えられていることを考慮し、性別（男性、女性）の部分集団解析を実施した。 <ul style="list-style-type: none"> ※1 年齢、性別、既往歴（心血管系事象、脂質異常症、糖尿病、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病）、及び処方歴（抗血小板薬、抗凝固薬）で調整した。 ※2 アウトカム定義と同じ定義を用いた。
<p>調査結果の概略</p>	<p>■ 患者背景</p> <ul style="list-style-type: none"> 本調査の解析対象集団は、曝露群が251,219人、対照群が500,445人であった。曝露群及び対照群の両群ともに80~89歳の患者が最も多く、年齢の分布は両群に差異は認められなかった（別添、表1参照）。 曝露群及び対照群において差異が認められた患者背景は患者の性別及び抗凝固薬の処方の有無であった。男性の割合はそれぞれ9.33%、14.14%（ASD:0.15）であり、抗凝固薬の処方を受けた患者の割合はそれぞれ7.13%、10.32%（ASD:0.11）であった。その他の患者背景については、ASDが0.1を上回る差異は認められなかった。 <p>■ リスク評価</p> <ul style="list-style-type: none"> 追跡期間における心血管系事象は、曝露群で1,853人、対照群で3,427人に認められ、対照群に対する曝露群における心血管系事象の調整済みハザード比（95%信頼区間）は1.00（0.94 - 1.06）であった（別添、表2-1参照）。 心血管系事象の既往歴別のサブグループ解析の結果、心血管系事象の既往歴がない集団、t_0の過去1年以内にある集団、t_0の過去1年より前にある集団において、対照群に対する曝露群における心血管系事象の調整済みハザード比（95%信頼区間）は、それぞれ1.01（0.95 - 1.08）、0.93（0.72 - 1.21）、1.00（0.85 - 1.18）であった（別添、表2-2参照）。 性別のサブグループ解析の結果、対照群に対する曝露群における心血管系事象の調整済みハザード比（95%信頼区間）は、男性で0.93（0.81 - 1.07）、女性で1.02（0.96 - 1.09）であった（別添、表2-3参照）。 <p>■ 結果を踏まえた考察</p> <ul style="list-style-type: none"> 曝露群及び対照群の患者背景については、男性の割合及び抗凝固薬の処方を受けた患者の割合に差異が認められたものの、全体として大きな差異は認められなかった。 本剤と心血管系事象発現の関連を評価した結果、性別や心血管系事象の既往歴によらず、テリパラチドと比較して、本剤の心血管系事象の発現リスクが高い傾向は一貫して認められなかった。

	<ul style="list-style-type: none">• 本調査で用いたアウトカム定義については、MID-NET®でバリデートされた定義を参考としているものの、NDBにおいてバリデーションは実施されていないこと、曝露の情報の信頼性や患者の追跡可能性に一定の限界があること、潜在的な交絡因子（喫煙、BMI、生活習慣等）が結果に影響を与えている可能性が否定できないこと等、結果の評価において一定の限界があることに留意が必要である。
--	--

表 1. 患者背景

	曝露群		対照群		ASD
	人数	(%)	人数	(%)	
対象患者数	251,219	(100.00)	500,445	(100.00)	-
年齢					
40～49 歳	894	(0.36)	1,989	(0.40)	0.01
50～59 歳	5,143	(2.05)	11,744	(2.35)	0.02
60～69 歳	22,467	(8.94)	49,153	(9.82)	0.03
70～79 歳	85,317	(33.96)	167,886	(33.55)	0.01
80～89 歳	111,302	(44.30)	212,325	(42.43)	0.04
90～99 歳	25,741	(10.25)	56,180	(11.23)	0.03
100 歳以上	355	(0.14)	1,168	(0.23)	0.02
性別					
男性	23,450	(9.33)	70,752	(14.14)	0.15
既往歴					
心血管系事象 ^{※1}					
なし	238,681	(95.01)	465,872	(93.09)	0.08
t ₀ の過去 1 年以内にあり	1,626	(0.65)	6,023	(1.20)	0.06
t ₀ の過去 1 年より前にあり	10,912	(4.34)	28,550	(5.70)	0.06
脂質異常症	90,686	(36.10)	183,442	(36.66)	0.01
糖尿病	28,724	(11.43)	68,974	(13.78)	0.07
高血圧	141,156	(56.19)	292,831	(58.51)	0.05
心不全	67,291	(26.79)	154,806	(30.93)	0.09
慢性閉塞性肺疾患	4,966	(1.98)	11,615	(2.32)	0.02
慢性腎臓病	16,606	(6.61)	29,411	(5.88)	0.03
併用薬					
抗血小板薬	31,811	(12.66)	77,612	(15.51)	0.08
抗凝固薬	17,917	(7.13)	51,622	(10.32)	0.11

※1 アウトカム定義と同じ定義を用いた。

表 2-1. 本剤と心血管系事象（急性心筋梗塞、急性冠症候群又は脳卒中（脳出血又は脳梗塞））の関連

曝露区分	対象者数 (人)	追跡期間 (100 人年)	心血管系事象の発現数	粗発現率 (/100 人年)	粗発現率比	粗ハザード比 ^{※1} (95%信頼区間)	調整ハザード比 ^{※1,※2} (95%信頼区間)
対照群	500,445	2,810.74	3,427	1.22	reference	reference	reference
曝露群	251,219	1,697.68	1,853	1.09	0.90	0.90 (0.85 - 0.96)	1.00 (0.94 - 1.06)

※1 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

※2 年齢、性別、既往歴（心血管系事象、脂質異常症、糖尿病、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病）、及び処方歴（抗血小板薬、抗凝固薬）で調整した。

表 2-2. 部分集団解析結果（心血管系事象の既往歴別）：本剤と心血管系事象（急性心筋梗塞、急性冠症候群又は脳卒中（脳出血又は脳梗塞））の関連

心血管系事象 ^{※1} の既往歴	曝露区分	対象者数 (人)	追跡期間 (100 人年)	心血管系事象の発現数	粗発現率 (/100 人年)	粗発現率比	粗ハザード比 ^{※2} (95%信頼区間)	調整ハザード比 ^{※2,※3} (95%信頼区間)
なし	対照群	465,872	2,634.62	2,696	1.02	reference	reference	reference
	曝露群	238,681	1,620.19	1,565	0.97	0.94	0.95 (0.89 - 1.01)	1.01 (0.95 - 1.08)
t ₀ の過去1年以内に既往あり	対照群	6,023	28.97	258	8.90	reference	reference	reference
	曝露群	1,626	9.15	71	7.76	0.87	0.92 (0.71 - 1.20)	0.93 (0.72 - 1.21)
t ₀ の過去1年より前に既往あり	対照群	28,550	147.15	473	3.21	reference	reference	reference
	曝露群	10,912	68.34	217	3.18	0.99	0.99 (0.84 - 1.16)	1.00 (0.85 - 1.18)

※1 アウトカム定義と同じ定義を用いた。

※2 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

※3 年齢、性別、既往歴（脂質異常症、糖尿病、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病）、及び処方歴（抗血小板薬、抗凝固薬）で調整した。

表 2-3. 部分集団解析結果（性別）：本剤と心血管系事象（急性心筋梗塞、急性冠症候群又は脳卒中（脳出血又は脳梗塞））の関連

性別	曝露区分	対象者数 (人)	追跡期間 (100 人年)	心血管系事象 の発現数	粗発現率 (/100 人年)	粗発現率比	粗ハザード比 ^{※1} (95%信頼区間)	調整ハザード比 ^{※1,※2} (95%信頼区間)
男性	対照群	70,752	365.86	758	2.07	reference	reference	reference
	曝露群	23,450	142.45	258	1.81	0.87	0.88 (0.77 - 1.02)	0.93 (0.81 - 1.07)
女性	対照群	429,693	2,444.88	2,669	1.09	reference	reference	reference
	曝露群	227,769	1,555.22	1,595	1.03	0.94	0.95 (0.89 - 1.01)	1.02 (0.96 - 1.09)

※1 Cox 比例ハザードモデルを用いて推定した。

※2 年齢、既往歴（心血管系事象、脂質異常症、糖尿病、高血圧、心不全、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病）、及び処方歴（抗血小板薬、抗凝固薬）で調整した。

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%） • パイエッタ皮下注 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） • ゴ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 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	リキシミア	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 Look back 期間の値×20.0
	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 Look back 期間の値×20.0
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 Look back 期間の値×20.0
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 Look back 期間の値×10.0
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 Look back 期間の値×20.0
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 Look back 期間の値×20.0
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 Look back 期間の値×20.0
	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 Look back 期間の値×20.0

* 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 %)	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 %)	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 %)	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 %)	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 %)	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 %)	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 %)	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 %)	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 %)	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 %)	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 %)	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 %)	1,253 (35.63 %)	1,309 (38.64 %)	-0.063
13 ALBI*算出値不明	(N, (%))	719 (20.44 %)	380 (19.05 %)	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 %)	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 %)	823 (23.40 %)	622 (18.35 %)	0.131
16 ビグアナイド薬	(N, (%))	1,682 (47.82 %)	946 (47.42 %)	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 %)	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 %)	679 (19.31 %)	624 (18.43 %)	0.023
19 グリニド薬	(N, (%))	548 (15.58 %)	236 (11.83 %)	548 (15.58 %)	473 (13.96 %)	0.047
20 DPP-4 阻害薬	(N, (%))	2,270 (64.54 %)	1,057 (52.98 %)	2,270 (64.54 %)	1,944 (57.41 %)	0.146
21 SGLT2 阻害薬	(N, (%))	1,267 (36.03 %)	577 (28.92 %)	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 %)	2,205 (62.70 %)	2,226 (65.74 %)	-0.064
23 脂肪肝	(N, (%))	392 (11.15 %)	219 (10.98 %)	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 %)	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 %)	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 変数を含めていずれも 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。