

**テデュグルチド(レベスティブ皮下注用)に関する公的分析の  
結果**

**[第 1.0 版 2022 年 11 月 21 日]**

## 【目次】

|  |    |
|--|----|
| [略語表].....   | 4  |
| 0. 分析枠組み.....                                      | 5  |
| 1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果.....                       | 6  |
| 1.1 評価結果の概要.....                                   | 6  |
| 1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー.....        | 16 |
| 1.3 公的分析における参考事項.....                              | 16 |
| 2. 追加的有用性の評価.....                                  | 19 |
| 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー.....                      | 19 |
| 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション.....                     | 19 |
| 2.1.2 実施の流れ.....                                   | 19 |
| 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....                        | 19 |
| 2.1.4 使用したデータベース.....                              | 20 |
| 2.1.5 使用した検索式.....                                 | 20 |
| 2.1.6 検索結果.....                                    | 23 |
| 2.1.7 臨床試験の概要.....                                 | 24 |
| 2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要.....   | 30 |
| <b>【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】</b> ..... | 30 |
| 2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要..          | 31 |
| 2.4 追加的有用性の有無に関する評価.....                           | 34 |
| <b>【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】</b> .....       | 37 |
| 3. 費用対効果の評価.....                                   | 38 |
| 3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....        | 38 |
| 3.1.1 製造販売業者による費用効果分析の概要.....                      | 38 |
| 3.1.2 比較対照技術と比較した費用効果分析に対する見解.....                 | 39 |
| 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無.....                     | 46 |
| 3.3 実施が必要な再分析の概要.....                              | 47 |
| 3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの).....  | 47 |
| 3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの).....        | 47 |
| 3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容.....            | 48 |
| 3.4.1 PS を離脱した患者における長期的なテデュグルチド治療について.....         | 48 |

|  |    |
|--|----|
| 【具体的な再分析の内容】 .....                                   | 49 |
| 3.4.2 臨床試験の期間内で観察された PS 施行日数の減少に関する遷移確率の外挿について ..... | 53 |
| 【具体的な再分析の内容】 .....                                   | 53 |
| 4. 分析結果 .....  | 55 |
| 4.1 再分析における基本分析の結果 .....                             | 55 |
| 4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比 .....            | 55 |
| 4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移 .....              | 58 |
| 4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因 .....      | 59 |
| 4.2 再分析における感度分析の結果 .....                             | 60 |
| 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 .....                           | 62 |
| 4.4 分析結果の解釈 .....                                    | 62 |
| 4.5 価格調整率の重み .....                                   | 63 |
| 5. 参考文献 .....  | 65 |
| 6. 補足資料 .....  | 67 |

**[略語表]**

| 略語    | 正式表記  |
|-------|---|
| ASMR  | Amelioration du Service Médical Rendu                             |
| BSC   | Best Supportive Care  |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health              |
| CEA   | Cost-Effectiveness Analysis                                       |
| EMA   | European Medicines Agency   |
| EN    | Enteral Nutrition   |
| ERG   | Evidence Review Group   |
| ESC   | Economics Sub Committee   |
| HAS   | Haute Autorité de Santé   |
| HRQOL | Health Related Quality of Life                                    |
| ICER  | Incremental Cost-Effectiveness Ratio                              |
| IFALD | Intestinal Failure-Associated Liver Disease                       |
| IQWiG | Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| NICE  | National Institute for Health and Care Excellence                 |
| PAS   | Patient Access Scheme   |
| PBAC  | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee                        |
| PBS   | Pharmaceutical Benefits Scheme                                    |
| PS    | Parenteral Support  |
| QALY  | Quality-Adjusted Life Year  |
| RCT   | Randomized Controlled Trial                                       |
| SBS   | Short Bowel Syndrome  |
| SMC   | Scottish Medicines Agency   |
| SMR   | Service Médical Rendu   |
| SOC   | Standard of Care  |
| SR    | Systematic Review   |

## 0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「レベスティブ 皮下注用 3.8mg (テデュグルチド)」で、製造販売業者名は、武田薬品工業株式会社である。テデュグルチドは短腸症候群を対象とした治療薬であり、2021年8月4日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に選定された。テデュグルチドの市場規模は60億円で、費用対効果評価の区分はH2に該当する。テデュグルチドに係る分析枠組みについては、2021年11月26日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| 分析対象集団                         | (a) 成人短腸症候群(Short Bowel Syndrome: SBS)患者<br>(b) 小児 SBS 患者  |
| 比較対照技術名                        | 標準治療(評価対象技術: テデュグルチド+標準治療)   |
| 比較対照技術を選定した理由                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>対象とする疾患「SBS」について、国内では、成人及び小児 SBS 患者に対して腸管順応の促進効果を示す承認薬物治療は存在せず、効果的な治療法も未確立である。現在のところ SBS の標準治療は、主として経静脈サポートや経腸栄養剤などによる栄養療法を中心とした残存腸管機能の最適化に重点が置かれた対症療法である。</li> <li>テデュグルチドは標準治療に上乘せして使用されることから、評価対象技術を「テデュグルチド+標準治療」とし、比較対照技術を 標準治療」とすることが適切であると考ええる。</li> </ul> |
| 「公的医療の立場」以外の分析の有無              | 有(その詳細: ) <input type="checkbox"/> 無   |
| 効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由 | (該当せず)   |
| その他                            | (該当せず)   |

## 1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

### 1.1 評価結果の概要

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

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

| 国名   | 機関名  | 評価結果  |  |
|------|------|---|--|
|      |      | 製造販売業者  | 公的分析   |
| イギリス | NICE | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/その他 (推奨できず[武田がエビデンス提出を撤回したため])</li> <li>・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/その他 (武田がエビデンス提出を撤回)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: Commercial arrangementに準拠すること)/その他 ( )</li> <li>・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/その他 ( )</li> </ul> <p>[2022年6月]</p> |
|      | SMC  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: )/その他 ( )</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: PASの条件を満たすこと)/その他 ( )</li> </ul>  |
| フランス | HAS  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SMR: Important</li> <li>・ ASMR: III</li> <li>・ 効率性評価: あり(主な ICER の値: )/評価中/</li> </ul>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ SMR: Substantial</li> <li>・ ASMR: Moderate</li> <li>・ 効率性評価: あり(主な ICER の値: )/評価中/</li> </ul>                                   |

|         |       |   |   |
|---------|-------|---|---|
|         |       | 未実施   | 未実施   |
| ドイツ     | IQWiG | ・Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/No additional benefit/ <u>その他(Orphan drug である本剤の added medical benefit は承認された事実によって証明されたものとみなした)</u> | 左記に同じ   |
| カナダ     | CADTH | ・ 推奨/非推奨/ <u>条件つき推奨(具体的に: 表 1-1-3-3)/その他( )</u>   | ・ 推奨/非推奨/ <u>条件つき推奨(具体的に: 表 1-1-3-3)/その他( )</u> |
| オーストラリア | PBAC  | ・ 推奨/非推奨/ <u>条件つき推奨(具体的に: 表 1-1-3-4)/その他( )</u>   | ・ 推奨/非推奨/ <u>条件つき推奨(具体的に: 表 1-1-3-4)/その他( )</u> |

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

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

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

|                        |   |   |
|------------------------|---|---|
|                        | 製造販売業者  | 公的分析  |
| 国名                     | イギリス  |   |
| 機関名                    | NICE  |   |
| 評価結果の URL など           | <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta804">https://www.nice.org.uk/guidance/ta804</a> |   |
| 評価対象技術                 | テデュグルチド   | テデュグルチド   |
| 評価結果                   | NA  | 条件付き推奨  |
| 条件付き推奨の場合<br>は、その条件の詳細 | NA  | Commercial arrangement に準拠すること                      |
| 評価対象疾患                 | NA  | 1 歳以上の SBS 患者。テデュグルチド投与前に、手術後の腸内順応期間を経て状態が安定していること。 |
| 使用方法                   | NA  | テデュグルチドとして 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。               |
| 比較対照                   | NA  | 標準治療  |
| 主要な<br>増分費用効果比の値       | NA  | 非公開   |

表 1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

|    |        |      |
|----|--------|------|
|    | 製造販売業者 | 公的分析 |
| 国名 | イギリス   |      |



|                        |   |                  |
|------------------------|---|------------------|
| 機関名                    | SMC   |                  |
| 評価結果の URL など           | <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teduqlutide-revestive-resub-smc2225/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teduqlutide-revestive-resub-smc2225/</a> |                  |
| 評価対象技術                 | テデュグルチド   | テデュグルチド          |
| 評価結果                   | Accept for use within NHS Scotland  | 条件つき推奨           |
| 条件付き推奨の場合<br>は、その条件の詳細 | 該当なし  | PAS の条件を満たす場合に限る |
| 評価対象疾患                 | Patients age 1 year and above with short bowel syndrome (SBS). Patients should be stable following a period of intestinal adaptation after surgery.   | 左記に同じ            |
| 使用方法                   | テデュグルチドとして 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。   | 左記に同じ            |
| 比較対照                   | SOC <sup>1</sup>  | 左記に同じ            |
| 主要な<br>増分費用効果比の値       | £28,195   | 左記に同じ            |

1.Administration of parenteral support (parenteral nutrition, fluids/electrolytes), antimotility and antisecretory agents, fluid restriction and dietary optimization

表 1-1-3-3 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細

|    |        |      |
|----|--------|------|
|    | 製造販売業者 | 公的分析 |
| 国名 | カナダ    |      |

|                    |  |         |
|--------------------|--|---------|
| 機関名                | CADTH  |         |
| 評価結果の URL など       | <a href="https://www.cadth.ca/teduglutide">https://www.cadth.ca/teduglutide</a>  |         |
| 評価対象技術             | テデュグルチド  | テデュグルチド |
| 評価結果               | 条件付き推奨   | 左記に同じ   |
| 条件付き推奨の場合は、その条件の詳細 | <p>&lt;Adult Indication&gt;<br/> Reimburse with clinical criteria and/or conditions<br/> <i>Criteria:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Therapy with teduglutide should be restricted to patients who meet the enrolment criteria of the clinical trials: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age ≥18 years</li> <li>• SBS is a result of major intestinal resection (e.g., due to injury, volvulus, vascular disease, cancer, Crohn's Disease)</li> <li>• Resection resulting in dependency on parenteral nutrition (PN) for at least 12 months</li> <li>• PN required at least three times weekly to meet caloric, fluid or electrolyte needs due to ongoing malabsorption</li> <li>• PN frequency and volume have been stable for at least one month</li> </ul> </li> <li>• Therapy should be discontinued if a 20% reduction in parenteral nutrition volume has</li> </ul> | 左記に同じ   |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>not been achieved within 24 weeks of teduglutide therapy.</p> <p><i>Conditions:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Substantially reduced price</li> <li>• Therapy should be managed by a specialist with experience in SBS</li> </ul> <p>&lt;Pediatric Indication&gt;</p> <p>Reimburse with clinical criteria and/or conditions<br/>The CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recommends that teduglutide should be reimbursed for the treatment of pediatric patients 1 year of age and above with short bowel syndrome who are dependent on parenteral support only if the following conditions are met:</p> <p>Conditions for Reimbursement</p> <p><i>Initiation criteria</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Children between 1 and 17 years old.</li> <li>2. Parenteral support requirements must be stable or there must have been no improvement in enteral feeding for at least the preceding three months.</li> <li>3. Parenteral support must provide more than 30% of caloric and/or fluid/electrolyte needs.</li> </ol> |  |
|--|--|--|

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>4. The cumulative lifetime duration of parenteral support therapy must be at least 12 months.</p> <p><i>Renewal criteria</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Parenteral support volume and percentage of total consumption should be documented at each clinic visit.</li> <li>2. Initial treatment response should be assessed 6 months after initiating treatment with teduglutide.</li> <li>3. A positive response to treatment response is defined as at least a 20% reduction in parenteral support volume compared to the baseline volume.</li> <li>4. Assessment for subsequent renewals should be carried out at 6 months intervals.</li> </ol> <p><i>Discontinuation criteria</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Discontinuation of treatment should be based on the prescribing physician's assessment of the patient's response and tolerance to treatment with teduglutide.</li> </ol> <p><i>Prescribing conditions</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Initiation and assessment for continued treatment through renewal</li> </ol> |  |
|--|--|--|

|              |   |       |
|--------------|---|-------|
|              | <p>of reimbursement of teduglutide should be done only by physicians currently working within a specialized multi-disciplinary intestinal rehabilitation program.</p> <p><i>Pricing conditions</i><br/>Reduced price.</p> |       |
| 評価対象疾患       | Adults and pediatric patients 1 year of age and above with SBS who are dependent on parenteral support  | 左記に同じ |
| 使用方法         | テデュグルチドとして 1日1回 0.05mg/kg を皮下注射する。  | 左記に同じ |
| 比較対照         | 成人 : SOC <sup>1</sup><br>1-17 歳の小児 : ベストサポーティブケア <sup>2</sup>   | 左記に同じ |
| 主要な増分費用効果比の値 | 成人 : \$1,588,364 to \$1,666,666<br>小児 : \$1,638,499   | 左記に同じ |

1. Consisted of sufficient volume of parenteral nutrition or support and management of symptoms

2. Defined as the provision of PS and oral medication to relieve symptoms, such as antisecretory agents, antimotility agents, and antibiotics

表 1-1-3-4 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

|  |        |      |
|--|--------|------|
|  | 製造販売業者 | 公的分析 |
|--|--------|------|

|                   |   |   |
|-------------------|---|---|
| 国名                | オーストラリア   |   |
| 機関名               | PBAC  |   |
| 評価結果の URL など      | <a href="https://www.cadth.ca/teduglutide">https://www.cadth.ca/teduglutide</a>   | <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/teduglutide-psd-march-2019.docx">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/teduglutide-psd-march-2019.docx</a>   |
| 評価対象技術            | テデュグルチド   | テデュグルチド   |
| 評価結果              | 条件付き推奨  | 左記に同じ   |
| 条件付き推奨の場合、その条件の詳細 | <p>Recommend with restrictions</p> <p>"The PBAC recommended the listing of teduglutide as a Section 100 (Highly Specialised Drug Program) benefit for the treatment of patients with Type III (chronic) intestinal failure associated with short bowel syndrome. The PBAC recognised the high clinical need in this small patient group, and considered that teduglutide may reduce the patient burden associated with the current therapy, parenteral support. The PBAC considered that, with the revised restriction and the Risk Sharing Arrangements (RSA) proposed, teduglutide was cost-effective compared with standard care."</p> | <p>以下をすべて満たすこと</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 手術後に腸管不全を伴う短腸症候群であること</li> <li>● 少なくとも 12 ヶ月間、非経口的な栄養補給に依存した経験がある患者</li> <li>● 継続的な吸収不良により、カロリー、水分、または電解質の必要性を満たすために、週に 3 日以上の非経口的なサポートを必要とする患者</li> <li>● テデュグルチド治療を開始する前に、少なくとも 4 週間連続して非経口サポートレジメンで患者が安定していること</li> <li>● 活動中の消化器系悪性腫瘍がないこと、または過去 5 年以内に消化器系悪性腫瘍の既往歴がないこと</li> <li>● PBS の助成によらない本剤治療を 12 ヶ月以上継続している場合は、治療効果が得られていること</li> <li>● PBS の助成によらない本剤治療で、過去に効果が得られなかった経験がないこと</li> </ul> |

|              |   |                                   |
|--------------|---|-----------------------------------|
|              |   | ※Special Pricing Arrangements を適用 |
| 評価対象疾患       | Patients with Type III (chronic) intestinal failure associated with SBS | 左記に同じ                             |
| 使用方法         | テデュグルチドとして 1 日 1 回 0.05mg/kg を皮下注射する。                                   | 左記に同じ                             |
| 比較対照         | SOC   | 左記に同じ                             |
| 主要な増分費用効果比の値 | \$105,000 to \$200,000  | 左記に同じ                             |

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

公的分析によるレビューの結果、製造販売業者の報告と大きな乖離は認めなかった。NICE については製造販売業者による報告書の提出後にガイダンスが公表されたため、公的分析ではこの情報を追加した。

## 1.3 公的分析における参考事項

### NICE[1]

#### 追加的有用性に関する論点

- 臨床家より、PS の量よりも日数が減ることが重要との指摘があった。STEPS 試験では PS 日数が有意に低下したことから、追加的有用性は認められた。
- 臨床試験における尿量ベースの PS 離脱アルゴリズムが、実診療パターンと合致しないため、試験結果の一般化可能性やバイアスの混在が懸念され、追加的有用性の程度に不確実性がある。
- ERG はプラセボ群の効果は本アルゴリズムに依存し過大評価されている可能性を指摘した。加えて企業は、プラセボ群において体重が減少していることを指摘した。また逆に、本アルゴリズムはテデュグルチドの効果を過小評価した可能性も指摘された。
- 当該疾患では自然に経腸自律を獲得する可能性はあるが、レベスティブはその時期を早める可能性はあることが指摘された。
- 安全性プロファイルはプラセボと同程度である。

#### 費用対効果評価に関する論点

- 小児のエビデンスは短期・少サンプルサイズで不確実性が大きいいため、成人データで代用した。
- モデル構造自体は適切であるが、遷移確率の推定法に論点が存在する。
- 長期試験データはランダム化が保証されない。また、過大評価の可能性があるプラセボ群のデータを使うことについても問題がある。
- PS 離脱者と健常者の長期生存は同程度と考えられた(対数正規関数による外挿も許容)。
- 疾患特異的な HRQOL では群間差が認められないが、モデルにおける PS 日数別の効用値を UK ビネットで推定することは許容された。
- IFALD は生命予後に影響しないと考えられた。
- 成人モデルにおいて治療開始年齢を試験集団の平均とすることに論点があった。

### SMC[2]



- テデュグルチドは、成人の SBS 患者に対して、支持療法に代わる積極的な治療法を提供する。これにより、PS の必要量が減り、PS を行う週の日数が減る可能性があり、場合によっては継続的な PS の必要性がなくなるかもしれない。患者は毎日の SC 注射を必要とし、反応のあった患者はこの注射を生涯続けることになる。
- テデュグルチドの停止ルールは、成人の場合、6 カ月で治療評価を行い、その後、ベースラインと比較して非経口的サポートが必要な日数が週に 2 日以上減少しなかった場合に治療を中止することを想定して適用した。十分な効果が得られなかったためにテデュグルチドの投与を中止した患者は、引き続き SOC を受け、最後に観察された非経口的サポートの健康状態を維持した。
- ベースケースでは、テデュグルチドによる治療に反応した患者は、観察された期間(成人患者では 30 カ月)を超えても、死亡するまで同じ非経口サポートの健康状態を維持し、SoC を投与された患者は、死亡するまでベースラインの非経口サポートの要件に戻ると仮定して、観察された臨床データを外挿した。
- 小児の試験は、非盲検、非無作為化デザイン、および 12 週間という短い期間であったため、このエビデンスには限界がある。しかし、EMA は成人試験の結果を小児に外挿することを容認している。
- SBS 患者の個人データが少なく、短期間のデータしか得られなかったため、様々な健康状態の間の潜在的な変化をモデルで表現できなかった可能性がある。
- さらに、ある時点(成人モデルでは 30 ヶ月、小児モデルでは 3 ヶ月)以降の患者は、いつまでも同じレベルの PS が必要であると仮定した。同社は、感度分析において、患者が時間の経過とともにある健康状態から別の健康状態に移行する潜在的な変化をモデル化しようと試みたが(例えば、最後のモニタリング間隔内で観察された移行確率を使用)、それでも患者の高齢化に伴う栄養必要量の大幅な変化を捉えていない可能性がある。
- 成人のモデルでは、テデュグルチドを投与された患者のかなりの割合が「非経口的サポートなし」の健康状態に移行すると想定されているため、モデル化アプローチの表面的な妥当性は不明である。無作為化された 2 つの試験において、非経口サポートを中止した患者の数はわずかであった。中止した患者の大部分は、非盲検の延長試験でのみ観察されたため、テデュグルチドを投与されていない患者に同様の現象が見られないと結論づけることは困難である。

### **CADTH[3, 4]**

- 患者が PS からの離脱を達成した場合に治療を中止すると仮定していたが、これは臨床専門家が指摘するように、臨床慣行と一致しない。この仮定はテデュグルチドのコストを過小評価する可能性が高い。

- CADTHによる再解析では、介護者の負担を取り除くこと、患者がPSの自立を達成した後も治療を継続すると仮定すること、CADTHが諮問した臨床専門家が臨床的に重要であると判断した重篤なAEを取り入れることなどにより、特定された限界を補っている。
- CADTHは、モデル構造に関連する不確実性、BSCと比較したテデュグルチド+ BSCの臨床効果、および長期死亡率の予測など、ほとんどの重要な限界に対処することができなかった。そのため、本経済評価の結果は慎重に検討する必要がある。

### **PBAC[5, 6]**

- 製造販売業者はCEAモデルにおいて、第104週以降の移行確率は、第108週から第120週の間発生する確率の平均値と仮定した。評価では、健康状態間の移行の根拠となるデータが少ないため、120週を超える移行確率の外挿は不確実であると指摘された。ESCは、このモデルによる推計結果が、かなりの外挿に依存していることを指摘した(テデュグルチド群の120週のデータと標準治療群の24週のデータに基づく20年の時間軸)。
- ESCは、全体として、経済モデルに含まれる高い治療中止率は十分に正当化されておらず、治療中止患者はテデュグルチドを中止した後も、テデュグルチドの薬剤費を負担することなく、同じ健康状態を維持できることから、テデュグルチド群に有利であると考えた。
- ESCは、このモデルでは、PSから完全に離脱した患者が再びPS状態に移行することができないことに留意した。ESCは、これが臨床現場を反映しているかどうかは明らかではないと考えた。

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

成人 SBS 患者および小児 SBS 患者におけるテデュグルチドの追加的有用性を検討するために、RCT を対象としたシステマティックレビュー(SR)を実施した。

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン

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

| 項目     | 内容                      |
|--------|-------------------------|
| 対象集団   | 成人 SBS, 小児 SBS          |
| 介入     | テデュグルチド                 |
| 比較対照   | 標準治療                    |
| アウトカム  | 有効性(PS 減少に関するアウトカム)・安全性 |
| 研究デザイン | RCT                     |
| 文献検索期間 | 2022 年 5 月まで            |

#### 2.1.2 実施の流れ

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

#### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

表 2-1-3 適格基準

|      | 組み入れ基準         | 除外基準 |
|------|----------------|------|
| 対象集団 | 成人 SBS, 小児 SBS | 左記以外 |
| 介入   | テデュグルチド        | —    |
| 比較対照 | 標準治療           | —    |

|        |                         |                              |
|--------|-------------------------|------------------------------|
| アウトカム  | 有効性(PS 減少に関するアウトカム)・安全性 | —                            |
| 研究デザイン | RCT                     | 左記以外                         |
| 文献の種類  | 原著論文                    | ・学会抄録<br>・ノート<br>・論説<br>・レター |
| 言語     | 英語・日本語                  | 左記以外                         |

#### 2.1.4 使用したデータベース

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

#### 2.1.5 使用した検索式

表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式

検索実施日：2022/05/31

| 通番 | 検索式  | 結果数        |
|----|--|------------|
| #1 | "Short Bowel Syndrome"[MH]   | 3,196      |
| #2 | "short bowel"[TIAB] OR "short gut"[TIAB] OR "revestive"[TIAB] OR "gattex"[TIAB] OR "alx0600"[TIAB] or "alx 0600"[TIAB]               | 4,325      |
| #3 | #1 OR #2   | 5,063      |
| #4 | "teduglutide"[NM]  | 154        |
| #5 | "teduglutide"[TIAB] OR "gly 2 glp 2"[TIAB] OR "alx 0600"[TIAB] OR "alx0600"[TIAB] OR "revestive"[TIAB] OR "gattex"[TIAB]             | 225        |
| #6 | #4 OR #5   | 243        |
| #7 | #3 AND #6  | 189        |
| #8 | ("Clinical Study"[PT] NOT "veterinary"[TW]) OR "Multicenter Study"[PT] OR "Comparative Study"[PT] OR "trial*"[TIAB] OR "stud*"[TIAB] | 13,874,002 |
| #9 | #7 AND #8  | 123        |

**表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式**

検索実施日 : 2022/05/31

| 通番 | 検索式   | 結果数        |
|----|---|------------|
| #1 | (EMB.EXACT("short bowel syndrome")) OR ab("short bowel") OR ab("short gut")                                     | 8,253      |
| #2 | EMB.EXACT("teduglutide") OR ab("teduglutide") OR ab("alx 0600") OR ab("alx0600") OR ab(revestive) OR ab(gattex) | 673        |
| #3 | S2 AND S1   | 507        |
| #4 | (EMB.EXACT.EXPLODE("clinical study")) OR ti(trial*) OR ti(study*)   | 12,779,585 |
| #5 | S4 AND S3   | 289        |
| #6 | S4 AND S3<br>Exclude:Document type: Conference Abstract;<br>Conference Paper; Letter; Note; Conference Review   | 138        |

**表 2-1-5-2 Cochran に対して用いた検索式**

検索実施日 : 2022/05/31

| 通番 | 検索式  | 結果数 |
|----|--|-----|
| #1 | MeSH descriptor: [Short Bowel Syndrome] explode all trees  | 119 |
| #2 | ("short bowel"):ti,ab,kw OR ("short gut"):ti,ab,kw   | 331 |
| #3 | #1 OR #2   | 331 |
| #4 | (teduglutide):ti,ab,kw OR ("alx 0600"):ti,ab,kw OR ("alx0600"):ti,ab,kw OR ("revestive"):ti,ab,kw OR ("gattex"):ti,ab,kw | 96  |
| #5 | #3 AND #4  | 79  |

**表 2-1-5-2 医中誌に対して用いた検索式**

検索実施日 : 2022/05/31

| 通番 | 検索式 | 結果数 |
|----|-----|-----|
|----|-----|-----|

|    |  |       |
|----|--|-------|
| #1 | 短腸症候群/TH   | 2,369 |
| #2 | 短腸/TA or 短小腸/TA or "short bowel"/TA or "short gut"/TA  | 2,182 |
| #3 | #1 or #2   | 2,761 |
| #4 | Teduglutide/TH   | 11    |
| #5 | teduglutide/TA or テデュグルチド/TA or レベスティブ/TA or ガテックス/TA or テチュグルチド/TA or テズグルチド/TA or alx-0600/TA or "alx 0600"/TA or alx0600/TA | 6     |
| #6 | #4 or #5   | 12    |
| #7 | #3 and #6  | 11    |
| #8 | (#7) and ((PT=症例報告・事例除く) AND (PT=原著論文, 会議録除く))   | 6     |

## 2.1.6 検索結果

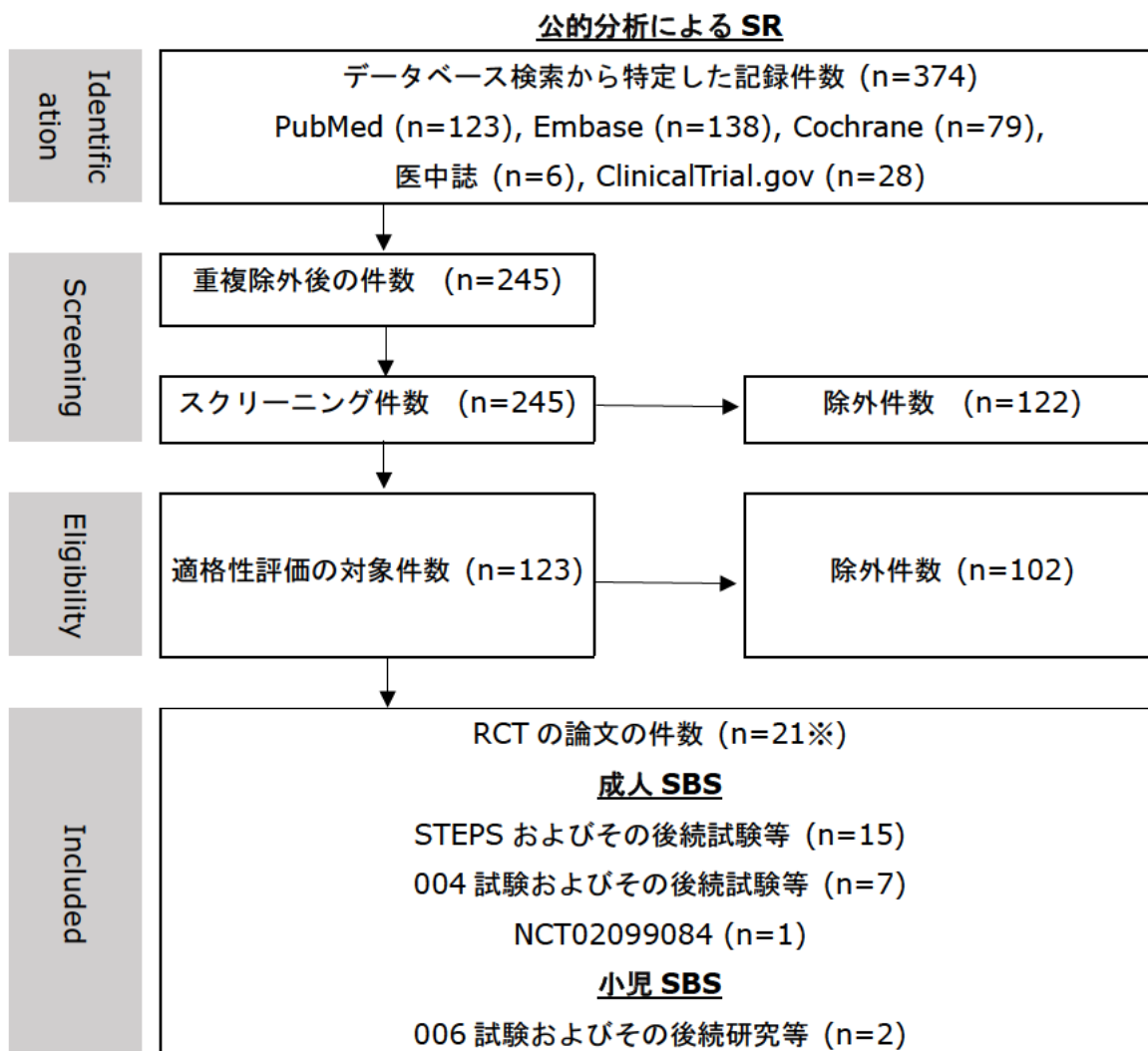


図 2-1-6 フローチャート

SR の結果、SBS を対象とした RCT の論文は 21 件特定された(文献一覧は参考資料を参照)。うち、成人 SBS を対象とした臨床試験は、STEPS 試験に関するものが 15 件、004 試験に関するものが 7 件、主に腸管通過性等の評価を行ったクロスオーバーRCT が 1 件であった。小児 SBS を対象とした臨床試験は 006 試験に関するものが 2 件であった。

### 2.1.7 臨床試験の概要

SR で特定された臨床試験のうち主要エビデンスである STEPS 試験、004 試験、006 試験について、試験概要を要約する。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要(STEPS 試験)

|           |  |
|-----------|--|
| 試験名       | STEPS  |
| 書誌情報      | Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJ, Forbes A, Heinze H, Joelsson B. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. Gastroenterology. 2012 Dec;143(6):1473-1481.e3. |
| 臨床試験登録情報  | NCT00798967  |
| 試験を実施した場所 | カナダ、デンマーク、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド、スペイン、英国、米国  |
| 試験の登録期間   | 2008年11月~2011年1月   |
| 対象集団      | PS を必要とする成人の短腸症候群患者  |
| 適格基準      | (1) 小腸広範切除により短腸症候群に至った腸管不全者<br>(2) クローン病の既往歴を有する者は、投与開始前に臨床評価に基づく臨床的寛解が12 週間以上持続している者<br>(3) 小腸の広範囲切除に起因するPS 使用を、同意取得前12 ヶ月以上継続している者<br>(4) スクリーニング前の1 週間及びベースライン前の2 週間、吸収不良による必要エネルギー、水分、又は電解質の必要量を満たすためPS を3 回/週以上必要とした者<br>(5) 無作為割付けの直前に、PS の安定化が4 週間以上持続している者       |
| 主な除外基準    | (1) 悪性腫瘍又は臨床的に問題となるリンパ増殖性疾患の既往歴を有し、無病期間が5年未満の者<br>(2) スクリーニング前6 ヶ月以内に天然グルカゴン様ペプチド(GLP)-2 又はヒト成長ホルモンを使用した者<br>(3) スクリーニング前30 日以内にIV グルタミン、オクトレオチド、GLP-1 アナログ、又はジペプチジルペプチ  |



|           |   |
|-----------|---|
|           | <p>ダーゼ-4(DPP-4)阻害剤を使用した者</p> <p>(4) 過去にテデュグルチドの使用経験を有する者</p>  |
| 介入方法の詳細   | <p>・テデュグルチド群:テデュグルチド 0.05mg/kg を 1 日 1 回、24 週間皮下投与した。</p>   |
| 比較対照の詳細   | <p>・プラセボ群:プラセボを 1 日 1 回、24 週間皮下投与した。</p>  |
| 試験デザイン    | 国際共同、多施設、無作為化、並行群間、プラセボ対照   |
| 盲検化法      | 二重盲検  |
| 主要評価項目    | <p>・レスポnderの割合</p>  |
| 主な副次的評価項目 | <p>・各来院時点の週間PS 量のベースラインからの変化</p> <p>・奏効の持続期間が0 回、1 回、2 回、3 回以上であった患者割合</p> <p>・20 週及び24 週の両時点で週間PS 量が20%以上減少又は2L 以上減少した患者割合</p> <p>・PS からの完全離脱の達成</p> <p>など</p> <p>※PS の評価項目には患者日誌データを用いた。</p>  |
| 有効性       | <p>・レスポnderの割合は、プラセボ群では 30.2%(13/43 例)、テデュグルチド群では 62.8%(27/43 例)であり、プラセボ群と比較してテデュグルチド群で有意に高かった(p=0.002)</p> <p>・24 週時点のベースラインからの変化量(平均値±標準偏差)は、プラセボ群では-2.3±2.74L/週、テデュグルチド群では-4.4±3.81L/週、24 週時点のベースラインからの変化率(平均値±標準偏差)は、それぞれ-21.3±25.43%及び-32.4±18.86%であり、プラセボ群と比較してテデュグルチド群で有意に減少した(p&lt;0.001)</p> <p>など</p> |
| 安全性       | <p>副作用の発現頻度は、プラセボ群では 44.2%(9/43 例)、テデュグルチド群では 54.8%(23/42 例)であった。このうち、主な副作用は、消化管ストーマ合併症 23.8%(10/42 例)、腹部膨満、腹痛、悪心がそれぞれ 16.7%(7/42 例)であった。</p> <p>など</p>   |

|              |    |
|--------------|----|
| 日本人集団における有効性 | なし |
| 日本人集団における安全性 | なし |

**表 2-1-7-2 臨床試験の概要(004 試験)**

|           |   |
|-----------|---|
| 試験名       | 004 試験  |
| 書誌情報      | Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. Gut. 2011 Jul;60(7):902-14.  |
| 臨床試験登録情報  | NCT00081458   |
| 試験を実施した場所 | ベルギー、カナダ、デンマーク、フランス、オランダ、ポーランド、英国、米国  |
| 試験の登録期間   | 2005年1月~2008年1月   |
| 対象集団      | PSを必要とする成人の短腸症候群患者  |
| 適格基準      | <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 外傷、腸軸捻転、血管病変、悪性腫瘍、クローン病などによる小腸広範囲切除により短腸症候群に至った者</li> <li>(2) 組み入れ時の体重が90kg未満である者</li> <li>(3) 小腸広範囲切除に起因するPS使用が、同意取得前12ヵ月以上持続している者</li> <li>(4) ベースライン時に、持続的な吸収不良により、必要エネルギー又は電解質の必要量を満たすためPS療法を週3回以上必要とした者</li> <li>(5) 無作為割付前に連続して4週間以上、PSの使用状況等が安定している者</li> <li>(6) BMIが18~27kg/m<sup>2</sup>である者</li> <li>(7) 肝機能が正常である者</li> </ul> など |
| 主な除外基準    | <ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 悪性腫瘍又は臨床的に問題となるリンパ増殖性疾患の既往歴を有し、無病期間が5年未満の者</li> <li>(2) アルコール又は薬物乱用の既往歴を持つ者</li> <li>(3) テデュグルチドの投与経験を持つ者</li> <li>(4) スクリーニング来院前3ヵ月以内に天然GLP-2を使</li> </ul>  |

|              |  |
|--------------|--|
|              | <p>用した者</p> <p>(5) スクリーニング来院前 1 ヶ月以内に入院した者など</p>   |
| 介入方法の詳細      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ テデュグルチド0.05mg/kg 群：テデュグルチド 0.05mg/kg を1 日1 回、24 週間皮下投与した。</li> <li>・ テデュグルチド0.10mg/kg 群：テデュグルチド 0.10mg/kg を1 日1 回、24 週間皮下投与した。</li> </ul>   |
| 比較対照の詳細      | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ プラセボ群：プラセボを 1 日 1 回、24 週間皮下投与した。</li> </ul>   |
| 試験デザイン       | 国際共同、多施設、無作為化、並行群間、プラセボ対照  |
| 盲検化法         | 二重盲検   |
| 主要評価項目       | ・ 奏効スコアが 0、1、2、3、4 及び 5 を示した患者割合   |
| 主な副次的評価項目    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ レスポンダーの割合</li> <li>・ 各来院時点の週間PS 施行日数が1 日以上減少した患者割合</li> <li>・ 各来院時点の週間PS 量のベースラインからの変化</li> <li>・ PS からの完全離脱の達成</li> </ul> <p>など</p>  |
| 有効性          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ レスポンダーの割合は、プラセボ群では 6.3%(1/16 例)、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 45.7%(16/35 例)であった。</li> <li>・ 週間 PS 施行日数が 1 日以上減少した患者割合は、プラセボ群では 25.%(4/16 例)、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 31.4%(11/35 例)であった。</li> </ul> <p>など</p> |
| 安全性          | <p>副作用の発現頻度は、プラセボ群では 12.5%(2/16 例)、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 42.9%(15/35 例)、テデュグルチド 0.10mg/kg 群では 59.4%(19/32 例)であった。</p> <p>など</p>  |
| 日本人集団における有効性 | なし   |
| 日本人集団における安全性 | なし   |

表 2-1-7-3 臨床試験の概要(006 試験)

|           |   |
|-----------|---|
| 試験名       | 006 試験  |
| 書誌情報      | Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, Protheroe S, Carter BA, Horslen S, Hu S, Kaufman SS, Mercer DF, Pakarinen MP, Venick RS, Wales PW, Grimm AA. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients With Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020 May;44(4):621-631. |
| 臨床試験登録情報  | NCT02682381   |
| 試験を実施した場所 | ベルギー、カナダ、フィンランド、ドイツ、イタリア、英国、米国  |
| 試験の登録期間   | 2016年6月~2017年8月   |
| 対象集団      | 17歳までのPSを必要とする小児の短腸症候群患者  |
| 適格基準      | (1) 腸の大切除による短腸症候群の現病歴を有する者<br>(2) スクリーニング前に30%以上のカロリー及び/又は水分/電解質必要量を提供するPSを必要とした短腸症候群を有する者<br>(3) PSが安定している者。PSの大幅な減量が不可能であると評価され、通常、スクリーニングの前少なくとも3ヵ月間及びスクリーニング期間中に経腸栄養(EN)の進展がごくわずかである又はないと治験責任医師が評価している者<br>など   |
| 主な除外基準    | (1) 経口又は経管栄養レジメンを進めることができないと予測される者<br>(2) スクリーニング前3ヵ月以内に連続的横切開腸形成術又はその他の腸延長術を実施した者<br>(3) 栄養補給不耐性及びPSを減量不可能な、臨床的に問題となる既知で未治療の腸閉塞を有する者<br>など   |
| 介入方法の詳細   | テデュグルチド0.025mg/kg 群：テデュグルチド0.025mg/kg を1日1回、24週間皮下投与<br>テデュグルチド0.05mg/kg 群：テデュグルチド0.05mg/kg を1日1回、24週間皮下投与  |

|              |   |
|--------------|---|
| 比較対照の詳細      | 標準治療群：PS 離脱のアルゴリズムを含む短腸症候群の標準的な薬物療法を実施  |
| 試験デザイン       | 多施設共同 RCT   |
| 盲検化法         | 二重盲検  |
| 主要評価項目       | ・投与終了時点の PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合  |
| 主な副次的評価項目    | <ul style="list-style-type: none"> <li>・各来院時点のPS 量がベースラインから20%以上減少した患者割合</li> <li>・PS からの完全離脱の達成</li> <li>・PS 量及びPS カロリー量、経腸栄養(EN)量及びENカロリー量、血漿中シトルリン濃度の変化</li> <li>・週間PS 施行日数及び1 日あたりのPS 施行時間の変化など</li> </ul> <p>※PS 及びEN の評価項目には患者日誌データ又は医師処方データを用いた。</p>                     |
| 有効性          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与終了時点において PS 量がベースラインから 20%以上減少した患者割合は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 18/26 例(69.2%)、標準治療群では 1/9 例であった。</li> <li>・投与終了時点における PS からの完全離脱を達成した患者割合は、テデュグルチド 0.05mg/kg 群では 3/26 例(11.5%)であった。標準治療群では PS からの完全離脱を達成した患者はいなかった。</li> </ul> <p>など</p> |
| 安全性          | <ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象の発現頻度は、テデュグルチドの 0.025mg/kg 群では 100.0%(24/24 例)、0.05mg/kg 群では 96.2%(25/26 例)、標準治療群では 100.0%(9/9 例)であった。</li> <li>・副作用の発現頻度は、テデュグルチドの 0.025mg/kg/日 群で 33.3%(8/24 例)、0.05mg/kg 群では 26.9%(7/26 例)であった。</li> </ul> <p>など</p>             |
| 日本人集団における有効性 | なし  |
| 日本人集団における安全性 | なし  |

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

- 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(手法)について  
製造販売業者が実施した SR の手法は適切であった。
- 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの差異(結果)について  
公的分析による SR では研究デザインを RCT に限定したのに対して、製造販売業者による SR では非ランダム化介入研究および観察研究も含めた検索が実施された。このため、製造販売業者が特定した TED-C13-003 試験(非 RCT)、Gondlesi2020(観察研究)は、公的分析による SR の最終的な結果には含まれなかったが、スクリーニングのプロセスにおいてこれらのレコードは確認されている。
- 製造販売業者の実施したシステマティックレビューの妥当性について  
製造販売業者によって特定された主要な RCT のエビデンスは公的分析による SR の結果と合致しており、製造販売業者による SR は妥当である。

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

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

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

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

### ＜製造販売業者による追加的有用性評価＞

#### **成人 SBS**

製造販売業者は、成人 SBS における追加的有用性の評価にあたり、SR により特定された主要エビデンスである STEPS 試験を参照した。STEPS 試験の主要評価項目である奏効割合について、テデュグルチド群で 62.8%(27/43)、プラセボ群で 30.2%(13/43)であり、統計学的に有意にテデュグルチドの奏効割合が高いことが示された( $p=0.002$ )。また、副次評価項目の一つである PS の変化量についても STEPS 試験においてテデュグルチド群で平均-4.4L/wk、プラセボ群で平均-2.3L/wk であり、統計学的有意差が示された( $p<0.001$ )。以上より、テデュグルチドは成人 SBS において追加的有用性を有することが主張された。

#### **小児 SBS**

製造販売業者は、小児 SBS における追加的有用性の評価にあたり、SR により特定された主要エビデンスである 006 試験を参照した。006 試験の主要評価項目である PS 量が 20%以上減少した被験者割合の事後解析において、テデュグルチド 0.05mg/kg 群で 69.2%(18/26)、SOC 群で 11.1%(1/9)であり、統計学的な有意差が示された( $p=0.004$ )。以上より、テデュグルチドは小児 SBS において追加的有用性を有することが主張された。

### ＜公的分析における指摘事項＞

公的分析におけるレビューの結果、以下の論点が挙げられた。

#### **(1)PS 減少に関するアウトカムの評価**

- 現在、SBS 患者における治療効果を評価する有効なアウトカム指標はなく、PS の減少に関する指標(奏効割合、PS の絶対量、PS の施行日数、PS からの離脱など)が一般的に用いられている[2]。
- 臨床試験における奏効は、1 週間あたりの PS 量がベースラインと比較して 20%以上減少したと定義されている。この 20%という数値は、平均的な在宅 PS 患者が PS 実施を 1 週間あたり 1 日減らせることに相当すると考えられている[7]。
- NICE の評価では、PS の量よりも PS の日数が減ることの方が臨床的に重要であることが指摘されており、STEPS 試験で PS の日数も有意に減少したことから、追加的有用性が認められた[1]。

上記を踏まえると、テデュグルチドの追加的有用性は、PS の施行日数に重点を置き

つつ、奏効割合、PS 変化量、PS からの離脱を含めて包括的に評価することが妥当である。

- 成人の臨床試験では、1 週間あたりの PS 施行日数が 1 日以上減少した患者の割合は、プラセボ群(23%、n=9/39 [1 日減少 6 人、2 日以上減少 3 人])よりもテデュグルチド群(54%、n=21/39 [1 日減少 13 人、2 日以上減少 8 人])で統計学的に有意に高いことが報告されている[8]。小児の臨床試験では、1 週間あたりの PS 施行日数がテデュグルチド 0.05 mg/kg 群において平均 1.3 日減少したのに対して、SOC 群では減少が認められなかった[9]。
- 成人の臨床試験において奏効割合は、テデュグルチド群で 62.8%(27/43 例)、プラセボ群で 30.2%(13/43 例)と、テデュグルチド群のほうが、統計学的に有意に奏効患者が多いことが報告されている[8]。小児の臨床試験において奏効割合は、事後解析の結果ではあるものの、テデュグルチド 0.05 mg/kg 群で 69.2%(18/26 例)、プラセボ群で 11.1%(1/9 例)と、テデュグルチド群のほうが、統計学的に有意に奏効患者が多いことが報告されている[9]。
- 成人の臨床試験において PS の量は、テデュグルチド群ではベースラインの  $12.9 \pm 7.8$  L/wk から  $4.4 \pm 3.8$  L/wk 減少し、プラセボ群ではベースライン  $13.2 \pm 7.4$  L/wk から  $2.3 \pm 2.7$  L/wk 減少した[8]。PS の減少量はプラセボ群と比較してテデュグルチド群の方が統計学的に有意に多いことが示された。小児の臨床試験において、テデュグルチド 0.05 mg/kg 群ではベースラインの  $60.1 \pm 29.19$  mL/kg/d から  $23.3 \pm 17.50$  mL/kg/d 減少し、SOC 群では  $79.6 \pm 31.12$  mL/kg/d から  $6.0 \pm 4.55$  mL/kg/d 減少した[9]。
- 成人の臨床試験において PS からの離脱を達成した患者はいなかったが、長期観察研究では 0.05mg 群の患者 42 名のうち 8 名(19.0%)が PS 離脱を達成したことが報告されている[8, 10]。小児の臨床試験において PS からの離脱を達成した患者の割合は、承認用量である 0.05mg 群では 11.5%(26 名中 3 名)、SOC 群では 0%(9 名中 0 名)であった[9]。

## (2)臨床試験における PS 量調整アルゴリズムの影響

- 臨床試験における尿量ベースの PS 量調整アルゴリズムが、実診療パターンと合致しないため、試験結果の一般化可能性やバイアスの混在が懸念され、追加的有用性の程度に不確実性があることが NICE の評価において指摘されている。ERG はプラセボ群の効果が本アルゴリズムに依存し過大評価されている可能性、また逆に、本アルゴリズムがテデュグルチドの効果を過小評価した可能性も指摘された[1]。



- 成人の臨床試験(STEPS)におけるプラセボ群の奏効率は30%と比較的高く、これは治験責任医師がPSの削減を積極的に試みた結果であると考察されている[2]。

### (3)小児 SBS の臨床試験のデザイン上の課題

- 小児の臨床試験(006)は、テデュグルチド0.025mg/kg群(n=24)、0.05mg/kg群(n=26)、SOC群(n=9)を比較したRCTである。ただし、被験者はスクリーニング期間中にテデュグルチド投与群かSOC群を選択し、テデュグルチド群の被験者のみが2用量に無作為割付された。したがって、テデュグルチドとSOCはオープンラベルの割り付けで治療選択が可能なデザインである[9]。
- このため、ベースラインの重症度や身長、体重等の背景因子に不均衡が生じた可能性がある。例えば、ベースラインのPS量はテデュグルチド群がSOC群に比して低い傾向があり(60.1 mL/kg/日 vs 79.6 mL/kg/日)、治療群間の背景因子の不均衡が追加的有用性の評価に影響した可能性がある[9]。
- 小児の臨床試験におけるエンドポイントの多くは、患者日誌データまたは医師処方データに基づくPSの有無、程度により定義されるため、非盲検下環境において評価・報告におけるバイアスが混在する可能性がある[9]。
- 小児の臨床試験(006)では、SBSの希少性を考慮し、サンプルサイズは、検出力ベースの計算ではなく、SBSを有する小児集団における登録の実現可能性の推定に基づいており、有効性に関する統計的仮説検定はプロトコルに予め規定されていなかった。しかし、登録者数が予想外に多かったため、主要評価項目とPS減少量に関する事後的な統計解析が行われたとされている[9]。

## 2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4-1 テデュグルチドの追加的有用性に関する評価(成人 SBS)

|                  |   |
|------------------|---|
| 対象集団             | 成人 SBS  |
| 介入               | テデュグルチド   |
| 比較対照             | 標準治療  |
| アウトカム            | PS の減少(PS の施行日数、奏効割合、PS の変化量、PS からの離脱)  |
| 追加的有用性の有無        | <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり<br><input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」<br><input type="checkbox"/> その他( )  |
| 判断の根拠となったデータ     | <input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT<br><input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較<br><input type="checkbox"/> 単群試験の比較<br><input type="checkbox"/> その他( )  |
| 追加的有用性の有無を判断した理由 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製造販売業者は、奏効割合においてテデュグルチド群で 62.8%(27/43)、プラセボ群で 30.2%(13/43)であり、統計学的に有意にテデュグルチドの奏効割合が高いことが示されたこと、また、PS の変化量についてもテデュグルチド群で平均-4.4L/wk、プラセボ群で平均-2.3L/wk であり、統計学的有意差が示されたことから、テデュグルチドが成人 SBS において追加的有用性を有することを主張した。</li> <li>● 公的分析では、PS の施行日数に重点を置きつつ、奏効割合、PS 変化量、PS からの離脱を含めて包括的に評価した。</li> <li>● 1 週間あたりの PS 施行日数が 1 日以上減少した患者の割合は、プラセボ群(23%、n=9/39 [1 日減少 6 人、2 日以上減少 3 人])よりもテデュグルチド群(54%、n=21/39 [1 日減少 13 人、2 日以上減少 8 人])で統計学的に有意に高いことが報告されている。</li> <li>● 奏効割合および PS の変化量においても、プラセボ群と比較してテデュグルチド群のほうが統計学的有意差をもって優れることが示されている。</li> <li>● テデュグルチド群において、PS からの離脱を達成した患者は RCT の期間内では観察されていないものの、長期観察研究では</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>0.05mg 群の患者 42 名のうち 8 名が PS 離脱を達成したことが報告されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 臨床試験における PS 量調整アルゴリズムが実診療と異なるため、追加的有用性の程度に不確実性があるものの、上記より、PS の減少において、テデュグルチドの追加的有用性は示されている。</li> </ul> |
|--|---|

表 2-4-1 テデュグルチドの追加的有用性に関する評価(小児 SBS)

|                  |   |
|------------------|---|
| 対象集団             | 小児 SBS  |
| 介入               | テデュグルチド   |
| 比較対照             | 標準治療  |
| アウトカム            | PS の減少(PS の施行日数、奏効割合、PS の変化量、PS からの離脱)  |
| 追加的有用性の有無        | <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり<br><input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」<br><input type="checkbox"/> その他( )  |
| 判断の根拠となったデータ     | <input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT<br><input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較<br><input type="checkbox"/> 単群試験の比較<br><input type="checkbox"/> その他( )  |
| 追加的有用性の有無を判断した理由 | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 製造販売業者は、PS 量が 20%以上減少した被験者割合の事後解析において、テデュグルチド 0.05mg/kg 群で 69.2%(18/26)、SOC 群で 11.1%(1/9)であり、統計学的な有意差が示されたことから、テデュグルチドが小児 SBS において追加的有用性を有することを主張した。</li> <li>● 公的分析では、PS の施行日数に重点を置きつつ、奏効割合、PS 変化量、PS からの離脱を含めて包括的に評価した。</li> <li>● 1 週間あたりの PS 施行日数は、テデュグルチド 0.05 mg/kg 群において平均 1.3 日減少したのに対して、SOC 群では減少が認められなかった。</li> <li>● 事後解析の結果ではあるものの、テデュグルチド群のほうが、統計学的に有意に奏効患者が多いことが報告されている。</li> <li>● PS の減少量はテデュグルチド群の方が SOC 群よりも大きい傾向が示されている。</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>● PS からの離脱を達成した患者の割合は、SOC 群では 0%(9 名中 0 名)であったのに対して、テデュグルチド群では 11.5%(26 名中 3 名)であった。</li><li>● 臨床試験のデザイン上の課題から追加的有用性の程度に不確実性があるものの、上記より、PS の減少において、テデュグルチドの追加的有用性は示されている。</li></ul> |
|--|---|

**【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】**

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

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

### 3. 費用対効果の評価

#### 3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

##### 3.1.1 製造販売業者による費用効果分析の概要

製造販売業者は、テデュグルチドが比較対照技術に対して追加的有用性を有することを前提とした費用効果分析を実施した。費用効果分析では成人 SBS 患者と小児 SBS 患者のそれぞれを対象としたマルコフモデルが構築された(図 3-1-1, 図 3-1-2)。健康状態は 1 週間あたりの PS 施行日数に基づき、成人 SBS では 9 つ、小児 SBS では 5 つの健康状態が定義された。PS の状態間の遷移確率は、成人 SBS では STEPS 試験とその長期観察研究のデータ、小児 SBS では 006 試験のデータをもとに推定された。各健康状態における費用と QOL 値は、専門家意見に基づく積み上げ計算、および、英国の一般集団を対象としたビネット研究(TTO ベース)により設定された。また、各健康状態において合併症(IFALD)の発生に伴う医療費と Disutility が考慮された。長期的な費用と効果に対して年間 2%の割引率が適用された。生涯にわたる Time horizon のもとコホートシミュレーションが実施され、各治療群の費用、効果、ICER が推計された。

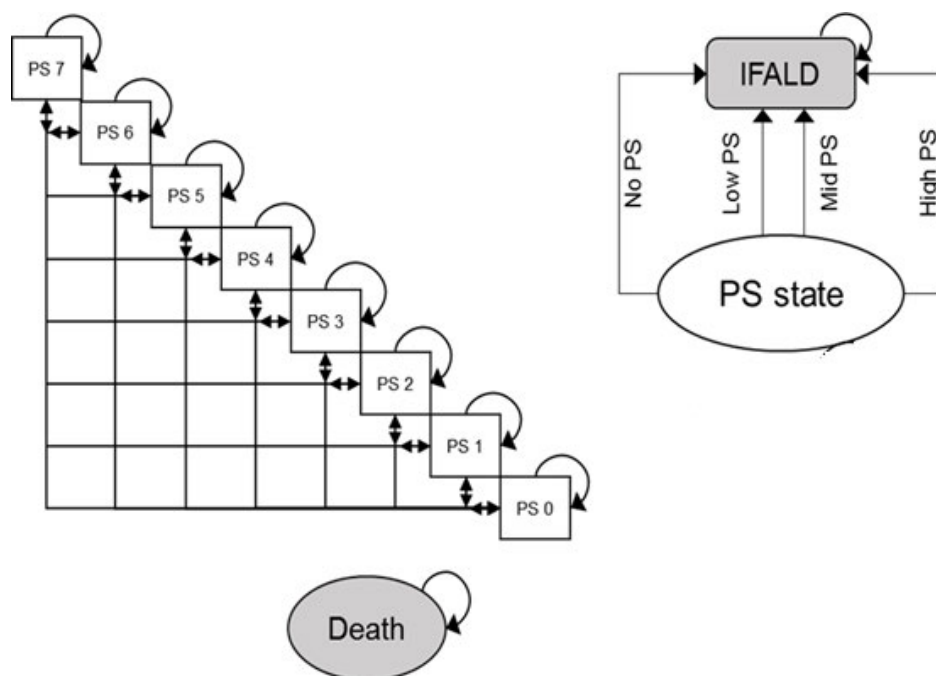


図 3-1-1. 成人 SBS のマルコフモデルの構造[11]

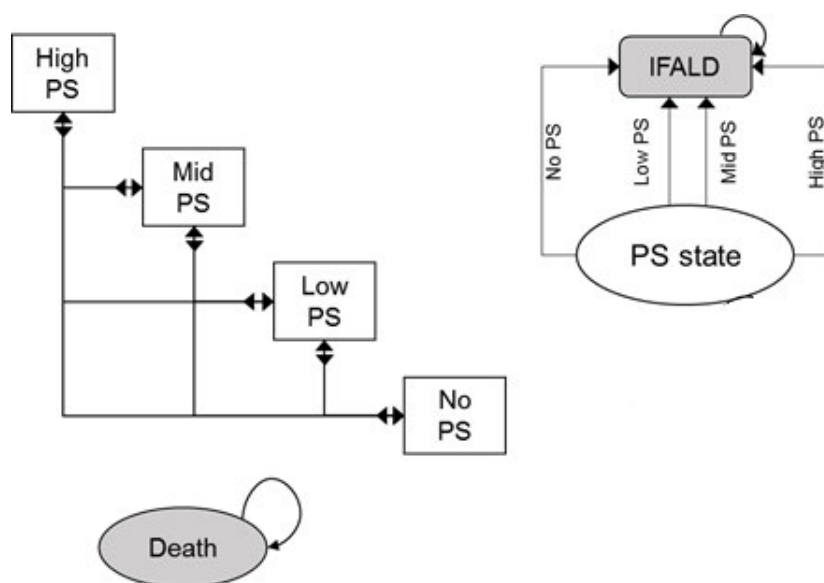


図 3-1-2. 小児 SBS のマルコフモデルの構造[11]

No PS; PS 0, Low PS; PS 1-3, Mid PS; PS 4-5, High PS; PS 6-7

製造販売業者による基本分析の結果は、表 3-1-1, 表 3-1-2 の通り要約された。

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

|         | 効果<br>(QALY) | 増分効果<br>(QALY) | 費用 (円)      | 増分費用 (円)    | ICER<br>(円/QALY) |
|---------|--------------|----------------|-------------|-------------|------------------|
| テデュグルチド | 5.730        | 1.980          | 218,271,750 | 181,492,108 | 91,656,630       |
| SOC     | 3.750        |                | 36,779,642  |             |                  |

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

|         | 効果<br>(QALY) | 増分効果<br>(QALY) | 費用 (円)      | 増分費用 (円)    | ICER<br>(円/QALY) |
|---------|--------------|----------------|-------------|-------------|------------------|
| テデュグルチド | 22.421       | 10.153         | 263,236,143 | 105,459,961 | 10,387,011       |
| SOC     | 12.268       |                | 157,776,182 |             |                  |

### 3.1.2 比較対照技術と比較した費用効果分析に対する見解

製造販売業者が採用したモデル構造は、SBS の治療において臨床的に重要と考えられる PS の施行日数の減少とリンクしており、諸外国での評価状況等を踏まえるとおおむね妥当である。しかしながら、以下の論点については不確実性があり、かつ、結果に対する影響が大

きいことから、十分な精査が必要である。

#### a) PS を離脱した患者における長期的なテデュグルチド治療

製造販売業者は、マルコフモデルにおいて PS の離脱を達成した患者(PS 0, No PS)は、成人では 6 年目以降、小児では 3 年目以降はテデュグルチドによる治療を中断し、その後の健康状態は一定であるとの仮定をおいた解析を実施した。製造販売業者によるコホートシミュレーションの結果は、図 3-1-2-1, 図 3-1-2-2 に示される。これによると、成人 SBS では 20%超の患者が PS を離脱し、6 年目以降に生涯にわたり PS 離脱状態を維持し、かつ、レベスティブ治療が不要となる。小児 SBS では 50%超の患者が PS を離脱し、3 年目以降に生涯にわたり PS 離脱状態を維持し、かつ、レベスティブ治療が不要となる。

しかしながら、複数の報告より一部のテデュグルチドの奏効患者においては長期的な治療継続を必要とする可能性が示唆されている。

- 小児の臨床試験では、テデュグルチドによる治療は、血漿シトルリン濃度シトルリン(腸管細胞により産生されるアミノ酸で、ここでは残存腸管細胞量のバイオマーカーとして使用)の上昇と関連していたが、治療中止の 4 週間後、シトルリンレベルはベースライン近くまで低下したことが報告されている。このことから、腸管上皮に対する栄養効果を維持するためには、テデュグルチドによる治療の継続が必要であることが考察されている[9]。
- 成人の臨床試験では、投与中止後のテデュグルチドの効果持続期間を評価するためのフォローアップが行われていない。しかし、テデュグルチドを中止すると、PS の必要性がほぼ即座に増加する患者もいれば、PS の減少を最大 1 年間維持する患者もいるというエビデンスがあることから、SBS という不均一な集団における個別化治療の重要性を考察している。また、再投与または維持療法の必要性があるかどうか、必要な場合、その最適な用量およびタイミングを決定するための追加試験が必要であることに言及している[8]。
- 成人の臨床試験(004 試験)の長期観察の結果は、テデュグルチドの中止が PS 量のリバウンドに関連する可能性を示唆している。テデュグルチドに反応し、PS 量が 20%以上減少した 25 例中 12 例(48%)は、テデュグルチド中止後に PS 量の増加を必要としたことが報告されている[12, 13]。また、第 III 相拡張試験の集団全体では、テデュグルチド 0.05mg/kg/日 を投与された患者は、投与終了から 4 週間の追跡調査までに平均 1.5L/wk の PS 増加を必要としたことが報告されている[7, 13]。
- CADTH 評価における臨床専門家によると、非奏効時の停止ルールは適切であるが、企業が定義する PS 離脱を達成した患者の停止ルールを適用することには抵抗があるとされた[3, 4]。
- 臨床専門家は、患者が経腸栄養(EN)の自立を達成した場合、治療中止を検討することがで



きることを指摘した。しかし、臨床試験においてこのアウトカムを達成した患者の割合は報告されていない。CADTH の臨床レビューで指摘されたように、大多数の小児は薬剤に反応しても、経腸栄養の自立を達成することはほとんどない[3, 4]。

- もう一つの課題は、臨床専門家が成人でテデュグルチドを処方した経験から、リバウンドのリスクを懸念していることである。これは提出されたモデルでは考慮されていない。臨床専門家によると、成人患者ではテデュグルチドを中止するとリバウンドが起こり、その結果、治療を再開する必要があることが示されている[3, 4]。
- CADTH の臨床レビューで指摘されているように、リバウンドに関するデータは不足しており、また、若年層の小児は成人と比較して、PS からの離脱の経験や可能性が異なる可能性がある。ただし、304 試験(延長試験)内では、延長期間中の最初の治療サイクル終了時に経腸栄養剤の自律性を達成した 7 名の患者のうち、1 名は延長期間中の次の治療サイクルで PS+テデュグルチドによる再治療を必要としている。臨床専門家は、患者が奏効により停止した後、健康状態の悪化など必要に応じてテデュグルチドによる治療を再開することができるべきであることを指摘した[3, 4]。
- CADTH は、利用可能なデータがないため、中止やリバウンドがコストやアウトカムの推計に及ぼす影響について言及することができなかったが、奏効の停止ルールを“PS 離脱の達成”から “停止ルールなし”に変更し、この制限の影響を保守的に評価した[3, 4]。

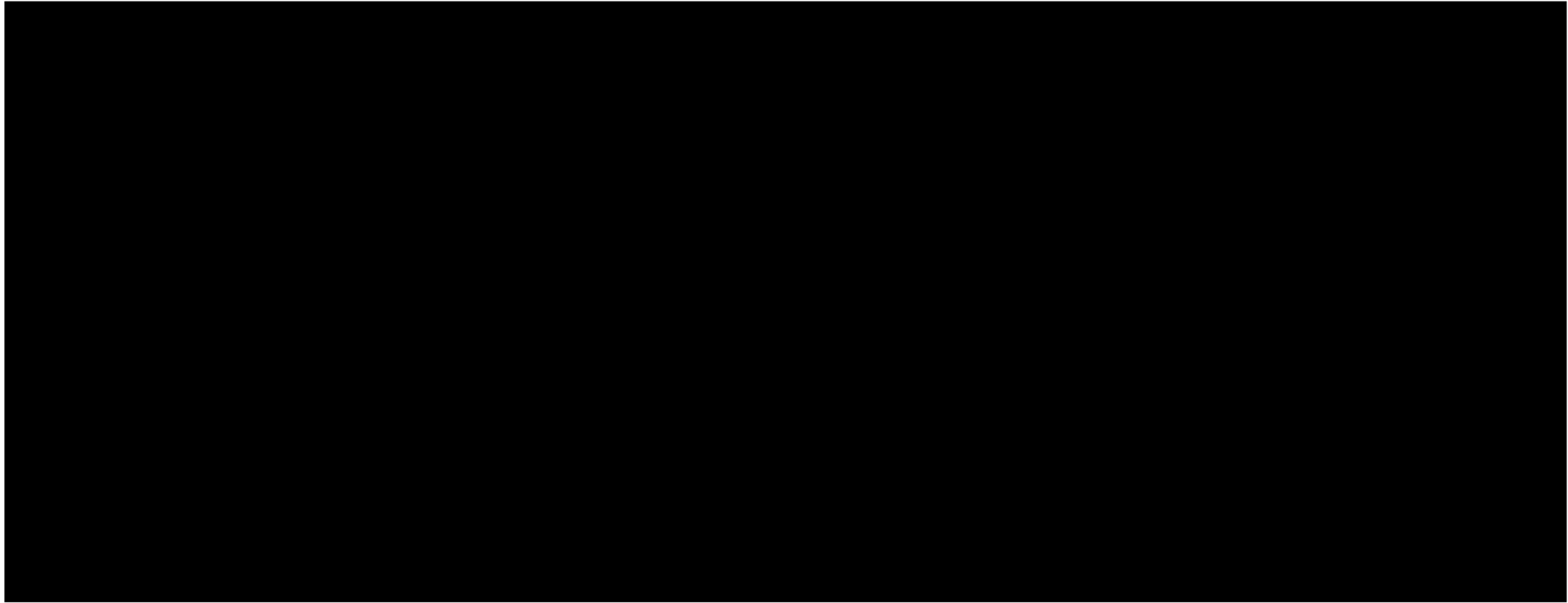


図 3-1-2-1. 成人 SBS モデルのコホートトレース

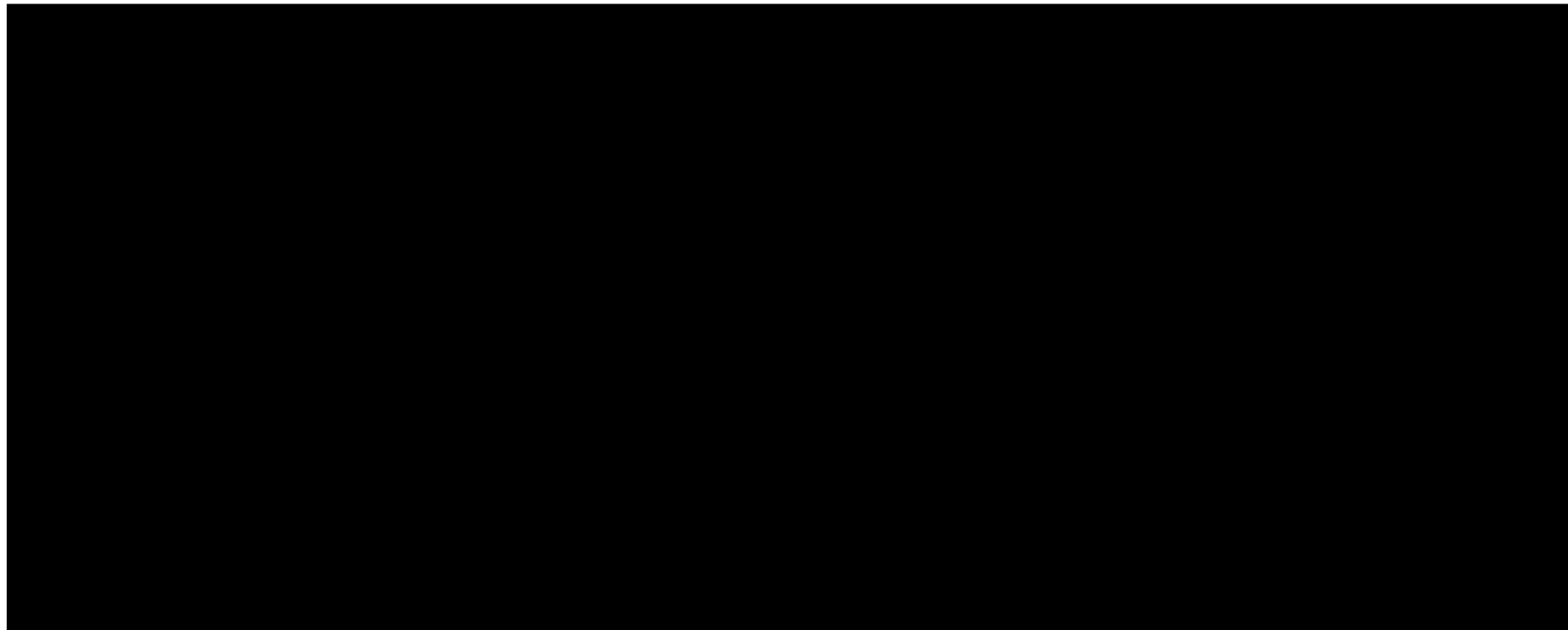


図 3-1-2-1. 小児 SBS モデルのコホートトレース

**b) 臨床試験の期間内で観察された PS 施行日数の減少に関する遷移確率の外挿**

製造販売業者は、マルコフモデル内で臨床試験の期間内で観察された PS 施行日数の減少に関する遷移確率を、小児では 2 年、成人では 5 年にわたり継続すると仮定している。具体的には、成人 SBS モデルでは、STEPS-2 試験の 27-30 ヶ月時点の遷移確率に従った推移が 5 年まで継続すると仮定している(表 3-1-2-1)。また小児 SBS モデルでは、006 試験の 4-6 ヶ月時点の平均の推移確率に従った推移が 2 年まで継続すると仮定している(表 3-1-2-2)。しかしながら、この設定の根拠や妥当性は明らかではない。

**表 3-1-2-1. 成人 SBS モデルの遷移確率(30-60 か月)**

| Cycle<br>30-60<br>(3 か<br>月ごと) | To   |   |   |   |   |   |   |   |   |
|--------------------------------|------|---|---|---|---|---|---|---|---|
|                                | From | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 0                              | 0    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 1                              | 0    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 1                              | 1    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2                              | 0    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2                              | 1    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 2                              | 2    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 3                              | 0    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 3                              | 1    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 3                              | 2    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 4                              | 0    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 4                              | 1    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 4                              | 2    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 5                              | 0    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 5                              | 1    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 5                              | 2    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 6                              | 0    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 6                              | 1    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 6                              | 2    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 7                              | 0    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 7                              | 1    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| 7                              | 2    | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |

※STEPS-2 試験の 27-30 ヶ月時点の遷移確率(n=30 のデータに基づく推定)

**表 3-1-2-2. 小児 SBS モデルの遷移確率(6-24 か月)**

| Cycle<br>6-24 | To     |       |        |        |         |
|---------------|--------|-------|--------|--------|---------|
|               | From   | No PS | Low PS | Mid PS | High PS |
| No PS         | No PS  | ■     | ■      | ■      | ■       |
| Low PS        | No PS  | ■     | ■      | ■      | ■       |
| Low PS        | Low PS | ■     | ■      | ■      | ■       |
| Mid PS        | No PS  | ■     | ■      | ■      | ■       |
| Mid PS        | Low PS | ■     | ■      | ■      | ■       |
| Mid PS        | Mid PS | ■     | ■      | ■      | ■       |

|         |       |       |       |       |
|---------|-------|-------|-------|-------|
| High PS | 0.020 | 0.019 | 0.033 | 0.941 |
|---------|-------|-------|-------|-------|

※006 試験の 4-6 カ月時点の平均の推移確率(n=26 のデータに基づく推定)

製造販売業者によるコホートシミュレーションの結果は、前項の図 3-1-2-1, 図 3-1-2-2 に示される。これによると、成人 SBS では 20%超の患者が、小児 SBS では 50%超の患者が PS を離脱し、生涯にわたり PS 離脱状態を維持する推計結果となっている。

成人の臨床試験において PS からの離脱を達成した患者はいなかったが、長期観察研究では 0.05mg 群の患者 42 名のうち 8 名(19.0%)が PS 離脱を達成したことが報告されている[8, 10]。小児の臨床試験において PS からの離脱を達成した患者の割合は、承認用量である 0.05mg 群では 11.5%(26 名中 3 名)、SOC 群では 0%(9 名中 0 名)であった[9]。

製造販売業者による推計結果と実際に観測されたデータには乖離があり、とりわけ小児において 2 年目に PS 離脱を達成した患者の割合が 50%を超過する結果となっているが、そのような臨床成績は必ずしも確認されておらず、テデュグルチドの効果を過大に推計している可能性が懸念される。また、臨床試験内で観測されたテデュグルチドの治療効果を長期にわたり外挿することについて、臨床試験の論文や諸外国の HTA 機関において以下のような懸念が示されている。

- 小児の臨床試験によると、SOC を投与された患者とは異なり、テデュグルチド 0.025mg/kg 群から 2 名、0.05mg/kg 群から 3 名が 24 週目までに経腸的自立を達成した。両群とも、前回の 12 週間投与の試験で観測されたのと同様の PS の減少を示し、PD 効果の大部分は 12 週間以内に生じたことが示唆された。しかし、経腸栄養を達成した 5 名の患者のうち 3 人は、12 週間の治療後にのみそれを達成した。テデュグルチドの追加投与により PS のさらなる低下が起こるかどうかが、また、テデュグルチドの投与を中止した場合に PS の低下が持続するかどうかについては、長期試験が必要であることが述べられている[9]。
- PBAC に提出された、CEA モデルでは、テデュグルチド治療による非経口栄養補給の必要性が最大 20 年間継続的に改善されると仮定している。この仮定は根拠が乏しく、臨床データによる裏付けもない。ESC は、再提出された試験で、公表された観察研究の結果の要約が示されているが、STEPS/STEPS-2 試験の期間 130 週を超えるデータが不足していることを指摘した。ESC と PBAC は、残腸の解剖学的・機能的な限界により、非経口栄養剤の投与量の減少は一定期間後に頭打ちになると考える方がより適切で、臨床的に妥当であると助言した[5]。
- SMC に提出された成人 SBS の CEA モデルでは、teduglutide を投与された患者のかなりの割合が「非経口的サポートなし」の健康状態に移行すると想定されているため、モデル化アプローチの表面的な妥当性は不明である。無作為化された 2 つの試験において、非経口サポートを中止した患者の数はわずかであった。中止した患者の大部分は、非盲検の延長

試験でのみ観察されたため、teduglutide を投与されていない患者に同様の現象が見られないと結論づけることは困難である[2]。

### 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他( )

### **3.3 実施が必要な再分析の概要**

#### **3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)**

##### **成人 SBS、小児 SBS**

- a) PS を離脱した患者における長期的なテデュグルチド治療
- b) 臨床試験の期間内で観察された PS 施行日数の減少に関する遷移確率の外挿

#### **3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)**

なし

### 3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

#### 3.4.1 PSを離脱した患者における長期的なテデュグルチド治療について

表 3-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

| 製造販売業者の提出した報告書等における |      |                 |
|---------------------|------|-----------------|
| セクション               | ページ数 | 開始行番号(あるいは図表番号) |
| 4.1.1               | P57  | L4              |
| 費用対効果の算出方法          | P62  | L4              |

#### 【報告書等の記述】

成人 SBS(P57)

#### 2) 治療中断

臨床現場においては、テデュグルチドによる治療が奏効した場合、若しくは非奏効である場合に治療を中断する可能性が考えられ、また、テデュグルチドの添付文書において、「成人では 12 ヶ月間の投与でも改善が認められない場合には、投与継続の必要性を検討すること」、「本剤投与中に経静脈栄養が不要になった患者においては、個々の患者の状況を踏まえて本剤の投与継続の必要性を検討すること」とあることから、以下の条件のいずれかを満たした場合にテデュグルチドによる治療を中断するものとした。

#### ①治療の非奏効

12 ヶ月時点において、PS 量がベースラインから 20%以上減少していない

#### ②治療の奏効

5 年時点において PS 離脱を達成している

非奏効については、添付文書の記載を参考に 12 ヶ月時点において評価することとし、STEPS 試験の主要評価項目（奏効割合：Week20 と Week24 の両時点において PS 量の 20%以上の減少を達成した被験者割合）の定義にならい、ベースラインから 20%以上の減少が認められない場合を非奏効とみなすこととした。非奏効の割合は STEPS 試験データより計算した。奏効については、分析モデル上、テデュグルチドの PS ステート間の推移が継続すると仮定した期間の最終時点である 5 年時点（推移確率の設定の詳細は 4.2.1 節参照）において評価することとし、その時点において PS 離脱のステートにある場合を奏効とみなすこととした。



### 【報告書等の記述】

小児 SBS(P62)

#### 2) 治療中断

臨床現場においてはテデュグルチドによる治療が奏効した場合、若しくは非奏効である場合に治療を中断する可能性が考えられ、また、テデュグルチドの添付文書において、「小児では投与 6 ヶ月後に有効性を評価し投与継続の必要性を検討すること」、「本剤投与中に経静脈栄養が不要になった患者においては、個々の患者の状況を踏まえて本剤の投与継続の必要性を検討すること」とあることから、以下の条件のいずれかを満たした場合にテデュグルチドによる治療を中断するものとした。

##### ①治療の非奏効：

24 週時点において、PS 量がベースラインから 20%以上減少していない

##### ②治療の奏効：

2 年時点において PS 離脱を達成している

非奏効については、添付文書の記載及び主要エビデンスである 006 試験の試験期間を参考に 24 週時点において評価することとし、006 試験の主要評価項目（奏効割合：Week24 までの PS 量が 20%以上減少した被験者割合）の定義にならい、ベースラインから 20%以上の減少が認められない場合を非奏効とみなすこととした。非奏効の割合は 006 試験データより計算した。奏効については、テデュグルチドの PS ステート間の推移が継続すると仮定した期間の最終時点である 2 年時点（推移確率の設定の詳細は 4.2.1 節参照）において評価することとし、その時点において PS 離脱のステートにある場合を奏効とみなすこととした。

### 【具体的な再分析の内容】

3.1.2 の a) より製造販売業者が採用した仮定は妥当とは言えない。成人 SBS モデルでは、5 年時点において PS 離脱を達成しているもの(状態 PS0)が、小児 SBS モデルでは、2 年時点において PS 離脱を達成しているもの(状態 No PS)が、テデュグルチド治療を中断した状態を永続的に維持するとの仮定には不確実性がある。一方で PS 離脱後にテデュグルチドによる継続治療を要する患者の割合や期間のデータは現時点では限定的である。

公的分析では、004 試験の長期観察研究におけるテデュグルチドが奏効した患者でテデュグルチド中止後に PS 量の増加を必要とした患者割合 48%(25 例中 12 例)を参考に、PS 離脱者の 48%がテデュグルチドによる治療を永続的に必要とすると仮定した再分析を実施した。また、

小児 SBS おいては、閾値分析を実施し、ICER が 1500 万円/QALY 以上となるときの再治療を要する患者割合を推計した。

### テデュグルチド群の PS 離脱者がテデュグルチドを継続すると仮定する

(テデュグルチドの薬剤費、管理費、AE 費用、AE の Disutility を修正した。)

#### 成人 SBS モデル再分析箇所(変更後)

テデュグルチド継続割合を表す変数を作成し、“0.48”を代入

Prop\_TED\_cont

シート「PF.Teduglutide」 FH12:FH1012

=IF(\$C12>=p\_control\_timehorizon,"",(EO12\*p\_u\_PN0+((1-prop\_TED\_cont)\*AL12\*ae\_u\_SC+(AD12+prop\_TED\_cont\*AL12)\*IF(\$B12<7,ae\_u\_ted1,ae\_u\_ted2)))/(365.25/p\_control\_cyclelength))\*\$EM12)

シート「PF.Teduglutide」 GB12:GB1012

=IF(\$C12>=p\_control\_timehorizon,"",SUM(AD12:AK12,prop\_TED\_cont\*AL12)\*p\_c\_teduglutide\*28)

シート「PF.Teduglutide」 GC12:GC1012

=IF(\$C12>=p\_control\_timehorizon,"",SUM(AD12:AK12,prop\_TED\_cont\*AL12)\*IF(\$B12<=2,p\_c\_selfadmin\_init+p\_c\_selfadmin\_after,p\_c\_selfadmin\_after))

シート「PF.Teduglutide」 GD12:GD1012

=IF(\$C12>=p\_control\_timehorizon,"",IF(OR(\$B12='Costs & Resource Use'!\$D\$33,\$B12='Costs & Resource Use'!\$D\$34,ROUND((\$B12-'Costs & Resource Use'!\$D\$34)/'Costs & Resource Use'!\$D\$35,0)=\$B12-'Costs & Resource Use'!\$D\$34)/'Costs & Resource Use'!\$D\$35),SUM(AD12:AK12,prop\_TED\_cont\*AL12)\*p\_c\_colonoscopy,0))

シート「PF.Teduglutide」 GF12:GF1012

=IF(\$C12>=p\_control\_timehorizon,"",IF(\$B12<7,ae\_c\_ted1,ae\_c\_ted2)\*SUM(AD12:AK12,prop\_TED\_cont\*AL12)+ae\_c\_sc\*SUM(AM12:AS12,(1-prop\_TED\_cont)\*AL12))

### 小児 SBS モデル再分析箇所(変更後)

テデュグルチド継続割合を表す変数に、“0.48”を代入

con\_sr\_pn0\_percneeded

シート「PF.Teduglutide」 CJ17:CJ1359

変更後

```
=IF($D17>p_control_timehorizon,"", (BZ17*p_u_NoPS+(AC17*(1-  
con_sr_pn0_percneeded)*ae_u_sc_006+(AC17*con_sr_pn0_percneeded+Y1  
7)*ae_u_ted_006)/(365.25/p_control_cyclelength))*$BX17)
```

シート「PF.Tedugultide」 CW17:CW1359

変更後

```
=IF($D17>p_control_timehorizon,  
    "", SUM(  
        SUM(Y17:AB17)*p_c_teduglutide*28,  
        con_sr_pn0_percneeded*SUM(AC17)*p_c_teduglutide*28))
```

シート「PF.Tedugultide」 CX17:CX1359

```
=IF($D17>p_control_timehorizon,"",  
SUM(Y17:AB17,con_sr_pn0_percneeded*SUM(AC17))*(p_c_home_self_injecti  
on_guide+IF($B17<3,p_c_home_self_injection_guide_3m,0)))
```

シート「PF.Tedugultide」 CY17:CY1359

変更後

```
=IF($D17>p_control_timehorizon,"",IF(OR($B17='Costs & Resource  
Use'!$D$29,$B17='Costs & Resource Use'!$D$30,ROUND(($B17-'Costs &  
Resource Use'!$D$30)/'Costs & Resource Use'!$D$31,0)=$B17-'Costs &  
Resource Use'!$D$30)/'Costs & Resource  
Use'!$D$31),SUM(Y17:AB17,con_sr_pn0_percneeded*SUM(AC17))*p_c_colon  
oscopy,0))
```

シート「PF.Tedugultide」 DA17:DA1359

変更後

```
=IF($D17>p_control_timehorizon,"",ae_c_ted_006*SUM(Y17:AB17,con_sr_pn0  
_percneeded*AC17)+ae_c_sc_006*SUM(AD17:AF17,(1-  
con_sr_pn0_percneeded)*AC17))
```

### 3.4.2 臨床試験の期間内で観察された PS 施行日数の減少に関する遷移確率の外挿について

表 3-4-2 製造販売業者による報告書の該当部分

| 製造販売業者の提出した報告書等における     |      |                 |
|-------------------------|------|-----------------|
| セクション                   | ページ数 | 開始行番号(あるいは図表番号) |
| 4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細 | P76  | L16             |
|                         | P78  | L18             |

#### 【報告書等の記述】

##### 成人 SBS(P76)

テデュグルチドの7ヵ月以降の推移確率は、STEPS 試験で実薬投与されていた患者のうち STEPS-2 試験に継続参加した患者を対象に計算した。すなわち、STEPS 試験でプラセボ群に割り当てられ、STEPS-2 試験より実薬投与を開始した患者については推移確率の計算より除外した。また STEPS-2 試験の観測データは最初の3ヵ月(7、8、9ヵ月)は1ヵ月ごと、以降は3ヵ月ごとで30ヵ月時点(STEPS 試験のベースラインより)までである。31ヵ月以降、60ヵ月までは STEPS-2 試験の最終時点での推移確率を繰り返す(27-30ヵ月の3ヵ月あたりの推移確率に3ヵ月に1回従い、間のサイクルでは推移なし)とし、61ヵ月以降は PS ステート間の推移はしないと仮定した。

#### 【報告書等の記述】

##### 小児 SBS(P78)

7ヵ月以降、テデュグルチドは006試験の最終3ヵ月間(4、5、6ヵ月)の平均の推移確率を24ヵ月まで繰り返すとし、25ヵ月以降は PS ステート間の推移はしないと仮定した。英国の臨床専門家の意見及び006試験の2年継続試験が現在進行中であることから、24ヵ月まで治療効果が継続すると仮定した。SOCは6ヵ月時点でベースライン時点の分布に戻り、7ヵ月以降のステート間の推移はしないと仮定した。

#### 【具体的な再分析の内容】

3.1.2 の b) より製造販売業者が採用した仮定は妥当とは言えない。製造販売業者は、成人 SBS モデルにおいて24週までは STEPS、30ヵ月までは STEPS-2 のデータから遷移確率を推定している。また、5年までは STEPS-2 の27~30ヵ月時点での遷移確率を外挿し、

5年以降は遷移が生じない設定を採用しているが、この外挿の可能性を裏付ける十分な根拠は示されていない。したがって、臨床試験で観察されている30カ月以降は状態遷移が生じないと仮定した場合の結果を検討する。

小児SBSモデルでは、24週までは006試験のデータから遷移確率を推定している。また、2年までは006試験の4~6月時点での遷移確率の平均を外挿し、2年以降は遷移が生じない設定を採用しているが、この外挿の可能性を裏付ける十分な根拠は示されていない。したがって、臨床試験で観察されている24週以降は状態遷移が生じないと仮定した場合の結果を検討する。

**PSの状態間の遷移は、成人においては STEPS-2 の30カ月間、小児においては006試験の24週間までと仮定する**

(所定期間以降の遷移確率行列は、単位行列として計算した。)

**成人SBSモデル再分析箇所**

control\_extrap\_tedのセルの入力規則を解除し、すべての値を受け入れる。  
=IF(sc\_2=1,Lists!\$A\$27,"Last observed set of transition probabilities until XXX")

シート「Lists」

EG1:FB66 サイクル0~6のTED群とSOC群の遷移の度数データが入力されている

AL68:AU176 サイクル6~30のTED群の遷移の度数データが入力されている

**小児SBSモデル再分析箇所**

シート「Control」セルcontrol\_extrap\_ted

=IF(sc\_2=1,"Remain in the same PS health state","Efficacy carried forward until end of year 2")

## 4. 分析結果

### 4.1 再分析における基本分析の結果

・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)        |
| <input type="checkbox"/> その他( )                          |

#### 4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果(成人 SBS)

|         | 効果<br>(QALY) | 増分効果<br>(QALY) | 費用(円)       | 増分費用(円)     | ICER<br>(円/QALY) |
|---------|--------------|----------------|-------------|-------------|------------------|
| テデュグルチド | 5.730        | 1.9801         | 218,271,750 | 181,492,108 | 91,656,630       |
| SOC     | 3.750        |                | 36,779,642  |             |                  |

表 4-1-1-2 製造販売業者による基本分析の結果(小児 SBS)

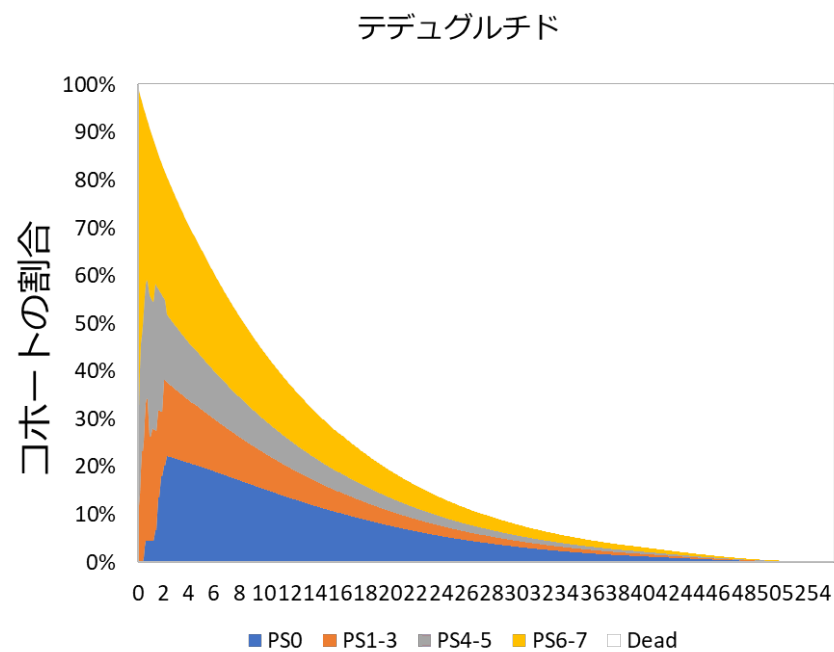
|         | 効果<br>(QALY) | 増分効果<br>(QALY) | 費用(円)       | 増分費用(円)     | ICER<br>(円/QALY) |
|---------|--------------|----------------|-------------|-------------|------------------|
| テデュグルチド | 22.421       | 10.153         | 263,236,143 | 105,459,961 | 10,387,011       |
| SOC     | 12.268       |                | 157,776,182 |             |                  |

表 4-1-1-3 再分析における基本分析の結果(成人 SBS)

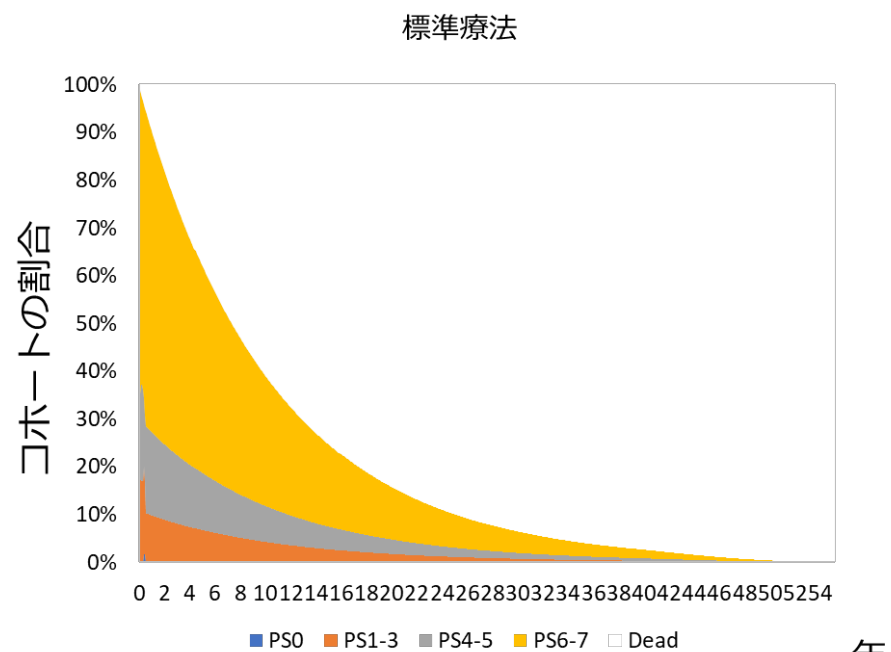
|         | 効果<br>(QALY) | 増分効果<br>(QALY) | 費用(円)       | 増分費用(円)     | ICER<br>(円/QALY) |
|---------|--------------|----------------|-------------|-------------|------------------|
| テデュグルチド | 5.566        | 1.8162         | 258,735,857 | 221,956,215 | 122,208,536      |
| SOC     | 3.750        |                | 36,779,642  |             |                  |

表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果(小児 SBS)

|         | 効果<br>(QALY) | 増分効果<br>(QALY) | 費用(円)       | 増分費用(円)     | ICER<br>(円/QALY) |
|---------|--------------|----------------|-------------|-------------|------------------|
| テデュグルチド | 15.956       | 3.688          | 732,546,276 | 574,770,094 | 155,844,462      |
| SOC     | 12.268       |                | 157,776,182 |             |                  |



年



年

図 4-1-1-1. 成人 SBS モデルのコホートトレース(再分析)



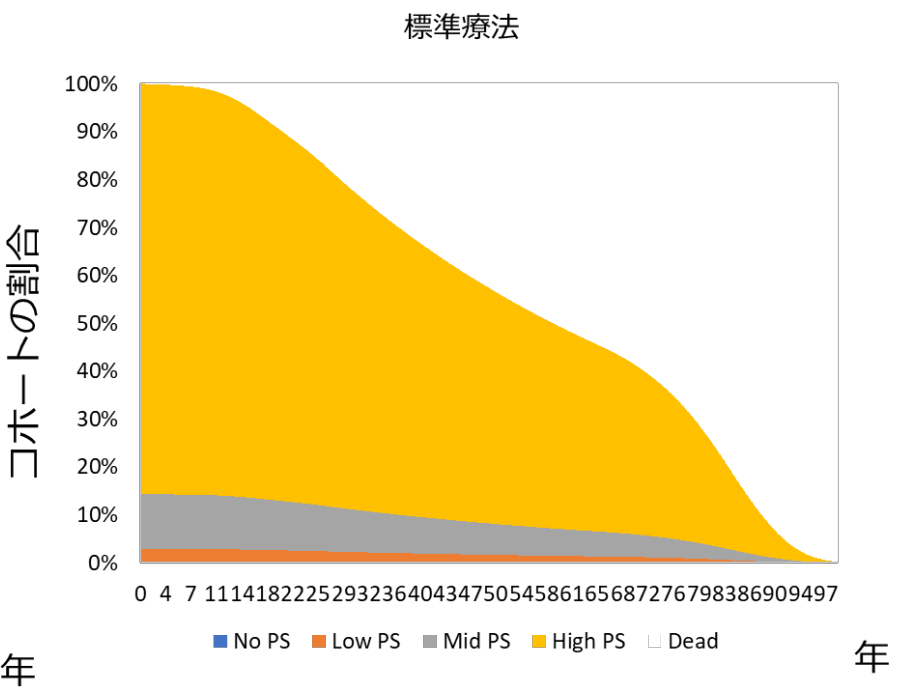
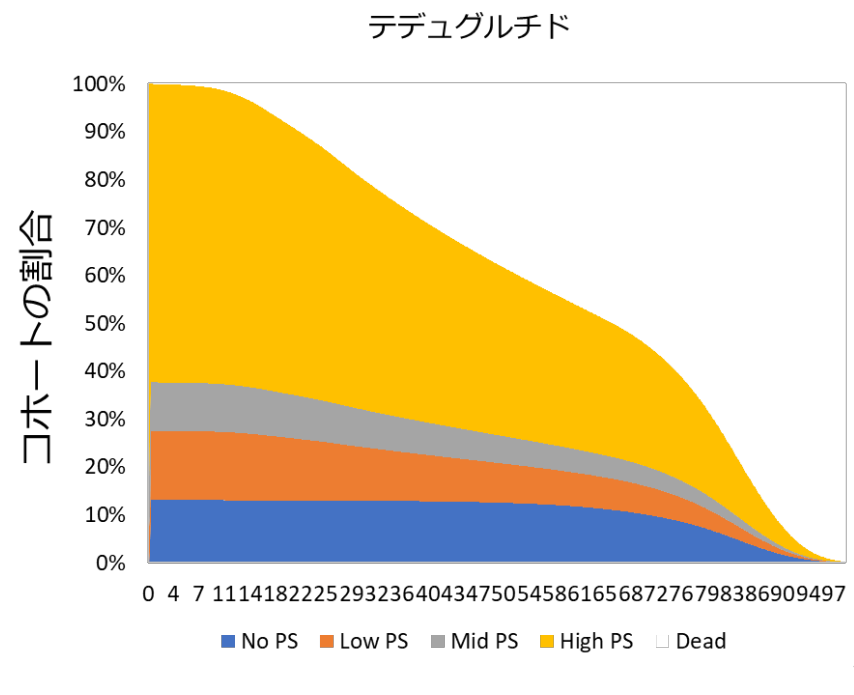


図 4-1-1-2. 小児 SBS モデルのコホートトレース(再分析)

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

表 4-1-2-1 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移(成人 SBS)

| 再分析の内容 |                                | 増分効果<br>(QALY) | 増分費用(円)     | ICER<br>(円/QALY) |
|--------|--------------------------------|----------------|-------------|------------------|
|        | 製造販売業者の基本分析の結果                 | 1.9801         | 181,492,108 | 91,656,630       |
| a      | PS 離脱患者の 48%がテデュグルチドを継続する      | 1.9861         | 218,302,550 | 109,916,221      |
| b      | 臨床研究で観察された期間以降は PS 状態の遷移は起こらない | 1.8115         | 193,086,314 | 106,586,727      |
| a+b    | (再分析における基本分析の結果)               | 1.8162         | 221,956,215 | 122,208,536      |

表 4-1-2-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移(小児 SBS)

| 再分析の内容 |                                | 増分効果<br>(QALY) | 増分費用(円)     | ICER<br>(円/QALY) |
|--------|--------------------------------|----------------|-------------|------------------|
|        | 製造販売業者の基本分析の結果                 | 10.153         | 105,459,961 | 10,387,011       |
| a      | PS 離脱患者の 48%がテデュグルチドを継続する      | 10.175         | 396,170,980 | 38,936,471       |
| b      | 臨床研究で観察された期間以降は PS 状態の遷移は起こらない | 3.683          | 506,267,859 | 137,461,574      |
| a+b    | (再分析における基本分析の結果)               | 3.688          | 574,770,094 | 155,844,462      |

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

a) SBS 患者の生存期間の外挿の設定

b) SBS 患者の QOL 値の設定

製造販売業者の CEA モデルでは、生存期間は海外の観察研究を用いた外挿、QOL 値は英国の一般人集団を対象としたビネット研究に基づいており、日本人集団における一般化可能性は必ずしも明らかではない。一方、SBS における臨床疫学および健康関連 QOL の代替データの利用可能性に課題があることを考慮し、公的分析はこれらの設定を受け入れた。

## 4.2 再分析における感度分析の結果

再分析における一元感度分析の結果を要約する。製造販売業者が設定した変動範囲に基づいて実施し、ICER の変動範囲が大きかった上位 10 パラメータの結果を提示する(表 4-2-1, 表 4-2-2)。成人 SBS、小児 SBS で検討した全てのパラメータにおいて、テデュグルチドの ICER は 1,500 万円/QALY を上回る結果となった。

表 4-2-1 一元論的感度分析の結果(成人 SBS)

| パラメータ   | 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           |
| PS0 Survival, Weibull Constant                        | ■        | ■  | 企業設定  | 68,465,198  | -772,525,869 |
| PS1-7 Survival, Weibull Constant                      | ■        | ■  | 企業設定  | 332,975,298 | 60,996,513   |
| PS0 Survival, Weibull ln(p)                           | ■        | ■  | 企業設定  | 98,960,617  | 160,759,211  |
| Annual Effects Discount Rate                          | ■        | ■  | 企業設定  | 97,080,028  | 148,727,987  |
| PS1-7 Survival, Weibull ln(p)                         | ■        | ■  | 企業設定  | 148,507,255 | 101,779,386  |
| Annual Costs Discount Rate                            | ■        | ■  | 企業設定  | 145,281,346 | 105,986,641  |
| Utility decrement PS7                                 | ■        | ■  | 企業設定  | 132,662,849 | 113,281,540  |
| Transition probability matrix Teduglutide Month 7-8   | ■        | ■  | 企業設定  | 118,457,006 | 136,520,789  |
| Transition probability matrix Teduglutide Month 15-18 | ■        | ■  | 企業設定  | 135,038,089 | 117,328,659  |
| Transition probability matrix Teduglutide Month 24-27 | ■        | ■  | 企業設定  | 134,250,556 | 119,508,134  |

※設定根拠に記載した分布関数の ■ 及び ■ を下限、上限としてそれぞれ設定

表 4-2-2 一元論的感度分析の結果(小児 SBS)

| パラメータ   | 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          |
| Annual Costs Discount Rate                          | ■        | ■  | 企業設定  | 278,501,425 | 103,565,282 |
| Annual Effects Discount Rate                        | ■        | ■  | 企業設定  | 80,010,258  | 251,558,926 |
| Transition probability matrix Teduglutide Month 2-3 | ■        | ■  | 企業設定  | 189,805,362 | 128,389,682 |
| Transition probability matrix Teduglutide Month 5-6 | ■        | ■  | 企業設定  | 193,394,750 | 136,655,681 |
| Utility decrement High PS                           | ■        | ■  | 企業設定  | 187,284,396 | 133,443,023 |
| Transition probability matrix Teduglutide Month 4-5 | ■        | ■  | 企業設定  | 178,637,385 | 132,577,910 |
| PS0 Survival, Weibull Shape                         | ■        | ■  | 企業設定  | 171,725,061 | 127,612,518 |
| Proportion discontinuing teduglutide - High PS      | ■        | ■  | 企業設定  | 171,120,655 | 140,532,598 |
| PS0 Survival, Weibull Scale                         | ■        | ■  | 企業設定  | 171,058,795 | 144,910,136 |
| PS1-7 Survival, Weibull Shape                       | ■        | ■  | 企業設定  | 165,649,964 | 143,157,344 |

※設定根拠に記載した分布関数の ■ 及び ■ を下限、上限としてそれぞれ設定

### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

#### a) PS を離脱した患者における長期的なテデュグルチド治療

小児 SBS モデルにおいて PS を離脱した患者のうち、テデュグルチドによる継続治療を必要とする患者の割合について閾値分析を実施し、ICER が 1,500 万円/QALY 以上となるときの患者割合を推計した。その結果、PS 離脱患者のうち 7.74%以上がテデュグルチドによる継続治療を要する場合、ICER は 1,500 万円/QALY を超過することが示された。

表 4-3-1 シナリオ分析の結果(継続治療割合は 48%、PS 遷移確率の外挿は企業設定とした場合)

|         | 効果<br>(QALY) | 増分効果<br>(QALY) | 費用(円)       | 増分費用(円)     | ICER<br>(円/QALY) |
|---------|--------------|----------------|-------------|-------------|------------------|
| テデュグルチド | 22.443       | 10.175         | 553,947,163 | 396,170,980 | 38,936,471       |
| SOC     | 12.268       |                | 157,776,182 |             |                  |

表 4-3-2 シナリオ分析の結果(継続治療割合は 7.74%、PS 遷移確率の外挿は企業設定とした場合)

|         | 効果<br>(QALY) | 増分効果<br>(QALY) | 費用(円)       | 増分費用(円)     | ICER<br>(円/QALY) |
|---------|--------------|----------------|-------------|-------------|------------------|
| テデュグルチド | 22.425       | 10.157         | 310,124,704 | 152,348,522 | 15,000,000       |
| SOC     | 12.268       |                | 157,776,182 |             |                  |

### 4.4 分析結果の解釈

表 4-4-1 分析結果の解釈(成人 SBS)

|                         |   |
|-------------------------|---|
| 分析対象集団                  | 成人 SBS  |
| 比較対照技術                  | SOC   |
| ICER の基準値               | <input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目   |
| ICER の所属する確率が最も高いと考える区間 | <input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント<br><input type="checkbox"/> 500 万円以下(750 万円以下)<br><input type="checkbox"/> 500 万円超(750 万円超)かつ 750 万円以下(1125 万円以下)<br><input type="checkbox"/> 750 万円超(1125 万円超)かつ 1000 万円以下(1500 万円以下)<br><input checked="" 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<br><input type="checkbox"/> その他( ) |
| そのように判断した理由 | 費用対効果評価の再分析の結果、成人 SBS 患者において SOC と比較したテデュグルチドの ICER は、122,208,536 円/QALY と推計された。  |

**表 4-4-2 分析結果の解釈(小児 SBS)**

|                         |  |
|-------------------------|--|
| 分析対象集団                  | 小児 SBS   |
| 比較対照技術                  | SOC  |
| ICER の基準値               | <input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 配慮が必要な品目  |
| ICER の所属する確率が最も高いと考える区間 | <input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント<br><input type="checkbox"/> 500 万円以下(750 万円以下)<br><input type="checkbox"/> 500 万円超(750 万円超)かつ 750 万円以下(1125 万円以下)<br><input type="checkbox"/> 750 万円超(1125 万円超)かつ 1000 万円以下(1500 万円以下)<br><input checked="" type="checkbox"/> 1000 万円超(1500 万円超)<br><input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い<br><input type="checkbox"/> その他( ) |
| そのように判断した理由             | 費用対効果評価の再分析の結果、小児 SBS 患者において、SOC と比較したテデュグルチドの ICER は、155,844,462 円/QALY と推計された。   |

## 4.5 価格調整率の重み

### 4.5.1 製造販売業者の推計

各分析対象集団の患者割合について、製造販売業者は、200 床以上の一般病院で、「外科系」「消化器外科系」「消化器内科系」「小児科系」「小児外科系」の部署に所属する部長職以上の 4,922 名の医師を対象とした、在宅中心静脈栄養法に関する全国実態調査[14]から、質問時点で 6 か月以上の中心静脈栄養を実施している患者数は、成人が 494 人、乳幼児・小児が 195 人、計 689 人であったと確認した。また、SBS の有無については、原疾患の特定された成人患者 480 人のうち 300 人(62.5%)及び乳幼児・小児患者 195 人のうち 105 人(53.8%)が、SBS であると確認した。これらを踏まえて、成人の割合を 74.1%(= 300/(300+105))、小児の割合を 25.9%(= 105/(300+105))と集計した。

#### 4.5.2 公的分析の推計

製造販売業者が提示した患者割合は、医師を対象とした全国実態調査によるものであることから、必ずしも実臨床におけるテデュグルチドの処方実態を正確に反映しているものではない。一方で、本邦の SBS の患者数は非常に少なく、テデュグルチドの使用実態も不透明であることから、今回の分析対象集団における患者割合の算出に当たっては、製造販売業者の調査結果に基づいた推計を価格調整の重みとして用いることが妥当であると考えられた。



## **5. 参考文献**

1. NICE. Teduglutide for treating short bowel syndrome Technology appraisal guidance [TA804] <https://www.nice.org.uk/guidance/ta804>. 2022.
2. SMC. teduglutide (Revestive) SMC2225 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/teduglutide-revestive-resub-smc2225/>. 2020.
3. CADTH. Teduglutide <https://www.cadth.ca/teduglutide>. 2016.
4. CADTH. Pharmacoeconomic Review Report: Teduglutide (Revestive): (Shire Pharmaceuticals Ireland Limited): Indication: Treatment of adults and pediatric patients one year of age and above with short bowel syndrome who are dependent on parenteral support [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564580/>. 2020.
5. PBAC. TEDUGLUTIDE <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/teduglutide-psd-july-2018.docx> 2018.
6. PBAC. TEDUGLUTIDE <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/teduglutide-psd-march-2019.docx> 2019.
7. O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(7):815-23 e1-3. Epub 2013/01/22. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.029. PubMed PMID: 23333663.
8. Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'Keefe S J, et al. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. *Gastroenterology*. 2012;143(6):1473-81 e3. Epub 2012/09/18. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.007. PubMed PMID: 22982184.
9. Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, Protheroe S, Carter BA, Horslen S, et al. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients With Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(4):621-31. Epub 2019/09/10. doi: 10.1002/jpen.1690.

PubMed PMID: 31495952; PubMed Central PMCID: PMCPMC7318247.

10. Seidner DL, Gabe SM, Lee HM, Olivier C, Jeppesen PB. Enteral Autonomy and Days Off Parenteral Support With Teduglutide Treatment for Short Bowel Syndrome in the STEPS Trials. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2020;44(4):697-702. Epub 2019/08/20. doi: 10.1002/jpen.1687. PubMed PMID: 31423614; PubMed Central PMCID: PMCPMC7318286.

11. 武田薬品工業株式会社. テデュグルチド (レベスティブ®皮下注用 3.8mg) に関する費用対効果評価 [第 1.0 版]. 2022.

12. Compher C, Gilroy R, Pertkiewicz M, Ziegler TR, Ratcliffe SJ, Joly F, et al. Maintenance of parenteral nutrition volume reduction, without weight loss, after stopping teduglutide in a subset of patients with short bowel syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(5):603-9. Epub 2011/08/10. doi: 10.1177/0148607111414431. PubMed PMID: 21825090.

13. Iyer KR, Kunecki M, Boullata JI, Fujioka K, Joly F, Gabe S, et al. Independence From Parenteral Nutrition and Intravenous Fluid Support During Treatment With Teduglutide Among Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;41(6):946-51. Epub 2016/11/23. doi: 10.1177/0148607116680791. PubMed PMID: 27875291; PubMed Central PMCID: PMCPMC5639959.

14. 井上善文. 在宅中心静脈栄養法 (HPN) の全国実態調査結果. *Medical Nutritionist of PEN Leaders.* 2018;2(1):38-43.

## 6. 補足資料

| 番号 | 文献情報  | 該当試験          | 対象集団   | 種類  | 概要   |
|----|---|---------------|--------|-----|--|
| 1  | Pape UF, Iyer KR, Jeppesen PB, Kunecki M, Pironi L, Schneider SM, Seidner DL, Lee HM, Caminis J. Teduglutide for the treatment of adults with intestinal failure associated with short bowel syndrome: pooled safety data from four clinical trials. Therap Adv Gastroenterol. 2020 Apr 20;13:1756284820905766. doi: 10.1177/1756284820905766. PMID: 32341691; PMCID: PMC7171995. | STEPS /004 試験 | 成人 SBS | 副論文 | STEPSと後続の STEPS2、004 試験と後続の 005 試験のデータを用いた安全性の評価 |
| 2  | O'Keefe SJ, Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B. Safety and efficacy of teduglutide after 52 weeks of treatment in patients with short bowel intestinal failure. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jul;11(7):815-23.e1-3. doi: 10.1016/j.cgh.2012.12.029. Epub 2013 Jan 17. PMID: 23333663.   | 004 試験        | 成人 SBS | 副論文 | 004 試験と後続の 005 試験のデータを用いた有効性 (PS)・安全性の評価         |

|   |   |               |        |     |  |
|---|---|---------------|--------|-----|--|
| 3 | Seidner DL, Joly F, Youssef NN. Effect of Teduglutide, a Glucagon-like Peptide 2 Analog, on Citrulline Levels in Patients With Short Bowel Syndrome in Two Phase III Randomized Trials. Clin Transl Gastroenterol. 2015 Jun 25;6(6):e93. doi: 10.1038/ctg.2015.15. PMID: 26111125; PMCID: PMC4816243.             | STEPS /004 試験 | 成人 SBS | 副論文 | STEPSと004試験のデータを用いた血漿シトルリンレベルの評価             |
| 4 | Seidner DL, Gabe SM, Lee HM, Olivier C, Jeppesen PB. Enteral Autonomy and Days Off Parenteral Support With Teduglutide Treatment for Short Bowel Syndrome in the STEPS Trials. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020 May;44(4):697-702. doi: 10.1002/jpen.1687. Epub 2019 Aug 18. PMID: 31423614; PMCID: PMC7318286. | STEPS         | 成人 SBS | 副論文 | STEPSと後続のSTEPS2,STEPS3のデータを用いた有効性(PS)の評価     |
| 5 | Seidner DL, Fujioka K, Boullata JI, Iyer K, Lee HM, Ziegler TR. Reduction of Parenteral Nutrition and Hydration Support and Safety With Long-Term Teduglutide Treatment in Patients With Short Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: STEPS-3 Study. Nutr Clin Pract. 2018 Aug;33(4):520-527. doi:         | STEPS         | 成人 SBS | 副論文 | STEPSと後続のSTEPS2,STEPS3のデータを用いた有効性(PS)・安全性の評価 |

|   |   |        |           |     |                              |
|---|---|--------|-----------|-----|------------------------------|
|   | 10.1002/ncp.10092. Epub 2018 May 15. PMID: 29761915.  |        |           |     |                              |
| 6 | Kocoshis SA, Merritt RJ, Hill S, Protheroe S, Carter BA, Horslen S, Hu S, Kaufman SS, Mercer DF, Pakarinen MP, Venick RS, Wales PW, Grimm AA. Safety and Efficacy of Teduglutide in Pediatric Patients With Intestinal Failure due to Short Bowel Syndrome: A 24-Week, Phase III Study. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020 May;44(4):621-631. doi: 10.1002/jpen.1690. Epub 2019 Sep 8. PMID: 31495952; PMCID: PMC7318247. | 006 試験 | 小児<br>SBS | 主論文 | 006 試験のデータを用いた有効性(PS)・安全性の評価 |
| 7 | Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, Lee HM, Olivier C. Citrulline correlations in short bowel syndrome-intestinal failure by patient stratification: Analysis of 24 weeks of teduglutide treatment from a randomized controlled study. Clin Nutr. 2020 Aug;39(8):2479-2486. doi:  | STEPS  | 成人<br>SBS | 副論文 | STEPS のデータを用いた血漿シトルリンレベルの評価  |

|   |   |       |           |     |                                    |
|---|---|-------|-----------|-----|------------------------------------|
|   | 10.1016/j.clnu.2019.11.001. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31784300.  |       |           |     |                                    |
| 8 | Jeppesen PB, Gabe SM, Seidner DL, Lee HM, Olivier C. Factors Associated With Response to Teduglutide in Patients With Short-Bowel Syndrome and Intestinal Failure. <i>Gastroenterology</i> . 2018 Mar;154(4):874-885. doi: 10.1053/j.gastro.2017.11.023. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29174926.  | STEPS | 成人<br>SBS | 副論文 | STEPS のデータを用いた有効性(PS)に影響をもつ背景因子の評価 |
| 9 | Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Messing B, Iyer K, Seidner DL, O'keefe SJ, Forbes A, Heinze H, Joelsson B. Teduglutide reduces need for parenteral support among patients with short bowel syndrome with intestinal failure. <i>Gastroenterology</i> . 2012 Dec;143(6):1473-1481.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2012.09.007. Epub 2012 Sep 11. PMID: 22982184. | STEPS | 成人<br>SBS | 主論文 | STEPS のデータを用いた有効性(PS)・安全性の評価       |

|    |  |       |           |     |                                      |
|----|--|-------|-----------|-----|--------------------------------------|
| 10 | Jeppesen PB, Pertkiewicz M, Forbes A, Pironi L, Gabe SM, Joly F, Messing B, Loth S, Youssef NN, Heinze H, Berghöfer P. Quality of life in patients with short bowel syndrome treated with the new glucagon-like peptide-2 analogue teduglutide--analyses from a randomised, placebo-controlled study. Clin Nutr. 2013 Oct;32(5):713-21. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.016. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23587733. | STEPS | 成人<br>SBS | 副論文 | STEPS のデータを用いた有効性(健康関連 QOL)の評価       |
| 11 | Schwartz LK, O'Keefe SJ, Fujioka K, Gabe SM, Lamprecht G, Pape UF, Li B, Youssef NN, Jeppesen PB. Long-Term Teduglutide for the Treatment of Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. Clin Transl Gastroenterol. 2016 Feb 4;7(2):e142. doi: 10.1038/ctg.2015.69. PMID: 26844839; PMCID: PMC4817413.  | STEPS | 成人<br>SBS | 副論文 | STEPS と後続の STEPS2 のデータを用いた有効性(PS)の評価 |
| 12 | Chen KS, Xie J, Tang W, Zhao J, Jeppesen PB, Signorovitch JE. Identifying a subpopulation with higher likelihoods of early response to treatment in a heterogeneous rare disease: a  | STEPS | 成人<br>SBS | 副論文 | STEPS のデータを用いた有効性(PS)に影響をもつ背景因子の評価   |

|    |   |               |        |     |  |
|----|---|---------------|--------|-----|--|
|    | post hoc study of response to teduglutide for short bowel syndrome. Ther Clin Risk Manag. 2018 Jul 25;14:1267-1277. doi: 10.2147/TCRM.S166081. PMID: 30100725; PMCID: PMC6065551.   |               |        |     |  |
| 13 | Iyer KR, Kunecki M, Boullata JI, Fujioka K, Joly F, Gabe S, Pape UF, Schneider SM, Virgili Casas MN, Ziegler TR, Li B, Youssef NN, Jeppesen PB. Independence From Parenteral Nutrition and Intravenous Fluid Support During Treatment With Teduglutide Among Patients With Intestinal Failure Associated With Short Bowel Syndrome. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017 Aug;41(6):946-951. doi: 10.1177/0148607116680791. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27875291; PMCID: PMC5639959. | STEPS /004 試験 | 成人 SBS | 副論文 | STEPS と後続の STEPS2、STEPS3、004 試験と後続の 005 試験のデータを用いた有効性(PS)の評価 |
| 14 | Tappenden KA, Edelman J, Joelsson B. Teduglutide enhances structural adaptation of the small intestinal mucosa in patients with short bowel syndrome. J Clin Gastroenterol. 2013 Aug;47(7):602-7. doi:  | 004 試験        | 成人 SBS | 副論文 | 004 試験のデータを用いた安全性の評価   |



|    |  |               |        |     |  |
|----|--|---------------|--------|-----|--|
|    | 10.1097/MCG.0b013e3182828f57. PMID: 23426461.  |               |        |     |  |
| 15 | Fujioka K, Jeejeebhoy K, Pape UF, Li B, Youssef NN, Schneider SM. Patients With Short Bowel on Narcotics During 2 Randomized Trials Have Abdominal Complaints Independent of Teduglutide. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017 Nov;41(8):1419-1422. doi: 10.1177/0148607116663481. Epub 2016 Aug 9. PMID: 27507402; PMCID: PMC5703028. | STEPS /004 試験 | 成人 SBS | 副論文 | STEPS と 004 試験のデータを用いた安全性の評価             |
| 16 | Chen K, Mu F, Xie J, Kelkar SS, Olivier C, Signorovitch J, Jeppesen PB. Impact of Teduglutide on Quality of Life Among Patients With Short Bowel Syndrome and Intestinal Failure. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2020 Jan;44(1):119-128. doi: 10.1002/jpen.1588. Epub 2019 Apr 21. PMID: 31006876; PMCID: PMC7004164.                 | STEPS         | 成人 SBS | 副論文 | STEPS のデータを用いた有効性(健康関連 QOL)に影響をもつ背景因子の評価 |

|    |   |             |           |     |  |
|----|---|-------------|-----------|-----|--|
| 17 | Chen K, Joly F, Mu F, Kelkar SS, Olivier C, Xie J, Seidner DL. Predictors and timing of response to teduglutide in patients with short bowel syndrome dependent on parenteral support. Clin Nutr ESPEN. 2021 Jun;43:420-427. doi: 10.1016/j.clnesp.2021.03.011. Epub 2021 Mar 20. PMID: 34024550.   | STEPS       | 成人<br>SBS | 副論文 | STEPSと後続の STEPS2のデータを用いた有効性(PS)に影響をもつ背景因子の評価 |
| 18 | Jeppesen PB, Gilroy R, Pertkiewicz M, Allard JP, Messing B, O'Keefe SJ. Randomised placebo-controlled trial of teduglutide in reducing parenteral nutrition and/or intravenous fluid requirements in patients with short bowel syndrome. Gut. 2011 Jul;60(7):902-14. doi: 10.1136/gut.2010.218271. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21317170; PMCID: PMC3112364. | 004 試験      | 成人<br>SBS | 主論文 | 004 試験のデータを用いた有効性(PS)・安全性の評価                 |
| 19 | Iturrino J, Camilleri M, Acosta A, O'Neill J, Burton D, Edakkanambeth Varayil J, Carlson PJ, Zinsmeister AR, Hurt R. Acute Effects of a Glucagon-Like Peptide 2 Analogue, Teduglutide, on Gastrointestinal Motor Function and Permeability in Adult Patients With Short Bowel Syndrome on Home Parenteral Nutrition. JPEN J                             | NCT02099084 | 成人<br>SBS | 主論文 | 市販後のランダム化・クロスオーバー比較試験のデータを用いた腸管通過性、腸管吸収性等の評価 |

|    |   |        |           |     |  |
|----|---|--------|-----------|-----|--|
|    | Parenter Enteral Nutr. 2016 Nov;40(8):1089-1095. doi: 10.1177/0148607115597644. Epub 2015 Jul 28. PMID: 26223941.   |        |           |     |  |
| 20 | Hill S, Carter BA, Cohran V, Horslen S, Kaufman SS, Kocoshis SA, Mercer DF, Merritt RJ, Pakarinen MP, Protheroe S, Thompson JF, Vanderpool CPB, Venick RS, Wales PW, Smith SE, Yoon M, Grimm AA. Safety Findings in Pediatric Patients During Long-Term Treatment With Teduglutide for Short-Bowel Syndrome-Associated Intestinal Failure: Pooled Analysis of 4 Clinical Studies. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2021 Sep;45(7):1456-1465. doi: 10.1002/jpen.2061. Epub 2021 Mar 2. PMID: 33305440; PMCID: PMC8647158. | 006 試験 | 小児<br>SBS | 副論文 | 006 試験と非ランダム化比較試験、および、これらの後続試験のデータを用いた安全性の評価 |
| 21 | Armstrong D, Forbes A, Jeppesen PB, Lee HM, Nagy P, Seidner DL. Colon polyps in patients with short bowel syndrome before and after teduglutide: Post hoc analysis of the STEPS   | STEPS  | 成人<br>SBS | 副論文 | STEPS と後続の STEPS2, STEPS3 のデータを用いた安全性の評価     |

|  |   |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|
|  | study series. Clin Nutr. 2020 Jun;39(6):1774-1777. doi: 10.1016/j.clnu.2019.08.020. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31522784. |  |  |  |  |
|--|---|--|--|--|--|