

(表紙)

ジスバル®カプセルに関する費用対効果評価 [第 2.0 版]

田辺三菱製薬株式会社

2023 年 3 月 17 日
[2023 年 3 月 17 日(第 2.0 版提出)]

【目次】

略語一覧	4
0. 要旨	6
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質	10
1.1 名称	10
1.2 保険償還価格	10
1.3 治療効果のメカニズム	10
1.4 対象疾患	10
1.4.1 保険適用となる疾患	10
1.4.2 疾患の疫学的性質	10
1.5 使用方法等	11
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ	12
1.7 主な有害事象	13
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果	14
1.8.1 主要国の医療技術評価機関における評価結果の概要	14
1.8.2 主要国の医療技術評価機関における評価結果の詳細	15
2. 費用効果分析における分析条件の設定	16
2.1 分析対象とする集団	16
2.2 比較対照	16
2.3 分析の立場と費用の範囲	16
2.4 効果指標	16
2.5 分析期間	16
2.6 割引率	16
2.7 分析条件の設定の要約	17
3. 追加的有用性	18
3.1 クリニカルクエスチョン	18
3.2 システマティックレビュー	18
3.2.1 文献検索における文献の組み入れ基準及び除外基準	18
3.2.2 使用した医学文献のデータベース	19
3.2.3 使用した検索式	20
3.2.4 システマティックレビューの実施	20
3.3 クリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験)	31
3.4 システマティックレビュー(異なる比較対照あるいは単群試験)	31
3.5 既存データの再解析	31

3.6	メタアナリシスの詳細	31
3.6.1	解析概要	31
3.6.2	解析手法の詳細	32
3.6.3	結果	33
3.6.4	考察	42
3.7	間接比較やネットワークメタアナリシスの結果	42
3.8	追加的有用性の有無に関する評価	42
4.	分析方法の詳細	44
4.1	分析方法	44
4.1.1	費用対効果の算出方法	44
4.1.2	モデルで使用した仮定	49
4.2	分析で使用したパラメータ	50
4.2.1	有効性・安全性等のパラメータの詳細	54
4.2.2	QOL 値の詳細	59
4.2.3	費用のパラメータの詳細	61
5.	分析結果	67
5.1	基本分析の結果	67
5.1.1	基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	67
5.1.2	感度分析	68
5.1.3	分析の妥当性の検討	75
5.1.4	分析結果の解釈	76
5.1.5	価格調整率の重み	76
5.1.6	価格の引き上げ	76
5.2	公的介護費用や生産性損失を含めた分析	76
5.3	その他の分析	76
6.	再分析用のデータ	77
7.	実施体制	78
8.	参考文献	79
9.	Appendix	85
9.1	システマティックレビューにおける検索式	85
9.2	質的統合に組み入れた臨床研究	88
9.3	AIMS レスポンダの割合のフォレストプロット(OR を効果指標とした分析)	101
9.4	ファンネルプロット	103

略語一覧

略語	正式名(英語)
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
AP	Antipsychotic drugs
BMI	Body mass index
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CADTH	Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health
CDSS	Calgary Depression Scale for Schizophrenics
CENTRAL	The Cochrane Central Register of Controlled Trials
CGI-TD	Clinical Global Impression of Change - Tardive Dyskinesia
CI	Confidence interval
CONSORT	Consolidated standards of reporting trials
CQ	Clinical question
CSR	Clinical study report
DB	Database
DBS	Deep brain stimulation
DHTBZ	Dihydrotetrabenazine
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D-3L	EuroQoL 5-dimension 3-level
EQ-5D-5L	EuroQoL 5-dimension 5-level
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
JCDSS	The Japanese version of Calgary Depression Scale for Schizophrenics
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MADRS-J	The Japanese version of Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mITT	modified intention-to-treat

N/A	Not applicable
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PP	Per protocol
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Statement
QALY	Quality-adjusted life year
RCT	Randomized controlled trial
RR	Risk ratio
SD	Standard deviation
SE	Standard error
SMC	Scottish Medicines Consortium
TD	Tardive dyskinesia
TDM	Therapeutic drugs monitoring
TTO	Time trade-off
VMAT2	Vesicular monoamine transporter 2
WMD	Weighted mean difference
YMRS	Young Mania Rating Scale

0. 要旨

分析対象技術名 [1.1 節]	バルベナジントシル酸塩(一般名)
他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	評価結果は存在しない
対象とする疾患・集団 [2.1 節]	TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者
比較対照技術名 [2.2 節]	経過観察
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	分析の立場: 公的医療の立場 費用の範囲: 公的医療費のみ
使用する効果指標 [2.4 節]	QALY
設定した分析期間 [2.5 節]	生涯
割引率 [2.6 節]	費用、効果ともに年率 2%
システマティックレビューのクリニカルクエスチョン [3.1/3.3 節]	<p>P: TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者</p> <p>I: バルベナジン</p> <p>C: 経過観察(プラセボを含む)</p> <p>O: 以下のスコアを用いた TD の症状改善</p> <ul style="list-style-type: none"> - AIMS 合計スコア - CGI-TD スコア <p>S: RCT</p>
システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]	<p>3.1 節で定めた CQ 項目に該当する文献を収集した。</p> <p>(1) 組み入れ基準及び除外基準</p> <ul style="list-style-type: none"> • 対象患者: TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者とし、小児に限定された研究は除外 • 研究デザイン: RCT を対象とし、観察研究、単群研究、システマティックレビュー及びメタアナリシス、RCT を含む Pooled 解析は除外 • 対象技術: バルベナジン及び経過観察(プラセボを含む) • アウトカム: バルベナジンの国内の臨床試験(J-KINECT 試験)における主要評価項目である AIMS 合計スコア、又は同

	<p>試験の副次評価項目の一つである CGI-TD スコアを用いた TD の症状改善</p> <p>(2)使用した DB</p> <p>以下の医学文献の DB に登録された文献のうち、登録日が所蔵開始から 2022 年 9 月 8 日までの期間内である文献を対象に、文献検索を実施した。</p> <ul style="list-style-type: none">• MEDLINE• EMBASE• CENTRAL• 医中誌 Web <p>また、Gray literature search として、バルベナジンの国内の臨床試験である J-KINECT 試験の CSR 及び DB を用いた文献検索の検索対象期間以降に公表された同試験の論文を確認した。</p> <p>(3)検索式</p> <p>疾患、治療、及び研究デザインに関するキーワードを用いて検索式を構成した。</p> <p>(4)システマティックレビューのフローチャート</p> <ul style="list-style-type: none">• 検索結果：計 47 件(重複を除く)<ul style="list-style-type: none">- MEDLINE 14 件- EMBASE 18 件- CENTRAL 30 件- 医中誌 Web 0 件- ハンドサーチ 2 件 <p>対象とする疾患・集団におけるシステマティックレビューの結果、7 件(3 試験)が定性的な評価(質的統合)に組み入れられた。</p> <p>(5)バイアスリスクの評価</p> <p>質的統合に組み入れられた 7 件(3 試験)についてのバイアスリスクの評価を行った。評価の結果、ランダム化の手法の適切性やランダム割り付けの隠ぺいに関する項目は情報が記載されていない文献が見られたものの、著しくバイアスリスクが高いと判断された試験は確認できなかった。</p>
--	---

メタアナリシスの詳細 [3.6 節]	<p>(1)分析条件の概要</p> <ul style="list-style-type: none"> • 対象試験: J-KINECT 試験、KINECT3 試験、KINECT2 試験 • 分析対象: バルベナジン 40mg/日、バルベナジン 80mg/日 • 比較対照: 経過観察(プラセボ含む) • 評価期間: 6 週 • アウトカム: AIMS 変化量、AIMS レスポンダの割合、CGI-TD スコア <p>(2)主な解析手法</p> <ul style="list-style-type: none"> • 連続量: 平均値の差を効果指標とし、Inverse-variance 法(固定効果モデル)、DerSimonian-Laird 法(変量効果モデル)により統合 • 2 値: RR を効果指標とし、Mantel-Haenszel 法(固定効果モデル)、DerSimonian-Laird 法(変量効果モデル)により統合 <p>(3)分析結果</p> <p>分析対象の比較対照に対する平均値の差 [95%CI] 又は RR [95%CI] を以下に示す(いずれも変量効果モデルによる結果)。</p> <ul style="list-style-type: none"> • AIMS 変化量 <ul style="list-style-type: none"> - バルベナジン 40mg/日 vs プラセボ: -2.10 [-2.83, -1.38] - バルベナジン 80mg/日 vs プラセボ: -3.42 [-4.12, -2.72] • AIMS レスポンダの割合 <ul style="list-style-type: none"> - バルベナジン 40mg/日 vs プラセボ: 2.50 [1.39, 4.49] - バルベナジン 80mg/日 vs プラセボ: 3.76 [2.46, 5.75] • CGI-TD スコア <ul style="list-style-type: none"> - バルベナジン 40mg/日 vs プラセボ: -0.37 [-0.60, -0.14] - バルベナジン 80mg/日 vs プラセボ: -0.53 [-0.77, -0.29]
間接比較の結果 [3.7 節]	該当なし

追加的有用性の有無 [3.8 節]	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」
費用対効果の分析方法の概要 [4.1.1 項、4.2 節等]	「TD の奏効」及び、それに伴う「抗精神病薬の中断」、「原疾患の再燃」、「死亡」のリスクの減少を考慮したマイクロシミュレーションモデルにより分析した。原疾患の種類により疾患の状態や治療費用は異なることが想定されるため、分析モデルでは「統合失調症」、「統合失調感情障害」、「抑うつ障害」、「双極性障害」の 4 つの原疾患を患者背景として考慮した。
結果の概要 [5.1 節]	10,000 例のマイクロシミュレーションを 50 回施行した結果、バルベナジンの経過観察に対する増分効果の平均値は <input type="text"/> QALY、増分費用の平均値は <input type="text"/> 円であり、ICER は <input type="text"/> 円/QALY であった。
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 <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い

1. 対象となる医薬品・医療機器の性質

1.1 名称

販売名：ジスバル®カプセル 40mg

一般名：バルベナジントシル酸塩

1.2 保険償還価格

保険償還価格： 40mg1カプセル 2,331.20 円(1日薬価：2,331.20 円)

算定方式： 類似薬効比較方式(Ⅰ)

算定上の比較薬： 販売名：コレアジン錠 12.5mg

一般名：テトラベナジン

有用性系加算： 有(有用性加算Ⅱ)

加算率： 5%

1.3 治療効果のメカニズム

ジスバル®カプセル(一般名：バルベナジントシル酸塩、以下本剤)は、テトラベナジンの代謝物の4種の光学異性体のうち小胞モノアミントランスポーター2(VMAT2)に対する選択性が高い[+]- α -ジヒドロテトラベナジン([+]- α -DHTBZ)をバリンエステル化した経口プロドラッグである。本剤は、活性代謝物([+]- α -DHTBZ)に代謝され、本剤及びその活性代謝物は、中枢神経系の前シナプスにおいて、モノアミン(ドパミン等)の貯蔵及び遊離のために細胞質からシナプス小胞へのモノアミンの取込みを制御している VMAT2 を選択的に阻害することにより、シナプス間隙に放出されるドパミン量を減少させる。その結果、遅発性ジスキネジア(TD)における治療効果を発揮すると考えられる。

1.4 対象疾患

1.4.1 保険適用となる疾患

遅発性ジスキネジア(TD)

1.4.2 疾患の疫学的性質

TD は、口腔顔面領域(舌、口唇、顎、顔面)、四肢、及び体幹の不随意運動を特徴とする神経

障害であり、神経遮断薬(ドパミン受容体拮抗作用を有する薬剤等)の長期投与によって発症する。米国精神医学会が出版する精神疾患の診断・統計マニュアル第5版(DSM-5)では、TDは、「神経遮断薬の少なくとも2~3ヵ月以上の使用に関連して発現するアテトーゼ様、又は舞踏病様の不随意運動(少なくとも2~3週間持続する)」と定義されている [1]。

TDの一般的な初発症状は、軽度の不随意運動であるが、多くの患者で身体障害の重症度が進行する。軽度の患者の大半では、不随意運動の自覚がなく治療を求めることは多くないが [2]、中等度や高度の患者では身体障害をきたすおそれがある。すなわち、TDは、発語障害、関節の炎症、歩行障害、及び転落・転倒等の原因となり、身体に多大な危害をおよぼすおそれがある [3, 4]。また、嚥下障害や呼吸困難を引き起こし、ひいては死亡に至らしめるおそれがある [5-8]。

TDの症状は、原因として疑われる薬剤を中止又は変更しても持続することが少なくない。発症機序は十分に解明されていないが、神経遮断薬の長期投与により、黒質線条体のドパミン受容体の感受性が亢進することで発症すると考えられている。また、TDのリスク因子としては、神経遮断薬の投与期間及び投与量以外に、高齢、統合失調症、認知機能障害等が挙げられる [9]。

TDの患者数を推計するにあたり、年間発症率は定型抗精神病薬の服用患者で5.5%、非定型抗精神病薬の服用患者で3.9%であるとする12試験のメタアナリシス [10] や、定型抗精神病薬の服用患者で6.5%、非定型抗精神病薬の服用患者で2.6%であるとする57のランダム化比較試験(RCT)のメタアナリシス [11]、また本邦におけるTDの有病率は6.5%であるとする向精神薬処方に関するアジア共同研究(Research on Asian Psychotropic Prescription Pattern)の結果 [12] 等が存在するものの、本邦におけるTDの正確な患者数は明らかでない。TDによる不随意運動障害は持続性で、時に進行性の経過をたどることから、患者・医療従事者の双方にとって重大な臨床的問題であり、治療に難渋する。患者は、TDによる身体障害を被るばかりでなく、不随意運動に対する社会の偏見を受け、羞恥、怒りや抑うつを抱える場合がある。その結果として、患者は孤立を一層深め、社会への適応に問題を抱える傾向にある [9]。

1.5 使用方法等

投与経路	経口
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> 通常、1日1回40mgを経口投与(成人) 症状により適宜増減するが、1日1回80mgを超えないこと
投与量	40mg又は80mg/日 1日1回40mgを1週間以上投与し、忍容性が確認され、効果不十分な場合にのみ増量を検討すること。また、本剤の投与量は必要最小限となる

	よう、患者ごとに慎重に観察しながら調節すること。
投与頻度	毎日
平均的な投与期間	生涯(継続的に使用)

1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ

米国における本剤の臨床的位置付けは、米国精神医学会の統合失調症治療ガイドライン第 3 版 [13] に示されている。TD 治療として、エビデンスレベルが高い VMAT2 阻害剤が推奨されているが、本剤及びデューテトラベナジンは良質なシステマティックレビューから得られた情報に基づき推奨されている一方、テトラベナジンに関しては頑健性に乏しい臨床試験に基づいていると記載されている。また、抗精神病薬の減量はエビデンスが乏しく、TD の治療としては推奨されていない。なお、Bhidayasiri ら [14] による遅発性症候群治療のリコメンデーション論文では、本剤は、デューテトラベナジンとともに、抗精神病薬を最小有効用量に減量した後の第一選択薬として位置付けられている。

韓国では、2019 年韓国統合失調症薬物治療ガイドライン [15] に、錐体外路症状、なかでも TD については、非定型抗精神病薬への変更を考慮すること、特に重度の TD の場合には薬物治療を推奨すると記載されており、まずはビタミン E、テトラベナジン、デューテトラベナジン並びに本剤の処方方を考慮することと記載がある。

本邦では、日本神経精神薬理学会の統合失調症薬物治療ガイドライン(2015 年 9 月公開、2022 年 5 月 20 日改訂) [16] に、TD が発現した際は原則として、他の薬剤性副作用の場合と同様に、原因薬剤を減量し、重篤な場合はいったん中止し、他の抗精神病薬を投与することを準推奨している。また、原因薬剤が精神症状に効果がある場合は、その減量・中止の是非について慎重に検討することとなっている。

しかしながら、抗精神病薬による治療継続が必要な精神疾患患者が TD を発現し、処置として原因薬剤を減量又は中止した場合、たとえ TD が軽快に至ったとしても、精神症状の増悪や再発に繋がるリスクが高い [17]。クロザピン、オランザピン又はクエチアピンへの変更 [18-21] により TD の症状が改善したとの報告があるが、エビデンスレベルは低い。このほかに、ビタミン B6 及びイチョウ葉エキスについての併用療法に関しては、エビデンスの質は低く推奨とはしないが、抗精神病薬の変更や減量が無効あるいは難しい場合に、患者の希望によっては考慮してもよい選択肢の 1 つと考えられるとされているが [16]、両者とも本邦では適応外である。

本剤は、日本人 TD 患者を対象としたプラセボ対照、無作為化、二重盲検試験において有効性及び安全性が確認された本邦では初の治療薬である。抗精神病薬による薬物治療に上乘せして

使用することが可能であり、TD 治療における新たな治療選択肢を提供するものである。本剤は、不随意運動を呈する患者で、米国精神医学会の DSM-5 及び統合失調症治療ガイドライン第 3 版を参考に、運動障害の原因となる他の要因との鑑別診断が行われ、TD と診断された患者に、重症度を問わず処方が可能である。ただし、添付文書「8. 重要な基本的注意」でも注意喚起されている通り、「TD は、抗精神病薬の長期使用に関連して発現するとされているため、原因薬剤の減量又は中止を検討すること」が TD 治療における第一選択肢である [22]。そのため、TD と診断された患者のうち、「抗精神病薬等の原因薬剤の減量や中止が出来ないか慎重に検討した結果、減量又は中止が難しい患者」あるいは「減量や中止を行っても TD が改善しない患者」が本剤の投与対象となる。

1.7 主な有害事象

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検試験)のうち、プラセボ対照短期投与期間でバルベナジン 40mg 群又はバルベナジン 80mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった有害事象は、傾眠、流涎過多、倦怠感、統合失調症、及び振戦であった。これらの有害事象の発現割合は、バルベナジン 40mg 群、バルベナジン 80mg 群、及びプラセボ群でそれぞれ、傾眠が 11.8%(10/85 名)、25.0%(21/84 名)、及び 2.4%(2/84 名)、流涎過多が 3.5%(3 名)、10.7%(9 名)、及び 1.2%(1 名)、倦怠感が 5.9%(5 名)、4.8%(4 名)、及び 0%(0 名)、統合失調症が 8.2%(7 名)、0%(0 名)、及び 1.2%(1 名)、振戦が 0%(0 名)、6.0%(5 名)、及び 0%(0 名)であった。これらの有害事象の程度は、バルベナジン 40mg 群 1 名(1.2%)で認められた統合失調症を除き、軽度又は中等度であった。

バルベナジン 40mg 群又はバルベナジン 80mg 群での発現割合がプラセボ群より 5%以上高かった副作用は、傾眠、流涎過多、倦怠感、及び振戦であった。これらの副作用の発現割合は、各投与群でそれぞれ、傾眠が 10.6%(9/85 名)、23.8%(20/84 名)、及び 1.2%(1/84 名)、流涎過多が 2.4%(2 名)、9.5%(8 名)、及び 1.2%(1 名)、倦怠感が 5.9%(5 名)、3.6%(3 名)、及び 0%(0 名)、振戦が 0%(0 名)、6.0%(5 名)、及び 0%(0 名)であった。これらの副作用の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。

一方、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の長期投与期間でバルベナジン 40mg 群又はバルベナジン 80mg 群での発現割合が 10%以上の有害事象は、上咽頭炎、傾眠、統合失調症、流涎過多、不眠症、及び振戦であった。これらの有害事象の発現割合は、バルベナジン 40mg 群及びバルベナジン 80mg 群でそれぞれ、上咽頭炎が 23.8%(30/126 名)及び 18.7%(23/123 名)、傾眠が 15.1%(19 名)及び 22.8%(28 名)、統合失調症が 16.7%(21 名)及び 10.6%(13 名)、流涎過多が 7.1%(9 名)及び 17.1%(21 名)、不眠症が 7.9%(10 名)及び 13.0%(16 名)、振戦が 4.0%(5 名)及び 13.0%(16 名)であった。これらの有害事象の程度は、バルベナジン

40mg 群 1.6%(2名)及びバルベナジン 80mg 群 1.6%(2名)に認められた統合失調症を除き、軽度又は中等度であった。

バルベナジン 40mg 群又はバルベナジン 80mg 群での発現割合が 10%以上の副作用は、傾眠、流涎過多、及び振戦であった。これらの副作用の発現割合は、バルベナジン 40mg 群及びバルベナジン 80mg 群でそれぞれ、傾眠が 12.7%(16/126名)及び 21.1%(26/123名)、流涎過多が 4.8%(6名)及び 14.6%(18名)、振戦が 3.2%(4名)及び 11.4%(14名)であった。これらの副作用の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(プラセボ対照二重盲検試験)における有害事象及び副作用を総括すると、有害事象及び副作用の発現割合は、プラセボ群と比較してバルベナジン各投与群で高く、プラセボ対照二重盲検期間及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験長期投与期間ともにバルベナジン 40mg 群と比較してバルベナジン 80mg 群で高かった。重篤な副作用及び死亡に至った有害事象は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験長期投与期間のみで認められ、バルベナジン各投与群での発現割合に大きな違いはなかった。また、重篤な有害事象については、バルベナジン各投与群で大きな違いはなかった。

発現した有害事象の大半は軽度又は中等度であり、プラセボ対照二重盲検期間及び国内第Ⅱ/Ⅲ相試験長期投与期間ともに、高度の有害事象の発現割合は各投与群間で大きな違いはなかった。全体として、投与期間が長くなるにしたがって、有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。傾眠については、バルベナジン投与早期に発現する傾向が認められた。

なお、上記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等、適切な処置を行うこととしている [22]。

1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果

1.8.1 主要国の医療技術評価機関における評価結果の概要

主要国の医療技術評価機関における評価結果の一覧を図表 1-1 に示す。

2022 年 11 月 29 日時点において、本分析における評価対象であるジスバル®カプセルについて、図表 1-1 に示す通り 5 カ国の医療技術評価機関により公表された評価結果は存在しない。

図表 1-1. 主要国の医療技術評価機関における評価結果の一覧

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨建)
イギリス	NICE	該当なし	—
	SMC	該当なし	

フランス	HAS	該当なし	—
ドイツ	IQWiG	該当なし	—
カナダ	CADTH	該当なし	—
オーストラリア	PBAC	該当なし	—

NICE, National Institute for Health and Care Excellence; SMC, Scottish Medicines Consortium; HAS, Haute Autorité de Santé; IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

1.8.2 主要国の医療技術評価機関における評価結果の詳細

(1) 評価の有無の一覧

図表 1-2. 主要国の医療技術評価機関における評価結果の一覧

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	なし
	SMC	なし
フランス	HAS	なし
ドイツ	IQWiG	なし
カナダ	CADTH	なし
オーストラリア	PBAC	なし

(2) 評価結果の詳細

「(1)評価の有無の一覧」にて評価結果が「なし」のため、以下省略とする。

2. 費用効果分析における分析条件の設定

2.1 分析対象とする集団

TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者を分析対象集団とする。

2.2 比較対照

費用対効果評価専門組織の決定事項に基づき、経過観察を比較対照技術とする。

選定理由:

原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である TD 患者に対する治療選択肢は限られるため、比較対照技術は「経過観察」とすることが適当であると考えられる。

2.3 分析の立場と費用の範囲

分析の立場: 公的医療の立場

費用の範囲: 公的医療費のみ

2.4 効果指標

Quality-adjusted life year(QALY)

選定理由:

分析ガイドライン 8.1 節 [23] に従い、QALY を用いた。

2.5 分析期間

生涯

2.6 割引率

分析ガイドライン 12.2 節 [23] に従い、費用と効果をそれぞれ年率 2% で割り引いた。

2.7 分析条件の設定の要約

設定項目	要約
分析対象とする集団	TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者
比較対照技術	経過観察
比較対照技術を選定した理由	原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である TD 患者に対する治療選択肢は限られるため、比較対照技術は「経過観察」とすることが適当であると考えられる
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

3. 追加的有用性

バルベナジンの追加的有用性評価のためのシステマティックレビューは、TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者を対象集団として、エビデンスの収集を実施した。

3.1 クリニカルクエスチョン

TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者に対するバルベナジンの追加的有用性に関するクリニカルクエスチョン(CQ)を図表 3-1 に示す。比較対照技術は経過観察(プラセボを含む)である。評価対象アウトカムは、バルベナジンの国内の臨床試験(J-KINECT 試験)における主要評価項目である異常不随意運動尺度(AIMS)合計スコア及び副次評価項目である TD の全般的な印象改善度(CGI-TD)スコアを用いた TD の症状改善とした。AIMS は異常不随意運動について部位別重症度と総合判定をそれぞれ「0(なし)」～「4(高度)」の 5 段階で評価する尺度であり、CGI-TD は TD 症状のベースラインからの全般的な印象改善度を「1(very much improved)」～「7(very much worse)」の 7 段階で評価する尺度である。研究デザインは RCT とし、文献検索期間は所蔵開始～2022 年 9 月 8 日までとした。

図表 3-1. 追加的有用性に関する CQ

項目	内容
対象集団	TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者
介入	バルベナジン
比較対照技術	経過観察*
アウトカム	以下のスコアを用いた TD の症状改善 ・ AIMS 合計スコア ・ CGI-TD スコア
研究デザイン	RCT
文献検索期間	所蔵開始～2022 年 9 月 8 日

* プラセボを含む

3.2 システマティックレビュー

3.2.1 文献検索における文献の組み入れ基準及び除外基準

システマティックレビューにおける臨床試験等の組み入れ基準及び除外基準を図表 3-2 に示

す。

対象言語は英語もしくは日本語とした。対象患者は TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者とし、小児に限定された研究は除外とした。研究デザインは、RCTを対象とし、観察研究、単群研究、システマティックレビュー及びメタアナリシス、RCT を含む Pooled 解析は除外した。対象技術はバルベナジン及び経過観察(プラセボを含む)であり、アウトカムは、バルベナジンの国内の臨床試験(J-KINECT 試験)における主要評価項目である AIMS 合計スコア、又は同試験の副次評価項目の一つである CGI-TD スコアを用いた TD の症状改善とした。

図表 3-2. システマティックレビューの組み入れ基準及び除外基準

項目	組み入れ基準	除外基準
言語	英語及び日本語	-
疾患対象患者	TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者	対象集団の全てが小児(20 歳未満)*1
研究デザイン・論文タイプ	RCT	<ul style="list-style-type: none"> 観察研究 単群研究 システマティックレビュー及びメタアナリシス Pooled 解析*2
治療	<ul style="list-style-type: none"> バルベナジン 経過観察*3 	-
アウトカム	以下のスコアを用いた TD の症状改善 <ul style="list-style-type: none"> AIMS 合計スコア CGI-TD スコア 	-

*1 バルベナジンの国内の臨床試験(J-KINECT 試験)の患者選択基準が 20 歳以上のため

*2 Pooled 解析のもととなる RCT の報告を採用するため、RCT の Pooled 解析を報告した論文は除外した

*3 プラセボを含む

3.2.2 使用した医学文献のデータベース

(1) データベースを用いた文献検索

以下の医学文献のデータベース(DB)に登録された文献のうち、登録日が所蔵開始から 2022 年 9 月 8 日までの期間内である文献を対象に、文献検索を実施した。

- MEDical Literature Analysis and Retrieval System Online(MEDLINE)[®]
- Excerpta Medica dataBASE(EMBASE)[®]
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- 医中誌 Web

(2) Gray literature search

バルベナジンの国内の臨床試験である J-KINECT 試験の治験総括報告書(CSR) [24] 及び「(1)データベースを用いた文献検索」の検索対象期間以降に公表された同試験の論文 [25]を確認した。

3.2.3 使用した検索式

疾患、治療、及び研究デザインに関するキーワードを用いて検索式を構成した。キーワードは各 DB で共通とすることを基本とし、各 DB の仕様に応じた MeSH タグを用いて検索式を構築した。検索式の妥当性は 2 名の独立したレビュアーが確認した。

それぞれの DB で使用した検索式を「Appendix 9.1 システマティックレビューにおける検索式」に示す。

3.2.4 システマティックレビューの実施

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

(3) バイアスリスクの評価

「(2)原著を用いたデータ抽出」において評価対象となった文献(質的統合に組み入れられた臨床試験)について、推定結果へのバイアス混入のリスクの有無やその程度を事前に評価するため、

NICE checklist [26] を用いてバイアスリスクの評価を行った。バイアスリスクの評価項目を以下の図表 3-4 に示す。

図表 3-4. バイアスリスクの評価項目 (NICE checklist [26] を和訳)

質問
ランダム化の手法が適切であるか
ランダム割り付けの隠ぺいが十分であるか
予後因子の観点から、研究開始時点で治療群は同一であるか
医療者、参加者、及びアウトカム評価者は、治療の割り付けについて盲検化されているか
治療中断について、治療群間での予期しない不均衡はあるか
著者が、論文で報告されたアウトカム以外のアウトカムを測定したと考えられる根拠はあるか
ITT 解析が実施されているか、もし実施されているなら、ITT 解析が適切に実施され、欠落データの処理が適切な手法でなされているか
Note: 質問に対する回答は、はい/いいえ/不明/非該当

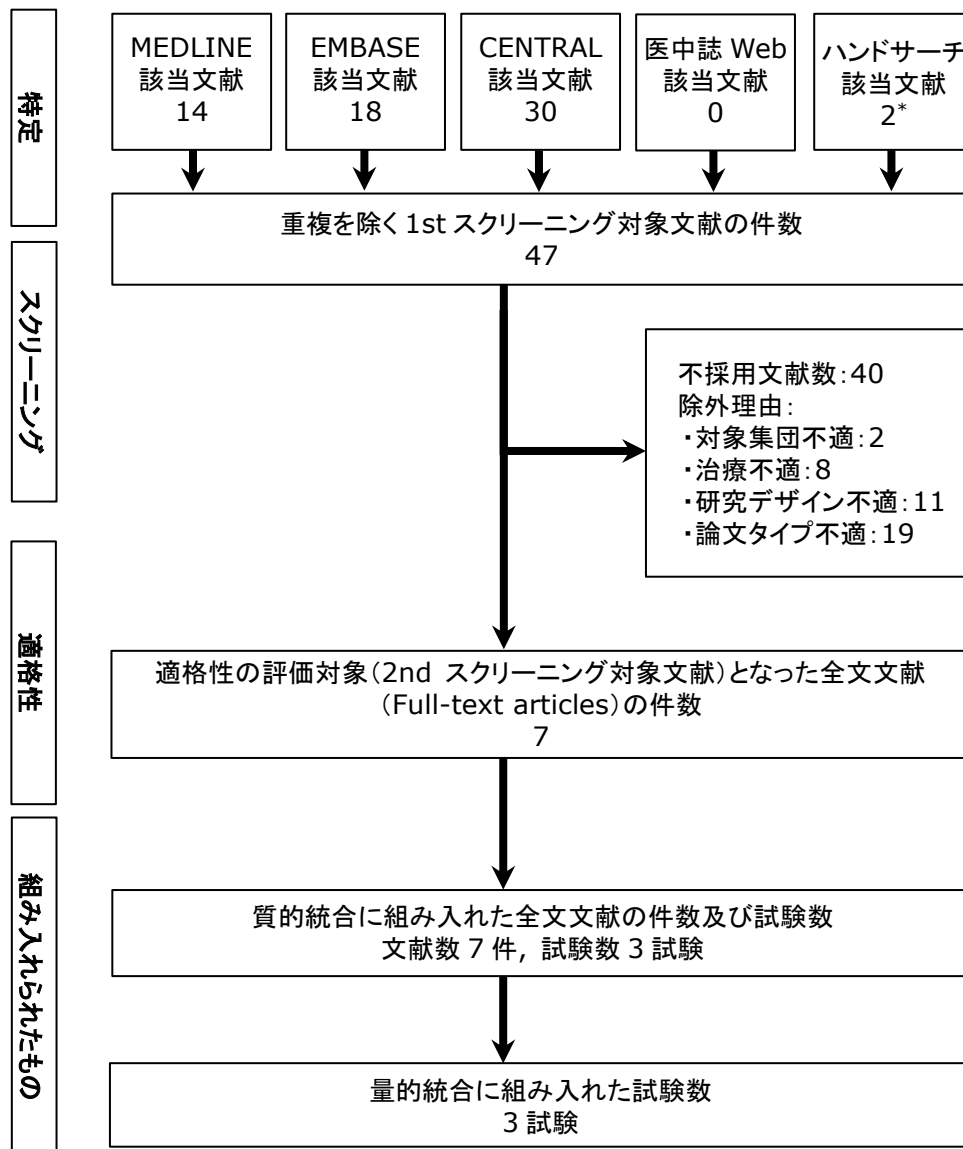
ITT, Intention-to-treat.

バイアスリスクの評価は、各質問について「はい」「いいえ」「不明」「非該当」のいずれかで回答した。2名のレビュアーが実施し、両者の評価が不一致の場合は協議により最終判定を行った。

(4) システマティックレビューのフローチャート

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 声明の推奨 [27] に準じて、システマティックレビューのフローチャートを図表 3-5 に示す。

図表 3-5. システマティックレビューのフローチャート



* ハンドサーチにより収集した文献は、J-KINECT 試験の CSR [24] 及び論文 [25]である。

文献検索の結果、MEDLINE 14 件、EMBASE 18 件、CENTRAL 30 件、医中誌 Web 0 件、ハンドサーチ 2 件の文献が収集された。重複する文献を除いた結果、1st スクリーニング対象文献は 47 件であった。1st スクリーニングの結果、適格性の評価対象文献(2nd スクリーニング対象文献)は 7 件であった。この 7 件(3 試験)全てが定性的な評価(質的統合)に組み入れられ、全文文献からのデータ抽出を行った。7 件のうち 2 件は J-KINECT 試験の文献(Horiguchi2022, J-KINECT CSR)であった。また、7 件のうち 4 件は KINECT3 試験の文献(Correll2019, Correll2017, Hauser2017, Kane2017)であり、そのうちサブグループ解析

や事後解析ではない primary な結果を報告した文献 1 件(Hauser2017)を採用し、結果として 4 件の文献から 3 試験(J-KINECT, KINECT3, KINECT2)が量的統合に組み入れられた。量的統合については、「3.6 メタアナリシスの詳細」に記載する。

(5) バイアスリスクの評価結果

質的統合に組み入れた 7 件(3 試験)についてのバイアスリスクの評価結果を図表 3-6 に示す。

7 件(3 試験)について、バイアスリスクを評価した結果、ランダム化の手法の適切性やランダム割り付けの隠ぺいに関する項目は情報が記載されていない文献が見られたものの、著しくバイアスリスクが高いと判断された試験は確認できなかった。

図表 3-6. バイアスリスクの評価結果

質問	Horiguchi2022, J-KINECT CSR	Correll2019	Correll2017	Hauser2017	Kane2017	O'Brien2015
ランダム化の手法が適切であるか	はい	不明	不明	はい	不明	はい
ランダム割り付けの隠べいが十分であるか	はい	不明	不明	不明	不明	不明
予後因子の観点から、研究開始時点で治療群は同一であるか	はい	はい	はい	はい	はい	はい
医療者、参加者、及びアウトカム評価者は、治療の割り付けについて盲検化されているか	はい	はい	はい	はい	はい	はい
治療中断について、治療群間での予期しない不均衡はあるか	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ
著者が、論文で報告されたアウトカム以外のアウトカムを測定したと考えられる根拠はあるか	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ	いいえ
ITT 解析が実施されているか、もし実施されているなら、ITT 解析が適切に実施され、欠落データの処理が適切な手法でなされているか	はい	はい	はい	はい	はい	はい

(6) システマティックレビューの組み入れ対象となった臨床研究等の詳細

質的統合に組み入れた 7 件(3 試験)について、一覧及び詳細をそれぞれ、図表 3-7 及び図表 3-8 に示す。

さらに、7 件(3 試験)について、Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) 声明の推奨するフローチャート [28] に則り、各試験の対象患者の組み入れから解析までの人数をそれぞれフローチャートに示した。各試験に関する主な情報として、対象患者のベースライン時の背景情報、AIMS 合計スコアの変化量、AIMS レスポンダの割合、CGI-TD スコア、CGI-TD レスポンダの割合についても、それぞれ表に示した(「Appendix 9.2 質的統合に組み入れた臨床研究」に記載)。

図表 3-7. システマティックレビューの組み入れ対象となった臨床研究等の一覧

番号	著者発表年	臨床試験名	研究デザイン	介入又は比較対照	サンプルサイズ	アウトカム	Ref
1	Horiguchi2022, J-KINECT CSR	J-KINECT (NCT03176771)	RCT	(二重盲検プラセボ対照期) ①バルベナジン 40mg/日, ②バルベナジン 80mg/日, ③プラセボ	①n=83, ②n=82, ③n=84	AIMS 合計スコア変化量, AIMS レスポンダの割合, CGI-TD スコア, 等	[24, 25]
2	Correll2019	KINECT3 (NCT02274558)	RCT (事後解析)	(二重盲検プラセボ対照期) ①バルベナジン 40mg/日, ②バルベナジン 80mg/日, ③プラセボ	①n=76, ②n=80, ③n=78	AIMS 合計スコア変化量, AIMS レスポンダの割合	[29]
3	Correll2017	KINECT3 (NCT02274558)	RCT (サブグループ解析)	(二重盲検プラセボ対照期) ①バルベナジン 40mg/日, ②バルベナジン 80mg/日, ③プラセボ	(気分障害患者サブグループ) ①n=24, ②n=27, ③n=26	AIMS 合計スコア変化量, AIMS レスポンダの割合, CGI-TD スコア, CGI-TD レスポンダの割合	[30]
4	Hauser2017	KINECT3 (NCT02274558)	RCT	(二重盲検プラセボ対照期) ①バルベナジン 40mg/日, ②バルベナジン 80mg/日, ③プラセボ	①n=72, ②n=79, ③n=76	AIMS 合計スコア変化量, AIMS レスポンダの割合, CGI-TD スコア, 等	[31]
5	Kane2017	KINECT3 (NCT02274558)	RCT (サブグループ解析)	(二重盲検プラセボ対照期) ①バルベナジン 40mg/日, ②バルベナジン 80mg/日, ③プラセボ	(統合失調症/統合失調感情障害患者 サブグループ) ①n=48, ②n=52, ③n=50	AIMS 合計スコア変化量, AIMS レスポンダの割合, CGI-TD スコア, CGI-TD レスポンダの割合	[32]
6	O'Brien2015	KINECT2 (NCT01733121)	RCT	①バルベナジン(25mg/日から2週ごとに漸増し、最大75mg/日), ②プラセボ	①n=51, ②n=49	AIMS 合計スコア変化量, AIMS レスポンダの割合, CGI-TD スコア, CGI-TD レスポンダの割合, 等	[33]

図表 3-8. システマティックレビューの組み入れ対象となった臨床研究等の詳細

	1 [Horiguchi2022, J-KINECT CSR]	2 [Correll2019]
試験を実施した場所	日本	北米
参加者の募集期間	試験実施期間: 2017.6.21~2020.9.29	試験実施期間: 2014.10~2015.9
対象集団	<ul style="list-style-type: none"> ・20-85 歳 ・同意取得時の 3 ヶ月以上前に、DSM-5 診断基準で統合失調症/統合失調感情障害、双極性障害又は抑うつ障害と診断 ・同意取得前に DSM-5 診断基準で TD と診断 ・中央評価において、AIMS 項目 8 が中等度又は高度の TD、等 	<ul style="list-style-type: none"> ・DSM-IV 診断基準で統合失調症/統合失調感情障害、気分障害と診断された成人患者 ・スクリーニングの 3 ヶ月以上前に DSM-IV 診断基準で神経遮断薬による TD と診断 ・スクリーニング時に専門家による定性的な評価で中等度から重度の TD
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・活動性で臨床的に問題があり、かつ不安定な脳血管疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌疾患、心血管疾患、消化器疾患、呼吸器疾患、代謝性疾患等を有する ・DSM-5 診断基準で認知症と診断 ・AIMS 中央評価において、併存するジストニア、アカシジア、パーキンソン症等の異常不随意運動が顕著であり、TD を適切に評価できない、等 ・統合失調症/統合失調感情障害患者: JCDSS 合計スコア\geq10, PANSS 合計スコア\geq70 ・双極性障害又は抑うつ障害患者: MADRS-J 合計スコア$>$13, YMRS 合計スコア$>$10, 等 	記載なし
介入方法又は比較対照の詳細	(二重盲検プラセボ対照期) ①バルベナジン 40mg/日, ②バルベナジン 80mg/日, ③プラセボ	(二重盲検プラセボ対照期) ①バルベナジン 40mg/日, ②バルベナジン 80mg/日, ③プラセボ
試験デザイン	Phase II/III, 多施設共同, RCT	Phase III, 多施設, 国際共同, RCT(事後解析)
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	AIMS 合計スコア変化量	AIMS 合計スコア変化量, AIMS レスポンダの割合(ベースラインから 10%~90%以上改善, 等)
主な副次評価項目	AIMS レスポンダの割合(ベースラインから 50%以上改善), CGI-TD スコア	記載なし
統計解析手法	反復測定混合効果モデル, 共分散分析モデル, Cochran-Mantel-Haenszel 検定, 分散分析モデル	共分散分析モデル, Cochran-Mantel-Haenszel 検定
サンプルサイズ	①n=83, ②n=82, ③n=84	①n=76, ②n=80, ③n=78
フォローアップ期間	二重盲検プラセボ対照期: 6 週, 継続投与期: 42 週, 治療終了後の観察期間: 4 週	二重盲検プラセボ対照期: 6 週, 継続投与期: 42 週, ウォッシュアウト期: 4 週
対象者の主な背景要因	①年齢 58.5 歳, 性別(男性%) 45.8%, ②年齢 57.9 歳, 性別(男性%) 61.0%, ③年齢 60.0 歳, 性別(男性%) 42.9%	年齢 56 歳, 性別(男性%) 54%
主要評価項目の結果	・AIMS 合計スコア変化量(6 週時点) ①-2.3, ②-3.7, ③-0.1	・AIMS 合計スコア変化量(6 週時点) ①-1.9, ②-3.2, ③-0.1 ・AIMS レスポンダの割合(6 週時点, 50%以上改善) ①23.8%, ②40.0%, ③8.7%
主な副次評価項目の結果	・AIMS レスポンダの割合(6 週時点) ①23.9%, ②47.2%, ③10.3% ・CGI-TD スコア(6 週時点) ①3.0, ②2.8, ③3.4	N/A
試験の限界	<ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ対照期間が比較的短い(6 週) ・症状が安定し、維持療法が安定している精神疾患患者のみを対象としたため、疾患が不安定な患者におけるバルベナジンの有用性は不明である 	<ul style="list-style-type: none"> ・事後解析である ・TD 患者の評価には機能的な能力や生活の質を考慮する必要がある ・収集されなかった他の AIMS 項目を考慮する必要がある ・一部のサブグループのサンプルサイズが限られている

JCDSS, カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度日本語版; MADRS-J, モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度日本語版; N/A, 非該当; PANSS, 陽性・陰性症状評価尺度; YMRS, ヤング躁病評価尺度。

	3 [Correll2017]	4 [Hauser2017]
試験を実施した場所	US 他	US, カナダ, ブエルトリコ
参加者の募集期間	記載なし	試験実施期間: 2014.10~2015.9
対象集団	<ul style="list-style-type: none"> ・18-85 歳 ・DSM-IV 診断基準で統合失調症/統合失調感情障害又は気分障害と診断された患者 ・BPRS<50 ・スクリーニングの3ヵ月以上前に DSM-IV 診断基準でドパミン受容体遮断薬による TD と診断 ・スクリーニング時に専門家による定性的な評価で中等度から重度の TD 	<ul style="list-style-type: none"> ・18-85 歳 ・スクリーニングの3ヵ月以上前に DSM-IV 診断基準で統合失調症/統合失調感情障害又は気分障害と診断 ・スクリーニングの3ヵ月以上前に DSM-IV 診断基準でドパミン受容体遮断薬による TD と診断 ・スクリーニング時に専門家による定性的な評価で中等度から重度の TD
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニングの前1ヵ月以内に活動性で臨床的に問題があり、かつ不安定な症状あり ・MADRS>13, YMRS>10 ・TD よりパーキンソニズム、アカシジア、体幹ジストニアが顕著 ・自殺念慮、自殺行動、暴力的行動 	<ul style="list-style-type: none"> ・統合失調症/統合失調感情障害患者: PANSS 合計スコア\geq70 又は CDSS 合計スコア\geq10 ・気分障害患者: YMRS 合計スコア\geq10 又は MADRS 合計スコア>13 ・BPRS\geq50 ・臨床的に不安定な病状 ・TD よりパーキンソニズム、アカシジア、体幹ジストニアが顕著 ・Simpson-Angus Scale の2つ以上の項目\geq3 ・神経遮断薬悪性症候群の既往 ・自殺、暴力的な行動の重大リスク
介入方法又は比較対照の詳細	(二重盲検プラセボ対照期) ①バルペナジン 40mg/日, ②バルペナジン 80mg/日, ③プラセボ	①バルペナジン 40mg/日, ②バルペナジン 80mg/日, ③プラセボ
試験デザイン	RCT(サブグループ解析)	Phase III, 多施設, 国際共同, RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	AIMS 合計スコア変化量, CGI-TD スコア, AIMS レスポンドの割合(ベースラインから50%以上改善), CGI-TD レスポンドの割合(スコア \leq 2)	AIMS 合計スコア変化量, AIMS レスポンドの割合(ベースラインから50%以上改善)
主な副次評価項目	記載なし	CGI-TD スコア
統計解析手法	反復測定混合効果モデル	反復測定混合効果モデル, Cochran-Mantel-Haenszel 検定
サンプルサイズ	(気分障害患者サブグループ)①n=24, ②n=27, ③n=26	①n=72, ②n=79, ③n=76
フォローアップ期間	二重盲検プラセボ対照期: 6 週, 継続投与期: 42 週, 治療終了後の観察期間: 4 週	二重盲検プラセボ対照期: 6 週, 継続投与期: 42 週
対象者の主な背景要因	<ul style="list-style-type: none"> ①年齢 54.7 歳, 性別(男性%) 45.8% ②年齢 54.5 歳, 性別(男性%) 37.0% ③年齢 57.4 歳, 性別(男性%) 30.8% 	<ul style="list-style-type: none"> ①年齢 55.3 歳, 性別(男性%) 58.3% ②年齢 56.0 歳, 性別(男性%) 49.4% ③年齢 57.0 歳, 性別(男性%) 55.3%
主要評価項目の結果	<ul style="list-style-type: none"> ・AIMS 合計スコア変化量(6 週時点) ①-2.4, ②-3.6, ③-0.7 ・CGI-TD スコア(6 週時点) ①2.9, ②2.7, ③3.2 ・AIMS レスポンドの割合(6 週時点) ①19.0%, ②38.5%, ③7.7% ・CGI-TD レスポンドの割合(6 週時点) ①28.6%, ②34.6%, ③15.4% 	<ul style="list-style-type: none"> ・AIMS 合計スコア変化量(6 週時点)(ITT) ①-1.9, ②-3.2, ③-0.1 ・AIMS レスポンドの割合(6 週時点)(ITT) ①23.8%, ②40.0%, ③8.7%
主な副次評価項目の結果	N/A	・CGI-TD スコア(6 週時点)(ITT) ①2.9, ②2.9, ③3.2
試験の限界	記載なし	<ul style="list-style-type: none"> ・試験期間が比較的短期であるため、長期的な有効性や安全性については評価できない ・40mg/日と 80mg/日の用量間の差異を検証する統計解析は行っていない

BPRS, 簡易精神症状評価尺度; CDSS, カルガリー統合失調症用抑うつ症状評価尺度; MADRS, モンゴメリ・アスベルグうつ病評価尺度。

	5 [Kane2017]	6 [O'Brien2015]
試験を実施した場所	US 他	US 他
参加者の募集期間	記載なし	記載なし
対象集団	<ul style="list-style-type: none"> ・18-85 歳 ・DSM-IV 診断基準で統合失調症/統合失調感情障害又は気分障害と診断された患者 ・BPRS<50 ・スクリーニングの 3 ヶ月以上前に DSM-IV 診断基準でドパミン受容体遮断薬による TD と診断 ・スクリーニング時に専門家による定性的な評価で中等度から重度の TD 	<ul style="list-style-type: none"> ・18-85 歳 ・DSM-IV 診断基準で神経遮断薬による TD を伴う、統合失調症/統合失調感情障害又は気分障害と診断された患者又はメクロプラミドによる TD を伴う、胃腸障害患者 ・スクリーニング時に中等度から重度の TD ・BPRS<50 ・併用薬の用量がベースライン時点の 30 日以上前及び試験期間中に安定
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・スクリーニングの前 1 ヶ月以内に活動性で臨床的に問題があり、かつ不安定な症状あり ・統合失調症/統合失調感情障害患者: PANSS\geq70, CDSS\geq10 ・TD よりパーキンソニズム、アカシジア、体幹ジストニアが顕著 ・自殺念慮、自殺行動、暴力的行動 	<ul style="list-style-type: none"> ・テトラペナジンの使用 ・ベンゾゼジナピン系、アマンタジン、抗コリン剤の頓用
介入方法又は比較対照の詳細	(二重盲検プラセボ対照期) ①バルベナジン 40mg/日 ②バルベナジン 80mg/日 ③プラセボ	①バルベナジン(25mg/日から 2 週ごとに漸増し、最大 75mg/日) ②プラセボ
試験デザイン	RCT(サブグループ解析)	Phase II, 多施設, RCT
盲検化法	二重盲検法	二重盲検法
主要評価項目	AIMS 合計スコア変化量, CGI-TD スコア, AIMS レスポンドの割合(ベースラインから 50%以上改善), CGI-TD レスポンドの割合(スコア \leq 2)	AIMS 合計スコア変化量, AIMS レスポンドの割合(ベースラインから 50%以上改善)
主な副次評価項目	記載なし	CGI-TD スコア, CGI-TD レスポンドの割合(スコア \leq 2)
統計解析手法	反復測定混合効果モデル	共分散分析モデル, 分散分析モデル
サンプルサイズ	(統合失調症/統合失調感情障害患者サブグループ)①n=48, ②n=52, ③n=50	①n=51, ②n=49
フォローアップ期間	二重盲検プラセボ対照期: 6 週, 継続投与期: 42 週, 治療終了後の観察期間: 4 週	投与期間: 6 週, 治療終了後の観察期間: 2 週
対象者の主な背景要因	①年齢 55.6 歳, 性別(男性%) 64.6% ②年齢 56.8 歳, 性別(男性%) 55.8% ③年齢 56.8 歳, 性別(男性%) 68.0%	①年齢 56.7 歳, 性別(男性%) 58.8% ②年齢 55.6 歳, 性別(男性%) 55.1%
主要評価項目の結果	<ul style="list-style-type: none"> ・AIMS 合計スコア変化量(6 週時点) ①-1.6, ②-2.9, ③0.3 ・CGI-TD スコア(6 週時点) ①2.9, ②3.0, ③3.2 ・AIMS レスポンドの割合(6 週時点) ①26.2%, ②40.9%, ③9.3% ・CGI-TD レスポンドの割合(6 週時点) ①33.3%, ②29.5%, ③23.3% 	<ul style="list-style-type: none"> ・AIMS 合計スコア変化量(6 週時点) (mITT) 平均値: ①-3.6, ②-1.1, 最小二乗平均値: ①-2.6, ②-0.2 ・AIMS レスポンドの割合(6 週時点) (mITT) ①48.9%, ②18.2%
主な副次評価項目の結果	N/A	<ul style="list-style-type: none"> ・CGI-TD スコア(6 週時点) (mITT) 平均値: ①2.3, ②3.1, 最小二乗平均値: ①2.2, ②3.1 ・CGI-TD レスポンドの割合(6 週時点) (mITT) ①66.7%, ②15.9%
試験の限界	記載なし	サンプルサイズが小さく、介入期間が比較的短い

mITT, modified ITT.

3.3 クリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験)

該当なし

3.4 システマティックレビュー(異なる比較対照あるいは単群試験)

該当なし

3.5 既存データの再解析

該当なし

3.6 メタアナリシスの詳細

3.6.1 解析概要

分析対象技術の比較対照技術に対する追加的有用性を評価するため、「3.2 システマティックレビュー」により収集されたエビデンスを用いて、メタアナリシスを実施した。メタアナリシスの分析条件を図表 3-9 に示す。

対象集団は、TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者とし、分析対象はバルベナジンの国内の臨床試験(J-KINECT 試験)における投与量である 40mg/日及び 80mg/日、比較対照は経過観察(プラセボ含む)とした。評価期間はバルベナジンの国内の臨床試験である J-KINECT 試験の主要評価項目の評価時点である 6 週とし、アウトカムは同試験の主要評価項目である AIMS 合計スコア(中央評価)のベースラインからの変化量(以下、AIMS 変化量)及び副次評価項目の一つである AIMS レスポンダの割合ならびに CGI-TD スコアとした。AIMS レスポンダの定義は、同試験の定義に倣い、AIMS 合計スコア(中央評価)がベースラインから 50%以上改善した被験者とした。

図表 3-9. メタアナリシスの分析条件

項目	内容
対象試験	J-KINECT 試験、KINECT3 試験、KINECT2 試験(バルベナジン 80mg/日の分析のみ)
分析対象	バルベナジン 40mg/日、バルベナジン 80mg/日
比較対照	経過観察(プラセボ含む)
評価期間	6 週

アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> • AIMS 変化量 • AIMS レスポンダの割合* • CGI-TD スコア
-------	--

* AIMS 合計スコア(中央評価)がベースラインから 50%以上改善した被験者をレスポンダと定義

3.6.2 解析手法の詳細

メタアナリシスにより治療効果の統合を実施した。解析には Stata15.1 を用いた。

(1) メタアナリシスの対象試験

システマティックレビューにおいて質的統合に組み入れた 7 件の文献のうち、KINECT3 試験の文献が 4 件収集されたが、そのうち 3 件がサブグループ解析 (Correll2017, Kane2017) 又は事後解析 (Correll2019) であったため、primary な結果を報告した文献 (Hauser2017) のデータを解析に用いた。解析には、J-KINECT 試験 (Horiguchi2022, J-KINECT CSR)、KINECT3 試験 (Hauser2017)、KINECT2 試験 (O'Brien2015) の各研究のデータを用いた。

J-KINECT 試験、KINECT3 試験、KINECT2 試験は、いずれもバルベナジンを対象とした二重盲検、プラセボ対照、多施設共同 RCT であり、それぞれ日本の第 II/III 相試験、海外の第 III 相試験及び第 II 相試験である。J-KINECT 試験及び KINECT3 試験では、TD を有する統合失調症、統合失調感情障害、気分障害の患者を対象としており、バルベナジンの 40mg/日、80mg/日、プラセボの 3 群を比較している。また、KINECT2 試験では、TD を有する統合失調症、統合失調感情障害、気分障害の患者又はメクロプラミド誘発性 TD を有する胃腸障害患者を対象としており、バルベナジン (25mg/日で開始して最大 75mg/日まで増量可)、プラセボの 2 群を比較している。なお、試験中の精神疾患の維持療法等のための薬剤の用法・用量は、いずれの試験においても、試験開始 30 日以上前及び試験期間中において一定とされている。

これらの試験では、原因薬剤の中止や減量が検討された上で患者が組み入れられていることが想定されるため、各試験の患者は、本分析の分析対象集団である「原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者」に該当すると考えた。また、各試験のプラセボは、本分析の比較対照技術である経過観察に相当すると判断した。

(2) データの取り扱い

各研究において複数の結果が報告されている場合、原則として以下のルールに則り採用データを抽出した。

- 対象集団が ITT 又は mITT である

- 主解析の結果である

また、KINECT2 試験のバルベナジンのデータについては、最大投与量が 75mg/日である点を考慮し、80mg/日群として統合した。

(3) 統計モデル [34, 35]

治療効果の統合は固定効果モデル及び変量効果モデルに基づき実施した。

連続量アウトカム(AIMS 変化量、CGI-TD スコア)については、平均値の差を効果指標とし、固定効果モデルでは Inverse-variance 法、変量効果モデルでは DerSimonian-Laird 法により統合を行った。

2 値アウトカム(AIMS レスポンダの割合)については、主解析としてリスク比(RR)を効果指標とし、固定効果モデルでは Mantel-Haenszel 法、変量効果モデルでは DerSimonian-Laird 法により統合を行った。副次的な解析として、オッズ比(OR)を効果指標とした場合についても同様に解析を実施した。

(4) 結果の頑健性の評価 [34, 35]

研究間の異質性を考慮し、固定効果モデルに加え変量効果モデルでの解析を実施するほか、異質性の検定を実施し、 I^2 統計量を算出した。 I^2 統計量は推定のバラつき全体のうち研究間のバラつき(異質性)に起因する割合を示す。

また出版バイアスの検討のため、各アウトカムについてファンネルプロットを作成した。

3.6.3 結果

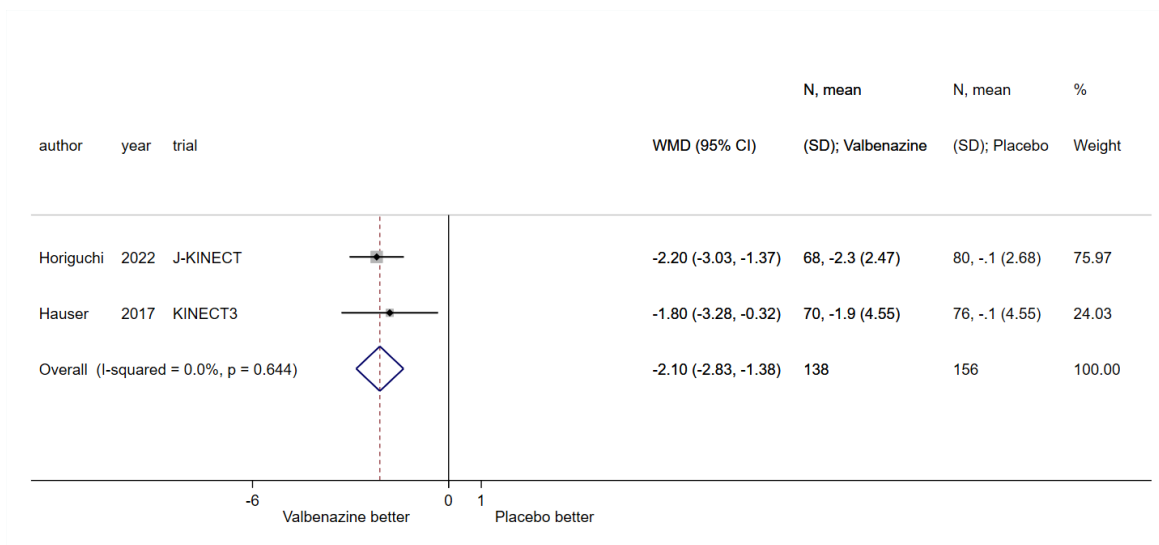
(1) AIMS 変化量

バルベナジン 40mg/日及び 80mg/日を分析対象とした、固定効果モデル及び変量効果モデルにおける AIMS 変化量のメタアナリシス結果を図表 3-10 に示す。AIMS 変化量の群間差は、バルベナジン 40mg/日の分析では、いずれのモデルにおいても-2.10 [95% CI: -2.83, -1.38]、バルベナジン 80mg/日の分析では、いずれのモデルにおいても-3.42 [95% CI: -4.12, -2.72]であった。以上より、バルベナジンはプラセボより統計学的有意な AIMS 合計スコアの低下(改善)が示された。

図表 3-10. AIMS 変化量のフォレストプロット

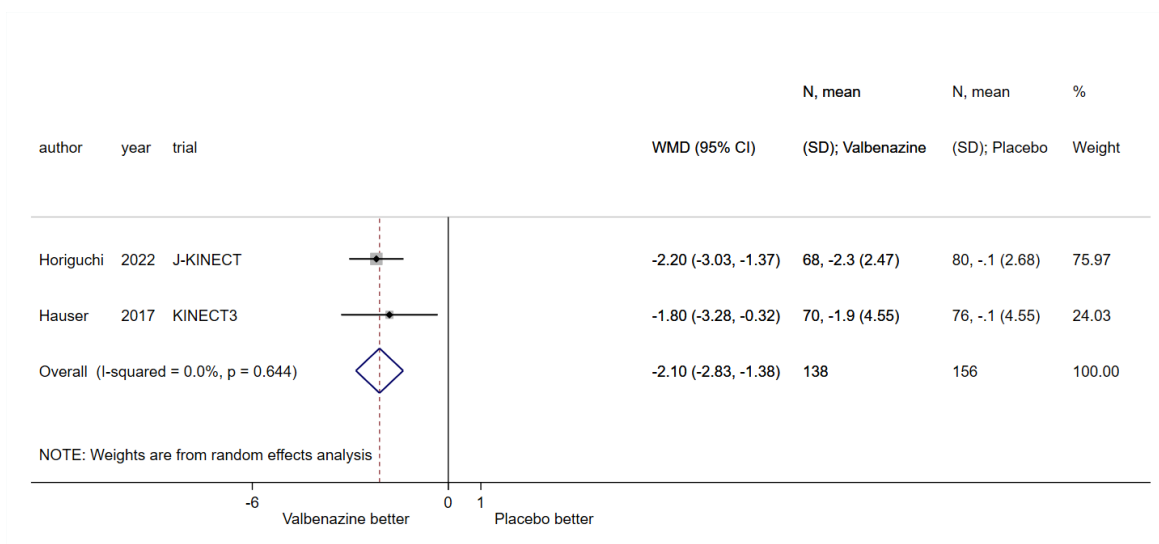
① バルベナジン 40mg/日 vs プラセボ

A) 固定効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する
WMD, weighted mean difference.

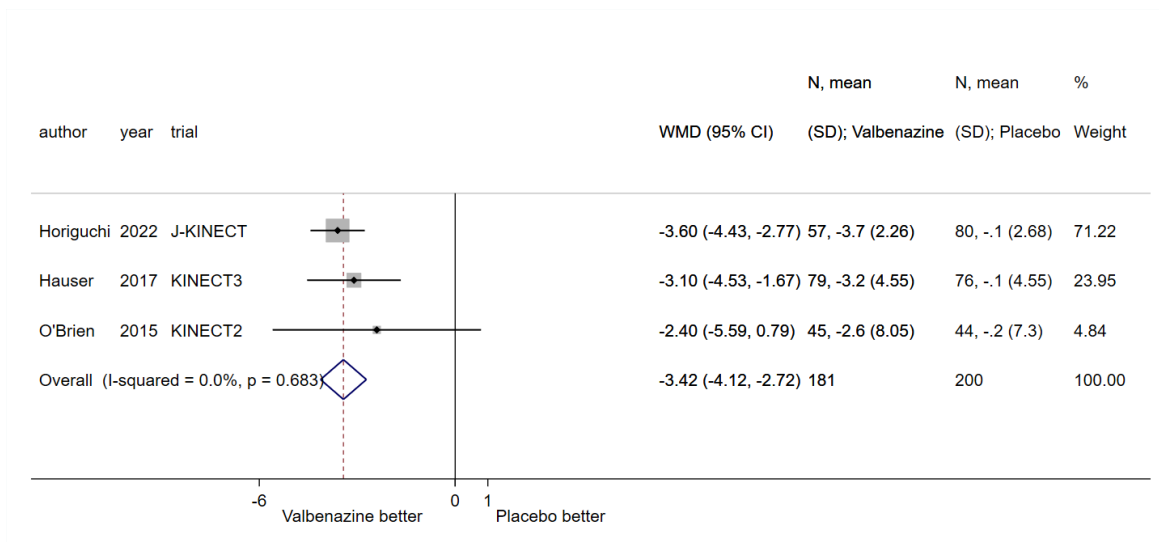
B) 変量効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

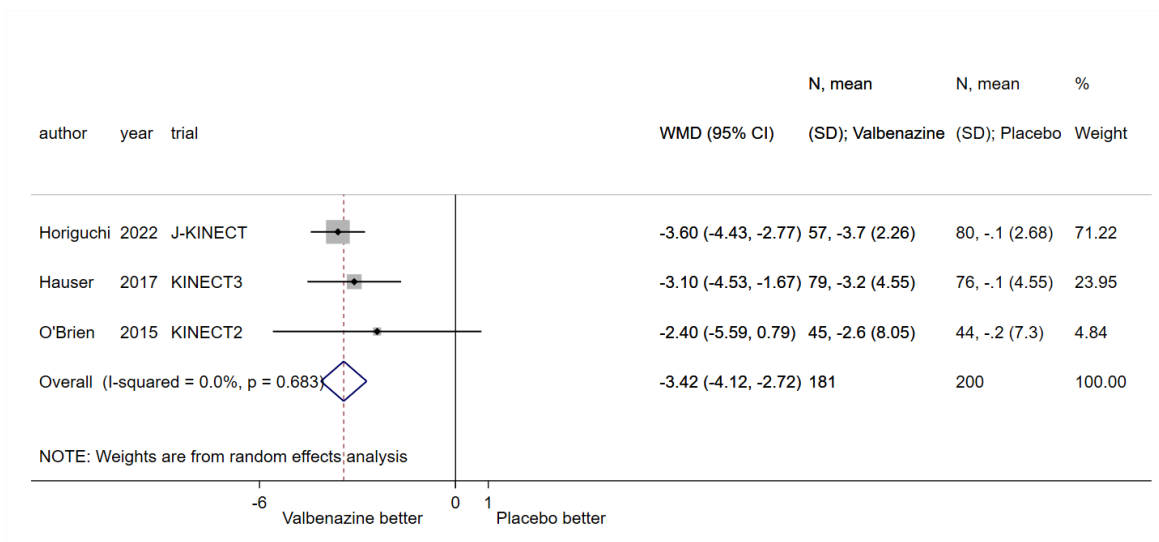
② バルベナジン 80mg/日 vs プラセボ

A) 固定効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

B) 変量効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

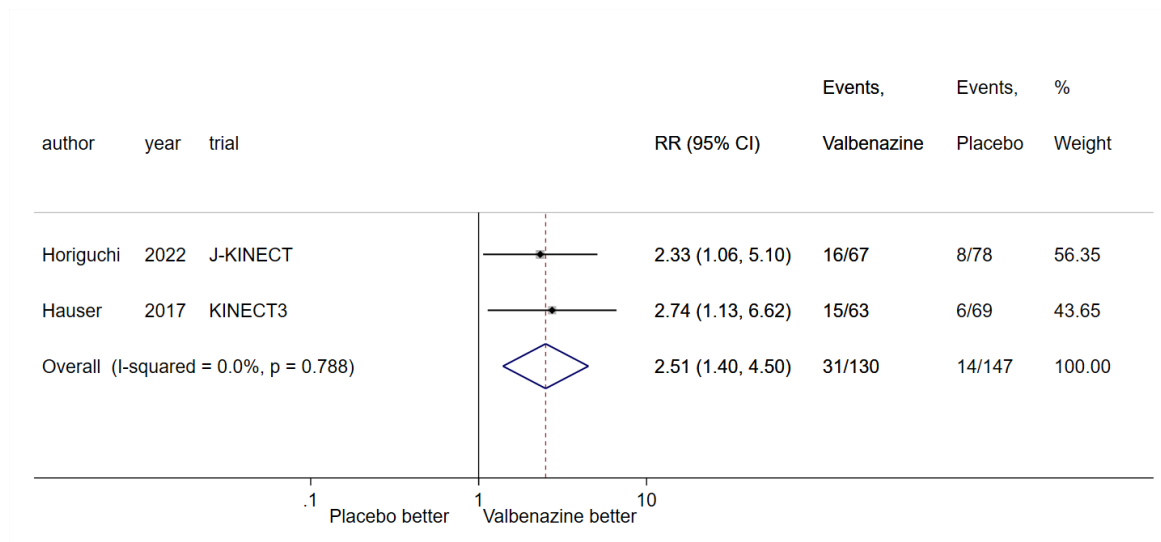
(2) AIMS レスポンダの割合

バルベナジン 40mg/日及び 80mg/日を分析対象とした、固定効果モデル及び変量効果モデルにおける AIMS レスポンダの割合のメタアナリシス結果(RR を効果指標とした分析)を図表 3-11 に示す。バルベナジンのプラセボに対する RR は、バルベナジン 40mg/日の分析では、固定効果モデルで 2.51 [95% CI: 1.40, 4.50]、変量効果モデルで 2.50 [95% CI: 1.39, 4.49] であった。また、バルベナジン 80mg/日の分析では、固定効果モデルで 3.85 [95% CI: 2.52, 5.89]、変量効果モデルで 3.76 [95% CI: 2.46, 5.75] であった。OR を効果指標とした分析においても、同様の傾向が確認された(「Appendix 9.3 AIMS レスポンダの割合のフォレストプロット(OR を効果指標とした分析)」に記載)。以上より、バルベナジンはプラセボより統計学的有意に AIMS レスポンダの割合が高いことが示された。

図表 3-11. AIMS レスポンダの割合のフォレストプロット(RR を効果指標とした分析)

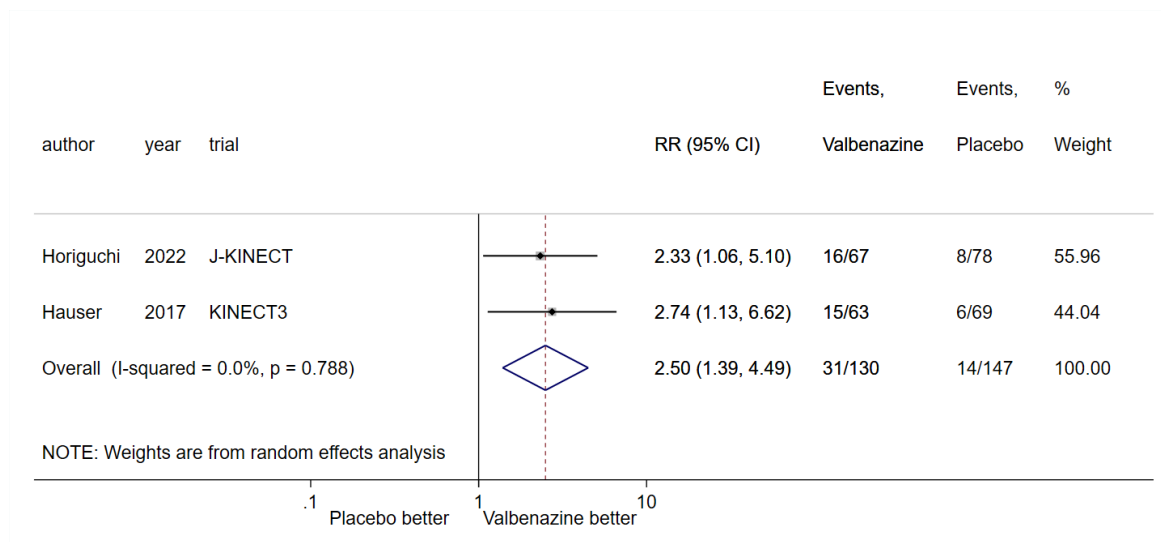
① バルベナジン 40mg/日 vs プラセボ

A) 固定効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

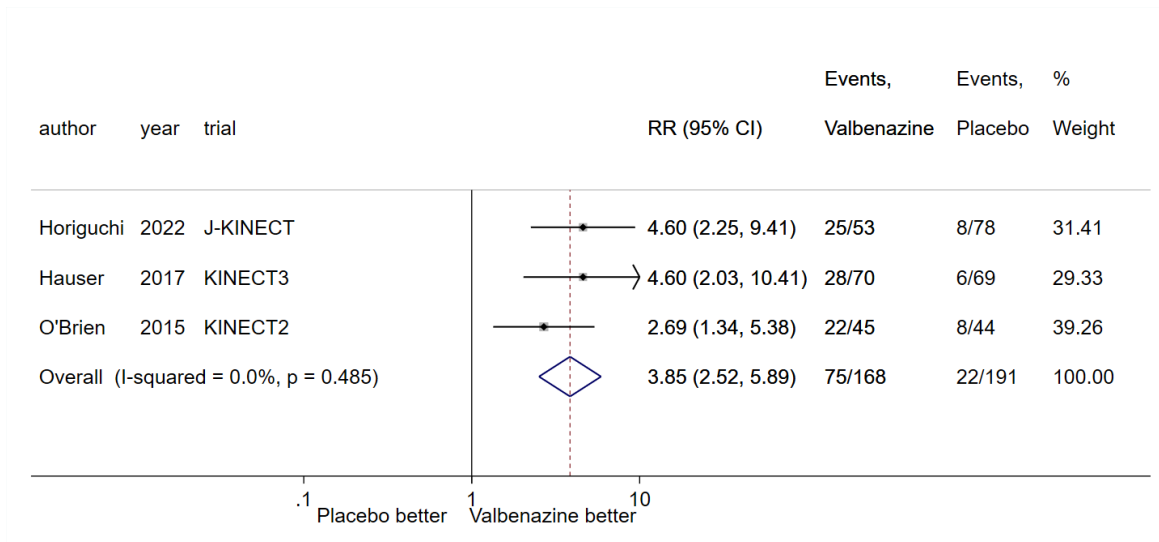
B) 変量効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

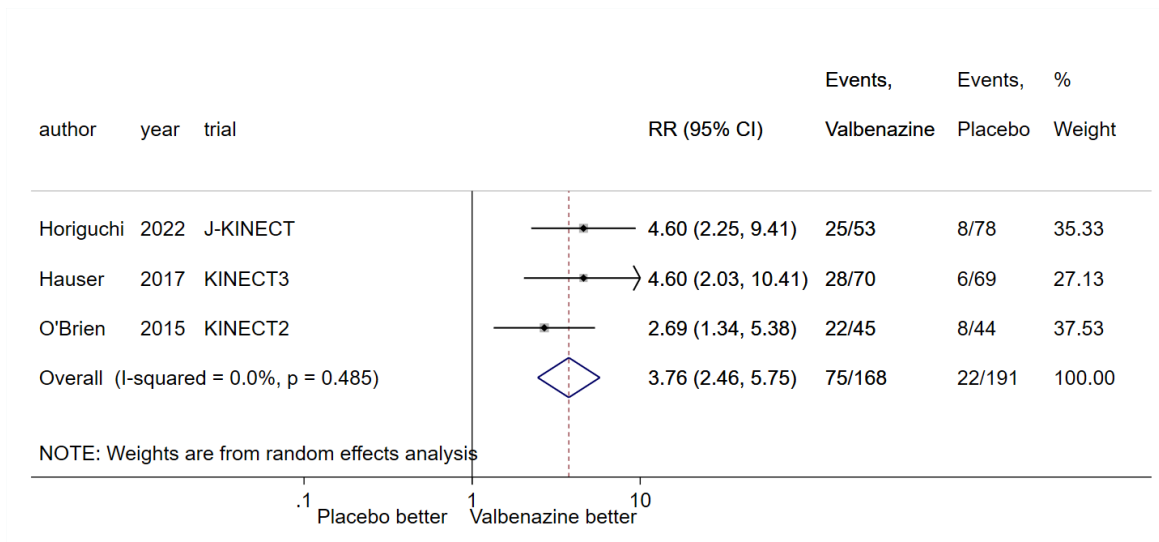
② バルベナジン 80mg/日 vs プラセボ

A) 固定効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

B) 変量効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

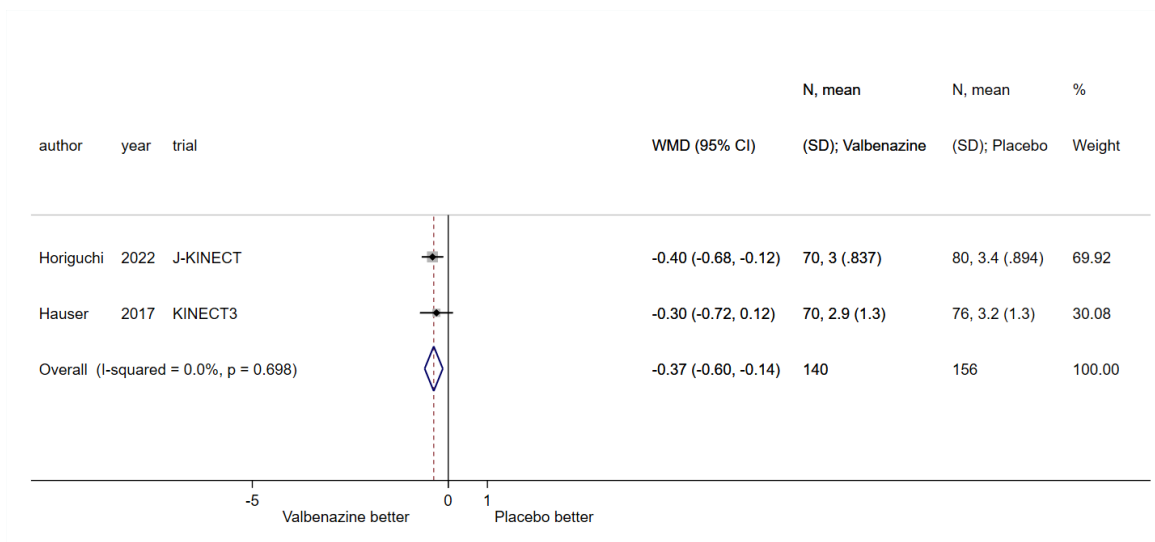
(3) CGI-TD

バルベナジン 40mg/日及び 80mg/日を分析対象とした、固定効果モデル及び変量効果モデルにおける CGI-TD のメタアナリシス結果を図表 3-12 に示す。CGI-TD の群間差は、バルベナジン 40mg/日の分析では、いずれのモデルにおいても-0.37 [95% CI: -0.60, -0.14]であった。バルベナジン 80mg/日の分析では、固定効果モデルで-0.53 [95% CI: -0.76, -0.31]、変量効果モデルで-0.53 [95% CI: -0.77, -0.29]であった。以上より、バルベナジンはプラセボより統計学的有意に CGI-TD スコアの値が小さいことが示された。

図表 3-12. CGI-TD のフォレストプロット

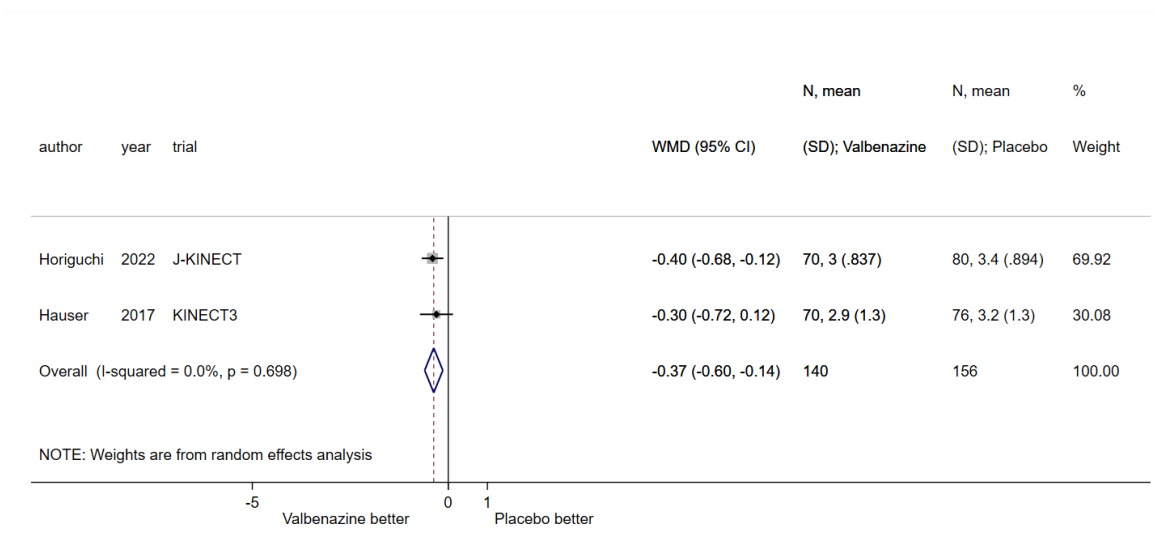
① バルベナジン 40mg/日 vs プラセボ

A) 固定効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

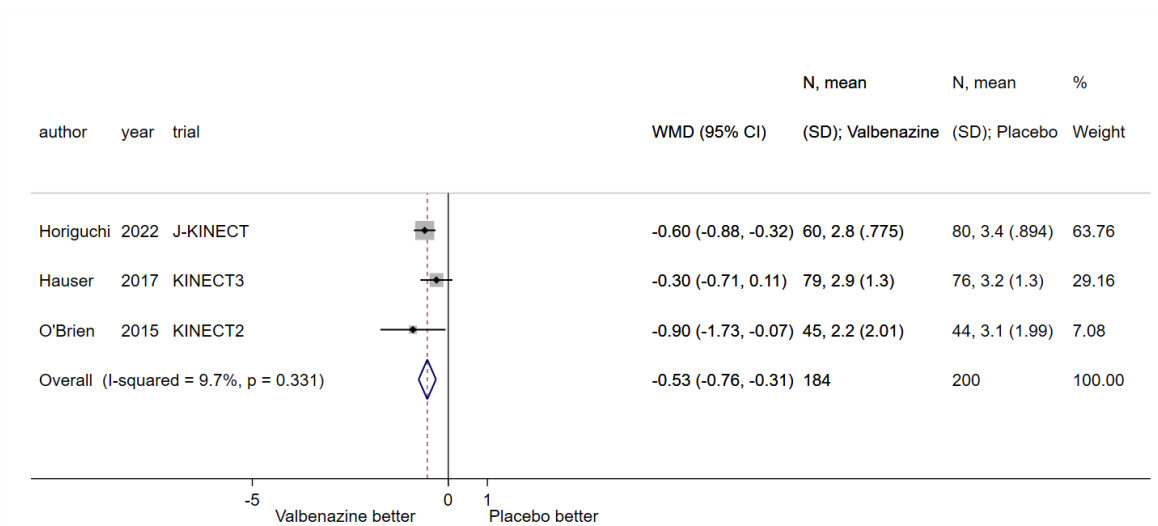
B) 変量効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

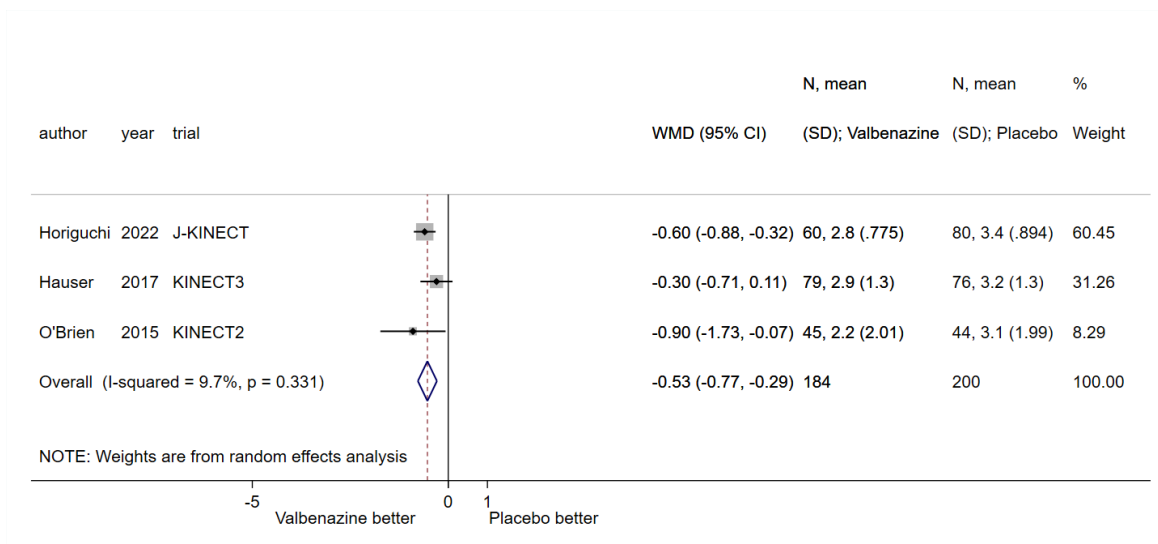
② バルベナジン 80mg/日 vs プラセボ

A) 固定効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

B) 変量効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

3.6.4 考察

メタアナリシスでは、AIMS 変化量、AIMS レスポンダの割合、及び CGI-TD のいずれのアウトカムにおいても、バルベナジンはプラセボより統計学的有意に治療効果が高いことが示された。固定効果モデルと変量効果モデルで結果に大きな差は見られず、 I^2 統計量も CGI-TD に関するバルベナジン 80mg/日 vs プラセボの分析 ($I^2=9.7\%$)を除き、他の分析ではいずれも 0%であり、研究間の異質性は小さいと考えられる。

出版バイアスの検討のためのファンネルプロットを「Appendix 9.4 ファンネルプロット」に示した。統合の対象となる試験数について、いずれのアウトカムでも、バルベナジン 40mg/日 vs プラセボの分析では 2 試験、バルベナジン 80mg/日 vs プラセボの分析では 3 試験であるため、出版バイアスについての解釈は難しいと考える。

3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果

該当なし

3.8 追加的有用性の有無に関する評価

対象集団	TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者
介入	バルベナジン
比較対照	経過観察
アウトカム	AIMS 変化量、AIMS レスポンダの割合、CGI-TD スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	■ RCT のメタアナリシス □ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	3.2 節のシステマティックレビューにより収集されたエビデンスを用いて実施したメタアナリシスでは、J-KINECT 試験の主要評価項目である AIMS 変化量について、バルベナジン 40mg/日とプラセボの群間差-2.10 [95% CI: -2.83, -1.38]、バルベナジン 80mg/日とプラセボの群間差-3.42 [95% CI: -4.12, -2.72]であり、バルベナジンはプラセボより

統計学的有意な AIMS 合計スコアの低下(改善)が示された。また、副次評価項目の一つである AIMS レスポンダの割合について、バルベナジン 40mg/日のプラセボに対する RR=2.50 [95% CI: 1.39, 4.49](変量効果モデル)、バルベナジン 80mg/日のプラセボに対する RR=3.76 [95% CI: 2.46, 5.75](変量効果モデル)であり、バルベナジンはプラセボより統計学的有意に AIMS レスポンダの割合が高いことが示された。さらに、副次評価項目の一つである CGI-TD スコアについて、バルベナジン 40mg/日とプラセボの群間差-0.37 [95% CI: -0.60, -0.14]、バルベナジン 80mg/日とプラセボの群間差-0.53 [95% CI: -0.77, -0.29](変量効果モデル)であり、バルベナジンはプラセボより統計学的有意に CGI-TD スコアの値が小さいことが示された。メタアナリシスの対象となった各試験では、原因薬剤の中止や減量が検討された上で患者が組み入れられていることが想定されるため、各試験の患者は、本分析の分析対象集団である「原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者」に該当し、各試験のプラセボは、本分析の比較対照技術である経過観察に相当すると判断した。

以上より追加的有用性ありと判断した。

4. 分析方法の詳細

4.1 分析方法

4.1.1 費用対効果の算出方法

(1) モデル構造の概要

分析モデルを構築するにあたり、TD に関する費用効果分析の公表論文及び各国の医療技術評価機関の分析事例を確認した。TD に関する分析のうち、分析対象技術(バルベナジン)についての費用効果分析は米国の研究機関である Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 及び Ganz らが実施していた [36, 37]。ICER の分析で用いられたモデルは TD 症状の改善にのみ焦点を当てているのに対して、Ganz らの分析モデルでは TD 症状の改善に加えて、TD による抗精神病薬の治療中断リスクの上昇、原疾患の再燃リスクの上昇が考慮されていた。本分析では、TD の影響を多面的に評価した Ganz らの分析モデルを参考に分析モデルを構築した。図表 4-1 に分析モデル図を示す。

本分析モデルでは、バルベナジンによる TD 治療の奏効率の改善により得られる「抗精神病薬の中断」、「原疾患の再燃」、「死亡」のリスクの減少を考慮し、分析対象集団における経過観察に対するバルベナジンの費用対効果を評価した。抗精神病薬の治療開始以降の時間依存的な中断率及び原疾患再燃後の抗精神病薬の再開と以降の時間依存的な中断率をモデル内で考慮するため、シミュレーションサンプルごとの時間経過が反映できるマイクロシミュレーションにより分析を実施した。分析サイクルは、バルベナジンの臨床試験である J-KINECT 試験の二重盲検期の 6 週間を 1 サイクルで反映できる期間として 8 週間とした。

J-KINECT 試験の部分集団の検討において、基礎疾患を含む全ての部分集団の分類で、バルベナジン群とプラセボ群の AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量の平均の差及び AIMS レスポンダの割合の比について違いは認められていないが [24]、原疾患の種類により疾患の状態や治療費用は異なるものと考えられる。したがって、本分析モデルでは J-KINECT 試験で基礎疾患として記録されている「統合失調症」、「統合失調感情障害」、「抑うつ障害」、「双極性障害」の 4 つの原疾患を患者背景として考慮した。

分析モデルでは、モデルエントリー時に各シミュレーションサンプルに対して、年齢、性別、抗精神病薬の服用の有無、原疾患の種類が患者背景が決定され、シミュレーションが開始される。患者の年齢は正規分布に従い決定され、性別、抗精神病薬の服用の有無、原疾患の種類はそれぞれ独立した確率分布に従い決定される。

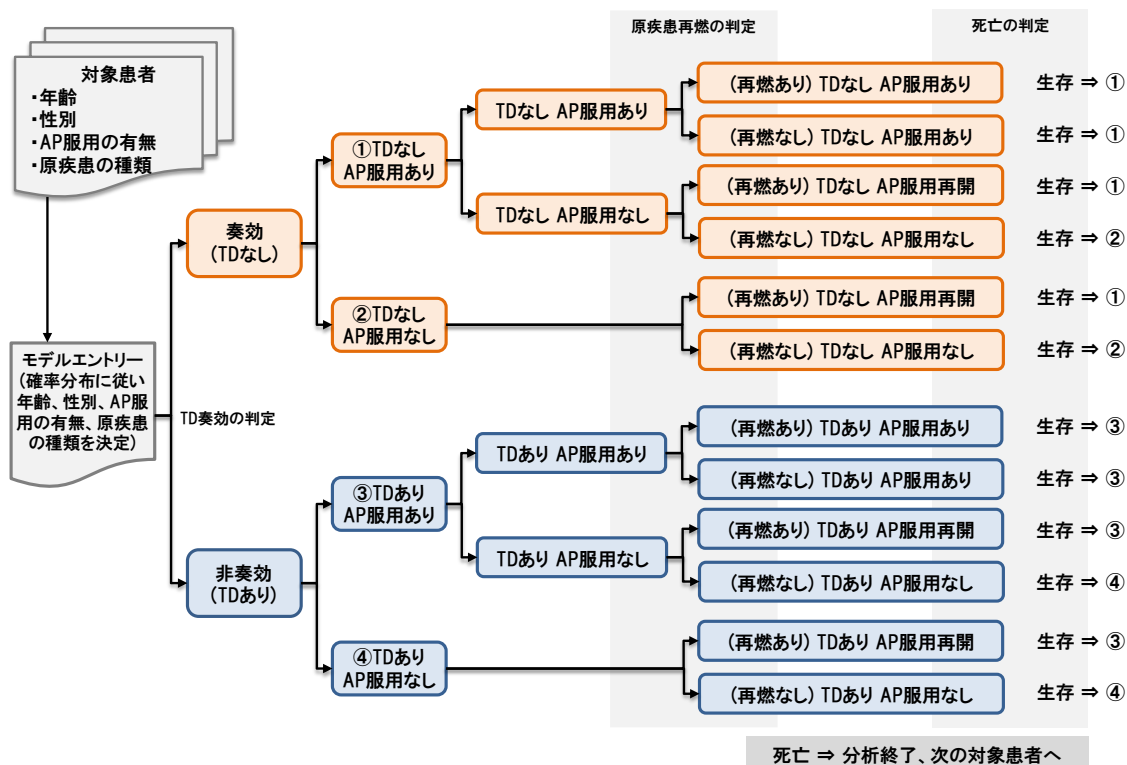
初回サイクルでは、各シミュレーションサンプルに対して患者背景とは独立した確率分布に従い TD の治療奏効が決定される。バルベナジンの長期の治療効果に関するエビデンスとして J-

KINECT 試験の継続投与期及び後観察期の結果から、48 週後の投与完了時までバルベナジンの治療効果は持続し、投与終了後は治療効果が減弱することが確認されている [24]。そのため、本分析ではバルベナジンの奏効例は生涯にわたり治療を継続し、奏効 (TD なし) の状態が継続すると仮定した。バルベナジンの非奏効例については初回サイクルのうち、J-KINECT 試験の二重盲検期の評価時点である 6 週時点までバルベナジンによる治療が行われ [24, 25]、その後は治療が中止され、生涯にわたり非奏効 (TD あり) の状態が継続するものとした。また、経過観察においても、奏効 (TD なし)、非奏効 (TD あり) の状態が生涯にわたり継続すると仮定した。

治療奏効の評価後は各サイクルにおいて抗精神病薬の中断及び原疾患の再燃を考慮し、抗精神病薬の服用がない状態で原疾患が再燃した場合、再燃により抗精神病薬の服用が再開されると仮定した。また、各健康状態からの死亡も考慮した。

バルベナジンの用法・用量は成人に対して 1 日 1 回 40mg が経口投与され、症状により適宜増減し、1 日 1 回 80mg まで投与することが可能であるが、増量にあたっては 1 日 1 回 40mg を 1 週間以上投与し、忍容性が確認され、効果不十分な場合にのみ検討することとあり [22]、バルベナジンの基本的な治療用量は 40mg/日である。また、J-KINECT 試験は、バルベナジン 40mg 群、80mg 群又はプラセボ群にランダムに治療群を割り付けられているため、本試験の 80mg 群の治療効果は、添付文書に定められた用法・用量 (患者の忍容性と有効性を考慮した用量選択) に沿って使用した際のエビデンスではない。これらの理由から、本分析ではバルベナジンの用量は 1 日 1 回 40mg を想定して分析を実施した。

図表 4-1. 分析モデル構造



AP, 抗精神病薬.

分析モデルでのシミュレーションの方法;

1. モデルエントリー時に、患者背景(年齢、性別、抗精神病薬服用の有無、原疾患の種類)が決定される。
2. 初回サイクルで TD の治療奏効が決定され、奏効(TD なし)、非奏効(TD あり)の状態は、分析期間にわたって維持される。
 - 奏効例は生涯においてバルベナジンの治療が継続される。
 - 非奏効例はバルベナジンを6週間のみ投与し、2サイクル目以降は投与されない。
3. 抗精神病薬服用の有無とTDの有無から①~④のいずれかの健康状態に推移する。
4. 抗精神病薬の服用がある状態(①、③)では各サイクルで抗精神病薬の中断が考慮される。
5. 各状態において、原疾患の再燃が分析サイクルごとに評価される。
6. 抗精神病薬服用なしで再燃した場合は抗精神病薬の服用が再開される。
7. 各サイクルにおいて死亡が考慮される。
8. 生存の場合は再び3~6のステップが行われ、死亡するまで継続される。

(2) TD の治療奏効率

奏効率の確率分布に従って、TD の治療の奏効、非奏効が決定される。

3.6.3 項及び 3.8 節に記載の通り、バルベナジンは経過観察に対して、治療アウトカム (AIMS 合計スコアの低下 (改善)、AIMS レスポンダの割合、CGI-TD スコア) に関する追加的有用性が認められたため、TD 治療の奏効率は経過観察よりも高い設定とした。これらのアウトカムのうち、二値変数である AIMS レスポンダの割合を奏効率の指標として用いた [24, 25]。

経過観察の奏効率は国内臨床試験である J-KINECT 試験のプラセボ群の AIMS レスポンダの割合を用い [24, 25]、バルベナジンの奏効率は経過観察の奏効率に対して、3.6 節のメタアナリシスで推定したバルベナジン 40mg/日のプラセボに対する AIMS レスポンダの割合の RR を適用することにより設定した。メタアナリシスでは固定効果モデルと変量効果モデルのそれぞれで解析を実施したが、分析では変量効果モデルでの推定結果を用いた (4.2.1 項 (2) に詳細を記載)。

(3) 抗精神病薬の中断リスク

抗精神病薬を服用している場合には原疾患の種類、TD の治療奏効の有無、抗精神病薬の治療期間に応じた確率分布に従い抗精神病薬の中断が生じる。

統合失調症、双極性障害、抑うつ障害の抗精神病薬の中断リスクには、Ganz らが推計した抗精神病薬の中断をイベントとした生存曲線を用いた [37]。Ganz らは、米国 Medicaid のデータを用いて Greene らが推定した、統合失調症患者及び双極性障害患者の抗精神病薬中断の各生存曲線 [38] から、ワイブル分布によるパラメトリックな生存曲線を推定した。また、抑うつ障害の抗精神病薬の中断リスクについては双極性障害と同じと仮定した。本分析では、Ganz らが報告したワイブル分布を仮定した生存曲線により抗精神病薬の中断リスクを設定した。なお、Ganz らが報告していない統合失調感情障害の抗精神病薬の中断リスクは、病態が類似していることから統合失調症と同じとした。

TD の治療奏効による抗精神病薬の中断リスクのハザード比 (HR) は、Ganz らが引用した Prater らの報告を用いた [39]。Prater らの報告は学会報告であるが、バルベナジン投与開始後の患者における抗精神病薬治療継続の報告から算出されたものと Ganz らは報告しており、本分析対象集団の患者像と一致するエビデンスであると推察される。

TD の治療非奏効例に対する抗精神病薬の中断リスクは、原疾患別のワイブル分布の生存曲線から導出される中断率とし、治療奏効例に対する抗精神病薬の中断リスクは原疾患別のワイブル分布の生存曲線に HR を適用した値とした (4.2.1 項 (3) に詳細を記載)。

(4) 原疾患の再燃リスク

原疾患の再燃は原疾患の種類、抗精神病薬の治療の有無に応じた確率分布に従い発生する。

抗精神病薬の有無別の統合失調症、双極性障害、抑うつ障害の各再燃リスクは Ganz らの設定値 [37] を用い、統合失調感情障害の抗精神病薬の中断リスクは、病態が近いことから統合失調症と同じとした。

Ganz らは、抗精神病薬の有無別の統合失調症の再燃リスクについて、Di Capite ら及び Leucht らの研究を引用している [40, 41]。Di Capite らの研究は抗精神病薬を中止した患者の再燃リスクを推定したものであり、Ganz らは抗精神病薬の治療がない場合の再燃率として本報告値を用いた。Leucht らは原疾患の再燃リスクを抗精神病薬とプラセボで比較した RCT のメタアナリシスにおいて、プラセボに対する抗精神病薬の再燃の RR を報告している。Ganz らは Di Capite らの報告値に RR を適用し抗精神病薬の治療がある場合の再燃率を算出した。双極性障害、抑うつ障害については Derry らの双極性障害患者に対する非定型抗精神病薬の RCT のシステマティックレビューの結果を引用している [42]。Derry らはシステマティックレビューで特定した研究のプラセボ群と非定型抗精神病薬群の再燃率について、統合した値を報告しており、Ganz らはプラセボ群の再燃率を抗精神病薬の治療がない場合の再燃率として、非定型抗精神病薬群の再燃率を抗精神病薬の治療がある場合の再燃率として用いた(4.2.1 項(4)に詳細を記載)。

(5) 死亡率

死亡は、原疾患の種類、TD の有無に応じた確率分布に従い発生する。

分析モデルでは一般集団の死亡率に、原疾患の精神疾患の種類、TD の各状態に応じた HR を適用し死亡率を設定した。

統合失調症の死亡 HR は、米国の研究機関である ICER の分析で用いられていた、Saha らの統合失調症の死亡リスクに関するシステマティックレビューの結果を用いた [43]。統合失調感情障害の死亡 HR については、病態が近いことから統合失調症と同じとした。

双極性障害、抑うつ障害、及び TD による死亡の HR は Ganz らの設定値を用いた [37]。Ganz らは、双極性障害による死亡の HR として、Crump らのスウェーデンでのコホート研究の報告を、抑うつ障害については、カナダオンタリオ州におけるデータベース研究である Chiu らの報告を引用した [44, 45]。TD と死亡リスクの関係についてはアジア人統合失調症患者 608 人を対象とした Chong らが報告した観察研究において、死亡率と TD の関連性が示されている [46]。本分析モデルにおいても TD による死亡リスクの上昇を考慮し、Chong らの死亡 HR を引用した [46] (4.2.1 項(5)に詳細を記載)。

(6) 副作用

バルベナジンの臨床試験である J-KINECT 試験において重篤、グレード 3 以上の副作用は認められていないため、バルベナジンの副作用は基本分析では考慮しなかった。

分析結果に対する副作用の影響を評価するため、シナリオ分析として J-KINECT 試験においてバルベナジン 40mg 群での副作用の発現割合が最も高かった傾眠を考慮した分析を実施した。傾眠の発現割合は J-KINECT 試験のバルベナジン 40mg 群の値(9/85 例)を用い、傾眠による減少 QOL 値は欧州においてナルコレプシー、閉塞性睡眠時無呼吸症候群の患者を対象に EuroQoL 5-dimension 5-level(EQ-5D-5L)を用いて測定された Cambron らの報告を用いた [47]。傾眠が発現した症例では、J-KINECT 試験における傾眠発現例の副作用持続期間の中央値である 71 日間にわたって QOL の値の低下がみられるものとした。なお、傾眠の発現により必要となる治療は想定されないため、追加の治療費用は考慮していない。

4.1.2 モデルで使用した仮定

- ・ 各シミュレーションサンプルの原疾患は「統合失調症」、「統合失調感情障害」、「抑うつ障害」、「双極性障害」のうちいずれかの疾患とした。
- ・ 分析モデルでは、各シミュレーションサンプルに対して、初回サイクルにおいて治療奏効率に従い治療奏効の有無が決定され、奏効(TD なし)又は非奏効(TD あり)の状態は分析期間にわたって維持されるものとした。
- ・ 奏効(TD なし)の患者は生涯バルベナジンの投与を継続すると仮定し、非奏効(TD あり)の患者は 2 サイクル目以降のバルベナジンの投与は行わないものとした。
- ・ 分析モデルではモデルエントリー時及び分析期間中に抗精神病薬の中断を考慮し、抗精神病薬の中断例は原疾患の再燃により抗精神病薬の服用を再開すると仮定した。
- ・ 原疾患別に設定するパラメータのうち、4 疾患それぞれのデータが得られなかったパラメータについては、病態が類似していることから、統合失調症と統合失調感情障害、双極性障害と抑うつ障害で同じ値を用いた。

4.2 分析で使したパラメータ

図表 4-2. 分析で使したパラメーター一覧

変数名	値	95% CI	分布	設定根拠
シミュレーションサンプル数	10,000	-	-	-
分析開始年齢 平均(SD)	58.8 (13.6)	-	Normal (58.8, 13.6)	[24]
男性割合	49.8%	-	Binomial (10000, 49.8%)	[24]
分析開始時の抗精神病薬の使用割合	75.9%	-	Binomial (10000, 75.9%)	[24]
原疾患の患者割合				
統合失調症	██████	-	████████████████ ████████████████ ████████████████	██████ ██████ ██████ (4.2.1 項 (1)参照)
統合失調感情障害	██████	-		
双極性障害	██████	-		
抑うつ障害	██████	-		
TD 治療奏効率				
経過観察	10.3%	3.6%, 17.0%	Beta (8, 69)	[24]
奏効率 RR(バルベナジン vs 経過観察)	2.5	1.39, 4.49	Log-normal (0.9, 0.3)	AIMS レスポンドの割合のメタアナリシス、変量効果モデルの結果を使用(3.6 節参照)
抗精神病薬の中断率				
ワイブル分布パラメータ				
統合失調症 γ	0.783	-	-	[37, 38]
統合失調症 λ	0.952	-	-	
統合失調感情障害 γ	0.783	-	-	
統合失調感情障害 λ	0.952	-	-	
双極性障害 γ	0.914	-	-	
双極性障害 λ	1.268	-	-	
抑うつ障害 γ	0.914	-	-	

抑うつ障害 λ	1.268	-	-	
抗精神病薬の中断率の HR(TDあり vs TDなし)	0.593	-	Log-normal (-0.523, 0.059)*	[37, 39]
原疾患の再燃率				
抗精神病薬継続時				
統合失調症	4.8%	-	Beta (95, 1874)*	[37, 40, 41]
統合失調感情障害	4.8%	-	Beta (95, 1874)*	
双極性障害	8.1%	-	Beta (92, 1042)*	[37, 42]
抑うつ障害	8.1%	-	Beta (92, 1042)*	
抗精神病薬中断時				
統合失調症	15.7%	-	Beta (84, 453)*	[37, 40, 41]
統合失調感情障害	15.7%	-	Beta (84, 453)*	
双極性障害	16.1%	-	Beta (84, 436)*	[37, 42]
抑うつ障害	16.1%	-	Beta (84, 436)*	
死亡率				
一般集団死亡率	生命表に従う	-	-	[48]
原疾患の死亡率の HR				
統合失調症 男性	3.02	-	Log-normal (1.105, 0.295)*	[43]
統合失調症 女性	2.37	-	Log-normal (0.863, 0.234)*	
統合失調感情障害 男性	3.02	-	Log-normal (1.105, 0.295)*	
統合失調感情障害 女性	2.37	-	Log-normal (0.863, 0.234)*	

双極性障害 男性	1.75	1.60, 1.90	Log-normal (0.560, 0.044)	[44]
双極性障害 女性	2.09	1.94, 2.25	Log-normal (0.737, 0.038)	
抑うつ障害 男性	0.88	0.44, 1.76	Log-normal (-0.128, 0.354)	[45]
抑うつ障害 女性	2.14	1.13, 4.06	Log-normal (0.761, 0.042)	
TD による死亡率の HR	1.9	1.12, 3.20	Log-normal (0.642, 0.268)	[46]
原疾患の状態 QOL 値				
統合失調症	0.865	-	Beta (228, 36)	[49]
統合失調感情障害	0.865	-	Beta (228, 36)	
双極性障害	0.85	-	Beta (923, 163)	[50]
抑うつ障害	0.85	-	Beta (923, 163)	
再燃による減少 QOL 値				
統合失調症	-0.386	-	Beta (61, 97)*	[49]
統合失調感情障害	-0.386	-	Beta (61, 97)*	
双極性障害	-0.11	-	Beta (89, 719)*	[50]
抑うつ障害	-0.11	-	Beta (89, 719)*	
TD による減少 QOL 値	-0.121	-	Beta (13, 96)	[51]
バルベナジンの薬価(円/日)	2331.2	-	-	ジスバル®カプセル 40mg の薬価 (令和 4 年 12 月 適用薬価)

抗精神病薬の薬価(円/日)	■	■	■ ■	医療資源消費量 調査より算定 (4.2.3 項参照)
原疾患の管理費用(円/月)				
統合失調症	■	■ ■	■ ■	医療資源消費量 調査より算定 (4.2.3 項参照)
統合失調感情障害	■	■ ■	■ ■	
双極性障害	■	■ ■	■ ■	
抑うつ障害	■	■ ■	■ ■	
TD により追加的に必要になる費用				
TD により追加的に必要となる 費用(円/月)	■	■ ■	■ ■	医療資源消費量 調査より算定 (4.2.3 項参照)
初回サイクルのみ加算する費 用(円)	■	■ ■	■ ■	
再燃時の治療費用(円/イベント)				
統合失調症	■	■ ■	■ ■	医療資源消費量 調査より算定 (4.2.3 項参照)
統合失調感情障害	■	■ ■	■ ■	
双極性障害	■	■ ■	■ ■	
抑うつ障害	■	■ ■	■ ■	

* 基本分析の値の 10%を SE として分布パラメータを設定した

図表 4-3. シナリオ分析で用いたパラメータ

変数名	値	設定根拠
傾眠発現割合	10.6%	バルベナジン 40mg 群の副作用発現割合 (CSR 表 12.2-5) [24]
傾眠の持続期間	71 日	J-KINECT 試験より傾眠が発現した全患者の持続期間中央値
傾眠による減少 QOL 値	-0.026	[47]

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

(1) 患者背景

分析モデルでは分析対象集団の患者背景として年齢、性別、抗精神病薬の服用の有無、原疾患の種類を考慮し、年齢は平均値と SD をもとに正規分布に従い決定され、性別、抗精神病薬の服用の有無、原疾患の種類についてはそれぞれ独立した確率分布に従い決定される。

対象集団の平均年齢、男女比、分析開始時の抗精神病薬の使用割合は J-KINECT 試験の患者背景(全集団の合計値)を用いた。J-KINECT 試験の全体集団の平均年齢±SD は 58.8±13.6 歳、男性割合は 49.8%、分析開始時の抗精神病薬の使用割合は 75.9%であった [24, 25]。

原疾患の患者割合は実臨床の割合を反映するため、XXXXXXXXXX XXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXX XXXXXX を用いて患者割合の集計を行った。Web ツールにおいて、抗精神病薬 (N05A) の投与があり、以下の傷病名定義を満たす 2021 年 6 月から 2022 年 5 月の推計実患者数を集計し、患者割合を算出した。本集計で用いた定義と集計結果を図表 4-4 に示す。

図表 4-4. 原疾患の患者割合の集計

疾患	傷病名定義	レセプト 実患者数	推計 患者数	患者割合
統合失調症	以下診断がある(疑い病名は除く) ・ [F20]統合失調症	■	■	■
統合失調感情障害	以下診断がある(疑い病名は除く) ・ [F25]統合失調感情障害 かつ以下診断を含まない(疑い病名は除く) ・ [F20]統合失調症、[F31]双極性感情障害<躁うつ病>、[F32]うつ病エピソード	■	■	■
双極性障害	以下診断がある(疑い病名は除く) ・ [F31]双極性感情障害<躁うつ病> かつ以下診断を含まない(疑い病名は除く) ・ [F20]統合失調症	■	■	■
抑うつ障害	以下診断がある(疑い病名は除く) ・ [F32]うつ病エピソード かつ以下診断を含まない(疑い病名は除く) ・ [F20]統合失調症、[F31]双極性感情障害<躁うつ病>	■	■	■

(2) TD の治療奏効率

経過観察の TD の治療奏効率は J-KINECT 試験のプラセボ群の AIMS レスポンダの割合を用いた [24, 25]。J-KINECT 試験では原因薬剤の中止や減量が検討された上で患者が組み入れられていることが想定されるため、プラセボ群は、本分析の比較対照技術である経過観察に相当すると判断した。J-KINECT 試験ではプラセボ群の 6 週時点の AIMS レスポンダの割合を 10.3% (8/78 名) と報告しているため、本分析での経過観察における TD の治療奏効率は 10.3% とした。

バルベナジンの TD の治療奏効率は、経過観察の奏効率である 10.3% に対して 3.6 節のメタアナリシスで推定したバルベナジン 40mg/日のプラセボに対する AIMS レスポンダの割合の RR=2.50 [95% CI: 1.39, 4.49] (変量効果モデル) を適用し、25.8% (10.3% × 2.50) とした。

(3) 抗精神病薬の中断リスク

原疾患別の抗精神病薬の中断リスクは Ganz らが推計した抗精神病薬の中断をイベントとしたパラメトリックな生存曲線をもとに設定した [37]。Ganz らは米国 Medicaid のデータをもとにした統合失調症と双極性障害における抗精神病薬の中断リスクの報告 [38] から、ワイブル分布によるパラメトリックな生存曲線を推定しており、ワイブル分布の分布関数パラメータを図表 4-5 のように報告している。

図表 4-5. ワイブル分布関数のパラメーター一覧

疾患	ワイブル	
	γ	λ
統合失調症	0.783	0.952
双極性障害	0.914	1.268

本分析モデルでは、Ganz らが報告しているパラメータを用い、ワイブル分布の生存関数から推定される、時点 t の抗精神病薬中断の累積ハザード関数から、各時点間の中断率を算出した [52]。

TD 治療の奏効例については、前述した原疾患別の抗精神病薬の中断をイベントとしたワイブル分布の生存曲線に、Prater らの TD 治療奏効による抗精神病薬の中断リスクの HR 0.593 を適用し、時点 t の抗精神病薬の非中断割合を算出し、同様に各時点間の中断率を算出した [39]。

なお、前述した原疾患別の抗精神病薬の中断リスクには TD の症状がない患者も含まれていることが想定され、TD ありに限定した集団の中断率は本設定値よりも高い可能性がある。分析モデルでは TD がある状態の生存曲線に対して TD 治療奏効による抗精神病薬の中断の HR を適用するため、TD の改善による中断率の減少幅を過小に設定し、TD の奏効率が高いバルベナジンに保守的な設定となっている可能性がある。

抗精神病薬の中断率の計算に用いられる抗精神病薬の継続期間は原疾患の再燃に伴いリセットされるものとした。病態が類似していることから統合失調感情障害は統合失調症と、抑うつ障害は双極性障害と同じ中断リスクと仮定した。

(4) 原疾患の再燃リスク

統合失調症の再燃リスクは Leucht ら及び Di Capite らの報告を引用した Ganz らの設定値を用いた [37, 40, 41]。Ganz らは抗精神病薬が継続されている場合の年間の再燃リスクを 0.315 回、抗精神病薬が中断されている場合は 1.022 回と報告しており、本分析モデルでは 1 サイクル(8 週)あたりの再燃リスクをそれぞれ、4.8% [REDACTED]、15.7% [REDACTED] と設定した。

双極性障害の再燃リスクについても Ganz らの引用文献を用いた。Ganz らは双極性障害の再燃リスクとして Derry らを引用し、抗精神病薬の有無による年間再燃リスクをそれぞれ 0.528 回、1.050 回と報告している [42]。本分析モデルでは 1 サイクル(8 週)あたりの再燃リスクをそれぞれ、8.1% [REDACTED]、16.1% [REDACTED] と設定した。

(5) 死亡率

死亡率は簡易生命表の男女別、年齢別死亡率に、原疾患の種類と TD の有無に応じた死亡の HR を適用し設定した [48]。

統合失調症の死亡 HR は米国の研究機関の ICER の分析で用いられていた Saha らの報告値を用い、統合失調感情障害の抗精神病薬の死亡 HR については、病態が近いことから統合失調症と同じとした。双極性障害、抑うつ障害、TD による死亡の HR は Crump ら及び Chiu らの報告を引用した Ganz らの設定値を用いた [44-46]。モデルパラメータとして用いた原疾患の種類別及び TD の死亡 HR を図表 4-8 に示す。

図表 4-8. 原疾患及び TD による死亡 HR のパラメーター一覧

疾患	死亡 HR		Ref
	男性	女性	
統合失調症	3.02	2.37	[43]
統合失調感情障害	3.02	2.37	[43]
双極性障害	1.75	2.09	[44]
抑うつ障害	0.88	2.14	[45]
TD	1.9		[46]

4.2.2 QOL 値の詳細

本分析モデルでは原疾患の状態 QOL 値(原疾患の再燃なし・TD なしの状態)のほか、各原疾患の再燃による減少 QOL 値、TD による減少 QOL 値、バルベナジンの副作用による減少 QOL 値を考慮した。

(1) 各原疾患の再燃なしの状態の QOL 値及び再燃による減少 QOL 値

原疾患の各精神疾患について国内の QOL 値のデータ収集を検討したが、安定(再燃なし)、再燃の状態で定義されている QOL 値の報告はなかったため、海外で測定された QOL 値を用いた。

統合失調症の QOL 値は英国で測定された Briggs らの報告を用いた [49]。Briggs らは英国の一般人及び統合失調症患者を対象に Time trade-off(TTO)法により統合失調症の QOL 値を測定しており、一般人に対する測定結果として、安定状態の QOL 値を 0.865、再燃状態の QOL 値を 0.479 と報告している。本分析では、これらの報告を引用し、統合失調症の再燃なしの状態の QOL 値を 0.865、再燃による減少 QOL 値を 0.386($0.865-0.479=0.386$)とした。

抑うつ障害の状態 QOL 値はフランスで測定された Sapin らの報告を用いた [50]。Sapin らは新規に抗うつ薬治療を開始した大うつ病性障害患者を対象に EuroQoL 5-dimension 3-level(EQ-5D-3L)で重症度別の状態 QOL 値を測定しており、治療開始後 56 日時点で、Slightly/Moderately ill(Clinical Global Impression of Severity により定義)の患者の QOL 値を 0.74、寛解の患者の QOL 値を 0.85 と報告している。本分析では、抑うつ障害の再燃なしの状態の QOL 値は寛解状態の 0.85 とし、再燃による減少 QOL 値は寛解状態の QOL 値と Slightly/Moderately ill の状態 QOL 値の差をとった 0.11($0.85-0.74$)とした。

統合失調感情障害及び双極性障害に関してはモデルに設定可能な QOL 値の報告が収集できなかったため、それぞれ病態が類似している統合失調症、抑うつ障害の QOL 値と同じと仮定した。

各原疾患の QOL 値のパラメータを図表 4-9 に示し、その詳細を図表 4-10 に示す。

図表 4-9. 原疾患の QOL 値のパラメータ

変数名		値	Ref
原疾患の状態 QOL 値	統合失調症	0.865	[49]
	統合失調感情障害	0.865	[49]
	双極性障害	0.85	[50]
	抑うつ障害	0.85	[50]
再燃による減少 QOL 値	統合失調症	-0.386	[49]
	統合失調感情障害	-0.386	[49]
	双極性障害	-0.11	[50]
	抑うつ障害	-0.11	[50]

図表 4-10. 再燃なしの状態の QOL 値及び再燃による減少 QOL 値の詳細

変数名	測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	Ref
統合失調症の状態 QOL 値	英国	一般人 平均年齢 39.4 歳	TTO	n=75	[49]
統合失調感情障害の状態 QOL 値	英国	一般人 平均年齢 39.4 歳	TTO	n=75	[49]
双極性障害の状態 QOL 値	フランス	未治療の大うつ病性 障害患者	EQ-5D-3L	n=250	[50]
抑うつ障害の状態 QOL 値	フランス	未治療の大うつ病性 障害患者	EQ-5D-3L	n=250	[50]

(2) TD による減少 QOL 値

J-KINECT 試験において EQ-5D-5L による QOL 値の測定は行われているが、臨床試験という特性上、様々な制約下での測定値である。J-KINECT 試験ではランダムに治療群が割り付けられており、患者の忍容性や効果に応じて用量が選択されておらず、継続投与期のバルベナジン 80mg から 40mg への減量(1 回のみ)以外の変更は認められていない。また、原疾患に対する抗精神病薬や、錐体外路症状等に使用する向精神薬についても二重盲検期では用法・用量の変更は認められておらず、中止や新規投与についても禁止されている。実臨床においては、適切な治療を選択されながら治療が行われることが想定されるため、臨床試験下で集計した QOL 値は実臨床とは乖離している可能性がある。したがって、本分析では実臨床を反映した患者において測定される QOL 値を用いることが妥当であると考え、実臨床下の患者を対象に測定された Caroff らの報告を用いた [51, 53]。

Caroff らは抗精神病薬による外来治療を受けている患者に対し、不随意運動のない(もしくは TD 以外の不随意運動がある)集団と医師による TD 診断がある集団に分け、EQ-5D-5L を用いて QOL 値を測定し、一般化線形モデルにより TD による減少 QOL 値を推定した。本報告値は米国における測定結果であるが、外来受診患者を対象に測定されているため、実臨床での測定結果を反映していると考えた。

Caroff らの研究では「TD の重症度」について医師及び患者による評価を、「TD が日常生活に及ぼす影響」について患者による評価を行い、TD の QOL への影響を評価している。バルベナジンは TD の症状に悩まされている患者に処方されることが想定されと考え、本分析では Caroff らの研究において医師が TD と診断し、さらに患者の自己評価において TD による影響が「a lot (かなりある)」と回答した患者の QOL 値の影響度-0.121 を TD による減少 QOL 値として用いた。なお、Caroff らの TD がある集団の平均年齢は 54.6±13.6 歳、男性割合は 49%であり、本分析対象集団と類似していた。

TD による減少 QOL 値のパラメータを図表 4-11 に示し、その詳細を図表 4-12 に示す

図表 4-11. TD による減少 QOL 値のパラメータ

変数名	値	Ref
TD による減少 QOL 値	-0.121	[51]

図表 4-12. TD による減少 QOL 値の詳細

変数名	測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	Ref
TD による減少 QOL 値	米国	適応症を問わず抗精神病薬による治療を受けている外来患者であり、かつ患者の評価で TD による影響が「a lot(かなりある)」と回答した患者	EQ-5D-5L	n=33	[51]

4.2.3 費用のパラメータの詳細

(1) バルベナジンの薬剤費

バルベナジンの薬剤費はジスバル®カプセル 40mg の薬価 2,331.2 円を用いた。バルベナジン 1 日 1 回 40mg の薬剤費は、五捨五超入の方法で計算した 1 日薬価 2,330 円から、1 サイクル(8 週間)あたりの薬剤費は 130,480 円とした。なお、治療非奏効例については 6 週間で治

療の効果判定を行うため、6 週間分の薬剤費 111,840 円を算定した。

また、ジスバル®カプセル 40mg は内服薬だが、経過観察においても何らかの治療薬で管理されていることが想定されるため処方料、調剤料は算定しなかった。

図表 4-13. バルベナジン薬剤費

項目	値	備考
バルベナジン薬価	2,331.2 円/カプセル	ジスバル®カプセル 40mg の薬価(令和 4 年 12 月適用薬価)
バルベナジン 1 サイクルあたりの薬剤費	130,480 円	1 日 1 回 40mg を 8 週間(56 日) ※五捨五超入した 1 日薬価で計算

(2) 再燃なし時の抗精神病薬薬剤費

原疾患の再燃がなく、抗精神病薬の治療が継続されている症例については 1 剤の抗精神病薬で管理されているものとして費用を算定した。抗精神病薬は患者ごとに様々な薬剤が用いられていることが想定されるため、薬剤費は「非定型・定型問わず抗精神病薬(経口剤)に該当する全ての薬剤の平均費用」を用いることとした。具体的には、該当する全ての抗精神病薬について、各薬剤の規格単位あたり薬価に 1 日投与量を乗じて薬剤ごとの 1 日薬価を計算し、それらを単純平均した値を抗精神病薬 1 日薬価とした。この値に 1 サイクルあたり日数 56 日を乗じて、抗精神病薬 1 サイクルあたりの薬剤費とした。

薬剤費の計算においては、先発品又は準先発品(昭和 42 年以前に承認・薬価収載された医薬品のうち、価格差のある後発品のある医薬品)の薬価を用いた。ただし、先発品又は準先発品がない薬剤については、後発品の薬価を用いた。

図表 4-14. 抗精神病薬薬剤費

項目	値	備考
抗精神病薬 1 日薬価	176 円/日	全ての経口抗精神病薬の 1 日薬価の平均値
抗精神病薬 1 サイクルあたりの薬剤費	10,080 円	経口抗精神病薬の 1 日薬価を五捨五超入し、サイクルあたり費用を算出

(3) 原疾患の再燃なしの状態及び再燃時の治療費用、TD の治療費用

原疾患の再燃なしの状態及び再燃時の治療費用、TD の治療費用は、精神科医師を対象とした医療資源消費量調査の結果をもとに治療方針を検討し費用を設定した。なお、費用パラメータ

した。

[Redacted text block]

■ [Redacted section header]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

■ [Redacted section header]

- [Redacted list item]

■ [Redacted section header]

- [Redacted list item]

■ [Redacted section header]

- [Redacted list item]

- [REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

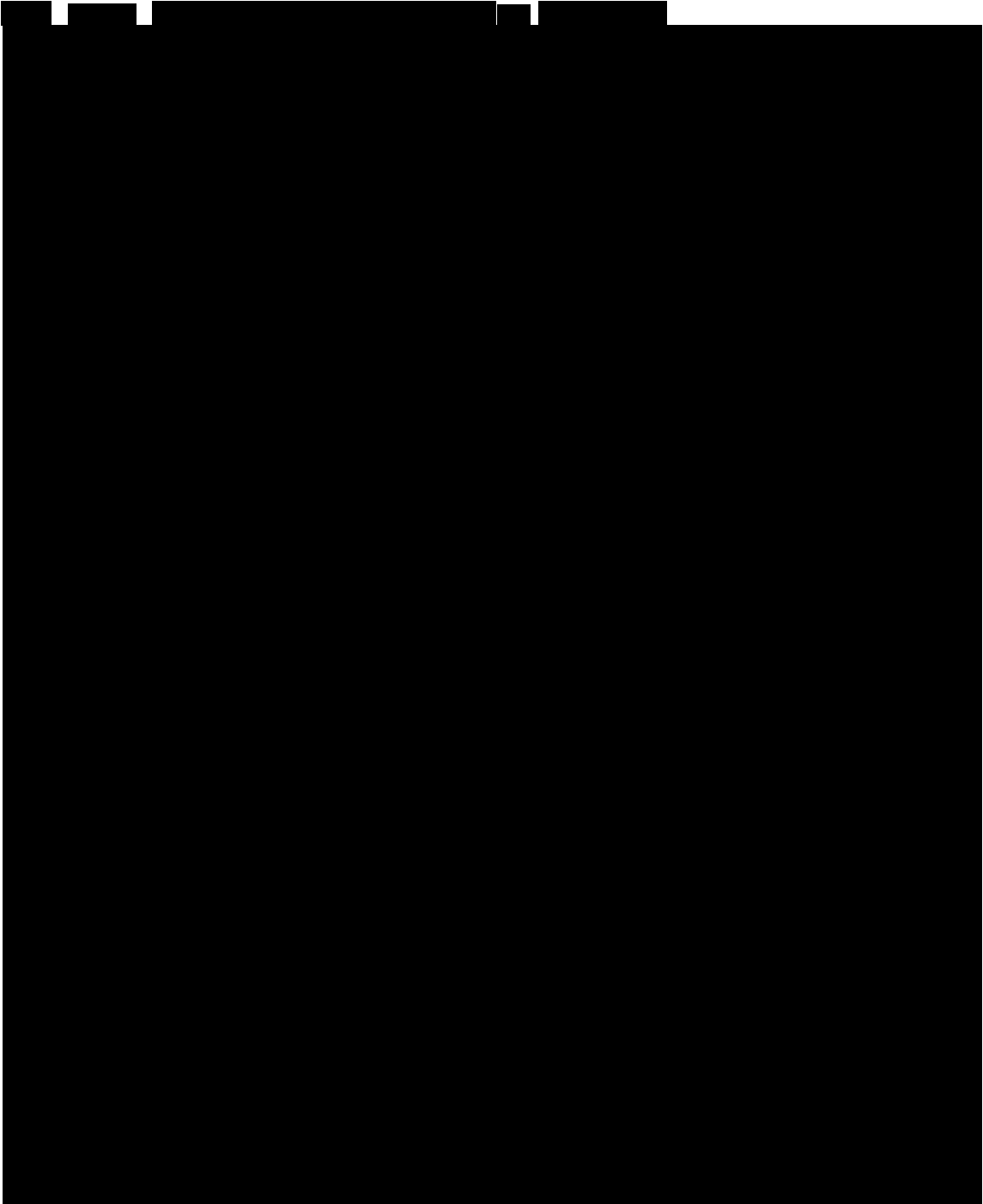
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

[Redacted]

医療資源消費量調査の集計結果に基づく費用パラメータを図表 4-15 に示す。



5. 分析結果

5.1 基本分析の結果

・実施した分析

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

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

10,000 例のマイクロシミュレーションを 50 回試行した結果、バルベナジンの経過観察に対する増分効果は ██████████ QALY、増分費用は ██████████ 円であり、ICER は ██████████ 円/QALY であった。基本分析結果の要約を図表 5-1 に示す。なお、本分析の結果は 50 回試行のシミュレーションの結果であり、分析試行ごとに結果にばらつきが生じることに留意する必要がある。

図表 5-1. 基本分析結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
バルベナジン	██████	██████	██████████	██████████	██████████
経過観察	██████		██████████		

また、費用の内訳およびイベント発生数を図表 5-2 に示す。

図表 5-2. 分析結果の詳細*1

項目		経過観察	バルベナジン
費用(円)	合計	■	■
	バルベナジン薬剤費	■	■
	抗精神病薬薬剤費*2	■	■
	原疾患の管理費用 ²	■	■
	TD による追加費用	■	■
	原疾患再燃時の治療費用	■	■
効果(QALY)		■	■
生存年数	Undiscounted	■	■
	Discounted	■	■
イベント発生数 *2	抗精神病薬中断	■	■
	原疾患再燃	■	■
TD 治療奏効率		■	■

*1 10,000 例のマイクロシミュレーションの詳細を示した



5.1.2 感度分析

主要なパラメータに関する一次元感度分析、確率的感度分析のほか、バルベナジンの副作用（傾眠）を考慮した分析を実施した。

(1) 一次元感度分析

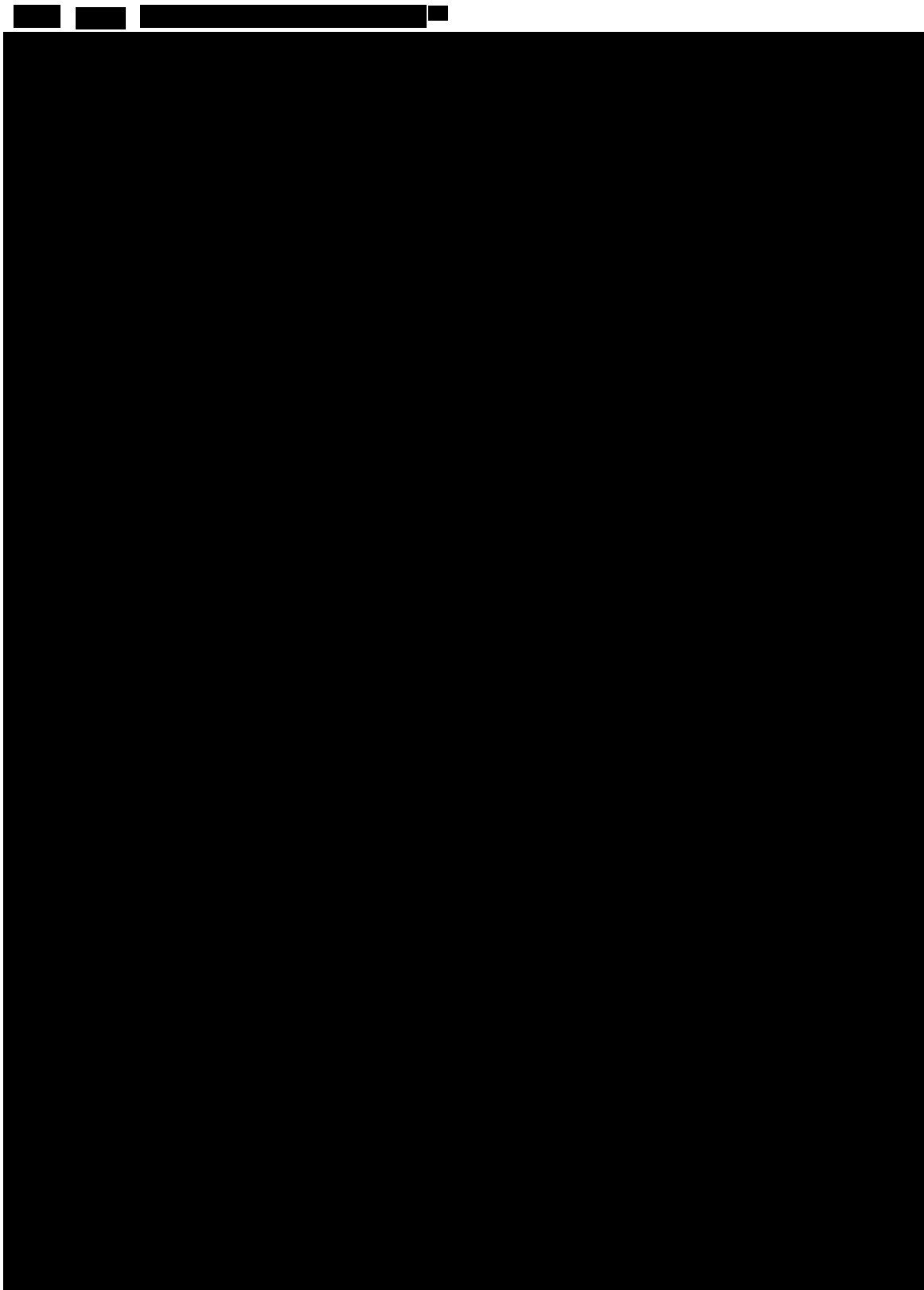
1) 設定範囲

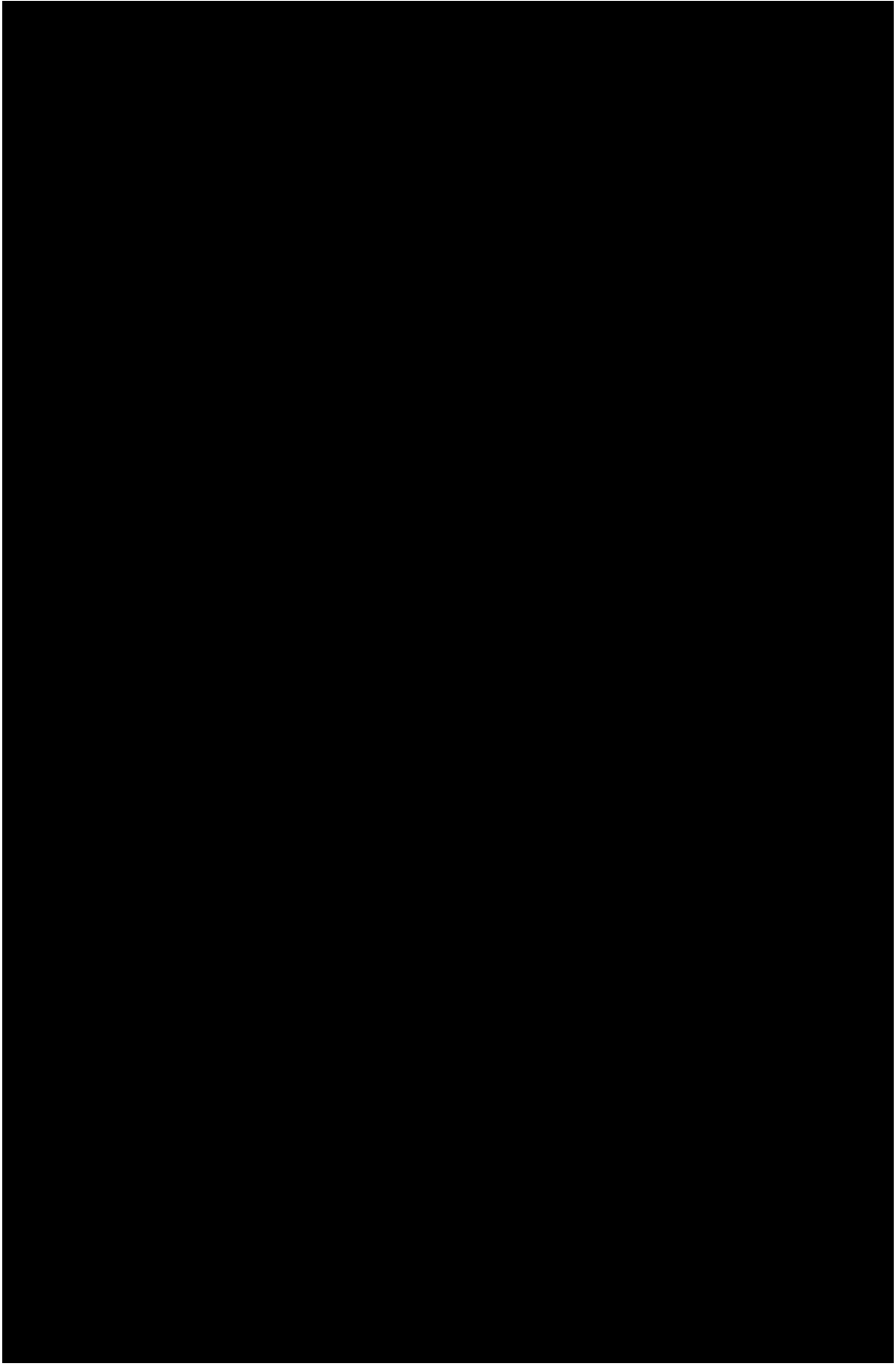
主要なパラメータについて基本分析設定値（基準値）の95%CIを用いて一次元感度分析の範囲を設定した。95%CI が報告されていない又は推定できない変数については基準値±20%の範囲を設定した。割引率（費用及び効果）として0%~4%の範囲を設定した。

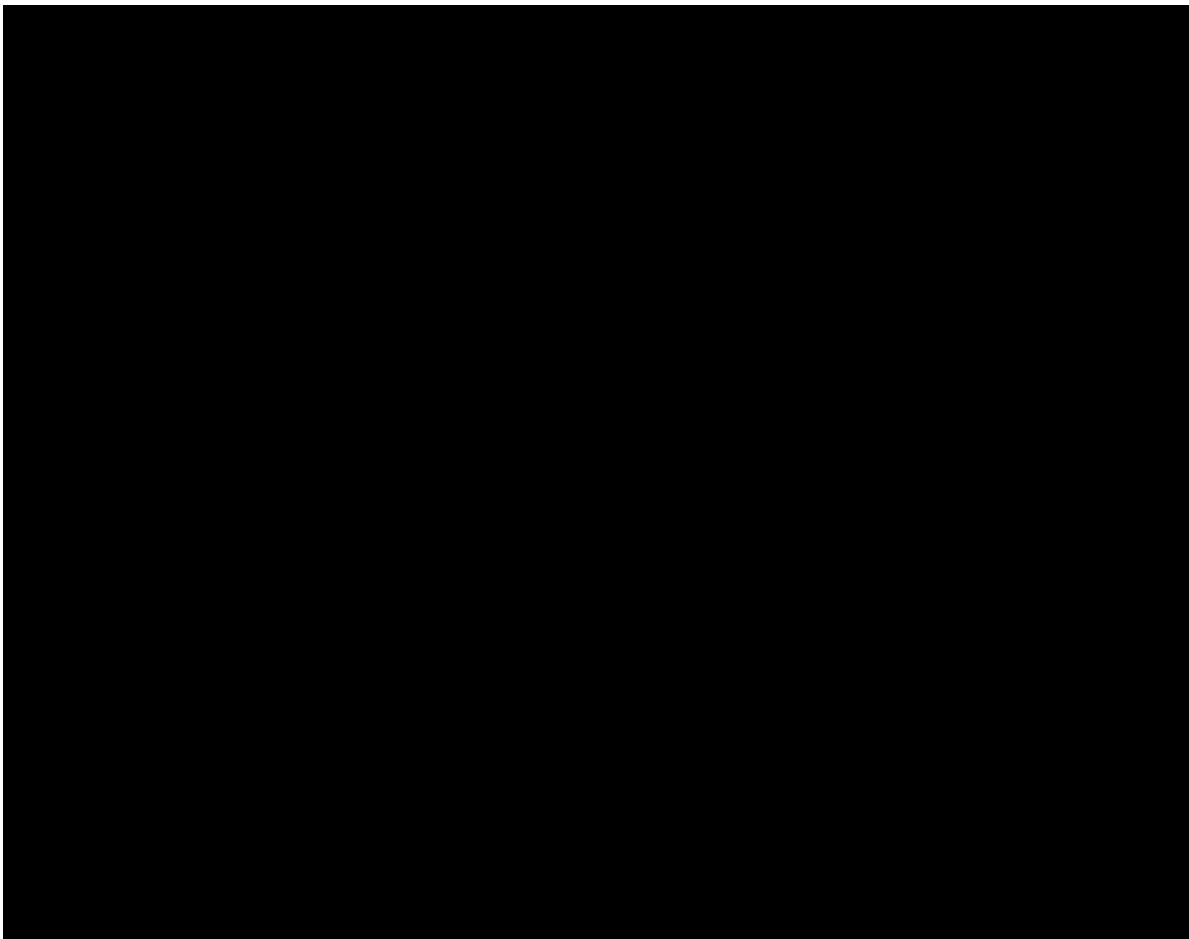
2) 結果

設定した範囲において一次元感度分析を実施した結果、ICER への影響が最も大きかったパラメータは「バルベナジンのTD 治療奏効率のRR」であった。次いで「TDによる死亡率のHR」、「経

過観察のTD治療奏効率」の影響が大きかった。パラメータの範囲と分析結果の一覧を図表 5-3 に、ICER のトルネード図(上位 5 つ)を図表 5-4 に示す。

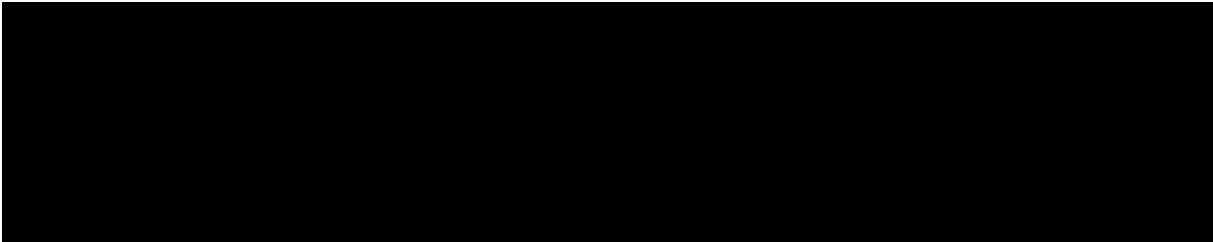






*1 本分析はマイクロシミュレーションであるため、分析結果に与える影響が小さい変数については、感度分析の結果が基本分析を跨がない場合や、パラメータの上限、下限から想定される ICER の変動方向と一致しない場合がある

*2 ICER の下限、上限はパラメータの下限、上限に対応した ICER を記載した



(2) 確率的感度分析

1) 設定範囲

「バルベナジンの TD 治療奏効率の RR」、「抗精神病薬の中断リスクの HR」、「死亡率の HR」は対数正規分布、「経過観察の TD 治療奏効率」、「原疾患の再燃率」、「QOL 値」はベータ分布、「費用」はガンマ分布を仮定して設定した。分布は各パラメータ推定値の SE を用いて設定したが、SE が報告されていないもしくは推定できないパラメータについては設定値の 10%とした。各変数の分布の設定は図表 4-2 に示す。

各変数について確率分布に従う乱数により設定したパラメータを用いた 1,000 例分の分析を 500 回繰り返すこと(1,000 samples × 500 trials)で確率的感度分析を実施した。

2) 結果

500 回のシミュレーションによる確率的感度分析の結果、バルベナジンの経過観察に対する ICER の閾値を 500 万円/QALY、750 万円/QALY、及び 1000 万円/QALY とした場合のバルベナジンの費用対効果が良好となる確率はそれぞれ、XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX であった。増分費用と増分効果の散布図を図表 5-5 に、費用対効果受容曲線を図表 5-6 に示す。

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

図表 5-7. バルベナジンによる副作用（傾眠）の影響を考慮した分析結果の要約*

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
バルベナジン	■	■	■	■	■
経過観察	■		■		

* シナリオ分析では、傾眠による治療費用は考慮しないため、基本分析の費用と一致することが期待されるが、マイクロシミュレーションモデルであり分析試行ごとにばらつきが生じるため、基本分析の費用と一致しない

5.1.3 分析の妥当性の検討

本分析ではマイクロシミュレーションモデルにより、バルベナジンの経過観察に対する費用対効果を生涯において分析した。

図表 5-2 で示したシミュレーション結果では、分析対象集団の平均生存年数は 18.8 年(分析開始年齢: 59.0 歳)と推計された。本分析集団のうち、最も高い割合(68.9%)を占める統合失調症患者においては、一般集団に比べ平均余命が短く 14.5 年の潜在的生存年損失があると示唆されている [58]。この報告は海外の報告をまとめたシステムティックレビューであるため、本分析との比較には限界があるが、本邦における 59 歳の平均余命(男性 25.1 年、女性 30.4 年)から 14.5 年の生存年損失を考慮すると、本分析で推計された平均生存年数と大きく乖離しないことから、本分析の平均生存年数は概ね妥当であると考え [48]。

また、先行研究である ICER 及び Ganz らの分析では、バルベナジンの獲得 QALY はそれぞれ 15.4 QALY、3.2 QALY であった [36, 37]。Ganz の分析では 5 年間でシミュレーションであるため、本分析と直接比較できないが [59]、ICER の分析で推定されたバルベナジンの獲得 QALY は、原疾患の再燃等による QOL 値の減少等が考慮されておらず、高く推計されていることを考慮すると、本分析で推定された獲得 QALY(10.81 QALY)と大きく逸脱していないと考える。

費用に関しては本分析のパラメータとして利用可能な費用のデータがなかったため、原疾患及び TD の治療費用について、医師を対象とした医療資源消費量調査を実施し、可能な限り日本の治療実態を反映するよう努めた。

以上より、本分析において用いた分析モデルや分析結果については、いくつかモデル上の仮定があるものの一定程度の外的妥当性があるものとする。

5.1.4 分析結果の解釈

対象集団	TD の症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者
比較対照	経過観察
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 <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本分析の結果、バルベナジンの経過観察に対する ICER は <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> 円/QALY であったことから、上記のように判断した。

5.1.5 価格調整率の重み

該当なし

5.1.6 価格の引き上げ

該当なし

5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析

該当なし

5.3 その他の分析

該当なし

6. 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft Excel	Microsoft 365	【ジスバル】CEA_model_v2.0.0.xlsm	CD-R Eメール

7. 実施体制

該当なし

8. 参考文献

1. 高橋三郎, 大野裕 監修. 染矢俊幸, 神庭重信, 尾崎紀夫, 三村 將, 村井俊哉 訳. DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 東京: 医学書院; 2014. p. 706.11.
2. Emsley R, Niehaus DJ, Oosthuizen PP, Koen L, Chiliza B, Fincham D. Subjective awareness of tardive dyskinesia and insight in schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2011;26(5):293-6.
3. Yassa R, Jones BD. Complications of tardive dyskinesia: a review. *Psychosomatics*. 1985;26(4):305-7, 10, 12-3.
4. Strassnig M, Rosenfeld A, Harvey PD. Tardive dyskinesia: motor system impairments, cognition and everyday functioning. *CNS Spectr*. 2018;23(6):370-7.
5. Gregory RP, Smith PT, Rudge P. Tardive dyskinesia presenting as severe dysphagia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(12):1203-4.
6. Goldberg RJ, Morris PL, Lidofsky S. Tardive dyskinesia presenting as gastrointestinal disorder. *J Clin Psychiatry*. 1990;51(6):253-4.
7. Bhimanil MM, Khan MM, Khan MF, Waris MS. Respiratory dyskinesia--an under-recognized side-effect of neuroleptic medications. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(9):930-2.
8. Chiang E, Pitts WM, Jr., Rodriguez-Garcia M. Respiratory dyskinesia: review and case reports. *J Clin Psychiatry*. 1985;46(6):232-4.
9. Margolese HC, Chouinard G, Kolivakis TT, Beauclair L, Miller R. Tardive dyskinesia in the era of typical and atypical antipsychotics. Part 1: pathophysiology and mechanisms of induction. *Can J Psychiatry*. 2005;50(9):541-7.
10. Correll CU, Schenk EM. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Curr Opin Psychiatry*. 2008;21(2):151-6.
11. Carbon M, Kane JM, Leucht S, Correll CU. Tardive dyskinesia risk with first- and second-generation antipsychotics in comparative randomized controlled trials: a meta-analysis. *World Psychiatry*. 2018;17(3):330-40.
12. Xiang YT, Wang CY, Si TM, et al. Tardive dyskinesia in the treatment of schizophrenia: the findings of the Research on Asian Psychotropic Prescription Pattern (REAP) survey (2001 - 2009). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(6):382-7.
13. The American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of

- Patients With Schizophrenia, Third Edition. 2021.
14. Bhidayasiri R, Jitkriksadakul O, Friedman JH, Fahn S. Updating the recommendations for treatment of tardive syndromes: A systematic review of new evidence and practical treatment algorithm. *J Neurol Sci.* 2018;389:67-75.
 15. 韓国精神薬物学会, 大韓統合失調症協会, 編集. 韓国統合失調症薬物治療ガイドライン 2019.
 16. 日本神経精神薬理学会, 日本臨床精神神経薬理学会, 編集. 統合失調症薬物治療ガイドライン 2022.
 17. Caroff SN, Mu F, Ayyagari R, Schilling T, Abler V, Carroll B. Hospital utilization rates following antipsychotic dose reductions: implications for tardive dyskinesia. *BMC Psychiatry.* 2018;18(1):306.
 18. Bassitt DP, Louzã Neto MR. Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1998;248(4):209-11.
 19. Kinon BJ, Jeste DV, Kollack-Walker S, Stauffer V, Liu-Seifert H. Olanzapine treatment for tardive dyskinesia in schizophrenia patients: a prospective clinical trial with patients randomized to blinded dose reduction periods. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2004;28(6):985-96.
 20. Emsley R, Turner HJ, Schronen J, Botha K, Smit R, Oosthuizen PP. A single-blind, randomized trial comparing quetiapine and haloperidol in the treatment of tardive dyskinesia. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(5):696-701.
 21. Cortese L, Caligiuri MP, Williams R, et al. Reduction in neuroleptic-induced movement disorders after a switch to quetiapine in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2008;28(1):69-73.
 22. 田辺三菱製薬株式会社. ジスバル®カプセル 40mg 2022 年 5 月改訂(第 2 版). 2022 [cited 2022 Sep 22]. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/400315_1190031M1028_1_03.
 23. 政策科学総合研究事業(政策科学推進研究事業)「医療経済評価の政策応用に向けた評価手法およびデータの確立と評価体制の整備に関する研究」班(研究代表者: 福田 敬). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第 3 版. 2022 [cited 2022 Sep 22]. Available from: https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf.
 24. 田辺三菱製薬株式会社. 総括報告書 MT-5199 の遅発性ジスキネジア患者を対象とした検

- 証的試験及び継続長期投与試験. 2021.
25. Horiguchi J, Watanabe K, Kondo K, et al. Efficacy and safety of valbenazine in Japanese patients with tardive dyskinesia: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (J-KINECT). *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022;76(11):560-9.
 26. National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal: User guide for company evidence submission template. 2015 [cited 2022 Sep 22]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg24/chapter/clinical-effectiveness#quality-assessment-of-the-relevant-clinical-effectiveness-evidence>.
 27. PRISMA. PRISMA Statement. 2020 [cited 2022 Sep 22]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Default.aspx>.
 28. CONSORT Group. CONSORT 2010. 2010 [cited 2022 Sep 22]. Available from: <http://www.consort-statement.org/>.
 29. Correll CU, Cutler AJ, Kane JM, McEvoy JP, Liang GS, O'Brien CF. Characterizing Treatment Effects of Valbenazine for Tardive Dyskinesia: Additional Results From the KINECT 3 Study. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(1).
 30. Correll CU, Josiassen RC, Liang GS, Burke J, O'Brien CF. Efficacy of Valbenazine (NBI-98854) in Treating Subjects with Tardive Dyskinesia and Mood Disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2017;47(3):53-60.
 31. Hauser RA, Factor SA, Marder SR, et al. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. *Am J Psychiatry*. 2017;174(5):476-84.
 32. Kane JM, Correll CU, Liang GS, Burke J, O'Brien CF. Efficacy of Valbenazine (NBI-98854) in Treating Subjects with Tardive Dyskinesia and Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Psychopharmacol Bull*. 2017;47(3):69-76.
 33. O'Brien CF, Jimenez R, Hauser RA, et al. NBI-98854, a selective monoamine transport inhibitor for the treatment of tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2015;30(12):1681-7.
 34. Deeks JJ, Higgins JPT, on behalf of the Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration. Statistical algorithms in Review Manager 5. 2010 [cited 2022 Oct 19]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current/statistical-methods-revman5>.
 35. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG, on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions

version 6.3 . Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses.
2022 [cited 2022 Oct 19]. Available from:
www.training.cochrane.org/handbook.

36. Institute for Clinical and Economic Review. Vesicular Monoamine Transporter 2 Inhibitors for Tardive Dyskinesia: Effectiveness and Value - Final Evidence Report. 2017.
37. Ganz ML, Chavan A, Dhanda R, Serbin M, Yonan C. Cost-effectiveness of valbenazine compared with deutetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *J Med Econ*. 2021;24(1):103-13.
38. Greene M, Yan T, Chang E, Hartry A, Touya M, Broder MS. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ*. 2018;21(2):127-34.
39. Prater PL, Schuster AM, Lee JT, et al. Treatment in motion: analyzing the impact of valbenazine on antipsychotic persistence in a Medicare population. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(4-a Supple):S7.
40. Leucht S, Tardy M, Komossa K, et al. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012;379(9831):2063-71.
41. Di Capite S, Upthegrove R, Mallikarjun P. The relapse rate and predictors of relapse in patients with first-episode psychosis following discontinuation of antipsychotic medication. *Early Interv Psychiatry*. 2018;12(5):893-9.
42. Derry S, Moore RA. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. *BMC Psychiatry*. 2007;7:40.
43. Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(10):1123-31.
44. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):931-9.
45. Chiu M, Vigod S, Rahman F, Wilton AS, Lebenbaum M, Kurdyak P. Mortality risk associated with psychological distress and major depression: A population-based cohort study. *J Affect Disord*. 2018;234:117-23.
46. Chong SA, Tay JA, Subramaniam M, Pek E, Machin D. Mortality rates among patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol*.

- 2009;29(1):5-8.
47. Cambron-Mellott MJ, Mettam S, Li VW, Rowland JC, Castro JC. Examining the impact of excessive daytime sleepiness on utility scores in patients with obstructive sleep apnoea and/or narcolepsy in five European countries. *BMC Neurol.* 2022;22(1):317.
 48. 厚生労働省. 令和 2 年簡易生命表の概況. 2021 [cited 2022 October 25]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life20/index.html>.
 49. Briggs A, Wild D, Lees M, et al. Impact of schizophrenia and schizophrenia treatment-related adverse events on quality of life: direct utility elicitation. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6:105.
 50. Sapin C, Fantino B, Nowicki ML, Kind P. Usefulness of EQ-5D in assessing health status in primary care patients with major depressive disorder. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2:20.
 51. Caroff SN, Cutler AJ, Shalhoub H, et al. Health-related quality of life in patients with possible tardive dyskinesia based on patient and clinician assessments. Presented: the American Psychiatric Association Annual Meeting; May 18–22, 2019. San Francisco, CA.
 52. Collett D 著, 宮岡 悦良 訳. 医薬統計のための生存時間データ解析 原著第 2 版. 東京: 共立出版; 2013.
 53. Caroff SN, Yeomans K, Lenderking WR, et al. RE-KINECT: A Prospective Study of the Presence and Healthcare Burden of Tardive Dyskinesia in Clinical Practice Settings. *J Clin Psychopharmacol.* 2020;40(3):259-68.
 54. 日本神経精神薬理学会. 統合失調症薬物治療ガイドライン (2017 年 11 月 22 日改訂). 2017 [cited 2022 Dec 6]. Available from: <https://www.jsnp-org.jp/csrinfo/03.html>.
 55. 診療点数早見表 2022 年 4 月版. 東京: 医学通信社; 2022.
 56. 厚生労働省. 薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について(令和 4 年 12 月 9 日適用). 2022 [cited 2023 Jan 23]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/topics/2022/04/tp20220401-01.html>.
 57. 厚生労働省. 第 6 回 NDB オープンデータ(診療年月:H31 年 04 月~R02 年 03 月) 内服薬 外来(院外). 2021 [cited 2022 December 6]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00010.html.
 58. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ, Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2017;4(4):295-301.

59. Serbin M, Yonan C, Ganz ML. In Reply to Xue W, Ribalov R, Zhou Z-Y, et al. Re: Ganz ML, Chavan A, Dhanda R, et al. Cost-effectiveness of valbenazine compared with deutetrabenazine for the treatment of tardive dyskinesia. *J Med Econ.* 2021;24(1):103-113. *J Med Econ.* 2021;24(1):891-2.

9. Appendix

9.1 システマティックレビューにおける検索式

図表 9-1. システマティックレビューにおける検索式

A. MEDLINE

最終検索日: 2022年9月8日

項目		#	検索ワード	件数
疾患	TD	1	"tardive dyskinesia"[MeSH Terms]	320
		2	"tardive dyskinesia"[Title/Abstract]	4,399
		3	#1 or #2	4,439
治療	バルベナジン	4	"valbenazine"[Supplementary Concept] OR "valbenazine"[Title/Abstract] OR "ingrezza"[Title/Abstract]	123
研究 デザ イン	RCT	5	"randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms]	161,094
		6	"randomized controlled trial"[Publication Type]	576,943
		7	"Randomized Controlled Trial"[All Fields]	614,725
		8	"randomly"[All Fields]	391,270
		9	"randomised"[Title/Abstract]	124,112
		10	"randomized"[Title/Abstract]	625,601
		11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	1,250,279
ALL		12	#3 and #4 and #11	22
ケースレポート、コメン ト、エディトリアル、レタ ー、レビューを除外		13	#12 and (casereports[Filter] OR comment[Filter] OR editorial[Filter] OR letter[Filter] OR review[Filter])	8
		14	#12 not #13	14

B. EMBASE

最終検索日: 2022年9月8日

項目		#	検索ワード	件数
疾患	TD	1	'tardive dyskinesia'/exp	8,860
		2	'tardive dyskinesia':ti,ab	5,629
		3	#1 OR #2	10,058
治療	バルベナジン	4	'valbenazine'/exp OR valbenazine:ti,ab OR ingrezza:ti,ab	333
研究 デザ イン	RCT	5	'randomized controlled trial (topic)'	234,211
		6	'randomized controlled trial'/exp	729,646
		7	'randomized controlled trial':ti,ab	124,664

		8	randomly:ti,ab	517,800
		9	randomised:ti,ab	179,232
		10	randomized:ti,ab	894,568
		11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1,701,729
ALL		12	#3 AND #4 AND #11	65
原著論文に限定		13	#3 AND #4 AND #11 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim)	18
EMBASE 限定		14	#3 AND #4 AND #11 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim) AND [embase]/lim	18

C. CENTRAL

最終検索日:2022年9月8日

項目		#	検索ワード	件数
疾患	TD	1	MeSH descriptor: [Tardive Dyskinesia] explode all trees	36
		2	tardive dyskinesia:ti,ab	650
		3	#1 or #2	654
治療	バルベナジン	4	valbenazine:ti,ab or ingrezza:ti,ab	70
研究デザイン	RCT	5	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees	15,210
		6	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	118
		7	Randomized Controlled Trial:ti,ab	189,805
		8	randomly:ti,ab	285,001
		9	randomised:ti,ab	895,723
		10	randomized:ti,ab	895,723
		11	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	1,057,979
ALL		12	#3 and #4 and #11	31
		13	#3 and #4 and #11 in Trials	30

D. 医中誌 web

最終検索日:2022年9月8日

項目		#	検索ワード	件数
疾患	TD	1	ジスキネジア-遅発性/TH or 遅発性ジスキネジア/TA	474
治療	バルベナジン	2	Valbenazine/TH or valbenazine/TA or バルベナジン/TA or ジスバル/TA	7
研究	RCT	3	ランダム化比較試験/TH	56,725

デザイン	4	ランダム化比較試験/RD	25,570
	5	ランダム化比較試験/TA	3,820
	6	ランダム化/TA	6,543
	7	無作為/TA	22,258
	8	#3 or #4 or #5 or #6 or #7	70,787
ALL	9	#1 and #2 and #8	0

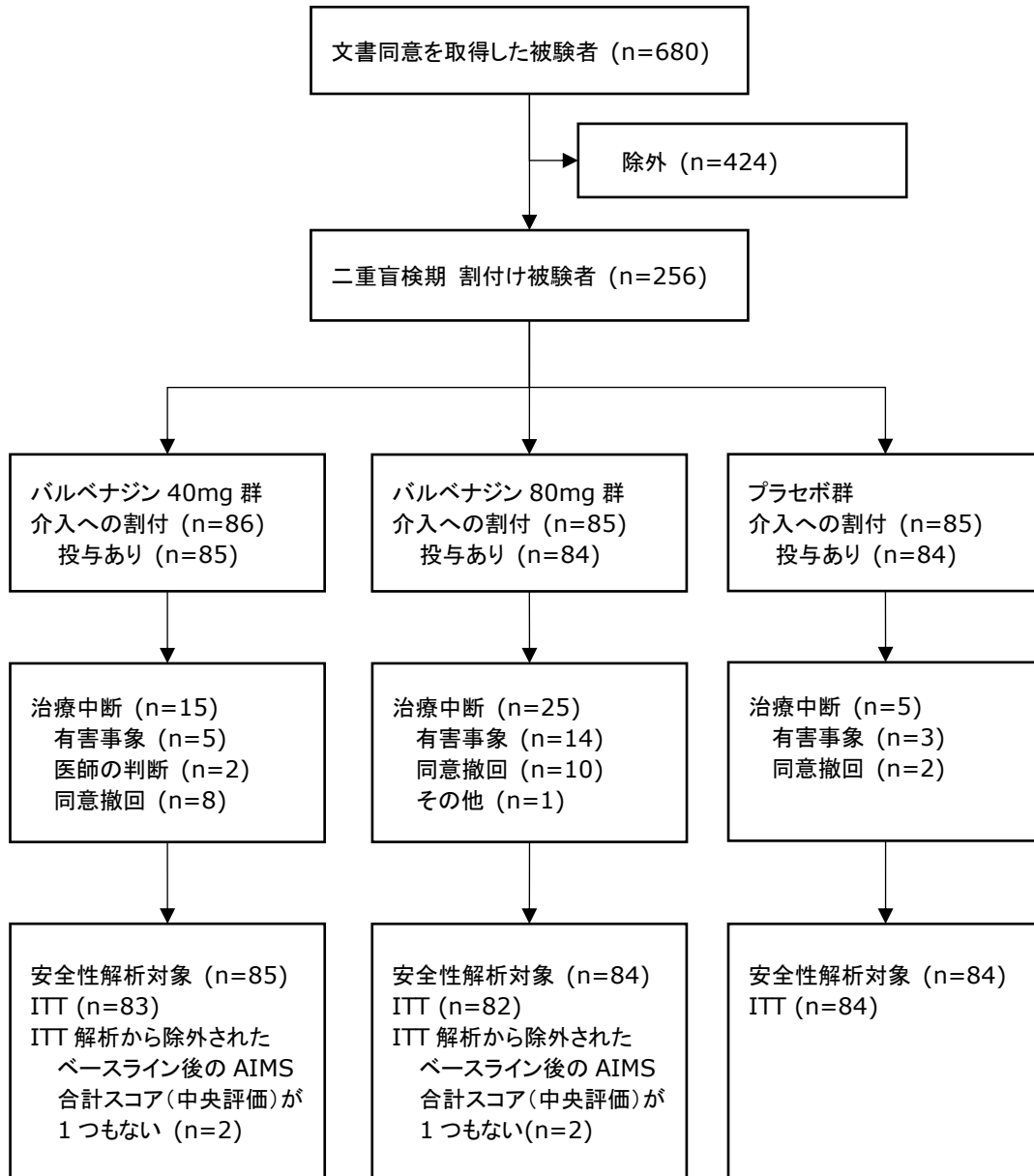
9.2 質的統合に組み入れた臨床研究

質的統合に組み入れた文献 7 件 (3 試験) について、CONSORT 声明の推奨するフローチャート [28] に則り、各研究の対象患者の組み入れから解析までの人数をフローチャートに示す。さらに、対象集団の背景情報等、臨床研究に関する主な情報を図表 9-2 に示す。表記及び値の桁数は各文献に則り、記載がないものに関しては、「-」と記した。数値は特記がない限り平均値で示した。ただし、対象患者数及び発現患者数より算出した割合の値については小数第一位までの表記とした。

図表 9-2. CONSORT フローチャート及び主要情報

● 1. Horiguchi2022, J-KINECT CSR [J-KINECT(NCT03176771)] [24, 25]

① CONSORT フローチャート



②主要情報

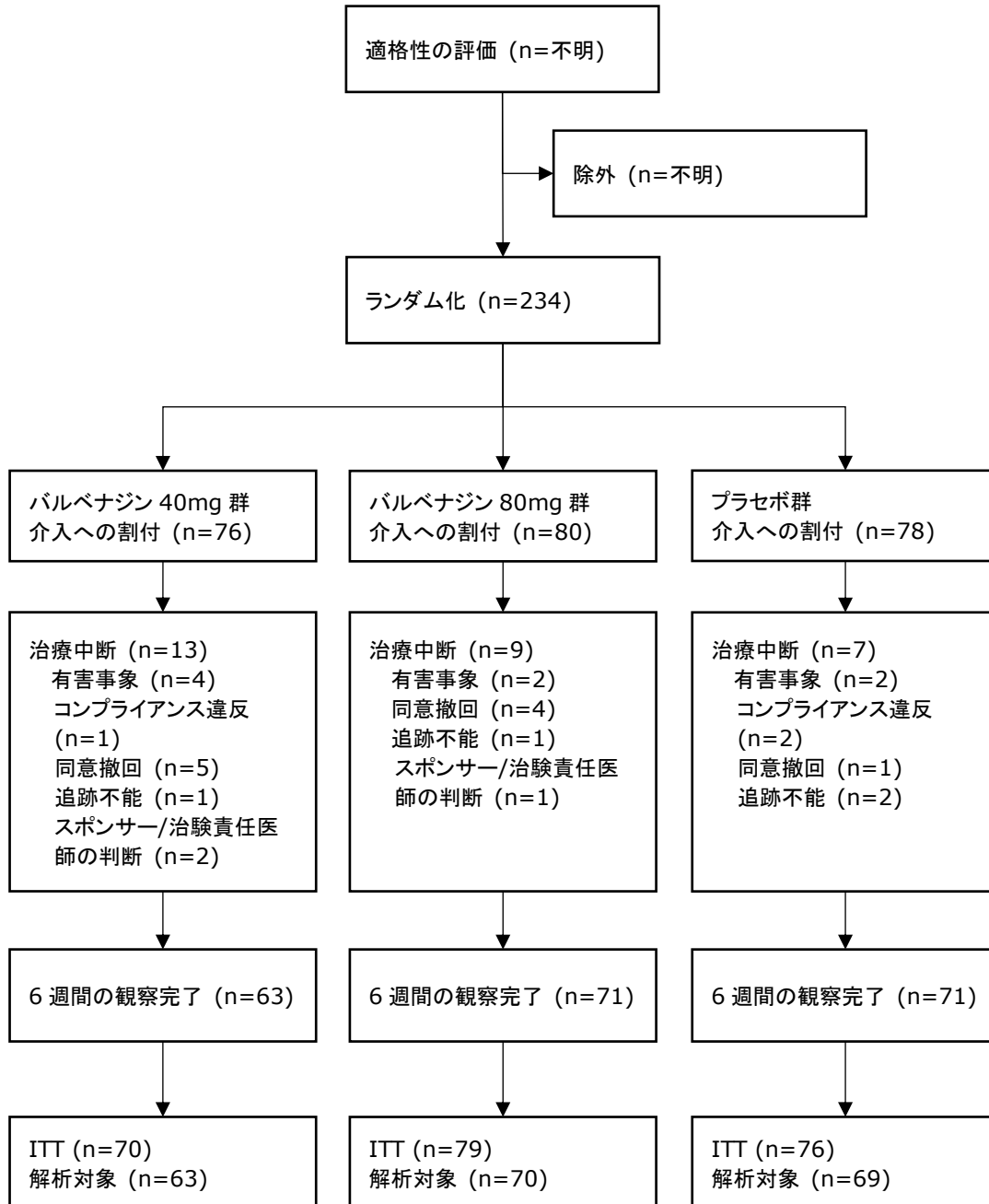
	治療群			
	バルベナジン 40mg	バルベナジン 80mg	プラセボ	
N ^{*1}	83	82	84	
年齢(歳)	58.5	57.9	60.0	
性別(男性%)	45.8%	61.0%	42.9%	
原疾患の割合(%)				
統合失調症/統合失調感情障害	65.1%	64.6%	63.1%	
双極性障害又は抑うつ障害	34.9%	35.4%	36.9%	
AIMS 合計スコア(中央評価)のベースライン値	7.7	7.4	8.0	
試験開始時に投与していた抗精神病薬の割合(%)				
抗精神病薬の投与あり	71.1%	76.8%	79.8%	
非定型のみ	56.6%	58.5%	67.9%	
定型のみ又は定型・非定型の併用	14.5%	18.3%	11.9%	
アウトカム				
AIMS 合計スコア(中央評価)のベースラインからの変化量	6週	-2.3	-3.7	-0.1
AIMS レスポンダの割合(%) ^{*2}	6週	23.9%	47.2%	10.3%
CGI-TD スコア	6週	3.0	2.8	3.4

*1 ITT の例数を記載

*2 AIMS 合計スコア(中央評価)がベースラインから 50%以上改善

● 2. Correll2019 [KINECT3 の事後解析] [29]

① CONSORT フローチャート



②主要情報

	治療群			
	バルベナジン 40mg	バルベナジン 80mg	プラセボ	
N ^{*1}	76	80	78	
年齢(歳)	56			
性別(男性%)	54%			
原疾患の割合(%)				
統合失調症又は統合失調感情害	66%			
気分障害	34%			
AIMS 合計スコアのベースライン値 ^{*2}	9.8	10.4	9.9	
試験開始時に投与していた抗精神病薬の割合(%)				
抗精神病薬の投与あり	85%			
アウトカム				
AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量	6 週	-1.9	-3.2	-0.1
AIMS レスポンダの割合(%) ^{*3}	6 週	23.8%	40.0%	8.7%

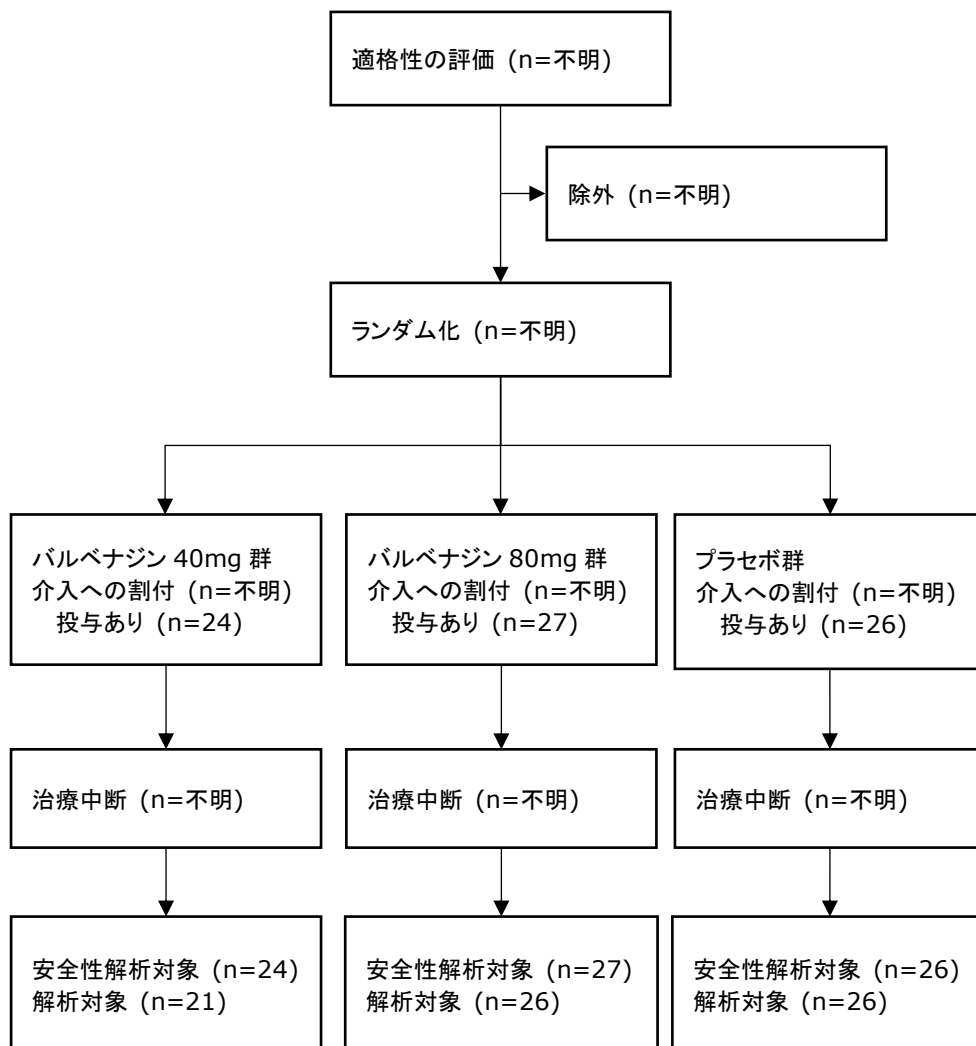
*1 各治療群へ割り付けられた例数を記載

*2 ITT の結果を記載

*3 AIMS 合計スコアがベースラインから 50%以上改善

● 3. Correll2017 [KINECT3 のサブグループ解析] [30]

① CONSORT フローチャート



②主要情報

		治療群		
		バルベナジン 40mg	バルベナジン 80mg	プラセボ
N ^{*1}		24	27	26
年齢(歳)		54.7	54.5	57.4
性別(男性%)		45.8%	37.0%	30.8%
原疾患の割合(%)				
気分障害		100%	100%	100%
AIMS 合計スコアのベースライン値		11.4	10.9	11.2
試験開始時に投与していた抗精神病薬の割合(%)		-	-	-
アウトカム				
AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量	6 週	-2.4	-3.6	-0.7
AIMS レスポンダの割合(%) ^{*2}	6 週	19.0%	38.5%	7.7%
CGI-TD スコア	6 週	2.9	2.7	3.2
CGI-TD レスポンダの割合(%) ^{*3}	6 週	28.6%	34.6%	15.4%

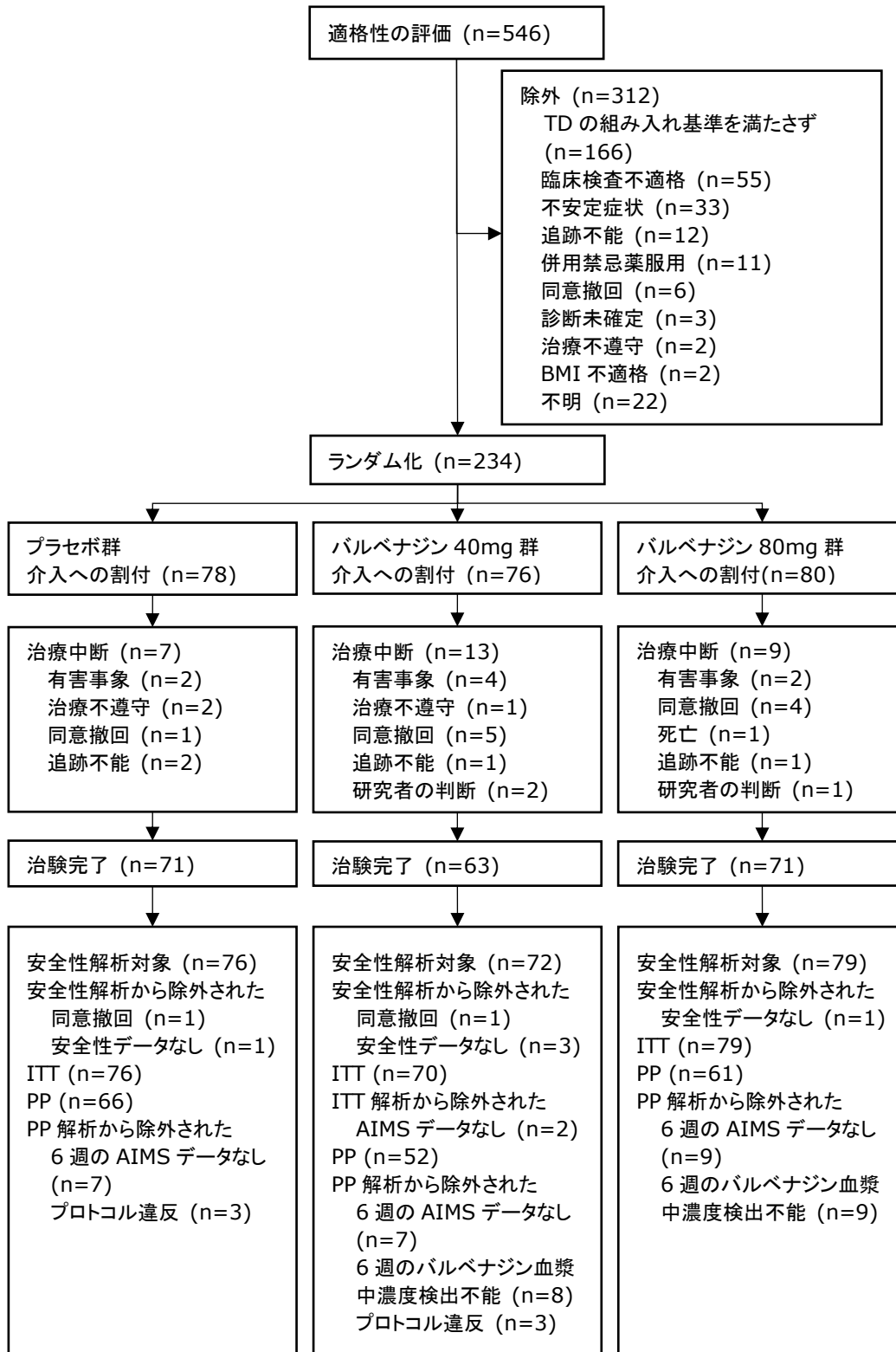
*1 安全性解析対象の例数を記載

*2 AIMS 合計スコアがベースラインから 50%以上改善

*3 CGI-TD スコア \leq 2

● 4. Hauser2017 [KINECT3] [31]

① CONSORT フローチャート



BMI, ボディマス指数; PP, per protocol.

②主要情報

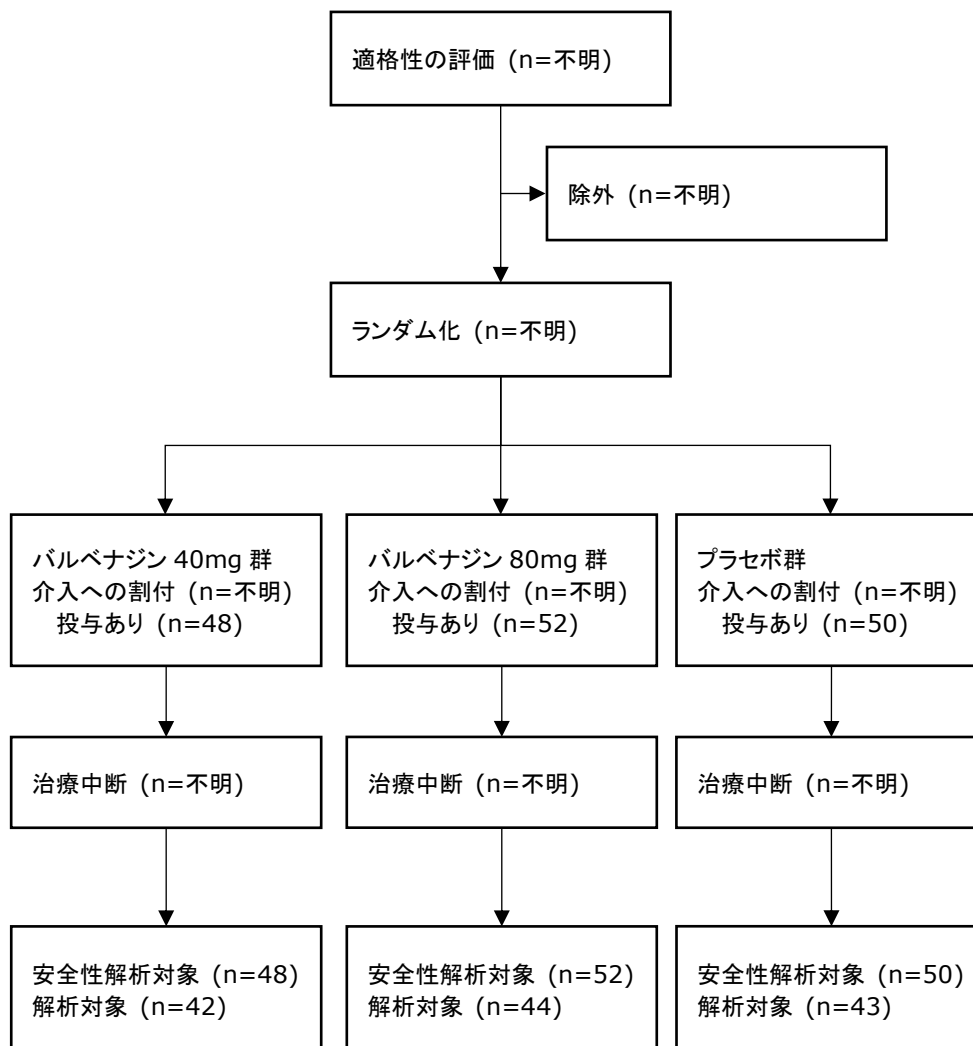
		治療群		
		プラセボ	バルベナジン 40mg	バルベナジン 80mg
N ^{*1}		76	72	79
年齢(歳)		57.0	55.3	56.0
性別(男性%)		55.3%	58.3%	49.4%
原疾患の割合(%)				
統合失調症/統合失調感情障害		65.8%	66.7%	65.8%
気分障害		34.2%	33.3%	34.2%
AIMS 合計スコアのベースライン値		9.9	9.7	10.4
併用薬剤の割合(%)				
抗精神病薬		82.9%	91.7%	82.3%
定型抗精神病薬		10.5%	20.8%	19.0%
非定型抗精神病薬		77.6%	80.6%	72.2%
抗うつ薬		68.4%	66.7%	64.6%
抗コリン薬		28.9%	41.7%	40.5%
アウトカム				
AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量(ITT)	6週	-0.1	-1.9	-3.2
AIMS レスポンドの割合(%)* ²	6週	8.7%	23.8%	40.0%
CGI-TD スコア(ITT)	6週	3.2	2.9	2.9

*1 安全性解析対象の例数を記載

*2 AIMS 合計スコアがベースラインから 50%以上の改善

● 5. Kane2017 [KINECT3 のサブグループ解析] [32]

① CONSORT フローチャート



②主要情報

		治療群		
		バルベナジン 40mg	バルベナジン 80mg	プラセボ
N ^{*1}		48	52	50
年齢(歳)		55.6	56.8	56.8
性別(男性%)		64.6%	55.8%	68.0%
原疾患の割合(%)				
統合失調症又は統合失調感情害		100%	100%	100%
AIMS 合計スコアのベースライン値		8.8	10.1	9.3
試験開始時に投与していた抗精神病薬の割合(%)		-	-	-
アウトカム				
AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量	6 週	-1.6	-2.9	0.3
AIMS レスポンダの割合(%) ^{*2}	6 週	26.2%	40.9%	9.3%
CGI-TD スコア	6 週	2.9	3.0	3.2
CGI-TD レスポンダの割合(%) ^{*3}	6 週	33.3%	29.5%	23.3%

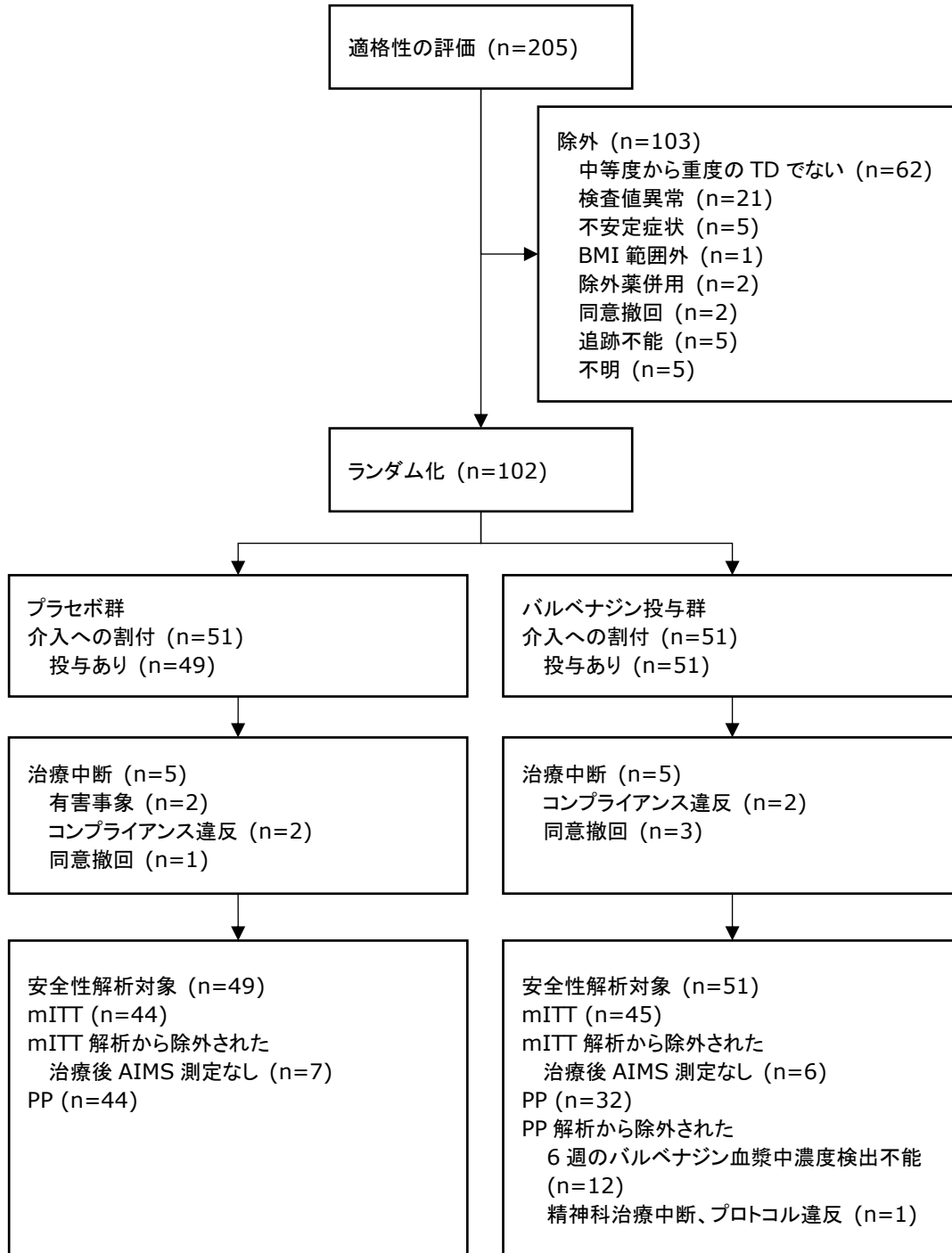
*1 安全性解析対象の例数を記載

*2 AIMS 合計スコアがベースラインから 50%以上改善

*3 CGI-TD スコア \leq 2

● 6. O'Brien2015 [KINECT2] [33]

① CONSORT フローチャート



②主要情報

		治療群	
		プラセボ	バルベナジン
N ^{*1}		49	51
年齢(歳)		55.6	56.7
性別(男性%)		55.1%	58.8%
原疾患の割合(%)			
統合失調症/統合失調感情障害		61.2%	54.9%
気分障害		36.7%	39.2%
胃腸障害		2.0%	5.9%
AIMS 合計スコアのベースライン値		7.9	8.0
試験開始時に投与していた抗精神病薬の割合(%)		-	-
アウトカム			
AIMS 合計スコアのベースラインからの変化量(mITT)	6 週	平均値: -1.1 最小二乗平均値: -0.2	平均値: -3.6 最小二乗平均値: -2.6
AIMS レスポンダの割合(%) ^{*2} (mITT)	6 週	18.2%	48.9%
CGI-TD スコア(mITT)	6 週	平均値: 3.1 最小二乗平均値: 3.1	平均値: 2.3 最小二乗平均値: 2.2
CGI-TD レスポンダの割合(%) ^{*3} (mITT)	6 週	15.9%	66.7%

*1 安全性解析対象の例数を記載

*2 AIMS 合計スコアがベースラインから 50%以上の改善

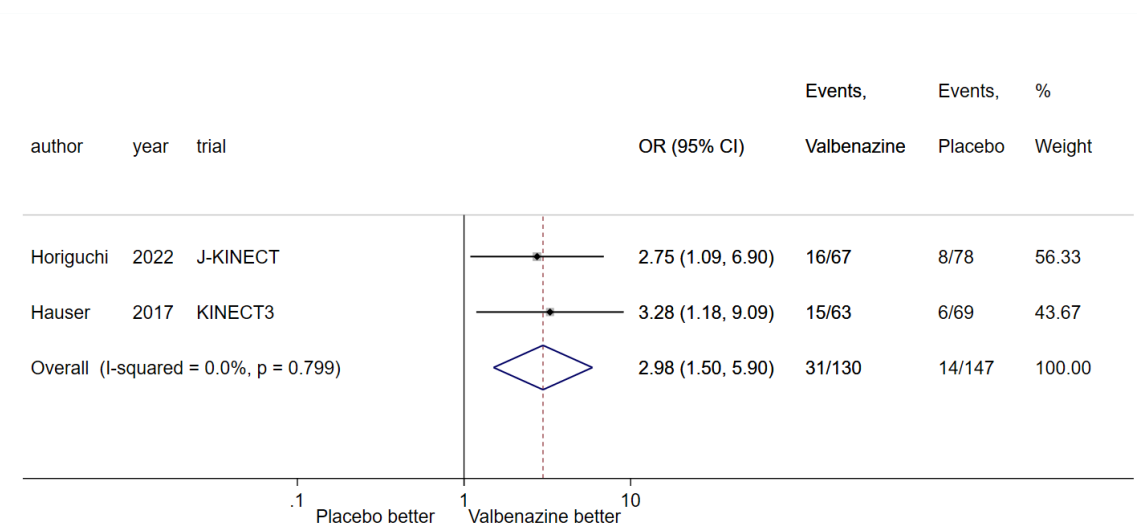
*3 CGI-TD スコア \leq 2

9.3 AIMS レスポンダの割合のフォレストプロット(OR を効果指標とした分析)

図表 9-3. AIMS レスポンダの割合のフォレストプロット(OR を効果指標とした分析)

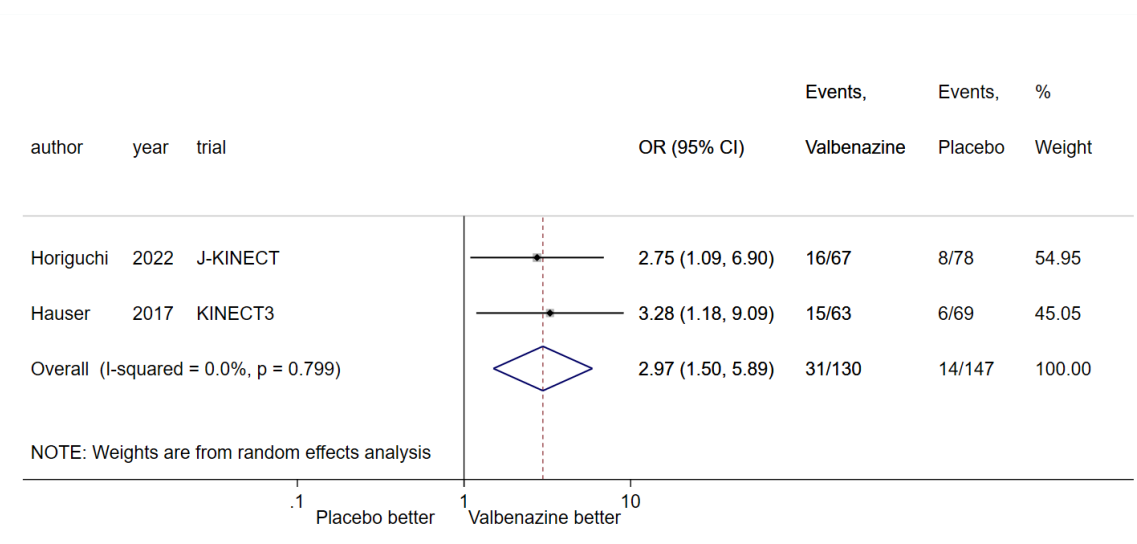
① バルベナジン 40mg/日 vs プラセボ

A) 固定効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

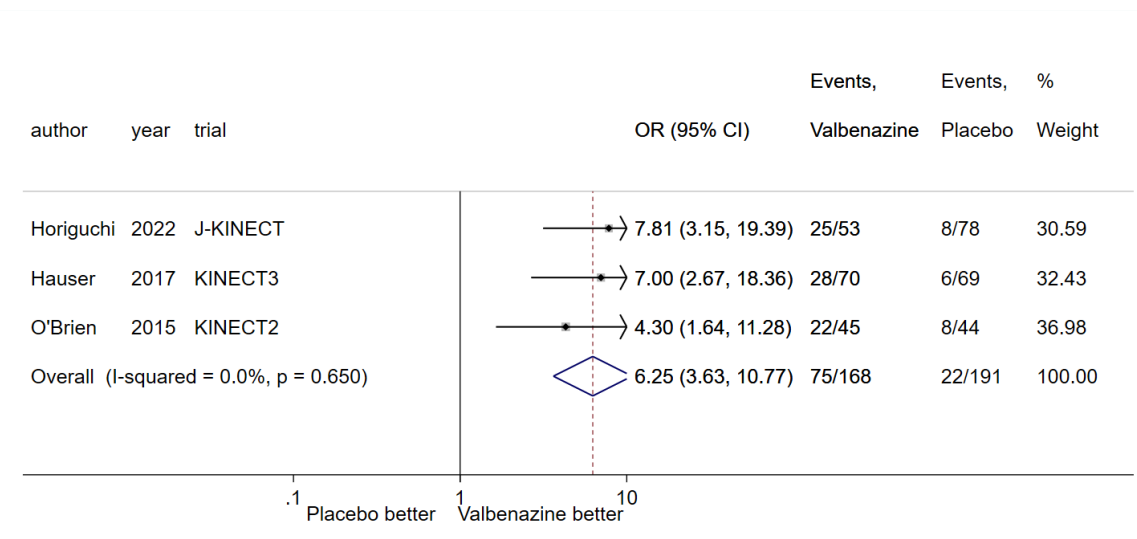
B) 変量効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

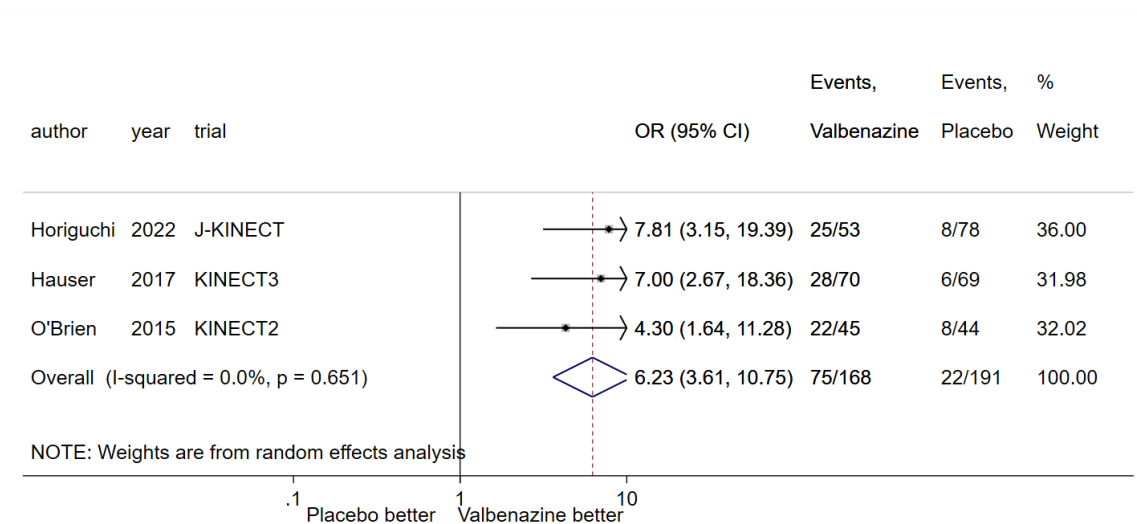
② バルベナジン 80mg/日 vs プラセボ

A) 固定効果モデル



※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

B) 変量効果モデル



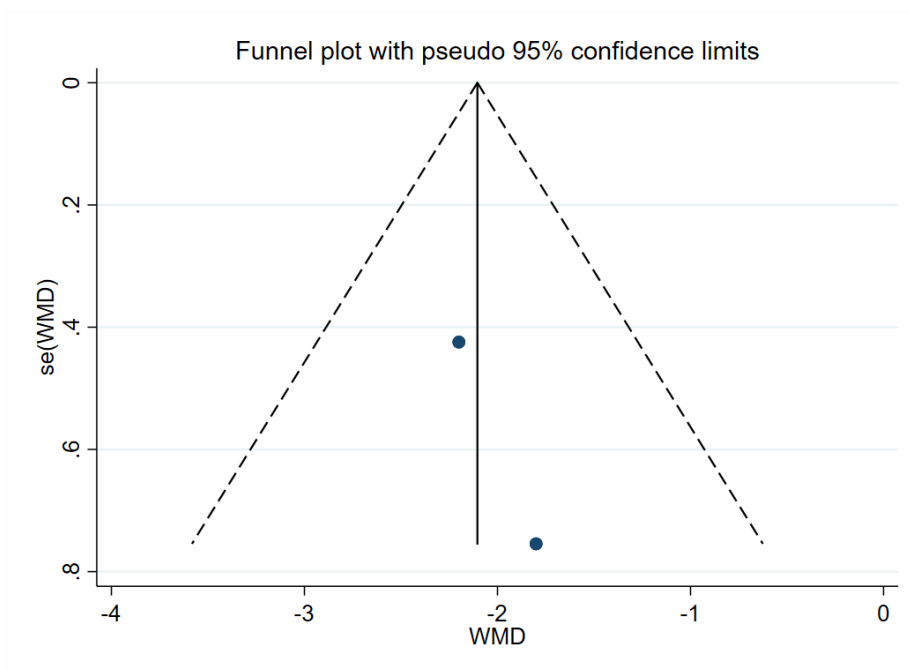
※各研究の推定値のグレーの正方形の大きさは統合における重みに比例する

9.4 ファンネルプロット

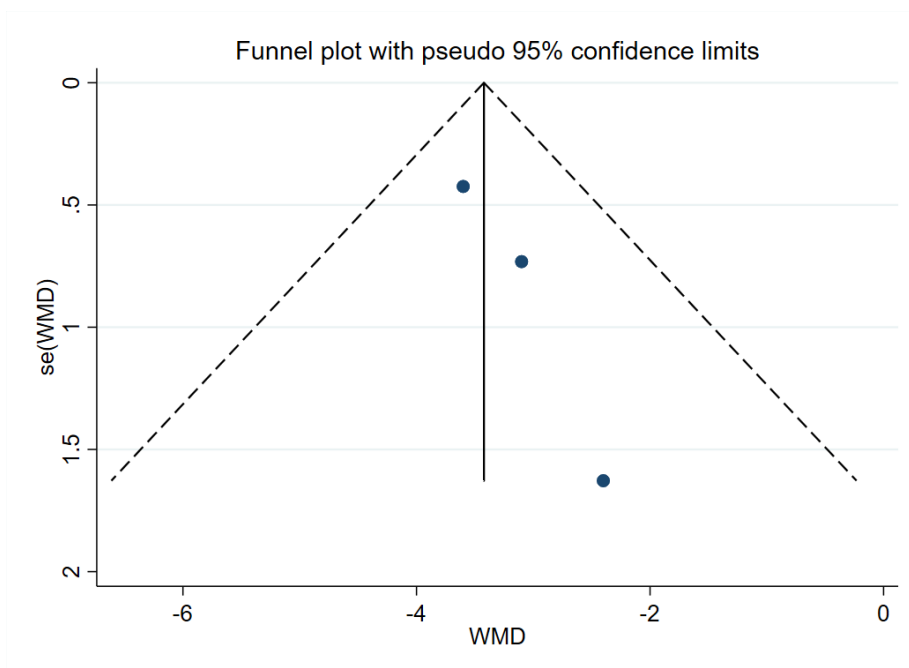
図表 9-4. ファンネルプロット

(1) AIMS 変化量

① バルベナジン 40mg/日 vs プラセボ

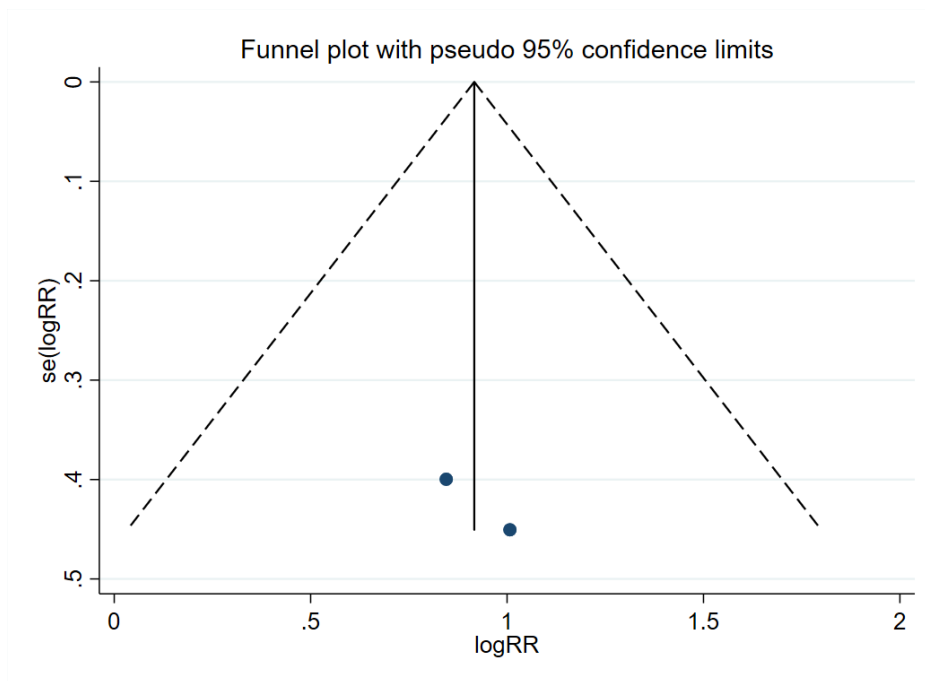


② バルベナジン 80mg/日 vs プラセボ

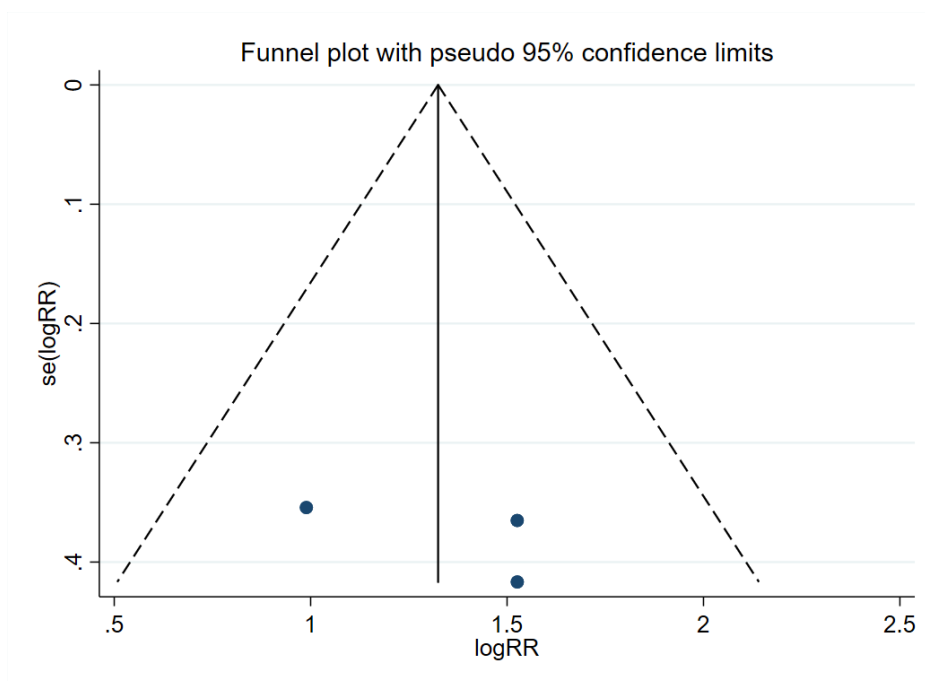


(2) AIMS レスポンダの割合

① バルベナジン 40mg/日 vs プラセボ

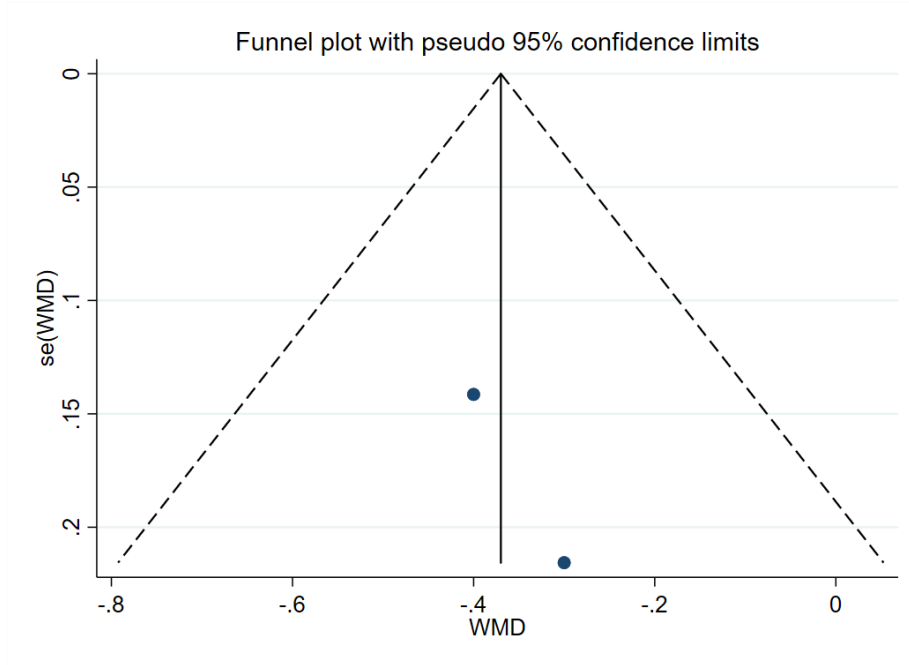


② バルベナジン 80mg/日 vs プラセボ



(3) CGI-TD

① バルベナジン 40mg/日 vs プラセボ



② バルベナジン 80mg/日 vs プラセボ

