

テゼペルマブ(テゼスパイア皮下注)に
関する公的分析の結果

[第 1.0 版 2024 年 2 月 2 日]
[第 1.1 版 2024 年 3 月 13 日]

目次

略語表	4
0. 分析枠組み	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	9
1.1 評価結果の概要	9
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	18
1.3 公的分析における参考事項	18
2. 追加的有用性の評価	25
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	25
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	25
2.1.2 実施の流れ	25
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	25
2.1.4 使用したデータベース	26
2.1.5 使用した検索式	26
2.1.6 検索結果	32
2.1.7 臨床試験の概要	33
2.2 製造販売業者によるシステム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	42
2.2.1 製造販売業者によるシステムティックレビューについて	42
2.2.2 製造販売業者の実施したシステムティックレビューとの結果の差異について	42
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】	43
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	44
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価	44
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果	45
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	49
【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】	52
3. 費用対効果の評価	53
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	53
3.1.1 テゼペルマブと比較した費用効果分析の概要	53
3.1.2 既存の生物学的製剤および標準療法と比較した費用効果分析に対する見解	55
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	59
3.3 実施が必要な再分析の概要	60
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)	60

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).....	60
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.....	61
3.4.1. 総死亡率に対する補正係数について.....	61
【具体的な再分析の内容】	62
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	63
3.5.1. 生物学的製剤の薬剤費について	63
【具体的な再分析の内容】	63
3.5.2. 生物学的製剤と比較したときの AAER の群間差における不確実性について	65
【具体的な再分析の内容】	65
4. 分析結果	68
4.1 再分析における基本分析の結果	68
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	68
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	71
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	73
4.2 再分析における感度分析の結果	74
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	76
4.3.1 費用対効果評価専門組織で決定されたシナリオ分析	76
4.3.2 その他のシナリオ分析.....	77
4.4 分析結果の解釈.....	81
4.5 価格調整率の重み.....	82
5. 参考文献	84
6. Appendix.....	86

略語表

略語	正式表記
AAER	Annualized Asthma Exacerbation Rate
ACQ	Asthma Control Questionnaire
AQLO	Asthma Quality of Life Questionnaire
ASD	Asthma Symptom Diary
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CAD	Canadian Dollar
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	confidence interval
CMA	Cost-Minimization Analysis
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CrI	Credible Interval
CUA	Cost-Utility Analysis
EAG	Evidence Assessment Group
Embase	Excerpta Medica database
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5-Level
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in one
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GINA	Global Initiative for Asthma
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Health Technology Assessment
IgE	Immunoglobulin E
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ICS	Inhaled corticosteroid
IL	Interleukin
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
LABA	Long-Acting Beta-2 Agonist
LAMA	Long-Acting Muscarinic Antagonist

LTRA	Leukotriene Receptor Antagonist
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MCID	Minimal Clinically Important Difference
mOCS	Maintenance oral corticosteroids
NA	Not Available
NDB	National Database
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
OCS	Oral corticosteroid
OR	Odds Ratio
PAS	Patient Access Scheme
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Rate Ratio
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SoC	Standard of Care
SR	Systematic Review
STC	Simulated Treatment Comparison

0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「テゼペルマブ(テゼスパイア皮下注用 210 mg)」で、製造販売業者名は、アストラゼネカ株式会社である。テゼペルマブは「気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の喘息患者に限る)」を対象とした治療薬であり、2022年11月9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指定された。テゼペルマブの市場規模は145億円で、費用対効果評価の区分はH1に該当する。テゼペルマブに係る分析枠組みについては、2023年3月24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	<p>既存治療によってもコントロールできない難治性喘息</p> <p>(a)2型喘息(血中好酸球数$\geq 150/\mu\text{L}$又はIgE抗原感作陽性)</p> <p>(a-1)2型喘息(血中好酸球数$\geq 150/\mu\text{L}$かつIgE抗原感作陰性)</p> <p>(a-2)2型喘息(IgE抗原感作陽性)</p> <p>(b)非2型喘息(血中好酸球数$< 150/\mu\text{L}$かつIgE抗原感作陰性)</p>
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	<p>分析対象集団(a):</p> <p>「喘息診療実践ガイドライン2022年版」から、難治性2型喘息では血中好酸球数やIgE抗原感作の有無によって比較対照技術が異なることが示されている。特に2型喘息(IgE抗原感作陽性)では、既存の生物学的製剤のうち最も安価なオマリズマブが選択できることから、この集団とそれ以外の2型喘息では比較対照技術が異なり、区別する必要がある。</p> <p>分析対象集団(b):</p> <p>「アレルギー総合ガイドライン2022年版」および「喘息予防・管理ガイドライン2021年版」から、既存治療によってもコントロールできない難治性喘息患者のうち、2型喘息に対して生物学的製剤が選択される一方で、難治性非2型喘息へは生物学的製剤は使用されないことが記載されている。このように2型あるいは非2型では比較対照技術が異なっている。</p> <p>よって、難治性喘息患者の分析対象集団について、既存治療でコントロールできない非2型喘息は、(b)非2型喘息(血中好酸球数$< 150/\mu\text{L}$かつIgE抗原感作陰性)とすることが適当である。</p>

比較対照技術名	<p>(a-1)既存の生物学的製剤(メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ)のうち最も安価なもの</p> <p>(a-2)オマリズマブ</p> <p>(b)標準療法*(評価対象技術: テゼペルマブ+標準療法)</p> <p>*標準療法は、吸入 β_2 刺激薬、吸入ステロイド薬等</p>
比較対照技術を選定した理由	<p>分析対象集団(a-1):</p> <p>「喘息予防・管理ガイドライン 2021 年版」および「喘息診療実践ガイドライン 2022 年版」によると、既存治療によってもコントロールできない 2 型喘息(血中好酸球数$\geq 150/\mu\text{L}$かつ IgE 抗原感作陰性)の治療では、オマリズマブを除く既存の生物学的製剤 3 剤(メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ)が使用可能であることが示されている。</p> <p>分析対象集団(a-2):</p> <p>「喘息予防・管理ガイドライン 2021 年版」および「喘息診療実践ガイドライン 2022 年版」によると、既存治療によってもコントロールできない 2 型喘息(IgE 抗原感作陽性)の治療では、血中好酸球数に応じて使用可能な生物学的製剤が異なるものの、これらの有効性の優劣は明らかでない。これは、臨床専門家への聴取によっても支持されている。このうち、オマリズマブは血中好酸球数によらず、2 型喘息(IgE 抗原感作陽性)に使用可能な生物学的製剤であり、NDB を用いた推計により最も安価であることから、オマリズマブを比較対照技術とすることが適当であると考えられる。</p> <p>なお、分析対象集団(a-2)については、詳細なデータは不明であるものの、NDB データを参照するとオマリズマブについても一定の使用実績はあるものと推測している。</p> <p>分析対象集団(b):</p> <p>「喘息予防・管理ガイドライン 2021 年版」および「アレルギー総合ガイドライン 2022 年版」から、既存治療によってもコントロールできない難治性の非 2 型喘息(血中好酸球数$< 150/\mu\text{L}$かつ IgE 抗原感作陰性)に対しては、生物学的製剤を除いた標準療法やマクロライド系抗菌薬等が治療選択肢となる。ただし、マクロライド系抗菌薬は</p>

	喘息に対して保険適用外であることから、標準療法を比較対照技術とすることが適切であると考えられる。
「公的医療の立場」 以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
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	<ul style="list-style-type: none"> ・ (a)2型喘息(血中好酸球数$\geq 150/\mu\text{L}$又はIgE 抗原感作陽性)の集団については以下の感度分析を実施する。 分析対象集団: (a-1)好酸球性喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5Ra 抗体が投与) (a-2)アトピー型喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5Ra 抗体以外の生物学的製剤が投与) 比較対照技術名: (a-1)ベンラリズマブ、(a-2)オマリズマブ ・ 2型喘息(血中好酸球数$\geq 1500/\mu\text{L}$かつ IgE 抗原感作陰性)の集団について既存の生物学的製剤(メポリズマブ、ベンラリズマブ)のうち最も安価なものを比較対照とした感度分析を、分析の実施可能性を含めて検討を行う。

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

諸外国の医療技術評価機関におけるテゼペルマブの評価結果を調査し、製造販売業者による報告と比較した。諸外国における評価の概要は表 1-1-1~1-1-5 に要約される。

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"> ・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: people have had 3 or more exacerbations in the previous year or are having maintenance oral corticosteroids * the company provides tezepelumab according to the commercial arrangement.)/その他 () ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/その他 () 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: 臨床的基準および Commercial arrangement)/その他 () ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス/ドラフト/その他 () <p>[2023年4月]</p>
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: adults and adolescents 12 years and older who either (i) experienced at least three exacerbations in the previous year and are not receiving maintenance treatment with oral corticosteroids or (ii) have blood eosinophils ≥ 150 cells/microlitre and are receiving maintenance treatment with oral corticosteroids)/その他() 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: 臨床的基準および PAS)/その他() <p>[2023年8月]</p>
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: Important ・ ASMR: IV 	<ul style="list-style-type: none"> ・ SMR: Important ・ ASMR: IV[2022年11月]~V[2023年6月、12

		<p>・ 効率性評価: あり(主な ICER の値:)/評価中/ 未実施</p>	<p>月]</p> <p>・ 効率性評価: あり(主な ICER の値:)/評価中/ 未実施</p> <p>[2022 年 11 月]、[2023 年 6 月、12 月、剤型変更に 対する評価]</p>
ドイツ	IQWiG	<p>・Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/<input type="checkbox"/>No additional benefit/その他()</p>	<p>既存治療でコントロールが不十分な 12-17 歳の重症喘 息患者</p> <p>・Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/<input type="checkbox"/>No additional benefit/その他()</p> <p>既存治療でコントロールが不十分な成人の重症喘息患者</p> <p>・Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/<input type="checkbox"/>No additional benefit/その他()</p> <p>[2023 年 2 月]</p>
カナダ	CADTH	<p>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: if prescribed by an allergist or respirologist with experience managing severe asthma and the cost of Tezspire is reduced. Tezspire should not be used in combination with other biologics)/その他()</p>	<p>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に: 臨床的条件と 価格の引き下げ)/その他()</p> <p>[2022 年 11 月]</p>
オーストラリア	PBAC	<p>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に:)/<input type="checkbox"/>その 他(なし)</p>	<p>・ 推奨/非推奨/条件つき推奨(具体的に:)/<input type="checkbox"/>その 他(なし)</p>

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/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明	あり/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明
	SMC	あり/ なし/ 評価中/不明	あり/ なし/ 評価中/不明
フランス	HAS	あり/ なし/ 評価中/不明	あり/ なし/ 評価中/不明
カナダ	CADTH	あり/ なし/ 評価中/不明	あり/ なし/ 評価中/不明
オーストラリア	PBAC	あり/ なし/ 評価中/不明	あり/ なし/ 評価中/不明

表 1-1-3 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	https://www.nice.org.uk/guidance/ta880	
評価対象技術	テゼペルマブ	左記に同じ
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>people have had 3 or more exacerbations in the previous year or people having maintenance oral corticosteroids</p> <p>* the company provides tezepelumab according to the commercial arrangement.</p>	<p>12 歳以上の重症喘息で、高用量吸入コルチコステロイドと他の維持療法を併用しても効果が不十分な場合、維持療法としてテゼペルマブを追加投与することが推奨される。以下の場合にのみ推奨される:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 過去 1 年間に 3 回以上の増悪があった場合。 ● 経口コルチコステロイドの維持療法を受けてい

		<p>る。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● テゼベルマブは、企業が商業的取り決めに従って提供する場合にのみ推奨される。 <p>重篤な喘息増悪の割合、または経口コルチコステロイドの維持用量が12ヵ月時点で少なくとも50%減少していない場合は、テゼベルマブを中止する。</p>
評価対象疾患	Severe asthma in people 12 years and over, when treatment with high-dose inhaled corticosteroids plus another maintenance treatment has not worked well enough	左記に同じ
使用方法(※)	The recommended dose is 210 mg of tezepelumab by subcutaneous injection every 4 weeks. Tezspire is intended for long-term treatment. A decision to continue the therapy should be made at least annually based on the patient's level of asthma control.	左記に同じ
比較対照	Standard care plus add-on biological treatments, and standard care alone	<ul style="list-style-type: none"> ● 生物学的製剤の適格例の場合：標準治療+生物学的製剤 ● 生物学的製剤の非適格例の場合：標準治療単独
主要な増分費用効果比の値	<ul style="list-style-type: none"> • For the subgroups eligible for biological treatments, the committee's preferred base-case incremental cost- 	左記に同じ

	<p>effectiveness ratios (ICERs) were all below £20,000 per quality-adjusted life year (QALY) gained.</p> <ul style="list-style-type: none"> • For the subgroup not eligible for biological treatments, the committee's preferred base-case ICER was at the higher range of what NICE usually considers a cost-effective use of NHS resources. But the committee noted that when the CPRD mortality rates were applied the ICER was below £20,000 per QALY gained. 	
--	--	--

表 1-1-4 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	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezepelumab-tezspire-full-smc2541/	
評価対象技術	テゼペルマブ	左記に同じ
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	- adults and adolescents 12 years and older who either (i) experienced at least three exacerbations in the previous year and are not receiving maintenance treatment with oral corticosteroids or (ii) have blood eosinophils ≥ 150 cells/microlitre and are receiving	12 歳以上の青年および成人のコントロール不良の重症喘息患者で、(i)過去 1 年間に少なくとも 3 回の増悪を経験し、経口コルチコステロイド薬による維持療法を受けていない、または(ii)血中好酸球 $\geq 150/\mu\text{L}$ で、経口コルチコステロイド薬による維持療法を受けている。

	maintenance treatment with oral corticosteroids	NHSScotland Patient Access Scheme(PAS)が承認され、推奨の根拠となった費用対効果評価の結果が保証されている場合、あるいは PAS/定価が同等かそれ以下である場合にのみ適用される。
評価対象疾患	Add-on maintenance treatment in adults and adolescents 12 years and older with severe asthma who are inadequately controlled despite high dose inhaled corticosteroids plus another medicinal product for maintenance treatment.	左記に同じ
使用方法(※)	administered subcutaneously at a dose of 210mg every 4 weeks as a long-term treatment with a recommended review at least annually to consider treatment continuation based on patient's asthma control.	左記に同じ
比較対照	CUA: Standard care (without biologics) for the biologic ineligible population. CMA: Benralizumab, mepolizumab and omalizumab as active comparators for the biologics eligible population	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	<ul style="list-style-type: none"> • The base case CUA in the non-biologic eligible population produced an ICER of £14,008 versus standard of care (SoC) at PAS price. • The base case CMA in the biologic eligible population 	左記に同じ

	resulted in cost savings against benralizumab mepolizumab and omalizumab at list prices.	
--	--	--

表 1-1-5 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	https://www.cadth.ca/tezepelumab	
評価対象技術	テゼペルマブ	左記に同じ
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	Tezspire should only be reimbursed if prescribed by an allergist or respirologist with experience managing severe asthma and the cost of Tezspire is reduced. Tezspire should not be used in combination with other biologics.	左記に同じ
評価対象疾患	Patients with severe asthma who are 12 years of age and older if their asthma is not controlled despite using a high dose of inhaled corticosteroids (ICSs) and at least 1 additional medication, and if they have experienced 2 or more asthma exacerbations (also called asthma attacks) that resulted in hospitalization or required treatment with systematic corticosteroids	左記に同じ

	for at least 3 days in the past year.	
使用方法(※)	The recommended dose is 210 mg of Tezspire by subcutaneous injection every 4 weeks (Q4W). A patient may self-inject Tezspire or the patient's caregiver may administer Tezspire after training in subcutaneous injection technique. Provide proper training to patients and/or caregivers on the preparation and administration of Tezspire prior to use according to the "INSTRUCTIONS FOR USE".	左記に同じ
比較対照	Standard of care	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) for tezepelumab was \$1,334,178 per quality-adjusted life-year (QALY) compared with standard of care (consisting of high-dose ICSs and a long-acting beta-2 agonist [LABA] alone, and OCSs for OCS-dependent patients).	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

諸外国の医療技術評価機関の評価報告について、公的分析におけるレビューの結果、製造販売業者による報告とおおむね同様であることが確認された。

1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関の報告において、公的分析の参考となりうる項目を下記に列挙した。

<NICE>[1]

- 製造販売業者はテゼペルマブの奏効の定義として、ベースラインからの増悪または経口コルチコステロイド投与量の減少を仮定したが、Appraisal committee(委員会)では奏効の閾値の妥当性についての議論があり、最終的に、以下の奏効の定義が採用された。
 - 経口コルチコステロイドの維持療法を受けていない患者: 増悪の50%減少
 - 経口コルチコステロイドの維持療法を受けている患者: 経口コルチコステロイド投与量の50%減量
- 追加的有用性は3つのランダム化比較試験(PATHWAY 試験、NAVIGATOR 試験、SOURCE 試験)をもとに評価が行われ、これらの試験集団のベースライン特性は群間でバランスが取れており、NHS内における重症喘息患者集団を反映していると考えられた。
- アウトカム指標として、年率換算喘息増悪率(AAER)、AAERに関連した入院または緊急外来受診、EQ-5D-5Lで測定されたQOLなどが参照され、テゼペルマブがプラセボに対する追加的有用性を有することが結論付けられた。
- サブグループ解析の結果、AAER または経口コルチコステロイドの投与量の減少において、プラセボに対するテゼペルマブの追加的有用性がおおむね示されたと結論付けられた。
- 既存の生物学的製剤との直接比較のエビデンスが利用できないため、NICEが推奨するサブグループにおけるテゼペルマブの追加的有用性を評価するためのネットワークメタアナリシス(NMA)が実施された。
- 外部評価グループ(EAG)は、異なる集団に基づくNMAの結果が、経済評価モデルの中で混合されている点を指摘した。また、サブグループを定義するバイオマーカーのすべてが、NMAに含まれる試験で一貫して利用可能であったわけではない点も指摘した。この不確実性が結果に与える影響は不明である点が懸念された。

- 委員会は、テゼペルマブが他の生物学的製剤と比較して、評価対象集団における AAER および経口コルチコステロイド投与量の減少に有効であることを示した製造販売業者の NMA の結果に注目した。さらに、ITT 集団における AAER 関連入院の減少において、テゼペルマブは他の生物学的製剤よりも有効である傾向が認められた。しかしながら、報告された RR の 95%信頼区間はほとんどが 1.0 を被覆しており、比較した治療間で効果に差がない可能性があることを意味している。
- NMA の結果の不確実性の問題を踏まえ、製造販売業者より追加的な解析結果が提出されたが、エビデンスが不足しており、サブグループのデータについて試験間で正確なマッチングを行うことが不可能であることが確認された。委員会は、テゼペルマブは既存の生物学的製剤と比較して同等の臨床効果を有する可能性が高いが、不確実性が高いと結論付けた。
- 費用効果分析において、喘息の増悪の有無、コントロールの有無、死亡を考慮した 5 状態のマルコフモデルが用いられた。コントロールの有無については ACQ-6 のスコアが 1.5 以上であることをコントロールされていない状態と定義した。EAG は本設定では部分的なコントロールの状態が考慮されないことを懸念したが、委員会は企業設定が妥当であると結論付けた。
- 製造販売業者は 52 週時点において治療が奏効した患者について、生物学的製剤の投与を中止し、これらについて異なる遷移確率を用いた推計を行った。EAG は治療効果の過大評価の可能性を懸念した一方、データの利用可能性の問題から、52 週前後の遷移確率は等しいと仮定することが保守的であると主張した。これに対して、委員会は企業のアプローチは受け入れ可能と判断した。
- 死亡率の設定は費用対効果評価における重要な論点であることが確認された。議論の結果、委員会は意思決定において、企業のベースケースの設定とリアルワールドデータ (Clinical Practice Research Datalink(CPRD)の電子カルテ情報)に基づく設定の双方を検討することとした。
- 製造販売業者はモデルにおいて治療による便益が十分に反映されていないことを根拠に、モデル内の健康状態とは関係無く生物学的製剤を受けている患者に対して効用値の増分を仮定した。製造販売業者はテゼペルマブの臨床試験で取得した EQ-5D-5L データの回帰分析の結果、統計学的な有意性を示したことを説明した。委員会は、ベンラリズマブとオマリズマブの技術評価の事例を踏まえて、これを受け入れる姿勢を示した。これに対して EAG は生物学的製剤の有効性はモデル化された健康状態にて反映すべきであると主張し、喘息のコントロールと増悪の回避に重ねて効用値の増分を仮定することは適切ではないと反論した。また、ベンラリズマブとオマリズマブの技術評価では、生物学的製剤に関連する効用値がモデルの健康状態に関連付けられていることに言及した。その後、製造販売業者の回帰分析に誤りがあることが発覚し、再度解析し

た結果、生物学的製剤による効用値の増分に関する統計学的な有意差を認めなかったため、同社はこの設定を削除し、委員会はこれを受け入れた。

- 費用対効果評価では、生物学的製剤が適応となる患者については、メポリズマブ、ベンラリズマブ、オマリズマブ、レスリズマブ、デュピルマブが関連する比較対照技術となった。生物学的製剤が適さない患者については、標準治療との比較が行われた。
- 費用対効果評価の推定において、以下の設定の更新が行われた。
 - 経口コルチコステロイドの維持療法を受けていない患者の奏効の定義：増悪の50%減少とする。
 - 経口コルチコステロイドの維持療法を受けている患者の奏効の定義：経口コルチコステロイド投与量の50%減少とする。
 - レスリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブとの比較では、ベースラインの血中好酸球数が300/ μ L以上のサブグループのNMAを使用し、デュピルマブとの比較では、ベースラインの血中好酸球数が150/ μ L以上のEAGが推奨するサブグループのNMAを使用する。
 - 死亡率に関して、製造販売業者のベースケースに加えて、生物学的製剤非適格例についてのみ更新された設定値を用いたシナリオを検討する。
 - 生物学的製剤の効用値増加の設定を更新する。
- 生物学的製剤が適応となる患者ではICERは $\text{€}20,000/\text{QALY}$ 以下であった。NMAのデータに不確実性はあるが、ICERの許容ラインを超える可能性は低いと判断された。委員会は、テゼペルマブは生物学的治療であるメポリズマブ、ベンラリズマブ、レスリズマブ、デュピルマブ、オマリズマブと比較して費用対効果が高いと結論付けた。
- 生物学的製剤が適さない患者では、ICERは許容範囲内の高い値に推計された。委員会は当該患者集団の治療ではアンメットニーズが高いこと、捉えられていない臨床上の便益がある可能性を考慮した。さらに、死亡率の設定をCPRDデータに基づく死亡率に変更した場合、ICERは $\text{€}20,000/\text{QALY}$ を下回ることが確認された。上記より、委員会は、テゼペルマブは生物学的治療の適応とならない患者において、標準治療と比較して費用対効果が高いと結論付けた。

<SMC>[2]

- 重症喘息においてテゼペルマブと他の生物学的製剤を比較した直接的なエビデンスは存在しない。このため製造販売業者は、テゼペルマブとベンラリズマブ、メポリズマブおよびオマリズマブとを比較したNMAの結果を提示した。なお、デュピルマブとの間接比較の結果は示されなかった。この結果に基づき、テゼペルマブは少なくともベンラリズマブ、メポリズマブおよびオマリズマブと同等の有効性があるとの主張がなされた。

- 間接比較の解釈においては、SMC の分析枠組みに沿った最も関連性の高いサブグループでのデータが限られることやサブグループの結果が利用可能な場合に、一般化可能性の検討に必要な背景因子のデータが限られることなど、多くの限界が存在した。
- 間接比較における共通の対照群(プラセボ、最適化された喘息治療、最良のベストサポーターティブケア)の結果は研究間で差があり、これは試験対象集団間の違いを示唆している。NMA に含まれた試験対象集団は、適応のある集団や SMC の分析枠組みにおける対象集団よりも広範であった。
- 上記の不確実性はあるものの、テゼペルマブは重症喘息において他の生物学的製剤と同程度の有効性を有すると結論付けることは妥当と判断された。
- 経済評価における主要論点は、ベンラリズマブ、メポリズマブ、オマリズマブに対する直接比較のエビデンスがないことである。間接比較は実施されているが、不確実性が高いと考えられた。
- SMC で推奨されていない比較対照技術(デュピルマブ、レスリズマブ)を間接比較のネットワークに含めることは、エビデンスに基づく観点からは適切であるが、イベントの発生率の推定等に影響を与える可能性があり、経済評価のモデルのパラメータ設定や費用対効果の推計結果に影響を与える可能性がある。
- NMA の結果、テゼペルマブは生物学的製剤と同等の有効性をもつことが示唆されたため、同社は CMA を実施した。しかし、比較対照技術の臨床試験の対象集団が、分析枠組の対象集団に一般化できるか否かには解決できない不確実性がある。
- 経済評価モデルにおいて、喘息の健康状態を規定するカットオフ値として ACQ-6 スコア 1.5 を用いたことは、バイアスの原因となる可能性がある。喘息が良好にコントロールされている場合とそうでない場合との区別に、その他のカットオフ値を用いることもできるだろう。例えば、NAVIGATOR 試験では、ACQ-6 スコアが 0.75 以上 1.5 未満を「部分的にコントロールされている」喘息と定義したが、提出されたモデルではこれらの患者は「コントロールされている」と定義されている。従って、経済評価モデルでは喘息が「良好にコントロールされている」と分類される患者数を過大評価し、テゼペルマブの治療効果を過大評価した可能性がある。

<HAS>[3]

- 2 つの RCT(PATHWAY 試験, NAVIGATOR 試験)において、52 週時点の喘息増悪率において、テゼペルマブのプラセボに対する優越性が示されたこと、安全性の観点から許容可能であること、12 歳以上のコントロール不能な重症喘息患者における医療上の必要性を部分的に満たしていることが評価された。
- 一方で、コルチコステロイドの減量を主要評価項目とした SOURCE 試験において、プラセボとの間に差が認められなかったこと、テゼペルマブによる治療を受けた患者に

おける喘息の進行に関する 2 年を超えるデータがないこと、喘息のコントロール (FEV₁) および QOL (ACQ, AQLQ(S)+12, ASD) において臨床的に有意な差は認められないことから、ASMR は Minor と判断された。

- また、NAVIGATOR 試験および SOURCE 試験を終了した患者を対象とした追跡試験において、因果関係は証明されていないが、プラセボ群(n=2)と比べてテゼペルマブ群(n=18)において多くの重篤な心臓関連の有害事象が報告された。

<IQWiG> [4]

- 高用量 ICS と維持療法に使用される薬剤を併用してもコントロールが不十分な重症喘息に対するテゼスピアの追加的有用性の評価にあたり、分析対象集団は 12~17 歳の患者と成人の患者の 2 つに分割された。これは適切な比較対照技術の 1 つであるベンラリズマブの適応が成人に限られているためであった。
- 製造販売業者は、上記の 2 集団を一体のものと考え、NAVIGATOR 試験と PATHWAY 試験、これら 2 つの追跡試験である DESTINATION 試験のデータを提出した。また、プラセボ群をアンカーとしたデュピルマブとの間接比較のデータを併せて提出した。
- 追加的有用性の評価の結果、NAVIGATOR 試験、PATHWAY 試験、DESTINATION 試験、間接比較における対象患者は G-BA で規定される患者ごとの治療強化の選択肢が実施されていないことから、適切なデータが得られていないと判断された。

<CADTH> [5]

- SOURCE 試験では多重性を考慮するために、階層的な検定手順が採用されたが、早期の仮説検定で破綻したため、重要な副次的アウトカムの P 値はいずれも示唆的なものに留まり、結論を導くためのものではない。
- 試験中の脱落数は少ないものの、ACQ-6、AQLQ(S)12+、EQ-5D-5L のような患者報告アウトカムにおいて多くの欠損値が認められ、この理由は不明であった。
- SOURCE 試験では、ベースライン時点で過去 1 年間に 2 回以上の喘息増悪があった患者は、プラセボ群に比べてテゼペルマブ群の方が少なかった。このため、プラセボ群の患者の方が喘息の増悪を経験する患者が多くなり、テゼペルマブ群に有利な結果が観察された可能性がある。
- NAVIGATOR 試験の外的妥当性に関して、臨床専門家は対象集団の 25%が中用量の ICS を使用していた点に着目した。これらは重症の喘息患者に該当せず、治療が不十分である可能性が示唆された。また、臨床専門家は、高用量の ICS を試すまでは、生物学的製剤の投与を開始しない点に言及した。

- 他の生物学的製剤に対するテゼペルマブ追加的有用性を評価するために利用できる情報は間接比較のみであったが、使用された臨床試験のいずれにおいても実薬対照、特に他の生物学的製剤がないことは限界である。
- 製造販売業者が提出した間接比較の結果は、以下の方法論上の課題があるため不確実であり、他の生物学的製剤に対するテゼペルマブの追加的有用性について、確定的な結論は得られない。
 - 間接比較に使用された臨床試験間の異質性
 - MAIC/STCにおける調整後の有効サンプルサイズの顕著な減少
 - コントロールされていない重症喘息患者におけるサブグループ解析がないこと
- DESTINATION 試験では、プラセボと比較したテゼペルマブの長期的な有効性に関する追加データが得られた。データベースがロックされる前に、ベンダーが個々の検査結果を治験責任医師ポータルに誤って公開したため、データを閲覧した治験責任医師の盲検化が解除された可能性がある。
- SOURCE 試験から DESTINATION 試験に登録された患者では、治療群間にいくつかの不均衡がみられた。第一に、プラセボ+プラセボ群では治療プロトコルを完了した患者が少なかった。第二に、プラセボ+プラセボ群では、ベースライン時に追加のコントローラ一薬の使用を報告した患者の割合が多かった。バイアスの方向性は不明であるが、2つの治療群間の脱落率の差が、テゼペルマブ+テゼペルマブ群に有利なバイアスをもたらした可能性がある。同様に、バイアスの方向性は不明であるが、コントローラ一薬の使用量の差が疾患の重症度の代用となり、テゼペルマブ+テゼペルマブ群に有利なバイアスが生じた可能性がある。
- 全体として、DESTINATION 試験の集団は、親試験である NAVIGATOR 試験および SOURCE 試験に由来するコントロール不能の重症喘息患者および経口コルチコステロイド依存性の重症喘息患者の集団を代表していた。よって、親試験における一般化可能性の限界が DESTINATION 試験にも関連することが予想された。
- 製造販売業者が提出した経済評価モデルでは、喘息のコントロールの有無の状態は ACQ-6 スコアの 1.5 をカットオフとして定義されたが、ACQ-6 スコアのわずかな変化(例: 1.50 から 1.49 へ改善)で喘息がコントロールされた状態に分類され、同状態の効用値が算定されることになる。また、当該モデルでは喘息のコントロールが重症喘息の Disutility に影響すると仮定している。臨床専門家は上記の設定は臨床的に妥当ではないと評価した。
- モデルにおいて重症喘息の増悪による死亡率の上昇を仮定すると、テゼペルマブの生存年数における便益が生じることになるが、テゼペルマブが致死的な喘息の増悪のリスクを低下させるエビデンスはない。また、増悪による死亡率が過大評価されていることが指摘された。

- テゼペルマブ群において治療特異的な効用値の増加が考慮されたが、テゼペルマブ群で重度の増悪を経験している患者の効用値が、喘息がコントロールされているテゼペルマブの投与を受けない患者の効用値よりも高くなると仮定されている。臨床専門家は上記の設定は臨床的に妥当ではないと評価した。
- モデル内の治療奏効の評価の仮定は、臨床現場における喘息管理を反映していないことが指摘された。製造販売業者は、26 週後に治療効果を評価すると仮定し、ベースラインからの増悪率または経口コルチコステロイド使用率の減少を奏効と定義した。非奏効者はテゼペルマブを中止し、基礎治療のみを受けると仮定した。臨床専門家によると、初期の治療効果は ACQ スコアと肺機能(FEV₁)の変化に基づいて評価される。
- 当該モデルは、臨床試験で観察された増悪率や入院率を正確に予測するものではなかった。検証のために NAVIGATOR 試験のデータのみを入力したモデルの提供が依頼されたが、製造販売業者はこれを拒否した。このため、CADTH によるモデルの検証は制限されている。
- テゼペルマブによる治療効果の持続期間に関するエビデンスは限られている。製造販売業者は、52 週間の試験で観察された喘息増悪に対するテゼペルマブの臨床効果は約 50 年間維持されると仮定した。
- 重症喘息に対する他の生物学的製剤と比較したテゼペルマブの臨床的有効性は極めて不確実である。テゼペルマブと他の生物学的製剤を比較した直接比較のエビデンスはなく、製造販売業者の間接比較の結果には大きな不確実性がある。
- CADTH の再分析では、テゼペルマブによる死亡リスク低下の便益はないと仮定し、健康状態のみに関連する効用値を使用し、26 週目の治療反応に関する評価の設定を削除した。CADTH は、他の生物学的製剤との直接比較のデータの欠如と、遷移確率の算出方法に関する透明性への懸念に対処できなかった。
- CADTH による再分析の結果、テゼペルマブの ICER は CAD 1,334,178/QALY であり、CAD 50,000/QALY の閾値を用いた場合、テゼペルマブの ICER がこれを満たす確率は 0%であった。
- テゼペルマブの ICER がこの閾値を満たすためには、約 95%の価格引き下げが必要である。カナダで入手可能な他の生物学的製剤に対するテゼペルマブの費用対効果は決定できなかった。

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

既存治療によってもコントロールできない難治性喘息患者におけるテゼペルマブの追加的有用性を検討するために、既報のシステマティックレビュー(SR)およびランダム化比較試験(RCT)を対象とした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

公的分析が設定したリサーチクエスチョンを、表 2-1-1 に示す。

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	12 歳以上のコントロール不良の重症の喘息患者
介入	テゼペルマブ
比較対照	オマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ
アウトカム	有効性(増悪率の低下など)、安全性
研究デザイン	SR/RCT
文献検索期間	2023 年 8 月 20 日まで

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

SR の主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	<ul style="list-style-type: none"> ● コントロール不良の重症の喘息患者 ● 12 歳以上 ● 分析枠組みに関連した集団のデータを含まない 	<ul style="list-style-type: none"> ● 重症度が軽度のみ ● 喘息以外の疾患を含む患者(喘息患者のみの集団ではない) ● 対象集団を小児や高齢者など特定の年齢層に限定したもの ● 分析枠組みに関連した集団のデータを含まない
介入	テゼペルマブ	-
比較対照	オマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ	レスリズマブなど分析の枠組みにない薬剤
アウトカム	有効性(喘息の増悪)、安全性	-
研究デザイン	SR/RCT	左記以外の研究デザイン
文献の種類	原著論文	学会抄録や試験登録情報など、左記以外の報告様式
言語	英語または日本語	左記以外の言語

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 Database of Systematic Reviews (CDSR)[SR 対象の SR のみ]、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)[RCT 対象の SR のみ]、医中誌 web を用いた。

2.1.5 使用した検索式

SR の検索式を以下の表 2-1-5-1~2-1-5-4 に示す。

表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
1	Asthma[MH] OR asthma[TIAB] OR bronchial[TW]	272,666
2	tezepelumab[NM] OR tezepelumab[TIAB] OR tezspire[TIAB] OR "amg 157"[TIAB] OR "amg157"[TIAB] OR "medi 19929"[TIAB] OR "medi9929"[TIAB]	164

3	Omalizumab[MH] OR omalizumab[TIAB]	3,647
4	mepolizumab[NM] OR mepolizumab[TIAB]	1,390
5	benralizumab[NM] OR benralizumab[TIAB]	759
6	dupilumab[NM] OR dupilumab[TIAB]	2,482
7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	7,087
8	#1 AND #7	3,220
9	#8 AND (systematic[SB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "meta analysis"[TW])	149

最終検索日 2023 年 8 月 20 日

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
s1	EMB.EXACT.EXPLODE("asthma") OR ab(asthma OR bronch*) OR ti(asthma OR bronch*)	664,240
s2	EMB.EXACT("tezepelumab") OR ab("tezepelumab" OR "amg 157" OR "amg157" OR "medi 9929" OR "medi9929" OR "tezspire") OR ti("tezepelumab" OR "amg 157" OR "amg157" OR "medi 9929" OR "medi9929" OR "tezspire")	687
s3	EMB.EXACT.EXPLODE("omalizumab") OR ab(omalizumab) OR ti(omalizumab)	11,732
s4	EMB.EXACT("mepolizumab") OR ab(mepolizumab) OR ti(mepolizumab)	4,929
s5	EMB.EXACT("benralizumab") OR ab(benralizumab) OR ti(benralizumab)	2,518
s6	EMB.EXACT("dupilumab") OR ab(dupilumab) OR ti(dupilumab)	6,302
s7	S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2	19,863
s8	S7 AND S1	11,351
s9	(EMB.EXACT("systematic review") OR ti("systematic near/1 review") OR ab("systematic near/1 review") OR EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis") OR ab("meta analysis") OR ti("meta analysis"))	624,439
s10	S9 AND S8	574
s11	S10 not (rtype.exact("Conference Abstract" OR	379

	"Conference Review" OR "Letter" OR "Note" OR "Editorial" OR "Chapter" OR "Conference Paper" OR "Erratum"))	
--	---	--

最終検索日 2023 年 8 月 20 日

表 2-1-5-3 CDSR に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	15,019
#2	(asthma):ti,ab,kw OR (bronch*):ti,ab,kw	57,355
#3	#1 OR #2	57,360
#4	(tezepelumab):ti,ab,kw OR (tezspire):ti,ab,kw OR ("amg157" OR "amg-157"):ti,ab,kw OR ("medi9929" OR "medi-9929"):ti,ab,kw	179
#5	MeSH descriptor: [Omalizumab] explode all trees	352
#6	(omalizumab):ti,ab,kw	1,058
#7	#5 OR #6	1,058
#8	(mepolizumab):ti,ab,kw	415
#9	(benralizumab):ti,ab,kw	272
#10	(dupilumab):ti,ab,kw	982
#11	#4 OR #7 OR #5 OR #8 OR #9 OR #10	2,788
#12	#3 AND #11	1,610
	in CDSR	7

最終検索日 2023 年 8 月 20 日

表 2-1-5-4 医中誌 web に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	喘息/TH or 喘息/TA or asthma*/TA or bronch*/TA or ぜん そく/TA or ぜん息/TA	94,058
#2	Tezepelumab/TH or tezepelumab/TA or amg-157/TA or amg157/TA or medi-19929/TA or medi19929/TA or medi- 9929/TA or medi9929/TA or tezspire/TA or テゼスパイア /TA or テゼペルマブ/TA	65
#3	Omalizumab/TH or omalizumab/TA or オマリズマブ/TA	1,894
#4	Mepolizumab/TH or mepolizumab/TA or メポリズマブ/TA	1,001
#5	Benralizumab/TH or benralizumab/TA or ベンラリズマブ	500

	/TA	
#6	Dupilumab/TH or dupilumab/TA or デュピルマブ/TA	1,434
#7	#2 or #3 or #4 or #5 or #6	3,924
#8	#1 and #7	1,940
#9	(#8) and ((PT=症例報告・事例除く) AND (PT=会議録除く))	809
#10	((システマティック/TA or 系統的/TA) and (レビュー/TA or レビュー/TA)) or (systematic/TA and review/TA) or RD=メタアナリシス or メタアナリシス/AL or メタ・アナリシス/AL or meta-analysis/AL or "meta analysis"/TA	12,837
#11	#9 and #10	12

最終検索日 2023 年 8 月 20 日

RCT の検索式を以下の表 2-1-5-5~2-1-5-8 に示す。

表 2-1-5-5 PubMed に対して用いた検索式

1	Asthma[MH] OR asthma[TIAB] OR bronchial[TW]	272,666
2	tezepelumab[NM] OR tezepelumab[TIAB] OR tezspire[TIAB] OR "amg 157"[TIAB] OR "amg157"[TIAB] OR "medi 19929"[TIAB] OR "medi9929"[TIAB]	164
3	Omalizumab[MH] OR omalizumab[TIAB]	3,647
4	mepolizumab[NM] OR mepolizumab[TIAB]	1,390
5	benralizumab[NM] OR benralizumab[TIAB]	759
6	dupilumab[NM] OR dupilumab[TIAB]	2,482
7	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	7,087
8	#1 AND #7	3,220
9	#8 AND ("Randomized Controlled trial"[PT] OR "random*"[TW] OR "placebo"[TW])	679

最終検索日 2023 年 8 月 20 日

表 2-1-5-6 Embase に対して用いた検索式

s1	EMB.EXACT.EXPLODE("asthma") OR ab(asthma OR bronch*) OR ti(asthma OR bronch*)	664,240
----	---	---------

s2	EMB.EXACT("tezepelumab") OR ab("tezepelumab" OR "amg 157" OR "amg157" OR "medi 9929" OR "medi9929" OR "tezspire") OR ti("tezepelumab" OR "amg 157" OR "amg157" OR "medi 9929" OR "medi9929" OR "tezspire")	687
s3	EMB.EXACT.EXPLODE("omalizumab") OR ab(omalizumab) OR ti(omalizumab)	11,732
s4	EMB.EXACT("mepolizumab") OR ab(mepolizumab) OR ti(mepolizumab)	4,929
s5	EMB.EXACT("benralizumab") OR ab(benralizumab) OR ti(benralizumab)	2,518
s6	EMB.EXACT("dupilumab") OR ab(dupilumab) OR ti(dupilumab)	6,302
s7	S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2	19,863
s8	S7 AND S1	11,351
s9	EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR ab(random*) OR ab(placebo) OR ti(random*) OR ti(placebo)	2,200,528
s10	S9 AND S8	1,861
s11	S10 not (rtype.exact("Conference Abstract" OR "Conference Review" OR "Letter" OR "Note" OR "Editorial" OR "Chapter" OR "Conference Paper" OR "Erratum"))	612

最終検索日 2023 年 8 月 20 日

表 2-1-5-7 CENTRAL に対して用いた検索式

#1	MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees	15,019
#2	(asthma):ti,ab,kw OR (bronch*):ti,ab,kw	57,355
#3	#1 OR #2	57,360
#4	(tezepelumab):ti,ab,kw OR (tezspire):ti,ab,kw OR ("amg157" OR "amg-157"):ti,ab,kw OR ("medi9929" OR "medi-9929"):ti,ab,kw	179
#5	MeSH descriptor: [Omalizumab] explode all trees	352
#6	(omalizumab):ti,ab,kw	1,058

#7	#5 OR #6	1,058
#8	(mepolizumab): ti,ab,kw	415
#9	(benralizumab): ti,ab,kw	272
#10	(dupilumab): ti,ab,kw	982
#11	#4 OR #7 OR #5 OR #8 OR #9 OR #10	2,788
#12	#3 AND #11	1,610
	in CENTRAL	1,601

最終検索日 2023 年 8 月 20 日

表 2-1-5-8 医中誌 web に対して用いた検索式

#1	喘息/TH or 喘息/TA or asthma*/TA or bronch*/TA or ぜんそく/TA or ぜん息/TA	94,058
#2	Tezepelumab/TH or tezepelumab/TA or amg-157/TA or amg157/TA or medi-19929/TA or medi19929/TA or medi-9929/TA or medi9929/TA or tezspire/TA or テゼスパイア/TA or テゼベルマブ/TA	65
#3	Omalizumab/TH or omalizumab/TA or オマリズマブ/TA	1,894
#4	Mepolizumab/TH or mepolizumab/TA or メポリズマブ/TA	1,001
#5	Benralizumab/TH or benralizumab/TA or ベンラリズマブ/TA	500
#6	Dupilumab/TH or dupilumab/TA or デュピルマブ/TA	1,434
#7	#2 or #3 or #4 or #5 or #6	3,924
#8	#1 and #7	1,940
#9	(#8) and ((PT=症例報告・事例除く) AND (PT=会議録除く))	809
#10	RD=ランダム化比較試験, 準ランダム化比較試験 or ランダム/TA or random*/TA or placebo/TA or プラセボ/TA	41,928
#11	#9 and #10	10

最終検索日 2023 年 8 月 20 日

2.1.6 検索結果

SR 対象の SR の結果、コントロール不良の重症の喘息患者を対象とした SR の原著論文は 19 件特定された。このうちテゼペルマブの相対的効果を評価した論文は 5 件が特定された(図 2-1-6-1)。特定された論文リストは別添に示す。

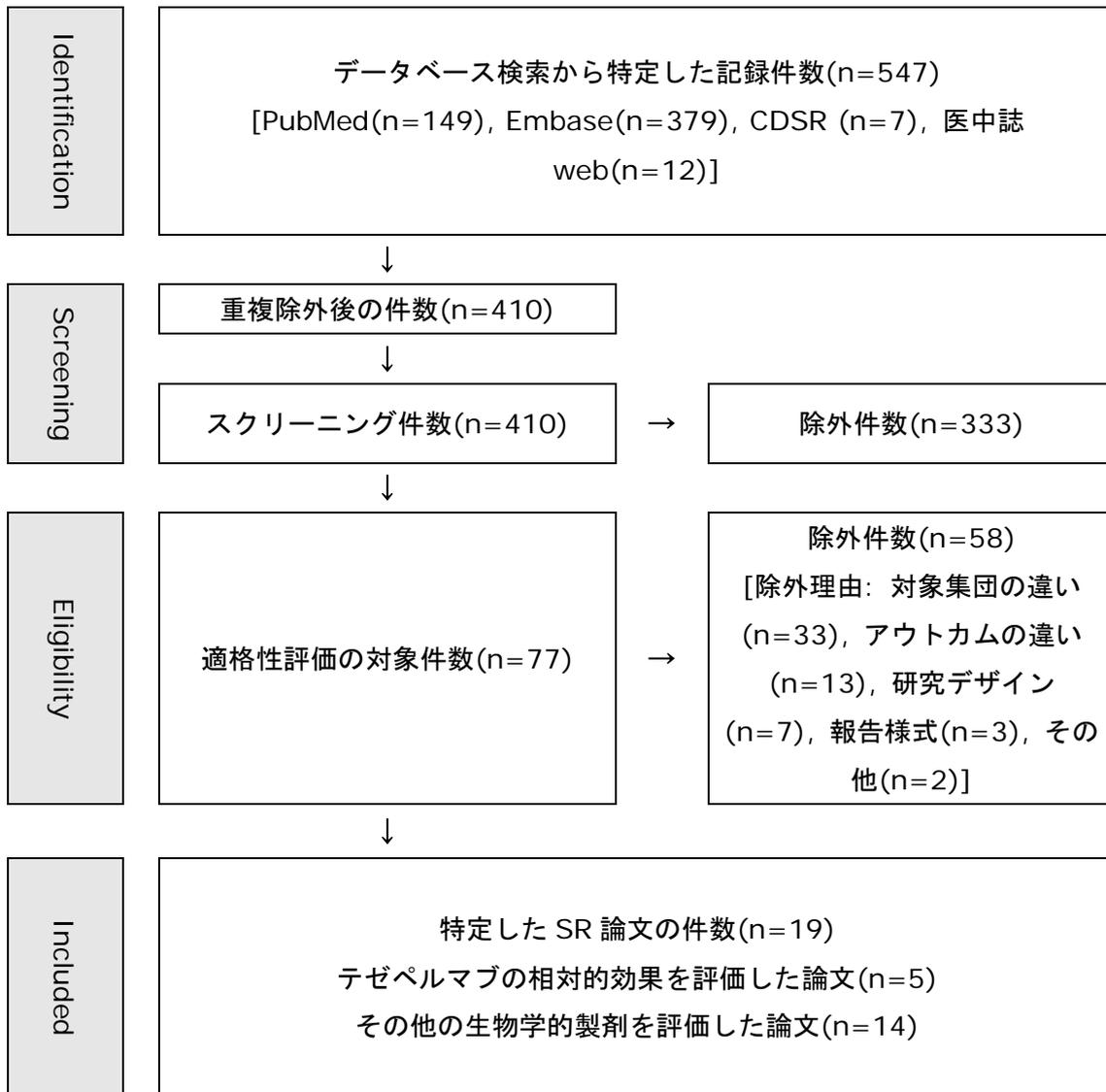


図 2-1-6-1 フローチャート(SR 対象の SR)

RCT 対象の SR の結果、各分析枠組みにおける追加的有用性の評価に利用可能と考えられる RCT の原著論文は 29 件、特定された。このうちテゼペルマブの RCT の論文は 7 件が特定された(図 2-1-6-2)。特定された論文リストは別添に示す。

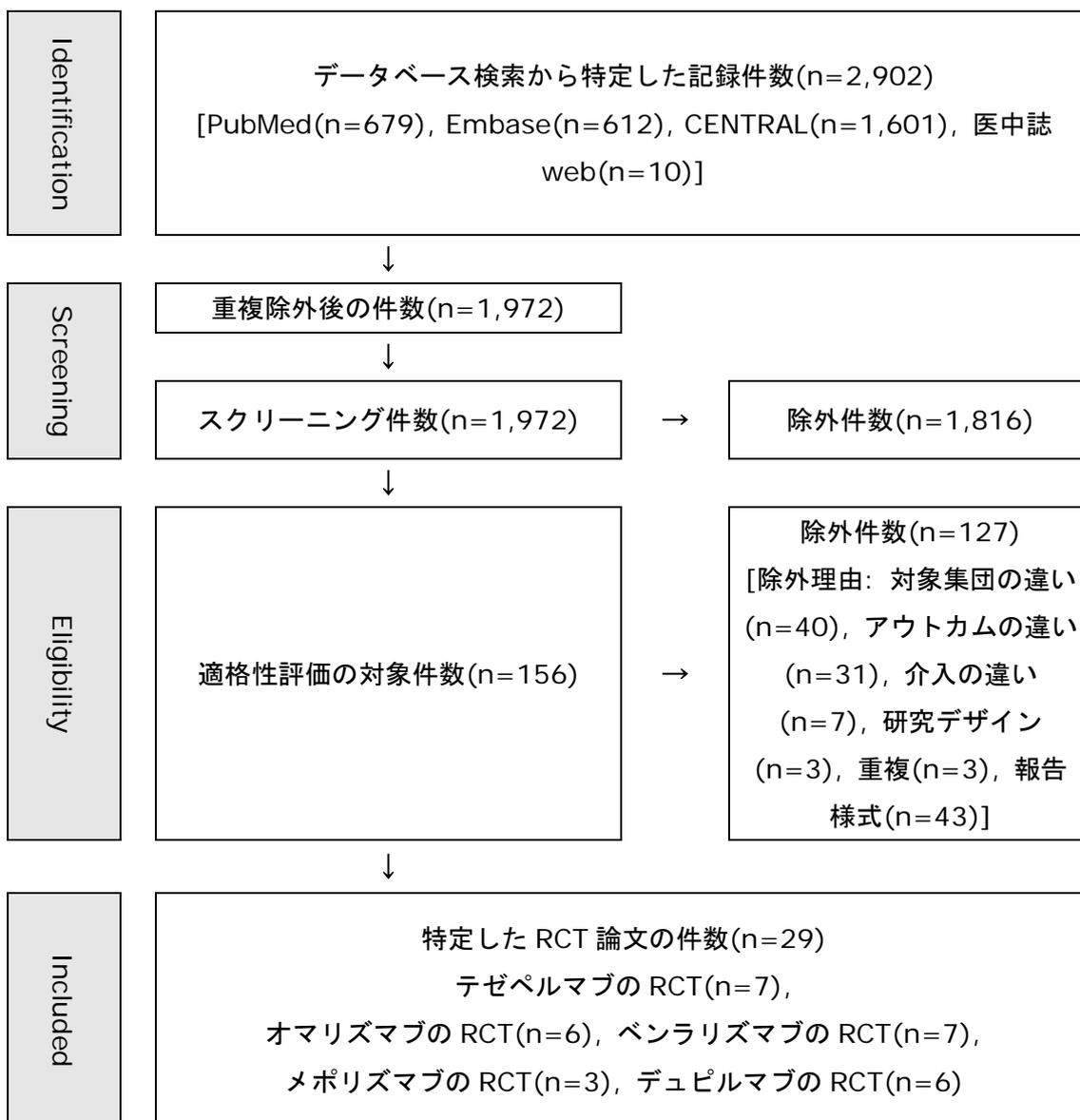


図 2-1-6-2 フローチャート(RCT 対象の SR)

2.1.7 臨床試験の概要

SR で特定された臨床試験のうち、テゼペルマブに関する主要なエビデンスである NAVIGATOR 試験[6]、PATHWAY 試験[7]、SOURCE 試験[8]について、試験概要を表 2-

1-7-1~2-1-7-3 に要約する。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	NAVIGATOR[6]
書誌情報	Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist Å, Bowen K, Kaur P, Almqvist G, Ponnarambil S, Colice G. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2021 May 13;384(19):1800-1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975. PMID: 33979488.
臨床試験登録情報	NCT03347279
試験を実施した場所	18 か国(アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ブラジル、カナダ、フランス、ドイツ、イスラエル、日本、大韓民国、ロシア連邦、サウジアラビア、南アフリカ、台湾、ウクライナ、英国、米国、ベトナム)
試験の登録期間	2017 年 11 月~2020 年 9 月
対象集団	重症でコントロール不良の成人および青年喘息患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 年齢が 12~80 歳である。 ● 少なくとも 12 ヶ月間、医師により喘息と診断されたことが証明されている。 ● 少なくとも 12 ヶ月間、中用量または高用量の ICS による喘息コントローラ一薬を医師から処方されている。 ● 中用量または高用量の ICS による治療を少なくとも 3 ヶ月間受けている。 ● 標準的な治療に従って少なくとも 1 種類の喘息コントローラ一薬の追加投与が必要であり、少なくとも 3 ヶ月間の記録が必要である。 ● 朝の気管支拡張薬使用前 FEV₁ が正常予測値の 80%未満 (12~17 歳の被験者は 90%未満)。 ● 以下のいずれかによって示される喘息の根拠: 過去 12 ヶ月間に FEV₁ が改善率 12%以上かつ改善量 200 mL 以上であったこと(気道可逆性あり)、または、スクリーニング中に気管支拡張薬使用後 FEV₁ が改善率 12%以上

	<p>かつ改善量 200 mL 以上であったこと(気道可逆性あり)。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 12 ヶ月以内に少なくとも 2 回の喘息増悪歴がある。 ● スクリーニング時およびランダム化当日の ACQ-6 スコアが 1.5 以上である。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 喘息以外の肺疾患 ● がんの既往歴 ● 臨床的に重大な感染症の既往歴 ● 喫煙者または喫煙歴が 10 pack-years 以上の被験者、および電子タバコを含む VAPE 製品を使用している被験者 ● 12 ヶ月以内の慢性的なアルコールまたは薬物乱用の既往歴 ● B 型肝炎、C 型肝炎または HIV ● 妊娠中または授乳中 ● 生物学的製剤による治療後にアナフィラキシーの既往歴がある。 ● 本試験または過去のテゼペルマブの試験の被験者
介入方法の詳細	テゼペルマブ 210 mg を 4 週間ごとに 52 週間皮下投与
比較対照の詳細	プラセボを 4 週間ごとに 52 週間皮下投与
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、並行群間第 3 相試験
盲検化法	二重盲検、プラセボ対照
主要評価項目	全集団における 52 週間の治療期間中の AAER(喘息増悪の年率[患者 1 人年あたりのイベント件数])
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 気管支拡張薬使用前 FEV₁ のベースラインからの変化 ● ACQ-6 スコア ● 12 歳以上の患者を対象とした喘息 QOL 質問票 (AQLQ[S]+12) ● ASD スコア <p>など</p>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> ● テゼペルマブ群の AAER は 0.93 (95% CI: 0.80~1.07) であったのに対し、プラセボ群では 2.10 (95% CI: 1.84~2.39) であった (rate ratio=0.44 [95% CI: 0.37~0.53; P<0.001])。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 血中好酸球数<300/μL の集団では、AAER はテゼペルマブ群では 1.02(95% CI: 0.84~1.23)、プラセボ群では 1.73(95% CI: 1.46~2.05) であった (rate ratio=0.59[95% CI: 0.46~0.75; P<0.001])。
安全性	<ul style="list-style-type: none"> ● テゼペルマブ群で 77.1%、プラセボ群で 80.8%の患者が有害事象を報告し、それぞれ 9.8%と 13.7%が重篤な有害事象を報告した。 ● 最も一般的な有害事象は鼻咽頭炎、上気道感染、頭痛、喘息(これはテゼペルマブ群よりもプラセボ群でより頻繁に認められた)であった。
日本人集団における有効性 [9]	日本で募集された 97 例の患者がランダム化された(テゼペルマブ群、n=58; プラセボ群、n=39)。52 週間の AAER は、テゼペルマブ群で 1.54(95% CI: 0.90~2.64)であったのに対し、プラセボ群では 3.12(95% CI: 1.82~5.35)であった (rate ratio=0.49[95% CI: 0.25~0.99]; 51%減少)。
日本人集団における安全性 [9]	有害事象の頻度は治療群間で同程度であった(テゼペルマブ群: 86.2%、プラセボ群: 87.2%)。

表 2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	PATHWAY[7]
書誌情報	Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. N Engl J Med. 2017 Sep 7;377(10):936-946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064. PMID: 28877011.
臨床試験登録情報	NCT02054130
試験を実施した場所	12 か国(ブルガリア、チェコ、ハンガリー、イスラエル、日本、ラトビア、リトアニア、セルビア、スロバキア、南アフリカ、米国、ウクライナ)
試験の登録期間	2013年12月~2016年12月
対象集団	重症でコントロール不良の成人患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 年齢が 18~75 歳である。 ● BMI が 18~40 kg/m²、体重が 40 kg 以上であること。 ● 医師により喘息と診断されていること。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 中用量または高用量の ICS+LABA による喘息管理薬を医師から処方されていること。 ● ICS+LABA に加えて喘息管理薬を使用している場合、追加の管理薬の用量が安定していること。 ● 初回試験来院前 12 ヶ月以内に、少なくとも 2 回の喘息増悪または少なくとも 1 回の重症喘息増悪による入院歴があること。
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 声帯機能不全、反応性気道機能不全症候群、過呼吸およびパニック発作、またはその他の喘息に類似した症状があると診断されている。 ● 喫煙者、または喫煙歴が 10 pack-years 以上である。 ● 喫煙歴が 10 pack-years 未満の場合、少なくとも 1 年間禁煙していなければ対象とならない。 ● 治験責任医師等が、治験薬の評価、被験者の安全性または試験結果の解釈に支障をきたすと判断した呼吸器疾患の合併(例: 慢性閉塞性肺疾患など)。 ● がんの既往歴など
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> ● テゼペルマブ 70 mg を 4 週間ごとに皮下投与 ● テゼペルマブ 210 mg を 4 週間ごとに皮下投与 ● テゼペルマブ 280 mg を 2 週間ごとに皮下投与 (4 週間ごとの投与の場合、中間の来院時にプラセボを皮下投与)
比較対照の詳細	プラセボを 2 週間ごとに皮下投与
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、並行群間第 2 相試験
盲検化法	二重盲検、プラセボ対照
主要評価項目	52 週間の治療期間中の AAER(喘息増悪の年率[患者 1 人あたりのイベント件数])
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 気管支拡張薬前および気管支拡張薬後の FEV₁ のベースラインからの変化 ● ACQ-6 スコア ● AQLQ スコア ● 喘息症状スコア <p>など</p>

有効性	52週目におけるAAERは、プラセボ群の0.72に対し、テゼペルマブ投与の低用量群、中用量群、高用量群でそれぞれ0.27、0.20、0.23であった。プラセボ群と比べたAAERの相対減少率は、それぞれ62%(90% CI: 42~75; P<0.001)、71%(90% CI: 54~82; P<0.001)、66%(90% CI: 47~79; P<0.001)であった。
安全性	プラセボ群では65.9%、テゼペルマブ投与の低用量群では67.4%、中用量群では65.7%、高用量群では65.0%が少なくとも1件の有害事象を報告し、それぞれ13.0%、12.3%、9.5%、13.1%が少なくとも1件の重篤な有害事象を報告した。
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

表 2-1-7-3 臨床試験の概要

試験名	SOURCE[8]
書誌情報	Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, Griffiths JM, Salapa K, Hellqvist Å, Almqvist G, Lal H, Kaur P, Skärby T, Colice G; SOURCE study group. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet Respir Med.</i> 2022 Jul;10(7):650-660. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00537-3. Epub 2022 Mar 29. Erratum in: <i>Lancet Respir Med.</i> 2022 Apr 5;: PMID: 35364018.
臨床試験登録情報	NCT03406078
試験を実施した場所	7か国(アルゼンチン、ドイツ、韓国、米国、ウクライナ、トルコ、ポーランド)
試験の登録期間	2018年3月~2019年9月
対象集団	経口コルチコステロイド依存性喘息の成人患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● GINA ガイドラインに従い、医師処方の中用量または高用量ICSを少なくとも12ヵ月間投与されていること。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 医師から処方された LABA と高用量 ICS を少なくとも 3 ヶ月間投与されていること。ICS と LABA は配合剤の一部でも、別々の吸入器で投与してもよい。 ● ロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA)、テオフィリン、長時間作用型抗コリン薬(LAMA)、副腎皮質ステロイド(ICS)など、標準的な喘息治療法に従って喘息治療薬の追加使用が認められる。これらの薬剤の使用は少なくとも 3 ヶ月間記録されていなければならない。 ● 被験者は、スクリーニングの少なくとも 6 ヶ月前から喘息治療のために OCS を投与されており、少なくとも 1 ヶ月間、1 日 7.5 mg 以上 30 mg 以下または 1 日相当量の安定した投与を受けていること。 ● 朝の気管支拡張薬前の FEV₁ は予測正常値 80%未満でなければならない。 ● 12 ヶ月以内に少なくとも 1 回の喘息増悪歴があること。 ● ランダム化前の 14 日間に、eDiary に記載された朝夕の OCS、ICS、LABA およびその他の喘息治療薬を最低 10 日間遵守していること。 ● 少なくとも 12 ヶ月間、医師による喘息診断が記録されていること。 <p>など</p>
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 喘息以外の臨床的に重要な肺疾患(例: 慢性閉塞性肺疾患(COPD)など)、または喘息以外の末梢好酸球数の上昇を伴う肺疾患または全身性疾患と診断されたことがある(例: アレルギー性気管支肺アスペルギルス症など)。 ● 心血管系、消化器系、肝臓、腎臓、神経系、筋骨格系、感染症、内分泌系、代謝系、血液学的、精神医学的、または主要な身体的障害を含むがこれらに限定されない障害で、治験責任医師の見解において安定しておらず、試験期間中、被験者の安全性に影響を及ぼす、試験結果や解釈に影響を及ぼす、または被験者がすべての試験期間を完了させることを妨げる可能性があるもの。 ● 癌の既往歴 ● 喫煙者または喫煙歴が 10 pack-years 以上の被験者、

	<p>および電子タバコを含む VAPE 製品を使用している被験者。喫煙歴が 10 pack-years 未満の元喫煙者および VAPE または電子タバコ製品の使用者は、来院 1 日前に少なくとも 6 ヶ月間喫煙を中止している必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 12 ヶ月以内に慢性的なアルコールまたは薬物乱用の既往歴がある。 ● 30 日以内に全身性コルチコステロイドの使用または OCS 維持用量の増量を必要とするものを含む、治験責任医師の見解による臨床的に重大な喘息の増悪。 <p>など</p>
介入方法の詳細	テゼペルマブ 210 mg を 4 週間ごとに 48 週間皮下投与
比較対照の詳細	プラセボを 4 週間ごとに 48 週間皮下投与
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、並行群間第 3 相試験
盲検化法	二重盲検、プラセボ対照
主要評価項目	<p>喘息コントロールが低下していない状態での OCS 1 日投与量の 48 週時点におけるベースラインからのカテゴリー化された減少率</p> <p>(カテゴリーの定義: 90%以上 100%未満減少、75%以上 90%未満減少、50%以上 75%未満減少、0%以上 50%未満減少、変化なしまたは増加のいずれか)</p>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 48 週の治療期間中の AAER(喘息増悪の年率[患者 1 人年あたりのイベント件数]) ● 48 週時点で 1 日あたりの OCS 投与量がベースラインから 100%減少した被験者の割合 ● 48 週時点で 1 日あたりの OCS 投与量が 5 mg 以下であった被験者の割合 ● 48 週時点で OCS の 1 日あたりの投与量がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合 <p>など</p>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> ● 全集団において、48 週時点で 1 日あたりの OCS 投与量がベースラインのカテゴリー以上の減少を達成する累積オッズは、テゼペルマブ群とプラセボ群とで同程度であった(OR=1.28[95% CI: 0.69~2.35; p=0.43])。 ● ベースラインの血中好酸球数\geq150/μL の集団では、累

	積オッズはプラセボ群よりもテゼベルマブ群のほうが高かった(OR=2.58[95% CI: 1.16~5.75])が、血中好酸球数<150/ μ L の集団では低かった(OR=0.40[95% CI: 0.14~1.13])。
安全性	テゼベルマブの忍容性は良好で、安全性に関する懸念は認められなかった。テゼベルマブ群 74 例中 53 例(72%)、プラセボ群 76 例中 65 例(86%)に有害事象が報告された。重篤な有害事象はテゼベルマブ群 12 人(16%)、プラセボ群 16 人(21%)に報告された。
日本人集団における有効性	NA
日本人集団における安全性	NA

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

2.2.1 製造販売業者によるシステマティックレビューについて

製造販売業者は、テゼペルマブに加え、オマリズマブ、メポリズマブ、ベンラリズマブ、デュピルマブ、レスリズマブを含む生物学的製剤を対象とした SR を実施した。レスリズマブは本邦では未承認で分析枠組みとは関連しないが、費用対効果評価専門組織で決定されたテゼペルマブに係る分析枠組みを包含する形でエビデンスの検索が行われており、製造販売業者による SR の方法に大きな問題はない。

2.2.2 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結果の差異について

- 製造販売業者による SR の結果、延長試験を含む 45 件の RCT 論文が特定された。テゼペルマブの臨床試験としては、第 2 相試験である CASCADE 試験と PATHWAY 試験、第 3 相試験である NAVIGATOR 試験と SOURCE 試験の合計 4 件が特定された。その他の生物学的製剤の RCT 論文は、オマリズマブが 19 件、ベンラリズマブが 8 件、デュピルマブが 5 件、メポリズマブが 3 件、レスリズマブが 5 件であった。
- また、製造販売業者による SR の結果、テゼペルマブの相対的効果の評価を行った 3 件の NMA の論文が特定された。製造販売業者は各分析対象集団での追加的有用性の評価における利用可能性を考慮し、この中から Menzies-Gow らの NMA の論文を選択した[10]。
- 製造販売業者の SR とは異なり、公的分析の SR では、会議録や臨床試験の登録情報は除外した。また、レスリズマブの臨床試験は、分析枠組みに含まれないことから除外した。
- 製造販売業者が特定した RCT のうち一部の論文は、必要なアウトカムが利用できない、分析対象集団に合致しないなど、各分析枠組みの追加的有用性の評価における利用可能性が低いと考えられたため、公的分析の SR の抄録スクリーニング、本文スクリーニングの過程で除外された。
- 一方で、製造販売業者の SR で特定された追加的有用性の評価において重要と考えられるテゼペルマブの RCT および NMA、関連する他の生物学的製剤の RCT の原著論文は、いずれも公的分析の SR において特定された。

【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

2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

製造販売業者は、SRの結果、特定されたテゼペルマブの臨床試験や Menzies-Gow らの NMA において使用されている他の生物学的製剤の臨床試験のデータを中心に、各分析対象集団における追加的有用性の検討を行った[10, 11]。

基本分析について

(a-1) 2 型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性)

製造販売業者は、当該集団においてテゼペルマブと比較対照技術(デュピルマブ)との比較データが存在しなかったとして、「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」と結論付けた。

(a-2) 2 型喘息(IgE 抗原感作陽性)

製造販売業者は、テゼペルマブの RCT 2 件と比較対照技術(オマリズマブ)の RCT 4 件のアトピー型喘息のサブグループのデータを用いた NMA を実施した。その結果、オマリズマブに対するテゼペルマブの AAER の比は 0.61(95% CrI: 0.24~1.16)であった。このことから臨床的意義のある喘息増悪率の低下が示されたと判断し、テゼペルマブの追加的有用性が主張された。

(b) 非 2 型喘息(血中好酸球数 $< 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性)

製造販売業者は、テゼペルマブと標準療法を比較した NAVIGATOR 試験のサブグループ解析(血中好酸球数 $< 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性)を実施した。その結果、標準療法に対するテゼペルマブの AAER の比は \blacksquare (95% CI: \blacksquare)であった。このことから臨床的意義のある喘息増悪率の低下が示されたと判断し、テゼペルマブの追加的有用性が主張された。

感度分析(シナリオ分析)について

製造販売業者は、費用対効果評価専門組織で決定された以下の感度分析(シナリオ分析)の分析対象集団における追加的有用性を以下のように評価した。

(a-1) 好酸球性喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5Ra 抗体が投与)

製造販売業者は、テゼペルマブの RCT 2 件と比較対照技術(ベンラリズマブ)の RCT 2 件の好酸球性喘息のサブグループのデータを用いた NMA を実施した。その結果、ベンラリズ

マブに対するテゼペルマブの AAER の比は 0.63(95% CrI: 0.49~0.82)であった。このことから臨床的意義のある喘息増悪率の低下が示されたと判断し、テゼペルマブの追加的有用性が主張された。

(a-2)アトピー型喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5Ra 抗体以外の生物学的製剤が投与)

製造販売業者は、テゼペルマブの RCT 2 件と比較対照技術(オマリズマブ)の RCT 4 件のアトピー型喘息のサブグループのデータを用いた NMA を実施した。その結果、オマリズマブに対するテゼペルマブの AAER の比は 0.61(95% CrI: 0.24~1.16)であった。このことから臨床的意義のある喘息増悪率の低下が示されたと判断し、テゼペルマブの追加的有用性が主張された。

2 型喘息(血中好酸球数 \geq 1500/ μ L かつ IgE 抗原感作陰性)

製造販売業者は、当該集団においてテゼペルマブと比較対照技術(ベンラリズマブ)との比較データが存在しなかったとして、「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」と結論付けた。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

間接比較について

公的分析が実施した SR の結果は製造販売業者による SR とおおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれるものと考えられた。このため追加的有用性評価にあたり、製造販売業者が提出したテゼペルマブの臨床試験や NMA を中心に評価を行うこととした。製造販売業者は、テゼペルマブと他の生物学的製剤とを直接比較した臨床試験がないため、Menzies-Gow らの NMA に含まれる臨床試験データを活用し、各分析対象集団における間接比較を実施した。テゼペルマブと他の生物学的製剤との間接比較については、諸外国の HTA 機関でも指摘されているように、統合する試験間の異質性やサブグループのデータについて試験間での正確なマッチングが困難であること等、様々な方法論上の課題が存在する。このため、間接比較の結果には大きな不確実性があることに留意する必要がある[1, 2, 5]。一方で、当該品目の評価にあたり公的分析実施時点で利用できる限られたデータソースの中では一定の質を有すると考えられるため、公的分析ではこれらの結果をもとに追加的有用性の判断を行うこととした。

アウトカムについて

公的分析では、製造販売業者と同様に、テゼペルマブの第 3 相臨床試験において主要評価項目に位置付けられた AAER の比をもとに評価を行うこととした[6]。

基本分析について

(a-1)2 型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性)

SRの結果を踏まえ、公的分析では、当該集団においてデュピルマブに対するテゼペルマブの追加的有用性の評価に利用できるデータが存在しないとする製造販売業者の主張を受け入れた。

一方で、当該集団の評価において参考となりうるエビデンスとして、デュピルマブのプラセボ対照 RCT(LIBERTY ASTHMA QUEST 試験)のサブグループ解析の論文が挙げられた[12]。この臨床試験は、コントロールされていない中等度から重度の喘息患者を対象にデュピルマブの有効性と安全性を評価した第 3 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。本試験では 12 歳以上の患者 1,902 人が、デュピルマブ皮下投与 200 mg または 300 mg を 2 週間ごとに追加投与する群と、同量のプラセボを 52 週間投与する群に、2:2:1:1 の割合でランダムに割り付けられた[12]。当該試験の血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつ非アトピー型喘息のサブグループ解析によると、デュピルマブ 200 mg 群と同量プラセボ群の AAER はそれぞれ、0.357(95% CI: 0.264~0.483)、1.226(95% CI: 0.901~1.666)、であり、AAER の比は 0.291 であった[12]。また、デュピルマブ 300 mg 群と同量プラセボ群の AAER はそれぞれ、0.376(95% CI: 0.280~0.505)、1.024(95% CI: 0.748~1.402)であり、AAER の比は 0.367 であった[12]。NAVIGATOR 試験の血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性のサブグループ解析は確認されていないが、血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ のサブグループ解析によると、テゼペルマブ群とプラセボ群の AAER はそれぞれ、0.89、2.24 であり、AAER の比は 0.39(95% CI: 0.32~0.49)であった[6]。また、非アトピー型喘息のサブグループ解析によると、テゼペルマブ群とプラセボ群の AAER はそれぞれ、1.09、2.21 であり、AAER の比は 0.49(95% CI: 0.36~0.67)であった[6]。両試験を単純に比較することには不確実性があるものの、プラセボに対する相対的な治療効果は点推定値ベースでデュピルマブの方が高い傾向を示した。

また、製造販売業者が採用した Menzies-Gow らの NMA の論文では、血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ のサブグループ解析の結果が報告されている。それによると、各生物学的製剤に対するテゼペルマブ群の AAER の比は、デュピルマブ 200 mg 群に対し 0.84(95% CrI: 0.54~1.33)、デュピルマブ 300 mg 群に対し 0.91(95% CrI: 0.58~1.44)、ベンラリズマブ群に対し 0.63(95% CrI: 0.49~0.82)、メポリズマブ群に対し 0.94(95% CrI: 0.68~1.30)、オマリズマブ群に対し 0.63(95% CrI: 0.43~0.94)であった[10]。比較対照技術であるデュピルマブは、通常、維持期に 300 mg を 2 週間隔で投与するため、この比較の結果を参照すると、点推定値は 1 近傍にあり、かつ 95%信用区間は 1 を含んでいた。

以上より、当該集団に合致する定義のデータが存在しないことを理由に「追加的有用性な

し」あるいは「ありとは判断できない」とする製造販売業者の主張は受け入れつつも、現時点で利用可能と考えられるデータを参照した場合においても、「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」とすることが妥当であると考えられた。

(a-2)2 型喘息(IgE 抗原感作陽性)

製造販売業者が提出したアトピー型喘息(IgE 抗原感作陽性)のサブグループのデータを用いた NMA の結果、オマリズマブに対するテゼベルマブの AAER の比は 0.61(95% CrI: 0.24~1.16)であった。95%信用区間は 1 を含むものの、テゼベルマブにより喘息増悪率が低減されることが示唆された。結果に大きな不確実性が含まれることは前述の通りであるが、一定の喘息増悪率の低下が示されているものと解釈できる。したがって、公的分析は当該集団について、テゼベルマブはオマリズマブに対し追加的有用性を有すると判断した。

(b)非 2 型喘息(血中好酸球数<150/μL かつ IgE 抗原感作陰性)

製造販売業者が提出した NAVIGATOR 試験のサブグループ解析の結果、標準治療(n=■)に対するテゼベルマブ(n=■)の AAER の比は ■ (95% CI: ■)であった。全体集団に対して両群のサンプルサイズは限られているものの、95%信頼区間は 1 を含まず、テゼベルマブにより喘息増悪率が低減されることが示唆された。上記を踏まえると、一定の喘息増悪率の低下が示されているものと解釈できることから、公的分析は当該集団について、テゼベルマブは標準治療に対し追加的有用性を有すると判断した。

感度分析(シナリオ分析)について

費用対効果評価専門組織で、製造販売業者の主張により設定された感度分析(シナリオ分析)に関する製造販売業者の検討結果について、公的分析は以下のように考える。

まず、(a-2)アトピー型喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5R α 抗体以外の生物学的製剤が投与)集団について、その比較対照技術には基本分析(a-2)2 型喘息(IgE 抗原感作陽性)集団と同様にオマリズマブが設定されている。このことから製造販売業者は、基本分析と同じデータソースを参照して追加的有用性を評価しており、シナリオ分析(a-2)集団における追加的有用性の議論は、基本分析(a-2)の議論に準ずると考えられた。

2 型喘息(血中好酸球数 \geq 1,500/ μ L かつ IgE 抗原感作陰性)集団については、SR の結果を踏まえ、当該集団においてベンラリズマブに対するテゼベルマブの追加的有用性の評価に利用できるデータが存在しないとする製造販売業者の主張を公的分析は受け入れた。

(a-1)好酸球性喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5R α 抗体が投与)集団については、基本分析の(a-1)2 型喘息(血中好酸球数 \geq 150/ μ L かつ IgE 抗原感作陰性)集団と比較対照技術が異なり、Menzies-Gow らの NMA 論文における血中好酸球数 \geq 150/ μ L のサブグループ解析の結果に基づくベンラリズマブとの比較結果が示されている。NMA 論文によると、テゼベルマブ

群の AAER の比が、デュピルマブ 200 mg 群に対し 0.84(95% CrI: 0.54~1.33)、デュピルマブ 300 mg 群に対し 0.91(95% CrI: 0.58~1.44)、ベンラリズマブ群に対し 0.63(95% CrI: 0.49~0.82)、メボリズマブ群に対し 0.94(95% CrI: 0.68~1.30)、オマリズマブ群に対し 0.63(95% CrI: 0.43~0.94)であることは基本分析(a-1)集団における議論の通りである。この NMA の結果からは、デュピルマブの治療成績がベンラリズマブ、メボリズマブよりも明確に劣ることは示されておらず、デュピルマブを含め比較対照技術を設定している基本分析(a-1)の分析枠組みが妥当であることを支持している。なお、公的分析は、基本分析(a-1)において同一の NMA を参照した際においても、デュピルマブはテゼペルマブに対し「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」とすることが妥当であると判断している。また、シナリオ分析(a-1)集団の定義に含まれるもう一方の薬剤であるメボリズマブとテゼペルマブの群間差の点推定値は 1 近傍にあることに加え、この値はデュピルマブとテゼペルマブで認められている群間差よりもさらに差が小さいことを示すものである。一方、治療成績に明確な優劣がない前提でより安価なものとして比較対照技術に選出されたベンラリズマブは、当該 NMA において、デュピルマブ 300 mg 群に対する AAER の比が 1.45(95% CrI: 0.93~2.22)、メボリズマブ群に対する AAER の比が 1.47(95% CrI: 1.09~2.00)と示されており、デュピルマブやメボリズマブよりも治療成績が劣る傾向にある。したがって、当該 NMA のベンラリズマブに関する結果をそのまま評価に用いることは、比較対照技術に含まれる薬剤間で明確な優劣がないとする前提と齟齬を惹起するため、方法として妥当でない、あるいは感度分析(シナリオ分析)として設定された当該分析枠組みの妥当性に疑義をもたらすものであると考えられた。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書および公的分析の SR に基づいて、分析対象集団(a-1)、(a-2)、(b)における追加的有用性を評価した。結果を、表 2-4-1~2-4-3 に要約する。

表 2-4-1 テゼペルマブの追加的有用性に関する評価(分析対象集団(a-1))

対象集団	既存治療によってもコントロールできない難治性喘息 (a-1)2 型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性)
介入	テゼペルマブ
比較対照	デュピルマブ
アウトカム	AAER
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <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 type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(該当するデータなし)
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 公的分析による SR の結果、製造販売業者の報告と同様に、当該分析対象集団の定義に合致し、追加的有用性の評価に利用できるデータは存在しなかった。 ● 一方で、参考となりうるエビデンスとして、LIBERTY ASTHMA QUEST 試験において、血中好酸球数$\geq 150/\mu\text{L}$ かつ非アトピー型喘息のサブグループ解析が報告されている。これによると、プラセボ群に対するデュピルマブ 200 mg 群とデュピルマブ 300 mg 群の AAER の比はそれぞれ、0.291、0.367 であった。 ● NAVIGATOR 試験の血中好酸球数$\geq 150/\mu\text{L}$ のサブグループ解析によると、プラセボ群に対するテゼペルマブ群の AAER の比は 0.39(95% CI: 0.32~0.49)であった。非アトピー型喘息のサブグループでは、AAER の比は 0.49(95% CI: 0.36~0.67)であった。 ● 両試験を単純に比較することには不確実性があるものの、プラセボに対する相対的な治療効果は点推定値ベースでデュピルマブの方が高い傾向を示した。

	<ul style="list-style-type: none"> ● さらに他のエビデンスとして、製造販売業者が採用した NMA の血中好酸球数$\geq 150/\mu\text{L}$ のサブグループ解析を参照したところ、デュピルマブ 200 mg 群とデュピルマブ 300 mg 群に対するテゼペルマブ群の AAER の比は、それぞれ、0.84(95% CrI: 0.54~1.33)、0.91(95% CrI: 0.58~1.44)であった。95%信用区間は 1 を含んでおり、特に通常用いられる 300 mg 群との比較の点推定値は 1 近傍にあった。 ● 以上より公的解析は、当該集団に合致する定義のデータが存在しないことを理由に「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」とする製造販売業者の主張は受け入れつつも、現時点で利用可能と考えられるデータを参照した場合においても、「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」とすることは妥当であると判断した。
--	--

表 2-4-2 テゼペルマブの追加的有用性に関する評価(分析対象集団(a-2))

対象集団	既存治療によってもコントロールできない難治性喘息 (a-2)2 型喘息(IgE 抗原感作陽性)
介入	テゼペルマブ
比較対照	オマリズマブ
アウトカム	AAER
追加的有用性の有無	<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「ありとは判断できない」 <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 type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <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"> ● 製造販売業者は、アトピー型喘息(IgE 抗原感作陽性)のサブグループのデータを用いた NMA の結果を提出した。これによると、オマリズマブに対するテゼペルマブの AAER の比は 0.61(95% CrI: 0.24~1.16)であった。95%信用区間は 1 を含むものの、テゼペルマブにより喘息増悪率が低減されることが示唆された。

	<ul style="list-style-type: none"> ● 結果には大きな不確実性が含まれるものの、一定の喘息増悪率の低下が示されているものと解釈できることから、公的分析は、当該集団について、テゼペルマブはオマリズマブに対して追加的有用性を有すると判断した。
--	---

表 2-4-3 テゼペルマブの追加的有用性に関する評価(分析対象集団(b))

対象集団	既存治療によってもコントロールできない難治性喘息 (b)非 2 型喘息(血中好酸球数<150/μL かつ IgE 抗原感作陰性)
介入	テゼペルマブ+標準療法* *標準療法は、吸入 β ₂ 刺激薬、吸入ステロイド薬等
比較対照	標準療法
アウトカム	AAER
追加的有用性の有無	<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「ありとは判断できない」 <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 <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <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"> ● NAVIGATOR 試験のサブグループ解析の結果、標準治療(n=■)に対するテゼペルマブ(n=■)の AAER の比は ■ (95% CI: ■)であった。95%信頼区間は 1 を含まず、テゼペルマブにより喘息増悪率が低減されることが示唆された。 ● 一定の喘息増悪率の低下が示されているものと解釈できることから、公的分析は、当該集団について、テゼペルマブは標準治療に対して追加的有用性を有すると判断した。

【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】

(a-1)2型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつIgE抗原感作陰性)

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()

(a-2)2型喘息(IgE抗原感作陽性)

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()

(b)非2型喘息(血中好酸球数 $< 150/\mu\text{L}$ かつIgE抗原感作陰性)

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 テゼペルマブと比較した費用効果分析の概要

製造販売業者は、テゼペルマブ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[11]。費用効果分析では、日本人重症喘息患者の臨床経過ならびに長期予後を推計するためにマルコフモデルを用いたコホートシミュレーションが行われた。本モデルでは、重症喘息患者の健康状態が「コントロール良好の状態」、「コントロール不良の状態」、「コントロール良好から生じる増悪の状態」、「コントロール不良から生じる増悪の状態」、および「死亡」の5つの状態に区分して定義された。さらに増悪は「OCSバースト」、「救急外来」、「入院」の3つの種類が想定された。なお、本モデルにおいて、喘息のコントロールは、ACQ-6スコアの1.5をカットオフとして、 $ACQ-6 < 1.5$ がコントロール良好、 $ACQ-6 \geq 1.5$ がコントロール不良と定義された。分析モデルの構造を図3-1-1-1に示す。

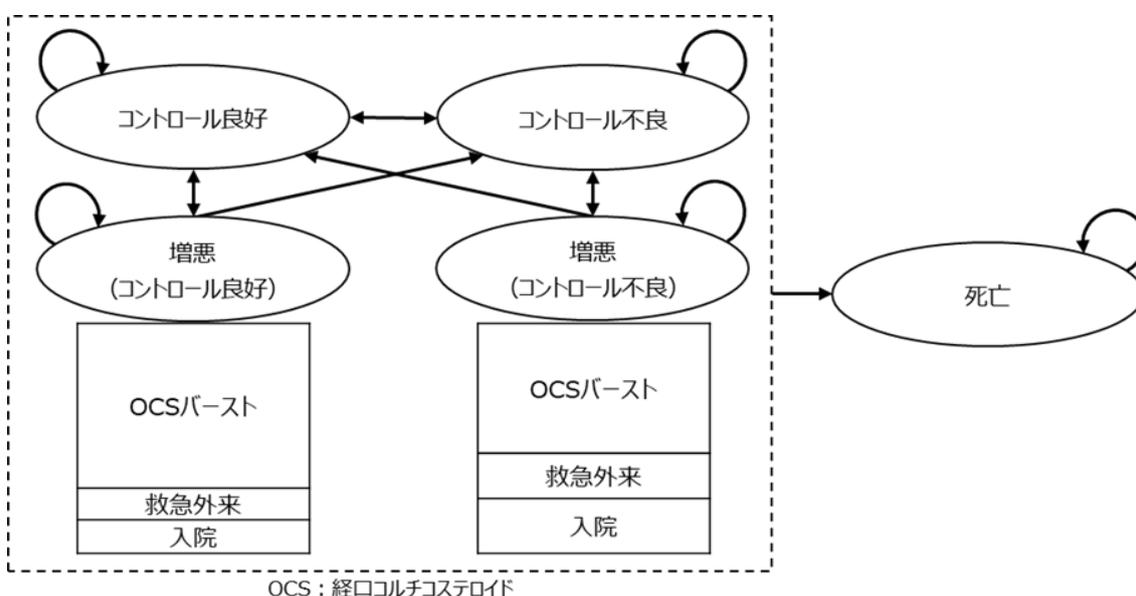


図 3-1-1-1 : 費用効果分析のモデル構造(製造販売業者の報告書より[11])

テゼペルマブの有効性(年間喘息増悪率、年間喘息増悪による入院率の相対効果(rate ratio))は、NAVIGATOR 試験の結果を元にしたネットワークメタアナリシス(NMA)による間接比較の結果をもとに推定された。

ベースラインの患者背景(年齢、性別)、コントロール良好・不良の割合、遷移確率、増悪状態における「OCS バースト」、「救急外来」、「入院」の各割合、経口ステロイド(mOCS)維持投与量の分布、mOCSに起因する有害事象の発現率には NAVIGATOR 試験と SOURCE 試験の患者個票データが用いられた。

コントロール良好・不良の状態での QOL 値と増悪発生時の Disutility は、NAVIGATOR 試験と SOURCE 試験で収集された EQ-5D-5L をもとに推定された。具体的には、EQ-5D-5L のレスポンススコアを日本人 Value set で換算したデータに対して、統計モデルをあてはめることにより推定された。mOCS による有害事象に伴う Disutility は、Sullivan らによる英国での報告値をもとに設定された。

費用パラメータについては、生物学的製剤の薬剤費は公定薬価をもとに、標準療法やモデルの健康状態別の費用パラメータは、XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX のレセプトデータベースを用いた統計解析をもとに推定された。

製造販売業者のモデルにおける主な仮定は以下の通りであった。

- テゼペルマブ群は、テゼペルマブ投与によって標準治療と比較して年間喘息増悪率、年間喘息増悪による入院率、mOCS 投与量が低下する。
- 比較対照技術の年間喘息増悪率、年間喘息増悪による入院率は間接比較による rate ratio を用いて差を設けるが、それ以外は同じパラメータを用いる。
- 治療の効果や有害事象発生率は分析期間を通して一定とする。
- 52 週時点の効果判定で生物学的製剤の投与継続か中止かを決定し、中止の場合は標準治療に移行する。
- 生物学的製剤による有害事象による追加費用や効用値減少は考慮しない。
- 増悪の状態は、OCS バースト、救急外来、入院の 3 状態のいずれかに移行する。
- 分析対象のサブグループにおけるデータがない場合は全体集団と同等とする。

製造販売業者による基本分析の結果は表 3-1-1~3-1-3 の通りであった。

表 3-1-1 基本分析の結果(a-1 集団)

	当該薬剤の費用(円)	その他の費用(円)	総費用(円)	増分費用(円)
テゼペルマブ	4,868,224	3,423,763	8,291,988	1,406,363
デュピルマブ	3,461,862	3,423,763	6,885,625	

表 3-1-2 基本分析の結果(a-2 集団)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	11.692	0.222	8,286,404	2,487,469	11,207,735
オマリズマブ	11.471		5,798,935		

表 3-1-3 基本分析の結果(b 集団)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ+ 標準療法	9.728	0.544	8,416,853	4,880,739	8,966,106
標準療法	9.183		3,536,114		

3.1.2 既存の生物学的製剤および標準療法と比較した費用効果分析に対する見解

公的分析によるレビューの結果、製造販売業者が用いたモデルの構造や QOL 値・費用パラメータの設定方法はおおむね妥当と考えられた。一方で、以下の論点が挙げられた。

総死亡率に対する補正係数について

製造販売業者は、死亡に関し、増悪していない健康状態と増悪している健康状態で異なる遷移確率を適用した。増悪していない健康状態では、生命表から得られた年齢別死亡率から、喘息を死因とする死亡率を減じた値を用いており、一般集団と同程度の死亡率であることが反映されていた。一方、増悪している健康状態では、英国における入院後の喘息患者の死亡率に関する二つの研究から推計した値を用いていた。加えて製造販売業者は、この遷移確率に基づき分析モデルから推計された標準療法群の死亡率(2.7~3.6%/2年)が、フランスの観察研究におけるコントロール不良な難治性喘息患者(平均年齢62歳、男性の割合43%)における総死亡率(8.0%/2年)を大きく下回ったとして、後者に整合するように、増悪している健康状態から死亡への遷移確率に一律の補正係数(×2.74~4.20)を乗じた解析を実施した[11, 13](表 3-1-2-1)。しかしながら、補正に参照した設定は、フランスの観察研究のものであり、日本の実診療におけるリスクを必ずしも正しく反映しない可能性がある。

表 3-1-2-1 分析モデルで試算した補正前の総死亡率と補正係数[11]

対象集団	分析モデルで試算した補正前の総死亡率	補正係数

(a-1)2 型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原 感作陰性)	3.6%/2 年	2.74
(a-2)2 型喘息(IgE 抗原感作陽性)	2.7%/2 年	4.20
(b)非 2 型喘息(血中好酸球数 $< 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原 感作陰性)	3.3%/2 年	3.03
(a-3)好酸球性喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5Ra 抗体が投与)	2.9%/2 年	3.79
(a-4)アトピー型喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5Ra 抗体以外の 生物学的製剤が投与)	2.7%/2 年	4.20
(a-5)2 型喘息(血中好酸球数 $\geq 1500/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗 原感作陰性)	分析不能	

まず、フランスの観察研究では、平均年齢が約 62 歳の集団における 2 年あたり死亡割合は、Matched general population で 3.4%、Asthmatic control で 5.7%、Uncontrolled severe asthmatic population で 8.0%と報告されている[13](図 3-1-2-1)。また、Matched general population に対する Uncontrolled severe asthmatic population の死亡のリスク比は 2.35(95% CI: 1.70~3.29)と報告されている[13]。

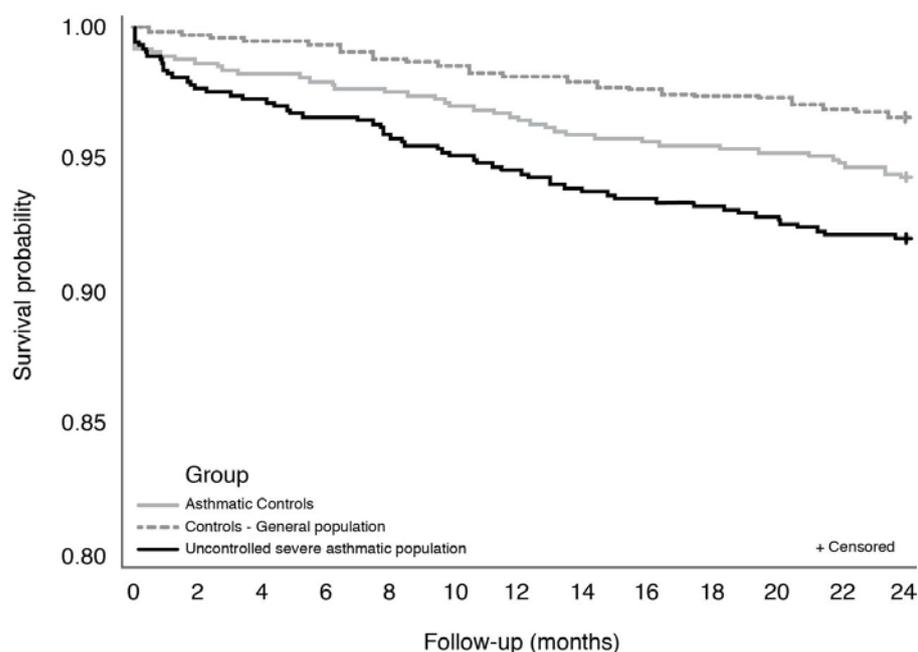


図 3-1-2-1 フランスの観察研究の結果[13]

これに対し、日本では人口動態統計の死因簡単分類別死亡数・死亡率により喘息を死因とする患者死亡率が年間 0.7~1.0%と報告され、年次推移はほぼ横ばいである[14]。また、Yamauchi らによる DPC データベースをもとに喘息増悪入院を調査した報告で喘息患者の院内の死亡割合は 1.2%程度と報告されている[15]。

加えて、重症喘息患者の死亡率について、オランダ、デンマーク、イタリア、イギリス、スペインの状況を報告しているコホート研究によると、平均年齢 55.8 歳のイギリスの重症喘息患者を基準として標準化された各国の死亡率、ならびに各国の重症喘息患者における、全身ステロイド投与、救急外来の利用、入院といった増悪後 1 年間の死亡は、それぞれ表 3-1-2-2、3-1-2-3 の通りとなる[16]。

表 3-1-2-2 重症喘息患者における全死亡率[16]

	オランダ	デンマーク	イタリア	イギリス	スペイン
死亡率(/1,000 人年)	11.3	14.6	11.6	14.8	13.0

表 3-1-2-3 重症喘息患者における増悪後 1 年間の全死亡[16]

	オランダ	デンマーク	イタリア	イギリス	スペイン
死亡率(/1,000 人年)	11.1	17.8	15.1	13.1	56.8
死亡割合	1.1%	1.8%	1.5%	1.3%	5.5%

これらによると、スペインを除き、増悪後に限定した場合と増悪後によらない場合とで死亡率に大きな差はなく、また、喘息増悪後 1 年以内の死亡割合は 1.1~1.8%であることが示されており、上述の日本の統計値とも乖離は認められない。加えてこれら各国の死亡割合は、2 年あたりで考えると 2.2~3.6%であり[16]、「分析モデルで試算した補正前の総死亡率」と同程度の値を示している。また日本における人口動態統計によると、60-64 歳の死亡率は 549.3/10 万人年(5.5/1,000 人年)程度と報告されている[17]。これから 1 年間の死亡割合を 0.55%、2 年間で 1.10%とすると、フランスの観察研究における Matched general population の死亡割合 3.4%/2 年は過大な可能性があり、Uncontrolled severe asthmatic population の死亡割合 8.0%/2 年も同様に過大と考えられる[13]。この 8.0%/2 年という死亡割合が過大であることは、臨床専門家の見解によっても支持されている。一方でフランスの観察研究で得られたリスク比 2.35 を死亡割合 1.10%/2 年に乗じると、2.59%/2 年となり、「分析モデルで試算した補正前の総死亡率」と同程度の値を示している。このことから、フランスの観察研究の死亡割合を絶対値として参照し補正することは妥当でない可能性がある。

以上より、製造販売業者による死亡の遷移確率の補正は、日本人の患者集団における死亡リスクを過大に見積もるものであると考えられた。また、「分析モデルで試算した補正前の総死亡率」は日本や諸外国の統計値と同程度の値であることから、公的分析では総死亡率に対して補正係数を設定しないことで再分析を実施することが妥当と判断した。

生物学的製剤の薬剤費について

製造販売業者は、評価対象技術並びに比較対照技術の薬剤費を、令和5年7月時点の診療報酬点数に基づき算出している。しかし、令和6年3月5日時点でデュピルマブ、オマリズマブの薬価の改定が告示されたため、最新時点の価格を用いて再分析を実施する必要があると判断した。

生物学的製剤と比較したときのAAERの群間差における不確実性について

製造販売業者は、AAERの比について Menzies-Gow らの NMA 論文で報告されている下表 3-1-2-4 の値を参照し、基本分析(a-2)、シナリオ分析(a-2)集団ではアトピー型喘息のサブグループにおけるオマリズマブとの比較結果を、シナリオ分析(a-1)集団では血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ のサブグループにおけるベンラリズマブとの比較結果を、逆数に変換しそれぞれ分析に用いた。

表 3-1-2-4 テゼペルマブに対する各生物学的製剤の AAER の比

サブグループ	デュピルマブ 200 mg	デュピルマブ 300 mg	ベンラリズマブ	オマリズマブ	メポリズマブ
血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$	0.84 (0.54~1.33)	0.91 (0.58~1.44)	0.63 (0.49~0.82)	0.63 (0.43~0.94)	0.94 (0.68~1.30)
アトピー型喘息	0.57 (0.18~1.39)	0.67 (0.20~1.65)	0.67 (0.20~1.65)	0.61 (0.24~1.16)	NA

しかし、テゼペルマブと各生物学的製剤の群間差にはばらつきが認められ、血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ のサブグループでは点推定値が0.63~0.94の範囲にあり、アトピー型喘息のサブグループでは点推定値が0.57~0.67の範囲にある。特に血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ のサブグループでは、生物学的製剤の種類によって点推定値が1近傍にあることが示されている。

以上より、テゼペルマブと他の生物学的製剤の有効性に関する群間差については、利用できるデータから推測する場合においても大きな不確実性が伴う。このことは追加的有用性の項における議論の通りである。そこで、NMAで示されている最も群間差が大きいときの値(ベストシナリオ)と最も群間差が小さいときの値(ワーストシナリオ)を用いて、感度分析(シナリオ分析)を実施し、結果の頑健性を確認する必要があると判断した。またシナリオ分析(a-1)集団では、追加的有用性の項における議論の通り、製造販売業者が評価に用いた治療成績に関するデータから、ベンラリズマブよりもメポリズマブが比較対照技術として妥当な可能性が示されている。そこで、当該集団においてメポリズマブを比較対照技術とした場合の結果についても感度分析(シナリオ分析)として実施した。

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)

a)総死亡率に対する補正係数

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)

b)生物学的製剤の薬剤費

c)生物学的製剤と比較したときの AAER の群間差における不確実性

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. 総死亡率に対する補正係数について

表 3-4-1-1 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)
4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細	P132	表 4-2-1-2

【報告書等の記述】

② 死亡に関するパラメータ

死亡については、喘息増悪による増悪死亡と喘息増悪以外の原因による死亡(以下「非増悪死亡」)に分けてモデルに反映させた。対象集団に分けた死亡率の情報が得られなかったため、増悪死亡率と非増悪死亡率は全対象集団に対して同じ値を用いた。

非増悪死亡は、増悪が起こっていない状態、つまりマルコフモデルの「コントロール良好」と「コントロール不良」の状態において等しく生じるものとし、令和 3 年簡易生命表[85]から得られた年齢別死亡率から、令和 3 年人口動態調査[86]の喘息を死因とする死亡率を減じた値を用いた。

増悪死亡率(増悪が発生した場合の死亡率)は、英国における入院後の喘息患者の死亡率に関する二つの研究[87, 88]、および The National Review of Asthma Deaths[89]から得られたデータを用い、英国 NICE の TA565(ベンラリズマブの Single Technology Appraisal)[74]と同じ方法で算出した。詳細は「Appendix A: 増悪死亡率の計算方法」を参照されたい。モデルで使用した喘息死亡率を表 4-2-1 に示した。

表 4-2-1-2 分析モデルで試算した補正前の総死亡率と補正係数

対象集団	分析モデルで試算した補正前の総死亡率	補正係数
(a-1)2 型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原 感作陰性)	3.6%/2 年	2.74
(a-2)2 型喘息(IgE 抗原感作陽性)	2.7%/2 年	4.20
(b)非 2 型喘息(血中好酸球数 $< 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原 感作陰性)	3.3%/2 年	3.03
(a-3)好酸球性喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5Ra 抗体が投与)	2.9%/2 年	3.79
(a-4)アトピー型喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5Ra 抗体以外の 生物学的製剤が投与)	2.7%/2 年	4.20
(a-5)2 型喘息(血中好酸球数 $\geq 1500/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性)	分析不能	

【具体的な再分析の内容】

前述の通り製造販売業者は、フランスの観察研究のデータを参照することにより、本邦の人口動態統計やコホート研究の報告値を上回る死亡率を設定しているが、上方補正を加えることで日本における臨床実態から乖離を招く恐れがある。これに伴い、テゼペルマブの費用対効果が過大に評価された可能性があるため、公的分析では全ての分析対象集団(基本分析、感度分析問わず)において補正係数を撤廃した。

なお、分析対象集団(b)については製造販売業者の分析結果が ICER の基準値 1,000 万円/QALY を下回っていたことから、下表の値を用いて総死亡率(補正係数)と ICER の推移の関係性を評価した。

表 3-4-1-2 分析対象集団(b)の感度分析に用いた死亡の遷移確率に対する補正係数

分析モデルで試算した補正後の総死亡率	補正係数
3.5%/2年	1.08
4.0%/2年	1.29
4.5%/2年	1.50
5.0%/2年	1.72
5.5%/2年	1.94
6.0%/2年	2.16
6.5%/2年	2.38
7.0%/2年	2.60
7.5%/2年	2.82

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1. 生物学的製剤の薬剤費について

表 3-5-1-1 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)
4.2 分析で使用了パラメータ	P107	表 4-2-1

【報告書等の記述】

表 4-2-1 分析対象集団に共通のパラメータ

変数名	値	SE	設定根拠
1投与あたりの薬剤費 [本剤]	176,253.0円	17,625.3	令和5年7月時点の診療 報酬点数を基に算出 [82]
1投与あたりの薬剤費 [デュピルマブ]	61,775.0円	6,177.5	
1投与あたりの薬剤費 [オマリズマブ]	46,652.0円	4,665.2	
1投与あたりの薬剤費 [ベンラリズマブ]	319,342.0円	31,934.2	

【具体的な再分析の内容】

前述の通り製造販売業者は評価対象技術並びに比較対照技術である各生物学的製剤の費用を、令和5年7月時点の診療報酬点数に基づき算出している。しかしデュピルマブ、オマリズマブについては下表の通り薬価が改定されており、分析に用いる費用単価が変動している。公的分析では、最新時点の価格を用いて分析を実施した。

表 3-5-1-2 デュピルマブとオマリズマブの薬剤費

薬剤	旧薬価	旧薬価に基づく 費用単価	新薬価	新薬価に基づく 費用単価
デュピクセント皮下注 300 mg ペン (デュピルマブ)	58,775 円	61,775 円	61,714 円	64,714 円
ゾレア皮下注 150 mg シリンジ (オマリズマブ)	29,104 円	46,652 円	21,786 円	35,676 円

3.5.2. 生物学的製剤と比較したときの AAER の群間差における不確実性について

表 3-5-2-1 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)
4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細	P133	表 4-2-1-1

【報告書等の記述】

P133

⑤本剤と生物学的製剤との相対効果

分析で使用したパラメータのうち、年間増悪率と年間増悪入院率については、本剤と他の生物学的製剤との有効性の差を反映させるため、間接比較の結果を用いた。

年間増悪率及び年間増悪入院率については、本剤の該当パラメータにそれぞれ表 4-2-1-1 及び表 4-2-1-2 に示す比を乗じた値を比較対照技術の該当パラメータとした。

表 4-2-1-1 年間増悪率の相対効果

対象集団	比較対照技術	年間増悪率の比*	根拠
(a-1)2型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつ IgE抗原感作陰性)	デュピルマブ	1.00 (効果同等)	比較データが存在しないため、同等と仮定
(a-2)2型喘息(IgE抗原感作陽性)	オマリズマブ	1.64	IgE抗原感作陽性患者を対象としたNMAの結果
(a-3)好酸球性喘息(抗IL-5抗体/IL-5Ra抗体が投与)	ベンラリズマブ	1.59	血中好酸球数150以上の患者を対象としたNMAの結果
(a-4)アトピー型喘息(抗IL-5抗体/IL-5Ra抗体以外の生物学的製剤が投与)	オマリズマブ	1.64	IgE抗原感作陽性患者を対象としたNMAの結果

【具体的な再分析の内容】

前述の通り、製造販売業者は、AAER の比について Menzies-Gow らの NMA 論文で報告

されている値を参照し分析を実施しているが、テゼペルマブと各生物学的製剤の群間差にはばらつきが認められている。そこで、分析結果の頑健性を確認するために、NMA で示されている最も群間差が大きいときの値(ベストシナリオ)と最も群間差が小さいときの値(ワーストシナリオ)を用いて、感度分析(シナリオ分析)を実施した。基本分析(a-2)およびシナリオ分析(a-2)集団、シナリオ分析(a-1)集団に加えて、基本分析(a-1)集団についても、費用効果分析を実施した場合の結果を確認した。

各分析対象集団で用いた AAER の比は下表の通りである(NMA の結果の逆数を分析に用いた)。

表 3-5-2-2 各分析対象集団の感度分析で用いた AAER の比

分析対象集団	比較対照技術	ベストシナリオ	ワーストシナリオ
基本分析(a-1)	デュピルマブ	1.59(ベンラリズマブまたはオマリズマブとの比較結果)	1.06(メポリズマブとの比較結果)
基本分析(a-2)	オマリズマブ	1.75(デュピルマブ 200 mg との比較結果)	1.49(デュピルマブ 300 mg またはベンラリズマブとの比較結果)
シナリオ分析(a-1)	ベンラリズマブ	1.59(ベンラリズマブまたはオマリズマブとの比較結果)	1.06(メポリズマブとの比較結果)
シナリオ分析(a-2)	オマリズマブ	1.75(デュピルマブ 200 mg との比較結果)	1.49(デュピルマブ 300 mg またはベンラリズマブとの比較結果)

また Menzies-Gow らの NMA 論文で示されている各薬剤の治療成績から、シナリオ分析(a-1)集団の比較対照技術はベンラリズマブよりもメポリズマブが妥当な可能性が示されている。そこでメポリズマブを比較対照技術とした場合の感度分析(シナリオ分析)についても実施した。用いた設定は下表の通りである。

表 3-5-2-3 シナリオ分析(a-1)においてメポリズマブを比較対照としたときに用いたパラメータ

パラメータ	値	設定根拠
費用単価	165,891 円	ヌーカラ皮下注 100 mg ペンの薬価 159,891 円に、製造販売業者の推計方法に

		倣い在宅自己注射指導管理料を計上
1年目の投与頻度	13回	4週に1回投与のため
1年目より後の投与頻度	13回	4週に1回投与のため
AAERの比	1.06(1/0.94)	Menzies-GowらのNMA論文
AAERによる入院の比	1.85	Menzies-GowらのNMA論文

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

(a-1) 2型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつIgE抗原感作陰性)

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する) |
| <input checked="" 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() |

(a-2) 2型喘息(IgE抗原感作陽性)

- | |
|--|
| <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() |

(b) 非2型喘息(血中好酸球数 $< 150/\mu\text{L}$ かつIgE抗原感作陰性)

- | |
|--|
| <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

分析対象集団ごとの基本分析の結果を示す。

分析対象集団(a-1): 2型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつIgE抗原感作陰性)

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-1、4-1-1-2 に示す。再分析の結果、テゼペルマブは 1,253,869 円の費用増加となった。

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	当該薬剤の費用(円)	その他の費用(円)	総費用(円)	増分費用(円)
テゼペルマブ	4,868,224	3,423,763	8,291,988	1,406,363

デュピルマブ	3,461,862	3,423,763	6,885,625	
--------	-----------	-----------	-----------	--

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	当該薬剤の費用(円)	その他の費用(円)	総費用(円)	増分費用(円)
テゼペルマブ	4,914,566	4,620,717	9,535,283	1,253,869
デュピルマブ	3,660,697	4,620,717	8,281,415	

分析対象集団(a-2): 2型喘息(IgE 抗原感作陽性)

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-3、4-1-1-4 に示す。再分析の結果、テゼペルマブの ICER は 41,602,810 円/QALY であり、1,000 万円/QALY 以上であった。

表 4-1-1-3 製造販売業者による基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
テゼペルマブ	11.692	0.222	8,286,404	2,487,469	11,207,735
オマリズマブ	11.471		5,798,935		

表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
テゼペルマブ	15.902	0.075	9,583,836	3,117,022	41,602,810
オマリズマブ	15.827		6,466,814		

分析対象集団(b): 非 2 型喘息(血中好酸球数<150/μL かつ IgE 抗原感作陰性)

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-5、4-1-1-6 に示す。再分析の結果、テゼペルマブの ICER は 16,959,488 円/QALY であり、1,000 万円/QALY 以上であった。

表 4-1-1-5 製造販売業者による基本分析の結果

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)

テゼペルマブ+ 標準療法	9.728	0.544	8,416,853	4,880,739	8,966,106
標準療法	9.183		3,536,114		

表 4-1-1-6 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ+ 標準療法	13.404	0.289	9,951,457	4,894,759	16,959,488
標準療法	13.116		5,056,697		

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

再分析における修正内容と分析結果に対する影響を表 4-1-2-1~4-1-2-3 に要約する。

分析対象集団(a-1): 2型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつIgE抗原感作陰性)

表 4-1-2-1 再分析における増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本 分析の結果	1,406,363	費用増加
a	死亡率の補正係数を 使用しない設定に変 更	1,420,120	費用増加
b	デュピルマブの費用 単価を修正	1,241,662	費用増加
a+b		1,253,869	費用増加

分析対象集団(a-2): 2型喘息(IgE抗原感作陽性)

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

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本 分析の結果	0.222	2,487,469	11,207,735
a	死亡率の補正係数を 使用しない設定に変 更	0.075	2,464,733	32,896,732
b	オマリズマブの費用 単価を修正	0.222	3,115,247	14,036,305

a+b		0.075	3,117,022	41,602,810
-----	--	-------	-----------	------------

分析対象集団(b): 非 2 型喘息(血中好酸球数<150/ μ L かつ IgE 抗原感作陰性)

表 4-1-2-3 分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本 分析の結果	0.544	4,880,739	8,966,106
a	死亡率の補正係数を 使用しない設定に変 更	0.289	4,894,759	16,959,488

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

なし

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論的感度分析の結果を要約する(表 4-2-1 および 4-2-2)。分析対象集団(a-1)は費用最小化分析であるため、感度分析は実施されなかった。

表 4-2-1 一元論的感度分析の結果(分析対象集団(a-2))

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
年齢	-20%	+20%	企業設定	161,485,454	32,727,976
年間増悪率の Rate ratio	-20%	+20%	企業設定	79,661,013	28,372,726
オマリズマブ群での OCS なしの自然中止率	-20%	+20%	企業設定	64,357,404	34,967,879
テゼベルマブの薬剤費	-20%	+20%	企業設定	27,556,315	55,649,306
QALYs の割引率	0	0.04	企業設定	31,532,792	53,233,947
テゼベルマブ群での OCS なしの自然中止率	-20%	+20%	企業設定	34,736,868	55,786,564
テゼベルマブの次年度以降の投与量	-20%	+20%	企業設定	32,479,333	50,726,288
オマリズマブの薬剤費	-20%	+20%	企業設定	47,262,396	35,943,225
テゼベルマブの 1 年目の投与量	-20%	+20%	企業設定	36,679,792	46,525,828
コントロール良好な状態の QOL 値	-20%	+20%	企業設定	48,082,795	38,644,993
QALYs・費用の割引率	0	0.04	分析ガイドライン	33,196,838	50,754,660

表 4-2-2 一元論的感度分析の結果(分析対象集団(b))

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
年齢	-20%	+20%	企業設定	21,954,435	13,836,767
コントロール良好な状態の QOL 値	-20%	+20%	企業設定	22,891,181	14,783,828
QALYs の割引率	0	0.04	企業設定	13,360,307	20,910,371
テゼペルマブの薬剤費	-20%	+20%	企業設定	13,549,561	20,369,416
テゼペルマブの次年度以降の投与量	-20%	+20%	企業設定	14,818,865	19,100,111
遷移確率(OCS なしのコントロール不良増悪 → コントロール不良)	-20%	+20%	企業設定	14,742,975	18,729,188
OCS なしの増悪(コントロール不良)の分布の入院割合	-20%	+20%	企業設定	18,763,311	15,597,184
OCS なしの増悪(コントロール不良)の分布の OCS バースト割合	-20%	+20%	企業設定	15,307,181	18,423,157
遷移確率(OCS なしのコントロール良好 → コントロール不良)	-20%	+20%	企業設定	18,727,067	15,784,311
遷移確率(OCS なしのコントロール不良 → コントロール良好)	-20%	+20%	企業設定	15,534,012	18,458,707
QALYs・費用の割引率	0	0.04	分析ガイドライン	14,111,518	19,896,167

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 費用対効果評価専門組織で決定されたシナリオ分析

費用対効果専門組織で決定されたシナリオ分析の結果を以下に示す。2型喘息(血中好酸球数 $\geq 1500/\mu\text{L}$ かつIgE抗原感作陰性)集団については、分析の実施可能性を検討することとされており、製造販売業者と同様に公的分析においても分析不能と判断した。他の集団においては、3.4.1の通り死亡率の補正係数を撤廃し、ICERを推計した。

(a-1)好酸球性喘息(抗IL-5抗体/IL-5R α 抗体が投与)

比較対照技術: ベンラリズマブ

表 4-3-1-1 製造販売業者によるシナリオ分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	11.459	0.160	8,302,749	188,474	1,179,341
ベンラリズマブ	11.299		8,114,275		

表 4-3-1-2 再分析におけるシナリオ分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	15.459	0.058	9,563,689	118,004	2,026,390
ベンラリズマブ	15.401		9,445,685		

(a-2)アトピー型喘息(抗IL-5抗体/IL-5R α 抗体以外の生物学的製剤が投与)

比較対照技術: オマリズマブ

表 4-3-1-3 製造販売業者によるシナリオ分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	11.692	0.222	8,286,404	2,487,469	11,207,735
オマリズマブ	11.471		5,798,935		

表 4-3-1-4 再分析におけるシナリオ分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	15.902	0.075	9,583,836	3,117,022	41,602,810
オマリズマブ	15.827		6,466,814		

2型喘息(血中好酸球数 $\geq 1,500/\mu\text{L}$ かつIgE抗原感作陰性)

比較対照技術: ベンラリズマブ

追加的有用性の検討の結果、当該リサーチクエスチョンに関連するエビデンスが特定されなかったことから、分析不能と判断された。

4.3.2 その他のシナリオ分析

分析対象集団(b)における総死亡率と ICER の推移について

公的分析では、3.4.1の通り、分析対象集団(b)における総死亡率と ICER の推移の関係を評価した。総死亡率が約6.5%/2年を下回ると、ICERが1,000万円/QALY以上となることが示唆された。

表 4-3-2-1 分析対象集団(b)における総死亡率と ICER の推移

分析モデルで試算した補正後の総死亡率	補正係数	ICER(円/QALY)
3.5%/2年	1.08	16,127,085
4.0%/2年	1.29	14,390,173
4.5%/2年	1.50	13,104,592
5.0%/2年	1.72	12,075,272
5.5%/2年	1.94	11,269,118
6.0%/2年	2.16	10,621,861
6.5%/2年	2.38	10,091,643
7.0%/2年	2.60	9,650,036
7.5%/2年	2.82	9,277,061

生物学的製剤と比較したときの AAER の群間差における不確実性について

公的分析では、3.5.1の通り、基本分析(a-1)、(a-2)、シナリオ分析(a-1)、(a-2)においてテゼペルマブと各比較対照技術の有効性の群間差について、ベストシナリオを想定した

場合とワーストシナリオを想定した場合の費用効果分析を実施した。なお、3.4.1の通り、死亡率の補正係数を使用しない設定に変更している。

表 4-3-2-2 基本分析(a-1)2 型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性)におけるベストシナリオでの費用効果分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	13.785	0.036	9,535,283	1,274,523	35,090,236
デュピルマブ	13.749		8,260,760		

表 4-3-2-3 基本分析(a-1)2 型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性)におけるワーストシナリオでの費用効果分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	13.785	0.004	9,535,283	1,256,019	336,747,436
デュピルマブ	13.781		8,279,265		

表 4-3-2-4 基本分析(a-2)2 型喘息(IgE 抗原感作陽性)におけるベストシナリオでの費用効果分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	15.902	0.087	9,583,836	3,117,719	35,938,488
オマリズマブ	15.815		6,466,117		

表 4-3-2-5 基本分析(a-2)2 型喘息(IgE 抗原感作陽性)におけるワーストシナリオでの費用効果分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	15.902	0.059	9,583,836	3,116,056	53,132,935
オマリズマブ	15.843		6,467,780		

表 4-3-2-6 シナリオ分析(a-1)好酸球性喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5R α 抗体が投与)におけるベストシナリオでの費用効果分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	15.459	0.058	9,563,689	118,004	2,026,390
ベンラリズマブ	15.401		9,445,685		

表 4-3-2-7 シナリオ分析(a-1)好酸球性喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5Ra 抗体が投与)におけるワーストシナリオでの費用効果分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	15.459	0.008	9,563,689	98,902	11,801,408
ベンラリズマブ	15.451		9,464,787		

表 4-3-2-8 シナリオ分析(a-2)アトピー型喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5Ra 抗体以外の生物学的製剤が投与)におけるベストシナリオでの費用効果分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	15.902	0.087	9,583,836	3,117,719	35,938,488
オマリズマブ	15.815		6,466,117		

表 4-3-2-9 シナリオ分析(a-2)アトピー型喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5Ra 抗体以外の生物学的製剤が投与)におけるワーストシナリオでの費用効果分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	15.902	0.059	9,583,836	3,116,056	53,132,935
オマリズマブ	15.843		6,467,780		

さらに、シナリオ分析(a-1)集団において、比較対照技術をメポリズマブとしたときの結果についても示す。

表 4-3-2-10 シナリオ分析(a-1)好酸球性喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5Ra 抗体が投与)においてメポリズマブと比較したときの費用効果分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テゼペルマブ	15.459	0.007	9,563,689	305,130	42,025,534

メポリズマブ	15.452		9,258,559		
--------	--------	---	-----------	---	---

群間差にベストシナリオとワーストシナリオを想定したときの感度分析(シナリオ分析)の結果からは、シナリオ分析(a-1)好酸球性喘息(抗 IL-5 抗体/IL-5R α 抗体が投与)集団において、有効性の群間差にベンラリズマブとの比較結果を含むベストシナリオを想定した場合に ICER が約 200 万円/QALY 程度の値となり、それ以外の分析では 1,000 万円/QALY 以上の値となることが示されている。シナリオ分析(a-1)集団において、有効性の群間差のワーストシナリオとして用いられたのはメポリズマブとの比較結果である。メポリズマブはシナリオ分析(a-1)集団の定義に含まれる薬剤であり、ベンラリズマブとの比較結果とメポリズマブとの比較結果のどちらを用いるかによって費用対効果の程度が大きく異なることに留意する必要がある。実際に、シナリオ分析(a-1)集団において比較対照技術をメポリズマブとした場合、ICER は約 4,000 万円/QALY となることも示されている。

加えて、追加的有用性の項における議論の通り、治療上の選択肢となりえ、かつ治療成績もメポリズマブやベンラリズマブと同程度と想定されるデュピルマブがシナリオ分析(a-1)集団の定義では考慮されない。一方、デュピルマブを考慮した場合の感度分析(シナリオ分析)の結果は基本分析(a-1)2 型喘息(血中好酸球数 $\geq 150/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性)集団のものに相当すると考えられ、デュピルマブは有効性の群間差にベストシナリオを用い費用効果分析を実施した場合でも、その ICER は 1,000 万円/QALY 以上であった。さらに、(a-1)集団のワーストシナリオとして用いられたメポリズマブとテゼペルマブの群間差は、公的分析が同じ NMA の結果を参照した場合でも「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」と判断したデュピルマブとテゼペルマブの群間差よりも小さく、点推定値は 1 近傍にある。このような状況下でベンラリズマブとテゼペルマブの有効性に群間差を設定することは、一貫性がなく妥当でない。あるいは、メポリズマブとベンラリズマブの治療成績に明確な優劣がないとする、シナリオ分析(a-1)の分析枠組みの妥当性を損なうものである。したがって、シナリオ分析(a-1)集団において、ベンラリズマブとの比較結果のみを参照して最大の群間差を設定し推計された ICER の値は慎重に解釈する必要があると考えられた。

4.4 分析結果の解釈

テゼペルマブの費用対効果評価に関するレビューおよび再分析の結果の解釈を、表 4-4-1~4-4-3 の通り要約する。

表 4-4-1 分析対象集団(a-1)の分析結果の解釈

分析対象集団	2 型喘息(血中好酸球数 \geq 150/ μ L かつ IgE 抗原感作陰性)
比較対照技術	デュピルマブ
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"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、テゼペルマブはデュピルマブと比較して 1,253,869 円の費用増加となったため。

表 4-4-2 分析対象集団(a-2)の分析結果の解釈

分析対象集団	2 型喘息(IgE 抗原感作陽性)
比較対照技術	オマリズマブ
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"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満)

	<input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input checked="" type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用効果分析による再分析の結果、テゼペルマブはオマリズマブと比較して ICER が 41,602,810 円/QALY であったため。

表 4-4-3 分析対象集団(b)の分析結果の解釈

分析対象集団	非 2 型喘息(血中好酸球数<150/μL かつ IgE 抗原感作陰性)
比較対照技術	標準療法(評価対象技術: テゼペルマブ+標準療法)
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"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input checked="" type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用効果分析による再分析の結果、テゼペルマブは標準療法と比較して ICER が 16,959,488 円/QALY であったため。

4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は、各分析対象集団の割合を [] のデータベースを用いて推計し、報告している。製造販売業者はまず、当該データベースから得られた 732 例の重症喘息患者のうち、血中好酸球数、特異的 IgE 抗原感作検査、および総 IgE 値の情報を取得することができた 214 例を対象とした。さらにこの集団から、血中好酸球数 $\geq 1500/\mu\text{L}$ かつ IgE 抗原感作陰性に該当する 7 例を除いた 207 例において、各分析対象集団の定義に沿って患者数を算出した。なお、分析対象集団(a-2)においては、IgE 抗原感作

陽性かつ総 IgE 値 30 IU/mL 以上の場合にオマリズマブが投与可能となることから、IgE 値に関する定義を加えて計算された。その結果各分析対象集団の患者割合は、(a-1)が 30.9%(64/207)、(a-2)が 45.9%(95/207)、(b)が 23.2%(48/207)と推計された。公的分析では、検査値情報に基づく推計に利用できるデータソースが限られていることをふまえて、以上の製造販売業者の推計に妥当性があると判断し、各分析対象集団の患者割合として(a-1)に 30.9%、(a-2)に 45.9%、(b)に 23.2%を用いることは適切であると考えた。

5. 参考文献

- [1] National Institute for Health and Care Excellence. Tezepelumab for treating severe asthma Technology appraisal guidance [TA880]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta880>. 2023.
- [2] Scottish Medicines Consortium. SMC2541 tezepelumab (Tezspire). <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezepelumab-tezspire-full-smc2541/>. 2023.
- [3] Haute Autorité de Santé. TEZSPIRE (tézépélumab). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3398494/en/tezspire-tezepelumab. 2023.
- [4] National Institute for Health and Care Excellence. Finerenone for treating chronic kidney disease in type 2 diabetes Technology appraisal guidance [TA877]. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA877>. 2023.
- [5] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. SR0731-000 tezepelumab. <https://www.cadth.ca/tezepelumab>. 2023.
- [6] Menzies-Gow, A., et al., Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*, 2021. 384(19): p. 1800-1809.
- [7] Corren, J., et al., Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*, 2017. 377(10): p. 936-946.
- [8] Wechsler, M.E., et al., Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*, 2022. 10(7): p. 650-660.
- [9] Ishizuka, T., et al., Efficacy and safety of tezepelumab in patients recruited in Japan who participated in the phase 3 NAVIGATOR study. *Allergol Int*, 2023. 72(1): p. 82-88.
- [10] Menzies-Gow, A., et al., Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ*, 2022. 25(1): p. 679-690.
- [11] アストラゼネカ株式会社. テゼスパイア皮下注 210mg シリンジ(テゼペルマブ[遺伝子組換え])に関する費用対効果評価 [第 1.1 版]. 2023.
- [12] Corren, J., et al., Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2020. 8(2): p. 516-526.
- [13] Roche, N., et al., Real-life impact of uncontrolled severe asthma on

- mortality and healthcare use in adolescents and adults: findings from the retrospective, observational RESONANCE study in France. *BMJ Open*, 2022. 12(8): p. e060160.
- [14] 厚生労働省. 令和4年(2021)人口動態統計(確定数)の概況, 第7表死因简单分類別にみた性別死亡数・死亡率(人口10万対). <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei21/index.html>. 2022.
- [15] Yamauchi, Y., et al., Comparison of in-hospital mortality in patients with COPD, asthma and asthma-COPD overlap exacerbations. *Respirology*, 2015. 20(6): p. 940-6.
- [16] Engelkes, M., et al., Multinational cohort study of mortality in patients with asthma and severe asthma. *Respir Med*, 2020. 165: p. 105919.
- [17] 厚生労働省. 令和4年(2022)人口動態統計月報年計(概数)の概況, 第5表死亡率(人口10万対)の年次推移, 性・年齢(5歳階級)別. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai22/index.html>. 2022.

6. Appendix

公的分析の SR 対象の SR により特定された文献リスト

テゼペルマブの相対的効果を評価した SR

1. Menzies-Gow A, Steenkamp J, Singh S, Erhardt W, Rowell J, Rane P, Martin N, Ackert JL, Quinton A. Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison. *J Med Econ.* 2022 Jan-Dec;25(1):679-690. doi: 10.1080/13696998.2022.2074195. PMID: 35570578.
2. Ando K, Fukuda Y, Tanaka A, Sagara H. Comparative Efficacy and Safety of Tezepelumab and Other Biologics in Patients with Inadequately Controlled Asthma According to Thresholds of Type 2 Inflammatory Biomarkers: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Cells.* 2022 Feb 26;11(5):819. doi: 10.3390/cells11050819. PMID: 35269440; PMCID: PMC8909778.
3. Korn S, Cook B, Simpson LJ, Llanos JP, Ambrose CS. Efficacy of Biologics in Severe, Uncontrolled Asthma Stratified by Blood Eosinophil Count: A Systematic Review. *Adv Ther.* 2023 Jul;40(7):2944-2964. doi: 10.1007/s12325-023-02514-0. Epub 2023 May 26. PMID: 37233876; PMCID: PMC10272272.
4. Nopsopon T, Lassiter G, Chen ML, Alexander GC, Keet C, Hong H, Akenroye A. Comparative efficacy of tezepelumab to mepolizumab, benralizumab, and dupilumab in eosinophilic asthma: A Bayesian network meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2023 Mar;151(3):747-755. doi: 10.1016/j.jaci.2022.11.021. Epub 2022 Dec 17. PMID: 36538979; PMCID: PMC9992307.
5. Pitre T, Jassal T, Angjeli A, Jarabana V, Nannapaneni S, Umair A, Hussain M, Leung G, Kirsh S, Su J, Desai K, Coyne J, Mohan S, Zeraatkar D. A comparison of the effectiveness of biologic therapies for asthma: A systematic review and network meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 May;130(5):595-606. doi: 10.1016/j.anai.2022.12.018. Epub 2022 Dec 20. PMID: 36563746.

その他の生物学的製剤を評価した SR

6. Bateman ED, Khan AH, Xu Y, Guyot P, Chao J, Kamat S, Rowe P, Burnett H,

- Msihid J, Weinreich D, Pavord ID. Pairwise indirect treatment comparison of dupilumab versus other biologics in patients with uncontrolled persistent asthma. *Respir Med.* 2022 Jan;191:105991. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105991. Epub 2020 Apr 29. PMID: 35090688.
7. Powell C, Milan SJ, Dwan K, Bax L, Walters N. Mepolizumab versus placebo for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 27;(7):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Sep 21;9:CD010834. PMID: 26214266.
 8. Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 Therapy in Patients with Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016 Nov 22;11(11):e0166833. doi: 10.1371/journal.pone.0166833. PMID: 27875559; PMCID: PMC5119789.
 9. Farne HA, Wilson A, Milan S, Banchoff E, Yang F, Powell CV. Anti-IL-5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Jul 12;7(7):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub4. PMID: 35838542; PMCID: PMC9285134.
 10. Iftikhar IH, Schimmel M, Bender W, Swenson C, Amrol D. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. *Lung.* 2018 Oct;196(5):517-530. doi: 10.1007/s00408-018-0151-5. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30167841.
 11. Yan K, Balijepalli C, Sharma R, Barakat S, Sun SX, Falcao S, Druyts E, FitzGerald JM. Reslizumab and mepolizumab for moderate-to-severe poorly controlled asthma: an indirect comparison meta-analysis. *Immunotherapy.* 2019 Dec;11(17):1491-1505. doi: 10.2217/imt-2019-0113. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31686556.
 12. Ando K, Tanaka A, Yokoe T, Ohnishi T, Inoue S, Sagara H. Meta-analysis of Low-versus High-dose Benralizumab in Adults with Uncontrolled Eosinophilic Asthma. *The Showa University Journal of Medical Sciences,* 2016. 28(4): p. 337-347.
 13. Mahdavian M, Mallay SA, Asghari S, Voduc N, Pike JC. Effect of benralizumab on asthma exacerbation rates in patients with severe asthma: Systematic review and meta-analysis, *Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine,* 2020 4:2, 133-141, DOI: 10.1080/24745332.2019.1575704

14. Meng X, Gan J, Liu G, Qin E, Ning H. Efficacy and safety of mepolizumab in patients with severe eosinophilic asthma: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2018 11(3): p. 1483-1489.
15. Yancey SW, Ortega HG, Keene ON, Mayer B, Gunsoy NB, Brightling CE, Bleecker ER, Haldar P, Pavord ID. Meta-analysis of asthma-related hospitalization in mepolizumab studies of severe eosinophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr;139(4):1167-1175.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.008. Epub 2016 Oct 7. PMID: 27726946.
16. Liu T, Wang F, Wang G, Mao H. Efficacy and safety of benralizumab in patients with eosinophilic asthma: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Front Med*. 2018 Jun;12(3):340-349. doi: 10.1007/s11684-017-0565-0. Epub 2017 Oct 30. PMID: 29086236.
17. Casale TB, Pacou M, Mesana L, Farge G, Sun SX, Castro M. Reslizumab Compared with Benralizumab in Patients with Eosinophilic Asthma: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Jan;7(1):122-130.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.036. Epub 2018 Sep 11. PMID: 30217529.
18. Busse W, Chupp G, Nagase H, Albers FC, Doyle S, Shen Q, Bratton DJ, Gunsoy NB. Anti-IL-5 treatments in patients with severe asthma by blood eosinophil thresholds: Indirect treatment comparison. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):190-200.e20. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.031. Epub 2018 Sep 8. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jun;143(6):2336. PMID: 30205189.
19. Wang FP, Xiong XF, Liu T, Li SY, Cheng DY, Mao H. Anti-interleukin 5 Therapy for Eosinophilic Asthma: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Apr;54(2):318-330. doi: 10.1007/s12016-016-8588-x. PMID: 27677499.

公的分析の RCT 対象の SR により特定された文献リスト

テゼペルマブを評価した RCT

1. Corren J, Ambrose CS, Salapa K, Roseti SL, Griffiths JM, Parnes JR, Colice G. Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma and Perennial Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Dec;9(12):4334-4342.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.045. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34358701.

2. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, Griffiths JM, Sałapa K, Hellqvist Å, Almqvist G, Lal H, Kaur P, Skärby T, Colice G; SOURCE study group. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):650-660. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00537-3. Epub 2022 Mar 29. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2022 Apr 5;: PMID: 35364018.
3. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, van der Merwe R. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Sep 7;377(10):936-946. doi: 10.1056/NEJMoa1704064. Erratum in: *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):2082. PMID: 28877011.
4. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, Chupp G, Bednarczyk A, Ponnambal S, Caveney S, Almqvist G, Gołąbek M, Simonsson L, Lawson K, Bowen K, Colice G; DESTINATION study investigators. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med*. 2023 May;11(5):425-438. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00492-1. Epub 2023 Jan 23. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2023 Mar;11(3):e25. PMID: 36702146.
5. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, Brightling CE, Griffiths JM, Hellqvist Å, Bowen K, Kaur P, Almqvist G, Ponnambal S, Colice G. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2021 May 13;384(19):1800-1809. doi: 10.1056/NEJMoa2034975. PMID: 33979488.
6. Corren J, Ambrose CS, Griffiths JM, Hellqvist Å, Lindsley AW, Llanos JP, Colice G, Menzies-Gow A. Efficacy of tezepelumab in patients with evidence of severe allergic asthma: Results from the phase 3 NAVIGATOR study. *Clin Exp Allergy*. 2023 Apr;53(4):417-428. doi: 10.1111/cea.14256. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36507576.
7. Corren J, Menzies-Gow A, Chupp G, Israel E, Korn S, Cook B, Ambrose CS, Hellqvist Å, Roseti SL, Molfino NA, Llanos JP, Martin N, Bowen K, Griffiths JM, Parnes JR, Colice G. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023 Jul 1;208(1):13-24. doi: 10.1164/rccm.202210-2005OC. PMID: 37015033.

オマリズマブを評価した RCT

8. Busse W, Spector S, Rosén K, Wang Y, Alpan O. High eosinophil count: a potential biomarker for assessing successful omalizumab treatment effects. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug;132(2):485-6.e11. doi: 10.1016/j.jaci.2013.02.032. Epub 2013 Apr 13. PMID: 23591271.
9. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy.* 2011 May;66(5):671-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21255035.
10. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hébert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgercock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005 Mar;60(3):309-16. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00772.x. PMID: 15679715.
11. Ayres JG, Higgins B, Chilvers ER, Ayre G, Blogg M, Fox H. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with poorly controlled (moderate-to-severe) allergic asthma. *Allergy.* 2004 Jul;59(7):701-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00533.x. PMID: 15180756.
12. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, Condemi JJ, Reyes-Rivera I, Zhu J, Rosen KE, Eisner MD, Wong DA, Busse W. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2011 May 3;154(9):573-82. doi: 10.7326/0003-4819-154-9-201105030-00002. Erratum in: *Ann Intern Med.* 2019 Oct 1;171(7):528. PMID: 21536936.
13. Bousquet J, Siergiejko Z, Swiebocka E, Humbert M, Rabe KF, Smith N, Leo J, Peckitt C, Maykut R, Peachey G. Persistency of response to omalizumab therapy in severe allergic (IgE-mediated) asthma. *Allergy.* 2011 May;66(5):671-8. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02522.x. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21255035.

ベンラリズマブを評価した RCT

14. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, Barker P, Sproule

- S, Ponnambal S, Goldman M; ZONDA Trial Investigators. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458. doi: 10.1056/NEJMoa1703501. Epub 2017 May 22. PMID: 28530840.
15. FitzGerald JM, Bleecker ER, Menzies-Gow A, Zangrilli JG, Hirsch I, Metcalfe P, Newbold P, Goldman M. Predictors of enhanced response with benralizumab for patients with severe asthma: pooled analysis of the SIROCCO and CALIMA studies. *Lancet Respir Med*. 2018 Jan;6(1):51-64. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30344-2. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28919200.
 16. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, Ferguson GT, Busse WW, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Werkström V, Aurivillius M, Goldman M; CALIMA study investigators. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31322-8. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27609406.
 17. Goldman M, Hirsch I, Zangrilli JG, Newbold P, Xu X. The association between blood eosinophil count and benralizumab efficacy for patients with severe, uncontrolled asthma: subanalyses of the Phase III SIROCCO and CALIMA studies. *Curr Med Res Opin*. 2017 Sep;33(9):1605-1613. doi: 10.1080/03007995.2017.1347091. Epub 2017 Jul 19. PMID: 28644104.
 18. Harrison TW, Chanez P, Menzella F, Canonica GW, Louis R, Cosio BG, Lugogo NL, Mohan A, Burden A, McDermott L, Garcia Gil E, Zangrilli JG; ANDHI study investigators. Onset of effect and impact on health-related quality of life, exacerbation rate, lung function, and nasal polyposis symptoms for patients with severe eosinophilic asthma treated with benralizumab (ANDHI): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Mar;9(3):260-274. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30414-8. Epub 2020 Dec 22. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Jan 25;: PMID: 33357499.
 19. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, Sproule S, Gilmartin G, Aurivillius M, Werkström V, Goldman M; SIROCCO study investigators. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-

- controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31324-1. Epub 2016 Sep 5. PMID: 27609408.
20. Chipps BE, Newbold P, Hirsch I, Trudo F, Goldman M. Benralizumab efficacy by atopy status and serum immunoglobulin E for patients with severe, uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 May;120(5):504-511.e4. doi: 10.1016/j.anai.2018.01.030. Epub 2018 Feb 1. PMID: 29409951.

デュピルマブを評価した RCT

21. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, Zhu H, Hamilton JD, Swanson BN, Khan A, Chao J, Staudinger H, Pirozzi G, Antoni C, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Graham NMH, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2475-2485. doi: 10.1056/NEJMoa1804093. Epub 2018 May 21. PMID: 29782224.
22. Corren J, Jackson DJ, Casale TB, Borish L, Rabe KF, Busse WW, Maspero JF, Jackson DJ, Daizadeh N, Altincatal A, Radwan A, Khodzhayev A, Djandji M, Jacob-Nara JA, Rowe PJ, Deniz Y. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled Moderate-to-Severe Type 2 Asthma Regardless of Perennial Aeroallergen Sensitization. *J Asthma Allergy*. 2023 Mar 7;16:249-260. doi: 10.2147/JAA.S385645. PMID: 36915284; PMCID: PMC10007984.
23. Corren J, Castro M, O'Riordan T, Hanania NA, Pavord ID, Quirce S, Chipps BE, Wenzel SE, Thangavelu K, Rice MS, Harel S, Jagerschmidt A, Khan AH, Kamat S, Maroni J, Rowe P, Lu Y, Amin N, Pirozzi G, Ruddy M, Graham NMH, Teper A. Dupilumab Efficacy in Patients with Uncontrolled, Moderate-to-Severe Allergic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):516-526. doi: 10.1016/j.jaip.2019.08.050. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31521831.
24. Rabe KF, FitzGerald JM, Bateman ED, Castro M, Pavord ID, Maspero JF, Busse WW, Izuhara K, Daizadeh N, Ortiz B, Pandit-Abid N, Rowe PJ, Deniz Y. Dupilumab Is Effective in Patients With Moderate-to-Severe Uncontrolled GINA-Defined Type 2 Asthma Irrespective of an Allergic Asthma Phenotype. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022 Nov;10(11):2916-2924.e4. doi: 10.1016/j.jaip.2022.06.036. Epub 2022 Aug 23. PMID: 36028446.
25. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, Busse WW, Ford L, Sher L, FitzGerald JM, Katelaris C, Tohda Y, Zhang B, Staudinger H,

- Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Akinlade B, Khan A, Chao J, Martincova R, Graham NMH, Hamilton JD, Swanson BN, Stahl N, Yancopoulos GD, Teper A. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2486-2496. doi: 10.1056/NEJMoa1804092. Epub 2018 May 21. PMID: 29782217.
26. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, Pirozzi G, Sutherland ER, Evans RR, Joish VN, Eckert L, Graham NM, Stahl N, Yancopoulos GD, Louis-Tisserand M, Teper A. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β 2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet*. 2016 Jul 2;388(10039):31-44. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30307-5. Epub 2016 Apr 27. PMID: 27130691.

メポリズマブを評価した RCT

27. Chupp GL, Bradford ES, Albers FC, Bratton DJ, Wang-Jairaj J, Nelsen LM, Trevor JL, Magnan A, Ten Brinke A. Efficacy of mepolizumab add-on therapy on health-related quality of life and markers of asthma control in severe eosinophilic asthma (MUSCA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre, phase 3b trial. *Lancet Respir Med*. 2017 May;5(5):390-400. doi: 10.1016/S2213-2600(17)30125-X. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28395936.
28. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P; MENSA Investigators. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1198-207. doi: 10.1056/NEJMoa1403290. Epub 2014 Sep 8. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1777. PMID: 25199059.
29. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, Ortega HG, Pavord ID; SIRIUS Investigators. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1189-97. doi: 10.1056/NEJMoa1403291. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25199060.