

# **【チルゼパチド(マンジャロ皮下注)】**

## **に関する公的分析の結果**

**[第 1.0 版 2024 年 5 月 31 日]**

**[第 2.0 版 2024 年 7 月 2 日]**

**[第 2.1 版 2024 年 7 月 3 日]**

**[第 3.0 版 2024 年 7 月 8 日]**

## 【目次】

[略語表] .....	4
0. 分析枠組み .....	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果 .....	7
1.1 評価結果の概要 .....	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー .....	16
1.3 公的分析における参考事項 .....	17
2. 追加的有用性の評価 .....	20
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー .....	20
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン .....	20
2.1.2 実施の流れ .....	20
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準 .....	20
2.1.4 使用したデータベース .....	21
2.1.5 使用した検索式 .....	21
2.1.6 検索結果 .....	24
2.1.7 臨床試験の概要 .....	25
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 .....	31
【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】 .....	32
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 .....	33
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価 .....	33
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果 .....	33
2.4 追加的有用性の有無に関する評価 .....	34
【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】 .....	35
3. 費用対効果の評価 .....	36
3.1.1 リキシセナチドと比較した費用効果分析の概要 .....	36
3.1.2 リキシセナチドと比較した費用効果分析に対する見解 .....	39
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無 .....	42
3.3 実施が必要な再分析の概要 .....	43
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) .....	43
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) .....	43
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 .....	44

3.4.1 長期的なパラメータ推計について .....	44
【具体的な再分析の内容】.....	44
3.4.2 QOL 値について .....	46
【具体的な再分析の内容】.....	48
3.4.3 薬剤費について .....	50
【具体的な再分析の内容】.....	51
3.4.4 シミュレーションモデルの設定について .....	52
【具体的な再分析の内容】.....	52
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容 .....	53
3.5.1 基礎インスリン療法への移行について .....	53
【具体的な再分析の内容】.....	53
4. 分析結果 .....	55
4.1 再分析における基本分析の結果 .....	55
4.1.1 再分析における基本分析の増分費用 .....	55
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移 .....	56
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る要因 ..	57
4.2 再分析における感度分析の結果 .....	58
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 .....	60
4.3.1 基礎インスリン療法への移行する HbA1c 値について .....	60
4.4 分析結果の解釈.....	61
4.5 価格調整率の重み .....	62
5. 参考文献 .....	63

## 【略語表】

略語	正式表記
AE	Adverse Event
BMI	Body Mass Index
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CHD	Coronary Heart Disease
CI	Confidence Interval
CrI	Credible Interval
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
SR	Systematic Review
SMC	Scottish Medicines Agency
TTO	Time Trade-Off
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
LYs	Life Years

## **0. 分析枠組み**

対象品目名は「マンジャロ皮下注(チルゼパチド)」で、製造販売業者は日本イーライリリー株式会社である。マンジャロ皮下注は、2型糖尿病患者を対象とした治療薬であり、2023年3月8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。マンジャロ皮下注の市場規模予測は367億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。マンジャロ皮下注に係る分析枠組みは、2023年6月23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(複数可)	2型糖尿病患者
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	
比較対照技術名	GLP-1受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なもの
比較対照技術を選定した理由	<ul style="list-style-type: none"> <li>● GLP-1受容体作動薬(注射剤)各薬剤間では、2型糖尿病患者に対する有効性(HbA1cの変化量)、安全性において、明確な違いは示されていない。</li> <li>● よって有効性・安全性は同一とした上で、GLP-1受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なものとする。</li> <li>● ただし、エキセナチド(バイエッタ皮下注)は添付文書の記載では「スルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤又はチアゾリジン系薬剤との併用を含む)を使用しても十分な効果が得られない場合」に限り使用されるため、比較対照技術から除外する。</li> </ul>
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細: ) 無
効果指標として QALY以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	(該当せず)

## **1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果**

### **1.1 評価結果の概要**

諸外国の医療技術評価機関におけるマンジャロ皮下注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 1-1-1~1-1-3 に要約した。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 推奨</li> <li>・ 評価ステータス: 最終ガイダンス</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 条件つき推奨(具体的に: 対象を限定)</li> <li>・ 評価ステータス: 最終ガイダンス[2023年9月]</li> </ul>
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ その他(Evaluation status: submitted)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 条件つき推奨(具体的に: 対象を限定)[2024年2月]</li> </ul>
フランス	HAS	該当なし	左記に同じ
ドイツ	IQWiG	該当なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 食事、運動療法に加え、血糖降下薬(単剤)による治療で血糖コントロール不良、インスリン療法歴がない2型糖尿病: No additional benefit</li> <li>・ 食事、運動療法に加え、血糖降下薬(単剤)による治療で血糖コントロール不良、インスリン療法歴がなく、心血管疾患有する2型糖尿病: No additional benefit</li> <li>・ 食事、運動療法に加え、血糖降下薬(2剤)による治療で血糖コントロール不良、インスリン療法歴がない2型糖尿病: No additional benefit</li> <li>・ 食事、運動療法に加え、血糖降下薬(2剤)による治療で血糖コントロール不良、インスリン療法歴がなく、心血管疾患有する2型糖尿病: No additional benefit</li> <li>・ 食事、運動療法に加え、2剤以上の血糖降下薬による治療で血糖コントロール不良、インスリン療法歴がない2</li> </ul>

			<p>型糖尿病: No additional benefit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>食事、運動療法に加え、2剤以上の血糖降下薬による治療で血糖コントロール不良、インスリン療法歴がない、心血管疾患有する糖尿病: No additional benefit</li> <li>インスリン療法中で、血糖コントロール不良の2型糖尿病: No additional benefit</li> <li>インスリン療法中で、心血管疾患有する血糖コントロール不良の2型糖尿病: No additional benefit</li> </ul> <p>[2024年2月]</p>
カナダ	CDA-AMC (旧 CADTH)	<ul style="list-style-type: none"> <li>その他(Evaluation status: Submission was not accepted for review)</li> </ul>	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>その他(Evaluation status: submitted)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>非推奨</li> <li>評価ステータス: 最終ガイドンス</li> </ul>

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	左記に同じ
	SMC	評価中	あり
フランス	HAS	なし	左記に同じ

カナダ	CDA-AMC (旧 CADTH)	なし	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	評価中	あり

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/TA924">https://www.nice.org.uk/guidance/TA924 [1]</a>	
評価対象技術	Tirzepatide	左記に同じ
評価結果	recommended	条件付き推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	<p>Tirzepatide is recommended for treating type 2 diabetes alongside diet and exercise in adults when it is insufficiently controlled only if:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• triple therapy with metformin and 2 other oral antidiabetic drugs is ineffective, not tolerated or contraindicated, and</li> <li>• they have a body mass index (BMI) of 35 kg/m<sup>2</sup> or more, and specific psychological or other medical problems associated with obesity, or</li> <li>• they have a BMI of less than 35 kg/m<sup>2</sup>, and:</li> <li>• insulin therapy would have significant occupational implications, or</li> <li>• weight loss would benefit other significant obesity-related complications.</li> </ul>	<p>チルゼパチドは、食事療法と運動療法に加え、2型糖尿病のコントロールが不十分な成人の治療薬として、以下の場合に限り推奨される：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• メトホルミンと他の経口抗糖尿病薬2剤による3剤併用療法が無効、不応、または禁忌である。</li> <li>• BMI が 35kg/m<sup>2</sup> 以上で、肥満に伴う特定の心理的問題やその他の医学的問題を抱えている。</li> <li>• BMI が 35kg/m<sup>2</sup> 未満で、インスリン療法が職業的に重大な影響を及ぼす、または、減量が他の重大な肥満関連合併症に有益である。</li> </ul> <p>※南アジア系、中国系、その他のアジア系、中東系、アフリカ系黒人、アフリカ系カリブ海出身者には、より低い BMI 基準値((通常 25kg/m<sup>2</sup> までの減少))を用いる。</p>

	Use lower BMI thresholds (usually reduced by 25 kg/m <sup>2</sup> ) for people from South Asian, Chinese, other Asian, Middle Eastern, Black African or African-Caribbean family backgrounds.	
評価対象疾患	Diabetes	食事療法、運動療法後に血糖コントロール不良の 2 型糖尿病
使用方法(※)	<ul style="list-style-type: none"> <li>The starting dose is 2.5 mg once a week for four weeks. After four weeks your doctor will increase your dose to 5 mg once a week.</li> <li>Your doctor may increase your dose by 2.5 mg increments to 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg or 15 mg once a week if you need it. In each case your doctor will tell you to stay on a particular dose for at least 4 weeks before going to a higher dose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>開始用量は週 1 回 2.5mg を 4 週間。4 週間後、医師が週 1 回 5mg に增量する。</li> <li>必要であれば、週 1 回 7.5mg、10mg、12.5mg、15mg と 2.5mg ずつ增量することもできる。いずれの場合も、医師は增量する前に少なくとも 4 週間は特定の用量を続けるように指示する。</li> </ul>
比較対照	GLP1-RA	左記に同じ
主要な 増分費用効果比の値	The base-case ICERs were less than £20,000 per QALY gained for tirzepatide (all doses) against all comparators	基本分析の ICER は、すべての比較対象に対してチルゼパチド(全用量)の獲得 QALYあたり£20,000 未満であった。

**表 1-1-3-2 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細**

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tirzepatide-mounjaro-smc2633-full/[2]">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tirzepatide-mounjaro-smc2633-full/[2]</a>	
評価対象技術	N/A(評価中)	チルゼパチド 5mg、10mg、15mg
評価結果		条件付き推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細		・チルゼパチドは、食事療法・運動療法に加え、コントロール不十分な成人 2 型糖尿病患者の以下のような治療に推奨される。GLP-1 受容体作動薬が考慮される場合、他の経口糖尿病治療薬に追加する。メトホルミンが忍容性や禁忌のために不適当であると考えられる場合であっても、チルゼパチドの単剤療法は推奨できない。
評価対象疾患		食事療法および運動療法の補助として、コントロール不十分な成人 2 型糖尿病

使用方法(※)		他の 2 型糖尿病治療薬と併用投与
比較対照		デュラグルチド注射液(1.5mg、3mg、4.5mg)、セマグルチド注射液(0.5mg、1.0mg)または錠剤(7mg、14mg)、リラグルチド注射液(1.2mg と 1.8mg)
主要な 増分費用効果比の値		基本分析の ICER は、すべての比較対照に対してチルゼパチド(全用量)の獲得 QALY あたり£20,000 未満であった。

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

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果の URL など	<a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/Tirzepatide-PSD-July-2023_[3]">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/Tirzepatide-PSD-July-2023_[3]</a>	
評価対象技術	N/A(評価中)	チルゼパチド 5mg、10mg、15mg
評価結果		非推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細		N/A
評価対象疾患		SGLT2 阻害薬に禁忌、不耐容、または不十分な反応しか示さない 血糖コントロール不良の成人 2 型糖尿病
使用方法(※)		他の 2 型糖尿病治療薬と併用投与
比較対照		主要評価: セマグルチド 0.5mg、1.0mg 副次評価: デュラグルチド 1.5mg
主要な 増分費用効果比の値		下記いずれも対セマグルチド 1.0mg チルゼパチド 5mg: \$ 255,000/QALY 以上 355,000/QALY 未満 チルゼパチド 10mg: \$ 115,000/QALY 以上 135,000/QALY 未満 チルゼパチド 15mg: \$ 75,000/QALY 以上 95,000/QALY 未満

## **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、製造販売業者の報告内容といくつかの相違が認められたが、最新の情報の反映によること等が理由として考えられた。

### 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や公的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記載した。

#### <NICE>[1]

- SURPASS-2、3、4、5 試験と NMA に基づく追加的有用性評価、および、PRIME T2D モデルを用いた費用効果分析が行われた。
- チルゼパチドは、1)3 剤併用療法が無効、不応、または禁忌、2)BMI 35kg/m<sup>2</sup> 以上で肥満に伴う心理的・医学的问题を抱えている、3)BMI 35kg/m<sup>2</sup> 未満でインスリン療法が生活に重大な影響を及ぼす、または減量が肥満に関連する重大な合併症にも有効である、のいずれかに該当する患者の治療選択肢として推奨された。

#### 追加的有用性に関する論点

- SURPASS-2、3、4、5 試験、NMA の組入試験には、3 剤併用療法歴のある患者が殆ど含まれておらず、併用療法の追加的有用性が十分に示されていない。
- 心血管イベントにおける追加的有用性は示されていない。進行中(2024 年 10 月終了)の SURPASS-CVOT 試験に基づく主要血管イベントの評価が課題である。
- NMA の組入試験の前治療歴、ベースライン特性、アウトカム評価時期、薬剤用量等に、著しい異質性がある。

#### 費用対効果評価に関する論点

- HbA1c 以外の生理学的パラメータを 1 年目以降、一定とする仮定は、臨床的に妥当ではない。
- 微小血管合併症と大血管合併症のリスクを予測するために UKPDS のリスク方程式を用いたシナリオ分析を行った。
- インスリン療法への切り替え条件(HbA1c>7.5%)の仮定は、臨床実態と乖離している。

#### <SMC>[2]

- SURPASS-2、3、4、5 試験と NMA に基づく追加的有用性評価、および、PRIME T2D モデルを用いた費用効果分析が行われた。

#### 追加的有用性に関する論点

- SURPASS-2 試験では、無作為化前に 2 種類の抗糖尿病薬を服用していた患者は除外されたため、3 剤併用療法におけるチルゼパチドとセマグルチド(または他の GLP-1 受容体作動薬)の直接的なエビデンスはない。
- SURPASS-4 試験では、104 週目においても血糖コントロールと体重減少の改善が維持されていることが示唆されたが、104 週目以降のデータは得られていない。

- BMI<25 kg/m<sup>2</sup> の患者におけるチルゼパチドの使用を支持するデータは限られている。
- チルゼパチドと全ての GLP-1 受容体作動薬との比較に関する直接的なエビデンスはなく、間接比較には以下の限界があった：ベースライン特性および評価時点(チルゼパチドは 40 週、比較群は 22~30 週)においてかなりの異質性が認められた。GLP-1 受容体作動薬では効果の減弱が観察されており、不確実性が増大する。
- ほとんどの研究では、メトホルミンによる基礎療法しか行われていない。

#### 費用対効果評価に関する論点

- チルゼパチドによる QALY の增加分は、糖尿病関連合併症の累積発症率の緩やかな減少によってもたらされた。これはチルゼパチド群で HbA1c と BMI のレベルがより減少したことによると思われる。平均余命にもわずかな差がみられた。チルゼパチドによる費用の增加分のほとんどは治療費の増加によるもので、糖尿病関連の合併症の減少により相殺された。
- モデルでは、過去の評価に基づき、HbA1c 値が 58 mmol/mol(HbA1c 7.5%に相当)を超えると基礎インスリンへの強化が行われることになっており、80 mmol/mol(HbA1c 9.5%に相当)での治療強化を考慮したシナリオでは、ICER は £26,133/QALY と増加した。しかしながら、基本分析の設定は妥当と判断された。

#### <IQWiG>[4]

以下のリサーチエクエスチョンについて評価されたが、いずれもドイツで適切と考えられる比較対照技術との評価(RCT)が実施されていないことから、追加的有用性は認められなかった。

- 食事、運動療法に加え、血糖降下薬(単剤)による治療で血糖コントロール不良、インスリン療法歴がない 2 型糖尿病
- 食事、運動療法に加え、血糖降下薬(単剤)による治療で血糖コントロール不良、インスリン療法歴がなく、心血管疾患を有する 2 型糖尿病
- 食事、運動療法に加え、血糖降下薬(2 剤)による治療で血糖コントロール不良、インスリン療法歴がない 2 型糖尿病
- 食事、運動療法に加え、血糖降下薬(2 剤)による治療で血糖コントロール不良、インスリン療法歴がなく、心血管疾患を有する 2 型糖尿病
- 食事、運動療法に加え、2 剤以上の血糖降下薬による治療で血糖コントロール不良、インスリン療法歴がない 2 型糖尿病
- 食事、運動療法に加え、2 剤以上の血糖降下薬による治療で血糖コントロール不良、インスリン療法歴がない、心血管疾患を有する糖尿病
- インスリン療法中で、血糖コントロール不良の 2 型糖尿病
- インスリン療法中で、心血管疾患を有する血糖コントロール不良の 2 型糖尿病

#### <PBAC>[3]

- SURPASS-2、ならびに、SURPASS-2 試験と SUSTAIN 7 試験の間接比較に基づく追加的有用性評価(対 GLP-1 受容体作動薬)、および、UKPDS Outcomes Model 2 を用いた費用効果分析が行われた。
- チルゼパチドは、血糖コントロール不良の成人 2 型糖尿病患者に対する併用療法において非推奨と判断された。

#### 追加的有用性に関する論点

- 心血管アウトカムに関する長期の有効性、安全性に関するデータが不足している。
- HbA1c と体重の減少におけるチルゼパチドの優越性が示されたが、HbA1c 変化量の臨床的意義は変化する可能性がある。また、体重減少と合併症との関連を示すデータは十分に得られていない。
- 安全性におけるチルゼパチドのデータは十分に得られていない。

#### 費用対効果評価に関する論点

- 薬剤の投与量、チルゼパチドと比較対照技術の治療中止、インスリン療法への切り替え条件 (HbA1c)に関する仮定は、臨床実態と乖離している。
- HbA1c の経時的变化を仮定した一方で、他の生理学的パラメータは一定とした仮定は、臨床的に妥当ではない。
- GLP-1 受容体作動薬中止後のインスリン切り替え時点で HbA1c 以外の治療効果がベースラインに戻る一方で、HbA1c の治療効果が維持されるとする仮定について、十分妥当な説明がされていない。
- 初年度にベースラインからの体重減少に伴う QOL 値の改善を考慮し、さらに、2 年目以降はベースラインの体重を問わず  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  以上の患者に対し、BMI 減少に伴う QOL 値の改善を計上した。この仮定では、ベースラインから大幅に体重が減少した  $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$  の患者における 2 年目以降の QOL 値の改善が考慮されない。また、体重減少と合併症減少に伴う QOL 値の改善が二重計上される可能性がある。

## **2. 追加的有用性の評価**

### **2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー**

成人 2 型糖尿病におけるチルゼパチドの追加的有用性を検討するために、ランダム化比較試験 (RCT) を対象としたシステムティックレビュー (SR) を実施した。

#### **2.1.1 公的分析が設定したリサーチエクスチョン**

公的分析が設定したリサーチエクスチョンを表 2-1-1 に示す。

**表 2-1-1 公的分析によるシステムティックレビューのリサーチエクスチョン**

項目	内容
対象集団	日本人の成人 2 型糖尿病
介入	チルゼパチド
比較対照	GLP-1 受容体作動薬
アウトカム	有効性、安全性
研究デザイン	RCT
文献検索期間	1990 年から 2024 年 2 月まで

#### **2.1.2 実施の流れ**

文献検索では、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名、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て検索式を構築した。論文のアブストラクトに基づくスクリーニング、追加的有用性評価に用いる論文を特定する作業は、2 名の独立したレビュー者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した。レビュー間の不一致等は、両者の協議により解消した。最終的に特定されたランダム化比較試験の概要を要約し整理し、最後に特定された文献の批判的吟味を行った。

#### **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表 2-1-3 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	日本人の成人 2 型糖尿病	全患者が日本人以外である試験
介入	チルゼパチド	左記以外
比較対照	GLP-1 受容体作動薬	経口セマグルチド
アウトカム	有効性、安全性	左記以外
研究デザイン	第 III 相 RCT	左記以外
文献の種類	原著論文	レビュー、レター、会議録、臨床試験登録
言語	英語、日本語	左記以外

#### 2.1.4 使用したデータベース

SR には、PubMed、Embase/Embase Preprints、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌 web を用いた。

#### 2.1.5 使用した検索式

SR の検索式を表 2-1-5-1～表 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	"tirzepatide"[Supplementary Concept] OR "tirzepatide"[Title/Abstract] OR "ly3298176"[Title/Abstract] OR "zepbound"[Title/Abstract] OR "mounjaro"[Title/Abstract]	406
#2	"diabetes mellitus、 type 2"[MeSH Terms] OR ("diabetes mellitus"[Title/Abstract] AND ("non insulin"[Text Word] OR "noninsulin"[Title/Abstract] OR "type II"[Title/Abstract] OR "type 2"[Title/Abstract] OR "slow onset"[Title/Abstract]))	210,108
#3	#1 AND #2	276
#4	#3 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR (random*[TIAB] AND (trial*[TI] OR blind[TW] OR placebo[TW])))	63

	最終検索日	2024/2/16
	件数	63

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	ab(tirzepatide) OR ti(tirzepatide) OR ab("ly 3298176") OR ti("ly 3298176") OR ab("ly3298176") OR ti("ly3298176") OR ab("ly-3298176") OR ti("ly-3298176") OR ab(mounjaro) OR ti(mounjaro)	618
s2	EMB.EXACT.EXPLODE("tirzepatide")	889
s3	S2 OR S1	975
s4	(EMB.EXACT.EXPLODE("non insulin dependent diabetes mellitus")) OR ab("diabetes mellitus" AND ("non insulin" OR "noninsulin" OR "type II" OR "type 2" OR "slow onset")) OR ti("diabetes mellitus" AND ("non insulin" OR "noninsulin" OR "type II" OR "type 2" OR "slow onset"))	374,175
s5	S4 AND S3	646
s6	((EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR ab(random*) OR ab(placebo) OR ti(random*) OR ti(placebo)))	2,269,514
s7	S6 AND S5	218
s8	S7 not (rtype.exact("Conference Abstract" OR "Note" OR "Letter" OR "Erratum" OR "Published Erratum" OR "Conference Paper"))	111
	最終検索日	2024/2/16
	件数	111

表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus、 Type 2] explode all trees	25,961
#2	diabetes mellitus AND ("non insulin" OR "noninsulin" OR	48,747

	"type II" OR "type 2" OR "slow onset")	
#3	#1 OR #2	48,748
#4	tirzepatide OR "ly3298176" OR "ly 3298176" OR "ly-3298176" OR zepbound OR mounjaro	262
#5	#3 AND #4	197
#6	#5 AND "journal article"	159
#7	#6 NOT ("conference" OR "erratum")	61
最終検索日		2024/2/16
件数		61

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	"糖尿病-2型"/TH or (("diabetes"/TA or 糖尿病/TA) and ("non insulin"/TA or "noninsulin"/TA or "non-insulin"/TA or "type II"/TA or "type 2"/TA or 2型/TA or II型/TA or "slow onset"/TA or 成人/TA))	82,240
#2	"Tirzepatide"/TH or tirzepatide/TA or "ly 3298176"/TA or "ly-3298176"/TA or "ly3298176"/TA or mounjaro/TA or チルゼパチド/TA or マンジャロ/TA	76
#3	#1 and #2	44
#4	#3 and (ランダム化比較試験/TH or ランダム/TA or 無作為/TA or RCT/TA or radom*/TA or プラセボ/TA or RD=ランダム化比較試験、準ランダム化比較試験)	2
#5	#4 not PT=会議録、解説	0
最終検索日		2024/2/16
件数		0

## 2.1.6 検索結果

SR の結果、当該リサーチクエスチョンに合致する RCT の原著論文を 3 件特定した(図 2-1-6-1)。臨床試験の概要を、表 2-1-7-1～表 2-1-7-8 に示す。

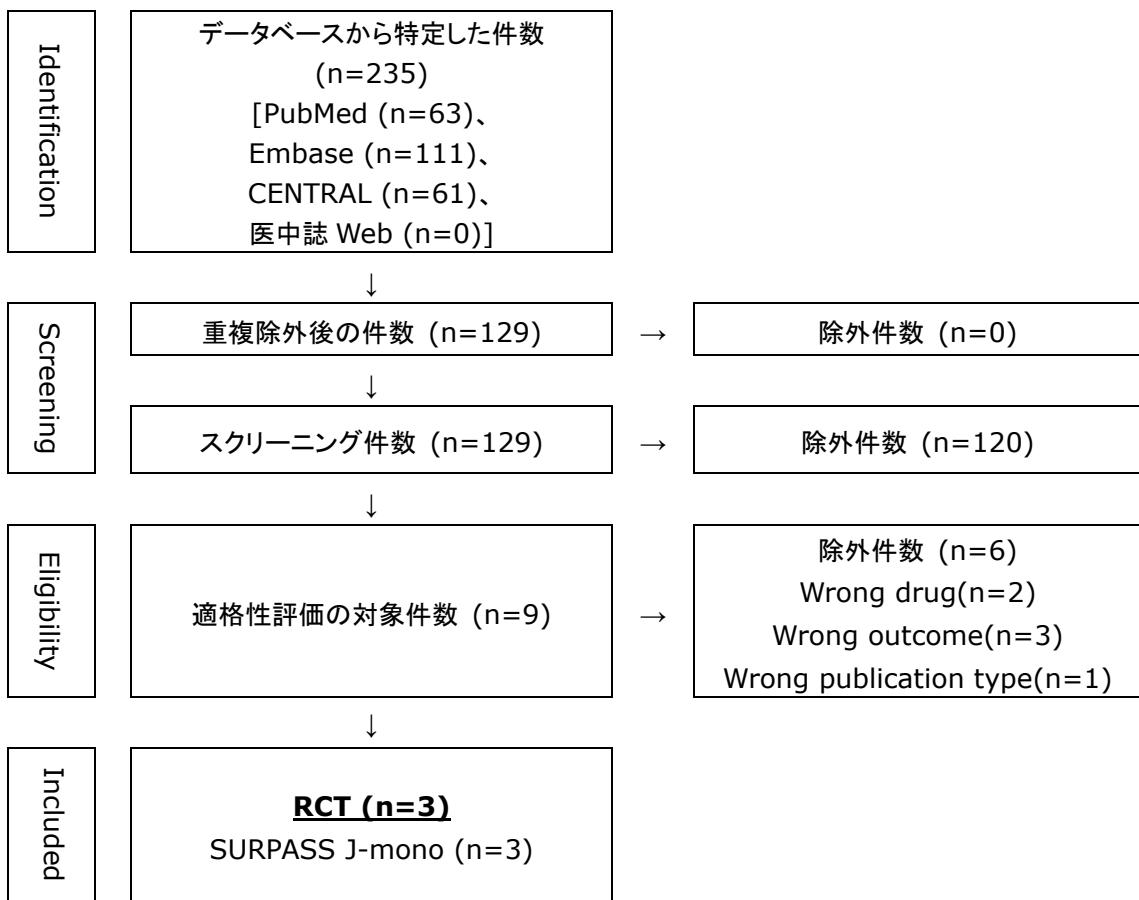


図 2-1-6-1 フローチャート

## 2.1.7 臨床試験の概要

表 2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	SURPASS J-mono
書誌情報	Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10(9):623-33. [5]
臨床試験登録情報	NCT03861052
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2019年5月～2021年3月
対象集団	成人2型糖尿病患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20歳以上</li> <li>• 経口血糖降下薬の治療歴なし(食事、運動でのみで血糖コントロール良好で、スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下)</li> <li>• チアゾリジン以外の経口血糖降下薬の単剤療法を受けている</li> <li>• 体重がVisit1前3ヶ月間安定している(5%以上の変化がない)</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1型糖尿病</li> <li>• 2型糖尿病の注射剤による治療歴</li> <li>• 慢性または急性胰炎</li> <li>• 増殖性糖尿病網膜症</li> <li>• 糖尿病性黄斑症</li> <li>• 急性治療を要する非増殖性糖尿病網膜症</li> <li>• 急性または慢性の肝炎</li> <li>• eGFR 30 mL/分未満</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>チルゼパチド 5mg: 1週間隔投与          チルゼパチド 10mg: 1週間隔投与          チルゼパチド 15mg: 1週間隔投与</p>
比較対照の詳細	デュラグルチド 0.75mg: 1週間隔投与
試験デザイン	第III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	HbA1cのベースラインからの変化量(52週時点)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重のベースラインからの変化量(52週時点)</li> <li>• HbA1cの目標値(&lt;7.0%、≤6.5%、および&lt;5.7%)達成割合</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 体重の目標値 (<math>\geq 5\%</math>、<math>\geq 10\%</math>、および<math>\geq 15\%</math>) 達成割合</li> <li>• 空腹時血糖</li> <li>• 自己測定血糖</li> <li>• 空腹時インスリン</li> <li>• 空腹時 C ペプチド</li> <li>• トリグリセリド</li> <li>• 総コレステロール</li> <li>• LDL コレステロール</li> <li>• HOMA2</li> <li>• 安全性</li> </ul>
有効性	<p><u>HbA1c の Estimated mean Treatment Differences (95%CI)</u></p> <p>チルゼパチド 5mg 群: -1.1% (-1.3, -0.9) (p&lt;0.0001)</p> <p>チルゼパチド 10mg 群: -1.3% (-1.5, -1.1) (p&lt;0.0001)</p> <p>チルゼパチド 15mg 群: -1.5% (-1.71, -1.4) (p&lt;0.0001)</p> <p><u>体重の Estimated mean Treatment Differences (95%CI)</u></p> <p>チルゼパチド 5mg 群: - 5.2kg (-6.4, -4.1) (p&lt;0.0001)</p> <p>チルゼパチド 10mg 群: -7.9kg (-9.1, -6.8) (p&lt;0.0001)</p> <p>チルゼパチド 15mg 群: -10.1kg (-11.3, -9.0) (p&lt;0.0001)</p>
安全性	<p><u>最も頻度の高い treatment-emergent adverse event (吐き気)</u></p> <p>チルゼパチド 5mg 群: 12%、10mg 群: 20%、15mg 群: 20%、 デュラグルチド 0.75mg 群: 8%</p>

**表 2-1-7-2 臨床試験の概要**

試験名	SURPASS J-mono
書誌情報	Ishii H, Oura T, Takeuchi M. Treatment Satisfaction and Quality of Life with Tirzepatide Versus Dulaglutide Among Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Exploratory Evaluation of the SURPASS J-mono Trial. Diabetes Ther. 2023;14(12):2173-83. [6]
臨床試験登録情報	NCT03861052
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2019年5月～2021年3月
対象集団	成人2型糖尿病患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20歳以上</li> <li>• 経口血糖降下薬の治療歴なし(食事、運動でのみで血糖コントロール良好で、スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下)</li> <li>• チアゾリジン以外の経口血糖降下薬の単剤療法を受けている</li> <li>• 体重がVisit1前3ヶ月間安定している(5%以上の変化がない)</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1型糖尿病</li> <li>• 2型糖尿病の注射剤による治療歴</li> <li>• 慢性または急性脾炎</li> <li>• 増殖性糖尿病網膜症</li> <li>• 糖尿病性黄斑症</li> <li>• 急性治療を要する非増殖性糖尿病網膜症</li> <li>• 急性または慢性の肝炎</li> <li>• eGFR 30 mL/分未満</li> </ul>
介入方法の詳細	チルゼバチド 5mg: 1週間隔投与 チルゼバチド 10mg: 1週間隔投与 チルゼバチド 15mg: 1週間隔投与
比較対照の詳細	デュラグルチド 0.75mg: 1週間隔投与
試験デザイン	第III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (52週時点)
主な副次的評価項目	NA
有効性	52週時点の Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (Least Squares Mean、対デュラグルチド群のp値) チルゼバチド 5mg群(n=159): 11.5 (p<0.001)

	チルゼパチド 10mg 群(n=158): 12.1 (p<0.001) チルゼパチド 15mg 群(n=160): 12.3 (p<0.001) デュラグルチド 0.75mg 群(n=159): 8.9
安全性	NA

**表 2-1-7-3 臨床試験の概要**

試験名	SURPASS J-mono
書誌情報	Osonoi T, Oura T, Hirase T. Glycaemic control, body weight, and safety of tirzepatide versus dulaglutide by baseline glycated haemoglobin level in Japanese patients with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the SURPASS J-mono study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2024;26(1):126-34. [7]
臨床試験登録情報	NCT03861052
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2019年5月～2021年3月
対象集団	成人2型糖尿病患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20歳以上</li> <li>• 経口血糖降下薬の治療歴なし(食事、運動でのみで血糖コントロール良好で、スクリーニング時のHbA1cが7.0%以上10.0%以下)</li> <li>• チアゾリジン以外の経口血糖降下薬の単剤療法を受けている</li> <li>• 体重がVisit1前3ヶ月間安定している(5%以上の変化がない)</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1型糖尿病</li> <li>• 2型糖尿病の注射剤による治療歴</li> <li>• 慢性または急性脾炎</li> <li>• 増殖性糖尿病網膜症</li> <li>• 糖尿病性黄斑症</li> <li>• 急性治療を要する非増殖性糖尿病網膜症</li> <li>• 急性または慢性の肝炎</li> <li>• eGFR 30 mL/分未満</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>チルゼバチド 5mg: 1週間隔投与      チルゼバチド 10mg: 1週間隔投与      チルゼバチド 15mg: 1週間隔投与</p>
比較対照の詳細	デュラグルチド 0.75mg: 1週間隔投与
試験デザイン	第III相、多施設共同、無作為化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1cのベースラインからの変化量(52週時点)</li> <li>• HbA1cの目標値(&lt;7.0%、≤6.5%、&lt;5.7%)達成割合</li> <li>• 体重のベースラインからの変化量(52週時点)</li> <li>• 自己測定血糖</li> <li>• 安全性</li> </ul>

主な副次的評価項目	NA
有効性	<p><u>HbA1c の Estimated mean Treatment Differences (95%CI)</u></p> <p>HbA1c ≤8.5%群</p> <p>チルゼパチド 5mg 群: - 0.95% (-1.13, -0.78) (p&lt;0.001)</p> <p>チルゼパチド 10mg 群: -1.00% (-1.18, -0.83) (p&lt;0.001)</p> <p>チルゼパチド 15mg 群: -1.27% (-1.44, -1.10) (p&lt;0.001)</p> <p>HbA1c &gt;8.5%群</p> <p>チルゼパチド 5mg 群: -1.32% (-1.70, -0.95) (p&lt;0.001)</p> <p>チルゼパチド 10mg 群: -1.72% (-2.10, -1.34) (p&lt;0.001)</p> <p>チルゼパチド 15mg 群: -2.05% (-2.43, -1.68) (p&lt;0.001)</p> <p><u>体重の Estimated mean Treatment Differences (95%CI)</u></p> <p>HbA1c ≤8.5%群</p> <p>チルゼパチド 5mg 群: -6.0kg (-7.4, -4.7) (p&lt;0.001)</p> <p>チルゼパチド 10mg 群: -8.0kg (-9.3, -6.6) (p&lt;0.001)</p> <p>チルゼパチド 15mg 群: -10.1kg (-11.4, -8.7) (p&lt;0.001)</p> <p>HbA1c &gt;8.5%群</p> <p>チルゼパチド 5mg 群: -3.6kg (-5.8, -1.4) (p&lt;0.001)</p> <p>チルゼパチド 10mg 群: -7.7kg (-9.9, -5.5) (p&lt;0.001)</p> <p>チルゼパチド 15mg 群: -10.2kg (-12.4, -8.0) (p&lt;0.001)</p>
安全性	HbA1c ≤8.5%、>8.5%、両群の AE 発生率に統計学的な差がなく、殆どの AE は軽度であった。

## 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

製造販売業者は対象を 18 歳以上の 2 型糖尿病患者、介入を GLP-1 受容体作動薬とした SR を実施し、臨床研究(論文)288 報を特定した。特定した臨床研究のうち、SURPASS J-mono 試験[5]に基づきチルゼパチドの追加的有用性の評価がなされていた。しかしながら、追加的有用性の評価に SURPASS J-mono 試験のみを選択した根拠が不明確であったため製造販売業者に照会したところ、「本邦で承認された通常用量の GLP-1 受容体作動薬とチルゼパチドを直接比較した臨床試験」という条件を加えたと説明があった。

SR の対象集団を日本人の成人 2 型糖尿病に限定する妥当性に関して、先行研究から、日本人と欧米人では肥満の有病率[8]、糖尿病合併症のリスク因子プロフィール[9]、合併症発生率が異なる[10,11]ことが報告されている。さらに RCT の NMA[12]から、アジア人における GLP-1 受容体作動薬による HbA1c の減少効果は非アジア人に比べて高いことが示唆されており、SURPASS J-mono 試験で観察されたチルゼパチド 5mg 群の HbA1c 減少効果(対デュラグルチド 0.75mg Estimated mean Treatment Differences (95%CI): -1.1% (-1.3, -0.9)、 $p<0.0001$ )[5]は、外国人集団を対象にした SURPASS-2 試験で観察された HbA1c 減少効果(対セマグルチド 1.0mg Estimated mean Treatment Differences (95%CI): -0.15% (-0.28, -0.03)、 $p=0.02$ )[13]に比べて大きい。これらの知見を踏まえ、製造販売業者の方法は妥当と考えた。

公的分析では、日本人の成人 2 型糖尿病患者を対象とし、介入をチルゼパチド、比較対照を GLP-1 受容体作動薬とした SR を実施した。検索期間を最新時点までの 2024 年 2 月までとした。その結果、チルゼパチドと GLP-1 受容体作動薬を直接比較した RCT として、SURPASS J-mono 試験[5,6]を 2 報、および、そのサブグループ解析 1 報[7]を特定したことから、製造販売業者は追加的有用性評価に重要な論文は特定できていると考えた。

SURPASS J-mono 研究は単剤療法の試験であり、併用療法における有効性を示すものではない。このことから、製造販売業者は感度分析として対象集団を日本人に限定せず、単剤・併用療法(1 から 3 剤の経口剤併用)の試験を含むネットワークメタアリシス(NMA)を実施した。

## 【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】

システム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、下記を根拠として、チルゼパチドは標準治療に対して追加的有用性を有することを主張した。

- 日本人集団を対象にした SURPASS J-mono 試験[5]より、単剤療法において、チルゼパチド 5mg はデュラグルチド 0.75mg に対し、統計学的に有意に HbA1c(-1.1% (95%CI -1.3, -0.9) p<0.0001)及び体重(-5.2kg (95%CI -6.4, -4.1) p<0.0001)を減少させることが示された。
- この結果は、単剤療法 5 試験、併用療法(1 から 3 剤の経口剤併用)13 試験を含む 18 試験の RCT の NMA によって支持された。NMA の結果、チルゼパチド 5mg はデュラグルチド 0.75mg に対し、統計学的に有意に HbA1c(-0.64% (95%CrI -0.84, -0.44))及び体重 (-4.74kg (95%CrI -5.43, -4.07))を減少させることが示された。

### 2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

- SR の結果、日本人集団を対象に GLP-1 受容体作動薬に対するチルゼパチドの有効性、安全性を評価した RCT は、SURPASS J-mono 試験[5,6]及びそのサブグループ解析[7]のみであった。
- SURPASS J-mono 試験より、単剤療法においてチルゼパチド 5mg、10mg、15mg は、デュラグルチド 0.75mg に対し、いずれも統計学的に有意に HbA1c 及び体重を減少させる効果が高いことが示された。チルゼパチド 5mg、10mg、15mg における HbA1c、体重の Estimated mean Treatment Differences (95%CI)はそれぞれ、HbA1c: -1.1%(-1.3, -0.9)、-1.3%(-1.5, -1.1)、-1.5%(-1.71, -1.4) (p<0.0001)、体重: -5.2kg(-6.4, -4.1)、-7.9kg(-9.1, -6.8)、-10.1kg(-11.3, -9.0) (p<0.0001)であった[5]。

## 2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4 チルゼパチドの追加的有用性に関する評価

対象集団	2型糖尿病患者
介入	チルゼパチド 5mg
比較対照	GLP-1受容体作動薬
アウトカム	HbA1c、体重
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <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"/> 前向きの比較観察研究 <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"> <li>• SURPASS J-mono 試験より、単剤療法においてチルゼパチド 5mg はデュラグルチド 0.75mg に対し、統学的有意に HbA1c (-1.1 (95%CI -1.3, -0.9) p&lt;0.0001) 及び体重 (-5.2kg (95%CI -6.4, -4.1) p&lt;0.0001) を減少させることから、チルゼパチドはデュラグルチドに対し追加的有用性を有すると判断した。</li> </ul>

## 【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他( )

### **3. 費用対効果の評価**

#### **3.1.1 リキシセナチドと比較した費用効果分析の概要**

製造販売業者は、2型糖尿病患者においてチルゼパチドがGLP-1受容体作動薬(注射剤)に対して追加的有用性を有すると判断し、費用効果分析を実施した。成人2型糖尿病患者の臨床経過はUKPDS Outcomes Model 2[14]を用いてモデル化された。UKPDS Outcomes Model 2は、2型糖尿病患者の生涯にわたる主要な糖尿病関連合併症のリスクを予測するため開発されたシミュレーションモデルである。英国の2型糖尿病患者を対象にした長期にわたる追跡調査(UKPDS)における人口統計学的情報、糖尿病の病歴、臨床検査結果、合併症、死亡などが組み込まれたデータに基づいている。UKPDS Outcomes Model 2では、患者の年齢、性別、民族などの人口統計学的データ、糖尿病の罹病期間、糖尿病関連合併症の既往歴(心房細動、末梢動脈疾患、心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、心不全、脳卒中、下肢切断、失明、末期腎不全、下肢潰瘍)、および生理学的パラメータ(HDLコレステロール、LDLコレステロール、収縮期血圧、HbA1c、BMI、心拍数、白血球数、ヘモグロビン値、eGFR)を用いて、リスク方程式に基づき、生理学的パラメータの変動、糖尿病関連合併症(心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、心不全、脳卒中、下肢切断、失明、末期腎不全、下肢潰瘍)、全死因死亡、心血管系死亡(心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、心不全、脳卒中による死亡)の発生を患者単位で推計する。

図3-1-1-1にモデルの構造を示す。1年を1サイクルとした各サイクルにおいて、患者の背景因子(人口統計学的データ、生理学的パラメータ、合併症歴)に基づいて、患者単位で糖尿病関連合併症イベントおよび死亡発生の有無、LYs、QALYs、費用が推計される。これを繰り返すことで、分析期間におけるICERが推計される。チルゼパチドと比較対照技術の生理学的パラメータ(HbA1cやBMI等)の変化量に群間差つけてそれぞれの長期アウトカムが推計され、ICERが算出された。分析期間は生涯(30年間)と設定され、効果と費用に対し年間2%の割引率が適用された。ただし、製造販売業で用いられた主な仮定は以下の通りであった。

- 製造販売業者のモデルにおける成人2型糖尿病患者は、SURPASS J-mono試験に基づくベースラインにおけるリスク因子の生理学的パラメータに基づいて微小血管合併症および大血管合併症イベントを経験、または死亡する。
- チルゼパチドと比較対照技術の有効性パラメータには、SURPASS J-mono試験に基づく生理学的パラメータ(HbA1c、収縮期血圧、LDLコレステロール、HDLコレステロール、BMI、eGFR、心拍数、白血球数、ヘモグロビン)の変化量が用いられた。
- HbA1cは、UKPDS Outcomes Model 2のリスク方程式に基づいて、2年目以降、経時に変化する。一方、他の生理学的パラメータについては、2年目以降は変動がない。
- HbA1cが8.0%を超えたサイクルで、基礎インスリン療法への切り替えが発生し、基礎インスリン療法への切り替えは、生涯にわたり基礎インスリン療法を継続する。

- 生理学的パラメータに対する薬剤の影響は 1 サイクル目から現れ、基礎インスリン療法に切り替わった時点で HbA1c 値を除きベースライン値に戻る。その後、HbA1c を除きその値から変動がない。ただし、eGFR の悪化は不可逆で、ベースライン値に戻ることはない。
- 低血糖イベント発生率は、治療期間を通して一定である。
- SURPASS J-mono 試験はチルゼパチドとデュラグルチドの比較であるが、GLP-1 受容体作動薬の効果は化合物間で同等であり、デュラグルチドとリキシセナチドは効果同等と仮定し、費用は GLP-1 受容体作動薬のうち最安値なりキシセナチドの薬剤費を使用した。

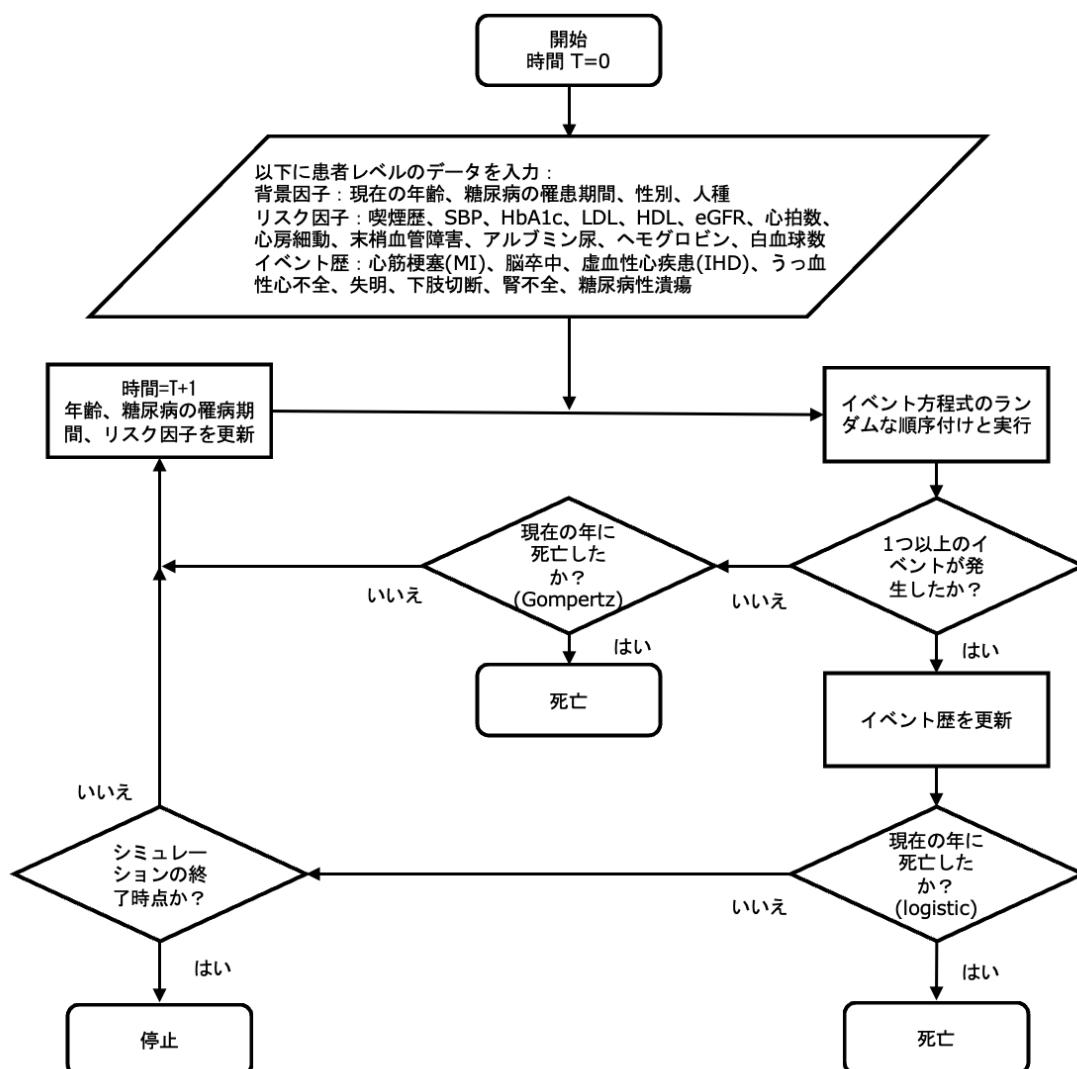


図 3-1-1-1 費用効果分析のモデル構造(Hayes ら[14]より作成)

製造販売業者による基本分析の結果は以下の表 3-1-1 の通りであった。

表 3-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
チルゼバチド	13.91	0.25	6,740,890	323,428	1,306,965
リキシセナチド	13.66		6,417,462		

### 3.1.2 リキシセナチドと比較した費用効果分析に対する見解

#### 3.1.2.1 長期的なパラメータ推計について

製造販売業者は UKPDS Outcomes Model 2 を日本人の将来予測に適用する妥当性について根拠を示していないが、UKPDS Outcomes Model 2 は糖尿病分野における医療経済評価のモデルとして世界的に多く使用されている実績のあるモデルであり、公的分析は UKPDS Outcomes Model 2 を使用することについては妥当と考えた。

製造販売業者は、生理学的パラメータの長期的な変動について、1 サイクル(1 年)目に SURPASS J-mono 試験の治療効果を反映し、2 サイクル目以降、HbA1c 以外の生理学的パラメータの経時変化はないと仮定した。

しかし、UKPDS Outcomes Model 2 の予測性能の評価[15]において、全ての生理学的パラメータをベースラインに固定した場合に全ての糖尿病関連合併症および死亡が過小評価されたと報告されている。公的分析では、HbA1c を除き基礎インスリン切り替え時まで生理学的パラメータに変動がない、切り替え後もその値から変動がないという仮定には、臨床的に明確な根拠がなく、糖尿病関連合併症および死亡の発生を過小評価している可能性があると考えた。なお、日本人 2 型糖尿病の合併症発症リスクを予測した Tanaka らの報告[16]において、UKPDS risk engine に基づく 5 年後の冠状動脈疾患と脳卒中の予測に過大推定する傾向があることが示唆されている。このことから、本分析で使用された UKPDS Outcomes Model 2 に基づく予測においても、過大(もしくは過小)推定の可能性を考慮した上で慎重に解釈する必要があると考えた。また、SURPASS J-mono 試験の結果から心血管イベントにおける追加的有用性は確認されていないことに留意が必要である。

#### 3.1.2.2 QOL 値について

製造販売業者は BMI 減少の割合に伴って QOL 値が改善するとし、チルゼパチドとデュラグルチドの 52 週時の体重減少割合(チルゼパチド:-7.8%、デュラグルチド:-0.7%)に応じて、それぞれ 1 年目に+0.0335、+0.0037 の QOL 値を設定した。しかしながら、この設定の根拠にした研究[17]は BMI25 以上の糖尿病患者を対象に TTO によって実施されたものであり、分析ガイドラインに明記されている一般集団における QOL 値を調べたものではない。さらに、TTO で用いられたビネットは以下に示す通り、BMI の増加に伴う糖尿病関連合併症のリスクを十分に説明しないまま、単に体重の減少による QOL 値を調べようとしたものであることに加え、体重減少に伴う容姿の変化などの美的な要素など様々な影響を含む可能性があることから、真に体重減少の健康関連 QOL を測定した調査とは言えない。

○ビネットは以下の説明となっている。

「2 型糖尿病を数年間患っています；あなたは糖尿病の薬物療法を含む治療を受けています。血糖値は通常コントロールされていますが、時々血糖値が高すぎたり低すぎたりすることがあります。血糖値

が低すぎると、めまい・ふらつき、発汗、震えなどを経験することがあります。血糖値が高すぎると、疲れやすい、目がかすむ、のどが渇く、頻尿などを経験することがあります。」

この2型糖尿病に関する記述に続いて、参加者が自己申告した現在の体重から現在の体重の20%減まで、体重に関する記述が行われた。

また、製造販売業者は、BMI が  $25 \text{ kg/m}^2$  を超えた場合、 $1 \text{ kg/m}^2$ あたりに失われる QOL 値を2年目以降の QOL 値に適用した。この QOL 値は欧州人の2型糖尿病患者を対象に、EQ-5D-3L により BMI の utility への影響を示した研究結果[18]を用いており、公的分析では海外で測定されたデータを用いることに課題があると考えた。

さらに、製造販売業者は、悪心による QOL 値の影響についても設定したが、ここで用いられた論文[19]は患者集団を対象に Standard Gamble を用いて測定されたものであり、分析ガイドラインに明記されている一般集団における QOL 値を調べたものではない。また、悪心に関する健康状態の定義が明記されておらず、妥当性にも課題がある。

### 3.1.2.3 薬剤費

製造販売業者は、評価対象技術ならびに比較対照技術の薬剤費を、令和5年4月時点の薬価に基づき算出している。公的分析では、最新時点の薬価基準(令和6年4月時点)を用いて再分析を実施する必要がある。

### 3.1.2.4 基礎インスリン療法への移行について

製造販売業者は基礎インスリンによる治療強化に移行する HbA1c 値の閾値を 8%とした。これは、糖尿病治療ガイドライン 2019[20]、高齢者糖尿病治療ガイドライン 2023[21]で目標とされている値の一つである。しかしながら、8.0%という閾値設定の根拠は明確ではなく、日本の臨床実態としてインスリン療法導入の HbA1c 値は幅があり、必ずしも 8.0%ではないと報告[22]されている。公的分析では、基礎インスリンによる治療の閾値が変動した場合の影響をシナリオ分析で評価した。

### 3.1.2.5 シミュレーションモデルの設定について

製造販売業者が提出した費用効果分析モデルの患者単位のシミュレーションにおいて、リスク方程式により推計された死亡および糖尿病関連合併症のイベント発生確率は、0 から 1 までの一様分布から生成された乱数と比較され、イベントが発生するかどうかが決定された。イベント発生の確率を決定する乱数とその順序は、シミュレーションの再現性を担保するため Seed 値と呼ばれる数値によって決定されていた。この Seed 値は任意に設定可能であり、製造販売業者のモデルでは 1 に設定されていた。しかし、公的分析において複数の Seed 値を用いてシミュレーションを実行したところ、結果がばらつくことが確認された。これは、Seed 値によってイベント発生の有

無および生理学的パラメータが変動するためである。この結果を踏まえ、公的分析では 1 回の試行で ICER を推計することは妥当でないと考えた。

### 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) 長期的なパラメータ推計について
- b) QOL 値について
- c) 薬剤費について
- d) シミュレーションモデルの設定について

#### **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)**

- e) 基礎インスリン療法への移行について

### 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 長期的なパラメータ推計について

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)
4.1.2	102	1 行目

##### 【報告書等の記述】

収縮期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロール、BMI については、経時的悪化はないものと扱い、これらは薬剤(本剤 5mg、デュラグルチド 0.75mg)の影響のみを考慮した。薬剤の影響は 1 サイクル目から現れ、治療強化により基礎インスリン投与に切り替わった時点でのベースライン値に戻るとした。

##### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析モデルにおける 1 年目(1 サイクル後)に収縮期血圧、LDL コレステロール、HDL コレステロール、BMI を含む全ての生理学的パラメータに SURPASS J-mono に基づく治療効果を反映させ、基礎インスリン切り替え時まで HbA1c を除く生理学的パラメータが変化しない、切り替え後もその値から変化しないという仮定には、臨床的に明確な根拠がなく、糖尿病関連合併症および死亡の発生を過小評価している可能性があると考えた。このことは、チルゼパチドのリキシセナチドに対する費用対効果に影響を与えると考えられたため、公的分析では全ての生理学的パラメータを UKPDS Outcome Model 2 の経時変化を反映、つまりリスク方程式に基づき変化する設定で再分析を行った。

また、公的分析では製造販売業者の仮定に合わせ、患者が基礎インスリンによる治療強化に切り替える時点で HbA1c 値を除く生理学的パラメータの値はベースライン値に戻る設定とした。なお、UKPDS Outcome Model 2 の経時変化を反映した上で、この時点における生理学的パラメータの値がベースライン値以上に悪化している場合は、経時変化の値をそのまま採用することとした。

さらに公的分析では、シミュレーション結果の外的妥当性を評価するため、日本人 2 型糖尿病における合併症発症リスクを予測した Tanaka ら[16]による CHD と Stroke の 5 年間の累積発

生率(表 3-4-1-1)と UKPDS Outcome Model 2 による推計結果(表 3-4-1-2)を比較した<sup>a</sup>。その結果、UKPDS Outcome Model 2 による推計は先行研究[16]の報告に比べ CHD は Congestive heart failure、Ischemic heart disease、Myocardial infarction の予測結果を合算すると 2.7 倍程度過大に推計し、Stroke は 0.62 倍程度過小に推計する結果となった。CHD については Tanaka らの報告している日本人の疫学データと UKPDS risk engine の差とも概ね一致していたが、Stroke については過小評価していた。モデルに投入するベースラインの生理学的パラメータの項目や疾患の診断基準等の定義が一致していないため比較可能性に限界はあるが、UKPDS Outcome Model 2 は CHD を過大推計する可能性が示唆された。そこで、公的分析は、CHD に含まれるアウトカムのリスク方程式に、Tanaka らの報告をもとに CHD リスクに 0.37、Stroke に 1.62 の補正係数を設定した。

**表 3-4-1-1: 先行研究における糖尿病合併症発症リスク(Tanaka ら[16]より作成)**

	Mean predicted 5-year risk	Observed 5-year risk
CHD	2.70%	2.92%
Stroke	3.36%	3.26%

**表 3-4-1-2: UKPDS Outcome Model 2 による糖尿病合併症発症率の推計結果**

5 年間の累積発生率	Modeling options	
	Held constant	UKPDS Outcome Model 2
Congestive heart failure	0.73%	0.82%
Ischemic heart disease	2.34%	2.41%
Myocardial infarction	4.68%	4.66%
Stroke	1.94%	2.01%

<sup>a</sup> 日本人の 2 型糖尿病患者コホート(JDCS/J-EDIT)のデータにより作成された糖尿病合併症の予測モデルである JDCS/J-EDIT (JJ) risk engine の妥当性の検証に用いられたベースラインの患者特性や生理学的パラメータを UKPDS Outcome Model 2 に可能な限り入力し、UKPDS Outcome Model 2 により予測された糖尿病合併症累積発生率と JJ risk engine で予測された値[16]と比較した。

### 3.4.2 QOL 値について

表 3-4-2-1 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)
4.2.2	109-111	表 4-12

【報告書等の記述】

(2) 体重の減少に関する QOL 値

体重が QOL 値に与える影響は、体重又は BMI と utility の関連を示す研究をもとに以下のように評価した。

1 年目の QOL 値は、治療による体重減少が患者の utility に与える影響を反映するため、日本人の 2 型糖尿病患者で、 $25\text{kg}/\text{m}^2$  以上である被験者を対象に体重割合減少が utility に与える影響を時間得失法により評価した研究(Matza L et al.)を用いた(表 4-12)。

表 4-12 時間得失法により評価された体重減少割合と効用値の改善

体重	効用値, mean (SD)	A からの効用値の 差, mean (SD)	t 値 (paired t test)	p-value
A. Current weight	0.783 (0.209)			
B. 2.5% less weight	0.796 (0.197)	0.013 (0.042)	3.7	0.0003
C. 5% less weight	0.804 (0.191)	0.022 (0.053)	4.8	<0.0001
D. 7.5% less weight	0.816 (0.181)	0.033 (0.079)	4.9	<0.0001
E. 10% less weight	0.820 (0.180)	0.037 (0.084)	5.2	<0.0001
F. 12.5% less weight	0.825 (0.178)	0.043 (0.098)	5.1	<0.0001
G. 15% less weight	0.830 (0.174)	0.048 (0.107)	5.2	<0.0001
H. 20% less weight	0.827 (0.173)	0.044 (0.111)	4.7	<0.0001

この結果を用い、SURPASS J-mono 研究から得られた本剤とデュラグルチドの 52 週時の体重減少割合を用い、各群での体重減少割合に対応する効用値の獲得量を算出した(表 4-13)。体重減少割合は表 4-12 のカテゴリと完全に一致することができないため、その割合の前後のカテゴリから線形補完を行った。なお、この結果は 1 年目の QOL 値にのみ適用され、2 年目以降の QOL 値には適用されない。

**表 4-13 各薬剤の平均体重減少割合から求められた、効用値の平均改善**

	Percentage change in weight (%)	Utility applied in the first year of the analysis
本剤	-7.8	+0.0335
デュラグルチド 0.75mg	-0.7	+0.0037

その後の各年(2 年目以降)においては、欧洲人の 2 型糖尿病患者を対象に、EQ-5D-3L により BMI の utility への影響を示した研究である Bagust et al. 2005<sup>65)</sup>を用い評価を行った。この研究の結果、BMI が  $25\text{kg}/\text{m}^2$  を超過すると  $1\text{kg}/\text{m}^2$  ごとに-0.0061 の disutility がみられることがわかつており(表 4-14)。この結果をもとに、各年の BMI に対応する disutility を算出し、QOL 値から差し引いた。

**表 4-14 BMI が  $25\text{ kg}/\text{m}^2$  を超えた場合、 $1\text{ kg}/\text{m}^2$ あたりに失われる QOL 値(2 年目以降の QOL 値に適用)**

項目	QOL 値変化
QOL 値の変化量	-0.0061

リベルサスの公的分析<sup>62)</sup>において、日本人の 2 型糖尿病患者を対象とした研究である Takahara et al. 2019<sup>63)</sup>を用いて、BMI が  $35\text{kg}/\text{m}^2$  以上の場合にのみ-0.048 の disutility が生じるとした。この研究は最近の研究であり、また日本人を用いた研究であるという利点があるが、以下のような課題があると考えた。

- BMI  $35\text{kg}/\text{m}^2$  は、身長が 1.7m であるときに体重 101kg に相当し、日本人においてそのような体重に至ることは稀である。
- 日本肥満学会の定義<sup>66)</sup>によると肥満症とは「肥満(BMI が  $25\text{kg}/\text{m}^2$  以上)で、肥満による 11 種の健康障害(合併症)が 1 つ以上あるか、健康障害を起こしやすい内臓脂肪蓄積がある場合」である。当分析では 2 型糖尿病患者を対象としており、2 型糖尿病は上記の「肥満による 11 種の健康障害(合併症)」の 1 つであることから、当分析において BMI が  $25\text{kg}/\text{m}^2$  以上である患者は当然肥満症と診断されることになる。よって BMI が QOL 値に与える影響は BMI  $25\text{kg}/\text{m}^2$  以上から考慮すべきであり、BMI  $35\text{kg}/\text{m}^2$  に至るまで体重が utility に影響を与えないという想定は臨床感覚から乖離している。なお、このことは臨床専門家の支持を得ている。

また、WHO の報告書においても、特にアジア(日本)人において低い BMI から健康リスクの上昇がみられ、BMI 25 以上から心血管代謝系疾患(高血圧、脂質異常症、糖尿病、心血管疾患、脳卒中、痛風)、生体機能系疾患(変形性関節症)のリスクが上昇してくるとされる<sup>67)</sup>。ここで挙げられた

心血管代謝系疾患は一部 UKPDS Outcomes Model 2 でアウトカムとして扱う疾患と重複するものがあり、それらについての治療効果は、表 4-10 の通り disutility に換算されるため、BMI の QOL 値に対する直接的な効果と分けて考える必要があるものの、重複していない疾患(例えば痛風、変形性関節症)、すなわち UKPDS Outcomes Model 2 で説明できない本剤及び比較対照技術の価値は体重減少を通じた QOL の改善として反映してもダブルカウントにはならず、その影響は BMI が 25 を超えた時点で発生すると考えるべきである。以上の理由により、当分析では BMI 25kg/m<sup>2</sup>を超えた段階から QOL 値への影響を評価可能な方法を選択した。

### (3) 悪心を合併する患者の QOL 値

悪心を合併する患者では QOL 値が 0.043 低下することが示されている<sup>68)</sup>。SURPASS J-mono 研究より、本剤とデュラグルチド 0.75mg の悪心の有害事象を発症した患者割合を表 4-15 に示す<sup>60)</sup>。この割合に基づき、悪心を原因として平均的に失われる QOL 値を下表のとおり算出し、各群において全ての患者から差し引いた。なお、悪心の影響は初年度のみに現れると想定している。

**表 4-15 悪心の QOL 値への影響**

	悪心を合併する患者割合(%)	QOL 値変化(初年度のみに適用)
チルゼパチド 5 mg	11.9	-0.0051
デュラグルチド 0.75mg	7.5	-0.0032

### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は BMI 減少の割合に伴って QOL 値が改善するとし、分析モデルの 1 年目に TTO 調査を基にした QOL 値を設定した。公的分析では 3.1.2.2 に記載の通り製造販売業者の方法は妥当でないと考えたことから、BMI 減少による QOL 値は採用しなかった。

2 年目以降の BMI 増加により失われる QOL 値については、公的分析では、日本人を対象に EQ-5D-5L を用いて調査された研究である Takahara ら[23]に基づく QOL 値を用いる方が妥当であると考えた。公的分析では、体重減少による QOL 値と悪心に関連する QOL 値は設定せず、2 年目以降に BMI が 35 kg/m<sup>2</sup>を超えた場合に失われる disutility の値を表 3-4-2-2 に示すとおりに設定した。なお、この QOL 値はセマグルチド(リベルサス)の公的分析において採用されている。

悪心による QOL 値についても 3.1.2.2 に記載の通り妥当ではないと考え、公的分析では悪心による QOL 値を採用しなかった。

**表 3-4-2-2 BMI が  $35 \text{ kg/m}^2$  を超えた場合に失われる QOL 値(2 年目以降の QOL 値に適用)**

項目	QOL 値変化
QOL 値の変化量	-0.048

### 3.4.3 薬剤費について

表 3-4-3-1 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)
4.2.3	111-112	表 4-16

#### 【報告書等の記述】

##### (1) 医療費

薬剤関連費用を以下の表に記載する。分析時点で最新(2023年4月時点)の薬価を用いた。

表 4-16 薬剤関連費用

	用量	投与頻度	価格(円)	補足
<b>チルゼパチド 2.5mg (用量漸増期間)</b>	2.5mg	週1回	1,924/2.5mg	-
<b>チルゼパチド 5 mg (維持用量)</b>	5 mg	週1回	3,848/5mg	-
<b>リキスマア 10μg (用量漸増期間)</b>	10μg	1日1回	4,958/300μg	空打ちのため、300μgを完全に使い切ることはできない。このため300μgペン1本について維持用量の14日分(280μg)が含まれているかのようにモデルでは扱った。
<b>リキスマア 20μg (維持用量)</b>	20μg	1日1回	4,958/300μg	空打ちのため、300μgを完全に使い切ることはできない。このため300μgペン1本について維持用量の14日分(280μg)が含まれているかのようにモデルでは扱った。

### 【具体的な再分析の内容】

公的分析では、表 3-5-3-2 の通り最新時点の価格を用いて分析を実施した。

表 3-4-3-2 リキシセナチドの薬剤費

薬剤	旧薬価(円)	新薬価(円)
リキスミア 10μg (用量漸増期間)	4,958/300μg	4,553/300μg
リキスミア 20μg (維持用量)	4,958/300μg	4,553/300μg

### 3.4.4 シミュレーションモデルの設定について

表 3-4-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
5.1.2	121	1 行目

#### 【報告書等の記述】

確率的感度分析の結果を図 5-1 及び図 5-2 に示す。この確率的感度分析は、正確には ICER のプロットではなく、各患者レベルでのシミュレーション結果の分布を示すに過ぎない(ある患者での予後予測に基づく費用と効果のプロットである)ことから、本来の意味での確率的感度分析(患者 10000 例のシミュレーション結果を多数発生させ、それぞれの結果をプロットする)とは異なり、ばらつきは本来の確率的感度分析のそれよりも極端に過大評価されているはずではあるが、それでもなお費用対効果評価の結果の頑健性が見られる。例えば図 5-2 に示す通り、ICER が 500 万円/QALY を下回る確率は約 80% である。

なお、本来の意味での確率的感度分析は、患者 10000 例×反復回数のシミュレーションを行うこととなるため、演算量が大きくなることから技術的に断念した。

#### 【具体的な再分析の内容】

公的分析において複数の Seed 値を用いてシミュレーションを実行したところ、結果がばらつくことが確認されたことを踏まえ、複数の Seed 値を用いてシミュレーションを行い、その平均値を基本分析の結果にする必要があると判断した。Seed 値に 1~50 までの値を順にインプットし、患者 10000 例のシミュレーションを 50 回実施した。

### 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 基礎インスリン療法への移行について

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)
4.1.2	101	1 行目

##### 【報告書等の記述】

###### 治療の切り替え:

治療の切り替え(治療強化)もシミュレーションした。治療強化後は基礎インスリンに移行すると想定した。表 45 の回帰式に従いシミュレーションをした HbA1c が 8.0%を超えたサイクルで基礎インスリンへの切り替えが発生するとした。その際には基礎インスリンの有効性が適応される。

###### 長期的なパラメータ進行と基礎インスリン治療への移行:

モデル解析における長期的な HbA1c の経時的变化は、2021 年に Leal らによって発表された UKPDS Outcomes Model 2 の式に基づいた(56)。この結果、両治療群とも HbA1c は時間の経過とともに徐々に上昇し、治療群間の差は徐々に小さくなつた。HbA1c 値が基礎インスリンの治療へ移行する際の閾値として一般的に使用されている 8.0%以上に上昇した時点で基礎インスリンの治療を受けると仮定した。平均すると、デュラグルチド 0.75mg の方が本剤 5mg よりも早期に基礎インスリン治療への移行に至つたが、これは本剤 5mg の HbA1c 降低作用がより高かつたためである。

シミュレーションの残りの期間は、基礎インスリン治療に切り替えて継続すると仮定した。基礎インスリンへの強化時点で、HbA1c は、Willis et al. 2017(58)に従い平均 1.22%減少するとした。その後、HbA1c は Leal らの式 56)に沿って進行し続けるとした。SURPASS J-mono に基づくベースラインの平均 HbA1c を用い、本剤 5mg およびデュラグルチド 0.75mg(図中では GLP-1 receptor agonist と表記)による HbA1c のベースラインからの変化量の概念(1 名の患者でのシミュレーション結果)を示した図を図 4-2 に示す。本剤 5mg の治療効果がより大きいため、経時的な悪化により 8%に至るまで、すなわち治療強化までの期間が異なっていることがわかる。

##### 【具体的な再分析の内容】

日本の臨床実態としてインスリン療法導入の HbA1c 値は幅があり、必ずしも 8.0%ではないと報告されている[22]。一方で製造販売業者の設定は糖尿病治療ガイドライン 2019[20]で治療

目標とする値の一つであり、一定の妥当性があることから受け入れ可能と判断した。公的分析では、Ikeda et al.の報告[22]における各群のインスリン開始時のベースライン HbA1c の最小値から最大値までの変動幅と加重平均に基づいて、基礎インスリン療法の治療強化の基準を変更した場合の影響をシナリオ分析として検討した。

## 4. 分析結果

### 4.1 再分析における基本分析の結果

- 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)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- その他( )

#### 4.1.1 再分析における基本分析の増分費用

表 4-1-1-1 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)
チルゼパチド	13.91	0.25	6,740,890	323,428	1,306,965
リキシセナチド	13.66		6,417,462		

表 4-1-1-2 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)
チルゼパチド	14.63	0.15	6,832,026	382,956	2,482,894
リキシセナチド	14.48		6,449,071		

#### 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 に要約する。なお、表 4-1-2 の基本分析の結果は患者 10000 例のシミュレーションを 50 回実施した平均値であるが、表 4-1-2-1 は Seed 値 1 に設定した1回の結果の推移を示しているため、表 4-1-2-1 における「a1+a2+b+c」の結果と基本分析の結果は一致していない。

**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	0.25	323,428	1,306,965
a1	全てのパラメータ が UKPDS Outcomes Model 2 に基づ いて変動するよう に修正	0.24	334,591	1,377,927
a2	CHD、Stroke の リスク式を補正	0.20	320,518	1,631,679
a1+a2		0.20	322,917	1,577,406
b	QOL の設定を修 正	0.20	323,428	1,637,994
c	リキシセナチドの 費用単価を修正	0.25	365,525	1,477,078
a1+a2+b+c		0.14	366,251	2,606,251

#### Seed 値設定によるばらつきについて

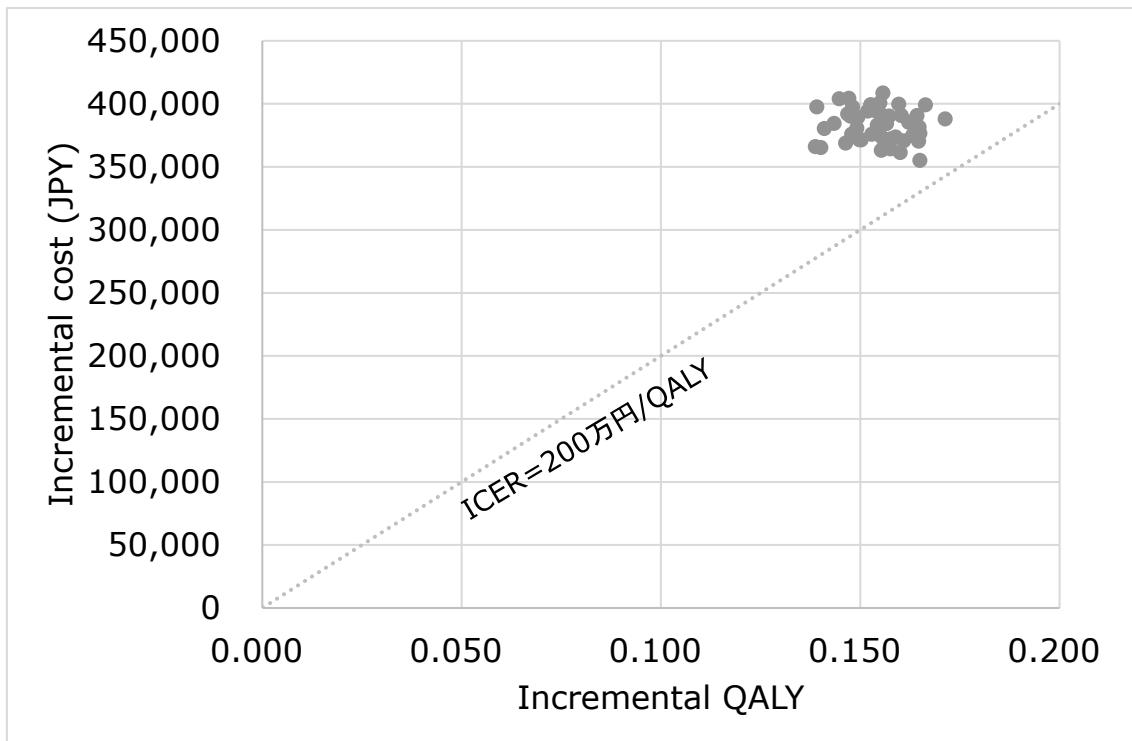
公的分析では、Seed 値を 1~50 まで変更し、各 10000 例のシミュレーションを実施し、ICER

の変動との関係性を評価した。Seed 値 1~50 まで検討した集計結果の ICER 平均値は 2,482,894 円であった。仮に、200 万円/QALY の閾値とした場合、閾値を下回る確率は 0.0% であった。

表 4-1-2-2 Seed 値 1~50 の ICER の変動

統計量	増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
平均値	0.155	382,956	2,482,894
標準偏差	0.008	13,052	156,810
最小値	0.139	355,062	2,151,547
最大値	0.171	408,552	2,855,571

図 4-1-2-3 Seed 値変更における ICER の変動と閾値(200 万円/QALY)との関係性



#### 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る要因

特になし

## 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感度分析の結果を示す。なお、表 4-2-1 は Seed 値 1 に設定した1回の結果の推移を示している。

**表 4-2-1 一元感度分析の結果**

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲 (円/QALY)	
	下限	上限		下限	上限
治療効果:HbA1c (%)	-10%	+10%	Assumption	2,429,385	2,714,477
治療効果:収縮期血圧 (mmHg)	-10%	+10%	Assumption	2,460,083	2,640,884
治療効果:LDL コレステロール (mmol/L)	-10%	+10%	Assumption	2,518,081	2,624,110
治療効果:HDL コレステロール (mmol/L)	-10%	+10%	Assumption	2,613,083	2,565,049
治療効果: BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-10%	+10%	Assumption	2,577,756	2,598,314
治療効果:白血球数(10 <sup>6</sup> /ml)	-10%	+10%	Assumption	2,597,725	2,597,611
基礎インスリン療法効果: HbA1c の変化(%)	-10%	+10%	Assumption	2,597,711	2,615,174
ベースラインの QOL 値	-10%	+10%	Assumption	2,666,446	2,548,714
Disutility: うつ血性心不全	-10%	+10%	Assumption	2,608,592	2,603,914
Disutility: 虚血性心疾患	-10%	+10%	Assumption	2,607,001	2,605,502
Disutility: 心筋梗塞	-10%	+10%	Assumption	2,609,350	2,603,160
Disutility: 脳卒中	-10%	+10%	Assumption	2,620,345	2,592,308
Disutility: 失明	-10%	+10%	Assumption	2,607,781	2,604,722
Disutility: 潰瘍	-10%	+10%	Assumption	2,614,746	2,597,811
Disutility: 四肢切断	-10%	+10%	Assumption	2,616,821	2,595,766
Disutility: 腎不全	-10%	+10%	Assumption	2,606,459	2,606,043
Disutility が生じる BMI 閾値	-10%	+10%	Assumption	2,224,917	2,760,059
BMI の閾値以上で生じる disutility	-10%	+10%	Assumption	2,626,819	2,586,002

初年度年間コスト うつ血性心不全	-10%	+10%	企業設定	2,607,274	2,605,228
初年度年間コスト 虚血性心疾患	-10%	+10%	企業設定	2,606,511	2,605,991
初年度年間コスト 心筋梗塞	-10%	+10%	企業設定	2,610,925	2,601,577
初年度年間コスト 脳卒中	-10%	+10%	企業設定	2,609,569	2,602,932
初年度年間コスト 失明	-10%	+10%	企業設定	2,606,466	2,606,036
初年度年間コスト 潰瘍	-10%	+10%	企業設定	2,606,838	2,605,664
初年度年間コスト 四肢切断	-10%	+10%	企業設定	2,614,451	2,598,051
初年度年間コスト 腎不全	-10%	+10%	企業設定	2,606,934	2,605,568
2年目以降年間コスト うつ血性心不全	-10%	+10%	企業設定	2,607,626	2,604,876
2年目以降年間コスト 虚血性心疾患	-10%	+10%	企業設定	2,606,611	2,605,891
2年目以降年間コスト 心筋梗塞	-10%	+10%	企業設定	2,610,307	2,602,195
2年目以降年間コスト 脳卒中	-10%	+10%	企業設定	2,612,734	2,599,768
2年目以降年間コスト 失明	-10%	+10%	企業設定	2,607,627	2,604,875
2年目以降年間コスト 潰瘍	-10%	+10%	企業設定	2,610,357	2,602,145
2年目以降年間コスト 四肢切断	-10%	+10%	企業設定	2,609,262	2,603,240
2年目以降年間コスト 腎不全	-10%	+10%	企業設定	2,610,182	2,602,320
初年度年間コスト 基礎インスリンによる治療強化	-10%	+10%	企業設定	2,611,557	2,600,945
2年目以降年間コスト 基礎インスリンによる治療強化	-10%	+10%	企業設定	2,714,743	2,497,758

## 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

### 4.3.1 基礎インスリン療法への移行する HbA1c 値について

公的分析では、Ikeda et al.の報告[22]に基づいて、基礎インスリン療法へ移行する HbA1c 値と ICER の推移の関係性を評価した。HbA1c 値の変更に伴い、ICER が幅広く変動することが示唆された。なお、表 4-3-2-1 は Seed 値 1 に設定した場合の結果である。

表 4-3-1-1 基礎インスリンへ移行する HbA1c 値と ICER の推移

HbA1c 値	設定根拠	増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
7.00%	最小値	0.13	212,033	1,573,445
8.38%	加重平均値	0.15	482,970	3,296,167
9.40%	最大値	0.10	1,065,012	10,405,202

#### 4.4 分析結果の解釈

表 4-4 分析結果の解釈

分析対象集団	2型糖尿病患者
比較対照技術	GLP-1受容体作動薬(注射剤)のうち最も安価なもの
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 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input type="checkbox"/> 200万円/QALY未満 <input checked="" type="checkbox"/> 200万円/QALY以上 500万円/QALY未満 (200万円/QALY以上 750万円/QALY未満) <input type="checkbox"/> 500万円/QALY以上 750万円/QALY未満 (750万円/QALY以上 1,125万円/QALY未満) <input type="checkbox"/> 750万円/QALY以上 1,000万円/QALY未満 (1,125万円/QALY以上 1,500万円/QALY未満) <input type="checkbox"/> 1,000万円/QALY以上 (1,500万円/QALY以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 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、チルゼパチドはリキシセナチと比較して ICER が 2,482,894 円/QALY であることが示されたため。

#### **4.5 價格調整率の重み**

該当なし

## **5. 参考文献**

- [1] NICE. Tirzepatide for treating type 2 diabetes [TA924]; 2023 [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta924>
- [2] SMC. Tirzepatide (mounjaro); 2024 [cited 2024 Apr 17] Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tirzepatide-mounjaro-smc2633-full/>
- [3] PBAC. Tirzepatide: Injection 2.5 mg in 0.5 mL pre-filled pen, Injection 5 mg in 0.5 mL pre-filled pen, Injection 7.5 mg in 0.5 mL pre-filled pen, Injection 10 mg in 0.5 mL pre-filled pen, Injection 12.5 mg in 0.5 mL pre-filled pen, Injection 15 mg in 0.5 mL pre-filled pen; Mounjaro® - July 2023. [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/Tirzepatide-PSD-July-2023>
- [4] IQWiG. [A23-112] Tirzepatide (type 2 diabetes mellitus) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. 2024. [cited 2024 Apr 17] Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-112.html>
- [5] Inagaki N, Takeuchi M, Oura T, Imaoka T, Seino Y. Efficacy and safety of tirzepatide monotherapy compared with dulaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes (SURPASS J-mono): a double-blind, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022;10 (9):623–33.
- [6] Ishii H, Oura T, Takeuchi M. Treatment Satisfaction and Quality of Life with Tirzepatide Versus Dulaglutide Among Japanese Patients with Type 2 Diabetes: Exploratory Evaluation of the SURPASS J-mono Trial. Diabetes Ther. 2023;14(12):2173–83.
- [7] Osonoi T, Oura T, Hirase T. Glycaemic control, body weight, and safety of tirzepatide versus dulaglutide by baseline glycated haemoglobin level in Japanese patients with type 2 diabetes: A subgroup analysis of the SURPASS J-mono study. Diabetes Obes Metab. 2024;26 (1):126–34.
- [8] Sone H, Yoshimura Y, Ito H, Ohashi Y, Yamada N, Japan Diabetes Complications Study Group. Energy intake and obesity in Japanese patients with type 2 diabetes. Lancet. 2004;363(9404):248–9.
- [9] Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SEM, Ward JD, Manes C, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. N Engl J Med. 2005;352(4):341–50.

- [10] Lee ET, Keen H, Bennett PH, Fuller JH, Lu M. Follow-up of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes: general description and morbidity. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S3-13.
- [11] Karter AJ, Ferrara A, Liu JY, Moffet HH, Ackerson LM, Selby JV. Ethnic disparities in diabetic complications in an insured population. *JAMA*. 2002;287(19):2519-27.
- [12] Kim YG, Hahn S, Oh TJ, Park KS, Cho YM. Differences in the HbA1c-lowering efficacy of glucagon-like peptide-1 analogues between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(10):900-9.
- [13] Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, Pérez Manghi FC, Fernández Landó L, Bergman BK, et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-15.
- [14] Hayes AJ, Leal J, Gray AM, Holman RR, Clarke PM. UKPDS outcomes model 2: a new version of a model to simulate lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes mellitus using data from the 30 year United Kingdom Prospective Diabetes Study: UKPDS 82. *Diabetologia*. 2013;56(9):1925-33.
- [15] Leal J, Alva M, Gregory V, Hayes A, Mihaylova B, Gray AM, et al. Estimating risk factor progression equations for the UKPDS Outcomes Model 2 (UKPDS 90). *Diabet Med*. 2021;38(10):e14656.
- [16] Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, et al. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care*. 2013;36:1193-9.
- [17] Matza LS, Stewart KD, Redig J, Howell TA, Morris W, Newson RS, et al. Health state utilities associated with weight loss: preferences of people with type 2 diabetes and obesity in Japan. *J Med Econ*. 2024;27(1):370-80.
- [18] Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Econ*. 2005;14(3):217-30.
- [19] Matza LS, Boye KS, Yurgin N, Brewster-Jordan J, Mannix S, Shorr JM, et al. Utilities and disutilities for type 2 diabetes treatment-related attributes. *Qual Life Res*. 2007;16(7):1251-65.

- [20] 日本糖尿病学会. 糖尿病診療ガイドライン 2019, 南江堂, 2019.
- [21] 日本老年医学会, 日本糖尿病学会. 高齢者糖尿病診療ガイドライン 2023, 南江堂, 2023.
- [22] Ikeda S, Crawford B, Sato M. Utilization patterns of insulin therapy and healthcare services among Japanese insulin initiators during their first year: a descriptive analysis of administrative hospital data. *BMC Health Serv Res.* 2016; 16:6.
- [23] Takahara M, Katakami N, Shiraiwa T, Abe K, Ayame H, Ishimaru Y, et al. Evaluation of health utility values for diabetic complications, treatment regimens, glycemic control and other subjective symptoms in diabetic patients using the EQ-5D-5L. *Acta Diabetol.* 2019;56(3):309–19.