

# テッペーザに関する費用対効果評価 [第 1.0 版]

【アマジェン株式会社】

【2025 年 8 月 8 日】

## 【目次】

0. 要旨	7
1. 対象となる医薬品・医療機器・再生医療等製品の性質	11
1.1 名称	11
1.2 保険償還価格	11
1.3 治療効果のメカニズム	11
1.4 対象疾患	11
1.5 使用方法等	16
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器・再生医療等製品の位置づけ	16
1.7 主な有害事象	18
1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	18
2. 費用効果分析における分析条件の設定	22
2.1 分析対象集団	22
2.2 比較対照技術	22
2.3 分析の立場と費用の範囲	22
2.4 効果指標	23
2.5 分析期間	23
2.6 割引率	23
2.7 分析条件の設定の要約	23
3. 追加的有用性	24
3.1 システマティックレビューのリサーチクエスチョン	24
3.2 システマティックレビューの結果	26
3.2.1 システマティックレビューの組み入れ基準及び除外基準	26
3.2.2 使用したデータベース	29
3.2.3 使用した検索式	29
3.2.4 レビューの方法	29
3.2.5 PRISMA フロー図	32
3.2.6 各臨床試験の概要	35
3.2.7 バイアスの評価	46
3.3 製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要	47
3.4 システマティックレビューのリサーチクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]	50
3.5 システマティックレビューの結果(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]	50

3.6	既存データの再解析 [該当する場合のみ]	50
3.7	メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]	50
3.8	間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]	50
3.8.1	間接比較の概要	50
3.8.2	MAICによって評価したアウトカム	50
3.8.3	共変量の選択	50
3.8.4	間接比較の方法	51
3.8.5	間接比較の結果	51
3.9	追加的有用性の有無に関する評価	55
4.	分析方法の詳細	58
4.1	分析方法	58
4.1.1	想定する当該疾患の治療プロセス	58
4.1.2	費用対効果の算出方法	58
4.1.3	モデルで使用した仮定	59
4.1.4	分析モデルで使用した健康状態の定義	60
4.2.	分析モデルで使用したパラメータ	60
4.2.1	有効性・安全性等のパラメータの詳細	65
4.2.2	QOL値の詳細	73
4.2.3	費用のパラメータの詳細	74
5.	分析結果	77
5.1	基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果	77
5.1.1	基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	77
5.1.2	感度分析	78
5.1.3	分析の妥当性の検討	82
5.1.4	分析結果の解釈	83
5.1.5	価格調整率の重み [該当する場合のみ]	83
5.1.6	価格の引き上げ [該当する場合のみ]	83
5.2	公的介護費や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]	84
5.3	その他の分析 [該当する場合のみ]	84
6.	再分析用のデータ	85
7.	実施体制	86
8.	参考文献	87
	別添	93
	別添 1 検索式	93
	別添 2 間接比較に組み入れるフィージビリティ評価項目	151

別添 3	間接比較の結果に基づいた遷移確率行列の計算方法.....	153
別添 4	費用のパラメータの積み上げ表.....	155

## 略語一覧

略語	英語	日本語
AgD	Aggregated data	集計データ
ATA	American Thyroid Association	米国甲状腺学会
AWP	Average Wholesale Price	米国医薬品平均卸売価格
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	カナダ医薬品・医療機器審査機構
CAS	Clinical activity score	臨床的活動性スコア
CDA-AMC	CANADA' S DRUG AGENCY	カナダ医薬品庁
CDSR	Cochrane Database of Systematic Reviews	コクラン・システマティック・レビュー・データベース
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials	コクラン・セントラル・レジスター
CI	Confidence Interval	信頼区間
CTD	Common Technical Document	国際共通化資料
DARE	Database of Abstract of Reviews of Effects	該当なし
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions	該当なし
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5-level	該当なし
ESS	Effective sample size	有効サンプルサイズ
ETA	European Thyroid Association	欧州甲状腺学会
EUGOGO	European Group on Graves' orbitopathy	欧州甲状腺眼症グループ
GO-QOL	Graves' ophthalmopathy-specific quality-of-life	甲状腺眼症特異的 QOL
HAS	Haute Autorité de Santé	仏国高等保健機構
HbA1c	Hemoglobin A1c	ヘモグロビン A1c
HRQoL	Health-Related Quality of Life	健康関連 QOL
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio	増分費用効果比
ICER	Institute for Clinical and Economic Review	米国臨床経済評価研究所
IGF-1R	Insulin-like growth factor 1 receptor	インスリン様成長因子 1 受容体
IPD	Individual patient data	個別患者データ
IQWiG	Institute for Quality and Efficiency in Health Care	独国医療の質と効率性評価機関
ITT	Intent-to-treat	治療の意図
IV	Intravenous injection	静脈注射

略語	英語	日本語
IVMP	Intravenous methylprednisolone	静脈内メチルプレドニゾロン
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison	マッチング調整間接比較
MMF	Mycophenolate mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MRI	Magnetic Resonance Imaging	磁気共鳴画像
N	No	いいえ
N/A	Not Applicable	該当なし
NI	No information	情報なし
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence	英国国立保健医療研究所
NR	Not reported	未報告
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	医薬品給付諮問委員会
PN	Probably no	おそらくいいえ
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Statement	システマティックレビューとメタアナリシスのための優先報告項目に関する声明
PRO	Patient Reported Outcome	患者報告アウトカム
PY	Probably yes	おそらくはい
QALY	Quality-Adjusted Life Years	質調整生存年
QOL	Quality of Life	生活の質
RCT	Randomized clinical trial	ランダム化比較試験
RoB	Risk of Bias	バイアスリスク
RR	Relative risk	相対リスク
SD	Standard deviation	標準偏差
SE	Standard error	標準誤差
SMC	Scottish Medicines Consortium	スコットランド医薬品コンソーシアム
TED	Thyroid Eye Disease	甲状腺眼症
TED-QOL	Thyroid Eye Disease - Quality of Life	甲状腺眼症の QOL 質問票
TRAb	Thyroid stimulating hormone Receptor Antibodies	抗 TSH レセプター抗体
Y	Yes	はい

## 0. 要旨

評価対象技術名 [1.1 節]	テプロツムマブ
諸外国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	英国 NICE、カナダ CADTH(CDA-AMC)及び PBAC は評価中でドラフトレポートではいずれも非推奨、その他主な諸外国の評価はなし
分析対象集団 [2.1 節]	活動性甲状腺眼症 (a). 軽症*の活動性甲状腺眼症 (b). 中等症から重症の活動性甲状腺眼症(CAS3点未満) (c). 中等症から重症の活動性甲状腺眼症(CAS3点以上) * 重症度の定義は European Group on Graves'orbitopathy (EUGOGO)の基準に従う
比較対照技術名 [2.2 節]	(a). 対症療法 (b). ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法 (c). ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	公的医療の立場
効果指標 [2.4 節]	質調整生存年(QALY)
分析期間 [2.5 節]	生涯
割引率 [2.6 節]	費用と効果ともに年率 2%
システマティックレビューのリサーチクエスチョン [3.1/3.3 節]	<b>患者</b> 活動性甲状腺眼症患者 <b>介入</b> テプロツムマブ <b>比較対照</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 静注プレドニゾン*</li> <li>・ 経口プレドニゾン*</li> </ul> *放射線外照射を併用する場合を含む <b>アウトカム</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ベースラインからの眼球突出変化量</li> <li>・ 複視反応</li> </ul> <b>研究デザイン</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ランダム化比較試験</li> <li>・ 観察研究</li> </ul>
システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]	<b>分析対象集団(a)</b> テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法を直接比較した臨床試験は 0 件であり、分析対象集団(a)を対象としたテプロツムマブの臨床試験も 0 件であった。 <b>分析対象集団(b)</b> テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法を直接比較した臨床試験は 0 件であり、分析対象集団(b)を対象としたテプロツムマブの臨床試験も 0 件であった。 <b>分析対象集団(c)</b>

	<p>テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法を直接比較した臨床試験は 0 件であったが、分析対象集団(c)を対象としたテプロツムマブの臨床試験は 6 件、ステロイドパルス療法における臨床試験は 8 件同定された。</p>
<p>間接比較の結果 [3.8 節]</p>	<p><b>ベースラインからの眼球突出変化量</b>  テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法での眼球突出における平均変化量は [ ] と推定された。</p> <p><b>複視反応</b>  ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法に対するテプロツムマブのオッズ比は [ ] と推定された。</p>
<p>追加的有用性の有無 [3.9 節]</p>	<p><b>分析対象集団(a)</b>  <input 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 checked="" type="checkbox"/> その他(臨床試験が存在せず、追加的有用性の評価ができない)</p> <p><b>分析対象集団(b)</b>  <input 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 checked="" type="checkbox"/> その他(臨床試験が存在せず、追加的有用性の評価ができない)</p> <p><b>分析対象集団(c)</b>  <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( )</p>
<p>費用対効果の分析方法の概要 [4.1.2 項、4.2 節等]</p>	<p>眼球突出と複視の状態を組み合わせた 6 つの健康状態を定義したマルコフモデルを構築し、1 サイクル 6 週間として生涯の分析を実施した。各サイクルの費用と効果は半サイクル補正を適用した。</p>
<p>結果の概要 [5.1 節]</p>	<p><b>分析対象集団(a)</b>  臨床試験が存在せず、追加的有用性の評価ができないため分析不能とした。</p> <p><b>分析対象集団(b)</b>  臨床試験が存在せず、追加的有用性の評価ができないため分析不能とした。</p> <p><b>分析対象集団(c)</b>  テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の費用はそれぞれ 17,427,562 円と 5,342,165</p>

	<p>円と推計された。また、テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の獲得 QALY はそれぞれ 13.68QALY と 11.25QALY と推計された。したがって、ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法に対するテプロツムマブの ICER は 4,980,003 円/QALY であった。</p>
<p><b>ICER の所属する確率が最も高いと考える区間</b></p>	<p><b>分析対象集団(a)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ドミナント</li> <li><input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減</li> <li><input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等</li> <li><input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満</li> <li><input 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)</li> <li><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)</li> <li><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)</li> <li><input type="checkbox"/> 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上)</li> <li><input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> その他(評価に足る臨床試験が存在しないため、分析不能)</li> </ul> <p><b>分析対象集団(b)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ドミナント</li> <li><input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減</li> <li><input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等</li> <li><input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満</li> <li><input 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)</li> <li><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)</li> <li><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)</li> <li><input type="checkbox"/> 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上)</li> <li><input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> その他(評価に足る臨床試験が存在しないため、分析不能)</li> </ul> <p><b>分析対象集団(c)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> ドミナント</li> <li><input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減</li> <li><input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等</li> <li><input type="checkbox"/> 200 万円/QALY 未満</li> <li><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)</li> </ul>

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

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CAS, Clinical activity score; CDA-AMC, CANADA'S DRUG AGENCY; EUGOGO, European Group on Graves' orbitopathy; ICER, Incremental cost-effectiveness ratio; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; QALY, Quality-adjusted life year.

## **1. 対象となる医薬品・医療機器・再生医療等製品の性質**

### **1.1 名称**

販売名: テッペーザ点滴静注用 500 mg、一般名: テプロツムマブ(遺伝子組換え)

### **1.2 保険償還価格**

500 mg1 瓶 979,920 円

算定方式: 原価計算方式

有用性加算(I)40%、市場性加算(I)10%

### **1.3 治療効果のメカニズム**

甲状腺眼症発症の一因として、インスリン様成長因子 1 受容体(Insulin-like growth factor 1 receptor:IGF-1R)を介したシグナル伝達による眼窩線維芽細胞の活性化や、それに伴う眼窩組織の炎症・肥大化・線維化が考えられている。本薬は、ヒト型抗 IGF-1R モノクローナル抗体であり、IGF-1R の下流の細胞内シグナル伝達を阻害することで、有効性及び良好な安全性を示すと考えられる[1],[2]。

### **1.4 対象疾患**

効能または効果は、活動性甲状腺眼症。ただし、軽症の活動性甲状腺眼症患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

甲状腺眼症(Thyroid Eye Disease:TED)の人口 10 万人年あたりの発症率は、米国で男性 2.9 人、女性 16 人、スウェーデンで男性 0.9 人、女性 3.3 人、デンマークで男性 1.62 人、女性 8.01 人と報告されている[2]-[6]。日本における 340 万人の DeSC データベースの解析では、TED の発症率は人口 10 万人年あたり 7.14 人(男性 4.08 人、女性 10.1 人)であった[7]。JMDC の 1,300 万人のデータベースとメディカル・データ・ビジョン株式会社の病院データベースを用いた解析では、TED の発症率は人口 10 万人年あたり 7.3 人(男性 3.6 人、女性 13.0 人)で、TED の有病者数は 34,913 人、有病率は 0.034%と推定され、平均年齢は 44.6 歳、女性が 76%、基礎疾患はバセドウ病が 70.8%、慢性甲状腺炎が 9.4%であることが明らかとなった[8]。

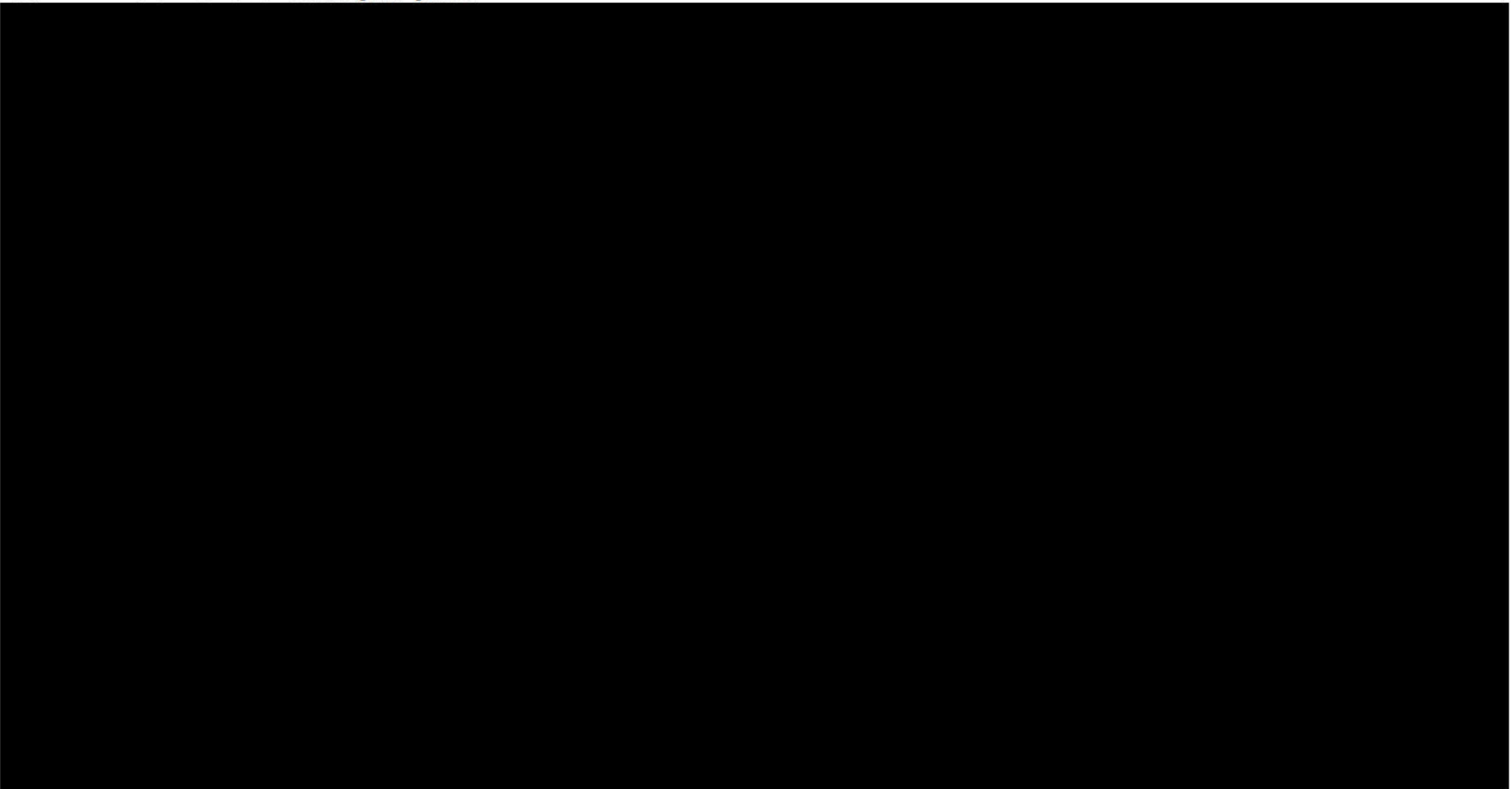
TED は男性に比べて女性に多く発症することが知られている。TED の発症因子やそのリスクについては、重要な民族的素因はないこと[9],[10]、診断時の年齢の中央値は 43 歳であること、TED のリスク因子には性別(女性)、年齢(中年)、及び喫煙があり[11]、特に喫煙者ではリスクが 7~8 倍に増加すること[12]、などが報告されている。

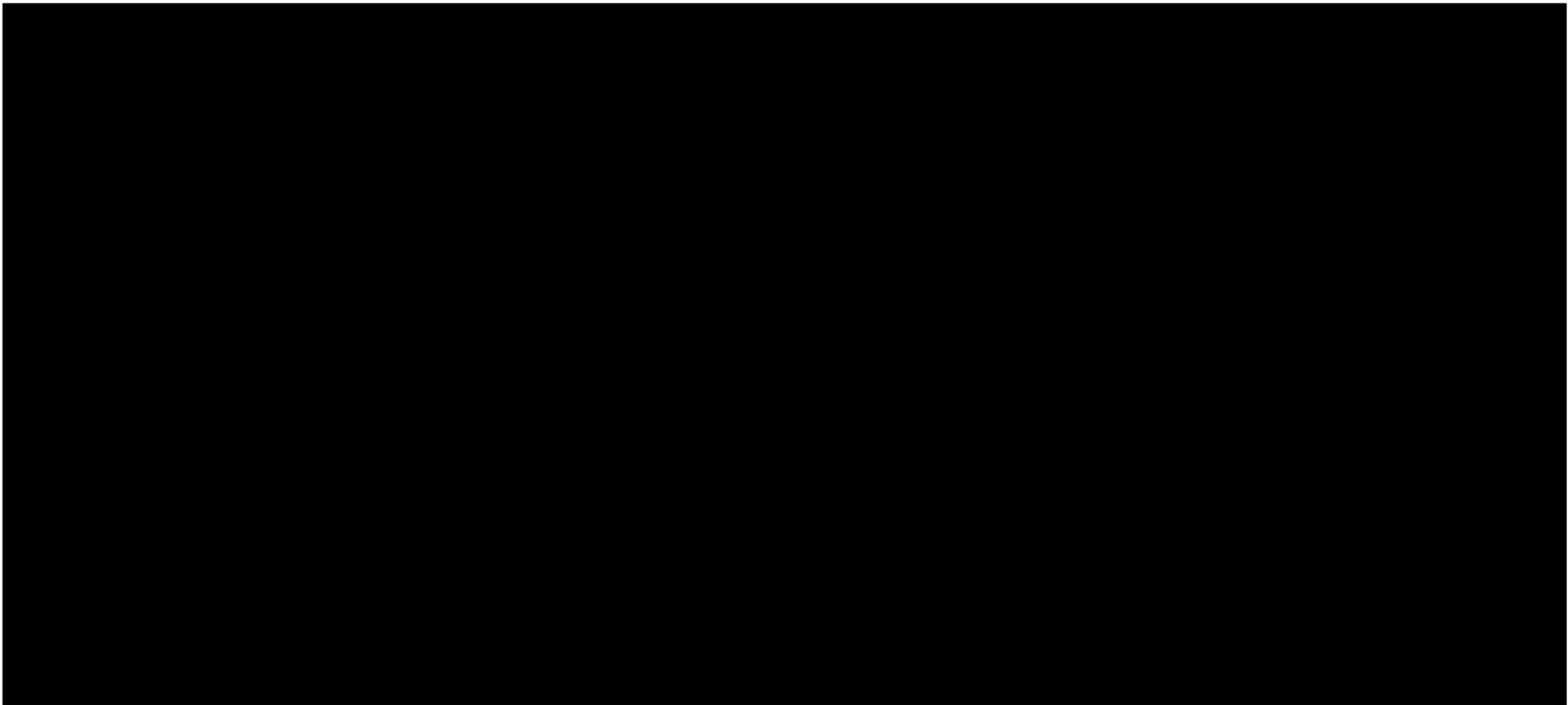
TED の自然経過は活動期/急性期及び非活動期/慢性期からなる。初期の活動期/急性期では眼に炎症の徴候がみられ、徴候及び症状が悪化する。その後の非活動期/慢性期では、悪

化が止まるが、一部の徴候及び症状は残存することがある。活動期／急性期には、眼窩痛、眼窩周囲の炎症、眼球突出、眼瞼後退、斜視、及び複視がみられることがある。時間の経過とともに TED の重症度が高くなり、眼球突出、複視、瞼裂開大、及び眼球運動障害の悪化がみられ、重度の患者では甲状腺視神経症の悪化がみられる。TED 患者の 6%が視力を脅かされる [13]。

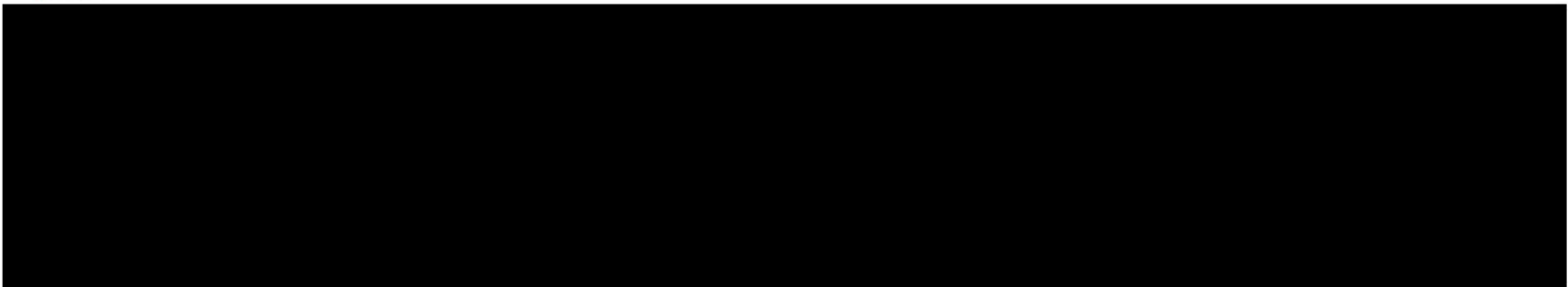
本剤の投与が保険診療下で想定される患者は、薬事審査の評価または参考資料となった臨床試験と同じ、中等症から重症の活動性甲状腺眼症である。2025年薬価収載時に想定される本剤使用(見込)者数は、20██年(ピーク時)に██人。算出根拠は表 1-4-1 の通り。下記 A から J の値を乗じて算出した。

**表 1-4-1. テプロツムマブの使用(見込)者数**

The table content is completely redacted with a solid black box.



<算出方法>





## 1.5 使用方法等

テプロツムマブの使用方法を表 1-5-1 に示す[1]。

表 1-5-1. テプロツムマブの使用法

投与経路	注射(静脈注射)
投与方法	-
投与量	10-20 mg/kg
投与頻度	初回は 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 7 回、3 週間間隔で計 8 回点滴静注する
平均的な投与期間(あるいはサイクル数)	
平均投与量	

また、重要な基本的注意としてテプロツムマブの添付文書に下記の点が記載されている[1]。

- 日局注射用水で溶解し、日局生理食塩液で希釈した後に投与すること。投与時間は 90 分とすること。患者の忍容性が十分に確認された場合、3 回目以降の投与時間は 60 分まで短縮することができる。忍容性が良好でない場合は、その後の投与における投与時間は 90 分以上とすること。本剤投与により聴覚障害(難聴、聴力低下、耳管機能障害、耳管開放、聴覚過敏、耳鳴、鼓膜障害等)があらわれることがあり、重篤かつ不可逆的な事象も報告されている。本剤の投与前及び投与中は定期的に聴力検査を行い、患者の状態を十分に観察した上で、投与継続の適切性を慎重に判断すること。また、本剤投与により聴覚障害が発現する可能性があることを患者に説明し、聴覚障害に関連する症状が認められた場合には、医療機関を受診するよう患者に指導すること。
- 本剤投与により高血糖又は糖尿病があらわれることがあり、糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧性高血糖状態に至った症例が報告されている。本剤投与中は、定期的に血糖値、HbA1c 等の測定を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。
- 本剤はタンパク質製剤であり、アナフィラキシー等重度のアレルギー反応が起こる可能性がある。異常が認められた場合には直ちに本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

## 1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器・再生医療等製品の位置づけ

日本では、「バセドウ病悪性眼球突出症(甲状腺眼症)の診断基準と治療指針 2023[3]及び「甲状腺眼症診療の手引き」[16]で、TED の重症度に基づく治療法が定められている[2]。全ての患者で、禁煙を含む生活習慣の変更及び甲状腺機能の管理が推奨されている。中等度から重度の患者では、副腎皮質ステロイドのパルス療法は放射線療法とともに TED に伴う炎症に対して使用される治療法であるが、眼球突出及び複視に対する効果はほとんど認められない[17]。American Thyroid Association(ATA)／European Thyroid Association(ETA)のコンセンサスステートメントでは、テプロツムマブが使用可能であれば中等度から重度の患者に対して推

奨される治療であると記載されているものの、その他の推奨されている治療法は日本のガイドラインと同様である[18]。

### **副腎皮質ステロイド**

TED の治療薬として副腎皮質ステロイド(経口投与又は静脈内(Intravenous injection:IV)投与)が用いられている。副腎皮質ステロイドは炎症の軽減に短期的には有効性を示す可能性があるが、眼球突出にはほとんど有効性を示さないことが報告されている[17],[19]。中等症から重症の甲状腺眼症を対象とした副腎皮質ステロイド(IV 投与)の 11 研究での Matching-Adjusted Indirect Comparison(MAIC)の結果、対プラセボのベースラインからの 12 週時までの眼球突出変化量は、-0.16 mm (95%CI:-1.55, 1.22 mm)と臨床的にも明らかな効果があると言えない結果であった[17]。

日本では、ガイドライン[3],[16]で推奨されているとおり、活動期／急性期の TED 患者に対して、メチルプレドニゾン IV 投与によるパルス療法が一般的に使用されている。

### **眼窩部放射線外照射療法**

眼窩部放射線外照射療法は中等症又は重症の TED の追加治療として考えられている。しかし、文献で報告されている有効性にはばらつきがあり[20]、眼球突出に対する効果は低い[16]。

日本のガイドライン[3],[16]でも、放射線照射は活動期／急性期の中等症又は重度の TED に対して推奨されている。放射線照射は、ステロイドパルス療法が適さない場合に特に有用である。また、ステロイドパルス療法と放射線照射の併用は、併用療法のベネフィットに関する上述の報告から、ステロイドパルス療法で有効性が不十分な場合や症状の再発を予防する目的での使用が推奨されている。

### **眼窩減圧術**

眼窩減圧術は進行中の炎症をより悪化させる可能性があるため、通常、非活動期／慢性期になるまで行われぬ[21],[22]。活動期／急性期の眼窩減圧術は、多くの場合、視力を脅かす甲状腺視神経症及び角膜潰瘍形成に対する緊急処置としてのみ実施される[23]。一般的に眼窩減圧術は活動性／急性 TED が鎮静化した後に後遺症を回復させるために実施され、活動期／急性 TED の治療としては実施されない[24]。

日本でも、視機能の回復と整容性を目的に、眼窩減圧術や眼瞼手術などの手術療法が行われている[3]。ただし、術後合併症の問題もあり、眼窩減圧術を行う施設は限られている[16]。

世界的に新規の TED 治療薬に対する明確かつ重要なアンメットメディカルニーズがあり、特に眼球突出の治療薬に対するニーズは大きい[25]-[29]。眼球突出は、IGF-1R を介した眼窩線維芽細胞の活性化に伴う、眼窩組織の炎症及び肥大化に続発する。テプロツムマブは、IGF-1R

を介したシグナル伝達を特異的に阻害することで、有効性及び良好な安全性を示すと考えられる。

テプロツムマブは、2020年1月21日に米国でTEDの治療薬として承認された(販売名: TEPEZZA、一般名: teprotumumab-trbw)。その後、サウジアラビアやヨーロッパ諸国で承認されている。日本でも、上市前の段階から、「テプロツムマブが臨床現場で使用されるようになり、TED患者にとって福音となることが期待される」と、「バセドウ病悪性眼球突出症(甲状腺眼症)の診断基準と治療指針2023(第3次案)」で述べられている[3]。

### 1.7 主な有害事象

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと[1]。

耳鳴(4.8%)、聴力低下(3.8%)、感音性聴力低下(1.9%)、自声強聴(1.0%)、難聴(1.0%)、耳管開放(1.0%)等の聴覚障害があらわれることがある。高血糖(1.9%)、糖尿病(3.8%)、Infusion reaction(1.9%)。

### 1.8 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

諸外国の医療技術評価機関における評価結果を表1-8-1及び表1-8-2に、詳細を表1-8-3から表1-8-5示す。

表 1-8-1. 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨建)
イギリス	NICE	・ 評価ステータス: 評価中(ドラフト、非推奨)	-
	SMC	・ 未評価	
フランス	HAS	・ 未評価	-
ドイツ	IQWiG	・ 未評価	-
カナダ	CADTH	・ 評価中(ドラフト、非推奨)	-
オーストラリア	PBAC	・ 評価中(PBAC Outcomes: 非推奨)	-
米国	ICER	・ 未評価	\$21622.74 (AWP, 500mg Unit price)

AWP, Average Wholesale Price; CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS, Haute Autorité de Santé; ICER, Institute for Clinical and Economic Review; IQWiG, Institute for Quality

and Efficiency in Health Care; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC, Scottish Medicines Consortium.

2025年7月31日時点

**表 1-8-2. 評価の有無の一覧**

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	評価中(ドラフト、非推奨)
	SMC	なし
フランス	HAS	なし
カナダ	CADTH	評価中(ドラフト、非推奨)
オーストラリア	PBAC	評価中(PBAC Outcomes: 非推奨)
米国	ICER	なし

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS, Haute Autorité de Santé; ICER, Institute for Clinical and Economic Review; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; SMC, Scottish Medicines Consortium.

2025年7月31日時点

**表 1-8-3. イギリスにおける評価結果**

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/indevelopment/gid-ta11531">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11531</a>
評価対象技術	Teprotumumab
評価結果	ドラフト、非推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	-
評価対象疾患	People living with moderate to severe thyroid eye disease
使用方法 (※)	8mg/kg を 2 週に 1 回投与する
比較対照	Established clinical management without teprotumumab which may include: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticosteroids <ul style="list-style-type: none"> <li>o prednisolone</li> <li>o methylprednisolone</li> <li>o triamcinolone</li> </ul> </li> <li>• Immunosuppressive agents <ul style="list-style-type: none"> <li>o mycophenolate</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>o rituximab</li> <li>o tocilizumab</li> <li>o ciclosporin</li> <li>• Orbital radiotherapy</li> <li>• Surgical interventions: <ul style="list-style-type: none"> <li>o eyelid surgery</li> <li>o orbital decompression</li> <li>o strabismus surgery</li> </ul> </li> </ul>
主要な増分費用効果比の値	-

NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

表 1-8-4. カナダにおける評価結果

国名	カナダ
機関名	CADTH (CDA-AMC)
評価結果の URL など	<a href="https://www.cda-amc.ca/teprotumumab">https://www.cda-amc.ca/teprotumumab</a>
評価対象技術	Tepezza
評価結果	ドラフト、非推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	-
評価対象疾患	Adults with moderate to severe active TED
使用方法	初回は 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 7 回、3 週間間隔で計 8 回点滴静注する
比較対照	IVMP
主要な増分費用効果比の値	\$160,000/QALY を超える (CADTH reanalysis results)

CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; CDA-AMC, CANADA'S DRUG AGENCY;

IVMP, Intravenous methylprednisolone; QALY, Quality-adjusted life year; TED, Thyroid Eye Disease

表 1-8-5. オーストラリアにおける評価結果

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/medicinesstatus/document/1306.html">https://www.pbs.gov.au/medicinesstatus/document/1306.html</a>
評価対象技術	Tepezza®
評価結果	PBAC Outcomes: 非推奨 (最終評価は未)
条件付き推奨の場合	-

は、その条件の詳細	
評価対象疾患	Thyroid eye disease
使用方法 (※)	初回は 10 mg/kg を、2 回目以降は 20 mg/kg を 7 回、3 週間間隔で計 8 回点滴静注する
比較対照	Standard of care: 1st line: IV methylprednisolone (IVMP) with or without mycophenolate mofetil (MMF) 2nd line: tocilizumab
主要な増分費用効果比の値	-

IVMP, Intravenous methylprednisolone; PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; MMF, Mycophenolate mofetil.

## **2. 費用効果分析における分析条件の設定**

### **2.1 分析対象集団**

本分析における分析対象集団は、(a). 軽症\*の活動性甲状腺眼症、(b). 中等症から重症の活動性甲状腺眼症(CAS3点未満)、(c). 中等症から重症の活動性甲状腺眼症(CAS3点以上)とした。活動性甲状腺眼症のうち軽症患者と中等症以上の患者では、比較対照技術等が異なるため、両者を区別した。また、臨床試験では、中等症から重症の活動性甲状腺眼症のうちCAS3点以上の症例のみが評価されているが、CAS3点未満の症例においても、MRI上活動性があると判断される場合には治療の対象となり、本剤の効果が異なる可能性があるため、区別して分析した。

\*重症度の定義は European Group on Graves'orbitopathy (EUGOGO)の基準に従う

### **2.2 比較対照技術**

日本甲状腺学会・日本内分泌学会により作成された「バセドウ病悪性眼球突出症(甲状腺眼症)の診断基準と治療指針 2023 (第3次案)」[3]によると、本分析における分析対象集団(a)の軽症の活動性甲状腺眼症患者に対する治療として眼症の病態に応じて対症療法が実施される。

また、分析対象集団(b)及び(c)の中等症から重症の活動性甲状腺眼症患者に対する治療としては、免疫抑制療法(ステロイドパルス療法)と放射線外照射療法の併用、ステロイドパルス療法単独、放射線外照射療法単独の順に推奨されている。

本ステロイドパルス療法は活動性甲状腺眼症に対して保険適用外であるが、社会保険診療報酬支払基金における審査情報提供事例として『コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム【注射薬】を(中略)「パルス療法としての使用」(中略)に対して処方した場合、当該使用事例を審査上認める。』とされている。

よって、分析ガイドライン[30]上の『4.4「4.3」の場合を除いて、比較対照技術は原則として公的医療保険で使用が認められているものとする。』の記載に本ステロイドパルス療法は合致するものとする。

しかがって、各分析対象集団の比較対照技術は下記の通りとした。

- (a). 対症療法
- (b). ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法
- (c). ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法

### **2.3 分析の立場と費用の範囲**

分析ガイドライン[30]に則り、分析の立場は「公的医療の立場」とした。また、費用の範囲は公

的医療の立場において、考慮すべき公的医療費(直接医療費)の範囲で分析した。

## 2.4 効果指標

分析ガイドライン[30]に則り、効果指標は質調整生存年(Quality-adjusted life year: QALY)を用いて分析した。

## 2.5 分析期間

分析ガイドライン[30]に則り、評価対象技術の費用や効果におよぼす影響を評価するのに十分に長い分析期間を設けるため、分析期間は生涯とした。

## 2.6 割引率

分析ガイドライン[30]に則り、費用及び効果ともに年率 2%で現在価値に割引換算して計算した。

## 2.7 分析条件の設定の要約

本分析における分析条件の設定の要約を表 2-7-1 に示す。

表 2-7-1. 分析条件の設定の要約

分析対象集団	活動性甲状腺眼症患者 (a). 軽症*の活動性甲状腺眼症 (b). 中等症から重症の活動性甲状腺眼症(CAS3点未満) (c). 中等症から重症の活動性甲状腺眼症(CAS3点以上) *重症度の定義は European Group on Graves'orbitopathy (EUGOGO)の基準に従う
比較対照技術	(a). 対症療法 (b). ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法 (c). ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法
比較対照技術を選定した理由	治療指針[3]によると軽症患者の治療として眼症の病態に応じて対症療法が実施される。また、中等症から重症の活動性甲状腺眼症患者に対する治療としては、免疫抑制療法(ステロイドパルス療法)と放射線外照射療法の併用、ステロイドパルス療法単独、放射線外照射療法単独の順に推奨されているため。
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用及び効果ともに年率 2%

CAS, Clinical activity score; EUGOGO, European Group on Graves' orbitopathy; QALY, Quality-Adjusted Life Year.

### 3. 追加的有用性

#### 3.1 システマティックレビューのリサーチクエスチョン

テプロツムマブの追加的有用性を検討するためのシステマティックレビューは、海外文献と国内文献についてそれぞれ別途実施した。それぞれのリサーチクエスチョンを表 3-1-1 及び表 3-1-2 に示す。

表 3-1-1. 海外文献を対象とした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
患者	以下の甲状腺眼症患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 軽症、中等症から重症の甲状腺眼症</li> <li>• 慢性または急性の甲状腺眼症</li> <li>• 活動性または非活動性の甲状腺眼症</li> <li>• 炎症性または非炎症性の甲状腺眼症</li> <li>• 圧迫性視神経症または甲状腺性視神経症</li> </ul>
介入	<ul style="list-style-type: none"> <li>• テプロツムマブ</li> <li>• グルココルチコイド(経口または静脈内、単独または併用)</li> <li>• ベタメタゾン</li> <li>• ドキシサイクリン</li> <li>• メチルプレドニゾロン</li> <li>• ミコフェノール酸</li> <li>• シクロスポリン</li> <li>• アザチオプリン</li> <li>• 眼窩放射線療法</li> <li>• 眼窩手術(減圧術(二壁窩減圧術、三壁眼窩減圧術、四壁眼窩減圧術、脂肪減圧術を含む)、斜視、眼瞼手術(眼瞼形成術))</li> <li>• 薬物介入を伴う眼窩手術</li> <li>• トシリズマブ</li> <li>• リツキシマブ</li> <li>• バトクリマブ</li> <li>• セクキヌマブ</li> <li>• ブナキズマブ(SHR-1314*)</li> <li>• インフリキシマブ</li> <li>• アダリムマブ</li> <li>• サトラリズマブ</li> <li>• ロニグタマブ(VB421*)</li> <li>• K1-70*</li> <li>• TOUR-006*</li> <li>• ヴェリグロタグ(VRDN-001*)</li> <li>• VRDN-002*</li> <li>• VRDN-003*</li> <li>• エフガルチギモド アルファ</li> <li>• エフガルチギモド アルファ・ボルヒアルロニダーゼアルファ</li> <li>• アトルバスタチン</li> </ul>

項目	内容
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ビマトプロスト</li> <li>• シロリムス(ラパマイシン)</li> <li>• セレン</li> <li>• 抗胸腺細胞グロブリン</li> <li>• ATX-GD-59*</li> <li>• アフリベルセプト</li> <li>• エタネルセプト</li> <li>• リニスチニブ</li> </ul>
比較対照	問わない
アウトカム	<p>有効性:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 全般的反応</li> <li>• 眼球突出反応</li> <li>• CAS 反応</li> <li>• ベースラインからの眼球突出変化量</li> <li>• 複視反応</li> <li>• 斜視</li> <li>• 外眼筋運動機能</li> <li>• フレア</li> <li>• 再発</li> <li>• 視力</li> <li>• 眼圧</li> <li>• 眼科学指標</li> <li>• TRAb 値</li> </ul> <p>安全性:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 治療に関連するグレード 3 または 4 の有害事象</li> <li>• グレード 3 または 4 のあらゆる有害事象</li> <li>• 重篤な有害事象</li> <li>• 治療中止</li> <li>• 薬剤用量の変更</li> <li>• 死亡率</li> </ul> <p>HRQOL 及び PRO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 疾患に関連する HRQOL アウトカム(例:GO-QOL、TED QOL)</li> </ul>
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ランダム化比較試験</li> <li>• 単群試験</li> <li>• 非ランダム化比較試験</li> <li>• システマティックレビュー</li> <li>• メタアナリシス</li> <li>• プール解析</li> <li>• MAIC</li> </ul>
文献検索期間	20 年 月 日までの全期間

CAS, Clinical activity score; GO-QOL, Graves' ophthalmopathy-specific quality-of-life; HRQOL, Health-Related Quality of Life; MAIC, Matching-adjusted indirect comparison; PRO, Patient Reported Outcome; TED-QOL, Thyroid Eye Disease - Quality of Life; TRAb, Thyroid stimulating hormone Receptor Antibodies.

\* 開発コード名

表 3-1-2. 国内文献を対象とした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
患者	活動性甲状腺眼症患者
介入	テプロツムマブ
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 静注プレドニドロン*</li> <li>• 経口プレドニゾロン*</li> <li>• 経過観察</li> </ul>
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ベースラインからの眼球突出変化量</li> <li>• 複視反応</li> </ul>
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ランダム化比較試験</li> <li>• 観察研究</li> </ul>
文献検索期間	20██年██月██日までの全期間

\* 放射線外照射を併用する場合を含む

### 3.2 システマティックレビューの結果

#### 3.2.1 システマティックレビューの組み入れ基準及び除外基準

表 3-1-1 から表 3-1-2 に示したリサーチクエスチョンに基づき、システマティックレビューの組み入れ基準及び除外基準は表 3-2-1-1 及び表 3-2-1-2 の通りとした。

表 3-2-1-1. 海外文献を対象としたシステマティックレビューにおける臨床試験の組み入れ基準及び除外基準

項目	組み入れ基準	除外基準
患者 (Patient)	以下の甲状腺眼症患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>• 軽症、中等症から重症の甲状腺眼症</li> <li>• 慢性または急性の甲状腺眼症</li> <li>• 活動性または非活動性の甲状腺眼症</li> <li>• 炎症性または非炎症性の甲状腺眼症</li> <li>• 圧迫性視神経症または甲状腺性視神経症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 甲状腺眼症以外の患者</li> <li>• 人間以外</li> <li>• 健常人</li> </ul>
介入 (Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• テプロツムマブ</li> <li>• グルココルチコイド(経口または静脈内、単独または併用)</li> <li>• ベタメタゾン</li> <li>• ドキシサイクリン</li> <li>• メチルプレドニゾロン</li> <li>• ミコフェノール酸</li> <li>• シクロスポリン</li> <li>• アザチオプリン</li> <li>• 眼窩放射線療法</li> <li>• 眼窩手術(減圧術(二壁窩減圧術、三壁眼窩減圧術、四壁眼窩減圧術、脂肪減圧術を含む)、斜視、眼瞼手術(眼瞼形成術))</li> <li>• 薬物介入を伴う眼窩手術</li> <li>• トシリズマブ</li> </ul>	左記の介入でない

項目	組み入れ基準	除外基準
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• リツキシマブ</li> <li>• バトクリマブ</li> <li>• セクキヌマブ</li> <li>• ブナキズマブ(SHR-1314*)</li> <li>• インフリキシマブ</li> <li>• アダリムマブ</li> <li>• サトラリズマブ</li> <li>• ロニグタマブ(VB421*)</li> <li>• K1-70*</li> <li>• TOUR-006*</li> <li>• ヴェリグロタグ(VRDN-001*)</li> <li>• VRDN-002*</li> <li>• VRDN-003*</li> <li>• エフガルチギモド アルファ</li> <li>• エフガルチギモド アルファ・ボルヒアルロニ ダーゼアルファ</li> <li>• アトルバスタチン</li> <li>• ビマトプロスト</li> <li>• シロリムス(ラパマイシン)</li> <li>• セレン</li> <li>• 抗胸腺細胞グロブリン</li> <li>• ATX-GD-59*</li> <li>• アフリベルセプト</li> <li>• エタネルセプト</li> <li>• リニスチニブ</li> </ul>	
比較対照 (Comparator)	問わない	問わない
アウトカム (Outcome)	有効性: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 全般的反応</li> <li>• 眼球突出反応</li> <li>• CAS 反応</li> <li>• ベースラインからの眼球突出変化量</li> <li>• 複視反応</li> <li>• 斜視</li> <li>• 外眼筋運動機能</li> <li>• フレア</li> <li>• 再発</li> <li>• 視力</li> <li>• 眼圧</li> <li>• 眼科学指標</li> <li>• TRAb 値</li> </ul> 安全性: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 治療に関連するグレード 3 または 4 の有害事象</li> <li>• グレード 3 または 4 のあらゆる有害事象</li> </ul>	左記のアウトカムでない

項目	組み入れ基準	除外基準
	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な有害事象</li> <li>治療中止</li> <li>薬剤用量の変更</li> <li>死亡率</li> </ul> HRQOL 及び PRO: <ul style="list-style-type: none"> <li>疾患に関連する HRQOL アウトカム(例: GO-QOL、TED-QOL)</li> </ul>	
研究デザイン (Study type)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ランダム化比較試験</li> <li>単群試験</li> <li>非ランダム化比較試験</li> <li>システマティックレビュー</li> <li>メタアナリシス</li> <li>プール解析</li> <li>MAIC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>人間以外を対象とした臨床試験</li> <li>総説</li> <li>論説</li> <li>注釈</li> <li>コメント</li> <li>レター</li> <li>症例報告</li> </ul>
論文タイプ	問わない	問わない
言語	英語	左記の言語以外
公表年	20■■年■■月■■日までの全期間	左記の公表年以外

CAS, Clinical activity score; GO-QOL, Graves' ophthalmopathy-specific quality-of-life; HRQOL, Health-Related Quality of Life; MAIC, Matching-adjusted indirect comparison; PRO, Patient Reported Outcome; TED-QOL, Thyroid Eye Disease - Quality of Life; TRAb, Thyroid stimulating hormone Receptor Antibodies.

\* 開発コード名

表 3-2-1-2. 日本文献を対象としたシステマティックレビューにおける臨床試験の組み入れ基準及び除外基準

項目	組み入れ基準	除外基準
患者 (Patient)	活動性甲状腺眼症患者	左記の患者でない
介入 (Intervention)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• テプロツムマブ</li> <li>• 静注プレドニドロン*</li> <li>• 経口プレドニゾロン*</li> </ul>	左記の介入でない
比較対照 (Comparator)	問わない	問わない
アウトカム (Outcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ベースラインからの眼球突出変化量</li> <li>• ベースラインからの眼球突出の改善を示した患者割合</li> <li>• ベースラインからの複視に関する疾患スコア (Bahn-Gorman diplopia score) の変化量</li> <li>• ベースラインからの複視の改善を示した患者割合</li> </ul>	左記のアウトカムが報告されていない
研究デザイン (Study type)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ランダム化比較試験</li> <li>• 観察研究</li> </ul>	左記の研究デザインでない
論文タイプ	原著論文	左記の論文タイプでない
言語	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 英語</li> <li>• 日本語</li> </ul>	左記の言語以外
公表年	20 年 月 日までの全期間	左記の公表年以外

\* 放射線外照射を併用する場合を含む

### 3.2.2 使用したデータベース

システマティックレビューに使用したデータベースとして、海外文献は Embase、MEDLINE (PubMed)、Cochrane Database of Systematic Reviews(CDSR)、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、Database of Abstract of Reviews of Effects(DARE)を、国内文献は医中誌 Web を用いた。

### 3.2.3 使用した検索式

システマティックレビューで使用した詳細な検索式については別添 1 に記載する。

### 3.2.4 レビューの方法

タイトル/アブストラクトレビューは 2 名の独立したレビュー者が実施し、組み入れ基準及び除外基準に則って採否を評価した。両者の採否結果に乖離があった場合は両者及び追加 1 名のレビュー者との協議により最終判定を行った。文献の除外基準に合致し除外する場合、該当する除外基準のうち、以下の順に最も値が小さい項目番号を除外理由として記録した。

- 海外文献を対象としたシステマティックレビュー:①患者不適、②介入不適、③アウトカム不適、④研究デザイン不適、⑤重複、⑥プロトコル

- 国内文献を対象としたシステマティックレビュー:①重複、②言語不適、③研究デザイン不適、④介入不適、⑤患者不適、⑥アウトカム不適

本文レビューは2名の独立したレビュー者が実施し、組み入れ基準及び除外基準に則って採否を評価した。両者の採否結果に乖離があった場合は両者及び追加1名のレビュー者との協議により最終判定を行った。文献の除外基準に合致し除外する場合、該当する除外基準のうち、以下の順に最も値が小さい項目番号を除外理由として記録した。

- 海外文献を対象としたシステマティックレビュー:①患者不適、②介入不適、③アウトカム不適、④研究デザイン不適、⑤言語不適、⑥重複、⑦プロトコル、⑧サブグループ不適
- 国内文献を対象としたシステマティックレビュー:①言語不適、②研究デザイン不適、③介入不適、④患者不適、⑤アウトカム不適

データ抽出は2名の独立したレビュー者が実施し、あらかじめ作成したデータ抽出フォーマットに必要な情報を抽出した。両者の抽出内容に乖離があった場合は、両者及び追加1名のレビュー者との協議により抽出する情報を確定した。

文献レビューの終了後、追加的有用性の評価に利用した文献に対してバイアスリスクの評価を行った。バイアスリスクの評価には表3-2-4-1に示すCochraneで推奨されている基準に基づき、各項目に対して「高リスク」、「不明確」、「低リスク」の3段階で評価した[31]。

**表 3-2-4-1. バイアスリスクの評価項目(Risk of bias(RoB)2 tool)**

項目	内容
1. Risk of bias arising from the randomization process (無作為化)	1.1 Was the allocation sequence random?
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?
2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (介入の逸脱)	2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?
	2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?
	2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?
	2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?

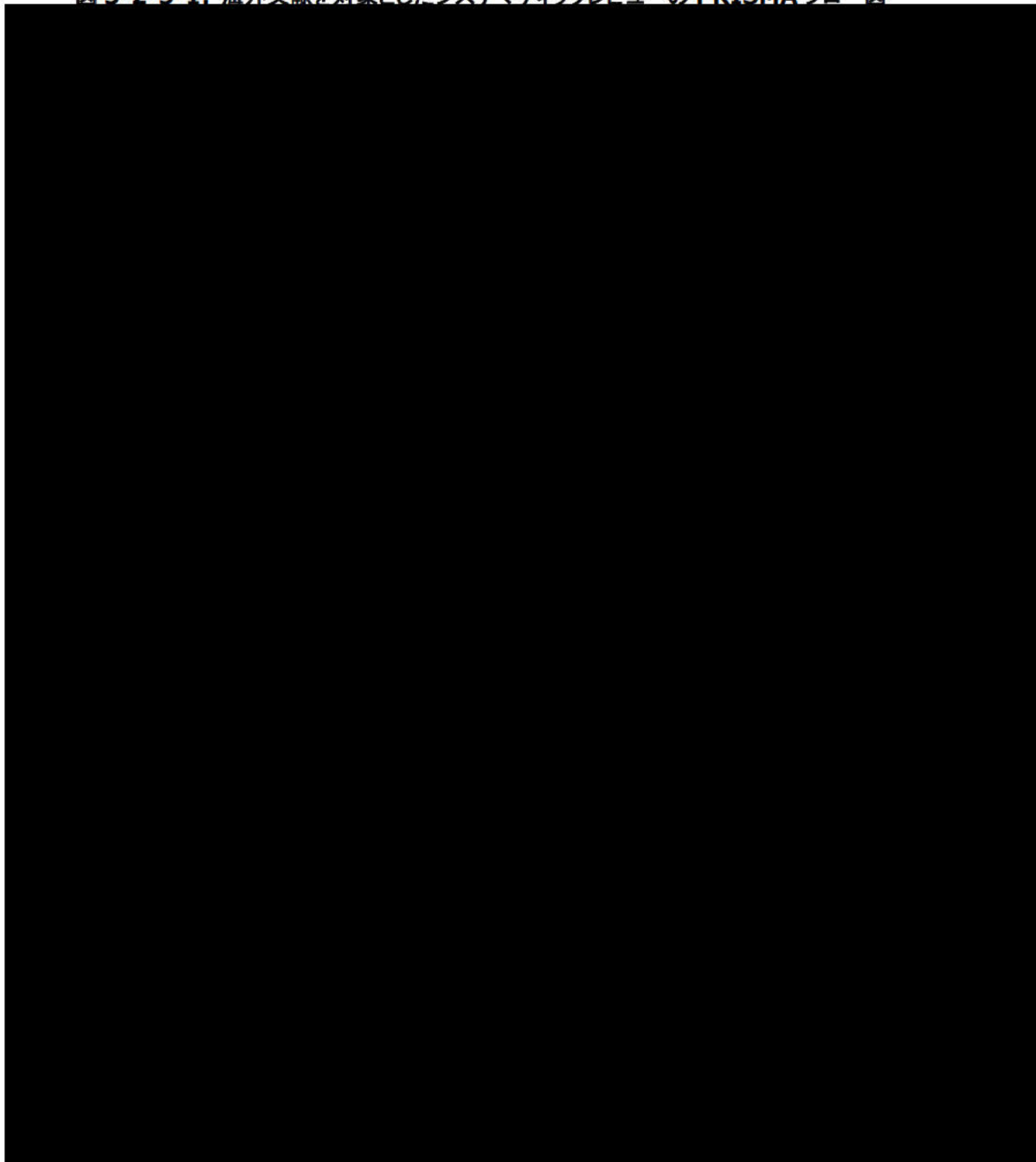
項目	内容
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?
3. Risk of bias due to missing outcome data(アウトカムの欠損)	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?
4. Risk of bias in measurement of the outcome(アウトカムの測定)	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?
	4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?
5. Risk of bias in selection of the reported result(結果の選択)	5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?
	5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?
	5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from multiple eligible analyses of the data?

N, No; NI, No information; PN, Probably no; PY, Probably yes; Y, Yes.

### 3.2.5 PRISMA フロー図

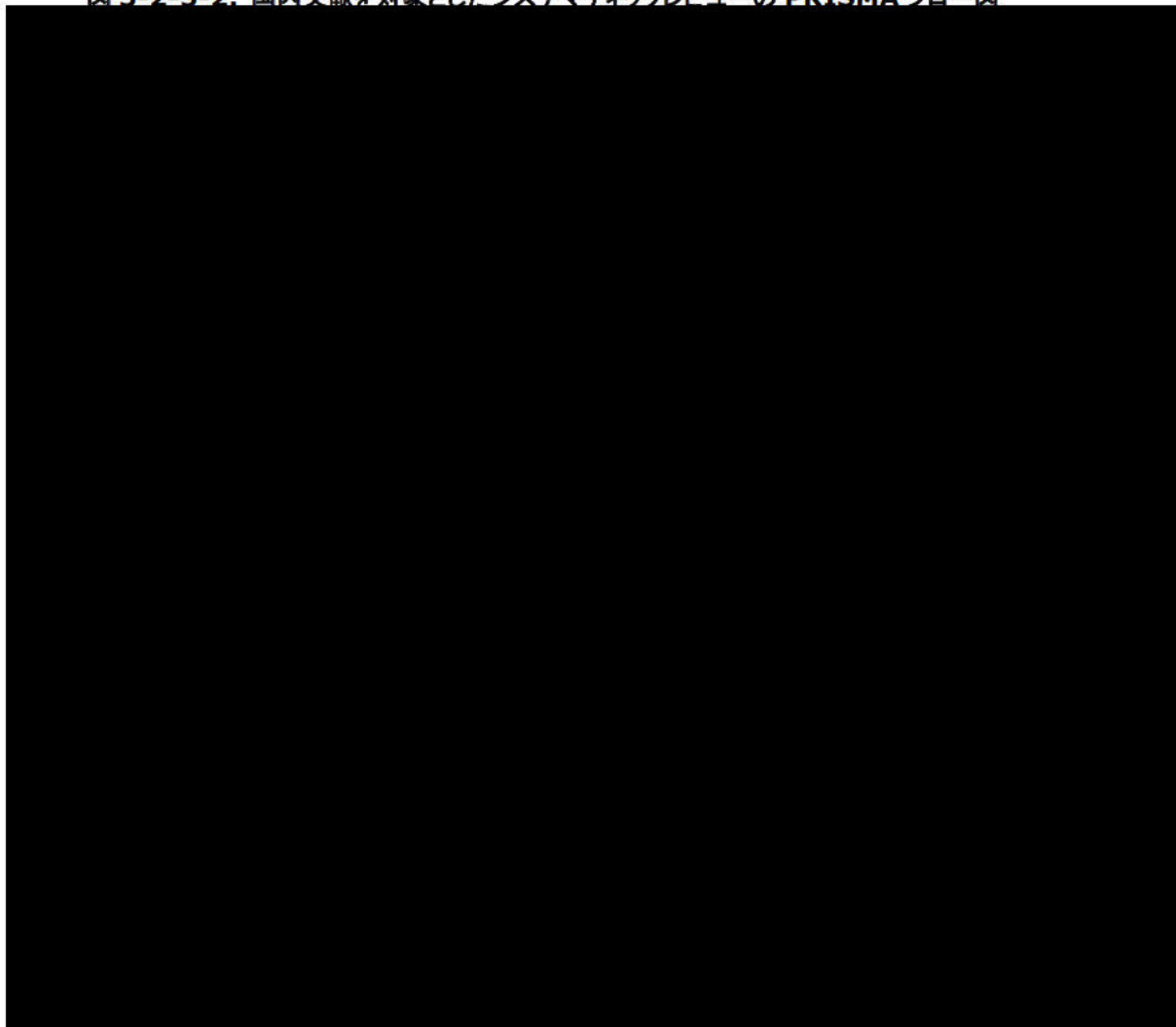
システマティックレビューの Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses Statement (PRISMA) フロー図を図 3-2-5-1 及び図 3-2-5-2 に示す。システマティックレビューの結果、123 件の文献が採用されたが、テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法を直接比較した臨床試験、及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法を対象とした臨床試験が存在しないことが確認された。従って、比較対照をステロイドパルス療法とした場合に対するテプロツムマブの追加的有用性の評価を目的として、matching-adjusted indirect comparison (MAIC) を実施した。MAIC に使用する臨床試験を選定するため別添 2 のフィージビリティ評価を行い、14 件が間接比較に組み込まれた。テプロツムマブを対象とした臨床試験は、軽症または中等症から重症 (CAS3 点未満) の患者を対象とした試験は 0 件、中等症から重症 (CAS3 点以上) の患者を対象とした試験は 6 件 (3 つの固有な臨床試験) が確認された。ステロイドパルス療法は、テプロツムマブの臨床試験に合わせて中等症から重症 (CAS3 点以上) の患者を対象とした 8 件の臨床試験が確認された。

図 3-2-5-1. 海外文献を対象としたシステマティックレビューの PRISMA フロー図



CDSR, Cochrane Database of Systematic Reviews; CENTRAL, Cochrane Central Register of Controlled Trials; DARE, Database of Abstract of Reviews of Effects.

図 3-2-5-2. 国内文献を対象としたシステマティックレビューの PRISMA フロー図



### 3.2.6 各臨床試験の概要

システマティックレビューの採用文献のうち、テプロツムマブを対象とした臨床試験の一覧を表 3-2-6-1、詳細を表 3-2-6-2 から表 3-2-6-4 に示す。また、ステロイドパルス療法を対象とした臨床試験において、間接比較で使用する情報を表 3-2-6-5 から表 3-2-6-7 に示す。

表 3-2-6-1. テプロツムマブを対象とした臨床試験の一覧

臨床試験名	介入	比較対照	主要評価項目	主要評価項目の結果	出典
TED01RV 試験	テプロツムマブ	プラセボ	投与 24 週時の眼球突出奏効率(試験眼の眼球突出がベースラインから 2 mm 以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化(2 mm 以上の悪化)が認められない患者の割合)	介入:69% 比較対照:20% オッズ比:8.86(95%CI:3.29, 23.8) p 値:<0.001	Smith2017[32]
OPTIC 試験	テプロツムマブ	プラセボ	投与 24 週時の眼球突出奏効率(試験眼の眼球突出がベースラインから 2 mm 以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化(2 mm 以上の悪化)が認められない患者の割合)	介入:83% 比較対照:10% 群間差:73%(95%CI:59, 88) p 値:<0.001	Douglas2020[33]
OPTIC-J 試験	テプロツムマブ	プラセボ	投与 24 週時の眼球突出奏効率(試験眼の眼球突出がベースラインから 2 mm 以上減少し、かつ僚眼の眼球突出の悪化(2 mm 以上の悪化)が認められない患者の割合)	介入:89% 比較対照:11% 群間差:78%(95%CI:61, 95) p 値:<0.0001	Hiromatsu2025[34]

CI, Confidence interval

表 3-2-6-2. テプロツムマブを対象とした臨床試験の詳細(TED01RV 試験)

Smith2017[32],[35]	
臨床試験名	活動性甲状腺眼症患者にテプロツムマブを 3 週間ごと(Q3W)に静脈内投与したときの有効性及び安全性を評価する多施設共同、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照試験(TED01RV 試験)
実施場所	米国、ドイツ、イタリア、及び英国

	<b>Smith2017[32],[35]</b>
登録期間	2013年7月-2015年9月
対象集団	活動性 TED を伴うバセドウ病と診断された 18~75 歳の患者で、重症度が高い側の眼の CAS(7 点尺度)が 4 点以上であり、TED の発現後 9 ヶ月未満の患者
主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺機能が正常な患者、又は軽度の甲状腺機能低下症若しくは甲状腺機能亢進症を有する患者[遊離サイロキシン及び遊離トリヨードサイロニン濃度の正常値からの逸脱が 50%未満]。甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を速やかに改善するためにあらゆる処置を施した。</li> <li>過去に TED の治療を目的とした薬物療法又は外科的療法を受けた患者は除外した。ただし、局所支持療法及び経口副腎皮質ステロイド(最大累積用量がメチルプレドニゾン又はその同等薬で 1,000 mg 未満)による治療歴を有する患者は、副腎皮質ステロイドの最終投与から本試験の無作為化までの期間が 6 週間以上であれば組入れ可能とした。</li> </ul>
介入の詳細	<p>テプロツムマブは、20 mL の単回投与用ガラスバイアルで、添加剤を含む凍結乾燥粉末として提供された。注射用水 4.9 mL で約 125 mg/5 mL のテプロツムマブ溶液に調製した後に、0.9%(w/v)塩化ナトリウム溶液でさらに希釈して投与した。</p> <p>24 週間の投与期間にテプロツムマブを Q3W で 8 回 IV 投与した。開始用量を 10 mg/kg として Week 3 に 20 mg/kg に増量し、Week 3 以降は 20 mg/kg を投与した。</p>
比較対照の詳細	プラセボ(生理食塩水)を Q3W で投与した。テプロツムマブと同様の増量方法及び投与時間とした。
試験デザイン	第 II 相、多施設共同、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照試験
盲検化法	二重遮蔽
主要評価項目	活動性 TED 患者にテプロツムマブを Q3W で 6 ヶ月間投与したときの有効性、安全性、及び忍容性をプラセボ投与時と比較する。
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>生活の質(QoL)に対する効果を評価する。</li> <li>眼球突出に対する効果を評価する。</li> <li>Clinical Activity Score(CAS)に対する効果を評価する。</li> </ul>
サンプルサイズ	計画: 評価可能例数 84 例(各投与群 42 例)、組入れ: 88 例
フォローアップ期間	24 週間
平均年齢(SD)	52.9 歳(11.90)
性別	男性: 26.4%、女性: 73.6%
喫煙状況	喫煙者: 33.3%

	<b>Smith2017[32],[35]</b>
主要評価項目 24 週時のレスポナーの状況	Week 24 の全般的奏効率はプラセボ群で 20%(9/45 例)、テプロツムマブ群で 69%(29/42 例)であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味がある改善が認められた( $p < 0.001$ 、オッズ比:8.86、95%CI: 3.293, 23.825)
24 週時のベースラインからの眼球突出変化量(mm)	テプロツムマブ群(-2.46 mm、SE:0.200)とプラセボ群(-0.1 mm、SE:0.188)の群間差は、2.31 mm(SE:0.269)であり、統計学的有意差が認められた( $p < 0.001$ 、95%CI: -2.843 mm, -1.772 mm)

CAS, Clinical activity score; CI, Confidence interval; QOL, Quality of life; SE, Standard error; TED, Thyroid Eye Disease.

**表 3-2-6-3. テプロツムマブを対象とした臨床試験の詳細(OPTIC 試験)**

	<b>Douglas2020[33],[35]</b>
臨床試験名	活動性甲状腺眼症(TED)患者を対象にテプロツムマブを評価する第 III 相、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験(OPTIC 試験)
実施場所	米国、ドイツ、及びイタリア
登録期間	2017 年 10 月-2018 年 8 月
対象集団	中等症又は重症の活動性 TED を伴うバセドウ病と診断された 18~80 歳の患者で、重症度が高い側の眼の CAS(7 点尺度)が 4 点以上であり、活動性 TED の発症後 9 ヶ月未満の患者
主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺機能が正常な患者、又は軽度の甲状腺機能低下症若しくは甲状腺機能亢進症を有する患者。甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を速やかに改善するためにあらゆる処置を施した。</li> <li>過去に TED の治療を目的とした眼窩への放射線療法又は外科的療法を受けた患者は除外した。ただし、副腎皮質ステロイド(最大累積用量がメチルプレドニゾン又はその同等薬で 1 g 未満)による治療歴を有する患者は、スクリーニングの 4 週間以上前に副腎皮質ステロイド投与を中止していれば組入れ可能とした。</li> </ul>
介入の詳細	<p>テプロツムマブは、20 mL の単回投与用ガラスバイアルで、テプロツムマブ 500 mg 及び添加剤を含む凍結乾燥粉末として提供された。注射用水 10 mL で約 50 mg/mL のテプロツムマブ溶液に調製した後に、0.9%(w/v)塩化ナトリウム溶液でさらに希釈して投与した。</p> <p>テプロツムマブを Q3W で 8 回静脈内(IV)投与した。初回投与の用量を 10 mg/kg、2 回目投与以降の用量を 20 mg/kg とした。初回及び 2 回目の投与では 90 分かけて投与し、忍容性が良好な場合、3 回目以降の投与では 60 分かけて投与した。</p>
比較対照の詳細	プラセボ(生理食塩水)Q3W で投与した。テプロツムマブと同様の増量方法及び投与時間とした。
試験デザイン	第 III 相、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験

	Douglas2020[33],[35]
盲検化法	二重遮蔽
主要評価項目	Week 24 の眼球突出奏効率[ベースラインと比べて、眼球突出が試験眼で 2 mm 以上減少し、かつ僚眼で悪化(2 mm 以上の増加)が認められなかった被験者の割合]をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>Week 24 の全般的奏効率[ベースラインと比べて、試験眼で眼球突出が 2 mm 以上減少かつ Clinical Activity Score(CAS)が 2 点以上減少し、さらに僚眼で眼球突出又は CAS の悪化(眼球突出の 2 mm 以上の増加又は CAS の 2 点以上の増加)が認められなかった被験者の割合]をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>Week 24 の CAS 奏効率[試験眼で CAS が 0 点又は 1 点(炎症所見なし又は軽微な炎症所見)であった被験者の割合]をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>Week 24 までの試験眼での眼球突出のベースラインからの平均変化量をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>Week 24 の複視奏効率[ベースラインに試験眼で複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、試験眼で 1 グレード以上減少し、かつ僚眼で悪化(1 グレード以上の増加)が認められなかった被験者の割合]をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>Week 24 までのバセドウ病眼症の生活の質に関する質問票(GO-QOL)(総合スコア)のベースラインからの平均変化量をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する</li> </ul>
サンプルサイズ	計画:各投与群 38 例、組入れ:83 例
フォローアップ期間	24 週間
平均年齢(SD)	50.2 歳(12.79)
性別	男性:27.7%、女性:72.3%
喫煙状況	喫煙者:20.5%
主要評価項目 24 週時の眼球突出奏効率	ITT 集団で、Week 24 の眼球突出奏効率はプラセボ群で 9.5%、テプロツムマブ群で 82.9%であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意かつ臨床的に意味がある改善が認められた[群間差 73.45%、 $p < 0.001$ 、95%CI: 58.89%、88.01%]
ベースラインからの眼球突出変化量 (mm)	ITT 集団で、Week 24 までの眼球突出のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)はプラセボ群で-0.54 mm、テプロツムマブ群で-2.82 mm であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意に大きかった( $p < 0.001$ 、差の 95%CI: -2.77 mm, -1.80 mm)
ベースラインからの複視反応	ITT 集団 83 例のうち、ベースラインに複視が認められた被験者は 56 例(67.5%)であった。これらの被験者での

	<b>Douglas2020[33],[35]</b>
	Week 24 の複視奏効率はプラセボ群で 28.6%、テプロツムマブ群で 67.9%であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意に高かった(p=0.001、差の 95%CI: 15.55%, 63.02%)

CAS, Clinical activity score; CI, Confidence interval; GO-QOL, Graves' ophthalmopathy-specific quality-of-life; ITT, Intent-to-treat; IV, Intravenous injection; TED, Thyroid Eye Disease.

**表 3-2-6-4. テプロツムマブを対象とした臨床試験の詳細(OPTIC-J 試験)**

	<b>Hiromatsu2025[34],[35]</b>
臨床試験名	活動性甲状腺眼症(TED)を有する日本人患者を対象にテプロツムマブを評価する第 III 相、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験(OPTIC-J 試験)
実施場所	日本
登録期間	2022 年 2 月-11 月
対象集団	中等症又は重症の活動性 TED を伴うバセドウ病と診断された 20~80 歳の日本人患者で、重症度が高い側の眼の CAS(7 点尺度)が 3 点以上であり、医師の推定に基づき 3 mm 以上の眼球突出の増加(TED 診断前との比較)又は 18 mm 以上の眼球突出を呈する、活動性 TED の発症後 9 ヶ月未満の患者。
主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺機能が正常な患者、又は軽度の甲状腺機能低下症若しくは甲状腺機能亢進症を有する患者。甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を速やかに改善するためにあらゆる処置を施した。</li> <li>過去に TED の治療を目的とした眼窩への放射線療法又は外科的療法を受けた患者は除外した。副腎皮質ステロイド(最大累積用量がメチルプレドニゾン又はその同等薬で 1 g 未満)による治療歴を有する患者は、スクリーニングの 4 週間以上前に副腎皮質ステロイド投与を中止していれば組入れ可能とした。</li> </ul>
介入の詳細	<p>テプロツムマブは、20 mL の単回投与用ガラスバイアルで、添加剤を含む凍結乾燥粉末として提供された。注射用水 4.9 mL で約 125 mg/5 mL のテプロツムマブ溶液に調製した後に、0.9%(w/v)塩化ナトリウム溶液でさらに希釈して投与した。</p> <p>24 週間の投与期間にテプロツムマブを Q3W で 8 回 IV 投与した。開始用量を 10 mg/kg として Week 3 に 20 mg/kg に増量し、Week 3 以降は 20 mg/kg を投与した。</p>
比較対照の詳細	プラセボ(生理食塩水)
試験デザイン	第 III 相、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、並行群間比較、多施設共同試験
盲検化法	二重遮蔽
主要評価項目	24 週間投与後の眼球突出奏効率[ベースラインと比べて、眼球突出が試験眼で 2 mm 以上減少し、かつ僚眼で悪化(2 mm 以上の増加)が認められなかった被験者の割合]をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時と比較する。

	<b>Hiomatsu2025[34],[35]</b>
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 週間投与後の全般的奏効率[ベースラインと比べて、試験眼で眼球突出が 2 mm 以上減少かつ Clinical Activity Score(CAS)が 2 点以上減少し、僚眼で眼球突出又は CAS の悪化(眼球突出の 2 mm 以上の増加又は CAS の 2 点以上の増加)が認められなかった被験者の割合]をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>• 24 週間投与後の CAS 奏効率(Week 24 に試験眼で CAS が 0 点又は 1 点であった被験者の割合)をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>• 24 週間投与後(Week 24)の試験眼での眼球突出のベースラインからの変化量をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>• 24 週間投与後の両眼複視奏効率(ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、1 グレード以上減少した被験者の割合)をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>• 24 週間投与後の両眼複視完全奏効率(ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、Week 24 にグレード 0 に減少した被験者の割合)をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>• 24 週間投与後(Week 24)のバセドウ病眼症の生活の質に関する質問票(GO-QOL)(総合スコア)のベースラインからの変化量をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>• 24 週間投与後(Week 24)の GO-QOL サブスケールスコア(視機能に関するスコア及び社会心理面に関するスコア)のベースラインからの変化量をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> </ul>
サンプルサイズ	計画:各投与群 25 例、組入れ:54 例
フォローアップ期間	24 週間
平均年齢(SD)	48.3 歳(13.75)
性別	男性:29.6%、女性:70.4%
喫煙状況	喫煙者:14.8%
主要評価項目 24 週時の眼球突出奏効率	Week 24 の眼球突出奏効率はプラセボ群で 11.1%、テプロツムマブ群で 88.9%であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意な改善が認められた[群間差 77.78%、 $p < 0.0001$ 、95%CI: 60.7%、94.8%]
ベースラインからの眼球突出変化量(mm)	Week 24 の眼球突出のベースラインからの変化量(最小二乗平均値)はプラセボ群で-0.37 mm、テプロツムマブ群で-2.36 mm であり、テプロツムマブ群で統計学的に有意に大きかった(群間差-1.99 mm、 $p < 0.0001$ 、95%CI:-2.75 mm, -1.22 mm)
両眼複視完全奏効率	ベースライン時に両眼複視が認められた被験者のうち、Week 24 の両眼複視完全奏効率はプラセボ群で 20.0%、テプロツムマブ群で 50.0%であり、テプロツムマブ群で高かった(群間差 29.09%、 $p = 0.0430$ 、

	<b>Hiromatsu2025[34],[35]</b>
	95%CI:0.9%, 57.3%)

CAS, Clinical activity score; CI, Confidence interval; GO-QOL, Graves' ophthalmopathy-specific quality-of-life; TED, Thyroid Eye Disease.

**表 3-2-6-5. 間接比較で組み込まれた文献の一覧(試験情報)**

文献	試験名	研究デザイン	介入	比較対照
Kahaly2005[36]	N/A	ランダム化比較試験	経口メチルプレドニゾン	静注メチルプレドニゾン
Aktaran2007[37]	N/A	ランダム化比較試験	経口メチルプレドニゾン	静注メチルプレドニゾン
Bartalena2012[38]	N/A	ランダム化比較試験	静注メチルプレドニゾン低用量	1. 静注メチルプレドニゾン中用量 2. 静注メチルプレドニゾン高用量
Zhu2014[39]	NCT01969019	ランダム化比較試験	メチルプレドニゾン(週投与)	メチルプレドニゾン(日投与)
He2017[40]	ChiCTR-IPR-15006848	ランダム化比較試験	メチルプレドニゾン(月投与)	メチルプレドニゾン(週投与)
Kahaly2018[41]	MINGO EUDRACT2008-002123-93	ランダム化比較試験	メチルプレドニゾン	メチルプレドニゾン+ミコフェノール酸
Mu2020[42]	N/A	ランダム化比較試験	メチルプレドニゾン(週投与)	メチルプレドニゾン(日投与)
Shen2022[43]	ChiCTR1800015912	ランダム化比較試験	メチルプレドニゾン	1. 低用量メチルプレドニゾン+メトレキサート 2. メチルプレドニゾン+メトレキサート

N/A, Not applicable.

表 3-2-6-6. 間接比較で組み込まれた文献の一覧(患者背景)

文献	群	N	平均年齢	男性割合 (%)	喫煙状況 (%)	放射性ヨウ素による治療状況 (%)	ベースラインにおける眼球突出 (mm)	ベースラインにおける複視の有無 (%)
Kahaly2005[36]	介入	35	中央値:48	31.4	NR	NR	中央値:23	69
	比較対照	35	中央値:52	28.6	NR	NR	中央値:22	75
Aktaran2007[37]	介入	27	41.3	48.1	33	NR	平均値:21.8	100
	比較対照	25	44.3	44.0	40	NR	平均値:22.2	99
Bartalena2012[38]	介入	53	54	30.2	41	15	平均値:23.3	NR
	比較対照 1	54	50	42.6	54	9	平均値:22.2	NR
	比較対照 2	52	56	19.2	31	11.5	平均値:22.5	NR
Zhu2014[39]	介入	39	45.30	38.5	13.51	10.26	平均値:22.06	NR
	比較対照	41	48.23	46.3	21.62	19.51	平均値:21.66	NR
He2017[40]	介入	22	42.3	27.3	13.6	27.3	平均値:17.9	NR
	比較対照	18	41.2	44.4	22.2	33.3	平均値:17.2	NR
Kahaly2018[41]	介入	81	50.6	21.0	51	20	右目:21.27、左目:21.5	NR
	比較対照	83	52.1	26.5	53	18	右目:21.09、左目:20.98	NR
Mu2020[42]	介入	46	35.2	39.1	34.8	NR	17.09	NR
	比較対照	44	34.8	45.5	31.8	NR	19.33	NR
Shen2022[43]	介入	30	中央値:46.5	30.0	0	20	平均値:22.3	70
	比較対照 1	30	中央値:46	23.3	6.7	26.7	平均値:21.6	40
	比較対照 2	30	中央値:46.5	33.3	0	16.7	平均値:22.0	60

NR, Not reported.

表 3-2-6-7. 間接比較で組み込まれた文献の一覧(アウトカム)

文献	群	ベースラインからの眼球突出変化量(mm)	眼球突出(mm)	複視反応(%)
Kahaly2005[36]	介入	NR	中央値:22	63
	比較対照	NR	中央値:22	58
Aktaran2007[37]	介入	NR	平均値(SD):21.2(1.2)	70
	比較対照	NR	平均値(SD):21(1.5)	63
Bartalena2012[38]	介入	6週時点:-0.6 12週時点:-0.8	NR	NR
	比較対照 1	6週時点:-0.3 12週時点:-0.4	NR	NR
	比較対照 2	6週時点:-0.5 12週時点:-0.6	NR	NR
Zhu2014[39]	介入	NR	4週時点平均値 (SD):21.08(3.04) 12週時点平均値 (SD):20.81(3.01)	4週時点:28.21 12週時点:43.59
	比較対照	NR	4週時点平均値 (SD):21.14(3.07) 12週時点平均値 (SD):21.56(3.51)	4週時点:21.95 12週時点:21.95
He2017[40]	介入	NR	13週時点平均値(SD):16.8(3.4)	13週時点:47.1
	比較対照	NR	12週時点平均値(SD):16.0(3.1)	12週時点:26.7
Kahaly2018[41]	介入	NR	<右目> 12週時点平均値 (SD):21.15(3.56) 24週時点平均値 (SD):20.91(3.95) 36週時点平均値	12週時点:50.7 24週時点:50.8 36週時点:50

文献	群	ベースラインからの眼球突出変化量(mm)	眼球突出(mm)	複視反応(%)
			(SD):21.36(3.92) <左目> 12週時点平均値 (SD):21.4(3.67) 24週時点平均値 (SD):21.4(3.64) 36週時点平均値 (SD):21.2(3.80)	
	比較対照	NR	<右目> 12週時点平均値 (SD):20.67(3.71) 24週時点平均値 (SD):20.84(3.79) 36週時点平均値 (SD):20.86(3.78) <左目> 12週時点平均値 (SD):20.86(3.66) 24週時点平均値 (SD):20.68(3.68) 36週時点平均値 (SD):20.67(3.63)	12週時点:59 24週時点:59 36週時点:53
Mu2020[42]	介入	NR	平均値(SD):17.94(2.08)	50
	比較対照	NR	平均値(SD):20.58(2.78)	62.50
Shen2022[43]	介入	NR	平均値(SD):21.4(2.4)	57.1
	比較対照 1	NR	平均値(SD):20.8(2.5)	50
	比較対照 2	NR	平均値(SD):21.6(2.8)	44.4

NR, Not reported; SD, standard deviation.



### 3.2.7 バイアスの評価

バイアスの評価結果を表 3-2-7-1 に示す。採用文献のうち、5 件が「低リスク」、5 件が「不明確」となった。

表 3-2-7-1. バイアスの評価結果

文献	無作為化	介入の逸脱	アウトカムの欠損	アウトカムの測定	結果の選択	総評
<b>テプロツムマブを対象とした文献</b>						
Smith2017[32]						
Douglas2020[33]						
Hiromatsu2025[34]						
<b>比較対照を対象とした文献</b>						
Kahaly2005[36]						
Aktaran2007[37]						
Bartalena2012[38]						
Zhu2014[39]						
He2017[40]						
Kahaly2018[41]						
Mu2020[42]						
Shen2022[43]						

### 3.3 製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要

テプロツムマブの検証的試験を表 3-3-1 及び表 3-3-2 に示す。

**表 3-3-1. OPTIC-X 試験**

<b>OPTIC-X 試験[35],[44]</b>	
臨床試験名	甲状腺眼症(TED)患者にテプロツムマブを投与したときの安全性及び有効性を評価する多施設共同、オープンラベル継続試験 (OPTIC-X 試験)
実施場所	米国、ドイツ、及びイタリア
主な組入れ基準	OPTIC 試験の 24 週間の投与期間を完了した被験者で、Week 24 に眼球突出ノンレスポonder(試験眼で眼球突出の減少が 2 mm 未満)であった被験者、又は Week 24 の眼球突出レスポonderのうち追跡調査期間中に再発した被験者
介入の詳細	テプロツムマブは、20 mL の単回投与用ガラスバイアルで、テプロツムマブ 500 mg 及び添加剤を含む凍結乾燥粉末として提供された。注射用水 10 mL で約 50 mg/mL のテプロツムマブ溶液に調製した後に、0.9%(w/v)塩化ナトリウム溶液でさらに希釈して投与した。 テプロツムマブを Q3W で 8 回静脈内投与した。初回投与の用量を 10 mg/kg、2 回目投与以降の用量を 20 mg/kg とした。初回及び 2 回目の投与では 90 分かけて投与し、忍容性が良好な場合、3 回目以降の投与では 60 分かけて投与した。
比較対照の詳細	-
試験デザイン	先行試験(OPTIC 試験)に参加した TED 患者のうち、OPTIC 試験の Week 24 に眼球突出ノンレスポonderであった被験者、又は Week 24 に眼球突出レスポonderであったが OPTIC 試験の追跡調査期間中に再発して再投与の基準を満たした被験者を対象に、テプロツムマブの安全性及び有効性を評価する
盲検化法	-
主要評価項目	Week 24 の眼球突出奏効率[ベースラインと比べて、眼球突出が試験眼で 2 mm 以上減少し、かつ僚眼で悪化(2 mm 以上の増加)が認められなかった被験者の割合]に対するテプロツムマブの効果を評価する。
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>Week 24 の Clinical Activity Score(CAS)奏効率(試験眼の CAS が 0 点又は 1 点であった被験者の割合)に対するテプロツムマブの効果を評価する。</li> <li>Week 24 までの試験眼での眼球突出のベースラインからの平均変化量に対するテプロツムマブの効果を評価する。</li> <li>Week 24 の複視奏効率[ベースラインに試験眼で複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、試験眼で 1 グレード以上減少し、かつ僚眼で悪化(1 グレード以上の増加)が認められなかった被験者の割合]に対するテプロツムマブの効果を評価する。</li> </ul>

OPTIC-X 試験[35],[44]	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Week 24 までのバセドウ病眼症の生活の質に関する質問票(GO-QOL)(総合スコア)のベースラインからの平均変化量に対するテプロツムマブの効果を評価する。</li> </ul>
サンプルサイズ	<p>計画: OPTIC 試験で 24 週間の投与期間を完了した被験者で、Week 24 に眼球突出ノンレスポnderであった被験者、又は Week 24 の眼球突出レスポnderのうち追跡調査期間中に再発して再投与の基準を満たした被験者の全例。</p> <p>組入れ: 51 例</p>
フォローアップ期間	24 週間の投与期間及び 24 週間の追跡調査期間
主要評価項目 24 週時の眼球突出奏効率	<p>初回治療の被験者では、OPTIC-X ベースラインに対する Week 24 の眼球突出奏効率は 89.2%であった。なお、対応する OPTIC 試験のテプロツムマブ群の結果は 82.9%であった。2 回目治療の被験者では、OPTIC-X ベースラインに対する Week 24 の眼球突出奏効率は 53.8%であり、テプロツムマブ投与ベースラインに対する Week 24 の眼球突出奏効率は 76.9%であった。</p>

CAS, Clinical activity score; GO-QOL, Graves' ophthalmopathy-specific quality-of-life; TED, Thyroid Eye Disease.

### 表 3-3-2. 慢性期甲状腺眼症患者を対象とした第Ⅳ相試験

慢性期甲状腺眼症患者を対象とした第Ⅳ相試験[35]	
臨床試験名	慢性期(非活動性)甲状腺眼症(TED)患者を対象にテプロツムマブの有効性及び安全性を評価する第Ⅳ相、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、多施設共同試験
実施場所	米国
主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング時に TED の罹病期間が 2 年以上 10 年未満であり、病状が安定している慢性期 TED と臨床診断された 18 歳以上の男性及び女性患者で、スクリーニング時及びベースライン来院時の Clinical Activity Score(CAS)が 1 点以下であり、医師の推定に基づき 3 mm 以上の眼球突出の増加(TED 診断前との比較)、又は人種及び性別に基づく正常値を 3 mm 以上上回る眼球突出を呈する患者。</li> <li>甲状腺機能が正常な患者、又は軽度の甲状腺機能低下症若しくは甲状腺機能亢進症を有する患者。甲状腺機能低下症又は甲状腺機能亢進症を速やかに改善するためにあらゆる処置を施した。</li> <li>過去に眼窩への放射線療法、眼窩減圧、又は斜視手術を受けた患者、本試験期間中に TED の治療を目的とした眼窩への放射線療法又は手術が予定されていた患者は除外した。</li> </ul>
介入の詳細	<p>テプロツムマブは、20 mL の単回投与用ガラスバイアルで、テプロツムマブ 500 mg 及び添加剤を含む凍結乾燥粉末として提供された。注射用水 10 mL で 47.6 mg/mL のテプロツムマブ溶液に調製した後に、0.9%(w/v)塩化ナトリウム溶液でさらに希釈して投与した。</p> <p>二重遮蔽投与期間及びオープンラベル投与期間に、それぞれテプロツムマブを Q3W で 8 回静脈内(IV)投与した。いずれの投与期</p>

<b>慢性甲状腺眼症患者を対象とした第IV相試験[35]</b>	
	間でも、初回投与の用量を 10 mg/kg、2 回目投与以降の用量を 20 mg/kg とした。初回及び 2 回目の投与では 90 分かけて投与し、忍容性が良好な場合、3 回目以降の投与では 60 分かけて投与した。
比較対照の詳細	二重遮蔽投与期間に、プラセボとして生理食塩液を Q3W で 8 回 IV 投与した。
試験デザイン	第 IV 相、無作為化、二重遮蔽、プラセボ対照、多施設共同試験
盲検化法	二重遮蔽
主要評価項目	Week 24 の試験眼での眼球突出のベースラインからの変化量をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。
その他評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Week 24 の眼球突出奏効率[ベースラインと比べて、眼球突出が試験眼で 2 mm 以上減少し、かつ僚眼で悪化(2 mm 以上の増加)が認められなかった被験者の割合]をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>• Week 24 のバセドウ病眼症の生活の質に関する質問票(GO-QOL)(社会心理面に関するスコア及び視機能に関するスコア)のベースラインからの変化量をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>• Week 24 の複視のベースラインからの変化をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>• Week 24 の両眼複視奏効率(ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、1 グレード以上減少した被験者の割合)をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> <li>• Week 24 の両眼複視完全奏効率(ベースラインに両眼複視がグレード 1 以上であった被験者のうち、グレード 0 に減少した被験者の割合)をテプロツムマブ投与時とプラセボ投与時で比較する。</li> </ul>
サンプルサイズ	計画: プラセボ群 19 例、テプロツムマブ群 38 例 組入れ: 62 例(プラセボ群 20 例、テプロツムマブ群 42 例)
フォローアップ期間	4 週間のスクリーニング期間、24 週間の二重遮蔽投与期間、24 週間のオープンラベル投与期間、及び 30 日間の追跡調査期間から構成された。
主な結果	主要評価項目(Week 24 の試験眼での眼球突出のベースラインからの平均変化量)及び最初のその他の評価項目(Week 24 の眼球突出奏効率)で、プラセボ群と比べてテプロツムマブ群で統計学的に有意な改善が認められた(それぞれ $p=0.0004$ 、 $p=0.0134$ )

CAS, Clinical activity score; GO-QOL, Graves' ophthalmopathy-specific quality-of-life; IV, Intravenous injection; TED, Thyroid Eye Disease.



[Redacted text block]

### 3.8.4 間接比較の方法

[Redacted text block]

### 3.8.5 間接比較の結果

#### 3.8.5.1 ベースラインからの眼球突出変化量

[Redacted text block]



図 3-8-5-1-1. AgD のフォレストプロット(ベースラインからの眼球突出変化量)

Study	Total Mean	SD	Mean	MRAW	95%-CI (common)	Weight (random)
[Redacted Forest Plot Data]						

CI, confidence interval; SD, standard deviation.

表 3-8-5-1-1. MAIC による患者背景の比較(ベースラインからの眼球突出変化量)

	テブロツムマブの IPD(調整前) (n= )	テブロツムマブの IPD(調整後) (ESS= )	ステロイドパルス療法 の AgD (n= )
喫煙状況(%)			
放射性ヨウ素療法の 治療状況(%)			
ベースラインにおける 眼球突出(mm)			
ベースラインにおける 複視の有無(%)			

AgD, Aggregated data; ESS, Effective sample size; IPD, Individual patient data.

図 3-8-5-1-2. Rescaled weights のヒストグラム(ベースラインからの眼球突出変化量)

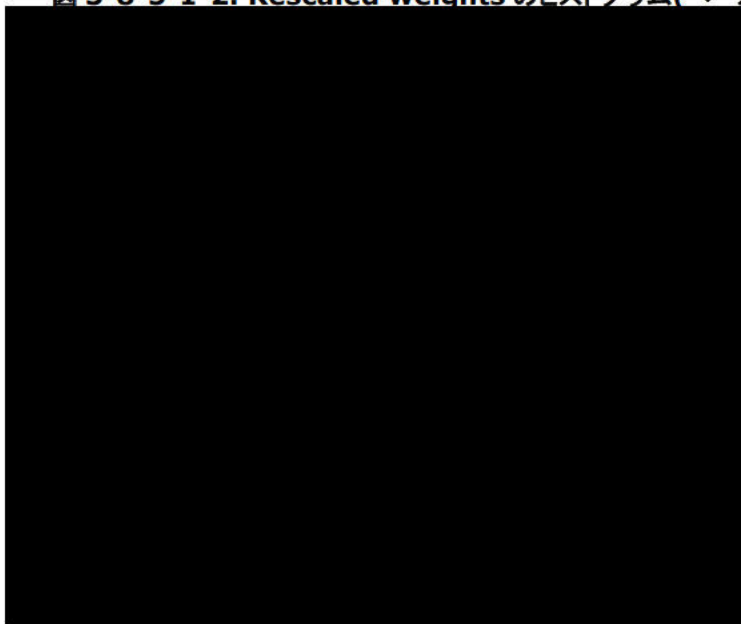


表 3-8-5-1-2. MAIC による調整前後のベースラインからの眼球突出変化量

	変化量(mm)(SE)	95%CI 下限値	95%CI 上限値
調整前			
調整後			

CI, Confidence interval; SE, Standard error.

### 3.8.5.2 複視反応

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

図 3-8-5-2-1. AgD のフォレストプロット(複視反応)



CI, Confidence interval.

表 3-8-5-2-1. MAIC による患者背景の比較(複視反応)

	テプロツムマブの IPD(調整前) (n=63)	テプロツムマブの IPD(調整後) (ESS=38.95)	ステロイドパルス療法 の AgD (n=87)
喫煙状況(%)	■	■	■
放射性ヨウ素療法の 治療状況(%)	■	■	■
ベースラインにおける 眼球突出(mm)	■	■	■
男性割合(%)	■	■	■
年齢(歳)	■	■	■

AgD, Aggregated data; ESS, Effective sample size; IPD, Individual patient data.

図 3-8-5-2-2. Rescaled weights のヒストグラム(複視反応)

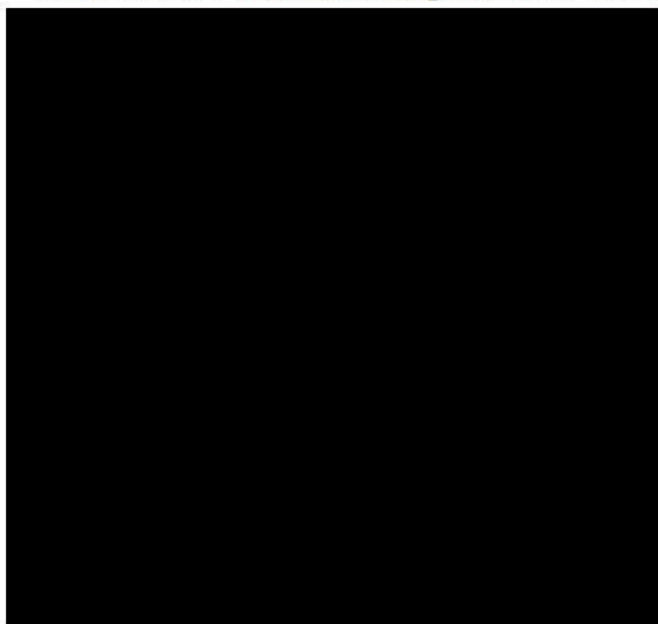


表 3-8-5-2-2. MAIC による調整前後の複視反応

	オッズ比	95%CI 下限値	95%CI 上限値
調整前			
調整後			

CI, Confidence interval.

### 3.9 追加的有用性の有無に関する評価

各分析対象集団におけるテプロツムマブの追加的有用性の有無に関する評価を表 3-9-1 から表 3-9-3 に示す。

表 3-9-1. 分析対象集団(a)における追加的有用性の有無に関する評価

対象集団	軽症の活動性甲状腺眼症
介入	テプロツムマブ
比較対照	対症療法
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインからの眼球突出変化量</li> <li>複視反応</li> </ul>
追加的有用性の有無	<input 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 checked="" type="checkbox"/> その他(臨床試験が存在せず、追加的有用性の評価ができない)
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(臨床データなし)
追加的有用性の有無を判断した理由	テプロツムマブによる治療を軽症の活動性甲状腺眼症患者を対象とした臨床試験を確認することができなかった。このことから軽症の活動性甲状腺眼症患者における対症療法に対するテプロツムマブの追加的有用性の有無は既存データを基に判断することは困難であった。

RCT, Randomized controlled trial.

表 3-9-2. 分析対象集団(b)における追加的有用性の有無に関する評価

対象集団	中等症から重症の活動性甲状腺眼症(CAS3 点未満)
介入	テプロツムマブ
比較対照	ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインからの眼球突出変化量</li> <li>複視反応</li> </ul>
追加的有用性の有無	<input 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 checked="" type="checkbox"/> その他(臨床試験が存在せず、追加的有用性の評価ができない)
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(臨床データなし)
追加的有用性の有無を判断した理由	テプロツムマブによる治療を中等症から重症の活動性甲状腺眼症患者(CAS3 点未満)を対象とした臨床試験を確認することができなかった。こ

	のことから CAS3 点未満の中等症から重症の活動性甲状腺眼症患者における対症療法に対するテプロツムマブの追加的有用性の有無は既存データを基に判断することは困難であった。
--	---

CAS, Clinical activity score; RCT, Randomized controlled trial.

表 3-9-3. 分析対象集団(c)における追加的有用性の有無に関する評価

対象集団	中等症から重症の活動性甲状腺眼症(CAS3 点以上)
介入	テプロツムマブ
比較対照	ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> <li>ベースラインからの眼球突出変化量</li> <li>複視反応</li> </ul>
追加的有用性の有無	<p><b>ベースラインからの眼球突出変化量</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている</p> <p><input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない</p> <p><input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」</p> <p><input type="checkbox"/> その他( )</p> <p><b>複視反応</b></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている</p> <p><input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない</p> <p><input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」</p> <p><input type="checkbox"/> その他( )</p>
判断の根拠となったデータ	<p><input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス    <input type="checkbox"/> 単一の RCT</p> <p><input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究    <input checked="" type="checkbox"/> RCT の間接比較</p> <p><input type="checkbox"/> 単群試験の比較    <input type="checkbox"/> その他( )</p>
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>ステロイドパルス療法に放射線外照射を併用することで有効性が向上することを示したエビデンスがなかったため、ステロイドパルス療法単独とステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の効果は同一と仮定して間接比較の結果を実施した結果、下記の結果が得られた。</p> <p><b>ベースラインからの眼球突出平均変化量</b></p> <p>テプロツムマブを対象とした 2 試験とステロイドパルス療法を対象とした 7 試験のデータを用いた間接比較の結果、調整後の眼球突出平均変化量の差は [ ] であった。</p> <p><b>複視反応</b></p> <p>テプロツムマブを対象とした 2 試験とステロイドパルス療法を対象とした 4 試験のデータを用いた間接比較の結果、調整後の複視反応のオッズ比は [ ] であり、類似の先行研究と同等の結果が得られた[17]。ATA/ETA ガイドラインによると甲状腺眼症の眼球突出及び複視の治療として代替治療選択肢よりもテプロツムマブが推奨されている[18]ことから、テプロツムマブによる複視の改善が活動性甲状腺眼症患者に対して臨床的に意義のあるものと言える。</p> <p>上記の結果から、眼球突出平均変化量、及び複視反応について、中等症から重症の活動性甲状腺眼症患者(CAS3 点以上)におけるステロイドパ</p>

	ルス療法と放射線外照射の併用療法に対するテプロツムマブの追加的有用性が示されていると判断した。
--	---

ATA, American Thyroid Association; CI, Confidence interval; ETA, European Thyroid Association; RCT, Randomized controlled trial.

## 4. 分析方法の詳細

分析対象集団(a)及び(b)は評価に足る臨床試験が存在せず、追加的有用性が判断できないため分析不能とした。そのため、以降は分析対象集団(c)における分析方法について記載した。

### 4.1 分析方法

#### 4.1.1 想定する当該疾患の治療プロセス

本分析で想定する治療プロセスを以下に示す。

分析対象集団(c)の患者像は以下の症状のうち1つないしそれ以上を呈する中等症から重症の活動性甲状腺眼症である。

- 2 mm 以上の眼瞼後退(眼裂開大 $>10$  mm)
- 中等度ないし高度の軟部組織所見(顔貌の変化をきたす程度)
- 18 mm 以上の眼球突出
- 周辺視や正面視での複視(恒常的な複視)

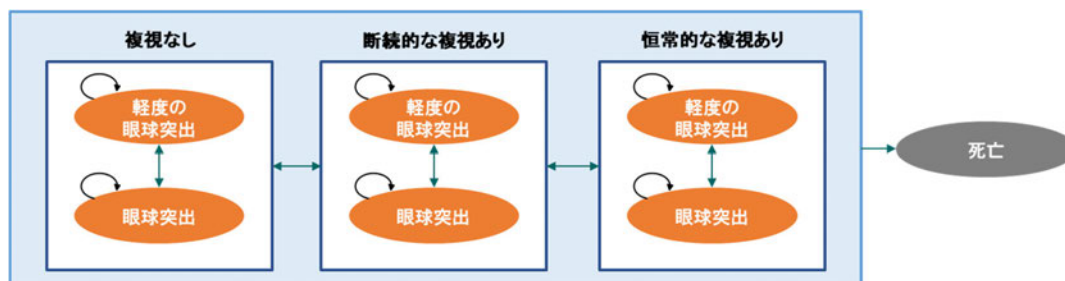
また、活動性の定義はCASの各項目(眼窩部の痛みや違和感、上方視・下方視時の痛み、眼瞼の発赤、眼瞼の腫脹、結膜の充血、結膜の浮腫、涙丘の発赤・腫脹)のうち、3つ以上該当する場合である。

上記の患者の1次治療としてステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法にテプロツムマブが代替されることを想定した。

#### 4.1.2 費用対効果の算出方法

本分析ではマルコフモデルを構築し、テプロツムマブの費用対効果を評価した。分析モデルの構造を図4-1-2-1に示す。

図 4-1-2-1. 分析モデルの構造



マルコフモデルの健康状態は甲状腺眼症治療の臨床試験のエンドポイントとして用いられる複視と眼球突出の程度で層別化した。ゴーマン複視スコア(Gorman Score)により分類した「複視なし(no diplopia)」、「断続的な複視あり(intermittent or inconstant)」、「恒常的な複視あり(constant)」の3つの健康状態それぞれに対して、眼球突出の有無で分類した「軽度の眼球突

出(2 mm 未満)」、「眼球突出(2 mm 以上)」の 2 つを組み合わせた合計 6 つの健康状態を定義した。

分析開始時の健康状態は臨床試験のデータに基づき上記の 6 つのいずれかとし、ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法またはテプロツムマブの治療を開始することとした。健康状態の変化は以下に示す 3 つの期間に分けて遷移確率を定義した。

- 治療期間: テプロツムマブまたはステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法によって治療を受ける期間
- 再発期間: 治療終了後に眼球症状が再発する期間
- フォローアップ期間: 眼球症状の再発が収束し、長期の経過観察を行う期間  
生存中の全ての健康状態で死亡を考慮した。

#### 4.1.3 モデルで使用した仮定

分析モデルに使用した仮定を表 4-1-3-1 に示す。

表 4-1-3-1. 分析モデルに使用した仮定

項目	内容
分析モデル構造	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 甲状腺眼疾患における眼球突出と複視はそれぞれ独立した症状であり、関連しないこととした。</li> <li>• テプロツムマブの有効性に基づく健康状態間の遷移は、TED01RV 試験[32]、OPTIC 試験[33]、OPTIC-J 試験[34]のプライマリーエンドポイントである 24 週までとした。</li> <li>• ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の有効性に基づく健康状態間の遷移は、ステロイドパルス療法の治療期間に基づき 12 週までとした。</li> <li>• 手術は活動性のある甲状腺眼症に対して原則として実施されないため、手術による治療は考慮しなかった。</li> </ul>
臨床パラメータ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 分析開始時点における各健康状態の患者割合はテプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法で同一であると仮定した。</li> <li>• ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法における健康状態間の遷移確率は間接比較の結果(眼球突出平均変化量の差、複視反応のオッズ比)に基づき、テプロツムマブの遷移確率から相対的に算出した。</li> <li>• ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法における有効性のエビデンスは存在しないため、ステロイドパルス療法単独の場合と同一であると仮定した。</li> <li>• ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法における治療期間は間接比較の方法に倣い、12 週間と仮定した。</li> <li>• 眼球症状の再発は治療終了後から 12 週間の期間で発生することとした。</li> <li>• フォローアップ期間では眼球の健康状態は変化しないこととし、健康状態間の遷移は死亡への遷移のみ考慮した。</li> <li>• 甲状腺眼疾患は致死的な疾患でないため甲状腺眼症による超過死亡</li> </ul>

項目	内容
	はないことを仮定した。
QOL パラメータ	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象は治療開始時に発生することとし、有害事象による減少 QOL 値を考慮しないこととした。</li> </ul>
費用パラメータ	<ul style="list-style-type: none"> <li>テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法ともに再治療は考慮しないこととした。</li> <li>テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法ともに治療終了後に行う後続治療は考慮しないこととした。</li> <li>ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法における治療遵守率のエビデンスは存在しないため、テプロツムマブと同一であると仮定した。</li> </ul>

QOL, Quality of life.

#### 4.1.4 分析モデルで使用した健康状態の定義

分析モデルで使用した健康状態の定義を表 4-1-4-1 に示す。

表 4-1-4-1. 健康状態の定義

健康状態	定義	
	眼球突出	複視
軽度の眼球突出あり、複視なし	2 mm 未満	ゴーマン複視スコア分類: 複視なし (不在)
眼球突出あり、複視なし	2 mm 以上	
軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	2 mm 未満	ゴーマン複視スコア分類: 患者が疲れているか目覚めているときの複視 (断続的)
眼球突出あり、断続的な複視あり	2 mm 以上	
軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	2 mm 未満	ゴーマン複視スコア分類: 極端な視線での複視 (不定)
眼球突出あり、恒常的な複視あり	2 mm 以上	
死亡	いずれかの理由によって患者が死亡した状態	

#### 4.2. 分析モデルで使用したパラメータ

分析モデルで使用したパラメータを表 4-2-1 に示す。

表 4-2-1. 分析モデルで使用したパラメータ

変数名	値	感度分析の範囲と設定根拠		確率分布	設定根拠
患者背景					
年齢(歳)	48.3	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	OPTIC-J 試験 [34]
男性割合(%)	29.6	■■■■■	■■■	■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	OPTIC-J 試験 [34]
ベアラインにおける各健康状態の患者割合	4.2.1 節	■	■	■■■■■ ■■■■■	TED01RV 試験[32]、 OPTIC 試験 [33]の統合デ

変数名	値	感度分析の範囲と設定根拠		確率分布	設定根拠
					一タ
治療期間における健康状態間の遷移確率					
テプロツムマブ	4.2.1 節	■	■	■■■■■	TED01RV 試験[32]、OPTIC 試験[33]の統合データ
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法	4.2.1 節	■	■	■■■■■	間接比較(3.8 節)
再発割合(%)/サイクル					
テプロツムマブ					
眼球突出	0	■	■	■	治験報告書[46]
複視	21.1	■■■■■	■■■■■	■■■■■	治験報告書[46]
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法					
眼球突出	30.5	■■■■■	■■■■■	■■■■■	Burch2022[18]
複視	30.5	■■■■■	■■■■■	■■■■■	Burch2022[18]
治療中止率(%)/サイクル					
テプロツムマブ	■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	治験報告書[46]
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法	■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	Kahaly2018[41]
治療遵守率(%)					
テプロツムマブ	■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	治験報告書[46]
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法	■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	仮定値
健康状態の QOL 値					
軽度の眼球突出あり、複視なし	■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	Smith2023[47]
眼球突出あり、複視なし	■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	Smith2023[47]

変数名	値	感度分析の範囲と設定根拠		確率分布	設定根拠
軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	Smith2023[47]
眼球突出あり、断続的な複視あり	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	Smith2023[47]
軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	Smith2023[47]
眼球突出あり、恒常的な複視あり	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	Smith2023[47]
治療関連費用(円)					
テプロツムマブ					
薬剤費用/500mg	979,920	---	---	---	2025年6月時点の薬価
管理費用/1回	■■■■	---	---	---	専門医意見
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法					
ステロイドパルス療法の薬剤費用/1g	2,907	---	---	---	2025年6月時点の薬価
ステロイドパルス療法の管理費用					
古典的パルス療法	■■■■	■■■■ ■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	専門医意見
Daily法:ミニパルス療法	■■■■	■■■■ ■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	専門医意見
Weekly法	■■■■	■■■■	■■■■	■■■■	専門医意見
放射線外照射療法の管理費用	■■■■	■■■■ ■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	専門医意見
経口ステロイドの薬剤費用/人	■■■■	■■■■ ■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	専門医意見
ステロイドパルス療法終了後の管理費用/人	■■■■	■■■■ ■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	専門医意見
健康状態の管理費用(円)					
テプロツムマブ					
診断時	■■■■	■■■■ ■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■ ■■■■	専門医意見
1年目					
軽度の眼球突出あり、複視なし	■■■■	■■■■ ■■■■	■■■■	■■■■ ■■■■	専門医意見

変数名	値	感度分析の範囲と設定根拠		確率分布	設定根拠
眼球突出あり、複視なし					専門医意見
軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり					専門医意見
眼球突出あり、断続的な複視あり					専門医意見
軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり					専門医意見
眼球突出あり、恒常的な複視あり					専門医意見
2年目以降					
軽度の眼球突出あり、複視なし					専門医意見
眼球突出あり、複視なし					専門医意見
軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり					専門医意見
眼球突出あり、断続的な複視あり					専門医意見
軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり					専門医意見
眼球突出あり、恒常的な複視あり					専門医意見
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法					
診断時					専門医意見
1年目					
軽度の眼球突出あり、複視なし					専門医意見
眼球突出あり、複視なし					専門医意見

変数名	値	感度分析の範囲と設定根拠		確率分布	設定根拠
軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり					専門医意見
眼球突出あり、断続的な複視あり					専門医意見
軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり					専門医意見
眼球突出あり、恒常的な複視あり					専門医意見
2年目以降					
軽度の眼球突出あり、複視なし					専門医意見
眼球突出あり、複視なし					専門医意見
軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり					専門医意見
眼球突出あり、断続的な複視あり					専門医意見
軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり					専門医意見
眼球突出あり、恒常的な複視あり					専門医意見
有害事象関連費用(円)					
テプロツムマブ					専門医意見、CTD[35]
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法					専門医意見
割引率					
費用と効果の割引率(%)					分析ガイドライン[30]

CI, Confidence interval; CTD, Common Technical Document; QOL, Quality of life.

#### 4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

##### 4.2.1.1. 患者背景に関するパラメータ

患者背景に関するパラメータを表 4-2-1-1-1 に示す。患者背景は OPTIC-J 試験[34]の結果に基づき設定した。また、ベースラインにおける各健康状態の患者割合は TED01RV 試験[32]と OPTIC 試験[33]の統合データを用いた。

表 4-2-1-1-1. 患者背景に関するパラメータ

患者背景	設定値	引用
年齢(SE)	48.3 歳(1.9)	OPTIC-J 試験[34]
男性割合(SE)	29.6%(0.1)	OPTIC-J 試験[34]
ベースラインにおける各健康状態の患者割合		
軽度の眼球突出あり、複視なし	■ %	TED01RV 試験[32]、 OPTIC 試験[33]の統合データ
眼球突出あり、複視なし	■ %	
軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	■ %	
眼球突出あり、断続的な複視あり	■ %	
軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	■ %	
眼球突出あり、恒常的な複視あり	■ %	

SE, Standard error.

##### 4.2.1.2. 治療期間における健康状態間の遷移確率

テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の治療期間における健康状態間の遷移確率行列をそれぞれ表 4-2-1-2-1 と表 4-2-1-2-2 に示す。テプロツムマブの遷移確率は TED01RV 試験[32]と OPTIC 試験[33]の統合データを用いた。ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の遷移確率はテプロツムマブの遷移確率に間接比較で推定された眼球突出平均変化量の差、及び複視反応のオッズ比で調整することで算出した。テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法における遷移確率行列の算出方法は別添 3 に記載した。

表 4-2-1-2-1. 治療期間の遷移確率行列(テプロツムマブ)

		遷移後の健康状態					
		軽度の眼球突出あり、複視なし	眼球突出あり、複視なし	軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	眼球突出あり、断続的な複視あり	軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	眼球突出あり、恒常的な複視あり
ベースライン -> サイクル 1 (6 週)							
遷移前の健康	軽度の眼球突出あり、複視なし	■	■	■	■	■	■
	眼球突出あり、複視あり	■	■	■	■	■	■

		遷移後の健康状態					
		軽度の眼 球突出あ り、複視な し	眼球突出 あり、複視 なし	軽度の眼 球突出あ り、断続的 な複視あり	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	軽度の眼 球突出あ り、恒常的 な複視あり	眼球突出 あり、恒常 的な複視 あり
状態	なし						
	軽度の眼 球突出あ り、断続的 な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼 球突出あ り、恒常的 な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、恒常 的な複視 あり	■	■	■	■	■	■
サイクル 1 (6 週) -> サイクル 2 (12 週)							
遷移前 の健康 状態	軽度の眼 球突出あ り、複視な し	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、複視 なし	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼 球突出あ り、断続的 な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼 球突出あ り、恒常的 な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、恒常 的な複視 あり	■	■	■	■	■	■

		遷移後の健康状態					
		軽度の眼球突出あり、複視なし	眼球突出あり、複視なし	軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	眼球突出あり、断続的な複視あり	軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	眼球突出あり、恒常的な複視あり
サイクル 2 (12 週) -> サイクル 3 (18 週)							
遷移前の健康状態	軽度の眼球突出あり、複視なし	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	眼球突出あり、複視なし	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	眼球突出あり、断続的な複視あり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	眼球突出あり、恒常的な複視あり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
サイクル 3 (18 週) -> サイクル 4 (24 週)							
遷移前の健康状態	軽度の眼球突出あり、複視なし	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	眼球突出あり、複視なし	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	眼球突出あり、断続的な複視あり	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	軽度の眼	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		遷移後の健康状態					
		軽度の眼球突出あり、複視なし	眼球突出あり、複視なし	軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	眼球突出あり、断続的な複視あり	軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	眼球突出あり、恒常的な複視あり
	球突出あり、恒常的な複視あり						
	眼球突出あり、恒常的な複視あり	■	■	■	■	■	■

表 4-2-1-2-2. 治療期間の遷移確率行列(ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法)

		遷移後の健康状態					
		軽度の眼球突出あり、複視なし	眼球突出あり、複視なし	軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	眼球突出あり、断続的な複視あり	軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	眼球突出あり、恒常的な複視あり
ベースライン -> サイクル 1 (6 週)							
遷移前の健康状態	軽度の眼球突出あり、複視なし	■	■	■	■	■	■
	眼球突出あり、複視なし	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出あり、断続的な複視あり	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出あり、恒常的な複視あり	■	■	■	■	■	■
サイクル 1 (6 週) -> サイクル 2 (12 週)							

		遷移後の健康状態					
		軽度の眼球突出あり、複視なし	眼球突出あり、複視なし	軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	眼球突出あり、断続的な複視あり	軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	眼球突出あり、恒常的な複視あり
遷移前の健康状態	軽度の眼球突出あり、複視なし	■	■	■	■	■	■
	眼球突出あり、複視なし	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出あり、断続的な複視あり	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出あり、恒常的な複視あり	■	■	■	■	■	■

#### 4.2.1.3. 再発期間における健康状態間の遷移確率

テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の再発期間における健康状態間の遷移確率行列をそれぞれ表 4-2-1-3-1 と表 4-2-1-3-2 に示す。

テプロツムマブの再発割合は治験報告書[46]のデータに基づき 24 週から 36 週の複視の再発を 21.1%/12 週、眼球突出の再発を 0%/12 週と設定した。また、ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の再発割合は米国甲状腺協会と欧州甲状腺協会が作成したガイドラインである Burch2022[18]に基づき複視の再発と眼球突出の再発をともに 30.5%/12 週と設定した。

表 4-2-1-3-1. 再発期間の遷移確率行列(テプロツムマブ)

		遷移後の健康状態					
		軽度の眼 球突出あ り、複視な し	眼球突出 あり、複視 なし	軽度の眼 球突出あ り、断続的 な複視あり	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	軽度の眼 球突出あ り、恒常的 な複視あり	眼球突出 あり、恒常 的な複視 あり
サイクル 4 (24 週) -> サイクル 6 (36 週)							
遷 移 前 の 健 康 状 態	軽度の眼 球突出あ り、複視な し	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、複視 なし	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼 球突出あ り、断続的 な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼 球突出あ り、恒常的 な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、恒常 的な複視 あり	■	■	■	■	■	■

表 4-2-1-3-2. 再発期間の遷移確率行列(ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法)

		遷移後の健康状態					
		軽度の眼 球突出あ り、複視な し	眼球突出 あり、複視 なし	軽度の眼 球突出あ り、断続的 な複視あり	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	軽度の眼 球突出あ り、恒常的 な複視あり	眼球突出 あり、恒常 的な複視 あり
サイクル 2(12 週) -> サイクル 4 (24 週)							
遷 移 前 の 健 康 状 態	軽度の眼 球突出あ り、複視な し	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、複視 あり	■	■	■	■	■	■

		遷移後の健康状態					
		軽度の眼 球突出あ り、複視な し	眼球突出 あり、複視 なし	軽度の眼 球突出あ り、断続的 な複視あり	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	軽度の眼 球突出あ り、恒常的 な複視あり	眼球突出 あり、恒常 的な複視 あり
状態	なし						
	軽度の眼 球突出あ り、断続的 な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼 球突出あ り、恒常的 な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、恒常 的な複視 あり	■	■	■	■	■	■

#### 4.2.1.4. フォローアップ期間における健康状態間の遷移確率

テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法のフォローアップ期間における健康状態間の遷移確率行列をそれぞれ表 4-2-1-4-1 と表 4-2-1-4-2 に示す。フォローアップ期間では健康状態の変化がないことを仮定したため、再発期間終了時点の健康状態に留まることとした。

表 4-2-1-4-1. フォローアップ期間の遷移確率行列(テプロツムマブ)

		遷移後の健康状態					
		軽度の眼 球突出あ り、複視な し	眼球突出 あり、複視 なし	軽度の眼 球突出あ り、断続的 な複視あり	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	軽度の眼 球突出あ り、恒常的 な複視あり	眼球突出 あり、恒常 的な複視 あり
サイクル 6 (36 週)以降							
遷移前 の健康 状態	軽度の眼 球突出あ り、複視な し	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、複視 なし	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼 球突出あ	■	■	■	■	■	■

		遷移後の健康状態					
		軽度の眼 球突出あ り、複視な し	眼球突出 あり、複視 なし	軽度の眼 球突出あ り、断続的 な複視あり	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	軽度の眼 球突出あ り、恒常的 な複視あり	眼球突出 あり、恒常 的な複視 あり
	り、断続的 な複視あり						
	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼 球突出あ り、恒常的 な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、恒常 的な複視 あり	■	■	■	■	■	■

表 4-2-1-4-2. フォローアップ期間の遷移確率行列(ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法)

		遷移後の健康状態					
		軽度の眼 球突出あ り、複視な し	眼球突出 あり、複視 なし	軽度の眼 球突出あ り、断続的 な複視あり	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	軽度の眼 球突出あ り、恒常的 な複視あり	眼球突出 あり、恒常 的な複視 あり
サイクル 4 (24 週)以降							
遷 移 前 の 健 康 状 態	軽度の眼 球突出あ り、複視な し	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、複視 なし	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼 球突出あ り、断続的 な複視あり	■	■	■	■	■	■
	眼球突出 あり、断続 的な複視 あり	■	■	■	■	■	■
	軽度の眼 球突出あ り、恒常的	■	■	■	■	■	■

	遷移後の健康状態					
	軽度の眼球突出あり、複視なし	眼球突出あり、複視なし	軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	眼球突出あり、断続的な複視あり	軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	眼球突出あり、恒常的な複視あり
な複視あり						
眼球突出あり、恒常的な複視あり	■	■	■	■	■	■

#### 4.2.1.5. 治療中止率

テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の治療中止率を表 4-2-1-5-1 に示す。テプロツムマブの治療中止率は治験報告書[46]に基づき設定した。ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法における治療中止率は、中等症から重症の活動性甲状腺眼症患者を対象にメチルプレドニゾン及びメチルプレドニゾンとシクロホスファミドを併用療法の有効性と安全性を評価した Kahaly2018[41]から引用した。

表 4-2-1-5-1. 治療中止率

治療	治療中止率	引用
テプロツムマブ	■	治験報告書[46]
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法	■	Kahaly2018[41]

#### 4.2.2 QOL 値の詳細

分析モデルの各健康状態に設定した QOL 値を表 4-2-2-1 に示す。本分析では米国で実施された QOL 値調査の研究結果を引用した。

表 4-2-2-1. 分析モデルの健康状態に設定した QOL 値

健康状態	QOL 値 (SE)	測定国	測定した集団	使用した尺度	測定者数	引用
軽度の眼球突出あり、複視なし	0.60 (0.03)	米国	甲状腺眼疾患を保有しない一般人々	タイムトレードオフ法	111 人	Smith2023[47]
眼球突出あり、複視なし	0.46 (0.03)					
軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	0.52 (0.03)					
眼球突出あり、断続的な複視	0.43 (0.03)					

健康状態	QOL 値 (SE)	測定国	測定した集団	使用した尺度	測定者数	引用
あり						
軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	0.34 (0.03)					
眼球突出あり、恒常的な複視あり	0.30 (0.03)					

SE, Standard error; QOL, Quality of life.

#### 4.2.3 費用のパラメータの詳細

甲状腺眼症治療に関わる管理費用は標準的な診療プロセスに基づき積み上げで算定した。関連する医療資源消費項目と消費量については甲状腺眼症治療に精通する専門医 5 名に対してインタビューを実施し同定した。本分析における費用の算出には 2025 年 6 月時点の診療報酬点数及び薬価を使用した。各費用パラメータの内訳は別添 4 に記載した。

##### 4.2.3.1. 治療関連費用

テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の治療関連費用を表 4-2-3-1-1 及び表 4-2-3-1-2 に示す。テプロツムマブの用法用量は添付文書上の使用量とした。ステロイドパルス療法の費用は 3 つの治療方法(Daily 法:古典的パルス療法、Daily 法:ミニパルス療法、Weekly 法)の加重平均値とした。また、放射線外照射は治療指針[3]に則り 10 回分の費用を計上した。

テプロツムマブの治療遵守率は治験報告書[46]のデータに基づき 98.2%とした。ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の治療遵守率はデータがないためテプロツムマブと同一と仮定した。

表 4-2-3-1-1. 治療関連費用(薬剤費用)

治療	薬価	規格	用法・用量
テプロツムマブ	979,920 円	1 瓶 500 mg	3 週間に 1 回投与 初回: 10 mg/kg、2 回目以降: 20 mg/kg 合計 8 回の投与を行う
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法 (ソル・メドロール静注用)	2,907 円	1 瓶 1,000 mg	<u>Daily 法:古典的パルス療法</u> メチルプレドニゾロン 1 g/日、3 日間連続投与を 1 週として 3 週行う (実施割合=34.2%) <u>Daily 法:ミニパルス療法</u> メチルプレドニゾロン 0.5 g/日、3 日間連続投与を 1 週として 3 週行う

治療	薬価	規格	用法・用量
			(実施割合=65.8%) Weekly 法 メチルプレドニゾン 0.5 gを週 1 回 計 6 回、その後 0.25 gを週 1 回計 6 回行う (実施割合=0%)
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法 (プレドニゾン錠)	10.1 円	1 錠 5 mg	ステロイドパルス療法後に投与を開始し、漸減しながら 7 カ月目までに離脱する(総費用を 4,996 円/人とする)

表 4-2-3-1-2. 治療関連費用(管理費用)

治療	管理費用
テプロツムマブ	円/6 週
ステロイドパルス療法の管理費用(治療中)	円/人
ステロイドパルス療法の管理費用(治療終了後)	円/人
放射線外照射の管理費用	円/人

#### 4.2.3.2. 健康状態の管理費用

テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法における健康状態の管理費用を表 4-2-3-2-1 に示す。健康状態の管理費用は専門医への聴取によって治療別に診断時、1 年目、2 年目以降に分けて集計した。

表 4-2-3-2-1. 健康状態の管理費用

項目	テプロツムマブ		ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法	
	1 年目	2 年目以降	1 年目	2 年目以降
診断時の管理費用/人	円		円	
各健康状態の管理費用(円)/6 週				
軽度の眼球突出あり、複視なし	円	円	円	円
眼球突出あり、複視なし	円	円	円	円
軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	円	円	円	円
眼球突出あり、断続的な複視あり	円	円	円	円
軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	円	円	円	円
眼球突出あり、恒常的な複視あり	円	円	円	円

#### 4.2.3.3. 有害事象関連費用

テプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法における有害事象関連費用を表 4-2-3-3-1 と表 4-2-3-3-2 にそれぞれ示す。有害事象関連費用は個別の有害事象 1 イベントあたりの治療費用に発生率を乗算し足し合わせることで患者 1 人あたりの平均的な費用を算出した。テプロツムマブの有害事象は Common Technical Document(CTD)[35]に報告されている OPTIC-J 試験で発生率が 5%以上の有害事象を算定対象とした。またステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の有害事象については専門医への聴取によって得られ

た想定される代表的な有害事象を算定対象とした。

**表 4-2-3-3-1. 有害事象関連費用(テプロツムマブ)**

有害事象	発生率	治療費用/人
耳不快感	7.4%	■ 円
聴力低下	7.4%	■ 円
感音性聴力低下	7.4%	■ 円
耳鳴	11.1%	■ 円
下痢	7.4%	■ 円
糖尿病	7.4%	■ 円
脱毛症	14.8%	■ 円
合計		■ 円

**表 4-2-3-3-2. 有害事象関連費用(ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法)**

有害事象	発生率	治療費用/人
肝機能障害	■ %	■ 円
高血圧	■ %	■ 円
脂質異常症	■ %	■ 円
耐糖能異常	■ %	■ 円
胃の症状	■ %	■ 円
感染症	■ %	■ 円
睡眠障害	■ %	■ 円
骨折	■ %	■ 円
精神疾患(うつや統合失調症の悪化)	■ %	■ 円
合計		■ 円

## 5. 分析結果

### 5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果

#### ・実施した分析(分析対象集団(a))

- 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)
- その他(評価に足る臨床試験が存在しないため、追加的有用性の判断ができず分析不能)

#### ・実施した分析(分析対象集団(b))

- 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)
- その他(評価に足る臨床試験が存在しないため、追加的有用性の判断ができず分析不能)

#### ・実施した分析(分析対象集団(c))

- 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)
- その他( )

#### 5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

分析対象集団(c)における基本分析の結果と費用の内訳を表 5-1-1-1 と表 5-1-1-2 にそれぞれ示す。生涯におけるテプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の費用はそれぞれ 17,427,562 円と 5,342,165 円と推計された。また、生涯におけるテプロツムマブ及びステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の獲得 QALY はそれぞれ 13.68QALY と 11.25QALY と推計され、テプロツムマブの増分費用は 12,085,398 円、増分効果は 2.43QALY となった。したがって、ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法に対するテプロツムマブの ICER は 4,980,003 円/QALY となった。

表 5-1-1-1. 基本分析の結果(分析対象集団(c))

治療	費用(円)	増分費用(円)	効果(QALY)	増分効果(QALY)	ICER(円/QALY)
テプロツムマブ	17,427,562	12,085,398	13.68	2.43	4,980,003
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法	5,342,165	---	11.25	---	---

ICER, Incremental cost-effectiveness ratio; QALY, Quality-adjusted life year.

表 5-1-1-2. 基本分析における費用の内訳(分析対象集団(c))

費用の内訳	テプロツムマブ	ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法	差
治療関連費用(円)	13,350,399	874,143	12,476,256
健康状態の管理費用(円)	4,056,139	4,452,026	-395,887
有害事象関連費用(円)	21,024	15,996	5,028
合計	17,427,562	5,342,165	12,085,398

## 5.1.2 感度分析

### 5.1.2.1 感度分析

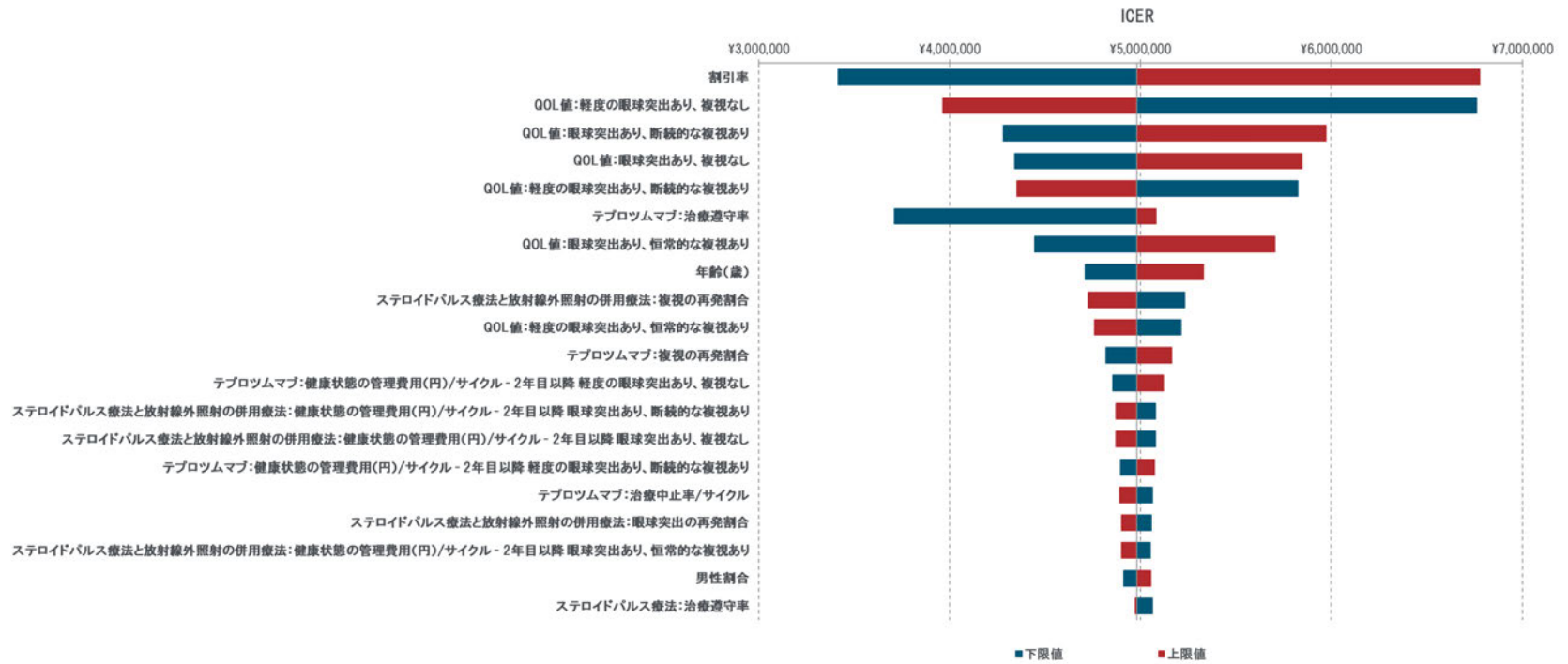
分析対象集団(c)における一元感度分析の結果を表 5-1-2-1-1 と図 5-1-2-1-1 に示す。一元感度分析の下限值と上限値には 95%CI を設定した。出典から 95%CI が直接得られない変数は確率的感分析で設定した確率分布をもとにした 95%CI を範囲として設定した。ICER の変動範囲は 3,416,252 円/QALY から 6,777,874 円/QALY であった。

表 5-1-2-1-1. 一元感度分析結果(分析対象集団(c))

順位	パラメータ	範囲	下限値	上限値	下限値 ICER	上限値 ICER
1	割引率(%)	+/- 2.00	0.00	4.00	3,416,252	6,777,874
2	QOL 値:軽度の眼球突出あり、複視なし	95%CI	0.53	0.66	6,760,154	3,963,870
3	QOL 値:眼球突出あり、断続的な複視あり	95%CI	0.37	0.50	4,282,555	5,970,402
4	QOL 値:眼球突出あり、複視なし	95%CI	0.40	0.52	4,342,501	5,846,568
5	QOL 値:軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	95%CI	0.45	0.58	5,822,804	4,353,167
6	テプロツムマブ:治療遵守率(%)	95%CI	75.6	100.0	3,711,296	5,080,027
7	QOL 値:眼球突出あり、恒常的な複視あり	95%CI	0.24	0.36	4,446,358	5,704,599
8	年齢(歳)	95%CI	44.7	52.0	4,708,667	5,331,132
9	ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法:複視の再発割合(%)	95%CI	24.7	36.6	5,232,853	4,726,082
10	QOL 値:軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	95%CI	0.29	0.40	5,212,621	4,759,206

CI, Confidence interval; ICER, Incremental cost-effectiveness ratio; QOL, Quality of life.

図 5-1-2-1-1. トルネード図(分析対象集団(c))



ICER, Incremental cost-effectiveness ratio; QOL, Quality of life.

### 5.1.2.2 確率的感度分析

分析モデルで使用した各パラメータの不確実性が分析結果の妥当性に与える影響を検討するため、確率的感度分析を実施した。確率的感度分析の実施にあたり、モデルに設定したパラメータに確率分布を割り当て、1,000回のモンテカルロシミュレーションを実施した。各パラメータの確率分布は、表 5-1-2-2-1 に示す確率分布の種類にそれぞれ従うものとした。

各パラメータの分散に関する統計学的情報が利用可能でない場合は、基本設定値の 10% 値を標準誤差として理論分布を作成した。

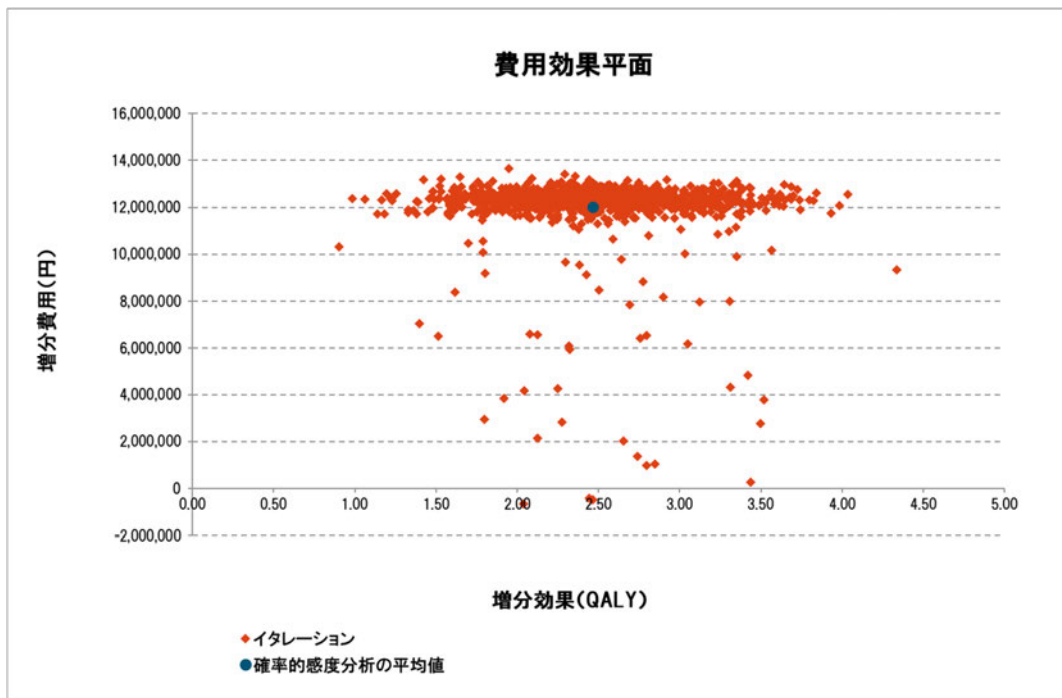
表 5-1-2-2-1. パラメータの確率分布の設定

パラメータの種類	確率分布
連続パラメータ	ガンマ分布
確率パラメータ	ベータ分布、ディレクレ分布
費用パラメータ	ガンマ分布
QOL パラメータ	ベータ分布

QOL, Quality of life.

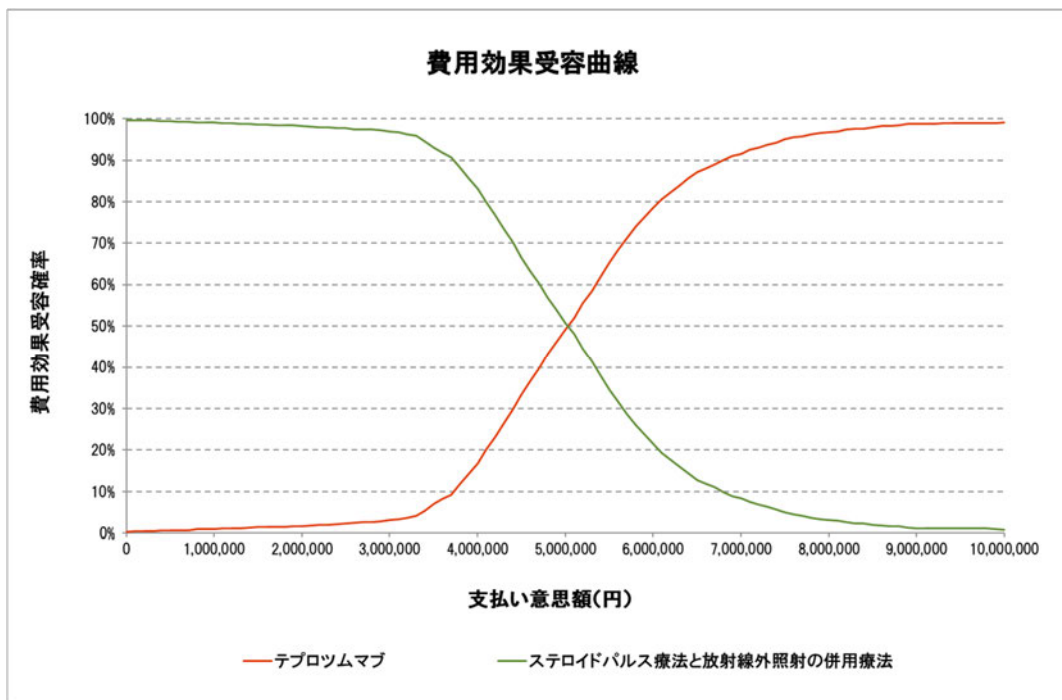
確率的感度分析の分析結果を図 5-1-2-2-1 と図 5-1-2-2-2 に示す。ICER の基準値(支払い意思額)を 500 万円とした場合におけるテプロツムマブの費用対効果が良好と判断される確率は 51.0%であった。

図 5-1-2-2-1. 費用効果平面(分析対象集団(c))



QALY, Quality-Adjusted Life Year.

図 5-1-2-2-2. 費用効果受容曲線(分析対象集団(c))



### 5.1.3 分析の妥当性の検討

#### <テプロツムマブの追加的有用性について>

分析対象集団(c)の比較対照技術は「ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法」である。しかしながら、「ステロイドパルス療法単独」と有効性の違いについてのエビデンスが不足していること、ならびに放射線外照射は日本における活動性甲状腺眼症治療の位置づけとしてステロイドパルス療法を行う際に補助的に用いられる治療であり、その実施施設は減少傾向にある。したがって、ステロイドパルス療法への放射線外照射の併用有無で治療効果に違いはないと考え、システマティックレビューで収集したステロイドパルス療法の統合データを間接比較に使用した。

間接比較の結果、テプロツムマブにおける調整済み眼球突出平均変化量の差は [redacted] mm(95%CI: [redacted] と推定された。また、テプロツムマブにおける複視反応の調整済みオッズ比は [redacted] (95%CI: [redacted] と推定された。類似の先行研究では複視反応についても統計的有意差は確認されている[17]。この研究では患者背景の調整に選択された共変量に違いがある点を除いては本分析の間接比較と同様の統計手法が用いられ、調整済み眼球突出平均変化量の差と複視反応のオッズ比はそれぞれ [redacted] mm(95%CI: [redacted], [redacted]), [redacted] (95%CI: [redacted], [redacted])と推定されている。

本分析の間接比較の結果において複視反応のオッズ比のCIが大きくなったのは共変量の数が増えたことによって重みのバラつきが大きくなったことが原因と考えられる。临床上、複視反応は患者にとっても重要なアウトカムとされており、テプロツムマブによる複視の改善は活動性甲状腺眼症患者のQOL向上に大きく貢献すると考え、複視反応についても追加的有用性が示されていると判断した。

以上のことから本分析で設定したステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法に対するテプロツムマブの追加的有用性における解釈は妥当であると考えられた。

#### <増分効果の妥当性について>

甲状腺眼症の疾患特異的QOL尺度であるGO-QOLでは視機能と社会的心理について評価を行う。眼科疾患におけるQOLへの影響をEuroQol 5 dimensions (EQ-5D)のディメンションで評価することが適切でないことが先行研究[48]-[54]でも示されており、このことは、EuroQol 5 dimensions 5-level (EQ-5D-5L)では、GO-QOLで測定される「複視で物が二重に見えて辛い」や「目が飛び出て見えるのが気になって外出できない」といった活動性甲状腺眼症患者における疾病負担及び症状の改善や増悪に伴うQOLの変化を適切に評価できないという課題を示唆していると考えられる。

活動性甲状腺眼症のQOL調査は限られており、分析モデルで定義した健康状態に合致するQOL研究はSmithらによる研究[47]のみであったそのため、本分析では分析モデルで定義した健康状態と合致する健康状態に対してビニエット法でQOL値を測定したSmithらの先行研究で得られた結果を用いた[47]。

以上のことから本分析はテプロツムマブによって獲得できる活動性甲状腺眼症患者の QOL を適切に反映した分析であり、本分析で推定されたテプロツムマブによる増分効果は妥当であると考えられた。

#### <増分費用の妥当性について>

基本分析の結果、テプロツムマブの増分費用は 12,085,398 円であり、その内訳を最も占めていたのはテプロツムマブの薬剤費用であった。日本における活動性甲状腺眼症の患者背景を適切に反映した分析であり、テプロツムマブの増分費用は妥当であると考えられた。

#### 5.1.4 分析結果の解釈

分析対象集団(c)の分析における最も ICER が所属する確率の高いと考える区間とその理由を表 5-1-4-1 に示す。

表 5-1-4-1. 分析結果の解釈(分析対象集団(c))

分析対象集団	中等症から重症の活動性甲状腺眼症(CAS3 点以上)
比較対照技術	ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法
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 <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 <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	基本分析における ICER は 4,980,003 円/QALY であり、感度分析の結果からも基本分析結果の頑健性が示されたため。

CAS, Clinical activity score; ICER, Incremental cost-effectiveness ratio; QALY, Quality-adjusted life year.

#### 5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]

分析対象集団(a)及び(b)の分析が「分析不能」であるため該当しない。

#### 5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]

該当しない。

**5.2 公的介護費や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]**

該当しない。

**5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]**

該当しない。

## 6. 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft® Excel® for Microsoft 365	2405	テッペーザ(アムジェ ン)費用効果分析モデ ル_V1.xlsb	電子メール

## 7. 実施体制

アムジェン株式会社

[Redacted text block]

[Redacted text block]

医療経済学専門家

[Redacted text block]

臨床専門家

[Redacted text block]

## 8. 参考文献

- [1] テッペーザ点滴静注用 添付文書 第2版 [Internet]. アムジェン株式会社. [cited 2025 6 19]. Available from: <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00071538.pdf>
- [2] Data on file. 25-clinical-overview.pdf. Amgen.
- [3] 日本甲状腺学会・日本内分泌学会 臨床重要課題「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針の作成」委員会. バセドウ病悪性眼球突出症(甲状腺眼症)の診断基準と治療指針 2023(第3次案) [Internet]. 日本内分泌学会; 2023 [cited 2025 6 19]. Available from: [https://www.j-endo.jp/uploads/files/edu/koujyousengansyo\\_3.pdf](https://www.j-endo.jp/uploads/files/edu/koujyousengansyo_3.pdf)
- [4] Abraham-Nordling M, Byström K, Törring O, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(6):899-905.
- [5] Bartley GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1994;92:477-588.
- [6] Boulakh L, Nygaard B, Bek T, et al. Nationwide Incidence of Thyroid Eye Disease and Cumulative Incidence of Strabismus and Surgical Interventions in Denmark. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(7):667-673.
- [7] 新居田 泰大, 西岡 祐一, 津川 峻輔, et al. レセプトビッグデータを用いた甲状腺眼症の疫学解析. *日本内分泌学会雑誌*. 2022;98:317.
- [8] Watanabe N, Kozaki A, Inoue K, Narimatsu H, Shinohara M, LoPresti MG. Prevalence, Incidence, and Clinical Characteristics of Thyroid Eye Disease in Japan. *J Endocr Soc*. 2023;8(1):bvad148.
- [9] Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(3):273-9.
- [10] Perros P, Crombie AL, Matthews JN, Kendall-Taylor P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38(4):367-72.
- [11] Sikder S, Weinberg RS. Thyroid eye disease: pathogenesis and treatment. *Ophthalmologica*. 2010;224(4):199-203.
- [12] Perros P, Neoh C, Dickinson J. Thyroid eye disease. *BMJ*. 2009;338:b560.
- [13] Bartley GB, Fatourech V, Kadrmas EF, et al. Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am J Ophthalmol*.

1996;121(3):284-90.

- [14] 国立社会保障・人口問題研究所. 国立社会保障・人口問題研究所 [Internet]. 日本の将来推計人口(全国); 2023 [cited 2025 7 15]. Available from: [https://www.ipss.go.jp/pp-zenkoku/j/zenkoku2023/pp\\_zenkoku2023.asp](https://www.ipss.go.jp/pp-zenkoku/j/zenkoku2023/pp_zenkoku2023.asp)
- [15] <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2022np/index.html> 統計局ホームページ. 総務局統計局 [Internet]. 人口推計(2022年(令和4年)10月1日現在) -全国: 年齢(各歳)、男女別人口・都道府県: 年齢(5歳階級)、男女別人口-; 2023 [cited 2025 7 15]. Available from: <https://www.stat.go.jp/data/jinsui/2022np/index.html>
- [16] 日本甲状腺学会・日本内分泌学会 厚生労働省「ホルモン受容機構異常に関する調査研究」班 臨床重要課題「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」作成委員会. 甲状腺眼症診療の手引き Digest 版 [Internet]. 日本内分泌学会; 2020 [cited 2025 6 19]. Available from: [https://www.j-endo.jp/uploads/files/edu/koujyousengansyo\\_digest.pdf](https://www.j-endo.jp/uploads/files/edu/koujyousengansyo_digest.pdf)
- [17] Douglas RS, Dailey R, Subramanian PS, et al. Proptosis and Diplopia Response With Teprotumumab and Placebo vs the Recommended Treatment Regimen With Intravenous Methylprednisolone in Moderate to Severe Thyroid Eye Disease: A Meta-analysis and Matching-Adjusted Indirect Comparison. *JAMA Ophthalmol.* 2022;140(4):328-335.
- [18] Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, et al. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid.* 2022;32(12):1439-1470.
- [19] Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Clinical review: Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):320-32.
- [20] Stiebel-Kalish H, Robenshtok E, Hasanreisoglu M, Ezrachi D, Shimon I, Leibovici L. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2708-16.
- [21] Bartalena L. Graves' orbitopathy: imperfect treatments for a rare disease. *Eur Thyroid J.* 2013;2(4):259-69.
- [22] Verity DH, Rose GE. Acute thyroid eye disease (TED): principles of medical and surgical management. *Eye (Lond).* 2013;27(3):308-19.
- [23] Baril C, Pouliot D, Molgat Y. Optic neuropathy in thyroid eye disease: results of the balanced decompression technique. *Can J Ophthalmol.* 2014;49(2):162-6.

- [24] Lelio Baldeschi, Daniel S. Morris. Graves' Orbitopathy: A Multidisciplinary Approach - Questions and Answers. 3rd. Karger Publishers, 2017, 211 - 229
- [25] Chang TC, Liao SL. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: A double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(5):413-22.
- [26] Stan MN, Garrity JA, Bradley EA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4817-24.
- [27] Strianese D, Iuliano A, Ferrara M, et al. Methotrexate for the treatment of thyroid eye disease. *J Ophthalmol.* 2014;2014:128903.
- [28] Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):432-41.
- [29] Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):422-31.
- [30] 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター(C2H). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024 年度版 [Internet]. 国立保健医療科学院; 2024 [cited 2025 6 19]. Available from: [https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline\\_ja\\_2024.pdf](https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja_2024.pdf)
- [31] Risk of bias tools. Current version of RoB 2 [Internet]. Risk of bias tools; 2019 [cited 2025 6 6]. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool/current-version-of-rob-2>
- [32] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1748-1761.
- [33] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med.* 2020;382(4):341-352.
- [34] Hiromatsu Y, Ishikawa E, Kozaki A, et al. A randomised, double-masked, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of teprotumumab for active thyroid eye disease in Japanese patients. *Lancet Reg Health West Pac.* 2025;55:101464.
- [35] Data on file. 276-synopses-indiv-studies.pdf. Amgen.

- [36] Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(9):5234-40.
- [37] Aktaran S, Akarsu E, Erbağci I, Araz M, Okumuş S, Kartal M. Comparison of intravenous methylprednisolone therapy vs. oral methylprednisolone therapy in patients with Graves' ophthalmopathy. *Int J Clin Pract.* 2007;61(1):45-51.
- [38] Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):4454-63.
- [39] Zhu W, Ye L, Shen L, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1999-2007.
- [40] He Y, Mu K, Liu R, Zhang J, Xiang N. Comparison of two different regimens of intravenous methylprednisolone for patients with moderate to severe and active Graves' ophthalmopathy: a prospective, randomized controlled trial. *Endocr J.* 2017;64(2):141-149.
- [41] Kahaly GJ, Riedl M, König J, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):287-298.
- [42] Mu PW, Tang XX, Wang YN, et al. Comparison of two regimens for patients with thyroid-associated ophthalmopathy receiving intravenous methyl prednisolone: A single center prospective randomized trial. *Exp Ther Med.* 2020;20(6):153.
- [43] Shen L, Ye L, Zhu W, et al. Methotrexate plus reduced or full-dose glucocorticoids for the treatment of active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J.* 2022;11(5):e220017.
- [44] Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, et al. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study. *Ophthalmology.* 2022;129(4):438-449.
- [45] bris.ac.uk. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE

- [Internet]. University of Bristol; 2016 [cited 2025 5 27]. Available from: [https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population\\_adjustment\\_TSD\\_FINAL.pdf](https://research-information.bris.ac.uk/ws/portalfiles/portal/94868463/Population_adjustment_TSD_FINAL.pdf)
- [46] Data on file. CSR for TEP-301, TEP-302, and TEP-403. Amgen.
- [47] Smith TJ, Cockerham K, Lelli G, et al. Utility Assessment of Moderate to Severe Thyroid Eye Disease Health States. *JAMA Ophthalmol*. 2023;141(2):159-166.
- [48] Longworth L, Yang Y, Young T, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1-224.
- [49] Payakachat N, Ali MM, Tilford JM. Can The EQ-5D Detect Meaningful Change? A Systematic Review. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(11):1137-54.
- [50] Malkin AG, Goldstein JE, Perlmutter MS, Massof RW; Low Vision Research Network Study Group. Responsiveness of the EQ-5D to the effects of low vision rehabilitation. *Optom Vis Sci*. 2013;90(8):799-805.
- [51] Malkin AG, Goldstein JE, Massof RW. Multivariable Regression Model of the EuroQol 5-Dimension Questionnaire in Patients Seeking Outpatient Low Vision Rehabilitation. *Ophthalmic Epidemiol*. 2017;24(3):174-180.
- [52] Chatzirallis A, Varaklioti A, Sergentanis TN, Theodossiadis P, Chatziralli I. Quality of Life among Patients with Retinal Vein Occlusion: A Case-Control Study. *Semin Ophthalmol*. 2021;36(8):658-664.
- [53] Heintz E, Wiréhn AB, Peebo BB, Rosenqvist U, Levin LÅ. QALY weights for diabetic retinopathy--a comparison of health state valuations with HUI-3, EQ-5D, EQ-VAS, and TTO. *Value Health*. 2012;15(3):475-84.
- [54] Bozzani FM, Alavi Y, Jofre-Bonet M, Kuper H. A comparison of the sensitivity of EQ-5D, SF-6D and TTO utility values to changes in vision and perceived visual function in patients with primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2012;12:43.
- [55] Terwee CB, Gerding MN, Dekker FW, Prummel MF, Wiersinga WM. Development of a disease specific quality of life questionnaire for patients with Graves' ophthalmopathy: the GO-QOL. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(7):773-9.

- [56] Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(4):G43-G67.



#	検索ワード	件数
	[Redacted]	
9	[Redacted]	954,582
10	[Redacted]	326
11	[Redacted]	110,983
12	[Redacted]	26,787
13	[Redacted]	390
14	[Redacted]	51

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
15	[REDACTED]	9
16	[REDACTED]	3
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	9,466
19	[REDACTED]	7,665
20	[REDACTED]	22,605
21	[REDACTED]	80,257
22	[REDACTED]	26,827
23	[REDACTED]	35,378
24	[REDACTED]	13
25	[REDACTED]	198
26	[REDACTED]	236

#	検索ワード	件数
27	[REDACTED]	71,451
28	[REDACTED]	7,050
29	[REDACTED]	46,449
30	[REDACTED]	69,562
31	[REDACTED]	62,491

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
32	[REDACTED]	46,346
33	[REDACTED]	38,801
34	[REDACTED]	210
35	[REDACTED]	57,492
36	[REDACTED]	93
37	[REDACTED]	5
38	[REDACTED]	2,708,193
39	[REDACTED]	3,873
40	[REDACTED]	863,387
41	[REDACTED]	260,797
42	[REDACTED]	1,853,138
43	[REDACTED]	379,620

#	検索ワード	件数
44	[REDACTED]	404,089
45	[REDACTED]	75,413
46	[REDACTED]	367,143
47	[REDACTED]	444,247
48	[REDACTED]	1,992,722
49	[REDACTED]	54,908
50	[REDACTED]	507,495
51	[REDACTED]	1,391,997
52	[REDACTED]	881,169
53	[REDACTED]	597,027
54	[REDACTED]	404,727
55	[REDACTED]	352,423
56	[REDACTED]	70,625
57	[REDACTED]	396,865
58	[REDACTED]	34,127
59	[REDACTED]	779
60	[REDACTED]	330,758
61	[REDACTED]	566,950
62	[REDACTED]	1,044,558
63	[REDACTED]	194,518
64	[REDACTED]	881,169
65	[REDACTED]	1,477,439
66	[REDACTED]	2,059,198
67	[REDACTED]	225,297
68	[REDACTED]	11,384
69	[REDACTED]	351,214
70	[REDACTED]	1,483,946
71	[REDACTED]	818,794
72	[REDACTED]	271,946
73	[REDACTED]	497,776
74	[REDACTED]	1,157,058
75	[REDACTED]	215,400

#	検索ワード	件数
76	[REDACTED]	705
77	[REDACTED]	355,347
78	[REDACTED]	166,883
79	[REDACTED]	5,853
80	[REDACTED]	578,884
81	[REDACTED]	3,627
82	[REDACTED]	25,466
83	[REDACTED]	2,377
84	[REDACTED]	16,848
85	[REDACTED]	9,849,375
86	[REDACTED]	1,824
87	[REDACTED]	3,759,866
88	[REDACTED]	2,911,202
89	[REDACTED]	4,852,079
90	[REDACTED]	11,091,863
91	[REDACTED]	1,517
92	[REDACTED]	1,391

表 A1-2. Embase(検索日:20██年██月██日)

#	検索ワード	件数
1	[REDACTED]	7,442
2	[REDACTED]	7,204
3	[REDACTED]	9,314
4	[REDACTED]	1,051,831
5	[REDACTED]	217,525

#	検索ワード	件数
	[Redacted]	
6	[Redacted]	369,148
7	[Redacted]	97,075
8	[Redacted]	539,990
9	[Redacted]	1,011,603

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
10	[REDACTED]	343
11	[REDACTED]	122,540
12	[REDACTED]	30,708
13	[REDACTED]	563
14	[REDACTED]	82
15	[REDACTED]	19
16	[REDACTED]	5
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	10,577
19	[REDACTED]	8,936
20	[REDACTED]	26,625

#	検索ワード	件数
	[Redacted]	
21	[Redacted]	82,521
22	[Redacted]	28,492
23	[Redacted]	37,880
24	[Redacted]	21
25	[Redacted]	199
26	[Redacted]	263
27	[Redacted]	76,516
28	[Redacted]	7,550
29	[Redacted]	50,209
30	[Redacted]	75,718

#	検索ワード	件数
	[Redacted]	
31	[Redacted]	67,154
32	[Redacted]	50,943

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
33	[REDACTED]	41,001
34	[REDACTED]	392
35	[REDACTED]	61,515
36	[REDACTED]	93
37	[REDACTED]	5
38	[REDACTED]	2,877,450
39	[REDACTED]	4,286
40	[REDACTED]	919,377
41	[REDACTED]	277,425
42	[REDACTED]	1,944,266
43	[REDACTED]	403,824
44	[REDACTED]	417,806
45	[REDACTED]	79,612
46	[REDACTED]	386,860
47	[REDACTED]	474,463
48	[REDACTED]	2,138,090
49	[REDACTED]	58,759
50	[REDACTED]	532,902
51	[REDACTED]	1,468,953
52	[REDACTED]	940,179
53	[REDACTED]	624,603
54	[REDACTED]	436,876
55	[REDACTED]	383,212
56	[REDACTED]	75,665

#	検索ワード	件数
57	[REDACTED]	419,749
58	[REDACTED]	39,570
59	[REDACTED]	946
60	[REDACTED]	391,926
61	[REDACTED]	663,871
62	[REDACTED]	1,217,876
63	[REDACTED]	221,126
64	[REDACTED]	940,179
65	[REDACTED]	1,682,159
66	[REDACTED]	2,245,376
67	[REDACTED]	242,148
68	[REDACTED]	12,996
69	[REDACTED]	394,279
70	[REDACTED]	1,639,633
71	[REDACTED]	880,254
72	[REDACTED]	291,220
73	[REDACTED]	537,546
74	[REDACTED]	1,280,173
75	[REDACTED]	227,887
76	[REDACTED]	713
77	[REDACTED]	385,180
78	[REDACTED]	187,892
79	[REDACTED]	6,373
80	[REDACTED]	652,194
81	[REDACTED]	4,072
82	[REDACTED]	28,623
83	[REDACTED]	2,543

#	検索ワード	件数
84	[REDACTED]	18,414
85	[REDACTED]	10,625,410
86	[REDACTED]	2,062
87	[REDACTED]	3,950,416
88	[REDACTED]	3,039,993
89	[REDACTED]	5,009,319
90	[REDACTED]	11,548,916
91	[REDACTED]	1,711
92	[REDACTED]	1,578
93	[REDACTED]	236

表 A1-3. Embase(検索日:20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

#	検索ワード	件数
1	[REDACTED]	7,825
2	[REDACTED]	7,434
3	[REDACTED]	9,621
4	[REDACTED]	1,078,959
5	[REDACTED]	221,858

#	検索ワード	件数
6	[REDACTED]	376,959
7	[REDACTED]	100,432
8	[REDACTED]	559,319
9	[REDACTED]	1,070,805
10	[REDACTED]	346
11	[REDACTED]	126,612
12	[REDACTED]	32,025

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
13	[REDACTED]	627
14	[REDACTED]	93
15	[REDACTED]	25
16	[REDACTED]	5
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	11,101
19	[REDACTED]	9,583
20	[REDACTED]	71,089
21	[REDACTED]	83,478
22	[REDACTED]	29,076
23	[REDACTED]	38,788

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
24	[REDACTED]	27
25	[REDACTED]	203
26	[REDACTED]	273
27	[REDACTED]	78,506
28	[REDACTED]	7,732
29	[REDACTED]	51,392
30	[REDACTED]	78,192

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
31	[REDACTED]	68,921
32	[REDACTED]	52,679
33	[REDACTED]	41,585
34	[REDACTED]	496
35	[REDACTED]	63,193
36	[REDACTED]	95

#	検索ワード	件数
37	[REDACTED]	5
38	[REDACTED]	2,984,206
39	[REDACTED]	4,458
40	[REDACTED]	947,760
41	[REDACTED]	285,700
42	[REDACTED]	1,990,245
43	[REDACTED]	415,342
44	[REDACTED]	424,695
45	[REDACTED]	81,606
46	[REDACTED]	395,195
47	[REDACTED]	485,362
48	[REDACTED]	2,200,493
49	[REDACTED]	60,366
50	[REDACTED]	543,296
51	[REDACTED]	1,501,723
52	[REDACTED]	962,646
53	[REDACTED]	636,132
54	[REDACTED]	451,341
55	[REDACTED]	391,759
56	[REDACTED]	77,520
57	[REDACTED]	428,660
58	[REDACTED]	41,923
59	[REDACTED]	1,021
60	[REDACTED]	422,242
61	[REDACTED]	704,545
62	[REDACTED]	1,301,336
63	[REDACTED]	233,516
64	[REDACTED]	962,646
65	[REDACTED]	1,769,514
66	[REDACTED]	2,330,655
67	[REDACTED]	248,444
68	[REDACTED]	13,767
69	[REDACTED]	414,562
70	[REDACTED]	1,710,279
71	[REDACTED]	907,524

#	検索ワード	件数
72		299,282
73		556,388
74		1,338,375
75		233,033
76		712
77		397,083
78		196,809
79		6,654
80		685,326
81		4,216
82		29,918
83		2,600
84		19,060
85		10,951,558
86		2,176
87		3,984,076
88		3,091,716
89		5,076,778
90		11,697,181
91		5,869,014
92		7,296,313
93		1,044
94		1,628
95		898
96		1,351
97		840
98		1,259

#	検索ワード	件数
99	[REDACTED]	61
100	[REDACTED]	271
101	[REDACTED]	203
102	[REDACTED]	4
103	[REDACTED]	457
104	[REDACTED]	7
105	[REDACTED]	4
106	[REDACTED]	2
107	[REDACTED]	672
108	[REDACTED]	20
109	[REDACTED]	18
110	[REDACTED]	18
111	[REDACTED]	73

表 A1-4. MEDLINE(検索日:20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

#	検索ワード	件数
1	[REDACTED]	2,982
2	[REDACTED]	5,599
3	[REDACTED]	5,599
4	[REDACTED]	343,664
5	[REDACTED]	58,291

#	検索ワード	件数
	[Redacted]	
6	[Redacted]	103,971
7	[Redacted]	16,827
8	[Redacted]	291,274
9	[Redacted]	722,917

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
10	[REDACTED]	259
11	[REDACTED]	30,653
12	[REDACTED]	121
13	[REDACTED]	231
14	[REDACTED]	14
15	[REDACTED]	0
16	[REDACTED]	0
17	[REDACTED]	0
18	[REDACTED]	3,563
19	[REDACTED]	2,292
20	[REDACTED]	26,058

#	検索ワード	件数
21	[REDACTED]	36,368
22	[REDACTED]	9,808
23	[REDACTED]	1,594
24	[REDACTED]	4
25	[REDACTED]	95
26	[REDACTED]	113
27	[REDACTED]	41,013
28	[REDACTED]	1,147
29	[REDACTED]	11,484
30	[REDACTED]	20,274

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
31	[REDACTED]	12,194
32	[REDACTED]	11,225
33	[REDACTED]	10,011

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
34	[REDACTED]	61
35	[REDACTED]	39,412
36	[REDACTED]	56
37	[REDACTED]	3
38	[REDACTED]	1,541,542
39	[REDACTED]	2,158
40	[REDACTED]	684,677
41	[REDACTED]	207,036
42	[REDACTED]	971,769
43	[REDACTED]	80,597
44	[REDACTED]	382,555
45	[REDACTED]	334,468
46	[REDACTED]	39,468
47	[REDACTED]	55,166
48	[REDACTED]	269,848
49	[REDACTED]	594,048
50	[REDACTED]	95,326
51	[REDACTED]	1,429,768
52	[REDACTED]	43,582
53	[REDACTED]	347,387
54	[REDACTED]	1,020,846
55	[REDACTED]	660,232
56	[REDACTED]	488,963
57	[REDACTED]	286,466
58	[REDACTED]	161,139
59	[REDACTED]	54,412
60	[REDACTED]	272,860

#	検索ワード	件数
61		17,633
62		333
63		142,501
64		8,796
65		784
66		726
67		468,316
68		227
69		1,836
70		328,960
71		165,247
72		660,232
73		1,122,105
74		691,749
75		328,064
76		98
77		218,886
78		853,579
79		531,194
80		169,119
81		344,855
82		677,467
83		158,941
84		637
85		232,451
86		108,835
87		4,934
88		433,820
89		3,276
90		20,250

#	検索ワード	件数
91		1,699
92		110,299
93		6,854,374
94		1,098
95		5,046,791
96		2,339,517
97		5,083,987
98		9,992,502
99		1,005
100		906

表 A1-5. MEDLINE(検索日:20 年 月 日)

#	検索ワード	件数
1		3,366
2		6,025
3		6,025
4		355,712
5		59,642

#	検索ワード	件数
	[Redacted]	
6	[Redacted]	106,465
7	[Redacted]	17,703
8	[Redacted]	305,184
9	[Redacted]	760,743

#	検索ワード	件数
10	[REDACTED]	273
11	[REDACTED]	32,946
12	[REDACTED]	132
13	[REDACTED]	294
14	[REDACTED]	23
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	0
18	[REDACTED]	3,914
19	[REDACTED]	2,613
20	[REDACTED]	27,072
21	[REDACTED]	38,758
22	[REDACTED]	10,022

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
23	[REDACTED]	1,655
24	[REDACTED]	4
25	[REDACTED]	96
26	[REDACTED]	124
27	[REDACTED]	43,066
28	[REDACTED]	1,237
29	[REDACTED]	12,041
30	[REDACTED]	21,478

#	検索ワード	件数
	[Redacted]	
31	[Redacted]	12,707
32	[Redacted]	12,049
33	[Redacted]	10,261

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
34	[REDACTED]	124
35	[REDACTED]	41,895
36	[REDACTED]	58
37	[REDACTED]	3
38	[REDACTED]	1,617,495
39	[REDACTED]	2,323
40	[REDACTED]	712,603
41	[REDACTED]	213,155
42	[REDACTED]	1,003,805
43	[REDACTED]	85,607
44	[REDACTED]	396,969
45	[REDACTED]	354,135
46	[REDACTED]	39,920
47	[REDACTED]	57,474
48	[REDACTED]	280,223
49	[REDACTED]	621,250
50	[REDACTED]	95,603
51	[REDACTED]	1,539,727
52	[REDACTED]	46,794
53	[REDACTED]	364,856
54	[REDACTED]	1,077,294
55	[REDACTED]	696,798
56	[REDACTED]	511,694
57	[REDACTED]	313,030
58	[REDACTED]	171,257
59	[REDACTED]	58,271
60	[REDACTED]	285,219
61	[REDACTED]	20,539

#	検索ワード	件数
62	[REDACTED]	401
63	[REDACTED]	161,150
64	[REDACTED]	10,014
65	[REDACTED]	843
66	[REDACTED]	762
67	[REDACTED]	514,176
68	[REDACTED]	236
69	[REDACTED]	2,188
70	[REDACTED]	346,634
71	[REDACTED]	175,376
72	[REDACTED]	696,798
73	[REDACTED]	1,228,484
74	[REDACTED]	702,570
75	[REDACTED]	338,410
76	[REDACTED]	117
77	[REDACTED]	247,913
78	[REDACTED]	956,446
79	[REDACTED]	569,792
80	[REDACTED]	180,641
81	[REDACTED]	374,040
82	[REDACTED]	755,361
83	[REDACTED]	169,315
84	[REDACTED]	637
85	[REDACTED]	251,127
86	[REDACTED]	121,934
87	[REDACTED]	5,409
88	[REDACTED]	491,372
89	[REDACTED]	3,725
90	[REDACTED]	22,918
91	[REDACTED]	1,824

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
92	[REDACTED]	115,542
93	[REDACTED]	7,303,328
94	[REDACTED]	1,194
95	[REDACTED]	5,270,808
96	[REDACTED]	2,428,574
97	[REDACTED]	5,212,432
98	[REDACTED]	10,340,615
99	[REDACTED]	1,095
100	[REDACTED]	995
101	[REDACTED]	131

表 A1-6. MEDLINE(検索日:20██年██月██日)

#	検索ワード	件数
1	[REDACTED]	3,520
2	[REDACTED]	6,383
3	[REDACTED]	6,383
4	[REDACTED]	364,848
5	[REDACTED]	60,588

#	検索ワード	件数
	[Redacted]	
6	[Redacted]	108,262
7	[Redacted]	18,311
8	[Redacted]	316,229
9	[Redacted]	789,876
10	[Redacted]	285

#	検索ワード	件数
11	[REDACTED]	34,565
12	[REDACTED]	139
13	[REDACTED]	351
14	[REDACTED]	28
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	0
18	[REDACTED]	4,222
19	[REDACTED]	2,868
20	[REDACTED]	27,633
21	[REDACTED]	40,322
22	[REDACTED]	10,217

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
23	[REDACTED]	1,691
24	[REDACTED]	7
25	[REDACTED]	98
26	[REDACTED]	133
27	[REDACTED]	44,209
28	[REDACTED]	1,342
29	[REDACTED]	12,508
30	[REDACTED]	22,436

#	検索ワード	件数
	[Redacted]	
31	[Redacted]	12,912
32	[Redacted]	12,796
33	[Redacted]	10,508

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
34	[REDACTED]	194
35	[REDACTED]	43,902
36	[REDACTED]	59
37	[REDACTED]	3
38	[REDACTED]	1,675,771
39	[REDACTED]	2,465
40	[REDACTED]	726,178
41	[REDACTED]	216,816
42	[REDACTED]	1,018,644
43	[REDACTED]	88,254
44	[REDACTED]	404,638
45	[REDACTED]	366,424
46	[REDACTED]	40,312
47	[REDACTED]	58,710
48	[REDACTED]	287,776
49	[REDACTED]	634,012
50	[REDACTED]	95,681
51	[REDACTED]	1,626,586
52	[REDACTED]	49,098
53	[REDACTED]	378,830
54	[REDACTED]	1,122,662
55	[REDACTED]	712,609
56	[REDACTED]	529,485
57	[REDACTED]	333,191
58	[REDACTED]	179,249
59	[REDACTED]	61,405
60	[REDACTED]	294,103
61	[REDACTED]	22,945
62	[REDACTED]	458

#	検索ワード	件数
63	[REDACTED]	170,403
64	[REDACTED]	10,494
65	[REDACTED]	876
66	[REDACTED]	779
67	[REDACTED]	536,315
68	[REDACTED]	240
69	[REDACTED]	2,417
70	[REDACTED]	355,684
71	[REDACTED]	181,990
72	[REDACTED]	712,609
73	[REDACTED]	1,273,832
74	[REDACTED]	710,185
75	[REDACTED]	345,531
76	[REDACTED]	144
77	[REDACTED]	270,522
78	[REDACTED]	1,038,970
79	[REDACTED]	600,240
80	[REDACTED]	189,953
81	[REDACTED]	399,916
82	[REDACTED]	821,063
83	[REDACTED]	176,884
84	[REDACTED]	646
85	[REDACTED]	264,480
86	[REDACTED]	132,137
87	[REDACTED]	5,839
88	[REDACTED]	534,415
89	[REDACTED]	4,018
90	[REDACTED]	25,081
91	[REDACTED]	1,914

#	検索ワード	件数
92		119,718
93		7,646,735
94		1,274
95		5,382,982
96		2,469,464
97		5,274,382
98		10,513,547
99		4,226,959
100		4,883,042
101		546
102		1,016
103		514
104		933
105		476
106		856
107		17
108		113
109		28
110		1
111		10
112		2

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
113	[REDACTED]	0
114	[REDACTED]	0
115	[REDACTED]	41
116	[REDACTED]	1
117	[REDACTED]	1
118	[REDACTED]	1
119	[REDACTED]	18

表 A1-7. CENTRAL(検索日:20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

#	検索ワード	件数
1	[REDACTED]	144
2	[REDACTED]	417
3	[REDACTED]	417
4	[REDACTED]	45,001
5	[REDACTED]	10,093
6	[REDACTED]	14,102
7	[REDACTED]	4,383

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
8	[REDACTED]	29,480
9	[REDACTED]	44,893
10	[REDACTED]	26
11	[REDACTED]	5,689
12	[REDACTED]	185
13	[REDACTED]	44
14	[REDACTED]	25

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
15	[REDACTED]	5
16	[REDACTED]	0
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	1,133
19	[REDACTED]	1,124
20	[REDACTED]	4,637
21	[REDACTED]	1,389
22	[REDACTED]	2,997
23	[REDACTED]	594
24	[REDACTED]	12
25	[REDACTED]	19
26	[REDACTED]	75

#	検索ワード	件数
27	[REDACTED]	2,653
28	[REDACTED]	102
29	[REDACTED]	5,610
30	[REDACTED]	2,340
31	[REDACTED]	1,206

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
32	[REDACTED]	3,751
33	[REDACTED]	2,354
34	[REDACTED]	98
35	[REDACTED]	2,277
36	[REDACTED]	1
37	[REDACTED]	0
38	[REDACTED]	149,118
39	[REDACTED]	277
40	[REDACTED]	2,672
41	[REDACTED]	9,926
42	[REDACTED]	12,595
43	[REDACTED]	274
44	[REDACTED]	258

表 A1-8. CENTRAL(検索日:20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

#	検索ワード	件数
1	[REDACTED]	195
2	[REDACTED]	505
3	[REDACTED]	505
4	[REDACTED]	49,260
5	[REDACTED]	10,759
6	[REDACTED]	15,008
7	[REDACTED]	4,738
8	[REDACTED]	31,982

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
9	[REDACTED]	50,094
10	[REDACTED]	26
11	[REDACTED]	6,309
12	[REDACTED]	227
13	[REDACTED]	69
14	[REDACTED]	38
15	[REDACTED]	18
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	0
18	[REDACTED]	1,301

#	検索ワード	件数
19	[REDACTED]	1,212
20	[REDACTED]	5,026
21	[REDACTED]	1,102
22	[REDACTED]	3,212
23	[REDACTED]	576
24	[REDACTED]	17
25	[REDACTED]	18
26	[REDACTED]	77
27	[REDACTED]	2,987
28	[REDACTED]	127
29	[REDACTED]	6,055

#	検索ワード	件数
	[Redacted]	
30	[Redacted]	2,527
31	[Redacted]	1,364
32	[Redacted]	4,080

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
33	[REDACTED]	2,413
34	[REDACTED]	170
35	[REDACTED]	2,384
36	[REDACTED]	1
37	[REDACTED]	0
38	[REDACTED]	163,373
39	[REDACTED]	339
40	[REDACTED]	3,698
41	[REDACTED]	6,623
42	[REDACTED]	10,318
43	[REDACTED]	336
44	[REDACTED]	318
45	[REDACTED]	65

表 A1-9. CENTRAL(検索日:20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

#	検索ワード	件数
1	[REDACTED] /	201
2	[REDACTED]	510
3	[REDACTED]	510
4	[REDACTED]	49,537

#	検索ワード	件数
	[Redacted]	
5	[Redacted]	10,827
6	[Redacted]	15,073
7	[Redacted]	4,763
8	[Redacted]	32,080
9	[Redacted]	50,209

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
10	[REDACTED]	26
11	[REDACTED]	6,339
12	[REDACTED]	228
13	[REDACTED]	70
14	[REDACTED]	38
15	[REDACTED]	18
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	0
18	[REDACTED]	1,307
19	[REDACTED]	1,213
20	[REDACTED]	5,077

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
21	[REDACTED]	1,118
22	[REDACTED]	3,227
23	[REDACTED]	579
24	[REDACTED]	16
25	[REDACTED]	18
26	[REDACTED]	77
27	[REDACTED]	2,994
28	[REDACTED]	129
29	[REDACTED]	6,072
30	[REDACTED]	2,536

#	検索ワード	件数
	[Redacted]	
31	[Redacted]	1,365
32	[Redacted]	4,075

#	検索ワード	件数
	[REDACTED]	
33	[REDACTED]	2,427
34	[REDACTED]	170
35	[REDACTED]	2,400
36	[REDACTED]	1
37	[REDACTED]	0
38	[REDACTED]	163,945
39	[REDACTED]	344
40	[REDACTED]	3,738
41	[REDACTED]	6,643
42	[REDACTED]	10,378
43	[REDACTED]	341
44	[REDACTED]	324
45	[REDACTED]	38
46	[REDACTED]	6
47	[REDACTED]	5
48	[REDACTED]	27
49	[REDACTED]	1
50	[REDACTED]	0
51	[REDACTED]	2
52	[REDACTED]	41
53	[REDACTED]	10

#	検索ワード	件数
54	[REDACTED]	41
55	[REDACTED]	41
56	[REDACTED]	77

表 A1-10. CDSR(検索日:20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

#	検索ワード	件数
1	[REDACTED]	11

表 A1-11. CDSR(検索日:20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

#	検索ワード	件数
1	[REDACTED]	6
2	[REDACTED]	0

表 A1-12. CDSR(検索日:20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

#	検索ワード	件数
1	[REDACTED]	11

表 A1-13. DARE(検索日:20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

#	検索ワード	件数
Search DARE: Any field	[REDACTED]	7

表 A1-14. 医中誌 Web(検索日:20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日)

#	検索ワード	件数
1	[REDACTED]	17,116

#	検索ワード	件数
2		22
3		364,141
4		364,156
5		12,514,738
6		1,078,080
7		12,741,541
8		99

## 別添2 間接比較に組み入れるフィジビリティ評価項目

項目	組み入れ基準	除外基準
患者 (Patient)	活動性甲状腺眼症の成人患者	左記の患者でない
介入 (Intervention) /比較対照 (Comparator)	<ul style="list-style-type: none"> <li>テプロツムマブ</li> <li>IVMP: 累積投与量 [redacted] g を静脈内投与</li> </ul>	EUGOGO[56]及びATA/ETA ガイドライン[18]で指示されているIVMP 累積投与量が 4.5 ~4.98 g 以外
アウトカム (Outcome)	<ul style="list-style-type: none"> <li>眼球突出のベースラインからの平均変化量</li> <li>複視反応(複視が 1 グレード以上減少すること)</li> <li>治療中止(患者数と中止理由)</li> </ul>	左記のアウトカムが報告されていない
研究デザイン (Study type)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ランダム化比較試験</li> <li>単群試験</li> <li>リアルワールドエビデンス</li> </ul>	左記の研究デザインでない
論文タイプ	フルテキストの文献	アブストラクトのみの文献

ATA, American Thyroid Association; ETA, European Thyroid Association; EUGOGO, European Group on Graves' orbitopathy; IVMP, intravenous methylprednisolone.



### 別添3 間接比較の結果に基づいた遷移確率行列の計算方法

#### ① 複視反応

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]

表 A3-1. 複視の健康状態に関する遷移確率行列の例

		遷移後の健康状態					
		テプロツムマブ 12週目から24週目			ステロイドパルス療法 6週目から12週目		
		複視なし	断続的な複視あり	恒常的な複視あり	複視なし	断続的な複視あり	恒常的な複視あり
遷移前の健康状態	複視なし	■	■	■	■	■	■
	断続的な複視あり	■	■	■	■	■	■
	恒常的な複視あり	■	■	■	■	■	■

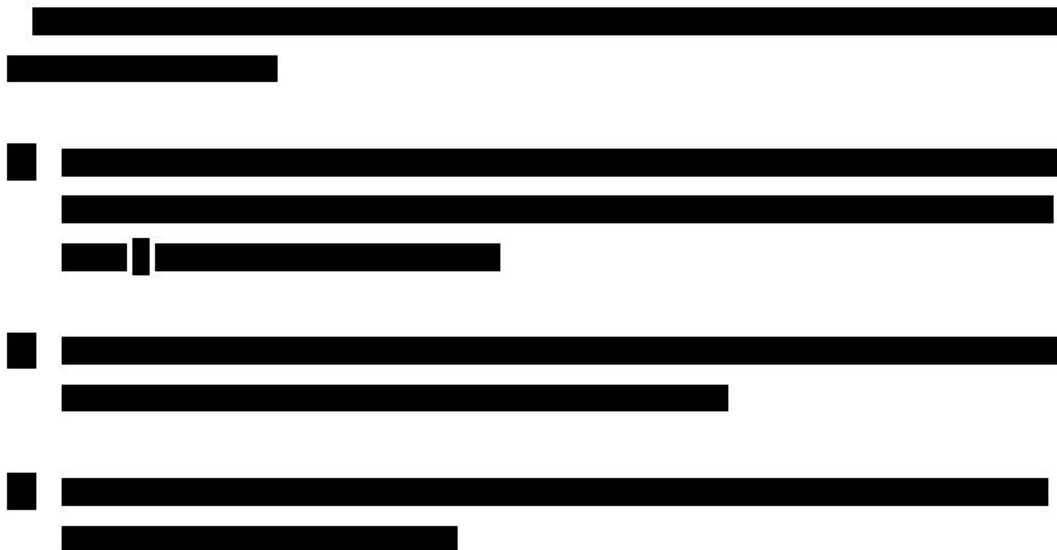
RR, Relative risk.

\*複視の健康状態が改善

\*複視の健康状態に変化なし

\*複視の健康状態が悪化

② 眼球突出変化量



③ 分析モデルで定義した健康状態に適合した遷移確率行列の定義



別添4 費用のパラメータの積み上げ表

表 A4-1. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法におけるステロイドパルス療法実施後 1 ヶ月目の治療費用(1 ヶ月当たり)

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤	[内用薬]プレドニゾン錠 (■ mg)	51	1 回 × ■ 日間	■ %	■
総計					■

表 A4-2. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法におけるステロイドパルス療法実施後 2 ヶ月目の治療費用(1 ヶ月当たり)

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤	[内用薬]プレドニゾン錠 (■ mg)	30	1 回 × ■ 日間	■ %	■
総計					■

表 A4-3. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法におけるステロイドパルス療法実施後 3 ヶ月目の治療費用(1 ヶ月当たり)

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤	[内用薬]プレドニゾン錠 (■ mg)	25	1 回 × ■ 日間	■ %	■
総計					■

表 A4-4. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法におけるステロイドパルス療法実施後 4 ヶ月目の治療費用(1 ヶ月当たり)

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤	[内用薬]プレドニゾン錠 (■ mg)	25	1 回 × ■ 日間	■ %	■
総計					■

表 A4-5. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法におけるステロイドパルス療法実施後 5 ヶ月目の治療費用(1 ヶ月当たり)

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤	[内用薬]プレドニゾン錠 (■ mg)	18	1 回 × ■ 日間	■ %	■
総計					■

表 A4-6. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法におけるステロイドパルス療法実施後 6 ヶ月目の治療費用(1 ヶ月当たり)

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤	[内用薬]プレドニゾン錠 (■ mg)	10	1 回 × ■ 日間	■ %	■
総計					■

表 A4-7. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法におけるステロイドパルス療法実施後 7 ヶ月目の治療費用(1 ヶ月当たり)

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤	[内用薬]プレドニゾン錠 (■ mg)	5	1 回 × ■ 日間	■ %	■
総計					■

表 A4-8. テプロツムマブの管理費用

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
外来	■	■	■ 回	■ %	■
総計					■

表 A4-9. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法における管理費用(治療中) - Daily 法(古典的ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法)

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
入院	■	■	■ 日間	■ %	■
	■	■	■ 日間	■ %	■
	■	■	■ 日間	■ %	■
手術・処置等	■	■	■ 回	■ %	■
	■	■	■ 回	■ %	■
薬剤	■	■	■ 回 × ■ 日間	■ %	■
	■	■	■ 回 × ■ 日間	■ %	■
	■	■	■ 回 × ■ 日間	■ %	■
	■	■	■ 回 × ■ 日間	■ %	■
	■	■	■ 回 × ■ 日間	■ %	■

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
総計					

表 A4-10. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法における管理費用(治療中) - Daily 法(ミニステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法)

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
入院			日間	%	
			日間	%	
			日間	%	
手術・処置等			回	%	
			回	%	
薬剤			回 × 日間	%	
			回 × 日間	%	
			回 × 日間	%	
			回 × 日間	%	
			回 × 8日間	%	
総計					

表 A4-11. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法における管理費用(治療終了後)(6週間当たり)

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
外来			回	%	
総計					

表 A4-12. テプロツムマブによる治療の診断時における健康状態の管理費用

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査			回	%	
			回	%	
			回	%	

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
総計					

表 A4-13. テプロツムマブによる治療の 1 年目における健康状態の管理費用(6 週間あたり) - 軽度の眼球突出あり、複視なし

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
			回	%	
			回	%	
総計					

表 A4-14. テプロツムマブによる治療の 2 年目以降における健康状態の管理費用(6 週間当たり) - 軽度の眼球突出あり、複視なし

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円	
検査			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
	総計					





分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	E203 ██████████	██████	回	%	██████
総計					██████

表 A4-18. テプロツムマブによる治療の 2 年目以降における健康状態の管理費用(6 週間当たり) - 軽度の眼球突出あり、継続的な複視あり

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████
	██████████	██████	回	%	██████

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
総計					

表 A4-19. テプロツムマブによる治療の 1 年目における健康状態の管理費用(6 週間あたり) - 眼球突出あり、継続的な複視あり

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	





分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
総計					████

表 A4-22. テプロツムマブによる治療の 2 年目以降における健康状態の管理費用(6 週間当たり) - 軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████
	██████████	██████	████ 回	████%	████

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
			回	%	
			回	%	
総計					

表 A4-23. テプロツムマブによる治療の 1 年目における健康状態の管理費用(6 週間当たり) - 眼球突出あり、恒常的な複視あり

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円	
検査			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
			回	%		
	総計					



分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
総計					21,556

表 A4-26. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の 1 年目における健康状態の管理費用 - 複視なし・軽度の眼球突出

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	







分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
総計					

表 A4-30. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の 1 年目における健康状態の管理費用 - 軽度の眼球突出あり、継続的な複視あり

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	
			回	%	

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
総計					██████

表 A4-31. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の 2 年目以降における健康状態の管理費用 - 軽度の眼球突出あり、継続的な複視あり

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████







分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
総計					██████

表 A4-35. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の 2 年目以降における健康状態の管理費用 - 軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████
	████████████████████	██████	████ 回	████%	████

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
総計					■

表 A4-36. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の 1 年目における健康状態の管理費用 - 眼球突出あり、恒常的な複視あり

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査	■	■	■回	0%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
総計					■

表 A4-37. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の 2 年目以降における健康状態の管理費用 - 眼球突出あり、恒常的な複視あり

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■
	■	■	■回	■%	■

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
総計					■■■■

表 A4-38. テプロツムマップによる有害事象関連費用 - 聴力低下

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
総計					■■■■

表 A4-39. テプロツムマップによる有害事象関連費用 - 感音性聴力低下

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査	■■■■	■■■■	■■■■回	■■■■%	■■■■
総計					■■■■

表 A4-40. テプロツムマブによる有害事象関連費用 - 耳鳴

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
検査			回	%	
総計					

表 A4-41. テプロツムマブによる有害事象関連費用 - 下痢

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
入院			日間	%	
			日間	%	
手術・処置等			回	%	
薬剤			回 × 日間	%	
			回 × 日間	%	
総計					

表 A4-42. テプロツムマブによる有害事象関連費用 - 糖尿病

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
入院			日間	%	
			日間	%	
検査			回	%	
薬剤			回 × 日間	%	
総計					

表 A4-43. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法による有害事象関連費用 - 肝機能障害

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
入院			日間	%	
			日間	%	
外来			日間	%	
検査			回	%	

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤			回 × 日間	%	
総計					

表 A4-44. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法による有害事象関連費用 - 高血圧

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤			回 × 日間	%	
総計					

表 A4-45. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法による有害事象関連費用 - 脂質異常症

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤			回 × 日間	%	
総計					

表 A4-46. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法による有害事象関連費用 - 耐糖能異常

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤			回 × 日間	%	
総計					

表 A4-47. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法による有害事象関連費用 - 胃の症状

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤			回 × 日間	%	
総計					

表 A4-48. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法による有害事象関連費用 - 感染症

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤			回 × 日間	%	
総計					

表 A4-49. ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法による有害事象関連費用 - 睡眠障害

分類	項目	単価, 円	数量	割合	小計, 円
薬剤	██████████ ██████████	████	██ 回 × █████ 日間	████%	████
総計					████