

# Cost-effectiveness evaluation of teprotumumab for active thyroid eye disease

Leo Hidaka<sup>1)</sup>, Keiko Konomura<sup>2)</sup>, Ichiro Tsunoi<sup>1)</sup>,  
Mari Makishi<sup>1)</sup>, Yoko Akune<sup>3)</sup>, Takeru Shirowa<sup>2)</sup>,  
Rei Goto<sup>3,4)</sup>, Takashi Fukuda<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Health Technology Assessment Unit, Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine

<sup>2)</sup> Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health

<sup>3)</sup> Graduate School of Health Management, Keio University

<sup>4)</sup> Graduate School of Business Administration, Keio University

National Institute of Public Health (NIPH)

Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H)

# 活動性甲状腺眼症に対する テプロツムマブの費用対効果評価

日高 玲於<sup>1)</sup>, 此村 恵子<sup>2)</sup>, 角井 一郎<sup>1)</sup>, 眞喜志 まり<sup>1)</sup>,  
阿久根 陽子<sup>3)</sup>, 白岩 健<sup>2)</sup>, 後藤 励<sup>3,4)</sup>, 福田 敬<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室 HTA公的分析研究室

<sup>2)</sup> 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

<sup>3)</sup> 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

<sup>4)</sup> 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科

国立保健医療科学院 (NIPH)

保健医療経済評価研究センター (C2H)

---

## 目次

[略語表]	7
0. 分析枠組み	8
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	9
1.1 評価結果の概要	9
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	11
1.3 公的分析における参考事項	11
2. 追加的有用性の評価	13
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	13
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	13
2.1.2 実施の流れ	13
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	14
2.1.4 使用したデータベース	16
2.1.5 使用した検索式	16
2.1.6 検索結果	32
2.1.7 臨床試験の概要	35
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	51
【製造販売業者の提出資料（システムティックレビュー）に対するレビュー結果】	52
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	52
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価の概要	52
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果の概要	53
2.4 追加的有用性に関する評価	58
【製造販売業者の提出資料（追加的有用性）に対するレビュー結果】	59
3. 費用対効果の評価	60
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	60
3.1.1 ステロイドパルス療法＋放射線外照射と比較した費用効果分析の概要	60
3.1.2 分析対象集団（c）におけるステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法と比較した費用効果分析に対する見解	62
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	65
3.3 実施が必要な再分析の概要	65
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど（主要な[結果への影響が大きい]もの）	65

---

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど (3.3.1 以外のもの)	65
3.4 主要な点 (結果に与える影響が大きい点) についての再分析の内容	65
3.4.1 費用パラメータについて	65
【具体的な再分析の内容】	66
3.4.2 テプロツムマブの眼球突出の再発割合について	67
【具体的な再分析の内容】	67
3.4.3 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について	68
【具体的な再分析の内容】	68
4. 分析結果	70
4.1 再分析における基本分析の結果	70
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	70
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	70
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因	71
4.2 再分析における感度分析の結果	71
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	72
4.3.1 比較対照技術をステロイドパルス療法単独とした場合 (分析対象集団(c))	72
4.3.2 費用対効果評価専門組織で決定されたシナリオ分析 (分析対象集団(a))	72
4.3.3 比較対照技術をトリウムシノロン局所注射とした場合 (分析対象集団(b))	73
4.4 分析結果の解釈	75
4.5 価格調整率の重み	76
5. 参考文献	77
6. 参考資料	83
6.1 ランダム化比較試験を対象としたSRにより特定された文献リスト	83
6.2 非ランダム化比較試験を対象としたSRにより特定された文献リスト	87

---

## Abstract

The Academic Technology Assessment Group (ATAG) reviewed a report submitted by the manufacturer of teprotumumab (Amgen K.K.) on the additional benefits and cost-effectiveness of teprotumumab in patients with mild and moderate-to-severe active thyroid eye disease (TED). This report summarizes the results of a review and reanalysis conducted by the ATAG. The target population was divided into three groups: (a) mild active TED, (b) moderate-to-severe active TED (CAS < 3), and (c) moderate-to-severe active TED (CAS ≥ 3). The comparator for population (a) was symptomatic treatment, and the comparator for populations (b) and (c) was combination therapy of steroid pulse therapy and radiotherapy.

In assessing the additional benefits, the manufacturer conducted a systematic review (SR). For populations (a) and (b), no randomized controlled trials (RCTs) suitable for evaluation were identified in the SR restricted to RCTs, and assessment was considered infeasible. For population (c), no RCT directly comparing teprotumumab with the combination therapy was identified. The manufacturer conducted a matching-adjusted indirect comparison (MAIC) using individual patient data from the TED01RV and OPTIC trials and aggregate data from eight RCTs of steroid pulse therapy, assuming equivalent effectiveness between steroid pulse therapy alone and the combination therapy because no evidence showed improved efficacy by adding radiotherapy to steroid pulse therapy. The MAIC showed a statistically significant reduction in proptosis. Although no statistically significant difference was observed for diplopia response, the direction and magnitude of the point estimates were considered supportive of additional benefit. The results were generally consistent with findings from similar previous studies. Based on these results, the manufacturer concluded that teprotumumab had additional benefits.

The ATAG independently conducted an SR and identified two RCTs of the combination therapy; however, these trials were small and used higher doses than those recommended in Japanese clinical guidelines, and were therefore not considered appropriate as data sources for evaluation. Because the comparator in the analytical framework was the combination therapy, the ATAG noted concerns about substituting its efficacy with results from RCTs of steroid pulse therapy alone. However, given the limited available evidence and the difficulty of conducting alternative reanalyses, the ATAG accepted the manufacturer's indirect comparison results and considered teprotumumab as providing additional benefits in population (c). Thus, the ATAG examined the analysis provided by the manufacturer as the cost-effectiveness analysis was appropriate.

In the cost-effectiveness analysis, the manufacturer employed a Markov model comprising six health states defined by combinations of three diplopia states and two proptosis states, with quality-adjusted life year (QALY) as the outcome. The ATAG conducted a reanalysis owing to the several challenges identified in the analysis by the manufacturer. Regarding cost parameters, the manufacturer assumed a body weight of 50 kg for estimating drug costs of teprotumumab and used expert opinion for the management costs of steroid pulse therapy, whereas the ATAG adopted values based on National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan (NDB) data. The manufacturer assumed a recurrence rate of 0% after teprotumumab based on no observed recurrence at Week 28 in the TED01RV trial, whereas the ATAG adopted a 24% recurrence rate based on Kahaly et al. (2024) and estimated recurrence during 24–48 weeks after treatment using an exponential model. For the combination therapy, the manufacturer assumed a recurrence rate of 30.5%, whereas the ATAG adopted 18.4% based on Kahaly et al. (2018).

The reanalysis of the ATAG showed that analysis for populations (a) and (b) was infeasible. For population (c), teprotumumab incurred additional costs of JPY 17,452,568 and yielded an additional 1.87 QALYs compared with the combination therapy, resulting in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of JPY 9,355,796 per QALY. In conclusion, the results by the ATAG suggested that the ICER for teprotumumab compared with the combination therapy was likely to belong to the interval between JPY 7.5 and 10 million per QALY from the perspective of public healthcare payer in Japan.

**Keywords:**teprotumumab, thyroid eye disease, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

## 抄録

公的分析は、テプロツムマブの製造販売業者(アムジェン株式会社)より提出された、軽症及び中等症から重症の活動性甲状腺眼症(TED)におけるテプロツムマブの追加的有用性及び経済評価に関する報告についてレビューを行った。本報告書ではその結果と、公的分析が実施した再分析の内容を要約している。分析対象集団は3集団に分けられ、(a)軽症の活動性TED、(b)中等症から重症の活動性TED(CAS3点未満)、(c)中等症から重症の活動性TED(CAS3点以上)である。比較対照技術は、分析対象集団(a)に対して対症療法、分析対象集団(b)、(c)に対してステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法であった。評価対象技術は、いずれの分析対象集団でもテプロツムマブであった。

追加的有用性の評価に際して、製造販売業者がシステマティックレビュー(SR)を実施した結果、分析対象集団(a)と(b)では、ランダム化比較試験(RCT)のみを対象としたSRでは追加的有用性評価に利用可能な試験は確認できず、評価は困難と報告した。分析対象集団(c)では、テプロツムマブと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RCTは特定されず、テプロツムマブのTED01RV試験とOPTIC試験、およびステロイドパルス療法の8件のRCTが特定された。製造販売業者は、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みなし、TED01RV試験とOPTIC試験の個別患者データとステロイドパルス療法の8件のRCTの集計データを用いてマッチング調整された間接比較を実施した。その結果、テプロツムマブ群で調整後の眼球突出平均変化量の差は統計学的に有意な減少が示された。複視反応のオッズ比では統計学的有意差は認められなかったが、類似の先行研究と同等の結果が得られたことから、製造販売業者はテプロツムマブがステロイドパルス療法に対して追加的有用性を有すると判断した。

公的分析は、独自に実施したSRの結果、ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法を用いたRCTを2件特定したが、当該試験は極めて小規模であり、投与方法が日本のガイドラインと異なり高用量であることから、追加的有用性の評価に用いるデータソースとしては不適切であると判断した。分析枠組みでは比較対照技術をステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法と設定していることから、公的分析は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をステロイドパルス療法のRCTの結果で代替することには課題があると考えた。しかしながら、現時点で利用可能なエビデンスが限られており、代替の再分析も困難であることから、製造販売業者が実施した間接比較の結果により追加的有用性を有すると判断した。したがって、費用効果分析を実施することが妥当であり、公的分析は製造販売業者から提出された分析内容を精査した。

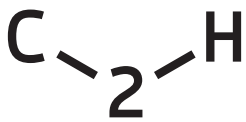
製造販売業者が実施した費用効果分析では、「複視なし」、「断続的な複視あり」、「恒常的な複視あり」の3つの健康状態それぞれに対して、「軽度の眼球突出(2mm未満)」、「眼球突出(2mm以上)」の2つを組み合わせた合計6つの健康状態から成るマルコフモデルを用いて質調整生存年(QALY)をアウトカムとするコホートシミュレーションを実施した。公的分析は、製造販売業者が実施した分析にいくつかの課題があることを理由に再分析を実施した。費用パラメータについて製造販売業者は、被験者体重を50kgと仮定したテプロツムマブの薬剤費用および専門医意見に基づいたステロイドパルス療法の管理費用を採用していたが、公的分析は、日本での診療実態を反映させるために、匿名医療保険等関連情報データベースに基づく値を採用した。テプロツムマブの眼球突出の再発割合について製造販売業者は、TED01RV試験のWeek28で再発が認められなかったことから0%と設定していたが、公的分析は、過小評価の可能性を踏まえ、Kahalyら(2024)の72週再発率(24%)を用い、治療終了後24~48週を再発期間として指数モデルにより推定した。ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の再発割合について製造販売業者は、30.5%と設定していたが、公的分析は、過大評価の可能性を踏まえ、Kahalyら(2018)の18.4%を採用した。

公的分析による再分析の結果、分析対象集団(a)と(b)では、分析不能と判断され、分析は実施されなかった。分析対象集団(c)では、テプロツムマブはステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法と比較して1.87QALYsの増分効果と17,452,568円の増分費用が生じ、増分費用効果比(ICER)は9,355,796円/QALYであった。以上より、本邦における公的医療の立場において、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、分析対象集団(c)では「750万円/QALY以上1000万円/QALY未満」の区間に所属する可能性が高いことが示唆された。

**キーワード：**テプロツムマブ, 甲状腺眼症, 費用効果分析, 医療技術評価

## 略語表

略語	正式表記
AE	Adverse Event
AOR	Adjusted Odds Ratio
ATA	American Thyroid Association
CAS	Clinical Activity Score
CDA-AMC	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence Interval
DON	Dysthyroid Optic Neuropathy
EAG	Evidence Assessment Group
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5-Level
ESS	Effective Sample Size
ETA	European Thyroid Association
EUGOGO	European Group on Graves' orbitopathy
GO	Graves' Ophthalmopathy
GO-QOL	Graves' Ophthalmopathy Quality of Life
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
米国ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IPD	Individual Patient Data
ITT	Intention To Treat
IVGC	Intravenous Glucocorticoids
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparison
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NDB	National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OGC	Oral Glucocorticoids
OR	Odds Ratio
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
SMC	Scottish Medicines Agency
SR	Systematic Review
TAO	Thyroid-Associated Orbitopathy
TED	Thyroid Eye Disease
TTO	Time Trade-Off



## 0. 分析枠組み

対象品目は「テプロツムマブ（遺伝子組換え）（テッペーザ点滴静注用 500mg、以下テプロツムマブ）で、製造販売業者名はアムジェン株式会社である。テプロツムマブは活動性甲状腺眼症患者を対象とした治療薬であり、2024年11月13日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測（ピーク時）は494億円で、費用対効果評価の区分はH1（市場規模が100億円以上）に該当する。分析枠組みは2025年2月28日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団（複数可）	(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
分析対象集団を設定した理由（適宜記載）	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、両者を区別して分析することが適当である。 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、区別して分析することが適当である。
比較対照技術名	(a) 対症療法 (b)、(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	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の診断基準と治療指針2023」（第3次案）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。中等症から重症の活動性甲状腺眼症患者の治療としては、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】』（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。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細: ) 無
効果指標としてQALY以外を使用する場合、その指標と理由	該当せず
その他	分析対象集団 (a) 及び (b) について、シナリオ分析として以下の比較対照技術を用いた分析を行う。 比較対照技術 (a) トリアムシノロン局所注射 (b) トリアムシノロン局所注射

## 1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

### 1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリア、米国の医療技術評価機関におけるテプロツムマブの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表1-1-1~1-1-3-3に要約した。

表1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・ その他（評価中） ・ 評価ステータス：ドラフト、非推奨	・ 左記に同じ
	SMC	・ その他（未評価）	・ 左記に同じ
フランス	HAS	・ その他（未評価）	・ 左記に同じ
ドイツ	IQWiG	・ その他（未評価）	・ 左記に同じ
カナダ	CDA-AMC	・ その他（評価中） ・ 評価ステータス：ドラフト、非推奨	・ 左記に同じ
オーストラリア	PBAC	・ その他（評価中） ・ PBAC Outcomes：非推奨	・ 推奨
米国	ICER	・ その他（未評価）	・ 左記に同じ

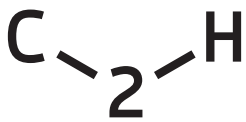
表1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	評価中（ドラフト、非推奨）	左記に同じ
	SMC	なし	左記に同じ
フランス	HAS	なし	左記に同じ
カナダ	CDA-AMC	評価中（ドラフト、非推奨）	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	評価中（PBAC Outcomes：非推奨）	あり
米国	ICER	なし	左記に同じ

表1-1-3 各国における費用対効果評価結果の詳細

表1-1-3-1 イギリス（NICE）における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果のURLなど	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11531">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11531</a>	
評価対象技術	テプロツムマブ (teprotumumab)	テプロツムマブ
評価結果	ドラフト、非推奨	左記に同じ
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	中等度から重度の活動性甲状腺眼症



使用方法 (※)	8mg/kg を2週に1回投与する	<ul style="list-style-type: none"> <li>・初回投与：10mg/kg (静脈内投与)</li> <li>・維持投与：20mg/kg (3週間毎、静脈内投与)</li> <li>・投与回数：計8回投与 (初回1回 + 追加7回)</li> </ul>
比較対照	<p>Established clinical management without teprotumumab which may include:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●Corticosteroids <ul style="list-style-type: none"> <li>○Prednisolone</li> <li>○Methylprednisolone</li> <li>○Triamcinolone</li> </ul> </li> <li>●Immunosuppressive agents <ul style="list-style-type: none"> <li>○mycophenolate</li> <li>○rituximab</li> <li>○tocilizumab</li> <li>○cyclosporin</li> </ul> </li> <li>●Orbital radiotherapy</li> <li>●Surgical interventions: <ul style="list-style-type: none"> <li>○eyelid surgery</li> <li>○orbital decompression</li> <li>○strabismus surgery</li> </ul> </li> </ul>	<p>テプロツムマブを除く確立された標準治療含まれるもの：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●コルチコステロイド <ul style="list-style-type: none"> <li>○プレドニゾロン</li> <li>○メチルプレドニゾロン</li> <li>○トリアムシノロン</li> </ul> </li> <li>●免疫抑制薬 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ミコフェノール酸モフェチル</li> <li>○リツキシマブ</li> <li>○トシリズマブ</li> <li>○シクロスポリン</li> </ul> </li> <li>●眼窩放射線治療</li> <li>●外科治療 <ul style="list-style-type: none"> <li>○眼瞼手術</li> <li>○眼窩減圧術</li> <li>○斜視手術</li> </ul> </li> </ul>
主要な増分費用効果比の値	—	—

表1-1-3-2 カナダ (CDA-AMC) における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	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	テプロツムマブ
評価結果	ドラフト、非推奨	非推奨 (ドラフト)
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	中等度から重度の活動期甲状腺眼症 (TED) の成人患者
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・初回投与：10mg/kg (静脈内投与)</li> <li>・維持投与：20mg/kg (3週間毎、静脈内投与)</li> <li>・投与回数：計8回投与 (初回1回 + 追加7回)</li> <li>・治療期間：24週間</li> </ul>
比較対照	IVMP	静脈内メチルプレドニゾロン (IVMP)
主要な増分費用効果比の値	\$160,000/QALY を超える (CADTH reanalysis results)	<p>160,000ドル超/QALY  CADTH 多変量シナリオ解析：359,942ドル (IVMP比較) /QALY  費用効果性達成に必要な価格削減：68% (WTP閾値50,000ドル/QALY使用時)</p>

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

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果のURLなど	<a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-03/teprotumumab-psd-march-2025">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-03/teprotumumab-psd-march-2025</a>	
評価対象技術	Tepezza	テプロツムマブ

評価結果	PBAC Outcomes: 非推奨 (最終評価は未)	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	Thyroid eye disease	中等度から重度の活動性甲状腺眼症
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・初回投与：10mg/kg (静脈内投与)</li> <li>・維持投与：20mg/kg (3週間毎、静脈内投与)</li> <li>・投与回数：計8回投与 (初回1回 + 追加7回)</li> </ul>
比較対照	Standard of care: 1st line: IV methylprednisolone (IVMP) with or without mycophenolate mofetil (MMF) 2nd line: tocilizumab	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	-	55,000~75,000ドル/QALY未満

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

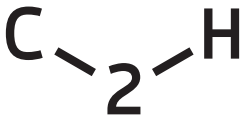
諸外国の医療技術評価機関における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、製造販売業者の報告内容はおおむね妥当なものであった。

## 1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

<NICE> [1]

- ・テプロツマブがこの患者集団に有益であるかどうかを判断するのに十分な証拠がないため、成人における中等度から重度の甲状腺眼症の治療には、テプロツマブを使用すべきではない。
- ・第2相 (TED01RV試験) と第3相 (OPTIC試験) のデータをプールすることでサンプルサイズは増加するが、潜在的な異質性が導入されるとEAGは懸念を示した。
- ・製造販売業者が実施したアンカーなしMAICは高い不確実性を伴い、共変量調整にもかかわらず、残存交絡が残っている可能性が高いことをEAGは指摘している。
- ・Committeeは患者数が非常に少ないことが結果への信頼性を制限しており、長期データの欠如と効果の持続性に関する不確実性について懸念している。
- ・EAGは、臨床試験で聴覚障害が報告されたが、長期的影響は不確実であることを指摘している。
- ・製造販売業者は効用値を導出するためにビネット研究を実施したが、ビネットは試験データから開発されており、TED重症度の全範囲を代表していない可能性がある。
- ・一般市民のビネットへの反応が、実際の患者が経験するQOL影響を正確に捉えているかどうかについて重大な不確実性があり、ビネットに基づく効用値は実際の患者の体験を正確に反映しない可能性がある。しかしながら、NICEへの他の申請資料との比較に基づくと、これらの懸念はある程度軽減



---

される。

#### <CDA-AMC> [2]

- ・ テプロツムマブは眼球突出の軽減を示すものの、視機能や複視といった機能的アウトカム of 改善に関するエビデンスが乏しく、専門家は臨床的意義が限定的であると評価した。
- ・ CDA-AMCは、試験で高周波数聴力検査が実施されていないことから聴器毒性が過少評価されている可能性があるとし、実臨床データで示唆される長期的な聴覚障害リスクについて更なる検討が必要である。
- ・ 共通の比較対照が存在しないことから製造販売業者が実施したアンカーなしMAICについて、各試験内の無作為化を維持できず、未知の予後因子の不均衡によるバイアスを排除できない。
- ・ MAICの調整が製造販売業者により事前に特定された限られた共変量のみに基づいており、重要な予後因子および効果修飾因子が十分に調整されていない可能性がある。
- ・ マッチングの結果、ESSが大幅に縮小し、有効性の推定値に大きな不確実性が生じている。
- ・ テプロツムマブの長期有効性のモデル化について、治療効果の減弱、再発および再治療を考慮せず、初回24週治療後に大多数の患者が恒常的に良好な健康状態に留まると仮定している点は、追跡試験や実臨床データで示されている高い再発率・再治療率と整合せず表面的妥当性を欠く。

#### <PBAC> [3]

- ・ テプロツムマブが現在の標準治療と比較して眼球突出と複視の軽減においてより有効であり、眼科手術の利用減少につながる可能性を示していた。しかし、PBACは利用可能なデータが限られていること、経済モデルの複雑さにより不確実性が極めて高いと判断した。
- ・ PBACは、残存する不確実性を解消し、費用対効果の高いリスト掲載を実現するには、モデル入力値の見直しと価格引き下げ、ならびにリスク分担制度の導入が必要であると結論付けた。

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン

公的分析は、テプロツムマブの追加的有用性を検討するために、表2-1-1-1と表2-1-1-2に示すリサーチクエスチョンに基づくRCTと非RCTのシステマティックレビューを実施した。

表2-1-1-1 公的分析によるRCTの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 ・軽症、中等症から重症の甲状腺眼症 ・慢性又は急性の甲状腺眼症 ・活動性又は非活動性の甲状腺眼症 ・炎症性又は非炎症性の甲状腺眼症 ・圧迫性視神経症又は甲状腺性視神経症
介入	テプロツムマブ、グルココルチコイド、ベタメタゾン、ドキシサイクリン、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸、シクロスポリン、アザチオプリン、眼窩放射線療法、眼窩手術、斜視、眼瞼手術（眼瞼形成術）、薬物介入を伴う眼窩手術、トシリズマブ、リツキシマブ、バトクリマブ、セクキヌマブ、プナキズマブ (SHR-1314)、インフリキシマブ、アダリムマブ、サトラリズマブ、ロニグタマブ (VB421)、K1-70、TOUR-006、ヴェリグロタグ (VRDN-001)、VRDN-002、VRDN-003、エフガルチギモド アルファ、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、アトルバスタチン、ピマトプロスト、シロリムス (ラバマイシン)、セレン、抗胸腺細胞グロブリン、ATX-GD-59、アフリベルセプト、エタネルセプト、リニスチニブ
比較対照	指定なし
アウトカム	眼球突出・複視
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2025年10月15日までの全期間

表2-1-1-2 公的分析による非RCTの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 ・軽症、中等症から重症の甲状腺眼症 ・慢性又は急性の甲状腺眼症 ・活動性又は非活動性の甲状腺眼症 ・炎症性又は非炎症性の甲状腺眼症 ・圧迫性視神経症又は甲状腺性視神経症
介入	テプロツムマブ、グルココルチコイド、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロン、眼窩放射線療法
比較対照	指定なし
アウトカム	眼球突出・複視
研究デザイン	非RCT
文献検索期間	2025年12月8日までの全期間

#### 2.1.2 実施の流れ

テプロツムマブの追加的有用性の評価にあたり、医学情報サービス・文献検索の専門家がリサーチクエスチョンに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献及び RCT

・非RCTを特定する作業からなり、2名の独立したレビュアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準（表2-1-3-1 から表2-1-3-3）にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビュアー間の判定結果の不一致等は、レビュアー間の協議により解消された。特定されたRCTの概要を要約し、表2-1-7-1 から表2-1-7-3に結果をまとめた。

### 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

分析対象集団 (a) 及び (b)、(c) に対してシステマティックレビューの主な適格基準を表2-1-3-1から表2-1-3-6に示す。

表2-1-3-1 RCTの分析対象集団 (a) の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	以下の軽症の甲状腺眼症患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性又は急性の甲状腺眼症</li> <li>・活動性又は非活動性の甲状腺眼症</li> <li>・炎症性又は非炎症性の甲状腺眼症</li> <li>・圧迫性視神経症又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	テプロツムマブ、グルココルチコイド、ベタメタゾン、ドキシサイクリン、メチルプレドニゾロン、ミコフェノール酸、シクロスポリン、アザチオプリン、眼窩放射線療法、眼窩手術、斜視、眼瞼手術（眼瞼形成術）、薬物介入を伴う眼窩手術、トシリズマブ、リツキシマブ、バトクリマブ、セクキヌマブ、プナキズマブ (SHR-1314)、インフリキシマブ、アダリムマブ、サトラリズマブ、ロニグタマブ (VB421)、K1-70、TOUR-006、ヴェリグロタグ (VRDN-001)、VRDN-002、VRDN-003、エフガルチギモド アルファ、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、アトルバスタチン、ピマトプロスト、シロリムス（ラバマイシン）、セレン、抗胸腺細胞グロブリン、ATX-GD-59、アフリベルセプト、エタネルセプト、リニステニブ	左記の介入以外
比較対照	指定なし	指定なし
アウトカム	眼球突出・複視	左記のアウトカム以外
研究デザイン	RCT	左記の研究デザイン以外
文献の種類	原著論文	左記の文献種類以外
言語	日本語又は英語	左記の言語以外

表2-1-3-2 RCTの分析対象集団 (b) の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	以下の中等症から重症の甲状腺眼症患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性又は急性の甲状腺眼症</li> <li>・活動性又は非活動性の甲状腺眼症</li> <li>・炎症性又は非炎症性の甲状腺眼症</li> <li>・圧迫性視神経症又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	テプロツムマブ、メチルプレドニゾロン、眼窩放射線療法	左記の介入以外
比較対照	指定なし	指定なし

アウトカム	眼球突出・複視	左記のアウトカム以外
研究デザイン	RCT	左記の研究デザイン以外
文献の種類	原著論文	左記の文献種類以外
言語	日本語又は英語	左記の言語以外

表2-1-3-3 RCTの分析対象集団 (c) の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中等症から重症の活動性甲状腺眼症</li> <li>・CAS (clinical activity score) <math>\geq 3</math></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	テプロツムマブ、メチルプレドニゾロン、眼窩放射線療法	左記の介入以外
比較対照	指定なし	指定なし
アウトカム	眼球突出・複視	左記のアウトカム以外
研究デザイン	RCT	左記の研究デザイン以外
文献の種類	原著論文	左記の文献種類以外
言語	日本語又は英語	左記の言語以外

表2-1-3-4 非RCTの分析対象集団 (a) の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	以下の軽症の甲状腺眼症患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性又は急性の甲状腺眼症</li> <li>・活動性又は非活動性の甲状腺眼症</li> <li>・炎症性又は非炎症性の甲状腺眼症</li> <li>・圧迫性視神経症又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	テプロツムマブ	左記の介入以外
比較対照	指定なし	指定なし
アウトカム	眼球突出・複視	左記のアウトカム以外
研究デザイン	非RCT	左記の研究デザイン以外
文献の種類	原著論文	左記の文献種類以外
言語	日本語又は英語	左記の言語以外

表2-1-3-5 非RCTの分析対象集団 (b) の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	以下の中等症から重症の甲状腺眼症患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性又は急性の甲状腺眼症</li> <li>・活動性又は非活動性の甲状腺眼症</li> <li>・炎症性又は非炎症性の甲状腺眼症</li> <li>・圧迫性視神経症又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	メチルプレドニゾロン、眼窩放射線療法	左記の介入以外
比較対照	指定なし	指定なし
アウトカム	眼球突出・複視	左記のアウトカム以外
研究デザイン	非RCT	左記の研究デザイン以外
文献の種類	原著論文	左記の文献種類以外
言語	日本語又は英語	左記の言語以外

表2-1-3-6 非RCTの分析対象集団 (c) の適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中等症から重症の活動性甲状腺眼症</li> <li>・CAS (clinical activity score) ≥3</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	メチルプレドニゾロン、眼窩放射線療法	左記の介入以外
比較対照	指定なし	指定なし
アウトカム	眼球突出・複視	左記のアウトカム以外
研究デザイン	非RCT	左記の研究デザイン以外
文献の種類	原著論文	左記の文献種類以外
言語	日本語又は英語	左記の言語以外

#### 2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- ・ MEDLINE
- ・ Embase
- ・ Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- ・ Cochrane Database of Systematic Reviews
- ・ 医中誌Web

#### 2.1.5 使用した検索式

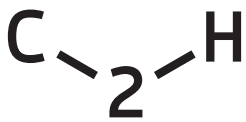
公的分析が実施したシステマティックレビューにおいて、各データベースの検索で使用した検索式を表2-1-5-1から表2-1-5-4に示す。

表2-1-5-1-1 MEDLILNE (Ovid) に対して用いたRCTの検索式

検索日: 2025年10月15日

通番	検索式	結果数
#1	exp graves ophthalmopathy/	3,674
#2	("graves ophthalmopath\$3" or "graves orbitopath\$3" or "thyroid-associated ophthalmopath\$3" or "thyroid associated ophthalmopath\$3" or "graves eye disease\$2" or "thyroid-associated eye disease\$2" or "thyroid associated eye disease\$2" or "thyroid eye disease\$2" or "dysthyroid ophthalmopath\$3") .mp.	6,625
#3	1 or 2	6,625
#4	(teprotumumab or "hzn 001" or hzn001 or "rg 1507" or rg1507 or "ro 4858696" or ro4858696 or "rv 001" or rv001 or tepezza) .kw,kf,nm,rn,tw.	382

#5	exp glucocorticoid/ or (glucocorticoid? or glucocorticoidsteroid? or glucocorticosteroid? or glyocortico- coid? or glyocorticosteroid? or corticosteroid? or corticoid?) .kw,kf,nm,rn,tw. or exp prednisone/ or (prednisone? or ancortone or apo-prednisone or biocortone or colisone or cortan or cortidelt or cortiprex or cutason or dacorten or "de cortisyl" or decortancyl or decortin\$ or decortisyl or dekortin or delitisona or "dellacort a" or "delta 1 dehydrocortisone" or "delta cortelan" or "delta cortisone" or "delta dome" or "del- ta e" or "delta prenovis" or deltacorten? or deltacortisone or deltacortone or deltasone or deltison? or "di adreson" or diadreson or drazone or encorton? or enkorton or fernisone or hostacortin or insone or "liquid pred" or lodotra or me-korti or meprison or metacortandracin or meticorten or meticortine or nisona or "nsc 10023" or nsc10023 or orasone or "orb 101" or orb101 or orisane or panafcort or paracort or pehacort or precort or precortal or "prednicen-m" or prednicorm or prednicot or prednidib or prednitone or proni- son? or pronizone or pulmison or rayos or rectodelt or servisone or steerometz or sterapred or ultracorten or utililone or winpred) .kw,kf,nm,rn,tw. or exp prednisolone/ or (prednisolone or dihydrocortisone) . kw,kf,nm,rn,tw.	398,989
#6	exp betamethasone/ or (betamethason? or adbeon or becasone or beprogel or "beta methason" or "beta methasone" or betacortril or betadexamethasone or betamethasolone or betamethazone or betason or betnasol or betnelan or betnovate or betsolan or betsoport or celestan or celestene or celeston? or ci- doten or dermabet or diprolen or flubenisolone or methasone or "nsc 39470" or nsc39470 or ophtamesone or "rg 833" or rg833 or rinderon or "sch 4831" or sch4831 or walacort) .kw,kf,nm,rn,tw.	10,309
#7	exp doxycycline/ or (adoxa or amermycin or apprilon or atrax or azudoxat or bactidox or banndoclin or basedillin or bassado or biocolyn or biodoxi or bronmycin or "calcium doxycycline" or cloran or "col 101" or col101 or cyclidox or dentistar or deoxycycline or "deoxymycin dispersal" or deoxymykoïn or deoxyoxy- tetracycline or "desoxy oxytetracycline" or desoxycycline or "dfd 09" or dfd09 or doinmycin or dosil or do- tur or doxaciclin or doxacycline or doxat or doxatet or doxi-sergo or doxibiotic or doxicycline or doxilin or doximed or doximycin or doxin? or doxocycline or doxsig or doxy or "doxy-1" or doxy-caps or doxybiocin or doxyen or doxychel or doxyin or doxycycline or doxycydine or doxylag or doxylin or doxymycin or doxy- puren or doxytec or doxytrim or dumoxin or duracycline or efracea or esdoxin or etidoxina or "fdx 104" or fdx104 or gewacyclin or "gs 3065" or ibralene or idocylin or idocyklin or interdoxin or investin or lon- gamycin or lydox or magdrin or medomycin or mespafin or mildox or miraclin or monodox or nanodox or nordox or "nsc 56228" or oracea or oraycea or paldomycin or "pernox gel" or radox or remycin or respidox or roximycin or serodoxy or servidoxine or servidoxyne or siadocin or siclidon or sigadoxin or spanor or supracyclin or supramycina or tenutan or tolexine or "tolexine ge" or torymycin or tsurupioxin or unidox or veemycin or viadoxin or "vibra s" or vibrabiotic or vibracina or vibradox or vibramicina or vibramycin? or vibraveineuse or vibravenos or "vibravenos sf" or vibravet or viradoxyl-n or wanmycin or xyrosa or zadorin or zenavod) .kw,kf,nm,rn,tw.	22,937
#8	exp methylprednisolone/ or (methylprednisolone or medrol or methylprednisone or betalone or betapar or betapred or "detla cortene beta" or "detlacortene beta" or "deltisone b" or "deltisona b" or "sch 4358" or sch4358) .kw,kf,nm,rn,tw.	32,940
#9	exp mycophenolic acid/ or (mycophenolate? or "erl 080?" or erl080? or melbex? or "mycophenolic acid?" or myfortic? or "nsc 129185" or nsc129185) .kw,kf,nm,rn,tw.	18,731
#10	exp cyclosporine/ or (cyclosporin? or "adi 628" or adi628 or cequa? or "cgc 1072" or cgc1072 or ciclomul- sion? or cicloral? or consupren? or cyclasol? or cyclokat? or "de 076" or de076 or deximune? or equoral? or gengraf? or ikervis? or iminoral? or implanta? or imusporin? or "lx 201" or lx201 or "mc2 03" or mc203 or "mtd 202" or mtd202 or neoplanta? or neoral? or neurostat? or "nm 0133" or nm0133 or nm133 or "nm 133" or "nova 22007" or nova22007 or "ol 27400" or ol27400 or "opph 088" or opph088 or opsisporin? or optimmune? or "otx 101" or otx101 or "p 3072" or p3072 or padciclo? or papilock? or pulminiq? or resta- sis? or restaysis? or sanciclo? or sandimmun? or sandimun? or "sang 35" or sang35 or sangcya? or seciera? or "sp 14019" or sp14019 or "sti 0529" or sti0529 or "t 1580" or t1580 or vekacia? or verkazia? or zinograf?) .kw,kf,nm,rn,tw.	63,506
#11	exp azathioprine/ or (azathioprin\$2 or arathioprin\$2 or aza-q or azafalk or azahexal or azamedac or aza- mun\$2 or azanin or azapin or azapress or azaprine or azarex or azasan or azathiodura or azathiopine or azathioprim or "azathioprine sodium" or azathiopurine or azathropsin or azatioprina or azatox or azatrimem or azopi or azoran or azothioprin or azothioprine or colinsan or immuran or immurel or immuthera or imunen or imuprin or imuran? or imure? or jayempi or oraprine or thioazepine or thioprine or transimune or zytrim) .kw,kf,nm,rn,tw.	26,237



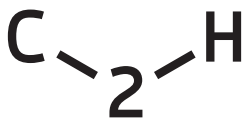
#12	orbital radiotherapy.kw,kf,nm,rn,tw. or exp decompression, surgical/ or ( (orbital or ophalm?) adj2 (operation or decompression or surgery or "surgical procedure?") ) .kw,kf,nm,rn,tw. or (decompression adj2 surgery) .kw,kf,nm,rn,tw. or (strabismus adj2 (operation or surgery) ) .kw,kf,nm,rn,tw. or exp blepharoplasty/ or ( (blepharoplasty or "palpebral reconstruction" or palpebroplasty or reconstruction) adj2 eyelid) .kw,kf,nm,rn,tw. or (eyelid adj2 correction) .kw,kf,nm,rn,tw.	50,413
#13	(tocilizumab or actemra or atlizumab or "bat 1806" or bat1806 or lusinex or "msb 11456" or msb11456 or "r 1569" or r1569 or "rg 1569" or rg1569 or "ro 4877533" or ro4877533 or roactemra) .kw,kf,nm,rn,tw.	146
#14	exp rituximab/ or (rituximab or "abp 798" or abp798 or blitziema or "ct p10" or ctp10 or "gp 2013" or gp2013 or halpryza or "hlx 01" or hlx01 or "ibi 301" or ibi301 or "idec 102" or "idec c2b8" or idec102 or idecc2b8 or mabthera or "mk 8808" or mk8808 or "pf 05280586" or "pf 5280586" or pf05280586 or pf5280586 or "r 105" or r105 or r105 or r105 or "rg 105" or rg105 or riabni or ritemvia or ritucad or ritumax or rituxan or rituxin or rituzena or rixathon or riximyo or "ro 452294" or ro452294 or "rtxm 83" or rtxm83 or ruxience or truxima or tuxella) .kw,kf,nm,rn,tw.	35,635
#15	(batoclimab or "hbm 9161" or hbm9161 or "hl 161" or hl161\$3 or "hl 61" or hl61 or "imvt 1401" or imvt1401 or "rvt 1401" or rvt1401) .kw,kf,nm,rn,tw.	34
#16	(secukinumab or "ain 457" or ain457 or "bat 2306" or bat2306 or cosentyx or "kb 03303a" or kb03303a or scapho or "ts 1808" or ts1808) .kw,kf,nm,rn,tw.	3,047
#17	(vunakizumab or "shr 1314" or shr-1314 or shr1314) .kw,kf,nm,rn,tw.	11
#18	exp infliximab/ or ("abp 710" or abp710 or avakine or avsola or "bcd 055" or bcd055 or "bow 015" or bow015 or "cmab 008" or cmab008 or "ct p13" or ctp13 or flixabi or "gb 242" or gb242 or "gp 1111" or gp1111 or inflectra or ixifi or "pf 06438179" or pf06438179 or "pf 6438179" or pf6438179 or remicade or remsima or renflexis or revellex or "sti 002" or sti002 or "ta 650" or ta650 or zessly) .kw,kf,nm,rn,tw.	13,069
#19	exp adalimumab/ or ("abp 501" or abp501 or abrilada or "abt d2e7" or abtd2e7 or adalimumab or adaly or amgevita or amjevita or amsparity or "avt 02" or avt02 or "bat 1406" or bat1406 or "bax 2923" or "bax 923" or bax2923 or bax923 or "bcd 057" or bcd057 or "bi 695501" or bi695501 or "bxt 2922" or bxt2922 or "chs 1420" or chs1420 or cinnora or "ct p17" or ctp17 or cyltezo or "da 3113" or da3113 or "dmb 3113" or dmb3113 or exemptia or "fkb 327" or fkb327 or fyzoclad or "gp 2017" or gp2017 or hadlima or halimatooz or hefiya or "hlx 03" or hlx03 or hukyndra or hulio or humira or hyrimoz or "ibi 303" or ibi303 or idacio or imraldi or "jy 026" or jy026 or kromeya or libmyris or "lu 200134" or lu200134 or "m 923" or m923 or mabura or "msb 11022" or msb11022 or "ons 3010" or ons3010 or "pbp 1502" or pbp1502 or "pf 06410293" or "pf 6410293" or pf06410293 or pf6410293 or qletli or raheara or "sb 5" or sb5 or solymbic or sulinno or trudexa or yuflyma or yusimry or "zrc 3197" or zrc3197) .kw,kf,nm,rn,tw.	13,179
#20	(enspryng or "rg 6168" or rg6168 or "ro 5333787" or ro5333787 or "sa 237" or sa237 or sapelizumab or "satralizumab mwge") .kw,kf,nm,rn,tw.	10
#21	(lonigutamab or "VB 421" or VB-421 or VB421) .kw,kf,nm,rn,tw.	1
#22	("K1 70" or K1-70 or K170) .kw,kf,nm,rn,tw.	61
#23	("TOUR 006" or TOUR-006 or TOUR006 or pacibekitug or "TOUR 006" or TOUR-006 or TOUR006 or pacibekitug) .kw,kf,nm,rn,tw.	0
#24	(veligrotug or "ave 1642" or ave1642 or "monoclonal antibody ave 1642" or "monoclonal antibody ave1642" or "zb 001" or zb001 or "VRDN 001" or VRDN-001 or VRDN001) .kw,kf,nm,rn,tw.	29
#25	("VRDN 002" or VRDN-002 or VRDN002) .kw,kf,nm,rn,tw.	1
#26	(elegrobarb or "VRDN 003" or VRDN-003 or VRDN003) .kw,kf,nm,rn,tw.	1
#27	(efgartigimod or "argx 113" or argx113 or vyvgart) .kw,kf,nm,rn,tw.	266
#28	("efgartigimod alfa fcab plus hyaluronidase qvfc" or "efgartigimod alfa fcab/hyaluronidase qvfc" or "efgartigimod alfa plus hyaluronidase qvfc" or "efgartigimod alfa/hyaluronidase" or "efgartigimod alfa/hyaluronidase qvfc" or "hyaluronidase plus efgartigimod alfa" or "hyaluronidase qvfc plus efgartigimod alfa" or "hyaluronidase qvfc/efgartigimod alfa fcab" or "hyaluronidase qvfc/efgartigimod alfa" or "hyaluronidase/efgartigimod alfa" or "vyvgart hytrulo") .kw,kf,nm,rn,tw.	1
#29	exp atorvastatin/ or (astator or ator or atorab or atoris or atorlip or atorvavidid or atorvastatin? or atostin or atovans or atovarol or cardyl or "ci 981" or ci981 or glustar or lipibec or Lipitor or liprimar or liptonorm or lowlipen or obradon or orbeos or prevencor or sortis or statorva or storvas or tahor or torvast or totalip or xarator or "ym 548" or ym548 or zarator) .kw,kf,nm,rn,tw.	12,788

#30	exp bimatoprost/ or (bimatoprost or "agn 024" or agn024 or agn192024 or amiriox or bimi or durysta or "glash vista" or glashvista or latisse or lumigan or "t 4032" or t4032 or vistitan or visuplain or vizibim) .kw,kf,nm,rn,tw.	1,058
#31	exp sirolimus/ or (sirolimus or rapamycin or "abi 009" or abi009 or "ay 22989" or ay22989 or "de 109" or de109 or "drgt18 2" or drgt182 or fyarro or hyftor or nab-rapamycin or nab-sirolimus or "npc 12" or npc12 or opsiria or pascomer or perceiva or "ptx 001" or ptx001 or rapalimus or rapammune or rapamune or rapamycin or "sila 9268a" or sila9268a or tarzifyx or "tavg 18" or tavg18 or "tmb 002" or tmb002 or "wy 090217" or wy090217) .kw,kf,nm,rn,tw.	59,815
#32	exp selenium/ or (selenium or 80Se or selenicum or radioselenium) .kw,kf,nm,rn,tw.	47,893
#33	( ( ("anti thymocyt?" or antithymocyt\$2 or antithymus or "anti thymus" or thymocyte or thymus) adj2 (antiserum or "globulin serum" or antibody or immunoglobulin) ) or (atgam or grafalon or "pf 06462700" or pf06462700 or thymoglobulin\$2) ) .kw,kf,nm,rn,tw.	1,805
#34	("ATX GD 59" or ATX-GD-59 or ATXGD59) .kw,kf,nm,rn,tw.	4
#35	(afibercept or "abp 938" or abp938 or "alt 19" or alt19 or "ave 0005" or ave0005 or "ave 005" or ave005 or "bay 86 5321" or "bay 865321" or bay865321 or "chs 2020" or chs2020 or eylea or "fyt 203" or fyt203 or "gbs 012" or gbs012 or "myl 1701p" or myl1701p or "sb 15" or sb15 or "scb 420" or scb420 or "vasculotro-pin trap" or "VEGF trap" or zaltrap) .kw,kf,nm,rn,tw.	4,400
#36	exp etanercept/ or (avent or benepali or brenzys or "chs 0214" or chs0214 or "dwp 422" or dwp422 or embrel or enbrel or enerceptan or "enia 11" or enia11 or erelzi or etacept or etanar or etanercept or etico-vo or "gp 2015" or gp2015 or "gp 2015c" or gp2015c or "hd 203" or hd203 or infinitam or "lbec 0101" or lbec0101 or lifmior or nepexto or opinercept or reumatocept or "sb 4" or sb4 or "tnr 001" or tnr001 or tunex or yisaipu or "ylb 113" or ylb113) .kw,kf,nm,rn,tw.	10,622
#37	(linstinib or linsitinib or "osi 906" or osi906 or osi906aa) .kw,kf,nm,rn,tw.	212
#38	or/4-37	713,995
#39	exp randomized controlled trial/	648,525
#40	controlled clinical trial.pt.	95,745
#41	randomized.ab.	709,923
#42	placebo.ab.	262,227
#43	drug therapy.fs.	2,854,210
#44	randomly.ab.	469,357
#45	trial.ab.	775,598
#46	groups.ab.	2,917,427
#47	or/39-46	6,412,765
#48	exp animals/ not humans.sh.	5,377,773
#49	47 not 48	5,625,386
#50	3 and 38 and 49	1,215

表2-1-5-1-2 MEDLILNE (Ovid) に対して用いた非RCTの検索式

検索日: 2025年12月8日

通番	検索式	結果数
#1	exp graves ophthalmopathy/	3,749
#2	("graves ophthalmopath\$3" or "graves orbitopath\$3" or "thyroid-associated ophthalmopath\$3" or "thyroid associated ophthalmopath\$3" or "graves eye disease\$2" or "thyroid-associated eye disease\$2" or "thyroid associated eye disease\$2" or "thyroid eye disease\$2" or "dysthyroid ophthalmopath\$3") .mp.	6,736
#3	1 or 2	6,736
#4	(teprotumumab or "hzn 001" or hzn001 or "rg 1507" or rg1507 or "ro 4858696" or ro4858696 or "rv 001" or rv001 or tepezza) .kw,kf,nm,rn,tw.	393

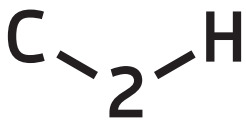


#5	exp glucocorticoid/ or (glucocorticoid? or glucocorticoidsteroid? or glucocorticosteroid? or glyocortico- coid? or glyocorticoesteroid? or corticosteroid? or corticoid?) .kw,kf,nm,rn,tw. or exp prednisone/ or (prednisone? or ancortone or apo-prednisone or biocortone or colisone or cortan or cortidelt or cortiprex or cutason or dacorten or "de cortisyl" or decortancyl or decortin\$ or decortisyl or dekortin or delitisona or "dellacort a" or "delta 1 dehydrocortisone" or "delta cortelan" or "delta cortisone" or "delta dome" or "del- ta e" or "delta prenovis" or deltacorten? or deltacortisone or deltacortone or deltasone or deltison? or "di adreson" or diadreson or drazone or encorton? or enkorton or fernisone or hostacortin or insone or "liquid pred" or lodotra or me-korti or meprison or metacortandracin or meticorten or meticortine or nisona or "nsc 10023" or nsc10023 or orasone or "orb 101" or orb101 or orisane or panafcort or paracort or pehacort or precort or precortal or "prednicen-m" or prednicorm or prednicot or prednidib or prednitone or proni- son? or pronizone or pulmison or rayos or rectodelt or servisone or steerometz or sterapred or ultracorten or urtilone or winpred) .kw,kf,nm,rn,tw. or exp prednisolone/ or (prednisolone or dihydrocortisone) . kw,kf,nm,rn,tw.	402,501
#6	exp methylprednisolone/ or (methylprednisolone or medrol or methylprednisone or betalone or betapar or betapred or "detla cortene beta" or "detlacortene beta" or "deltisone b" or "deltisona b" or "sch 4358" or sch4358) .kw,kf,nm,rn,tw.	33,258
#7	exp triamcinolone/ or (acetocot or acetospan or ad cortyl or "ak cinolone" or aristodan or azmacor or ce- leste or "cl 19823" or "cl19823" or clinacort or clinalog or delphicort or fluoxiprednisolone or fluoxypred- nisolone or "ken-jec 40" or kenacort or "kenacort retard" or korticoid or ledercort or omcilon or "omcilon a" or polcortolon or rineton or rodinolone or "rp 8357" or rp8357 or simacort or sterocort or "tac 3" or triamcinolone or triacortyl or "triam injekt" or triam-a or triam-forte or triamcet or triamcinolon or triam- cinolona or triamcort or triamcot or "triamonide 40" or triamsicort or triancinolon or tricinolon or u-tri-lone or volon or triamcinolone) .kw,kf,nm,rn,tw.	14,087
#8	orbital radiotherapy.kw,kf,nm,rn,tw. or exp decompression, surgical/ or ( (orbital or ophthalm?) adj2 (op- eration or decompression or surgery or "surgical procedure?") ) .kw,kf,nm,rn,tw. or (decompression adj2 surgery) .kw,kf,nm,rn,tw. or (strabismus adj2 (operation or surgery) ) .kw,kf,nm,rn,tw. or exp blepharo- plasty/ or ( (blepharoplasty or "palpebral reconstruction" or palpebroplasty or reconstruction) adj2 eye- lid) .kw,kf,nm,rn,tw. or (eyelid adj2 correction) .kw,kf,nm,rn,tw.	50,874
#9	or/4-8	461,534
#10	exp randomized controlled trial/	654,599
#11	controlled clinical trial.pt.	95,768
#12	randomized.ab.	722,585
#13	placebo.ab.	264,804
#14	drug therapy.fs.	2,880,547
#15	randomly.ab.	475,734
#16	trial.ab.	790,629
#17	groups.ab.	2,957,715
#18	or/10-17	6,490,073
#19	exp animals/ not humans.sh.	5,403,147
#20	18 not 19	5,696,131
#21	comparative study.pt.	1,968,457
#22	20 not 21	5,169,665
#23	observational study.pt.	188,196
#24	22 or 23	5,292,646
#25	3 and 9 and 24	1,041
#26	journal article.pt.	37,167,645
#27	(comment or congress or letter or review or systematic review) .pt. or case report/	5,629,381
#28	(25 and 26) not 27	786
#29	(english or japanese) .lg.	35,342,233
#30	28 and 29	720

表2-1-5-1-3 Embaseに対して用いたRCTの検索式

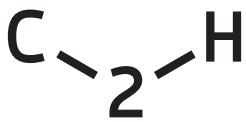
検索日: 2025年10月15日

通番	検索式	結果数
#1	'endocrine ophthalmopathy'/exp	8426
#2	('graves ophthalmopath*' OR 'graves orbitopath*' OR 'thyroid-associated ophthalmopath*' OR 'thyroid associated ophthalmopath*' OR 'graves eye disease*' OR 'thyroid-associated eye disease*' OR 'thyroid associated eye disease*' OR 'thyroid eye disease*' OR 'dysthyroid ophthalmopath*') :ab,kw,oa,ok,ti,tt	7920
#3	#1 OR #2	10218
#4	teprotumumab/exp OR (teprotumumab OR 'hzn 001' OR hzn001 OR 'rg 1507' OR rg1507 OR 'ro 4858696' OR ro4858696 OR 'rv 001' OR rv001 OR tepezza) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	728
#5	glucocorticoid/exp OR prednisone/exp OR prednisolone/exp OR (glucocorticoid* OR glucocorticoid-steroid* OR glucocorticosteroid* OR glycocorticoid* OR glycocorticosteroid* OR corticosteroid* OR corticoid* OR prednisone OR ancortone OR apo-prednisone OR biocortone OR colisone OR cortan OR cortidelt OR cortiprex OR cutason OR dacorten OR 'de cortisyl' OR decortancyl OR decortin* OR decortisyl OR dekortin OR delitisonone OR 'dellacort a' OR 'delta 1 dehydrocortisone' OR 'delta cortelan' OR 'delta cortisone' OR 'delta dome' OR 'delta e' OR 'delta prenovis' OR deltacorten* OR deltacortisone OR deltacortone OR deltasone OR deltison* OR 'di adreson' OR diadreson OR drazone OR encorton* OR enkorton OR fernisone OR hostacortin OR insone OR 'liquid pred' OR lodotra OR me-korti OR meprison OR metacortandracin OR meticorten OR meticortine OR nisona OR 'nsc 10023' OR nsc10023 OR orasone OR 'orb 101' OR orb101 OR orisane OR panafcort OR paracort OR pehacort OR precort OR precortal OR 'prednicen-m' OR prednicorm OR prednicot OR prednidib OR prednitone OR pronison* OR pronizone OR pulmison OR rayos OR rectodelt OR servisone OR steerometz OR sterapred OR ultracorten OR utilone OR winpred OR prednisolone OR dihydrocortisone) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	1193491
#6	betamethasone/exp OR (betamethason* OR adbeon OR becasone OR beprogel OR 'beta methason' OR 'beta methasone' OR betacortril OR betadexamethasone OR betamethasolone OR betamethazone OR betason OR betnasol OR betnelan OR betnovate OR betsolan OR betsoart OR celestan OR celestene OR celeston* OR cidoten OR dermabet OR diprolen OR flubenisolone OR methasone OR 'nsc 39470' OR nsc39470 OR ophtamesone OR 'rg 833' rg833 OR rinderon OR 'sch 4831' OR sch4831 OR walacort) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	23295
#7	doxycycline/exp OR (adoxa OR amermycin OR aprilone OR atrax OR azudoxat OR bactidox OR banndoclin OR basedillin OR bassado OR biocolyn OR biodoxi OR bronmycin OR 'calcium doxycycline' OR cloran OR 'col 101' OR col101 OR cyclidox OR dentistar OR deoxycycline OR 'deoxymycin dispersal' OR deoxymycoin OR deoxyxytetracycline OR 'desoxy oxytetracycline' OR desoxycycline OR 'dfd 09' OR dfd09 OR doinmycin OR dosil OR dotur OR doxacin OR doxacycline OR doxat OR doxatet OR doxi-sergo OR doxi-biotic OR doxycycline OR doxilin OR doximed OR doximycin OR doxin* OR doxocycline OR doxsig OR doxy OR 'doxy-1' OR doxy-caps OR doxybiocin OR doxyen OR doxychel OR doxycin OR doxycycline OR doxycydine OR doxytag OR doxylin OR doxymycin OR doxypuren OR doxytec OR doxytrim OR dumoxin OR duracycline OR efracea OR esdoxin OR etidoxina OR 'fdx 104' OR fdx104 OR gewacyclin OR 'gs 3065' OR ibralene OR idocyclin OR idocyclin OR interdoxin OR investin OR longamycin OR lydox OR magdrin OR medomycin OR mespafin OR mildox OR miraclin OR monodox OR nanodox OR nordox OR 'nsc 56228' OR oracea OR oraycea OR paldomycin OR 'pernox gel' OR radox OR remycin OR respidox OR roximycin OR serodoxy OR servidoxine OR servidoxyne OR siadocin OR siclidon OR sigadoxin OR spanor OR supracyclin OR supramycina OR tenutan OR tolexine OR 'tolexine ge' OR torymycin OR tsurupioxin OR unidox OR veemycin OR viadoxin OR 'vibra s' OR vibrabiotic OR vibracina OR vibradox OR vibramicina OR vibramycin* OR vibraveineuse OR vibravenos OR 'vibravenos sf' OR vibravet OR viradoxyl-n OR wanmycin OR xyrosa OR zadorin OR zenavod) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	85907
#8	methylprednisolone/exp OR (methylprednisolone OR medrol) :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR meprednisone/exp OR (methylprednisone OR betalone OR betapar OR betapred OR 'detla cortene beta' OR 'detlacortene beta' OR 'deltisone b' OR 'deltisona b' OR 'sch 4358' OR sch4358) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	149243
#9	mycophenolic acid/exp OR (mycophenolate* OR 'erl 080*' OR erl080* OR melbex* OR 'mycophenolic acid*' OR myfortic* OR 'nsc 129185' OR nsc129185) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	40421



#10	cyclosporine/exp OR (cyclosporin* OR 'adi 628' OR adi628 OR cequa* OR 'cgc 1072' OR cgc1072 OR ciclomulsion* OR cicloral* OR consupren* OR cyclasol* OR cycloklat* OR 'de 076' OR de076 OR deximune* OR equoral* OR gengraf* OR ikervis* OR iminoral* OR implanta* OR imusporin* OR 'lx 201' OR lx201 OR 'mc2 03' OR mc203 OR 'mtd 202' OR mtd202 OR neoplanta* OR neoral* OR neurostat* OR 'nm 0133' OR nm0133 OR nm133 OR 'nm 133' OR 'nova 22007' OR nova22007 OR 'ol 27400' OR ol27400 OR 'opph 088' OR opph088 OR opsisporin* OR optimmune* OR 'otx 101' OR otx101 OR 'p 3072' OR p3072 OR padciclo* OR papilock* OR pulminiq* OR restasis* OR restaysis* OR sanciclo* OR sandimmun* OR sandimmun* OR 'sang 35' OR sang35 OR sangcya* OR seciera* OR 'sp 14019' OR sp14019 OR 'sti 0529' OR sti0529 OR 't 1580' OR t1580 OR vekacia* OR verkazia* OR zinograf*) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	597417
#11	azathioprine/exp OR (azathioprin* OR arathioprin* OR aza-q OR azafalk OR azahexal OR azamedac OR azamun* OR azanin OR azapin OR azapress OR azaprine OR azarex OR azasan OR azathiodura OR azathiopine OR azathioprim OR 'azathioprine sodium' OR azathiopurine OR azathropsin OR azatioprina OR azatox OR azatrilem OR azopi OR azoran OR azothioprin OR azothioprine OR colinsan OR immuran OR immurel OR immuthera OR imunen OR imuprin OR imuran* OR imure* OR jayempi OR oraprine OR thioazeprine OR thioprine OR transimune OR zytrim) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	124978
#12	(orbital radiotherapy) :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'strabismus surgery'/exp OR 'decompression surgery'/exp OR ((orbital OR ophthalm*) NEXT (operation OR decompression OR surgery OR 'surgical procedure*')) :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR (strabismus NEAR/2 (operation OR surgery)) :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'eyelid reconstruction'/exp OR ((blepharoplasty OR 'palpebral reconstruction' OR palpebroplasty OR reconstruction) NEAR/2 eyelid) :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR (eyelid NEAR/2 correction) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	90998
#13	tocilizumab/exp OR (tocilizumab OR actemra OR atlizumab OR 'bat 1806' OR bat1806 OR lusinex OR 'msb 11456' OR msb11456 OR 'r 1569' OR r1569 OR 'rg 1569' OR rg1569 OR 'ro 4877533' OR ro4877533 OR roactemra) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	34510
#14	rituximab/exp OR (rituximab OR 'abp 798' OR abp798 OR blitzima OR 'ct p10' OR ctp10 OR 'gp 2013' OR gp2013 OR halpryza OR 'hlx 01' OR hlx01 OR 'ibi 301' OR ibi301 OR 'idec 102' OR 'idec c2b8' OR idec102 OR idecc2b8 OR mabthera OR 'mk 8808' OR mk8808 OR 'pf 05280586' OR 'pf 5280586' OR pf05280586 OR pf5280586 OR 'r 105' OR r105 OR reditux OR 'rg 105' OR rg105 OR riabni OR ritemvia OR ritucad OR ritumax OR rituxan OR rituxin OR rituzena OR rixathon OR riximyo OR 'ro 452294' OR ro452294 OR 'rtxm 83' OR rtxm83 OR ruxience OR truxima OR tuxella) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	135042
#15	batoclimab/exp OR (batoclimab OR 'hbm 9161' OR hbm9161 OR 'hl 161' OR hl161* OR 'hl 61' OR hl61 OR 'imvt 1401' OR imvt1401 OR 'rvt 1401' OR rvt1401) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	130
#16	secukinumab/exp OR (secukinumab OR 'ain 457' OR ain457 OR 'bat 2306' OR bat2306 OR cosentyx OR 'kb 03303a' OR kb03303a OR scapho OR 'ts 1808' OR ts1808) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	10651
#17	vunakizumab/exp OR (vunakizumab OR 'shr 1314' OR shr-1314 OR shr1314) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	70
#18	infliximab/exp OR ('abp 710' OR abp710 OR avakine OR avsola OR 'bcd 055' OR bcd055 OR 'bow 015' OR bow015 OR 'cmab 008' OR cmab008 OR 'ct p13' OR ctp13 OR flixabi OR 'gb 242' OR gb242 OR 'gp 1111' OR gp1111 OR inflectra OR ixifi OR 'pf 06438179' OR pf06438179 OR 'pf 6438179' OR pf6438179 OR remicade OR remsima OR renflexis OR revellex OR 'sti 002' OR sti002 OR 'ta 650' OR ta650 OR zessly) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	71779
#19	adalimumab/exp OR ('abp 501' OR abp501 OR abrilada OR 'abt d2e7' OR abtd2e7 OR adalimumab OR adaly OR amgevita OR amjevita OR amsparity OR 'avt 02' OR avt02 OR 'bat 1406' OR bat1406 OR 'bax 2923' OR 'bax 923' OR bax2923 OR bax923 OR 'bcd 057' OR bcd057 OR 'bi 695501' OR bi695501 OR 'bxt 2922' OR bxt2922 OR 'chs 1420' OR chs1420 OR cinnora OR 'ct p17' OR ctp17 OR clytezo OR 'da 3113' OR da3113 OR 'dmb 3113' OR dmb3113 OR exemptia OR 'fkb 327' OR fkb327 OR fyzoclad OR 'gp 2017' OR gp2017 OR hadlima OR halimatoz OR hefiya OR 'hlx 03' OR hlx03 OR hukyndra OR hulio OR humira OR hyrimoz OR 'ibi 303' OR ibi303 OR idacio OR imraldi OR 'jy 026' OR jy026 OR kromeya OR libmyris OR 'lu 200134' OR lu200134 OR 'm 923' OR m923 OR mabura OR 'msb 11022' OR msb11022 OR 'ons 3010' OR ons3010 OR 'pbp 1502' OR pbp1502 OR 'pf 06410293' OR 'pf 6410293' OR pf06410293 OR pf6410293 OR qletli OR raheara OR 'sb 5' OR sb5 OR solymbic OR sulinno OR trudexa OR yuflyma OR yusimry OR 'zrc 3197' OR zrc3197) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	56009
#20	satralizumab/exp OR (enspryng OR 'rg 6168' OR rg6168 OR 'ro 5333787' OR ro5333787 OR 'sa 237' OR sa237 OR sapelizumab OR 'satralizumab mwge') :ab,kw,oa,ok,ti,tt	551
#21	lonigutamab/exp OR (lonigutamab OR 'VB 421' OR VB-421 OR VB421) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	7
#22	('K1 70' OR K1-70 OR K170) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	97
#23	('TOUR 006' OR TOUR-006 OR TOUR006 OR pacibekitug) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	4

#24	veligrotug/exp OR (veligrotug OR 'ave 1642' OR ave1642 OR 'monoclonal antibody ave 1642' OR 'monoclonal antibody ave1642' OR 'zb 001' OR zb001 OR 'VRDN 001' OR VRDN-001 OR VRDN001) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	225
#25	('VRDN 002' OR VRDN-002 OR VRDN002) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	5
#26	(elegrobart OR 'VRDN 003' OR VRDN-003 OR VRDN003) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	8
#27	'efgartigimod alfa'/exp OR (efgartigimod OR 'argx 113' OR argx113 OR vyvgart) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	747
#28	efgartigimod alfa plus hyaluronidase/exp OR 'efgartigimod alfa fcab plus hyaluronidase qvfc':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'efgartigimod alfa fcab/hyaluronidase qvfc':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'efgartigimod alfa plus hyaluronidase qvfc':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'efgartigimod alfa/hyaluronidase':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'efgartigimod alfa/hyaluronidase qvfc':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'hyaluronidase plus efgartigimod alfa':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'hyaluronidase qvfc plus efgartigimod alfa':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'hyaluronidase qvfc plus efgartigimod alfa fcab':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'hyaluronidase qvfc/efgartigimod alfa':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'hyaluronidase qvfc/efgartigimod alfa fcab':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'hyaluronidase/efgartigimod alfa':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'vyvgart hytrulo':ab,kw,oa,ok,ti,tt	5
#29	atorvastatin/exp OR (astator OR ator OR atorab OR atoris OR atorlip OR atorvavid OR atorvastatin* OR atostin OR atovans OR atovarol OR cardyl OR 'ci 981' OR ci981 OR glustar OR lipibec OR Lipitor OR liprimar OR liptonorm OR lowlipen OR obradon OR orbeos OR prevencor OR sortis OR statorva OR storvas OR tahor OR torvast OR totalip OR xarator OR 'ym 548' OR ym548 OR zarator) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	54276
#30	bimatoprost/exp OR (bimatoprost OR 'agn 024' OR agn024 OR agn192024 OR amiriox OR bimi OR durysta OR 'glash vista' OR glashvista OR latisse OR lumigan OR 't 4032' OR t4032 OR visitan OR visuplain OR vizibim) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	2771
#31	sirolimus/exp OR (sirolimus OR rapamycin OR 'abi 009' OR abi009 OR 'ay 22989' OR ay22989 OR 'de 109' OR de109 OR 'drgt18 2' OR drgt182 OR fyarro OR hyftor OR nab-rapamycin OR nab-sirolimus OR 'npc 12' OR npc12 OR opsiria OR pascomer OR perceiva OR 'ptx 001' OR ptx001 OR rapalimus OR rapammune OR rapamune OR rapamycin OR 'sila 9268a' OR sila9268a OR tarzifyx OR 'tavn 18' OR tavn18 OR 'tmb 002' OR tmb002 OR 'wy 090217' OR wy090217) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	102439
#32	selenium/exp OR (selenium OR 80Se OR selenicum OR radioselenium) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	67675
#33	thymocyte antibody/exp OR ( ('anti thymocyt* ' OR antithymocyt* OR antithymus OR 'anti thymus' OR thymocyte OR thymus) NEAR/2 (antiserum OR 'globulin serum' OR antibody OR immunoglobulin) ) :ab,kw,oa,ok,ti,tt (atgam OR grafalon OR 'pf 06462700' OR pf06462700 OR thymoglobulin* ) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	43586
#34	('ATX GD 59' OR ATX-GD-59 OR ATXGD59) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	7
#35	aflibercept/exp OR (aflibercept OR 'abp 938' OR abp938 OR 'alt I9' OR altI9 OR 'ave 0005' OR ave0005 OR 'ave 005' OR ave005 OR 'bay 86 5321' OR 'bay 865321' OR bay865321 OR 'chs 2020' OR chs2020 OR eylea OR 'fyb 203' OR fyb203 OR 'gbs 012' OR gbs012 OR 'myl 1701p' OR myl1701p OR 'sb 15' OR sb15 OR 'scb 420' OR scb420 OR 'vasculotropin trap' OR 'VEGF trap' OR zaltrap) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	12319
#36	etanercept/exp OR (avent OR benepali OR brenzys OR 'chs 0214' OR chs0214 OR 'dwp 422' OR dwp422 OR embrel OR enbrel OR enerceptan OR 'enia 11' OR enia11 OR erelzi OR etacept OR etanar OR etanercept OR eticovo OR 'gp 2015' OR gp2015 OR 'gp 2015c' OR gp2015c OR 'hd 203' OR hd203 OR infinitam OR 'lbec 0101' OR lbec0101 OR lifmior OR nepexto OR opinercept OR reumatoccept OR 'sb 4' OR sb4 OR 'tnr 001' OR tnr001 OR tunex OR yisaipu OR 'ylb 113' OR ylb113) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	43240
#37	linsitinib/exp OR (linstinib OR linsitinib OR 'osi 906' OR osi906 OR osi906aa) :ab,kw,oa,ok,ti,tt	957
#38	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	2249611
#39	'randomized controlled trial'/exp	1118207
#40	'controlled clinical trial'/de	460660
#41	random*:ti,ab,tt	2515637
#42	'randomization'/de	101585
#43	'intermethod comparison'/de	316993
#44	placebo:ti,ab,tt	468483
#45	(compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt)	716448



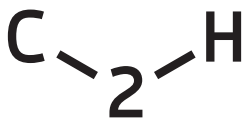
#46	( (evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab) )	3363014
#47	(open NEXT/1 label) :ti,ab,tt	189983
#48	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly) ) :ti,ab,tt	372577
#49	'double blind procedure'/de	311957
#50	(parallel NEXT/1 group*) :ti,ab,tt	53569
#51	(crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt)	157796
#52	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants) ) :ti,ab,tt	567876
#53	(assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt)	613802
#54	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial) ) :ti,ab,tt	653667
#55	(volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt)	325474
#56	'human experiment'/de	732122
#57	trial:ti,tt	574116
#58	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	7619244
#59	(( (random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database or databases) ) :ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) )	3829
#60	('cross-sectional study'/de NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt) )	471304
#61	('case control*':ti,ab,tt AND random* :ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt) )	24610
#62	('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt) )	344846
#63	(nonrandom* :ti,ab,tt NOT random* :ti,ab,tt)	21424
#64	'random field*':ti,ab,tt	3236
#65	('random cluster' NEAR/4 sampl*) :ti,ab,tt	1819
#66	(review:ab AND review:it) NOT trial:ti,tt	1335918
#67	('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it) )	60271
#68	'update review':ab	156
#69	(databases NEAR/5 searched) :ab	85298
#70	(( (rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset* :ti,tt) AND 'animal experiment'/de)	1321481
#71	('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de) )	2792344
#72	#59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71	4965133
#73	#58 NOT #72	6733995
#74	#3 AND #38 AND #73	925

表2-1-5-1-4 Embaseに対して用いた非RCTの検索式

検索日: 2025年12月8日

通番	検索式	結果数
#1	'endocrine ophthalmopathy'/exp	8,568

#2	'graves ophthalmopath*':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'graves orbitopath*':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'thyroid-associated ophthalmopath*':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'thyroid associated ophthalmopath*':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'graves eye disease*':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'thyroid-associated eye disease*':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'thyroid associated eye disease*':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'thyroid eye disease*':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'dysthyroid ophthalmopath*':ab,kw,oa,ok,ti,tt	8,050
#3	#1 OR #2	10,368
#4	'teprotumumab'/exp OR teprotumumab:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'hzn 001':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR hzn001:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'rg 1507':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR rg1507:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'ro 4858696':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR ro4858696:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'rv 001':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR rv001:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR tepezza:ab,kw,oa,ok,ti,tt	761
#5	'glucocorticoid'/exp OR 'prednisone'/exp OR 'prednisolone'/exp OR glucocorticoid* :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR glucocorticoidsteroid* :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR glucocorticosteroid* :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR glyocorticoid* :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR glyocorticosteroid* :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR corticosteroid* :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR corticoid* :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR prednisone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR ancortone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'apo prednisone':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR biocortone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR colisone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR cortan:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR cortidelt:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR cortiprex:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR cutason:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR dacorten:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'de cortisyl':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR decortancyl:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR decortin* :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR decortisyl:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR dekortin:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR delitison:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'dellacort a':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'delta 1 dehydrocortisone':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'delta cortelan':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'delta cortisone':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'delta dome':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'delta e':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'delta prenovis':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR deltacorten* :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR deltacortisone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR deltacortone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR deltasone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR deltison* :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'di adreson':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR diadreson:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR drazone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR encorton* :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR enkorton:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR fernisone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR hostacortin:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR insone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'liquid pred':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR lodotra:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'me korti':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR meprison:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR metacortandracin:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR meticorten:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR meticortine:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR nisona:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'nsc 10023':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR nsc10023:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR orasone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'orb 101':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR orb101:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR orisane:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR panafcort:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR paracort:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR pehacort:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR precort:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR precortal:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'prednicen-m':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR prednicorm:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR prednicot:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR prednidib:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR prednitone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR pronison* :ab,kw,oa,ok,ti,tt OR pronizone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR pulmison:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR rayos:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR rectodelt:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR servison:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR steerometz:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR sterapred:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR ultracorten:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR urtilone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR winpred:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR prednisolone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR dihydrocortisone:ab,kw,oa,ok,ti,tt	1,204,320
#6	'methylprednisolone'/exp OR methylprednisolone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR medrol:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'meprednisone'/exp OR methylprednisone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR betalone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR betapar:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR betapred:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'detla cortene beta':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'detlacortene beta':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'deltisone b':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'deltisona b':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'sch 4358':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR sch4358:ab,kw,oa,ok,ti,tt	150,773
#7	'triamcinolone'/exp OR acetocot:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR acetospan:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR adcortyl:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'ak cinolone':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR aristodan:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR azmacor:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR celeste:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'cl 19823':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'cl19823':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR clinacort:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR clinalog:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR delphicort:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR fluoxiprednisolone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR fluoxyprednisolone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'ken-jec 40':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR kenacort:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'kenacort retard':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR korticoid:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR ledercort:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR omcilon:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'omcilon a':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR polcortolon:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR rineton:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR rodinolone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'rp 8357':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR rp8357:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR simacort:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR sterocort:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'tac 3':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR triamcinolone:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR triacortyl:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'triam injekt':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'triam a':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'triam forte':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR triamcet:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR triamcinolon:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR triamcinolona:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR triamcort:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR triamcot:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'triamonide 40':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR triamsicort:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR triancinolon:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR tricinolon:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'u tri lone':ab,kw,oa,ok,ti,tt OR volon:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR triamcinolone:ab,kw,oa,ok,ti,tt	29,846



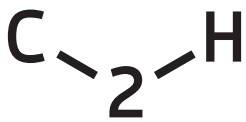
#8	orbital:ab,kw,oa,ok,ti,tt AND radiotherapy:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'strabismus surgery'/exp OR 'decompression surgery'/exp OR ( (orbital:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR ophthalm*:ab,kw,oa,ok,ti,tt) AND next:ab,kw,oa,ok,ti,tt AND (operation:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR decompression:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR surgery:ab,kw,oa,ok,ti,tt OR 'surgical procedure* ':ab,kw,oa,ok,ti,tt) ) OR ( (strabismus NEAR/2 (operation OR surgery) ):ab,kw,oa,ok,ti,tt) OR 'eyelid reconstruction'/exp OR ( (blepharoplasty OR 'palpebral reconstruction' OR palpebroplasty OR reconstruction) NEAR/2 eyelid) :ab,kw,oa,ok,ti,tt) OR (eyelid NEAR/2 correction) :ab,kw,oa,ok,ti,tt)	91,801
#9	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	1,292,978
#10	'randomized controlled trial'/exp	1,130,711
#11	'controlled clinical trial'/de	460,985
#12	random*:ti,ab,tt	2,545,426
#13	'randomization'/de	101,764
#14	'intermethod comparison'/de	317,940
#15	placebo:ti,ab,tt	472,043
#16	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	721,526
#17	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	3,414,151
#18	(open NEXT/1 label) :ti,ab,tt	192,192
#19	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly) ):ti,ab,tt	375,119
#20	'double blind procedure'/de	314,461
#21	(parallel NEXT/1 group*) :ti,ab,tt	54,001
#22	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	158,921
#23	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants) ):ti,ab,tt	574,436
#24	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	620,770
#25	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial) ):ti,ab,tt	660,724
#26	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	327,240
#27	'human experiment'/de	737,682
#28	trial:ti,tt	581,706
#29	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	7,707,103
#30	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	352,956
#31	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,354,203
#32	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	61,190
#33	'update review':ab	156
#34	(databases NEAR/5 searched) :ab	86,734
#35	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,329,372
#36	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,811,418
#37	#30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36	4,499,017
#38	#29 NOT #37	6,961,439
#39	#3 AND #9 AND #38	824
#40	article:it OR 'article in press':it	32,352,532
#41	#39 AND #40	526
#42	'conference abstract':it OR 'conference paper':it OR 'conference review':it OR letter:it	7,929,935

#43	#41 NOT #42	526
#44	english:la OR japanese:la	42,790,467
#45	#43 AND #44	470

表2-1-5-1-5 CENTRAL,CDSRに対して用いたRCTの検索式

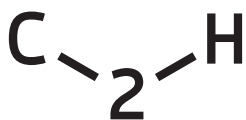
検索日: 2025年10月15日

通番	検索式	結果数
#1	[mh "graves ophthalmopathy"]	211
#2	( (graves ophthalmopath* ) OR (graves orbitopath* ) OR (thyroidassociated ophthalmopath* ) OR (thyroid associated ophthalmopath* ) OR (graves eye disease* ) OR (thyroidassociated eye disease* ) OR (thyroid associated eye disease* ) OR (thyroid eye disease* ) OR (dysthyroid ophthalmopath* ) OR (graves ophthalmopath* ) OR (graves orbitopath* ) OR (thyroidassociated ophthalmopath* ) OR (thyroid associated ophthalmopath* ) OR (graves eye disease* ) OR (thyroidassociated eye disease* ) OR (thyroid associated eye disease* ) OR (thyroid eye disease* ) OR (dysthyroid ophthalmopath* ) ) :ab,kw,ti	661
#3	#1 OR #2	661
#4	(teprotumumab OR "hzn 001" OR hzn001 OR "rg 1507" OR rg1507 OR "ro 4858696" OR ro4858696 OR "rv 001" OR rv001 OR tepezza) :ab,kw,ti	72
#5	[mh glucocorticoids] OR (glucocorticoid* OR glucocorticoidsteroid* OR glucocorticosteroid* OR glyco-corticoid* OR glyco-corticosteroid* OR corticosteroid* OR corticoid*) OR [mh prednisone] OR (predni-sone* OR prednisone OR ancortone OR apo-prednisone OR biocortone OR colisone OR cortan OR cortidelt OR cortiprex OR cutason OR dacorten OR "de cortisyl" OR decortancyl OR decortin* OR decortisyl OR dekortin OR delitisonone OR "dellacort a" OR "delta 1 dehydrocortisone" OR "delta cortelan" OR "delta cortisone" OR "delta dome" OR "delta e" OR "delta prenovis" OR deltacorten* OR deltacortisone OR del-tacortone OR deltasone OR deltison* OR "di adreson" OR diadreson OR drazone OR encorton* OR enkor-ton OR fernisone OR hostacortin OR insone OR "liquid pred" OR lodotra OR me-korti OR meprison OR metacortandracin OR meticorten OR meticortine OR nisona OR "nsc 10023" OR nsc10023 OR orasone OR "orb 101" OR orb101 OR orisane OR panafcort OR paracort OR pehacort OR precort OR precortal OR "prednicen-m" OR prednicorm OR prednicot OR prednidib OR prednitone OR pronison* OR pronizone OR pulmison OR rayos OR rectodelt OR servisone OR steerometz OR sterapred OR ultracorten OR utililone OR winpred) OR [mh ^prednisolone] OR (prednisolone OR dihydrocortisone) :ab,kw,ti	52,583
#6	[mh ^betamethasone] OR (betamethason* OR adbeon OR becasone OR beprogel OR "beta methason" OR "beta methasone" OR betacortril OR betadexamethasone OR betamethasolone OR betamethazone OR betason OR betnasol OR betnelan OR betnovate OR betsolan OR betsoport OR celestan OR celestene OR celeston* OR cidoten OR dermabet OR diprolen OR flubenisolone OR methasone OR "nsc 39470" OR nsc39470 OR optamesone OR "rg 833" OR rg833 OR rinderon OR "sch 4831" OR sch4831 OR walacort) :ab,kw,ti	3,044
#7	[mh glucocorticoids] OR (glucocorticoid* OR glucocorticoidsteroid* OR glucocorticosteroid* OR glyco-corticoid* OR glyco-corticosteroid* OR corticosteroid* OR corticoid*) OR [mh prednisone] OR (predni-sone* OR prednisone OR ancortone OR apo-prednisone OR biocortone OR colisone OR cortan OR cortidelt OR cortiprex OR cutason OR dacorten OR "de cortisyl" OR decortancyl OR decortin* OR decortisyl OR dekortin OR delitisonone OR "dellacort a" OR "delta 1 dehydrocortisone" OR "delta cortelan" OR "delta cortisone" OR "delta dome" OR "delta e" OR "delta prenovis" OR deltacorten* OR deltacortisone OR del-tacortone OR deltasone OR deltison* OR "di adreson" OR diadreson OR drazone OR encorton* OR enkor-ton OR fernisone OR hostacortin OR insone OR "liquid pred" OR lodotra OR me-korti OR meprison OR metacortandracin OR meticorten OR meticortine OR nisona OR "nsc 10023" OR nsc10023 OR orasone OR "orb 101" OR orb101 OR orisane OR panafcort OR paracort OR pehacort OR precort OR precortal OR "prednicen-m" OR prednicorm OR prednicot OR prednidib OR prednitone OR pronison* OR pronizone OR pulmison OR rayos OR rectodelt OR servisone OR steerometz OR sterapred OR ultracorten OR utililone OR winpred) OR [mh ^prednisolone] OR (prednisolone OR dihydrocortisone) :ab,kw,ti	52,583
#8	[mh methylprednisolone] OR (methylprednisolone OR medrol OR methylprednisone OR betalone OR betapar OR betapred OR "detla cortene beta" OR "deltacortene beta" OR "deltisone b" OR "deltisona b" OR "sch 4358" OR sch4358) :ab,kw,ti	6,431



#9	[mh "mycophenolic acid"] OR (mycophenolate* OR "erl 080" OR "erl 080a" OR erl080 OR erl080a OR melbex* OR (mycophenolic acid*) OR myfortic* OR "nsc 129185" OR nsc129185) :ab,kw,ti	5,089
#10	[mh cyclosporine] OR (cyclosporin* OR "adi 628" OR adi628 OR cequa* OR "cgc 1072" OR cgc1072 OR ciclomulsion* OR cicloral* OR consupren* OR cyclasol* OR cycloklat* OR "de 076" OR de076 OR deximune* OR equoral* OR gengraf* OR ikervis* OR iminoral* OR implanta* OR imusporin* OR "lx 201" OR lx201 OR "mc2 03" OR mc203 OR "mtd 202" OR mtd202 OR neoplanta* OR neoral* OR neurostat* OR "nm 0133" OR nm0133 OR nm133 OR "nm 133" OR "nova 22007" OR nova22007 OR "ol 27400" OR ol27400 OR "opph 088" OR opph088 OR opsisporin* OR optimmune* OR "otx 101" OR otx101 OR "p 3072" OR p3072 OR padciclo* OR papilock* OR pulminiq* OR restasis* OR restaysis* OR sanciclo* OR sandimmun* OR sandimun* OR "sang 35" OR sang35 OR sangcya* OR seciera* OR "sp 14019" OR sp14019 OR "sti 0529" OR sti0529 OR "t 1580" OR t1580 OR vekacia* OR verkazia* OR zinograf* ) :ab,kw,ti	38,148
#11	[mh azathioprine] OR (arathioprin* OR azathioprin* OR aza-q OR azafalk OR azahexal OR azamedac OR azamun* OR azanin OR azapin OR azapress OR azaprine OR azarex OR azasan OR azathiodura OR azathiopine OR azathioprim OR "azathioprine sodium" OR azathiopurine OR azathropsin OR azatioprina OR azatox OR azatrimem OR azopi OR azoran OR azothioprin OR azothioprine OR colinsan OR immuran OR immurel OR immuthera OR imunen OR imuprin OR imuran OR imurane OR imurek OR imurel OR imuren OR jayempi OR oraprine OR thioazeprine OR thioprine OR transimune OR zytrim) :ab,kw,ti	3,703
#12	orbital radiotherapy:ab,kw,ti OR [mh "decompression, surgical"] OR ( (orbital OR ophthalm*) NEAR (operation OR decompression OR surgery OR surgical procedure*) ) :ab,kw,ti OR (decompression NEAR/2 surgery) :ab,kw,ti OR (strabismus NEAR/2 (operation OR surgery) ) :ab,kw,ti OR [mh blepharoplasty] OR ( (blepharoplasty OR "palpebral reconstruction" OR palpebroplasty OR reconstruction) NEAR/2 eyelid) :ab,kw,ti OR (eyelid NEAR/2 correction) :ab,kw,ti	3,523
#13	(tocilizumab OR actemra OR atlizumab OR "bat 1806" OR bat1806 OR lusinex OR "msb 11456" OR msb11456 OR "r 1569" OR r1569 OR "rg 1569" OR rg1569 OR "ro 4877533" OR ro4877533 OR roactemra) :ab,kw,ti	239
#14	[mh rituximab] OR (rituximab OR "abp 798" OR abp798 OR blitzima OR "ct p10" OR ctp10 OR "gp 2013" OR gp2013 OR halpryza OR "hlx 01" OR hlx01 OR "ibi 301" OR ibi301 OR "idec 102" OR "idec c2b8" OR idec102 OR idecc2b8 OR mabthera OR "mk 8808" OR mk8808 OR "pf 05280586" OR "pf 5280586" OR pf05280586 OR pf5280586 OR "r 105" OR r105 OR reditux OR "rg 105" OR rg105 OR riabni OR ritemvia OR ritucad OR ritumax OR rituxan OR rituxin OR rituzena OR rituzenon OR rixathon OR riximyo OR "ro 452294" OR ro452294 OR "rtxm 83" OR rtxm83 OR ruxience OR truxima OR tuxella) :ab,kw,ti	6,655
#15	(batoclimab OR "hbm 9161" OR hbm9161 OR "hl 161" OR hl161 OR "hl 161 kkn" OR "hl 161bkn" OR "hl161 bkn" OR hl161bkn OR "hl 61" OR hl61 OR "imvt 1401" OR imvt1401 OR "rvt 1401" OR rvt1401) :ab,kw,ti	41
#16	(secukinumab OR "ain 457" OR ain457 OR "bat 2306" OR bat2306 OR cosentyx OR "kb 03303a" OR kb03303a OR scapho OR "ts 1808" OR ts1808) :ab,kw,ti	1,251
#17	(vunakizumab OR "shr 1314" OR shr-1314 OR shr1314) :ab,kw,ti	31
#18	[mh infliximab] OR ("abp 710" OR abp710 OR avakine OR avsola OR "bcd 055" OR bcd055 OR "bow 015" OR bow015 OR "cmab 008" OR cmab008 OR "ct p13" OR ctp13 OR flixabi OR "gb 242" OR gb242 OR "gp 1111" OR gp1111 OR inflectra OR ixifi OR "pf 06438179" OR "pf 6438179" OR pf06438179 OR pf6438179 OR remicade OR remsima OR renflexis OR revellax OR "sti 002" OR sti002 OR "ta 650" OR ta650 OR zessly) :ab,kw,ti	1,407
#19	[mh adalimumab] OR ("abp 501" OR abp501 OR abrilada OR "abt d2e7" OR abtd2e7 OR adalimumab OR adaly OR amgevita OR amjevita OR amsparity OR "avt 02" OR avt02 OR "bat 1406" OR bat1406 OR "bax 2923" OR "bax 923" OR bax2923 OR bax923 OR "bcd 057" OR bcd057 OR "bi 695501" OR bi695501 OR "bxt 2922" OR bxt2922 OR "chs 1420" OR chs1420 OR cinnora OR "ct p17" OR ctp17 OR clytezo OR "da 3113" OR da3113 OR "dmb 3113" OR dmb3113 OR exemptia OR "fkb 327" OR fkb327 OR fyzoclad OR "gp 2017" OR gp2017 OR hadlima OR halimatoz OR hefiya OR "hlx 03" OR hlx03 OR hukyndra OR hulio OR humira OR hyrimoz OR "ibi 303" OR ibi303 OR idacio OR imraldi OR "jy 026" OR jy026 OR kromeya OR libmyris OR "lu 200134" OR lu200134 OR "m 923" OR m923 OR mabura OR "msb 11022" OR msb11022 OR "ons 3010" OR ons3010 OR "pbp 1502" OR pbp1502 OR "pf 06410293" OR "pf 6410293" OR pf06410293 OR pf6410293 OR qletli OR raheara OR "sb 5" OR sb5 OR solymbic OR sulinno OR trudexa OR yuflyma OR yusimry OR "zrc 3197" OR zrc3197) :ab,kw,ti	4296
#20	(enspryng OR "rg 6168" OR rg6168 OR "ro 5333787" OR ro5333787 OR "sa 237" OR sa237 OR sapelizumab OR "satralizumab mwge") :ab,kw,ti	26

#21	(lonigutamab OR "VB 421" OR VB-421 OR VB421) :ab,kw,ti	3
#22	("K1 70" OR "K1-70" OR K170) :ab,kw,ti	2
#23	("TOUR 006" OR TOUR-006 OR TOUR006 OR pacibekitug) :ab,kw,ti	2
#24	(veligrotug OR "ave 1642" OR ave1642 OR "monoclonal antibody ave 1642" OR "monoclonal antibody ave1642" OR "zb 001" OR zb001 OR "VRDN 001" OR VRDN-001 OR VRDN001) :ab,kw,ti	25
#25	("VRDN 002" OR VRDN-002 OR VRDN002) :ab,kw,ti	1
#26	(elegrobarb OR "VRDN 003" OR VRDN-003 OR VRDN003) :ab,kw,ti	9
#27	(efgartigimod OR "argx 113" OR argx113 OR vyvgart) :ab,kw,ti	210
#28	("efgartigimod alfa fcab plus hyaluronidase qvfc" OR "efgartigimod alfa fcab/hyaluronidase qvfc" OR "efgartigimod alfa plus hyaluronidase qvfc" OR "efgartigimod alfa/hyaluronidase" OR "efgartigimod alfa/hyaluronidase qvfc" "hyaluronidase plus efgartigimod alfa" OR "hyaluronidase qvfc plus efgartigimod alfa" OR "hyaluronidase qvfc plus efgartigimod alfa fcab" OR "hyaluronidase qvfc/efgartigimod alfa" OR "hyaluronidase qvfc/efgartigimod alfa fcab" OR "hyaluronidase/efgartigimod alfa" OR "vyvgart hytrulo") :ab,kw,ti	1
#29	[mh atorvastatin] OR (astator OR ator OR atorab OR atoris OR atorlip OR atoravidiv OR atorvastatin* OR atostin OR atovans OR atovaroI OR cardyl OR "ci 981" OR ci981 OR glustar OR lipibec OR lipitor OR li-primar OR liptonorm OR lowlipen OR obradon OR orbeos OR prevencor OR sortis OR statorva OR storvas OR tahor OR torvast OR totalip OR xarator OR "ym 548" OR ym548 OR zarator) :ab,kw,ti	6,351
#30	[mh bimatoprost] OR (bimatoprost OR "agn 024" OR agn024 OR agn192024 OR amiriox OR bimi OR durysta OR "glash vista" OR glashvista OR latisse OR lumigan OR "t 4032" OR t4032 OR vistitan OR visuplain OR vizibim) :ab,kw,ti	546
#31	[mh ^sirolimus] OR (sirolimus OR rapamycin OR "abi 009" OR abi009 OR "ay 22989" OR ay22989 OR "de 109" OR de109 OR "drgt18 2" OR drgt182 OR fyarro OR hyftor OR nab-rapamycin OR nab-sirolimus OR "npc 12" OR npc12 OR opsiria OR pascomer OR perceiva OR "ptx 001" OR ptx001 OR rapalimus OR rapammune OR rapamune OR rapamycin OR "sila 9268a" OR sila9268a OR tarzifyx OR "tavn 18" OR tavn18 OR "tmb 002" OR tmb002 OR "wy 090217" OR wy090217) :ab,kw,ti	5,197
#32	[mh selenium] OR (selenium OR 80Se OR selenicum OR radioselenium) :ab,kw,ti	2,509
#33	( (anti thymocyt* OR antithymocyt* OR antithymus OR "anti thymus" OR thymocyte OR thymus) NEAR/2 (antiserum OR "globulin serum" OR antibody OR immunoglobulin) ) :ab,kw,ti OR (atgamm OR grafalon OR "pf 06462700" OR pf06462700 OR thymoglobulin*) :ab,kw,ti	5,259
#34	("ATX GD 59" OR ATX-GD-59 OR ATXGD59) :ab,kw,ti	0
#35	(afibercept OR "abp 938" OR abp938 OR "alt I9" OR altI9 OR "ave 0005" OR ave0005 OR "ave 005" OR ave005 OR "bay 86 5321" OR "bay 865321" OR bay865321 OR "chs 2020" OR chs2020 OR eylea OR "fyb 203" OR fyb203 OR "gbs 012" OR gbs012 OR "myl 1701p" OR myl1701p OR "sb 15" OR sb15 OR "scb 420" OR scb420 OR "vasculotropin trap" OR "VEGF trap" OR zaltrap) :ab,kw,ti	1,404
#36	[mh etanercept] OR (avent OR benepali OR brezys OR "chs 0214" OR chs0214 OR "dwp 422" OR dwp422 OR embrel OR enbrel OR enerceptan OR "enia 11" OR enia11 OR erelzi OR etacept OR etanar OR etanercept OR eticovo OR "gp 2015" OR gp2015 OR "gp 2015c" OR gp2015c OR "hd 203" OR hd203 OR infinitam OR "lbec 0101" OR lbec0101 OR lifmior OR nepexto OR opinercept OR reumatocept OR "sb 4" OR sb4 OR "tnr 001" OR tnr001 OR tunex OR yisaipu OR "ylb 113" OR ylb113) :ab,kw,ti	2,519
#37	(linstinib OR linsitinib OR "osi 906" OR osi906 OR osi906aa) :ab,kw,ti	25
#38	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37	127,777
#39	[mh "randomized controlled trials as topic"]	61,981
#40	controlled clinical trial:pt	392,144
#41	randomized:ab	918,114
#42	placebo:ab	373,228
#43	[mh /DT]	286,238
#44	randomly:ab	350,108
#45	trial:ab	671,971



#46	groups:ab	662,687
#47	#39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46	1,702,513
#48	#3 AND #38 AND #47	395

表2-1-5-1-6 医中誌Webに対して用いたRCTの検索式

検索日: 2025年10月15日

通番	検索式	結果数
#1	"graves 病眼症"/TH or "眼球突出"/TH or "甲状腺眼症"/TA or "バセドウ病眼症"/TA or "悪性眼球突出症"/TA or "graves'ophthalmopathy"/TA or "graves' orbitopathy"/TA or "thyroid-associated ophthalmopathy"/TA or "thyroid eye disease"/TA or "dysthyroid ophthalmopathy"/TA or "dysthyroid orbitopathy"/TA	17,382
#2	"Teprotumumab"/TH or "teprotumumab"/TA or "テプトムマブ"/TA or "hzn 001"/TA or "hzn-001"/TA or "hzn001"/TA or "r 1507"/TA or "r-1507"/TA or "r1507"/TA or "rg 1507"/TA or "rg-1507"/TA or "rg1507"/TA or "ro 4858696"/TA or "ro-4858696"/TA or "ro4858696"/TA or "ro4858696000"/TA or "ro4858696-000"/TA or "ro-4858696000"/TA or "ro-4858696-000"/TA or "rv 001"/TA or "rv-001"/TA or "rv001"/TA or "tepezza"/TA	29
#3	"Glucocorticoids"/TH or "Steroids"/TH or "副腎皮質ホルモン"/TH or "glucocorticoid"/TA or "コルチコイド"/TA or "ステロイド"/TA or "副腎皮質ホルモン"/TA	368,286
#4	"betamethasone"/TA or "ベタメタゾン"/TA	2,139
#5	"doxycycline"/TA or "ドキシサイクリン"/TA	978
#6	"methylprednisolone"/TA or "メチルプレドニゾロン"/TA	5,952
#7	"mycophenolic acid"/TA or "ミコフェノール酸"/TA	1,636
#8	"cyclosporine"/TA or "シクロスポリン"/TA	9,487
#9	"azathioprine"/TA or "アザチオプリン"/TA	2,086
#10	"眼窩放射線療法"/TA or "眼窩手術"/TA or "眼瞼形成術"/TA	351
#11	"tocilizumab"/TA or "トシリズマブ"/TA	3,342
#12	"rituximab"/TA or "リツキシマブ"/TA	6,822
#13	"batoclimab"/TA or "バトクリマブ"/TA	0
#14	"secukinumab"/TA or "セクキヌマブ"/TA	330
#15	"vunakizumab"/TA or "ブナキズマブ"/TA	0
#16	"infliximab"/TA or "インフリキシマブ"/TA	5,412
#17	"adalimumab"/TA or "アダリムマブ"/TA	2,196
#18	"satralizumab"/TA or "サトラリズマブ"/TA	144
#19	"lonigutamab"/TA or "ロニグタマブ"/TA	0
#20	"K1 70"/TA or "K1-70"/TA	2
#21	"TOUR 006"/TA or "TOUR-006"/TA	0
#22	"ヴェリグロタグ"/TA or "veligrotug"/TA or "VRDN 001"/TA or "VRDN-001"/TA or "VRDN001"/TA	0
#23	"VRDN 002"/TA or "VRDN-002"/TA or "VRDN002"/TA	0
#24	"VRDN 003"/TA or "VRDN-003"/TA or "VRDN003"/TA	0
#25	"efgartigimod alfa"/TA or "エフガルチギモド アルファ"/TA	7
#26	"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"/TA	1
#27	"atorvastatin"/TA or "アトルバスタチン"/TA	1,365
#28	"bimatoprost"/TA or "ビマトプロスト"/TA	113
#29	"sirolimus"/TA or "シロリムス"/TA or "rapamycin"/TA or "ラパマイシン"/TA	3,785
#30	"selenium"/TA or "セレン"/TA	5,496
#31	"thymoglobulin"/TA or "抗胸腺細胞グロブリン"/TA	263
#32	"ATX GD 59"/TA or "ATX-GD-59"/TA or "ATXGD59"/TA	0

#33	"afibercept"/TA or "アフリベルセプト"/TA	791
#34	"etanercept"/TA or "エタネルセプト"/TA	1,952
#35	"linsitinib"/TA or "リニステニブ"/TA	0
#36	#2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35	403,235
#37	RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験	32,020
#38	#1 and #36 and #37	2

表2-1-5-1-7 医中誌Webに対して用いた非RCTの検索式

検索日: 2025年12月8日

通番	検索式	結果数
#1	"graves 病眼症"/TH or "眼球突出"/TH or "甲状腺眼症"/TA or "バセドウ病眼症"/TA or "悪性眼球突出症"/TA or "graves' ophthalmopathy"/TA or "graves' orbitopathy"/TA or "thyroid-associated ophthalmopathy"/TA or "thyroid eye disease"/TA or "dysthyroid ophthalmopathy"/TA or "dysthyroid orbitopathy"/TA	17,457
#2	"Teprotumumab"/TH or "teprotumumab"/TA or "テプロトムマブ"/TA or "hzn 001"/TA or "hzn-001"/TA or "hzn001"/TA or "r 1507"/TA or "r-1507"/TA or "r1507"/TA or "rg 1507"/TA or "rg-1507"/TA or "rg1507"/TA or "ro 4858696"/TA or "ro-4858696"/TA or "ro4858696"/TA or "ro4858696000"/TA or "ro4858696-000"/TA or "ro-4858696000"/TA or "ro-4858696-000"/TA or "rv 001"/TA or "rv-001"/TA or "rv001"/TA or "tepezza"/TA	34
#3	"Glucocorticoids"/TH or "Steroids"/TH or "副腎皮質ホルモン"/TH or "glucocorticoid"/TA or "コルチコイド"/TA or "ステロイド"/TA or "副腎皮質ホルモン"/TA	370,038
#4	"methylprednisolone"/TA or "メチルプレドニゾロン"/TA	5,985
#5	"Triamcinolone"/TH or トリアムシノロン/TA or acetocot/TA or acetospan/TA or adcortyl/TA or "ak cino-lone"/TA or aristodan/TA or azmacor/TA or celeste/TA or "cl 19823"/TA or "cl19823"/TA or clinacort/TA or clinalog/TA or delphicort/TA or fluoxyprednisolone/TA or fluoxyprednisolone/TA or "ken-jec 40"/TA or kenacort/TA or "kenacort retard"/TA or korticoid/TA or ledercort/TA or omcilon/TA or "omcilon a"/TA or polcortolon/TA or rineton/TA or rodinolone/TA or "rp 8357"/TA or rp8357/TA or simacort/TA or stercort/TA or "tac 3"/TA or triamcinolone/TA or triacortyl/TA or "triam injekt"/TA or triam-a/TA or triam-forte/TA or triamcet/TA or triamcinolon/TA or triamcinolona/TA or triamcort/TA or triamcot/TA or "triamonide 40"/TA or triamsicort/TA or triancinolon/TA or tricinolon/TA or u-tri-lone/TA or volon/TA or triamcino-lone/TA	4,740
#6	#2 or #3 or #4 or #5	371,768
#7	PT=原著論文	4,649,686
#8	#1 and #6 and #7	532
#9	PT=症例報告 or PT=会議録 or PT=レター	10,377,900
#10	#8 not #9	106
#11	LA=英語 or LA=日本語	16,671,294
#12	#10 and #11	106

### 2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMAフローチャートを参考に図2-1-6-1、図2-1-6-2の通り要約された。

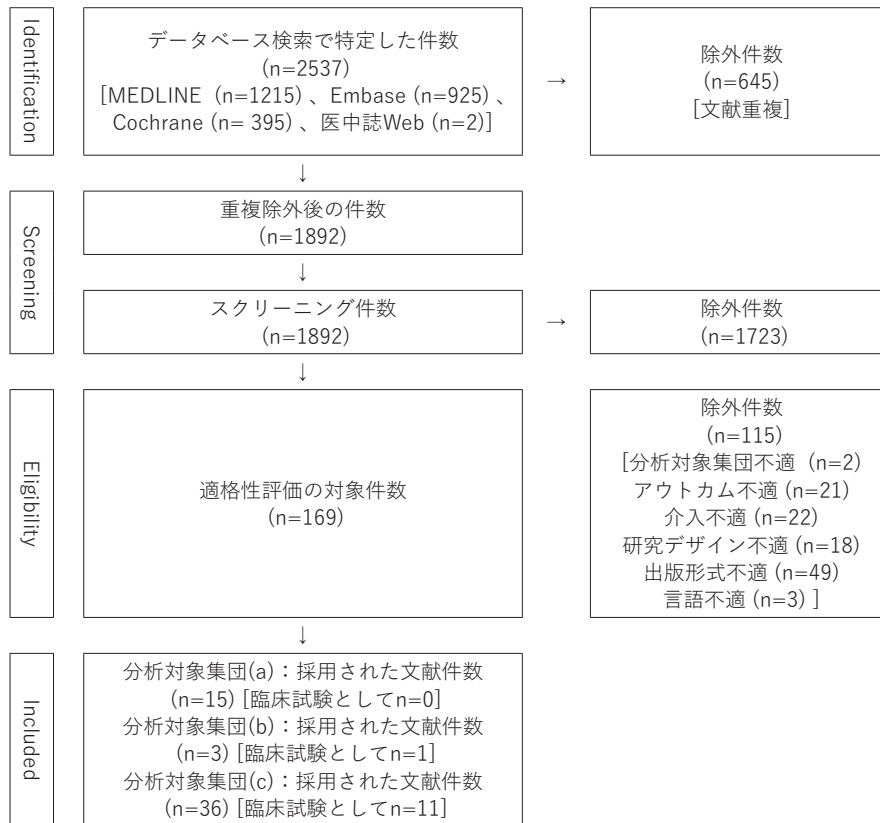


図2-1-6-1 フローチャート (RCT)

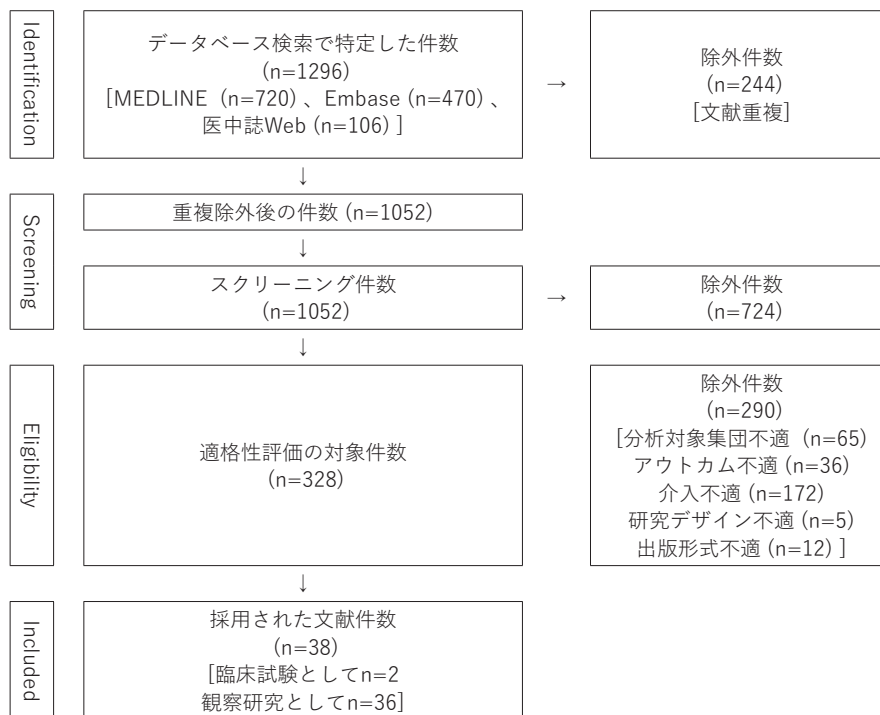


図2-1-6-2 フローチャート (非RCT)

RCTのシステマティックレビューの結果、テプロツムマブとステロイドパルス療法と放射線外照射療法の併用療法を直接比較したRCTは特定されなかった。分析対象集団(c)に対しては、採用された文献件数は36件であり、このうち臨床試験として採用された文献は11件であった。これらのうち、テプロツムマブとプラセボを比較したRCTを3件特定した。一方、直接比較RCTが存在しないことから、公的分析では、テプロツムマブの臨床的位置づけを検討する目的で、比較対照として想定される既存治療(ステロイドパルス療法、放射線外照射療法及びそれらの併用療法等)に関するRCTについても整理した。

公的分析のシステマティックレビューで特定された文献のうち、本節では分析対象集団(c)において臨床試験として採用された11件について、代表的文献の書誌情報を下記に示す。この他特定した文献リストは別添に示す。

1. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EHZ, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. N Engl J Med. 2020 Jan 23;382 (4) :341–52.
2. Hiromatsu Y, Ishikawa E, Kozaki A, Takahashi Y, Tanabe M, Hayashi K, 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

Feb;55:101464.

3. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376 (18) :1748–61.
4. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, 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 Dec;97 (12) :4454–63.
5. 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 Sept;90 (9) :5234–40.
6. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, 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 Apr;6 (4) :287–98.
7. 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 Jan;61 (1) :45–51.
8. Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 June;99 (6) :1999–2007.
9. Shen L, Ye L, Zhu W, Jiao Q, Zhou Y, Wang S, et al. Methotrexate plus reduced or full-dose glucocorticoids for the treatment of active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2022 Oct;11 (5) :e220017.
10. 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) :141–9.
11. Mu PW, Tang XX, Wang YN, Lin S, Wang MM, Yin QL, 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 Oct 6;20 (6) :153.

## 2.1.7 臨床試験の概要

表2-1-7-1 臨床試験の概要 (OPTIC試験)

試験名	OPTIC試験
書誌情報	Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. N Engl J Med. 2020 Jan 23;382 (4) :341-52. [4]
臨床試験登録情報	NCT03298867
試験を実施した場所	米国及びヨーロッパの13施設
試験の登録期間	2017年10月24日から2018年8月31日
対象集団	中等度~重度の活動性甲状腺眼症の患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング時点で18~80歳</li> <li>・スクリーニング時及びベースライン時点で、最も重症な眼においてCAS <math>\geq 4</math> (7項目尺度) を示す活動性TEDを伴うGraves病の臨床診断</li> <li>・ベースライン前9か月以内に活動性TED症状の発症 (患者記録による判定)</li> <li>・スクリーニング時点で甲状腺機能が正常範囲内</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・TEDに対する眼窩放射線照射又は手術の既往</li> <li>・視神経症による最高矯正視力の低下 (過去 6 か月以内に、スネレン視力表で 2 行の視力低下、新たな視野欠損、又は視神経障害に起因する色覚異常)</li> <li>・医学的治療に反応しない角膜代償不全</li> <li>・研究対象眼の CAS が 2 ポイント以上減少 (スクリーニングからベースラインまで)</li> <li>・研究対象眼における眼球突出の 2 mm 以上の減少 (スクリーニングからベースラインまで)</li> <li>・TEDに対する治療におけるメチルプレドニゾン1g以上に相当する累積投与量を含むステロイド (静脈内注射又は経口) の使用</li> <li>・リツキシマブ又はトシリズマブの既往治療 (スクリーニング前3か月以内に他の非ステロイド性免疫抑制剤の使用歴)</li> </ul>
介入方法の詳細	テプロツムマブ静脈内投与：初回10mg/kg、その後20mg/kgを3週間ごとに21週間、計8回投与
比較対照の詳細	プラセボ静脈内投与を同様のスケジュール (3週間ごとに21週間、計8回)
試験デザイン	多施設共同RCT
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	眼球突出奏効率 (研究対象眼において24週時点での眼球突出が2mm以上改善し、傍眼で2mm以上悪化がない患者の割合)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全奏効率 (24週時点でのCAS 2点以上改善 + 眼球突出2mm以上改善)</li> <li>・CAS <math>\leq 1</math>の割合 (24週時点)</li> <li>・眼球突出の変化量 (ベースラインから24週まで)</li> <li>・複視奏効率 (24週時点)</li> <li>・GO-QOLのQOLスコア変化 (全体・視機能・外見) (ベースラインから24週まで)</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球突出奏効率 (ITT population)</li> <li>テプロツムマブ群83% (34/41)</li> <li>プラセボ群10% (4/42)、<math>p &lt; 0.001</math></li> <li>・全奏効率</li> <li>テプロツムマブ群 78% (32/41)</li> <li>プラセボ群 7% (3/42)、<math>p \leq 0.001</math></li> <li>・CAS <math>\leq 1</math>の割合</li> <li>テプロツムマブ群 59% (24/41)</li> <li>プラセボ群 21% (9/42)、<math>p \leq 0.001</math></li> <li>・眼球突出の変化量</li> <li>テプロツムマブ群 <math>-2.82 \pm 0.19</math>mm</li> <li>プラセボ群 <math>-0.54 \pm 0.19</math>mm、<math>p \leq 0.001</math></li> <li>・複視奏効率</li> <li>テプロツムマブ群 68% (19/28)</li> <li>プラセボ群 29% (8/28)、<math>p \leq 0.001</math></li> <li>・GO-QOL全体スコア平均変化量</li> <li>テプロツムマブ群 <math>13.79 \pm 2.07</math>点</li> <li>プラセボ群 <math>4.43 \pm 2.10</math>点、<math>p \leq 0.001</math></li> </ul>

安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例なし</li> <li>・重篤な有害事象</li> </ul> テプロツムマブ群 5% (2/41) プラセボ群 2% (1/41)
日本人集団における有効性	—
日本人集団における安全性	—

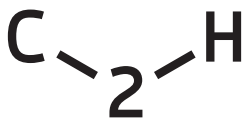
表2-1-7-2 臨床試験の概要 (OPTIC-J試験)

試験名	OPTIC-J
書誌情報	Hiroatsu Y, Ishikawa E, Kozaki A, Takahashi Y, Tanabe M, Hayashi K, 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 Feb;55:101464.[5]
臨床試験登録情報	JRCT2031210453
試験を実施した場所	日本国内の16施設
試験の登録期間	2022年2月から2022年11月
対象集団	日本人のTED患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング時点で20~80歳の日本人</li> <li>・スクリーニング時点で、コントロールされた正常甲状腺機能状態又は軽度の甲状腺機能低下症/亢進症を伴うGraves病の臨床診断(遊離トリヨードチロニン及びチロキシン値が正常範囲の50%未満又は50%超)</li> <li>・スクリーニング時及びベースライン訪問時に、より重症な眼においてCASが7項目尺度で3以上である活動性TED</li> <li>・TED発症前に治療医が推定した眼球突出3mm以上の増加、及び/又はベースライン時測定で眼球突出18mm以上</li> <li>・ベースライン時から9か月以内にTED発症</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ベースライン訪問から9か月以内視神経障害による最良矯正視力の低下(スネルン視力表で2行以上の視力低下、又は同等の基準による)又は過去6か月以内に視神経病変に起因する新たな視野欠損もしくは色覚異常が生じた場合</li> <li>・薬物療法に反応しない角膜脱落症</li> <li>・スクリーニング時からベースライン時まで、研究眼のCASが2ポイント以上低下</li> <li>・スクリーニング時からベースライン時まで、研究眼の眼球突出が2mm以上の悪化</li> <li>・TEDに対する過去の眼窩照射又は手術歴あり</li> <li>・TEDに対する全身ステロイド(静脈内注射又は経口)の使用(メチルプレドニゾン換算で累積投与量が1g以上)</li> <li>・スクリーニング前12か月以内のリツキシマブ(リツキサン®)投与歴、又は6か月以内のトシリズマブ(アクテムラ®)投与歴。スクリーニング前3か月以内のその他の非ステロイド性免疫抑制剤の使用歴</li> </ul>
介入方法の詳細	テプロツムマブとして初回10mg/kg、以降20mg/kgを3週間ごとに21週間、計8回投与
比較対照の詳細	プラセボ対照群(同様のスケジュール)
試験デザイン	多施設共同RCT
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	眼球突出奏効率(研究対象眼において24週時点での眼球突出が2mm以上改善し、僚眼で2mm以上悪化がない患者の割合)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全奏効率(CAS 2点以上改善+眼球突出2mm以上改善)患者割合</li> <li>・CASのカテゴリー別反応率(研究眼においてCAS≤1を達成した患者の割合)</li> <li>・研究眼における眼球突出のベースライン測定値からの変化量</li> <li>・完全複視奏効率(ベースライン時に複視を有し、複視の程度が0に低下した患者の割合)</li> <li>・GO-QOLのベースラインからの変化量(全体・視機能・外見)</li> </ul>

有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球突出奏効を示した患者の割合 (24週時点)</li> <li>テプロツムマブ群 89% (24/27)</li> <li>プラセボ群 11% (3/27)</li> <li>95%CI 61 to 95 (p&lt;0.0001)</li> <li>・全奏効率</li> <li>テプロツムマブ群 78% (21/27)</li> <li>プラセボ群 4% (1/27)</li> <li>95%CI 57 to 91 (p&lt;0.0001)</li> <li>・CASのカテゴリー別反応率</li> <li>テプロツムマブ群 59% (16/27)</li> <li>プラセボ群 22% (6/27)</li> <li>95%CI 13 to 62 (p=0.0031)</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・死亡例</li> <li>なし</li> <li>・重篤な有害事象</li> <li>テプロツムマブ群 4% (1/27)</li> <li>・プラセボ群</li> <li>記載なし</li> </ul>
日本人集団における有効性	日本人集団のみ
日本人集団における安全性	日本人集団のみ

表2-1-7-3 臨床試験の概要 (TED01RV試験)

試験名	TED01RV
書誌情報	Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. N Engl J Med. 2017 May 4;376 (18) :1748–61.[6]
臨床試験登録情報	NCT01868997
試験を実施した場所	米国、英国、ドイツ、イタリアの15施設
試験の登録期間	2013年7月2日から2015年9月23日
対象集団	中等症から重症の活動性甲状腺眼症患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18~75歳</li> <li>・CAS ≥4</li> <li>・発症から9か月以内</li> <li>・軽度の甲状腺機能異常は許容</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・甲状腺眼症に対する既往の眼窩放射線治療又は手術</li> <li>・視神経症、重篤な眼表面損傷</li> <li>・スクリーニング時とベースライン時で臨床活動スコアが2点以上改善されている</li> <li>・ステロイド使用歴 (メチルプレドニゾン1g以上相当)</li> </ul>
介入方法の詳細	テプロツムマブ静脈内投与：初回10mg/kg、その後20mg/kgを3週間ごとに21週間、計8回投与
比較対照の詳細	プラセボ：0.9%塩化ナトリウム溶液
試験デザイン	多施設共同RCT
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	24週時点における研究対象眼の反応率
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・眼球突出度</li> <li>・CASスコア</li> <li>・GO-QOLスコア</li> </ul>

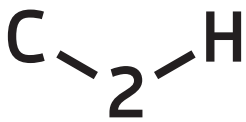


有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 研究対象眼の反応率 (24週時点)</li> <li>ITT</li> <li>テプロツムマブ群69%</li> <li>プラセボ群20%</li> <li>AOR 8.86 (95%CI 3.29-23.8) (p&lt;0.001)</li> <li>Per-protocol</li> <li>テプロツムマブ群 79%</li> <li>プラセボ群 22%</li> <li>AOR 12.73 (95%CI 4.01-40.4) (p&lt;0.001)</li> <li>・ 24週時点における眼球突出度 (変化率)</li> <li>テプロツムマブ群 -2.46±0.20mm</li> <li>プラセボ群 -0.15±0.19mm (p&lt;0.001)</li> <li>・ 24週時点においてCASスコア0又は1だった患者の割合</li> <li>テプロツムマブ群69%</li> <li>プラセボ群21%</li> <li>AOR 8.97 (p&lt;0.001)</li> <li>・ GO-QOLスコア</li> <li>すべての評価時点でテプロツムマブ群がプラセボ群と比べて有意に増加</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象の大部分は軽度で治療不要</li> <li>・ 悪心：19% vs 9%</li> <li>・ 筋痙攣：19% vs 5%</li> <li>・ 下痢：14% vs 5%</li> <li>・ 高血糖：12% vs 5%</li> <li>・ 脱毛：7% vs 5%</li> <li>・ 皮膚乾燥：7% vs 0%</li> <li>・ 味覚異常：7% vs 0%</li> <li>・ 聴覚障害：7% vs 0%</li> <li>・ 体重減少：7% vs 0%</li> <li>・ 高血糖が唯一の明確な薬剤関連有害事象</li> </ul>
日本人集団における有効性	—
日本人集団における安全性	—

表2-1-7-4 臨床試験の概要

試験名	—
書誌情報	Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, 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 Dec;97 (12) :4454–63.[7]
臨床試験登録情報	—
試験を実施した場所	ヨーロッパ8施設
試験の登録期間	2005年12月から2010年12月
対象集団	中等度から重度の活動性甲状腺眼症患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GO：CASが7段階中3以上の患者</li> <li>・ 中等度から重度のGO (以下の徴候のうち少なくとも1つを呈するもの)</li> <li>i) 中等度から重度の軟部組織病変 (NOSPECS分類2b-c級、カラーアトラス評価による)</li> <li>ii) 眼球外筋病変 (いずれの方向への眼球運動も30° 未満、又は明らかな運動障害)</li> <li>iii) Bahn及びGormanスコアによる複視 (グレードa-c)</li> <li>iv) 甲状腺眼症に対する既往治療 (局所的処置を除く：糖質コルチコイド、眼窩放射線療法、免疫抑制薬、眼窩減圧術)なし</li> <li>・ 抗甲状腺薬投与下、又は甲状腺摘出術後少なくとも3か月間、もしくは放射性ヨウ素投与後6か月間、甲状腺機能正常状態 (euthyroidism) であること。甲状腺機能正常状態は、血清遊離チロキシン、総又は遊離トリヨードチロニンが正常範囲、かつ甲状腺刺激ホルモン値が4 mU/L未満と定義される。</li> <li>・ 18~75歳</li> </ul>

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CAS &lt;3/7</li> <li>・ DON</li> <li>・ グルココルチコイドの使用禁忌</li> <li>・ 妊娠</li> <li>・ インフォームドコンセントの欠如</li> <li>・ 肝酵素値が正常上限値の2倍以上上昇</li> </ul>
介入方法及び比較対象の詳細	低用量 (LD) 群：累積2.25g、12週間の週1回静注 初回6回：250mg、残り6回：125mg 中用量 (MD) 群：累積4.98g、12週間の週1回静注 初回6回：540mg、残り6回：290mg 高用量 (HD) 群：累積7.47g、12週間の週1回静注 初回6回：830mg、残り6回：415mg
試験デザイン	多施設共同RCT
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全体的な眼科学的評価による改善 (overall ophthalmic improvement)</li> <li>・ GO-QOLスコアによる患者主観的評価</li> <li>・ 有害事象</li> </ul>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 眼球突出</li> <li>・ 眼瞼裂</li> <li>・ 軟部組織変化</li> <li>・ 眼球運動</li> <li>・ CAS</li> <li>・ 複視スコア (Bahn and Gormanスコア)</li> <li>・ GO-QOLサブスケール (視機能・外見)</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 総合的な眼科的改善率 (12週)</li> <li>HD群52% (27/52)</li> <li>MD群35% (19/54、HD群とMD群比較 p=0.03)</li> <li>LD群28% (15/53、HD群とLD群比較 p=0.01)</li> <li>・ GO-QOLスコアによる改善率 (12週)</li> <li>HD群67% (35/52)</li> <li>MD群48% (26/54、HD群とMD群比較 p=0.07)</li> <li>LD群51% (26/53、HD群とLD群比較 p=0.10)</li> <li>・ CAS 2点以上改善した患者の割合 (12週)</li> <li>HD群81%</li> <li>MD群83%</li> <li>LD群58%</li> <li>HD群とMD群比較：p=0.91</li> <li>HD群とLD群比較：p=0.01</li> <li>・ CAS ≤1達成率 (12週)</li> <li>HD群60%</li> <li>MD群65%</li> <li>LD群45%</li> <li>HD群とMD群比較：p=0.71</li> <li>HD群とLD群比較：p=0.13</li> <li>・ 眼球運動改善率 (12週)</li> <li>HD群46% (24/52)</li> <li>MD群26% (14/54)</li> <li>LD群21% (11/53)</li> <li>HD群とMD群比較：p=0.05</li> <li>HD群とLD群比較：p=0.01</li> <li>・ 軟部組織改善率 (12週)</li> <li>HD群48% (25/52)</li> <li>MD群33% (18/54)</li> <li>LD群30% (16/53)</li> <li>HD群とMD群比較：p=0.11</li> <li>HD群とLD群比較：p=0.06</li> <li>・ 24週での再発</li> <li>12週で改善した患者のうち、24週で再発した割合：</li> <li>HD群33% (9/27)</li> <li>MD群21% (4/19)</li> <li>LD群40% (6/15)</li> </ul>

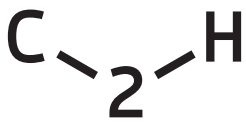


安全性	・重篤な有害事象 HD群5例 MD群3例 LD群2例 ※関連性のある肝毒性を示す患者 なし
日本人集団における有効性	—
日本人集団における安全性	—

表2-1-7-5 臨床試験の概要

試験名	—
書誌情報	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 Sept;90 (9) :5234-40. [8]
臨床試験登録情報	—
試験を実施した場所	ドイツ
試験の登録期間	2001年1月から2003年6月
対象集団	未治療の中等度から重度で活動性甲状腺眼症患者
適格基準	・甲状腺機能正常の患者 ・未治療、活動性、中等度から重度のGO ・GO発症6か月以内 ・Graves甲状腺機能亢進症患者はチオナミド療法により甲状腺機能正常化済み
主な除外基準	記載なし
介入方法の詳細	静脈内メチルプレドニゾン群 (IV群) ・週1回静脈投与 ・初回6週間：0.5g/週 ・次の6週間：0.25g/週 投与期間：12週間 累積投与量：4.5g
比較対照の詳細	経口プレドニゾン群 (経口群) ・0.1g/日で開始 ・週ごとに0.01gずつ漸減 投与期間：12週間 累積投与量：4.0g
試験デザイン	前向き無作為化比較試験
盲検化法	単盲検化
主要評価項目	3か月評価時点の以下の項目 ・眼球突出度 ・眼瞼裂幅 ・正視時複視発生率 ・上視時眼圧 ・超音波測定による直筋厚の合計値 ・QOL評価の複合改善指標
主な副次的評価項目	記載なし

有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12週評価時点の治療反応率 IV群77% (27/35) 経口群51% (18/35)、<math>p&lt;0.01</math></li> <li>・ 12週評価時点の眼球突出度2mm以上減少 IV群60% (21/35) 経口群40% (14/35)、<math>p&lt;0.02</math></li> <li>・ 12週評価時点の眼瞼裂幅2mm以上減少 IV群63% (22/35) 経口群40% (14/35)、<math>p&lt;0.01</math></li> <li>・ 12週評価時点のCAS 3点以上減少 IV群77% (27/35) 経口群51% (18/35)、<math>p&lt;0.01</math></li> <li>・ 12週評価時点の視力改善 IV群0.4→0.6 群内<math>p=0.02</math> 経口群0.5→0.6 群内<math>p=0.368</math> 群間<math>p=0.01</math></li> <li>・ 12週評価時点の眼球運動性改善 (1方向で<math>10^{\circ}</math>以上) IV群46% (16/35) 経口群26% (9/35)、<math>p&lt;0.01</math></li> <li>・ 12週評価時点の第一眼位での複視消失 IV群17% (6/35) 経口群11% (4/35)</li> <li>・ 12週評価時点の化学的眼瞼炎症改善 IV群23→9例、<math>p&lt;0.001</math> 経口群15→12例、<math>p=0.250</math> 群間<math>p=0.002</math></li> <li>・ QOL (SF-36) IV群で身体的要及び心理社会的要素が有意に改善(<math>p&lt;0.001</math>)</li> </ul> <p>グルココルチコイド療法終了後6か月間の追跡評価</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 視神経症発症 IV群0/35 経口群4/35 群間<math>p=0.001</math></li> </ul>
-----	---



安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象発生患者 経口群51% (18/35) IV群17% (6/35)、<math>p=0.005</math></li> <li>・有害事象件数 経口群29件 IV群8件、<math>p&lt;0.001</math></li> <li>・重大有害事象 経口群2件 (抑うつ、重度高血圧) IV群0件</li> <li>・体重増加 (3kg以上) 経口群26% (9/35) IV群1例、<math>p=0.006</math></li> <li>・消化器症状 経口群17% (6/35) IV群1例、<math>p=0.106</math></li> <li>・不眠 経口群14% (5/35) IV群2例、<math>p=0.428</math></li> <li>・血糖、肝機能、腎機能 治療期間中及び6か月フォローアップを通じて両群とも正常範囲内</li> <li>・骨密度 (12週時点) 腰椎 骨密度は経口群で有意に低下、IV群では変化なし 大腿骨頸部 骨密度は両群とも有意な変化なし</li> </ul>
日本人集団における有効性	—
日本人集団における安全性	—

表2-1-7-6 臨床試験の概要 (MINGO試験)

試験名	MINGO試験
書誌情報	Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, 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 Apr;6 (4) :287-98.[9]
臨床試験登録情報	EUDRACT number 2008-002123-93
試験を実施した場所	ヨーロッパの4つの施設 (ドイツ2施設、イタリア2施設)
試験の登録期間	2009年11月29日から2015年7月31日
対象集団	中等度~重度の活動性甲状腺眼症患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18~75歳</li> <li>・抗甲状腺薬又は甲状腺摘出術後2か月以上、又は放射性ヨウ素投与後6か月以上甲状腺機能正常状態を維持している</li> <li>・CASが7段階中3以上</li> <li>・中等度~重度のGO</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CAS&lt;3</li> <li>・甲状腺眼症に対する既往の免疫抑制治療 過去3か月以内にコルチコステロイド又は他の免疫抑制剤使用</li> <li>・視神経症</li> <li>・急性又は慢性ウイルス性肝炎</li> <li>・関連する悪性腫瘍</li> <li>・慢性腎不全 (GFR (Glomerular Filtration Rate) &lt;30)</li> </ul>

介入方法の詳細	メチルプレドニゾロン単独群 静脈内メチルプレドニゾロン 初回6週間: 500mg/週 次の6週間: 250mg/週 累積用量: 4.5g
比較対照の詳細	メチルプレドニゾロン+ミコフェノール酸併用群 静脈内メチルプレドニゾロンを12週投与(単独群と同様) + ミコフェノール酸ナトリウム 360mg 1日2回経口、24週間 累積ミコフェノール酸用量: 120g
試験デザイン	多施設共同無作為化試験
盲検化法	観察者盲検化
主要評価項目	12週時点での奏効率: 複合眼科指標 (composite ophthalmic index) のうち少なくとも2項目 (眼瞼腫脹、CAS、眼球突出、眼瞼裂幅、複視、眼球運動性) が改善し、他項目の悪化がないこと 24週及び36週時点での再燃率: 奏効後に症状が増悪した場合
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 24週時点での奏効率 (事後解析として追加)</li> <li>・ 36週時点での持続奏効 (事後解析として追加)</li> <li>・ 眼科評価項目として眼瞼腫脹、眼瞼裂幅、眼球突出、眼筋運動、複視、視力、CAS、臨床重症度スコア (NOSPECSスケール) を評価</li> <li>・ GO-QOL質問票</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 12週奏効率 単独群49% (36/73) 併用群63% (48/76) OR 1.76 (95%CI 0.92-3.39)、p=0.089</li> <li>・ 24週奏効率 単独群53% (38/72) 併用群71% (53/75) OR 2.16 (95%CI 1.09-4.25)、p=0.026</li> <li>・ 24週再燃率 単独群11% (4/38) 併用群8% (4/53) OR 0.71 (95%CI 0.17-3.03)、p=0.72</li> <li>・ 36週再燃率 追加再燃: 単独群8% (3例) 併用群4% (2例) OR 0.65 (95%CI 0.12-3.44)、p=0.61</li> <li>・ 36週持続奏効率 単独群46% (31/68) 併用群67% (49/73) OR 2.44 (95%CI 1.23-4.82)、p=0.011</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重篤な有害事象 23人に24件 (併用群10人に11件、単独群13人に13件)</li> <li>・ 薬剤関連有害事象 (grade 1-2) 単独群20% (16/81) 併用群25% (21/83)、P=0.48</li> </ul>
日本人集団における有効性	—
日本人集団における安全性	—

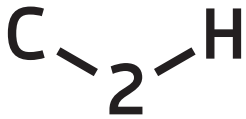


表2-1-7-7 臨床試験の概要

試験名	—
書誌情報	Aktaran S, Akarsu E, Erbağcı 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 Jan;61 (1) :45-51. [10]
臨床試験登録情報	—
試験を実施した場所	トルコ
試験の登録期間	2004年から2005年
対象集団	未治療の中等度から重度の活動性甲状腺眼症患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・中等度で活動性のGO (EUGOGO基準でmoderately severe and active)</li> <li>・GO罹病期間&lt;6か月</li> <li>・CAS ≥ 4</li> <li>・抗甲状腺薬で安定した甲状腺機能正常達成後</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・角膜障害 (露出性角膜炎、角膜潰瘍、角膜混濁又は壊死)</li> <li>・グルココルチコイド療法の禁忌</li> <li>・グルココルチコイド、手術、放射線療法の既往治療歴</li> </ul>
介入方法の詳細	静脈内メチルプレドニゾロン (IVGC) 群: 治療期間12週間 総累積投与量4.5g メチルプレドニゾロン500mgを生理食塩水100mlに溶解し30分かけて静脈内投与を週1回、6週間 その後6週かけて週あたり250mgずつ減量して静脈内投与を週1回、6週間
比較対照の詳細	経口メチルプレドニゾロン (OGC) 群: 治療期間12週間 総累積投与量4g 最初の2週間72mg/日 次の2週間64mg/日 次の2週間56mg/日 その後6週間かけて8mg/週ずつ漸減
試験デザイン	前向きランダム化単盲検比較試験
盲検化法	単盲検化
主要評価項目	治療開始3か月後の治療反応
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CASの変化量</li> <li>・眼球突出度の変化量</li> <li>・眼瞼裂幅の変化量</li> <li>・複視の変化</li> <li>・視力の変化</li> <li>・眼圧の変化</li> <li>・外眼筋厚の変化</li> <li>・QOLの変化</li> <li>・安全性 (有害事象、血糖・腎機能・肝酵素を毎週モニタリング)</li> </ul>

有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療反応 (responder) IVGC群72% vs OGC群49%、<math>p &lt; 0.001</math></li> <li>・ CASの改善 IVGC群で有意な改善 vs OGC群で改善、群間差あり (<math>p = 0.001</math>)</li> <li>・ 眼球突出 (proptosis) の改善 IVGC群でより大きな改善 vs OGC群、<math>p = 0.038</math></li> <li>・ 眼瞼裂幅 (lid width) の改善 IVGC群でより大きな改善 vs OGC群、<math>p = 0.0001</math></li> <li>・ 視力 (VA) の改善 IVGC群でより大きな改善 vs OGC群、<math>p = 0.03</math></li> <li>・ 眼圧 (IOP) の改善 IVGC群でより大きな改善 vs OGC群、<math>p = 0.04</math></li> <li>・ 外眼筋所見 (orbital CT) IVGC群で有意な改善 vs OGC群、<math>p = 0.02</math></li> <li>・ 視神経症 (optic neuropathy) IVGC群5/6例が改善 vs OGC群2/5例が改善、<math>p &lt; 0.001</math></li> <li>・ 複視 (diplopia) IVGC群で有意に改善 (<math>p = 0.007</math>) vs OGC群で有意に改善 (<math>p = 0.012</math>)、群間差なし (<math>p = 0.6</math>)</li> <li>・ QOL 視機能スコア改善 IVGC群85% (21/25例) vs OGC群76% (20/27例)、群間比較<math>p &lt; 0.0001</math></li> <li>心理社会的 (外見) スコア改善 IVGC群81% (20/25例) vs OGC群78% (21/27例)、群間比較<math>p &lt; 0.0001</math></li> <li>・ 喫煙との関連 (探索的解析) 重度喫煙者 (<math>\geq 20</math>本/日) では非喫煙者と比較してIVGC・OGC両群ともCAS改善が遅延 重度喫煙者においてTRab値とCASに正の相関 (<math>r_s = 0.79</math>、<math>p = 0.001</math>)</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象発生率 OGC群81% (22/27例) vs IVGC群56% (14/25例)、<math>p = 0.0001</math> (IVGC群の方が忍容性良好)</li> <li>・ 体重増加 (<math>\geq 3</math>kg) OGC群29% vs IVGC群8%</li> <li>・ cushingoid features OGC群7% vs IVGC群4%</li> <li>・ 消化器症状 OGC群7% vs IVGC群8%</li> <li>・ 高血圧 OGC群7% vs IVGC群0%</li> <li>・ 筋痛 OGC群15% vs IVGC群0%</li> <li>・ 高血糖 OGC群4% vs IVGC群12%</li> <li>・ 眠気 OGC群15% vs IVGC群8%</li> <li>・ 動悸・顔面紅潮 OGC群0% vs IVGC群12% (IVGC群で投与当日に一過性に発現)</li> <li>・ 肝酵素及び腎機能パラメータの異常 OGC群で有意な異常なし vs IVGC群で有意な異常なし</li> <li>・ 死亡例・重篤有害事象 OGC群で記載なし vs IVGC群で記載なし</li> </ul>
日本人集団における有効性	—
日本人集団における安全性	—

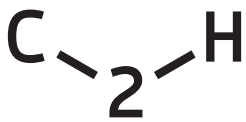
表2-1-7-8 臨床試験の概要

試験名	—
書誌情報	Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy. J Clin Endocrinol Metab. 2014 June;99 (6) :1999–2007. [11]
臨床試験登録情報	NCT01969019
試験を実施した場所	中国
試験の登録期間	2010年から2012年
対象集団	活動性中等度～重度の甲状腺眼症患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ EUGOGO consensusに基づく活動性中等度から重度GO</li> <li>・ 過去3か月以内に免疫抑制療法又は放射線療法を受けていない</li> <li>・ CASが7段階中3以上</li> <li>・ 心・肝・腎機能が正常</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 過去3か月以内の免疫抑制療法又は放射線療法</li> <li>・ 他疾患による眼科所見</li> </ul>
介入方法の詳細	週1回投与:メチルプレドニゾロンの総量4.5gを12週間で静注(0.5gを週1回×6週、その後0.25gを週1回×6週)
比較対照の詳細	連日投与:メチルプレドニゾロン総量4.5gを4週間で静注(0.5g/日を週3連日×2週、その後0.25g/日を週3連日×2週)の後、経口プレドニゾンへ切替し漸減
試験デザイン	前向きランダム化比較試験
盲検化法	記載なし
主要評価項目	<p>全体奏効率 奏効の定義: 以下7項目のうち少なくとも3項目を満たす</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 眼瞼裂幅 3mm以上減少</li> <li>・ class 2 NOSPECS所見が2グレード以上改善</li> <li>・ 眼球突出 2mm以上減少</li> <li>・ 眼圧 2mmHg以上低下</li> <li>・ CAS 2点以上改善</li> <li>・ 複視の改善(消失又は程度低下)</li> <li>・ 視力がスネレン視力表で1段階改善</li> </ul>
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ CASの変化</li> <li>・ 安全性</li> <li>・ 再治療の有無</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 全体奏効率(12週) 週1回投与76.92% vs 連日投与41.03%、<math>p=0.0025</math></li> <li>・ 全体奏効率(4週) 週1回投与56.41% vs 連日投与56.10%</li> <li>・ CAS改善(12週時点) 改善率 週1回投与64.1% vs 連日投与51.22%</li> <li>不変 33.33% vs 41.46%</li> <li>悪化 2.56% vs 7.32%</li> <li>群間差は有意差なし</li> <li>・ 再治療(6か月以内) 週1回投与3例 vs 連日投与12例</li> <li>・ 再治療なしの生存期間 (retreatment-free survival) 週1回投与が有意に良好 (<math>p=0.01</math>)</li> <li>・ ハザード比 (daily vs weekly) 3.729 (95%CI 1.334-10.42)、<math>p=0.012</math></li> <li>・ 連日投与群の増悪 連日投与群で7例が、静注終了後に経口prednisoneへ切替後に悪化</li> <li>・ その他の眼科指標 眼圧 (IOP) 改善 週1回投与56.41% vs 連日投与24.39%、<math>p=0.07</math></li> <li>視力改善(12週) 週1回投与56.41% vs 連日投与30.77%</li> <li>眼瞼裂幅 静注終了時点で週1回投与が有意に改善 (<math>p=0.01</math>)</li> <li>眼球突出 12週時点で週1回投与が改善傾向 (<math>p=0.056</math>)</li> </ul>

安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>重篤な有害事象</li> </ul> <p>週1回投与方法0例 vs 連日投与方法2例（肝機能障害1例、難治性吃逆1例）で、いずれも治験薬中止後に回復。上記2例はいずれも4週前に試験離脱</p> <p>体重増加と低カリウム血症が最多（群間で有意差なし）体重増加 (&gt;0.5kg) : 全体46.2% (36/78) 体重増加 (&gt;3kg) : 全体17.9% (14/78)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>臨床検査異常 (12週時点のイベント)</li> </ul> <p>高血圧、糖代謝異常 (空腹時血糖異常/耐糖能異常/糖尿病)、脂質異常、肝機能 (ALT/AST)、低カリウム血症、高尿酸血症などを評価し、12週時点の発現は群間差なし</p> <p>死亡例なし</p>
日本人集団における有効性	—
日本人集団における安全性	—

表2-1-7-9 臨床試験の概要

試験名	—
書誌情報	Shen L, Ye L, Zhu W, Jiao Q, Zhou Y, Wang S, et al. Methotrexate plus reduced or full-dose glucocorticoids for the treatment of active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy. Eur Thyroid J. 2022 Oct;11 (5) :e220017. [12]
臨床試験登録情報	ChiCTR1800015912
試験を実施した場所	中国
試験の登録期間	2018年4月から2019年10月
対象集団	活動性中等度~重度の甲状腺眼症患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18~65歳</li> <li>EUGOGO コンセンサスに基づく活動性中等度~重度GO</li> <li>CASが7段階中3以上</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>過去3か月以内の免疫抑制療法又は放射線療法又は眼高減圧術</li> <li>心・肝・腎機能異常</li> <li>他の自己免疫疾患の併存</li> <li>悪性腫瘍の既往</li> </ul>
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>MP群 (group 1) : 静脈内メチルプレドニゾロン0.5g週1回を6週間、その後0.25g週1回を6週間 総投与量4.5g、治療期間12週間</li> </ul>
比較対照の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduced MP + MTX群 (group 2): 静脈内メチルプレドニゾロン0.25g週1回を12週間 経口メトトレキサート10mg週1回をメチルプレドニゾロン投与翌日に2週間、その後12.5mg週1回を10週間 葉酸5mg週1回をメトトレキサート投与翌日に12週間投与 総MP投与量3.0g、治療期間12週間</li> <li>MP + MTX群 (group 3): 静脈内メチルプレドニゾロン0.5g週1回を6週間、その後0.25g週1回を6週間 経口メトトレキサート10mg週1回をメチルプレドニゾロン投与翌日に2週間、その後12.5mg週1回を10週間 葉酸5mg週1回をメトトレキサート投与翌日に12週間投与 総MP投与量4.5g、治療期間12週間</li> </ul>
試験デザイン	前向きランダム化観察者盲検単施設臨床試験
盲検化法	観察者盲検
主要評価項目	12週時点でのCAS奏効
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象</li> <li>個別眼科パラメータ (眼球突出、眼瞼裂幅、複視、眼圧、視力等)</li> <li>全体奏効: CAS、眼球突出、眼瞼裂幅、Gorman複視スコアのうち少なくとも2項目で奏効</li> <li>QOL: 視機能と外見の2尺度、改善は6点以上</li> </ul>

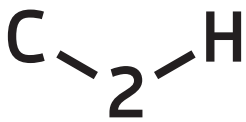


有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CAS奏効率 (12週時点、主要評価項目) MP群53.3% (16/30) vs Reduced MP+MTX群76.7% (23/30) vs MP+MTX群76.7% (23/30)、<math>p=0.1</math></li> <li>・CAS奏効率 (6週時点) MP群56.7%がピーク、12週で53.3%へ低下</li> <li>・全体奏効率 (12週時点、post hoc) MP群43.3% (13/30) vs Reduced MP+MTX群53.3% (16/30) vs MP+MTX群60% (18/30)、<math>p=0.5</math></li> <li>・CAS非活動 (CAS&lt;3) 率 (12週時点) MP群63.3% / Reduced MP+MTX群66.7% / MP+MTX群70%</li> <li>・サブグループ解析 喫煙状況が治療効果と境界有意な交互作用 (<math>p=0.048</math>) 喫煙曝露のある患者ではReduced MP+MTX治療でCAS奏効が得られやすい傾向</li> <li>・再治療・再発 12週時点でCAS非奏効 (CAS<math>\geq 3</math>) の患者が24週で奏効に転じた割合: MP群33.3% (3/10)、Reduced MP+MTX群40% (2/5)、MP+MTX群40% (2/5)</li> <li>・6か月以内の二次治療 (second therapy) 実施: MP群1例、Reduced MP+MTX群1例、MP+MTX群4例</li> <li>・QOL (post hoc、PP解析) 視機能改善: MP群72.7% (16/22)、Reduced MP+MTX群81.0% (17/21)、MP+MTX群84.2% (16/19) 外見改善: MP群86.4% (19/22)、Reduced MP+MTX群90.5% (19/21)、MP+MTX群89.5% (17/19) 群間差なし</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象発生 MP群83.3% (25/30)、Reduced MP+MTX群50% (15/30)、MP+MTX群73.3% (22/30)、overall <math>p=0.02</math></li> <li>・総有害事象数 MP群41例、Reduced MP+MTX群21例、MP+MTX群38例、<math>p=0.017</math></li> <li>・重症度 すべて軽度~中等度、治療中止なし、死亡例なし</li> <li>・主な有害事象 (12週時点) 新規脂質異常症: MP群50%、Reduced MP+MTX群27.3%、MP+MTX群47.5% 体重増加 (<math>\geq 5\%</math>): MP群6.7%、Reduced MP+MTX群6.7%、MP+MTX群10% 新規高血圧: MP群26.3%、Reduced MP+MTX群8.7%、MP+MTX群0%、<math>p=0.03</math> (MP vs MP+MTXで<math>p=0.02</math>) 新規低カリウム血症: MP群22.7%、Reduced MP+MTX群3.9%、MP+MTX群4% 新規糖尿病: MP群0%、Reduced MP+MTX群10% (2例)、MP+MTX群0% 好中球減少: Reduced MP+MTX群1例 (grade 2)、MP+MTX群3例 (grade 1) 肝機能障害: MP群3.3% 骨粗鬆症: MP+MTX群4.6% 無症候性白血球尿: MP群21.4%、Reduced MP+MTX群14.8%、MP+MTX群20.7%</li> </ul>
日本人集団における有効性	—
日本人集団における安全性	—

表2-1-7-10 臨床試験の概要

試験名	—
書誌情報	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's ophthalmopathy: a prospective, randomized controlled trial. <i>Endocr J.</i> 2017;64 (2) :141-9. [13]
臨床試験登録情報	ChiCTR-IPR-15006848
試験を実施した場所	中国
試験の登録期間	2011年3月から2012年7月
対象集団	中等度~重度の甲状腺眼症患者で、CAS $\geq 3$ 、又はCAS $1 \leq CAS < 3$ かつEOMにT2RT延長を伴う患者

適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18~70歳</li> <li>・免疫抑制療法/眼窩放射線/手術の既往のいずれもないGO</li> <li>・登録時に甲状腺機能亢進/低下は可 (ただし抗甲状腺薬又はレボチロキシンで2~4週以内に甲状腺機能を正常化し、治療中は甲状腺機能正常を維持)</li> <li>・頭蓋内疾患及び他の眼疾患を除外</li> <li>・中等度~重度GO (EUGOGO) : 以下のうち少なくとも1つ (眼瞼後退<math>\geq</math>2mm、眼球突出<math>\geq</math>正常上限18mmを3mm以上超える、複視 (inconstant又はconstant))</li> <li>・活動性GO (CAS<math>\geq</math>3) 又は非活動性GO (<math>1\leq</math>CAS<math>&lt;</math>3) で眼外筋 (EOM) のうち少なくとも1つにT2緩和時間 (T2RT)延長を伴う</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・GCの禁忌: 活動性又は原因不明の胃疾患、活動性肝疾患、肺結核の既往、心不整脈、コントロール不良の高血圧、コントロール不良の糖尿病、緑内障</li> <li>・ivメチルプレドニゾロン治療歴あり</li> <li>・他の眼疾患の症状・徴候</li> <li>・再発性GO</li> <li>・DON</li> </ul>
介入方法の詳細	Monthly regimen (MR) 群 : ivメチルプレドニゾロン0.5g $\times$ 3日間連続 (第1、2、3日) をweeks 1、5、9、13に4サイクル実施 4週間隔で合計6.0g/3か月
比較対照の詳細	Weekly regimen (WR) 群 : ivメチルプレドニゾロン0.5g週1回を6週間、その後0.25g週1回を6週間 合計4.5g/12週間
試験デザイン	前向きランダム化比較試験
盲検化法	観察者盲検
主要評価項目	全体奏効
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・T2緩和時間 (T2RTs)</li> <li>・眼外筋 (EOMs) 面積</li> <li>・AE</li> <li>・個別眼科パラメータ (眼球突出、眼瞼裂幅、複視、眼球運動、視力、眼圧、CAS、軟部組織関与)</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全体奏効率 (全体) 71.9%</li> <li>全体奏効 (改善/不変/悪化)</li> <li>改善: MR群76.5% (13/17) vs WR群66.7% (10/15)</li> <li>不変: MR群5.9% (1/17) vs WR群6.7% (1/15)</li> <li>悪化: MR群17.6% (3/17) vs WR群26.7% (4/15)</li> <li>群間差なし (<math>p&gt;0.05</math>)</li> <li>・maxT2RTs (Visit 4)</li> <li>MR群 108.5<math>\pm</math>14.9ms <math>\rightarrow</math> 94.6<math>\pm</math>7.5ms</li> <li>WR群 106.9<math>\pm</math>13.7ms <math>\rightarrow</math> 95.2<math>\pm</math>10.5ms</li> <li>両群ともベースライン比で有意に低下 (<math>p&lt;0.05</math>)</li> <li>・maxAreas (Visit 4)</li> <li>MR群 85.5<math>\pm</math>31.4 <math>\rightarrow</math> 67.6<math>\pm</math>25.3</li> <li>WR群 92.8<math>\pm</math>25.2 <math>\rightarrow</math> 62.5<math>\pm</math>14.2</li> <li>WR群ではVisit 3及びVisit 4でベースライン比有意差あり (<math>p&lt;0.05</math>)</li> <li>・再発</li> <li>MR群29.4% (5/17) vs WR群53.3% (8/15)</li> <li>群間差なし (<math>p&gt;0.05</math>)</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有害事象発生率</li> <li>MR群63.6% (14/22) vs WR群50.0% (9/18) 、<math>p=0.793</math></li> <li>・重篤有害事象</li> <li>明確な重篤有害事象なし</li> <li>肝毒性 (肝酵素が基準値の3倍以上上昇) なし</li> <li>・早期中止</li> <li>1例</li> <li>初回治療後に重度胃痛、頭痛、発汗を認め中止</li> <li>治療中止1日後に回復</li> <li>・主な有害事象</li> <li>体重増加</li> <li>MR群36.4% (8/22) vs WR群15.0% (3/18)</li> </ul>



日本人集団における有効性	—
日本人集団における安全性	—

表2-1-7-11 臨床試験の概要

試験名	—
書誌情報	Mu PW, Tang XX, Wang YN, Lin S, Wang MM, Yin QL, 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 Oct 6;20 (6) :153.[14]
臨床試験登録情報	—
試験を実施した場所	中国
試験の登録期間	2012年1月から2017年6月
対象集団	活動性中等度~重度の甲状腺関連眼症患者
適格基準	EUGOGOコンセンサスに基づく活動性中等度~重度TAOの診断
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・感染症</li> <li>・アレルギー</li> <li>・自己免疫疾患</li> <li>・冠動脈疾患</li> <li>・糖尿病</li> <li>・高血圧</li> <li>・肝疾患</li> <li>・腎疾患</li> <li>・アルコール依存症の既往</li> <li>・ステロイド治療歴/眼窩放射線治療歴/眼窩手術歴あり(既往がある患者はいなかった)</li> </ul>
介入方法の詳細	Weekly protocol群 (n=46) : ivメチルプレドニゾン0.5g週1回を6週間、その後0.25g週1回を6週間 総投与量4.5g/12週間
比較対照の詳細	Daily scheme群 (n=44) : ivメチルプレドニゾン0.5g/日を5日間連続投与後、経口メチルプレドニゾンを3か月間投与 経口投与 : 32mg/日で2週間開始し、その後2週間ごとに4mg/日ずつ減量 総投与量4.3g
試験デザイン	単施設前向きランダム化非盲検試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	全体奏効率
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・主要眼症状の寛解率</li> <li>・CASの平均変化</li> <li>・有害事象</li> </ul>
有効性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全体奏効率 (12週時点) : 全体: 69.8%</li> <li>Daily scheme群: 77.8% vs Weekly protocol群: 63.6%、P&gt;0.05</li> <li>・CAS (12週時点) : 両群でCASは有意に低下(中央値4→2、P&lt;0.01)、群間差なし(P&gt;0.05)</li> <li>・主要眼症状の寛解率:</li> <li>羞明: 75.0% (42/56)、Weekly 84.6% (22/26) vs Daily 66.7% (20/30)</li> <li>流涙: 70.0% (42/60)、Weekly 69.2% (18/26) vs Daily 70.6% (24/34)</li> <li>腫脹: 76.7% (46/60)、Weekly 69.2% (18/26) vs Daily 82.4% (28/34)</li> <li>異物感: 82.8% (48/58)、Weekly 100.0% (34/34) vs Daily 58.3% (14/24)</li> <li>複視: 56.2% (18/32)、Weekly 50.0% (8/16) vs Daily 62.5% (10/16)</li> <li>視力低下: 67.9% (38/56)、Weekly 69.2% (18/26) vs Daily 66.7% (20/30)</li> <li>疼痛: 67.9% (38/56)、Weekly 53.8% (14/26) vs Daily 80.0% (24/30)</li> <li>各眼症状の群間寛解率に有意差なし</li> <li>・眼症状悪化:</li> <li>Weekly protocol群で2例(複視+視力低下が悪化)が報告され、追加のi.v.グルココルチコイド治療後に改善</li> </ul>

安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重大有害事象: なし(重篤肝機能障害及び心血管イベントなし)</li> <li>・有害事象総数: Weekly 16 (4.35%) vs Daily 40 (11.36%)、P&lt;0.05</li> <li>・有害事象を経験した患者割合: Weekly 26.1% (12/46) vs Daily 63.6% (28/44)、P&lt;0.01</li> <li>・主な有害事象(件数): 体重増加: Weekly 8、Daily 4 高血糖: Weekly 0、Daily 12 胃腸不快感: Weekly 4、Daily 8 不眠: Weekly 4、Daily 12 感染: Weekly 0、Daily 4 高血圧/肝障害/腎機能障害: 両群0</li> </ul>
日本人集団における有効性	—
日本人集団における安全性	—

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

製造販売業者はテプロツムマブの追加的有用性を検討するためにRCTを対象としたSRを実施した。製造販売業者が行ったSRではテプロツムマブと対症療法、テプロツムマブとステロイドパルス療法と放射線外照射療法の併用療法の直接比較を行っているかどうかに関わらず文献が組み入れられており123文献が特定された。

製造販売業者が特定した123文献のうち、MAICに使用する臨床試験を選定するためにフィージビリティ評価を行い、11文献が間接比較に組み込まれた。この11文献は公的分析が特定した文献と一致した。この中にはテプロツムマブの主要な臨床試験である第Ⅱ相試験としてTED01RV試験[6]、第Ⅲ相試験としてOPTIC試験[4]とOPTIC-J試験[5]の3件が含まれた。一方で、ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法を評価した研究はRCT、非RCTともに特定されなかった。製造販売業者は、「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ことから、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(企業報告書p.82)と判断し、ステロイドパルス療法のRCT試験である8文献を特定した。

製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析はステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法を評価した2文献[15,16]を特定した。このため、製造販売業者にMAICに使用する臨床試験を選定するためのフィージビリティ評価において、これらを除いた理由について照会した。製造販売業者は、メチルプレドニゾン静脈注射の総用量は、9-12gで、EUGOGO及びATA/ETAのガイドラインで推奨されている用量の4.5-5.0gと比べ、非常に高用量であったことと、テプロツムマブの臨床試験では除外されていた視神経症の患者が、本研究でも一定数含まれていたことから、これらの文献を間接比較に用いる

べきでないと考えたとの回答を得た(2025年12月2日付)。

さらに、ステロイドパルス療法を評価した2文献[17,18]を特定したため、製造販売業者に、MAIC に使用する臨床試験を選定するためのフィジビリティ評価において、ステロイドパルス療法を評価した2文献を除いた理由について照会した。製造販売業者は、MAIC のマッチングに必須となるいくつかの重要なベースライン特性が報告されていなかったこと、テプロツムマブの臨床試験では除外されていた視神経症の患者が、本研究では一定数含まれている可能性があると考えられたため、間接比較に用いるべきでないと考えたとの回答を得た(2025年12月26日付)。

以上から、製造販売業者が提出したSRの結果は公的分析のSRの結果とおおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれていると判断した。

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

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

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

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

製造販売業者は、分析対象集団(a)~(c)におけるテプロツムマブの比較対照技術に対する追加的有用性に関する評価を下記の通りに行った。

#### 2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価の概要

##### <分析対象集団(a) 軽症の活動性甲状腺眼症>

軽症の活動性甲状腺眼症患者を対象としたテプロツムマブの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。

##### <分析対象集団(b) 中等症から重症の活動性甲状腺眼症(CAS3点未満)>

中等症から重症の活動性甲状腺眼症患者(CAS3点未満)を対象としたテプロツムマブの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

---

者におけ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。

#### <分析対象集団 (c) 中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS3点以上) >

製造販売業者は、SRの結果、中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS3点以上) の患者に対して、テプロツムマブと比較対照を直接比較した臨床試験は存在しなかった。テプロツムマブの有用性評価にはTED01RV 試験とOPTIC 試験の個別被験者データ (IPD) が利用可能である一方、比較対照の有用性評価には集計データ (AgD) のみを利用可能だった。比較対照のAgD には、システマティックレビューで同定された8 件のステロイドパルス療法を対象としたランダム化比較試験のデータを使用して、間接比較であるMAIC の手法を用いて評価した。IPD として用いるTED01RV 試験とOPTIC 試験はすべてで比較対照がプラセボのため、アンカーを有さないMAIC によって患者背景を調整し、アウトカムの間接比較を実施した。

各集団におけるベースラインからの眼球突出平均変化量、複視反応の2項目に基づき評価を行った。調整後の眼球突出平均変化量の差は-2.41 (95%CI:-3.22, -1.60)、調整後の複視反応のオッズ比は2.09 (95%CI:0.93, 4.68) であり、「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。」(製造販売業者報告書p. 56) として、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。

### 2.3.2 公的分析におけるレビュー結果の概要

#### <分析対象集団 (a) 軽症の活動性甲状腺眼症 >

軽症の活動性甲状腺眼症を対象とした、テプロツムマブと対症療法を直接比較した報告結果は公的分析でのSRでは特定されなかった。

テプロツムマブについては、軽症の活動性甲状腺眼症を対象としたRCTはないものの、本分析対象とは異なる集団ではあるが、参考となる甲状腺眼症患者集団に対するテプロツムマブを使用した3件の観察コホート研究[19-21]を特定した。Ugradarら (2025) [19]の研究では、EUGOGOの定義に基づく軽症TEDを組入基準として明示的に設定していないものの、研究眼におけるベースラインの眼球突出は平均 $23 \pm 4$  mm (範囲16-33 mm) であった。米国成人における眼球突出の正常範囲については、ヘルテル眼球突出計による計測に基づき、白人では平均約15~17 mm、正常上限値はおおむね20~22 mmと報告されている。黒人では白人より高値を示し、正常上限値は約23~25 mmとされている[22]。これらの報告をふまえると、本研究に含まれる症例の中には、米国における正常範囲又はその近傍に

位置し、臨床的に軽症と考えられるものが一部存在する可能性がある。また、治療開始前と治療終了後30週時点(治療終了後6週)における眼球突出が評価されている。平均眼球突出変化量は報告値(ベースライン $23 \pm 4$  mm、治療後 $20 \pm 4$  mm)に基づく計算値として、約 $-3$ mmとされている。Dinizら(2021) [20]の重症度別(軽度 vs 中等度-重度)のサブグループ解析では、改善の程度において統計学的な有意差に達しなかった( $p=0.071$ )ことが報告されている。Dinizら(2021)は、テプロツムマブ治療開始前と治療終了後の最終フォローアップ時点(平均約30週)を比較し、中等症から重症を対象とした眼球突出変化量は $-3.0$ mmであり、臨床試験(TED01RV,OPTIC,OPTIC-J)の結果の範囲内( $-3.32 \sim -2.36$ )に収まっていることを示した。一方、軽症を対象とした眼球突出変化量は $-1.6$ mmであり、臨床試験のプラセボを用いた眼球突出変化量の結果の範囲( $-0.53 \sim -0.15$  mm)を上回る改善を示していたものの、中等症-重度群と比較すると改善幅は限定的であった。さらに、Davisら(2024) [21]は、ベースラインで複視を有する患者を対象とした調査において、治療終了後平均20.4か月の追跡期間中に、46.7% (7/15名)の症例で複視の再燃又は悪化が認められたと報告している。再燃までの平均期間は8.8か月(範囲 6.4–12.2か月)であった。テプロツムマブにより得られた臨床的改善は必ずしも長期的に安定するとは限らず、評価時点の設定(治療直後か、あるいは一定期間経過後か)によって、薬剤の効果判定が大きく変動する可能性が示唆されている。

対症療法についても、軽症の活動性甲状腺眼症を対象としたRCTは特定されなかった。一方で、軽症例を対象としたRCTは15件[23–37]特定された。Prummelら(2004) [23]は眼窩放射線外照射療法の有効性を検討し、12か月後の眼球突出変化量は $-0.6 \pm 1.5$  mmだった。また、Leeら(2013) [26]はトリアムシロンの結膜下注射を検討し、眼瞼後退や腫脹の改善には有効であるとしたが、眼球突出変化量については定量的な解析を行っていない。国内で適応外となる治療法についても13件のRCTが特定された。抗酸化作用を有するセレンウム製剤については、セレンウム欠乏地域(欧州)の試験において、プラセボ群と比較してGO-QOLの改善や疾患進行の抑制が報告されている(Marcocciら, 2011[24])。しかし、セレンウム充足地域である韓国での試験(Ahnら, 2025[37])では、主要評価項目である6か月時点のGO-QOLにおいて群間差は認められず、地域による効果の不均一性が示唆された。ドキシサイクリンについては、Panら(2022) [31]が12週間の投与により複合指標による改善率がプラセボより有意に高いことを報告しているが、個別指標としての眼球突出変化量やCASについては明確な群間差は示されていない。

以上のとおり、テプロツムマブに関する報告は、軽症かつ活動性の集団を明確に定義した解析ではない。また、対症療法に関するエビデンスについても、評価時点のばらつきや評価指標の不一致といった問題があり、テプロツムマブの研究データと整合しない。

したがって、軽症の活動性甲状腺眼症患者を対象として、ベースラインからの眼球突出変化量や複視反応についてテプロツムマブと対症療法を定量的に比較することは困難であり、公的分析において

---

は分析不能と判断した。

#### <分析対象集団 (b) 中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS<3) >

中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS<3) において、テプロツムマブと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データは公的分析でのSRでは特定されなかった。

テプロツムマブに関しては、活動性を対象としたものではないものの参考となる報告として、第IV相試験 (Douglasら 2024) [38]を特定した。この試験では、罹病期間としてTEDの診断から2年以上10年未満であり、かつ非活動性として少なくとも過去1年間両眼でCAS ≤ 1が持続している、又は過去1年間に眼球突出や複視の進行がなく、新たな炎症性TED症状の出現が認められない安定した非活動性の甲状腺眼症患者を対象とし、プラセボに対するテプロツムマブの効果が評価された。当該試験の対象は、選択基準においてTED診断前又は正常値と比較して3mm以上の眼球突出を有することが条件とされており、炎症所見は乏しいものの、眼球突出を伴う機能障害を有する中等症から重症の患者群であった。Douglasら (2024) [38]の報告では、平均罹患期間は5.1年 (中央値4.9年、範囲2.2-8.7年)、平均CASは $0.3 \pm 0.47$ であり、ベースラインからの眼球突出変化量については-2.41mmであり、TED01RV、OPTIC、OPTIC-J試験の結果で報告された変化量の範囲内(-3.32~-2.36 mm)であった。

ステロイドパルス療法と放射線外照射療法の併用療法について、中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS<3) を対象としたRCTはなかった。また同様に、ステロイドパルス療法についても、中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS<3) を対象としたRCTはなかった。ただし、本集団を一部含む報告はいくつか見つかっている。Kauppinen-Mäkelinら (2002) [39]の文献は、軽症から中等症の活動性甲状腺眼症を対象に含むRCTであり、ベースラインでCAS<3が5名、CAS ≥ 3が7名含まれていた。本試験の初期治療はステロイドパルス単独療法であり、3か月時点までの評価において放射線療法は併用されていない。同文献では、平均のベースラインからの眼球突出変化量は3か月時点では右眼は-0.9mm、左眼は-0.6mmであり、12か月時点では右眼は-0.6mm、左眼は-1.0mmと報告されている。また、日本人の中等症から重症患者を対象としたUeda-Sakaneら (2016) [40]の後ろ向き観察研究の報告では、対象はNOSPECS分類クラス3以上で、かつ進行性の眼症状(疼痛、眼球突出の増悪、眼球運動障害等)を有する中等症から重症の患者と特定されており、CAS<3が10名、CAS ≥ 3が8名含まれていた。治療はステロイドパルス療法と放射線外照射療法の併用であり、治療開始から平均45.7 ± 6.9日後の退院時における眼球突出のベースラインからの変化量は-0.5 mmであった。このほか、CAS<3の患者を一部に含むステロイドパルス療法の観察研究として、CAS 1又は2点であってもMRIで活動性が認められる症例を含むMaら (2019) [41]、CAS 2-3点の患者37名を含むItoら (2019) [42]、及びベースラインで非活動性 (CAS<3) の患者14名を含むHongら (2025) [43]の報告が特定された。

テプロツムマブについてはCASが低い重症例を対象としたRCTが実施されていたが、対象者は長期罹患かつ非活動性の患者であり、またプラセボとの比較であった。また、ステロイドパルス療法の対象である進行期・活動性の患者との間には、患者背景及び疾患の病期における異質性が大きく、単純なデータ統合は困難である。以上のことから、現時点で本集団における各療法の効果を定量的に比較するための明確なエビデンスは存在しないため、公的分析としては分析不能である判断した。

#### <分析対象集団 (c) 中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS $\geq$ 3) >

製造販売業者は中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS $\geq$ 3) において、テプロツムマブと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データはないと報告した。公的分析のSRでは併用療法に関するRCTとしてMarcocciら (2001) [15] 及びNgら (2005) [16]を特定したが、2.2節で述べた通り、当該試験は極めて小規模(n=8)であり、投与方法が日本のガイドラインと異なり高用量であることから、追加的有用性の評価に用いるデータソースとしては不適切であると判断した。さらに、観察研究等を含めた検討においても放射線外照射の併用による有意な有効性の上乗せを裏付ける十分なエビデンスは確認されなかった。したがって、「放射線外照射の併用有無で治療効果に差はない」とする製造販売業者の仮定を受け入れ、ステロイドパルス療法単独のRCT (8文献) のAgDを比較対照として用いることは、現状利用可能なデータに基づく判断として妥当であると考えた。

製造販売業者は、テプロツムマブのIPDと比較対照のAgDを用いたアンカーを有さないMAICを実施した。MAICでは、喫煙状況、放射性ヨウ素療法の治療状況、ベースラインの眼球突出、複視の有無(眼球突出変化量でのみ検討)、年齢(複視反応でのみ検討)、性別(複視反応でのみ検討)が調整に用いる共変量として選択された。調整後のESSは、眼球突出変化量の解析で■■■■、複視反応で■■■■であった。

この解析に対し、以下の点に留意する必要がある。

- アンカーを有さないMAICは、絶対治療効果の条件付き恒常性の仮定 (conditional constancy of absolute effects assumption) に基づくアプローチである。この仮定では、予後因子と効果修飾因子のすべてが既知であることを前提としているが、未測定因子の存在が否定できないことを考慮すると、非常に強い仮定であると考えられる[44]。
- 調整に使用された共変量の選択基準は、ESSが■■■■以上となることを基準としており、ベースラインでの重症度、TED罹患期間、併存疾患、糖尿病の有無、甲状腺機能などの臨床的に重要と考えられる変数が含まれておらず、推定結果にバイアスをもたらしている可能性がある。
- 評価に使用されたアウトカムは、テプロツムマブは24週時点、ステロイドパルス療法は12週時点であり、評価時点が異なる。

- 
- IPDが利用可能な2つのテプロツムマブの試験 (TED01RV 試験とOPTIC 試験) の統合に関して、方法論の説明が十分ではなく、妥当性を判断できなかった。
  - メタアナリシスで統合されたステロイドパルス療法単独の8つの試験は、眼科アウトカムの評価を行う眼の選択方法にばらつきがみられ、ステロイドの累積用量が異なる試験が含まれており、また、CAS 3未満の患者が含まれている試験があるなど、試験間のばらつきがみられた。

以上の点から、製造販売業者のMAICには高い不確実性の可能性や方法論の透明性などに課題があるが、利用可能なエビデンスが限定的であることを考慮して、公的分析では製造販売業者のMAICを受け入れた。

なお、製造販売業者は、システマティックレビューの結果特定された3試験の中で、IPDデータにはTED01RV試験とOPTIC試験を用いているが、OPTIC-J試験のデータは用いていなかった。これに関し、公的分析は2025年11月18日付で、OPTIC-J試験のIPDの結果を用いてMAICが実施可能であるかどうかを製造販売業者に照会した。製造販売業者からは、同試験の症例数が非常に限られていることに加え、海外で実施されたOPTIC試験と比べ患者エントリー基準 (CAS点数等) が一部異なることなどを理由に、OPTIC-J試験のIPD結果をMAICに含めることが難しいと判断したとの回答 (2025年12月2日付) を得た。背景因子の異なる小規模集団を統合することによる統計的不確実性の増大を避けるという観点から、海外試験のIPDに限定して解析することを受け入れた。

MAICによる調整後の解析の結果、眼球突出平均変化量の差は■■■■ mm (95%CI: -■■■■) であり、統計学的に有意な改善を認めた。一方で、複視反応のオッズ比は■■■■ (95%CI: ■■■■) であり、95%信頼区間が1を跨いでいるため統計学的有意差は示されていない。この結果の解釈にあたっては、まず病態生理と薬理作用に基づく効果発現時期の相違を考慮する必要がある。炎症性サイトカイン誘導の抑制による眼球突出の改善が早期に観測されやすいのに対し、複視の改善は外眼筋の拘束緩和や筋緊張の低下、眼位の再調整といった複雑なプロセスを経て臨床的に顕在化するため、同一の評価時点 (24週) では治療効果が十分に反映されず、効果量が過小に推定されている可能性がある。さらに、複視反応を評価した文献数が限定的であったことや、共変量調整に伴う分散の増大といった要因が信頼区間の幅に影響した可能性も否定できない。したがって、複視が患者のQOLに直結する重要な指標であることをふまえると、複視に対しても追加的有用性を認めることは合理的である。

以上の検討をふまえ、公的分析では製造販売業者による追加的有用性の評価には課題があるもののおおむね妥当であると判断し、テプロツムマブは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追加的有用性が示されていると評価した。

## 2.4 追加的有用性に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析のシステマティックレビューに基づいて、分析対象集団 (a) ~ (c) における追加的有用性を評価した。結果を表2-4-1 ~ 表2-4-3 に要約する。

表2-4-1 分析対象集団 (a) におけるテプロツムマブの追加的有用性に関する評価

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	・ベースラインからの眼球突出変化量 ・複視反応
追加的有用性	<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 (分析不能)
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 (評価に十分なデータが存在しないため、分析不能)
追加的有用性を判断した理由	システマティックレビューの結果、追加的有用性評価に利用可能なテプロツムマブの臨床試験等が存在しないと考えられたため、分析不能と判断した。

表2-4-2 分析対象集団 (b) におけるテプロツムマブの追加的有用性に関する評価

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	・ベースラインからの眼球突出変化量 ・複視反応
追加的有用性	<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 (分析不能)
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 (評価に十分なデータが存在しないため、分析不能)
追加的有用性を判断した理由	システマティックレビューの結果、追加的有用性評価に利用可能なテプロツムマブの臨床試験等が存在しないと考えられたため、分析不能と判断した。

表2-4-3 分析対象集団 (c) におけるテプロツムマブの追加的有用性に関する評価

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	・ベースラインからの眼球突出変化量 ・複視反応
追加的有用性	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他 ( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input 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 checked="" type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他 ( )

追加的有用性を判断した理由	製造販売業者の提出したテプロツムマブのIPDとステロイドパルス療法のRCT集計データを用いたMAICによると、眼球突出平均変化量の差は■■■■ mm (95%CI: ■■■■) であり、統計学的に有意な改善が認められた。複視反応のオッズ比は■■■■ (95%CI: ■■■■) であり、統計学的有意差は示されなかったものの、点推定値の傾向等から追加的有用性が示されていると判断した。
---------------	---

### 【製造販売業者の提出資料 (追加的有用性) に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

分析対象集団 (a)

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他 (評価に十分なデータが存在しないため、分析不能)

分析対象集団 (b)

- 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- その他 (評価に十分なデータが存在しないため、分析不能)

分析対象集団 (c)

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

### 3. 費用対効果の評価

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

##### 3.1.1 ステロイドパルス療法+放射線外照射と比較した費用効果分析の概要

製造販売業者は、本分析において費用効果分析を実施し、この分析の中では分析枠組みによって設定された各対象集団に対応するテプロツムマップ、及び各比較対照技術が考慮されていた。前述の通り、分析対象集団 (c) においては費用効果分析が実施された。分析対象集団 (a)と(b) における分析は分析不能と判断されたため実施されなかった。

分析対象集団 (c) の分析では、マルコフモデルによるシミュレーションを用いて行われた。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 (図3-1-1-1)。

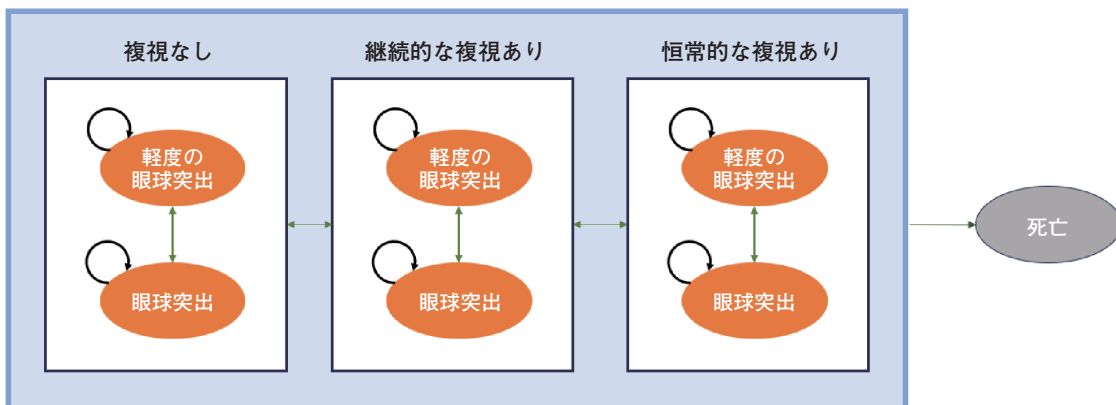


図 3-1-1-1 モデル構造 (製造販売業者報告書の図を改変)

本分析では、ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法を比較対照技術とした費用対効果分析を実施した。分析対象集団に対する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いことを理由に、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た。

費用としては治療関連費用、ステロイドパルス療法の管理費用、健康状態の管理費用、有害事象関連費用が考慮された。テプロツムマップの用法用量は添付文書上の使用量とし、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。テプロツムマップ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と治療終了後に行う後治療は考慮しないこととされた。テプロツムマップの有害事象はCommon Technical Document (CTD) 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。

- ・ 製造販売業者が実施した費用効果分析の手法を表3-1-1-1に要約する。

表3-1-1-1 製造販売業者による費用効果分析の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書におけるページ
分析対象とする集団	中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS 3点以上) ※重症度の定義EUGOGOの基準に従う	22,23
シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別割合	OPTIC-J試験の日本人データに基づき、年齢48.3歳、男性割合29.6%と設定	60,65
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	22,23
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場	
公的医療費(直接医療費)のみ	22,23	
効果指標	QALY	23
分析期間	生涯	23
モデルサイクル	6週間	8
割引率	費用及び効果ともに年率2%	23
使用ソフトウェア	Microsoft Excel® (Microsoft 365)	8
シミュレーションの種類	マルコフモデルによるコホートシミュレーション	8,58
モデルで検討した健康状態	「複視なし」、「断続的な複視あり」、「恒常的な複視あり」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(2mm未満)」、「眼球突出(2mm以上)」の2つを組み合わせた合計6つの健康状態	58-60
ベースラインからの眼球突出変化量	ベースラインからの眼球突出変化量について、ステロイドパルス療法に関する集計データ(AgD)と、テプロツムマブのIPDを用いてMAICを実施した。MAICにより患者背景を調整した後のベースラインからの眼球突出変化量を分析モデルに用いた。	53
複視反応	複視反応に関する有用性において、ステロイドパルス療法に関する文献データを用いたメタアナリシス結果(AgD)と、テプロツムマブのIPDを用いてMAICを実施した。MAICによる調整後の複視反応のオッズ比を算出し、分析モデルに用いた。	53-54
有害事象発生率	テプロツムマブの有害事象はCommon Technical Document (CTD) 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。 テプロツムマブ:耳不快感 7.4%/聴力低下7.4%/感音性聴力低下7.4%/耳鳴 11.1%/下痢7.4%/糖尿病 7.4%/脱毛症14.8% ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法: 肝機能障害■%/高血圧■%/脂質異常症■%/耐糖能異常■%/胃の症状■%/感染症■%/睡眠障害■%/骨折■%/精神疾患(うつや統合失調症の悪化)■%	76
QOL値	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 et, al.[45]のみであった。このため本分析では、分析モデルで定義した各健康状態に対応するQOL値として、米国において甲状腺眼症を有しない一般集団111名を対象に、ピニエット法を用いて健康状態を提示し、TTO法により効用値を測定した研究から得られた結果を採用した。	73,82-83

費用	<p>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■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。</p> <p>薬剤費用</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・テプロツムマブ：979,920円/瓶</li> <li>・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/瓶</li> <li>・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/錠</li> </ul> <p>管理費用</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・テプロツムマブ ■■■円/6週</li> <li>・ステロイドパルス療法の管理費用（治療中）■■■■円/人</li> <li>・ステロイドパルス療法の管理費用（治療終了後）■■■■円/人</li> <li>・放射線外照射の管理費用■■■■円/人</li> </ul>	74-75
----	---	-------

製造販売業者は分析不能と判断したため、分析対象集団 (a) 又は (b) の基本分析の結果は存在しない。製造販売業者による分析対象集団 (c) における基本分析の結果は、以下の表 3-1-1-2 の通りである。

表3-1-1-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

<分析対象集団 (c) 中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS 3点以上) の患者>

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
テプロツムマブ	13.68	2.43	17,427,562	12,085,398	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	11.25		5,342,165		

### 3.1.2 分析対象集団 (c) におけるステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法と比較した費用効果分析に対する見解

#### 3.1.2.1 テプロツムマブの薬剤費用について

製造販売業者は、テプロツムマブの薬剤費用について、用法用量は添付文書上の使用量として、初回は500mg、2回目以降は1000mgを使用していることとして推計を行った。これはテプロツムマブが初回は10mg/kg、2回目以降は20mg/kgを使用量とするため、被験者体重が50kgと仮定されている。一方、OPTIC-J試験では被験者の体重の中央値は60.6kg（平均値は60.67±11.888）と報告されている。分析ガイドライン10.3に基づき、日本における平均的な使用量を使用することが妥当である。

#### 3.1.2.2 ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法の管理費用について

製造販売業者の分析において、放射線外照射の管理費用は10回分の費用が計上された。放射線治療管理料については「診療報酬の算定方法の一部を改正する件」に基づいて、分布図の作成1回につき1回、1連につき2回に限り算定するとされているため、10回分の算定は推奨されていない。

放射線治療管理料、体外照射ともに4門以上の照射を行った場合の診療報酬点数が用いられてい

---

る。しかし、甲状腺眼症診療の手引きを参照すると4門以上の照射は推奨されておらず、左右2門の照射が一般的とされている。

したがって、製造販売業者が用いた放射線外照射療法の管理費用は、日本における標準的な診療過程を上回る費用が計上されていることが想定され、妥当ではないと考えた。

### 3.1.2.3 テプロツムマブの眼球突出の再発割合について

製造販売業者の分析において、テプロツムマブの再発割合は治験報告書のデータに基づき24週から36週の眼球突出の再発を0%/12週と設定した。

公的分析は、製造販売業者にテプロツムマブの再発期間を24週から36週と限定した理由について照会した(2025年11月18日付)。製造販売業者は、24~36週目はステロイドパルスに関する文献で報告されている再発が投与終了時点であったため、それに合わせた想定などの理由により、24週から36週に限定したとの回答を得た(2025年12月2日付)。

24~36週目はステロイドパルスの投与終了後12~24週後の評価時点である一方で、テプロツムマブでは投与終了後3週~15週後の評価時点となるため、再発の評価期間が同等の想定とはならないと考える。

したがって、製造販売業者が設定したテプロツムマブの眼球突出の再発割合は、再発割合をより低く仮定しており、再発後の健康状態の推移や疾患負荷が十分に反映されない前提となっていることから、分析結果に影響を及ぼしている懸念があるため、妥当ではないと考えた。

### 3.1.2.4 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について

製造販売業者の分析において、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Burchら(2022)[46]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。

製造販売業者の報告書中にこの数値の算出方法が記載されていなかったことから、公的分析は製造販売業者に、ステロイドパルス療法の再発割合を12週時点で30.5%とした設定根拠について照会(2025年11月18日付)した。製造販売業者は、参考文献であるBurchら(2022)[46]によると、ステロイドパルス療法における再発割合は、複数の文献から報告された治療12週後に21-40%(参考文献中Table 5)とあり、この平均値を用いて30.5%と設定したとの回答を得た(2025年12月2日付)。本範囲は、引用された複数の文献のひとつである、Bartalenaら(2012)[7]の結果と一致している。Bartalenaら(2012)[7]はステロイドパルス療法の低用量(2.25g)群、中用量(4.98g)群、高用量(7.47g)群について評価を行い、再発率はそれぞれ40%(6/15)、21%(4/19)、33%(9/27)と報告している。

この点に対して、以下の点に留意する必要がある。

- ・平均値の30.5%は再発割合の範囲「21%-40%」の中点を用いている。
- ・本再発割合の範囲には、ステロイドパルス療法の累積投与量が異なる群の結果が混在している。
- ・再発割合は、12 週時点で改善と判定された患者のうち、24 週時点で悪化を示した患者数として報告されているものの、再発の判定基準は事前に明示的には規定されていない。
- ・さらに、Bartalena ら (2012) [7]における再発は、眼球突出及び複視に加え、CAS や眼瞼裂幅等の複数の臨床指標を総合して評価されたアウトカムであり、本来比較対象とする複視及び眼球突出の再発以外の指標によっても再発が成立し得る。そのため、当該再発割合を複視及び眼球突出の再発割合として用いた場合、再発割合が過大に評価されている可能性がある。

したがって、製造販売業者が設定した比較対照における再発割合 30.5% は、その算出根拠及び再発の評価方法をふまえると、比較対照として用いる上で妥当ではないと考えた。

### 3.1.2.5 QOLについて

製造販売業者のモデルでは、米国の一般人を対象としたSmith らのビニエット調査から得られた重症度別のQOL値が引用された。製造販売業者は、活動性甲状腺眼症に関する QOL 研究に限られており、分析モデルで定義した健康状態と統合的な QOL 値が得られている研究は当該研究のみであったことから、ビニエット調査により測定されたQOL値が最も適切な選択肢であると判断した。

しかしながら、以下の点に留意する必要がある。

- ・Smith らのビニエット調査は米国の一般人を対象として実施されたものであり、日本人患者集団における価値観や疾病受容の程度を必ずしも反映しているとは限らない。
- ・ビニエット法による QOL 評価は、疾患の否定的側面を強調した健康状態シナリオに基づいており、患者が時間経過とともに獲得する適応や対処行動が反映されにくいことから、QOL の低下を過大に推定する可能性がある。

OPTIC-J試験においては、日本人患者集団を対象としてEQ-5DによるQOL評価が探索的評価項目として実施されている。しかしながら、当該試験におけるQOL評価はサンプルサイズが限定的であること等からQOL値の解釈は困難となっている。さらに、Smith らの文献においても、EQ-5D-5Lなどの汎用的な尺度では、中等症から重症の甲状腺眼症患者の疾病負担を十分に捕捉できない可能性が報告されている。

製造販売業者が引用したビニエット調査から得られたQOL値には、甲状腺眼症の症状に関する否定的な側面を強調したシナリオに基づいているなどのいくつかの課題が存在するものの、上記の点や、分析ガイドラインの8.6より、対象者本人から回答を得ることが困難な場合などには、仮想的な健康状態のシナリオを用いて、一般の人々を対象にTTO法などの手法を用いて測定してもよい

とされていること、及び分析モデルで定義した健康状態と合致するQOL研究がSmith らによる研究のみであったこと、さらに活動性甲状腺眼症患者のQOL値を適切に評価するための利用可能な選択肢が現状では限られていることを考慮して、公的分析では製造販売業者が使用したQOL値の設定を受け入れた。

### 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

- 特になし → 本節で終了
- あり → 以下に続く
- その他( )

### 3.3 実施が必要な再分析の概要

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

- a)費用パラメータについて
- b)テプロツムマブの眼球突出の再発割合について
- c)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について

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

該当なし

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

#### 3.4.1 費用パラメータについて

表3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号 (あるいは図表番号)
4-2-1,4-2-3-1-1	62,74-75	

【報告書等の記述】

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500mg	3週間に1回投与 初回：10mg/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

【具体的な再分析の内容】

テプロツムマブの薬剤費用

「3.1.2.1」節で述べた通り、製造販売業者の設定した薬剤費用は、被験者体重が50kgという仮定に基づいており、OPTIC-J試験における被験者の体重の中央値である60.6kgとは乖離している。以上より、日本における平均的な使用量を利用して分析することが適切であると考えた。

公的分析では、NDBデータよりテプロツムマブ使用患者における、1回目および2回目以降のバイアル本数を集計し、これを用いて再分析を実施することとした。

表3-4-1-2 テプロツムマブのバイアル本数と患者割合

1回目投与本数	2回目以降投与本数	体重区分	患者割合(%)
1	2	~50kg	41.1%
2	3	50kg~75kg	49.4%
2	4	75kg~100kg	7.3%
3	5	100kg~	2.2%

ステロイドパルス療法の管理費用

「3.1.2.2」節の通り、製造販売業者は放射線外照射の管理費用について10回分の費用を計上しているが、放射線治療管理料については「診療報酬の算定方法の一部を改正する件（令和6年3月5日厚生労働省告示第57号）」に基づいて、分布図の作成1回につき1回、一連につき2回に限り算定するとされているため、10回分の算定は推奨されていない。

また、放射線治療管理料と体外照射の費用について、ともに4門以上の照射を行った場合の診療報酬点数を計上している。しかし、甲状腺眼症診療の手引きを参照すると左右2門の照射が一般的と記載されている。

NDBデータによってこれらを確認したところ、主に非対向2門照射に関する算定が記録されていた。また体外照射に関しては、ほぼ体外照射(1回目)の算定のみであったことから、体外照射(2回目)については用いないこととした。したがって、非対向2門照射に関わる、放射線治療管理料(非対向2門照射) 3,100点及び体外照射(高エネルギー放射線治療)(1回目)(非対向2門照射) 1,320点を用いることとした。

### 3.4.2 テプロツムマブの眼球突出の再発割合について

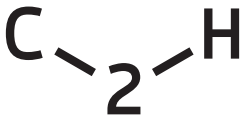
表3-4-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における					
セクション	ページ数		開始行番号(あるいは図表番号)		
4-2-1	61				
<b>【報告書等の記述】</b>					
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]

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析では、テプロツムマブ投与後の眼球突出の再発割合として、投与終了後の短期時点(Week28)において再発が認められなかった(0%)ことが用いられている。しかし、眼球突出の再発は、治療後の経過観察期間において症状が再び増悪する事象として評価されるものであり、短期時点のみの評価では、投与終了後の十分な経過を経て顕在化する再発リスクを十分に反映していない可能性がある。

同一の臨床試験において、評価時点によって再発割合が大きく異なることが報告されている。Smithら(2017)[6]による同一試験の長期追跡では、24週時点で眼球突出の改善を示した治療反応者を母集団として、72週時点では36.7%が眼球突出の再発に該当している。一方、企業報告書で用いられている28週時点では再発は認められておらず、評価時点の違いにより再発割合が大きく異なることが示されている。また、製造販売業者の分析では、再発評価期間をステロイドパルス療法と合わせる目的で28週時点が用いられているが、投与終了後からの経過期間という観点でみると、両治療は



同等の期間を評価しているとは言えない。ステロイドパルス療法はおおむね12週で治療が終了する一方、テプロツムマブは21週で投与が終了しており、28週は投与終了後約7週に過ぎない。このため、同一の試験開始後の週数を用いても、投与終了後からの経過期間は一致しておらず、再発が顕在化する時間的条件は同等ではない。

公的分析では、投与終了後の十分な経過を含む評価に基づいて再発割合を設定するためにはKahalyら (2024) [47] の72週時点の24%の値を用いて、24週時点の治療終了後から48週時点までの24週間を再発期間に設定し分析を行うことが適切と考えた。再発率の推定は、累積再発率を推定するために指数モデル (一定ハザード) 仮定を用いた。

本設定は、ステロイドパルス療法の再発に関する長期的なデータがないために、テプロツムマブの再発期間を限定しているため、保守的な設定と考えられる。

### 3.4.3 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について

表3-4-3 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における					
セクション	ページ数	開始行番号 (あるいは図表番号)			
4-2-1	61				
<b>【報告書等の記述】</b>					
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]

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析では、ステロイドパルス療法と放射線外照射療法の併用療法における再発割合として、Burchら (2022) [46]で報告された再発割合の範囲に基づき算出した30.5%を用いた。

再発割合の範囲において最小・最大値を報告したBartalenaら (2012) では、総合眼科評価に基づく「改善」は定義されているものの、「再発」は主要又は副次評価項目として事前に定義されておらず、12週時点で改善と判定された患者のうち、24週時点で悪化を示した患者数が探索的に報告されているにとどまっている。さらに、この再発を判定するための悪化基準は明示的には規定されていない。また、再発割合は投与量別に21~40%と幅をもって示されている。

一方で、再発割合に関する他の引用元であるKahalyら (2018) [9]では、治療反応(response) 及び再発 (relapse) の定義が事前に明確に規定され、再発は治療反応後に生じた所定の悪化として評価さ

---

れている。すなわち、再発は治療反応が得られた後に生じる再増悪として位置づけられており、治療反応者を母集団として再発割合が算出されている。Kahalyら（2018）では、ステロイド治療反応者における再発割合を36週時点で18.4%（7/38例）と報告している。

公的分析では、再発割合の設定にあたり、母集団が治療反応者として定義されていること、ならびに再発が治療反応後の再増悪として評価されていること、投与終了後の十分な経過を含む評価に基づいて再発割合を設定することをふまえ、Kahalyら（2018）に基づいて、12週時点の治療終了後から36週時点のまでの24週間を再発期間に設定し分析を行うことが適切と考えた。

## 4. 分析結果

### 4.1 再分析における基本分析の結果

- ・ 分析対象集団 (c) に対して実施した分析

- 費用効果分析 (増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析 (効果は同等として費用を比較する)
- 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- その他 ( )

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

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表4-1-1-1、4-1-1-2に示す。

表4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テプロツムマブ	13.68	2.43	17,427,562	12,085,398	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	11.25	/	5,342,165	/	/

表4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
テプロツムマブ	13.43	1.87	22,432,305	17,452,568	9,355,796
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法	11.57	/	4,979,737	/	/

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

再分析における修正内容と分析結果に対する影響を表4-1-2に要約する。

表4-1-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容	増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER(円/QALY)
製造販売業者の基本分析の結果	2.43	12,085,398	4,980,003
a 費用パラメータについて	2.43	17,359,950	7,153,477
a+b テプロツムマブの眼球突出の再発割合	2.18	17,413,448	7,985,812
a+b+c 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	1.87	17,452,568	9,355,796

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

#### a) テプロツムマブの再治療について

製造販売業者の分析モデルでは、テプロツムマブによる再治療はないものと仮定して分析を行っている。一方で、初回で効果不十分又は再発があった患者に対して再投与を実施する臨床試験が存在するなど、テプロツムマブの標準的な8回治療後に再治療を行う可能性が存在している。しかし、公的  
分析の期間においてテプロツムマブを再投与に関する十分な情報を得ることができなかったため、この設定については反映することができなかった。仮に再治療を考慮した場合、テプロツムマブのさらなる薬剤費の計上はICERに大きな影響を与える可能性がある。

## 4.2 再分析における感度分析の結果

再分析における一元感度分析の結果を表4-2に示す。

表4-2 一元論的感度分析の結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICERの範囲	
	下限	上限		下限	上限
QOL値：軽度の眼球突出あり、複視なし	0.53	0.66	ベータ分布から推定した95%信頼区間 (製造販売業者設定)	¥12,887,240	¥7,385,600
QOL値：眼球突出あり、複視なし	0.40	0.52	ベータ分布から推定した95%信頼区間 (製造販売業者設定)	¥7,933,566	¥11,423,327
QOL値：眼球突出あり、断続的な複視あり	0.37	0.50	ベータ分布から推定した95%信頼区間 (製造販売業者設定)	¥8,024,962	¥11,257,377
QOL値：軽度の眼球突出あり、断続的な複視あり	0.45	0.58	ベータ分布から推定した95%信頼区間 (製造販売業者設定)	¥11,094,088	¥8,094,096
テプロツムマブ：治療遵守率	75.6%	100.0%	ベータ分布から推定した95%信頼区間 (製造販売業者設定)	¥7,086,349	¥9,534,716
QOL値：眼球突出あり、恒常的な複視あり	0.24	0.36	ベータ分布から推定した95%信頼区間 (製造販売業者設定)	¥8,417,045	¥10,607,906
年齢(歳)	44.7	52.0	ガンマ分布から推定した95%信頼区間 (製造販売業者設定)	¥8,853,833	¥10,005,094
QOL値：軽度の眼球突出あり、恒常的な複視あり	0.29	0.40	ベータ分布から推定した95%信頼区間 (製造販売業者設定)	¥9,847,551	¥8,894,059
テプロツムマブ：複視の再発割合	19.5%	28.9%	ベータ分布から推定した95%信頼区間 (製造販売業者設定)	¥8,994,796	¥9,777,455
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	14.9%	22.2%	ベータ分布から推定した95%信頼区間 (製造販売業者設定)	¥9,695,924	¥9,004,523
テプロツムマブ：眼球突出の再発割合	17.1%	25.3%	ベータ分布から推定した95%信頼区間 (製造販売業者設定)	¥9,119,943	¥9,630,694
ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法：眼球突出の再発割合	14.9%	22.2%	ベータ分布から推定した95%信頼区間 (製造販売業者設定)	¥9,469,387	¥9,236,237
割引率(2%)	0%	4%	中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第4版	¥6,460,286	¥12,676,432

### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

#### 4.3.1 比較対照技術をステロイドパルス療法単独とした場合（分析対象集団(c)）

分析の枠組みは、分析対象集団 (c) における比較対照技術として、ステロイドパルス療法と放射線外照射療法の併用療法が設定されている。これは「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（第3次案）」[48]において、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、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治療選択肢が提示されていることに基づくものである。しかしながら、ステロイドパルス療法に対して放射線外照射療法を併用することにより有効性が向上することを示した明確なエビデンスは確認されなかった。そのため、製造販売業者の分析では、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療法の併用療法の治療効果は同一であると仮定し（企業報告書 P.56）、ステロイドパルス療法単独のデータが用いられた。

一方で、ステロイドパルス療法単独は、放射線外照射療法の治療費用が含まれない分、併用療法よりも費用が安価となる。このため、公的分析では、比較対照技術の設定が分析結果に与える影響を検討する目的で、比較対照技術を「ステロイドパルス療法単独」とした場合である、放射線外照射療法の治療費用を0円へ変更したシナリオ分析を実施した。

表4-3 シナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
放射線外照射療法の管理料	放射線外照射療法として非対向2門照射を行った場合と設定	放射線外照射療法の治療費用を0円に設定	9,355,796	1.87	17,609,411	9,439,874

シナリオ分析において、放射線外照射療法の治療費用を0円と設定した場合、ICERは9,439,874円/QALYの値を示した。

#### 4.3.2 費用対効果評価専門組織で決定されたシナリオ分析（分析対象集団(a)）

分析対象集団 (a) 軽症の活動性甲状腺眼症の患者を対象として、比較対照技術をトリウムシノロン局所注射とした場合の費用効果分析をシナリオ分析として検討を行った。

軽症の活動性甲状腺眼症において、テプロツムマブとトリウムシノロン局所注射を直接比較したデータは公的分析でのSRでは特定されなかった。テプロツムマブについては、「2.3.2」の節で述べた通り、研究デザインや対象集団が異なるものの、軽症の甲状腺眼症患者を含む集団において一定の有効性が示唆されている報告が存在する。

トリウムシノロン局所注射については、公的分析が実施したSRにおいて、軽症の活動性甲状腺眼

---

症を対象としたRCTは確認されなかったが、軽症から中等症の患者を対象としたRCTを1件特定した [26]。Leeら (2013) [26]では適格基準において「症状出現から6か月未満」かつ「肉眼的に確認できる上眼瞼後退」を有することを条件としており、軽症から中等症の眼瞼後退を有する症例が対象となっている。ベースライン特性として、眼球突出度は平均 $16.6 \pm 2.5$  mm、眼瞼後退グレードは平均 $1.8 \pm 0.7$ であり、比較的重症度の低い集団が含まれていると考えられる。一方で、ベースラインのCAS平均値は $2.4 \pm 0.7$ であり、EUGOGOガイドラインに基づけば、非活動性の患者が含まれている可能性がある。本試験において眼球突出は主要アウトカムとして設定されておらず、治療前後の眼球突出変化量を定量的に評価した解析は実施されていない。

また、非RCTについても軽症の活動性甲状腺眼症患者を対象とした研究は確認されなかったが、軽症から中等症の患者を対象としたレトロスペクティブ研究を3件特定した [49–51]。Xuら (2018) [49]及びXuら (2012) [50]はいずれも、「軽症から中等症の甲状腺関連眼症」かつ「CASが3点以下」を適格基準としており、非活動性甲状腺眼症患者を主な対象としている。眼球突出については、それぞれ $16.74 \pm 2.12$  mm (ベースライン) から最終評価時点 (平均  $23.45 \pm 14.86$ か月後) では $17.34 \pm 2.0$  mm、 $16.89 \pm 2.07$  mm (ベースライン) から最終評価時点 (平均  $15.86 \pm 5.49$ か月後) では $16.97 \pm 1.95$  mmとなっており、いずれも統計的に有意な変化は認められていなかった。Liuら (2019) [51]では、適格基準において「CASが3点未満」と「 $^{99m}\text{Tc}$ -DTPA SPECTにより、外眼筋への高いDTPA集積が認められること」を有することを条件としているが、対象集団には軽症20名、中等症~重症25名が含まれている。眼球突出については $18.4 \pm 1.23$  mm (ベースライン) から6か月後時点では $17.46 \pm 0.92$  mmとなっていた。

以上のとおり、トリウムシノロン局所注射に関するエビデンスは、軽症から中等症の甲状腺眼症患者を対象としたものが中心であり、軽症かつ活動性甲状腺眼症に限定された集団を対象として、ベースラインからの眼球突出変化量や複視反応を定量的に評価した結果は得られていない。さらに、各研究において重症度及び活動性の定義、主要アウトカム、評価時点が異なっており、テプロツムマブに関するエビデンスとの間で直接的な比較を行うことは困難である。

このため、軽症の活動性甲状腺眼症患者を対象として、ベースラインからの眼球突出変化量や複視反応について両治療を定量的に比較することは困難であり、公的分析では分析不能と判断した。

#### 4.3.3 比較対照技術をトリウムシノロン局所注射とした場合 (分析対象集団(b))

分析対象集団 (b) 中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS<3) の患者を対象として、比較対照技術をトリウムシノロン局所注射とした場合の費用効果分析をシナリオ分析として検討を行った。

中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS<3) において、テプロツムマブとトリウムシノロン局所注射を直接比較したデータは公的分析でのSRでは特定されなかった。テプロツムマブについては、

「2.3.2」の節で述べた通り、対象集団や研究デザインは異なるものの、非活動性の甲状腺眼症患者を対象としたプラセボ対照試験において、24週時点の眼球突出の改善がプラセボと比較して大きいことが報告されている。

トリウムシノロン局所注射については、公的分析が実施したSRにおいて、中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS<3) を対象としたRCTは確認されなかったが、当該集団を含む中等症から重症の患者を対象としたRCTを1件特定した。Awadら (2025) [52]では適格基準において「症状出現から1年以内」かつ「上眼瞼後退及び眼球突出を有する」ことを条件としており、活動期初期の中等症から重症例が対象となっている。ベースライン特性として、トリウムシノロン群のCAS平均値は $2.3 \pm 0.7$ 、眼球突出度は平均 $22.97 \pm 1.78$  mmであり、CAS 3点未満の非活動性患者が含まれている。同試験では、眼球突出度が治療前の $22.97 \pm 1.78$  mmから最終注射後6~20か月のフォローアップ期間における最終評価時点には $19.50 \pm 2.99$  mmへと、平均 $3.47 \pm 2.10$  mmの有意な改善 ( $p < 0.001$ ) が報告されている。また、非RCTについても中等症から重症の活動性甲状腺眼症患者 (CAS<3) のみを対象とした研究は確認されなかったが、当該集団を含む研究を4件特定した。まず、プロスペクティブ研究として、Ortiz-Bassoら (2019) [53]は、中等症かつMRI (STIR法) において外眼筋の信号強度比 (SIR) が2.5より高い活動性を有する例を対象とした。対象集団のベースラインのCAS平均値は $2.26 \pm 1.43$ 、眼球突出度は平均21 mmであったが、治療後の眼球突出度は20.8 mmへとわずかに変化したのみで、統計的に有意な改善は認められなかった ( $p = 0.08$ )。次にレトロスペクティブ研究のZhangら (2025) [54]は、CASが3点未満 (平均1.14) 外眼筋の有意な活動性 (炎症スコア  $\geq 1.5$ ) 及び肥大が確認された患者を対象として、強度変調放射線治療 (IMRT) とトリウムシノロン局所注射の併用療法を検討した。この研究では、治療3か月後の眼球突出について「顕著な改善」が12.5%、「中程度の改善」が62.5%の症例で認められたが、25%では改善が認められず、放射線治療との併用効果である点に留意が必要である。Habaluyasら (2025) [55]は、MRIで確認された上眼瞼挙筋 (LPS) の炎症を伴う活動性患者を対象とした。ベースラインのCAS平均値は $1.7 \pm 1.3$ 、眼球突出度は平均 $16.8 \pm 2.7$  mmであったが、治療後の眼球突出度は16.4 mmへと有意に減少 (0.4 mmの改善、 $p = 0.007$ ) したものの、改善幅は極めて限定的であった。Wangら (2025) [56]は、上眼瞼後退のみを呈する患者を対象としており、適格基準において眼球突出度が20 mmを超える症例は除外されている。対象集団のベースラインのCAS平均値は $0.79 \pm 0.72$ 、眼球突出度は平均 $18.10 \pm 2.27$  mmであったが、治療後の眼球突出度 ( $18.02 \pm 2.14$  mm) に有意な変化は認められなかった。

以上のとおり、トリウムシノロン局所注射に関するエビデンスは、CASが低値 (CAS<3) であっても画像診断等で活動性が示唆される中等症から重症の甲状腺眼症患者を対象としたものが中心であり、中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS<3) に限定された集団を対象として、ベースラインからの眼球突出変化量や複視反応を定量的に評価した結果は得られていない。さらに、各研究において重症

度及び活動性の定義、主要アウトカム、評価時点が異なっており、テプロツムマブに関するエビデンスとの間で直接的な比較を行うことは困難である。

このため、中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS<3) 患者を対象として、ベースラインからの眼球突出変化量や複視反応について両治療を定量的に比較することは困難であり、公的分析では分析不能と判断した。

#### 4.4 分析結果の解釈

テプロツムマブの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表 4-4-1~4-4-3の通り要約する。

表4-4-1 分析結果の解釈 (分析対象集団(a))

分析対象集団	軽症の活動性甲状腺眼症
比較対照技術	対症療法
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 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 checked="" type="checkbox"/> その他(評価に十分なデータが存在しないため、分析不能)
そのように判断した理由	システムティックレビューの結果、追加的有用性評価に利用可能なテプロツムマブの臨床試験等が存在しないと考えられたため、分析不能と判断した。

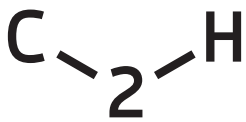


表4-4-2 分析結果の解釈 (分析対象集団(b))

分析対象集団	中等症から重症の活動性甲状腺眼症 (CAS3点未満)
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	■ 通常の品目 □ 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 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 checked="" type="checkbox"/> その他 (評価に十分なデータが存在しないため、分析不能)
そのように判断した理由	システマティックレビューの結果、追加的有用性評価に利用可能なテプロツムマブの臨床試験等が存在しないと考えられたため、分析不能と判断した。

表4-4-3 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	■ 通常の品目 □ 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 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 checked="" 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	費用効果分析による再分析の結果、テプロツムマブはステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法と比較してICERが9,355,796円/QALYであることが示されたため。

#### 4.5 価格調整率の重み

企業報告書において患者割合の報告はなされていなかったため、製造販売業者に問い合わせを行ったところ、分析対象集団 (a) 及び (b) については、テプロツムマブの投与は想定されにくく、これらの集団については0%であると回答を得た。一方、臨床専門家に確認したところ、単施設の実績ではあるが分析対象集団(a)、(b)、(c)それぞれについて0%、10%、90%の使用経験があるとの回答を受けた。その他に適切な情報が見つからなかったため、公的分析としてはこの患者割合を採用することとした。

---

## 5. 参考文献

- [1] NICE.Teprotumumab for treating thyroid eye disease [ID6432] [Internet]. NICE; 2025 [cited 2026 Jan 4]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11531/documents>
- [2] CDA-AMC.teprotumumab [Internet]. [cited 2026 Jan 4]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/teprotumumab>
- [3] PBAC.TEPROTUMUMAB [Internet]. [cited 2026 Jan 4]. Available from: <https://www.pbs.gov.au:443/medicinesstatus/document/1306.html>
- [4] Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med*. 2020 Jan 23;382(4):341–52.
- [5] Hiromatsu Y, Ishikawa E, Kozaki A, Takahashi Y, Tanabe M, Hayashi K, 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 Feb;55:101464.
- [6] Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA, et al. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1748–61.
- [7] Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, 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 Dec;97(12):4454–63.
- [8] 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 Sep;90(9):5234–40.
- [9] Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, 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 Apr;6(4):287–98.
- [10] Aktaran S, Akarsu E, Erbağcı 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 Jan;61(1):45–51.
- [11] Zhu W, Ye L, Shen L, Jiao Q, Huang F, Han R, et al. A prospective, randomized trial of intravenous glucocorticoids therapy with different protocols for patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):1999–2007.

- 
- [12] Shen L, Ye L, Zhu W, Jiao Q, Zhou Y, Wang S, et al. Methotrexate plus reduced or full-dose glucocorticoids for the treatment of active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2022 Oct;11(5):e220017.
- [13] 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):141–9.
- [14] Mu PW, Tang XX, Wang YN, Lin S, Wang MM, Yin QL, 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 Oct 6;20(6):153.
- [15] Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug;86(8):3562–7.
- [16] Ng CM, Yuen HKL, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, et al. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi*. 2005 Oct;11(5):322–30.
- [17] Li LF, Xue JL, Guan L, Su FF, Wang H, Zhang DF. Therapeutic outcomes of mycophenolate mofetil and glucocorticoid in thyroid-associated ophthalmopathy patients. *Front Endocrinol*. 2023 Mar 21;14:1140196.
- [18] Li Z, Luo Y, Huang Q, Chen Z, Song D, Pan D, et al. A Randomized Clinical Trial of Intravenous Methylprednisolone With 2 Protocols in Patients With Graves Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jan 1;109(1):36–45.
- [19] Ugradar S, Parunakian E, Zimmerman E, Malkhasyan E, Raika P, Douglas RN, et al. Clinical and Radiologic Predictors of Response to Teprotumumab: A 3D Volumetric Analysis of 35 Patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2025 Aug;41(4):408–14.
- [20] Diniz SB, Cohen LM, Roelofs KA, Rootman DB. Early Experience With the Clinical Use of Teprotumumab in a Heterogenous Thyroid Eye Disease Population. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2021 Nov;37(6):583–91.
- [21] Davis JB, Mudalegundi S, Henderson AD, Carey AR. Stability of Ocular Alignment After Teprotumumab Therapy in a Cohort of Patients With Thyroid Eye Disease and Baseline Diplopia. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2024 Dec;44(4):527–32.

- 
- [22] Migliori ME, Gladstone GJ. Determination of the Normal Range of Exophthalmometric Values for Black and White Adults. *Am J Ophthalmol*. 1984 Oct 1;98(4):438–42.
- [23] Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jan;89(1):15–20.
- [24] Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the Course of Mild Graves' Orbitopathy. *N Engl J Med*. 2011 May;364(20):1920–31.
- [25] Sellari-Franceschini S, Rocchi R, Marinò M, Bajraktari A, Mazzi B, Fiacchini G, et al. Rehabilitative orbital decompression for Graves' orbitopathy: results of a randomized clinical trial. *J Endocrinol Invest*. 2018 Sep;41(9):1037–42.
- [26] Lee SJ, Rim THT, Jang SY, Kim CY, Shin DY, Lee EJ, et al. Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013 Jan 1;251(1):261–70.
- [27] Draman MS, Morris DS, Evans S, Haridas A, Pell J, Greenwood R, et al. Prostaglandin F2-Alpha Eye Drops (Bimatoprost) in Graves' Orbitopathy: A Randomized Controlled Double-Masked Crossover Trial (BIMA Trial). *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2019 Apr;29(4):563–72.
- [28] Leite C de A, Pereira T de S, Chiang J, Moritz RB, Gonçalves ACP, Monteiro MLR. Ocular motility changes after inferomedial wall and balanced medial plus lateral wall orbital decompression in Graves' orbitopathy: a randomized prospective comparative study. *Clinics*. 2021;76:e2592.
- [29] Pereira T de S, Leite C de A, Kuniyoshi CH, Gebrim EMMS, Monteiro MLR, Pieroni Gonçalves AC. A randomized comparative study of inferomedial vs. balanced orbital decompression. Analysis of changes in orbital volume, eyelid parameters, and eyeball position. *Eye*. 2022 Mar;36(3):547–54.
- [30] Almanza-Monterrubio M, Garnica-Hayashi L, Dávila-Camargo A, Nava-Castañeda Á. Oral selenium improved the disease activity in patients with mild Graves' orbitopathy. *J Fr Ophtalmol*. 2021 May;44(5):643–51.
- [31] Pan Y, Chen YX, Zhang J, Lin ML, Liu GM, Xu XL, et al. Doxycycline vs Placebo at 12 Weeks in Patients With Mild Thyroid-Associated Ophthalmopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2022 Nov;140(11):1076–83.
- [32] Matoc I, Kasa K, Kasumović A, Prpić A, Vukojević A, Zrinščak O, et al. One Incremental Stride for Doxycycline, One Substantial Advancement for Thyroid Eye Disease. *Diagnostics* [Internet]. 2024 Apr 10 [cited 2026 Feb 4];14(8). Available from: <https://www.mdpi.com/2075->

---

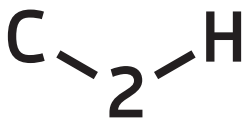
4418/14/8/791

- [33] Ueland HO, Halsøy K, Rødahl E. Blepharotomy Versus Levator Recession With Adjustable Sutures for Correction of Upper Eyelid Retraction in Thyroid Eye Disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2024 Oct;40(5):516–22.
- [34] Leite C de A, Pereira T de S, Chiang J, Moritz RB, Gonçalves ACP, Monteiro MLR. Quality of life in patients with Graves' orbitopathy submitted to orbital decompression: comparison between balanced and inferomedial techniques. *Arq Bras Oftalmol*. 2024;87(5):e20230296.
- [35] Noh JY, Watanabe N, Ito K, Tsuiki M, Ishihara Y, Tagami T, et al. Safety, pharmacokinetics, and potential benefits of TSH-receptor-specific monoclonal autoantibody K1-70TM in Japanese Graves' disease patients: results of a phase 1 trial. *Endocr J*. 2025 Aug;72(8):897–909.
- [36] Chen L, Sun Y, Liu W, Ye J, Hu X, Rao W, et al. One-Stage Orbital Decompression Combined With Intraoperative Muscle Relaxation for TAO: A Randomized Controlled Trial. *Am J Ophthalmol*. 2025 Mar;271:127–37.
- [37] Ahn HY, Lee MJ, Jung KY, Kim HJ, Jung EH, Chung CW, et al. Selenium vs Control for Graves Ophthalmopathy in a Selenium-Sufficient Area: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2025 Feb;143(4):287–94.
- [38] Douglas RS, Couch S, Wester ST, Fowler BT, Liu CY, Subramanian PS, et al. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jan 1;109(1):25–35.
- [39] Kauppinen-Mäkelin R, Karma A, Leinonen E, Löyttyniemi E, Salonen O, Sane T, et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(3):316–21.
- [40] Ueda-Sakane Y, Kanamoto N, Fushimi Y, Tanaka-Mizuno S, Yasuno S, Miura M, et al. Overall safety and efficacy of high-dose and low-dose intravenous glucocorticoid therapy in patients with moderate-to-severe active Graves' ophthalmopathy. *Endocr J*. 2016 Aug;63(8):703–14.
- [41] Ma Z, Ozaki H, Ishikawa Y, Jingu K. Improvement of the MRI and clinical features of Asian Graves' ophthalmopathy by radiation therapy with steroids. *Jpn J Radiol*. 2019 Aug;37(8):612–8.
- [42] Ito M, Takahashi Y, Katsuda E, Oshima Y, Takeuchi A, Mori T, et al. Predictive factors of prognosis after radiation and steroid pulse therapy in thyroid eye disease. *Sci Rep*. 2019 Feb 14;9(1):2027.
- [43] Hong JH, Choi KH, Kim JS, Yang SW, Kim YS. Radiation Therapy for Graves' Ophthalmopathy: When Is the Optimal Timing of Treatment and Evaluation. *Pract Radiat Oncol*. 2025;15(3):e221–

---

9.

- [44] Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016.
- [45] Smith TJ, Cockerham K, Lelli G, Choudhary C, Taylor S, Barretto N, et al. Utility Assessment of Moderate to Severe Thyroid Eye Disease Health States. *JAMA Ophthalmol*. 2023 Feb;141(2):159–66.
- [46] Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, et al. Management of Thyroid Eye Disease: A Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*. 2022 Dec;32(12):1439–70.
- [47] Kahaly GJ, Subramanian PS, Conrad E, Holt RJ, Smith TJ. Long-Term Efficacy of Teprotumumab in Thyroid Eye Disease: Follow-Up Outcomes in Three Clinical Trials. *Thyroid®*. 2024 Jul 1;34(7):880–9.
- [48] 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). 日本甲状腺学会・日本内分泌学会; 2023.
- [49] Xu DD, Chen Y, Xu HY, Li H, Zhang ZH, Liu YH. Long-term effect of triamcinolone acetonide in the treatment of upper lid retraction with thyroid associated ophthalmopathy. *Int J Ophthalmol*. 2018 Aug 18;11(8):1290–5.
- [50] Xu D, Liu Y, Xu H, Li H. Repeated triamcinolone acetonide injection in the treatment of upper-lid retraction in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Can J Ophthalmol*. 2012 Feb 1;47(1):34–41.
- [51] Liu D, Xu X, Wang S, Jiang C, Li X, Tan J, et al. 99mTc-DTPA SPECT/CT provided guide on triamcinolone therapy in Graves' ophthalmopathy patients. *Int Ophthalmol*. 2020 Mar 1;40(3):553–61.
- [52] Awad RA, Abo-Ghadir AA, Hussien MS, Awad AA, Kedwany SM, Mohammad AENA. Local Beta-methasone Versus Triamcinolone Injection in Management of Thyroid Eye Disease-Related Upper Eyelid Retraction With Proptosis. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2025 Jun;41(3):273–9.
- [53] Ortiz-Basso T, Vigo RL, Sidelnik M, Vazquez-Durand MS, Shokida MF, Prémoli EJ, et al. Triamcinolone for the Treatment of Graves Ophthalmopathy Tested With Short Tau Inversion Recovery Magnetic Resonance. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2019;35(1):22–4.
- [54] A curative effect evaluation of intensity-modulated radiation therapy combined with periorbital



---

triamcinolone acetonide injection in treating thyroid eye disease patients with active extraocular muscle but low CAS | Scientific Reports [Internet]. [cited 2026 Feb 2]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-88142-w>

- [55] Habaluyas CF, Abumanhal M, Ito M, Takahashi Y. Effectiveness of triamcinolone acetonide injection for upper eyelid retraction and excursion in active thyroid eye disease. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2025 Oct;S0008-4182(25)00382-5.
- [56] Wang M, Luan Y, Qian Z, Wang Y, Fang W. Percutaneous para-levator palpebrae superioris and subconjunctival injection of triamcinolone acetonide for upper eyelid retraction in thyroid-associated ophthalmopathy. *Front Med*. 2025;12:1679057.

---

## 6. 参考資料

### 6.1 ランダム化比較試験を対象としたSRにより特定された文献リスト

#### テプロツムマブのランダム化比較試験

1. Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, Elflein H, Ponto KA, Fowler BT, et al. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study. *Ophthalmology*. 2022;129(4):438-49.
2. Douglas RS, Couch S, Wester ST, Fowler BT, Liu CY, Subramanian PS, et al. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;109(1):25-35.
3. Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S, Smith TJ. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(6):360-72.
4. Kahaly GJ, Subramanian PS, Conrad E, Holt RJ, Smith TJ. Long-Term Efficacy of Teprotumumab in Thyroid Eye Disease: Follow-Up Outcomes in Three Clinical Trials. *Thyroid*. 2024;34(7):880-9.
5. Ugradar S, Wang Y, Mester T, Kahaly GJ, Douglas R. Improvement of asymmetric thyroid eye disease with teprotumumab. *British Journal of Ophthalmology*. 2022;106(6):755-9.
6. Ugradar S, Wang Y, Mester T, Kahaly GJ, Douglas RS. Teprotumumab for thyroid eye disease: early response is not required for benefit. *Eye*. 2022;36(7):1403-8.

#### 対症療法のランダム化比較試験

1. Almanza-Monterrubio M, Garnica-Hayashi L, Davila-Camargo A, Nava-Castaneda A. Oral selenium improved the disease activity in patients with mild Graves' orbitopathy. *Journal Francais d Ophthalmologie*. 2021;44(5):643-51.
2. Ahn HY, Lee MJ, Jung KY, Kim HJ, Jung EH, Chung CW, et al. Selenium vs Control for Graves Ophthalmopathy in a Selenium-Sufficient Area: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*. 2025;27:27.
3. Chen L, Sun Y, Liu W, Ye J, Hu X, Rao W, et al. One-Stage Orbital Decompression Combined With Intraoperative Muscle Relaxation for TAO: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Ophthalmology*. 2025;271:127-37.
4. Draman MS, Morris DS, Evans S, Haridas A, Pell J, Greenwood R, et al. Prostaglandin F2-Alpha

- 
- Eye Drops (Bimatoprost) in Graves' Orbitopathy: A Randomized Controlled Double-Masked Crossover Trial (BIMA Trial). *Thyroid*. 2019;29(4):563-72.
5. Leite CA, Pereira TS, Chiang J, Moritz RB, Goncalves ACP, Monteiro MLR. Ocular motility changes after inferomedial wall and balanced medial plus lateral wall orbital decompression in Graves' orbitopathy: a randomized prospective comparative study. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2021;76:e2592.
  6. Leite CA, Pereira TS, Chiang J, Moritz RB, Goncalves ACP, Monteiro MLR. Quality of life in patients with Graves' orbitopathy submitted to orbital decompression: comparison between balanced and inferomedial techniques. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*. 2024;87(5):e20230296.
  7. Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, Bartalena L, Prummel M, Stahl M, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(20):1920-31.
  8. Matoc I, Kasa K, Kasumovic A, Prpic A, Vukojevic A, Zrinscak O, et al. One Incremental Stride for Doxycycline, One Substantial Advancement for Thyroid Eye Disease. *Diagnostics*. 2024;14(8):10.
  9. Noh JY, Watanabe N, Ito K, Tsuiki M, Ishihara Y, Tagami T, et al. Safety, pharmacokinetics, and potential benefits of TSH-receptor-specific monoclonal autoantibody K1-70<sup>TM</sup> in Japanese Graves' disease patients: results of a phase 1 trial. *Endocrine Journal*. 2025;72(8):897-909.
  10. Pan Y, Chen YX, Zhang J, Lin ML, Liu GM, Xu XL, et al. Doxycycline vs Placebo at 12 Weeks in Patients With Mild Thyroid-Associated Ophthalmopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmology*. 2022;140(11):1076-83.
  11. Pereira TS, Leite CA, Kuniyoshi CH, Gebrim E, Monteiro MLR, Pieroni Goncalves AC. A randomized comparative study of inferomedial vs. balanced orbital decompression. Analysis of changes in orbital volume, eyelid parameters, and eyeball position. *Eye*. 2022;36(3):547-54.
  12. Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, et al. A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(1):15-20.
  13. Sellari-Franceschini S, Rocchi R, Marino M, Bajraktari A, Mazzi B, Fiacchini G, et al. Rehabilitative orbital decompression for Graves' orbitopathy: results of a randomized clinical trial. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2018;41(9):1037-42.
  14. Ueland HO, Halsoy K, Rodahl E. Blepharotomy Versus Levator Recession With Adjustable Su-

---

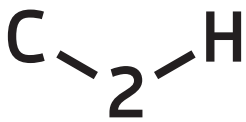
tures for Correction of Upper Eyelid Retraction in Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2024;40(5):516-22.

#### ステロイドパルス療法と放射線外照射の併用療法のランダム化比較試験

1. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of intravenous or oral glucocorticoids associated with orbital radiotherapy in the management of severe Graves' ophthalmopathy: results of a prospective, single-blind, randomized study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(8):3562-7.
2. Ng CM, Yuen HK, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, et al. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study. *Hong Kong Medical Journal*. 2005;11(5):322-30.

#### ステロイドパルス療法のランダム化比較試験

1. Kauppinen-Makelin R, Karma A, Leinonen E, Loyttyniemi E, Salonen O, Sane T, et al. High dose intravenous methylprednisolone pulse therapy versus oral prednisone for thyroid-associated ophthalmopathy. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*. 2002;80(3):316-21.
2. Lanzolla G, Sabini E, Leo M, Menconi F, Rocchi R, Sframeli A, et al. Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): a phase 2, open-label, adaptive, single centre, randomised clinical trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2021;9(11):733-42.
3. Li J, Xiao Z, Hu X, Li Y, Zhang X, Zhang S, et al. The Efficacy of Rituximab Combined with 131I for Ophthalmic Outcomes of Graves' Ophthalmopathy Patients. *Pharmacology*. 2017;99(3):144-52.
4. Li LF, Xue JL, Guan L, Su FF, Wang H, Zhang DF. Therapeutic outcomes of mycophenolate mofetil and glucocorticoid in thyroid-associated ophthalmopathy patients. *Frontiers in Endocrinology*. 2023;14:1140196.
5. Li Z, Luo Y, Huang Q, Chen Z, Song D, Pan D, et al. A Randomized Clinical Trial of Intravenous Methylprednisolone With 2 Protocols in Patients With Graves Orbitopathy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;109(1):36-45.
6. Macchia PE, Bagattini M, Lupoli G, Vitale M, Vitale G, Fenzi G. High-dose intravenous corticosteroid therapy for Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation*.



2001;24(3):152-8.

7. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: A comparative study. *Clinical Endocrinology*. 1987;27(1):33-42.
8. Philip R, Saran S, Gutch M, Agroyia P, Tyagi R, Gupta K. Pulse dexamethasone therapy versus pulse methylprednisolone therapy for treatment of Graves's ophthalmopathy. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;17:S157-9.
9. Roy A, Dutta D, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Mukhopadhyay S, Chowdhury S. Efficacy and safety of low dose oral prednisolone as compared to pulse intravenous methylprednisolone in managing moderate severe Graves' orbitopathy: A randomized controlled trial. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2015;19(3):351-8.
10. Savino G, Mandarà E, Gari M, Battendieri R, Corsello SM, Pontecorvi A. Intraorbital injection of rituximab versus high dose of systemic glucocorticoids in the treatment of thyroid-associated orbitopathy. *Endocrine*. 2015;48(1):241-7.
11. van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HP, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Endocrinology*. 2008;158(2):229-37.

#### 放射線外照射療法のランダム化比較試験

1. Gorman CA. Radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: results at one year. *Thyroid*. 2002;12(3):251-5.
2. Gorman CA, Garrity JA, Fatourech V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*. 2001;108(9):1523-34.
3. Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G. Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(1):102-8.
4. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1991;14(10):853-60.

- 
5. Mourits MP, van Kempen-Harteveld ML, Garcia MB, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2000;355(9214):1505-9.
  6. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet*. 1993;342(8877):949-54.
  7. Wu Y, Tong B, Luo Y, Xie G, Xiong W. Effect of radiotherapy on moderate and severe thyroid associated ophthalmopathy: A double blind and self-controlled study. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(2):2086-96.

#### トリアムシノロン注射のランダム化比較試験

1. Alkawas AA, Hussein AM, Shahien EA. Orbital steroid injection versus oral steroid therapy in management of thyroid-related ophthalmopathy. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2010;38(7):692-7.
2. Awad RA, Abo-Ghadir AA, Hussien MS, Awad AA, Kedwany SM, Mohammad AEA. Local Beta-methasone Versus Triamcinolone Injection in Management of Thyroid Eye Disease-Related Upper Eyelid Retraction With Proptosis. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2025;41(3):273-9.
3. Lee SJ, Rim TH, Jang SY, Kim CY, Shin DY, Lee EJ, et al. Treatment of upper eyelid retraction related to thyroid-associated ophthalmopathy using subconjunctival triamcinolone injections. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2013;251(1):261-70.

## 6.2 非ランダム化比較試験を対象としたSRにより特定された文献リスト

#### テプロツムマブの非ランダム化比較試験

1. Ugradar S, Parunakian E, Zimmerman E, Malkhasyan E, Raika P, Douglas RN, et al. Clinical and Radiologic Predictors of Response to Teprotumumab: A 3D Volumetric Analysis of 35 Patients. *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. 2025;41(4):408-414.
2. Davis JB, Mudalegundi S, Henderson AD, Carey AR. Stability of Ocular Alignment After Teprotumumab Therapy in a Cohort of Patients With Thyroid Eye Disease and Baseline Diplopia. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2024;44(4):527-532.
3. Diniz SB, Cohen LM, Roelofs KA, Rootman DB. Early Experience With the Clinical Use of Teprotumumab in a Heterogenous Thyroid Eye Disease Population. *Ophthalmic Plastic & Recon-*

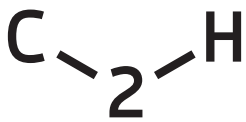
---

structive Surgery. 2021;37(6):583-591.

ステロイドパルス療法と放射線外照射療法の併用療法の非ランダム化比較試験

1. Limone PP, Bianco L, Mellano M, Garino F, Giannoccaro F, Rossi A, et al. Is concomitant treatment with steroids and radiotherapy more favorable than sequential treatment in moderate-to-severe graves orbitopathy? *Radiologia Medica*. 2021;126(2):334-342.
2. Boulanouar L, Grunenwald S, Imbert P, Khalifa J, Dekeister C, Boutault F, et al. Effect of orbital radiotherapy on the outcome of surgical orbital decompression for thyroid-associated orbitopathy (TAO): a retrospective study in 136 patients. *Endocrine*. 20120;67(3):605-612.
3. Ma Z, Ozaki H, Ishikawa Y, Jingu K. Improvement of the MRI and clinical features of Asian Graves' ophthalmopathy by radiation therapy with steroids. *Japanese Journal of Radiology*. 2019;37(8):612-618.
4. Ito M, Takahashi Y, Katsuda E, Oshima Y, Takeuchi A, Mori T, et al. Predictive factors of prognosis after radiation and steroid pulse therapy in thyroid eye disease. *Scientific Reports*. 2019;9(1):2027.
5. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, Esser J, Fuhrer D, Eckstein A. Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy. *Hormone & Metabolic Research*. 2017;49(10):739-747.
6. Jagiello-Korzeniowska A, Sokolowski A, Krzentowska-Korek A, Miklaszewska G, Baldys-Waligorska A. The efficacy of immunosuppressive treatment of Graves' orbitopathy is not affected by previous anti-thyroid drugs or by radioiodine therapy of Graves' disease. 2016;1(6):554-561.
7. Sisti E, Menconi F, Leo M, Profilo MA, Mautone T, Mazzi B, et al. Long-term outcome of Graves' orbitopathy following high-dose intravenous glucocorticoids and orbital radiotherapy. 2015;1(6):661-8.
8. Abboud M, Arabi A, Salti I, Geara F. Outcome of thyroid associated ophthalmopathy treated by radiation therapy. *Radiation Oncology*. 2011;6:46.
9. Johnson KT, Wittig A, Loesch C, Esser J, Sauerwein W, Eckstein AK. A retrospective study on the efficacy of total absorbed orbital doses of 12, 16 and 20 Gy combined with systemic steroid treatment in patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2010;248(1):103-9.
10. Sterker I, Tegetmeyer H, Papsdorf K, Fuhrer-Sakel D. Effect of combined intravenous glucocor-

- 
- ticoids and orbital radiotherapy in restoring driving competency in patients with Graves' orbitopathy. *Hormone & Metabolic Research*. 2009;41(5):391-6.
11. Ohtsuka K, Sato A, Kawaguchi S, Hashimoto M, Suzuki Y. Effect of steroid pulse therapy with and without orbital radiotherapy on Graves' ophthalmopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2003;135(3):285-90.
  12. Tsujino K, Hirota S, Hagiwara M, Fukada S, Takada Y, Hishikawa Y, et al. Clinical outcomes of orbital irradiation combined with or without systemic high-dose or pulsed corticosteroids for Graves' ophthalmopathy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2000;48(3):857-64.
  13. Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, Morita M, Tamaru M, Ohnishi T, et al. Graves ophthalmopathy: MR evaluation of 10-Gy versus 24-Gy irradiation combined with systemic corticosteroids. *Radiology*. 1995;196(3):857-62.
  14. Koshiyama H, Koh T, Fujiwara K, Hayakawa K, Shimbo S, Misaki T. Therapy of Graves' ophthalmopathy with intravenous high-dose steroid followed by orbital irradiation. *Thyroid*. 1994;4(4):409-13.
  15. Hong JH, Choi KH, Kim JS, Yang SW, Kim YS. Radiation Therapy for Graves' Ophthalmopathy: When Is the Optimal Timing of Treatment and Evaluation. *Practical Radiation Oncology*. 2025;15(3):e221-e229.
  16. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: A comparative study. *Clinical Endocrinology*. 1987;27(1):33-42.
  17. Pinchera A, Marcocci C, Bartalena L. Orbital cobalt radiotherapy and systemic or retrobulbar corticosteroids for Graves' ophthalmopathy. *Hormone Research*. 1987;26(1):177-183.
  18. Tagami T, Tanaka K, Sugawa H, Nakamura H, Miyoshi Y, Mori T, et al. High-dose intravenous steroid pulse therapy in thyroid-associated ophthalmopathy. *Endocrine Journal*. 1996;43(6):689-99.
  19. Ueda-Sakane Y, Kanamoto N, Fushimi Y, Tanaka-Mizuno S, Yasuno S, Miura M, et al. Overall safety and efficacy of high-dose and low-dose intravenous glucocorticoid therapy in patients with moderate-to-severe active Graves' ophthalmopathy. *Endocrine Journal*. 2016;63(8):703-714.
  20. 柴田 拓也, 濱田 瑞恵, 田口 亜希子, 石井 祐子, 若倉 雅登, 井上 治郎. 甲状腺眼症の治療前後における定量的眼位と複視の評価. *日本視能訓練士協会誌*. 2007;36:113-117.

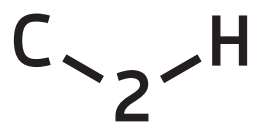


21. 高見 淳也, 福島 敦樹, 小松 丈記, 上野 脩幸, 田中 康司, 吉田 和歌子, et al. 高知大学医学部附属病院における過去10年間の甲状腺眼症の治療の評価. 眼科臨床医報. 2005;99(4):285-288.
22. 紅粉 睦男, 真尾 泰生, 松田 彰, 他. 当科におけるバセドウ病眼症患者の臨床的検討. 北海道勤労者医療協会医学雑誌. 1996;23(1):17-26.
23. Shigemasa Chiaki, Ueta Yoshihiko, Taniguchi Shinichi, 他. Graves病眼症に対する眼窩コバルト照射,ステロイド併用療法ならびにpulse療法 Yonago Acta Medica. 1989;32(1):95-106.
24. 馬場 裕行, 吉川 啓司, 水野 光通, 他. 甲状腺眼症に対する治療法の検討(その1) 眼球突出を中心に. 日本眼科学会雑誌. 1989;93(7):781-784.
25. 陳 嘉涵, 洪 碩じん, 小林 博, 他. Graves病重症眼症状軽減のための放射線療法について. 眼科臨床医報. 1987;81(6):1373-1375.
26. Yamamoto K, Saito K, Takai T. ステロイド療法, 眼窩放射線療法, 血漿瀉血およびチロキシン置換によるグレーヴズ眼障害の治療. Endocrinologia Japonica. 1982;29(4):495-501.

#### トリアムシノロン注射の非ランダム化比較試験

1. Habaluyas CF, Abumanhal M, Ito M, Takahashi Y. Effectiveness of triamcinolone acetonide injection for upper eyelid retraction and excursion in active thyroid eye disease. Canadian Journal of Ophthalmology. 2025;8:8.
2. Wang M, Luan Y, Qian Z, Wang Y, Fang W. Percutaneous para-levator palpebrae superioris and subconjunctival injection of triamcinolone acetonide for upper eyelid retraction in thyroid-associated ophthalmopathy. Frontiers in Medicine. 2025;12:1679057.
3. Liu D, Xu X, Wang S, Jiang C, Li X, Tan J, et al. <sup>99m</sup>Tc-DTPA SPECT/CT provided guide on triamcinolone therapy in Graves' ophthalmopathy patients. International Ophthalmology. 2020;40(3):553-561.
4. Ortiz-Basso T, Vigo RL, Sidelnik M, Vazquez-Durand MS, Shokida MF, Premoli EJ, et al. Triamcinolone for the Treatment of Graves Ophthalmopathy Tested With Short Tau Inversion Recovery Magnetic Resonance. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 2019;35(1):22-24.
5. Young SM, Kim YD, Lang SS, Woo KI. Transconjunctival Triamcinolone Injection for Upper Lid Retraction in Thyroid Eye Disease-A New Injection Method. Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery. 2018;34(6):587-593.
6. Xu DD, Chen Y, Xu HY, Li H, Zhang ZH, Liu YH, et al. Long-term effect of triamcinolone acetonide in the treatment of upper lid retraction with thyroid associated ophthalmopathy. 2018;1(8):1290-1295.

- 
7. Xu D, Liu Y, Xu H, Li H. Repeated triamcinolone acetonide injection in the treatment of upper-lid retraction in patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2012;47(1):34-41.
  8. Zhang H, He W. A curative effect evaluation of intensity-modulated radiation therapy combined with periorbital triamcinolone acetonide injection in treating thyroid eye disease patients with active extraocular muscle but low CAS. *Scientific Reports*. 2025;15(1):3222.
  9. 赤塚 俊文, 西村 昌之, 田淵 昭雄. 甲状腺眼症へのtriamcinolone acetonide眼窩内局所投与の効果. *臨床眼科*. 2002;56(3):307-311.



本著作物は著者や出版社がその著作権等を主張せずパブリックドメイン  
(CC0, <https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.ja>)に提供します。



本稿は当該評価対象技術の費用対効果評価において、製造販売業者が提出した分析データ等の科学的妥当性を公的分析班がレビューした結果、および製造販売業者が提出した分析データ等が科学的に妥当でないと判断された場合に公的分析班が再分析した結果を取りまとめたものです。

本稿には、国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センターのウェブサイトに掲載されている日本の費用対効果評価制度における報告書を転載したものであり、製造販売業者が別途調査・分析した内容が含まれています。

