

医薬品の費用対効果評価案について

	品目名	効能・効果	掲載時価格	うち有用性系 加算率	市場規模 (ピーク時予測)	費用対効果評価区分	総会での 指定日	頁
①	パキロビッドパック	SARS-CoV-2 による感染症	12,538.60 円 (300 1 シート) 19,805.50 円 (600 1 シート)	5 %	281 億円	H 1 (市場規模が 100 億円以上)	2023/3/8	2
②	アウイクリ注 フレックスタッチ	インスリン療法が適応となる 糖尿病	2,081 円 (300 単位 1 キット)	5 %	131 億円	H 1 (市場規模が 100 億円以上)	2024/11/13	6

医薬品の費用対効果の総合的評価案について

対象品目名：パキロビッドパック（ニルマトレルビル/リトナビル）

製造販売業者名：ファイザー株式会社

使用目的又は効果：SARS-CoV-2 による感染症

対象集団	比較対照技術	ICER（円/QALY） の区分	患者割合 （%）
重症化リスク因子を有する SARS-CoV-2 による感染症患者（小児を除く）	モルヌピラビル	費用増加※1	100

※1 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が増加するもの

(参考) パキロビッドパック (ルマトレルビル/リトナビル) の費用対効果評価案策定に係る主な検討事項

1. 分析枠組み

分析対象集団	重症化リスク因子*を有する SARS-CoV-2 による感染症患者(小児を除く) なお、本邦の SARS-CoV-2 変異株流行状況(オミクロン株流行以降)やワクチン接種状況を考慮する。 *重症化リスク因子の定義は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第9.0版に準ずる。
比較対照技術名	モルヌピラビル
その他	該当せず

2. 分析枠組みに係る専門組織での主な検討事項

(専門組織の見解)

- ・ 提案された分析枠組みは妥当である。
- ・ 新型コロナウイルス感染症の治療薬の分析は、これまでの品目の分析と合わせ、パラメータ等の整合性について考慮が必要ではないか。企業分析の結果を可能な限り尊重したうえで、科学的なモデルを再構築しつつ、公的分析を進めていくのが良いのではないか。
- ・ オミクロン株流行以降を考慮するという点であるが、EPIC-HR 試験のデータはオミクロン流行前のデータであるため、リアルワールドデータも参照しながら再分析を進めるべきではないか。

(企業の不服意見)

- ・ なし

3. 費用対効果評価結果案策定に係る専門組織での主な検討事項

公的分析が再分析を行った主な点は以下の通りである。

追加的有用性の評価

製造販売業者は、評価対象技術および比較対照技術の第3相試験である EPIC-HR 試験と MOVE-OUT 試験の間接比較により、ニルマトレルビル/リトナビルがモルヌピラビルに対して、入院および死亡の減少について追加的有用性を有すると評価した。しかしながら、これらの臨床試験はデルタ株流行以前にワクチン未接種者を対象に行われたため、対象患者は分析枠組みの分析対象集団とは合致していない。公的分析は、公的分析期間中に公表された EPIC-SR 試験に基づいて追加的有用性を評価した。同試験の、デルタ株流行下で重症化リスク因子を有するワクチン接種者の集団においては、主要評価項目である COVID-19 関連症状の回復までの時間はニルマトレルビル/リトナビルとプラセボで有意差が認められなかった。副次評価項目である入院および死亡については、両群で有意差は認められなかったものの、点推定値ではニルマトレルビル/リトナビルで改善傾向がみられた。この結果より、デルタ株においてはニルマトレルビル/リトナビルが一定の重症化予防効果を有した可能性は示唆される。しかしながら、前述の通り症状持続期間で群間に有意差がなく、点推定値で見てもほぼ差がないことが示されており、検証的試験における主要評価項目で当初期待されていた程度

の有効性が検出できなかったことと併せ考えれば、現時点においてオミクロン株流行時期のワクチン接種環境下におけるニルマトレルビル/リトナビルのモルヌピラビルに対する追加的有用性は示されていないと判断した。なお、ワクチン接種/オミクロン株流行下でニルマトレルビル/リトナビルを評価した PANORAMIC 試験について、公開されていたアブストラクトに基づけば、ニルマトレルビル/リトナビル群の標準治療群に対する 28 日以内の入院または死亡の調整オッズ比は 1.18 [95% 信用区間 0.55-2.62] であり、統計的有意差を認めなかった。

費用最小化分析の実施

上記の通り、公的分析は現時点で利用可能なエビデンスに基づくと、ニルマトレルビル/リトナビルの比較対照技術に対する追加的有用性は示されていないと判断したため、費用最小化分析を実施した。

製造販売業者から提示された論点は以下の通りである。

追加的有用性について

合意されている比較対照技術は「標準治療」ではなく「モルヌピラビル」である。したがって、「モルヌピラビルに対する追加的有用性の有無」を評価するべきである。公的分析の追加の SR で新たに特定された 2 報の RCT は 1 報がデルタ株期のもの (EPIC-SR)、もう 1 報が他剤のもの (モルヌピラビルの PANORAMIC 試験のフォローアップ研究) であり、本評価を中断する前と状況が何も変わっていない。かつ、「ニルマトレルビル/リトナビルに関する追加分析の結果」で引用されている、ニルマトレルビル/リトナビルの PANORAMIC 試験の結果は *The New England Journal of Medicine* (NEJM) 誌にはまだ正式には公開されていない。中医協の分析ガイドラインでは、「SR の結果、適切なものが存在しない場合、「5.2」のプロセスに基づき、アウトカムを比較した非 RCT (観察研究等) の SR を実施し、追加的有用性を評価する。」と記載されている。ニルマトレルビル/リトナビルにはモルヌピラビルに対して有意性を示した観察研究の NMA/MA が存在する。以上のことから、ニルマトレルビル/リトナビルはモルヌピラビルに対して追加的有用性が示されているとし、費用効果分析の結果によって、ニルマトレルビル/リトナビルの費用対効果の良否を評価すべきである。

以上を踏まえ、専門組織で議論し、追加的有用性の評価及び費用最小化分析の実施について、下記の通り、公的分析結果が妥当であると考えられた。

- ・ 今回の評価は分析中断後の再開であり、意思決定が求められる状況にあることから、公的分析における費用最小化分析を基軸として評価を行うことが妥当である。
- ・ 公的分析は利用可能なエビデンスに基づき適切に実施されており、費用最小化分析の採用は妥当である。
- ・ PANORAMIC 試験の要旨を踏まえて評価することについて異論は無い。重症化しやすい患者に対して使用する薬剤であり、費用対効果評価の結果によって現在の位置づけは変わらないと考えている。
- ・ 臨床的には費用対効果評価の結果に依らず使用されるべき薬剤である。コロナウイルス感染症においては疫学が変化しており、患者数も少なくなっている。新たな変異株が出た際には

さらに変化する可能性があり、抗ウイルス薬の位置づけは重要である。短期成績としての効果は限定的ではあるが、長期的な視点も引き続き注視が必要である。

上記専門組織の決定について、製造販売業者から、ニルマトレルビル/リトナビルと標準治療が比較された RCT を用いて追加的有用性の有無を評価するのではなく、ニルマトレルビル/リトナビルとモルヌピラビルとの間接比較を実施して追加的有用性を評価すべきであるという趣旨の不服意見が出された。専門組織では、以下の通り議論され、分析結果等については公的分析結果が妥当であると結論付けられた。

- ・ 報告時期が遅れることを踏まえると、追加分析は不要と思われる。
- ・ 本剤は、ワクチン未接種、未感染かつ/または複数の重症化因子を持つ患者、免疫抑制患者には選択すべき有用な薬剤であるものの、現状はワクチン接種者、既感染者が大部分であることに加え、オミクロン株では肺炎の発症も減少している。そのため、本剤の重症化・死亡の改善を示す科学的合理性が得られていないのではないかと。
- ・ PANORAMIC 試験においては、RCT で全体の入院、死亡に対する本剤の効果が示されていないため、公的分析は妥当な結果と考える。
- ・ 令和 8 年 4 月 23 日に NEJM 誌にて公表された当該試験に関する論文を拝見したが、ウイルスの減少の速さ、症状の改善の速さは傾向があるものの、本剤の臨床現場での使用方法などは変わらないと考えられる。

<参考：本資料に係る留意事項>

- ・ 総合的評価では、企業分析及び公的分析双方とも一定の科学的妥当性が認められている。
- ・ 「専門組織での主な検討事項」は、双方の主な見解の相違部分を抜粋したものである。
- ・ 費用対効果評価の詳細については、国立保健医療科学院から公表される報告書を参照されたい。

(以上)

医薬品の費用対効果の総合的評価案について

対象品目名：アウイクリ注 フレックスタッチ（インスリン イコデク）

製造販売業者名：ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

使用目的又は効果：インスリン療法が適応となる糖尿病

対象集団	比較対照技術	ICER（円/QALY）の区分	患者割合（%）
(a) 1型糖尿病患者	インスリン グラルギン U300+追加インスリン製剤	費用増加 ^{※1}	5.0
(b) 2型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者	インスリン グラルギン U300	費用同等 ^{※2}	71.4
(c) 2型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者	インスリン グラルギン U300	費用同等 ^{※2}	16.9
(d) 2型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者	インスリン グラルギン U300+追加インスリン製剤	費用増加 ^{※1}	6.7

※1 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が増加するもの

※2 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が同等であるもの

(参考) アウィクリの費用対効果評価案策定に係る主な検討事項

1. 分析枠組み

分析対象集団	インスリン療法が適応となる糖尿病のうち、以下の患者を分析対象集団とする。 (a) 1型糖尿病患者 (b) 2型糖尿病患者のうち、インスリン療法の治療歴がない患者 (c) 2型糖尿病患者のうち、基礎インスリン療法の治療歴がある患者 (d) 2型糖尿病患者のうち、基礎-追加インスリン療法の治療歴がある患者
比較対照技術名	分析対象集団 (a)、(d) : インスリン グラルギン U300+追加インスリン製剤 (評価対象技術: インスリン イコデク+追加インスリン製剤) 分析対象集団 (b)、(c) : インスリン グラルギン U300
その他	該当せず

2. 分析枠組みに係る専門組織での主な検討事項

(専門組織の見解)

- ・ 本薬剤の投与を中止した場合の影響や高齢者に投与した場合の安全性等も含め、検討する必要があるのではないか。
- ・ 治療満足度やアドヒアランスの改善に寄与するとのことであるが、実際の評価にどのように反映するのか。
- ・ 週1回の投与で良いという利便性は評価できるが、感染症などのsick dayでの対応や比較対照技術に比べて入院等が増えるのかなど、データがあるのかも含め、安全性については慎重な検討が必要である。
- ・ 提案された分析枠組みは妥当であると考えている。

(企業の不服意見)

- ・ なし

3. 費用対効果評価結果案策定に係る専門組織での主な検討事項

公的分析が再分析を行った主な点は以下の通りである。

分析対象集団 (a)、(b)、(c) の追加的有用性について

製造販売業者は、インスリン イコデクとインスリン グラルギン U300 との直接比較試験がないことから、分析枠組みの設定時にインスリン グラルギン U300 と「有効性、安全性の観点から明確な差がないと考えられる」とされたインスリン デグルデクとの直接比較試験を用いて追加的有用性の評価を行った。分析対象集団 (a) では ONWARDS 6 を用いて評価し、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの HbA1c 変化量の差がベースラインから 26 週時点で 0.05% (95%CI: -0.13 to 0.23)、52 週時点で 0.17% (95%CI: 0.02 to 0.31) と劣ること、及び臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖が統計学的に有意に多いことから、インスリン グラルギン U300 に対するインスリン イコデクの追加的有用性を「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」と判断した。分析対

象集団 (b) では ONWARDS 3 を用いて評価し、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの HbA1c 変化量の差が -0.2% (95%CI: -0.3 to -0.1)と統計学的な優越性が示されたことからインスリン グラルギン U300 に対するインスリン イコデクの追加的有用性が示されていると評価した。分析対象集団 (c) では ONWARDS 2 を用いて評価し、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの HbA1c 変化量の差が -0.22% (95%CI: -0.37 to -0.08)と統計学的な優越性が示されたことから、インスリン グラルギン U300 に対するインスリン イコデクの追加的有用性が示されていると評価した。

公的分析では、分析対象集団ごとに HbA1c 変化量と低血糖の発現状況のそれぞれについて追加的有用性の評価を行った。HbA1c 変化量については、製造販売業者が追加的有用性評価に使用した ONWARDS 2, 3, 6 は HbA1c 変化量を主要評価項目とした非劣性試験であり、各試験における HbA1c 変化量の群間差の点推定値は非劣性マージン 0.3% を下回っている。臨床専門家への意見聴取においても、この点推定値が臨床的に意味のある差であるとは必ずしもみなせないことが支持されていることから、分析対象集団 (a)、(b) 及び (c) のいずれも、インスリン グラルギン U300 に対するインスリン イコデクの追加的有用性が示されていないと評価した。低血糖の発現状況について、分析対象集団 (a) ではインスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖の estimated rate ratio (ERR) がベースラインから 26 週時点で 1.89 (95%CI: 1.54 to 2.33)、ベースラインから 57 週時点で 1.80 (95%CI: 1.48 to 2.18)とインスリン イコデクで統計学的に有意に多かった。分析対象集団 (b) では、インスリン デグルデクに対するインスリン イコデクの臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖の ERR がベースラインから投与 26 週時まででは 3.12 (95%CI: 1.30 to 7.51)、ベースラインから 31 週では 1.82 (95%CI: 0.87 to 3.80)とインスリン イコデクで多い傾向がみられた。分析対象集団 (c) においても、臨床的に重要又は重大(レベル 2 又は 3)な低血糖の ERR が 1.93 (95%CI: 0.93 to 4.02)と統計学的な有意差がないものの、インスリン イコデクで多い傾向がみられた。したがって、公的分析ではインスリン グラルギン U300 に対するインスリン イコデクの追加的有用性が「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」と評価した。公的分析では、主要なアウトカムである HbA1c 変化量についてインスリン イコデクの追加的有用性が示されていないと評価したことから、分析対象集団 (a)、(b) 及び (c) において費用最小化分析を実施した。

SGLT2 阻害薬の薬価について

製造販売業者は、薬剤費用の算出にあたり、評価対象技術及び比較対照技術の費用に加えて、併用する血糖降下薬の費用も計上した。血糖降下薬のうち、SGLT2 阻害薬の薬価が 2025 年 8 月 1 日に改定されたため、公的分析は最新の薬価を用いて再分析を行った。

血糖降下薬の併用割合について

製造販売業者は、血糖降下薬の費用算出において、ONWARDS 試験の日本人集団における各群のベースライン時の血糖降下薬の使用割合を用いており、併用薬の割合が評価対象技術と比較対照技術で異なる設定であった。しかし、臨床試験のベースライン時点では潜在的に両群で同一の患者集団を想定することから、併用薬の使用割合が両群間で明確に異なるとする根拠はない。公的分析では ONWARDS 試験における各群の併用薬の使用割合をそのまま用いるのではなく、両群で同じ使用割合として再分析を行った。

製造販売業者から提示された論点は以下の通りである。

追加的有用性の評価について

低血糖の発症率は「2－6年で1回多く起きる」程度の差であり、臨床的に意味のある差とは言えない。また、本剤の臨床試験は非劣性試験で行われており、臨床的に意味のある差を示すことは、デザイン上困難であるという点について、カナダ HTA 機関は「比較対照と十分に区別できる初の週1回のインスリンである」と評価し、HbA1c 変化量の差を分析に反映した費用効果分析が行われている。そのため、「HbA1c7.0%未満の達成率」や「利便性の向上（QOLの改善）」といった臨床的に重要な指標を含め、追加的有用性の有無を判断することが適切と考える。また、週1回製剤は毎日投与の製剤にくらべ利便性が高く、服薬順守率・治療忍容性が向上し、自己投与・管理が難しい高齢者の家族・介護者の負担が大きく軽減される。特に、訪問診療等において、1日1回インスリン投与が難しい患者さんにもインスリンの使用が可能となる。実臨床での使用実績においても、本剤の週1回投与による利便性から高齢者で広く使用されており治療継続率が高い。これらから、本品に係る追加的有用性の再評価を希望する。

以上を踏まえ、専門組織で議論し、分析対象集団(a)、(b)、(c)の追加的有用性について、SGLT2 阻害薬の薬価について、血糖降下薬の併用割合について、下記の通り、公的分析結果が妥当であると考えられた。

- ・ 治療方法の改善（利便性）などで加算を得た医薬品については、その利便性が実臨床で患者にとってどのような健康上のメリットがあるかを示すためにどのようなデータを提出すればよいかを検討すべきである。
- ・ 本品の HbA1c 低下は、統計的有意差を示すものの臨床的意義を示す程度の差があるとは認められず、低血糖の増加も踏まえると追加的有用性は認め難いと考えられる。
- ・ QOL 値については、企業が用いた DTSQ は、プロフィール型の QOL 尺度ではなく、満足度を測る尺度である。費用対効果評価に使用可能なインデックス型の QOL 尺度ではなく、マッピングによる評価も困難である。さらには、今回の対象集団とは異なる治療を行っている集団での調査であり、この数値を使用することは認められない。追加的有用性については、HbA1c の変化量の観点からは示されていないとする公的分析結果を受け入れる。
- ・ 企業が根拠とする DTSQ は治療満足度評価尺度であり、QOL 尺度ではない。利便性により QOL が改善したとする企業側の主張を受け入れることは難しいと考えられる。
- ・ 本剤の投与対象患者の一部として想定される高齢者では、HbA1c7%未満を目指さず、8%未満を目標値とされていることも多い。7%未満達成率により有用性を主張することは十分なエビデンスをともなっているとは言いがたい。
- ・ 週1回投与が可能な本剤は、高齢者や自己注射困難例の治療選択肢として、実臨床では大変歓迎される薬剤である。ただし、今回の評価軸は HbA1c や低血糖の発現状況であり、現時点では公的分析の整理が妥当である。

上記専門組織の決定について、製造販売業者から、利便性の評価、HbA1c<7.0%達成率、QOL 値を分析に用いることについて不服意見が出された。専門組織では、以下の通り議論され、公的分析に対して追加分析を求めることとした。

- ・ DTSQ は患者満足度の尺度であり、健康アウトカム指標には含まれないと判断するのが妥当である。また QOL 値についての議論は前回の専門組織で実施している。
- ・ 本剤の利便性に基づき治療継続率の向上やアドヒアランスの改善が得られる可能性があることに対しては一定の理解をするが、このことは、費用対効果評価にも優れるということに必ずしも直結しない。特に、QOL 値に関しては、利便性が健康アウトカムにどのように影響したかという視点が重要であり、企業が提示したものでは不十分である。
- ・ 製造販売業者が不服意見で提示した費用最小化分析において、全患者が訪問看護を受ける設定については再検討されるべきである。本剤の使用患者の 8 割は 65 歳以上とはいえ、臨床の実感とは乖離しているのではないか。NDB 等のデータに基づいて訪問看護を受ける患者の割合を設定してはどうか。
- ・ 費用最小化分析において、企業が主張する、「血糖自己測定回数の設定が、本剤と比較対照技術と異なる点」について再評価されるべきである。追加インスリンや混合製剤を使用している患者は測定回数異なるため、その点も考慮して設定してはどうか。

以上を踏まえ、公的分析より追加分析が実施された。専門組織では、以下の通り議論され、分析結果等については、公的分析による追加分析結果が妥当であると結論づけられた。

- ・ 訪問看護によるインスリン注射を受けている患者割合は、傍証的なエビデンスに基づく推定値であると考えられるが、臨床的な観点からは実態に沿ったものといえる。
- ・ 「訪問看護が月 1～2 回減少する」という推定は、毎日のインスリン注射が必要だができない患者がいることを考慮すると妥当である。

<参考：本資料に係る留意事項>

- ・ 総合的評価では、企業分析及び公的分析双方とも一定の科学的妥当性が認められている。
- ・ 「専門組織での主な検討事項」は、双方の主な見解の相違部分を抜粋したものである。
- ・ 費用対効果評価の詳細については、国立保健医療科学院から公表される報告書を参照されたい。

(以上)