

医薬品・医療機器等の費用対効果評価案について

	品目名	効能・効果	収載時価格	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	ケレンディア錠	2型糖尿病を合併する 慢性腎臓病*	149.10円 (10mg1錠) 213.10円 (20mg1錠)	なし	264億円	H1 (市場規模が 100億円以上)	2022/5/18	2
②	ラゲブリオカプセル	SARS-CoV-2による感染症	2,357.80円 (200mg1カプセル)	10%	138億円	H1 (市場規模が 100億円以上)	2022/8/10	5

※ 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く

医薬品・医療機器等の費用対効果の総合的評価案について

対象品目名：ケレンディア錠(フィネレノン)

製造販売業者名：バイエル薬品株式会社

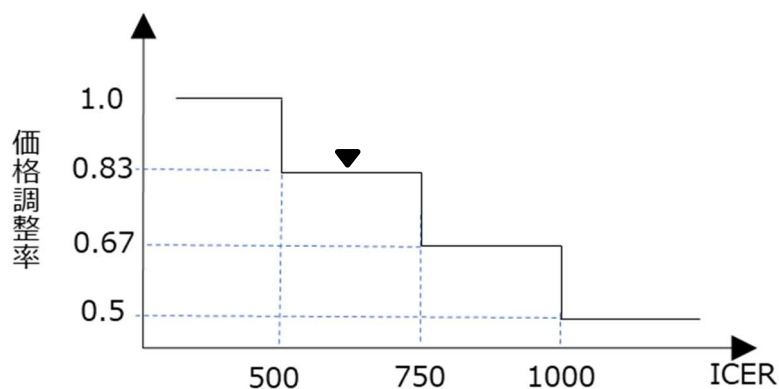
効能・効果：2型糖尿病を合併する慢性腎臓病。ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。

対象集団	比較対照技術	ICER (円/QALY) の区分*1,2	患者割合 (%)
2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者	標準治療	500万円/QALY 以上かつ 750万円/QALY 未満	100.0

※1 価格決定に当たっては、その時点における対象品目及び比較対照技術の最新の価格並びにその価格を用いたICERの区分を用いる。

※2 決定されたICERの区分について、価格決定の時点における対象品目及び比較対照技術の最新の価格を用いて、機械的に再計算し、区分が変更される場合がある。

(補足) 分析対象集団のICERの区分 (営業利益の価格調整率)



(参考) ケレンディアの費用対効果評価案策定に係る主な検討事項

1. 分析枠組みについて

分析対象集団	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
比較対照技術名	標準治療*(評価対象技術：フィネレノン+標準治療) *標準治療：アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)
その他	フィネレノンの有用性について、日本人集団でのデータを参照した分析も実施すること。

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(1回目)の見解)

- ・ FIDELIO試験の日本人集団の腎不全の発症数は一定程度あり、日本人集団の解析は実施されるべきと考える。
- ・ 現時点で全体集団と日本人集団の間に異質性が存在するというのは言い過ぎではないか。今後リアルワールドデータでの解析を行っていくことが重要ではないか。

(企業の不服意見)

- ・ 日本人の有効性評価が不確定である場合には、本来、評価が可能となる時点まで(市販後調査の結果が入手できるタイミング等)、分析できないのではないと考える。

(専門組織(2回目)の見解)

- ・ 企業側と異なり、公的分析側で分析前に現状のエビデンスを全て把握しているわけではなく、プロセス上、公的分析でのシステマチックレビュー等の検証が必要であり、現時点で日本人集団の取扱いを決めることはできないという公的分析の意見が妥当ではないか。

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

- ・ 企業分析を踏まえ、公的分析が再分析を行った主な点は以下の通りである。
 - ・ ベースラインの心血管イベント既往歴に関する患者分布について
 - ・ 腎イベントを含むパラメータの設定について
 - ・ 心血管イベントと心血管死亡(CVイベント)のリスクにおける日本と海外の違いについて
- ・ 製造販売業者から提示された論点は以下の通りである。
 - ・ ベースラインの心血管イベント既往歴に関する患者分布について
 - ・ 心血管イベントと心血管死亡(CVイベント)のリスクについて

以上を踏まえ、専門組織において議論し、主な論点としてCVイベントのリスクについて、公的分析に追加分析および更なる追加分析を指示し、その結果を踏まえた上で下記の通り見解を示す。

- ・ 製造販売業者が示す、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病で、日本人における CV イベントに異質性がないとするデータについては、患者特性のみならず、心筋梗塞や脳卒中など、諸外国の間でのイベントリスクを比較しても大きなばらつきがあり、単純に解釈はできるものではない。
- ・ 今回公的分析は、更なる追加分析を実施したが、疫学データや FIDELITY の結果をもとに出した数字にはいずれも課題があり、現在利用可能なデータを用いて分析するには限界があるのではないか。
- ・ 一方で、臨床の専門家からも、日本人での CV イベントについて、異質性があり、諸外国に比べ 25% 程度のリスク低減は一定程度理解でき、臨床現場での 2 型糖尿病を合併した慢性腎臓病に絞っても同じ印象であるという意見があり、臨床の専門家の意見も合わせて、公的分析の結果が妥当であると考ええる。

以上より、公的分析の分析結果がより妥当と考える。

<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・医療機器等の費用対効果の総合的評価案について

対象品目名：ラゲブリオカプセル 200mg (モルヌピラビル)

製造販売業者名：MSD 株式会社

効能・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 (COVID-19) 患者 (18 歳以上)	標準治療	費用増加 ^{※1}	100.0

※1 価格決定に当たっては、その時点における対象品目及び比較対照技術の最新の価格並びにその価格を用いた ICER の区分を用いる。

※2 決定された ICER の区分について、価格決定の時点における対象品目及び比較対照技術の最新の価格を用いて、機械的に再計算し、区分が変更される場合がある。

(参考) ラゲブリオの費用対効果評価案策定に係る主な検討事項

1. 分析枠組みについて

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 (COVID-19) 患者 (18 歳以上) 但し、有効性が確立していないため、重症度*の高い COVID-19 患者を除く *重症度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 8.1 版に準ずる。
比較対照技術名	標準治療*(評価対象技術：モルヌピラビル+標準治療) *COVID-19 に対して治療の適応がある薬剤を除く、対症療法

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)

- ・ 分析枠組みについて妥当と考える。

(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

製造販売業者は、モルヌピラビルの追加的有用性評価及び費用対効果分析における有効性パラメータに、MOVE-OUT 試験のデータを用いて、追加的有用性ありと主張した。一方で、公的分析は、MOVE-OUT 試験はデルタ株、ミュー株及びガンマ株等の流行下において新型コロナワクチン未接種者を対象とした臨床試験であり、オミクロン株が主な流行株であることに加えて、新型コロナワクチン接種が普及している本邦の臨床実態とは状況が異なるとし、再分析を行った。

(専門組織の見解)

- ・ 公的分析が再分析を行った主な点は以下の通りである。

公的分析はオミクロン株が流行する環境下においてワクチン接種者を対象として実施された PANORAMIC 試験の対象者から、本邦における重症化リスク因子の定義や標準治療の内容に合致した症例のみを抽出した上で、モルヌピラビルの評価を行った。その結果、標準治療に対するモルヌピラビルの、入院又は死亡のオッズ比は 1.053 (95% CI : 0.775 to 1.396)であった。また、入院のオッズ比も 1.055 (95% CI : 0.773 to 1.413)であった。ただし、多くの高齢者を解析対象として含んだ、海外におけるいくつかの大規模データベースを用いた後ろ向き観察研究では、モルヌピラビルは標準治療と比較して、入院又は死亡の発生を抑制しうる効果も報告されている。また PANORAMIC 試験事後解析においても、80 歳以上でのサブグループでは、入院又は死亡におけるオッズ比が全体集団よりも改善する傾向が見られた。臨床専門家の示唆によれば、高齢者に対しては、モルヌピラビルが一定の有用性を有する可能性があり、今後のさらなるデータの蓄積や検討が必要であるが、治療効果に係るエビデンスは限定的であったことから、入院や死亡に関連する治療効果に群間差を設定せず、治療費用を比較する費用最小化分析を実施した。

(製造販売業者の見解)

- ・ 公的分析の再分析結果に対して製造販売業者から提示された論点は以下のとおりである。

製造販売業者は、オミクロン株環境下における追加的有用性の評価を試みた公的分析班のアプローチには同意する一方で、追加的有用性のレビュー結果に関しては公的分析班とは異なる見解を主張した。根拠として引用すべきエビデンスについて、

- ・ PANORAMIC 試験の対象患者や結果（イベント発生率）が日本における臨床実態と乖離していること
- ・ PANORAMIC 試験以降も継続的に蓄積している質の高い Real World Evidence (RWE) を考慮に入れる必要性
- ・ ラゲブリオの真の有用性（死亡リスク低減）が RWE により支持されていること

などを踏まえ、公的分析班による再分析において、ラゲブリオの追加的有用性が過小に評価されているのではないかと主張した。

以上を踏まえ、専門組織は RCT のサブグループ解析において高齢者で効果があるということは臨床現場での印象とも合致するものの、製造販売業者が提示した RWE は選択バイアス等のバイアスが大きいと解釈には注意が必要であり、RCT で日本人に則したデータを入手して再分析を行った公的分析の分析結果がより妥当であると考えた。

(企業の不服意見及び不服意見に関する専門組織の見解)

上記の専門組織の決定について製造販売業者から、

- ・ 追加的有用性の評価に、高齢者及び重症化リスク保有患者の割合が国内の臨床実態に比べ低い PANORAMIC 試験の結果を用いることの外的妥当性（目的適合性）について
- ・ システマティックレビューと個々の RWE に対するリスクオブバイアス評価の実施及びそれらの結果に基づき最適なエビデンスを選定する必要性について
- ・ 新たに報告された PANORAMIC 試験で示された QOL 値の改善により追加的有用性ありと判断でき、分析ガイドラインに基づき公的分析においても費用効果分析を実施する必要があること
- ・ 上記を踏まえ、新たな追加的有用性のエビデンス（RWE 又は PANORAMIC QOL アウトカム）を反映するための費用効果分析実施の必要性があることについて

を考慮したうえで再度分析を行うべきとの不服意見が出された。

専門組織では、特に追加的有用性の評価に用いるエビデンスに関して議論が行われた。海外の RWE については、パキロビッドとラゲブリオの使用実態等も含め、患者背景や環境等が日本と異なり、これらの選択バイアスは、統計解析では調整することは困難であると判断された。一方で、PANORAMIC 試験については、重症化リスク保有割合が低い集団に偏っているものの、提示された RWE 患者と比較して患者背景や環境等が日本に類似しており、公的分析が、日本における重症化リスク因子の定義や標準治療の内容に合致した症例のみを抽出した上で、日本人集団に合わせたサブグループ解析を行い、そのデータに基づいて結果を出していることから、より日本の状況に即したデータであると考えられた。なお、提示された RWE の質が不十分であるため、リスクオブバイアス評価の実施は必要ないと考えられた。

また企業の提示した PANORAMIC 試験における QOL 値の評価結果については QOL の差が小さく、臨床的な意味は限定的である等の観点で議論が行われた。

以上より、専門組織は、PANORAMIC 試験の結果を用いて分析を行った公的分析結果がより妥当であると判断し、公的分析結果を採用した。

<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)