

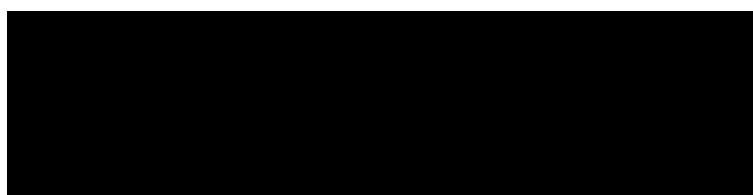
ノクサフィル®錠に関する費用対効果評価 [第 1.1 版]

MSD 株式会社

2021 年 1 月 18 日

(第 1.0 版の提出日 2021 年 1 月 8 日)

本資料の無断転載はご遠慮頂きたいようお願い申し上げます



目次

図一覧	5
表一覧	6
0. 要旨	9
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質	13
1.1 名称	13
1.2 保険償還価格	13
1.3 治療効果のメカニズム	13
1.4 対象疾患	14
1.5 使用方法等	15
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ	16
1.7 主な有害事象	20
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果	20
2. 費用効果分析における分析条件の設定	21
2.1 分析対象とする集団	21
2.2 比較対照	21
2.3 分析の立場と費用の範囲	23
2.4 効果指標	23
2.5 分析期間	23
2.6 割引率	23
2.7 分析条件の設定の要約	23
3. 追加的有用性	25
3.1 クリニカルクエスチョン	25
3.2 システマティックレビュー	25
3.3 クリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]	35
3.4 システマティックレビュー(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]	35
3.5 既存データの再解析	35
3.6 メタアナリシスの詳細(該当する場合のみ)	35
3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果(該当する場合のみ)	35
3.8 追加的有用性の有無に関する評価	35
4. 分析方法の詳細	39
4.1 分析方法	39
4.1.1 費用対効果の算出方法	39
4.1.2 モデルで使用了た仮定	41
4.2 分析で使用了たパラメータ	41

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細	44
4.2.1.1 予防投与評価期間における IFI 発症率	44
4.2.1.2 予防投与評価期間における死亡率	46
4.2.1.3 生涯期間における生存率	48
4.2.1.4 予防投与評価期間における IFI 発症までの期間	51
4.2.2 QOL 値の詳細	51
4.2.2.1 IFI 発症時の減少 QOL 値	51
4.2.2.2 予防投与評価期間及び生涯期間における QOL 値	51
4.2.3 費用のパラメータの詳細	53
4.2.3.1 IFI 発症時の治療費用	53
4.2.3.2 予防投与時の管理費用	56
4.2.3.3 予防投与時の薬剤費	62
5. 分析結果	65
5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果	65
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	65
5.1.2 感度分析	66
5.1.2.1 一元感度分析	66
5.1.2.2 確率的感度分析	70
5.1.2.3 シナリオ分析	73
5.1.3 分析の妥当性の検討	75
5.1.4 分析結果の解釈	77
5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]	79
5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]	79
5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]	79
5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]	79
6. 再分析用のデータ	80
7. 実施体制	81
8. 参考文献	82
別添 1. 既存の SR の検索に用いた検索式	87
別添 2. 文献検索における収集対象情報、採用/除外基準及び検索式	88
別添 3. GVHD の識別に用いた傷病名一覧	96
別添 4. 真菌症管理に用いられる検査一覧 ー臨床専門家により指定、または「深在性真菌 症の診断・治療ガイドライン 2014」に記載	96
別添 5. 血液腫瘍の識別に用いた傷病名一覧	98
別添 6. IFI の治療費推計(入院時)に含めた単価の一覧	102
別添 7. IFI の治療費用推計(退院後)に含めた単価一覧	106

別添 8. 予防投与時の管理費用推計(入院時)に含めた単価一覧 — 造血幹細胞移植患者の場合	108
別添 9. 予防投与時の管理費用推計(外来移行後)に含めた単価一覧 — 造血幹細胞移植患者の場合	110
別添 10. AML の識別に用いた傷病名一覧	112
別添 11. MDS の識別に用いた傷病名一覧	112
別添 12. 予防投与時の管理費用推計(入院時)に含めた単価一覧 — 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者の場合	113
別添 13. 予防投与時の管理費用推計(外来移行時)に含めた単価一覧 — 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者の場合	116
別添 14. シナリオ分析で変更したパラメーター一覧 — 造血幹細胞移植患者の場合	117
別添 15. シナリオ分析で変更したパラメーター一覧 — 好中球減少が予測される悪性腫瘍患者の場合	118

図一覧

図 1. 悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病患者の男女別年齢構成 ⁵⁾	14
図 2. 本邦で承認されている主な抗真菌薬とその適応症一覧	18
図 3. モデル構造	39
図 4. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する一元感度分析結果 (トルネードダイアグラム)	68
図 5. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対す る一元感度分析結果(トルネードダイアグラム)	69
図 6. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する確率的感度分析結果 の散布図	70
図 7. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する費用効果受容曲線	71
図 8. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対す る確率的感度分析結果の散布図	72
図 9. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対す る費用効果受容曲線	73

表一覧

表 1. フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、及び菌腫の適応が本邦で承認されている抗真菌薬の真菌症治療薬としての効能・効果一覧 ²⁰⁾	18
表 2. 各国における費用対効果評価の有無	20
表 3. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に係るフルコナゾールの使用方法	22
表 4. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防に係るイトラコナゾールの使用方法	22
表 5. 分析条件	24
表 6. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団におけるクリニカルクエスチョン	25
表 7. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団におけるクリニカルクエスチョン	25
表 8. 既存の SR の概要	26
表 9. C/I98-316 試験の詳細	29
表 10. P01899 試験の詳細	33
表 11. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団における追加的有用性 ..	36
表 12. P01899 試験の主要評価項目についての各薬剤別における Oral Treatment Phase の IFI (Proven/Probable) 発症率 [論文 ¹⁸⁾ 中の Table 2 より抜粋]	37
表 13. P01899 試験における各薬剤別での試験期間全体での全死亡及び IFI による死亡 ²⁰⁾	37
表 14. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の集団における追加的有用性	38
表 15. 各分析対象集団における予防投与評価期間	40
表 16. 造血幹細胞移植患者に対する分析で使用したパラメーター一覧(ベースケース)	42
表 17. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者に対する分析で使用したパラメーター一覧(ベースケース)	43
表 18. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団での各群における予防投与期間における IFI 発症率	45
表 19. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の集団での各群における予防投与期間における IFI (Proven または Probable 判定) 発症率	46
表 20. C/I98-316 試験の観察期間(24 週間)における死因別死亡数	47
表 21. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団における予防投与評価期間の死亡率	47
表 22. P01899 試験 100-Day Phase の期間における死因別死亡数	47

表 23. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団における予防投与評価期間の死亡率.....	48
表 24. 造血幹細胞移植患者の患者背景	49
表 25. AML/MDS 患者の割合とその患者背景	50
表 26. 造血幹細胞移植患者の QOL 値を算出するために利用したデータ	52
表 27. Kurosawa らの論文 ⁴⁴⁾ による患者報告アウトカム QOL 値.....	52
表 28. 深在性真菌症の治療費用推計の方法.....	53
表 29. 深在性真菌症の治療費用 ー入院.....	55
表 30. 深在性真菌症の治療費用 ー退院後の外来受療	55
表 31. 予防投与時の管理費用推計の方法 ー造血幹細胞移植患者	56
表 32. 造血幹細胞移植患者における予防投与の管理費用 ー入院.....	58
表 33. 造血幹細胞移植患者における予防投与の管理費用 ー外来	58
表 34. 造血幹細胞移植患者における予防投与期間とその管理に係る期間	58
表 35. 予防投与時の管理費用推計の方法ー好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者..	59
表 36. 血液悪性腫瘍患者における予防投与期間、入内外区分、及び予防投与の管理に係る期間.....	61
表 37. 血液悪性腫瘍患者における予防投与の管理費用	62
表 38. 予防投与時の薬剤費の算出に利用したパラメータ	63
表 39. フルコナゾールまたはイトラコナゾールにおける先発品/後発品の割合	64
表 40. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する基本分析結果(アウトカムを QALY とした場合).....	65
表 41. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する基本分析結果(アウトカムを LY とした場合).....	65
表 42. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対する基本分析結果(アウトカムを QALY とした場合).....	66
表 43. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対する基本分析結果(アウトカムを LY とした場合).....	66
表 44. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する一元感度分析設定及び結果.....	67
表 45. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対する一元感度分析設定及び結果.....	68
表 46. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対するシナリオ分析の結果(アウトカムを QALY とした場合)	74
表 47. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対するシナリオ分析の結果(アウトカムを LY とした場合)	74

表 48. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対するシナリオ分析の結果(アウトカムを QALY とした場合).....	75
表 49. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対するシナリオ分析の結果(アウトカムを LY とした場合).....	75
表 50. 分析結果の解釈(造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団の場合).....	77
表 51. 分析結果の解釈(好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団の場合).....	78
表 52 分析対象集団別のノクサフィル®錠使用患者数予測とその割合	79

0. 要旨

分析対象技術名 [1.1 節]	ノクサフィル®錠(ポサコナゾール)
他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	2020 年 10 月 26 日時点においてイギリス、フランス、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関により公表された評価結果は存在しない。
対象とする疾患・集団 [2.1 節]	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防、及び好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防
比較対照技術名 [2.2 節]	<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防> フルコナゾール(ジフルカン®カプセル) <好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防> イトラコナゾール(イトリゾール®内用液)
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	公的医療の立場 公的医療費のみ
使用する効果指標 [2.4 節]	QALY、生存年(LY)
設定した分析期間 [2.5 節]	生涯
割引率 [2.6 節]	費用、効果ともに年率 2%
システマティックレビューのクリニカルクエスチョン [3.1/3.3 節]	<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防> 対象集団:造血幹細胞移植患者 介入:ポサコナゾール 比較対照:フルコナゾール アウトカム: 侵襲性真菌症(invasive fungal infection: IFI)発症率 研究デザイン:ランダム化比較試験 検索期間:検索に使用した各データベースについて 2020 年 8 月 5 日までの全期間 <好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防> 対象集団:好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者 介入:ポサコナゾール 比較対照:イトラコナゾール

	アウトカム:IFI 発症率 研究デザイン:ランダム化比較試験 検索期間:検索に使用した各データベースについて 2020 年 8 月 5 日までの全期間
システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]	ポサコナゾールは 2005 年に初めて欧州で承認されて以来、既に国外において広く用いられている医薬品であり、信頼できるシステマティックレビュー(SR)が既に存在することが想定されたため、既存の SR の検索と使用可否の検討を行った。 その結果、造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対して利用可能な既存の SR として 2 件、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対して利用可能な既存の SR として 1 件同定された。 各 SR の採用文献を対象に上記に述べたクリニカルクエスションと一致する文献を調査したところ、造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対して Ullmann らによる C/I98-316 試験の報告 1 件、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対して Cornely らによる P01899 試験の報告 1 件が同定された。
間接比較の結果 [3.7 節]	該当なし
追加的有用性の有無 [3.8 節]	<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防> ■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」 <好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防> ■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」
費用対効果の分析方法の概要 [4.1.1 項、4.2 節等]	分析モデルは、造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団と好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団において同様の構造とし、決定樹モデルとマルコフモデルを組み合わせたモデルを用いた。 追加的有用性の根拠とした臨床試験(C/I98-316 試験及び P01899 試験)における、ポサコナゾールまたは比較対照の投与開始から各アウトカムの評価期間までの分析期間(予防投与

	評価期間)には決定樹モデルを用いることとし、それ以降の分析期間(生涯期間)ではマルコフモデルを用いた。 決定樹モデルにおいては、IFI 発症ありの患者は、IFI により死亡するか、生存するものとし、生存した患者と IFI 発症なしの患者については、IFI 以外の死因で死亡、またはそのまま生存するものとした。一方マルコフモデルにおいては、生存または死亡の計 2 つの状態を設定した。 分析モデルでは、IFI 発症率、予防投与評価期間における死亡率、生涯期間における生存率、QOL 値及び IFI による減少 QOL 値、予防投与の治療・管理費用、および IFI 発症時の治療・管理費用をパラメータとして考慮した。
結果の概要 [5.1 節]	＜造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防＞ フルコナゾールを比較対照とした場合におけるポサコナゾールの ICER は ■■■■■ 円/QALY であった。1 次元感度分析の結果、ポサコナゾールの ICER に最も影響を及ぼすパラメータはフルコナゾール群の IFI 発症率であったが、ICER の最大値は ■■■ 万円/QALY 未満であった。また、確率的感度分析においてポサコナゾールの ICER が 500 万円/QALY となる確率は ■■■ %であった。 ＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防＞ イトラコナゾールを比較対照とした場合におけるポサコナゾールの ICER は ■■■■■ 円/QALY であった。一次元感度分析の結果、ポサコナゾールの ICER 最も影響を及ぼすパラメータはイトラコナゾール群の IFI 発症率であったが、ICER の最大値は ■■■ 万円/QALY であった。また、確率的感度分析においてポサコナゾールの ICER が 500 万円/QALY となる確率は ■■■ %であった。
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	＜造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防＞ ☐ 費用削減あるいはドミナント ☒ 500 万円以下 (750 万円以下) ☐ 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) ☐ 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下)

	☐ 1000 万円超（1500 万円超） ☐ 効果が同等（あるいは劣り）、かつ費用が高い
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防> ☐ 費用削減あるいはドミナント ☒ 500 万円以下（750 万円以下） ☐ 500 万円超（750 万円超）かつ 750 万円以下（1125 万円以下） ☐ 750 万円超（1125 万円超）かつ 1000 万円以下（1500 万円以下） ☐ 1000 万円超（1500 万円超） 効果が同等（あるいは劣り）、かつ費用が高い

1. 対象となる医薬品・医療機器の性質

1.1 名称

販売名	ノクサフィル®錠 100mg
一般名	和名：ポサコナゾール 洋名：Posaconazole

1.2 保険償還価格

薬価	100mg1錠 3,109.10 円（2020年9月時点）
算定方式	原価計算方式
加算率	加算率：該当せず 開示度：50%未満

1.3 治療効果のメカニズム

ノクサフィル®錠の有効成分であるポサコナゾールは広域スペクトルを有するアゾール系抗真菌薬である。ポサコナゾールは、他のアゾール系抗真菌薬と同様に、真菌細胞の細胞膜を構成するエルゴステロールの生合成に必須の酵素であるラノステロール 14 α -脱メチル酵素（CYP51）を阻害することにより、各種酵母様真菌及び糸状菌に対して抗真菌作用を示す。

ポサコナゾールは、*Aspergillus* 属、*Fusarium* 属、ムーコル目、クロモブラストミコーシス及び菌腫の原因真菌、二形性真菌、皮膚糸状菌、*Candida* 属及び *Cryptococcus neoformans* に対して *in vitro* 抗真菌作用を有する。*Aspergillus* 属に対しては殺菌的作用を示すが、*Candida* 属に対しては一部の菌種を除き静菌的作用を示す。また、ポサコナゾールは他のアゾール系抗真菌薬に低感受性又は耐性を示す酵母様真菌及び糸状菌として、*Candida* 属（ポリコナゾール、イトラコナゾール又はフルコナゾールに対して耐性を示す *C. albicans* の分離株を含む）、フルコナゾールに対して自然耐性を示す *C. glabrata* 及び *C. krusei*、アムホテリシン B に対して自然耐性を示す *C. lusitaniae*、*Aspergillus* 属（ポリコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール又はアムホテリシン B に対して耐性を示す分離株を含む）、及び、以前はアゾール系抗真菌薬が感受性を示さないとされていたムーコル目等の分離株 [*Mucor* 属、*Rhizopus* 属、*Rhizomucor* 属、*Lichtheimia* 属 (*Absidia* 属) 等]、に対しても、幅広い抗真菌スペクトルを示す¹⁾。

真菌が起こす感染症を真菌症といい、その病巣の部位により、皮膚の表層などに留まる表在性真菌症、皮膚の深部や皮下組織に及ぶ深部皮膚真菌症、または臓器あるいは全身に及ぶ深在性真菌症に分けられる。深在性真菌症は侵襲性真菌症とも呼ばれ、血液疾患領域、呼吸器内科領域及び外科・救急・集中治療領域をはじめ幅広い領域の患者に見られる全身性の感染症であり、重篤な疾患である。早期診断・早期治療が求められるが、しばしば診断が困難であり、発症すると予後不良であるため、ハイリスク因子とされる造血幹細胞移植や好中球減少を伴う治療に

においては抗真菌薬の予防投与が国内のガイドラインで推奨されている²⁾。また、深在性真菌症の治療には一般的に抗真菌薬が投与され、抗真菌薬が奏功しない一部の病型については病巣切除やデブリードマンなどの外科的療法が併用されることがある。

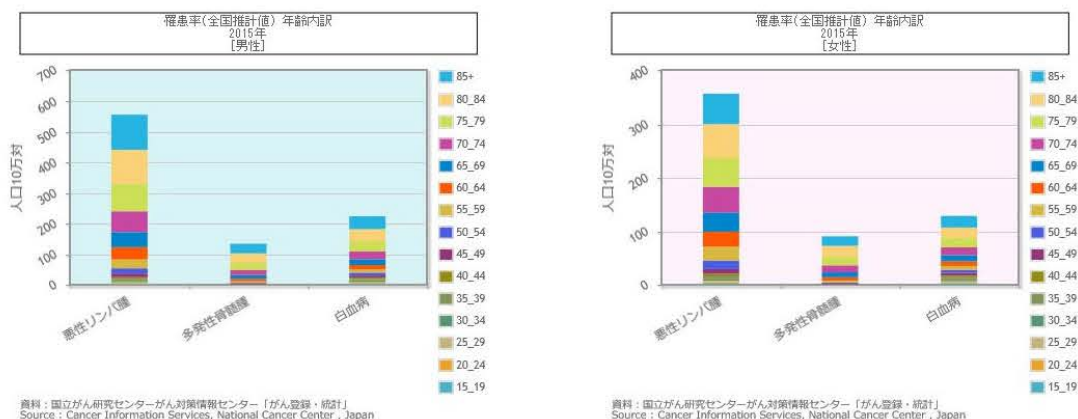
1.4 対象疾患

ノクスフィル®錠の保険適用となっている効能・効果は「造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防」及び「真菌症（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）の治療」である¹⁾。

日本における造血幹細胞移植患者のうち、特に深在性真菌症のハイリスク集団とされ予防が推奨されている同種移植患者数は、日本造血細胞移植データセンターの調査によると年間約3,500～4,000人と報告されている³⁾。造血幹細胞移植実施時の患者の年齢分布は、成人の割合が大半であるが、年齢階層が上がるにつれその占める割合が高くなる傾向がある³⁾。

血液悪性腫瘍患者について、国立がん研究センターによる全国がん登録・統計によると、2017年における悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病の罹患数はそれぞれ34,571人、7,880人、13,820人であった⁴⁾。それぞれの2015年の推計罹患率について男女別の年齢分布(図1)によると⁵⁾、いずれも男性の罹患率が女性よりやや高い傾向にあり、65歳未満の占める割合は半分以下となっている。これらの疾患では65歳未満の若年者の場合は強力な化学療法による治療が推奨されている。そのような治療を受ける患者では、治療に伴い好中球減少の発症率が比較的高いとされ深在性真菌症の発症リスクが高まるため、抗真菌薬の予防投与が推奨されている²⁾。

図 1. 悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病の男女別年齢構成⁵⁾



深在性真菌症に関して報告した本邦での疫学的データは少ない。

本邦からの病理剖検情報による報告⁶⁾によると2009年の剖検例のうち4.6%(633/13787例)が真菌感染を伴っていたが、主な単一真菌による感染例は *Aspergillus* 属49.0%(299/610例)、*Candida* 属30.2%(184/610例)、*Cryptococcus* 属5.7%

(35/610 例)及びムーコル目 3.6%(22/610 例)であった。そのうちの重篤例の割合はムーコル目で 77.3%(17/22 例)で最多であった。このようにムーコル症は、*Aspergillus* 属、*Candida* 属、*Cryptococcus* 属と比べると非常にまれな感染症であるが、しばしば急速に悪化し死亡する場合や生前診断が困難なことも多い重篤な感染症である。2019 年に発表された国際的な疫学論文によると日本におけるムーコル症の推定人数は 254 人とされている⁷⁾。国内ガイドラインではボリコナゾール、カスポファンギン又はミカファンギン投与時のブレイクスルー真菌症としても注意が必要とされている²⁾。

フサリウム症の本邦におけるデータは非常に限られる。2001 年に行われた全国 63 施設の調査にて造血幹細胞移植を受けた 935 例中の 4.0%(37/935 例)が深在性真菌症を発症したが、フサリウム症 0.1%(1/935 例)、ムーコル症 0.1%(1/935 例)であった⁸⁾。2006 年から 2008 年に北海道で行われた血液悪性腫瘍患者 2,821 例の調査では 1.3%(38/2,821 例)が侵襲性真菌症を発症したが、フサリウム症 0%(0/2,821 例)、ムーコル症 0.2%(6/2,821 例)であった⁹⁾。フサリウム症はこのように発症頻度が非常にまれな真菌症であるものの、国内ガイドラインでは、近年の *Fusarium* 属による全身感染症の増加傾向に着目しており、発症後の死亡率は高く、軽快しても再発が多い疾患であるため、注意が必要な感染症と考えられる²⁾。

コクシジオイデス症は、原則として本邦に存在しない真菌による感染症であるため輸入真菌症とも呼ばれており、感染症法により 4 類感染症に指定されている。感染症発生動向調査年別報告によると 1999 年から 2018 年まで年間 0～5 例の報告数の推移となっている¹⁰⁾。このようにコクシジオイデス症は発症頻度の極めて低い真菌症である。

深部皮膚真菌症の主な疾患にクロモブラストミコーシス及び菌腫が該当するが、これらに関する疫学データも限られている。黒色真菌感染症としては本邦で 1955～1981 年に 296 例、1982～2004 年に 240 例のみが確認されており¹¹⁾、後者の期間におけるクロモブラストミコーシス:フェオヒフオミコーシスの比は 5.3:1 と報告されていることから、年間 10 例程度と予測される。また、真菌性の菌腫についてはさらに報告が少なく、1940 年までさかのぼった本邦での報告症例は海外出身者を含めてもわずか 10 例程度であった^{12),13),14),15),16),17)}。

1.5 使用方法等

投与経路	経口 ¹⁾
投与量・投与頻度	ボサコナゾールとして初日は 1 回 300mg を 1 日 2 回、2 日目以降は 300mg を 1 日 1 回経口投与する ¹⁾ 。

効能又は効果に関連する注意	〈真菌症の治療(フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫)〉 他の抗真菌剤が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合にノクサフィル®錠の使用を考慮する。ノクサフィル®錠を投与する前に、原因真菌を分離及び同定するための真菌培養、病理組織学的検査等の他の検査のための試料を採取する。培養等の検査の結果が得られる前に薬物療法を開始する場合でも、検査の結果が明らかになった時点でそれに応じた抗真菌剤による治療を再検討する¹⁾。
用法及び用量に関連する注意	〈効能共通〉 錠剤と静注液は医師の判断で切り替えて使用することができる¹⁾。 〈造血幹細胞移植患者又は好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防〉 投与期間は好中球減少症又は免疫抑制からの回復に基づき設定する。急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の患者では、好中球減少症の発症が予測される数日前にノクサフィル®錠による予防を開始し、好中球数が500cells/mm³以上に増加後、7日間程度投与を継続する¹⁾。 〈真菌症(フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫)の治療〉 投与期間は基礎疾患の状態、免疫抑制からの回復及び臨床効果に基づき設定する¹⁾。
平均的な投与期間	海外で実施された臨床試験における平均投与期間は、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者では約29日、造血幹細胞移植患者では約80日であった^{18),19)} 国内で実施された日本人深在性真菌症患者に対する臨床試験におけるムーコル症患者の投与期間は、プロトコール既定の投与期間である84日であった²⁰⁾。

1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ

本邦における既存の主な抗真菌薬とその適応症についての一覧を図2に示す。

〈造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防〉

造血幹細胞移植患者の深在性真菌症の発症率と、その後の深在性真菌症による死亡率を減少させるために抗真菌薬を予防的に投与することが推奨されている²⁾。本邦で造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の適応を有する薬剤は、ミカファンギン、フルコナゾール、ボリ

コナゾール及びイトラコナゾール内用液である。ノクサフィル®錠は、本邦において承認され、造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に対する選択肢の一つとなった。

<好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防>

血液悪性腫瘍患者において、特に深在性真菌症の発症のハイリスク因子とされる急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia:AML)や骨髄異形成症候群(myelodysplastic syndromes:MDS)に対する導入化学療法など、好中球数 $500/\mu\text{L}$ 未満の期間が 10 日以上継続する治療などにおいて、深在性真菌症の発症率とその後の深在性真菌症による死亡率を減少させるために抗真菌薬を予防的に投与することが推奨されている²⁾。本邦において好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防に適応を有する薬剤は、イトラコナゾール内用液のみである。ノクサフィル®錠は、本邦において承認され、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防に対しても選択肢の一つとなった。

<真菌症(フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫)の治療>

深在性真菌症を発症すると、急速に進行して重篤化し、抗真菌療法が奏効しない例も多いことから²¹⁾、確定診断まで待たずに経験的治療(Empiric therapy)や、先制攻撃的治療(Preemptive therapy)又は推定治療(Presumptive therapy)を行うことが重要とされている^{21),22)}。一方、確定診断後の標的治療では、原因真菌や患者の状態に応じて、場合によっては病巣切除やデブリードマンなどの外科的介入や基礎疾患の管理と併せて、抗真菌薬を使い分けることが推奨されている。しかしながら、本邦で、フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、及び菌腫に対する標的治療の適応を有する抗真菌薬は限られている(表 1)。ノクサフィル®錠は、これらの真菌症の治療については他の抗真菌薬が無効または忍容性に問題がある場合に使用を考慮するとされているため¹⁾、いわゆるレスキュー薬としての位置づけとなり、このような患者集団に対しての有用な治療選択肢になることが期待される。

図 2. 本邦で承認されている主な抗真菌薬とその適応症一覧

	効能・効果	予防		経験的治療	治療								治療	「効能・効果」もしくは「効能・効果に関連する使用上の注意」に記載されている特記事項
		造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防	真菌菌血症が疑われる発熱性好中球減少症	フサリウム症	ムーコル症	コクシジオイデス症	クロモブラストミコーシス	菌腫	クリプトコックス症	カンジダ症	アスペルギルス症	表在性深在性真菌症	
アゾール	本剤（錠・注）	○	○		○	○	○	○						＜真菌症の治療＞ ・他の抗真菌薬が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること。
	●イトラコナゾール（カプセル）							○		○	○	○	○	
	●イトラコナゾール（内服液）	○	○	○						○	○	○		
	○イトラコナゾール（注）			○						○	○	○		
	●ボリコナゾール（錠）													
	○ボリコナゾール（トランスイロザ）	○			○					○	○	○		・重症又は難治性の真菌感染症に使用すること ・カンジダ感染の治療については、他の抗真菌薬が無効あるいは忍容性に問題があると考えられる場合に本剤の使用を考慮すること
	○ボリコナゾール（注）													
	▲フルコナゾール（カプセル）													
	○フルコナゾール（トランスイロザ）	○								○	○			
	▲フルコナゾール（注）													
デキサン	○ホスフルコナゾール（注）									○	○			
	○ミコナゾール（ゲル）									○		○		
	○ミコナゾール（注）						○			○	○	○		
ポリエン	○ミカファンギン（注）	○									○	○		効能効果：造血幹細胞移植患者におけるアスペルギルス症及びカンジダ症の予防
	●カスボファンギン（注）			○							○	○		
	●アムホテリシンB（注射液）										○		○	
	○アムホテリシンB（注）					○	○	○		○	○	○		
	○アムホテリシンB（リボソーム製剤）（注）			○		○	○	○		○	○	○		・アゾール系抗真菌薬等が十分奏効するような軽症のカンジダ感染症に対しては、他剤を第一選択薬として使用することを考慮すること
	フルシトシン（錠）							○		○	○	○		
	テルビナフィン（錠）							○					○	

※黄色は広範囲・一部の黒色真菌症、「菌腫」という適応の医薬品が本薬以外ないため

表 1. フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、及び菌腫の適応が本邦で承認されている抗真菌薬の真菌症治療薬としての効能・効果一覧²⁰⁾

薬剤名	投与経路	効能効果
ボリコナゾール	静注・経口	下記の重症又は難治性真菌感染症 ・侵襲性アスペルギルス症、肺アスペルギローマ、慢性壊死性肺アスペルギルス症 ・カンジダ血症、食道カンジダ症、カンジダ腹膜炎、気管支・肺カンジダ症 ・クリプトコックス髄膜炎、肺クリプトコックス症 ・フサリウム症 ・スケスポリウム症
イトラコナゾール（カプセル）	経口	[適応菌種] 皮膚糸状菌（トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属）、カンジダ属、マラセチア属、アスペルギルス属、クリプトコックス属、スポロトリックス属、 <u>ホンセカエア属</u> [適応症] ●内臓真菌症（深在性真菌症）

		真菌血症、呼吸器真菌症、消化器真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎 ●深在性皮膚真菌症 スポロトリコーシス、<u>クロモミコーシス</u> ●表在性皮膚真菌症(爪白癬以外) 白癬:体部白癬、股部白癬、手白癬、足白癬、頭部白癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡 カンジダ症:口腔カンジダ症、皮膚カンジダ症、爪カンジダ症、カンジダ性爪囲爪炎、カンジダ性毛瘡、慢性皮膚粘膜カンジダ症 癬風、マラセチア毛包炎 ●爪白癬
ミコナゾール (水性注射液)	静注	クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、<u>コクシジオイデス</u> のうち本剤感性菌による下記感染症 真菌血症、肺真菌症、消化管真菌症、尿路真菌症、真菌髄膜炎
アムホテリシン B リポソーム製 剤	静注	1.真菌感染症 アスペルギルス属、カンジダ属、クリプトコックス属、<u>ムーコル属</u>、<u>アブシジア属</u>、<u>リゾプス属</u>、<u>リゾムーコル属</u>、<u>クラドスポリウム属</u>、<u>クラドヒアロホーラ属</u>、<u>ホンセカエア属</u>、<u>ヒアロホーラ属</u>、<u>エクソフィアラ属</u>、<u>コクシジオイデス属</u>、<u>ヒストプラズマ属</u>及び<u>ブラストミセス属</u>による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症 2.真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症 3.リーシュマニア症
注射用アムホ テリシン B	静注	有効菌種 アスペルギルス、カンジダ、<u>ムーコル</u>、クリプトコックス、ブラストマイセス、ヒストプラズマ、<u>コクシジオイデス</u>、ホルモデンドラム、<u>ヒアロホーラ</u>、ホルミシチウム 適応症 上記真菌による深在性感染症
フルシトシン	経口	有効菌種 クリプトコックス、カンジダ、アスペルギルス、<u>ヒアロホーラ</u>、<u>ホンセカエア</u> 適応症

		真菌血症、真菌性髄膜炎、真菌性呼吸器感染症、黒色真菌症、尿路真菌症、消化管真菌症
テルビナフィン	経口	皮膚糸状菌(トリコフィトン属、ミクロスポルム属、エピデルモフィトン属)、カンジダ属、スポロトリックス属、 <u>ホンセカエア属</u> による下記感染症。 但し、外用抗真菌剤では治療困難な患者に限る。 1. 深在性皮膚真菌症 白癬性肉芽腫、スポロトリコーシス、 <u>クロモミコーシス</u>

下線部:フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモプラストミコーシス又は菌腫に関する適応症

1.7 主な有害事象

国内外臨床試験において認められた特に注意が必要な副作用は、重度の肝機能異常(0.6%)、肝毒性(0.4%)、胆汁うっ滞(0.6%)、胆汁うっ滞性肝炎(頻度不明)、肝不全(頻度不明)、肝炎(頻度不明)、黄疸(頻度不明)、溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome:HUS)(頻度不明)、血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura:TTP)(頻度不明)、QT 延長(1.9%)、心室頻拍(Torsades de pointes を含む)(頻度不明)、副腎機能不全(頻度不明)、低カリウム血症(5.2%)、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson 症候群)(頻度不明)、脳血管発作(頻度不明)、急性腎障害(0.4%)、腎不全(頻度不明)、白血球減少症(頻度不明)、汎血球減少症(頻度不明)であった²³⁾。これらの副作用について観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行こととされている¹⁾。

1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果

2020 年 10 月 26 日時点において、本分析における評価対象であるノクサフィル®錠について、表 2 に示す通り 4 カ国の医療技術評価機関により公表された評価結果は存在しない。

表 2. 各国における費用対効果評価の有無

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	なし
	SMC	なし
フランス	HAS	なし
カナダ	CADTH	なし
オーストラリア	PBAC	なし

2. 費用効果分析における分析条件の設定

2.1 分析対象とする集団

ノксаフィル®錠の保険適用となっている効能・効果は、「好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者又は造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防及び、真菌症の治療（フサリウム症、ムーコル症、コクシジオイデス症、クロモブラストミコーシス、菌腫）」である。しかし、そのうち「真菌症の治療」については、先の 1.4 対象疾患に記載のとおり適応のある真菌症が本邦においては希少な疾病であり、かつ、本剤の投与対象は他の抗真菌剤が無効又は忍容性に問題がある患者であるため、本剤の使用が予想される患者の全体に占める割合も少ないと考えられる。よって、本分析の対象としないことについて 2020 年 7 月 31 日に開催された中央社会保険医療協議会の費用対効果評価専門組織より了承を得た。したがって、本分析における分析対象集団は、造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防、及び好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防とした。

2.2 比較対照

＜造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団＞

本邦における造血幹細胞移植ガイドラインでは、造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防のための抗真菌薬として、ミカファンギン（静注）、フルコナゾール（静注、カプセル、ドライシロップ）、イトラコナゾール（静注、内用液）、ボリコナゾール（静注、錠、ドライシロップ）が推奨されており²⁴⁾、イトラコナゾールの静注を除いていずれも本邦において適応を有している（図 1）。そのうち、フルコナゾールは、特に移植後早期のカンジダ属を標的とした予防薬として 1 日 1 回 200～400mg の投与が推奨されている。また、ノксаフィル®錠の承認申請において評価資料に含まれる、ポサコナゾールについての造血幹細胞移植患者を対象とした深在性真菌症の予防としての有効性を検証した第 III 相臨床試験において、比較対照薬はフルコナゾールであった。以上から、造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団における比較対照はフルコナゾール（カプセル）とした。

＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団＞

本邦における深在性真菌症の診断・治療ガイドラインでは、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防のための抗真菌薬として、真菌症の既往がない場合は、フルコナゾール（静注、カプセル、ドライシロップ）、ホスフルコナゾール（静注）、イトラコナゾール（内用液）、真菌症の既往のある患者の場合は、加えて、ミカファンギン（静注）、ボリコナゾール（静注、錠、ドライシロップ）、カスポファンギン（静注）、アムホテリシン B リポソーム製剤（静注）が推奨されている²⁾。しかしながら、フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ミカファンギン、ボリコナゾール、カスポファンギン、アムホテリシン B リポソーム製剤は、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における予防投与については適応を有していない。一方、イトラコナゾール（内用液）

は、本邦において、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の適応を有する唯一の薬剤である(図 1)。また、ノクサフィル®錠の承認申請において評価資料に含まれる、ポサコナゾールについて好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防としての有効性を検証した第 III 相臨床試験において、比較対照薬はフルコナゾールまたはイトラコナゾールであった。以上から、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団における比較対照は、イトラコナゾール(内用液)とした。

本分析における比較対照として選定したフルコナゾール及びイトラコナゾールの使用方法について表 3 及び表 4 に示す。

表 3. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防に係るフルコナゾールの使用方法

販売名	先発品: ジフルカン®カプセル 後発品: フルコナゾールカプセル「アメル」 フルコナゾールカプセル「サワイ」 フルコナゾールカプセル「日医工」 フルコナゾールカプセル「JG」 フルコナゾールカプセル「サンド」 フルコナゾールカプセル「タカタ」 フルコナゾールカプセル「F」
一般名	フルコナゾール
投与経路	経口 ²⁵⁾
規格	50mg、100mg
投与量・投与頻度	フルコナゾールとして 400mg を 1 日 1 回経口投与する ²⁵⁾ 。
用法及び用量に関連する注意	好中球減少が予想される数日前から投与を開始することが望ましい。好中球数が 1000/mm ³ を超えてから 7 日間投与することが望ましい ²⁵⁾ 。
ガイドライン ²⁵⁾ による推奨用量	200～400mg/回、1 日 1 回

表 4. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防に係るイトラコナゾールの使用方法

販売名	先発品: イトリゾール®内用液 1% 後発品: イトラコナゾール内用液 1%「ファイザー」
一般名	イトラコナゾール
投与経路	経口 ²⁶⁾
規格	1 瓶 140ml でイトラコナゾール 1.4g 含有

投与量・投与頻度	20mL(イトラコナゾールとして 200mg)を 1 日 1 回空腹時に経口投与する。なお、患者の状態などにより適宜増減する。ただし、1 回量の最大は 20mL、1 日の最大は 40mL とする ²⁶⁾ 。
効能又は効果に関連する注意	好中球数が 500/mm ³ 未満に減少することが予測される場合に投与する ²⁶⁾ 。
用法及び用量に関連する注意	好中球数が 1000/mm ³ 以上に回復する、又は免疫抑制剤の投与終了など、適切な時期に投与を終了する。患者の状態(服薬コンプライアンス、併用薬及び消化管障害など)により血中濃度が上昇しないと予測される場合、血中濃度モニタリングを行うことが望ましい ²⁶⁾ 。
ガイドライン ²⁾ による推奨用量	200～400mg/回、1 日 1 回

2.3 分析の立場と費用の範囲

分析ガイドラインに則り、分析の立場は「公的医療の立場」とした。また、費用の範囲は公的医療の立場において考慮すべき公的医療費(直接医療費)の範囲とした²⁷⁾。

2.4 効果指標

分析ガイドラインに則り、効果指標は質調整生存年(quality-adjusted life year:QALY)を用いて分析した²⁷⁾。

血液疾患領域では深在性真菌症の発症率と、その後の深在性真菌症による死亡率を減少させるために抗真菌薬を予防的に投与することが推奨されている²⁴⁾。予防の対象となる患者集団は、複雑な背景により、基礎疾患、移植片対宿主病(graft versus host disease:GVHD)、真菌症以外の感染症により死亡することもありうる集団であり、抗真菌薬の真の効果としては、真菌症による死亡に注目することが適切である。したがって、本分析では QALY に加え、生存年(Life year: LY)についても効果指標に含めて分析を実施した。

2.5 分析期間

分析ガイドラインに則り、評価対象技術の費用や効果におよぼす影響を評価するのに十分に長い分析期間を設けるため、分析期間は生涯とした²⁷⁾。

2.6 割引率

分析ガイドラインに則り、費用及び効果ともに年率 2% で現在価値に割引換算して計算した²⁷⁾。

2.7 分析条件の設定の要約

本分析における分析条件の設定の要約を表 5 に示す。

表 5. 分析条件

項目	設定
分析対象とする集団	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防、及び好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防
比較対照	- 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の場合：フルコナゾール(ジフルカン®カプセル) - 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の場合：イトラコナゾール(イトリゾール®内用液 1%)
比較対照を選定した理由	- 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の場合：フルコナゾールは、造血幹細胞移植ガイドラインにおいて、造血幹細胞移植患者における移植後早期の深在性真菌症の予防のための抗真菌薬として推奨されており、さらに臨床試験の比較対照薬であるため。 - 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の場合：イトラコナゾールは、深在性真菌症の診断・治療ガイドラインにおいて、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者真菌症の予防薬として推奨されている。また本邦において適応症を持つ唯一の抗真菌薬であり、さらに臨床試験の比較対照薬であるため。
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY、LY
分析期間	生涯
割引率	費用、効果ともに年率 2%

LY: life year, QALY: quality-adjusted life year

3. 追加的有用性

3.1 クリニカルクエスチョン

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団、及び好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団のそれぞれにおける追加的有効性・安全性を検討するためのクリニカルクエスチョンを表 6、表 7 に示す。

表 6. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団におけるクリニカルクエスチョン

項目	内容
対象集団	造血幹細胞移植患者
介入	ポサコナゾール
比較対照	フルコナゾール
アウトカム	侵襲性真菌症 (invasive fungal infection: IFI) * 発症率
研究デザイン	ランダム化比較試験
検索期間	検索に使用した各データベースについて 2020 年 8 月 5 日までの全期間

* 採取検体を用いて国際的診断基準に基づいて確定診断されたもの (確定診断例 (Proven)、診断例 (probable)、または疑い例 (possible)) を侵襲性真菌症 (IFI) とし、その発症率のいずれかを臨床試験でのアウトカムとしているものを含めた。

表 7. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団におけるクリニカルクエスチョン

項目	内容
対象集団	好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者
介入	ポサコナゾール
比較対照	イトラコナゾール
アウトカム	侵襲性真菌症 (IFI) * 発症率
研究デザイン	ランダム化比較試験
検索期間	検索に使用した各データベースについて 2020 年 8 月 5 日までの全期間

* 採取検体を用いて国際的診断基準に基づいて確定診断されたもの (確定診断例 (Proven)、診断例 (probable)、または疑い例 (possible)) を侵襲性真菌症 (IFI) とし、その発症率のいずれかを臨床試験でのアウトカムとしているものを含めた。

3.2 システマティックレビュー

ポサコナゾールは 2005 年に初めて欧州で承認されて以来、既に国外において広く用いられている医薬品であり、信頼できるシステマティックレビュー (systematic review、以降、SR と表記) が既に存在することが想定されたため、既存の SR の検索と使用可否の検討を行った。

検索データベースは EMBASE 及び医中誌 web とし、別添 1 の検索式を用いた。文献検索期間は、EMBASE 及び医中誌 web とともに 2020 年 8 月 5 日までの全期間とした。介入の抗真菌薬としてポサコナゾールを対象に含み、ランダム化比較試験 (randomized control trial: RCT) を対象とした SR を検索した結果、造血幹細胞移植患者または好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者を対象とした既存の SR として 5 報が同定され、その使用可否について検討を行った (表 8)。

表 8. 既存の SR の概要

参考文献	28)	29)	30)	31)	32)
筆頭著者	H.-C. Su	C.-H. Lee	L. P. Leonart	Y. J. Zhao	M. C. Ethier
論文発表年	2019	2018	2017	2016	2012
文献検索期間	2018 年 6 月まで	2017 年 2 月まで	2017 年 1 月まで	2014 年 11 月まで	2011 年 8 月まで
検索対照試験デザイン	RCT (プラセボ対照を含む)	RCT (プラセボ対照を含む。Historical control、クロスオーバーデザインは除外)	RCT (二重盲検試験のみ、プラセボ比較対象を含む)	RCT (プラセボ対照を含む)	RCT (フルコナゾールの予防投与と比較対照とする抗真菌薬の臨床試験のみ)
対象集団	自家又は同種造血幹細胞移植患者	血液悪性腫瘍の診断後、骨髄抑制を伴う化学療法または、自家又は同種造血幹細胞移植を受け、好中球減少または発熱性好中球減少を発症した患者	好中球減少症が予測される血液疾患患者	化学療法または造血幹細胞移植を受けた血液悪性腫瘍成人患者	化学療法を受けたがん患者または造血幹細胞移植を受けた患者
介入	承認済みのあらゆる抗真菌薬(アゾール系、カンディン系、ポリエン系)またはプラセボ対照による予防投与	ポリエン系、アゾール系、カンディン系の抗真菌薬またはプラセボ対照による予防投与	抗真菌薬(アムホテリシン B、ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、ミカファンギン、ミコナゾール、ナイスタチン、ボサコナゾールまたはボリコナゾール)による予防投与	トリアゾール系抗真菌薬またはその他の抗真菌薬による予防投与	フルコナゾールといずれかの抗真菌薬(アムホテリシン B、カスボファンギン、ミカファンギン、アニデュラファンギン、ボサコナゾール、イトラコナゾール、ボリコナゾールまたはケトコナゾール)による全身療法による予防投与
アウトカム	- IFI 発症率 (EORTC/MSG criteria 2002 による Proven) - IC 発症率 - IA 発症率 - 全死亡	- IFI 発症率 (EORTC/MSG criteria 2008 による Proven、Possible、Probable) - 全死亡 - 試験薬関連死亡、 - 全有害事象 - 試験薬関連有害事象	- IFI 発症率 (Proven、Suspected) - IC 発症率 - IA 発症率 - IFI 関連死亡率	- IFI 発症率 (可能な限り EORTC/MSG criteria 2008 による Proven、Probable) - 全死亡率 - IC 発症率 - IA 発症率 - 経験的治療 (empirical therapies) の必要性 - IFI 関連死亡率 - 有害事象による脱落 - 肝臓に関連する有害事象	- IFI 発症率 (EORTC/MSG criteria 2008 による Proven、Probable) - IA 発症率 - 全死亡率 - IFI 関連死亡率 - IA 関連死亡率 - 試験薬投与中止に至った有害事象
性別、年齢、人種による制限	小児を含む臨床試験は除外	年齢による制限はなし	なし	成人対象の試験を採用	年齢による制限はなし

検索対象データベース	PubMed、Cochrane 未発表の臨床試験については Clinicaltrials.gov	PubMed、EMBASE、Cochrane、Clinicaltrials.gov、Google	PubMed、EMBASE、Cochrane Web of Science、Science Direct、Scopus、Lilacs、International Pharmaceutical Abstracts and Scielo	PubMed、Cochrane	OVID MEDLINE、EMBASE、Cochrane
その他	- 化学療法実施時の予防投与は除外 - 経験的治療、真菌症治療は除く - 言語の限定無し	- 対象試験の参加前に予防投与または経験的治療を受けた患者を除外 - 英語または中国語の文献に限定	・コホート研究、症例報告、総説は除外 ・二重盲検でないRCTは除外 ・ローマ字以外の言語は除外	・GVHD 患者のみ、あるいは化学療法を複数サイクル受けた患者のみを対象とした試験を除外 ・英語文献のみに限定	・一群あたり複数薬剤による予防投与実施の試験、経験的治療、先制治療、あるいは真菌症治療に関する試験を除外 ・言語の限定なし
PROSPERO	CRD42018107444	CRD42017058429	-	-	CRD42011001174

IA: invasive aspergillosis, GVHD: graft versus host disease, IC: invasive candidiasis, IFI: invasive fungal infection, RCT: randomized control trial

<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団>

表 8 に示す既存の SR のうち、造血幹細胞移植患者が対象集団に含まれる SR は 4 報だった^{28),29),31),32)}。これらの SR について検討したところ、Su らの SR 及び Lee らの SR が最も本分析実施時点付近までの文献検索期間をカバーしており、それらのクリニカルクエスチョンが本分析のクリニカルクエスチョン(表 6)を包含していたことから、利用可能性が最も高いと考えた。

さらに、両 SR における検索期間以降に公表されている文献を対象に、別添 1 に示す検索式で SR の条件を除いて同様の検索を実施し、本分析のクリニカルクエスチョン(表 6)に該当する臨床研究の有無を調査した。その結果、2020 年 8 月 5 日までに公表された論文において、本分析のクリニカルクエスチョンに該当する論文は確認できなかった。

以上より、造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団を対象とした SR として、Su ら及び Lee らの両 SR が採用できると考えた。

Su らの SR 及び Lee らの SR で同定された文献、それぞれ 16 報、54 報のうち、本分析のクリニカルクエスチョン(表 6)に合致する文献は、いずれにおいても Ullmann らによる C/I98-316 試験についての 1 報¹⁹⁾のみであった。

<好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団>

表 8 に示した既存の SR のうち、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者対象集団を対象に含む SR は 2 報だった^{29),30)}。いずれの SR も 2017 年以前の RCT を対象としているが、Leonart らによる SR は二重盲検の RCT のみを対象としていたことから、Lee らの SR よりも検索範囲が狭いと考えられた。また、Leonart らの SR で同定された文献には、本分析のクリニカ

ルクエストション(表 7)に合致する論文がひとつも含まれていなかったため、Lee らの SR が最も利用可能性が高いと考えられた。

Lee らの SR における検索期間以降に公表されている文献を対象に、別添 1 に示す検索式で SR の条件を除いて同様の検索を実施し、本分析のクリニカルクエストション(表 7)に該当する文献の有無を調査した。その結果、2020 年 8 月 5 日までの期間において、**3.1** クリニカルクエストション(表 7)に該当する臨床研究の論文は確認できなかった。

以上より、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団を対象とした SR には、Lee らの SR を活用することとした²⁹⁾。

Lee らの SR で採用された 54 報の文献のうち、**3.1** クリニカルクエストションに示したクリニカルクエストション(表 7)に合致する文献は、Cornely らによる P01899 試験に関する 1 報¹⁸⁾のみであった。

上記の検討により同定した 2 つの臨床試験(C/I98-316 試験、P01899 試験)の詳細は以下の通りである。

海外第 III 相試験(C/I98-316 試験¹⁹⁾)

C/I98-316 試験は、侵襲性真菌症のハイリスク集団である同種造血幹細胞移植後の GVHD 患者を対象にポサコナゾールとフルコナゾールの IFI 予防効果を比較した多施設共同ランダム化二重盲検、実薬対照、非劣性試験である。対象患者はポサコナゾール群またはフルコナゾール群に無作為割付けされ、事前に規定された期間(Primary Time Period、最長で無作為割付け後から治験薬投与 112 日間)の間、またはプロトコルで規定された予防期間の終了(ブレイクスルーIFI の発症、有害事象による投与中止、または死亡)まで、いずれかの治験薬が予防投与された。

ポサコナゾール群においては、ポサコナゾールの経口懸濁液 200mg を 1 日 3 回食事とともに経口投与し、フルコナゾール群においては、フルコナゾールカプセル 400mg を 1 日 1 回、食事条件を規定せずに経口投与された。

主要評価項目は、Intention to treat(ITT)集団である無作為割付けされたすべての患者における無作為割付けから 112 日後まで(Primary Time Period)の IFI の発症率(データレビュー委員会(data review committee:DRC)による国際基準に基づく Proven 及び Probable 判定例)であった。副次評価項目として、無作為割付けから 112 日後まで(Primary Time Period)におけるアスペルギルス症(DRC による Proven 及び Probable 判定)の発症率、治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで(While on Treatment)における IFI の発症率、及び IFI 発症までの期間などが評価された。さらに追跡調査のために 24 週間(168 日間)までを観察期間とし安全性、全死亡率、IFI による死亡率などが評価された。

C/I98-316 試験における Primary Time Period における IFI (Proven 及び Probable)の発症率は、ポサコナゾール群で 5.3%、フルコナゾール群で 9.0%、オッズ比は 0.5614

[95.01%信頼区間 0.2959-1.0651]であり、信頼区間の上限が事前にプロトコルで規定した最大値 (IFI 発症率の差の 15%に相当) の 1.1625 を下回ったため、IFI の予防におけるポサコナゾールのフルコナゾールに対する非劣性が検証された。一方、While on Treatment における IFI の発症率はポサコナゾール群で 2.4%、フルコナゾール群で 7.6%であり、ポサコナゾール群の方が低かった (オッズ比 0.2956 [95.01%信頼区間 0.1239-0.7057]、 $P=0.0038$)。また、While on Treatment における IFI 発症までの期間の両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた ($P=0.0034$)。Primary Time Period 及び While on Treatment の両期間中において最も頻度の多かった真菌症はアスペルギルス症であったが、ポサコナゾール群のアスペルギルス症発症率は、フルコナゾール群より低かった (オッズ比 0.1665 [95.01%信頼区間 0.0484-0.5720]、 $P=0.0013$)。

試験期間中、治験薬投与開始から 112 日後まで (Treatment Phase) における全死亡率は両群において同等であったが、試験期間全体の IFI (治験担当医師判定) による死亡の割合は、ポサコナゾール群において 1.3% (4/301 例) であり、フルコナゾール群の 4.0% (12/299 例) よりも低かった ($P=0.046$)。このうち、ポサコナゾール群の 2 例及びフルコナゾール群の 11 例は、DRC により Proven 又は Probable と判定された²⁰⁾。治療に関連する有害事象の発生率は両群において同様であった。

C/I98-316 試験の詳細を表 9 に示した。

表 9. C/I98-316 試験の詳細

試験名	C/I98-316
試験期間	1999 年 3 月から 2003 年 2 月
実施場所	海外 25 カ国
対象患者	13 歳以上で体重 34kg を超える患者 (性別及び人種不問) 同種造血幹細胞移植後の Grade2~4 の急性 GVHD または GVHD を有する IFI のハイリスク患者又は組み入れ後に GVHD に対して高容量の免疫抑制治療を 2 週間以上受けることが見込まれる患者
主な除外基準	・ 二次予防が必要な糸状菌感染 (確定診断または臨床診断) の病歴 ・ ベースライン時点で IFI 感染症が疑われる患者 ・ エントリー時にピンカアルカロイドまたはアントラサイクリン投与を受けている患者 ・ アゾール系抗真菌薬との相互作用がある薬剤の使用 ・ 臨床的に顕著な肝機能障害または腎不全 ・ QTc 間隔延長 ・ 禁止薬物の使用を必要とする症状 ・ 進行性と考えられる神経系障害又は機能障害 ・ 一般的事項 ・ 妊娠中又は授乳中の女性 ・ アゾール系薬剤に対する過敏症又は特異体質反応の既往歴 ・ 治験登録前 30 日間の治験薬 (新しい化学物質) の投与 ・ 登録後 7 日以内に死亡する可能性が高い患者 ・ 治験担当医師の判断で、本薬の安全性と有効性の評価を困難にする可能性がある病状を有している患者
試験デザイン	ランダム化二重盲検比較試験
介入の詳細	施設及び GVHD 分類 (慢性/急性) を層別因子としてポサコナゾール投与群 (n=301) またはフルコナゾール投与群 (n=299) に割り付けた。盲検性を維持するため治験薬及び比較対照それぞれに対応するプラセボを被験者に投与した。 最大 112 日まで、またはプロトコル既定の中止 (ブレイクスルー IFI 発症、有害事象による投与中止、または死亡) まで、継続投与された。

試験名	C/I98-316
治験薬の投与詳細	ポサコナゾールの経口懸濁液 200mg を 1 日 3 回食事とともに経口投与
比較対照の投与詳細	フルコナゾールカプセル 400mg を 1 日 1 回、食事条件を規定せずに経口投与
評価期間	治療期 - Primary Time Period: 無作為割付けから治験薬投与 112 日後 (16 週間) まで - While on Treatment: 治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで - Treatment Phase: 治験薬投与開始から 112 日後 (16 週間) まで - 追跡調査期 (治験薬投与 20 週間及び 24 週後に有効性及び安全性を評価) - Post Primary Time Period: 治験薬投与 113 日後 (16 週 + 1 日後) から追跡調査のための最終コンタクト日まで - Post While on Treatment: 治験薬最終投与 8 日後から追跡調査のための最終コンタクト日まで
主要評価項目	Primary Time Period までにおける IFI (データレビュー委員会 (DRC) による国際基準に基づく Proven 及び Probable 判定例) の発症率
主な副次評価項目	- Primary Time Period における <i>Aspergillus</i> 属による IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable) の発症率 - While on Treatment における IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable) の発症率 - While on Treatment における <i>Aspergillus</i> 属による IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable) の発症率 - While on Treatment における IFI 発症までの期間 (治験薬投与開始から IFI が診断された来院日まで) - Treatment Phase における死亡までの期間 - Primary Time Period における治療失敗率
統計解析手法	有効性解析対象集団は、無作為割付けされたすべての被験者、または無作為割付けされ治験薬を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。安全性解析対象集団は無作為割付けされたすべての被験者とした。非劣性の評価を実施後、非劣性が示されたときのみその後優越性の評価を実施した。非劣性については、主要評価項目である IFI 発症率についてオッズ比の 95% 信頼区間の上限が、比較対照群で観察された発症率との差の 15% に相当する値を超えないことを基準とした。オッズ比の 95% 信頼区間は Mantel-Haenszel 検定により層別因子で調整し算出した。
対象者の主な背景要因	年齢 (平均): 42.2 歳 (ポサコナゾール群)、40.4 歳 (フルコナゾール群) 性別 (男性割合): 67.4% (ポサコナゾール群)、62.5% (フルコナゾール群) 移植から投与までの期間 (平均): 156.1 日 (ポサコナゾール群)、171.6 日 (フルコナゾール群)
主要評価項目の結果	Primary Time Period における IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable) 発症率は、ポサコナゾール群 5.3% (16/301 例)、フルコナゾール群 9.0% (27/299 例) であった。IFI の発症率のオッズ比は 0.5614 と推定され、その 95.01% 信頼区間は 0.2959 ~ 1.0651 であった。95.01% 信頼区間の上限が事前に規定した最大値 (IFI の発症率の 15% の差に相当) の 1.1625 未満であったため、ポサコナゾール群のフルコナゾール群に対する非劣性が検証された。

試験名	C/I98-316
主な副次評価項目の結果	1.Primary Time Period における <i>Aspergillus</i> 属による IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable) の発症率 Primary Time Period における <i>Aspergillus</i> 属による IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable) の発症率は、ポサコナゾール群 2.3% (7/301 例)、フルコナゾール群 7.0% (21/299 例) であった。IFI 発症率のオッズ比は 0.3121 と推定され、その 95.01%信頼区間は 0.1306~0.7458 であった (P=0.0059)。 2.While on Treatment における IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable) の発症率 While on Treatment における IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable) の発症率は、ポサコナゾール群 2.4% (7/291 例)、フルコナゾール群 7.6% (22/288 例) であった。IFI 発症率のオッズ比は 0.2956 と推定され、その 95.01%信頼区間は 0.1239~0.7057 であった (P=0.0038)。 3.While on Treatment における <i>Aspergillus</i> 属による IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable) の発症率 While on Treatment における <i>Aspergillus</i> 属による IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable) の発症率は、ポサコナゾール群 1.0% (3/291 例)、フルコナゾール群 5.9% (17/288 例) であった。<i>Aspergillus</i> 属による IFI 発症率のオッズ比は 0.1665 と推定され、その 95.01%信頼区間は 0.0484~0.5720 であった (P=0.0013)。 4.While on Treatment における IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable) 発症までの期間 While on Treatment における IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable) 発症までの期間の両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた (P=0.0034) 5.Treatment Phase における死亡までの期間 Treatment Phase 時点における累積死亡率は、ポサコナゾール群 19.5%、フルコナゾール群 21.0% (P=0.6328) であった。 6.Primary Time Period における治療失敗率 Primary Time Period における治療失敗率は、ポサコナゾール群 32.8% (99/301 例) 及びフルコナゾール群 36.7% (110/299 例) であった。治療失敗率のオッズ比は 0.8528 でその 95.01%信頼区間は、0.6060~1.2001 であった。
試験の限界	外国で実施された試験であり日本人のデータではない。 使用された試験薬の剤型・用法が本邦で承認されたものと異なる。 主要評価項目の結果では非劣性が示されたが優越性は示せていない。 死亡率の差を示すために症例数設計されていない。

GVHD: graft versus host disease, IFI: invasive fungal infection, DRC:data review committee

海外第 III 相試験 (P01899 試験¹⁸⁾)

P01899 試験は、侵襲性真菌症のハイリスク患者である、寛解導入化学療法に起因する持続性好中球減少症 (好中球数 500 cell/mm³ 以下の期間が 7 日間以上) を伴うまたは予測される AML あるいは MDS 患者を対象に、ポサコナゾールと標準的アゾール系抗真菌薬 (イトラコナゾールまたはフルコナゾール) の IFI 予防効果を比較した多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、非劣性試験である。対象患者を無作為割付け後に、化学療法の投与サイクルと同時にまたはアントラサイクリン最終投与の 24 時間後に、いずれかの試験薬を投与開始し、好中球減少の回復及び AML 及び MDS の寛解、IFI の発症、または最長 12 週間まで予防投与を継続した。ポサコナゾール群は、ポサコナゾール経口懸濁液 200mg を 1 日 3 回食事または脂肪分を含む経口栄養補助剤とともに経口投与し、標準的アゾール系抗真菌薬群のうちフルコナゾールを投与された群では、フルコナゾール経口懸濁液 400mg を、1 日 1 回食事条件を規定せずに経口投与し、イトラコナゾールを投与された群では、イトラコナゾール内用液 200mg を 1 日 2 回空

腹時またはグレープフルーツやグレープフルーツジュース非摂取時に経口投与した。患者は、予防投与の終了から 30 日後まで、または無作為割付から 100 日間観察された、

主要評価項目は、無作為割付から治験薬(経口剤)の最終投与 7 日後まで(Oral Treatment Phase)の IFI の発症率(外部の判定委員会(DRC)評価者による盲検下での国際基準に基づく Proven 及び Probable 判定例)であった。副次評価項目として、Oral Treatment Phase での侵襲性アスペルギルス症(DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症率及びイトラコナゾール/フルコナゾール耐性菌の発症率(DRC 判定による Proven 及び Probable)、無作為割付けから 100 日後まで(100-Day Phase)の IFI の発症率、IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable)発症までの期間及び死亡までの期間などが評価された。

P01899 試験における Oral Treatment Phase の IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症率は、ポサコナゾール群で 2.3%、標準的アゾール系抗真菌薬群で 7.9%であり、群間差は 6.09%([95.13%信頼区間:-9.68,-2.50]、 $P=0.0009$)であった。事前にプロトコルで規定した非劣性の基準(信頼区間上限値が 4%未満)及び優越性の基準(信頼区間上限値が 0%未満)を満していたため、ポサコナゾールの標準的アゾール系抗真菌薬に対する優越性が検証された。同様に、100-Day Phase においても、ポサコナゾール群において標準的アゾール系抗真菌薬群よりも IFI 発症率(DRC 判定による Proven 及び Probable)が低かった(4.6% vs 11.1%、 $P=0.003$)。100-Day Phase 時点での IFI の累積発症率はポサコナゾール群 5.1%、標準的アゾール系抗真菌薬群 12.0%であり、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた($P=0.0029$)。Oral Treatment phase において最も頻度が多かった真菌症は侵襲性アスペルギルス症であったが、ポサコナゾール群の発症率は標準的アゾール系抗真菌薬群と比較して低かった(0.7% vs 6.7%、 $P=0.0001$)。治験期間全体における死亡割合は、標準的アゾール系抗真菌薬群と比較してポサコナゾール群において低かった[ポサコナゾール群 16.1%(49/304 例)、標準的アゾール系抗真菌薬群 22.5%(67/298 例)、 $P=0.0477$]。IFI による死亡割合においても、ポサコナゾール群で 1.6%(5/304 例)、標準的アゾール系抗真菌薬群で 5.4%(16/298 例)と、ポサコナゾール群の方が低かった($P=0.01$)。治験薬に関連する有害事象について重篤な事象の発症率はポサコナゾール群で 6.3%、標準的アゾール系抗真菌薬群で 2.0%であったが、主なものは両群共通して消化器障害であった。

事後解析として、標準的アゾール系抗真菌薬別のサブグループ解析が行われたが、フルコナゾール選択施設においては、Treatment phase においてポサコナゾール群の IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable)発症率は 1.7%(4/239 例)で、フルコナゾール群の 7.9%(19/240 例)より低かった($P=0.001$)。イトラコナゾール選択施設においては、ポサコナゾール群で 4.6%(3/65 例)、イトラコナゾール群で 10.3%(6/58 例)であった。

P01899 試験の詳細を表 10 に示した。

表 10. P01899 試験の詳細

試験名	P01899
試験期間	2002 年 8 月から 2005 年 5 月
実施場所	海外
対象患者	IFI のハイリスク患者(血液悪性腫瘍疾患に対する化学療法に伴う好中球減少症が確認又は予測される患者)
主な除外基準	・ 妊娠中、妊娠予定、又は授乳中の女性 ・ 組入れ前の 30 日以内に、IFI(確定診断又は臨床診断)に対してアムホテリシン B、フルコナゾール、又はイトラコナゾールの投与を受けた患者 ・ アゾール系薬剤と相互作用があり致命的な副作用をもたらす可能性のある薬剤を使用している患者、アゾール系抗真菌剤の血清中濃度又は薬効を低下させる薬剤を使用している患者、心毒性のエビデンスがあるピンカアルカロイド又はアントラサイクリンを投与されている患者 ・ 治験担当医師の判断により、治験への参加を妨げると考えられる以下の病態: 禁止薬の使用を必要とする病態、血液疾患以外の心血管系障害又は神経系障害などの不安定な病態、又は治験期間中に不安定あるいは進行すると考えられる機能障害 ・ 組入れ前の 30 日以内に化学療法レジメン以外の治験薬又は生物学的製剤を使用した患者 ・ アゾール系薬剤又はアムホテリシン B に対する過敏症又は特異体質反応の既往を有する患者 ・ 基礎疾患に対する導入化学療法時の ECOG PS (Eastern Cooperative Oncology Group performance status) >2 の患者 ・ ベースラインで侵襲性又は全身性真菌感染症が確認されている又は疑われる患者 ・ 腎不全 ・ QTc 間隔延長 ・ 中等度又は重度の肝機能障害のある患者 ・ 急性リンパ芽球性白血病又は慢性骨髄性白血病の病歴を有する患者 ・ 同種造血幹細胞又は骨髄移植の既往歴がある患者、又は基礎疾患に対して自家造血幹細胞移植の既往歴のある患者
試験デザイン	ランダム化評価者盲検並行群間試験
介入の詳細	ベースライン時の診断又は状態、地域、実施医療機関を層別因子として 1:1 の比でポサコナゾール群又はフルコナゾール／イトラコナゾール群に割り付けられた。 化学療法のサイクルごとに好中球減少症[好中球絶対数$<500/\text{mm}^3$($0.5 \times 10^9/\text{L}$)]の回復、AML 及び MDS の完全寛解、IFI の発症まで投与し、無作為割付けから最長 84 日間(12 週間)継続した。 経口投与と不耐容の患者に対しては、化学療法の 1 サイクルのうち最長 3 日間(又は最長 84 日間の投与期間のうち 10 日間)治験薬投与を休業又は代替薬を静脈内投与(代替薬については、治験薬の投与詳細または比較対照の投与詳細を参照)
治験薬の投与詳細	ポサコナゾール経口懸濁液を 200mg 1 日 3 回食事又は脂肪分を含む経口栄養補助剤とともに経口投与。経口投与と不耐容の患者に対しては、アムホテリシン B デオキシコール酸製剤 0.3~0.5mg/kg/日を 4~6 時間かけて静脈内投与。
比較対照の投与詳細	フルコナゾール経口懸濁液を 400mg 1 日 1 回食事条件を規定せず経口投与、又はイトラコナゾール内用液を 200mg 1 日 2 回空腹時又はグレープフルーツ／グレープフルーツジュース非摂取時に経口投与。経口投与と不耐容の患者に対しては、フルコナゾール静注液 400mg を 1 日 1 回 2 時間かけて静脈内投与、又はイトラコナゾール静注液 200mg を 1 日 2 回 1 時間かけて静脈内投与。
評価期間	治療期 ・ Treatment Phase: 無作為割付けから治験薬最終投与 7 日後まで ・ Oral Treatment Phase: 無作為割付けから治験薬(経口剤)の最終投与 7 日後まで ・ 30-Day Phase: 無作為割付けから 30 日後まで(死亡及び IFI の発症の有無の評価) 追跡調査期 ・ Post-Treatment Phase: 治験薬最終投与 8 日後から治験薬最終投与 30 日後又は無作為割付けから 100 日後のいずれか遅い時点まで ・ 100-Day Phase: 無作為割付けから 100 日後まで(死亡及び IFI の発症の有無の評価)
主要評価項目	Oral Treatment Phase の IFI(DRC による Proven 及び Probable 判定例)の発症率(治験薬未投与例は無作為割付けから中止日までの発症率)
主な副次評価項目	・ Oral Treatment Phase のフルコナゾール／イトラコナゾール耐性菌による IFI(DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症率 ・ Oral Treatment Phase の <i>Aspergillus</i> 属による IFI(DRC 判定による Proven 及び

試験名	P01899
	Probable)の発症率 ・ 100-Day Phase 及び 30-Day Phase の IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症率及び発症までの期間 ・ Post-Treatment Phase の IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症率 ・ 100-Day Phase 及び 30-Day Phase の死亡までの期間 ・ 100-Day Phase の IFI (治験担当医師判定)による死亡までの期間 ・ Treatment Phase の治療失敗率
統計解析手法	有効性解析対象集団と安全性解析対象集団はどちらも無作為割付されたすべての被験者とした。IFI (DRC による Proven 及び Probable 判定例)の発症率を算出し、ポサコナゾール群のフルコナゾール／イトラコナゾール群に対する非劣性を検証した。非劣性が示された場合には、ポサコナゾール群のフルコナゾール／イトラコナゾール群に対する優越性を検証した。非劣性の判定基準は、侵襲性真菌症の発症率の群間差の 95.13%信頼区間の上限が 4%未満とし、優越性の判定基準は、95.13%信頼区間の上限が 0%未満とした。
対象者の主な背景要因	年齢(平均): 49 歳(ポサコナゾール群)、50 歳(フルコナゾール／イトラコナゾール群) 性別(男性割合): 51.9% (ポサコナゾール群)、53.6% (フルコナゾール／イトラコナゾール群)
主要評価項目の結果	Oral Treatment Phase の IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症率は、ポサコナゾール群 2.3% (7/304 例)、フルコナゾール／イトラコナゾール群 8.4% (25/298 例)であった。発症率の群間差[(ポサコナゾール群)-(フルコナゾール／イトラコナゾール群)] (95.13%信頼区間)は、-6.09% (-9.68~-2.50%)であった。治験実施計画書で事前に規定した標準的アゾール系抗真菌薬(フルコナゾール／イトラコナゾール)群に対するポサコナゾール群の非劣性の基準(信頼区間上限値が 4%未満)及び優越性の基準(信頼区間上限値が 0%未満)が満たされ、標準的アゾール系抗真菌薬(フルコナゾール／イトラコナゾール)群に対するポサコナゾール群の優越性が検証された(P=0.0009)
主な副次評価項目の結果	1. Oral Treatment Phase のフルコナゾール／イトラコナゾール耐性菌による IFI (DRC 判定による Probe 及び Probable)の発症率 Oral Treatment Phase のフルコナゾール／イトラコナゾール耐性菌による IFI の発症率は、ポサコナゾール群 1.0% (3/304 例)、フルコナゾール／イトラコナゾール群 7.7% (23/298 例)であった。発症率の群間差[(ポサコナゾール群)-(フルコナゾール／イトラコナゾール群)] (95.13%信頼区間)は、-6.73% (-9.98~-3.49%)であった(P<0.0001)。 2. Oral Treatment Phase の <i>Aspergillus</i> 属による IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症率 Oral Treatment Phase の <i>Aspergillus</i> 属による IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症率は、ポサコナゾール群 0.7% (2/304 例)、フルコナゾール／イトラコナゾール群 6.7% (20/298 例)であった。発症率の群間差[(ポサコナゾール群)-(フルコナゾール／イトラコナゾール群)] (95.13%信頼区間)は、-6.05% (-9.05~-3.05%)であった(P=0.0001)。 3. 100-Day Phase 及び 30-Day Phase の IFI (DRC 判定による Proben 及び Probable)の発症率及び発症までの期間 <100-Day Phase> 100-Day Phase の IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症率は、ポサコナゾール群 4.6% (14/304 例)、フルコナゾール／イトラコナゾール群 11.1% (33/298 例)であった(P=0.0031)。また、100-Day Phase 時点の IFI の累積発症率はポサコナゾール群 5.1%、フルコナゾール／イトラコナゾール群 12.0%であり、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた(P=0.0029)。 <30-Day Phase> 30-Day Phase の IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症率は、ポサコナゾール群 1.6% (5/304 例)、フルコナゾール／イトラコナゾール群 8.4% (25/298 例)であった(P=0.0001)。 また、30-Day Phase の IFI (DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症までの期間の両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた(P=0.0002)。 4. Post-Treatment Phase の IFI (DRC 判定による Proben 及び Probable)の発症率 Post-Treatment Phase の IFI (DRC 判定による Proben 及び Probable)の発症率は、ポサコナゾール群 3.3% (10/304 例)、フルコナゾール／イトラコナゾール群 3.0% (9/298 例)で

試験名	P01899
	あった(群間差:0.27%、群間差の95%信頼区間:-2.54~3.08%)。 5.100-Day Phase 及び 30-Day Phase の死亡までの期間 100-Day Phase 時点の累積死亡率は、ポサコナゾール群 15.0%、フルコナゾール／イトラコナゾール群 21.9%であり、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた(P=0.0354)。 30-DayPhase 時点の累積死亡率は、ポサコナゾール群 6.0%、フルコナゾール／イトラコナゾール群 8.4%であった。 6.100-Day Phase の IFI(治験担当医師判定)による死亡までの期間 100-Day Phase 時点の IFI(治験担当医師判定)による累積死亡率は、ポサコナゾール群 1.8%、フルコナゾール／イトラコナゾール群 5.7%であり、両投与群の Kaplan-Meier 曲線は乖離していた(P=0.0209)。 7.Treatment Phase の治療失敗率 Treatment Phase の治療失敗率は、ポサコナゾール群 35.9%(109/304 例)、フルコナゾール／イトラコナゾール群 46.3%(138/298 例)であった。発症率の群間差[(ポサコナゾール群)-(フルコナゾール／イトラコナゾール群)](95.13%信頼区間)は、-10.45%(-18.32~-2.59%)であった。
試験の限界	外国で実施された治験であり日本人のデータではない。 使用された治験薬の剤型・用法が本邦で承認されたものと異なる。 治験薬である三種の薬剤の用法の違い、代替剤型である静注薬の有無から、二重盲検が不可能であった。 治験薬はオープンラベルであったため、既存のフルコナゾールの安全性に対する認識によって安全性の報告バイアスがあった可能性がある。

AML: acute myeloid leukemia, DRC:data review committee, IFI: invasive fungal infection, MDS: myelodysplastic syndromes

3.3 クリニカルクエスト(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

該当なし

3.4 システマティックレビュー(異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

該当なし

3.5 既存データの再解析

該当なし

3.6 メタアナリシスの詳細(該当する場合のみ)

該当なし

3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果(該当する場合のみ)

該当なし

3.8 追加的有用性の有無に関する評価

<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団>

3.2 システマティックレビューで示した通り、ポサコナゾールは、C/I98-316 試験¹⁹⁾において、主要評価項目では無作為割付から 112 日後まで(Primary Time Period)の IFI 発症率(DRC による国際基準に基づく Proven 及び Probable 判定例)について比較対照のフルコナゾールに対する非劣性が示されていた。しかし、C/I98-316 試験では無作為割付日に治験薬の

投与を開始していない被験者や、112 日が経過するより前に投与を中止した被験者も含まれていたことから、副次評価項目として治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで(While on Treatment)の評価も行われた。実際に治験薬が投与されていた期間における評価の方が、予防投与における効果の臨床的な解釈として適切と考えられる。また、実際の治験症例での平均投与期間は、ポサコナゾール:80 日、フルコナゾール:77 日、投与期間の中央値は、ポサコナゾール:111 日、フルコナゾール:108 日であり、両群でのばらつきは同程度であったことから投与期間は同等と考えられる。上記の観点から、重要な副次評価項目である While on Treatment の IFI (Proven 及び Probable) 発症率の結果を参照すると、ポサコナゾール群のフルコナゾール群に対する優位性が統計学的に有意な差をもって示されている($P=0.0038$)。

1.4 対象疾患で述べた通り、IFI は重篤な疾患であり、予後が不良であるため、死亡の評価項目も重要であるが、C/I98-316 試験の解析によると、試験期間全体における IFI による死亡もポサコナゾール群において統計学的な有意な差をもって少なかったことが示されている($P=0.046$)。

また、安全性プロファイルについてもポサコナゾールは、フルコナゾールと同程度であった。

以上より、本分析では、この C/I98-316 試験を造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団における追加的有用性の根拠とし、IFI の発症予防及び IFI による死亡率の減少についてポサコナゾールの追加的有用性ありと判断した(表 11)。

表 11. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団における追加的有用性

項目	内容
対象集団	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防
介入	ポサコナゾール
比較対照	フルコナゾール
アウトカム	IFI の発症率、IFI による死亡
追加的有用性の有無	☑ 追加的有用性あり
判断の根拠となったデータ	☑ 単一の RCT: C/I98-316 試験
追加的有用性の有無を判断した理由	・C/I98-316 試験において、比較対照に対し、治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで(While on Treatment)の期間における IFI の発症率について統計学的優越性を示した。 ・C/I98-316 試験において、IFI による死亡数が比較対照に比べて少なかった。 ・C/I98-316 試験において、安全性について比較対照と同様であった。

IFI: invasive fungal infection, RCT: randomized control trial

＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の集団＞

3.2 システマティックレビューで示した通り、P01899 試験¹⁸⁾において、ポサコナゾールは比較対照である標準的アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾールまたはフルコナゾール)群に対し、主要評価項目である治験薬(経口剤)最終投与 7 日後まで(Oral Treatment Phase の IFI (外部の判定委員会評価者による盲検下での国際基準に基づく Proven 及び Probable 判定例)の発症率において統計学的優越性を示した($P=0.0009$)。試験期間全体での IFI による死亡についても、ポサコナゾール群で 5 例、標準的アゾール系抗真菌薬群で 16 例とポサコナゾール群のほうが統計学的に有意に少なかった($P=0.01$)¹⁸⁾。

P01899 試験の実施当時は、標準的アゾール系抗真菌薬群であるフルコナゾールとイトラコナゾールは、ともに標準的に真菌症の予防目的に使用されていたが、各国における実臨床での使用実態が異なっていた。そのため、P01899 試験では治験開始前に各国の状況に合わせてイトラコナゾールかフルコナゾールのいずれかを対照薬として選択し、同一の実施医療機関におけるすべての被験者に同一の対照薬を使用することとされていた。被験者は、各実施医療機関単位で選択された標準的アゾール系抗真菌薬群かポサコナゾール群へ 1:1 の比で割り付けられた。割り付け時の層別因子には、ベースライン時の診断または状態、地域(カナダ/欧州/極東/中南米/米国)及び実施医療機関で使用する標準的アゾール系抗真菌薬(フルコナゾールまたはイトラコナゾール)が含まれていた。P01899 試験の事後解析において実施された、イトラコナゾール選択施設におけるポサコナゾール群とイトラコナゾール群のみを比較したサブグループ解析では、ポサコナゾール群の IFI 発症率はイトラコナゾール群よりも低値を示したものの、統計学的に有意な差を示すことはできなかったが、これは P01899 試験では、個別の対照薬ではなく、あくまで既存の標準的アゾール系抗真菌薬を比較対照としてデザインされており、当該サブグループ間での比較検定の検証を目的に設計されてはいなかったためである。P01899 試験の標準的アゾール系抗真菌薬群におけるイトラコナゾール投与群の症例数は多くないが、フルコナゾール+イトラコナゾール合計群、フルコナゾール単独群、イトラコナゾール単独群の背景因子や主要評価項目の IFI 発症率の傾向は類似しており、ポサコナゾール群の IFI 発症率は、これらいずれの群よりも低値であった(表 12)¹⁸⁾。

表 12. P01899 試験の主要評価項目についての各薬剤別における Oral Treatment Phase の IFI(Proven/Probable)発症率 [論文¹⁸⁾中の Table 2 より抜粋]

	ポサコナゾール	フルコナゾール +イトラコナゾール	フルコナゾール	イトラコナゾール
N	304	298	240	58
Proven/probable IFI	7 (2.3%)	25 (8.3%)	19 (7.9%)	6 (10.3%)

IFI: invasive fungal infection

また、試験期間全体における IFI による死亡数についても、フルコナゾール+イトラコナゾール合計群、フルコナゾール選択群、イトラコナゾール選択群のいずれに対しても、ポサコナゾール群のほうが低値であった(表 13)²⁰⁾。

表 13. P01899 試験における各薬剤別での試験期間全体での全死亡及び IFI による死亡

²⁰⁾

	ポサコナゾール	フルコナゾール +イトラコナゾール	フルコナゾール	イトラコナゾール
N	304	298	240	58
全死亡	49 (16.1%)	67 (22.5%)	58 (24.2%)	9 (15.5%)
死因 IFI	5 (1.6%)	16 (5.4%)	12 (5.0%)	4 (6.9%)

IFI: invasive fungal infection

したがって、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者におけるポサコナゾールの有効性は、フルコナゾール及びイトラコナゾールのいずれよりも高いと考えられる。

さらに、**3.2 システマティックレビュー**で利用した Lee らの SR に含まれる複数の臨床試験において、イトラコナゾールとフルコナゾールの予防投与における IFI 発症率や死亡率は同程度であることが報告されている^{33),34),35)}。ポサコナゾールの承認審査においても P01899 試験の結論として、フルコナゾール+イトラコナゾール合計群を「標準的アゾール系抗真菌薬」としてまとめて「対照群」として、ポサコナゾールの有効性及び安全性が評価されている³⁶⁾。以上により、本分析の比較対照技術であるイトラコナゾールの有効性データとして、P01899 試験におけるフルコナゾール+イトラコナゾール合計群のデータを用いることに問題はないと考えた。

ポサコナゾールの安全性については P01899 試験において重篤な副作用の発現割合が、フルコナゾール/イトラコナゾール群と比較して高かったが、個々の重篤な副作用の発現割合は、両投与群で同程度であり、ほとんど全ての事象は休薬/投与中止等により回復した。なお、P01899 試験は各治験薬の用法・剤形の都合からオープンラベルで実施されており外部の効果判定委員以外は盲検化されていなかったこと、また現在日本で承認されている剤型（錠剤）とは異なっているため、この試験の結果のみで本剤型についての安全性を議論することはできない。しかし、ポサコナゾールについての承認申請パッケージにおける総合的な評価によれば、剤型の違いによる懸念や既存薬との差はないものと評価されているため³⁶⁾、本分析の比較対照薬との安全性の観点でその有用性に差はないと考える。

よって、この P01899 試験における有効性のデータを好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団における追加的有用性の根拠とし、IFI の発症予防と IFI による死亡率の減少についてポサコナゾールの追加的有用性ありと判断した(表 14)。

表 14. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の集団における追加的有用性

項目	内容
対象集団	好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防
介入	ポサコナゾール
比較対照	イトラコナゾール
アウトカム	IFI 発症率、IFI による死亡
追加的有用性の有無	☒ 追加的有用性あり
判断の根拠となったデータ	☒ 単一の RCT: P01899 試験
追加的有用性の有無を判断した理由	・ P01899 試験において、標準的アゾール系抗真菌薬群(イトラコナゾール/フルコナゾール)に比し最終投与 7 日後まで(Oral Treatment Phase)における IFI の発症率について統計学的優越性を示した。 ・ P01899 試験において、標準的アゾール系抗真菌薬群(イトラコナゾール/フルコナゾール)に比べて IFI による死亡数が少なかった。 ・ P01899 試験における標準的アゾール系抗真菌薬群のデータを比較対照のイトラコナゾールのデータとして利用できると考えた。 ・ 安全性についてイトラコナゾールと同様と評価できる。

IFI: invasive fungal infection, RCT: randomized control trial

4. 分析方法の詳細

4.1 分析方法

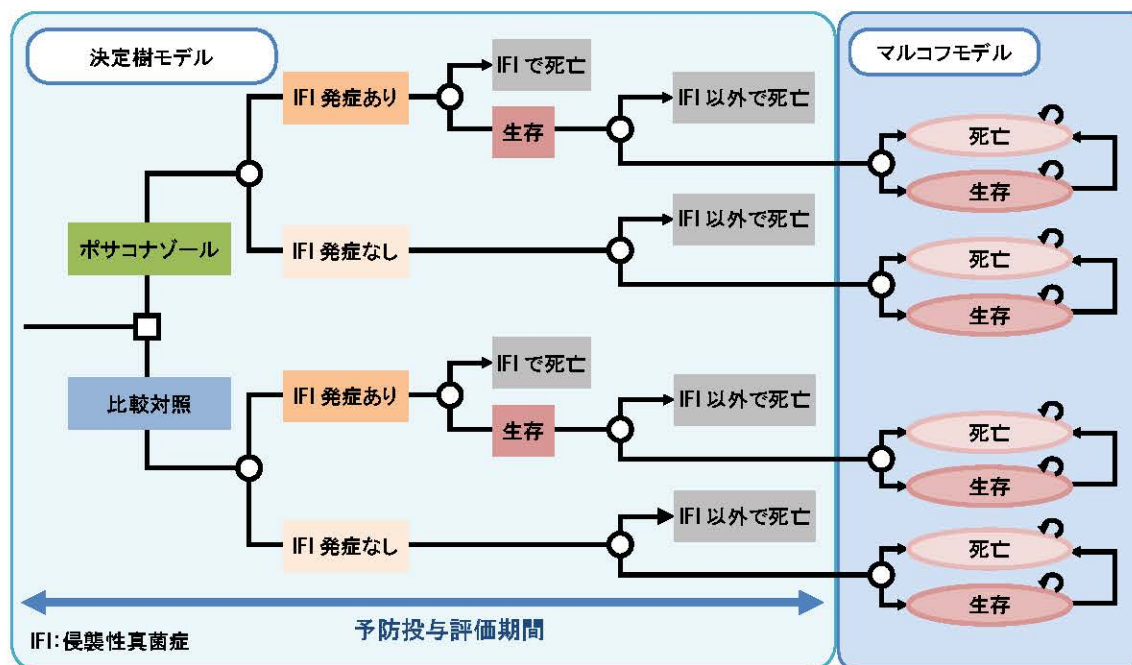
4.1.1 費用対効果の算出方法

分析モデルは、造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団と好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団において同様の構造とし、それぞれの追加的有用性の根拠とした臨床試験(C/I98-316 試験及び P01899 試験)^{19),18)}のデータを組み込んで構築した。

各臨床試験における、ボサコナゾールまたは比較対照の予防投与開始から各アウトカムの評価期間までの分析期間(予防投与評価期間)には決定樹モデルを用いることとし、それ以降の分析期間(生涯期間)では1カ月を1サイクルとしたマルコフモデルを用いた。

分析モデル内では一貫して、深在性真菌症の定義として、臨床試験における主要評価項目及び重要な副次評価項目に採用されているIFIの定義を活用することとした。決定樹モデルにおいては、IFI発症ありの患者は、IFIにより死亡するか、生存するものとし、生存した患者とIFI発症なしの患者については、IFI以外の死因で死亡、またはそのまま生存するものとした。一方、マルコフモデルにおいては、生存または死亡の計2つの状態を設定した。

図 3. モデル構造



分析の対象集団として仮想的な患者集団が、無作為にボサコナゾールまたは比較対照の薬剤を用いる予防投与評価期間の決定樹部分に割り付けられ、設定した投与期間の間、それぞれの抗真菌薬を予防目的として投与するものとした。予防投与開始後、設定した一定期間の後に、IFI発症率に基づく割合の患者がIFIを発症するものとする。また、IFIを発症した患者は設定した期

間の間 IFI に対する治療とその管理を受け、その期間の終了時に、IFI による死亡率として設定した割合で IFI により死亡するとする。IFI 発症後死亡せず生存している患者、及び IFI を発症しなかった患者は、予防投与評価期間の終了時点で、IFI 以外による死亡率に基づいて IFI 以外の理由で死亡することとした。各分析対象集団の予防投与評価期間における予防投与期間、IFI 発症までの期間、IFI 発症率、及び IFI または IFI 以外による死亡率の値は、追加的有用性の根拠とした臨床試験の結果より取得する。IFI の治療・管理期間は、他のアゾール系抗真菌薬である Isavuconazole (本邦未承認) の侵襲性アスペルギルス症と侵襲性ムコール症に対する治療の適応についての、カナダの Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) の評価申請資料にて、臨床試験の観察終了時の 84 日時点で生存した患者がモデルの分析期間(生涯を想定)終了まで生存と設定されていたことに基づき、同様の期間の ■ 日を設定した³⁷⁾。予防投与評価期間は、予防投与期間または IFI 発症までの期間及び IFI の治療・管理の期間の重なりを考慮した合計の最大値を、それぞれの対象集団にて共通に設定した(表 15)。

予防投与評価期間の終了時点において生存した患者のみがその後のマルコフモデルに移行し、生涯期間、生存及び死亡の状態を追跡するものとした。生涯期間の生存から死亡の状態への遷移確率として、それぞれの患者集団の平均年齢及び男女比をもとに日本人の生命表を用い、原疾患の患者集団の生存率をもとに調整した死亡率を算出して設定した。

表 15. 各分析対象集団における予防投与評価期間

分析対象集団	予防投与評価期間 (決定樹モデル)	予防投与期間	予防投与開始から IFI 発症までの期間	IFI の治療・ 管理期間
造血幹細胞移植患者での深在性真菌症予防の集団	■ 日	C/198-316 試験における平均投与期間 ポサコナゾール群: 80 日 比較対照群: 77 日	C/198-316 試験における IFI 発症までの平均期間 ポサコナゾール群: 102 日 比較対照群: 88 日	■ 日
好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者の深在性真菌症予防の集団	■ 日	・P01899 試験における平均投与期間 ポサコナゾール群: 29 日 比較対照群(イトラコナゾール): 29 日 ・シナリオ分析(Real-world シナリオ)で設定する比較対照群の投与期間(4.2.3 費用パラメータの詳細参照): ■ 日	P01899 試験における IFI 発症までの平均期間 ポサコナゾール群: 41 日 比較対照群: 25 日	■ 日

IFI: invasive fungal infection

また、予防投与評価期間とその後の生涯期間も含んだ全体の期間で、2.4 効果指標にて設定したアウトカム指標である QALY 及び LY を算出し、評価した。

予防投与評価期間における費用としては、各患者集団全員について、ポサコナゾールまたは比較対照薬剤の予防投与にかかる費用、すなわち、それぞれの薬剤費と管理費用を含めることとした。そして、その期間に IFI を発症した症例についてのみ、IFI の治療および管理の費用を考

慮した。各分析対象集団の原疾患である造血幹細胞移植及び血液悪性腫瘍の治療に係る費用とその合併症費用等は両群で同等であるとし、モデル内の全体の期間を通して、費用の算出に含めないこととした。

4.1.2 モデルで使用した仮定

本分析において使用した仮定を以下に示す。

- ・ ポサコナゾールまたは比較対照薬剤による予防投与の終了以降における他剤へ切り替えての予防継続、再開、追加等による費用及びアウトカムは、ポサコナゾールまたは比較対照群の両群にて同等であるものとし、考慮しなかった。
- ・ 真菌症の予防のみに必要な費用を算出することは困難であることから、予防を行う期間については予防投与の管理費用として両群共通の想定治療費用を含めた。
- ・ 追加的有用性の根拠とした臨床試験においては、ポサコナゾール及び一部のフルコナゾールは本邦で使用されている剤型とは異なる内用液が使用されていた。しかし、これらのデータは本剤の製造販売承認申請において有効性安全性の評価に用いられていることから、本邦で使用されている剤型（錠剤）におけるデータと同等とした。
- ・ **3.8** 追加的有用性の有無に関する評価において、ポサコナゾールと各比較対照での安全性は同様であるとしたため、抗真菌薬の予防投与による有害事象は考慮しなかった。
- ・ 予防投与評価期間以降の生涯期間では、IFI の発症率とその IFI による死亡率は両群において同等としたため、マルコフモデルの生涯期間中では IFI の治療及び管理費用は考慮しなかった。
- ・ 予防投与評価期間以降の生涯期間では、両群の原疾患による生存状況は予防投与評価期間での選択薬により変わらないものとした。
- ・ 造血幹細胞移植患者については、予防投与は入院で開始され、退院後も外来で継続されるものとした。
- ・ 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者では、予防投与は入院期間中にのみ行われるものとした。
- ・ IFI の治療は入院で開始されるものとし、その後の管理は外来で継続されるものとした。

4.2 分析で使用したパラメータ

＜造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団＞

造血幹細胞移植患者を分析対象集団とする分析においてベースケースで使用したパラメータを表 16 に示す。

表 16. 造血幹細胞移植患者に対する分析で使したパラメーター一覧(ベースケース)

変数名	値	設定根拠
有効性・安全性等のパラメータ		
予防投与評価期間の IFI 発症率 (%)		
ボサコナゾール群	2.4	19)による While on Treatment での IFI 発症率
フルコナゾール群	7.6	19) による While on Treatment での IFI 発症率
予防投与評価期間の死亡率		
IFI による死亡率 (%)		
ボサコナゾール群	25.0	19)による観察期間の IFI による死亡数より算出
フルコナゾール群	44.4	19)による観察期間の IFI による死亡数より算出
IFI 以外による死亡率 (%)		
ボサコナゾール群	24.2	19)による観察期間の IFI 以外による死亡数より算出
フルコナゾール群	25.1	19)による観察期間の IFI 以外による死亡数より算出
予防投与評価期間以降の生存率 (%)		
10 年生存率	44.0	3)
患者背景		
予防投与開始時年齢(歳)	41.3	19) 両群の平均
性別:女性 (%)	35.0	19) 両群合計値
IFI 発症までの期間(日)		
ボサコナゾール群	102	19)
フルコナゾール群	88	19)
QOL パラメータ		
IFI 発症時の減少 QOL 値	-0.20	37)
効用値の減少が継続する期間 (IFI 治療・管理期間) (日)	■	37)、4.1.1 費用対効果の算出方法を参照
予防投与評価期間及び生涯期間における QOL 値	■	44)、及び ■ が提供する医療情報データベース (以降、■ と称する)を用いた集計より算出
費用パラメータ		
IFI 発症時の治療・管理費用		
入院中における治療・管理費用(円)	■	■を用いた集計
退院後の外来における治療・管理費用(1 日あたり)(円)	■	■を用いた集計
退院後の外来での治療・管理期間(日)	■	IFI 治療・管理期間-入院期間
予防投与の管理費用(1 日あたり)		
予防投与開始時の入院管理費用(円)	■	■を用いた集計
退院後の外来における管理費用(円)	■	■を用いた集計
予防投与とその管理に係る期間		
予防投与開始時の入院期間(日)		
ボサコナゾール群	■	■を用いた集計
フルコナゾール群	■	■を用いた集計
退院後の外来における管理期間(日)		
ボサコナゾール群	■	19)及び ■を用いた集計
フルコナゾール群	■	19)及び ■を用いた集計
予防投与の投与期間(日)		
ボサコナゾール群	80	19)
フルコナゾール群	77	19)
1 日あたり投与量(mg)		
ボサコナゾール群	300	1)、投与開始日のみ 600mg
フルコナゾール群	400	25)
薬価(円)		

変数名	値	設定根拠
ポサコナゾール(100mg錠)	3,109.1	収載時薬価(2020年4月22日))、 ノクサフィル®錠 100mg
フルコナゾールカプセル 100mg(先発品)	521.4	薬価基準(2020年4月改定) ジフルカン®カプセル 100mg
フルコナゾールカプセル 100mg(後発品)	260.7	薬価基準(2020年4月改定)
フルコナゾールカプセルの後発品使用割合(%)	0	仮定
予防投与の1日あたり薬剤費(円)		
ポサコナゾール群	9,444	投与期間中の平均値
フルコナゾール群	2,086	薬価基準(2020年4月改定) ジフルカン®カプセル 100mg

IFI: invasive fungal infection, QOL: quality of life

＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団＞

好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者を分析対象集団とする分析においてベースケースにて使用したパラメータを表 17 に示す。

表 17. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者に対する分析で使用したパラメーター一覧
(ベースケース)

変数名	値	設定根拠
有効性・安全性等のパラメータ		
予防投与評価期間の IFI 発症率(%)		
ポサコナゾール群	4.6	18)での 100-Day Phase における IFI 発症率
イトラコナゾール群	11.1	18)での 100-Day Phase における標準的アゾール系抗真菌薬群(イトラコナゾールまたはフルコナゾール)の IFI 発症率
予防投与評価期間の死亡率		
IFI による死亡率(%)		
ポサコナゾール群	35.7	18)での 100-Day Phase における IFI による死亡数より算出
イトラコナゾール群	48.4	18)での 100-Day Phase における標準的アゾール系抗真菌薬の IFI による死亡数より算出
IFI 以外による死亡率(%)		
ポサコナゾール群	13.0	18)での 100-Day Phase における IFI 以外による死亡数より算出
イトラコナゾール群	17.0	18)での 100-Day Phase における標準的アゾール系抗真菌薬の IFI 以外による死亡数から算出
予防投与評価期間以降の生存率(%)		
AML 患者の 5 年生存率	48.0	38)
MDS 患者の 2 年生存率	50.8	39)
患者背景		
予防投与開始時年齢(歳)	49.5	18) 両群の平均
性別:女性(%)	47.2	18) 両群合計値
MDS の患者(%)	14.5	18) 両群合計値
IFI 発症までの期間(日)		
ポサコナゾール群	41	18)
イトラコナゾール群	25	18)での標準的アゾール系抗真菌薬の値
QOL パラメータ		
IFI 発症時の減少 QOL 値	-0.20	37)
効用値の減少が継続する期間(IFI の治療・管理期間)(日)	■	37)、4.1.1 費用対効果の算出方法を参照
予防投与評価期間及び生涯期間における QOL 値	0.74	44)
費用パラメータ		

変数名	値	設定根拠
IFI 発症時の治療・管理費用		
入院中における治療費用(円)		を用いた集計
退院後の外来における治療・管理費用(1 日あたり)(円)		を用いた集計
退院後の外来での治療・管理期間(日)		(IFI 治療・管理期間)-(入院期間)
予防投与の管理費用		
予防投与とその管理に係る期間(日)		
ボサコナゾール群		を用いた集計
イトラコナゾール群		を用いた集計
入院での予防投与の管理費用(円)		
ボサコナゾール群		を用いた集計
イトラコナゾール群		を用いた集計
外来での予防投与の管理費用(円)		
イトラコナゾール群		を用いた集計
外来での予防投与開始割合(%)		
ボサコナゾール群	0	ベースケースでの仮定
イトラコナゾール群	0	ベースケースでの仮定
予防投与期間(日)		
ボサコナゾール群	29	18)
イトラコナゾール群	29	18)
1 日あたり投与量(mg)		
ボサコナゾール群	300	1)、投与開始日のみ 600mg
イトラコナゾール群	200	26)
薬価(円)		
ボサコナゾール(100mg 錠)	3,109.1	収載時薬価(2020 年 4 月 22 日) ノクサフィル®錠 100mg
イトラコナゾール内用液 1%(先発品)	70.4	薬価基準(2020 年 4 月改定) イトリゾール®内用液 1%
イトラコナゾール内用液 1%(後発品)	35.6	薬価基準(2020 年 4 月改定)
イトラコナゾールの後発品使用割合(%)	0	ベースケースでの仮定
予防投与の 1 日あたり薬剤費(円)		
ボサコナゾール群	9,649	投与期間中の平均値
イトラコナゾール群	1,408	薬価基準(2020 年 4 月改定) イトリゾール®内用液 1%

AML: acute myeloid leukemia, IFI: invasive fungal infection, MDS: myelodysplastic syndromes, QOL: quality of life

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

4.2.1.1 予防投与評価期間における IFI 発症率

<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団>

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の発症率の定義として、**4.1.1** 費用対効果の算出方法で述べたとおり、臨床試験におけるデータレビュー委員会(DRC)による国際基準に基づく IFI 判定を利用した。**3.8** 追加的有用性の有無に関する評価で検討した C/I98-316 試験では、主要評価項目及び重要な副次評価項目においては主としてこの DRC による Proven または Probable の判定を評価項目における IFI の定義としていたため、本分析においても同様の定義を採用した。未投薬や早期中止例等を含む 112 日間の固定期間ではなく、実際に薬剤を投与されていた期間で検討した方が臨床実態に近いと考えたため、予防投与評価期間における IFI 発症率として、C/I98-316 試験¹⁹⁾における重要な副次評価項目のひとつである While on

Treatment(治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで)の IFI (DRC による Proven または Probable)発症率の結果を用いた(表 18)。

表 18. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団での各群における予防投与期間における IFI 発症率

C/I198-316 試験における評価項目	C/I198-316 試験における評価期間	ボサコナゾール群	比較対照(フルコナゾール)群	オッズ比(95 % CI)	P 値	分析への採用
主要評価項目	Primary Time Period 無作為割付けから治験薬投与 112 日後(16 週後)まで	16/301 (5.3%)	27/299 (9.0%)	0.56 (0.30-1.07)	0.07	-
副次評価項目	While on Treatment 治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで	7/291 (2.4%)	22/288 (7.6%)	0.30 (0.12-0.71)	0.004	ベースケース シナリオ分析

CI: confidence interval

<好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の集団>

好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の定義として、同様に臨床試験における外部の判定委員会評価者による国際基準に基づく IFI 判定を利用する。**3.8** 追加的有用性の有無に関する評価で検討した P01899 試験においては、主要評価項目及び重要な副次評価項目で用いられていた IFI の定義は、国際基準に基づく外部の判定委員会評価者による Proven 及び Probable の判定であったため、本分析においても同様の定義を採用することとした。予防投与評価期間における IFI 発症率として、P01899 試験¹⁸⁾における重要な副次項目の一つである 100-Day Phase(無作為割付けから 100 日後)の IFI (Proven 及び Probable)発症率の結果を用いた(表 19)。これは本分析と同様のモデルを用いて外国で実施されたボサコナゾールに関する費用効果分析の論文^{40)、41)}にて採用されているものと同じ評価項目である。

ベースケースにおけるイトラコナゾールの IFI の発症率は、**3.8** 追加的有用性の有無に関する評価での検討に従い、P01899 試験における標準的アゾール系抗真菌薬(イトラコナゾールまたはフルコナゾール)群の結果を比較対照群として使用した。また、中央社会保険医療協議会の費用対効果評価専門組織で受けた質問を踏まえて、同試験における事後解析としてのサブグループ解析によるイトラコナゾール選択施設での IFI 発症率の結果を採用することを検討した結果、統計学的に有意な差は示されていないが、シナリオ分析(Real-world シナリオ)において、サブグループ解析の結果のうちベースケースにて採用した評価項目と同じ 100-Day Phase での IFI (Proven 及び Probable)発症率の値を設定することとした。

表 19. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の集団での各群における予防投与期間における IFI (Proven または Probable 判定) 発症率

P01899 試験における解析種類・評価項目	P01899 試験における評価期間	ポサコナゾール群	比較対照群	IFI 発症率の群間差 (95 % CI)	P 値	分析への採用
主要評価項目	Oral Treatment Phase 無作為割付けから治験薬(経口剤)の最終投与 7 日後まで	7/304 (2.3%)	25/298 (8.4%)	-6.09 (-9.68~-2.50)	0.0009	-
副次評価項目	100-Day Phase 無作為割付けから 100 日後まで	14/304 (4.6%)	33/298 (11.1%)	-6.47 (-10.76~-2.17)	0.0031	ベースケース
事後解析: イトラコナゾール選択施設	Oral Treatment Phase	3/65 (4.6%)	6/58 (10.3%)	-		-
事後解析: イトラコナゾール選択施設	100-Day Phase 無作為割付けから 100 日後まで	6/65 (9.2%)	7/58 (12.1%)	-		シナリオ分析 (Real-world シナリオ)

CI: confidence interval, IFI: invasive fungal infection

4.2.1.2 予防投与評価期間における死亡率

＜造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団＞

深在性真菌症による死亡の定義として、**3.8** 追加的有用性の有無に関する評価で検討した C/I98-316 試験の IFI による死亡の結果を用いることとした。C/I98-316 試験においては IFI による死亡を含む死因ごとの死亡集計は試験期間全体でのみ集計されていたため¹⁹⁾、この観察期間での IFI による死亡数を用いて、IFI 発症例における IFI による死亡率を計算した。ポサコナゾール群では Primary Time Period において 16 例の IFI が報告されていたが、試験期間全体において IFI による死亡は 4 例であったため(表 20)、IFI による死亡率は 25.0%と計算された。同様にフルコナゾール群では Primary Time Period において 27 例の IFI が報告されていたが、観察期間において IFI による死亡が 12 例であったため、IFI による死亡率は 44.4%と計算された。(表 21)

同様に、C/I98-316 試験の観察期間における死因が IFI 以外であった死亡数を用い、決定樹における予防投与評価期間終了時点で生存した患者について、すなわち各群の ITT 集団の症例数から前記の IFI による死亡症例を除いた患者集団を分母にして、IFI 以外による死亡率を計算した。(表 21)

一方、未公表の臨床試験データ(社内資料)ではあるが、IFI 患者についての死亡の詳細の集計によると、実臨床においては IFI 以外の死亡は IFI 発症よりも前に起こる傾向があると考えられることから、IFI 以外の死亡率の計算における分母を ITT 集団(無作為割付されたすべての患者の集団)から IFI 発症例数を差し引いたものに変更した調整後死亡率を用いたシナリオを「その他の死亡率調整シナリオ」として別途設定することとした。ただしその場合においても、死亡まで

の期間の臨床試験データが十分存在しないため、これらの死亡はすべて予防投与評価期間の終了時に起きるという保守的な仮定を保持することとした。

表 20. C/I 98-316 試験の観察期間(24 週間)における死因別死亡数

	ボサコナゾール群 (N=301)	フルコナゾール群 (N=299)
全死亡	76	84
IFI による死亡	4	12
その他による死亡 (有害事象、基礎疾患(GVHD) の進行を含む)	72	72

IFI: invasive fungal infection, GVHD: graft versus host disease

表 21. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団における予防投与評価期間の死亡率

	ボサコナゾール群	フルコナゾール群
IFI による死亡	4/16 (25.0%)	12/27 (44.4%)
その他による死亡 (ベースケース)	72/297 (24.2%)	72/287 (25.1%)
調整後のその他による死亡 (シナリオ分析)	72/294 (24.5%)	72/277 (26.0%)

IFI: invasive fungal infection

＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の場合＞

深在性真菌症による死亡の定義として、**3.8** 追加的有用性の有無に関する評価で検討した P01899 試験の IFI による死亡の結果を用いることとした。当該試験では 100-Day Phase(無作為割り付けから 100 日まで)期間でのボサコナゾール群及び標準的アゾール系抗真菌薬群における死因別の死亡数が報告されており(表 22)¹⁸⁾、その結果と同期間の IFI 発症数を用いて、予防投与評価期間における IFI による死亡率と IFI 以外による死亡率の値を計算した(表 23)。

前出の造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団と同様に、実臨床においては IFI 以外の死亡は IFI 発症よりも前に起こる傾向があると考えられることから、IFI 以外の死亡率の計算における分母を、無作為割り付けされたすべての患者の集団から IFI 発症人数を除いたものに変更し算出した調整後死亡率を用いたシナリオを「その他の死亡率調整シナリオ」として別途設定することとした。ただしその場合においても、死亡までの期間の臨床試験データが十分存在しないため、これらの死亡はすべて予防投与評価期間の終了時に起きるという保守的な仮定を保持することとした。

表 22. P01899 試験 100-Day Phase の期間における死因別死亡数

	ボサコナゾール群 (N=304)	標準的アゾール系抗真菌薬群 (N=298)
全死亡	44	64
IFI による死亡	5	16

その他による死亡 (有害事象、基礎疾患(AML/MDS 又は好中球減少症)の進行を含む)	39	48
---	----	----

AML: acute myeloid leukemia, IFI: invasive fungal infection, MDS: myelodysplastic syndromes

表 23. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団における予防投与評価期間の死亡率

	ボサコナゾール群	イトラコナゾール群
IFI による死亡	5/14 (35.7%)	16/33 (48.4%)
その他による死亡 (ベースケース)	39/299 (13.0%)	48/282 (17.0%)
調整後のその他による死亡 (シナリオ分析)	39/290 (13.4%)	48/265 (18.1%)

IFI: invasive fungal infection

4.2.1.3 生涯期間における生存率

＜造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の場合＞

3.8 追加的有用性の有無に関する評価で検討した C/I98-316 試験では、臨床試験の観察期間以降の追跡データが存在しないため、予防投与を実施した集団におけるその後の長期生存率は不明である。しかしながら、同種造血幹細胞移植後などの IFI リスクが中～高の患者では、抗真菌薬の予防投与が推奨されているため、臨床現場では患者のリスク因子に基づいて抗真菌薬の予防投与が適切に実施されていると想定し、造血幹細胞移植自体が造血幹細胞移植患者の生涯期間の生存率に寄与すると想定した。造血幹細胞移植を受けた日本人患者のレジストリデータについては、日本造血細胞移植データセンターが毎年報告書³⁾を公開している。この報告書は造血幹細胞移植の実態やその治療成績をまとめたもので移植後 10 年生存率が報告されており、この値を利用することにした。この報告書では、移植種類別に生存率が報告されており、深在性真菌症の予防が推奨されるハイリスク集団のひとつとされているのが同種移植であることから²⁾、これらの集団のうち、自家移植例を除いた同種移植患者の生存割合を加重平均した値を、分析対象集団の造血幹細胞移植患者の 10 年生存率として採用した。

この報告書以降に公表された生存関連情報の最新エビデンスを探索するため、別途、別添 2 に示す検索式を用いた文献検索を実施(2020 年 8 月 6 日実施)したが、この報告書以上に有用な生存関連情報は確認されなかった。

マルコフモデル内での遷移確率を求めるために、10 年間、各年の死亡確率が一定であると想定し、Fleurence らによる変換式を用いて 10 年生存率から各年の生存確率を算出した⁴²⁾。この値は造血幹細胞移植を受けた集団の一般人(非患者)に対する相対生存率であると想定し、日本人の生命表から導出した年齢調整生存率にかけ合わせることで、造血幹細胞移植患者集団の死亡確率を算出した。さらに、その後モデルのサイクル間隔である 1 カ月に相当する値に調整したのち、生涯期間の分析にて遷移確率として使用した。

また、後述する **4.2.3 費用パラメータの詳細**において実施した、**■**が提供する医療情報データベースを用いた費用推計(以降、**■** 用いた集計と称する)におけるフルコナゾールによる予防投与を開始した造血幹細胞移植患者の平均年齢が **■** 歳で女性割合が **■** %であり、国外で実施された C/I98-316 試験におけるポサコナゾール群及びフルコナゾール群の合計の平均年齢 41.3 歳と女性割合 35%と一定の乖離が認められた。また C/I98-316 試験は約 20 年前に実施されたものであり(1999 年から 2003 年)、この **■** 用いた集計では 2017 年 9 月から 2020 年 6 月までの医療情報を対象としたため、その集計値は、日本における現在の日常診療での患者年齢層と男女比が反映されていると解釈される。このような患者背景及び費用パラメータ設定を「リアルワールド」の値を反映したシナリオ分析(Real-world シナリオ)として設定することとした(以下、そのほかのパラメータでも同様)。したがって、上記の遷移確率を算出するのに必要な患者背景情報として、患者の年齢と男女比はベースケースでは C/I98-316 試験の値を使用し、シナリオ分析においては、**■** 用いた集計の値を用い、日本人の生命表を用いてそれぞれ生存確率を遷移確率として算出することとした。これらの患者背景についてはポサコナゾール群とフルコナゾール群のいずれでも同じ値を採用した。

表 24. 造血幹細胞移植患者の患者背景

項目	ベースケース	設定根拠	シナリオ分析	設定根拠
予防投与開始時年齢(歳)	41.3	19) 両群の平均	■	■ 用いた集計*
性別:女性(%)	35.0%	19) 両群合計値	■	■ を用いた集計*

*2015 年 9 月～2020 年 6 月に入院でのフルコナゾールカプセルの処方が開始され、その1年前までに造血幹細胞移植の診療記録がある患者を集計した結果

＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の場合＞

3.8 追加的有用性の有無に関する評価で検討した P01899 試験では、フォローアップ期間以降の追跡データが存在しないため、予防投与を実施した集団における長期生存率は不明である。また、本邦における深在性真菌症の予防投与を実施した集団の長期生存データが存在しないため、治験の対象患者である AML 及び MDS 患者の疫学データを別添 2 に示す検索式による文献検索(2020 年 8 月 6 日実施)で探索したが、有用な情報は確認されなかった。したがって、生涯期間の生存率は、予防の種類や実施の有無に大きく依存しないと考え、それぞれの疾患に対する標準的治療による臨床試験での成績及び長期生存率の報告に関して造血器腫瘍診療ガイドラインで引用されている文献を基に検討を実施した²⁴⁾。

その結果、AML については、造血器腫瘍診療ガイドラインに引用され推奨とされている the JALSG AML201 Study を採用した。JALSG AML 201 study は、Ohtake らが、65 歳未満の新規成人 AML 患者を対象に寛解導入化学療法としてシタラビンと併用されるイダルビシン(n=532, 年齢中央値:47 歳)、またはダウノルビシン(n=525, 年齢中央値:47 歳)の有効性を評価した多施設共同ランダム化比較試験である³⁸⁾。当該試験における両群の 5 年生存率は

統計学的に有意差なしと報告されていた(両群ともに 48%、 $P=0.54$)。これらのイダルビシンとダウノルビシンを含む化学療法は本邦においてどちらも AML 患者に標準的に使用されと考えられるため、本分析では両群における 5 年生存率を加重平均した値を採用した。

MDS についても AML と同様に造血器腫瘍診療ガイドライン²⁴⁾に引用されていたアザシチジンに関する外国における臨床試験である、18 歳以上の高リスク MDS 患者を対象にアザシチジン群($n=179$ 、年齢平均値:69 歳)と、通常療法(支持療法、低用量シタラビン、強力化学療法)群($n=179$ 、年齢平均値:70 歳)の有効性を比較した第Ⅲ相多施設共同ランダム化比較試験の報告を採用することとした³⁹⁾。なお、日本人を対象としたデータは造血器腫瘍診療ガイドラインでも確認されなかった。アザシチジンは、造血器腫瘍診療ガイドライン⁴³⁾にて高リスク MDS 患者に対する第一選択薬とされているため、本邦において標準的に使用されと考えられる。よって、本分析ではこの臨床試験でのアザシチジン群の 2 年生存率を採用した。

AML の 5 年生存率及び MDS の 2 年生存率を用いて、前出の造血幹細胞移植患者の集団での計算と同じ方法にて、日本人の生命表を用いて、生涯期間の分析のマルコフモデルで使用する生存の遷移確率を算出した。

その際に使用する患者背景は、ベースケースでは国外で実施された P01899 試験の全体の平均年齢 49.5 歳、女性割合 47.2%、MDS 患者割合 14.5%を用いることとした(表 25)。しかし、前出の造血幹細胞移植患者の集団の時と同じく [] を用いた集計によると、イトラコナゾールの予防投与を開始した日本人 AML 及び MDS 患者集団の背景は、平均年齢 [] 歳、女性割合 [] %、MDS 患者割合 [] %であり P01988 試験の値と一定の乖離が認められたため、より日本の実臨床の患者層が反映されている値としてシナリオ分析で用いることにした(表 25)。

上記の通り検討した AML、MDS 患者における生涯期間の生存率を、後述する費用パラメータの推計において実施した [] を用いた集計で使った同じデータで算出した各疾病を保有する患者割合に基づき加重平均し、本分析の分析対象集団における各時点の生存率として利用した。

表 25. AML / MDS 患者の割合とその患者背景

項目	ベースケース	設定根拠	シナリオ分析	設定根拠
予防投与開始時年齢(歳)	49.5	18) 両群の平均	[]	[] を用いた集計*
性別:女性(%)	47.2	18) 両群合計値	[]	[] を用いた集計*
MDS 患者割合(%)	14.5	18) 両群合計値	[]	[] を用いた集計*

* 2015 年 9 月～2020 年 6 月に AML または MDS の診療記録があり、診療記録がある月にイトラコナゾール内用液と化学療法の処方がある患者を解析した結果

AML: acute myeloid leukemia, MDS: myelodysplastic syndromes

4.2.1.4 予防投与評価期間における IFI 発症までの期間

＜造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団＞

4.1.1 費用対効果の算出方法で述べた通り、予防投与評価期間での IFI 発症は一定の期間ののち発生するものとし、決定樹期間の長さを決めるのにその期間を考慮した。この発症までの期間は臨床試験での値を採用することとした。C/I98-316 試験において行われた IFI (DRC による Proven または Probable) 発症までの期間の解析では、IFI (DRC による Proven または Probable) の発症をイベントとし、それ以外の他の中止イベント発生または Primary Time Period の終了時点である投与開始から 112 日目において打ち切りとされた。平均の IFI 発症までの期間はポサコナゾール群にて 102 日、フルコナゾール群では 88 日であった¹⁹⁾。

＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の場合＞

同様に P01899 試験での IFI 発症までの期間の解析の値を採用することとした。P01899 試験において行われた IFI (DRC による Proven または Probable) 発症までの期間の解析では、IFI (DRC による Proven または Probable) の発症をイベントとし、それ以外の他の中止イベント発生、最終観察日または 100-Day Phase の終了時点である無作為割付から 100 日目のいずれか早い時点において打ち切りとされた。平均の IFI 発症までの期間はポサコナゾール群にて 41 日、標準的アゾール系抗真菌薬群では 25 日であった¹⁸⁾。この標準的アゾール系抗真菌薬群の値を、比較対照であるイトラコナゾール群の値として使用することとした。

4.2.2 QOL 値の詳細

4.2.2.1 IFI 発症時の減少 QOL 値

IFI 発症時の QOL 値または減少 QOL 値について、別添 2 の検索式による文献検索を実施したが(2020 年 8 月 6 日実施)、有用な情報が報告された論文は確認されなかった。そこで、海外データであるものの、他のアゾール系抗真菌薬である Isavuconazole (本邦未承認) の侵襲性アスペルギルス症と侵襲性ムーコル症に対する治療の適応に関するカナダの Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) の評価申請資料³⁷⁾にて採用された減少効用値-0.20 を使用した。また、4.1.1 費用対効果の算出方法で述べた通り、IFI の発症後治療及び管理の期間として採用した 14 日間、この効用値の減少が継続するものとした。

4.2.2.2 予防投与評価期間及び生涯期間における QOL 値

＜造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団＞

造血幹細胞移植患者の予防投与中における QOL 値について、別添 2 の検索式による文献検索を実施したが(2020 年 8 月 6 日実施)、有用な情報が報告された論文は確認されなかった。そこで、予防投与中の患者の QOL 値に限らず、造血幹細胞移植患者全体を評価対象とした研究についても調査範囲を拡大して確認したところ、化学療法または造血幹細胞移植を実施した

AML 及び急性リンパ性白血病 (acute lymphocytic leukemia: ALL) 患者を対象に EQ-5D によって測定した QOL 値を報告した Kurosawa らの研究が同定された⁴⁴⁾。Kurosawa らの報告によると、造血幹細胞移植患者 338 例のうち、GVHD の症状を伴う患者 160 例及び GVHD の症状を伴わない患者 178 例について、その QOL 値はそれぞれ 0.65、0.80 であった。追加的有用性の根拠とした C/I98-316 試験は GVHD の患者が対象であるが、本邦のガイドライン⁴³⁾では GVHD のみならずハイリスクとされる集団であれば非 GVHD 症例でも抗真菌薬による予防投与が推奨されている。また、本剤の承認されている効能効果は GVHD の診断の有無に依存しないものであるため、本剤の使用の対象として、GVHD と診断されていない造血幹細胞移植患者も予防投与の集団に含まれると考えられる。したがって本分析では本邦での実態を反映させるため、後述する費用パラメータの推計で実施した [] を用いた集計 (表 26) で算出した予防投与を受けた造血幹細胞移植患者集団における GVHD 患者の割合を用いて、Kurosawa らの報告の各 QOL 値を加重平均して得た [] を、本分析の分析対象集団における予防投与と評価期間及び生涯期間における QOL 値として採用した (表 27)。すなわち、IFI の治療・管理を受けていない患者について、決定樹部分とマルコフモデル内の両方で共通にこの値を適用することとした。GVHD の定義については別添 3 に記載した。

表 26. 造血幹細胞移植患者の QOL 値を算出するために利用したデータ

	値	設定根拠
[] を用いた集計での患者数		
GVHD なし	[] (%)	[] を用いた集計
GVHD あり	[] (%)	[] を用いた集計
造血幹細胞移植患者の QOL 値 (採用値)	[]	44) の値を加重平均

GVHD: graft versus host disease QOL: quality of life

表 27. Kurosawa らの論文⁴⁴⁾による患者報告アウトカム QOL 値

測定国	測定した集団の詳細	使用した尺度	測定者数	QOL 値
日本	化学療法または造血幹細胞移植を実施した AML 及び急性リンパ性白血病 (acute lymphocytic leukemia: ALL) 患者で調査時に 20 歳以上の患者を対象とした。男性 46%、治療終了から調査までの期間中央値は、化学療法、同種移植のいずれも 5 年間だった。	EQ-5D-5L	524	
	化学療法のみ実施した患者		186	0.74
	造血幹細胞 (同種) 移植を受けた患者 全体		338	0.73
	内、GVHD の症状ありと報告した患者		160	0.65
	上記以外		178	0.80

AML: acute myeloid leukemia, EQ-5D-5L: EuroQOL 5 dimensions 5-level, GVHD: graft versus host disease

＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の集団＞

好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者の予防投与中における QOL 値について、別添 2 の検索式による文献検索 (2020 年 8 月 6 日実施) で有用な情報が報告された論文は入手できなかった。そこで、造血幹細胞移植患者の場合と同様に、化学療法または造血幹細胞移植を実

施した AML 及び ALL 患者を対象に EQ-5D によって測定した QOL 値を報告した Kurosawa らの研究から当該パラメータを引用した⁴⁴⁾。Kurosawa らの研究の対象集団には造血幹細胞移植患者だけでなく化学療法を実施した患者 186 例(35.5%)が含まれており、造血幹細胞移植患者と同様に、EQ-5D によって測定した QOL 値が報告されており(表 27)、この値を予防投与評価期間及び生涯期間における QOL 値として採用した⁴⁴⁾。

4.2.3 費用のパラメータの詳細

4.2.3.1 IFI 発症時の治療費用

深在性真菌症(または IFI)発症時の治療費用について、別添 2 の検索式に示す検索式による文献検索を実施したが(2020 年 8 月 6 日実施)、有用な情報が報告された論文は確認されなかった。そのため、本分析では、XXXXXXXXXXを用いて必要な費用項目について集計し費用パラメータを推計し、分析内で採用することとした。この集計方法の詳細を表 28 に示す。

IFI の発症率を鑑みデータベース内の患者数が限られることが予測されたため、血液悪性腫瘍全体の患者集団を対象とし、IFI を発症した患者に対しては、血液悪性腫瘍の病態や造血幹細胞移植の実施の有無、及び真菌症の種類によらず共通の治療が行われるとした。また、IFI は重篤な病状であるため治療は入院により開始するものとし、IFI による入院のデータがある患者を抽出した。入院した患者の退院後も IFI に対する治療とその管理が継続されるとし、その費用を求めるために、退院後の外来における診療情報データも集計対象とした。これらの値を、両方の分析対象集団に共通のパラメータとして採用した。

表 28. 深在性真菌症の治療費用推計の方法

項目	内容
データソース	XXXXXXXXXX
対象期間	2015 年 9 月～2020 年 6 月 類似の抗真菌薬であるボリコナゾールに「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応が追加された時期以降のデータを対象とした。
集計対象患者の組み入れ基準	下記に示す条件に当てはまる患者を集計対象とした。 対象期間中に入院の契機となる病名が真菌症である入院記録があり、同一入院中に血液腫瘍の傷病名がある患者
集計対象患者の除外基準	下記に示すいずれかに該当する患者は集計対象から除外した。 - 入院の契機となる病名が真菌症である入院日時時点で 15 歳未満の患者 - 入院期間中に追跡が終了した患者
費用の推計方法	■ 入院期間中の費用について： 推計対象患者の組み入れ基準/除外基準に該当する初回入院日から退院日までに実施された診療行為及び薬剤、医療機器の使用を含むすべての医療行為から下記の定義に当てはまる項目を抽出し、各項目の 2020 年 4 月改定時の最新の診療報酬点数(2020 年 6 月時点)を用いて合計費用を推計した。 <診療報酬区分 A<初診料・再診料・入院料>～C<在宅医療>に該当する項目について> - 一般病棟基本入院料は、集計対象患者中最も該当率が高い急性期一般入院料1を全患者が算定すると仮定 - その他の項目は、抽出されたデータのうち 50%以上の患者が算定したものを推計では 100%の患者について算定すると仮定 - 入院日数は、集計した平均入院期間を採用 「1 日につき」の加算は上記入院日数分を含める

	- 同一区分番号に分類される複数の排他的小項目の算定割合の合計が、同定された全患者の 50%以上になる項目のうち、最も算定率の高い項目を、100%の患者が算定すると仮定し、上記入院日数分を推計に含める <診療報酬区分 D<検査>以降に該当する項目について> 下記の項目を採用し、抽出データ内の算定率と算定頻度で加重平均し合計を算出 - 抽出されたデータのうち 50%以上の患者が算定した項目 - 同一区分番号に分類される複数の排他的小項目に対する割合の合計が、同定された全患者の 50%以上になる項目 - 診療報酬区分 D<検査>～E<画像診断>の検査及び画像診断に係る点数については、臨床専門家により指定、または「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」に記載のある検査(別添 4 参照) - 上記で考慮した各項目に対し算定される検査判断料 <薬剤について> 下記に該当する薬剤について、抽出データ内の算定率と算定頻度で加重平均して薬価基準(2020 年 4 月改定)をもとに薬剤費の合計を算出する。 - 抗真菌薬以外で、抽出されたデータのうち 10%以上の患者に処方された薬剤 - ただし、糖尿病や高血圧等、基礎疾患の治療を目的に投与される薬剤は除外(ネガティブリスト方式)する ■ 外来移行後の費用について: 入院期間中の費用推計対象の患者の退院後の外来診療を推計の対象とした。各患者は、当該施設でのデータが退院日以降 100 日以上あり、かつ退院日翌日以降 99 日目までに入院のデータがない患者とし、合計費用は退院日の翌日以降 3 か月間(84 日間)に実施された診療行為及び薬剤、医療機器の使用を含むすべての医療行為から、下記に該当する項目について集計に含めるものとし、2020 年 4 月改定時の最新の診療報酬点数用い推計した。 上記の手順で推計した合計費用を 1 日当たりに換算し、モデルに設定された IFI の治療・管理期間の 日数から平均入院期間を差し引いた日数分について、予防投与時における外来移行後の管理費用として合算した。 <診療報酬区分 A<初診料・再診料・入院料>～C<在宅医療>に該当する項目について> - 集計対象患者で最も算定率が高い外来診療料を 100%の患者が算定すると仮定 - 抽出データ内で全体の 以上の患者が外来診療料を算定していたため、この約半数の 以上の患者が算定した項目を含める - 算定頻度は抽出したデータ上の算定件数による頻度をそのまま使用 <診療報酬区分 D<検査>以降に該当する項目について> 下記の条件に該当し、かつ退院後に 1 回以上算定されている項目を採用することとし、抽出データ内の算定率と算定頻度で加重平均して合計を算出する。 - 上記の診療報酬区分 A<初診料・再診料・入院料>～C<在宅医療>と同様に、抽出データの 以上の患者が算定した項目 - 同一区分番号に分類される複数の排他的小項目の割合の合計が上記 以上になる項目 - 診療報酬区分 D<検査>～E<画像診断>の検査及び画像診断に係る点数については、臨床専門家により指定または「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」に記載された検査(別添 4 参照) - 上記で考慮した各項目に対し算定される検査判断料 <薬剤について> 下記に該当する薬剤について、実際の算定率と算定頻度で加重平均して薬価基準(2020 年 4 月改定)をもとに薬剤費の合計を算出する。 - 抗真菌薬 - 外来診療料を算定した患者(全体の)の 10%に相当する 以上の患者に使用された薬剤 - ただし、糖尿病や高血圧等、基礎疾患の治療を目的に投与される薬剤は除外(ネガティブリスト方式)する
その他の集計項目	■ 入院期間 集計対象患者の組み入れ基準/除外基準に該当する患者について、初回入院日から退院日までの日数を集計

真菌症の定義:ICD10 コード B370、B371、B375～B379、B40～B49

血液腫瘍の定義:別添 5 参照

表 29. 深在性真菌症の治療費用 一入院

SD: standard deviation

表 30. 深在性真菌症の治療費用 —退院後の外来受療—

項目	値
同定患者数(人)	■
総外来費用(1 日あたり)	■ 円
内訳	
薬剤費	■ 円
診療行為	
区分 A<初診料・再診料・入院料>～C<在宅医療>	■ 円
区分 D<検査>～E<画像診断>	■ 円

区分 F<投薬>～	円
-----------	---

4.2.3.2 予防投与時の管理費用

<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団>

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団における予防投与時の管理費用について、別添 2 に示す検索式による文献検索(2020 年 8 月 6 日実施)で有用な情報が報告された論文は確認できなかった。そのため [] 用いた集計を実施しその費用を推計した。集計方法の詳細を表 31 に示す。

表 31. 予防投与時の管理費用推計の方法 ―造血幹細胞移植患者

項目	内容
データソース	[]
対象期間	2015 年 9 月～2020 年 6 月 類似の抗真菌薬であるボリコナゾールに「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応が追加された以降のデータを対象とした。
集計対象患者の組み入れ基準	下記に示す両方の条件に当てはまる患者を推計対象とした。 2015 年 9 月～2020 年 6 月の期間中にフルコナゾールカプセルの処方があり、その初回処方日より遡って 365 日以前までに造血幹細胞移植を実施された患者 - 上記のフルコナゾールカプセル初回処方日の入外区分が入院である患者
集計対象患者の除外基準	下記に示すいずれか 1 つ以上の条件に当てはまる患者は推計対象から除外した。 - フルコナゾールカプセルの初回処方日時点で 15 歳未満の患者 - 初回入院期間中に追跡が終了した患者 - 入院後に真菌症を発症した患者
費用の推計方法	■ 入院期間中の費用について: フルコナゾールカプセルの初回処方日から退院日までに実施された診療行為及び薬剤、医療機器の使用を含むすべての医療行為から下記の定義に当てはまる項目の点数を抽出し、各項目の 2020 年 4 月改定時の最新の診療報酬点数(2020 年 6 月時点)を用いて合計費用を推計した。 <診療報酬区分 A<初診料・再診料・入院料>～C<在宅医療>に該当する項目について> - 集計対象患者中最も該当率の高かった急性期一般入院料 1 を、全患者が算定すると仮定 - その他の項目は抽出データのうち 50%以上の患者が算定した項目について、推計では 100%の患者が算定すると仮定 - 入院日数は集計した平均入院期間を採用 「1 日につき」の加算は上記入院日数分を含める - 同一区分番号に分類される複数の排他的小項目に対する算定割合の合計が、同定された全患者の 50%以上になる項目のうち、最も該当率の高い項目を、100%の患者が算定すると仮定し、上記入院日数分を推計に含める - 無菌治療室管理加算 1 及び 2 は、同一区分番号に分類される排他的小項目であり、各患者に対し個別にその必要性が判断され算定される項目であることから、各点数を実際の算定率と算定日数(抽出データにおける日数の小数点は繰り上げて計算に利用)で加重平均 <診療報酬区分 D<検査>以降に該当する項目について> 下記の項目を採用し、抽出データ内の算定率と算定頻度で加重平均し合計を算出 - 抽出データのうち 50%以上の患者が算定した項目 - 同一区分番号に分類される複数の排他的小項目に対する割合の合計が同定された全患者の 50%以上になる項目 - 診療報酬区分 D<検査>～E<画像診断>の検査及び画像診断に係る点数については、専門医意見により指定または「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」に記載のある検査(別添 4 参照) - 上記で考慮した各項目に対し算定される検査判断料

	<薬剤について> 下記の該当する薬剤について、抽出データ内の算定率と算定頻度で加重平均して薬価基準(2020年4月改定)をもとに薬剤費の合計を算出する - 抗真菌症薬以外であり、抽出データのうち10%以上の患者に処方された薬剤 ■ 外来移行後の費用について: 入院期間中の費用推定に用いた入院後に退院した患者であり、退院日から各施設のデータ終了日が100日以上ある患者のうち、退院日翌日以降99日間に入院していない患者を対象に、退院日の翌日以降3カ月間(84日間)において実施された診療行為及び薬剤、医療機器の使用を含むすべての医療行為から下記の定義に当てはまる項目について集計に含めるとし、2020年4月改定時の最新の診療報酬点数を用いて合計費用を推計。 上記の手順で推計した費用は、1日当たりの費用に換算し、分析種類別に設定した平均予防投与期間から平均入院期間を差し引いた日数分を、予防投与時における外来移行後の管理費用として合算。 <診療報酬区分A<初診料・再診料・入院料>～C<在宅医療>に該当する項目について> - 推計対象者中、最も該当率の高かった外来診療料を100%の患者が算定すると仮定 - 外来診療料を算定した患者は全体の■%だったため、この半数にあたる■%以上の患者が算定した点数を含める - 算定頻度は抽出データ上の算定件数による頻度をそのまま使用 <診療報酬区分D<検査>以降に該当する項目について> 下記の条件に当てはまり、かつ退院後に1度でも算定されている点数を考慮し、実際の算定率と算定頻度で加重平均する - 診療報酬区分A<初診料・再診料・入院料>～C<在宅医療>に該当する点数と同様に、抽出データの■%以上の患者が算定した項目 - 同一区分番号に分類される複数の排他的小項目に対する割合の合計が上記■%以上になる項目 - 診療報酬区分D<検査>～E<画像診断>の検査及び画像診断に係る点数については、専門医意見により指定または「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」に記載のある検査(別添4参照) - 上記で考慮した各項目に対し算定される検査判断料 <薬剤について> 下記に該当する薬剤について、実際の算定率と算定頻度で加重平均して薬価基準(2020年4月改定)をもとに薬剤費の合計を算出する。 - 抗真菌症薬以外であり、外来診療料を算定した患者(全体の■%)の10%にあたる■%以上の患者に処方された薬剤
その他の集計項目	■ 入院期間 フルコナゾールカプセルの初回処方日から退院日までの日数 ■ 予防投与期間 フルコナゾールカプセルの初回処方日から下記の定義に当てはまる脱落日直線最終処方日+処方日数-1日までの期間 <脱落日の定義> 追跡開始日翌日以降で、以下のうち一番早い日付を脱落日とする - 処方日に処方日数を加算した日付から8日以内に次のフルコナゾールカプセルの処方がない - フルコナゾールカプセル以外の抗真菌症薬の追加/切り替え - 造血幹細胞移植の実施

造血幹細胞移植の定義: 区分番号 K9221～K9223

真菌症の定義: ICD10コード B370、B371、B375～B379、B40～B49

本分析の分析対象集団において IFI のハイリスクとなる患者は、造血幹細胞移植(特に同種)後早期の好中球減少期の患者及び移植後中期・後期にステロイド治療を受けている患者と想定されるため²⁾、入院時に予防投与を開始すると仮定して費用の集計を行った²⁾。その結果、集計対象患者として■人が同定され、その平均入院期間は■日、フルコナゾールの平均投与

期間は 日であった(表 32)。したがって退院後にも予防投与が継続されていたことが判明したため、退院後は外来で継続して管理が行われるとし、外来移行時の予防投与管理費用も集計した。入院日数の平均は、 日だったため、入院時の管理費用として、診療報酬区分 A<初診料・再診料・入院料>～C<在宅医療>に該当する項目については 日分集積し、その他の項目は抽出されたデータ内の算定率と算定頻度で加重平均し推計に含めた。外来移行時の管理費用は、退院日の翌日以降 3 カ月間(84 日間)において実施された診療行為及び薬剤、医療機器の使用を含むすべての医療行為の費用を 1 日当たりの費用に換算し、分析で設定した平均予防投与期間から平均入院期間(日)を差し引いた日数分を、予防投与時における外来移行後の管理費用として分析に含めることとした(表 33) を用いた集計によるフルコナゾールの平均投与期間は 日で、臨床試験(C/I98-316 試験)¹⁹⁾におけるフルコナゾール群の平均投与期間の 77 日、シナリオ分析(Real-world シナリオ)においてフルコナゾール群の予防投与期間として採用することとした。この予防投与期間の間、入院またはその後の外来にての管理費用を日数に応じてその費用を含めることとした(表 34)。造血幹細胞移植患者における予防投与の費用推計に含めた項目一覧を別添 8 及び 9 に示す。

表 32. 造血幹細胞移植患者における予防投与の管理費用 ー入院

項目	値
同定患者数(人)	
入院期間(日)、平均値(SD)	()
総管理費用(1 入院あたり)	円
内訳	
薬剤費	円
診療行為	
区分 A<初診料・再診料・入院料>～C<在宅医療>	円
区分 D<検査>～E<画像診断>	円
区分 F<投薬>～	円

表 33. 造血幹細胞移植患者における予防投与の管理費用 ー外来

項目	値
同定患者数(人)	
総管理費用(1 日あたり)	円
内訳	
薬剤費	円
診療行為	
区分 A<初診料・再診料・入院料>～C<在宅医療>	円
区分 D<検査>～E<画像診断>	円
区分 F<投薬>～	円

表 34. 造血幹細胞移植患者における予防投与期間とその管理に係る期間

項目	ベースケース	設定根拠	シナリオ分析	設定根拠
----	--------	------	--------	------

			(Real-world シナリオ)	
予防投与期間とその管理に係る期間(日)				
ポサコナゾール群	80	19)	80	19)
フルコナゾール群	77	19)	■	■を用いた集計
入院期間	■	■を用いた集計	■	■を用いた集計
外来での継続期間 ポサコナゾール群	■	19)及び■を用いた集計	■	19)及び■を用いた集計
外来での継続期間 フルコナゾール群	■	19)及び■を用いた集計	■	■を用いた集計

＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団＞

好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団における予防投与時の管理費用について、別添 2 に示す検索式で文献検索(2020 年 8 月 6 日実施)したが、有用な情報が報告された論文は確認できなかった。そのため ■を用いた集計を実施し、その費用を推計した。集計方法の詳細を表 35 に示す。

表 35. 予防投与時の管理費用推計の方法—好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者

項目	内容
データソース	■
対象期間	2015 年 9 月～2020 年 6 月 類似の抗真菌薬であるボリコナゾールに「造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防」の適応が追加された以降のデータを対象とした。
集計対象患者の組み入れ基準	下記に示す両方の条件に当てはまる患者を集計対象とした。 - 対象期間中に AML または MDS の傷病名がある患者 - 上記の診断記録の同月にイトラコナゾール内用液(先発品及び後発品含む)と化学療法の薬剤の処方がある患者
集計対象患者の除外基準	下記に示すいずれか 1 つ以上の条件に当てはまる患者は推計対象から除外した。 - イトラコナゾール内用液の初回処方日時点で 15 歳未満の患者 - 初回入院期間中に追跡が終了した患者 - 入院後に真菌症を発症した患者
費用の推計方法	■ イトラコナゾール内用液の初回処方日の入外区分が入院の患者の費用について：イトラコナゾール内用液の初回処方日から退院日までに実施された診療行為及び薬剤、医療機器の使用を含むすべての医療行為から下記の定義に当てはまる項目を抽出し、各項目の 2020 年 4 月改定時の最新の診療報酬点数(2020 年 6 月時点)を用いて合計費用を推計。 また、同時に集計した予防投与期間と入院期間を比較したところ、入院期間の方が長かったため、入院中に予防投与が終了すると想定し、入院で予防投与を開始した場合においては外来移行後の費用は考慮しなかった。 ＜診療報酬区分 A＜初診料・再診料・入院料＞～C＜在宅医療＞に該当する項目について＞ - 集計対象患者中、最も該当率の高かった急性期一般入院料 1 を全患者が算定すると仮定 - その他の項目は抽出データのうち 50%以上の患者が想定した項目について、推計は 100%の患者が算定すると仮定 - 入院日数は P01899 試験平均値を採用(シナリオ分析(Real-world シナリオ)においては同時に集計した平均入院日数(■ 日)を採用)

	・「1日につき」の加算は上記入院日数分を考慮 ・同一区分番号に分類される複数の排他的小項目に対する算定割合の合計が、同定された全患者の50%以上になる項目のうち、最も該当率の高い項目を、100%の患者が算定すると仮定し、上記入院日数分を推計に含める ・無菌治療室管理加算1及び2は、同一区分番号に分類される排他的小項目であり、各患者に対し個別にその必要性が判断され算定される項目であることから、各点数を実際の算定率と算定日数(抽出データにおける日数の小数点は繰り上げて計算に利用)で加重平均 ＜診療報酬区分D＜検査＞以降に該当する項目について＞ 下記の項目を採用し、抽出データ内の算定率と算定頻度で加重平均し合計を算出する ・抽出データのうち50%以上の患者が算定した項目 ・同一区分番号に分類される複数の排他的小項目に対する割合の合計が同定された全患者の50%以上になる項目 ・診療報酬区分D＜検査＞～E＜画像診断＞の検査及び画像診断に係る点数については、専門医意見により指定または「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」に記載のある検査(別添4参照) ・上記で考慮した各項目に対し算定される検査判断料 ＜薬剤について＞ 下記に該当する薬剤について、実際の算定率と算定頻度で加重平均して薬価基準(2020年4月改定)をもとに薬剤費の合計を算出する。 ・抗真菌症薬以外であり、抽出データのうち10%以上の患者に処方された薬剤 ■ イトラコナゾール内用液の初回処方日の入外区分が外来の患者の費用について: イトラコナゾール内用液の初回処方日から各施設のデータ終了日が100日以上ある患者のうち、この100日間に入院がない患者を対象とした。初回処方日以降3カ月間(84日間)において実施された診療行為及び薬剤、医療機器の使用を含むすべての診療行為から下記の定義に該当する項目を集計に含め、2020年4月改定時の最新の診療報酬点数を用いて合計費用を算出した。 上記手順で算出した費用を1日当たりの費用を算出し、各分析に設定された平均予防投与日数分を積算し、入院費用との合計を予防投与時における管理費用とした。 ＜診療報酬区分A＜初診料・再診料・入院料＞～C＜在宅医療＞に該当する項目について＞ ・推計対象者中、最も該当率の高かった外来診療料を100%の患者が算定すると仮定 ・外来診療料を算定した患者は全体の■%だったため、この半数にあたる■%以上の患者が算定した点数を含める ・算定頻度は抽出データ上の算定件数による頻度をそのまま使用 ＜診療報酬区分D＜検査＞以降に該当する項目について＞ 下記の条件に当てはまる点数を考慮し、実際の算定率と算定頻度で加重平均する ・診療報酬区分A＜初診料・再診料・入院料＞～C＜在宅医療＞に該当する点数と同様に、抽出データの■%以上の患者が算定した項目 ・同一区分番号に分類される複数の排他的小項目に対する割合の合計が上記■%以上になる項目 ・診療報酬区分D＜検査＞～E＜画像診断＞の検査及び画像診断に係る点数については、専門医意見により指定または「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン2014」に記載のある検査(別添4参照) ・上記で考慮した各項目に対し算定される検査判断料 ＜薬剤について＞ 下記に該当する薬剤について、実際の算定率と算定頻度で加重平均して薬価基準(2020年4月改定)をもとに薬剤費の合計を算出する。 ・抗真菌症薬以外であり、外来診療料を算定した患者(全体の■%)の10%にあたる■%以上の患者に処方された薬剤
その他の集計項目	■ イトラコナゾール内用液の初回処方日の入外区分 ■ 入院期間について イトラコナゾール内用液の初回処方日から退院日までの日数 ■ 予防投与期間について 初回処方日の入外区分別に、イトラコナゾール内用液の初回処方日から下記の定義に当てはまる脱落日直線最終処方日+処方日数-1日までの期間を集計

			(Real-world シナリオ)	
予防投与期間(日)				
ポサコナゾール群	29	18)	29	18)
フルコナゾール群 (入院で開始)	29	18)	■	■を用いた集計
フルコナゾール群 (外来で開始)	-	-	■	■を用いた集計
外来で予防投与開始した患者数(%)				
ポサコナゾール群	0	-	0	-
フルコナゾール群	0		■(■%)	■を用いた集計
予防投与の管理に係る期間(日)				
ポサコナゾール群	■	18)及び■を用いた集計	■	18)及び■を用いた集計
フルコナゾール群 (入院で開始)	■	18)及び■を用いた集計	■	■を用いた集計
フルコナゾール群 (外来で開始)	-	-	■	■を用いた集計

表 37. 血液悪性腫瘍患者における予防投与の管理費用

分析における位置づけ	ベースケース	シナリオ分析 (Real-world シナリオ)	
入外区分の想定		入院で開始	外来で開始
入院期間の想定(日)	■	■	■
同定患者数(人)	■	■	■
総費用(円;入院は一入院あたり、外来は1日あたり)	■	■	■
内訳(円)			
薬剤費	■	■	■
診療行為:			
区分 A<初診料・再診料・入院料>~C<在宅医療>	■	■	■
区分 D<検査>~E<画像診断>	■	■	■
区分 F<投薬>~	■	■	■

4.2.3.3 予防投与時の薬剤費

予防投与時の薬剤費の算出に利用したパラメータを表 38 に示す。

日本人を対象としたポサコナゾールの予防投与期間のデータは臨床試験においてもまた実臨床においても存在しないため、当該パラメータは C/I98-316 試験及び P01899 試験における予防投与期間を使用することとし、表 34、表 36 のとおり、造血幹細胞移植患者における深在性

真菌症の予防の場合は 80 日、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の場合は 29 日とした^{18),19)}。

比較対照の各薬剤について、C/I98-316 試験及び P01899 試験における投与期間をベースケースでの予防投与期間として採用することとし、前出の表 34、表 36 のとおり造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の場合は 77 日、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の場合は 29 日とした。しかし、C/I98-316 試験及び P01899 試験は国外で実施された試験のため、それぞれの対照薬の投与データも外国データであり、本邦におけるフルコナゾール及びイトラコナゾールの予防投与期間は不明である。診療ガイドラインにおいても具体的な投与期間の推奨は存在しない²⁾。さらに、別添 2 に示す検索式を用いた文献検索(2020 年 8 月 6 日実施)でも有用な情報が得られなかったため、フルコナゾールカプセル及びイトラコナゾール内用液の予防投与期間は、それぞれの集団での予防投与時の管理費用の推計のために実施した [] を用いた集計結果を検討する方針とし、その結果フルコナゾールの場合 [] 日、イトラコナゾールの場合 [] 日となり、臨床試験で報告されている予防投与期間とは異なる結果であった。したがって、シナリオ分析(Real-world シナリオ)においてはより実臨床での予防の実態を反映するために、これらの値を比較対照技術の投与期間として採用することとした。

ベースケースでは各薬剤の先発品薬価を用いたが、分析ガイドライン²⁷⁾に従い、各薬剤の後発品薬価を考慮した分析はシナリオ分析(Real-world シナリオ)として実施した。そのシナリオでは、表 39 に示す [] を用いた集計結果による各先発品/後発品の使用率を使用し各薬価を加重平均した値を設定した。

また、イトラコナゾールまたはフルコナゾールの IFI 予防のための投与量については、添付文書に基づく値をベースケースで使用した。フルコナゾールについては [] を用いた集計で得られた一日投与量(平均 [] mg、中央値 [] mg)と添付文書の用量(400mg)に乖離が見られた。本邦における造血幹細胞移植ガイドライン²⁴⁾においては 200mg~400mg が推奨用量とされているため、シナリオ分析(Real-world シナリオ)として 200mg を設定することとした。さらに、[] を用いた集計において、フルコナゾールカプセル 50mg は、予防投与の外来移行後に [] 例のみ([] %)に処方されていたため、50mg の規格は薬剤費の算出には含めないこととした。

表 38. 予防投与時の薬剤費の算出に利用したパラメータ

項目	内容
薬価(2020 年 6 月 30 日時点)	
ボサコナゾール 100mg 錠(ノクサフィル®錠 100mg)	3109.1 円/錠
フルコナゾールカプセル 100mg	
先発品(ジフルカン®カプセル 100mg)	521.4 円/カプセル
後発品	260.7 円/カプセル
フルコナゾールカプセル 50mg	
先発品(ジフルカン®カプセル 50mg)	362.1 円/カプセル

後発品*	150.6 円/カプセル、244.1 円/カプセル
イトラコナゾール内用液 1 %	
先発品(イトリゾール®内用液 1%)	70.4 円/mL
後発品	35.6 円/mL
1 日あたり投与量	
ボサコナゾール錠	300mg (投与初日のみ 600mg/日)
フルコナゾールカプセル(ベースケース)	400mg
フルコナゾールカプセル(シナリオ分析(Real-world シナリオ))	200mg
イトラコナゾール内用液 1 %	200mg

*集計対象となったフルコナゾールカプセル 50mg の後発品の価格帯は 2 つ存在する

表 39. フルコナゾールまたはイトラコナゾールにおける先発品 / 後発品の割合

薬剤名	使用率
フルコナゾールの先発品または後発品	
ジフルカン®カプセル 100mg	■ %
フルコナゾールカプセルの後発品	■ %
イトラコナゾールの先発品または後発品	
イトリゾール®内用液 1 %	■ %
イトラコナゾールの後発品	■ %

*フルコナゾールカプセル 50mg は、予防投与の外来移行後に ■ 例のみ(■ %)に処方、よって本分析ではパラメータから除外し考慮していない。

5. 分析結果

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

いずれの分析集団においても下記の通り費用効果分析を実施した。

- 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）

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団>

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する基本分析の結果を表 40(QALY をアウトカムとした場合)、表 41(LY をアウトカムとした場合)に示す。

比較対照のフルコナゾール群に対するポサコナゾール群の増分費用は 〇 円であった。QALY をアウトカムとした場合の増分効果は、〇 QALY であり、増分費用効果比(ICER)は 〇 円/QALY であった。LY をアウトカムとした場合の増分効果は、〇 LY であり、ICER は 〇 円/LY であった。

表 40. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する基本分析結果(アウトカムを QALY とした場合)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円 / QALY)
ポサコナゾール	〇	〇	〇	〇	〇
フルコナゾール	〇		〇		

QALY: quality-adjusted life year, ICER: incremental cost-effectiveness ratio

表 41. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する基本分析結果(アウトカムを LY とした場合)

	効果 (LY)	増分効果 (LY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円 / LY)
ポサコナゾール	〇	〇	〇	〇	〇
フルコナゾール	〇		〇		

LY: life year, ICER: incremental cost-effectiveness ratio

<好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団>

好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対する基本分析の結果を表 42(QALY をアウトカムとした場合)、表 43(LY をアウトカムとした場合)に示す。

比較対照のイトラコナゾール群に対するポサコナゾール群の増分費用は 〇 円であった。QALY をアウトカムとした場合の増分効果は、〇 QALY であり、ICER は 〇 円 /QALY であった。LY をアウトカムとした場合の増分効果は、〇 LY であり、ICER は 〇 円 /LY であった。

表 42. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対する基本分析結果(アウトカムを QALY とした場合)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円 / QALY)
ポサコナゾール	〇	〇	〇	〇	〇
イトラコナゾール	〇		〇		

QALY: quality-adjusted life year, ICER: incremental cost-effectiveness ratio

表 43. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対する基本分析結果(アウトカムを LY とした場合)

	効果 (LY)	増分効果 (LY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円 / LY)
ポサコナゾール	〇	〇	〇	〇	〇
イトラコナゾール	〇		〇		

LY: life year, ICER: incremental cost-effectiveness ratio

5.1.2 感度分析

5.1.2.1 一元感度分析

各パラメータの結果への影響の大きさを確認するため、一元感度分析を実施した。パラメータを変動させる範囲は、臨床試験より取得した有効性のパラメータについては論文^{19)、20)}で報告されている 95%信頼区間とし、95%信頼区間に関する情報が利用できない場合は、基本設定値の ±20% 値を変動範囲とした。また、ポサコナゾールの薬価については、費用対効果評価の結果で想定される調整範囲として、下限は営業利益部分の価格調整係数 θ の最小である 0.5 に相当する引き下げ割合、上限は価格調整による引き上げの上限である調整前価格の 5% を設定した⁴⁵⁾。割引率については分析ガイドライン²⁷⁾の指定通り 0% から 4% に設定した。

<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団>

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する一元感度分析の設定、及び結果を表 44、図 4 に示す。分析結果に最も影響を与えるパラメータは、フルコナゾールにおける予防投与評価期間の IFI 発症率であった。

表 44. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する一元感度分析設定及び結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定範囲と根拠	ICER(LY)		ICER(QALY)	
	下限	上限		下限	上限	下限	上限
予防投与開始時年齢(歳)	33.0	49.6	±20%				
女性の割合(%)	28.0	42.0	±20%				
ポサコナゾールにおける予防投与評価期間のIFI発症率	0.01	0.04	95% CI ¹⁹⁾				
フルコナゾールにおける予防投与評価期間のIFI発症率	0.05	0.11	95% CI ¹⁹⁾				
ポサコナゾールにおける予防投与評価期間のIFIによる死亡率	0.04	0.46	95% CI ¹⁹⁾				
フルコナゾールにおける予防投与評価期間のIFIによる死亡率	0.26	0.63	95% CI ¹⁹⁾				
IFI 発症時の治療費用(円)			±20%				
ポサコナゾール薬価 (円)	2,914.31	3,264.56	-6.265 % /+5.0% ⁴⁵⁾				
割引率(%)	0.00	4.00	分析ガイドライン ²⁷⁾				

ICER: incremental cost-effectiveness ratio, IFI: invasive fungal infection, LY: life year, QALY: quality-adjusted life year, CI: confidence interval

図 4. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する一元感度分析結果
(トルネードダイアグラム)



横軸:ICER(¥/QALY)

IFI: invasive fungal infection, POS: posaconazole, FLU: fluconazole

＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団＞

好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対する一元感度分析の結果を表 45、図 5 に示す。ICER に最も影響する因子は、イトラコナゾールにおける予防投与評価期間の IFI 発症率であった。

表 45. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対する一元感度分析設定及び結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定範囲と根拠	ICER(LY)		ICER(QALY)	
	下限	上限		下限	上限	下限	上限
患者集団の年齢(歳)	39.6	59.4	±20%				
女性の割合(%)	37.7	56.6	±20%				
ポサコナゾールにおける予防投与評価期間の IFI 発症率	0.023	0.046	95% CI ¹⁹⁾				
イトラコナゾールにおける予防投与評価期間の IFI 発症率	0.075	0.146	95% CI ¹⁹⁾				

ポサコナゾール における予防投 与評価期間の IFI による死亡率	0.115	0.600	95% CI ¹⁹⁾				
イトラコナゾール における予防投 与評価期間の IFI による死亡率	0.317	0.653	95% CI ¹⁹⁾				
IFI 発症時の治療 費用(円)			±20%				
ポサコナゾール 薬価 (円)	2,914.31	3,264.56	-6.265 % /+5.0% ⁴⁵⁾				
割引率(%)	0.00	4.00	分析ガイドラ イン ²⁷⁾				

ICER: incremental cost-effectiveness ratio, IFI: invasive fungal infection, LY: life year, QALY: quality-adjusted life year, CI: confidence interval

図 5. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対する一元感度分析結果(トルネードダイアグラム)



■ Lower ■ Upper

横軸: ICER(円/QALY)

IFI: invasive fungal infection, POS: posaconazole, ITRA: itraconazole

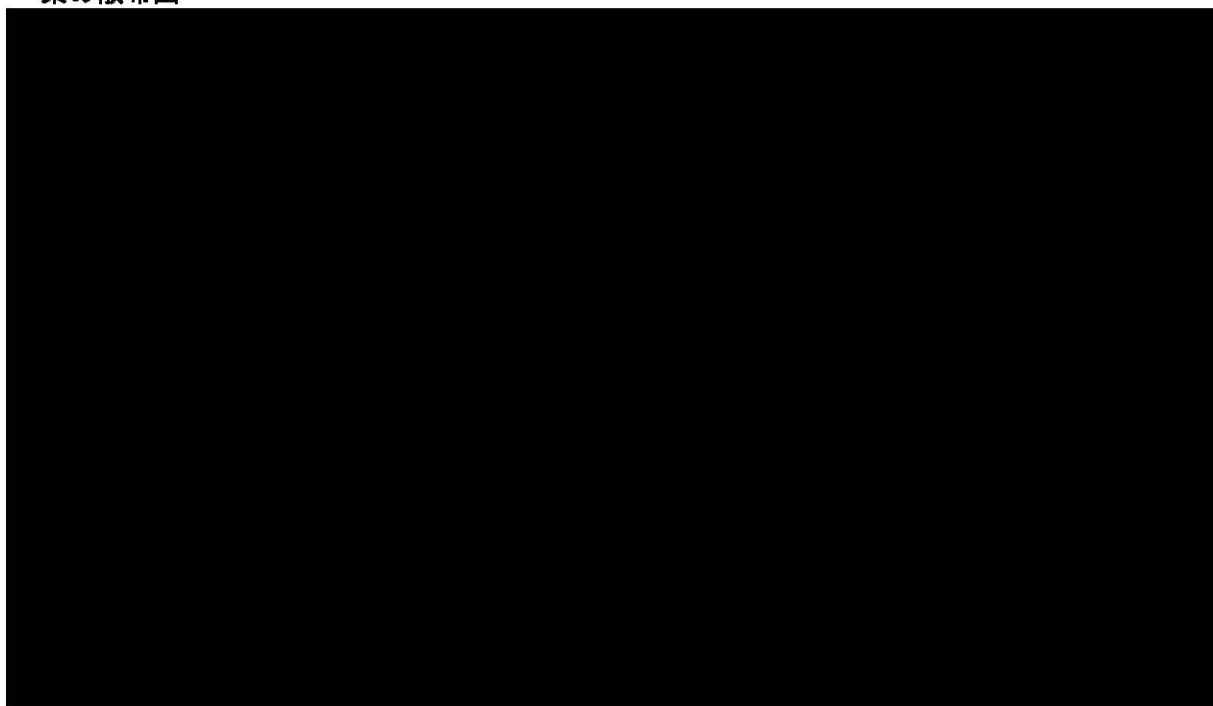
5.1.2.2 確率的感度分析

1,000 回のモンテカルロシミュレーションによる確率的感度分析を実施し、分析結果の不確実性を評価した。確率的感度分析では、各群の IFI 発症率及び IFI による死亡率、IFI 以外による死亡率を考慮し、分布の設定はベータ分布とした。

＜造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団＞

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する確率的感度分析結果の散布図と費用効果受容曲線を図 6、図 7 に示す。ICER の基準値(支払意思額)を 500 万円とした場合にボサコナゾールの費用対効果が良好と判断される確率は 80% だった。

図 6. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する確率的感度分析結果の散布図



CE: cost-effectiveness, QALY: quality-adjusted life year

図 7. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対する費用効果受容曲線



POS: posaconazole, FLU: fluconazole, QALY: quality-adjusted life year

＜好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団＞

好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対する確率的感度分析結果の散布図と費用効果受容曲線を図 8、図 9 に示す。ICER の基準値(支払意思額)を 500 万円とした場合にポサコナゾールの費用対効果が良好と判断される確率は %だった。

図 8. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対する確率的感度分析結果の散布図



CE: cost-effectiveness, QALYG: quality-adjusted life year gained

図 9. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対する費用効果受容曲線



POS: posaconazole, ITRA: itraconazole, QALYG: quality-adjusted life year gained

5.1.2.3 シナリオ分析

それぞれの分析対象集団について、4.2 分析で使したパラメータに記述した通り、シナリオ分析として、患者背景、治療及び予防の受療状況、費用などには[]を用いた集計の値を採用し実臨床の実態を反映させたケース(Real-world シナリオ)、および IFI 以外の死亡時期を IFI 発症前と想定し IFI 以外の死亡率の調整をしたケース(その他の死亡率調整シナリオ)の 2 種類設定して分析を行った。

＜造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団＞

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に関するシナリオ分析の結果を表 46(QALY をアウトカムとした場合)、表 47(LY をアウトカムとした場合)に示す。当該シナリオ分析で変更したパラメータの一覧を別添 14 に示す。

Real-world シナリオについて、比較対照のフルコナゾール群に対するポサコナゾール群の増分費用は [] 円であった。QALY をアウトカムとした場合の増分効果は [] QALY であり、ICER は [] 円/QALY であった。LY をアウトカムとした場合の増分効果は、[] LY であり、ICER は [] 円/LY であった。

その他の死亡率調整シナリオについて、比較対照であるフルコナゾール群に対するポサコナゾール群の増分費用は [] 円であった。QALY をアウトカムとした場合の増分効果は

QALY であり、ICER は 円/QALY であった。LY をアウトカムとした場合の増分効果は、LY であり、ICER は 円/LY であった。

表 46. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対するシナリオ分析の結果(アウトカムを QALY とした場合)

シナリオ		効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円 / QALY)
Real-world シナリオ	ポサコナゾール					
	フルコナゾール					
その他の死亡率調整シナリオ	ポサコナゾール					
	フルコナゾール					

QALY: quality-adjusted life year, ICER: incremental cost-effectiveness ratio

表 47. 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団に対するシナリオ分析の結果(アウトカムを LY とした場合)

シナリオ		効果 (LY)	増分効果 (LY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円 / LY)
Real-world シナリオ	ポサコナゾール					
	フルコナゾール					
その他の死亡率調整シナリオ	ポサコナゾール					
	フルコナゾール					

LY: life year ICER: incremental cost-effectiveness ratio

<好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団>

好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対するシナリオ分析の結果を表 48(QALY をアウトカムとした場合)、表 49(LY をアウトカムとした場合)に示す。当該シナリオ分析で変更したパラメータの一覧を別添 15 に示す。Real-world シナリオには、加えて有効性データの IFI 発症率のパラメータとして、臨床試験の事後解析でのサブグループ集団であるイトラコナゾール選択施設の両群の結果から取得した値を採用した。

Real-world シナリオについて、比較対照のイトラコナゾール群に対し、ポサコナゾール群の総費用は 円。QALY をアウトカムとした場合の増分効果は QALY であったため、円 であった。LY をアウトカムとした場合においても増分効果は LY となったため、円 であった。

また、その他の死亡率調整シナリオについて、比較対照のイトラコナゾール群に対し、ポサコナゾール群の増分費用は 円だった。QALY をアウトカムとした場合の増分効果は QALY であり、ICER は 円/QALY であった。LY をアウトカムとした場合の増分効果は LY であり、ICER は 円/LY であった。

表 48. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対するシナリオ分析の結果(アウトカムを QALY とした場合)

シナリオ		効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円 / QALY)
Real-world シナリオ	ボサコナゾール	■	■	■	■	■
	イトラコナゾール	■	■	■	■	■
その他の死亡率 調整シナリオ	ボサコナゾール	■	■	■	■	■
	イトラコナゾール	■	■	■	■	■

QALY: quality-adjusted life year, ICER: incremental cost-effectiveness ratio

表 49. 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団に対するシナリオ分析の結果(アウトカムを LY とした場合)

シナリオ		効果 (LY)	増分効果 (LY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円 / LY)
Real-world シナリオ	ボサコナゾール	■	■	■	■	■
	イトラコナゾール	■	■	■	■	■
その他の死亡率 調整シナリオ	ボサコナゾール	■	■	■	■	■
	イトラコナゾール	■	■	■	■	■

LY: life year ICER: incremental cost-effectiveness ratio

5.1.3 分析の妥当性の検討

本分析では、既に複数の査読論文で公表されている他国で実施したボサコナゾールについての費用効用分析及び費用効果分析に用いられたモデルを採用し、一部に改良を加えて両分析対象集団に用いた。

造血幹細胞移植患者での深在性真菌症予防の集団について、同じ臨床試験 C/I98-316 試験¹⁹⁾の有効性をを用いたオランダおよびスペインでの GVHD 患者集団におけるボサコナゾールの予防投与に関する分析結果は^{46), 47)}、いずれにおいてもフルコナゾールに対して費用対効果が良好との結果であり、本分析と同様の結果であった。また、観察研究の有効性データを使用した分析⁴⁸⁾では決定樹部分のみの分析期間でイトラコナゾールを対照としているが、こちらもボサコナゾールが優位となる結果であった。

これらの分析と本分析との主な違いは、有効性パラメータ設定と患者の生涯生存率の設定の方法によるものであった。De la Camara らの論文⁴⁷⁾においては、C/I98-316 試験での主要評価項目の Primary Time Period(無作為割付から 112 日間)の IFI 発症率を用いているが、本分析においては **3.8** 追加的有用性の有無に関する評価で検討した通り、While on treatment(治療薬投与開始から最終投与 7 日後まで)における IFI 発症率を用いた。そのため、予防投与評価期間におけるボサコナゾール群での比較対照群との IFI の発症数差、すなわち避けることができた IFI 発症数(IFI avoided)が ■ となり、De la Camara らの分析で

の値 0.037 より []。このように差はあるものの、いずれの分析においてもポサコナゾールの有効性が反映された増分アウトカム値となっている。また、その他のアウトカムである LY や QALY の増分については、IFI 以外による死亡率の設定の差や生涯期間（マルコフモデル）で使った背景死亡率の設定による違いが多少あったものの、5.1.2.2 確率的感度分析における PSA の結果の通り、IFI 以外の死亡率を変化させても本分析の結論は変わらないものであった。

本分析の優れている点として、まず、複数の査読論文で公表されている他国で実施したポサコナゾールの費用対効果分析で用いられたモデルを改良し、臨床試験における IFI 発症までの期間を考慮した予防投与評価期間として [] 日間に設定したため、より臨床の状況を反映するものとなっている。また、QALY をアウトカムにした分析は、本分析のほかに Jansen らによるもの⁴⁶⁾のみで、今回初めて IFI 発症時の減少効用値をモデル内に採用した。次に、日本人の背景データおよび日本の臨床実態を反映した点である。生涯期間（マルコフモデル）で使った分析対象集団の背景死亡率は日本人の統計データである生命表に基づいて設定し、さらに疾病依存の死亡率として日本人造血幹細胞移植患者のレジストリデータによる長期生存率を採用した。また、QOL 値として、日本における造血幹細胞移植患者を対象とした QOL 調査による効用値を採用した。さらに、[] の集計結果より取得した患者の年齢、性別や抗真菌薬の実処方量および処方期間を使用したシナリオ分析を実施し、より日本の実臨床に近い設定での検討を行った。その結果、ICER の値の変化は非常に小さくベースケースと一貫性があると考えられる。以上より、本モデルの妥当性とその結論の頑健性が一貫して示された。

一方、本分析の限界としては、まず、予防投与の有害事象および背景疾患の治療・管理費用が含まれていない点がある。しかし、これらはポサコナゾール群においても比較対照群においても同一であると考えられ、報告済みの他の分析においても同様の設定を採用していることから、分析の妥当性には問題がないと考える。次に、シナリオ分析として行った IFI 以外の死因による死亡率を調整した場合の検討において、IFI 以外の死亡率のみを反映させたシナリオ分析では結果がベースケースと一貫性があったものの、その死亡の時期を考慮に含めることができなかった点がある。もし IFI の発生前にこれらの死亡が起きたと仮定したとしても、比較対照群におけるその他の死亡のリスク比が比較的高くなることより、結果として増分効果がベースケースよりも大きくなることが想定される。また、IFI 発症歴が長期生存に及ぼす影響、IFI の後遺症の管理費用や予後に与える影響は、臨床データが存在しないため、分析に組み入れることが困難であったことがあげられる。Yoshida らの報告⁴⁹⁾および深在性真菌症の診断治療ガイドライン²⁾の推奨通り、IFI は臨床において確定診断されることが稀であり、そのため疑いの段階で抗真菌薬が投与されることが多く、経験的治療や早期治療が行われる。しかし、これらの臨床データおよび医療資源利用のデータが不足していたことより、今回の分析にはこの経験的治療や早期治療の費用は含めていない。そのため、ポサコナゾールの有用性を過小評価している可能性が高い。さらに、ポサコナゾールの本邦における実臨床での有効性安全性および投与状況データについては、販売開始から間もないため十分なデータが存在せず、承認申請時の海外で実施された臨床試験のデータを本分析では用いたことも限界として考えられる。

好中球減少が予想される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団についても、前述の造血幹細胞移植患者の集団と同様の議論ができる。本分析の結果は、Camara らによる論文をはじめとして公表済の複数の査読論文でポサコナゾールの予防投与は費用対効果が良好な傾向との結果および結論と一致している^{50), 51), 52), 53), 54), 55)}。こちらの分析集団においても、査読論文で用いられた同様のモデルに、改良点として P01899 試験¹⁸⁾における IFI 発症までの期間、及び実臨床での予防投与期間を含めた予防投与評価期間 [] 日を設定した。Camara らのスペインでの分析⁵⁰⁾では、本分析と同じ有効性データの IFI 発症率、IFI による死亡、IFI 以外の死亡率を決定樹部分に使用し結果はドミナントであり、ポサコナゾールが費用対効果に優れている結論は本分析のベースケースの結論とも一致している。

また、ベースケースで使用した有効性データである、P01899 試験のポサコナゾールおよび標準的アゾール系抗真菌薬群（フルコナゾールとイトラコナゾール）の各 IFI 発症率の値の代わりに、事後解析によるイトラコナゾール選択施設のみでの両群の IFI 発症率を使用した場合の結果でも、ICER の値は ICER (QALY) [] 円、ICER (LY) [] 円であり、いずれも費用対効果に優れている結果には変わらない。このことは一元感度分析および PSA の結果とも一貫性がある。また、PSA により、支払意思額の 500 万円を下回る確率が [] %であったことから本分析の結果の頑健性が示されている。

本分析の優れている点は、造血幹細胞移植患者の予防集団と同様、アウトカムに QALY を用いた分析で、かつ IFI 発症時の減少効用値を初めて組み込んだ点であり、さらに QOL 値に日本人血液悪性腫瘍患者集団の調査による効用値を採用した点である。また、造血幹細胞移植患者の予防集団と同様に、生涯期間のマルコフモデルにおいて日本人の生命表と日本において実施された AML および MDS 患者の臨床試験の長期生存データを疾病依存の死亡確率に反映させた。そして、シナリオ分析において、実臨床での予防の実態を反映するために [] の集計結果から年齢、性別、外来での予防投与実施状況の条件を変更した分析においても、[] []、さらに一元感度分析および PSA の結果と合わせて、本分析結果の不確実性は極めて小さいことが示された。

5.1.4 分析結果の解釈

各対象集団における分析結果の解釈を表 50、51 に示す。

表 50. 分析結果の解釈(造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団の場合)

項目	内容
対象集団	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団
比較対照	フルコナゾール

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	☐ 費用削減あるいはドミナント ■ 500 万円以下 (750 万円以下) ☐ 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) ☐ 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) ☐ 1000 万円超 (1500 万円超) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	分析の結果、フルコナゾールを比較対照とした場合におけるボサコナゾールの ICER は 〇〇〇〇 円/QALY であり、1 次元感度分析で結果に最も影響を及ぼすフルコナゾール群の IFI 発症率における最大の ICER が 〇〇〇 万円/QALY 未満であった。さらに確率論的感度分析においてボサコナゾールの ICER が 500 万円/QALY となる確率は 〇〇 % であり、本評価に大きな不確実性は伴わないと考えられる。

ICER: incremental cost-effectiveness ratio, IFI: invasive fungal infection, QALY: quality-adjusted life year

表 51. 分析結果の解釈(好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団の場合)

項目	内容
対象集団	好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団
比較対照	イトラコナゾール
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	☐ 費用削減あるいはドミナント ■ 500 万円以下 (750 万円以下) ☐ 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) ☐ 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) ☐ 1000 万円超 (1500 万円超) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	分析の結果、イトラコナゾールを比較対照とした場合におけるボサコナゾールの ICER は 〇〇〇〇 円/QALY であり、一次元感度分析で結果に最も影響を及ぼすイトラコナゾール群の IFI 発症率における最大の ICER が 〇〇〇 万円/QALY を若干超えるレベルであった。さらに確率論的感度分析においてボサコナゾールの ICER が 500 万円/QALY となる確率が 〇〇 % であったことより、本評価に殆ど不確実性は伴わないと考えられる。

ICER: incremental cost-effectiveness ratio, IFI: invasive fungal infection, QALY: quality-adjusted life year

本分析においてはアウトカムとして QALY のほかに LY での分析も実施した。

造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団において、結果は表 47 に示した通り、ICER は 〇〇〇〇 円/LY であり、ベースケースよりも良好な値を示した。また、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団においても、結果は表 49 に示した通り、ICER は 〇〇〇〇 円/LY でベースケースよりも良好な値であった。いずれの集団においても、ICER の所属する確率が最も高いと考える区間に変化はなかった。

IFI は重篤で予後不良な疾患であることから LY による分析も行ったところ、本モデル分析の結論は一貫性を保っており、各比較対照である本邦の標準的予防薬の抗真菌薬に対して、ボサコナゾールの費用対効果が良好であることが頑健性をもって示された。

5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]

価格調整率の重みについて、ノクサフィル®錠の薬価収載時に提出したノクサフィル®錠の使用患者数予測を用いて、分析集団における使用患者数の割合を計算し、表 52 に示した。

表 52 分析対象集団別のノクサフィル®錠使用患者数予測とその割合

分析対象集団	薬価収載時提出 ノクサフィル®錠 使用患者数 売上ピーク時 10 年度予測	分析集団全体に対する割合
造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	約 〇〇〇 人	9.3%
好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防	約 〇〇〇 人	90.7%

それぞれの患者数は以下のように推計した。

<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団>

日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会による同種造血幹細胞移植患者数の報告数⁵⁶⁾から年平均増加率を算出し、将来の予測患者数を推計した。そのうちの成人割合 85%の患者について、医師アンケート調査による予防投与実施率、ノクサフィル®錠の推定市場浸透率を乗じ、売上予測ピーク時の患者数を計算した。

<好中球減少が予測される血液悪性腫瘍における深在性真菌症の予防の集団>

国立がん研究センターによるがん登録の罹患データ(全国推計値)より⁵⁷⁾、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、白血病の合計値を血液悪性腫瘍患者と定義し、平成 27 年における成人患者数が 48,476 人であったことから、年平均増加率を乗じて将来の予測患者数を推計した。医師アンケート調査による予防投与実施率、ノクサフィル®錠の推定市場浸透率を乗じ、売上予測ピーク時の患者数を計算した。

5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]

該当なし

5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]

該当なし

5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]

該当なし

6. 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft® Excel® for Office 365 MSO 32bit	2002	<造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防の集団> MSD_Noxafil_prophylaxis_HSCT_20210108_version1.xlsm <好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症の予防の集団> MSD_Noxafil_prophylaxis_AML_MDS_20210108_version1.xlsm	電子メールにて提出

7. 実施体制

該当なし

8. 参考文献

- 1) ノクサフィル®錠 100mg 添付文書
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/170050_6179002H1029_1_01
- 2) 深在性真菌症のガイドライン作成委員会. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 協和企画
- 3) 一般社団法人 日本造血細胞移植データセンター 2019 年度 日本における造血幹細胞移植の実績
http://www.jdchct.or.jp/data/slide/2019/transplants_2019_JDCHCT_20200331.pdf
- 4) 政府統計の総合窓口 e-Stat 全国がん登録 罹患数・率 2017 年 表番号 1-A
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450173&tstat=000001133323>
- 5) 国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」
http://gdb.ganjoho.jp/graph_db/gdb1?dataType=30
- 6) Suzuki Y, Kume H, Togano T, et al. Epidemiology of visceral mycoses in autopsy cases in Japan: the data from 1989 to 2009 in the Annual of Pathological Autopsy Cases in Japan. Med Mycol. 2013; 51: 522-6.
- 7) Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. J Fungi (Basel). 2019 Mar 21;5(1):26.
- 8) Imataki O, Kami M, Kim SW, et al. A nationwide survey of deep fungal infections and fungal prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation in Japan. Bone Marrow Transplant. 2004; 33: 1173-9.
- 9) Kurosawa M, Yonezumi M, Hashino S, et al. Epidemiology and treatment outcome of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies. Int J Hematol. 2012; 96:748-57.
- 10) 国立感染症研究所 発生動向調査年別報告数一覧(全数把握)
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/9009-report-ja2018-20.html>
- 11) 菊地タ子、近藤真帆、矢口均、他. 上腕に小型の皮疹を生じた *Fonsecaea pedrosoi* によるクロモミコーシスの 1 例: 症例報告及び本邦における黒色真菌感染症報告例のまとめ. Jpn J Med Mycol. 2007; 48:85-9.
- 12) Sakayama K, Kidani T, Sugawara Y, et al. Mycetoma of foot: a rare case report and review of the literature. Foot Ankle Int. 2004; 25: 763-7.
- 13) 木村雅友、古田朋子、前倉俊治、他. 真菌性下腿菌腫. 臨床病理. 1997; 45: 801-4.
- 14) 赤松まゆみ、石井康子、松尾幸朗、他. *Madurella grisea* による足菌腫の 1 例. Jpn J Med Mycol. 1995; 36: 321-5.
- 15) 森将晏. Madura Foot の 1 例. 岡山外科病理雑誌. 1992; 29: 54-5.
- 16) 高橋利明、高沢晴夫、鈴木峻、他. 真菌による mycetoma の 1 例. 関東整形災害外科学会雑誌. 1984; 15: 262-4.

- 17) Namba HD, Umemura H, Asagoe K. Eumycetoma caused by Trichophyton species successfully treated with terbinafine and surgery. J Dermatol. 2017; 44: e97-8.
- 18) Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007;356(4):348-59.
- 19) Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et.al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):335-47.
- 20) ノクサフィル錠 100mg、同点滴静注 300mg に関する資料
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200108001/index.html>
- 21) 山口英世. 病原真菌と真菌症 改訂 4 版 VI 日和見感染型深在性真菌症. 南山堂
- 22) 吉田稔. 抗菌薬不応性発熱性患者における抗真菌治療開始のタイミング. 日本化学療法学会雑誌.2005; 53: 673-8.
- 23) ノクサフィル®錠 100mg インタビューフォーム
https://www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/170050_6179002H1029_1_002_1F.pdf
- 24) 日本造血細胞移植学会ガイドライン委員会編. 造血細胞移植ガイドライン真菌感染症の予防と治療(2017 年 9 月).
https://www.jshct.com/uploads/files/guideline/01_04_shinkin.pdf
- 25) ジフルカン®カプセル 50mg、ジフルカン®カプセル 100mg 添付文書
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/672212_6290002M1020_3_01
- 26) イトリゾール®内用液 1%添付文書
https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/800155_6290004S1028_1_25
- 27) 福田 敬他. 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 2 版 2019.
https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf
- 28) Su HC, Hua YM, Feng IJ, Wu HC. Comparative effectiveness of antifungal agents in patients with hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and network meta-analysis. Infect Drug Resist. 2019 May 15;12:1311-1324.
- 29) Lee CH, Lin C, Ho CL, Lin JC. Primary Fungal Prophylaxis in Hematological Malignancy: a Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Antimicrob Agents Chemother. 2018 Jul 27;62(8):e00355-18.
- 30) Leonart LP, Tonin FS, Ferreira VL, Penteadó STS, Wiens A, Motta FA, et.al. A network meta-analysis of primary prophylaxis for invasive fungal infection in haematological patients. J Clin Pharm Ther. 2017 Oct;42(5):530-538.
- 31) Zhao YJ, Khoo AL, Tan G, Teng M, Tee C, Tan BH, et.al. Network Meta-analysis and Pharmacoeconomic Evaluation of Fluconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole in Invasive Fungal Infection Prophylaxis. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Nov 2;60(1):376-86.

- 32) Ethier MC, Science M, Beyene J, Briel M, Lehnbecher T, Sung L. Mould-active compared with fluconazole prophylaxis to prevent invasive fungal diseases in cancer patients receiving chemotherapy or haematopoietic stem-cell transplantation: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer*. 2012 May 8;106(10):1626-37.
- 33) Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, Ropner JE, Schey SA, Warnock DW. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. *Br J Haematol*. 1999; 105:901–911.
- 34) Ito Y, Ohyashiki K, Yoshida I, Takeuchi M, Aoyama Y, Mugitani A, et al. The prophylactic effect of itraconazole capsules and fluconazole capsules for systemic fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes: a Japanese multicenter randomized, controlled study. *Int J Hematol*. 2007; 85:121–127.
- 35) Glasmacher A, Cornely O, Ullmann AJ, Wedding U, Bodenstern H, Wandt H, et al. An open-label randomized trial comparing itraconazole oral solution with fluconazole oral solution for primary prophylaxis of fungal infections in patients with haematological malignancy and profound neutropenia. *J Antimicrob Chemother*. 2006; 57:317–325.
- 36) ノクサフィル®錠 100mg 審査報告書
https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200108001/170050000_30200AMX00025_A100_1.pdf
- 37) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)
 isavuconazole | CADTH.ca
<https://cadth.ca/isavuconazole>
- 38) Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011 Feb 24;117(8):2358-65.
- 39) Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009 Mar;10(3):223-32.
- 40) Cámara R, Gozalbo I, Jurado M, Sanz J, Aragón B, Grau S. Cost-Effectiveness of Posaconazole Tablets for Invasive Fungal Infections Prevention in Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Patients in Spain. *Adv Ther*. 2017;34(9):2104-2119.
- 41) Grau S, de la Cámara R, Sabater FJ, et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among high-risk neutropenic patients in Spain. *BMC Infect Dis*. 2012;12:83.
- 42) Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):3-6.

- 43) 日本血液学会編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年補訂版
<http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>
- 44) Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, Kanamori H, Onishi Y, Emi N, et al. Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2015 Sep;50(9):1241-9.
- 45) 保発 0329 第 1 号 平成 31 年 3 月 29 日「薬価算定の基準について」
 (別添)薬価算定の基準について 別表 12 費用対効果評価に基づく価格調整の計算方法
https://c2h.niph.go.jp/tools/system/notification_drug_pricing.pdf
- 46) Jansen JP, O'Sullivan AK, Lugtenburg E, Span LF, Janssen JJ, Stam WB. Economic evaluation of posaconazole versus fluconazole prophylaxis in patients with graft-versus-host disease (GVHD) in the Netherlands. *Ann Hematol.* 2010;89(9):919-26.
- 47) de la Camara R, Jarque I, Sanz MA, Grau S, Casado MA, Sabater FJ, et al. Economic evaluation of posaconazole vs fluconazole in the prevention of invasive fungal infections in patients with GVHD following haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(5):925-32.
- 48) Sanchez-Ortega I, Patino B, Munoz C, Arnan M, Peralta T, Clopes A, et al. Cost-effectiveness of primary antifungal prophylaxis with posaconazole versus itraconazole in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *J Med Econ.* 2013;16(6):736-43.
- 49) Yoshida M, Tamura K, Masaoka T, Nakajo E. A real-world prospective observational study on the efficacy and safety of liposomal amphotericin B in 426 patients with persistent neutropenia and fever. *J Infect Chemother.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.10.005>
- 50) Camara R, Gozalbo I, Jurado M, Sanz J, Aragon B, Grau S. Cost-Effectiveness of Posaconazole Tablets for Invasive Fungal Infections Prevention in Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome Patients in Spain. *Adv Ther.* 2017;34(9):2104-19.
- 51) Grau S, de la Camara R, Sabater FJ, Jarque I, Carreras E, Casado MA, et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among high-risk neutropenic patients in Spain. *BMC Infect Dis.* 2012;12:83.
- 52) O'Sullivan AK, Pandya A, Papadopoulos G, Thompson D, Langston A, Perfect J, et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among neutropenic patients in the United States. *Value Health.* 2009;12(5):666-73.
- 53) Michallet M, Gangneux JP, Lafuma A, Herbrecht R, Ribaud P, Caillot D, et al. Cost effectiveness of posaconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections in acute leukaemia patients for the French healthcare system. *J Med Econ.* 2011;14(1):28-35.
- 54) Athanasakis K, Petrakis I, Kyriopoulos J. Posaconazole vs fluconazole/itraconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a cost-effectiveness analysis in Greece. *J Med Econ.* 2013;16(5):678-84.

- 55) Sung AH, Marcella SW, Xie Y. An update to the cost-effectiveness of posaconazole vs fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal disease among neutropenic patients in the United States. J Med Econ. 2015;18(5):341-8.
- 56) 日本造血細胞移植データセンター/日本造血細胞移植学会. 日本における造血細胞移植. 平成 28 年度 全国調査報告書.
<https://www.jdchct.or.jp/data/report/2016/>
- 57) 国立がん研究センター がん情報サービス がん登録・統計 罹患データ(全国推計値) 2015 年
http://gdb.ganjoho.jp/graph_db/gdb1?showData=&dataType=30&graphId=102&totalTarget=10&year=2015&years=1975&years=1976&years=1977&years=1978&years=1979&years=1980&years=1981&years=1982&years=1983&years=1984&years=1985&years=1986&years=1987&years=1988&years=1989&years=1990&years=1991&years=1992&years=1993&years=1994&years=1995&years=1996&years=1997&years=1998&years=1999&years=2000&years=2001&years=2002&years=2003&years=2004&years=2005&years=2006&years=2007&years=2008&years=2009&years=2010&years=2011&years=2012&years=2013&years=2014&years=2015&avgStep=&ageSbt=0&ageSt=009&ageEd=A85¤tAge=0&smTypes=25&smTypes=26&smTypes=27&smType=27&sexType=1&stage=0

別添 1. 既存の SR の検索に用いた検索式

EMBASE+MEDLINE の検索式及び検索結果

#	検索式	件数
1	'mycosis'/exp or fungal:ab,ti or 'mycosis'	298,777
2	'posaconazole'/exp OR posaconazole	8,617
3	'randomised controlled trial'/exp OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'randomised controlled trials' OR 'randomized controlled trials'/exp OR 'randomized controlled trials' OR 'randomisation'/exp OR 'randomisation' OR 'randomization'/exp OR 'randomization' OR random*	1,762,859
4	#1 and #2 and #3	446
5	#4 AND [2017-2020]/py	70
6	'systematic review'/exp OR (systematic AND ('review'/exp OR review))	383,466
7	#1 and #6	2,905
8	#7 AND [2017-2020]/py	985

医中誌 web の検索式及び検索結果

#	検索式	件数
1	Posaconazole/TH or posaconazole/AL or ポサコナゾール/AL	73
2	ランダム化比較試験/TH and or ランダム化比較試験/RD or ランダム化比較試験/TA or ランダム/TA or 無作為/AL or ランダム割付け/TH	29,311
3	#1 and #2	1
4	真菌症/TH or 真菌症/AL	52,926
5	システマティックレビュー/TH or システマティックレビュー/AL	3,776
6	#4 and #5	8

別添 2. 文献検索における収集対象情報、採用/除外基準及び検索式

文献検索における収集対象情報*

項目	抽出項目
QOL 値	- 血液悪性腫瘍患者の QOL 値 - 血液悪性腫瘍患者における深在性真菌症発症時の QOL 値または減少 QOL 値 - 造血幹細胞移植患者の QOL 値 - 造血幹細胞移植患者における深在性真菌症発症時の QOL 値または減少 QOL 値
生存/死亡関連情報	- 血液悪性腫瘍患者の深在性真菌症非発症時の死亡率/死亡までの期間または生存率/生存期間 - 血液悪性腫瘍患者の深在性真菌症発症時の死亡率/死亡までの期間または生存率/生存期間 - 造血幹細胞移植患者の深在性真菌症非発症時の死亡率/死亡までの期間または生存率/生存期間 - 造血幹細胞移植患者の深在性真菌症発症時の死亡率/死亡までの期間または生存率/生存期間
深在性真菌症発症時の治療費用	深在性真菌症発症時の治療費用
真菌症治療薬の予防目的の投与期間	- 血液悪性腫瘍患者における真菌症治療薬の予防目的の投与期間 - 造血幹細胞移植患者における真菌症治療薬の予防目的の投与期間

* 情報抽出対象となった文献内における対象集団の年齢(平均値、中央値)についても収集対象情報とする

QOL 値を対象アウトカムとした際の採用/除外基準

項目	内容/採用基準	除外基準
患者(P)	- 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍の日本人患者 - 造血幹細胞移植を実施した日本人患者	左記の患者でない
介入(I)	問わない	なし
比較対照(C)	問わない	なし
アウトカム(O)	EQ-5D、HUI、SF-6D、Time trade off、Standard gamble、離散選択実験法のいずれかの測定尺度を用いて収集された、文献検索における収集対象情報に示す QOL 値及びその測定尺度	左記のアウトカムが報告されていない
研究タイプ(S)	問わない	なし
言語	英語及び日本語	左記の言語以外
論文タイプ	原著論文	左記の論文タイプ以外
発行年	問わない	なし

生存/死亡関連情報を対象アウトカムとした際の採用/除外基準

項目	内容/採用基準	除外基準
患者(P)	- 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍の日本人患者 - 造血幹細胞移植を実施した日本人患者	左記の患者でない
介入(I)	問わない	なし
比較対照(C)	問わない	なし
アウトカム(O)	文献検索における収集対象情報の生存/死亡関連情報における抽出項目参照	左記のアウトカムが報告されていない
研究タイプ(S)	問わない	なし
言語	英語及び日本語	左記の言語以外

論文タイプ	・ 原著論文	・ 左記の論文タイプ以外
発行年	・ 問わない	・ なし

深在性真菌症の治療費用を対象アウトカムとした際の採用/除外基準

項目	内容/採用基準	除外基準
患者(P)	・ 深在性真菌症を発症した日本人患者	・ 左記の患者でない
介入(I)	・ 問わない	・ なし
比較対照(C)	・ 問わない	・ なし
アウトカム(O)	・ 文献検索における収集対象情報の真菌症発症時の治療費用における抽出項目参照	・ 左記のアウトカムが報告されていない
研究タイプ(S)	・ 日本の医療環境で行われている以下の研究 ・ 費用分析 - 経済性評価 - レセプトデータ解析、等の深在性真菌症、血液悪性腫瘍、造血幹細胞移植に関連する直接医療費を報告している研究	・ 左記の研究以外
言語	・ 英語及び日本語	・ 左記の言語以外
論文タイプ	・ 原著論文	・ 左記の論文タイプ以外
発行年	・ 問わない	・ なし

抗真菌薬の予防目的の投与期間を対象アウトカムとした際の採用/除外基準

項目	内容/採用基準	除外基準
患者(P)	・ 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍の日本人患者 ・ 造血幹細胞移植を実施した日本人患者	・ 左記の患者でない
介入(I)	・ 問わない	・ なし
比較対照(C)	・ 問わない	・ なし
アウトカム(O)	・ 文献検索における収集対象情報の抗真菌薬の予防目的の投与期間における抽出項目参照	・ 左記のアウトカムが報告されていない
研究タイプ(S)	・ 問わない	・ なし
言語	・ 英語及び日本語	・ 左記の言語以外
論文タイプ	・ 原著論文	・ 左記の論文タイプ以外
発行年	・ 問わない	・ なし

血液悪性腫瘍患者の QOL 値の検索式及び検索結果

医中誌 web の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	[造血器腫瘍]/TH or ((("血液"/TI or "造血"/TI or "造血器"/TI) and ("腫瘍"/TI or "癌"/TI or "がん"/TI or "新生物"/TI or "疾患"/TI))	35,713
	#2	[白血病-急性骨髄性]/TH or "急性骨髄性白血病"/TI	23,009
	#3	[骨髄異形成症候群]/TH or "骨髄異形成症候群"/TI	15,040
Utility	#4	"効用値"/AL	231
	#5	"EQ5D"/AL or "EQ 5D"/AL or "EQ-5D"/AL or EUROQOL/AL or "EURO QOL"/AL or "EURO-QOL"/AL	445
	#6	"SF-6D"/AL or "SF 6D"/AL or "SF6D"/AL	5
	#7	"Time Trade Off"/AL or "Time Trade-Off"/AL or "Time-Trade-Off"/AL or "Time-Trade Off"/AL or "タイムトレードオフ"/AL or "タイム・トレード・オフ"/AL or "時間得失法"/AL	36
	#8	"Standard Gamble"/AL or "スタンダード・ギャンブル"/AL or "スタンダードギャンブル"/AL or "スタンダード ギャンブル"/AL or "離散選択"/AL	13
	#9	"health utilities index"/AL or "health utility index"/AL or "HUI"/AL	14,233
Disease area-summarize	#10	#1 or #2 or #3	68,797
Utility-summarize	#11	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	14,816
Results	#12	#10 and #11	211
Results-publication type	#13	(#12) and (PT=原著論文)	93
	#14	(#13) and ((PT=症例報告・事例除く) AND (PT=会議録除く))	78

EMBASE の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	'hematologic malignancy'/exp OR 'hematologic malignancy' OR (('hematologic':ti OR 'hematopoietic':ti) AND ('malignancy':ti OR 'neoplasm':ti OR 'tumor':ti OR 'cancer':ti))	727,372
	#2	'acute myeloid leukemia'/exp OR 'acute myeloid leukemia':ti	110,052
	#3	'myelodysplastic syndrome'/exp OR 'myelodysplastic syndrome':ti	47,716
Utility	#4	'utility':ab,ti	281,252
	#5	'eq5d':ab,ti OR 'eq-5d':ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR 'euroqol':ab,ti OR 'euro-qol':ab,ti OR 'euro qol':ab,ti	20,622
	#6	'sf-6d':ab,ti OR 'sf 6d':ab,ti OR 'sf6d':ab,ti	1,484
	#7	'time trade off':ab,ti	1,705
	#8	'standard gamble':ab,ti OR 'dce':ab,ti OR 'discrete choice experiment':ab,ti	11,098
	#9	'hui':ab,ti OR 'health utilities index':ab,ti OR 'health utility index':ab,ti	2,712
Race	#10	'Japan' OR 'Japanese'	2,602,763
Disease area-summarize	#11	#1 OR #2 OR #3	744,437
Utility-summarize	#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	309,382
Results	#13	#10 AND #11 AND #12	547
Results-publication type	#14	#13 AND 'article'/it	293

造血幹細胞移植患者の QOL 値の検索式及び検索結果

医中誌 web の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	[造血幹細胞移植]/TH or "造血幹細胞移植"/TI	22,365
	#2	[移植片対宿主病]/TH or "移植片対宿主病"/TI	8,072
Utility	#3	"効用値"/AL	231
	#4	"EQ5D"/AL or "EQ 5D"/AL or "EQ-5D"/AL or EUROQOL/AL or "EURO QOL"/AL or "EURO-QOL"/AL	445
	#5	"SF-6D"/AL or "SF 6D"/AL or "SF6D"/AL	5
	#6	"Time Trade Off"/AL or "Time Trade-Off"/AL or "Time-Trade-Off"/AL or "Time-Trade Off"/AL or "タイムトレードオフ"/AL or "タイム・トレード・オフ"/AL or "時間得失法"/AL	36
	#7	"Standard Gamble"/AL or "スタンダード・ギャンブル"/AL or "スタンダードギャンブル"/AL or "スタンダード ギャンブル"/AL or "離散選択"/AL	13
	#8	"health utilities index"/AL or "health utility index"/AL or "HUI"/AL	14,233
Disease area-summarize	#9	#1 or #2	27,535
Utility-summarize	#10	#3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	14,816
Results	#11	#9 and #10	156
Results-publication type	#12	(#11) and (PT=原著論文)	66
	#13	(#12) and ((PT=症例報告・事例除く) AND (PT=会議録除く))	51

EMBASE の検索式及び検索結果(造血幹細胞移植患者の QOL 値)

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	'hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'hematopoietic stem cell transplantation':ti	65,669
	#2	'graft versus host reaction'/exp OR 'graft versus host reaction':ti	66,368
Utility	#3	'utility':ab,ti	281,252
	#4	'eq5d':ab,ti OR 'eq-5d':ab,ti OR 'eq 5d':ab,ti OR 'euroqol':ab,ti OR 'euro-qol':ab,ti OR 'euro qol':ab,ti	20,622
	#5	'sf-6d':ab,ti OR 'sf 6d':ab,ti OR 'sf6d':ab,ti	1,484
	#6	'time trade off':ab,ti	1,705
	#7	'standard gamble':ab,ti OR 'dce':ab,ti OR 'discrete choice experiment':ab,ti	11,098
	#8	'hui':ab,ti OR 'health utilities index':ab,ti OR 'health utility index':ab,ti	2,712
Race	#9	'Japan' OR 'Japanese'	2,602,763
Disease area-summarize	#10	#1 OR #2	109,714
Utility-summarize	#11	#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	309,382
Results	#12	#9 AND #10 AND #11	88

血液悪性腫瘍患者の生存/死亡関連情報の検索式及び検索結果

医中誌 web の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	[造血器腫瘍]/TH or ((("血液"/TI or "造血"/TI or "造血器"/TI) and ("腫瘍"/TI or "癌"/TI or "がん"/TI or "新生物"/TI or "疾患"/TI))	35,713
	#2	[白血病-急性骨髄性]/TH or "急性骨髄性白血病"/TI	23,009
	#3	[骨髄異形成症候群]/TH or "骨髄異形成症候群"/TI	15,040
Mortality or survival rate	#4	[生存率]/TH or "生存率"/AL	48,987
	#5	[死亡率]/TH or "死亡率"/AL	122,240
Disease area-summarize	#6	#1 or #2 or #3	68,797
Mortality or survival rate-summarize	#7	#4 or #5	145,700
Results	#8	#6 and #7	3,205
Results-publication type	#9	(#8) and (PT=原著論文)	1,202
	#10	(#9) and ((PT=症例報告・事例除く) AND (PT=会議録除く))	552
Results-publication year(10 years)	#11	#10 and (DT=2010:2020)	279
Results-publication year(5 years)	#12	#10 and (DT=2015:2020)	117

EMBASE の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	'hematologic malignancy'/exp OR 'hematologic malignancy' OR (('hematologic':ti OR 'hematopoietic':ti) AND ('malignancy':ti OR 'neoplasm':ti OR 'tumor':ti OR 'cancer':ti))	727,372
	#2	'acute myeloid leukemia'/exp OR 'acute myeloid leukemia':ti	110,052
	#3	'myelodysplastic syndrome'/exp OR 'myelodysplastic syndrome':ti	47,716
Mortality or survival rate	#4	'mortality'/exp OR 'mortality':ab,ti	1,500,447
	#5	'survival rate'/exp OR 'survival rate':ab,ti	305,028
Race	#6	'Japan' OR 'Japanese'	2,602,763
Disease area-summarize	#7	#1 OR #2 OR #3	744,437
Mortality or survival rate-summarize	#8	#4 OR #5	1,711,812
Results	#9	#6 AND #7 AND #8	4,670
Results-publication type	#10	#9 AND 'article'/it	2,860
Results-publication year(10 years)	#11	#10 AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py)	1,413
Results-publication year(5 years)	#12	#10 AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py)	815

造血幹細胞移植患者の生存/死亡関連情報の検索式及び検索結果

医中誌 web の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	[造血幹細胞移植]/TH or "造血幹細胞移植"/TI	22,365
	#2	[移植片対宿主病]/TH or "移植片対宿主病"/TI	8,072
Mortality or survival rate	#3	[生存率]/TH or "生存率"/AL	48,987
	#4	[死亡率]/TH or "死亡率"/AL	122,240
Disease area-summarize	#5	#1 or #2	27,535
Mortality or survival rate-summarize	#6	#3 or #4	145,700
Results	#7	#5 and #6	1,930
Results-publication type	#8	(#7) and (PT=原著論文)	737
	#9	(#8) and ((PT=症例報告・事例除く) AND (PT=会議録除く))	484
Results-publication year(10 years)	#10	#9 and (DT=2010:2020)	262
Results-publication year(5 years)	#11	#9 and (DT=2015:2020)	123

EMBASE の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	'hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'hematopoietic stem cell transplantation':ti	65,669
	#2	'graft versus host reaction'/exp OR 'graft versus host reaction':ti	66,368
Mortality or survival rate	#3	'mortality'/exp OR 'mortality':ab,ti	1,500,447
	#4	'survival rate'/exp OR 'survival rate':ab,ti	305,028
Race	#5	'Japan' OR 'Japanese'	2,602,763
Disease area-summarize	#6	#1 OR #2	109,714
Mortality or survival rate-summarize	#7	#3 OR #4	1,711,812
Results	#8	#5 AND #6 AND #7	2,057
Results-publication type	#9	#8 AND 'article'/it	1,199
Results-publication year(10 years)	#10	#9 AND (2010:py OR 2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py)	803
Results-publication year(5 years)	#11	#9 AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py)	508

深在性真菌症の治療費用の検索式及び検索結果

医中誌 web の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	[深在性真菌症]/TH or "真菌症"/AL	21,666
Cost	#2	[医療費]/TH or [費用と費用分析]/TH or "費用"/AL or "医療費"/AL or "治療費"/AL	40,056
Results	#3	#1 and #2	44

EMBASE の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	'mycosis'/exp OR 'mycosis':ab,ti OR 'fungal infection':ab,ti	216,793
Cost	#2	'economic evaluation'/exp OR 'cost analysis':ab,ti OR 'cost':ab,ti OR 'treatment cost':ab,ti	713,315
Race	#3	'Japan' OR 'Japanese'	2,602,763
Results	#4	#1 AND #2 AND #3	90

血液悪性腫瘍患者における真菌症治療薬の予防目的の投与期間の検索式及び検索結果

医中誌 web の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	[造血器腫瘍]/TH or ((("血液"/TI or "造血"/TI or "造血器"/TI) and ("腫瘍"/TI or "癌"/TI or "がん"/TI or "新生物"/TI or "疾患"/TI))	35,713
	#2	[白血病-急性骨髄性]/TH or "急性骨髄性白血病"/TI	23,009
	#3	[骨髄異形成症候群]/TH or "骨髄異形成症候群"/TI	15,040
	#4	[深在性真菌症]/TH or "真菌症"/AL	21,666
Outcome	#5	"治療期間"/TH or "治療期間"/AL or "投与期間"/TH or "投与期間"/AL	11,586
	#6	[抗真菌剤]/TH or "抗真菌剤"/AL	46,506
	#7	"予防"/AL	528,657
Disease area -summarize	#8	#1 or #2 or #3	68,797
	#9	#4 and #8	798
Outcome -summarize	#10	#5 and #6 and #7	28
Results	#11	#9 and #10	5

EMBASE の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	'hematologic malignancy'/exp OR 'hematologic malignancy' OR (('hematologic':ti OR 'hematopoietic':ti) AND ('malignancy':ti OR 'neoplasm':ti OR 'tumor':ti OR 'cancer':ti))	727,372
	#2	'acute myeloid leukemia'/exp OR 'acute myeloid leukemia':ti	110,052
	#3	'myelodysplastic syndrome'/exp OR 'myelodysplastic syndrome':ti	47,716
	#4	'mycosis'/exp OR 'mycosis':ab,ti OR 'fungal infection':ab,ti	216,793
Outcome	#5	'treatment duration'/exp OR 'treatment duration':ab,ti OR 'dosing period':ab,ti OR 'duration of administration':ab,ti OR 'period for administration':ab,ti	239,986
	#6	'antifungal agent'/exp OR 'antifungal agent':ab,ti	373,418
	#7	'prophylaxis'/exp OR 'prophylaxis':ab,ti OR 'prevention':ab,ti OR 'preventive':ab,ti	1,769,896
Race	#8	'Japan' OR 'Japanese'	2,602,763
Disease area -summarize	#9	#1 OR #2 OR #3	744,437
	#10	#4 AND #9	26,589
Outcome -summarize	#11	#5 AND #6 AND #7	1,558
Results	#12	#8 AND #10 AND #11	17

造血幹細胞移植患者における真菌症治療薬の予防目的の投与期間の検索式及び検索結果

医中誌 web の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	[造血幹細胞移植]/TH or "造血幹細胞移植"/TI	22,365
	#2	[移植片対宿主病]/TH or "移植片対宿主病"/TI	8,072
	#3	[深在性真菌症]/TH or "真菌症"/AL	21,666
Outcome	#4	"治療期間"/TH or "治療期間"/AL or "投与期間"/TH or "投与期間"/AL	11,586
	#5	[抗真菌剤]/TH or "抗真菌剤"/AL	46,506
	#6	"予防"/AL	528,657
Disease area- summarize	#7	#1 or #2	27,535
	#8	#3 and #7	285
Outcome -summarize	#9	#4 and #5 and #6	28
Results	#10	#8 and #9	1

EMBASE の検索式及び検索結果

項目	#	検索ワード	件数
Disease area	#1	'hematopoietic stem cell transplantation'/exp OR 'hematopoietic stem cell transplantation':ti	65,669
	#2	'graft versus host reaction'/exp OR 'graft versus host reaction':ti	66,368
	#3	'mycosis'/exp OR 'mycosis':ab,ti OR 'fungal infection':ab,ti	216,793
Outcome	#4	'treatment duration'/exp OR 'treatment duration':ab,ti OR 'dosing period':ab,ti OR 'duration of administration':ab,ti OR 'period for administration':ab,ti	239,986
	#5	'antifungal agent'/exp OR 'antifungal agent':ab,ti	373,418
	#6	'prophylaxis'/exp OR 'prophylaxis':ab,ti OR 'prevention':ab,ti OR 'preventive':ab,ti	1,769,896
Race	#7	'Japan' OR 'Japanese'	2,602,763
Disease area-summarize	#8	#1 OR #2	109,714
	#9	#3 AND #8	7,235
Outcome-summarize	#10	#4 AND #5 AND #6	1,558
Results	#11	#7 AND #9 AND #10	14

別添 3. GVHD の識別に用いた傷病名一覧

ICD10	傷病名コード	傷病名
T860	8830454	移植片対宿主病
T860	8833803	骨髄移植拒絶反応
T860	8843636	GVHD・骨髄移植後
T860	8846252	急性移植片対宿主病
T860	8846345	慢性移植片対宿主病

別添 4. 真菌症管理に用いられる検査一覧 —臨床専門家により指定、または「深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014」に記載

検査名	診療報酬点数項目名	備考
胸部エコー	超音波検査(断層撮影法)(胸腹部)	-
CT	CT撮影(イ、ロ又はハ以外)	-
	CT撮影(16列以上64列未満マルチスライス型機器)	-
	CT撮影(4列以上16列未満マルチスライス型機器)	-
	CT撮影(64列以上マルチスライス型機器)(その他)	-
	CT撮影(64列以上マルチスライス型機器)共同利用施設	-
		-
MRI	MRI撮影(3テスラ以上の機器)(その他)	-
	MRI撮影(3テスラ以上の機器)共同利用施設	-
	MRI撮影(1.5テスラ以上3テスラ未満の機器)	-
	MRI撮影(1又は2以外)	-
穿刺液培養	細菌培養同定検査(穿刺液)	-
培養検査(喀痰、白苔、気管支、肺、尿)	細菌培養同定検査(口腔)	-
	細菌培養同定検査(気道)	-
	細菌培養同定検査(血液)	-
	細菌培養同定検査(呼吸器)	-
	細菌培養同定検査(泌尿器)	-

	細菌培養同定検査(その他)	-
眼底検査	精密眼底検査(片)	-
	精密眼底検査(両)	-
抗アスペルギルス沈降抗体		該当なし
アスペルギルス GM 抗原	アスペルギルス抗原	-
β -D-グルカン	(1→3)- β -D-グルカン	-
BAL	気管支肺胞洗浄法検査同時加算	-
TBLB	EF-気管支	-
クリプトコックス抗原	クリプトコックス抗原定性	-
角膜擦過物の鏡検、組織診、染色	S-蛍光M、位相差M、暗視野M	-
	集菌塗抹法加算	-
	S-M	-
遺伝子診断	抗酸菌核酸同定	-
	結核菌群核酸検出	-
	インフルエンザ核酸検出	-
	MAC核酸検出	-
	HCV核酸定量	-
	ブドウ球菌メチシリン耐性遺伝子検出	-
	HBV核酸プレコア変異及びコアプロモーター変異検出	-
	HTLV-1核酸検出	-
	単純疱疹ウイルス・水痘帯状疱疹ウイルス核酸定量	-
	SARS-CoV-2核酸検出(検査委託)	-
	SARS-CoV-2核酸検出(検査委託以外)	-
	HIV-1核酸定量	-
	サイトメガロウイルス核酸検出	-
	細菌核酸・薬剤耐性遺伝子同時検出	-
	クラミジア・トラコマチス核酸検出	-
	HIVジェノタイプ薬剤耐性	-
	迅速微生物核酸同定・定量検査加算	-
	UBT	-
	TDH定性	-
	大腸菌ベロトキシン定性	-
	淋菌核酸検出	-
	HBV核酸定量	-
	淋菌及びクラミジア・トラコマチス同時核酸検出	-
	レジオネラ核酸検出	-
	マイコプラズマ核酸検出	-
	EBウイルス核酸定量	-

別添 5. 血液腫瘍の識別に用いた傷病名一覧

ICD10	傷病名コード	傷病名
C809	8850206	腫瘍随伴性小脳変性症
C809	8850330	傍腫瘍性オプソクロームス・ミオクロームス症候群
C810	8841112	リンパ球優勢型ホジキン病
C810	8847329	結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫
C811	8833116	結節硬化型ホジキン病
C811	8847328	結節硬化型古典的ホジキンリンパ腫
C812	8833890	混合細胞型ホジキン病
C812	8847339	混合細胞型古典的ホジキンリンパ腫
C813	8841109	リンパ球減少型ホジキン病
C813	8847439	リンパ球減少型古典的ホジキンリンパ腫
C814	8847440	リンパ球豊富型古典的ホジキンリンパ腫
C817	8847338	古典的ホジキンリンパ腫
C819	2012002	ホジキンリンパ腫
C819	2019001	ホジキン病
C820	8841699	中細胞型濾胞性リンパ腫
C820	8847444	濾胞性リンパ腫・グレード1
C821	8841700	混合型濾胞性リンパ腫
C821	8847445	濾胞性リンパ腫・グレード2
C823	8847446	濾胞性リンパ腫・グレード3a
C824	8841701	大細胞型濾胞性リンパ腫
C824	8847447	濾胞性リンパ腫・グレード3b
C826	8847332	原発性皮膚濾胞中心リンパ腫
C827	8847357	小児濾胞性リンパ腫
C829	8841397	濾胞性リンパ腫
C830	8834717	小細胞型びまん性リンパ腫
C830	8847354	小児節性辺縁帯リンパ腫
C830	8847359	小リンパ球性リンパ腫
C830	8847382	節性辺縁帯リンパ腫
C830	8847412	脾B細胞性リンパ腫／白血病・分類不能型
C830	8847414	脾びまん性赤脾髄小B細胞性リンパ腫
C830	8847419	脾辺縁帯リンパ腫
C830	8847427	ヘアリー細胞白血病亜型
C830	8847441	リンパ形質細胞性リンパ腫
C831	8833887	混合型びまん性リンパ腫
C831	8834696	小切れ込み核細胞型びまん性リンパ腫
C831	8846346	マンツル細胞リンパ腫
C833	8837272	大細胞型びまん性リンパ腫
C833	8847273	ALK陽性大細胞型B細胞性リンパ腫
C833	8847300	T細胞組織球豊富型大細胞型B細胞性リンパ腫
C833	8847324	形質芽球性リンパ腫
C833	8847337	高齢者EBV陽性びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫
C833	8847396	中枢神経系原発びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫
C833	8847418	皮膚原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫・下肢型
C833	8847422	びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫
C833	8847432	慢性炎症関連びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫
C835	8841107	リンパ芽球性リンパ腫
C835	8847277	BCR－ABL1陽性Bリンパ芽球性リンパ腫
C835	8847281	Bリンパ芽球性リンパ腫
C835	8847285	E2A－PBX1陽性Bリンパ芽球性リンパ腫
C835	8847291	IL3－IGH陽性Bリンパ芽球性リンパ腫
C835	8847294	MLL再構成型Bリンパ芽球性リンパ腫
C835	8847297	TEL－AML1陽性Bリンパ芽球性リンパ腫

C835	8847303	Tリンパ芽球性リンパ腫
C835	8847335	高2倍体性Bリンパ芽球性リンパ腫
C835	8847403	低2倍体性Bリンパ芽球性リンパ腫
C837	8839053	パーキットリンパ腫
C838	8847286	HHV8多中心性キャッスルマン病随伴大細胞型B細胞性リンパ腫
C838	8847326	血管内大細胞型B細胞性リンパ腫
C838	8847331	原発性滲出性リンパ腫
C838	8847420	びまん性大細胞型・パーキット中間型分類不能B細胞性リンパ腫
C838	8847421	びまん性大細胞型・ホジキン中間型分類不能B細胞性リンパ腫
C838	8847442	リンパ腫様肉芽腫症
C840	8842177	菌状息肉症
C841	2022001	セザリ－症候群
C844	8830149	Tゾーンリンパ腫
C844	8840258	末梢性T細胞リンパ腫
C844	8841201	レンネルトリンパ腫
C844	8847430	末梢性T細胞リンパ腫・詳細不明
C844	8848111	CCR4陽性末梢性T細胞リンパ腫
C845	8847351	小児EBV陽性T細胞リンパ増殖性疾患
C845	8847355	小児全身性EBV陽性T細胞リンパ増殖性疾患
C845	8849682	慢性活動性EBウイルス感染症
C846	8840439	未分化型びまん性リンパ腫
C846	8847274	ALK陽性未分化大細胞リンパ腫
C846	8847433	未分化大細胞リンパ腫
C847	8847271	ALK陰性未分化大細胞リンパ腫
C848	8847348	種痘様水疱症様リンパ腫
C848	8847416	皮膚原発性 γ δ T細胞リンパ腫
C848	8848110	CCR4陽性皮膚T細胞リンパ腫
C848	8848162	皮膚T細胞リンパ腫
C851	8830067	B細胞リンパ腫
C851	8848431	CD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫
C851	8849059	B細胞性非ホジキンリンパ腫
C852	8847364	縦隔原発大細胞型B細胞性リンパ腫
C859	1591001	脾悪性リンパ腫
C859	1901006	眼窩悪性リンパ腫
C859	2028005	悪性リンパ腫
C859	2028006	胃悪性リンパ腫
C859	2028011	十二指腸悪性リンパ腫
C859	2028012	縦隔悪性リンパ腫
C859	2028017	非ホジキンリンパ腫
C859	2028041	甲状腺悪性リンパ腫
C859	2028048	扁桃悪性リンパ腫
C859	8833789	骨悪性リンパ腫
C859	8833984	細網肉腫
C859	8837363	大腸悪性リンパ腫
C859	8838679	脳悪性リンパ腫
C859	8839552	びまん性リンパ腫
C859	8841113	リンパ腫
C859	8844042	頸部悪性リンパ腫
C859	8844043	結腸悪性リンパ腫
C859	8844058	小腸悪性リンパ腫
C859	8844062	心臓悪性リンパ腫
C859	8844083	直腸悪性リンパ腫
C859	8845971	精巣悪性リンパ腫
C859	8846037	臍胸関連リンパ腫
C860	8847381	節外性NK/T細胞リンパ腫・鼻型

C861	8847312	肝脾T細胞リンパ腫
C862	8847400	腸管症関連T細胞リンパ腫
C863	8847413	皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫
C865	8847327	血管免疫芽球性T細胞リンパ腫
C866	8841114	リンパ腫様丘疹症
C866	8847415	皮膚原発性CD30陽性T細胞リンパ増殖性疾患
C866	8847417	皮膚原発性未分化大細胞リンパ腫
C880	2733003	原発性マクログロブリン血症
C882	8830104	H鎖病
C882	8832070	ガンマH鎖病
C882	8847165	ガンマ重鎖病
C882	8847201	重鎖病
C882	8847434	ミュー重鎖病
C883	8830368	アルファH鎖病
C883	8840562	免疫増殖性小腸疾患
C883	8847157	アルファ重鎖病
C884	8842312	MALTリンパ腫
C884	8845848	胃MALTリンパ腫
C884	8845919	甲状腺MALTリンパ腫
C884	8846008	大腸MALTリンパ腫
C884	8846017	直腸MALTリンパ腫
C884	8846038	肺MALTリンパ腫
C900	2030003	多発性骨髄腫
C900	8830205	悪性M蛋白血症
C900	8832852	クロウ・深瀬症候群
C900	8837022	多発性骨髄腫性関節症
C900	8839397	非分泌型多発性骨髄腫
C900	8840039	ベンスジョーンズ型多発性骨髄腫
C900	8842090	骨髄腫腎
C900	8847152	POEMS症候群
C900	8847175	形質細胞性骨髄腫
C900	8847250	非分泌型骨髄腫
C900	8847258	無症候性骨髄腫
C901	2031001	形質細胞白血病
C902	8847180	骨外性形質細胞腫
C903	2386002	形質細胞腫
C903	8833861	孤立性骨髄腫
C903	8847182	孤立性骨形質細胞腫
C910	2040003	急性リンパ性白血病
C910	8846350	Ph陽性急性リンパ性白血病
C910	8847275	BCR－ABL1陽性Bリンパ芽球性白血病
C910	8847276	BCR－ABL1陽性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	8847279	Bリンパ芽球性白血病
C910	8847280	Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	8847283	E2A－PBX1陽性Bリンパ芽球性白血病
C910	8847284	E2A－PBX1陽性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	8847289	IL3－IGH陽性Bリンパ芽球性白血病
C910	8847290	IL3－IGH陽性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	8847292	MLL再構成型Bリンパ芽球性白血病
C910	8847293	MLL再構成型Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	8847295	TEL－AML1陽性Bリンパ芽球性白血病
C910	8847296	TEL－AML1陽性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	8847301	Tリンパ芽球性白血病
C910	8847302	Tリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	8847333	高2倍体性Bリンパ芽球性白血病

C910	8847334	高2倍体性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C910	8847352	小児急性リンパ性白血病
C910	8847401	低2倍体性Bリンパ芽球性白血病
C910	8847402	低2倍体性Bリンパ芽球性白血病／リンパ腫
C911	2041001	慢性リンパ性白血病
C911	8830066	B細胞型慢性リンパ性白血病
C913	2049005	前リンパ球性白血病
C913	8847278	B細胞性前リンパ球性白血病
C914	8839929	ヘアリーセル白血病
C914	8847426	ヘアリー細胞白血病
C915	8832798	くすぶり型白血病
C915	8835876	成人T細胞性白血病
C915	8835877	成人T細胞リンパ腫
C915	8847282	CCR4陽性成人T細胞白血病リンパ腫
C915	8847374	成人T細胞白血病リンパ腫
C915	8847375	成人T細胞白血病リンパ腫・急性型
C915	8847376	成人T細胞白血病リンパ腫・くすぶり型
C915	8847377	成人T細胞白血病リンパ腫・慢性型
C915	8847378	成人T細胞白血病リンパ腫・リンパ腫型
C916	8847298	T細胞性前リンパ球白血病
C917	8847299	T細胞性大顆粒リンパ球白血病
C917	8847431	慢性NK細胞リンパ増殖性疾患
C918	8847411	バーキット白血病
C919	2049003	リンパ性白血病
C920	2050003	急性骨髄性白血病
C920	8830132	RAEB-t
C920	8849738	急性骨髄性白血病・最未分化型
C920	8849786	成熟を伴う急性骨髄性白血病
C920	8849787	成熟を伴わない急性骨髄性白血病
C920	8849858	FLT3-ITD変異陽性急性骨髄性白血病
C921	2051004	慢性骨髄性白血病
C921	8841651	慢性骨髄性白血病急性転化
C921	8841652	慢性骨髄性白血病慢性期
C921	8841653	慢性骨髄性白血病移行期
C922	8842982	非定型慢性骨髄性白血病
C923	8842897	顆粒球肉腫
C924	2050004	急性前骨髄球性白血病
C925	2050008	急性骨髄単球性白血病
C927	8833339	好塩基球性白血病
C927	8838402	二次性白血病
C927	8848483	芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍
C928	8849750	骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病
C929	2059002	骨髄性白血病
C929	2089007	非定型的白血病
C929	8837869	低形成性白血病
C930	2060001	急性単球性白血病
C931	2051005	慢性骨髄単球性白血病
C931	8833810	骨髄単球性白血病
C931	8840368	慢性単球性白血病
C933	8842929	若年性骨髄単球性白血病
C939	8837107	単球性白血病
C940	2070003	赤白血病
C942	8832328	急性巨核芽球性白血病
C943	8839403	肥満細胞性白血病
C944	8832351	急性骨髄線維症

[illegible]

Category	Item	Value	Unit	Notes
Category 1	Item 1.1	10	kg	
	Item 1.2	20	kg	
	Item 1.3	30	kg	
	Item 1.4	40	kg	
	Item 1.5	50	kg	
	Item 1.6	60	kg	
	Item 1.7	70	kg	
	Item 1.8	80	kg	
	Item 1.9	90	kg	
	Item 1.10	100	kg	
Category 2	Item 2.1	15	kg	
	Item 2.2	25	kg	
	Item 2.3	35	kg	
	Item 2.4	45	kg	
	Item 2.5	55	kg	
Category 3	Item 3.1	12	kg	
	Item 3.2	22	kg	
	Item 3.3	32	kg	
	Item 3.4	42	kg	
	Item 3.5	52	kg	
	Item 3.6	62	kg	
	Item 3.7	72	kg	
	Item 3.8	82	kg	
	Item 3.9	92	kg	
	Item 3.10	102	kg	
	Item 3.11	112	kg	
	Item 3.12	122	kg	
	Item 3.13	132	kg	
	Item 3.14	142	kg	
	Item 3.15	152	kg	
	Item 3.16	162	kg	
	Item 3.17	172	kg	
	Item 3.18	182	kg	
	Item 3.19	192	kg	
	Item 3.20	202	kg	
	Item 3.21	212	kg	
	Item 3.22	222	kg	
	Item 3.23	232	kg	
	Item 3.24	242	kg	
	Item 3.25	252	kg	

[illegible]

別添 7. IFI の治療費用推計(退院後)に含めた単価一覧

[illegible]

別添 8. 予防投与時の管理費用推計(入院時)に含めた単価一覧 — 造血幹細胞移植患者の場合

[illegible]

[illegible]

[illegible]

別添 10. AML の識別に用いた傷病名一覧

ICD10	傷病名コード	傷病名
C920	2050003	急性骨髄性白血病
C920	8830132	RAEB-t
C920	8849738	急性骨髄性白血病・最未分化型
C920	8849786	成熟を伴う急性骨髄性白血病
C920	8849787	成熟を伴わない急性骨髄性白血病
C920	8849858	FLT3-ITD変異陽性急性骨髄性白血病
C924	2050004	急性前骨髄球性白血病
C925	2050008	急性骨髄単球性白血病
C928	8849750	骨髄異形成関連変化を伴う急性骨髄性白血病
C930	2060001	急性単球性白血病
C940	2070003	赤白血病
C942	8832328	急性巨核芽球性白血病

別添 11. MDS の識別に用いた傷病名一覧

ICD10	傷病名コード	傷病名
D467	8847353	小児骨髄異形成症候群
D467	8847356	小児不応性血球減少症
D469	2899010	骨髄異形成症候群
D469	8847425	分類不能型骨髄異形成症候群

別添 12. 予防投与時の管理費用推計(入院時)に含めた単価一覧 — 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者の場合

[illegible]

[illegible]

変数名	値	設定根拠
予防投与評価期間の死亡率		
IFI 以外による死亡率(%)		
ボサコナゾール群	24.5	19) IFI 以外による死亡が IFI 発症よりも前に起こったと仮定し調整
フルコナゾール群	26.0	19) IFI 以外による死亡が IFI 発症よりも前に起こったと仮定し調整

別添 15. シナリオ分析で変更したパラメーター一覧 — 好中球減少が予測される悪性腫瘍患者の場合

変数名	値	設定根拠
Real-world シナリオ		
有効性・安全性等のパラメータ		
予防投与評価期間の IFI 発症率(%)		
ボサコナゾール群	9.2	18)での事後のサブグループ解析、イトラコナゾール選択施設での 100-Day Phase におけるボサコナゾール投与群の IFI 発症率
イトラコナゾール群	12.1	18)での事後のサブグループ解析、イトラコナゾール選択施設での 100-Day Phase におけるイトラコナゾール投与群の IFI 発症率
患者背景		
予防投与開始時年齢(歳)		を用いた集計
性別:女性(%)		を用いた集計
MDS の患者(%)		を用いた集計
費用パラメータ		
予防投与とその管理に係る期間		
イトラコナゾール群(入院で開始)		を用いた集計
イトラコナゾール群(外来で開始)		を用いた集計
入院での予防投与の管理費用(円)		
イトラコナゾール群(入院で開始)		を用いた集計
外来での予防投与の 1 日当たり管理費用(円)		
イトラコナゾール群(外来で開始)		を用いた集計
外来での予防投与開始割合(%)		
イトラコナゾール群		を用いた集計
予防投与期間(日)		
イトラコナゾール群(入院で開始)		を用いた集計
イトラコナゾール群(外来で開始)		を用いた集計
薬価(円)		
イトラコナゾール内用液 1%(先発品)	70.40	薬価基準(2020 年 4 月改定) イトリゾール®内用液 1%
イトラコナゾール内用液 1%(後発品)	35.60	薬価基準(2020 年 4 月改定)
イトラコナゾールの後発品使用割合(%)		を用いた集計
予防投与の 1 日あたり薬剤費(円)		
イトラコナゾール群		を用いた集計
その他の死亡率調整シナリオ		
有効性・安全性等のパラメータ		
予防投与評価期間の死亡率		
IFI 以外による死亡率(%)		
ボサコナゾール群	13.4	18) IFI 以外による死亡が IFI 発症よりも前に起こったと仮定し調整
フルコナゾール群	18.1	18) IFI 以外による死亡が IFI 発症よりも前に起こったと仮定し調整

MDS: myelodysplastic syndrome