



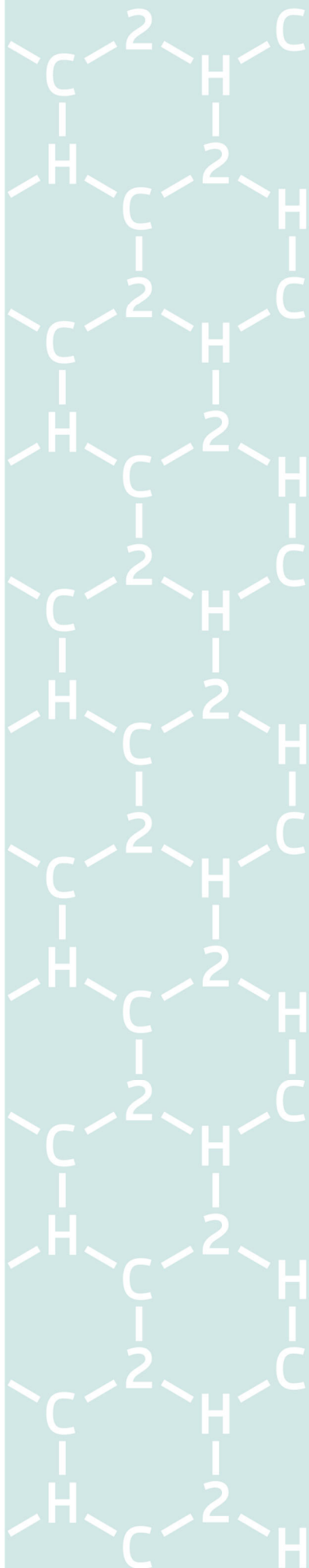
費用対効果評価報告書

C2H2001

# ポサコナゾール (ノクサフィル®)

2022/02

国立保健医療科学院  
保健医療経済評価研究センター



**ノクサフィル錠(ポサコナゾール)に  
関する公的分析の結果**

**[第 1.4 版]**

**[第 1.0 版 2021 年 8 月 19 日]**

**[第 1.1 版 2021 年 9 月 8 日]**

**[第 1.2 版 2021 年 9 月 13 日]**

**[第 1.3 版 2021 年 9 月 15 日]**

**[第 1.4 版 2021 年 12 月 7 日]**

## 【目次】

0. 分析枠組み	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	7
1.1 評価結果の概要	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	10
1.3 公的分析における参考事項	10
2. 追加的有用性の評価	13
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	13
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン	13
2.1.2 実施の流れ	14
2.1.3 組み入れ基準と除外基準	15
2.1.4 使用したデータベース	16
2.1.5 使用した検索式	16
2.1.6 検索結果	28
2.1.7 臨床試験の概要	31
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	37
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】	38
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	39
<分析対象集団(a): 造血幹細胞移植患者対象の評価>	39
<分析対象集団(b): 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者対象の評価>	41
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	44
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	46
3. 費用対効果の評価	47
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	47
3.1.1 製造販売業者による費用対効果評価の結果	48
3.1.2 製造販売業者による費用効果分析に対する見解	49
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	50
3.3 実施が必要な再分析の概要	51
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	51
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)	51
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	52
3.4.1 死亡確率の設定	52
【具体的な再分析の内容】	53
3.4.2 仮想コホートの背景情報の設定	54

【具体的な再分析の内容】 .....	55
3.4.3 IFI 発生確率の設定 .....	56
【具体的な再分析の内容】 .....	57
3.4.4 死亡確率の設定 .....	58
【具体的な再分析の内容】 .....	59
3.4.5 仮想コホートの背景情報の設定 .....	60
【具体的な再分析の内容】 .....	61
3.5 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの) .....	62
3.5.1 費用パラメータ(最新時点[2021年4月時点]の薬価使用) .....	62
3.5.2 費用パラメータ(最新時点[2021年4月時点]の薬価使用) .....	63
4. 分析結果 .....	64
4.1 再分析における基本分析の結果 .....	64
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比 .....	64
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移 .....	65
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因 ..	67
4.2 再分析における感度分析の結果 .....	68
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 .....	70
4.3.1. 費用効果分析においての各種のシナリオ分析の結果 .....	70
4.3.2 費用最小化分析の結果 .....	71
4.4 分析結果の解釈 .....	74
4.5 価格調整率の重み .....	75
5. 参考文献 .....	76
6. 参考資料 .....	79

[略語表]

略語	正式名(英語)
AE	Adverse event
AML	Acute myeloid leukaemia
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence interval
CINAHL	Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature
CMA	Cost-minimization analysis
GVHD	Graft-versus-host disease
EMBASE	Excerpta Medica Database
HAS	Haute Autorité de Santé
HSCT	Haematopoietic Stem Cell Transplantation
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ICUR	Incremental cost-utility ratio
IFI	Invasive fungal infections
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MDS	Myelodysplastic syndrome
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds ratio
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Quality-adjusted life year
QOL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
SAE	Serious adverse event
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic review

## 0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「ノクサフィル錠(ポサコナゾール)」で、製造販売業者名は、MSD 株式会社である。ポサコナゾールは「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」について保険適用となっており、2020 年 4 月 8 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に選定された。ポサコナゾールの市場規模は 112 億円で、費用対効果評価の区分は H1(原価計算方式で開示度 50%未満)に該当する。ポサコナゾールに係る分析枠組みについては、2020 年 7 月 31 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。設定された分析枠組み内では、「真菌症の治療」については、適応のある真菌症が本邦においては患者数が極めて限定される疾病であることから、本分析の対象としないことと決定された。

**表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要**

分析対象集団	以下の目的(a)(b)で本剤が使用される患者それぞれについて分析を実施する。 (a)造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防 (b)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	分析対象集団(a):ジフルカンカプセル(フルコナゾール) 分析対象集団(b):イトリゾール内用液(イトラコナゾール)
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団(a):本邦における造血幹細胞移植ガイドラインに基づけば、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に位置付けられている。また、臨床試験の比較対照薬であり、臨床現場において幅広く使用されているため設定した。  分析対象集団(b):本邦における深在性真菌症の診断・治療ガイドラインに基づけば、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に位置付けられている。臨床試験の比較対照薬はフルコナゾールとイトラコナゾールであるが、本邦においてフルコナゾールは適応外のためイトラコナゾールが適切と考える。

「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細: ) <input type="checkbox"/> 無
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	

## 1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

### 1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、「2020年10月26日時点において、諸外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」としている。一方で、公的分析で調査した結果、SMC、HAS、CADTH、PBAC の評価結果が存在した。各国での評価結果について、下記の表 1-1-1 にまとめた。なお、本評価対象技術は錠剤であるが、追加的有用性の評価については、懸濁液の試験結果が用いられていることから、公的分析では、錠剤及び懸濁液についての調査を行った。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表(医薬品)

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	なし	左記に同じ
	SMC	なし	<p><b>錠剤(2014)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>条件つき推奨(移植片対宿主病への高濃度免疫抑制療法を受けており、侵襲性真菌感染症を発症するリスクが高い造血幹細胞移植患者、もしくは長期の好中球減少症が生じると予想され、侵襲性真菌症を発症するリスクが高い急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の寛解導入化学療法を受けている患者で、アスペルギルス感染への特定のリスクがある患者、又はフルコナゾール及びイトラコナゾールが許容されない患者)</li> </ul> <p><b>懸濁液(2007)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>条件つき推奨</li> <li>錠剤と同一</li> <li>注射薬の評価も2015年に実施され、「推奨」となっている。</li> </ul>
フランス	HAS	なし	<p><b>錠剤(2014)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>SMR: Important, ASMR: V</li> <li>効率性評価:未実施</li> </ul> <p><b>懸濁液(2007)</b></p>



			<ul style="list-style-type: none"> <li>・ SMR: Important, ASMR: III</li> <li>・ 効率性評価: 未実施</li> <li>・ 注射薬の評価も 2015 年に実施され、「SMR: important, ASMR:V」となっている。</li> </ul>
ドイツ	IQWiG		なし
カナダ	CADTH	なし	<b>錠剤(2016)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ その他(Rapid response report として、既存文献のレビューのみ)</li> </ul> <b>懸濁液(2016)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ その他(Rapid response report として、既存文献のレビューのみ)</li> <li>・ 注射薬のレビューも Rapid response report とし 2016 年に実施された。</li> </ul>
オーストラリア	PBAC	なし	<b>錠剤(2015)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 条件つき推奨(急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の化学療法を受けている患者で、好中球減少が続くと予想される場合、もしくは同種造血幹細胞移植後に集中的な免疫抑制療法を受けている患者)</li> </ul> <b>懸濁液(2008)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 条件つき推奨</li> <li>・ 錠剤と同一</li> </ul>

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無(医薬品)

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	なし	なし
	SMC	なし	CEA あり(懸濁液)
フランス	HAS	なし	なし
ドイツ	IQWiG	なし	なし
カナダ	CADTH	なし	なし
オーストラリア	PBAC	なし	CEA あり(懸濁液)

表 1-1-3 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/posaconazole-40mgml-oral-suspension-noxafil-fullsubmission-37907/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/posaconazole-40mgml-oral-suspension-noxafil-fullsubmission-37907/</a>	
評価対象技術	N/A	ポサコナゾール懸濁液(40mg/mL)
評価結果	N/A	条件つき推奨
条件付き推奨の場合、その条件の詳細	N/A	SMC restriction: 以下の対象疾患患者のうち、アスペルギルス感染への特定のリスクがある患者、又はフルコナゾール及びイトラコナゾールへの忍容性のない患者
評価対象疾患	N/A	以下の患者の侵襲性真菌感染症の予防 (1) 移植片対宿主病への高濃度免疫抑制療法を受けており、侵襲性真菌感染症を発症するリスクが高い造血幹細胞移植患者 (2) 長期の好中球減少症が生じると予想され、侵襲性真菌症を発症するリスクが高い、急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の寛解導入化学療法を受けている患者
比較対照	N/A	(1) フルコナゾール (2) フルコナゾール/イトラコナゾール
主要な増分費用効果比の値	N/A	<製造販売業者分析> (1) £27,907/QALY (2) Dominant

表 1-1-4 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果の URL など	<a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-03/pbac-psd-posaconazole-mar08">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-03/pbac-psd-posaconazole-mar08</a>	
評価対象技術	N/A	ポサコナゾール懸濁液(40mg/mL)
評価結果	N/A	条件つき推奨

条件付き推奨 の場合は、そ の条件の詳細	N/A	(1) 急性骨髄性白血病又は骨髄異形成症候群の化学療法を受けている患者で、好中球減少(絶対的好中球数が 500 個/mm <sup>3</sup> 未満)が 10 日以上続くと予想される場合  (2) 同種造血幹細胞移植後に集中的な免疫抑制療法を受けている急性移植片対宿主病(GVHD)グレード IIIIV 又は広範囲の慢性 GVHD の患者(1 エピソードの投与期間は 6 か月までとする)
評価対象疾患	N/A	(1) 急性白血病又は骨髄異形成症候群の化学療法を受けている好中球減少患者  (2) 移植片対宿主病患者
比較対照	N/A	(1) フルコナゾール/イトラコナゾール  (2) フルコナゾール
主要な 増分費用効果 比の値	N/A	<製造販売業者分析>  (1) Dominant  (2) Dominant

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

製造販売業者は諸外国の医療技術評価機関における評価は「なし」と報告したが、公的分析では SMC、HAS、CADTH、PBAC の報告を下記の通りまとめた。

### 1.3 公的分析における参考事項

<SMC> (1) (2)

2007 年に造血幹細胞移植患者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についての、懸濁液の評価が実施され、アスペルギルス感染への特定のリスクがある患者、又はフルコナゾール及びイトラコナゾールへの忍容性のない患者に対しての条件付き推奨となった。

製造販売業者は造血幹細胞移植患者については、比較対照をフルコナゾールとし C/I98-316 試験の結果を用いて評価を実施した結果、フルコナゾールに対して ICER が £27,907/QALY と主張した。好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者については、比較対照をフルコナゾール/イトラコナゾールとし、P01899 試験の結果を用いて評価を実施した結果、ポサコナゾールは比較対照に対して dominant であると主張した。いずれの場合も、IFI の発症率、

IFIによる死亡率、その他の原因による死亡率について、C/I98-316 試験及び P01899 試験の結果に基づいた短期的な決定論的モデルを提示しており、これは短期的な治療モデルの生存者が、長期のマルコフモデルに移行するものであった。モデルにおいて結果に影響を及ぼす重要な変数であったコストの設定については、主に専門家の意見を参考にして設定された。QOL については、SF-6D 質問票を用いて専門家の意見を取り入れて設定された。

これに対し、SMC から以下の課題が指摘された。

- ・ 造血幹細胞移植患者については、アスペルギルス感染症が疑われる場合には、アスペルギルスに無効であるフルコナゾールよりもイトラコナゾールの方がより現実的な比較対照である。
- ・ ICER の推計値は治療期間の設定に敏感であるが、この設定については主に臨床専門家の意見のみによって設定されている。
- ・ 好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者については、フルコナゾールよりイトラコナゾールの方がより現実的な比較対照であるとし、試験の主要評価項目である IFI の発症を、イトラコナゾール群のみで検証した場合は、統計的な有意差は認められなかった。
- ・ 一方で、イトラコナゾールが投与された患者はわずか 20%であったため、結果の解釈には限界があるとし、現実的な比較対照であるイトラコナゾール群のみの結果を使用した場合の費用対効果については、結論付けられないとした。

2014 年に造血幹細胞移植患者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についての、錠剤の評価が実施され、懸濁液と同じ内容での条件付き推奨となった。ポサコナゾールの血漿中濃度は一般的に、錠剤の投与後の方が懸濁液よりも高いため、錠剤と懸濁液は互換的に使用されるべきではないとされた。錠剤の使用は、予防のために投与される場合は懸濁液よりも高価となるとされた。

#### <HAS> (3) (4)

2007 年に造血幹細胞移植患者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についての、懸濁液の ASMR(追加的有用性)の評価が実施された。その結果、アスペルギルス感染症の予防において、ASMR が III(中程度)と評価された。

造血幹細胞移植患者については、C/I98-316 試験の結果を用いて追加的有用性の評価が行われ、以下の課題が指摘された。

- ・ アスペルギルスにおける IFI 発症の差から感染症関連の死亡率については、統計的な有意差が認められたが、全死亡率については、統計的な有意差が認められなかった。
- ・ Per-protocol 解析(対象患者の 65%)では非劣性が示されなかった。

好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者については、P01899 試験の結果を用いて追加的有用性の評価が行われ、以下の課題が指摘された。

- ・ アスペルギルスに対するフルコナゾールの活性がないことに加え、イトラコナゾールで治療した患者数が少なかった( $n=58/298$ 、約 5 人に 1 人)。
- ・ アスペルギルス感染が証明されたか、又はその可能性が高いかどうかを識別するための方法論が、必ずしも培養や組織学的検査によるものではなく、アスペルギルス抗原検査の陽性(ガラクトマンナン指数 $\geq 0.5$ )に依存していることから、結果にバイアスが生じている可能性がある。

その後、2014 年に実施された錠剤についての評価においては、懸濁液を比較対照としたときの ASMR は V(改善無し)とされた。

#### <PBAC> (5) (6)

2008 年に造血幹細胞移植患者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についての、懸濁液の評価が実施され、IFI 感染リスクの高い患者において、フルコナゾール/イトラコナゾールと比較したときの費用対効果が許容レベルにあることを条件とし、さらに、造血幹細胞移植患者に関しては最大投与期間を 6 か月以内として承認された。

製造販売業者は造血幹細胞移植患者については、比較対照をフルコナゾールとし C/I98-316 試験の結果を用いて、フルコナゾールに対してポサコナゾールは dominant であると主張した。また、好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者については、比較対照をフルコナゾール/イトラコナゾールとし、P01899 試験の結果を用いて評価を実施し、ポサコナゾールは比較対照に対して dominant であると主張した。どちらの対照群についても、臨床試験において IFI の発症率、IFI に関連する死亡、その他の原因による死亡を考慮した短期的な決定樹を使用した。この決定樹に続いて、生存者は長期マルコフモデルに入り、試験終了後の生存率による推計がなされ、最終的な結果は、cost per life year saved で示された。

この結果に対し、PBAC は下記の課題を指摘している。

- ・ 経済分析のモデルで最も敏感なパラメータは費用であったが、その算出については単施設の IFI 治療費と薬剤費で検討されており、結果に高い不確実性が存在する。
- ・ 使用された 2 つの臨床試験の対象集団は、国内におけるすべての対象患者をカバーしているわけではないので、C/I98-316 試験及び P01899 試験の 2 試験の対象患者に適応を限定すること、また、造血幹細胞移植患者に関しては使用期間の上限を臨床試験で示された投与期間に合わせて 6 か月とすることを条件に製造販売業者による分析の結果を受け入れ

た。

その後、2015年に錠剤が懸濁液と同じ対象者及び条件にて承認された。

## 2. 追加的有用性の評価

### 2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

#### 2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン

公的分析は、ポサコナゾールの追加的有用性を検討するために、表 2-1-1-1 に示すリサーチクエスチョンに基づくランダム化比較試験のシステマティックレビューを実施した。2つの対象集団及びそれぞれの集団における比較対照薬についてリサーチクエスチョンを設定し、それぞれ検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。この際、介入については剤型を問わず、懸濁液・錠剤についての検索を行った。アウトカムは有効性・安全性とし、検索期間は、錠剤より以前に実施されている懸濁液を対象とした第Ⅲ相試験の開始前から、文献検索実施日までとした。

表 2-1-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスチョン

項目	分析対象集団(a)	分析対象集団(b)
対象集団	造血幹細胞移植患者	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	ポサコナゾール
比較対照	フルコナゾール	イトラコナゾール
アウトカム	有効性・安全性	有効性・安全性
研究デザイン	2段階のシステマティックレビューを実施 (1)システマティックレビュー・メタアナリシス・ネットワークメタアナリシス (2)ランダム化比較試験	2段階のシステマティックレビューを実施 (1)システマティックレビュー・メタアナリシス・ネットワークメタアナリシス (2)ランダム化比較試験
文献検索期間	2007年1月から2020年1月まで	2007年1月から2020年1月まで

### 2.1.2 実施の流れ

公的分析は、ポサコナゾールの追加的有用性の評価にあたり、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル(7)を参考に、2段階から構成されるシステムティックレビューを実施した。第1段階では、ポサコナゾールを評価した臨床試験を含む既報システムティックレビューの特定を目的としたシステムティックレビューを実施した。第2段階では、第1段階で特定された既報システムティックレビュー内の最新のランダム化比較試験以降に公表されたポサコナゾールのランダム化比較試験の特定を目的としたシステムティックレビューを実施した(図 2-1-2-1)。

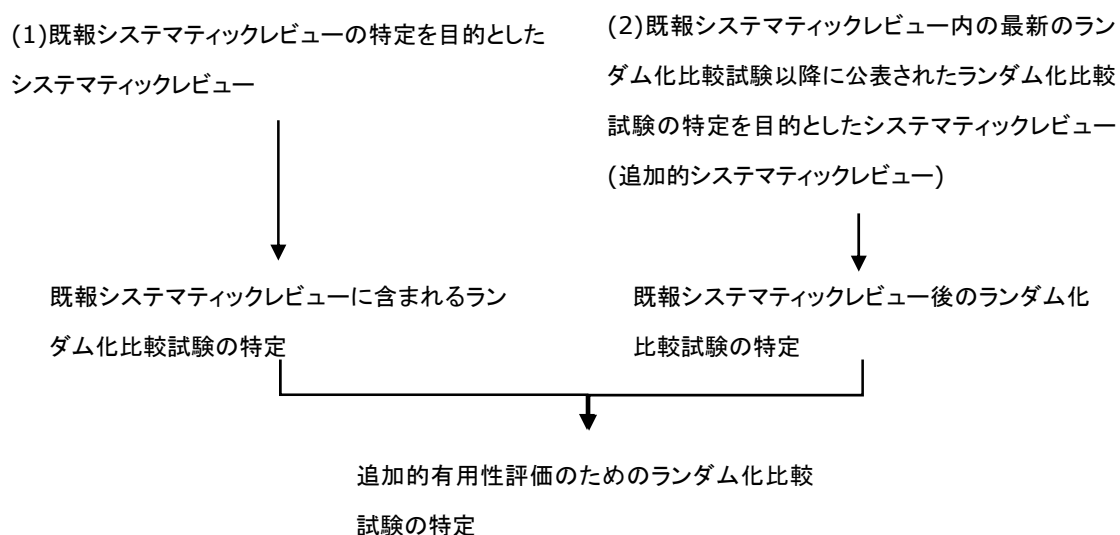


図 2-1-2-1 システムティックレビューの流れ

システムティックレビューの文献検索作業においては、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名や薬剤名、研究デザイン、検索対象期間の条件を組み合わせることにより、検索式を構築した。文献のアブストラクトに基づくスクリーニングとそれに続く追加的有用性評価のためのシステムティックレビュー論文及びランダム化比較試験を特定する作業は、2名の独立したレビューアーにより盲検下にて実施された。文献の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定され、これらの作業過程において生じたレビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消された。最終的に特定されたシステムティックレビュー論文及びランダム化比較試験の概要を要約し整理し、最後にそれぞれの過程で特定された文献の批判的吟味をおこなった。

### 2.1.3 組み入れ基準と除外基準

システマティックレビューの主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

分析対象集団(a)について

表 2-1-3-1 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	造血幹細胞移植患者	
介入	ノクサフィル(懸濁液・錠剤)	
比較対照	フルコナゾール	
アウトカム	有効性・安全性	
研究デザイン	システマティックレビュー 第1段階:システマティックレビューを対象 第2段階:ランダム化比較試験を対象	
文献の種類		抄録や会議録
言語	英語又は日本語	

分析対象集団(b)について

表 2-1-3-2 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
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	ノクサフィル(懸濁液・錠剤)	
比較対照	イトラコナゾール	
アウトカム	有効性・安全性	
研究デザイン	システマティックレビュー 第1段階:システマティックレビューを対象 第2段階:ランダム化比較試験を対象	
文献の種類		抄録や会議録
言語	英語又は日本語	



### 2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、Cochrane Database of Systematic Reviews、医中誌 web、及び clinicaltrials.gov を用いた。

### 2.1.5 使用した検索式

既報システマティックレビュー(メタアナリシス)の特定を目的とした検索式を以下に示す。

**表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた分析対象集団(a)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	"Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[MH]	46,473
#2	"Bone Marrow Transplantation"[MH]	44,784
#3	"hematopoietic stem cell"[TW]	59,774
#4	#1 OR #2 OR #3	102,444
#5	"posaconazole"[NM]	1,379
#6	"posaconazole"[TIAB]	2,670
#7	"noxafil"[TIAB]	26
#8	"sch 56592"[TIAB]	57
#9	"pscz"[TIAB]	7
#10	"mk 5592"[TIAB]	0
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2,851
#12	#5 AND #12	199
#13	#13 AND (systematic[SB] OR Meta-Analysis[PT] OR Network Meta-Analysis[TW])	11
#14	#13 AND (systematic[SB] OR Meta-Analysis[PT] OR "meta analysis"[TIAB] OR "network meta analysis"[TW])	11
		文献数: 11 件
		検索日: 2021 年 1 月 7 日

**表 2-1-5-2 Embase に対して用いた分析対象集団(a)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	EMB.EXACT.EXPLODE("hematopoietic stem cell	70,313

	transplantation")	
#2	AB("hematopoietic stem cell")	43,033
#3	S2 OR S1	83,847
#4	AB(noxafil)	0
#5	AB(noxafil)	30
#6	AB(sch56592)	22
#7	AB(sch 56592)	54
#8	AB(sprafil)	1
#9	EMB.EXACT.EXPLODE("posaconazole")	8,796
#10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5	8,797
#11	S10 AND S3	961
#12	EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("systematic review")	422,350
#13	S12 AND S11	31
		文献数:31件
		検索日:2021年1月7日

**表 2-1-5-3 Cochrane Library Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)に対して用いた分析対象集団(a)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1,353
#2	(hematopoietic stem cell):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4,368
#3	(posaconazole):ti,ab,kw OR (noxafil):ti,ab,kw OR (pscz):ti,ab,kw OR (sch59884):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	163
#4	(#1 OR #2) AND #3	13
		文献数:13件
		検索日:2021年1月7日

**表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた分析対象集団(a)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	造血幹細胞移植/TH	22,258
#2	造血幹細胞/TA	13,901
#3	血液幹細胞/TA	547
#4	hematopoietic stem cell/TA	1,386
#5	#1 or #2 or #3 or #4	28,497
#6	Posaconazole/TH	62
#7	ポサコナゾール/TA	25
#8	ノキサフィル/TA	0
#9	ノクサフィル/TA	1
#10	sch59884/TA	0
#11	noxafil/TA	0
#12	pscz/TA	1
#13	mk5592/TA	0
#14	#6 or #7 or #9 or #12	73
#15	#5 and #14	11
#16	#15 and PT=会議録除く	1
		文献数: 1 件
		検索日: 2021 年 1 月 7 日

**表 2-1-5-5 PubMed に対して用いた分析対象集団(b)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	"Hemic and Lymphatic Diseases"[MH]	909,552
#2	lymphoma*[TW]	222,429
#3	"bone marrow"[TW]	270,465
#4	hematologic*[TW]	128,882
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1,206,201
#6	"Neutropenia"[MH]	37,538
#7	"neutropenia"[TW]	42,019
#8	"Neutrophils"[MH]	87,878
#9	"neutrophils"[TW]	126,387
#10	"leukocytes"[TW]	156,017
#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9	313,544

#12	"posaconazole"[NM]	1,363
#13	"posaconazole"[TIAB]	2,624
#14	"sch 56592"[TIAB]	57
#15	"pscz"[TIAB]	7
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	2,797
#17	#5 AND #11 AND #16	139
#18	#17 AND (systematic[SB] OR Meta-Analysis[PT] OR Network Meta-Analysis[TW])	3
#19	#17 AND (systematic[SB] OR Meta-Analysis[PT] OR "meta analysis"[TIAB] OR "network meta analysis"[TW])	4
#20	#5 AND #16 AND (systematic[SB] OR Meta-Analysis[PT] OR "meta analysis"[TIAB] OR "network meta analysis"[TW])	9
		文献数: 9 件
検索日: 2021 年 1 月 7 日		

**表 2-1-5-6 Embase に対して用いた分析対象集団(b)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	MJEMB.EXACT.EXPLODE("hematologic malignancy")	474,407
#2	AB(lymphoma*)	231,065
#3	AB("bone marrow")	314,157
#4	AB(hematologic*)	138,131
#5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	909,611
#6	EMB.EXACT.EXPLODE("neutropenia")	125,077
#7	AB("neutropenia")	63,509
#8	EMB.EXACT.EXPLODE("neutrophil")	163,371
#9	AB("neutrophil")	118,640
#10	S9 OR S8 OR S7 OR S6	338,208
#11	AB(noxafil)	0
#12	AB(noxafil)	30
#13	AB(sch56592)	22
#14	AB(sch 56592)	54
#15	AB(spriafil)	1
#16	EMB.EXACT.EXPLODE("posaconazole")	8,796

#17	S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12	8,797
#18	S17 AND S10 AND S5	603
#19	EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("systematic review")	422,350
#20	S18 AND S19	14
#21	(EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis") OR EMB.EXACT.EXPLODE("systematic review") OR AB("meta analysis") OR AB(review) OR AB("network meta"))	2,074,592
#22	S18 AND S21	91
#25	S5 AND S17	1,337
#26	S25 AND S21	222
#27	S22	91
		文献数:91件
検索日:2021年1月7日		

**表 2-1-5-7 Cochrane Library Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)に対して用いた分析対象集団(b)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	MeSH descriptor: [Hemic and Lymphatic Diseases] explode all trees	20,133
#2	(lymphoma*):ti,ab,kw OR ("bone marrow"):ti,ab,kw OR (hematologic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33,892
#3	(posaconazole):ti,ab,kw OR (noxafil):ti,ab,kw OR (pscz):ti,ab,kw OR (sch59884):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	169
#4	(#1 OR #2) AND #3	26
		文献数:26件
検索日:2021年1月7日		

表 2-1-5-8 医中誌 Web に対して用いた分析対象集団(b)の検索式

通番	検索式	該当件数
#1	血液疾患とリンパ疾患/TH	449,511
#2	血液/TA and 悪性腫瘍/TA	3,061
#3	リンパ腫/TA	75,175
#4	lymphoma/TA	75,407
#5	lymphomas/TA	413
#6	白血病/TA	81,351
#7	leukemia/TA	9,178
#8	leukemias/TA	68
#9	骨髄腫/TA	17,276
#10	"bone marrow"/TA	2,761
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	522,480
#12	好中球減少症/TH	9,326
#13	好中球/TH	16,031
#14	好中球/TA	31,600
#15	#12 or #13 or #14	40,196
#16	Posaconazole/TH	62
#17	posaconazole/TA	10
#18	pscz/TA	1
#19	noxafil/TA	0
#20	ノクサフィル/TA	1
#21	"sch 56592"/TA	0
#22	#16 or #17 or #18 or #20	65
#23	#11 and #15 and #22	6
#24	#23 and PT=原著論文,会議録除く	1
		文献数: 1 件
		検索日: 2021 年 1 月 7 日

既報システマティックレビュー内の最新のランダム化比較試験以降に公表されたランダム化比較試験の特定を目的としたシステマティックレビューの検索式を以下に示す。

**表 2-1-5-9 PubMed に対して用いた分析対象集団(a)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	"Hematopoietic Stem Cell Transplantation"[MH]	46,473
#2	"Bone Marrow Transplantation"[MH]	44,784
#3	"hematopoietic stem cell"[TW]	59,748
#4	#1 OR #2 OR #3	102,448
#5	"posaconazole"[NM]	1,379
#6	"posaconazole"[TIAB]	2,670
#7	"noxafil"[TIAB]	26
#8	"sch 56592"[TIAB]	57
#9	"pscz"[TIAB]	7
#10	"mk 5592"[TIAB]	0
#11	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	2,851
#12	#4 AND #11	199
#13	#12 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR (random*[TIAB] AND (trial*[TI] OR blind[TW] OR placebo[TW]))) NOT Systematic[SB])	8
#14	#13 AND ("2018/01/01"[PDAT] : "2021/01/07"[PDAT])	0
#15	#12 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR (random*[TIAB] AND (trial*[TI] OR blind[TW] OR placebo[TW])))	14
#16	#15 AND ("2018/01/01"[PDAT] : "2021/01/07"[PDAT])	4
		文献数: 4 件
		検索対象期間: 2018 年-2021 年
		検索日: 2021 年 1 月 7 日

**表 2-1-5-10 Embase に対して用いた分析対象集団(a)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	EMB.EXACT.EXPLODE("hematopoietic stem cell transplantation")	70,313
#2	AB("hematopoietic stem cell")	43,033
#3	S2 OR S1	83,847
#4	AB(noxafils)	0
#5	AB(noxafil)	30

#6	AB(sch56592)	22
#7	AB(sch 56592)	54
#8	AB(spriafil)	1
#9	EMB.EXACT.EXPLODE("posaconazole")	8,796
#10	S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4	8,797
#11	S10 AND S3	961
#12	(EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR (TI(random?) AND TI(trial?) OR AB(blind) OR AB(placebo))) NOT (EMB.EXACT("meta analysis") OR EMB.EXACT("systematic review"))	888,104
#13	S12 AND S11	25
#14	#13 AND pd(20180101-20210107)	3
		文献数: 3 件
		検索対象期間: 2018 年-2021 年
		検索日: 2021 年 1 月 7 日

**表 2-1-5-11 Cochrane Library Central Register of Controlled Trials  
(CENTRAL)に対して用いた分析対象集団(a)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	MeSH descriptor: [Hematopoietic Stem Cell Transplantation] explode all trees	1,353
#2	(hematopoietic stem cell):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4,368
#3	(posaconazole):ti,ab,kw OR (noxafil):ti,ab,kw OR (pscz):ti,ab,kw OR (sch59884):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	163
#4	(#1 OR #2) AND #3	13
#5	2018-2021 に絞込み	2
		文献数: 2 件
		検索対象期間: 2018 年-2021 年
		検索日: 2021 年 1 月 7 日



**表 2-1-5-12 医中誌 Web に対して用いた分析対象集団(a)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	造血幹細胞移植/TH	22,258
#2	造血幹細胞/TA	13,901
#3	血液幹細胞/TA	547
#4	hematopoietic stem cell/TA	1,386
#5	#1 or #2 or #3 or #4	28,497
#6	Posaconazole/TH	62
#7	ポサコナゾール/TA	25
#8	ノキサフィル/TA	0
#9	ノクサフィル/TA	1
#10	sch59884/TA	0
#11	noxafil/TA	0
#12	pscz/TA	1
#13	mk5592/TA	0
#14	#6 or #7 or #9 or #12	73
#15	#5 and #14	11
#16	(#15) and (DT=2018:2021 PT=会議録除く)	1
		文献数: 1 件
		検索対象期間: 2018 年-2021 年
		検索日: 2021 年 1 月 7 日

**表 2-1-5-13 PubMed に対して用いた分析対象集団(b)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	"Hemic and Lymphatic Diseases"[MH]	909,552
#2	lymphoma*[TW]	222,429
#3	"bone marrow"[TW]	270,465
#4	hematologic*[TW]	128,882
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1,206,201
#6	"Neutropenia"[MH]	37,538
#7	"neutropenia"[TW]	42,019
#8	"Neutrophils"[MH]	87,878
#9	"neutrophils"[TW]	126,387
#10	"leukocytes"[TW]	156,017

#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9	313,544
#12	"posaconazole"[NM]	1,363
#13	"posaconazole"[TIAB]	2,624
#14	"sch 56592"[TIAB]	57
#15	"pocz"[TIAB]	7
#16	#12 OR #13 OR #14 OR #15	2,797
#17	#5 AND #11 AND #16	139
#18	#17 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR (random*[TIAB] AND (trial*[TI] OR blind[TW] OR placebo[TW])))	12
#19	#17 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR (random*[TIAB] AND (trial*[TI] OR blind[TW] OR placebo[TW]))) NOT Systematic[SB])	10
#20	#19 AND ("2018/01/01"[PDAT] : "2021/01/07"[PDAT])	2
		文献数: 2 件
		検索対象期間: 2018 年-2021 年
		検索日: 2021 年 1 月 7 日

**表 2-1-5-14 Embase に対して用いた分析対象集団(b)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	MJEMB.EXACT.EXPLODE("hematologic malignancy")	474,407
#2	AB(lymphoma*)	231,065
#3	AB("bone marrow")	314,157
#4	AB(hematologic*)	138,131
#5	S4 OR S3 OR S2 OR S1	909,611
#6	EMB.EXACT.EXPLODE("neutropenia")	125,077
#7	AB("neutropenia")	63,509
#8	EMB.EXACT.EXPLODE("neutrophil")	163,371
#9	AB("neutrophil")	118,640
#10	S9 OR S8 OR S7 OR S6	338,208
#11	AB(noxafils)	0
#12	AB(noxafil)	30
#13	AB(sch56592)	22
#14	AB(sch 56592)	54

#15	AB(sprifil)	1
#16	EMB.EXACT.EXPLODE("posaconazole")	8,796
#17	S16 OR S15 OR S14 OR S13 OR S12	8,797
#18	S17 AND S10 AND S5	603
#19	S18 AND (EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial")) OR (TI(random?) AND (TI(trial?) OR AB(blind) OR AB(placebo)))	15
#20	S19 NOT (EMB.EXACT("meta analysis")) OR (EMB.EXACT("systematic review"))	11
#21	#20 AND pd(20180101-20210107)	1
		文献数: 1 件
		検索対象期間: 2018 年-2021 年
		検索日: 2021 年 1 月 7 日

**表 2-1-5-15 Cochrane Library Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)に対して用いた分析対象集団(b)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	MeSH descriptor: [Hemic and Lymphatic Diseases] explode all trees	20,133
#2	(lymphoma*):ti,ab,kw OR ("bone marrow"):ti,ab,kw OR (hematologic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	33,892
#3	(posaconazole):ti,ab,kw OR (noxafil):ti,ab,kw OR (pscz):ti,ab,kw OR (sch59884):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	169
#4	(#1 OR #2) AND #3	26
	2018-2021 に絞り込み	5
		文献数: 5 件
		検索対象期間: 2018 年-2021 年
		検索日: 2021 年 1 月 7 日

**表 2-1-5-16 医中誌 Web に対して用いた分析対象集団(b)の検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	血液疾患とリンパ疾患/TH	449,511

#2	血液/TA and 悪性腫瘍/TA	3,061
#3	リンパ腫/TA	75,175
#4	lymphoma/TA	75,407
#5	lymphomas/TA	413
#6	白血病/TA	81,351
#7	leukemia/TA	9,178
#8	leukemias/TA	68
#9	骨髄腫/TA	17,276
#10	"bone marrow"/TA	2,761
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	522,480
#12	好中球減少症/TH	9,326
#13	好中球/TH	16,031
#14	好中球/TA	31,600
#15	#12 or #13 or #14	40,196
#16	Posaconazole/TH	62
#17	posaconazole/TA	10
#18	pocz/TA	1
#19	noxafil/TA	0
#20	ノクスフィル/TA	1
#21	"sch 56592"/TA	0
#22	#16 or #17 or #18 or #20	65
#23	#11 and #15 and #22	6
#24	(#23) and (DT=2018:2021 and PT=原著論文,会議録除く)	1
		文献数: 1 件
		検索対象期間: 2018 年-2021 年
		検索日: 2021 年 1 月 7 日

**表 2-1-5-17 Clinicaltrials.gov での検索式**

通番	検索式	該当件数
#1	posaconazole	69
#2	Noxafil	29
#3	SCH 56592	6
#4	#1 or #2 or #3	69

文献数: 69 件
検索対象期間: 2007 年以降
検索日: 2020 年 11 月 16 日

### 2.1.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMA 声明の推奨するフローチャートを参考に図 2-1-6-1、図 2-1-6-2 の通り要約した。

既報システマティックレビュー(メタアナリシス)の特定を目的とした検索結果を以下に示す。

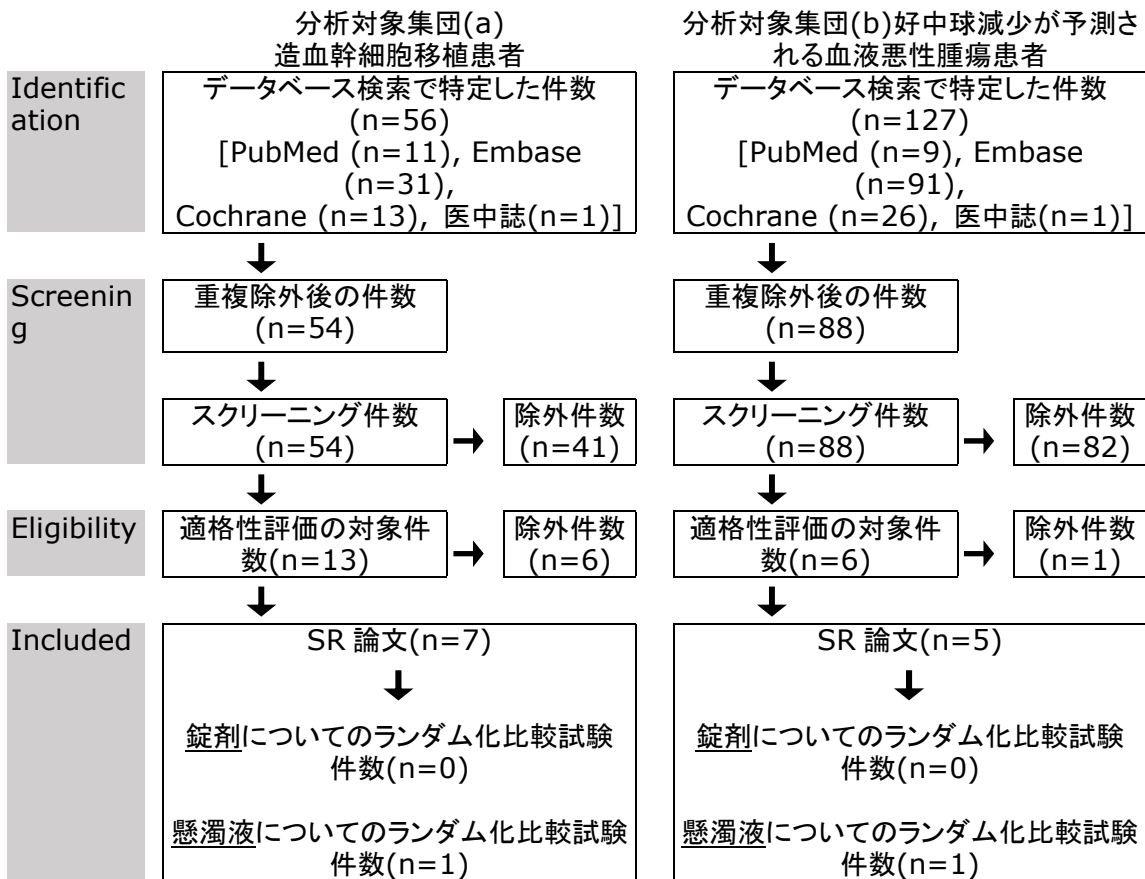


図 2-1-6-1 既報システマティックレビュー(メタアナリシス)の検索フローチャート

既報システマティックレビュー内の最新のランダム化比較試験以降に公表されたランダム化比較試験の特定を目的としたシステマティックレビューの検索結果を以下に示す。

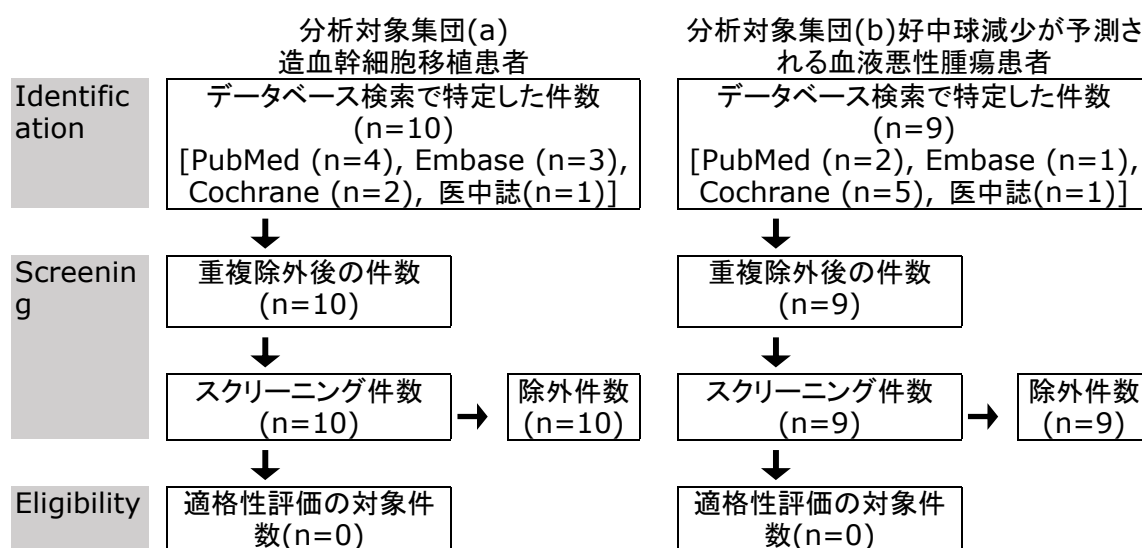


図 2-1-6-2 既報システマティックレビュー後に公表された RCT の検索フローチャート

既報システマティックレビュー(メタアナリシス)の特定を目的とした検索の結果、分析対象集団(a)の造血幹細胞移植患者を対象とした文献は7本特定された。分析対象集団(b)の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文献は5本特定された。

<分析対象集団(a):造血幹細胞移植患者対象の既報システマティックレビュー>

1. Bow EJ, Vanness DJ, Slavin M, Cordonnier C, Cornely OA, Marks DI, et al. Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 Mar 17;15:128. (8)
2. Ethier, M. C., Science, M., Beyene, J., Briel, M., Lehrnbecher, T., & Sung, L. (2012). 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. *British journal of cancer*, 106(10), 1626-1637. (9)
3. Su, H. C., Hua, Y. M., Feng, I. J., & Wu, H. C. (2019). Comparative effectiveness of antifungal agents in patients with hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and network meta-analysis. *Infection and drug resistance*, 12, 1311. (10)

4. Wong, T. Y., Loo, Y. S., Veettil, S. K., Wong, P. S., Divya, G., Ching, S. M., & Menon, R. K. (2020). Efficacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Scientific reports*, 10(1), 1-11. (11)
5. 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* [Internet]. 2015 Nov 2;60(1):376-86. (12)
6. Lee, C. H., Lin, C., Ho, C. L., & Lin, J. C. (2018). Primary fungal prophylaxis in hematological malignancy: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(8). (13)
7. Ping B, Zhu Y, Gao Y, Yue C, Wu B. Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2013 Jun;92(6):831-9. (14)

<分析対象集団(b):好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者対象の既報システマティックレビュー>

1. Lee, C. H., Lin, C., Ho, C. L., & Lin, J. C. (2018). Primary fungal prophylaxis in hematological malignancy: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 62(8). (13)
2. Wong, T. Y., Loo, Y. S., Veettil, S. K., Wong, P. S., Divya, G., Ching, S. M., & Menon, R. K. (2020). Efficacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Scientific reports*, 10(1), 1-11. (11)
3. 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 [Internet]. 2015 Nov 2 [cited 2017 Jun 5];60(1):376-86. (12)

4. Leonart, L. P., Tonin, F. S., Ferreira, V. L., Pentead, S. T. S., Wiens, A., Motta, F. A., & Pontarolo, R. (2017). A network meta - analysis of primary prophylaxis for invasive fungal infection in haematological patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 42(5), 530-538. (15)
5. Ping B, Zhu Y, Gao Y, Yue C, Wu B. Second- versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol*. 2013 Jun;92(6):831-9. (14)

既報システマティックレビューに含まれていたランダム化比較試験を特定した結果、錠剤についての対象文献は 0 件であった。剤型は異なるが、分析対象集団(a)の造血幹細胞移植患者及び分析対象集団(b)の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リサーチクエスチョンに該当する懸濁液のランダム化比較試験は下記の通りそれぞれ 1 件ずつであった。

<分析対象集団(a):造血幹細胞移植患者対象のランダム化比較試験>

Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease [published correction appears in *N Engl J Med*. 2007 Jul 26;357(4):428]. doi:10.1056/NEJMoa061098 (16)

<分析対象集団(b):好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者対象のランダム化比較試験>

Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med*. 2007;356(4):348-359. doi:10.1056/NEJMoa061094 (17)

### 2.1.7 臨床試験の概要

分析対象集団(a)造血幹細胞移植患者及び分析対象集団(b)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リサーチクエスチョンに該当する懸濁液を用いた 2 つのランダム化比較試験の概要を表 2-1-7-1、表 2-1-7-2 に要約する。



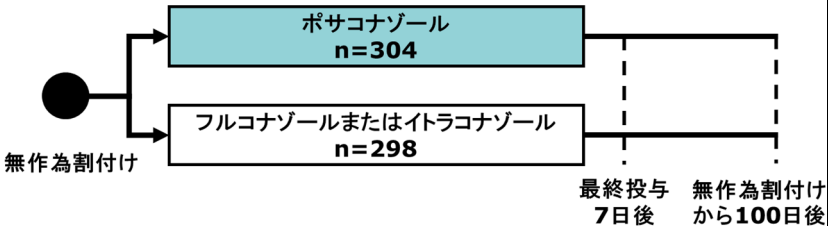
表 2-1-7-1 臨床試験の概要 1

試験名	C/I98-316 試験(16) (18) (19)
書誌情報	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.
Clinicaltrials.gov 登録情報	NCT00034645
試験を実施した場所	多施設共同(日本は含まれない)
試験の登録期間	1999年3月から2003年2月
対象集団	造血幹細胞移植患者
サンプル数	<p>600名(ポサコナゾール投与群 n=301、フルコナゾール投与群 n=299)</p> <p>*16週間の投与期間を完了した被験者では、最終投与日=投与開始 112日後(16週間)</p>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 二次予防が必要な糸状菌感染(確定診断又は臨床診断)の病歴</li> <li>・ ベースライン時点で IFI 感染症が疑われる患者</li> <li>・ エントリー時にビンカアルカロイド又はアントラサイクリン投与を受けている患者</li> <li>・ アゾール系抗真菌薬との相互作用がある薬剤の使用</li> <li>・ 臨床的に顕著な肝機能障害又は腎不全</li> <li>・ QTc 間隔延長</li> <li>・ 禁止薬物の使用を必要とする症状</li> <li>・ 進行性と考えられる神経系障害又は機能障害</li> <li>・ 妊娠中又は授乳中の女性</li> <li>・ 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</li> <li>・ 登録後 7 日以内に死亡する可能性が高い患者</li> <li>・ 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</li> </ul>

介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)又はフルコナゾール投与群(n=299)に割り付け</li> <li>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</li> <li>最大 112 日まで、又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、又は死亡)まで、継続投与</li> <li>ポサコナゾールの懸濁液 200mg を 1 日 3 回食事とともに経口投与</li> </ul>
比較対照の詳細	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
試験デザイン	ランダム化二重盲検比較試験
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)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
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>Primary Time Period におけるアスペルギルス属による IFI(DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症率</li> <li>While on Treatment(治験薬投与開始から最終投与 7 日後)における IFI(DRC 判定による Proven 及び Probable)の発症率</li> </ul>
有効性	<p>Primary Time Period(無作為割付けから治験薬投与 112 日後)までにおける IFI 発症率は、ポサコナゾール群 5.3%(16/301)、フルコナゾール群 9.0%(27/299)で、オッズ比は 0.56 と推定され、その 95%信頼区間は 0.30~1.07、p 値は 0.07 で、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。</p> <p>試験期間全体(24 週)の IFI による死亡は、ポサコナゾール群では 1.3%(4/301)、フルコナゾール群では 4%(12/299)であり統計的な有意差が示された(p=0.046)。一方で、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ポサコナゾール群で 25%(76/301)、フルコナゾール群で 28%(84/299)であり、Treatment Phase における累積死亡率は、ポサコナゾール群で 19.5%、フルコナゾール群で 21.0%と統計的な有意差は示されなかった。</p>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>有害事象の発生率は、ポサコナゾール群で 36%、フルコナゾール群で 38%であった。</li> </ul>

	・ ポサコナゾール群では 46%、フルコナゾール群では 41%が 16 週間の全治療期間を完了した。
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-2 臨床試験の概要 2

試験名	P01899 試験(17) (18) (19)
書誌情報	Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. <i>N Engl J Med.</i> 2007;356(4):348-359. doi:10.1056/NEJMoa061094
Clinicaltrials.gov 登録情報	NCT00044486
試験を実施した場所	多施設共同(日本は含まれない)
試験の登録期間	2002 年 8 月から 2005 年 5 月
対象集団	好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者
サンプル数	602 名(ポサコナゾール投与群 n=304、フルコナゾール/イトラコナゾール投与群 n=298)  <pre> graph LR     A((602名)) --&gt; B[ポサコナゾール n=304]     A --&gt; C[フルコナゾールまたはイトラコナゾール n=298]     B -.-&gt; D[最終投与 7日後]     C -.-&gt; E[無作為割付け から100日後]   </pre>
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 13 歳以上で体重 34kg を超える患者(性別及び人種不問)</li> <li>・ 初発 AML に対する寛解導入療法及び地固め療法、再発 AML に対する初回の再寛解導入療法、AML に移行した MDS 及びその他の二次性 AML(慢性骨髄性白血病の急性転化を除く)に対する骨髄抑制的な導入療法及び地固め療法のいずれかの理由により、3~5 日以内に 7 日間以上持続する可能性がある又は既にその状態にある患者</li> </ul>
主な除外基準	・ 妊娠中、妊娠予定、又は授乳中の女性

	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 組み入れ前の 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</li> <li>・ 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ビンカ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</li> <li>・ 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</li> <li>・ 組み入れ前の 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</li> <li>・ 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</li> <li>・ 基礎疾患に対する導入化学療法時の ECOGPS(Eastern Cooperative Oncology Group performance status)&gt;2 の患者</li> <li>・ 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</li> <li>・ 腎不全</li> <li>・ QTc 間隔延長</li> <li>・ 中等度又は重度の肝機能障害のある患者</li> <li>・ 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</li> <li>・ 同種造血幹細胞又は骨髄移植</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>ポサコナゾール懸濁液 200mg を 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。</p>
比較対照の詳細	<p>フルコナゾール懸濁液 400mg を 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 200mg を 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</p>

	投与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。
試験デザイン	ランダム化評価者盲検並行群間試験 <ul style="list-style-type: none"> <li>各試験薬の用法・剤形の都合からオープンラベルで実施</li> <li>外部の効果判定委員以外は非盲検</li> </ul>
主要評価項目	Oral Treatment Phase(無作為割付けから試験薬[経口剤]の最終投与 7 日後)の IFI(DRC による Proven 及び Probable 判定例)の発症率(試験薬未投与例は無作為割付けから中止日までの発症率)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>100-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</li> <li>100-Day Phase の死亡までの期間</li> <li>100-Day Phase の IFI(試験担当医師判定)による死亡までの期間</li> </ul>
有効性	<p>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)、フルコナゾール/イトラコナゾール群 8.4%(25/298)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。試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)。</p> <p>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、比較対照薬であるイトラコナゾール選択施設との IFI 発症率の比較については、ポサコナゾール群で 4.6%(3/65)、イトラコナゾール群で 10.3%(6/58)であり(p=0.22)で統計的な有意差は確認されなかった。また、無作為割付けから 100 日目では、ポサコナゾール群では 9%(6/65)、イトラコナゾール群では 12%(7/58)に IFI の発症(p=0.61)が認められた。</p>

	<p>試験期間全体における IFI による死亡率については、ポサコナゾール群では 1.6%(5/304)、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)では 5.4%(16/298)であったことから統計的な有意差(p=0.01)をもって IFI 関連の死亡率が少ないことが示された。</p> <p>試験期間全体の全死亡については、ポサコナゾール群では 16.1%(49/304)、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)では 22.5%(67/298)であったことから統計的な有意差(p=0.048)をもってポサコナゾール群で全死亡率が低いことが示された。一方で、全死亡率のサブグループ別の結果では、ポサコナゾール群で 16.1%(49/304)、イトラコナゾール群で 15.5%(9/58)であり同程度の死亡率であることが示された。</p>
安全性	<p>有害事象の発現割合は、両投与群とも 34%(ポサコナゾール群 102/304、フルコナゾール/イトラコナゾール群で 101/298)であった。死亡に至った有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群で 16%(47/304)、フルコナゾール/イトラコナゾール群で 22%(67/298)、原因を問わない重篤な有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群で 52%(159/304)、フルコナゾール/イトラコナゾール群で 59%(175/298)、治験薬投与に起因する可能性のある重篤な有害事象の発現割合は、ポサコナゾール群で 6%(19/304)、フルコナゾール/イトラコナゾール群で 2%(6/298)に認められた。</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

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

製造販売業者及び公的分析におけるシステマティックレビューの結果、最終的に特定された錠剤についてのランダム化比較試験は 0 件であった。懸濁液については、分析対象集団(a)造血幹細胞移植患者及び分析対象集団(b)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ランダム化比較試験は下記の通りそれぞれ 1 件ずつであった。

<分析対象集団(a)造血幹細胞移植患者対象の文献>

Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for

prophylaxis in severe graft-versus-host disease [published correction appears in *N Engl J Med.* 2007 Jul 26;357(4):428]. doi:10.1056/NEJMoa061098 (16)

<分析対象集団(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者対象の文献>

Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med.*

2007;356(4):348–359. doi:10.1056/NEJMoa061094 (17)

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

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

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

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

### <分析対象集団(a)：造血幹細胞移植患者対象の評価>

#### 製造販売業者による追加的有用性評価の概要

製造販売業者は SR で特定された懸濁液を用いた C/I98-316 試験の結果から、IFI の発症率の減少、死亡率の減少、治療法間で同等の安全性を根拠とし、フルコナゾールと比べた際のポサコナゾールの追加的有用性を報告した。

#### 公的分析の追加的有用性評価の概要

##### 1. IFI の発症率

IFI 発症率に関する結果の一覧は表 2-3-1、評価期間の定義については図 2-3-1 に示す。

主要評価項目である無作為割付けから治験薬投与 112 日後(16 週間)まで(Primary Time Period)の期間における IFI の発症率については、ポサコナゾール群で 5.3%(16/301)、フルコナゾール群で 9.0%(27/299)、オッズ比は 0.561(95%CI 0.2959~1.0651)で非劣性が確認されたが、優越性は示されなかった( $p=0.0740$ )。一方で、Primary Time Period においてアスペルギルス症に限定すると、IFI の発症率は、ポサコナゾール群で 2.3%(7/301)、フルコナゾール群で 7.0%(21/299)であり統計的な有意差が示された( $p=0.006$ )。

副次評価項目である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 の発症率は、ポサコナゾール群で 2.4%(7/291)、フルコナゾール群では 7.6%(22/288)であり、統計的な有意差( $p=0.004$ )をもってポサコナゾール群における IFI の発症率が低いことが示された。

表 2-3-1 IFI の発症率

Primary Time Period 期間の結果	ポサコナゾール 群 N=301	フルコナゾール 群 N=299	オッズ比	P 値 (95.01%信頼 区間)
IFI 発症率	16 (5.3%)	27 (9.0%)	0.56	0.074 (0.30~1.07)



上記のうち Aspergillus 属による 発症のみ	7 (2.3%)	21 (7.0%)	0.31	0.0059 (0.13~0.75)
<u>While on Treatment</u> 期間の結果	ポサコナゾール 群 N=291	フルコナゾール 群 N=288	オッズ比	P 値 (95.01%信頼 区間)
IFI 発症率	7 (2.4%)	22 (7.6%)	0.30	0.0038 (0.12~0.71)
上記のうち Aspergillus 属による 発症のみ	3 (1.0%)	17 (5.9%)	0.17	0.0013 (0.048~0.57)

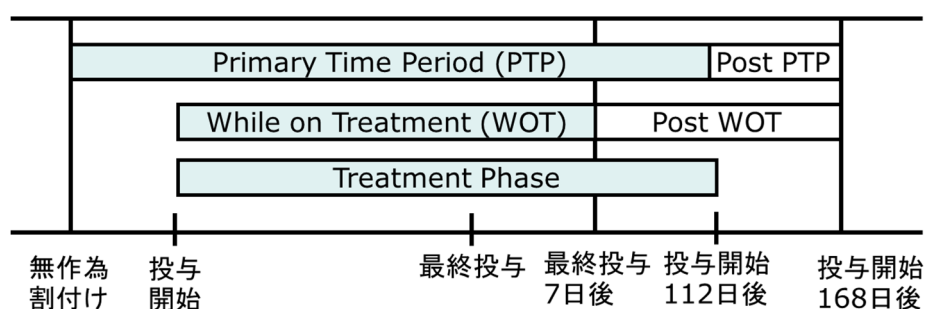


図 2-3-1 評価期間の定義

製造販売業者は有効性の評価項目として While on Treatment 期間における IFI 発症率を用いている。これは投与例のみを対象とした評価が可能となる一方で、予防投与の平均期間は、ポサコナゾール群で 80 日、フルコナゾール群で 77 日、予防投与開始から IFI 発症までの平均期間はポサコナゾール群で 102 日、フルコナゾール群で 88 日である。図 2-3-2 で示されている通り、治療期間後に起こった IFI イベントについては、投与期間中の薬剤の予防効果と無関係であるとは限らないことから、設定された観察期間が短すぎる可能性がある。また、本試験における主要評価項目は Primary Time Period 期間における IFI であり、アウトカム指標としての重要性や適切性についても課題がある。

		Primary Time Period (PTP) 主要評価項目 ポサコナゾール 16例 フルコナゾール 27例		Post PTP ポサコナゾール 4例 フルコナゾール 15例	
		While on Treatment (WOT) ポサコナゾール 7例 フルコナゾール 22例		Post WOT ポサコナゾール 12例 フルコナゾール 20例	
無作為 割付け	投与 開始	最終投与 7日後	最終投与 112日後	投与開始 168日後	投与開始 168日後

図 2-3-2 各評価期間における IFI 発症数

## 2. 安全性

比較対照と概ね同様であったが、追加的な有用性は示されていない。

### <分析対象集団(b)：好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者対象の評価>

#### 製造販売業者による追加的な有用性評価の概要

製造販売業者は SR で特定された懸濁液を用いた P01899 試験の結果から、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)を比較対照して、IFI の発症率の減少、死亡率の減少、治療法間で同等の安全性を根拠とし、イトラコナゾールと比べた際のポサコナゾールの追加的な有用性を報告した。

#### 公的分析の追加的な有用性評価の概要

##### 1. 比較対照であるイトラコナゾールのデータについて

分析枠組みで決定された比較対照薬はイトラコナゾールであるが、P01899 試験においての比較対照はフルコナゾール投与群とイトラコナゾール投与群を合算した「既存の標準的アゾール系抗真菌薬」群であった。P01899 試験は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おらず、症例数が少ないイトラコナゾール群(58/298)のみの結果を使用するには限界があることから、製造販売業者が提示したフルコナゾール/イトラコナゾール群を「標準的アゾール系抗真菌薬」としてまとめた結果について評価を実施した。

## 2. IFI の発症率

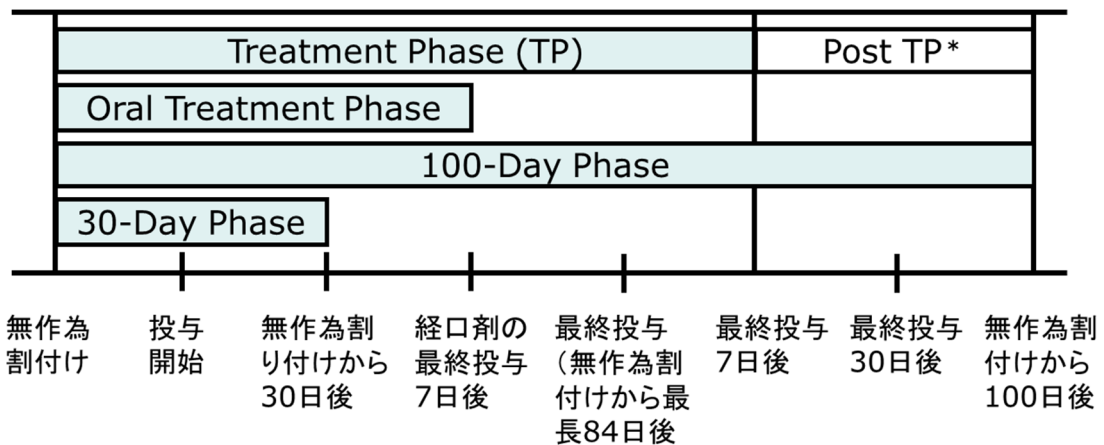
IFI 発症率に関する結果の一覧は表 2-3-2、評価期間の定義については図 2-3-3 に示す。

製造販売業者は、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、ポサコナゾール群では 2.3%(7/304)、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)では 8.4%(25/298)であったことから、統計的な有意差(p=0.0009)をもってポサコナゾールの追加的な有用性が示されたとした。

イトラコナゾール群のみと比較した結果を参照すると、Oral Treatment Phase では、ポサコナゾール群では 5%(3/65)、イトラコナゾール群では 10%(6/58)の IFI の発症が認められた(p=0.22)。また、無作為割付けから 100 日目では、ポサコナゾール群では 9%(6/65)、イトラコナゾール群では 12%(7/58)に IFI の発症が認められた(p=0.61)。

**表 2-3-2 IFI の発症率**

Oral Treatment Phase 期間の結果	ポサコナゾール群 N=304	イトラコナゾール/フルコナゾール N=298	発症率の差	95.13%信頼区間	P 値
IFI 発症率	7 (2.3%)	25 (8.4%)	-6.09%	(-9.68~-2.50%)	0.0009
上記のうち Aspergillus 属による発症のみ	2 (0.7%)	20 (6.7%)	-6.05%	(-9.05~-3.05%)	0.0001
100-Day Phase 期間の結果	ポサコナゾール群 N=304	イトラコナゾール/フルコナゾール N=298	発症率の差	95.13%信頼区間	P 値
IFI 発症率	14 (4.6%)	33 (11.1%)	-6.47%	(-10.75~-2.17%)	0.0031



\* 治験薬最終投与30日後または無作為割付けから100日後のいずれか遅い時点まで

図 2-3-3 評価期間の定義

### 3. 安全性

ポサコナゾール群における治験薬投与に起因する可能性のある重篤な有害事象の発現率は6%(19/304)であったのに対し、フルコナゾール/イトラコナゾール群では2%(6/298)であったが、その他の有害事象の発現率は両群で概ね同様であり、追加的な有用性は示されていない。

## 2.4 追加的有用性の有無に関する評価

### <分析対象集団(a):造血幹細胞移植患者対象の評価>

表 2-4-1 (a)造血幹細胞移植患者対象の追加的有用性に関する評価

対象集団	(a)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	有効性・安全性
追加的有用性の有無	<p>■追加的有用性あり(公的分析としては、全菌種に対する予防効果は主要評価項目の Primary Time Period で見べきであり、非劣性のみが証明されているものとする。その一方で、アスペルギルス症について、統計的な有意差をもって予防効果が示されていることから、そのベネフィットを考慮して追加的有用性ありと判断する。ただし、全菌種を対象とした場合、検証的試験において主要評価項目で優越性が示されていないものに対して、評価対象集団において追加的有用性ありと判断することには懸念がある。)</p> <p><input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」</p> <p><input type="checkbox"/> その他( )</p>
判断の根拠となったデータ	<p><input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス    <input checked="" type="checkbox"/> 単一の RCT</p> <p><input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究    <input type="checkbox"/> RCT の間接比較</p> <p><input type="checkbox"/> 単群試験の比較</p> <p><input type="checkbox"/> その他( )</p>
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> <li>● C/I98-316 試験の主要評価項目である無作為割付けから治験薬投与 112 日後(16 週間)までの期間(Primary Time Period)における IFI 発症率は、ポサコナゾール群 5.3%(16/301)、フルコナゾール群 9.0%(27/299)、オッズ比は 0.561(95%CI 0.30~1.07)で非劣性は示されたが、統計的な有意差をもって優越性は示されなかった(p=0.0740)。</li> <li>● 一方、アスペルギルス症による IFI 発症率に絞った検討では、Primary Time Period においてポサコナゾール群で統計的な有意差に低いことが示された(p=0.006)。</li> <li>● 評価期間によって結果が異なるため、結果に不確実性が存在する。</li> </ul>

<分析対象集団(b):好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者対象の評価>

表 2-4-2 (b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者対象の追加的有用性に関する評価

対象集団	(b)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	有効性・安全性
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> <li>● イトラコナゾール投与群とフルコナゾール投与群を合わせた「標準的アゾール系抗真菌薬」を比較対照とすると、最終投与 7 日後まで (Oral Treatment Phase)における IFI の発症率は、ポサコナゾール群 2.3%(7/304)、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)8.4%(25/298)であり、統計的な有意差 (p=0.0009)をもってポサコナゾール群での IFI 発症が低かった。</li> </ul>

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

**対象集団(a)造血幹細胞移植患者**

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。(公的分析としては、全菌種に対する予防効果は主要評価項目の Primary Time Period で見るべきであり、非劣性のみが証明されているものとする。その一方で、アスペルギルス症について、統計的な有意差をもって予防効果が示されていることから、そのベネフィットを考慮して追加的有用性ありと判断する。ただし、全菌種を対象とした場合、検証的試験において主要評価項目で優越性が示されていないものに対して、評価対象集団において追加的有用性ありと判断することには懸念がある。)
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他( )

**対象集団(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者対象**

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他( )

### 3. 費用対効果の評価

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

製造販売業者は、分析対象集団(a)造血幹細胞移植患者と分析対象集団(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者のいずれの場合も、IFI の発症と IFI 発症者による死亡の減少において、ポサコナゾールが比較対照技術に対して追加的有用性を有することを前提とした費用効果分析を実施した。費用効果分析では、IFI の予防投与期間を表す短期の決定樹モデルとそれ以降の予後を表す長期のマルコフモデルが用いられた(図 3-1-1)。分析開始時点の患者の年齢及び性別構成は、臨床試験の患者集団の背景情報に基づいて設定された。分析期間は生涯を想定し、分析上限の年齢は 100 歳と設定された。なお、費用と効果に対して年間 2%の割引率が適用された。コホートシミュレーションにより、各治療群の費用、効果、ICER が推計された。分析に用いたモデルにおける主な仮定は以下の通りであった。

- ポサコナゾール及び比較対照技術による予防投与の終了以降の治療にともなう医療資源消費とアウトカムは両群で同等と仮定した。
- ポサコナゾール及び一部のフルコナゾールは、臨床試験における剤型と本邦で使用されている剤型が異なるが、有効性のデータは同等と仮定した。
- 分析集団(a)と(b)の長期生命予後に関するデータから、マルコフモデルにおける死亡確率は、一般集団の死亡確率よりも高いと仮定した。

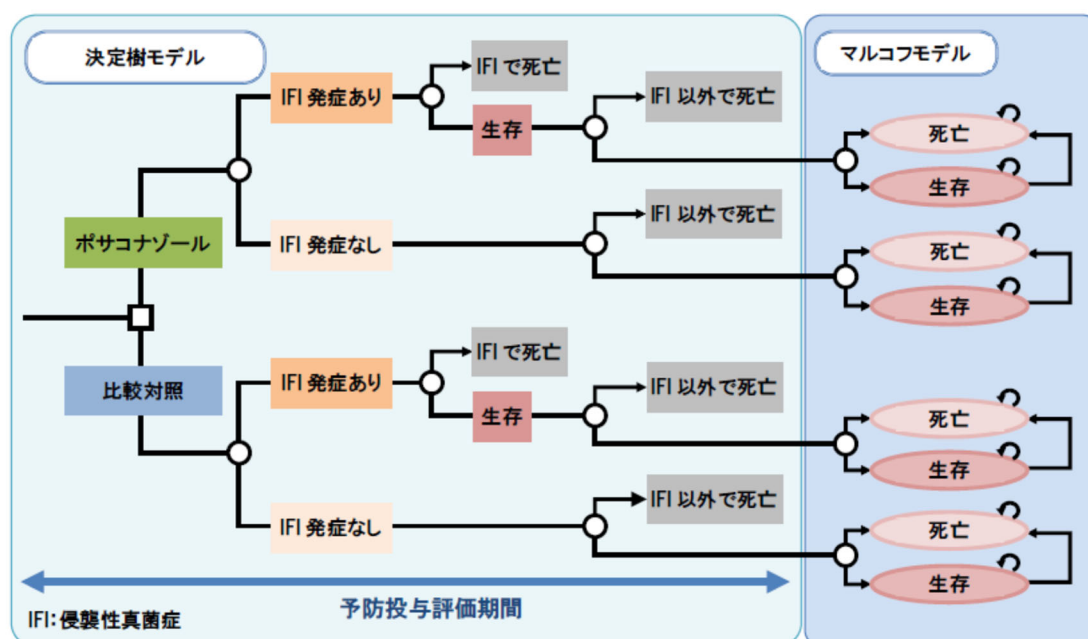


図 3-1-1. 費用効果分析のモデル構造(20)



なお、IFI の発症の減少、IFI の死亡におけるポサコナゾールの追加的有用性は、モデルの以下の設定において反映された。

- (1) 決定樹モデルの IFI の発生確率に差をつける(PhaseⅢ試験の各治療群のデータに基づく設定値とする)。
- (2) 決定樹モデルの IFI による死亡確率とその他の死亡確率に差をつける(PhaseⅢ試験の各治療群のデータに基づく設定値とする)。

### 3.1.1 製造販売業者による費用対効果評価の結果

製造販売業者による費用対効果分析の基本分析の結果は表 3-1-1～3-1-2 の通り要約された。

**表 3-1-1 分析対象集団(a)造血幹細胞移植患者における基本分析(20)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	5.924	0.219	1,732,541	495,897	2,269,158
比較対照技術	5.706		1,236,645		

**表 3-1-2 分析対象集団(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者における基本分析(20)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円 /QALY)
評価対象技術	3.720	0.280	2,623,909	112,896	403,200
比較対照技術	3.440		2,511,012		

### 3.1.2 製造販売業者による費用効果分析に対する見解

#### <死亡確率の設定>

製造販売業者は、分析対象集団(a)と(b)のいずれの場合も、IFI 発症者による死亡の減少において、ポサコナゾールが比較対照技術に対して追加的有用性を有することを前提に費用効果分析を実施した。しかしながら、IFI 発症者の死亡確率と IFI 非発症者の死亡確率において、比較対照技術に対するポサコナゾールの統計的な優越性は示されていない。また、分析対象集団(a)について、製造販売業者は「試験期間全体における死亡者数」を「Primary Time Period における IFI 発症者数」で除することにより、死亡確率を設定している。観察期間が分子と分母で異なることは必ずしも適切とは言えず、企業設定はフルコナゾールの死亡確率を過剰推計している可能性がある。(3.4.1 に詳細記載)

#### <仮想コホートの背景情報の設定>

製造販売業者は、分析対象集団(a)と(b)のいずれの場合も、仮想コホートの年齢と性別構成は、ポサコナゾールの Phase III 臨床試験の患者背景の設定を採用した。しかしながら、製造販売業者による日本のレセプトデータ分析の結果、分析対象集団(a)では、臨床試験の患者集団よりも高齢かつ女性の割合が大きく、分析対象集団(b)では、臨床試験の患者集団よりも高齢で、男性の割合が大きく、かつ、MDS の患者割合が大きいことが示唆されている。(3.4.2 に詳細記載)

#### <IFI 発生確率の設定>

製造販売業者は、分析対象集団(a)の IFI の発生確率の設定にあたり、Phase III 臨床試験の副次評価項目である While on treatment(治験薬投与開始から最終投与 7 日後まで)のデータを採用した(ポサコナゾール群[7/291=2.4%]vs 比較対照技術群[22/288=7.6%])。しかしながら、Primary Time Period(無作為割付けから治験薬投与 112 日後[16 週間]まで)の解析によると、While on treatment 期間以降においても、比較対照群はポサコナゾール群よりも、IFI が多く発症する傾向が認められている(ポサコナゾール群[16/301=5.3%]vs 比較対照技術群[27/299=9.0%])。投与期間終了後に発生する IFI は投与期間中の薬剤の予防効果と無関係であるとは限らず、また本試験における主要評価項目は Primary Time Period 期間における IFI であり、アウトカム指標としての重要性や適切性についても課題がある。ただし、薬剤投与以前に発症した IFI イベントの取り扱いについては考慮の余地がある。(3.4.3 に詳細記載)

#### <長期医療費の考慮>

製造販売業者は、分析対象集団(a)と(b)のいずれの場合も、IFI の予防期間(192~221 日)以降の長期の QALY をマルコフモデルにより外挿している。なお、IFI 予防の契機となった基礎疾患に関する長期的な医療費は分析において考慮されなかった。費用対効果評価のガイドラインに

よれば、非関連費用は分析に含めないこととされているが、IFI 予防の契機となった基礎疾患に関する長期的な医療費を非関連費用と分類すべきか否かにおいて議論の余地がある。このため、意思決定における補足的な参考情報を提供する立場から、基礎疾患に関する長期的な医療費を考慮した場合をシナリオ分析として検討することが適切である。

#### <分析期間の設定>

製造販売業者は、長期マルコフモデルにおける分析上限の年齢を 100 歳と設定し、死亡確率は、一般集団の生命表を分析集団(a)と(b)の長期生命予後に関するデータで補正することにより推定している。しかしながら、これらの長期アウトカムの外挿には不確実性があるため、より短い期間でのシナリオ分析を合わせて検討することが妥当である。

### 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他( )

### 3.3 実施が必要な再分析の概要

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

##### 分析対象集団(a)造血幹細胞移植患者

- a) 死亡確率の設定
- b) 仮想コホートの背景情報の設定
- c) IFI 発生確率の設定

##### 分析対象集団(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者

- a) 死亡確率の設定
- b) 仮想コホートの背景情報の設定

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

##### 分析対象集団(a)造血幹細胞移植患者

- d) 費用パラメータ(比較対照技術の最新薬価[2021年4月時点]の使用)

##### 分析対象集団(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者

- c) 費用パラメータ(比較対照技術の最新薬価[2021年4月時点]の使用)

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

#### 分析対象集団(a)造血幹細胞移植患者

##### 3.4.1 死亡確率の設定

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2 分析で使用したパラメータ	P42	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一覧(ベースケース)

#### 【報告書等の記述】

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<sup>19)</sup>、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)

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

	ポサコナゾール群 (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

	ポサコナゾール群	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

### 【具体的な再分析の内容】

3.1.2 の死亡確率の設定に対する見解より、決定樹モデルの IFI 発症者の死亡確率と IFI 非発症者の死亡確率に差をつける設定は適切ではない。ポサコナゾールと比較対照技術の IFI 発症者の死亡確率と IFI 非発症者の死亡確率に差がない(両群のデータを併合した推定値を用いる)ことを前提とした再分析を行った(表 3-4-1-2)。なお、同様のモデル構造を用いた費用効果分析の先行事例においても、Phase III 臨床試験における IFI 発症者の死亡確率と IFI 非発症者の死亡確率ともに、ポサコナゾール群と比較対照技術群の間に統計的に有意な差は認められなかったことから、両群で IFI 発症者の死亡確率と IFI 非発症者の死亡確率が同じであると仮定した解析を実施している(21) (22) (23) (24) (25) (26) (27) (28)。また、「試験期間全体における死亡者数」を「Primary Time Period における IFI 発症者数」という死亡確率の設定については、観察期間の分子と分母をそろえ「試験期間全体における死亡者数」を「試験期間全体における IFI 発症者数」で除すことによって求めた。

表 3-4-1-2 再分析における死亡率の設定

	ポサコナゾール群	フルコナゾール群
IFI 発症者の死亡	$(4+12) / (20+42)$ (25.8%)	$(4+12) / (20+42)$ (25.8%)
IFI 非発症者の死亡	$(72+72) / (297+287)$ (24.7%)	$(72+72) / (297+287)$ (24.7%)

### 3.4.2 仮想コホートの背景情報の設定

表 3-4-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1.3 生涯期間における生存率	P48~49	表 24. 造血幹細胞移植患者の患者背景

#### 【報告書等の記述】

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、XXXXXXXXXX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XXXXXXXXXXを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XXXX歳で女性割合がXXXX%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XXXXXXXXXXを用いた集計では 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、XXXXXXXXXXを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	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> を用いた集計*
性別:女性(%)	35.0%	19)両群合計値	<span style="background-color: black; color: black;">XXXX</span>	<span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> 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

### 【具体的な再分析の内容】

3.1.2 の仮想コホートの背景情報の設定に対する見解より、日本の実臨床を反映した形でポ  
サコナゾールの費用対効果を推計する観点から、仮想コホートの背景情報は日本のナショナルデ  
ータベースの解析結果に基づく設定を採用する。(NDB 分析の詳細は、【ノクサフィル錠】に関す  
るパラメータ調査ナショナルデータベースにおける解析報告書を参照)(表 3-4-2-2)。

表 3-4-2-2 再分析における患者背景の設定

項目	ベースケース	設定根拠
予防投与開始時 年齢(歳)	59.9	NDB 分析
性別:女性(%)	41.3	NDB 分析



### 3.4.3 IFI 発生確率の設定

表 3-4-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細	P44~45	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

#### 【報告書等の記述】

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、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<sup>19)</sup>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/I98-316 試験における評価項目	C/I98-316 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 週間)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

### 【具体的な再分析の内容】

3.1.2 の IFI 発生確率のデータソースに対する見解より、検証的試験における主要評価項目の Primary Time Period をまず考慮すべきと考える。一方で、薬剤投与以前に発症した IFI (ポサコナゾール群で 1 名) をイベントに含めるのは適切ではないと考えるため、これを除いた Treatment Phase 期間中の IFI 発症率 のデータを採用した。

表 3-4-3-2 IFI 発生確率の設定

項目	ポサコナゾール群	フルコナゾール群
IFI の発症率	15 / 291 (5.2%)	27 / 288 (9.4%)

## 分析対象集団(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者

### 3.4.4 死亡確率の設定

表 3-4-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2 分析で使用したパラメータ	P42	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)

#### 【報告書等の記述】

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)期間でのポ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)<sup>18)</sup>、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する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

	ポサコナゾール群 (N=304)	標準的アゾール系抗真菌薬群 (N=289)
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

	ポサコナゾール群	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%)	48/273 (17.6%)
調整後のその他による死亡(シナリオ分析)	39/290 (13.4%)	48/253 (19.0%)

IFI: invasive fungal infection

### 【具体的な再分析の内容】

3.1.2 の死亡率の設定に対する見解より、決定樹モデルの IFI 発症者の死亡率と IFI 非発症者の死亡率をつける設定は適切ではなく、ポサコナゾールと比較対照技術の IFI 発症者の死亡率と IFI 非発症者の死亡率に差がないことを前提とした再分析を行った(表 3-4-4-2)。

表 3-4-4-2 再分析における死亡率の設定

	ポサコナゾール群	イトラコナゾール群
IFI 発症者の死亡	(5+16) / (14+33) (44.7%)	(5+16) / (14+33) (44.7%)
IFI 非発症者の死亡	(39+48) / (299+273) (15.0%)	(39+48) / (299+273) (15.0%)

### 3.4.5 仮想コホートの背景情報の設定

表 3-4-5-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1.3 生涯期間における生存率	P49~50	表 25. AML/MDS 患者の割合とその患者背景

#### 【報告書等の記述】

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、[redacted]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 [redacted] 歳、女性割合 [redacted] %、MDS 患者割合 [redacted] %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 [redacted]を用いた集計で使用し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	[redacted]	[redacted]を用いた集計*
性別:女性(%)	47.2	18)両群合計値	[redacted]	[redacted]を用いた集計*
MDS 患者割合(%)	14.5	18)両群合計値	[redacted]	[redacted]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

### 【具体的な再分析の内容】

3.1.2 の仮想コホートの背景情報の設定に対する見解より、背景情報の設定に日本の NDB の分析結果を用いた再分析を行った(NDB 分析の詳細は、【ノクサフィル錠】に関するパラメータ調査ナショナルデータベースにおける解析報告書を参照)(表 3-4-5-2)。

**表 3-4-5-2 再分析における患者背景の設定**

項目	ベースケース	設定根拠
予防投与開始時年齢(歳)	68.3	NDB 分析
性別:女性(%)	36.8	NDB 分析
MDS 患者割合(%)	21.9	NDB 分析

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

#### 3.5.1 費用パラメータ(最新時点[2021年4月時点]の薬価使用)

表 3-5-1-1

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2 分析で使用したパラメータ	P43	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一覧(ベースケース)

#### 【報告書等の記述】

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用したパラメータ一覧(ベースケース)

薬剤名	値	設定根拠
ポサコナゾール錠 100mg	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)

#### 【具体的な再分析の内容】

「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」では「単価は可能な限り最新時点の診療報酬点数表や薬価基準等を使用する。特に評価対象技術あるいは比較対照技術については必ず最新時点の価格を用いなければならない。」と記載されているため、最新の薬価(2021年4月時点)を使用して再分析を実施した。なお、ポサコナゾールについては薬価の変更はなかった。該当する薬剤は表 3-5-1-2 に示す。

表 3-5-1-2 修正した薬剤と薬価

薬剤名	薬価(変更前)	薬価(変更後)
ポサコナゾール錠 100mg	3,109.1	3,109.1
フルコナゾールカプセル 100mg(先発品)	521.4	475.3
フルコナゾールカプセル 100mg(後発品)	260.7	226.9

### 3.5.2 費用パラメータ(最新時点[2021年4月時点]の薬価使用)

表 3-5-2-1

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2 分析で使用するパラメータ	P44	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するパラメーター一覧(ベースケース)

#### 【報告書等の記述】

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するパラメーター一覧(ベースケース)

薬剤名	値	設定根拠
ポサコナゾール錠 100mg	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)

#### 【具体的な再分析の内容】

「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」では「単価は可能な限り最新時点の診療報酬点数表や薬価基準等を使用する。特に評価対象技術あるいは比較対照技術については必ず最新時点の価格を用いなければならない。」と記載されているため、最新の薬価(2021年4月時点)を使用して再分析を実施した。なお、ポサコナゾールについては薬価の変更はなかった。該当する薬剤は表 3-5-1-2 に示す。

表 3-5-2-2 修正した薬剤と薬価

薬剤名	薬価(変更前)	薬価(変更後)
ポサコナゾール錠 100mg	3,109.1	3,109.1
イトラコナゾール内用液 1%(先発品)	70.4	62.7
イトラコナゾール内用液 1%(後発品)	35.6	32.3



## 4. 分析結果

### 4.1 再分析における基本分析の結果

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- その他( )

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

##### 分析対象集団(a)造血幹細胞移植患者

製造販売業者と再分析におけるベースケースの結果をそれぞれ表 4-1-1、表 4-1-2 に示す。再分析の結果、ポサコナゾールの ICER は 7,322,371 円/QALY であり、製造販売業者の結果とは異なり、500 万円/QALY を超過した。

表 4-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
評価対象技術	5.924	0.219	1,732,541	495,897	2,269,158
比較対照技術	5.706		1,236,645		

表 4-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
評価対象技術	5.337	0.055	1,782,792	533,227	9,715,057
比較対照技術	5.282		1,249,565		

##### 分析対象集団(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者

製造販売業者と再分析におけるベースケースの結果をそれぞれ表 4-1-3、表 4-1-4 に示す。再分析の結果、ポサコナゾールの ICER は 1,271,646 円/QALY であり、製造販売業者の結果と同様に 500 万円/QALY 未満であった。

**表 4-1-3 製造販売業者による基本分析の結果**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
評価対象技術	3.720	0.280	2,623,909	112,896	403,200
比較対照技術	3.440		2,511,012		

**表 4-1-4 再分析における基本分析の結果**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
評価対象技術	3.229	0.092	2,623,909	117,362	1,271,646
比較対照技術	3.137		2,506,546		

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

##### 分析対象集団(a)造血幹細胞移植患者

再分析における修正内容と ICER に対する影響を表 4-1-5 に要約する。

**表 4-1-5 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移**

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
製造販売業者の基本分析の結果		0.219	495,897	2,269,158
a 死亡確率の設定	IFI 発症者の死亡確率と IFI 非発症者の死亡確率は治療群間で同じとし、IFI の発生は試験期間全体を分母とする	0.078	495,897	6,376,978
b 仮想コホートの背景情報の設定	仮想コホートの背景情報は日本人の設定とする	0.198	495,897	2,503,167
c IFI 発生確率の設定	IFI 発生確率は Treatment Phase のデー	0.216	519,028	2,399,668

定	タを用いる			
d 費用パラメータの変更	最新薬価[2021年4月時点]を使用	0.219	510,095	2,334,130
a+b		0.071	495,897	7,016,632
a+b+c		0.055	519,028	9,456,364
a+b+c+d	(再分析における基本分析の結果)	0.055	533,227	9,715,057

#### 分析対象集団(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者

再分析における修正内容とICERに対する影響を表4-1-6に要約する。

表4-1-6 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
製造販売業者の基本分析の結果		0.280	112,896	403,200
a 死亡確率の設定	IFI 発症者の死亡確率と IFI 非発症者の死亡確率 は治療群間で同じとする	0.104	112,896	1,083,513
b 仮想コホートの背景情報の設定	仮想コホートの背景情報は 日本人の設定とする	0.246	112,896	458,778
c 費用パラメータの変更	最新薬価[2021年4月 時点]を使用	0.280	117,362	419,150
a+b		0.092	112,896	1,223,256
a+b+c	(再分析における基本分析の結果)	0.092	117,362	1,271,646

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

なし

## 4.2 再分析における感度分析の結果

### 分析対象集団(a)造血幹細胞移植患者

再分析のモデルを用いて、製造販売業者が設定した変動範囲のもとで、主要なパラメータに関する一元感度分析を実施した(表 4-2-1)。結果に与える影響が相対的に大きいパラメータは、IFI の発生確率と IFI 発症者の死亡確率であった。比較対照技術群の IFI 発症者の死亡確率が下限の値をとる場合、ポサコナゾールは比較対照技術に対して劣位(Dominated)であった。また、比較対照技術群の IFI 発生確率が下限の値をとる場合、ポサコナゾール群の IFI 発症者の死亡確率が上限の値をとる場合、ポサコナゾール群の IFI 発生確率が上限の値をとる場合、ポサコナゾールの ICER は 1,000 万円/QALY を超過した。

表 4-2-1 一元感度分析の結果

基本分析の ICER	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
				(円/QALY)	
9,715,057 円/QALY	下限	上限		下限	上限
パラメータ					
IFI mortality Following Prophylaxis Treatment - FLU (CI 95%)	0.123	0.393	製造販売業者設定	Dominated	4,590,225
Probability of experiencing an IFI -FLU (CI 95%)	0.058	0.123	製造販売業者設定	53,251,626	4,768,108
IFI mortality Following Prophylaxis Treatment - POS (CI 95%)	0.087	0.429	製造販売業者設定	5,469,957	43,385,422
Probability of experiencing an IFI - POS (CI 95%)	0.025	0.074	製造販売業者設定	5,531,029	26,392,717
Discount rate (0% / 4%)	0.00%	4.00%	製造販売業者設定	8,331,188	11,101,405
Price of POS (-6.265% / 5%)	2,914	3,265	製造販売業者設定	8,852,684	10,405,274
IFI management total cost (-/+ 20%)	1,559,426	2,339,138	製造販売業者設定	10,002,492	9,427,622

### 分析対象集団(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者

再分析のモデルを用いて、製造販売業者が設定した変動範囲のもとで、主要なパラメータに関する一元感度分析を実施した(表 4-2-2)。結果に与える影響が相対的に大きいパラメータは、IFI の発生確率と IFI 発症者の死亡確率であったが、すべてのケースにおいてポサコナゾールの ICER は 500 万円/QALY 未満であった。

表 4-2-2 一元感度分析の結果

基本分析の ICER	パラメータの範囲		設定の 根拠	ICER の範囲	
				(円/QALY)	
1,271,646 円/QALY	下限	上限		下限	上限
パラメータ					
Probability of experiencing an IFI - ITRA (CI 95%)	0.075	0.146	製造販売業者設定	4,488,289	341,872
IFI mortality Following Prophylaxis Treatment - ITRA (CI 95%)	0.279	0.615	製造販売業者設定	3,309,675	786,334
Probability of experiencing an IFI - POS (CI 95%)	0.023	0.070	製造販売業者設定	581,220	2,793,734
IFI mortality Following Prophylaxis Treatment - POS (CI 95%)	0.204	0.689	製造販売業者設定	930,512	2,004,733
IFI management total cost (-/+20%)	1,559,426	2,339,138	製造販売業者設定	1,544,889	998,403
Price of POS (-6.265 % / +5%)	2,914	3,265	製造販売業者設定	1,081,391	1,423,675
Discount rate (0% / 4%)	0.00%	4.00%	製造販売業者設定	1,182,565	1,357,312

### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

#### 分析対象集団(a)造血幹細胞移植患者

再分析におけるシナリオ分析として、費用効果分析における各種のシナリオ分析の結果(4.3.1)及び治療法間で効果が同等と仮定した費用最小化分析の結果(4.3.2)を提示する。

#### 4.3.1. 費用効果分析における各種のシナリオ分析の結果

再分析のモデルを用いて、各種のシナリオ分析を実施した(表 4-3-1)。分析期間を変更したシナリオ分析の結果、ポサコナゾールの ICER が 500 万円/QALY 未満、750 万円/QALY 未満、1,000 万円/QALY 未満となる分析期間は、それぞれ、該当期間なし、該当期間なし、約 24.5 年であった。NDB より推計した造血幹細胞移植患者の長期医療費(参考資料 1)を含めたシナリオ分析の結果、ポサコナゾールの ICER は 1000 万円/QALY を超過した。

表 4-3-1 シナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
より短い分析期間を用いたシナリオ	分析期間の上限:100歳まで	分析期間:1年	9,715,057	0.006	533,227	94,389,844
		分析期間:5年		0.024	533,227	21,888,291

		分析期間:10年		0.039	533,227	13,774,456
		分析期間:20年		0.051	533,227	10,403,239
		分析期間:30年		0.054	533,227	9,785,673
		分析期間:40年		0.055	533,227	9,715,116
長期医療費を考慮したシナリオ	長期医療費を含めない	長期医療費を含める		0.055	671,082	12,226,693

#### 4.3.2 費用最小化分析の結果

比較対照技術群に対するポサコナゾールの追加的有用性については、2.3 で示した通り一定の不確実性が存在するため、さらなるシナリオ分析として治療法間で効果が同等と仮定した費用最小化分析を実施した。なお、ポサコナゾールと比較対照技術との間で、当該薬剤以外の医療資源消費に差があることが示されていないため、予防投与期間における薬剤費の比較を行った。薬剤費は1日薬価に治療期間を乗じることにより推計した(表4-3-2)。治療期間は、PhaseⅢ臨床試験を参考に、両群ともに80日と仮定した(表4-3-2)。費用最小化分析の結果、ポサコナゾールの投与期間における薬剤費は、比較対照技術と比べて、603,415円高かった。

表 4-3-2 費用最小化分析の結果

	規格単位 薬価 (円)*	処方量 (mg)	1日薬価 (円)	投与期間 (日)	投与期間における薬剤費 (円)	増分費用 (円)
--	-----------------	-------------	-------------	-------------	--------------------	-------------



ポサコナゾール	<u>100mg</u> 3,109.10	初日は1回300mgを1日 2回、2日目以降は300mg を1日1回	初日:18,654.6 (2日目以降): 9,327.3	80	755,511.3	603,415.30
フルコナゾール	50mg 336.0 <u>100mg</u> 475.3	400mgを 1日1回	1901.2	80	152,096	

\* 下線は汎用規格

### 分析対象集団(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者

再分析のモデルを用いて、各種のシナリオ分析を実施した(表 4-3-2)。分析期間を変更したシナリオ分析の結果、ポサコナゾールの ICER が 500 万円/QALY 未満、750 万円/QALY 未満、1,000 万円/QALY 未満となる分析期間は、それぞれ、約 1.1 年、約 0.53、約 0.36 年であった。NDB より推計した血液悪性腫瘍患者の長期医療費(参考資料 1)を含めたシナリオ分析の結果、ポサコナゾールの ICER は 500 万円/QALY 未満であった。

表 4-3-2 シナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
より短い分析期間 を用いたシナリオ	分析期間の上限:100 歳まで	分析期間:1年	1,271,646	0.023	117,362	5,144,862
		分析期間:5年		0.065	117,362	1,817,010
		分析期間:10年		0.084	117,362	1,395,499
		分析期間:20年		0.092	117,362	1,277,616
		分析期間:30年		0.092	117,362	1,271,689

長期医療費を考慮したシナリオ	長期医療費を含めない	長期医療費を含める		0.092	234,249	2,538,138
----------------	------------	-----------	--	-------	---------	-----------

#### 4.4 分析結果の解釈

ポサコナゾールの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表 4-4-1、表 4-4-2 の通り要約する。

**表 4-4-1 分析結果の解釈**

分析対象集団	(a)造血幹細胞移植患者
比較対照技術	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	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input checked="" type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円未満(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用効果分析による再分析の結果、ポサコナゾールはフルコナゾールと比較して ICER が 9,715,057 円/QALY であった。

**表 4-4-2 分析結果の解釈**

分析対象集団	(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者
比較対照技術	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	<input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 200 万円未満 <input type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円未満(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上)

	<input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他( )
そのように判断した理由	費用効果分析による再分析の結果、ポサコナゾールはイトラコナゾールと比較して ICER が 1,271,646 円/QALY であった。

#### 4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は、各分析対象集団の割合を、薬価収載時に提出したポサコナゾールの使用患者予測を用いて、分析対象集団における使用患者割合を算出しており、(a)造血幹細胞移植患者が [ ] 名、(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者が [ ] 名であったことから、[ ] 名に占める割合として、(a)造血幹細胞移植患者を 9.3%([ ])、(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者を 90.7%([ ])としている。公的分析では、以上の製造販売業者の見解に妥当性があると判断し、各分析対象集団の患者割合として、(a)造血幹細胞移植患者に 9.3%、(b)好中球減少が予測される血液悪性腫瘍患者に 90.7%を用いることは適切であると考えた。

## 5. 参考文献

1. SMC. Posaconazole 40mg/ml Oral Suspension (Noxafil) 2006 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/posaconazole-40mgml-oral-suspension-noxafil-fullsubmission-25606/>].
2. SMC. posaconazole (Noxafil) 2014 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/posaconazole-noxafil-abbreviatedsubmission-99914/>].
3. HAS. NOXAFIL 40 mg/ml, oral suspension 2007 [Available from: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct\\_4628\\_noxafil\\_ang.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_4628_noxafil_ang.pdf)].
4. HAS. NOXAFIL 100 mg, comprimés gastro-résistants 2014.
5. PBAC. Home/ Industry/ Listing/ Elements/ Pbac Meetings/ Psd/ 2008 03/ Pbac Psd Posaconazole Mar08  
Posaconazole, oral suspension, 40 mg per mL, 105 mL, Noxafil. 2008.
6. PBAC. Posaconazole; 100 mg modified release tablet; Noxafil®. 2015.
7. 小島 原典子 中健 森敏, 山口 直人, 吉田 雅博. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. 2017.
8. Bow EJ, Vanness DJ, Slavin M, Cordonnier C, Cornely OA, Marks DI, et al. Systematic review and mixed treatment comparison meta-analysis of randomized clinical trials of primary oral antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *BMC infectious diseases*. 2015;15(1):1-11.
9. Ethier M, Science M, Beyene J, Briel M, Lehrnbecher 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. *British journal of cancer*. 2012;106(10):1626-37.
10. Su H-C, Hua Y-M, Feng IJ, Wu H-C. Comparative effectiveness of antifungal agents in patients with hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and network meta-analysis. *Infection and drug resistance*. 2019;12:1311.
11. Wong TY, Loo YS, Veettil SK, Wong PS, Divya G, Ching SM, et al. Efficacy and safety of posaconazole for the prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Scientific reports*. 2020;10(1):1-11.
12. 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2016;60(1):376-86.
13. Lee C-H, Lin C, Ho C-L, Lin J-C. Primary fungal prophylaxis in hematological malignancy: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2018;62(8).
14. Ping B, Zhu Y, Gao Y, Yue C, Wu B. Second-versus first-generation azoles for antifungal prophylaxis in hematology patients: a systematic review and meta-analysis. *Annals of hematology*. 2013;92(6):831-9.
15. Leonart L, Tonin F, Ferreira V, Penteado S, Wiens A, Motta F, et al. A network meta-analysis of primary prophylaxis for invasive fungal infection in haematological patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2017;42(5):530-8.
16. 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. *The New England journal of medicine*. 2007;356(4):335-47.
17. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *The New England journal of medicine*. 2007;356(4):348-59.
18. PMDA. 「ノクサフィル錠 100mg」審査報告書. 令和元年.
19. 株式会社 M. ノクサフィル錠 100mg、同点滴静注 300mg に関する資料 [Available from: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2020/P20200108001/>].
20. 株式会社 M. ノクサフィル®錠に関する費用対効果評価. 2021.
21. 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. *Annals of hematology*. 2010;89(9):919-26.
22. De la Camara R, Jarque I, Sanz M, Grau S, Casado M, Sabater F, et al. Economic evaluation of posaconazole vs fluconazole in the prevention of invasive fungal infections in patients with GVHD following haematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation*. 2010;45(5):925-32.
23. Chan TS, Marcella SW, Gill H, Hwang Y-Y, Kwong Y-L. Posaconazole vs fluconazole or itraconazole for prevention of invasive fungal diseases in patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: a cost-effectiveness analysis in an Asian teaching hospital. *Journal of medical economics*.

2016;19(1):77-83.

24. 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. *Journal of medical economics*. 2013;16(5):678-84.

25. Papadopoulos G, Hunt S, Prasad M. Adapting a global cost-effectiveness model to local country requirements: posaconazole case study. *Journal of medical economics*. 2013;16(3):374-80.

26. Michallet M, Gangneux J-P, 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. *Journal of medical economics*. 2011;14(1):28-35.

27. Stam WB, O'Sullivan AK, Rijnders B, Lugtenburg E, Span LF, Janssen JJ, et al. Economic evaluation of posaconazole vs. standard azole prophylaxis in high risk neutropenic patients in the Netherlands. *European journal of haematology*. 2008;81(6):467-74.

28. 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 in Health*. 2009;12(5):666-73.

## 6. 参考資料

### 参考資料 1

#### 造血幹細胞移植患者の長期医療費の推計

長期医療費を考慮したシナリオ分析を実施するために、NDB 調査結果(【ノクサフィル錠】に関する費用調査ナショナルデータベースにおける解析報告書)を用いた造血幹細胞移植患者の長期医療費の推計を行った。推計にあたり、当該患者集団の長期医療費は経年的に減少し、漸近的に 0 に近づくと仮定した。抗真菌薬投与後 6 か月の患者集団の 3 年間の年間平均医療費に非線形モデル(2 パラメータの指数モデル: 年間平均医療費= $b_1 \times b_2^{\text{年}}$ )をあてはめ、55 年間の年間平均医療費を推計した。各年の年間平均医療費を 12 で割ることにより月間平均医療費を推計し、マルコフモデルの生存コホートの医療費計算に使用した。なお、マルコフモデルの医療費計算には、3 年間は NDB の集計値を用い、以降は非線形モデルによる推計値を用いた。

表 A-1 非線形モデルのあてはめの結果

	Coef.	Std. Err.	t	P>t	[95% Conf.Interval]	
/b1	4434951	361194.2	12.28	0.052	-154457	9024359
/b2	0.8799502	0.0358371	24.55	0.026	0.4245966	1.335304

表 A-2 長期医療費の推計結果

年	年間医療費 (NDB 集計)	月間医療費 (NDB 集計)	年間医療費 (非線形モデル)	月間医療費(非線形モデル)
1	3,972,822	331,069	3,902,536	325,211
2	3,274,288	272,857	3,434,037	286,170
3	3,112,553	259,379	3,021,782	251,815
4			2,659,018	221,585
5			2,339,803	194,984
6			2,058,910	171,576
7			1,811,738	150,978
8			1,594,240	132,853
9			1,402,851	116,904



10	1,234,439	102,870
11	1,086,245	90,520
12	955,842	79,653
13	841,093	70,091
14	740,120	61,677
15	651,269	54,272
16	573,084	47,757
17	504,285	42,024
18	443,746	36,979
19	390,474	32,540
20	343,598	28,633
21	302,349	25,196
22	266,052	22,171
23	234,113	19,509
24	206,008	17,167
25	181,276	15,106
26	159,514	13,293
27	140,365	11,697
28	123,514	10,293
29	108,686	9,057
30	95,638	7,970
31	84,157	7,013
32	74,054	6,171
33	65,164	5,430
34	57,341	4,778
35	50,457	4,205
36	44,400	3,700
37	39,070	3,256
38	34,379	2,865
39	30,252	2,521
40	26,620	2,218
41	23,425	1,952
42	20,612	1,718
43	18,138	1,511
44	15,960	1,330

45	14,044	1,170
46	12,358	1,030
47	10,875	906
48	9,569	797
49	8,420	702
50	7,410	617
51	6,520	543
52	5,737	478
53	5,049	421
54	4,442	370
55	3,909	326

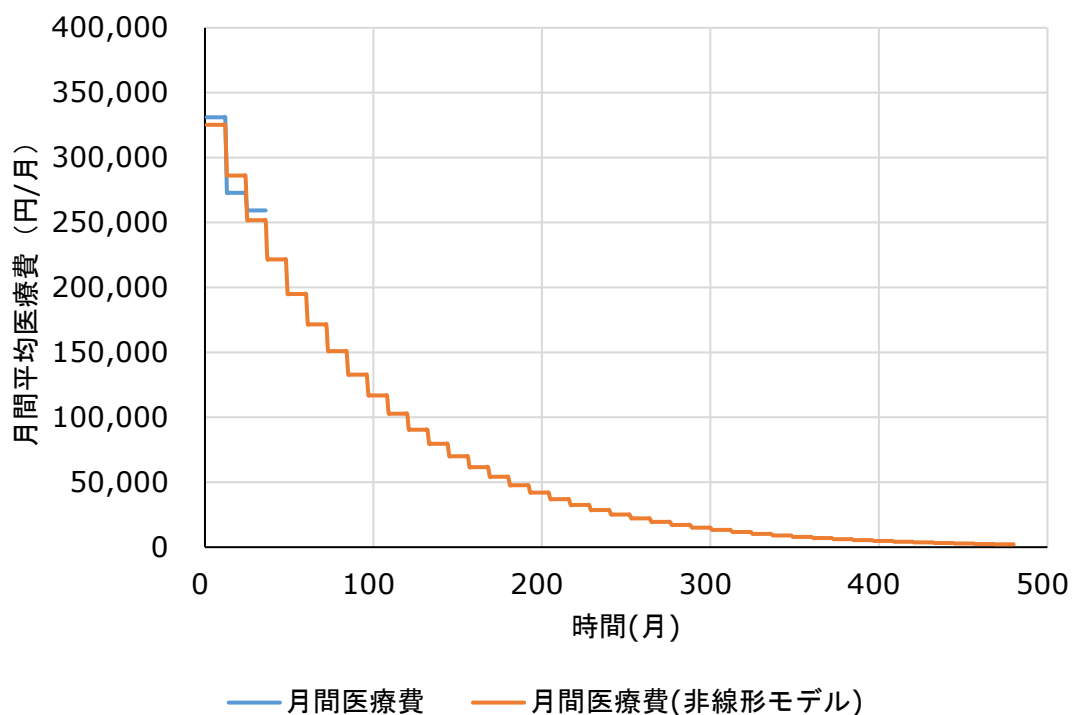


図 A-1 長期医療費の推計結果

#### 血液悪性腫瘍患者の長期医療費の推計

長期医療費を考慮したシナリオ分析を実施するために、NDB 調査結果を用いた血液悪性腫瘍患者の長期医療費の推計を行った。推計にあたり、当該患者集団の長期医療費は経年的に減少し、漸近的に 0 近づくと仮定した。抗真菌薬投与後 6 か月の患者集団の 3 年間の年間平均医療費に非線形モデル(2 パラメータの指数モデル: 年間平均医療費 =  $b_1 \times b_2^{\text{年}}$ )をあてはめ、55 年

間の年間平均医療費を推計した。各年の年間平均医療費を 12 で割ることにより月間平均医療費を推計し、マルコフモデルの生存コホートの医療費計算に使用した。なお、マルコフモデルの医療費計算には、3 年間は NDB の集計値を用い、以降は非線形モデルによる推計値を用いた。

**表 A-3 非線形モデルのあてはめの結果**

	Coef.	Std. Err.	t	P>t	[95% Conf.Interval]	
/b1	3113585	269242	11.56	0.055	-307453	6534624
/b2	0.71432	0.03542	20.17	0.032	0.26424	1.1644

**表 A-4 長期医療費の推計結果**

年	年間医療費 (NDB 集計)	月間医療費 (NDB 集計)	年間医療費(非 線形モデル)	月間医療費(非 線形モデル)
1	2,254,299	187,858	2,224,089	185,341
2	1,504,123	125,344	1,588,706	132,392
3	1,194,047	99,504	1,134,841	94,570
4			810,637	67,553
5			579,052	48,254
6			413,627	34,469
7			295,461	24,622
8			211,053	17,588
9			150,759	12,563
10			107,690	8,974
11			76,925	6,410
12			54,949	4,579
13			39,251	3,271
14			28,038	2,336
15			20,028	1,669
16			14,306	1,192
17			10,219	852
18			7,300	608
19			5,214	435
20			3,725	310
21			2,661	222
22			1,901	158

23	1,358	113
24	970	81
25	693	58
26	495	41
27	353	29
28	252	21
29	180	15
30	129	11
31	92	8
32	66	5
33	47	4
34	34	3
35	24	2
36	17	1
37	12	1
38	9	1
39	6	1
40	4	0
41	3	0
42	2	0
43	2	0
44	1	0
45	1	0
46	1	0
47	0	0
48	0	0
49	0	0
50	0	0
51	0	0
52	0	0
53	0	0
54	0	0
55	0	0

---

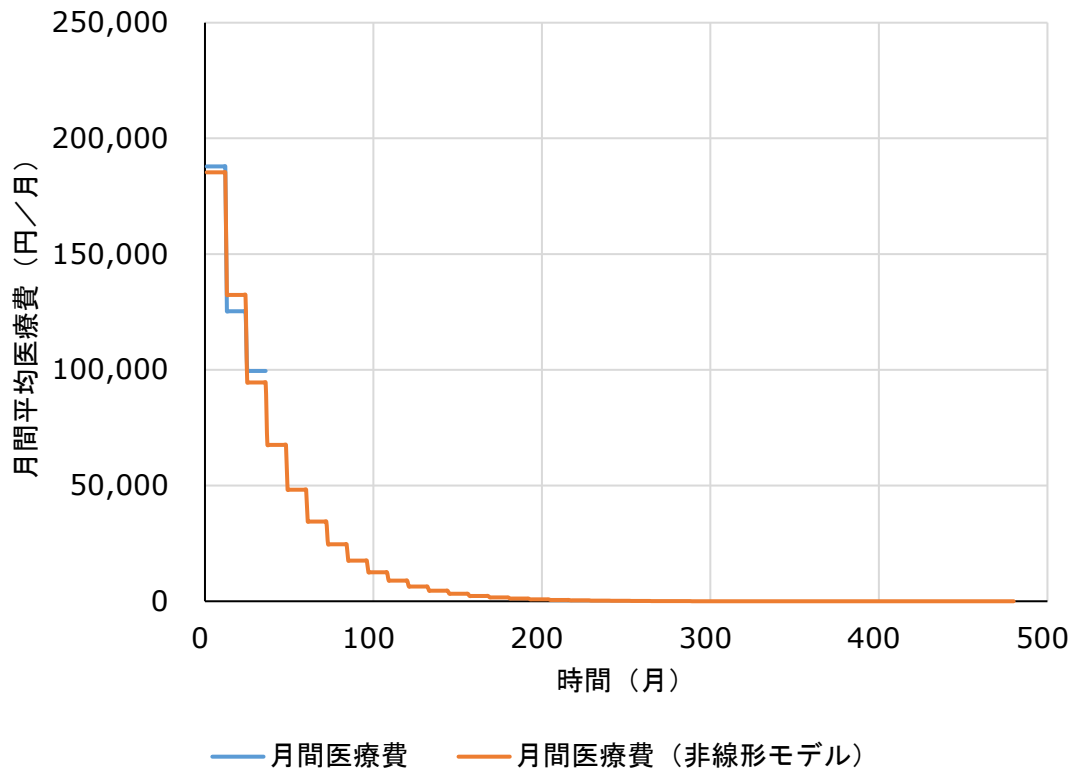


図 A-2 長期医療費の推計結果