

【カボザンチニブ(カボメティクス錠)】に関する

公的分析の結果

腎細胞癌・二次治療

[第 1.0 版 2021 年 9 月 17 日]

[第 2.0 版 2022 年 3 月 23 日]

【目次】

[略語表].....	5
0. 分析枠組み.....	7
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	8
1.1 評価結果の概要	8
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	16
1.3 公的分析における参考事項	16
2. 追加的有用性の評価.....	19
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	19
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン	19
2.1.2 実施の流れ.....	19
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	19
2.1.4 使用したデータベース	20
2.1.5 使用した検索式	20
2.1.6 検索結果	30
2.1.7 臨床試験の概要	32
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	35
【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】.....	36
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	37
2.3.1 エベロリムスと比較した場合の追加的有用性	37
2.3.2 アキシチニブと比較した場合の追加的有用性.....	38
2.3.3 ニボルマブと比較した場合の追加的有用性.....	40
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	42
【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】	45
3. 費用対効果の評価	46
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.....	46
3.1.1 エベロリムス・アキシチニブと比較した費用効果分析の概要.....	46
3.1.2 エベロリムス・アキシチニブと比較した費用効果分析に対する見解	48
3.1.2.1 アキシチニブの効果について	48
3.1.2.2 後治療について	48
3.1.2.3 OS、PFS 及び TTD の外挿期間について	49
3.1.2.4 費用について	49
3.1.2.5 QOL 値について.....	50
3.1.2.6 治療効果の持続期間について.....	50
3.1.3 ニボルマブと比較した費用効果分析に対する概要	50

3.1.4 ニボルマブと比較した費用効果分析に対する見解	52
3.1.4.1 ニボルマブの効果について	52
3.1.4.2 後治療について	52
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	53
3.3 実施が必要な再分析の概要	54
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)	54
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)	54
3.3.3 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)	54
3.3.4 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)	54
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	55
3.4.1 アキシチニブとエベロリムスの効果について	55
【具体的な再分析の内容】	55
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	56
3.5.1 薬価の変更について	56
【具体的な再分析の内容】	56
3.5.2 後治療の推計について	57
【具体的な再分析の内容】	57
3.5.3 OS、PFS 及び TTD の外挿期間のシナリオ分析について	59
【具体的な再分析の内容】	59
3.5.4 QOL 値のシナリオ分析について	60
【具体的な再分析の内容】	60
3.5.5 費用の感度分析について	61
【具体的な再分析の内容】	61
3.5.6 カボザチニブの薬剤費のシナリオ分析について	62
【具体的な再分析の内容】	62
3.6 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	63
3.6.1 ニボルマブの効果について	63
【具体的な再分析の内容】	63
3.7 3.6 以外に検討が必要な点における再分析の内容	65
3.7.1 薬価の変更	65
【具体的な再分析の内容】	65
3.7.2 後治療の推計について	66
【具体的な再分析の内容】	66

4. 分析結果	67
4.1 再分析における基本分析の結果	67
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(費用効果分析)	67
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	68
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 .	69
4.2 再分析における感度分析の結果	70
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	71
4.3.1 エベロリムス・アキシチニブと比較した費用効果分析のシナリオ分析の結果.....	71
4.3.2 ニボルマブと比較した費用最小化分析のシナリオ分析の結果	73
4.4 分析結果の解釈.....	75
4.5 価格調整率の重み	77
4.5.1 製造販売業者の推計	77
4.5.2 公的分析の推計	77
5. 参考文献	79

【略語表】

略語	正式表記
AE	Adverse event
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
AUD	Australian dollar
BSC	Best supportive care
CAD	Canadian dollar
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Confidence interval
DIC	Deviance information criterion
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimension 5 Level
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health-related quality of life
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IQR	Interquartile Range
IRC	Independent radiology review committee
KPS	Karnofsky performance-status
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
MCMC	Markov chain Monte Carlo
NA	Not available
mTOR	mammalian target of rapamycin
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall survival
PAS	Patient access scheme
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD-1	programmed death-1
PF	Progression-free

PFS	Progression-free survival
PP	Post-progression
RCT	Randomized Controlled Trial
RDI	Relative dose intensity
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TTD	Time to Discontinuation
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

0. 分析枠組み

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団（複数可）	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の以下の患者を対象とする。 二次治療以降(血管新生阻害薬治療後)
比較対照技術名	エベロリムス及びアキシチニブ
比較対照技術を選定した理由	国内のガイドラインで標準的推奨薬となっているアキシチニブが比較対照技術の一つとして適切であると考え。一方で、分析結果の頑健性という観点から、カボザンチニブの臨床試験(METEOR 試験)における対照薬であるエベロリムスを比較対照技術として加え、エベロリムス及びアキシチニブを比較対照技術とする。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	該当なし
その他	以下の感度分析を実施する。 ニボルマブを比較対照技術としたシナリオ分析

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関におけるカボザンチニブの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表 1-1-1、1-1-2 に要約した。

次に、公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細を要約し、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> 条件つき推奨(具体的に:製造販売会社が Patient Access Scheme で合意した割引率で薬剤を提供した場合) 評価ステータス: 最終ガイダンス 	左記に同じ[1]
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> 条件付き推奨(具体的に:製造販売会社が Patient Access Scheme で合意した割引率で薬剤を提供した場合) 	左記に同じ[2]
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> SMR: Substantial (Important) ASMR: III 効率性評価: なし 	左記に同じ[3]
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> No quantifiable added benefit 	・Minor added benefit[4]
カナダ	CADTH	<ul style="list-style-type: none"> 条件つき推奨(具体的に:費用対効果が受容できるレベルの場合) 	左記に同じ[5]
オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> 推奨 	左記に同じ[6]

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	あり	左記に同じ
	SMC	あり	左記に同じ
フランス	HAS	あり	左記に同じ
カナダ	CADTH	あり	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	あり	左記に同じ

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta463	
評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ
評価結果	条件つき推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	Patient Access Scheme に基づき価格を値引く。	PAS に基づき価格を値引く。
評価対象疾患	VEGF 治療後の成人の進行腎細胞癌	VEGF 標的療法での前治療歴のある成人の進行腎細胞癌
使用方法	1 日 1 回 60mg 経口投与	1 日 1 回 60mg 経口投与

比較対照	エベロリムス、アキシチニブ、ニボルマブ	アキシチニブ、ニボルマブ
主要な増分費用効果比の値	企業分析の結果(PAS 適用後の結果) アキシチニブとの比較 50,000 ポンド/QALY 未満 ニボルマブとの比較 優位	アキシチニブと比較して、カボザンチニブの ICER は 50,000 ポンド/QALY を下回る。 ニボルマブと比較して、カボザンチニブは優位であった。

表 1-1-3-2 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	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-fullsubmission-123417/	
評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Patient Access Scheme に基づき価格を値引く。	PAS に基づき価格を値引く。
評価対象疾患	VEGF 治療後の成人の進行腎細胞癌	VEGF 標的療法での前治療歴のある成人の進行腎細胞癌
使用方法	1 日 1 回 60mg 経口投与	1 日 1 回 60mg 経口投与
比較対照	エベロリムス、アキシチニブ	エベロリムス、アキシチニブ、BSC
主要な	該当箇所無し	該当箇所なし

増分費用効果比の値		
-----------	--	--

表 1-1-3-3 フランス(HAS)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	フランス	
機関名	HAS	
評価結果の URL など	https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736733/fr/cabometyx-cabozantinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase	
評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ
評価結果	SMR:Important ASMR:III (moderate)	SMR:Important ASMR:III (modéré)
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	—	—
評価対象疾患	VEGF 治療後の成人の進行腎細胞癌	VEGF 標的療法での前治療歴のある成人の進行腎細胞癌
使用方法	1 日 1 回 60mg 経口投与	1 日 1 回 60mg 経口投与
比較対照	エベロリムス	エベロリムス
主要な増分費用効果比の値	費用効果分析無し(企業分析のみ)	該当なし(企業分析:182,662 ユーロ/QALY)

表 1-1-3-4 ドイツ(IQWiG)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	ドイツ	

機関名	IQWiG	
評価結果の URL など	https://www.informedhealth.org/cabozantinib-cabometyx-for-the-follow-up-treatment-of-advanced-renal-cell-cancer.html	https://www.iqwig.de/en/projects/a17-56.html
評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ
評価結果	Non-quantifiable added benefit	Minor added benefit
条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細	—	—
評価対象疾患	VEGF 治療後の成人の進行腎細胞癌	VEGF 標的療法での前治療歴のある成人の進行腎細胞癌
使用方法	1 日 1 回 60mg 経口投与	1 日 1 回 60mg 経口投与
比較対照	エベロリムス	エベロリムス
主要な 増分費用効果比の値	費用効果分析無し	分析なし

表 1-1-3-5 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CADTH	
評価結果の URL など	https://www.cadth.ca/cabometyx-renal-cell-carcinoma-resubmission-details	
評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ
評価結果	条件付き推奨	条件付き推奨

条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	費用対効果が受容可能なレベルに改善される場合	費用対効果が受容可能なレベルに改善される場合
評価対象疾患	1 剤以上の VEGFR-TKI 治療後の成人進行腎細胞癌	1 剤以上の VEGFR-TKI 治療歴のある成人の進行腎細胞癌
使用方法	1 日 1 回 60mg 経口投与	1 日 1 回 60mg 経口投与
比較対照	エベロリムス、ニボルマブ、アキシチニブ	エベロリムス、アキシチニブ、ニボルマブ
主要な 増分費用効果比の値	非公表	Economic Guidance Panel の推計によると ICER の推定値(CAD/QALY)は以下の通り。 エベロリムスとの比較： (Lower bound)CAD206,933 、(Upper bound)NA アキシチニブとの比較： (Lower bound)CAD214,709 、(Upper bound)NA ニボルマブとの比較： (Lower bound)優位 、(Upper bound)NA

表 1-1-3-6 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	https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-12/cabozantinib-psd-december-2017	
評価対象技術	カボザンチニブ	カボザンチニブ

評価結果	推奨	推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	TKIによる一次治療後に増悪した、ステージ4(切除不能)の淡明細胞型腎細胞癌	処方時に streamlined authority code を処方箋に含める
評価対象疾患	VEGF 治療後の成人の進行腎細胞癌	一次治療の TKI 治療後に増悪した、ステージ4(切除不能)の淡明細胞型腎細胞癌
使用方法	1日1回60mg経口投与	1日1回60mg経口投与
比較対照	ニボルマブ・エベロリムス(企業分析)	ニボルマブ、エベロリムス
主要な増分費用効果比の値	ニボルマブとの費用最小化分析	ニボルマブとの比較(CMA) ニボルマブとの比較(CUA) ICER:AUD45,000 - AUD75,000 / QALY gained エベロリムスとの比較(CUA) ICER:more than AUD200,000 / QALY gained

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

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

1. イギリス(NICE)の比較対照として、製造販売業者はエベロリムス、アキシチニブ、ニボルマブを挙げているが、NICE の報告書ではアキシチニブとニボルマブのみが比較対照であった。[1]
2. イギリス(SMC)の比較対照として、製造販売業者はエベロリムス、アキシチニブのみを挙げているが、SMC の報告書ではそれらに加えて BSC も比較対照としていた。[2]
3. ドイツ(IQWiG)の評価結果として 製造販売業者は Non-quantifiable added benefit と記載した。2017 年 1 月 30 日公表の IQWiG の資料では、確かにその記載があるが [7]、2018 年 1 月 11 日公表の最新版の IQWiG の資料では Minor added benefit との記載があった。[4]
4. 製造販売業者はカナダ(CADTH)の主要な増分費用効果比の値は非公表としているが、CADTH の報告書では増分費用効果比の Lower bound に関する報告があった。[5]
5. オーストラリア(PBAC)では、製造販売業者は評価対象疾患を「VEGF 治療後の成人の進行腎細胞癌」としていたが、PBAC の報告書では「一次治療の TKI 治療後に増悪した、ステージ 4(切除不能)の淡明細胞型腎細胞癌」となっていた。[6]

1.3 公的分析における参考事項

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

<NICE> [1]

- 製造販売業者の分析では、METEOR 試験の QOL 値が使用されているが、この QOL 値は臨床現場で想定されるよりも高く、特に癌が進行する前の QOL 値は年齢補正済みの一般人の QOL 値よりも高いと NICE は評価した。そのため、NICE は METEOR 試験だけでなく AXIS 試験の QOL 値も政策決定に用いるとしている。
- 製造販売業者の分析では、費用効果分析は無増悪生存状態、増悪後生存状態、死亡の 3 つの健康状態を想定した Partitioned survival アプローチを用いたモデルが使用された。NICE はこのモデルについて、腎細胞癌の自然史をとらえる上で適切と評価した。
- カボザンチニブの比較対照技術としてアキシチニブ、ニボルマブが選択されたが、これらを直接比較した試験がないため、費用対効果評価のためネットワークメタアナリシス(NMA)に基づく、モデル分析が行われた。

- 当初、製造販売業者の NMA は TARGET 試験を含む 5 つの試験を利用していたが、NICE はこれに対し以下の懸念を表明した。TARGET 試験は(1)VEGF 標的療法の前治療歴のある患者を対象としていない、(2)プラセボからソラフェニブに移行した患者データは打ち切りとしているため、プラセボのデータは反応の良い患者のデータを反映したものとなり、ソラフェニブの効果を過小評価していることから、TARGET 試験をネットワークに含めることはアキシチニブの効果を過小評価することになる。これらの懸念を受けて製造販売業者はネットワークを修正し、TARGET 試験を除外したシンプルなネットワーク(CheckMate 025 試験と METEOR 試験を使用しネットワークを形成)を使用した分析を提示した。ネットワークを形成できないアキシチニブの効果はエベロリムスと同等と仮定された。NICE は修正後の分析について、TARGET 試験を利用することによる潜在的なバイアスを減少させたと評価した。
- 製造販売業者の分析では、モデルの時間枠が 30 年と設定され、試験のフォローアップ期間を超えて、カボザンチニブの効果が継続すると仮定されている。NICE はこの仮定について、支持する根拠を提示されておらず、カボザンチニブの効果が 30 年間継続するという仮定は極めて不確実と結論付けた。

<SMC>[2]

- 製造販売業者の分析では、METEOR 試験の QOL 値が使用されているが、SMC はこの QOL 値が他の類似した医療技術評価で用いられた QOL 値と比べて高く、結果が QOL 値に左右されると指摘した。
- 製造販売業者の分析では、費用効果分析は無増悪生存状態、増悪後生存状態、死亡の 3 つの健康状態を想定した Partitioned survival アプローチを用いたモデルが使用された。
- カボザンチニブの比較対照技術としてアキシチニブ・エベロリムス・BSC が選択されたが、カボザンチニブとアキシチニブ・BSC を直接比較した試験がないため、費用対効果評価のため NMA 分析が行われた。
- 製造販売業者は 5 つの試験を利用して、ネットワークを形成したが、この NMA について、SMC は限界を指摘している。具体的には、手法や結果が明確ではない、研究の分析対象集団が前治療歴やベースラインの予後スコアの観点で異なる、クロスオーバーに対する調整方法が異なる、アキシチニブの治療効果に関する過小評価の懸念、である。
- 製造販売業者の分析では、モデルの時間枠は 30 年と設定された。

<CADTH>[5]

- CADTH は、製造販売業者が用いた METEOR 試験に基づく QOL 値は他の医療技術評価で用いられた値よりも相対的に高いと判断し、前治療無効の進行腎細胞癌患者に対するアキシチニブの医療技術評価で用いられていた QOL 値を代わりに用いた。
- CADTH は、ネットワークを構成する試験の間で試験デザインやベースライン患者特性に著

しい差異があること等から、製造販売業者が提出した NMA の信頼性について慎重に評価を行い、以下の点を指摘している。

- 各試験のアウトカムのうち、OS 及び PFS は統合対象となっているが、安全性は統合対象から除外されている。
 - ネットワークの中でクローズドのループがない。
 - 統合された試験の間で治療効果の修飾因子に系統的な差が存在している。
 - 治療効果に対する患者特性の影響が報告されていない。
- 製造販売業者の分析では、モデルの時間枠は 10 年と設定された。

<PBAC>[6]

- PBAC はカボザンチニブの比較対照技術としてニボルマブを採用した(製造販売業者はアキシチニブ、エベロリムスを比較対照としたものも提出したが、主たる評価には採用されなかった)。
- カボザンチニブがニボルマブより優れているという根拠が提供されなかったとして、PBAC は費用最小化分析を適切と判断した。

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ション

公的分析は、カボザンチニブの追加的有用性を検討するために、表 2-1-1 に示すリサーチクエスションに基づく RCT のシステマティックレビューを実施した。

対象集団は、血管新生阻害薬治療後の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者とし、介入と比較対照は、カボザンチニブ、エベロリムス(基本分析の比較対照)、アキシチニブ(基本分析の比較対照)、ニボルマブ(シナリオ分析の比較対照)と設定した。アウトカムは、OS と PFS とした。検索期間はカボザンチニブの第 I 相試験(NCT00215605)の参加登録が開始された 2005 年 9 月から、文献検索実施日までとした。

表 2-1-1 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ション

項目	内容
対象集団	血管新生阻害薬治療後の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者
介入/比較対照	カボザンチニブ、エベロリムス、アキシチニブ、ニボルマブ
アウトカム	OS、PFS
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2005 年 9 月から 2021 年 4 月まで

2.1.2 実施の流れ

公的分析は、カボザンチニブの追加的有用性の評価にあたり、システマティックレビューを実施した。医学情報サービス・文献検索の専門家が、リサーチクエスションに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献及び RCT を特定する作業から成り、2 名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表 2-1-3)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議及び第三者の評価により解消された。特定された RCT の概要を要約し、表 2-1-7-1 及び表 2-1-7-2 に結果をまとめた。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を以下に示す。

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	血管新生阻害薬治療後の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌患者	左記に示す対象集団が含まれない、又は対象患者が小児のみ
介入/比較対照	カボザンチニブ、エベロリムス、アキシチニブ、ニボルマブ	左記に示す薬剤が含まれない
アウトカム	OS、PFS	左記に示すアウトカムが含まれない
研究デザイン	RCT	RCT 以外の研究
文献の種類	不問	—
言語	英語、日本語	左記に示す言語以外

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- MEDLINE
- Embase
- Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- 医中誌 web

2.1.5 使用した検索式

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

表 2-1-5-1 MEDLINE に対して用いた検索式

検索日:2021年4月28日

通番	検索式	結果数
#1	S KIDNEY NEOPLASMS+NT/CT	76,363
#2	S (NEPH? OR HYPERNEPH? OR KIDNEY OR RENAL OR GRAWITZ?)(2A)(CARCINOM? OR ADENOCARCINOM? OR NEOPLASM? OR CANCER OR TUMOR? OR TUMOUR? OR MALIGNAN?) OR HYPERNEPHROM? OR NEPHROCARCINOM? OR RCC OR MRCC	102,995
#3	S (#1 OR #2)	105,418
#4	S CABOZANTINIB/CN OR CABOZANTINIB? OR BMS907351	1,064

	OR BMS(W)907351 OR XL184 OR XL(W)184 OR CABOMETYX? OR COMETRIQ? OR 849217-68-1 OR 1140909-48-3 OR 942407-59-2 OR (1C39JW444G OR DR7ST46X58)/UNII	
#5	S EVEROLIMUS+NT/CT OR EVEROLIMUS? OR CERTICAN? OR AFINITOR? OR ZORTRESS? OR VOTUBIA? OR RAD(1W)001 OR RAD001 OR SDZ(1W)RAD OR SDZRAD OR 159351-69-6 OR 9HW64Q8G6G/UNII	7,954
#6	S NIVOLUMAB+NT/CT OR NIVOLUMAB OR OPDIVO? OR BMS(W)936558 OR BMS936558 OR MDX(W)1106 OR MDX1106 OR ONO(W)4538 OR ONO4538 OR 946414-94-4 OR 31YO63LBSN/UNII	6,407
#7	S AXITINIB+NT/CT OR AXITINIB? OR INLYTA? OR AG013736 OR AG(W)013736 OR PF01367866 OR PF(W)01367866 OR 319460-85-0 OR 1347304-18-0 OR (C9LVQ0YUXG OR 55P8GY3IEK)/UNII	1,132
#8	S SORAFENIB+NT/CT OR SORAFENIB? OR NEXAVAR? OR BAY(1W)43(1W)9006 OR BAY43(1W)9006 OR BAY439006 OR BAY(1W)545(1W)9085 OR BAY545(1W)9085 OR BAY5459085 OR BAY(1W)54(1W)9085 OR BAY54(1W)9085 OR BAY549085 OR 284461-73-0 OR 475207-59-1 OR (9ZOQ3TZI87 OR 5T62Q3B36J)/UNII	9,604
#9	QUE ANTINEOPLASTIC AGENTS+NT/CT OR IMMUNOTHERAPY+NT/CT OR MOLECULAR TARGETED THERAPY+NT/CT OR NEOPLASMS+NT/CT(L)DT/CT OR Chemoradiotherapy+nt/ct OR Chemotherapy, Adjuvant+nt/ct	NA
#10	QUE (ANTICANCER? OR ANTICARCINO? OR ANTIADENOCARCINO? OR ANTINEOPLAS? OR ANTITUMO? OR ANTI(W)(CANCER? OR CARCINO? OR ADENOCARCINO? OR NEOPLAS? OR TUMO?) OR TARGET?)(2A)(AGENT? OR DRUG? OR TREAT? OR THERAP?) OR ?CHEMOTHERA? OR CHEMORADIOThERA? OR ?IMMUNOTHERAP? OR IMMUNOSUPPRES?	NA

#11	S (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	2,321,972
#12	S (SECOND? OR THIRD OR 2ND OR 3RD)(2A)(LINE? OR CHOIC? or treat? or therap?) OR SALVAG? OR (PREVIOUS? OR PRIOR?)(4A)(TREAT? OR THERAP? OR ADMINISTRAT? OR REGIMEN? OR STANDARD? OR ANTIANGIOGENIC? OR ANTI(W)ANGIOGENIC? OR VEGFR OR VASCULAR(1W)ENDOTHELIAL(1W)GROWTH(1W)FACTOR?)	273,416
#13	S (PROGRESS? OR FAILUR? OR RESIST? OR REFRACTOR? OR INTRACTABLE? OR inef?)(3A)((FIRST OR 1ST)(2A)(LINE? OR CHOIC? or treat? or therap?) OR STANDARD? OR ANTIANGIOGENIC? OR ANTI(W)ANGIOGENIC? OR VEGFR OR VASCULAR(1W)ENDOTHELIAL(1W)GROWTH(1W)FACTOR?)	17,021
#14	S #12 OR #13	286,796
#15	S SURVIVAL+NT/CT OR SURVIVAL ANALYSIS+NT/CT OR OVERALL(2A)SURVIV? OR SURVIV?(2A)ANALYS? OR (PROGRESS? OR EVENT? OR DISEASE?)(2A)FREE(3A)SURVIV? OR PFS	485,330
#16	S #3 AND #11 AND #14 AND #15	1,084
#17	S RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL?/DT OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL/DT OR RANDOM ALLOCATION+NT/CT OR (SINGLE-BLIND METHOD+NT OR DOUBLE-BLIND METHOD+NT)/CT OR CROSS-OVER STUDIES+NT/CT OR PLACEBOS+NT/CT	682,666
#18	S (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND? OR MASK?) OR RANDOM? OR RCT OR RCTS OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR LATIN(2A)SQUAR? OR PLACEBO? OR CROSS(1W)OVER? OR CROSSOVER? OR CROSOVER?	1,507,140
#19	S #16 AND (#17 OR #18)	297
#20	S #19 AND (2005-2021)/PY AND UP>=20050901 AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA	267

NA: 検索数過多による検索停止を防ぐため、ヒットした件数をカウントしなかった

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

検索日:2021年4月28日

通番	検索式	結果数
#1	S KIDNEY TUMOR+NT,PFT/CT	151,921
#2	S (NEPH? OR HYPERNEPH? OR KIDNEY OR RENAL OR GRAWITZ?)(2A)(CARCINOM? OR ADENOCARCINOM? OR NEOPLASM? OR CANCER OR TUMOR? OR TUMOUR? OR MALIGNAN?) OR HYPERNEPHROM? OR NEPHROCARCINOM? OR RCC OR MRCC	161,615
#3	S (#1 OR #2)	179,586
#4	S CABOZANTINIB+NT,PFT/CT OR CABOZANTINIB? OR BMS907351 OR BMS(W)907351 OR XL184 OR XL(W)184 OR CABOMETYX? OR COMETRIQ? OR 849217-68-1 OR 1140909-48-3 OR 942407-59-2	4,655
#5	S EVEROLIMUS+NT,PFT/CT OR EVEROLIMUS? OR CERTICAN? OR AFINITOR? OR ZORTRESS? OR VOTUBIA? OR RAD(1W)001 OR RAD001 OR SDZ(1W)RAD OR SDZRAD OR 159351-69-6	31,818
#6	S NIVOLUMAB+NT,PFT/CT OR NIVOLUMAB OR OPDIVO? OR BMS(W)936558 OR BMS936558 OR MDX(W)1106 OR MDX1106 OR ONO(W)4538 OR ONO4538 OR 946414-94-4	23,125
#7	S AXITINIB+NT,PFT/CT OR AXITINIB? OR INLYTA? OR AG013736 OR AG(W)013736 OR PF01367866 OR PF(W)01367866 OR 319460-85-0 OR 1347304-18-0	5,485
#8	S SORAFENIB+NT,PFT/CT OR SORAFENIB? OR NEXAVAR? OR BAY(1W)43(1W)9006 OR BAY43(1W)9006 OR BAY439006 OR BAY(1W)545(1W)9085 OR BAY545(1W)9085 OR BAY5459085 OR BAY(1W)54(1W)9085 OR BAY54(1W)9085 OR BAY549085 OR 284461-73-0 OR 475207-59-1	32,078
#9	QUE ANTINEOPLASTIC AGENT+AUTO,PFT/CT OR IMMUNOTHERAPY+NT,PFT/CT OR MOLECULARLY TARGETED THERAPY+NT,PFT/CT OR NEOPLASM+NT,PFT/CT(P)DT/CT OR cancer	NA

	chemotherapy+NT,PFT/CT	
#10	QUE (ANTICANCER? OR ANTICARCINO? OR ANTIADENOCARCINO? OR ANTINEOPLAS? OR ANTITUMO? OR ANTI(W)(CANCER? OR CARCINO? OR ADENOCARCINO? OR NEOPLAS? OR TUMO?) OR TARGET?)(2A)(AGENT? OR DRUG? OR TREAT? OR THERAP?) OR ?CHEMOTHERA? OR CHEMORADIOTHERA? OR ?IMMUNOTHERAP? OR IMMUNOSUPPRES?	NA
#11	S (#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10)	2,502,211
#12	S (SECOND? OR THIRD OR 2ND OR 3RD)(2A)(LINE? OR CHOIC? or treat? or therap?) OR SALVAG? OR (PREVIOUS? OR PRIOR?)(4A)(TREAT? OR THERAP? OR ADMINISTRAT? OR REGIMEN? OR STANDARD? OR ANTIANGIOGENIC? OR ANTI(W)ANGIOGENIC? OR VEGFR OR VASCULAR(1W)ENDOTHELIAL(1W)GROWTH(1W)FACTOR?)	476,330
#13	S (PROGRESS? OR FAILUR? OR RESIST? OR REFRACTOR? OR INTRACTABLE? OR inef?)(3A)((FIRST OR 1ST)(2A)(LINE? OR CHOIC? or treat? or therap?) OR STANDARD? OR ANTIANGIOGENIC? OR ANTI(W)ANGIOGENIC? OR VEGFR OR VASCULAR(1W)ENDOTHELIAL(1W)GROWTH(1W)FACTOR?)	29,971
#14	S L32 OR L33	498,491
#15	S SURVIVAL+NT,PFT/CT OR SURVIVAL ANALYSIS+NT,PFT/CT OR OVERALL(2A)SURVIV? OR SURVIV?(2A)ANALYS? OR (PROGRESS? OR EVENT? OR DISEASE?)(2A)FREE(3A)SURVIV? OR PFS	1,301,404
#16	S #3 AND #11 AND #14 AND #15	3,356
#17	S (RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL+NT,PFT OR RANDOMIZATION+NT,PFT OR SINGLE BLIND PROCEDURE+NT,PFT OR DOUBLE BLIND PROCEDURE+NT,PFT OR TRIPLE BLIND PROCEDURE+NT,PFT OR CROSSOVER PROCEDURE+NT,PFT OR PLACEBO+NT,PFT)/CT	1,044,198
#18	S (SINGL? OR DOUBLE? OR TREBL? OR TRIPL?)(W)(BLIND?	2,205,468

	OR MASK?) OR RANDOM? OR RCT OR RCTS OR PRAGMATIC?(3W)(STUD? OR TRIAL? OR TEST?) OR PLACEBO? OR LATIN(2A)SQUAR? OR CROSS(1W)OVER? OR CROSSOVER? OR CROSSOVER?	
#19	S #16 AND (#17 OR #18)	1,012
#20	S #19 AND (2005-2021)/PY AND UP>=20050901 AND (ENGLISH OR JAPANESE)/LA	952

NA: 検索数過多による検索停止を防ぐため、ヒットした件数をカウントしなかった

表 2-1-5-3 Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)に対して用いた検索式

検索日:2021年4月28日

通番	検索式	結果数
#1	[mh "Kidney Neoplasms"]	1,208
#2	((NEPH* OR HYPERNEPH* OR KIDNEY OR RENAL OR GRAWITZ*) near/2 (CARCINOM* OR ADENOCARCINOM* OR NEOPLASM* OR CANCER OR TUMOR* OR TUMOUR* OR MALIGNAN*) OR HYPERNEPHROM* OR NEPHROCARCINOM* OR RCC OR MRCC):ti,ab,kw	4,242
#3	#1 or #2	4,261
#4	(CABOZANTINIB* OR BMS907351 OR BMS next 907351 OR XL184 OR XL next 184 OR CABOMETYX* OR COMETRIQ*):ti,ab,kw	342
#5	[mh EVEROLIMUS] OR (EVEROLIMUS* OR CERTICAN* OR AFINITOR* OR ZORTRESS* OR VOTUBIA* OR RAD next 001 OR RAD001 OR SDZ next RAD OR SDZRAD):ti,ab,kw	4,229
#6	[mh NIVOLUMAB] OR (NIVOLUMAB OR OPDIVO* OR BMS next 936558 OR BMS936558 OR MDX next 1106 OR MDX1106 OR ONO next 4538 OR ONO4538):ti,ab,kw	1,890
#7	[mh AXITINIB] OR (AXITINIB* OR INLYTA* OR AG013736 OR AG next 013736 OR PF01367866 OR PF next 01367866):ti,ab,kw	317
#8	[mh SORAFENIB] OR (SORAFENIB* OR NEXAVAR* OR BAY	1,879

	next 43 next 9006 OR BAY43 next 9006 OR BAY439006 OR BAY next 545 next 9085 OR BAY545 next 9085 OR BAY5459085 OR BAY next 54 next 9085 OR BAY54 next 9085 OR BAY549085):ti,ab,kw	
#9	[mh "ANTINEOPLASTIC AGENTS"] OR [mh IMMUNOTHERAPY] OR [mh "MOLECULAR TARGETED THERAPY"] OR [mh NEOPLASMS/DT] OR [mh Chemoradiotherapy] OR [mh "Chemotherapy, Adjuvant"]	38,744
#10	((ANTICANCER* OR ANTICARCINO* OR ANTIADENOCARCINO* OR ANTINEOPLAS* OR ANTITUMO* OR ANTI next (CANCER* OR CARCINO* OR ADENOCARCINO* OR NEOPLAS* OR TUMO*) OR TARGET*) near/2 (AGENT* OR DRUG* OR TREAT* OR THERAP*) OR *CHEMOTHERA* OR CHEMORADIOThERA* OR *IMMUNOTHERAP* OR IMMUNOSUPPRES*):ti,ab,kw	119,659
#11	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 or #9 or #10	134,792
#12	((SECOND* OR THIRD OR 2ND OR 3RD) near/2 (LINE* OR CHOIC* or treat* or therap*) OR SALVAG* OR (PREVIOUS* OR PRIOR*) near/4 (TREAT* OR THERAP* OR ADMINISTRAT* OR REGIMEN* OR STANDARD* OR ANTIANGIOGENIC* OR ANTI next ANGIOGENIC* OR VEGFR OR VASCULAR next ENDOTHELIAL next GROWTH next FACTOR*)):ti,ab,kw	191,410
#13	((PROGRESS* OR FAILUR* OR RESIST* OR REFRACTOR* OR INTRACTABLE* or OR inef*) near/3 ((FIRST OR 1ST) near/2 (LINE* OR CHOIC* or treat* or therap*) OR STANDARD* OR ANTIANGIOGENIC* OR ANTI next ANGIOGENIC* OR VEGFR OR VASCULAR next ENDOTHELIAL next GROWTH next FACTOR*)):ti,ab,kw	3,439
#14	#12 OR #13	193,296
#15	[mh SURVIVAL] OR [mh "SURVIVAL ANALYSIS"] OR (OVERALL near/2 SURVIV* OR SURVIV* near/2 ANALYS* OR (PROGRESS* OR EVENT* OR DISEASE*) near/2 FREE near/2 SURVIV* OR PFS):ti,ab,kw	283,569

#16	#3 AND #11 AND #14 AND #15	823
#17	(RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR PRAGMATIC CLINICAL TRIAL):pt OR [mh "RANDOM ALLOCATION"] OR [mh "SINGLE-BLIND METHOD"] OR [mh "DOUBLE-BLIND METHOD"] OR [mh "CROSS-OVER STUDIES"] OR [mh PLACEBOS]	528,004
#18	((SINGL* OR DOUBLE* OR TREBL* OR TRIPL*) next (BLIND* OR MASK*) OR RANDOM* OR RCT OR RCTS OR PRAGMATIC* near/3 (STUD* OR TRIAL* OR TEST*) OR LATIN near/2 SQUAR* OR PLACEBO* OR CROSS next OVER* OR CROSSOVER* OR CROSSOVER*):ti,ab,kw	1,198,955
#19	#16 and (#17 or #18)	700
#20	#19 with Cochrane Library publication date Between Sep 2005 and Dec 2021, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	7
#21	#19 with Publication Year from 2005 to 2021, in Trials	637
#22	#20 or #21	644

表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた検索式

検索日:2021年4月28日

通番	検索式	結果数
#1	腎臓腫瘍/TH	54,272
#2	腎臓癌/AL or 腎臓がん/AL or 腎臓ガン/AL or 腎臓腫瘍/AL or 腎臓腫瘍/AL or 腎臓腫瘍/AL or ((腎臓癌/AL or 腎臓がん/AL or 腎臓ガン/AL or 腎臓腫瘍/AL or 腎臓腫瘍/AL) not 副腎/AL) or 腎細胞癌/TH or 腎細胞癌/AL or 腎細胞がん/AL or 腎細胞ガン/AL or 腎細胞腫瘍/AL or 腎細胞新生物/AL or 腎細胞悪性腫瘍/AL or 腎細胞悪性新生物/AL or 腎臓細胞癌/AL or 腎臓細胞がん/AL or 腎臓細胞ガン/AL or 腎臓細胞腫瘍/AL or 腎臓細胞新生物/AL or 腎臓細胞悪性腫瘍/AL or 腎臓細胞悪性新生物/al or "KIDNEY CARCINOM"/al or "KIDNEY adenocarcinom"/al or "KIDNEY NEOPLASM"/al or "KIDNEY CANCER"/al or "KIDNEY TUMO"/al or "renal CARCINOM"/al or "renal adenocarcinom"/al or "renal	57,343

	NEOPLASM"/al or "renal CANCER"/al or "renal TUMO"/al or "renal cell CARCINOM"/al or "renal cell adenocarcinom"/al or "renal cell NEOPLASM"/al or "renal cell CANCER"/al or "renal cell TUMO"/al or hypernephrom/al or Nephrocarcinom/al or RCC/al or MRCC/al	
#3	#1 or #2	60,242
#4	Cabozantinib/TH or Cabozantinib/al or カボザンチニブ/al or "BMS 907351"/al or BMS-907351/al or BMS907351/al or "XL 184"/al or XL-184/al or XL184/al or Cabometyx/al or COMETRIQ/al or カボメティクス/al	176
#5	Everolimus/TH or everolimus/AL or エベロリムス/AL or CERTICAN/al or サーティカン /AL or AFINITOR/al or ZORTRESS/al or VOTUBIA/al or RAD001/AL or RAD-001/AL or "RAD 001"/AL or SDZ-RAD/AL or SDZRAD/AL or "SDZ RAD"/AL	4,728
#6	Nivolumab/TH or "BMS 936558"/AL or BMS-936558/AL or BMS936558/AL or "MDX 1106"/AL or MDX-1106/AL or MDX1106/AL or "ONO 4538"/AL or ONO-4538/AL or ONO4538/AL or Nivolumab/AL or Opdivo/AL or オプジーボ /AL or ニボルマブ/AL	6,465
#7	Axitinib/TH or アキシチニブ/al or Axitinib/al or インライタ/al or INLYTA/al or "AG 013736"/al or AG-013736/al or AG013736/al or "PF 01367866"/al or PF-01367866/al or PF01367866/al	884
#8	Sorafenib/TH or Sorafenib/AL or ソラフェニブ/AL or ネクサバル /AL or Nexavar/AL or BAY439006/AL or BAY-43-9006/AL or BAY43-9006/AL or "BAY 43-9006"/AL or "BAY 43 9006"/AL or "BAY43 9006"/AL or BAY549085/AL or BAY-54-9085/AL or BAY54-9085/AL or "BAY 54-9085"/AL or "BAY 54 9085"/AL or "BAY54 9085"/AL or BAY5459085/AL or BAY-545-9085/AL or BAY545-9085/AL or "BAY 545-9085"/AL or "BAY 545 9085"/AL or "BAY545 9085"/AL	5,432
#9	抗腫瘍剤/TH or 免疫療法/TH or 分子標的治療/TH or 腫瘍;薬物療法/th or 抗腫瘍剤/al or 抗ガン剤/al or 抗がん剤/al or 抗癌剤	817,539

	/al or 抗腫瘍薬/al or 抗ガン薬/al or 抗がん薬/al or 抗癌薬/al or 抗腫瘍治療/al or 抗ガン治療/al or 抗がん治療/al or 抗癌治療/al or 化学療法/al or 免疫療法/al or 免疫治療/al or 免疫抑制療法/al or 免疫抑制治療/al or 免疫放射線/al or 標的療法/al or 標的治療/al or Antineoplastic/al or Anti-neoplastic/al or Anticancer/al or Anti-cancer/al or anticarcino/al or anti-carcino/al or antineoplas/al or anti-neoplas/al or antitumo/al or anti-tumo/al or "target therap"/al or "target treat"/al or "targeted therap"/al or "targeted treat"/al or immunotherap/al or immunosuppres/al or chemotherap/al or chemoradiotherap/al	
#10	#4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	817,816
#11	既治療/AL or 前治療/AL or 治療後/AL or 無効例/al or 無効症例/al or 失敗例/al or 失敗症例/al or 増悪例/al or 増悪症例/al or 歴があ/al or 歴のあ/al or 歴を有/al or 歴の有/al or 治療に失敗/AL or 治療を失敗/AL or 治療が失敗/AL or 第二選択/AL or 第2 選択/AL or 2 次療法/al or 二次療法/al or セカンドチョイス/AL or 2nd チョイス/AL or セカンドライン/AL or セカンド・ライン/AL or 2nd ライン/AL or 二次治療/AL or 2 次治療/AL or サルベージ療法/TH or 救済/AL or サルベージ/AL or salvage/AL or "SECOND LINE"/AL or "SECOND CHOICE"/AL or "2nd LINE"/AL or "2nd CHOICE"/AL or 2ND-LINE/AL or 2ND-CHOICE/AL or SECOND-LINE/AL or SECOND-CHOICE/AL or "Prior Therap"/al or "Prior Treat"/al or "previous Therap"/al or "previous Treat"/al	79,009
#12	生存分析/TH or 生存分析/al or 生存率分析/al or 生存解析/al or 生存率解析/al or 全生存/al or 生存期間/al or 生存時間/al or 生存曲線/al or "overall survival"/al or "Survival Analys"/al or 無症状生存/al or 無病生存/al or 無増悪生存/al or 無進行生存/al or 無症状期間/al or 無病期間/al or 無増悪期間/al or 無進行期間/al or "Progression Free Surv"/al or "Progression-Free Surv"/al or "Event Free Surv"/al or "Event-Free Surv"/al or "Disease Free Surv"/al or "Disease-Free Surv"/al or PFS/al	49,495

#13	#3 and #10 and #11 and #12	91
#14	RD=ランダム化比較試験 or RD=準ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/TH or ランダム割付け/TH or 一重盲検法/TH or 二重盲検法/TH or 三重盲検法/TH or プラセボ/TH or クロスオーバー研究/TH or ランダム/al or ランダムイ/al or 無作為/al or 盲検/al or ブラインド/al or シングルマスク/al or シングル・マスク/al or ダブルマスク/al or ダブル・マスク/al or トリプルマスク/al or トリプル・マスク/al or 実際の試験/al or 実際的研究/al or 実践的試験/al or 実践的研究/al or 実用的試験/al or 実用的研究/al or 実際の臨床試験/al or 実際の臨床研究/al or 実践的臨床試験/al or 実践的臨床研究/al or 実用的臨床試験/al or 実用的臨床研究/al or プラグマティック試験/al or プラグマティック研究/al or プラグマチック試験/al or プラグマチック研究/al or プラセボ/al or プラシーボ/al or 偽薬/al or 偽剤/al or ラテン方格/al or クロスオーバ/al or クロス・オーバ/al or RANDOM/al or RCT/al or BLIND/al or "SINGLE MASK"/al or SINGLE-MASK/al or "DOUBLE MASK"/al or DOUBLE-MASK/al or "TRIPLE MASK"/al or TRIPLE-MASK/al or "TREBLE MASK"/al or TREBLE-MASK/al or "pragmatic trial"/al or "pragmatic clinical trial"/al or "pragmatic stud"/al or "pragmatic clinical stud"/al or PLACEBO/al or "latin squar"/al or cross-over/al or crossover/al or "cross over"/al	98,012
#15	#13 and #14	11
#16	#15 and (DT=2005:2021 or PDAT=2005/9/1:// or IDAT=2005/9/1://) and (LA=日本語,英語)	11

2.1.6 検索結果

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

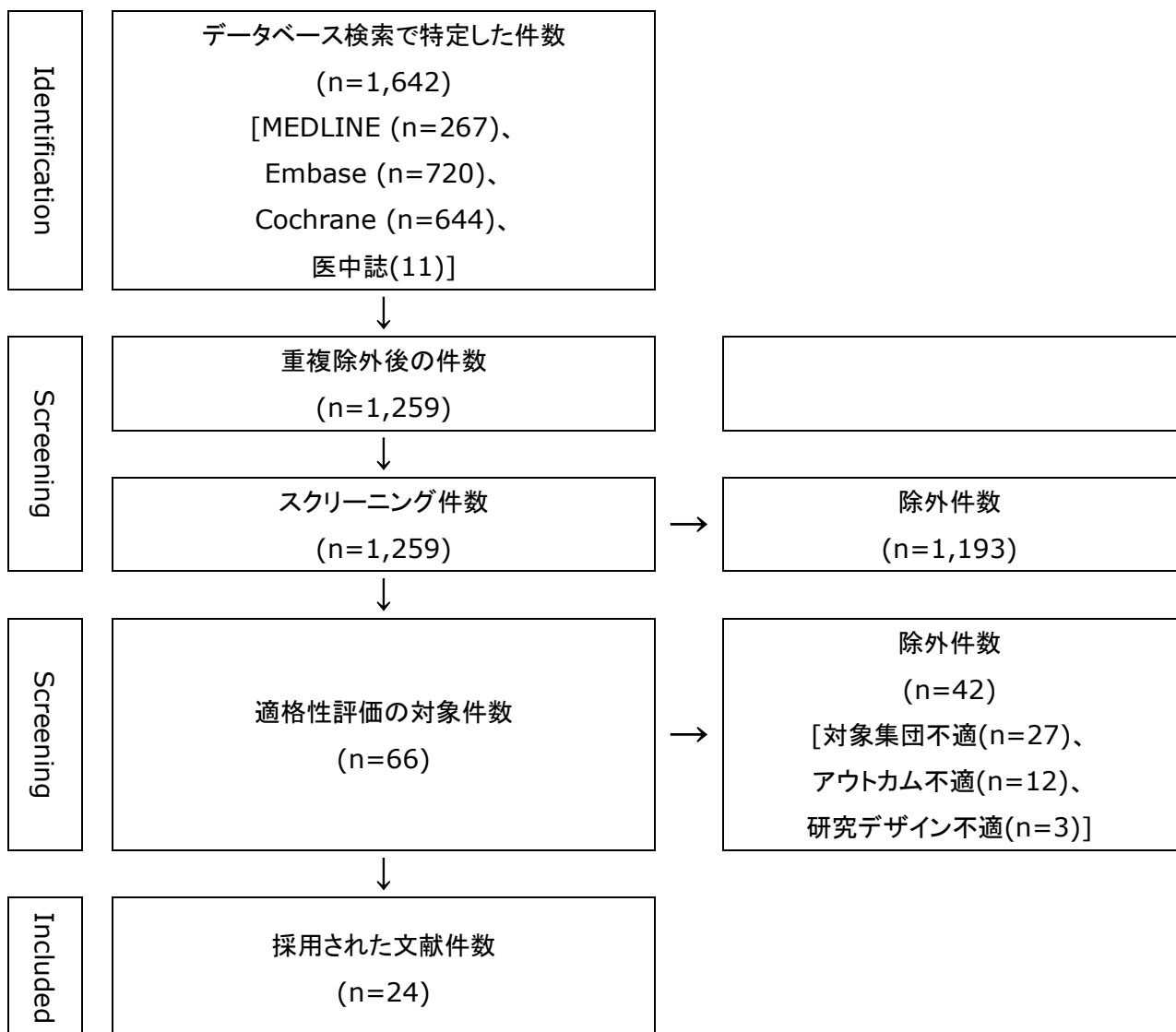


図 2-1-6 PRISMA フローチャート

基本分析では、カボザンチニブとエベロリムス及びアキシチニブを比較するが、システマティックレビューの結果、エベロリムスとの比較に該当する RCT は、METEOR 試験のみであった。もう 1 つの比較対照であるアキシチニブとの比較に該当する RCT は確認できなかった。

シナリオ分析(ニボルマブとの比較)のリサーチクエスチョンに該当するカボザンチニブとニボルマブを比較した RCT は確認できなかったが、エベロリムスを介して METEOR 試験と間接比較可能な CheckMate025 試験が確認された。公的分析のシステマティックレビューで特定された文献については別添 A に示す。

2.1.7 臨床試験の概要

基本分析(エベロリムスとの比較)のリサーチクエスチョンに該当する RCT として特定された METEOR 試験とシナリオ分析(ニボルマブとの比較)において間接比較可能な RCT として特定された CheckMate025 試験の概要を表 2-1-7-1 及び表 2-1-7-2 に示す。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要(METEOR 試験)

試験名	METEOR 試験[8, 9]
書誌情報	Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> , 2016. 17(7): p. 917-927. Motzer, R.J., et al., Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. <i>Br J Cancer</i> , 2018. 118(9): p. 1176-1178.
臨床試験登録情報	NCT01865747
試験を実施した場所	26 か国 173 施設
試験の登録期間	2013 年 8 月 8 日～2014 年 11 月 24 日
対象集団	VEGFR-TKI による治療後に増悪した進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上 ● 進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌 ● RECIST v1.1 で測定可能な病変を有する ● VEGFR-TKI による前治療歴が 1 ライン以上 ● VEGFR-TKI 投与期間中、あるいは最終投与後 6 か月以内に病勢の進行を認めた ● KPS スコアが 70 以上 ● 適切な臓器機能を有する
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● mTOR 阻害剤の治療歴がある ● コントロール不良の高血圧又は心血管、胃腸、創傷治癒に関わる、又は感染性の重篤な併存疾患を持つ
介入方法の詳細	カボザンチニブ 60mg を 1 日 1 回経口投与

比較対照の詳細	エベロリムス 10mg を 1 日 1 回経口投与
試験デザイン	第 III 相、オープンラベル、RCT
盲検化法	該当なし
主要評価項目	PFS(IRC 判定)
主な副次的評価項目	OS、ORR(IRC 判定)
有効性	OS の中央値及び HR[9] (データカットオフ日:2016 年 10 月 2 日) カボザンチニブ:21.4 か月(95%CI 記載なし) エベロリムス:17.1 か月(95%CI 記載なし) HR:0.70(95%CI 0.58-0.85) PFS の中央値及び HR[8] (データカットオフ日:2015 年 5 月 22 日) カボザンチニブ:7.4 か月(95%CI 6.6-9.1) エベロリムス:3.9 か月(95%CI 3.7-5.1) HR:0.51(95%CI 0.41-0.62)
安全性	グレード 3 又は 4 の AE(2016 年 10 月 2 日時点)[9] カボザンチニブ(N=331):71% エベロリムス(N=322):61%
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(CheckMate025 試験)

試験名	CheckMate025[10, 11]
書誌情報	Motzer, R.J., et al., Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2015. 373(19): p. 1803-13. Motzer, R.J., et al., Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. Cancer, 2020.
臨床試験登録情報	NCT01668784

試験を実施した場所	24 か国 146 施設
試験の登録期間	2012 年 10 月 9 日～2014 年 3 月 14 日
対象集団	抗血管新生治療歴がある進行性淡明細胞型腎細胞癌患者
主な組み入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 18 歳以上 ● 進行性又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌であると組織学的に確認されている ● RECIST v1.1 で測定可能な病変を有する ● 前治療において 1 又は 2 種類の抗血管新生治療を受けている ● KPS スコアが 70 以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 中枢神経系転移がある[10] ● mTOR 阻害薬による前治療歴がある[10] ● グルココルチコイドによる治療を要する状態にある[10]
介入方法の詳細	ニボルマブ 3 mg/kg 静脈内投与を隔週 1 回
比較対照の詳細	エベロリムス 10 mg1 日 1 回経口投与
試験デザイン	第 III 相、オープンラベル、RCT
盲検化法	該当なし
主要評価項目	OS
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 治験担当医師判定の ORR(RECIST v1.1) ● 治験担当医師判定の PFS(RECIST v1.1) ● 安全性 ● Patient-reported HRQoL
有効性	<p>OS の中央値及び HR[11] (データカットオフ日:2019 年 8 月) ニボルマブ:25.8 か月(95%CI 22.2-29.8) エベロリムス:19.7 か月(95%CI 17.6-22.1) HR:0.73 (95%CI 0.62-0.85)</p> <p>PFS の中央値及び HR[11] (データカットオフ日:2019 年 8 月) ニボルマブ:4.2 か月(95%CI 3.7-5.4) エベロリムス:4.5 か月(95%CI 3.7-5.5) HR:0.84 (95%CI 0.72-0.99)</p>
安全性	<p>治療に関連したグレード 3 又は 4 の AE[11] ニボルマブ(N=406):21.4%</p>

	エベロリムス(N=397):36.8%
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

カボザンチニブの追加的有用性を検討するために製造販売業者が実施したシステマティックレビューでは、METEOR 試験、CheckMate025 試験、RECORD-1 試験、AXIS 試験、TARGET 試験、の 5 試験 48 文献が特定された。この 48 文献の具体的なリストは製造販売業者の報告書に記載されていなかったが、公的分析の照会により製造販売業者から 48 文献のリストが提示された(2021 年 4 月 9 日付)。48 文献のうち 12 件は公的分析が特定した文献と一致した。製造販売業者が特定し、公的分析が特定しなかった文献は 36 件あった。この 36 件のうち、12 件が METEOR 試験、6 件が CheckMate025 試験に関する文献であり、これらの文献はアウトカムが OS 又は PFS でない、臨床試験データに基づくモデル分析や探索的データ解析、サブグループ解析であるなどといった理由から公的分析では除外対象となった。残りの 18 件のうち、6 件が RECORD-1 試験、8 件が AXIS 試験、4 件が TARGET 試験に関する文献であった。これらの試験は比較対照がプラセボ又はソラフェニブであるため公的分析で設定したリサーチクエスションと合致せず、除外対象となった。

製造販売業者が特定した文献以外で、公的分析で特定した文献は 12 件であった。該当する 12 件の文献リストを別添 A(文献 13 から 24)に示す。この 12 件のうち、文献 13 から 18 は METEOR 試験で、これらはすべて会議録であった。文献 19 から 24 は CheckMate025 試験で、文献 21 は原著論文、その他の文献は会議録であった。

製造販売業者のシステマティックレビューはソラフェニブ、スニチニブも対象に含めて実施したことに加え、2018 年以前の学会抄録を除外したことから、公的分析におけるシステマティックレビューと採用された文献数が異なっていた。しかし、追加的有用性を評価する上で必要な METEOR 試験、CheckMate025 試験の重要な文献については類似する結果が確認されたことから、製造販売業者のシステマティックレビューはおおむね妥当である。

【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】

<エベロリムスとの比較>

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()

<アキシチニブとの比較>

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()

<ニボルマブとの比較>

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

2.3.1 エベロリムスと比較した場合の追加的有用性

表 2-3-2-1 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)
3.8	66-67	図表 3.8-2

【報告書等の記述】

システマティックレビューの結果、カボザンチニブとエベロリムスを直接比較した RCT は、METEOR 試験のみであった。

(中略)

METEOR 試験において、カボザンチニブでは、エベロリムスと比較して、統計的に有意に OS (HR: 0.7[95%CI: 0.58-0.85])及び PFS (HR: 0.52[95%CI: 0.42-0.64])を延長することが認められた。

NMA の基本分析の結果、カボザンチニブは、エベロリムスと比較して統計的に有意に OS (HR: [REDACTED])及び PFS (HR: [REDACTED])を延長することが認められた。感度分析でも結果は同様であった。

(中略)

以上のことから、カボザンチニブは、エベロリムス及びアキシチニブに対して追加的有用性があると判断した。

<公的分析におけるレビュー結果>

製造販売業者と同様に、カボザンチニブとエベロリムスを比較した RCT は METEOR 試験のみであった。METEOR 試験において、カボザンチニブとエベロリムスを比較した OS の HR は 0.70 ($p=0.0002$, 95% CI: 0.58-0.85, データカットオフ日:2016年10月2日)[9]で、統計学的に有意な差が確認された。また、METEOR 試験において、カボザンチニブとエベロリムスを比較した PFS の HR は 0.52 ($p<0.0001$, 95% CI: 0.42-0.64, データカットオフ日:2015年5月22日, IRC 判定)[8]で、統計学的に有意な差が確認された。ただし、PFS については、論文本文と Supplementary appendix で報告されている値が異なる。

Supplementary appendix の値は上記の通りであるが、論文本文では PFS の HR は 0.51 ($p<0.0001$, 95% CI: 0.41-0.62, データカットオフ日:2015年5月22日, IRC 判定)であった。値が異なる理由は論文中に明記されていないが、いずれの値も METEOR 試験において、カボザンチニブはエベロリムスよりも PFS を改善する効果を示している。公的分析では、カボ

ザンチニブの効果の過大評価を防ぐため、PFS の HR は 0.52 と考える(これは製造販売業者が報告した値と同じである)。

2.3.2 アキシチニブと比較した場合の追加的有用性

表 2-3-2-1 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)
3.8	66-67	図表 3.8-2

【報告書等の記述】

システマティックレビューの結果、カボザンチニブとエベロリムスを直接比較した RCT は、METEOR 試験のみであった。また、アキシチニブと直接比較した RCT は無かった。

(中略)

アキシチニブとの比較においても、統計的に有意に PFS を延長することが示唆された (HR: ██████████)。OS については、統計的に有意ではなかったが、カボザンチニブに Favorable な結果であった(HR: ██████████)。感度分析においても同様の結果であった。

以上のことから、カボザンチニブは、エベロリムス及びアキシチニブに対して追加的有用性があると判断した。

<公的分析におけるレビュー結果>

製造販売業者と同様に、カボザンチニブとアキシチニブを直接比較した臨床試験は、システマティックレビューで検出されなかった。このため、製造販売業者は METEOR 試験、RECORD-1 試験、TARGET 試験、AXIS 試験からなる NMA を行った (図表 3.7.2.2-1, p. 61)。これに対して、以下の点から、TARGET 試験を含む NMA は妥当ではない。

- TARGET 試験は前治療で VEGF 標的治療を受けた患者を対象集団に含んでいない試験であることから、METEOR 試験と対象集団が異なる試験である。
- TARGET 試験ではプラセボからソラフェニブへ移行した患者は打ち切りとしたため、プラセボのデータは反応の良い患者のデータを反映したものとなり、ソラフェニブの効果は過小評価する可能性が高い。
- 製造販売業者が使用した NMA のネットワーク図において、ソラフェニブの効果の過小評価はアキシチニブの効果の過小評価をもたらす。
- 製造販売業者が提出した TARGET 試験を入れた NMA では、OS においてアキシチニブが

エベロリムスの HR を下回る(カボザンチニブ vs アキシチニブの HR: [REDACTED]、カボザンチニブ vs エベロリムスの HR: [REDACTED])(p. 62)が、TARGET 試験を介さずにアキシチニブとエベロリムスが比較された先行研究では、アキシチニブはエベロリムスより OS を延長させる、又は効果同等との結果が示されており(表 2-3-2-2)、製造販売業者の提出した NMA とは結果が一致しない。

表 2-3-2-2 TARGET 試験を介さずにアキシチニブとエベロリムスが比較された先行研究

研究タイプ	内容	結果	参考文献
観察研究	スニチニブ後のアキシチニブ(52 例)と、mTOR(エベロリムス 20 例、テムシロリムス 11 例)の PFS、OS の比較	アキシチニブの方が mTOR よりも OS を有意に延長	[12]
観察研究	スニチニブ後の二次治療としてのアキシチニブ(128 例)と、エベロリムス(318 例)の PFS、OS の比較	アキシチニブとエベロリムスで差がある	[13]
観察研究	スニチニブ後の二次治療としてアキシチニブ(103 例)と、エベロリムス(79 例)の PFS、OS の比較	アキシチニブとエベロリムスで PFS と OS に差がない	[14]
観察研究	二次治療としてアキシチニブ(45 例)と、エベロリムス(81 例)の PFS、OS の比較	アキシチニブとエベロリムスで PFS と OS に差がない	[15]
MAIC	METEOR 試験と AXIS 試験を用いて、スニチニブ後のアキシチニブ(194 例)と、エベロリムス(132 例)、カボザンチニブ(135 例)の PFS、OS の比較	アキシチニブとエベロリムスで差がある	[16]
MAIC	RECORD-1 試験と AXIS 試験を用いて、スニチニブ後のアキシチニブ(194 例)と、エベロリムス(43 例)の PFS の比較	アキシチニブとエベロリムスで PFS に差がない	[17]

NICE における二次治療以降のカボザンチニブの評価[1]では、製造販売業者が提出した TARGET 試験が含まれた NMA に関して懸念が指摘された。これを受けて、製造販売業者はネットワークから TARGET 試験を除外し、アキシチニブとエベロリムスの効果を同等と仮定して分析を

修正した。NICE はこの修正した分析を主たる分析として評価を行った。

公的分析のシステマティックレビューで特定した RCT では、カボザンチニブとアキシチニブを比較するために、TARGET 試験を除いて RCT のみでネットワークを構築することはできなかった。このため、NICE と同様に、アキシチニブとエベロリムスの効果は同等とみなすことが妥当だと考える。この仮定に基づくと、カボザンチニブとアキシチニブを比較した OS と PFS のハザード比は、METEOR 試験のカボザンチニブとエベロリムスを比較した OS と PFS で代替され、OS の HR は 0.7(95% CI: 0.58-0.85)、PFS の HR は 0.52(95% CI: 0.42-0.64)となり、OS 及び PFS においてカボザンチニブの統計学的に有意な延長が認められた。

2.3.3 ニボルマブと比較した場合の追加的有用性

表 2-3-3-1 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)
3.8	67	図表 3.8-2

【報告書等の記述】

感度分析の比較対照技術であるニボルマブについては、NMA の結果から、カボザンチニブが統計的に有意に PFS を延長することが示唆されたことから、追加的有用性があると判断した。

<公的分析におけるレビュー結果>

カボザンチニブとニボルマブを直接比較した臨床試験は、システマティックレビューで特定されなかったため、製造販売業者と同様に、カボザンチニブとエベロリムスを比較した METEOR 試験とニボルマブとエベロリムスを比較した CheckMate025 試験を用いて、エベロリムスを共通の比較対照技術とすることで間接比較を検討した。

2 つの試験は増悪の判定が異なり、METEOR 試験で RECIST による判定、CheckMate025 試験では治験担当医師の判定で行われ[8, 11]、2 つの試験は試験デザインが異なるが、対象集団や両試験でのエベロリムスの結果には類似性が認められ(表 2-3-2-2)、製造販売業者と同様に 2 つの試験を用いた間接比較は実行可能だと考える。

表 2-3-2-2 エベロリムスの PFS と OS の比較

	METEOR[8, 9]	CheckMate025[11]
PFS, month (95% CI)	3.9 (3.7-5.1)	4.5 (3.7-5.5)

OS, month (95% CI)	17.1 (NA)	19.7 (17.6-22.1)
--------------------	-----------	------------------

製造販売業者が行った間接比較の手法を検討したところ、OS に関しては妥当性が認められた(別添 B)。製造販売業者が行った NMA では、カボザンチニブとニボルマブを比較した OS の HR は ██████████ となるため、カボザンチニブが統計学的に有意に OS を延長することは認められなかった。

PFS では、間接比較の手法の検討において、製造販売業者が行った手法には課題があった(別添 B)。そこで公的分析では、カボザンチニブとニボルマブを比較する間接比較としてパラメトリックなモデル及び Fractional polynomial モデルを用いた NMA を検討した。NMA は製造販売業者と同様に固定効果モデルとし、パラメトリックなモデルは指数分布、対数正規分布、対数ロジスティック分布、ワイブル分布、ゴンペルツ分布の 5 つ、First-order fractional polynomial モデルは $P1 = -2, -1, -0.5, 0.5, 2, 3$ の 6 つ、計 11 のモデルを検討した。いずれのモデルも階層ベイズモデルで表現され、Dias らの方法[18]にしたがって WinBUGS ver 1.4.3[19]を用いて分析した。NMA の詳細は別添 C に示した。検討した 11 のモデルは Gelman-Rubin 統計量に基づきマルコフ連鎖モンテカルロ(MCMC)の収束を評価したところ、収束しなかったモデルはなかった(別添 C)。モデルは逸脱度情報量規準(DIC)の値で評価し、もっとも DIC が低値となった $P1 = 0.5$ モデルを採用した(別添 C)。

$P1 = 0.5$ モデルでのカボザンチニブとニボルマブを比較したハザード比の時間による変化を検討したところ、3 か月目までは HR の中央値と 95% Credible interval が 1 を下回り、8 か月目までは HR の中央値のみが 1 を下回った。しかし、9 か月目以降は HR の中央値が 1 を上回り、28 か月目以降では HR の中央値と 95% Credible interval とともに 1 を上回った。このことから、投与開始直後はカボザンチニブが PFS を延長することが示唆されたが、投与開始から時間が経過した際の PFS の延長は認められなかった(図 2-3-2-3)。

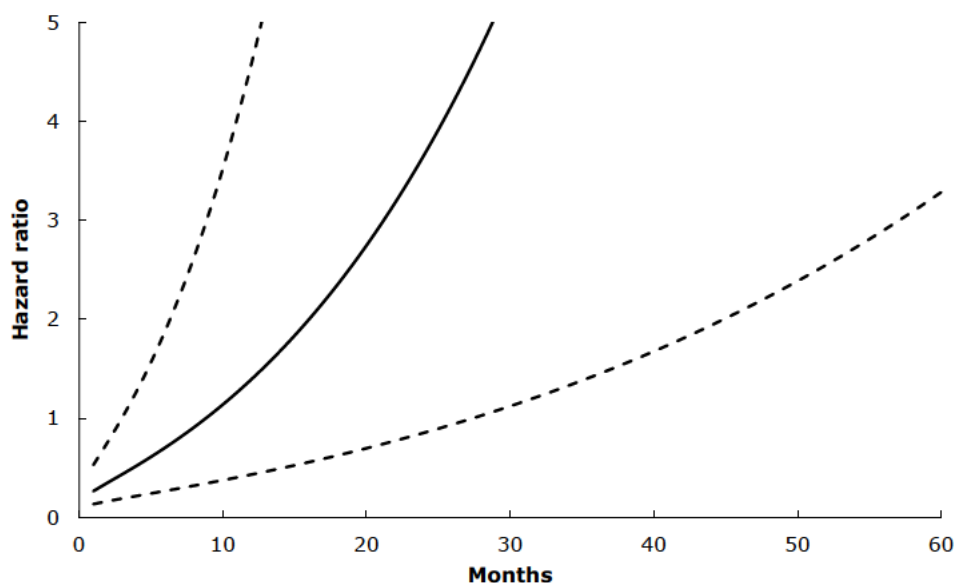


図 2-3-2-3 NMA の P1=0.5 モデルで推定されたカボザンチニブとニボルマブを比較したハザード比の時間変化の中央値(実線) (破線は 95% Credible interval を示す)

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4-1 カボザンチニブのエベロリムスに対する追加的有用性に関する評価

対象集団	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の以下の患者 二次治療以降(血管新生阻害薬治療後)
介入	カボザンチニブ
比較対照	エベロリムス
アウトカム	OS、PFS
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	システマティックレビューの結果、カボザンチニブとエベロリムスと比較した RCT は METEOR 試験のみであった。METEOR 試験では OS に関して統計学的に有意な延長が確認された(HR: 0.70, 95% CI: 0.58-0.85)。また、PFS に関しても統計学的有意な延長が確認された(HR: 0.52, 95% CI: 0.42-0.64)。
------------------	--

表 2-4-2 カボザンチニブのアキシチニブに対する追加的有用性に関する評価

対象集団	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の以下の患者 二次治療以降(血管新生阻害薬治療後)
介入	カボザンチニブ
比較対照	アキシチニブ
アウトカム	OS、PFS
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 type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(アキシチニブとエベロリムスの効果は同等とみなす仮定)
追加的有用性の有無を判断した理由	公的分析のシステマティックレビューから、カボザンチニブとアキシチニブを比較するために、TARGET 試験を除いて RCT のみでネットワークを構築することはできなかった。このため、NICE と同様に、アキシチニブとエベロリムスの効果は同等とみなすことが妥当だと考えた。この仮定に基づくと、カボザンチニブとアキシチニブを比較した OS と PFS のハザード比は、METEOR 試験のカボザンチニブとエベロリムスと比較した OS と PFS で代替される。その結果、OS に関して統計学的に有意な延長があると考えられた。(HR: 0.70, 95% CI: 0.58-0.85)。同様に、PFS に関しても統計学的有意な延長があると考えられた(HR: 0.52, 95% CI: 0.42-0.64)。

表 2-4-3 カボザンチニブのニボルマブに対する追加的有用性に関する評価

対象集団	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の以下の患者 二次治療以降(血管新生阻害薬治療後)
------	--

介入	カボザンチニブ
比較対照	ニボルマブ
アウトカム	OS、PFS
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" 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 type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input checked="" 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	<p>間接比較の結果から、カボザンチニブがニボルマブよりも統計学的に有意にOSを延長させることは認められなかった (HR: ██████████ ██████████)。一方、PFSでは、3か月目まではHRの中央値と95% Credible intervalが1を下回り、投与開始直後でのカボザンチニブのPFSの延長が示唆されたが、28か月目以降ではHRの中央値と95% Credible intervalともに1を上回ることから、投与開始から時間が経過した際のPFSの延長は認められなかった。</p>

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、カボザンチニブはエベロリムスに対し

- 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()

得られたデータに基づくと、カボザンチニブはアキシチニブに対し

- 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()

得られたデータに基づくと、カボザンチニブはニボルマブに対し

- 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

3.1.1 エベロリムス・アキシチニブと比較した費用効果分析の概要

分析手法

製造販売業者が行った費用効果分析は、無増悪生存状態、増悪後生存状態、死亡の 3 つの健康状態を想定した Partitioned survival アプローチを用いたモデルで評価された。METEOR 試験の患者レベルのデータに基づく PFS、OS、TTD の外挿から無増悪生存曲線、生存曲線、治療中止までの時間の生存曲線の推定がそれぞれ行われ、推定された曲線を用いて、30 年間の費用と効果の推計が行われた。METEOR 試験に含まれないアキシチニブの相対的有効性(OS 及び PFS)については NMA から得られた HR が用いられ、TTD については AXIS 試験で公表されている治療期間中央値から、指数分布が仮定された。なお、製造販売業者が当初提出した資料には、製造販売業者が用いた METEOR 試験の PFS データは IRC による PFS 判定、2015 年 5 月 22 日データカットオフと記載されていたが、公的分析の照会により、製造販売業者はこのデータカットオフ日は誤りであり、正しくは 2015 年 12 月 31 日データカットオフであると修正した(2021 年 6 月 16 日付)。

費用は薬剤費、薬剤投与に関わる費用、疾患治療費、終末期の医療費、AE 治療費、後治療の費用が検討された。薬剤費では、各試験で得られた相対用量強度(RDI)が考慮され、薬剤投与に関わる費用及び疾患治療費は JMDC データや臨床専門家の意見を反映していた。終末期の医療費と AE 治療費は文献値が用いられ、後治療の費用は各試験の後治療の治療割合と治療内容に基づいて計算された。

QOL 値は、すべての薬剤で、METEOR 試験に基づいて推計されたものが用いられた。推計にはベースラインの EQ-5D スコア、治療薬、病勢進行の有無、有害事象の因子について回帰モデルが構成され、各健康状態に対応した QOL 値が推定された。

製造販売業者が行った費用効果分析の手法を表 3-1-1-1 に示した。

表 3-1-1-1 エベロリムス・アキシチニブと比較した費用対効果評価の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書におけるページ
分析対象とする集団	二次治療以降(血管新生阻害薬治療後)	26
比較対照	エベロリムス及びアキシチニブ	26
分析の立場と費用	公的医療の立場で、費用は公的医療費のみ	27

の範囲		
効果指標	QALY	27
分析期間	30 年	27
割引	費用及び効果ともに年率 2%	27
費用効果モデル	マイクロソフト・エクセル®で作成	68
モデルの種類	Partitioned survival アプローチ	9
モデルで検討した健康状態	無増悪(PF)生存状態、増悪後(PP)生存状態、死亡の 3 つの状態	68
生存曲線の推定	パラメトリックな方法で生存曲線を推定 パラメトリックには、ワイブル分布、ゴンペルツ分布、指数分布、対数正規分布、ガンマ分布、対数ロジスティック分布の 6 つの分布を検討 METEOR 試験に含まれない比較対照薬の相対的有効性は NMA で推定	9 71 72
費用	薬剤費、薬剤投与に関わる費用、疾患治療費、終末期の医療費、AE 治療費、後治療の費用	97-106
QOL 値の推定	METEOR 試験において EQ-5D-5L を用いて収集されたデータと、国内で EQ-5D-5L 用に開発された換算式を用いて日本人の QOL 値を算出し、METEOR 試験の患者レベルの経時データを用いて統計モデルを作成し、各健康状態(PF と PP)と AE 発現時における QOL 値を予測	96-97
有害事象	各試験で報告されたグレード 3 又は 4 で、5% 以上発現した AE が検討された	95-96

分析結果

カボザンチニブはエベロリムスと比較して、増分費用と増分効果が正の値であり、ICER の推定値は、¥5,375,559/QALY だった。一元感度分析では、増分費用、増分効果、ICER に及ぼす影響がそれぞれ検討された。モデルにもっとも大きな影響を及ぼすパラメータは、増分費用ではカボザンチニブの薬剤費、次にエベロリムスの薬剤費、増分効果では OS の長期推定に用いた対数ロジスティック分布のパラメータ、ICER ではカボザンチニブの薬剤費であった。確率的感度分析では、平均の ICER は¥5,402,431/QALY と推定され、費用対効果評価の基準値である 750 万円を ICER が下回る確率は 85.1%であった。

表 3-1-1-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(エベロリムス)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カボザンチニブ	2.11	0.49	10,163,113	2,620,995	5,375,559
エベロリムス	1.62		7,542,119		

カボザンチニブはアキシチニブと比較して、増分費用と増分効果が正の値であり、ICER の推定値は、¥2,223,138/QALY だった。一元感度分析では、増分費用、増分効果、ICER に及ぼす影響がそれぞれ検討された。モデルにもっとも大きな影響を及ぼすパラメータは、増分費用、増分効果、ICER のすべてで、アキシチニブの OS のハザード比であった。確率的感度分析では、平均の ICER は¥4,306,151/QALY と推定され、費用対効果評価の基準値である 750 万円を ICER が下回る確率は 71.6% であった。

表 3-1-1-3 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果(アキシチニブ)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カボザンチニブ	2.11	0.98	10,163,113	2,184,659	2,223,138
アキシチニブ	1.12		7,978,455		

3.1.2 エベロリムス・アキシチニブと比較した費用効果分析に対する見解

3.1.2.1 アキシチニブの効果について

「2.3.2 アキシチニブと比較した場合の追加的有用性」に記載の通り、製造販売業者が行ったカボザンチニブとアキシチニブを比較するための NMA はアキシチニブの効果を過小評価する可能性が高いため、アキシチニブとエベロリムスの効果は同等とみなすことが妥当だと考える。また、アキシチニブとの比較に際して、下記の点に留意する必要がある。

- 外挿 PFS は一般の日本人の生存率を超えないように調整された外挿 OS を上回らないように調整されているため、外挿 PFS が外挿 OS より高い割合をとることはなく、外挿 TTD も同様の調整がされているが、外挿 PFS と外挿 TTD の関係は調整されていないため、外挿 PFS と外挿 TTD は交差する可能性がある。

3.1.2.2 後治療について

製造販売業者のモデルでは、後治療となる三次治療の費用は、カボザンチニブとエベロリムスに関しては METEOR 試験、アキシチニブは AXIS 試験の後治療の内容と割合を用いて推計され

た。また製造販売業者が用いたエクセルモデルでは、これらの論文に加えて、カボザンチニブの二次治療以降を評価した NICE の TA463 が参照されていた。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業者がカボザンチニブとエベロリムスに関してモデルで用いた後治療の内容と割合は、METEOR 試験[8]で報告されている後治療の割合と異なる。

3.1.2.3 OS、PFS 及び TTD の外挿期間について

製造販売業者の基本分析では、METEOR 試験で収集された患者レベルのデータに生存関数を当てはめることで、パラメトリックな生存時間解析を行い、費用対効果モデルのための長期外挿を行っている。6 つのパラメトリック分布が長期外挿のための候補として使用され、そのパラメトリック分布の選択は、「①RCT で得られた生存曲線への当てはまり図の評価、②統計的適合度、③推定値に対する臨床専門家からのフィードバックに基づいて」(p. 137)を行い、「特に③を重視して選択した」(p. 137)とあった。しかし、これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 臨床専門家に提示されたのは、最長で 10 年間の生存率の推計結果である。
- 製造販売業者のモデルで使用されている 30 年間の長期外挿が適切であることを示す根拠が明らかではない。

3.1.2.4 費用について

製造販売業者のモデルでは、薬剤費、薬剤投与に関わる費用、疾患治療費、終末期の医療費、AE 治療費、後治療の費用が検討された。

薬剤費は、投与量の減量を反映させるために、METEOR 試験で報告された RDI をカボザンチニブの 60mg 錠の薬価に乗じることで推計された。

終末期の医療費は、肝細胞癌患者を対象とした死亡 3 か月間の費用 (p. 103)に基づき推定された。

費用の感度分析は、それぞれの費用で行われ、感度分析の範囲は各費用のベースケース値から±20%という仮定が置かれた(図表 4.4.1-2(p. 114-115), 図表 4.4.2-2(p. 118))。

これらに対して、以下の点に留意する必要がある。

- カボザンチニブは重量当たりの費用が 60mg 錠と 20mg 錠で異なるため、RDI が 100%を下回る場合、カボザンチニブの薬剤費は過小評価になるが、METEOR 試験の論文や製造販売業者の報告書において、20mg 錠を使用した症例の割合は示されていない。
- 後治療の費用は METEOR 試験の後治療の治療割合と治療内容に、各治療法の平均治療期間を乗じて推計された(p. 105)が、平均治療期間はカボザンチニブ及びエベロリムス、アキシチニブ後の治療に限定されていない。

3.1.2.5 QOL 値について

製造販売業者は回帰分析モデルを構築し、METEOR 試験のデータを用いて日本人の QOL 値を推定している。統計手法として、Mixed-Effect Model Repeated Measure (MMRM) models with a random intercept を用いているが、これは経時測定データの欠測への対応や、経時的に観測される個人が個人内で相関するといった問題への対応を行うことができることから、臨床試験の分析においてしばしば用いられている手法である[20]。この手法では、正しい推定を行うために、説明変数と誤差項の無相関などといった仮定が置かれている。

製造販売業者の回帰分析では臨床試験のデータを用いているが、ランダムに割り付けられたわけではない癌の進行などの影響を分析している。そのため、上記の説明変数と誤差項の無相関の仮定が満たされていない恐れがある。よって、製造販売業者の回帰分析結果の解釈には注意が必要であり、結果の頑健性を確認するために、より幅広い QOL 値を用いて、ICER がどの程度変化するのかを検証することが望ましいと考えられる。

なお、公的分析の照会により製造販売業者から MMRM モデルの詳細に関して回答があり、分散共分散構造として無構造が仮定されていること、また説明変数の詳細が提示された(2021 年 6 月 16 日付)。

3.1.2.6 治療効果の持続期間について

製造販売業者の基本分析では、カボザンチニブの効果が 30 年間減弱しないという仮定が用いられている。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- METEOR 試験の追跡期間は 3 年程度であり、30 年間減弱しないという仮定はカボザンチニブの効果を過大評価している恐れがある。

ただし、この点は NICE におけるカボザンチニブの評価でも論点となっており、製造販売業者はシナリオ分析 11 として、カボザンチニブの効果が試験期間後減弱するとした分析を行っている。このシナリオ分析 11 では、カボザンチニブの OS 効果は、観察期間中は METEOR 試験に従い、観察期間終了後は、エベロリムスの対数ロジスティック分布に従うと仮定して分析が行われており、基本分析と結果に大きな違いがないことが確認されている(図表 5.1.2b-2(p. 131))。

3.1.3 ニボルマブと比較した費用効果分析に対する概要

ニボルマブとの比較では、エベロリムス、アキシチニブとの比較と同様に、無増悪生存状態、増悪後生存状態、死亡の 3 つの健康状態を想定した Partitioned survival アプローチを用いたモデルで費用効果分析の評価が行われた。ニボルマブに関してもアキシチニブと同様に、OS 及び PFS の効果推定には NMA から得られたハザード比が用いられた。TTD に関しては CheckMate025 試験で公表されている治療期間中央値から、指数分布が仮定された。

ニボルマブの費用は、エベロリムス、アキシチニブとの比較で検討された項目と同じ項目が検

討された。薬剤費の算出で用いられる RDI は、CheckMate025 試験のデータ及び NICE のテクノロジーアセスメント 417 のデータが用いられた。薬剤投与に関わる費用としては、院内での投与が考慮され、疾患治療費ではニボルマブの用法に基づく受診頻度が用いられた。終末期の医療費はエベロリムス、アキシチニブの比較と同じ値が適用された。AE の内容と割合、後治療の内容と割合は CheckMate025 試験のデータが用いられた。

PF と PP の QOL 値、AE による disutility は、エベロリムス、アキシチニブとの比較で用いられた値が使用された。

製造販売業者が行った費用効果分析で用いられた手法を表 3-1-3-1 に示した。

表 3-1-3-1 ニボルマブと比較した費用対効果評価の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書におけるページ
分析対象とする集団	二次治療以降(血管新生阻害薬治療後)	26
比較対照	ニボルマブ	
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場で、費用は公的医療費のみ	27
効果指標	QALY	27
分析期間	30 年	27
割引	費用及び効果ともに年率 2%	27
費用効果モデル	マイクロソフト・エクセル®で作成	68
モデルの種類	Partitioned survival アプローチ	9
モデルで検討した健康状態	無増悪(PF)生存状態、増悪後(PP)生存状態、死亡の 3 つの状態	68
生存曲線の推定	PFS と OS は NMA で得られたハザード比を用いて推定	87, 79
	TTD は治療期間の中央値から指数分布を仮定	95
費用	薬剤費、薬剤投与に関わる費用、疾患治療費、終末期の医療費、AE 治療費、後治療の費用	97-106
QOL 値の推定	エベロリムス・アキシチニブとの比較で用いられた値を使用	96-97
有害事象	CheckMate025 試験でグレード 3 又は 4 で、	95-96

	5%以上発現した AE が検討された	
--	--------------------	--

分析結果

カボザンチニブはニボルマブと比較して、増分効果が正の値となる一方、増分費用は負の値となり、費用対効果で優位という結果であった。一元感度分析において、増分効果では OS のハザード比が、増分費用と ICER ではカボザンチニブの薬剤費が大きな影響を及ぼすことが示された。確率的感度分析でも、平均増分効果が正の値となる一方、増分費用は負の値であった。

表 3-1-3-2 製造販売業者による費用効果分析のシナリオ分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カボザンチニブ	2.11	0.11	10,163,113	-899,877	優位
ニボルマブ	2.00		11,062,991		

3.1.4 ニボルマブと比較した費用効果分析に対する見解

3.1.4.1 ニボルマブの効果について

製造販売業者の間接比較では、カボザンチニブとニボルマブを比較した PFS において、統計学的に有意な延長が示されたので、追加的有用性があると判断され費用効果分析が行われたが、製造販売業者の間接比較の手法には課題があった。公的分析で検討した間接比較では、「2.3.3 ニボルマブと比較した場合の追加的有用性」に記載の通り、OS 及び PFS において追加的有用性は認められなかった。このため、カボザンチニブとニボルマブの効果は同等とみなし、費用最小化分析を行うことが妥当だと考えた。

3.1.4.2 後治療について

製造販売業者のモデルでは、後治療となる三次治療の費用は、カボザンチニブに関しては METEOR 試験、ニボルマブは CheckMate025 試験の後治療の内容と割合を用いて推計された。また製造販売業者が用いたエクセルモデルでは、これらの論文に加えて、カボザンチニブの二次治療以降を評価した NICE の TA463 が参照されていた。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業者がカボザンチニブとニボルマブに関してモデルで用いた後治療の内容と割合は、METEOR 試験[8]、CheckMate025 試験[11]で報告されている後治療の割合と異なる。

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

<エベロリムス・アキシチニブと比較した費用効果分析>

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

- a) アキシチニブとエベロリムスの効果

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)

- b) 薬価の変更
- c) 後治療の推計
- d) OS、PFS 及び TTD の外挿期間のシナリオ分析
- e) QOL 値のシナリオ分析
- f) 費用の感度分析
- g) カボザンチニブの薬剤費のシナリオ分析

<ニボルマブと比較した費用効果分析>

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

- a) ニボルマブの効果

3.3.4 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)

- b) 薬価の変更
- c) 後治療の推計

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 アキシチニブとエベロリムスの効果について

表 3-4-1 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)
3.7.2	59-65	8

【報告書等の記述】

5 試験は、図表 3.7.2.2-1 に示す通り、ネットワークで繋がるため、基本分析は、OS, PFS とともに 5 試験を対象とした。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の基本分析では、カボザンチニブとアキシチニブを直接比較した臨床試験が存在しないことから、アキシチニブの相対効果を NMA から得たハザード比に基づいて分析している。しかし、この NMA に前治療歴やクロスオーバーに対する調整方法等が異なる TARGET 試験を含めたことは適切ではなく、アキシチニブの過小評価をもたらす懸念がある。

製造販売業者もこの NMA の課題を認識しており、シナリオ分析 4 として、アキシチニブの効果をエベロリムスと同等と仮定して分析を行った(p. 111)。シナリオ分析 4 では、エベロリムスの外挿曲線をアキシチニブの PFS と OS の外挿曲線に適用して分析されていたが、後治療と TTD に関しては、エベロリムスは METEOR 試験、アキシチニブは AXIS 試験のデータが用いられた。後治療に関しては、OS に影響を及ぼすので、OS の効果が同等とする場合、後治療は同じと仮定することが妥当だと考える。一方で、TTD は PFS と OS に直接的な影響は小さいと考えられるため、各試験のデータを用いることが妥当だと考える。

再分析では、製造販売業者のシナリオ分析 4 におけるアキシチニブの後治療割合をエベロリムスの後治療割合と同じにして、分析を行った。なお、製造販売業者のモデルでは、TTD が PFS を上回る場合の補正がなく、PFS を上回る TTD に関する公的分析からの照会に対して、製造販売業者は臨床専門家より、臨床現場では一般的に増悪後も治療が継続されて行われるため、TTD が PFS を上回ることを許容した旨を回答した(2021 年 6 月 16 日付)。しかし、AXIS 試験[21]では“Patients were treated until progression of disease (RECIST version 1.0), occurrence of unacceptable toxic effects, death, or withdrawal of patient consent.”と記載があり、増悪後も治療が継続されたとは考えにくい。このためアキシチニブに関しては、TTD が PFS を上回る期間で、TTD は PFS と同じ外挿曲線とみなして再分析を行った。

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1 薬価の変更について

表 3-5-1 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)
4.2.3	97	図表 4.2.3-1

【報告書等の記述】

薬剤費は、2020 年の薬価を用いた。

【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」[22]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。」と記載されており、比較対照技術(アキシチニブ、エベロリムス)、後治療に使用される薬剤(スニチニブ、ニボルマブ)について、最新の薬価(2021 年 8 月時点)を使用して再分析を実施した。

表 3-5-1-2 修正が必要である薬剤と薬価

薬剤名	製品名	薬価(変更前)	薬価(変更後)
エベロリムス	アフィニール錠 5mg	10,603.00	10,558.40
アキシチニブ	インライタ錠 5mg	8,501.30	7,913.70
スニチニブ	スーテントカプセル 12.5mg	7,613.70	7,557.50
ニボルマブ	オプジーボ点滴静注 240mg	413,990	366,405

3.5.2 後治療の推計について

表 3-5-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	104	図表 4.2.3-14

【報告書等の記述】

OS の長期推定と一貫性を確保するため、後治療は、一次治療モデルの場合は、CABOSUN 試験と CheckMate214 試験、二次治療モデルの場合は、METEOR 試験 AXIS 試験、CheckMate025 試験で報告されている後治療とその割合を用いた。

【具体的な再分析の内容】

カボザンチニブとエベロリムスに関して、mature な OS が報告された文献[9]では後治療の詳細な治療の割合の報告は記載されていないので、分析に使用する OS と同じデータのカットオフ日(2016年10月2日)での後治療の情報はなかった。製造販売業者の報告書では mature な PFS が報告された文献[8]と二次治療以降のカボザンチニブを評価した NICE の TA463[1]が参照されたが、報告書の図 4.2.3-14 にある「後治療の内容と割合」のカボザンチニブとエベロリムスの後治療の各治療の割合は参照されている文献[8]に記載の内容と異なっていた。NICE TA463 において後治療の割合の記載はなかったため、文献[8]に記載の後治療の割合と内容を利用するのが妥当である。

文献[8]に記載された後治療の内容と割合を使用して後治療の費用を推計し、分析に用いた。後治療の費用は、製造販売業者の分析と同様に、 $(\text{各治療法の割合}) \times (\text{平均治療期間}) \times (\text{各治療法の 1 サイクル当たりの費用})$ で算出した各治療法の費用を足し合わせたものとした。各治療法の割合以外は、製造販売業者と同じ設定とした。

なお、文献[8]では、放射線療法と手術の記載があるが、先行研究においてこれらの費用の情報が報告されていないこと、及び製造販売業者も分析には用いていないことから、再分析でも検討しない。またカボザンチニブ群でベバシズマブの使用があるが、本邦では腎細胞癌への適用はないため分析から除外した。テムシロリムスは腎細胞癌へ適用があり、製造販売業者は分析に含めているが、腎癌診療ガイドライン 2017 年版(2020 年小改訂)では二次治療以降の推奨がないことから、再分析では除外した。インターフェロン α 及びインターロイキンに関しては、製造販売業者が分析には用いていないことから、再分析でも検討しない。PD-1 チェックポイント阻害薬は、記載されているニボルマブの内訳を用いて、ニボルマブとして分析を行った。化学療法 (Chemotherapy) については詳細が不明であるため、分析から除外した。

表 3-5-2-2 再分析で用いた後治療の各治療の割合

後治療	二次治療			
	カボザンチニブ		エベロリムス	
	変更前	変更後	変更前	変更後
カボザンチニブ	0.00%	0.0%	0.00%	2.13%
エベロリムス	29.00%	29.09%	0.00%	4.57%
アキシチニブ	17.00%	17.27%	27.00%	27.44%
ニボルマブ	0.00%	4.24%	0.00%	4.88%
ソラフェニブ	0.00%	2.73%	9.50%	9.45%
パゾパニブ	0.00%	1.52%	6.70%	6.71%
スニチニブ	5.20%	5.15%	10.00%	10.06%
BSC	49.00%	50.00%	47.00%	44.82%

3.5.3 OS、PFS 及び TTD の外挿期間のシナリオ分析について

表 3-5-3 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
5.1.3	137	7

【報告書等の記述】

生存年数の推定には、臨床試験で得られた OS の生存曲線の長期外挿が重要となる。今回はパラメトリックな手法を用いて生存曲線を推定した。分布の選択は、①RCT で得られた生存曲線への当てはまり図の評価、②統計的適合度、③推定値に対する臨床専門家からのフィードバックに基づいて行った。特に③を重視して選択した。

【具体的な再分析の内容】

OS、PFS 及び TTD の外挿にあたって、臨床専門家によるパラメトリック分布の判断に用いられた 10 年間生存率の期間と合わせるため、モデルの分析期間を 10 年間として検討した。

3.5.4 QOL 値のシナリオ分析について

表 3-5-4 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)
4.2.2	96-97	3
別添 I	84-95	1

【報告書等の記述】

Mixed-Effect Model Repeated Measure (MMRM) models with a random intercept を用いて、EQ-5D-3L 及び EQ-5D-5L に基づく日本人の QOL 値を推定した。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の QOL 値の推定モデルでは、時間の影響をはじめとする未調整のバイアスによって推定結果にバイアスがあると可能性が高いと判断した。しかし、代替となる日本人を対象とした腎細胞癌患者の QOL 値として適当なものがないため、以下3通りの QOL 値を用いたシナリオ分析を行い、結果が頑強か否かを確認することとした。

①PF と PP の QOL 値に実際には差がないと仮定

製造販売業者のモデルでは、PF と PP の QOL 値に差があるとの結果であったが、この差がバイアスによるものである恐れがある。そのため、最も保守的なケースを考え、PF と PP がともに と QOL 値に差がない設定で再分析を行った。

②PF と PP の QOL 値が実際にはともに低いと仮定

製造販売業者の QOL 値はバイアスによって歪み、高い値となっている恐れがある。そのため、製造販売業者の QOL 値を 0.8 倍した QOL 値で再分析を行った。

③PF と PP の QOL 値に実際にはより大きな差があると仮定

製造販売業者のモデルでは、PF と PP の QOL 値に差があるとの結果であったが、この差は実際にはより大きい可能性がある。そのため、PP の QOL 値のみを 0.8 倍し、再分析を行った。

3.5.5 費用の感度分析について

表 3-5-5 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)
4.4.1	114	図表 4.4.1-1

【報告書等の記述】

薬剤及び投与費用、AE 治療費、治療費(無増悪)、治療費(増悪後)、後治療の費用について±20%の変動幅が検討され、変動のソースは「仮定」と記載

【具体的な再分析の内容】

1 サイクル当たりの薬剤費は、薬価に RDI と 1 サイクル当たりの投与回数に乗じて算出された。カボザンチニブとエベロリムス、アキシチニブの RDI はそれぞれ 75.25%、83.90%、102.00%で、RDI の情報ソースはカボザンチニブとエベロリムスに関しては「METEOR 試験の総括報告書 Table 14.3.1.1.1」(図表 4.2.3-3 RDI, p. 99)、アキシチニブに関しては「AXIS 試験、NICE TA 333」と製造販売業者の報告書に記載されていた。前者の情報ソースに関しては引用文献の記載がなく、後者の情報ソースでは RDI の範囲の記載がないため、RDI の不確実性は不明であった。

後治療の費用は、METEOR 試験の後治療の各治療法の割合と平均治療期間、薬価を用いて計算された(p. 104)。平均治療期間はさまざまな臨床試験から治療期間の中央値が抽出され(図表 4.2.3-16 平均治療期間:二次治療モデル, p. 106)、平均値に換算された値がモデルで用いられたが、各文献の前治療はカボザンチニブ又はエベロリムス、アキシチニブに限定されていないため、不確実性が大きいと考えらえる。

薬剤費の RDI 及び後治療の費用の不確実性を考慮するために、再分析ではこれらの費用の変動幅を±30%と仮定して感度分析を実施した。

3.5.6 カボザンチニブの薬剤費のシナリオ分析について

表 3-5-6 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)
4.2.3	薬剤費:98 RDI:99	薬剤費:図表 4.2.3-1 RDI:図表 4.2.3-3

【報告書等の記述】

カボザンチニブの薬剤費の単価は 22,333 円が使用され、RDI は 75.25%と設定された。

【具体的な再分析の内容】

カボザンチニブには 60mg 錠と 20mg 錠があり、通常投与の場合は 60mg 錠が 1 錠使用され、投与量減量の場合は、20mg 錠が用いられる。60mg 錠と 20mg 錠では重量当たりの費用が異なる(表 3-5-6-2)ため、製造販売業者が用いた 60mg 錠の薬価に RDI を乗じて薬剤費を推計する方法は、減量の割合が多い場合、薬剤費を過小評価する。60mg 錠と 20mg 錠の薬剤費の違いが及ぼす影響を見積もるために、20mg 錠の薬価で薬剤費を推計したシナリオ分析を実施した。

表 3-5-6-2 カボザンチニブの投与量と 1 日薬価

	60mg 錠の薬価で計算した 1 日薬価	20mg 錠の薬価で計算した 1 日薬価
60mg 投与	22,333.00 円	24,022.80 円
40mg 投与	14,888.67 円	16,015.20 円
20mg 投与	7,444.33 円	8,007.60 円

3.6 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

<ニボルマブと比較した費用最小化分析>

3.6.1 ニボルマブの効果について

表 3-6-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1.b	OS: 87	OS: 1
	PFS: 91	PFS: 6

【報告書等の記述】

アキシチニブとニボルマブについては、患者レベルデータが入手出来なかったため、OS の効果推定には、NMA の結果を用いた。

アキシチニブとニボルマブについては、患者レベルデータが利用できなかったため、PFS の効果推定には、NMA の結果を用いた。

【具体的な再分析の内容】

ニボルマブに対してカボザンチニブの追加的有用性は認められなかったため、再分析では費用最小化分析を実施した。カボザンチニブとニボルマブは表 3-6-1-2 に示すように治療期間が異なると考えられるので、カボザンチニブとニボルマブの 1 日薬価のみを比較することは妥当ではない。ただし、CheckMate025 試験の mature な OS と PFS が報告された文献[11]において治療期間の中央値の報告がなかったため、治療期間の比較に用いたデータはデータカットオフ日が最新ではなかった。このため、治療期間には不確実性があり、1 日薬価に治療期間を乗じた薬剤費を比較する方法にも懸念がある。そこで、製造販売業者がニボルマブとの比較に用いた費用効果分析のモデルを用いて検討を行った。具体的には、製造販売業者がモデルで用いた OS と PFS、TTD の外挿曲線に基づき、各種費用(薬剤費、薬剤投与に関わる費用、疾患治療費、終末期の医療費、AE 治療費、後治療の費用)の推定を行い、これらを合計した費用を比較に用いた。分析期間は製造販売業者のモデルと同様に 30 年とした。

製造販売業者のモデルでは、カボザンチニブとニボルマブの OS の外挿曲線はそれぞれ異なる曲線が適用されているが、両薬剤を効果同等と考えるため、外挿曲線は両薬剤で一致していると設定した。ニボルマブでは、患者レベルのデータに基づく外挿ではないため、患者レベルのデータに基づいた外挿が行われたカボザンチニブの外挿曲線を両薬剤の OS として用いた。PFS も同様に、カボザンチニブの外挿曲線を両薬剤の PFS として用いた。TTD は両薬剤で治療期間が異なることが示唆されるので、薬剤ごとに異なる設定が妥当であると考えられる。このため、製造販売業

者がモデルで用いた設定(カボザンチニブは MEREOR 試験の TTD の Kaplan-Meier 曲線から外挿した曲線、ニボルマブは CheckMate025 試験で報告されている治療期間の中央値から指数分布を仮定)で分析を行った。また、後治療の内容は、カボザンチニブの後治療割合をニボルマブにも適用した。

表 3-6-1-2 治療期間の中央値

	カボザンチニブ	ニボルマブ
METEOR 試験, month (range) [9]	8.4 (0.3-37.0)	—
CheckMate025 試験, month (range) [10]	—	5.5 (<0.1-29.6)*

* mature な OS と PFS が報告された文献(データカットオフ日:2019 年 8 月)[11]には治療期間の中央値の記載がないため、2015 年 6 月データカットオフの文献のデータを用いた[10]

3.7 3.6 以外に検討が必要な点における再分析の内容

<ニボルマブと比較した費用最小化分析>

3.7.1 薬価の変更

表 3-7-1 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)
4.2.3	97	図表 4.2.3-1

【報告書等の記述】

薬剤費は、2020 年の薬価を用いた。

【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。」と記載されており、比較対照技術(ニボルマブ)、後治療に使用される薬剤(エベロリムス、アキシチニブ、スニチニブ)について、最新の薬価(2021 年 8 月時点)を使用して再分析を実施した。

表 3-7-1-2 修正が必要である薬剤と薬価

薬剤名	製品名	薬価(変更前)	薬価(変更後)
ニボルマブ	オプジーボ点滴静注 240mg	413,990	366,405
アキシチニブ	インライタ錠 5mg	8,501.30	7,913.70
エベロリムス	アフィニートル錠 5mg	10,603.00	10,558.40
スニチニブ	スーテントカプセル 12.5mg	7,613.70	7,557.50

3.7.2 後治療の推計について

表 3-7-2-1 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)
4.2.3	104	図 4.2.3-14

【報告書等の記述】

OS の長期推定と一貫性を確保するため、後治療は、一次治療モデルの場合は、CABOSUN 試験と CheckMate214 試験、二次治療モデルの場合は、METEOR 試験 AXIS 試験、CheckMate025 試験で報告されている後治療とその割合を用いた。

【具体的な再分析の内容】

「3.5.2 後治療の推計について」に記載の通り、カボザンチニブの後治療の各治療の割合は製造販売業者の報告と文献値が異なるので、「表 3-5-2-2 再分析で用いた後治療の各治療の割合」に記載の変更後の割合を用いて分析を行った。

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

・実施した分析

- | |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析(増分費用効果比を算出する) |
| <input type="checkbox"/> 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する) |
| <input type="checkbox"/> 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(費用効果分析)

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果(エベロリムス)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カボザンチニブ	2.11	0.49	10,163,113	2,620,995	5,375,559
エベロリムス	1.62		7,542,119		

表 4-1-1-2 製造販売業者による基本分析の結果(アキシチニブ)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カボザンチニブ	2.11	0.98	10,163,113	2,184,659	2,223,138
アキシチニブ	1.12		7,978,455		

表 4-1-1-3 再分析における基本分析の結果(エベロリムス)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カボザンチニブ	2.11	0.49	10,384,683	2,469,162	5,064,156
エベロリムス	1.62		7,915,521		

表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果(アキシチニブ)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カボザンチニブ	2.11	0.49	10,384,683	3,059,609	6,268,535

アキシチニブ	1.62		7,325,075		
--------	------	--	-----------	--	--

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

表 4-1-2-1 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(エベロリムス)

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	0.49	2,620,995	5,375,559
b*	薬価の変更	0.49	2,671,772	5,479,702
b+c	薬価の変更 + 後治療の推計	0.49	2,469,162	5,064,156

*<エベロリムス・アキシチニブと比較した費用効果分析>における「3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど」の項目 a(アキシチニブとエベロリムスの効果)は、エベロリムスとの比較には関係しないため、エベロリムスとの比較における再分析では、「3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど」に記載の項目 b(薬価の変更)から再分析を行った。

表 4-1-2-2 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(アキシチニブ)

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	0.98	2,184,659	2,223,138
a	アキシチニブの PFS と OS をエベロリムスのものと同一とする	0.49	3,007,484	6,161,741
a+b	アキシチニブの PFS と OS をエベロリムスのものと同一とする +	0.49	3,281,522	6,723,192

	薬価の変更			
a+b +c	アキシチニブの PFS と OS をエベロリムスのものと同一 とする + 薬価の変更 + 後治療の推計	0.49	3,059,609	6,268,535

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
該当なし。

4.2 再分析における感度分析の結果

表 4-2-1 一元論的感度分析の結果(エベロリムス)

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
薬剤費の RDI(カボザンチニブ)* (470,556 円)	329,389	611,723	製造販売業者が実施した一元感度分析の中で、ICER に及ぼす影響が大きいと考えられたため	897,361	9,230,950
薬剤費の RDI (エベロリムス)* (496,076 円)	347,253	644,899		2,689,343	7,438,969
後治療の費用(カボザンチニブ) (2,490,722 円)	1,743,505	3,237,938		4,135,055	5,993,257
後治療の費用(エベロリムス) (2,899,831 円)	2,029,882	3,769,781		3,763,594	6,364,717
割引率	0%	4%	中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第 2 版	4,784,258	5,305,108

* 薬剤費は薬価×RDI×サイクル内での投与回数で計算され、感度分析では RDI の不確実性に関して検討した。

表 4-2-2 一元論的感度分析の結果(アキシチニブ)

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限

薬剤費(カボザンチニブ)* (470,556 円)	329,389	611,723	製造販売業者が実施した一元感度分析の中で、ICERに及ぼす影響が大きいと考えられたため	2,106,126	10,430,944
薬剤費(アキシチニブ)* (452,031 円)	316,421	587,640		4,311,918	8,225,151
後治療の費用(カボザンチニブ) (2,490,722 円)	1,743,505	3,237,938		5,340,412	7,196,657
後治療の費用(アキシチニブ) (2,899,831 円)	2,029,882	3,769,781		4,915,650	7,621,419
割引率	0%	4%	中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第2版	5,879,971	6,611,282

* 薬剤費は薬価×RDI×サイクル内での投与回数で計算され、感度分析では RDI の不確実性に関して検討した。

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 エベロリムス・アキシチニブと比較した費用効果分析のシナリオ分析の結果

表 4-3-1-1 シナリオ分析の結果(エベロリムス)

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)
分析期間	分析期間を 30 年間と設定	分析期間を 10 年と設定	5,064,156	0.40	2,378,082	5,893,330

QOL 値	PF の QOL 値は ■■■■、PP の QOL 値は ■■■■ と設定	PF と PP の QOL 値 をともに ■■■■ と設 定	5,064,156	0.50	2,469,162	4,969,718
	PF の QOL 値は ■■■■、PP の QOL 値は ■■■■ と設定	PF の QOL 値は ■■■■*0.8、PP の QOL 値は ■■■■*0.8 と設定	5,064,156	0.39	2,469,162	6,333,432
	PF の QOL 値は ■■■■、PP の QOL 値は ■■■■ と設定	PF の QOL 値は ■■■■、PP の QOL 値は ■■■■*0.8 と 設定	5,064,156	0.45	2,469,162	5,449,047
費用	60mg 錠のカボザン チニブの薬価を使用	20mg 錠のカボザン チニブの薬価を使用	5,064,156	0.49	2,974,355	6,100,288

表 4-3-1-2 シナリオ分析の結果(アキシチニブ)

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)
分析期間	分析期間を 30 年間と 設定	分析期間を 10 年と 設定	6,268,535	0.40	2,963,730	7,335,337
QOL 値	PF の QOL 値は	PF と PP の QOL 値	6,268,535	0.50	3,059,609	6,151,758

	■■■■、PPのQOL値は■■■■と設定	をともに■■■■と設定				
	PFのQOL値は■■■■、PPのQOL値は■■■■と設定	PFのQOL値は■■■■*0.8、PPのQOL値は■■■■*0.8と設定	6,268,535	0.39	3,059,609	7,837,608
	PFのQOL値は■■■■、PPのQOL値は■■■■と設定	PFのQOL値は■■■■、PPのQOL値は■■■■*0.8と設定	6,268,535	0.45	3,059,609	6,744,422
費用	60mg錠のカボザンチニブの薬価を使用	20mg錠のカボザンチニブの薬価を使用	6,268,535	0.49	3,564,504	7,302,966

4.3.2 ニボルマブと比較した費用最小化分析のシナリオ分析の結果

表 4-3-2 シナリオ分析の結果

	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
製造販売業者のシナリオ分析の結果(費用効果分析)	0.11	-899,877	優位

a	カボザンチニブとニボルマブの効果を同等とする (費用最小化分析)	—	-283,515	—
a+b	カボザンチニブとニボルマブの効果を同等とする + 薬剤費を最新の価格に変更 (費用最小化分析)	—	484,104	—
a+b+c	カボザンチニブとニボルマブの効果を同等とする + 薬剤費を最新の価格に変更 + 後治療の推計 (費用最小化分析)	—	408,463	—

4.4 分析結果の解釈

表 4-4-1 分析結果の解釈(エベロリムス)

分析対象集団	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の以下の患者を対象とする。 二次治療以降(血管新生阻害薬治療後)
比較対照技術	エベロリムス
ICER の基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万未満 <input checked="" type="checkbox"/> 200 万以上(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 万円以下(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	再分析の結果、カボザンチニブはエベロリムスと比較して ICER は 5,064,156 円/QALY であることが示された。

表 4-4-2 分析結果の解釈(アキシチニブ)

分析対象集団	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌の以下の患者を対象とする。 二次治療以降(血管新生阻害薬治療後)
比較対照技術	アキシチニブ
ICER の基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万未満 <input checked="" type="checkbox"/> 200 万以上(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 万円以下(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	再分析の結果、カボザンチニブはアキシチニブと比較して ICER は 6,268,535 円/QALY であることが示された。

4.5 価格調整率の重み

4.5.1 製造販売業者の推計

各分析対象集団の患者割合について、製造販売業者は [REDACTED] [REDACTED]にて調査することで以下の通り推計した。

- 腎細胞癌(a)一次治療 [REDACTED]
- 腎細胞癌(b)二次治療以降 [REDACTED]
- 肝細胞癌 [REDACTED]

4.5.2 公的分析の推計

公的分析では、製造販売業者の推計の妥当性を確認するために、NDB を用いて腎細胞癌・肝細胞癌の患者割合を以下の通り推計した(表 4-5-2-1)。NDB の解析方法は別添資料(カボザンチニブ(カボメティクス錠)に関する匿名レセプト情報分析報告)に記載する。

表 4-5-2-1 カボザンチニブを処方された処方開始月別の腎細胞癌及び肝細胞癌患者数

	腎細胞癌	肝細胞癌
2020年5月	14	-
2020年6月	69	-
2020年7月	133	-
2020年8月	111	-
2020年9月	150	-
2020年10月	123	-
2020年11月	135	-
2020年12月	98	12
2021年1月	145	41
2021年2月	150	54
2021年3月	147	69
2021年4月	150	68
2021年5月	137	77
2021年6月	167	72
2021年7月	151	74

2021年8月	156	85
合計	2,036	552

算出された患者数は、腎細胞癌集団が16か月間、肝細胞癌集団が9か月間の期間に基づく値であることから、それぞれ12か月間の値に統一するために、12/16倍、12/9倍した。腎細胞癌における一次治療・二次治療の割合は製造販売業者推計の値を用いた。以上の結果から算出された各分析対象集団の患者数と患者割合は表4-5-2-3の通りである。

表 4-5-2-3 公的分析による患者割合の推計結果

分析対象集団		患者数(人)	患者割合
腎細胞癌	一次治療	73	3.2%
	二次治療	1,454	64.2%
肝細胞癌		736	32.5%

以上より、製造販売業者の推計では肝細胞癌集団の患者割合を過少に推計している可能性があるため、NDBを用いた処方患者数に基づき推計された値を価格調整の重みとして用いることが妥当であると考えられた。

5. 参考文献

1. NICE. Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma 2017 [updated 9 August 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta463/>.
2. SMC. cabozantinib (Cabometyx) 2017 [updated 05 May 2017. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/cabozantinib-cabometyx-fullsubmission-123417/>.
3. HAS. CABOMETYX (cabozantinib), inhibiteur de tyrosine kinase 2017 [updated 10 March 2017. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2736733/fr/cabometyx-cabozantinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase.
4. IQWiG. [A17-56] Cabozantinib (renal cell carcinoma) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V 2018 [updated 5 April 2018. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a17-56.html>.
5. CADTH. Cabometyx for Renal Cell Carcinoma Resubmission – Details 2019 [updated 7 March 2019. Available from: <https://www.cadth.ca/cabometyx-renal-cell-carcinoma-resubmission-details>.
6. PBAC. Cabozantinib: Tablet 20 mg, 40 mg and 60 mg; Cabometyx® 2017 [updated 13 April 2018. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-12/cabozantinib-psd-december-2017>.
7. IQWiG. [A16-69] Cabozantinib (renal cell carcinoma) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V 2017 [updated 1 February 2017. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a16-69.html>.
8. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(7):917-27.
9. Motzer RJ, Escudier B, Powles T, Scheffold C, Choueiri TK. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2018;118(9):1176-8.
10. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1803-13.
11. Motzer RJ, Escudier B, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma:

Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer*. 2020;126(18):4156-67.

12. Tamada S, Iguchi T, Kato M, Yasuda S, Yamasaki T, Nakatani T. Second-line treatment after sunitinib therapy in patients with renal cell carcinoma: a comparison of axitinib and mammalian target of rapamycin inhibitors. *Oncotarget*. 2018;9(97):37017-25.

13. Geczi L, Bodoky G, Rokszi G, Fabian I, Torday L. Survival Benefits of Second-line Axitinib Versus Everolimus After First Line Sunitinib Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(4):2201-7.

14. Iacovelli R, Cossu Rocca M, Galli L, Sabbatini R, De Giorgi U, Santini D, et al. The outcome to axitinib or everolimus after sunitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Anticancer Drugs*. 2018;29(7):705-9.

15. Guida A, Albiges L, Derosa L, Loriot Y, Massard C, Fizazi K, et al. Everolimus Versus Axitinib as Second-line Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Experience From Institut Gustave Roussy. *Clin Genitourin Cancer*. 2017;15(6):e1081-e8.

16. Proskorovsky I, Benedict A, Negrier S, Bargo D, Sandin R, Ramaswamy K, et al. Axitinib, cabozantinib, or everolimus in the treatment of prior sunitinib-treated patients with metastatic renal cell carcinoma: results of matching-adjusted indirect comparison analyses. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1271.

17. Sherman S, Amzal B, Calvo E, Wang X, Park J, Liu Z, et al. An Indirect Comparison of Everolimus Versus Axitinib in US Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in Whom Prior Sunitinib Therapy Failed. *Clin Ther*. 2015;37(11):2552-9.

18. Dias S, Ades AE, Welton NJ, Jansen J, Sutton A. *Network Meta-Analysis for Decision-Making, First Edition.*: John Wiley & Sons Ltd.; 2018.

19. Lunn DJ, Thomas A, Best N, Spiegelhalter D. WinBUGS - A Bayesian modelling framework: Concepts, structure, and extensibility. *Statistics and Computing*. 2000;10:325-37.

20. Detry MA, Yan M. Analyzing repeated measurements using mixed models. *JAMA*. 2016;315(4):407-8.

21. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *The Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.

22. 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). 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 [updated 2019年2月20日].

Available from: https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf.