

ガルカネズマブ（エムガルティ）に関する公的分析結果

【第 1.0 版】

【2022 年 8 月 24 日】

【目次】

[略語表].....	4
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	18
1.3 公的分析における参考事項	18
2. 追加的有用性の評価	21
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	21
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	21
2.1.2 実施の流れ	21
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	22
2.1.4 使用したデータベース	23
2.1.5 使用した検索式	23
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	42
【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】	43
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	44
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	48
【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】	52
3. 費用対効果の評価	53
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	53
3.1.1 製造販売業者の実施した費用効果分析の概要	53
3.1.2 製造販売業者の実施した費用効果分析に対する見解	57
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	59
3.3 実施が必要な再分析の概要	60
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)	60
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)	60
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	61
3.4.1 QOL 値の設定	61
【具体的な再分析の内容】	62

3.4.2 医療資源利用(入院回数)の設定.....	64
【具体的な再分析の内容】.....	65
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容.....	66
3.5 費用パラメータ（当該医療技術及び比較対照技術の最新薬価[2022 年 7 月時点]の 使用).....	66
【具体的な再分析の内容】.....	66
4. 分析結果	68
4.1 再分析における基本分析の結果.....	68
4.1.1 再分析における基本分析の結果	68
4.1.2 再分析における基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比の推移	72
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 .	76
4.2 再分析における感度分析の結果.....	77
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	81
4.4 分析結果の解釈	86
4.5 価格調整率の重み	89
5. 参考文献	90
6. Appendix.....	93

【略語表】

略語	正式表記
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
BSC	Best supportive care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CEA	Cost effectiveness analysis
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
EQ-5D	EuroQol 5 dimension
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MHD	Migraine headache day
MSQ	Migraine-Specific Quality of Life
NDB	National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network meta-analysis
PAS	Patient access scheme
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBM	Preference-based measure
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of life
RCT	Randomized Controlled Trial
SG	Standard gamble
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic literature review
TTO	Time trade-off

0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「エムガルティ皮下注 120mg オートインジェクター/シリンジ [ガルカネズマブ (遺伝子組み換え)]」で、製造販売業者名は日本イーライリリー株式会社である。ガルカネズマブは片頭痛発作の発症抑制を目的とした予防薬であり、2021 年 4 月 14 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。ガルカネズマブの市場規模 (ピーク時) は 173 億円で、費用対効果評価の区分は H1 (市場規模が 100 億円以上) に該当する。ガルカネズマブに係る分析枠組みについては、2021 年 8 月 27 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。比較対照技術は、製造販売業者及び国立保健医療科学院による合意の下でプロプラノロールとした。感度分析においては比較対照技術をバルプロ酸と設定した。

表 0-1 評価対象品目に関する分析枠組みの概要

分析対象集団 (複数可)	以下の片頭痛患者をそれぞれ分析対象集団とする。 (a) 片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う反復性片頭痛患者 (b) 片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う慢性片頭痛患者 (c) 片頭痛予防薬の 3 剤目の治療を中止した反復性片頭痛患者 (d) 片頭痛予防薬の 3 剤目の治療を中止した慢性片頭痛患者
比較対照技術名	分析対象集団 (a)(b): 主に 2 剤目・3 剤目に用いられる既存の片頭痛予防薬 (プロプラノロール、バルプロ酸) のうち、最も安価なもの 分析対象集団 (c)(d): Best Supportive Care
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団 (a)(b): 「慢性頭痛の診療ガイドライン 2013」によると、片頭痛予防薬で十分な効果が得られなかった場合、有効性の観点から他の予防薬に切り替えて治療を行うことが推奨される一方で、予防薬の有効性の優劣や使用順序は明確に示されていない。このことは臨床専門家への聴取結果によっても支持された。1 剤目にロメリジンが多く使用されていること等を踏まえ、当該分析対象集団の比較対照技術は既存の片頭痛予防薬 (プロプラノロール、バルプロ酸) のうち最も安価なものとするのが適当であると考えられる。 分析対象集団(c)(d): 当該患者集団では保険適用のある片頭痛予防薬の選択肢が限られるため、Best Supportive Care を比較対照技術とす

	ることが適当であると考えられる。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有（その詳細： ） ☐ 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	該当せず
その他	感度分析として、以下のシナリオ分析を行う。 ①片頭痛予防薬の 2 剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない反復性片頭痛患者 ②片頭痛予防薬の 2 剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない慢性片頭痛患者 ③片頭痛予防薬の3剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない反復性片頭痛患者 ④片頭痛予防薬の3剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない慢性片頭痛患者 それぞれの分析対象集団に対して、以下の比較対照技術とする。 ・分析対象集団①②: 既存の片頭痛予防薬(プロプラノロール、バルプロ酸)のうち、当該集団に対して禁忌ではないもの ・分析対象集団③④: Best Supportive Care

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

諸外国の医療技術評価機関におけるガルカネズマブの評価を検討し、製造販売業者の報告[1]と比較した。諸外国における評価の概要を表 1-1-1、1-1-2、1-1-3 に要約した。

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	・ 推奨 / 非推奨 / 条件つき推奨 (具体的に: Galcanezumab is recommended as an option for preventing migraine in adults, only if: 1. they have 4 or more migraine days a month 2. at least 3 preventive drug treatments have failed and the company provides it according to the commercial arrangement)/その他 () ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス (18 November 2020)/ドラフト/その他 ()	左記に同じ
	SMC	・ 推奨 / 非推奨 / 条件つき推奨 (具体的に: for the treatment of patients with chronic and episodic migraine who have had prior failure on three or	左記に同じ

		more migraine preventive treatments. This advice applies only in the context of an approved NHS Scotland Patient Access Scheme)/その他()	
フランス	HAS	・ SMR: important ・ ASMR: I/II/III/IV/☒ ・ 効率性評価: あり(主な ICER の値:)/評価中/☐ ☐実施	・ SMR: Substantial 以下の条件を満たす患者 ➢ 1 ヶ月に 8 日以上片頭痛日数を有する ➢ 3 次以降の治療である ➢ 心血管疾患を有さない重度の片頭痛患者 Insufficient ➢ 販売承認された適応症に該当する上記以外の患者 ASMR 及び効率性評価に関しては左記に同じ
ドイツ	IQWiG	Hint of a considerable additional and No additional benefit • Subpopulation A: For naive patients and patients that have failed/not tolerated at least 1 prophylactic treatment → No added benefit • Subpopulation B: Patients that have failed the following substance classes: Metoprolol/propranolol, topiramate, amitriptylin, flunarizine → No added benefit • Subpopulation C: Patients that failed all other treatments (substance classes) → Hint of a considerable additional benefit	左記に同じ

カナダ	CADTH	・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>(具体的に:)/その他 ()	・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>/その他 ➤ 少なくとも 2 種類の経口予防薬での治療を試みた成人患者における片頭痛発作予防 ➤ 片頭痛を管理した経験のある医師の治療を受けている ➤ 償還の可否は 6 ヶ月時点の効果の持続によって評価 ➤ 同クラスの最も安い薬剤費を上回らない
オーストラリア	PBAC	・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>(具体的に:)/その他 ()	反復性片頭痛 ・ 推奨/<u>非推奨</u>/条件つき推奨(具体的に:)/その他 () 慢性片頭痛 ・ 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>/その他 ➤ 神経内科医による治療を受けている ➤ 6 ヶ月間に渡って片頭痛日数 8 日を含む月 15 日以上の頭痛がある ➤ 少なくとも 3 種の片頭痛予防薬の効果が不十分、忍容性がない、あるいは禁忌 ➤ A 型ボツリヌス毒素との併用は不可 ➤ 治療開始前に医師による適切な薬物乱用頭痛の管理がなされている ➤ Risk sharing arrangement の適用

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	<u>あり</u> / なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明	左記に同じ
	SMC	<u>あり</u> / なし/ 評価中/不明	左記に同じ
フランス	HAS	<u>あり</u> / なし/ 評価中/不明	あり/ <u>なし</u> / 評価中/不明
カナダ	CADTH	<u>あり</u> / なし/ 評価中/不明	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	<u>あり</u> / なし/ 評価中/不明	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/ta659/chapter/1-Recommendations	
評価対象技術	ガルカネズマブ	左記に同じ
評価結果	Recommended with conditions	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Galcanezumab is recommended as an option for preventing migraine in adults, only if: 1. they have 4 or more migraine days a month 2. at least 3 preventive drug treatments have failed and 3. the company provides it according to the commercial arrangement. • Stop galcanezumab after 12 weeks of	左記に同じ

	treatment if: in episodic migraine (less than 15 headache days a month) the frequency does not reduce by at least 50% in chronic migraine (15 headache days a month or more with at least 8 of those having features of migraine) the frequency does not reduce by at least 30%.	
評価対象疾患	Episodic and chronic migraine in patients who have a history of at least 3 prior preventive treatment failures	左記に同じ
使用方法(※)	The recommended dose is 120 mg galcanezumab injected subcutaneously once monthly, with a 240 mg loading dose as the initial dose.	左記に同じ
比較対照	Best supportive care for episodic migraine, and botulinum toxin type A and best supportive care for chronic migraine	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	Episodic migraine compared to BSC: £22,633 Chronic migraine compared to BSC: £8,796 Chronic migraine compared to Botox: £15,636	左記に同じ

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/galcanezumab-emgality-full-smc2313/	
評価対象技術	ガルカネズマブ	左記に同じ
評価結果	Recommended with conditions	左記に同じ
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	For the treatment of patients with chronic and episodic migraine who have had prior failure on three or more migraine preventive treatments. The treatment benefit should be assessed within 3 months after initiation of treatment. Any further decision to continue treatment should be taken on an individual patient basis. Evaluation of the need to continue treatment is recommended regularly thereafter. Treatment should be initiated by physicians experienced in the diagnosis and treatment of migraine.	左記に同じ
評価対象疾患	Episodic and chronic migraine in patients who have a history of at least 3 prior preventive treatment failures	左記に同じ
使用方法(※)	The recommended dose is 120 mg galcanezumab injected subcutaneously once monthly, with a 240 mg loading dose as the initial dose.	左記に同じ
比較対照	Erenumab, fremanezumab	左記に同じ
主要な 増分費用効果比の値	N/A (費用効果分析は行われなかった)	費用最小化分析(製造販売業者) 反復性片頭痛:

		vs Fremanezumab 225 mg £390 削減 vs Fremanezumab 675 mg £13 増加 慢性片頭痛: vs Fremanezumab 225 mg £5,518 削減 vs Fremanezumab 675 mg £3,355 削減 vs Erenumab 70 mg £7,167 削減 vs Erenumab 140 mg £3,225 削減
--	--	--

表 1-1-3-3 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/sites/default/files/DRR/2021/SR0693%20Emgality%20-%20CADTH%20Final%20Rec.pdf	
評価対象技術	ガルカネズマブ	左記に同じ
評価結果	Recommended with conditions	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	1. The patient has a confirmed diagnosis of episodic or chronic migraine according to the International Headache Society criteria, defined as either of the following: 1.1. Episodic migraine: migraine headaches on at least 4 days per month and less than 15 headache days per month for more than 3 months.	左記に同じ

	1.2. Chronic migraine: headaches for at least 15 days per month for more than 3 months of which at least eight days per month are with migraine 2. The patient has experienced an inadequate response, intolerance, or contraindication to at least two oral prophylactic migraine medications of different drug classes. 3. The physician must provide the number of headache and migraine days per month at the time of initial request for reimbursement. 4. The maximum duration of initial authorization is six months. 5. The physician must provide proof of beneficial clinical effect when requesting continuation of reimbursement, defined as a reduction of at least 50% in the average number of migraine days per month at the time of first renewal compared with baseline. At subsequent renewals the physician must provide proof that the initial 50% reduction in the average number of migraine days per month has been maintained. 6. The maximum duration of subsequent authorizations following the initial authorization is six months 7. The patient should be under the care of a physician who has appropriate experience in the management of patients with migraine headaches. 8. Galcanezumab should not exceed the drug program cost of treatment with the least expensive CGRP inhibitor for the treatment of migraine.	
--	---	--

評価対象疾患	Episodic and chronic migraine at least 2 prior preventive treatment.	左記に同じ
使用方法(※)	Approved dose is a loading dose of 240 mg (administered as 2 consecutive injections) followed by once monthly doses of 120 mg (1 injection).	左記に同じ
比較対照	Best supportive care	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	CADTH re-analysis: Episodic migraine, ≥ 2 prior preventative therapies: ICER = \$273,560 per QALY Chronic migraine, ≥ 2 prior preventative therapies: ICER = \$109,325 per QALY	左記に同じ

表 1-1-3-4 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	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/galcanezumab-episodic-migraine-injection-120-mg-in-1-ml https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/galcanezumab-chronic-migraine-injection-120-mg-in-1-ml	
評価対象技術	ガルカネズマブ	左記に同じ
評価結果	Recommended with conditions	反復性片頭痛: 非推奨 慢性片頭痛: 条件付き推奨
条件付き推奨の場合	Treatment criteria: Must be treated by a neurologist	・ Treatment criteria、Clinical criteria に関しては左記に同じ

は、その条件の詳細	Clinical criteria: Patient must have experienced an average of 15 or more headache days per month, with at least 8 days of migraine, over a period of at least 6 months, prior to commencement of treatment with this drug for this condition AND Patient must have experienced an inadequate response, intolerance or a contraindication to at least three prophylactic migraine medications prior to commencement of treatment with this drug for this condition AND The treatment must not be in combination with botulinum toxin AND Patient must be appropriately managed by his or her practitioner for medication overuse headache, prior to initiation of treatment with this drug	・ A 型ボツリヌス毒素と同様の Risk sharing arrangement (RSA) が適用
評価対象疾患	Chronic migraine in patients who have a treatment history of at least 3 prior preventive treatments	少なくとも 3 種類の片頭痛予防薬で十分な効果が得られない、忍容性がないまたは禁忌である反復性片頭痛(月に 14 回までの頭痛の日があり、そのうち 4 回以上が片頭痛)、もしくは慢性片頭痛(頭痛日数が 15 日以上、月に 8 日以上の片頭痛)
使用方法(※)	The recommended dose is 120 mg galcanezumab injected subcutaneously once monthly, with a 240 mg loading dose as the initial dose.	左記に同じ
比較対照	Chronic migraine: Botulinum toxin type A and best supportive care	反復性片頭痛:best supportive care 慢性片頭痛:A 型ボツリヌス毒素及び best supportive care

主要な 増分費用効果比の値	N/A	費用効果分析(製造販売業者) 反復性片頭痛: 35,000ドル~45,000ドル/QALY 費用最小化分析(製造販売業者) 慢性片頭痛: 非公表
--------------------------	------------	--

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

製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関の評価報告について、公的分析におけるレビューの結果、両者の見解は概ね一致していた。しかしながら、下記の相違点があった。

- 製造販売業者報告書内の SMC の項目において、ガルカネズマブと同一クラスの薬剤 (CGRP 関連抗体薬) であるフレマネズマブ、エレヌマブと比較した費用最小化分析の結果は報告されていなかった。

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の報告において、公的分析の参考となりえる項目を下記に列挙した。

<NICE>[2]

- 反復性片頭痛では BSC が、慢性片頭痛では BSC または A 型ボツリヌス毒素が最適な比較対照技術であるとされていた。ガルカネズマブは BSC 群の代替として使用したプラセボ群と比較して、反復性および慢性片頭痛に対して臨床的に有効であると判断された。また、慢性片頭痛においては、不確実性はあるものの、A 型ボツリヌス毒素と比較してガルカネズマブが追加的有用性を有する可能性が高く、間接比較による臨床効果の推定値を意思決定に用いることが適切であると結論づけた。ただし、間接比較に組み入れられた試験の比較可能性には懸念があるため、経済評価の結果は慎重に解釈すべきであると指摘されていた。
- 製造販売業者が提出したマルコフモデルは、片頭痛の複数の重要な側面を考慮していないという点で課題があると指摘された。具体的には、片頭痛の頻度にもみ焦点を当てており、重症度等の他の指標や片頭痛の自然史を十分に考慮していないことが挙げられる。
- 若年層の患者が混在する疾患を検討する場合には、より長い分析期間を設定することが適切と考えられる。一方で、ガルカネズマブの有効性に関する長期データがないため、長期の分析結果には大きな不確実性がともなうと指摘されている。加えて、分析期間が長くなると片頭痛の自然史を十分にモデル化していない影響が大きくなると考えられ、そのことが提示されたモデルの大きな課題となることが指摘されている。
- EQ-5D による測定に関しては、患者が測定日に自分の健康関連 QOL を評価する必要がある一方で、重度の患者が医療機関を受診しないことによって、健康関連 QOL における片頭痛の影響が過小評価される可能性があることが指摘されている。

<SMC>[3]

- 製造販売業者は、最初の申請時に、A 型ボツリヌス毒素と BSC の 2 つの比較対照技術を用いて分析していた。SMC が諮問した臨床専門家の見解として、エレヌマブとフレマネズマ

ブが置換される可能性が最も高い治療法であることが示唆されたため、これらの医薬品との費用最小化分析が実施された。

- 臨床的同等性を検討するためにガルカネズマブとエレヌマブ、フレマネズマブの間接比較が実施されているが、有害事象は含まれていなかった。そのため、それぞれの薬剤について有害事象による異なる中止率を設定したシナリオ分析を行った。

<HAS>[4]

- 4つの第3相臨床試験(CONQUER, REGAIN, EVOLVE-1,2)を用いた解析の結果、プラセボと比較してガルカネズマブの追加的有用性が認められた。しかし、短期的な(最長一年間の追跡調査による)安全性データは得られているが、長期的な安全性、特に心血管疾患(心筋梗塞、不安定狭心症、冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術、脳卒中、深部静脈血栓症など)や免疫原性のリスクには不確実性があると指摘された。
- ガルカネズマブは、月に8日以上片頭痛があり、過去に少なくとも2回の予防的治療が無効で、心血管疾患がない患者に推奨される。

<IQWiG>[5]

- メトプロロール、プロプラノロール、フルナリジン、トピラマート、アミトリプチリンによる治療が選択肢となっている片頭痛患者(すなわち無治療もしくは1剤目の予防薬治療が効果不十分あるいは忍容性がない・禁忌の患者)におけるガルカネズマブの追加的有用性評価のためのデータは提出されなかった。そのため、これらの患者において、上記薬剤と比較した際のガルカネズマブの追加的有用性は示されていないという評価であった。
- バルプロ酸またはA型ボツリヌス毒素による治療が選択されている片頭痛患者(すなわち上記薬剤(メトプロロールなど)が効果不十分あるいは忍容性がない・禁忌の患者)におけるガルカネズマブの追加的有用性評価のためのデータは提出されなかった。そのため、これらの患者において、上記薬剤と比較した際のガルカネズマブの追加的有用性は示されていないと評価した。
- 各臨床試験(EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN)試験に基づく評価において、MHDが4日以上で、BSCが唯一の治療選択肢である成人患者においてのみガルカネズマブの追加的有用性が認められた。この有用性は、成人の反復性片頭痛患者と慢性片頭痛患者において、それぞれ反応率をアウトカム指標として示されたものである。

<CADTH>[6]

- モデルに関して以下の事項が指摘されていた。
 - 製造販売業者の分析においては、比較対照技術として、経口片頭痛予防薬、A型ボツリヌス毒素、エレヌマブやフレマネズマブなどが考慮されていないとされた。

- ガルカネズマブの投与を中止した患者は、残りの分析期間で予防的治療を受けないと仮定された。
- ガルカネズマブに関する臨床試験のデータなどに基づき、患者が有害事象により中止するまでの期間、その治療効果が持続するとされていたものの、ガルカネズマブの長期的な治療効果については検討が十分ではなかった。
- QOL 値は、健康状態ではなく治療群別に設定されているが、この仮定は CADTH のガイドラインに沿ったものではない。また、プラセボ群とガルカネズマブ群との間の QOL 値の差が、治療による MHD の減少や重症度などにどの程度関連しているか不明であるため、再分析では全ての治療群でプールした同一の QOL 値を用いた。
- CADTH の再分析では、分析期間の変更、健康状態別の QOL 値、入院費用を含めない、3 か月時点での奏功の判定を行わず、奏効の有無により異なる MHD の設定をしないなどの変更が行われた。その結果、ICER が閾値を下回るためには、反復性片頭痛においては 79%、慢性片頭痛においては 49%の価格引き下げが必要となると評価された。

<PBAC>[7, 8]

- 慢性片頭痛患者：
 - ガルカネズマブは慢性片頭痛患者に対する A 型ボツリヌス毒素に代わる治療法であり、片頭痛の日数を同等に減少させると判断された。
- 反復性片頭痛患者：
 - 少なくとも 3 種類の片頭痛予防薬について、効果不十分あるいは忍容性がない・禁忌となった反復性片頭痛患者の治療として、ガルカネズマブは PBS への収載が推奨されなかった。この集団におけるガルカネズマブのベネフィットの大きさは不確実であり、申請時の価格では費用対効果がよくないと判断された。
 - 治療抵抗性の慢性片頭痛と反復性片頭痛は明確に区別できず、患者はこれらの状態を行き来しているとされるため、治療抵抗性片頭痛への治療として考えることが適切であるとされた。
 - ガルカネズマブの使用に伴う心血管イベントリスクに対する懸念、臨床試験のプラセボ群を BSC として取り扱うことへの疑問、ガルカネズマブの長期的有効性・安全性に対する不確実性などが指摘された。
 - 費用効果分析のモデルの QOL 値の設定に関して、臨床試験において取得された MSQ を EQ-5D-3L へとマッピングしたものに対して、データの詳細な検討ができなかった。
 - EQ-5D スコアに関して、実測値とマッピングによる推定値の間に差があったが、十分な説明があったとはいえなかったと指摘された。

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ション

公的分析は、ガルカネズマブの追加的有用性について検討を行った。表 2-1-1 に示すリサーチクエスションを設定し、それぞれ検索式を作成し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。具体的には、「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」（以後、分析ガイドライン）[9] に従って、既存の利用可能な SR(メタアナリシスや NMA も含む)を検索した。その後に既存 SR が公表されて以降に発表された RCT を特定して、追加的有用性の検討を行った。

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	片頭痛予防薬の 2 剤目以降の治療を行う成人の片頭痛（反復性片頭痛・慢性片頭痛）患者
介入	ガルカネズマブ
比較対照	バルプロ酸、プロプラノロール、BSC
アウトカム	有効性、安全性
研究デザイン	(1) 既報 SR 等を対象とした SR SR/NMA/メタアナリシス (2) 既報 SR 以降の RCT を対象とした SR RCT
文献検索期間	2022 年 5 月まで

2.1.2 実施の流れ

ガルカネズマブの追加的有用性の評価にあたり、公的分析では 2 段階からなる SR を実施した。第 1 段階では、ガルカネズマブを評価した既存の SR の特定を目的とした SR を実施した。第 2 段階では、第 1 段階で特定された既存の SR 発表以降に公表された RCT を特定するために、さらなる SR を実施した(図 2-1)。

SR 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、検索対象期間等の条件を組み合わせることにより、検索式を構築した。論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、追加的有用性評価のための臨床研究を特定する作業は、2 名のレビューアーが独立に実施した。論文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、両者の協議を行い検討した。

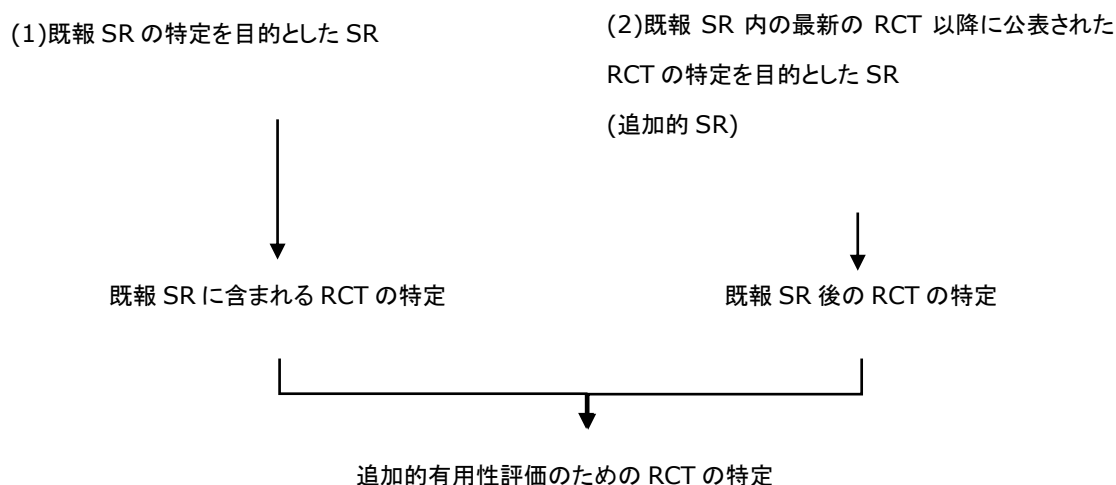


図 2-1 システマティックレビューの流れ

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

本分析におけるリサーチクエスションに基づき適格基準(組み入れ基準、除外基準)を設定した(表 2-1-3)。製造販売業者は、SR 後に文献採択基準(片頭痛日数・反応率の報告の有無、プラセボ対照・多施設共同並行群間試験であること、研究年代、現在の実臨床状況を反映しているか、など)に従って文献選別を行っており、これらの基準の一部には妥当性があると考えられたことから、その基準を公的分析においても採用した。ガルカネズマブとプロプラノロール、バルプロ酸を直接比較した試験が存在しないために、プラセボをアンカーとした間接比較を実施することを想定して、介入がバルプロ酸、プロプラノロールであることや対照がプラセボであることを組み入れ基準として設定している。バイアスリスクの高い非盲検試験、及びクロスオーバー試験は除外基準として設けている。

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	片頭痛予防薬の 2 剤目以降の治療を行う成人の片頭痛（反復性片頭痛・慢性片頭痛）患者	
介入	ガルカネズマブ(120mg, 240mg) or バルプロ酸 or プロプラノロール	
比較対照	バルプロ酸 or プロプラノロール or プラセボ or BSC	
アウトカム	有効性（片頭痛日数、反応率）・安全性	
研究デザイン	(1) 既報 SR SR/NMA/メタアナリシス (2) 既報 SR 内及び既報 SR 以降の RCT RCT (2000 年以降)	非盲検試験・クロスオーバー試験
文献の種類	原著論文	学会抄録、ノート、論説、レター
言語	日本語又は英語	左記以外の言語

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、PubMed、Embase、CENTRAL、医中誌 web を用いた。

2.1.5 使用した検索式

表 2-1-5-1 PubMed で用いた検索式(既報 SR の検索)

通番	検索式	件数
#1	"galcanezumab"[Text Word] OR "ly 2951742"[Title/Abstract] OR "ly2951742"[Title/Abstract] OR "emgality"[Title/Abstract] OR "55khl3p693"[Title/Abstract]	247
#2	"Propranolol"[MeSH Terms] OR "Propranolol"[Title/Abstract] OR "ay 20694"[Title/Abstract] OR "inderal"[Title/Abstract] OR "obsidan"[Title/Abstract]	45,987
#3	"Valproic Acid"[MeSH Terms] OR "Valproic Acid"[Title/Abstract] OR "valproate"[Title/Abstract] OR "2	21,026

	propylpentanoic acid"[Title/Abstract] OR "depakene"[Title/Abstract]	
#4	#1 OR #2 OR #3	67,064
#5	"Migraine Disorders"[MeSH Terms] OR "migraine*"[Text Word] OR "migrainous headache"[Text Word] OR "hemicrania"[Text Word]	43,719
#6	#4 AND #5	1443
#7	#6 AND ("systematic"[Filter] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "meta analysis"[text word])	94
	検索実行日	2022/02/13
	検索結果	94

表 2-1-5-2 Embase で用いた検索式(既報 SR の検索)

通番	検索式	件数
#1	EMB.EXACT("galcanezumab") OR ab(galcanezumab) OR ab("ly 2951742") OR ab("ly2951742") OR ab("emgality")	758
#2	EMB.EXACT("propranolol") OR ab("propranolol") OR ab("ay 20694") OR ab("inderal") OR ab("obsidan")	105,832
#3	(EMB.EXACT("valproic acid")) OR ab("valproic acid") OR ab("valproate") OR ab("depakene")	70,804
#4	S3 OR S2 OR S1	175,056
#5	EMB.EXACT.EXPLODE("migraine") OR ab("migraine") OR ab("migrainous headache") OR ab("hemicrania") OR ab("status hemicranicus")	81,377
#6	S5 AND S4	6,329
#7	(EMB.EXACT("systematic review")) OR ti(systematic NEAR/1 review)	398,770
#8	S7 AND S6	264
	Exclude:Document type: Conference Abstract; Note; Chapter; Conference Paper; Letter	229

	検索実行日	2022/02/13
	検索結果	229

表 2-1-5-3 CENTRAL で用いた検索式(既報 SR の検索)

通番	検索式	件数
#1	(galcanezumab):ti,ab,kw OR ("ly 2951742"):ti,ab,kw OR ("ly2951742"):ti,ab,kw OR (emgality):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	291
#2	(Propranolol):ti,ab,kw OR ("Inderal"):ti,ab,kw OR ("obsidan"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5262
#3	MeSH descriptor: [Propranolol] explode all trees	2892
#4	#2 OR #3	5262
#5	("valproic acid"):ti,ab,kw OR ("valproate"):ti,ab,kw OR ("depakene"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2601
#6	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	944
#7	#5 OR #6	2601
#8	#1 OR #4 OR #7	8096
#9	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees	2908
#10	(migraine):ti,ab,kw OR ("migrainous headache"):ti,ab,kw OR (hemicrania):ti,ab,kw OR ("status hemicranicus"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8723
#11	#9 OR #10	1923/11/18
#12	#8 AND #11	717
	in Cochrane Reviews	6
	検索実行日	2022/02/13
	検索結果	229

表 2-1-5-4 医中誌 Web で用いた検索式(既報 SR の検索)

通番	検索式	件数
#1	Galcanzumab/TH	56
#2	Galcanzumab/TA or Emgality/TA or "LY 2951742"/TA or "LY-2951742"/TA or "LY2951742"/TA or "エムガルティ"/TA or "ガルカネズマブ"/TA	35
#3	#1 or #2	64
#4	Propranolol/TH	3,259
#5	Propranolol/TA or プロプラノロール/TA or "AY 20694"/TA or "AY-20694"/TA or "AY20694"/TA or "Inderal"/TA or "インデラル"/TA	3,785
#6	#4 or #5	5,288
#7	"Valproic Acid"/TH	6,584
#8	Valproic/AL and Acid/TA or Depakene/TA or バルプロ酸/TA or デパケン/TA	3,802
#9	#7 or #8	7,380
#10	#3 or #6 or #9	12,611
#11	片頭痛/TH	7,371
#12	片頭痛/TA or 偏頭痛/TA or migraine*/TA	6,206
#13	#11 or #12	8,594
#14	#10 and #13	464
#15	システマティックレビュー/TA or 系統的レビュー/TA or "systematic review"/TA or メタアナリシス/TA or RD=メタアナリシス	5,740
#16	#14 and #15	4
	検索実行日	2022/02/13
	検索結果	4

表 2-1-5-5 PubMed で用いた検索式(既報 SR 以降の RCT の検索)

通番	検索式	件数
#1	"Migraine Disorders"[MeSH Terms] OR "migraine*"[Text Word] OR "migrainous headache"[Text Word] OR "hemicrania"[Text Word]	44,356
#2	"galcanzumab"[Text Word] OR "ly 2951742"[Title/Abstract] OR "ly2951742"[Title/Abstract] OR "emgality"[Title/Abstract] OR "55kh13p693"[Title/Abstract]	267

#3	"Propranolol"[MeSH Terms] OR "Propranolol"[Title/Abstract] OR "ay 20694"[Title/Abstract] OR "inderal"[Title/Abstract] OR "obsidan"[Title/Abstract]	46,084
#4	"Valproic Acid"[MeSH Terms] OR "Valproic Acid"[Title/Abstract] OR "valproate"[Title/Abstract] OR "2 propylpentanoic acid"[Title/Abstract] OR "depakene"[Title/Abstract]	21,287
#5	"Randomized Controlled Trial"[PT] OR (random*[TIAB] AND (trial*[TI] OR blind[TW] OR placebo[TW]))	696,027
#6	#1 AND #2 AND #5 AND 2020:2022/05/22[DP]	55
#7	#1 AND #3 AND #5 AND 2018:2022/05/22[DP]	17
#8	#1 AND #4 AND #5 AND 2015:2022/05/22[DP]	33
#9	#6 OR #7 OR #8	97
	検索実行日	2022/05/22
	検索結果	97

表 2-1-5-6 Embase で用いた検索式(既報 SR 以降の RCT の検索)

通番	検索式	件数
#1	EMB.EXACT.EXPLODE("migraine") OR ab("migraine") OR ab("migrainous headache") OR ab("hemicrania") OR ab("status hemicanicus")	82,534
#2	EMB.EXACT("galcanezumab") OR ab(galcanezumab) OR ab("ly 2951742") OR ab("ly2951742") OR ab("emgality")	801
#3	EMB.EXACT("propranolol") OR ab("propranolol") OR ab("ay 20694") OR ab("inderal") OR ab("obsidan")	106,408
#4	EMB.EXACT("valproic acid") OR ab("valproic acid") OR ab("valproate") OR ab("depakene")	71,779
#5	EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR (AB(random*) AND (Ab(trial*) OR AB("blind") OR AB("placebo"))))	411,253
#6	S5 AND S2 AND S1	136
#7	S5 AND S3 AND S1	120
#8	S5 AND S4 AND S1	116

#9	S6 Narrowed by:Entered date: 01/ 01/ 2020 - 22/ 05/ 2022	52
#10	S7 Narrowed by:Entered date: 01/ 01/ 2018 - 22/ 05/ 2022	41
#11	S8 Narrowed by:Entered date: 01/ 01/ 2015 - 22/ 05/ 2022	60
#12	S11 OR S10 OR S9	132
#13	S12 Exclude:Document type: Conference Abstract	84
	検索実行日	2022/05/22
	検索結果	84

表 2-1-5-7 CENTRAL で用いた検索式(既報 SR 以降の RCT の検索)

通番	検索式	件数
#1	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees	2,964
#2	(migraine):ti,ab,kw OR ("migrainous headache"):ti,ab,kw OR (hemicrania):ti,ab,kw OR ("status hemicranicus"):ti,ab,kw	8,688
#3	#1 OR #2	8,688
#4	(galcanezumab):ti,ab,kw OR ("ly 2951742"):ti,ab,kw OR ("ly2951742"):ti,ab,kw OR (emgality):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	286
#5	(Propranolol):ti,ab,kw OR ("Inderal"):ti,ab,kw OR ("obsidan"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5,257
#6	MeSH descriptor: [Propranolol] explode all trees	2,903
#7	#5 OR #6	5,257
#8	("valproic acid"):ti,ab,kw OR ("valproate"):ti,ab,kw OR ("depakene"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2,587
#9	MeSH descriptor: [Valproic Acid] explode all trees	944
#10	#8 OR #9	2,587
#11	#3 AND #4 with Cochrane Library publication date Between Jan 2020 and May 2022	112
#12	#3 AND #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2018 and May 2022	122
#13	#3 AND #10 with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and May 2022	140
#14	#11 OR #12 OR #13	347

	in Cochrane Reviews	2
	in Trials	345
	検索実行日	2022/05/22
	検索結果	347

表 2-1-5-8 医中誌 Web で用いた検索式(既報 SR 以降の RCT の検索)

通番	検索式	件数
#1	片頭痛/TH or 片頭痛/TA or 偏頭痛/TA or migraine*/TA	8,762
#2	Galcanzumab/TH or Galcanzumab/TA or Emgality/TA or "LY 2951742"/TA or "LY-2951742"/TA or "LY2951742"/TA or "エムガルティ"/TA or "ガルカネズマブ"/TA	91
#3	Propranolol/TH or Propranolol/TA or プロプラノロール/TA or "AY 20694"/TA or "AY-20694"/TA or "AY20694"/TA or "Inderal"/TA or "インデラル"/TA	5,322
#4	"Valproic Acid"/TH or Valproic/AL and Acid/TA or Depakene/TA or バルプロ酸/TA or デパケン/TA	3,831
#5	(#1 and #2) and (DT=2020:2022)	55
#6	(#1 and #3) and (DT=2018:2022)	39
#7	(#1 and #4) and (DT=2015:2022)	51
#8	(#5 or #6 or #7) and ((PT=症例報告・事例除く) AND (PT=会議録除く))	91
#9	(#8) and (PT=原著論文)	7
	検索実行日	2022/05/22
	検索結果	7

2.1.6 検索結果

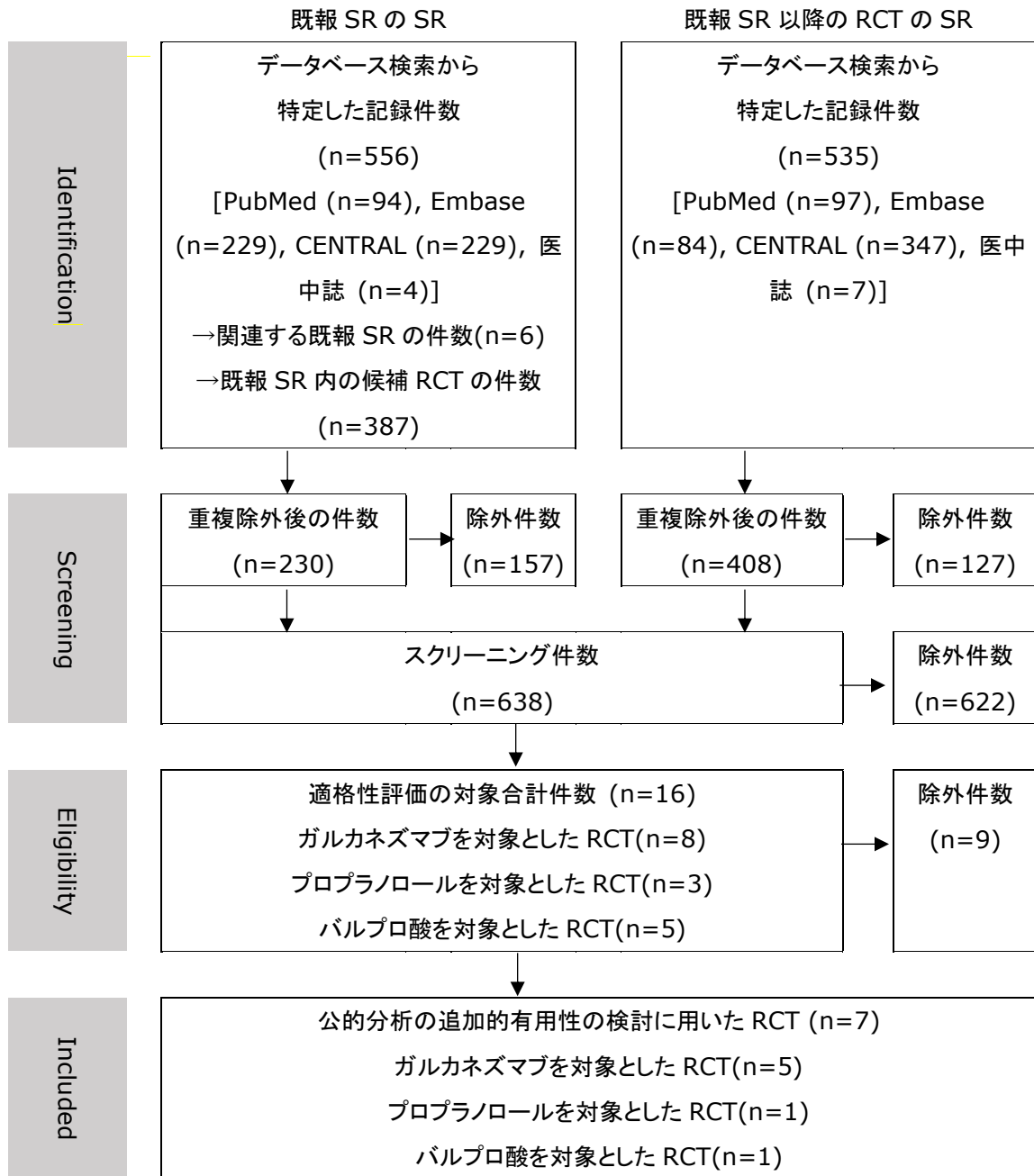


図 2-1-6 システマティックレビューのフローチャート

既存の SR を対象とした SR の結果、該当する試験が 6 件特定された (Appendix 6.1)。既存 SR 内に含まれる RCT、及び既存 SR 後に同定された RCT に対して、アブストラクトに基づくスクリーニングや適格性評価を行った結果、公的分析に利用可能な臨床試験として 7 件が最終的に特定された。このうち、ガルカネズマブを対象とした試験は 5 件、プロプラノロールを対象とし

た試験は1件、バルプロ酸を対象とした試験は1件であった。特定された臨床試験の一覧を下記に示す（表2-1-6）。

表 2-1-6 SR によって特定された臨床試験

No.	Study	番号
1	Sakai F, Ozeki A, Skljarevski V. Efficacy and safety of galcanezumab for prevention of migraine headache in Japanese patients with episodic migraine: A phase 2 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia Reports. 2020;3: 1-10	[10]
2	Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, Tockhorn-Heidenreich A, Aurora SK, Nichols RM, Yunes-Medina L, Detke HC. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial Lancet Neurol. 2020;19(10): 814-825	[11]
3	Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018;75(9): 1080-1088	[12]
4	Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018; 38(8): 1442-1454	[13]
5	Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology. 2018;91(24):e2211-e2221	[14]
6	Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Láinez MJ, Sandrini G, Wang SJ, Neto W, Vijapurkar U, Doyle A, Jacobs D, MIGR-003 study group. Topiramate in migraine prophylaxis Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol. 2004;251(8):943-950.	[15]
7	Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, Mathew N, Winner PK, Sommerville K, Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. Neurology.	[16]

	2002;58(11):1652-9.	
--	---------------------	--

2.1.7 臨床試験の概要

ガルカネズマブの追加的有用性評価の主たる根拠となる各臨床試験(CGAN, CONQUER, EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN)の概要を表 2-1-7-1 ~ 表 2-1-7-5 に要約した。また、SR によって同定された、本分析における基本分析の比較対照技術であるプロプラノロールの試験の背景情報を表 2-1-7-6 に要約した。

表 2-1-7-1 臨床試験(CGAN)の概要

試験名	CGAN
書誌情報	Sakai F, Ozeki A, Skljarevski V Efficacy and safety of galcanezumab for prevention of migraine headache in Japanese patients with episodic migraine: A phase 2 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia Reports. 2020; 3: 1-10
臨床試験登録情報	NCT02959177
試験を実施した場所	日本
試験の登録期間	2016 年 12 月～2019 年 1 月
対象集団	反復性片頭痛患者 459 例
適格基準	・ 18～65 歳の男性又は女性 ・ IHS の ICHD 第 3 版 β 版ガイドラインの定義による片頭痛の診断を受けており、1 年以上前から片頭痛歴のある患者 ・ 直近 3 ヶ月の MHD が平均 4～14 日であり、片頭痛発作が月に平均 2 回以上であった患者 など
主な除外基準	・ 本剤又は他の CGRP もしくはその受容体に対する抗体医薬品を使用している、又は以前に本治験又は CGRP もしくはその受容体に対する抗体医薬品を用いた治験を完了又は中止したことがあるなどの曝露歴がある患者 ・ 抗体医薬品を使用していた、又は治験期間中に使用する予定がある患者 など
介入方法の詳細	本剤(120 もしくは 240 mg)を月 1 回、6 ヶ月間皮下投与した。本剤 120 mg/月投与群は、開始用量として初回のみ 240 mg を投与した。
比較対照の詳細	プラセボを月 1 回、6 ヶ月間皮下投与した。

試験デザイン	第 II 相、多施設共同、無作為化、並行群間比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	・ 6 カ月の二重盲検投与期間中の MHD(MHD は片頭痛又は片頭痛の疑いが起こった日数と定義)のベースラインからの変化量
主な副次的評価項目	・ 投与期間 6 カ月における、MHD がベースライン値より 50%以上、75%以上又は 100%減少した患者割合の平均値 ・ MSQ ver 2.1 など
有効性	二重盲検投与期間 6 カ月での MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群で-0.6 日、本剤 120 mg/月投与群で-3.6 日であり、プラセボ投与群に対して本剤 120 mg/月投与群で統計学的に有意な差を示した ($p<0.001$)。
安全性	・ 有害事象の発現頻度は、プラセボ投与群で 64.8% (149/230 例)、本剤 120 mg/月投与群で 85.2% (98/115 例)であった。 ・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群 29.6%(34/115 例)、プラセボ投与群 7.4%(17/230 例)であった。
日本人集団における有効性	上記の通り
日本人集団における安全性	上記の通り

表 2-1-7-2 臨床試験(CGAW)の概要

試験名	CGAW, CONQUER
書誌情報	Mulleners WM, Kim BK, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, Tockhorn-Heidenreich A, Aurora SK, Nichols RM, Yunes-Medina L, Detke HC. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial Lancet Neurol. 2020; 19(10): 814-825
臨床試験登録情報	NCT03559257
試験を実施した場所	12 カ国 (ベルギー、カナダ、チェコ、フランス、ドイツ、ハンガリー、日本、オランダ、韓国、スペイン、イギリス、アメリカ)

試験の登録期間	2018 年 9 月～2019 年 3 月
対象集団	他剤で効果不十分な成人片頭痛(反復性及び慢性片頭痛)患者 ・ITT解析対象集団:462例(日本人:42例) (プラセボ投与群:230例、本剤120 mg/月投与群:232例) ・反復性片頭痛(EM)患者:269例(日本人:16例) (プラセボ投与群:132例、本剤120 mg/月投与群:137例) ・慢性片頭痛(CM)患者:193 例(日本人:26例) (プラセボ投与群:98 例、本剤 120 mg/月投与群:95 例)
適格基準	・ 18～75 歳の患者 ・ IHS の ICHD 第 3 版 β 版ガイドラインの定義による片頭痛の診断を受けており、1 年以上前から片頭痛歴のある患者 ・ 直近 3 ヶ月の MHD が平均 4 日以上であり、頭痛のない日が月に 1 日以上であった患者 ・ 過去 10 年間に効果不十分、安全性又は忍容性を理由として、2～4 種類の片頭痛予防薬が効果不十分であった記録を有する患者
主な除外基準	・ 本剤もしくは他の CGRP 抗体又はその受容体に対する抗体医薬品の使用歴を有する患者 ・ 片頭痛予防のための薬剤又はその他の治療を受けている患者 ・ 過去 10 年間で、効果不十分、安全性、又は忍容性を理由として、5 種類以上の片頭痛予防薬で臨床的な有用性が得られなかった患者など
介入方法の詳細	本剤 120 mg を月 1 回、3 ヶ月間皮下投与した。本剤 120 mg/月投与群は、開始用量として初回のみ 240 mg を投与した。2 ヶ月目以降、本剤 120 mg/月投与群はさらに 3 ヶ月間投与を継続し、月 1 回、3 ヶ月間皮下投与した。
比較対照の詳細	プラセボを投与した。2 ヶ月目以降は、用量を 120 mg(初回のみ 240 mg)に切り替え、月 1 回、3 ヶ月間皮下投与した。
試験デザイン	第 III 相、多施設共同、無作為化、並行群間比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	・ 二重盲検期間 3 ヶ月における MHD のベースラインからの変化量 (ITT 解析対象集団)
主な副次的評価項目	・ 二重盲検期間 3 ヶ月の MHD のベースラインからの変化量(ITT 反復性片頭痛集団)

	・ 二重盲検期間 3 ヶ月の MHD がベースライン値より 50%以上、75%以上又は 100%減少した患者の割合の平均値(ITT 解析対象集団及び ITT 反復性片頭痛集団) ・ MSQ v2.1「日常役割機能の制限」スコア ・ EQ-5D-5L など
有効性	<解析対象集団> 二重盲検投与期間 3 ヶ月での MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-1.0 日、-4.1 日であり、本剤 120 mg/月投与群はプラセボ投与群と比べて有意な差を示した($p<0.0001$)。 <反復性片頭痛集団> 二重盲検投与期間 3 ヶ月での MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-0.3 日、-2.9 日であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて有意な差を示した($p<0.0001$)。 <慢性片頭痛集団> 二重盲検投与期間 3 ヶ月での MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-2.2 日、-5.9 日であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて有意な差を示した($p<0.0001$)。
安全性	・ 有害事象の発現頻度はプラセボ投与群で 53.0%(122/230 例)、本剤 120 mg/月投与群で 51.3%(119/232 例)であった。 ・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群で 15.9%(37/232 例)、プラセボ投与群で 14.8%(34/230 例)であった。
日本人集団における有効性	<全体集団> ・ 二重盲検投与期間 3 ヶ月での MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ 0.58 日、-3.51 日であった($p<0.05$)。 <反復性片頭痛集団> ・ 二重盲検投与期間 3 ヶ月での MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ 3.19 日、-3.75 日であった($p<0.05$)。

	<慢性片頭痛集団> ・ 二重盲検投与期間 3 ヶ月での MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-1.02 日、-3.16 日であった(p=0.21)。
日本人集団における安全性	報告無し

表 2-1-7-3 臨床試験(CGAG)の概要

試験名	CGAG, EVOLVE-1
書誌情報	Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018; 75(9): 1080-1088
臨床試験登録情報	NCT02614183
試験を実施した場所	北アメリカ
試験の登録期間	2018 年 9 月～2019 年 3 月
対象集団	反復性片頭痛患者 858 例
適格基準	・ 18～65 歳の患者 ・ IHS の ICHD 第 3 版 β 版ガイドラインの定義による片頭痛の診断を受けており、1 年以上前から片頭痛歴のある患者 ・ MHD が平均 4～14 日であり、片頭痛発作が月に平均 2 回以上であった患者 など
主な除外基準	・ 本剤又は他の抗 CGRP 抗体への曝露歴があった患者 ・ 抗 CGRP 以外の抗体医薬品を使用していた、又は治験期間中に使用する予定がある患者 ・ クラスの異なる 3 種類以上の片頭痛予防薬に対し、十分な投与量でも効果が不十分であった患者 ・ 過去 3 ヶ月間の頭痛日数が月に平均 15 日以上であった、又は ICHD 第 3 版 β 版で定義される慢性片頭痛を有すると疑われる患者 ・ 急性心血管イベント又は重篤な心血管リスクを示す所見がある、もしくは、スクリーニングの前 6 ヶ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス手術、深部静脈血栓症/肺塞栓症

	の既往歴があった、もしくは、心血管手術又は経皮的冠動脈形成術の予定のある患者 など
介入方法の詳細	本剤 120 mg、または 240 mg を月 1 回、6 ヶ月間皮下投与した。120 mg/月投与群は、開始用量として初回のみ 240 mg を投与した。
比較対照の詳細	プラセボを月 1 回、6 ヶ月間皮下投与した。
試験デザイン	第 III 相、多施設共同、無作為化、並行群間比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	・ MHD のベースラインからの変化量
主な副次的評価項目	・ 二重盲検投与期間 6 ヶ月の MHD がベースライン値より 50%以上、75%以上又は 100%減少した患者の割合の平均値 ・ MSQ v2.1 「日常役割機能の制限」スコア など
有効性	二重盲検投与期間 6 ヶ月の MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ -2.8 日、-4.7 日であり、本剤 120 mg/月投与群では、プラセボ投与群と比べて有意な差を示した($p < 0.001$)。
安全性	・ 有害事象の発現頻度は、プラセボ投与群で 60.4% (261/432 例)、本剤 120 mg/月投与群で 65.5% (135/206 例)であった。 ・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群で 36.4% (75/206 例)、プラセボ投与群で 26.9% (116/432 例)であった。
日本人集団における有効性	該当無し
日本人集団における安全性	該当無し

表 2-1-7-4 臨床試験(CGAH)の概要

試験名	CGAH, EVOLVE-2
書誌情報	Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018; 38(8): 1442-1454
臨床試験登録情報	NCT02614196

試験を実施した場所	11 カ国（アメリカ、イギリス、オランダ、スペイン、ドイツ、チェコ、アルゼンチン、イスラエル、韓国、台湾、メキシコ）
試験の登録期間	2016 年 1 月～2017 年 3 月
対象集団	反復性片頭痛患者 915 例
適格基準	・ 18～65 歳の患者 ・ IHS の ICHD 第 3 版 β 版ガイドラインの定義による片頭痛の診断を受けており、1 年以上前から片頭痛歴のある患者 ・ MHD が平均 4～14 日であり、片頭痛発作が月に平均 2 回以上であった患者 など
主な除外基準	・ 本剤又は他の抗 CGRP 抗体に曝露歴があった患者 ・ 抗 CGRP 以外の抗体医薬品を使用していた、又は治験期間中に使用する予定がある患者 ・ クラスの異なる 3 種類以上の片頭痛予防薬に対し、十分な投与量でも効果が認められなかった患者 ・ 過去 3 ヶ月間の頭痛日数が月に平均 15 日以上であった、又は ICHD 第 3 版 β 版で定義される慢性片頭痛を有すると疑われる患者 ・ 急性心血管イベント又は重篤な心血管リスクを示す所見がある、もしくは、スクリーニングの 6 ヶ月前以内に心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス手術、深部静脈血栓症／肺塞栓症の既往歴があった、もしくは、心血管手術又は経皮的冠動脈形成術の予定のある患者 など
介入方法の詳細	本剤 120 mg、または 240 mg を月 1 回、6 ヶ月間皮下投与した。本剤 120 mg/月投与群は、開始用量として初回のみ 240 mg を投与した。
比較対照の詳細	プラセボを月 1 回、6 ヶ月間皮下投与した。
試験デザイン	第 III 相、多施設共同、無作為化、並行群間比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	・ 二重盲検投与期間 6 ヶ月における MHD のベースラインからの変化量
主な副次的評価項目	・ 二重盲検投与期間 6 ヶ月における MHD がベースライン値より 50% 以上、75% 以上又は 100% 減少した患者の割合の平均値 ・ MSQ v2.1 「日常役割機能の制限」スコア など
有効性	・ 二重盲検投与期間 6 ヶ月における MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ -2.3

	日、-4.3 日であり、本剤 120 mg/月投与群では、プラセボ投与群と比べて有意な差を示した($p<0.001$)。
安全性	- 有害事象の発現頻度は、プラセボ投与群で 62.3%(287/461 例)、本剤 120 mg/月投与群で 65.0%(147/226 例)であった。 - 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群で 27.4%(62/226 例)、プラセボ投与群で 21.0%(97/461 例)であった。
日本人集団における有効性	該当無し
日本人集団における安全性	該当無し

表 2-1-7-5 臨床試験(CGAI)の概要

試験名	CGAI, REGAIN
書誌情報	Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. Neurology. 2018;91(24):e2211-e2221
臨床試験登録情報	NCT02614261
試験を実施した場所	12 カ国 (アルゼンチン、カナダ、チェコ、ドイツ、イスラエル、イタリア、メキシコ、オランダ、スペイン、台湾、イギリス、アメリカ)
試験の登録期間	2016 年 1 月～2017 年 3 月
対象集団	慢性片頭痛患者 1,113 名
適格基準	18～65 歳の患者 - IHS の ICHD 第 3 版 β 版ガイドラインの定義による慢性片頭痛の診断を受けており、頭痛日数が月に平均 15 日以上、かつ 3 ヶ月以上あり、月に少なくとも 8 日以上は片頭痛の特徴を有する頭痛を発現する患者 - ベースライン測定期間中、頭痛日数が 15 日以上であり、このうち少なくとも 8 日以上は片頭痛の特徴を有した など
主な除外基準	- 本剤又は他の抗 CGRP 抗体に曝露歴を有する患者 - 抗 CGRP 以外の抗体医薬品を使用していた、又は治験期間中に使用する予定がある患者

	・ クラスの異なる 3 種類以上の片頭痛予防薬に対し、十分な投与量でも効果が見られなかった患者 ・ 急性心血管イベント及び／又は重篤な心血管リスクを示す所見があった、もしくは、スクリーニングの前 6 ヶ月間での心筋梗塞、不安定狭心症、経皮的冠動脈形成術、冠動脈バイパス手術、深部静脈血栓症／肺塞栓症の既往歴があった、又は、心血管手術又は経皮的冠動脈形成術の予定がある患者、又は、脳卒中の既往歴を有する患者 など
介入方法の詳細	本剤 120 mg、または 240 mg を月 1 回、3 ヶ月間皮下投与した。本剤 120 mg/月投与群は、開始用量として初回のみ 240 mg を投与した。それ以降の、最長 9 ヶ月間の非盲検投与期間に進んだ患者に対して、非盲検投与期間の初回は本剤 240 mg、2 回目は 120 mg、そしてそれ以降の来院時は 120 mg 又は 240 mg を月 1 回皮下投与した。
比較対照の詳細	プラセボを月 1 回、3 ヶ月間皮下投与した。
試験デザイン	第Ⅲ相、多施設共同、無作為化、並行群間比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	・ 二重盲検投与期間 3 ヶ月における MHD のベースラインからの変化量
主な副次的評価項目	・ 二重盲検投与期間 3 ヶ月の MHD がベースライン値より 50%以上、75%以上又は 100%減少した患者の割合の平均値 ・ MSQ 第 2.1 版の下位尺度である「日常役割機能の制限」スコア など
有効性	MHD のベースラインからの変化量は、プラセボ投与群、本剤 120 mg/月投与群でそれぞれ-2.7 日、-4.8 日であり、本剤 120 mg/月投与群は、プラセボ投与群と比べて有意な差を示した ($p<0.001$)。
安全性	・ 有害事象の発現頻度は、プラセボ投与群で 558 例中 279 例 (50.0%)、本剤 120 mg/月投与群で 273 例中 159 例 (58.2%) であった。 ・ 治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現頻度は、本剤 120 mg/月投与群で 23.1% (63/273 例)、プラセボ投与群で 18.3% (102/558 例) であった。
日本人集団における有効性	該当無し
日本人集団における	該当無し

安全性	
-----	--

表 2-1-7-6 プロプラノロールに関する臨床試験(MIGR-003 study)の概要

試験名	MIGR-003 study
書誌情報	Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Lainez MJ, Sandrini G, Wang SJ et al. Topiramate in migraine prophylaxis Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. J Neurol 2004;251(8):943-950.
臨床試験登録情報	NCT00236561
試験を実施した場所	オーストラリア、デンマーク、フィンランド、フランス、ドイツ、イタリア、韓国、オランダ、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、台湾、イギリス
試験の登録期間	2001 年 4 月～2002 年 12 月
対象集団	片頭痛患者 575 名 (プラセボ: 143 名, プロプラノロール: 143 名)
適格基準	・ 12 歳～65 歳 ・ 1 か月あたり 3～12 回の片頭痛発作、および 15 日以下の頭痛を有する など
主な除外基準	・ 片頭痛以外の頭痛のある患者 ・ 2 つ以上の適切な片頭痛予防治療に失敗した患者 など
介入	トピラマート(100 mg/日, 200 mg/日)
比較対照	プロプラノロール(160 mg/日)、プラセボ
試験デザイン	二重盲検、多施設共同、無作為化、並行群間比較試験
女性人数(%)	318(79.8)
平均年齢	41(14-66)
平均 MHD (SD)	プラセボ: 5.2(2.24), プロプラノロール: 5.1(2.17)
評価期間における MHD の平均変化量 (SE)	プラセボ: -1.1±0.24, プロプラノロール: -1.9±0.25
二重盲検コア期間	26 週

反応率（50%以上片頭痛頻度が減少した患者割合）	プラセボ：22%，プロプラノロール：43%
--------------------------	-----------------------

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

製造販売業者は、SR の結果、ガルカネズマブを対象とした臨床試験を 7 件特定し(2 件は用量、対象集団の違いにより除外)、そのうち 5 件を追加的有用性の評価に用いた。また、プロプラノロールを対象とした試験を 10 件特定し、製造販売業者の設定した基準に基づいて試験の選別を行って、追加的有用性の評価に用いる試験を 1 件同定した。バルプロ酸に関しては、シナリオ分析において、SR で特定した文献は使用することはできなかったとした。

● 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの文献検索方法の差異について

製造販売業者は、観察研究を対象とした SR も実施していたが、適切な観察研究を同定することはできなかったと報告した。公的分析の SR においては、事前検討によって RCT の特定が可能であると考えられたことから、観察研究の SR を実施する必要はないと判断した。

● 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの結果の差異について

製造販売業者の SR では、追加的有用性の判断に用いたガルカネズマブを対象とした臨床試験が 5 件特定されており、これらは公的分析の SR によって同定されたものと一致していた。

プロプラノロール及びバルプロ酸に関しては、当初の製造販売業者の SR によっては、分析に利用可能な臨床試験は特定されなかったと報告されている。しかしながら、製造販売業者は、プロプラノロールの臨床試験に関しては、対象集団の条件を変更して再度アブストラクトスクリーニングを行った結果、10 報を同定し、この 10 報に関して複数の判断基準(片頭痛日数・反応率の報告の有無、プラセボ対照・多施設共同並行群間試験であること、研究年代、現在の実臨床状況を反映しているかなど)を用いて選別することで、ガルカネズマブの追加的有用性の評価に用いる 1 報を特定した。この 1 報は公的分析の SR において特定された文献と一致していた。また、製造販売業者はシナリオ分析において、SR の結果特定されたバルプロ酸を対象とした試験の中には、追加的有用性評価に用いることのできる適切なものはなかったとした。その上で、既存の片頭痛予防薬に対する NMA を実施した文献から 3 報を抽出し、それらの文献を用いてガルカネズマブとの間接比較を実施した。この 3 報のうちの 1 報は、公的分析の SR において特定された文献と一致していた。

● 製造販売業者の実施したシステマティックレビューの妥当性について

ガルカネズマブ及びプロプラノロールを対象とした試験に関して、製造販売業者と公的分析で最終的に採用された文献は同一のものであった。したがって、製造販売業者の SR は妥当であったと考える。

【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】

以上により、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

＜製造販売業者による追加的有用性評価＞

製造販売業者は、特定されたガルカネズマブを対象とする 5 つの試験(CGAG, CGAH, CGAW, CGAI, CGAN) を、(a)片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う反復性片頭痛集団(CGAG, CGAH, CGAW and CGAN)、(b)片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う慢性片頭痛集団(CGAI and CGAW)、(c)3 剤目の治療を中止した反復性片頭痛集団(CGAG, CGAH, CGAW and CGAN)、(d)3 剤目の治療を中止した慢性片頭痛集団(CGAI and CGAW)の結果に分けて、それぞれの集団について 12 週時点における MHD のベースラインからの変化量に関して再解析を実施した。

分析対象集団(a)及び(b)に関しては、上記の試験結果、及び同定されたプロプラノロールの文献に基づく MHD の結果を用いて、Bucher 法によるガルカネズマブとプロプラノロールの間接比較が実施された。Bucher 法は、A と B を直接比較した RCT がいない場合に、A と C、B と C の群間差から A と B の群間差を推定する間接比較の手法である[17]。この結果、対象集団(a)及び(b)について、12 週目におけるガルカネズマブ(120 mg)群の平均 MHD は、プロプラノロール群と比較して、それぞれ 〇日及び 〇日だけ有意に減少することが示された。

分析対象集団(c)及び(d)に関しては、上記の再解析により得られたパラメータを用いてメタアナリシスが実施された。この結果、対象集団(c)及び(d)に関して、12 週時点のガルカネズマブ 120 mg 群の平均 MHD(ベースラインからの変化量)は、BSC 群の代替として使用したプラセボ群と比較して、それぞれ有意に 〇日及び 〇日減少することが示された。

＜公的分析におけるレビュー結果＞

(1) 追加的有用性評価における間接比較

製造販売業者の追加的有用性評価においては、対象集団(a)及び(b)の比較対照技術について、プロプラノロールの臨床試験である MIGR-003 のパラメータが用いられていた。MIGR-003 は、月当たりの片頭痛回数が 3~12 回、及び月に 15 日以下の頭痛を有する片頭痛患者において、プラセボに対するプロプラノロールの有効性を検証した試験である。したがって、この試験に含まれる患者はほとんどが反復性片頭痛患者であったと推測される。MIGR-003 とガルカネズマブの各臨床試験を比較すると、患者の年齢、ベースラインの月あたりの MHD、評価期間などに相違があり、患者集団の同質性には懸念があった。

(2) メタアナリシスの手法

製造販売業者は、追加的有用性の評価において、臨床試験の対象患者を分析枠組みの分析対象集団に合わせて分け、MHD のベースラインからの変化量の再解析を実施していた。これらに関して、製造販売業者の社内資料がデータソースとして利用されており、治療ライン以外

の患者背景や再解析手法などの詳細が確認できないため、それ以上の検討はできなかった。また、公的分析では、再解析を行い、製造販売業者の分析と結果が一致するかの検討を行った。

＜公的分析による再解析＞

企業報告書に掲載されている 12 週時点での MHD の変化量と MIGR-003 を用いた。分析対象集団(a)及び(b)に関しては web-based の NMA 解析ツールである MetaInsight[18]を用いて、ガルカネズマブ、プロプラノロールに関してプラセボをアンカーとした NMA を実施した。分析対象集団(c)及び(d)に関しては RevMan Version 5.4[19]によりメタアナリシスを実施した。

＜分析対象集団(a) 片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う反復性片頭痛患者＞

ガルカネズマブに関しては、片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う反復性片頭痛集団(CGAG, CGAH, CGAW, CGAN)、プロプラノロールに関しては MIGR-003 のパラメータを用いた。図 2-3-1 に示すように、ガルカネズマブとプロプラノロールはプラセボに対して有意に MHD を低下させた。更に、ガルカネズマブはプロプラノロールに対して有意に、[REDACTED] 日 MHD を低下させることがわかった。この結果は、製造販売業者が報告している値と一致していた。

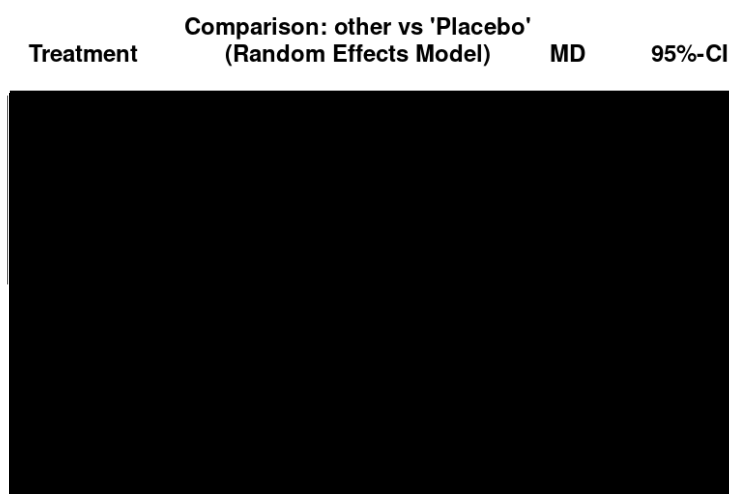


図 2-3-1 分析対象集団(a)における NMA の結果

＜対象集団(b) 片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う慢性片頭痛患者＞

ガルカネズマブに関しては、片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う慢性片頭痛集団(CGAI, CGAW)、プロプラノロールに関しては MIGR-003 のパラメータを用いた。図 2-3-2 に示すように、ガルカネズマブとプロプラノロールはプラセボに対して統計的に有意に MHD

を低下させた。更に、ガルカネズマブはプロプラノロールに対して統計的に有意に、 日 MHD を低下させることがわかった。この結果は、製造販売業者が報告している値と一致していた。

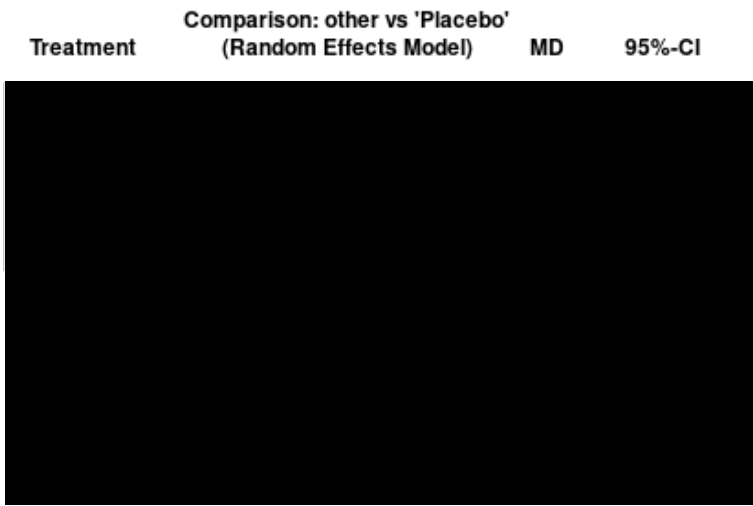


図 2-3-2 分析対象集団(b)における NMA の結果

＜対象集団(c) 片頭痛予防薬の 3 剤目の治療を中止した反復性片頭痛患者＞

3 剤目の治療を中止した反復性片頭痛集団(CGAG, CGAH, CGAW, CGAN)のパラメータを用いた。図 2-3-3 に示すように、ガルカネズマブはプラセボに対して統計的に有意に、 日 MHD を低下させた。この結果は、製造販売業者が報告している値と一致していた。

Study or Subgroup	Galcanezumab			Placebo			Weight	Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			

図 2-3-3 分析対象集団(c)におけるメタアナリシスの結果

＜対象集団(d) 片頭痛予防薬の 3 剤目の治療を中止した慢性片頭痛患者＞

3 剤目の治療を中止した慢性片頭痛集団(CGAI, CGAW)のパラメータを用いた。図 2-3-4 に示すように、ガルカネズマブはプラセボに対して統計的に有意に、 日 MHD を低下させた。この結果は、製造販売業者が報告している値と一致していた。

Study or Subgroup	Galcanezumab			Placebo			Weight	Mean Difference	Mean Difference
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total		IV, Random, 95% CI	IV, Random, 95% CI

図 2-3-4 分析対象集団(d)におけるメタアナリシスの結果

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4-1: 評価対象品目の追加的有用性に関する評価(集団(a))

対象集団	(a)片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う反復性片頭痛患者
介入	ガルカネズマブ
比較対照	プロプラノロール
アウトカム	12 週における平均 MHD のベースラインからの変化量
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス □ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 ■ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	- 製造販売業者は、ガルカネズマブとプロプラノロールの間接比較を実施し、ガルカネズマブがプロプラノロールに対して有意に ██████████ ██████████ 日 MHD を低下させることを示した。 - 公的分析はこの結果を受け入れ、追加的有用性が示されていると判断した。

表 2-4-2: 評価対象品目の追加的有用性に関する評価(集団(b))

対象集団	(b)片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う慢性片頭痛患者
介入	ガルカネズマブ
比較対照	プロプラノロール
アウトカム	12 週における平均 MHD のベースラインからの変化量
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☐ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ■ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	- 製造販売業者は、ガルカネズマブとプロプラノロールの間接比較を実施し、ガルカネズマブがプロプラノロールに対して有意に、XXXXXXXXXX日 MHD を低下させることを示した。 - 公的分析はこの結果を受け入れ、追加的有用性が示されていると判断した。

表 2-4-3: 評価対象品目の追加的有用性に関する評価(集団(c))

対象集団	(c)片頭痛予防薬の 3 剤目の治療を中止した反復性片頭痛患者
介入	ガルカネズマブ
比較対照	BSC
アウトカム	12 週における平均 MHD のベースラインからの変化量
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	■ RCT のメタアナリシス □ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	- 製造販売業者は、ガルカネズマブの RCT のメタアナリシスを実施し、ガルカネズマブが BSC の代替となるプラセボに対して有意に、XXXXXXXXXX日 MHD を低下させることを示した。 - 公的分析はこの結果を受け入れ、追加的有用性が示されていると判断した。

表 2-4-4: 評価対象品目の追加的有用性に関する評価(集団(d))

対象集団	(d)片頭痛予防薬の 3 剤目の治療を中止した慢性片頭痛患者
介入	ガルカネズマブ
比較対照	BSC
アウトカム	12 週における平均 MHD のベースラインからの変化量
追加的有用性の有無	☒ 追加的有用性あり ☐ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	☒ RCT のメタアナリシス ☐ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	- 製造販売業者は、ガルカネズマブの RCT のメタアナリシスを実施し、ガルカネズマブが BSC の代替となるプラセボに対して有意に、XXXXXXXXXX MHD を低下させることを示した。 - 公的分析はこの結果を受け入れ、追加的有用性が示されていると判断した。

【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、分析対象集団(a)において評価対象品目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。
- ☐ アウトカムは同等と考えられるものの、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、分析対象集団(b)において評価対象品目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。
- ☐ アウトカムは同等と考えられるものの、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、分析対象集団(c)において評価対象品目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。
- ☐ アウトカムは同等と考えられるものの、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、分析対象集団(d)において評価対象品目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。
- ☐ アウトカムは同等と考えられるものの、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 製造販売業者の実施した費用効果分析の概要

製造販売業者は、全ての分析対象集団においてガルカネズマブは比較対照技術(プロプラノロールまたは BSC)に対して追加的有用性を有すると判断し、費用効果分析を実施した。費用効果分析においては、ガルカネズマブとプロプラノロールまたは BSC の費用対効果を評価するためのセミマルコフモデルが用いられた(図 3-1)。

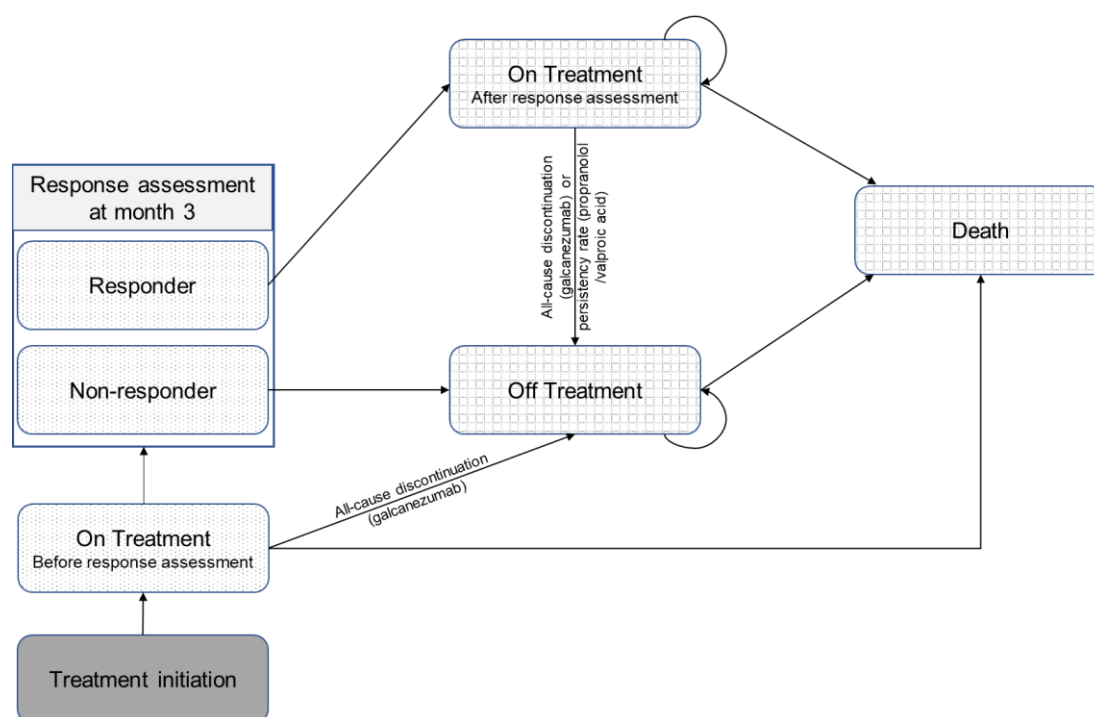


図 3-1 費用効果分析のモデル構造[1]

このモデルは、「①治療中(3 ヶ月時点の評価まで)」、「②治療中(4 ヶ月時点以降)」、「③治療中止(Off treatment)」、「④死亡(Death)」の 4 つの健康状態からなっていた。

モデル上において、ガルカネズマブ、プロプラノロール、BSC のそれぞれの治療が開始されると、「①治療中(3 ヶ月時点の評価まで)」の状態となる。この 3 ヶ月という期間は、ガルカネズマブの添付文書や最適使用推進ガイドラインにおいて、医師は治療開始 3 ヶ月を目安に治療を見直し、治療上の有益性を評価して治療の継続を判断すべきとされていることによる[20, 21]。

モデルでは 3 ヶ月後時点で反応評価(Response assessment)として、治療への反応率をもとに responder または non-responder に分類され、responder は治療を継続するが(「②治療中(4 ヶ月時点以降)」への移行)、non-responder は「③治療中止」となる。②の状態では、1

ヵ月サイクルで健康状態が推移する。分析期間を通じて、有害事象等により一定の割合で①②の健康状態から「③治療中止」に推移する。いずれの状態からも、日本人の平均死亡率に基づき一定数が死亡する(「④死亡」)。このモデルの特徴として、平均 MHD から、各片頭痛患者の MHD の分布を推定する手法が取られている。

本分析のマルコフモデルにおいて用いられている臨床パラメータ(平均 MHD、治療中止率など)は、ガルカネズマブの RCT における、反復性または慢性片頭痛患者のサブグループから取得された。

モデルにおける主要な仮定は以下の 2 点である。

- 治療効果を片頭痛日数によって捉えている。パラメトリックなアプローチにより MHD の平均値から片頭痛患者の MHD の分布を推定する。
- 同じ健康状態であれば、3 か月時点での評価に基づく MHD が、分析期間を通じて持続すると仮定している。

モデルに関するその他の設定は以下の通りである。

- このモデルでは、3 ヶ月時点で反応評価が行われる。「反復性片頭痛患者であれば月あたり 50%以上の MHD の減少」、「慢性片頭痛患者であれば月当たり 30%以上の MHD の減少」を満たす Responder では治療継続、non-responder では治療中止となる。
- プロプラノロールを継続する患者割合は、企業が JMDC 社のレセプトデータベースを用いて分析した結果に基づく。すべての患者が 2 年以内にプロプラノロールの治療を中止する。
- ガルカネズマブ治療の中止、もしくはプロプラノロール治療の中止が起こった場合、残りの期間ではベースラインの MHD が適用される。このとき、治療中止後にベースラインの MHD に戻る期間はそれぞれの治療によって異なる(ガルカネズマブは 13 サイクル、プロプラノロールは 1 サイクル)。
- プラセボ(BSC)群は、反応評価における Responder、Non-responder の判定後に、異なる期間を経てベースラインの MHD に戻る(Responder は 12 ヶ月後、Non-responder は 1 サイクル)。
- 基本分析の分析期間は 25 年とした。
- QOL 値に関して、ガルカネズマブの臨床試験で収集された MSQ スコアを EQ-5D-3L にマッピングした。マッピングで得られた値を、MHD と治療群を説明変数として回帰分析を行い、それぞれが有意な変数であったため、MHD 別、および治療群別(ガルカネズマブ群、および BSC 群)の QOL 値を推定した。
- プロプラノロール群はガルカネズマブ群と同じ QOL 値が適用される。

製造販売業者の費用効果分析の基本分析の結果は、表 3-1-1～表 3-1-4 の通り要約された。

表 3-1-1 製造販売業者による対象集団(a)における費用効果分析の結果

	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 ガルカネズマブ 120mg	12.570	0.230	¥5,500,826	¥1,396,932	¥6,077,875
比較対照技術 プロプラノロール	12.340		¥4,103,894		

表 3-1-2 製造販売業者による対象集団(b)における費用効果分析の結果

	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 ガルカネズマブ 120mg	9.398	0.509	¥9,879,533	¥1,371,145	¥2,691,706
比較対照技術 プロプラノロール	8.889		¥8,508,388		

表 3-1-3 製造販売業者による対象集団(c)における費用効果分析の結果

	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 ガルカネズマブ 120mg	12.158	0.381	¥5,539,801	¥1,087,066	¥2,850,240
比較対照技術 BSC	11.777		¥4,452,735		

表 3-1-4 製造販売業者による対象集団(d)における費用効果分析の結果

	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 ガルカネズマブ 120mg	9.439	0.735	¥9,853,551	¥1,059,682	¥1,441,739
比較対照技術 BSC	8.704		¥8,793,870		

3.1.2 製造販売業者の実施した費用効果分析に対する見解

<分析モデルの妥当性>

製造販売業者は、全ての分析対象集団においてガルカネズマブの追加的有用性が示されたと評価し、セミマルコフモデルによる費用効果分析を実施した。このモデルの特徴として、「3 ヶ月時点での治療の有効性によって治療の継続・中止が判別される」点と、「MHD 別に費用や QOL 値を設定する」点がある。片頭痛予防薬の経済評価において、MHD 頻度と有効性判別の双方を考慮したものは多く、学術的にも受け入れられている手法であると考えられた[22]。

しかしながら、このモデルには課題と考えられる部分がいくつかある。本モデルにおいては、ガルカネズマブの有効性は、有害事象等による治療中止が発生しない限りは分析期間を通じて持続するとされているが、根拠となっているのは 1 年間の臨床試験結果であり、この結果を分析期間全体に外挿することの妥当性は不明である。また、加齢にともなう片頭痛の自然史が考慮されていない。このような点は分析結果に大きな影響を与える可能性が考えられる。

<QOL 値の設定>

製造販売業者は、片頭痛の健康関連 QOL に与える影響を予測するために、片頭痛特異的尺度である MSQ の測定値を、既存のアルゴリズム[23]を用いたマッピングにより EQ-5D-3L の QOL 値に変換した値を分析に用いた。その後、マッピングにより得られた QOL 値について、MHD と治療群を説明変数とした回帰分析を行い、MHD 別、治療群別の QOL 値を推定し、分析に使用した。

この設定について製造販売業者は、MSQ からのマッピングにより得られた QOL 値を用いることにより、EQ-5D-5L で直接測定した値よりも、片頭痛発作の痛みの強さ・激しさ、片頭痛発作に伴う障害や、片頭痛発作間の負担などに与える予防的片頭痛治療の効果を捉えることができとしている。加えて、CGAW 試験では治療を 1 回中止した患者は除外されているために分析対象集団と臨床試験での対象集団が一部で一致していないことや、EQ-5D 測定における想起期間が測定当日であるため、測定当日にイベントが起こった患者の QOL を十分捉えきれない可能性があることなどを理由に、EQ-5D-5L により直接測定された QOL 値を分析に使用することは適切ではないとした。

一方、分析ガイドライン(第2版)においては、

8.2 QALYを算出する際のQOL値は、一般の人々の価値を反映したもの(選好に基づく尺度(PBM)で測定したもの、あるいは基準的賭け(SG)法、時間損失(TTO)法などの直接法で測定したもの)を用いる。

とした上で、このようなデータが存在しない場合に限り、

8.2.2 「8.2」に該当するデータが存在しない場合、その他の適切な健康関連QOL(Health-related quality of life: HRQOL) データからQOL値へマッピングしたものを使用してもよい。マ

ッピングにより得られた値を使用する場合、適切な手法を用いてQOL 値に変換していることを説明しなければならない。

とされている。

前述の通り、CGAW試験は、一部の分析対象集団が含まれないものの、唯一分析対象集団(a)から(d)までを含み、かつ日本人を含む国際共同治験でもある。その試験においてEQ-5D-5Lが取得されていることから、当該データを用いた分析を実施することが分析ガイドラインに従ったものであると考えられる。

EQ-5Dの想起期間に関しては製造販売業者の指摘に同意する。EQ-5Dは当日の健康状態を測定する尺度であるため、間欠的に発生するイベントについては感度が低いという課題がある。しかし一方で、MSQからEQ-5Dへのマッピングを行うことはその課題の解決にはつながらない。なぜなら、マッピングとはマッピング元の尺度から、マッピング先の尺度のスコアを予測するものだからである。今回の場合、予測するものはあくまで当日の健康状態しか測定されないEQ-5Dスコアである。つまりマッピングによっても考慮されるのは、あくまで当日の健康状態にすぎず、仮に想起期間の長いMSQによって、製造販売業者の主張するような想起期間の長いEQ-5Dのスコアが得られているとすれば、それはマッピング先であるはずの本来のEQ-5Dとは異なるスコアを予測していることとなり、マッピングとして不適切なものである。

加えて、製造販売業者によれば、EQ-5D-5Lで実測されたMHD別のQOL値と、MSQからEQ-5Dにマッピングして推定したQOL値には系統的な差が見られたとされる。このことをもって、製造販売業者はEQ-5D-5Lによる実測値は片頭痛治療におけるQOLを適切に反映していないとし、マッピングされたEQ-5Dスコアを用いて分析することとしている。しかし、繰り返しになるが、マッピングとはマッピング元の尺度から、マッピング先の尺度のスコアを予測するものである。EQ-5Dの実測値とマッピングによる予測値を比較して乖離があった場合は、予測式に問題があると考えるのが自然である。公的分析としてはむしろ使用したマッピングアルゴリズムが本分析の対象集団に十分に適合しないものである可能性が高いと考える(例えば、使用されたマッピング式は海外の複数の国で取得したMSQデータを英国のタリフで換算したEQ-5Dスコアへとマッピングするものである)。いずれにしても実測値と予測値を比較して乖離があった場合、実測値を用いるべきである。

上記の理由から、公的分析としては、製造販売業者が採用した MSQ からマッピングされた QOL 値を用いることは適切ではなく、EQ-5D-5L により実測された QOL 値を用いたものを基本分析とした(3.4.1 に詳細記載)。

<医療資源利用(入院回数)の設定>

製造販売業者は、医療資源利用に関するパラメータを取得するにあたり、Kikui ら[24]の報告を利用した。この報告では片頭痛コホートと非片頭痛コホートをマッチングさせ、その群間での医療資源利用の差を片頭痛に関連するものとみなしており、それらの頻度は外来診療 3.27 回/6

カ月、入院 0.31 回/6 カ月、救急診療 0.02 回/6 カ月となっていた。

しかし、Kikui らは外来診療及び救急診療の利用回数においては、非片頭痛コホートに対して片頭痛コホートは有意に上回っていたと報告していたが、入院の回数に関しては有意な差はなかったとしていた。公的分析が聴取した臨床専門家からは、日本において片頭痛を起因とする入院は非常に少ないとの見解を得た。他国の事例として、CADTH の評価においては、カナダにおける片頭痛治療のための入院はほとんどないとして、基本分析では入院費用は除外されていた。NICE の分析でも、年あたりの入院回数は製造販売業者による分析の 1/8 程度に設定していた。

以上により、製造販売業者が用いた「片頭痛による入院回数」は過剰推計であると考えられ、NDB 解析結果により実臨床における入院回数を設定することが望ましいと判断した。

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 |

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]ものの）

- a) QOL 値の設定
- b) 医療資源利用(入院回数)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）

- c) 費用パラメータ（評価対象技術及び比較対照技術の最新薬価[2022 年 7 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

3.4.1 QOL 値の設定

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)
4.2.2 QOL 値の詳細	P105-P107	表 4-18 Regression parameters of the mixed model considering month 1 to 3 using trial data from CGAG, CGAH, CGAI, CGAN and CGAW

【報告書等の記述】

Following a technical document from the NICE Decision Support Unit, which states that mapping can be used to predict EQ-5D data ¹, utilities were derived using a previously independently derived and published mapping algorithm by Gillard and colleagues 2012⁹⁵. The mapping function was derived based on data from the International Burden of Migraine Study (IBMS). The IBMS study is a global, cross-sectional web-based survey, which enrolled patients from Australia, Canada, France, Germany, Italy, Spain, United Kingdom, Taiwan, Brazil and US and was conducted from February to April 2009. Patients were at least 18 years of age who experienced headaches over the last 3 months and met the ICHD-II criteria. The total sample consisted of ~10,000 patients. The survey collected information using the MSQ v2.1 questionnaire as well as the EQ-5D-3l. Based on this dataset, Gillard and colleagues (2012)¹⁰³ estimated a function, which allows to map the results of the Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire (MSQ) domain scores collected at each month for episodic and chronic migraine patients to the EQ-5D-3l using the UK country-specific utility tariffs. Ordinary least squared regression models were constructed to estimate EQ-5D questionnaire utility values from MSQ v2.1 domain scores. The UK valuation set for raw EQ-5D questionnaire scores were used as the dependent variable, while the disease specific scores of the MSQ (RP, RR, EF) were considered as independent variables resulting in the following model:

$$\text{EQ-5D questionnaire} = \alpha + \beta_1 \text{MSQ-RP} + \beta_2 \text{MSQ-RR} + \beta_3 \text{MSQ-EF} + \text{error}.$$

Differences in HRQoL are therefore captured in the cost-effectiveness model through differences in the frequency in migraine headache days and the treatment applied to the model and subsequently whether patients are in the 'on-treatment' or 'off-treatment' health state. The 'on'-and 'off-treatment' utilities were selected for use in the economic model using migraine headache days and treatment effect as the only covariates in the model (see 表 4-19).

【具体的な再分析の内容】

QOL 値に関しては、CGAW 試験において取得された EQ-5D-5L スコアを用いる必要があると考えられた(3.1.2 参照)。しかしながら、この QOL 値の詳細に関して文献や製造販売業者の報告書には記載がなかったため、製造販売業者への照会により CGAW 試験における EQ-5D-5L スコアについて、MHD を説明変数として回帰したデータを取得した。表 3-4-1-1 は、CGAW 試験データを用いたベースライン時、表 3-4-1-2 は治療 3 ヶ月時の回帰パラメータを示している。

表3-4-1-1 ベースライン時点におけるEQ-5D-5L(日本タリフ使用)のMHDへの回帰パラメータ

	Failed 1 or 2 preventatives	Failed 1 or 2 preventatives Pr(> t)	Failed ≥3 prior preventatives	Failed ≥3 prior preventatives Pr(> t)
(Intercept)	0.9255	<0.0001	0.9407	<0.0001
MHD	-0.0050	<0.001	-0.0072	<0.0001
Observations	179		283	
Adjusted R ²	0.0731		0.1038	

表3-4-1-2 3ヶ月時点におけるEQ-5D-5L(日本タリフ使用)のMHDへの回帰パラメータ

	Failed 1 or 2 preventatives	Failed 1 or 2 preventatives Pr(> t)	Failed ≥3 prior preventatives	Failed ≥3 prior preventatives Pr(> t)
(Intercept)	0.9128	<0.0001	0.9168	<0.0001
MHD	-0.0046	<0.001	-0.0063	<0.0001
Observations	172		271	
Adjusted R ²	0.0671		0.1039	

これらを用いて、MHD 別の QOL 予測値を表したものが表 3-4-1-3 である。公的分析における基本分析ではこれらの QOL 値を用いて分析を行った。

表 3-4-1-3 3 カ月時点における EQ-5D-5L(日本タリフ使用)の MHD への回帰パラメータをもとにした MHD と EQ-5D-5L の対応表

No. of MHD	Population with a history of 1 or 2 prior preventive treatments				Population with a history of at least 3 prior preventive treatments			
	Baseline		Treatment pooled		Baseline		Treatment pooled	
	N	Utility value	N	Utility value	N	Utility value	N	Utility value
0	NA	0.9255	10	0.9128	NA	0.9407	10	0.9168
1	NA	0.9205	6	0.9082	NA	0.9335	6	0.9105
2	NA	0.9155	10	0.9036	NA	0.9263	12	0.9042
3	NA	0.9105	12	0.8990	NA	0.9191	13	0.8979
4	11	0.9055	17	0.8944	6	0.9119	13	0.8916

5	8	0.9005	11	0.8898	8	0.9047	8	0.8853
6	9	0.8955	12	0.8852	6	0.8975	21	0.8790
7	12	0.8905	3	0.8806	10	0.8903	14	0.8727
8	16	0.8855	11	0.8760	22	0.8831	20	0.8664
9	11	0.8805	12	0.8714	17	0.8759	19	0.8601
10	14	0.8755	10	0.8668	24	0.8687	20	0.8538
11	16	0.8705	5	0.8622	21	0.8615	16	0.8475
12	15	0.8655	13	0.8576	24	0.8543	5	0.8412
13	9	0.8605	8	0.8530	15	0.8471	13	0.8349
14	8	0.8555	2	0.8484	21	0.8399	15	0.8286
15	6	0.8505	2	0.8438	17	0.8327	2	0.8223
16	5	0.8455	6	0.8392	10	0.8255	9	0.8160
17	6	0.8405	2	0.8346	7	0.8183	7	0.8097
18	2	0.8355	5	0.8300	16	0.8111	9	0.8034
19	2	0.8305	-	0.8254	6	0.8039	5	0.7971
20	5	0.8255	2	0.8208	13	0.7967	7	0.7908
21	5	0.8205	6	0.8162	7	0.7895	4	0.7845
22	4	0.8155	1	0.8116	6	0.7823	1	0.7780
23	4	0.8105	2	0.8070	4	0.7751	1	0.7719
24	5	0.8055	2	0.8024	6	0.7679	6	0.7656
25	1	0.8005	-	0.7978	3	0.7607	5	0.7593
26	1	0.7955	-	0.7932	3	0.7535	4	0.7530
27	1	0.7905	-	0.7886	5	0.7463	1	0.7467
28	2	0.7855	-	0.7840	5	0.7391	1	0.7404
29	1	0.7805	2	0.7794	1	0.7319	2	0.7341
30	-	0.7755	-	0.7748	-	0.7247	2	0.7278

3.4.2 医療資源利用(入院回数)の設定

表 3-4-2 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)
4.2.3.3 Resource use and unit costs	P112	表 4-22 Resource use and costs

【報告書等の記述】

The model considers resource use, like healthcare professional use by each migraine headache day, which was informed from an analysis conducted by Kikui et al 2020⁵⁵ using data from the Japanese National Health and Wellness Survey (NHWS) collected in 2017. The study enrolled a sample of the general Japanese population, which was divided into a migraine cohort defined by the ICHD-3 criteria with at least 4 migraine headache days (N=378) and a matched non-migraine control cohort (N=1,512).

The study reported 6-month average medical resource use for the number of physician visits (migraine cohort: 7.23; non-migraine cohort: 3.96), emergency room visits (migraine cohort: 0.03; non-migraine cohort: 0.01) and hospitalisations (migraine cohort: 0.80; non-migraine cohort: 0.49). Considering that not all medical resource use in the migraine cohort may be attributable to migraine, it was assumed that the surplus of the difference between the migraine and matched non-migraine cohort is an appropriate proxy for the medical resource use associated with migraine. This results in 3.27 physician visits/6 months, 0.31 hospitalisation/6 months and 0.02 emergency room visits/6 months. The migraine patients had on average 46 migraine episodes over a 6-month period resulting in 7.67 mean monthly migraine headache days assuming that an episode equals a day. Medical resource use per migraine headache day was estimated by dividing the 6-month average use by the mean number of migraine headache days reported over a 6-month period by patients. The unit costs for each resource category (emergency department visits, hospitalizations, and physician visits and pharmacy dispensing fee) are calculated using Instruction on medical care fee points (April 2021). 表 4-22 shows the costs used per resource and the associated use per migraine headache day.

表 4-22 Resource use and costs

	Emergency room use (outpatient)	Hospitalisation[^] (DPC service)	Physician visit*
Cost	¥34,165	¥170,817	¥3,130
Average use per migraine day	0.00043	0.00674	0.07109

[^]assuming 4 days in hospital, *Physician visit (including tests etc is considered as an emergency situation but not using emergency room)

【具体的な再分析の内容】

片頭痛に起因する年間入院回数は NDB の解析結果に基づく設定を採用した(表 3-4-2-1)。片頭痛を契機とする年間入院回数から、片頭痛 1 日あたりの入院回数を算出する方法は、企業報告と同じである。NDB 解析の詳細は付録に記載した (Appendix 6.2)。

表 3-4-2-1 再分析における入院回数の設定

項目	ベースケース	設定根拠
年間入院回数	0.005	NDB 分析
片頭痛 1 日あたりの入院回数	0.00005	NDB 解析及び企業設定

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 費用パラメータ（評価対象技術及び比較対照技術の最新薬価[2022年7月時点]の使用）

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)
4.2.3.2 Drug acquisition costs	111	表 4-21 Drug costs, dosing and frequency of dose administration

【報告書等の記述】

Drug acquisition costs were calculated by combining the cost per unit and the required number of units per cycle. The drug costs per pack, dosing and frequency of dose administration is shown in 表 4-21. Drug costs were sourced from the NHI price list¹. If available branded drug prices were used. Allowing a unit per cycle costing gives detailed reflections of the annual costs associated with each treatment. The most relevant comparators are propranolol, valproic acid (sensitivity analysis only) and BSC for episodic and chronic migraine patients. BSC comprises of self-administration of acute medications and resource use associated with the specific mean change migraine headache days. BSC was not associated with additional costs as both galcanezumab and active comparators are assumed to be given with the same acute medication received in BSC. The daily dose for propranolol and valproic acid was informed by the analysis of the local claims database (JMDC 2021 (Appendix 4-1)).

表 4-21 Drug costs, dosing and frequency of dose administration

	Galcanezumab 120mg	Propranolol	Valproic Acid
mg/unit	120	10	100
Unit cost	¥45,165 ^a	¥11.60 ^a	¥10.10 ^a
Loading dose	240mg for first injection ^b	N/A	N/A
Dose (mg)	120mg ^b	21.59mg ^c	334.76mg ^c
Administration/cycle	1	30	30
Frequency (day)	30	30	30
Dose/cycle	120mg	647.70mg	10042.80mg
Source	^a NHI price list (2021) ⁹⁸ ^b PMDA, 2021 ¹	^a NHI price list (2021) ⁹⁸ ^c JMDC 2021 (Appendix 4-1)	^a NHI price list (2021)エラー! ブックマークが定義されていません。 ^c JMDC 2021 (Appendix 4-

【具体的な再分析の内容】

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(2022年7月時点)を使用して再分析を実施した。

該当する薬剤を表 3-5-1-1 に示す。なお、シナリオ分析における比較対照技術であるバルプロ酸に関しては本分析における基本分析には影響しないが、薬価の変更が無かったことを確認した。

表 3-5-1-1 修正した薬剤と薬価

薬剤名	薬価(変更前)	薬価(変更後)
ガルカネズマブ 120mg	¥45,165	¥44,943
プロプラノロール	¥11.60	¥10.80

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

分析対象集団(a)~(d)

- ☒ 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）

4.1.1 再分析における基本分析の結果

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果 分析対象集団(a)

	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 ガルカネズマブ 120mg	12.570	0.230	¥5,500,826	¥1,396,932	¥6,077,875
比較対照技術 プロプラノロール	12.340		¥4,103,894		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果 分析対象集団(a)

	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 ガルカネズマブ 120mg	17.2019	0.0248	¥3,177,903	¥1,515,153	¥61,130,043
比較対照技術 プロプラノロール	17.1771		¥1,662,750		

表 4-1-1-3 製造販売業者による基本分析の結果 分析対象集団(b)

	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 ガルカネズマブ 120mg	9.398	0.5094	¥9,879,533	¥1,371,145	¥2,691,706
比較対照技術 プロプラノロール	8.889		¥8,508,388		

表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果 分析対象集団(b)

	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 ガルカネズマブ 120mg	16.2833	0.0790	¥4,894,718	¥1,630,742	¥20,629,277
比較対照技術 プロプラノロール	16.2042		¥3,263,976		

表 4-1-1-5 製造販売業者による基本分析の結果 分析対象集団(c)

	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 ガルカネズマブ 120mg	12.158	0.3814	¥5,539,801	¥1,087,066	¥2,850,240
比較対照技術 BSC	11.777		¥4,452,735		

表 4-1-1-6 再分析における基本分析の結果 分析対象集団(c)

	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 ガルカネズマブ 120mg	16.9594	0.0733	¥3,160,713	¥1,305,054	¥17,797,772
比較対照技術 BSC	16.8860		¥1,855,660		

表 4-1-1-7 製造販売業者による基本分析の結果 分析対象集団(d)

	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 ガルカネズマブ 120mg	9.439	0.735	¥9,853,551	¥1,059,682	¥1,441,739
比較対照技術 BSC	8.704		¥8,793,870		

表 4-1-1-8 再分析における基本分析の結果 分析対象集団(d)

	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 ガルカネズマブ 120mg	15.7652	0.1895	¥5,106,175	¥1,500,298	¥7,918,006
比較対照技術 BSC	15.5758		¥3,605,878		

4.1.2 再分析における基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比の推移

分析集団(a)~(d)の費用効果分析の再分析における修正内容と、それらの ICER に対する影響を表 4-1-2-1~4-1-2-4 に要約する。

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 分析対象集団(a)

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		0.2298	¥1,396,932	¥6,077,875
(a) QOL 値の設定	EQ-5D ベースの QOL 値への置換	0.0248	¥1,396,932	¥56,360,336
(b) 医療資源利用(入院 回数)の設定	NDB 解析によっ て取得された入 院回数への置換	0.2298	¥1,522,196	¥6,622,883
(c) 費用パラメータ	最新薬価への置 換	0.2298	¥1,389,989	¥6,047,230
(a)+(b)+(c)	(再分析における 基本分析)	0.0248	¥1,515,153	¥61,130,043

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 分析対象集団(b)

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		0.5094	¥1,371,145	¥2,691,706
(a) QOL 値の設定	EQ-5D ベースの QOL 値への置換	0.0790	¥1,371,145	¥17,345,321
(b) 医療資源利用(入院 回数)の設定	NDB 解析によっ て取得された入 院回数への置換	0.5094	¥1,638,654	¥3,216,853
(c) 費用/パラメータ	最新薬価への置 換	0.5094	¥1,363,234	¥2,676,173
(a)+(b)+(c)	(再分析における 基本分析)	0.0790	¥1,630,742	¥20,629,277

表 4-1-2-3 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(c)

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		0.3814	¥1,087,066	¥2,850,240
(a) QOL 値の設定	EQ-5D ベースの QOL 値への置換	0.0733	¥1,087,066	¥14,824,941
(b) 医療資源利用(入院 回数)の設定	NDB 解析によっ て取得された入 院回数への置換	0.3814	¥1,311,820	¥3,439,538
(c) 費用パラメータ	最新薬価への置 換	0.3814	¥1,080,299	¥2,832,498
(a)+(b)+(c)	(再分析における 基本分析)	0.0733	¥1,305,054	¥17,797,772

表 4-1-2-4 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(d)

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		0.735	¥1,059,682	¥1,441,739
(a) QOL 値の設定	EQ-5D ベースの QOL 値への置換	0.1895	¥1,059,682	¥5,592,601
(b) 医療資源利用(入院回 数)の設定	NDB 解析によっ て取得された入院 回数への置換	0.7350	¥1,508,649	¥2,052,577
(c) 費用パラメータ	最新薬価への置 換	0.7350	¥1,051,330	¥1,430,376
(a)+(b)+(c)	(再分析における 基本分析)	0.1895	¥1,500,298	¥7,918,006

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

<ガルカネズマブの長期効果>

製造販売業者は、ガルカネズマブの長期試験(CGAP 及び CGAJ)において MHD の減少効果が長期的に継続するとの見解に基づき、有害事象などによって投与中止とならない限り、分析期間を通して効果が持続すると仮定している。しかしながら、これらの元となった試験期間は 12 ヶ月間であり、より長期の効果持続に関しては不確実性が残る。分析において、効果が長期に持続するという仮定は、ガルカネズマブの増分 QALY を過大に見積もっている可能性が否定できない。

<ガルカネズマブ及びプロプラノロールの効果減衰期間>

製造販売業者は、投与中止後にガルカネズマブとプロプラノロールでは効果が減衰する期間が異なると仮定している。この点に関して、ガルカネズマブもしくは類似薬投与中止後の片頭痛日数の変化を解析した観察研究により、ガルカネズマブ投与中止後の効果は製造販売業者が想定するより早く消失する可能性が報告されており[25, 26]、増分 QALY が過大に見積もられている可能性がある。

4.2 再分析における感度分析の結果

分析対象集団(a)

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)。変動範囲は主に製造販売業者が設定したものであるが、一部再分析の下で新たに変動範囲を設定した。結果に与える影響が相対的に大きいパラメータは、ベースライン及び治療時の QOL 値であった。

表 4-2-1 分析対象集団(a)における一元論的感度分析の結果

基本分析の ICER	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
¥61,134,632/QALY				下限	上限
パラメータ	下限	上限			
Utility - Baseline	0.8792(0MHD) ~0.7367(30MHD)	0.9718(0MHD) ~0.8143(30MHD)	再分析(-5%/+5%)	¥13,994,381	Dominated
Utility - Treatment pooled	0.8672(0MHD) ~0.7361(30MHD)	0.9584(0MHD) ~0.8135(30MHD)	再分析(-5%/+5%)	Dominated	¥13,836,009
Galcanezumab 120mg - mean change	-4.070	-3.050	製造販売業者設定	¥47,688,804	¥84,578,248
Discount rates - QALY	0%	4.00%	製造販売業者設定	¥55,594,355	¥66,542,489
Discount rates - Cost	0%	4.00%	製造販売業者設定	¥66,428,002	¥56,801,183
Propranolol - mean change	-3.290	-1.570	製造販売業者設定	¥66,050,493	¥56,877,736
Galcanezumab 120mg - Response Rate (50%)	39.25%	56.89%	製造販売業者設定	¥58,817,884	¥62,937,521
Baseline values - Mean MHD	8.843	9.257	製造販売業者設定	¥61,505,860	¥60,762,793
Average cost - Triptans	830 円	1,156 円	製造販売業者設定	¥61,489,554	¥60,770,532

分析対象集団(b)

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)。変動範囲は主に製造販売業者が設定したものであるが、一部再分析の下で新たに変動範囲を設定した。結果に与える影響が相対的に大きいパラメータは、ベースライン及び治療時の QOL 値であった。

表 4-2-2 分析対象集団(b)における一元論的感度分析の結果

基本分析の ICER	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
¥20,629,277/QALY				下限	上限
パラメータ	下限	上限			
Utility - Baseline	0.8792(0MHD) ~0.7367(30MHD)	0.9718(0MHD) ~0.8143(30MHD)	再分析(-5%/+5%)	¥9,604,119	Dominated
Utility - Treatment pooled	0.8672(0MHD) ~0.7361(30MHD)	0.9584(0MHD) ~0.8135(30MHD)	再分析(-5%/+5%)	Dominated	¥9,385,641
Galcanezumab 120mg - mean change	-7.563	-5.557	製造販売業者設定	¥16,859,965	¥26,305,563
Discount rates - QALY	0%	4.00%	製造販売業者設定	¥18,635,344	¥22,603,442
Discount rates - Cost	0%	4.00%	製造販売業者設定	¥22,434,493	¥19,154,369
Galcanezumab 120mg - Response Rate (50%)	23.35%	47.58%	製造販売業者設定	¥19,399,371	¥21,335,669
Propranolol - mean change	-6.101	-3.339	製造販売業者設定	¥21,510,006	¥19,813,267
Galcanezumab 120mg - Response Rate (30%)	44.45%	64.78%	製造販売業者設定	¥21,062,774	¥20,332,411
BSC - mean change	-4.753	-3.207	製造販売業者設定	¥20,865,006	¥20,398,331

分析対象集団(c)

主要なパラメータに関する一元感度分析を実施した(表 4-2-3)。変動範囲は主に製造販売業者が設定したものであるが、一部再分析の下で新たに変動範囲を設定した。結果に与える影響が相対的に大きいパラメータは、ベースライン及び治療時の QOL 値であった。

表 4-2-3 分析対象集団(c)における一元論的感度分析の結果

基本分析の ICER	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
¥17,797,772/QALY				下限	上限
パラメータ	下限	上限			
Utility - Baseline	0.8937(0MHD) ~0.6885(30MHD)	0.9877(0MHD) ~0.7609(30MHD)	再分析(-5%/+5%)	¥8,208,042	Dominated
Utility - Treatment pooled	0.8710(0MHD) ~0.6914 (30MHD)	0.9626(0MHD) ~0.7642(30MHD)	再分析(-5%/+5%)	Dominated	¥8,023,037
Mean change - Galcanezumab Responders (50%)	-7.983	-6.437	製造販売業者設定	¥15,215,317	¥21,316,231
Discount rates - QALY	0%	4.00%	製造販売業者設定	¥16,135,625	¥19,434,420
Discount rates - Cost	0%	4.00%	製造販売業者設定	¥19,265,782	¥16,597,689
BSC - Response Rate (50%)	3.597%	31.36%	製造販売業者設定	¥17,114,836	¥18,873,289
Galcanezumab 120mg - Response Rate (50%)	31.50%	54.31%	製造販売業者設定	¥18,765,371	¥17,211,152
Mean change - Galcanezumab Non-responders (50%)	-1.901	-0.5192	製造販売業者設定	¥17,362,959	¥18,253,107
Average cost - Triptans	830 円	1,156 円	製造販売業者設定	¥18,042,252	¥17,553,293

分析対象集団(d)

主要なパラメータに関する一元感度分析を実施した(表 4-2-4)。変動範囲は主に製造販売業者が設定したものであるが、一部再分析の下で新たに変動範囲を設定した。結果に与える影響が相対的に大きいパラメータは、ベースライン及び治療時の QOL 値であった。

表 4-2-4 分析対象集団(d)における一元論的感度分析の結果

基本分析の ICER	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
¥7,918,006/QALY				下限	上限
パラメータ	下限	上限			
Utility – Treatment pooled	0.8710(0MHD) ~0.6914 (30MHD)	0.9626(0MHD) ~0.7642(30MHD)	再分析(-5%/+5%)	¥18,742,521	¥5,019,218
Utility - Baseline	0.8937(0MHD) ~0.6885(30MHD)	0.9877(0MHD) ~0.7609(30MHD)	再分析(-5%/+5%)	¥5,183,509	¥16,759,027
Mean change - Galcanezumab Responders (30%)	-12.40	-10.58	製造販売業者設定	¥7,145,006	¥8,842,138
Discount rates - QALY	0%	4.00%	製造販売業者設定	¥7,155,055	¥8,674,009
Discount rates - Cost	0%	4.00%	製造販売業者設定	¥8,584,564	¥7,373,154
Galcanezumab 120mg - Response Rate (30%)	43.37%	65.89%	製造販売業者設定	¥8,345,578	¥7,646,347
BSC - Response Rate (30%)	11.31%	33.76%	製造販売業者設定	¥7,719,221	¥8,163,905
Average cost - Triptans	830 円	1,156 円	製造販売業者設定	¥8,097,435	¥7,738,577
Mean change - Galcanezumab Non-responders (30%)	-1.123	0.8834	製造販売業者設定	¥7,821,363	¥8,016,693

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 費用対効果評価専門組織の指示に基づくシナリオ分析

費用対効果評価専門組織によって決定された下記対象集団に対するシナリオ分析を実施した。

1. 片頭痛予防薬の2剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない反復性片頭痛患者
2. 片頭痛予防薬の2剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない慢性片頭痛患者
3. 片頭痛予防薬の3剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない反復性片頭痛患者
4. 片頭痛予防薬の3剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない慢性片頭痛患者

比較対照技術は、分析前の製造販売業者との事前合意に基づき、1 及び 2 の対象集団に関してはバルプロ酸とした。3 及び 4 の対象集団に関しては、比較対照技術を BSC とした。

1. 片頭痛予防薬の2剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない反復性片頭痛患者

表 4-3-1 製造販売業者による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)
Galcanzumab 120mg	12.564	0.242	¥5,572,347	¥1,422,129	¥5,882,887
Valproic Acid	12.323	/	¥4,150,219	/	/

表 4-3-2 公的分析による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)
Galcanzumab 120mg	17.2142	0.0284	¥3,231,496	¥1,546,117	¥54,454,114
Valproic Acid	17.1858	/	¥1,685,379	/	/

2. 片頭痛予防薬の2剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない慢性片頭痛患者

表 4-3-3 製造販売業者による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)
Galcanzumab 120mg	9.395	0.572	¥10,047,701	¥1,465,894	¥2,562,916
Valproic Acid	8.823	/	¥8,581,806	/	/

表 4-3-4 公的分析による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)
Galcanzumab 120mg	16.2697	0.0907	¥5,052,261	¥1,757,690	¥19,384,221
Valproic Acid	16.1790	/	¥3,294,571	/	/

3. 片頭痛予防薬の3剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない反復性片頭痛患者

表 4-3-5 製造販売業者による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)
Galcanzumab 120mg	12.674	0.324	¥5,218,126	¥1,216,247	¥3,751,390
BSC	12.349	/	¥4,001,879	/	/

表 4-3-6 公的分析による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)
Galcanzumab 120mg	17.2218	0.0530	¥3,034,017	¥1,425,170	¥26,902,948
BSC	17.1688	/	¥1,608,847	/	/

4. 片頭痛予防薬の3剤目の治療において既存の片頭痛予防薬が禁忌又は副作用のため使用できない慢性片頭痛患者

表 4-3-7 製造販売業者による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)
Galcanzumab 120mg	9.524	0.604	¥9,490,615	¥1,086,106	¥1,798,947
BSC	8.920	/	¥8,404,509	/	/

表 4-3-8 公的分析による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)
Galcanzumab 120mg	16.3463	0.1138	¥4,663,544	¥1,452,568	¥12,766,455
BSC	16.2325	/	¥3,210,976	/	/

4.4 分析結果の解釈

ガルカネズマブ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、表 4-4-3、および表 4-4-4 に示す。

表 4-4-1 分析対象集団(a)の分析結果の解釈

分析対象集団	片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う反復性片頭痛患者
比較対照技術	主に 2 剤目・3 剤目に用いられる既存の片頭痛予防薬（プロプラノロール、バルプロ酸）のうち、最も安価なもの（プロプラノロール）
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	☐ 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) ☐ 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 ☐ 200 万未満 ☐ 200 万以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) ☐ 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) ☐ 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) ☒ 1000 万円以上(1500 万円以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い ☐ 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、ガルカネズマブはプロプラノロールと比較して ICER が 61,130,043 円/QALY であった。

表 4-4-2 分析対象集団(b)の分析結果の解釈

分析対象集団	片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う慢性片頭痛患者
比較対照技術	主に 2 剤目・3 剤目に用いられる既存の片頭痛予防薬（プロプラノロール、バルプロ酸）のうち、最も安価なもの（プロプラノロール）
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	☐ 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) ☐ 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 ☐ 200 万未満 ☐ 200 万以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) ☐ 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満)

	☐ 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) ☒ 1000 万円以上(1500 万円以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い ☐ 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、ガルカネズマブはプロプラノロールと比較して ICER が 20,629,277 円/QALY であった。

表 4-4-3 分析対象集団(c)の分析結果の解釈

分析対象集団	片頭痛予防薬の 3 剤目の治療を中止した反復性片頭痛患者
比較対照技術	Best Supportive Care
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	☐ 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) ☐ 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 ☐ 200 万未満 ☐ 200 万以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) ☐ 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) ☐ 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) ☒ 1000 万円以上(1500 万円以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い ☐ 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、ガルカネズマブはプロプラノロールと比較して ICER が 17,797,772 円/QALY であった。

表 4-4-4 分析対象集団(d)の分析結果の解釈

分析対象集団	片頭痛予防薬の 3 剤目の治療を中止した慢性片頭痛患者
比較対照技術	Best Supportive Care
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	☐ 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) ☐ 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 ☐ 200 万未満

	☐ 200 万以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) ☐ 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) ☒ 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) ☐ 1000 万円以上(1500 万円以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い ☐ 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、ガルカネズマブはプロプラノロールと比較して ICER が 7,918,006 円/QALY であった。

4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は、治療ラインに関しては国立保健医療科学院との NDB 共同解析結果より、片頭痛予防薬の 2 剤目の治療又は 3 剤目の治療を行う患者の割合と、片頭痛予防薬の 3 剤目の治療を中止した患者の割合を、それぞれ 98.8%(109,728 人)、1.2%(1,307 人)と設定した。また、製造販売業者は臨床医師計 400 人を対象にインターネット調査を実施した結果から、反復性片頭痛と慢性片頭痛の割合をそれぞれ 52.7%、47.3%と設定した。治療ラインと反復性、慢性片頭痛の割合を掛け合わせることで、各分析対象集団の患者割合として、(a)52.1%、(b)46.7%、(c)0.6%、(d)0.6%が設定された。公的分析としては、以上の製造販売業者の見解に妥当性があると判断し、これらの患者割合の設定は適切であると考えた。

5. 参考文献

1. 日本イーライリリー株式会社. 【エムガルティ皮下注 120mg オートインジェクター、皮下注 120mg シリンジ】に関する費用対効果評価 [第 1.0 版]. 2022.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Galcanezumab for preventing migraine 2020 <https://www.nice.org.uk/guidance/ta659>.
3. Scottish Medicines Agency. galcanezumab (Emgality) 2021 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/galcanezumab-emgality-full-smc2313/>.
4. Haute Autorité de Santé. EMGALITY. 2020 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191463/en/emgality.
5. Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A19-28] Galcanezumab (migraine) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V 2019 <https://www.iqwig.de/en/projects/a19-28.html>.
6. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. galcanezumab 2021 <https://www.cadth.ca/galcanezumab>.
7. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Galcanezumab (episodic migraine): Injection 120 mg in 1 mL pre-filled pen; Emgality® 2021 <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/galcanezumab-episodic-migraine-injection-120-mg-in-1-ml>.
8. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Galcanezumab (chronic migraine): Injection 120 mg in 1 mL pre-filled pen; Emgality® 2021 <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-11/galcanezumab-chronic-migraine-injection-120-mg-in-1-ml>.
9. 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第 2 版. 2019 <https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/index.html>.
10. Sakai F, Ozeki A, Skljarevski V. Efficacy and safety of galcanezumab for prevention of migraine headache in Japanese patients with episodic migraine: A phase 2 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia Reports. 2020;3:1-10.
11. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous

- migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*. 2020;19(10):814-25.
12. Stauffer VL, Dodick DW, Zhang Q, Carter JN, Ailani J, Conley RR. Evaluation of Galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1080-8.
 13. Skljarevski V, Matharu M, Millen BA, Ossipov MH, Kim BK, Yang JY. Efficacy and safety of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2018;38(8):1442-54.
 14. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):e2211-e21.
 15. Diener HC, Tfelt-Hansen P, Dahlof C, Lainez MJ, Sandrini G, Wang SJ, et al. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004;251(8):943-50.
 16. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Sape J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58:1652-9.
 17. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
 18. Owen RK, Bradbury N, Xin Y, Cooper N, Sutton A. MetaInsight: An interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta. *Res Synth Methods*. 2019;10(4):569-81.
 19. Nordic Cochrane Centre. The Cochrane Collaboration Review Manager 5 (RevMan 5). Version 5.4.: Copenhagen: Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration; 2020.
 20. 日本イーライリリー株式会社. エムガルティ皮下注 120mg オートインジェクター／エムガルティ皮下注 120mg シリンジ 第四版 2022 年
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1190404G1020_1_05/.
 21. 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン ガルカネズマブ(遺伝子組換え)(販売名:エムガルティ皮下注 120 mg オートインジェクター、エムガルティ皮下注 120 mg シリンジ) 2021 年
<https://www.pmda.go.jp/files/000240430.pdf>.
 22. Mahon R, Huels J, Hacking V, Cooney P, Danyliv A, Vudumula U, et al.

Economic evaluations in migraine: systematic literature review and a novel approach. *J Med Econ.* 2020;23(8):864-76.

23. Gillard PJ, Devine B, Varon SF, Liu L, Sullivan SD. Mapping from disease-specific measures to health-state utility values in individuals with migraine. *Value Health.* 2012;15(3):485-94.
24. Kikui S, Chen Y, Todaka H, Asao K, Adachi K, Takeshima T. Burden of migraine among Japanese patients: a cross-sectional National Health and Wellness Survey. *J Headache Pain.* 2020;21(1):110.
25. Vernieri F, Brunelli N, Messina R, Costa CM, Colombo B, Torelli P, et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. *J Headache Pain.* 2021;22(1):154.
26. Gantenbein AR, Agosti R, Gobbi C, Flugel D, Schankin CJ, Viceic D, et al. Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment - a real-life cohort study. *Cephalalgia.* 2021;41(11-12):1181-6.

6. Appendix

6.1 SR によって同定された既報 SR(MA 及び NMA も含む)

No	タイトル	著者	雑誌	発表年
1	Propranolol for migraine prophylaxis.	Linde K and Rossnagel K	The Cochrane database of systematic reviews	2004
2	Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults.	Linde M and Mulleners WM and Chronicle EP and McCorry DC	The Cochrane database of systematic reviews	2013
3	A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache.	Jackson JL and Cogbill E and Santana-Davila R and Eldredge C and Collier W and Gradall A and Sehgal N and Kuester J	PloS one	2015
4	Beta-blockers for the prevention of headache in adults, a systematic review and meta-analysis.	Jackson JL and Kuriyama A and Kuwatsuka Y and Nickoloff S and Storch D and Jackson W and Zhang ZJ and Hayashino Y	PloS one	2019
5	The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis.	Cui XY and Sun SM and Liu J and Wu QY and Zhang JF and Li X	European review for medical and pharmacological sciences	2020

6	Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Against Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor for Migraine: A Systematic Review and Network Meta-analysis.	Wang X and Chen Y and Song J and You C	Frontiers in pharmacology	2021
---	---	--	---------------------------	------

6.2 片頭痛による入院頻度の NDB 解析

目的:

本分析では、NDB を用いて片頭痛を契機とした入院回数を推計し、エムガルティの費用対効果評価の再分析における医療資源利用のパラメータを算出することを目的とした。

分析方法:

分析対象期間(診療年月 2021 年 1 月～2021 年 12 月)の医科入院、DPC レセプトにおいて以下の条件で抽出を行う。

- 1) 片頭痛の傷病名*(ICD-10: G43)が付与されており、かつ G43 が「入院の契機となった傷病名」である患者数
- 2) DPC 対象病院(入院・外来の両方を含む)で片頭痛*の傷病名(G43)が付与されている患者数

*疑い病名を除く

結果:

上記 1)及び 2)の結果を表 6-2 に示す。片頭痛の傷病名(ICD-10: G43)が付与されており、かつ G43 が「入院の契機となった傷病名」である患者数は 1,407 名であり、DPC 対象病院(入院・外来の両方を含む)で片頭痛の傷病名(G43)が付与されている患者数は 308,628 名であった。これらの結果より、再分析における片頭痛による年間の入院回数を 0.005 とした。

表 6-2 NDB 解析の結果

項目名	患者数
片頭痛の傷病名(ICD-10: G43)が付与されており、かつ G43 が「入院の契機となった傷病名」である患者数	1,407
DPC 対象病院(入院・外来の両方を含む)で片頭痛の傷病名(G43)が付与されている患者数	308,628