

**【アミカシン硫酸塩(アリケイス吸入液 590mg)】に関する  
公的分析の結果**

**[第 1.0 版 2022 年 9 月 22 日]**

## 【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	6
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.....	12
1.3 公的分析における参考事項.....	12
2. 追加的有用性の評価.....	14
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー.....	14
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション.....	14
2.1.2 実施の流れ.....	14
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	14
2.1.4 使用したデータベース.....	15
2.1.5 使用した検索式.....	15
2.1.6 検索結果.....	18
2.1.7 臨床試験の概要.....	19
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.....	22
【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】.....	23
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.....	24
2.4 追加的有用性の有無に関する評価.....	26
【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】.....	27
3. 費用対効果の評価.....	28
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.....	28
3.1.1 多剤併用療法と比較した費用効果分析の概要.....	28
3.1.2 多剤併用療法と比較した費用効果分析に対する見解.....	31
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無.....	35
3.3 実施が必要な再分析の概要.....	36
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) .....	36
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).....	36
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.....	37
3.4.1 QOL 値について.....	37
【具体的な再分析の内容】.....	37

3.4.2 再発の設定について .....	39
【具体的な再分析の内容】 .....	39
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容 .....	40
3.5.1 薬価の変更について .....	40
【具体的な再分析の内容】 .....	40
3.5.2 分析期間のシナリオ分析について .....	42
【具体的な再分析の内容】 .....	42
3.5.3 死亡率のシナリオ分析について .....	43
【具体的な再分析の内容】 .....	43
3.5.4 ノンレスポonderの判定期間のシナリオ分析について .....	44
【具体的な再分析の内容】 .....	44
3.5.5 アリケイスの早期中断のシナリオ分析について .....	45
【具体的な再分析の内容】 .....	45
4. 分析結果 .....	47
4.1 再分析における基本分析の結果 .....	47
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 .....	47
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 .....	47
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 ..	48
4.2 再分析における感度分析の結果 .....	49
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 .....	51
4.4 分析結果の解釈 .....	52
5. 参考文献 .....	53

## 【略語表】

略語	正式表記
6MWT	6-Minute Walk Test
ALIS	Amikacin liposome inhalation suspension
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Confidence interval
EBM	Evidence based medicine
EPAR	European public assessment report
EQ-5D-3L	EuroQol 5 dimensions 3-level
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5-level
EQ-5D VAS	EuroQol 5 dimensions Visual Analog Scale
GBT	Guideline-based therapy
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
HRCT	High-resolution computed tomography
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MAC	Mycobacterium avium complex
MIC	Minimal Inhibitory Concentration
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTM	Nontuberculous mycobacteria
OR	Odds ratio
PAS	Patient access scheme
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBM	Preference-based measure
ppFEV1	Percent predicted forced expiratory volume in 1s
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu

TEAE	Treatment-emergent adverse event
TTO	Time Trade-Off

## 0. 分析枠組み

対象品目名は「アミカシン硫酸塩(アリケイス吸入液 590mg, 以下アリケイス)」で、製造販売業者名はインスメッド合同会社である。アリケイスはマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC)による肺非結核性抗酸菌症で肺 MAC 症に対する多剤併用療法による前治療において効果不十分な患者を対象とした治療薬であり、2021 年 5 月 12 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。市場規模予測は 177 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。分析枠組みは、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。

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）	多剤併用療法で連続した 6 ヶ月間以上治療した肺 MAC 症患者
比較対照技術名	多剤併用療法（評価対象技術：アリケイス＋多剤併用療法）
比較対照技術を選定した理由	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 国内の治療ガイドラインに相当する「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012 年改訂」ではリファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシンの 3 薬剤による多剤併用療法が基本とされており、臨床専門家への聴取によると、現在もこの見解に従って治療が行われている。</li> <li>● アリケイスは多剤併用療法に上乗せして使用されることから、多剤併用療法が比較対照技術として適切であると考ええる。</li> </ul>
「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	該当せず
その他	該当せず

## **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アレイス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	・その他(Specialized commissioning の評価対象)	・その他(Evidence summary)[1]
	SMC	・推奨	・条件付き推奨(具体的に: PAS に基づき価格を値引く) [2]
フランス	HAS	・ SMR: III ・ ASMR: IV ・ 効率性評価:未実施	・左記に同じ[3]
ドイツ	IQWiG	・Unquantifiable	・左記に同じ[4]
カナダ	CADTH	・その他(申請なし)	・左記に同じ
オーストラリア	PBAC	・その他(申請なし)	・左記に同じ

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	なし	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
ドイツ	IQWiG	あり	左記に同じ

カナダ	CADTH	なし	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	なし	左記に同じ

**表 1-1-3-1 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細**

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果の URL など	<a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/amikacin-arikayce-resub-smc2432/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/amikacin-arikayce-resub-smc2432/</a>	
評価対象技術	本剤	アリケイス+経口多剤併用療法
評価結果	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	—	PAS に基づき価格を値引く
評価対象疾患	肺 MAC 症	治療法の選択肢が限られている嚢胞性線維症ではない成人の肺 MAC 症
使用方法(※)	590mg を 1 日 1 回吸入投与	590mg を 1 日 1 回吸入投与
比較対照	経口多剤併用療法に、注射用アミカシンの静注を上乗せした治療法 ※注射用アミカシンの使用は適応外である	経口多剤併用療法に、適応外の注射用アミカシンの静注を上乗せした治療法
主要な増分費用効果比の値	基本分析: 32,650 ポンド/QALY	PAS 価格を適用したベースケースの結果 32,650 ポンド/QALY

表 1-1-3-2 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	<a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263678/fr/arikayce-liposomal-amikacine">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263678/fr/arikayce-liposomal-amikacine</a>	
評価対象技術	本剤	アリケイス+多剤併用療法
評価結果	SMR: important (III) ASMR: minor (IV) 効率的評価: 未実施	SMR: important (III) ASMR: minor (IV) 効率的評価: 未実施
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	—	—
評価対象疾患	肺 MAC 症	治療法の選択肢が限られている嚢胞性線維症のない成人の肺 MAC 症
使用方法(※)	590mg を 1 日 1 回吸入投与	590mg を 1 日 1 回吸入投与
比較対照	肺 MAC 症に対する標準的な経口多剤併用療法	標準的な経口多剤併用療法
主要な増分費用効果比の値	設定なし(効率的評価未実施)	費用効果分析なし

表 1-1-3-3 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	<a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/612/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/612/</a>	
評価対象技術	本剤	アリケイス+多剤併用療法
評価結果	科学的な情報からは定量評価ができない。非定量的には追加的有用性が示唆されている	科学的な情報からは定量評価ができない。非定量的には追加的有用性が示唆されている
条件付き推奨の 場合は、その条件の詳細	—	—
評価対象疾患	肺 MAC 症	治療法の選択肢が限られている嚢胞性線維症のない成人の肺 MAC 症
使用方法(※)	590mg を 1 日 1 回吸入投与	590mg を 1 日 1 回吸入投与
比較対照	肺 MAC 症に対する標準的な経口多剤併用療法	多剤併用療法
主要な 増分費用効果比の値	設定なし(科学的な情報からは定量評価ができない)	費用効果分析なし

## 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(SMC)、フランス(HAS)、ドイツ(IQWiG)の評価対象技術として製造販売業者は本剤と記載しているが、これらの HTA 機関で評価の対象となった技術は多剤併用療法にアリケイスを上乗せした療法だった。[2-4]
2. イギリス(SMC)、フランス(HAS)、ドイツ(IQWiG)の評価対象疾患として製造販売業者は肺 MAC 症と記載しているが、これらの HTA 機関での対象疾患は肺 MAC 症の中で「治療法の選択肢が限られている嚢胞性線維症のない成人」に限定されていた。[2-4]

## 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]

- アリケイスの有効性及び安全性が検討された第 III 相試験である INS-212 試験は、オープンラベル試験であるため、報告と評価にバイアスがある。
- EPAR は、INS-212 試験ではベースラインでのガイドラインに基づく治療が最適化されていなかったと指摘しており、参加者の一部で試験に組み入れられる前の治療が不十分であった可能性がある。
- INS-212 試験では、陰性化後に陽性と判断される基準が、液体培地の場合 2 回連続の陽性となっているが、1 回の陽性の結果で陽性と判断すべきと EPAR は指摘した。

### <SMC> [2]

- INS-212 試験は、オープンラベル試験であり、投与中止率や主観的アウトカムの評価(有害事象発生率及び QOL)に影響を与える可能性がある。
- MAC 陰性から MAC 陽性への再発は、INS-212 試験の Post-hoc 解析から得られた治療群ごとに層別化した一定の年間リスクとして適用されているが、これらの値を導出するために用いられたサンプルサイズはとても小さい(アリケイス+多剤併用療法群: n=8/65, 多剤併用療法群: n=4/10)ので、不確実性の影響がある。
- 微生物学的治癒状態から MAC 陽性への再発は、製造販売業者のベースケースモデルでは一定の値として設定されており、不確実性を伴う。製造販売業者は、「再発は様々な要因に影響されるが、時間の経過とともにどのように変化するかデータがないため、一定とした」と説明した。

- モデルの分析期間は生涯の設定になっている。アリケイスが一部の患者に持続的な培養陰性化と治癒をもたらす可能性があるため、適切であるが、アリケイスのベネフィットを過大評価する可能性がある。シナリオ分析で、分析期間を 10 年とした場合を検討する。
- INS-212 試験において、アリケイス+多剤併用療法群は多剤併用療法群と比較して、より多くの患者が治療を中止しており(35% vs 11%)、有害事象(19% vs 0.9%)と同意の撤回(9.8% vs 5.4%)の中止率に違いがある。

#### <HAS> [3]

- INS-212 試験で評価された QOL の結果は、本質的に探索的であり、このエンドポイントに対するアリケイスの影響を解釈することはできない。
- 利用可能な有効性と安全性のデータから、アリケイスは、陰性化の増加という観点から特定された医療ニーズに部分的な対応を提供できるが、有害事象の頻度が高く、臨床的ベネフィットのエビデンスレベルが低いため、morbidityと死亡率の低下およびQOLへの影響はまだ立証されていない。

#### <IQWiG> [4]

- INS-212 試験のベースラインの患者属性(特に性別、3 剤使用の割合、平均罹病期間、慢性閉塞性肺疾患を有している患者の割合)では、群間で不均衡があった。
- INS-212 試験では、無作為化された患者の大部分は 8 か月目以降にデータが収集されなかったため、ベネフィット評価には、8 か月目までに収集された比較データのみを使用することができる。このことは、ITT の原則は保証されなくなり、データも非常に限られた範囲でしか評価できないことを意味する。
- 8 か月での死亡率データは死亡数が少なく、効果推定は提供されなかった。INS-212 試験の試験デザインから、8 か月以降に収集された結果には高いバイアスがあり、追加的有用性の評価には適さないと考えられる。
- 再発のエンドポイントは INS-212 試験では記述的にしか評価されておらず、ベネフィット評価には使われなかった。
- 患者の健康状態の評価として EQ-5D VAS を使用した調査は適切である。INS-212 試験ではベースライン、試験期間中の複数の時点、治療後に収集されたが、両群での欠損値の割合の差が 15%以上あるので、結果には高いバイアスがあると考えられる。製造販売業者による欠損値のインピュテーション(データの補完)は行われていない。そのため、エンドポイントを確定的に評価することができず、ベネフィットの評価に用いることができない。

## 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、アリケイス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、多剤併用療法による前治療を 6 か月以上連続で行った肺 MAC 症患者とし、介入と比較対照は、アリケイス(アミカシン)+多剤併用療法、多剤併用療法と設定した。アウトカムは、喀痰培養陰性化達成率と肺 MAC 症再発率とし、検索期間は 2022 年 5 月 13 日までの全期間とした。

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	多剤併用療法による前治療を 6 か月以上連続で行った肺 MAC 症患者
介入/比較対照	アリケイス(アミカシン)+多剤併用療法、多剤併用療法
アウトカム	喀痰培養陰性化達成率、肺 MAC 症再発率
研究デザイン	RCT
文献検索期間	検索実施日までの全期間

#### 2.1.2 実施の流れ

アリケイスの追加的有用性の評価にあたり、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	多剤併用療法による前治療を6か月以上連続で行った肺 MAC 症患者	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	<ul style="list-style-type: none"> <li>● アリケイス(アミカシン)+多剤併用療法が介入群の研究</li> <li>● 多剤併用療法が比較対照群の研究</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 手術や非薬物療法を比較対照としている研究</li> <li>● 単剤薬物療法を比較対照としている研究</li> </ul>
アウトカム	アウトカムに喀痰培養陰性化達成率、肺 MAC 症再発率が含まれる研究	—
研究デザイン	RCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 単群試験又は比較対照群が設定されていない研究</li> <li>● 観察研究</li> </ul>
文献の種類	原著論文	学会抄録
言語	日本語又は英語で記述された研究	—

#### 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。

- PubMed
- 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 PubMed に対して用いた検索式

検索日:2022年5月13日

通番	検索式	結果数
#1	"Mycobacterium Infections, Nontuberculous"[MH] OR "Nontuberculous Mycobacteria"[MH] OR NTM[TIAB] OR "non-tuberculous mycobacteri*" [TIAB] OR "nontuberculous mycobacteri*" [TIAB]	45,889
#2	Amikacin*[TW]	11,451
#3	#1 AND #2	742

#4	"Randomized Controlled Trial"[PT] OR ("randomized"[TI] AND (trial[TI] OR trials[TI])) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH]	746,339
#5	#3 AND #4	14
#6	#5 AND (English[LA] OR Japanese[LA])	14

**表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式**

検索日:2022年5月13日

通番	検索式	結果数
#1	ntm:ti,ab,kw OR 'non-tuberculous mycobacteri*':ti,ab,kw OR 'nontuberculous mycobacteri*':ti,ab,kw	9,751
#2	#1 AND 'amikacin'/dd	1,354
#3	#2 AND ([randomized controlled trial]/lim)	22
#4	amikacin*:ti,ab,kw	15,761
#5	#1 AND #4	544
#6	randomized controlled trial':ti,ab,kw OR (random*:ti,ab,kw AND trial*:ti,ab,kw)	766,760
#7	#5 AND #6	22
#8	#3 OR #7	30
#9	#8 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference review]/lim)	10
#10	#9 AND ([english]/lim OR [japanese]/lim)	10

**表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式**

検索日:2022年5月13日

通番	検索式	結果数
#1	NTM OR "non-tuberculous mycobacteri*" OR "nontuberculous mycobacteri*":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	152
#2	Amikacin*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	952
#3	#1 AND #2	39
#4	#3 NOT (Pubmed):an	35
#5	#4 NOT (Embase):an	13

表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた検索式

検索日:2022年5月13日

通番	検索式	結果数
#1	非結核性抗酸菌症/TH or "Nontuberculous Mycobacteria"/TH or 非結核性抗酸菌/TA or 肺 MAC/TA or NTM/TA	14,475
#2	Amikacin/TH or Amikacin/TA or アミカシン/TA or Arikayce/TA or アリケイス/TA	2,333
#3	#1 AND #2	278
#4	(#3) and ((PT=症例報告・事例除く) AND (PT=原著論文,総説, 会議録除く))	65

### 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。

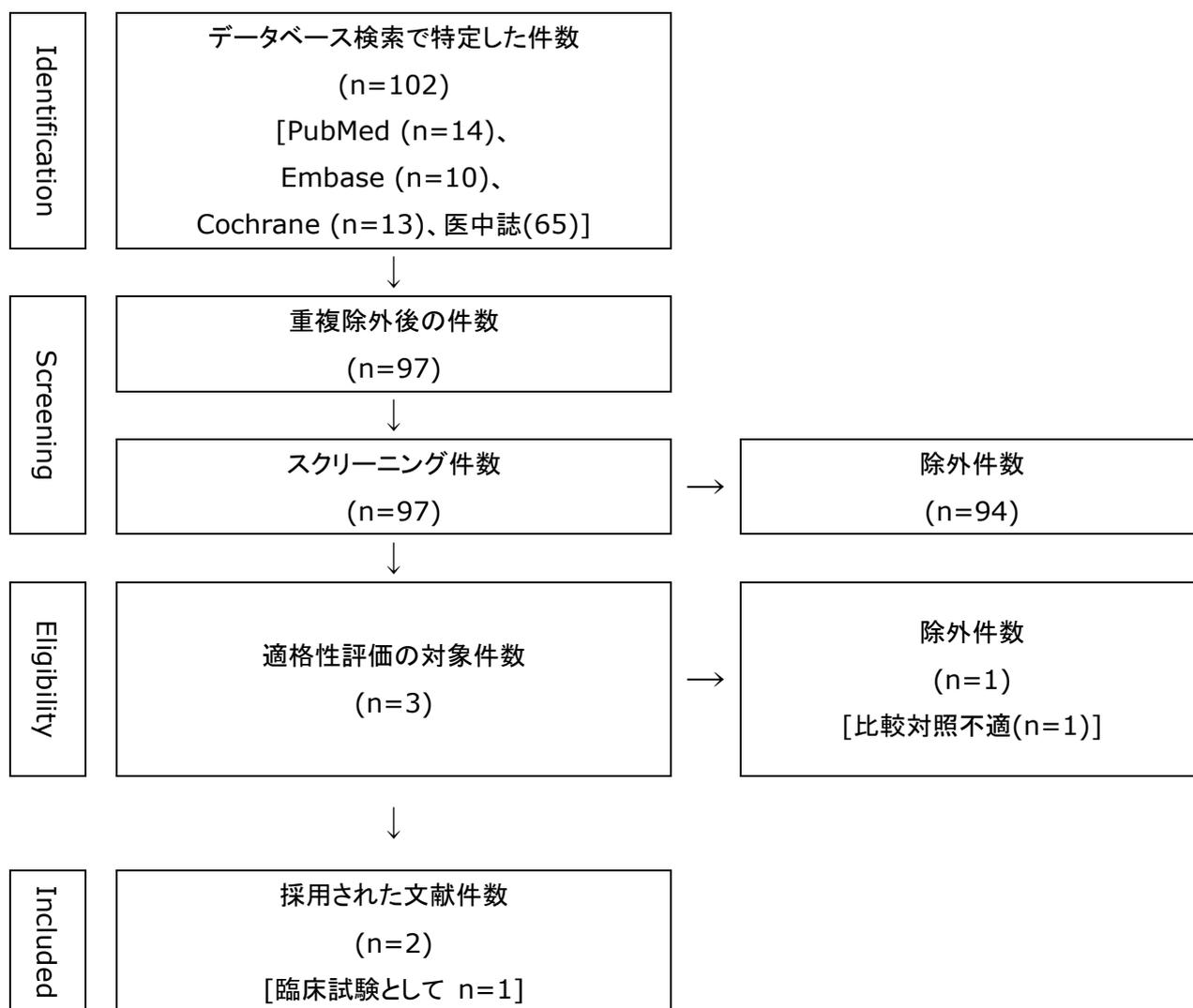


図 2-1-6 フローチャート

アリケイス+多剤併用療法と多剤併用療法を比較した RCT として 1 件の試験 (INS-212 試験) を特定した。公的分析のシステマティックレビューで特定された INS-212 試験の 2 件の文献について下記に示す。

1. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung

Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(12):1559-1569.

2. Griffith DE, Thomson R, Flume PA, Aksamit TR, Field SK, Addrizzo-Harris DJ, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease: Sustainability and Durability of Culture Conversion and Safety of Long-term Exposure. Chest. 2021;160(3):831-842.

アリケイス+多剤併用療法とプラセボ+多剤併用療法を比較した試験である海外第 II 相試験 (TR02-112 試験)[5]は、下記の理由により適格性評価で除外した。

- アミカシンが含まれていない中空リポソームをプラセボとして使用していること。
- 肺 MAC 症患者は ITT 集団の一部であるため詳細な患者背景因子の記述がないこと。

### 2.1.7 臨床試験の概要

公的分析のシステマティックレビューで特定された INS-212 試験の概要を表 2-1-7 に示す。

**表 2-1-7 臨床試験の概要(INS-212 試験)**

試験名	INS-212 試験(CONVERT 試験)
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, Addrizzo-Harris DJ, O'Donnell AE, Marras TK, Flume PA, et al. Amikacin Liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by Mycobacterium avium complex (CONVERT). a prospective, open-label, randomized study. Am J Respir Crit Care Med. 2018;198(12):1559-69.[6]</li> <li>● Griffith DE, Thomson R, Flume PA, Aksamit TR, Field SK, Addrizzo-Harris DJ, Morimoto K, Hoefsloot W, Mange KC, Yuen DW, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease: Sustainability and Durability of Culture Conversion and Safety of Long-term Exposure. Chest.</li> </ul>

	2021;160(3):831-842.[7]
臨床試験登録情報	NCT02344004
試験を実施した場所	18 か国 127 施設
試験の登録期間	2015 年 5 月 27 日～2017 年 1 月 10 日
対象集団	多剤併用療法で連続した 6 か月間以上治療した肺 MAC 症患者
主な適格基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 18 歳以上(日本人は 20 歳以上)</li> <li>● スクリーニング前 6 か月以内かつスクリーニング時に喀痰又は気管支鏡検査で MAC 陽性と判定</li> <li>● 少なくとも 6 か月以上の安定した多剤併用療法投与期間中に MAC 陽性であり、多剤併用療法投与中又は投与中止後 12 か月未満の患者</li> <li>● スクリーニング時に 1 か月以上アミノグリコシド系抗生物質を使用していない患者</li> <li>● 胸部 X 線写真または胸部 CT で特徴的な肺の病理(結節性浸潤、空洞など)が確認され、米国胸部学会と米国感染症学会が定める肺 MAC 症の基準を満たす患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 嚢胞性線維症患者</li> <li>● 活動性肺結核患者</li> <li>● 免疫不全症候群患者</li> <li>● 活動性悪性腫瘍患者</li> <li>● 培養スクリーニングで MAC 分離株がアミカシン耐性を示した(MIC&gt;64 µg/mL)患者</li> </ul>
介入方法の詳細	多剤併用療法に加えて、1 日 1 回ネブライザーを用いてアリケイス 590mg を投与
比較対照の詳細	多剤併用療法
試験デザイン	第 III 相、非盲検、RCT
盲検化法	該当なし
主要評価項目	ベースラインから 6 か月目までの毎月の喀痰培養の評価に基づいて、3 か月連続で培養陰性化を達成した患者の割合
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 治療終了時点(陰性化から 12 か月)及び治療終了後 3 か月時点での培養陰性を維持した患者の割合</li> <li>● 安全性</li> </ul>
有効性	<u>投与 6 か月時点で培養陰性化を達成した患者の割合</u> (データカットオフ日:2017 年 7 月 7 日)

	<p>アリケイス+多剤併用療法(N=224): 29.0%</p> <p>多剤併用療法(N=112): 8.9%</p> <p>Adjusted OR: 4.22(95%CI 2.08-8.57, <math>p&lt;0.001</math>)</p> <p>HR: 3.90(95%CI 2.00-7.60)</p> <p><u>治療終了時点の培養陰性を維持した患者の割合</u> (データカットオフ日: 不明*)</p> <p>アリケイス+多剤併用療法(N=224): 18.3%</p> <p>多剤併用療法(N=112): 2.7%</p> <p><math>p&lt;0.0001</math></p> <p><u>治療終了後 3 か月時点での培養陰性を維持した患者の割合</u> (データカットオフ日: 不明*)</p> <p>アリケイス+多剤併用療法(N=224): 16.1%</p> <p>多剤併用療法(N=112): 0.0%</p> <p><math>p&lt;0.0001</math></p>
安全性	<p>重篤な TEAEs (データカットオフ日: 2017 年 7 月 7 日)</p> <p>アリケイス+多剤併用療法(N=223): 20.2%</p> <p>多剤併用療法(N=112): 17.9%</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

\* 最後の患者の試験終了時点は 2019 年 4 月 3 日と記載[7]。

## 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

アリケイス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、INS-212 試験の 2 文献が特定された。公的分析が行ったシステマティックレビューの検索対象期間は 2022 年 5 月 13 日までであり、製造販売業者が行った期間(2021 年 11 月 4 日まで)と異なるが、製造販売業者のシステマティックレビューの結果と完全に一致した。



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

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

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

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

表 2-3 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)
3.8	28-30	表 21

### 【報告書等の記述】

#### <培養陰性化率>

INS-212 試験において、6 ヶ月時点の培養陰性化率は本剤+多剤併用療法群で 29.0%(224 例中 65 例)、多剤併用療法群で 8.9%(112 例中 10 例)であり、多剤併用療法群に対する本剤+多剤併用療法群の調整オッズ比は 4.22( $p<0.001$ )と統計学的に有意に高かった。このことから本剤+多剤併用療法は多剤併用療法に対して培養陰性化率において追加的有用性ありと判断した。

#### <再発率>

INS-212 試験において、培養陰性化後治療終了までの再発率は本剤+多剤併用療法群で 12.3%(65 例中 8 例)、多剤併用療法群で 40.0%(10 例中 4 例)であった。多剤併用療法群に対する本剤+多剤併用療法群のオッズ比は 0.211( $p=0.048$ )であり、統計学的に有意に低かった。このことから本剤+多剤併用療法は多剤併用療法に対して、培養陰性化後治療終了までの期間中の再発率において追加的有用性ありと判断した。一方、多剤併用療法群は治療終了時点において MAC 陰性を維持した患者が存在しなかったことから、治療終了後の再発率については追加的有用性の有無は判断できなかった。

### <公的分析におけるレビュー結果>

製造販売業者と同様に、アリケイス+多剤併用療法と多剤併用療法を比較した RCT は、INS-212 試験のみであった。

INS-212 試験の主要評価項目は投与 6 か月時点での喀痰培養陰性化達成率で、アリケイス+多剤併用療法群では 29.0%(65 例/224 例)、多剤併用療法群では 8.9%(10 例/112 例)であった。喫煙状況と多剤併用療法の前治療歴を層別因子とした調整オッズ比は 4.22 (95% CI: 2.08-8.57,  $p<0.001$ )で、統計学的に有意な差が示された[6]。

投与 6 か月時点で培養陰性化した患者を対象とした治療終了時点(陰性化から 12 か月)での再発率は、探索的評価項目であり、アリケイス+多剤併用療法群で 12.3%(8 例/65 例)、多剤

併用療法群で 40.0%(4 例/10 例)と報告されている[7]。一方、オッズ比と  $p$  値については記載がなかったため、公的分析から製造販売業者に照会を行ったところ(2022 年 6 月 24 日付)、

製造販売業者が行った

分析手法には以下の懸念があり、結果の解釈には注意が必要である。

- 治療終了時点での再発率の対象となる集団は臨床試験の部分集団であり、ランダム化割り付けをされた ITT 集団ではない。
- 患者背景因子で層別化された分析ではなく、交絡因子が適切に調整されていない。
- 多剤併用療法群では集団のサイズが小さく、不確実性の影響が大きいと考えられる。

ただし、INS-212 試験の ITT 集団を対象とした副次評価項目である「治療終了時点の培養陰性化を維持した患者の割合」では、アリケイス+多剤併用療法群で 18.3%、多剤併用療法群で 2.7%であり、アリケイス+多剤併用療法群で多剤併用療法群よりも再発率が低い傾向が示唆された。

治療終了後の再発率は、INS-212 試験の多剤併用療法群において MAC 陰性を維持した患者が報告されていないことから、追加的有用性の有無を判断できなかった。

## 2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4 アリケイス+多剤併用療法の多剤併用療法に対する追加的有用性に関する評価

対象集団	多剤併用療法による前治療を 6 か月以上連続で行った肺 MAC 症患者
介入	アリケイス+多剤併用療法
比較対照	多剤併用療法
アウトカム	喀痰培養陰性化達成率、肺 MAC 症再発率
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	<p>システマティックレビューの結果、アリケイス+多剤併用療法と多剤併用療法を比較した RCT は INS-212 のみであった。喀痰培養陰性化達成率に関して、統計学的に有意な差が示された(調整 OR: 4.22, 95% CI: 2.08-8.57, <math>p &lt; 0.001</math>)。治療終了時点の培養陰性化を維持した患者の割合は、アリケイス+多剤併用療法群で多剤併用療法群よりも高く、アリケイス+多剤併用療法群において再発率が低い傾向が示唆された。治療終了後の再発率は、INS-212 試験の多剤併用療法群で MAC 陰性を維持した患者が報告されていないことから、追加的有用性の有無を判断できなかった。</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、アリケイス＋多剤併用療法は多剤併用療法に対し

- 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 多剤併用療法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、[redacted] [redacted]を想定したモデルを用いて [redacted] で評価された。シミュレーションでは、[redacted] 分析が行われた。シミュレーション開始時の各患者の年齢と性別は [redacted] に基づき割り付けられた。各状態間の移行には、[redacted] [redacted] 又は文献データが用いられ、[redacted] 費用と効果の推計が行われた。

費用は、[redacted] [redacted] が検討された。アリケイスの薬剤費では、[redacted] [redacted] が考慮された。[redacted] 多剤併用療法は、[redacted] [redacted] 面格が推計された。ラミラネブライザシステム費用は、初回費用、1 か月ごとの部品交換の費用が検討された。有害事象治療費用と管理費用は、臨床専門家の意見を反映した診療行為の頻度、医科診療報酬点数表、調剤報酬点数表及び薬価基準を用いて積み上げ方式により推計された。

MAC 陽性と MAC 陰性の QOL 値は、INS-212 試験で測定された QOL 値(EQ-5D-3L の測定値)ではなく、一般の人を対象として健康状態を想起させることで測定した QOL 値(TTO 法)が用いられた。健康状態を想起させるシナリオは、先行研究、臨床試験及び臨床専門家の意見に基づき作成された。微生物学的治癒の QOL 値は文献値である EQ-5D-5L の性年齢別国民標準値が用いられた。有害事象による QOL 値の減少は、有害事象の種類ごとに異なる文献値が用いられた。

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 多剤併用療法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	多剤併用療法で連続した 6 か月間以上治療した肺 MAC 症患者	6
シミュレーション人	[redacted]	31

数		
シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別		34-35
比較対照	多剤併用療法	6
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	6
効果指標	QALY	6
分析期間	100 歳になるまで	6、34
割引	費用及び効果ともに年率 2%	6、34
費用効果モデル	エクセルで作成	78
シミュレーションの種類		31
モデルで検討した健康状態		31
MAC 陽性→MAC 陰性		32、44
MAC 陰性→微生物学的治癒		32
MAC 陰性からの再発率		35、49
微生物学的治癒からの再発率		36、49-51

死亡率	性・年齢別の一般の人の死亡率に各状態のハザード比など(文献値)を乗じることで算出	51
費用	薬剤費用、アリケイスの吸入に用いるラミラネブライザシステム費用、有害事象治療費用、管理費用(各状態における入院・外来・検査費用)	56
QOL 値	<ul style="list-style-type: none"> <li>● MAC 陽性と MAC 陰性では、INS-212 試験で測定された EQ-5D-3L の測定値ではなく、一般の人を対象として健康状態を想起させることにより TTO 法を用いて測定した QOL 値を使用</li> <li>● 微生物学的治癒の QOL 値は、文献値である EQ-5D-5L の性年齢別国民標準値を使用</li> <li>● 有害事象による QOL 値の低下は文献に基づき検討</li> </ul>	53-56
有害事象		52

## 分析結果

アリケイス+多剤併用療法は多剤併用療法と比較して、増分費用と増分効果が正の値であり、ICER の推定値は、6,238,522 円/QALY だった。費用の内訳では、薬剤費用と有害事象治療費

用、ラミナブライザシステム費用において、アリケイス+多剤併用療法群での費用増加がみられたが、外来・入院・検査での管理費用では費用低下がみられた。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。ICER に最も大きな影響を及ぼすパラメータは、アリケイスの薬剤費用であり、2 番目はアリケイス+多剤併用療法群における微生物学的治癒状態からの再発率(2 年目以降)であった。確率的感度分析では、費用対効果評価の基準値が 500 万円、750 万円、1000 万円の場合、アリケイス+多剤併用療法の費用対効果が良好と判断される確率は、それぞれ 7%、76%、89%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**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アリケイス+多 剤併用療法	8.60	3.57	30,492,822	22,249,680	6,238,522
多剤併用療法	5.04		8,243,142		

### 3.1.2 多剤併用療法と比較した費用効果分析に対する見解

#### 3.1.2.1 QOL 値について

INS-212 試験では、肺 MAC 症の患者を対象に EQ-5D-3L を用いて QOL 値が測定されたが、「喀痰培養検査による陰性化、St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)、及び 6 分間歩行試験の変化量によって定義される肺 MAC 症の経時的な臨床的改善と相関が認められず、Guyatt 統計量に基づく応答性も弱いことから、EQ-5D-3L では肺 MAC 症の改善/増悪に伴う経時的な QOL の変化を正確に捉えられないことが Shah らによって報告」(製造販売業者の報告書 p. 53)されているため、製造販売業者は INS-212 試験で得られた QOL 値の使用は適切ではないと判断した。一方で、「改めて対象者本人から QOL 値を得るには時間的に困難」(製造販売業者の報告書 p. 53)であるため、基本分析の MAC 陽性と MAC 陰性では、一般の人(日本在住で 20 歳以上)を対象とした調査で得られた QOL 値が用いられた。この方法は、一般の人に患者の健康状態を想起させて QOL 値を測定する方法である。

これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 費用対効果評価の分析ガイドラインでは、「対象者本人から QOL 値を得ることが困難な場合など」[8]に一般の人を対象としたアンケート調査による QOL 測定が認められているが、INS-212 試験で患者本人を対象に測定した QOL 値が存在するため、「対象者本人から QOL 値を得ることが困難な場合」に該当しないと考えられる。



これに対して、以下の点に留意する必要がある。

#### 3.1.2.4 分析期間について

分析期間は生涯で、上限は 100 歳と設定されている。製造販売業者のモデルの対象集団は 18 歳から 100 歳までの患者を対象としているため、18 歳の患者の場合 80 年以上の長期予後  
をシミュレーションする必要がある。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 80 年以上の長期推計は、不確実性が大きい。
- INS-212 試験では、再発時のアリケイス+多剤併用療法の治療効果について明らかにされていない。

#### 3.1.2.5 死亡率について

死亡率は、日本人の性年齢別一般死亡率に健康状態に応じたハザード比など(文献値)を乗じ  
ることで算出された。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- MAC 陽性の死亡率の算出に用いられたハザード比は、肺 MAC 症以外の NTM 症も含み、  
平均年齢と女性の割合が INS-212 試験とは異なる集団を対象としたデータに基づいている  
[11]。

#### 3.1.2.6 ノンレスポonderの判定について

アリケイス+多剤併用療法による治療を行って、180 日以内に陰性化しなかった患者はノンレス  
ポonderとみなされ、アリケイスを含まない多剤併用療法へ切り替わる設定となっている。これに

対して、以下の点に留意する必要がある。

- 日本結核・非結核性抗酸菌症学会及び日本呼吸器学会における「アミカシン硫酸塩 吸入用製剤に関する使用指針」(2022 年)[12]では、アリケイスの効果は「投与後 6 カ月を目安に、投与開始前の臨床症状、画像所見(少なくとも本剤開始前 3 カ月以内に撮影した胸部 HRCT)、細菌学的検査結果などを併せて総合的に判断する。排菌陰性化が達成されなくても臨床経過および MIC 値を参考にして継続の可否について検討する。」と記載され、製造販売業者の 180 日以内という設定には一定の妥当性があるが、一方で、アリケイスの添付文書[13]では、「投与開始後 12 ヶ月以内に喀痰培養陰性化が得られない場合は、本剤の継続投与の必要性を慎重に再考すること。」と記載されており、製造販売業者のモデルで使用されたノンレスポンドーを判断する期間は短い可能性がある。

### 3.1.2.7 アリケイスの早期中断について

アリケイスの忍容性の問題による治療中止を想定した早期中断が設定され、早期中断割合に従ってアリケイス+多剤併用療法から多剤併用療法への切り替えが検討された。これに対して、以下の点に留意する必要がある。

- 製造販売業者のモデルでは、早期中断はアリケイスの治療中止のみが検討される設定だが、根拠となる INS-212 試験での早期中断割合はアリケイス+多剤併用療法群だけでなく、多剤併用療法群でも報告されている[14]。
- INS-212 試験では、早期中断の部分集団である治験薬投与下の有害事象(TEAE)による治療中止の割合が報告されているが、アリケイス+多剤併用療法群において、アリケイスのみの中止をもたらした TEAE 以外に、多剤併用療法の中止、あるいはアリケイスと多剤併用療法の両方の中止をもたらした TEAE も報告されている[6]。このことから、アリケイス+多剤併用療法群の早期中断として報告されているデータの中には、アリケイスのみの中止だけでなく多剤併用療法の中止も含まれることが示唆される。

### 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他( )

### **3.3 実施が必要な再分析の概要**

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

- a) QOL 値
- b) 再発の設定

#### **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) 薬価の変更
- d) 分析期間のシナリオ分析
- e) 死亡率のシナリオ分析
- f) ノンレスポンスの判定期間のシナリオ分析
- g) アリケイスの早期中断のシナリオ分析

### 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)
4.2.2	53	1

#### 【報告書等の記述】

本剤の有効性・安全性を評価したランダム化比較試験である INS-212 試験では、肺 MAC 症に対して QOL 値測定の標準的な指標はないとされている中[25]、EuroQol 5 dimensions 3-level (EQ-5D-3L)を用いて QOL 値が測定されていた。

しかしながら、同試験で測定された EQ-5D-3L index score 及び Visual Analogue Scale (VAS) score は共に、喀痰培養検査による陰性化、St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)、及び 6 分間歩行試験の変化量によって定義される肺 MAC 症の経時的な臨床的改善と相関が認められず、Guyatt 統計量に基づく応答性も弱いことから、EQ-5D-3L では肺 MAC 症の改善／増悪に伴う経時的な QOL の変化を正確に捉えられないことが Shah らによって報告されている[25]。その原因として、肺 MAC 症の一般的な症状として咳、痰、微熱、倦怠感等があるが、EQ-5D-3L の 5 つのディメンションではこれら症状の変化が反映されないことが同文献中で示唆されている。

よって、EQ-5D-3L で得られた QOL 値を本分析に用いることは適切ではないと判断し、新たに QOL 値を測定することが必要と考えたが、企業による分析の準備期間中に実施可能な追加調査は限られており、改めて対象者本人から QOL 値を得るには時間的に困難であった。

現行ガイドラインには、「対象者本人から QOL 値を得ることが困難な場合などには、一般の人々を対象に健康状態を想起させることにより直接法を用いて測定してもよい。(中略)また、直接法を用いる場合、TTO 法により測定することを推奨する。」と記載されている[8]。

そのような状況を総合的に勘案し、結果として、一般の人々を対象に健康状態を想起させる手法が最も適切と考え、一般の人々を対象に TTO 法を用いた対面によるアンケート調査を実施した。

#### 【具体的な再分析の内容】

費用対効果評価の分析ガイドラインでは、「PBM により QOL 値を測定する場合には、対象者本人が回答することが原則である」とされている[8]。よって、患者本人を対象に EQ-5D-3L を用いて QOL 値を測定した INS-212 試験の結果を使用することが妥当であると考える。

再分析では、製造販売業者のシナリオ分析 3 の設定を基本分析として実施した。シナリオ分析 3 では、INS-212 試験で得られた全体集団のベースラインにおける EQ-5D-3L の測定値を MAC 陽性状態の QOL 値とし、培養陰性化後、陰性を維持した集団における治療終了時の EQ-5D-3L QOL 値を MAC 陰性状態の QOL 値と設定して分析が行われた。なお、EQ-5D-3L の測定値は日本人のタリフを用いて QOL 値が導出された。

### 3.4.2 再発の設定について

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)
①MAC 陰性の再発の設定	①、②ともにエクセルモデルの標準モジュール「SimSTM」	①865 行目
②微生物学的治癒からの再発率の設定		②969 行目

#### 【報告書等の記述】

①

If currCycle - 1 = evTimeToCure Then

(中略)

ElseIf negCycle < riskDurRelpFromNeg And rndRelapseFromNeg(currCycle) < currRelpRiskFromNeg Then 'relapse from neg?

②

If rndRelapseFromCure(currCycle) < survivalRelFromCure(cureCycle + 1, 5 \* IdTxt) Then

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者のモデルでは、微生物学的治癒からの再発率は、初回の治療に依存した再発率が適用される設定となっているが、MAC 陰性では初回治療ではなく、現在治療中の方法に依存した再発率が適用されるため、一貫性を持たせるために微生物学的治癒からの再発率も直近の治療に依存した再発率を適用することが妥当であると考えます。

また、MAC 陰性から微生物学的治癒に移行する条件に合致する場合、1 サイクルだけ再発が生じない設定になっているが、特定の条件でのみ再発が発生しない設定は、妥当ではない。

再分析では、微生物学的治癒からの再発率は、直近の治療に依存した再発率を適用する設定に変更した。つまり、初回治療でアリケイス+多剤併用療法の治療を受けた患者で、直近の治療がアリケイスを含まない多剤併用療法の場合は、多剤併用療法群の再発率を適用した。さらにMAC 陰性において、どのような条件下でも再発が発生する設定とし分析を行った。

再発率については、製造販売業者への照会において提案のあった「初回と直近の治療に依存した再発率の平均値を用いる」方法はシナリオ分析で検討を行った。

### 3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

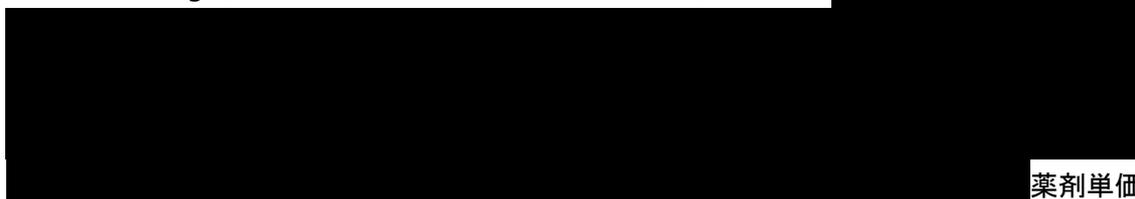
#### 3.5.1 薬価の変更について

表 3-5-1-1 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	56-57	20

#### 【報告書等の記述】

本剤は 590 mg を 1 日 1 回投与することとして薬剤費用を算出した。



薬剤単価

はいずれも令和 4 年 2 月 1 日時点の薬価を用いた。

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の多剤併用療法は、  
が検討されているが、保険適用外の薬剤や「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012 年改訂」[9]において推奨されていない使用方法が含まれる。分析枠組みの比較対照技術を選定した理由において、「リファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシンの 3 薬剤による多剤併用療法が基本とされており、臨床専門家への聴取によると、現在もこの見解に従って治療が行われている」となっていることから、多剤併用療法は「リファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシン」とすることが妥当と考える。

再分析では のうち、リファンピシン＋エタンブトール＋クラリスロマイシンの 3 剤併用とエタンブトール＋クラリスロマイシン、リファンピシン＋クラリスロマイシンの 2 剤併用のみを多剤併用療法の対象として分析を行った。

また、「費用対効果評価の分析ガイドライン」[8]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、多剤併用療法(リファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシン)について、最新の薬価(2022 年 8 月時点)を使用して再分析を実施した。なお、後発薬の価格を使用した分析は、シナリオ分析で検討した。

表 3-5-1-2 多剤併用療法の各レジメンの割合

		変更後
		69.1%
		11.9%
		19.0%
		—
		—
		—
		—
		—

表 3-5-1-3 修正が必要である薬剤と薬価(先発薬)

薬剤名	製品名	薬価(変更前)	薬価(変更後)
リファンピシン	リファジンカプセル 150mg	22.30	19.80
エタンブトール	エブトール 250mg 錠	17.80	16.70
クラリスロマイシン	クラリシッド錠 200mg	57.50	43.50

表 3-5-1-4 修正が必要である薬剤と薬価(後発薬)

薬剤名	製品名	薬価(変更前)	薬価(変更後)
リファンピシン	リファンピシン 150mg カプセル	13.00	12.10
エタンブトール	エサンブトール錠 250mg	14.50	13.50
クラリスロマイシン	クラリスロマイシン 200mg 錠	23.10	20.70

### 3.5.2 分析期間のシナリオ分析について

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)
2.5	1	26

**【報告書等の記述】**

分析ガイドラインに則り、評価対象技術の費用や効果におよぼす影響を評価するのに十分に長い分析期間を設けるため、分析期間は生涯(上限 100 歳)とした[8]。

**【具体的な再分析の内容】**

製造販売業者の基本分析では、分析期間が最長で 80 年以上という設定になっていた。この分析期間の設定は、不確実性の影響が大きく、結果への影響が懸念される。再分析では、SMC[2]でも検討された分析期間 10 年という設定をシナリオ分析として検討した。



### 3.5.4 ノンレスポonderの判定期間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)
4.2.1	44	15

#### 【報告書等の記述】

INS-212 試験の主要評価項目が 180 日目の培養陰性化割合であったこと、及び肺 NTM 症のアウトカムに関する専門家のコンセンサスを報告した先行研究において、治療開始 180 日目の治療応答性の欠如が治療失敗の予測因子であることが報告されていることから[14]、分析においては、本剤+多剤併用療法を使用していて 180 日以内に陰性化しなかった患者はノンレスポonderとみなし、本剤を中止して多剤併用療法のみでの治療に切り替える設定とした。

#### 【具体的な再分析の内容】

180 日以内の陰性化がない場合、アリケイス+多剤併用療法群の患者はノンレスポonderと判定される設定となっているが、アリケイスの添付文書[13]に従うと判定の期間は 180 日以上である可能性がある。このため、判定期間を添付文書に記載の 12 か月以内に変更してシナリオ分析を行った。なお、この変更に伴い、アリケイスの早期中断が発生する期間も 180 日以内から 12 か月以内に変更して分析を行った。

### 3.5.5 アリケイスの早期中断のシナリオ分析について

表 3-5-5-1 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)
4.1.1	32-33	32

#### 【報告書等の記述】

本剤投与中は本剤関連有害事象の発生を考慮し、INS-212 試験の結果を基に本剤の投与開始後 180 日以内は忍容性の問題による本剤の早期中断をイベントとして考慮した。

#### 【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析では、アリケイスの忍容性を考慮して、INS-212 試験に基づきアリケイスのみの治療中止が検討されたが、臨床試験での早期中断では多剤併用療法の中止も報告されている。製造販売業者のモデルは、多剤併用療法の中止(MAC 陽性状態での無治療)を想定していないので、アリケイスのみの中止をモデルに反映させるには、アリケイス+多剤併用療法群の早期中断割合から多剤併用療法群の早期中断割合を除くことが妥当と考える。

なお、アリケイス+多剤併用療法群と多剤併用療法群の差分を検討する方法は、製造販売業者の分析の有害事象の発生率でも使用された方法である。具体的には、INS-212 試験では、有害事象はアリケイス+多剤併用療法と多剤併用療法の両群で報告されているが、製造販売業者のモデルではアリケイス+多剤併用療法で「増加した月当りの発生率(本剤+多剤併用療法群の月当りの発生率から多剤併用療法群の月当りの発生率を減算した値)」（製造販売業者の報告書 p.52)がアリケイス+多剤併用療法群のみに適用され、多剤併用療法群では有害事象の発生は検討されていない。

早期中断割合の導出方法について公的分析から製造販売業者に照会を行ったところ(2022年6月24日付)、INS-212 試験のアリケイス+多剤併用療法群の治療中止例の総数78例から死亡による中止の5例を差し引くことで導出したとの回答を得た。これはアリケイスの申請資料概要の治療薬投与完了時の治療中止例の総数と一致する(表 3-5-5-2)。

再分析では、表 3-5-5-2 に基づいて、両群でそれぞれ死亡数を差し引いた早期中断割合の差分(25.4%)を、アリケイスのみの早期中断割合として用いることでシナリオ分析を行った。

表 3-5-5-2 INS-212 試験での治療薬投与完了時の治療中止例[16]

中止理由	アリケイス+多剤併用療法群	多剤併用療法群
総数	78 例	12 例
Adverse events	42 例	1 例
Withdrawal by subject	22 例	6 例
Death	5 例	4 例
Physician decision	3 例	1 例
Rescue medication	2 例	-
Other	2 例	-

## 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

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アリケイス+多 剤併用療法	8.60	3.57	30,492,822	22,249,680	6,238,522
多剤併用療法	5.04		8,243,142		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
アリケイス+多 剤併用療法	9.77	2.19	32,577,781	24,356,209	11,135,395
多剤併用療法	7.58		8,221,572		

#### 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 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容	増分効果(QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)

	製造販売業者の基 本分析の結果	3.57	22,249,680	6,238,522
a	QOL 値の変更	2.32	22,249,680	9,574,774
a+b	QOL 値の変更 +再発の設定	2.19	24,348,595	11,131,914
a+b+c	QOL 値の変更 +再発の設定 +薬価の変更	2.19	24,356,209	11,135,395

**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

再分析のモデルを用いて、製造販売業者が設定した変動範囲のもとで、一元感度分析を実施した。再分析で変更した 3 項目のパラメータ、影響の大きい上位 5 項目のパラメータ、及び割引率に関して表 4-2 に示した。

表 4-2 一元感度分析の結果

パラメータ (ベースケース値)	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER(円/QALY)の範囲	
	下限	上限		下限	上限
MAC 陽性状態の MAC 陰性状態からの減少 QOL 値* (-0.098)	-0.140	-0.056	95%信頼区間(製造販売業者設定)	10,173,310	12,297,913
MAC 陰性状態の微生物学的治癒状態からの減少 QOL 値* (-0.124)	-0.139	-0.109	95%信頼区間(製造販売業者設定)	10,879,245	11,403,821
多剤併用療法の 1 日費用* (267 円)	214 円	320 円	±20%(製造販売業者設定)	11,106,716	11,164,074
MAC 陰性状態からの再発率(人年法による年率): 多剤併用療法 (47.1%)	0.9%	93.2%	95%信頼区間(製造販売業者設定)	7,947,008	14,017,918
MAC 陽性状態の MAC 陰性状態に対する死亡率比 (1.923)	1.235	2.941	95%信頼区間(製造販売業者設定)	9,238,987	14,095,976
アリケイスの 1 日薬剤費	33,927 円	50,890 円	±20%(製造販売業者設定)	8,735,803	13,534,987

(42,408 円)					
微生物学的治癒状態からの再発率 (人年法による年率): アリケイス+多 剤併用療法、1 年目 (13.2%)	1.6%	24.7%	95%信頼区間(製造販売業者設 定)	9,212,100	13,326,946
MAC 陰性状態からの再発率(人年法 による年率): アリケイス+多剤併用 療法 (14.0%)	4.3%	23.8%	95%信頼区間(製造販売業者設 定)	10,636,991	14,064,370
割引率(費用及び効果, 年率) (2%)	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(製造販売業者設 定)	9,742,258	12,662,020

\* 再分析で変更したパラメータ

### 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

表 4-3 シナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
再発率	微生物学的治癒状態の再発率は直近の治療に依存	微生物学的治癒状態の再発率は初回と直近の治療に依存した再発率の平均値	11,135,395	2.23	23,578,027	10,571,564
後発薬	先発薬の価格を使用	後発薬の価格を使用	11,135,395	2.19	24,496,424	11,199,500
分析期間	生涯(上限 100 歳まで)	10 年間	11,135,395	0.90	17,627,972	19,506,551
死亡率		MAC 陰性に対する MAC 陽性の死亡率のハザード比 1.46	11,135,395	1.96	24,828,349	12,656,097
ノンレスポ ンダー	ノンレスポ ンダーの判定 期間は治療開始 180 日以内	ノンレスポ ンダーの判定期 間は治療開始 1 年以内	11,135,395	2.82	32,213,444	11,431,079
早期中断	アリケイス+多剤併用療 法群の早期中断割合	アリケイス+多剤併用療法 群と多剤併用療法群の早 期中断割合の差分	11,135,395	2.11	25,085,324	11,900,725

#### 4.4 分析結果の解釈

表 4-4 分析結果の解釈

分析対象集団	多剤併用療法で連続した6ヵ月間以上治療した肺 MAC 症患者
比較対照技術	多剤併用療法（評価対象技術:アリケイス+多剤併用療法）
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input 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 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 checked="" type="checkbox"/> 1000 万円超(1500 万円超) <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	基本分析の結果、ICER は 11,135,395 円/QALY であることが示された。このことから、分析対象集団である「多剤併用療法で連続した6ヵ月間以上治療した肺 MAC 症患者」に対する評価においては、ICER が 1000 万円超となる確率が最も高いと考えられる。

## 5. 参考文献

1. NICE. Antimicrobial prescribing: nebulised liposomal amikacin Evidence summary [ES36] 2021 [updated 12 May 2021. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/es36/chapter/Product-overview>.
2. SMC. amikacin liposomal nebuliser dispersion 590mg (Arikayce®) 2021 [updated 05 November 2021. Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/amikacin-arikayce-resub-smc2432/>.
3. HAS. amikacine ARIKAYCE LIPOSOMAL 590 mg, dispersion pour inhalation par nébuliseur 2021 [updated 21 Apr 2021. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3263678/fr/arikayce-liposomal-amikacine](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3263678/fr/arikayce-liposomal-amikacine).
4. IQWiG. Pharmaceutical Directive/Annex XII: Amikacin (Mycobacterium avium complex pulmonary infections) 2021 [updated 20 May 2021. Available from: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/612/>.
5. Olivier KN, Griffith DE, Eagle G, McGinnis JP, 2nd, Micioni L, Liu K, et al. Randomized Trial of Liposomal Amikacin for Inhalation in Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(6):814-23.
6. Griffith DE, Eagle G, Thomson R, Aksamit TR, Hasegawa N, Morimoto K, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Treatment-Refractory Lung Disease Caused by Mycobacterium avium Complex (CONVERT). A Prospective, Open-Label, Randomized Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(12):1559-69.
7. Griffith DE, Thomson R, Flume PA, Aksamit TR, Field SK, Addrizzo-Harris DJ, et al. Amikacin Liposome Inhalation Suspension for Refractory Mycobacterium avium Complex Lung Disease: Sustainability and Durability of Culture Conversion and Safety of Long-term Exposure. *Chest*. 2021;160(3):831-42.
8. 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].
9. 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. *結核*. 2012;87(2):83-6.

10. 社会保険診療報酬支払基金. 339 アジスロマイシン水和物(結核病 2) 2020 [updated 2020年2月26日]. Available from:  
<https://www.ssk.or.jp/shinryohoshu/teikyojirei/yakuzai/no600/jirei339.html>  
.
11. Im Y, Hwang NY, Kim K, Kim H, Kwon OJ, Jhun BW. Impact of Time Between Diagnosis and Treatment for Nontuberculous Mycobacterial Pulmonary Disease on Culture Conversion and All-Cause Mortality. *Chest*. 2022;161(5):1192-200.
12. 日本結核・非結核性抗酸菌症学会非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. アミカシン硫酸塩 吸入用製剤(amikacin liposome inhalation suspension: ALIS 販売名アリケイス®吸入液 590mg)に関する使用指針. *結核*. 2022;97(1):1-2.
13. インスメッド合同会社. アリケイス吸入液 590mg (添付文書、第3版) 2022 [updated 2022年6月1日]. Available from:  
[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/1509496169700G1025\\_1\\_06](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/1509496169700G1025_1_06).
14. 医薬品医療機器総合機構(PMDA) 独. 審査報告書 2021 [updated 2021年2月3日]. Available from:  
[https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210325001/150949000\\_30300AMX00245\\_A100\\_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210325001/150949000_30300AMX00245_A100_1.pdf).
15. Ito Y, Hirai T, Maekawa K, Fujita K, Imai S, Tatsumi S, et al. Predictors of 5-year mortality in pulmonary Mycobacterium avium-intracellulare complex disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(3):408-14.
16. インスメッド合同会社. アリケイス吸入液 590mg に関する資料(申請資料概要).