

ピヴラツツ点滴静注液 150mg に関する費用対効果評価

[第 1.1 版]

イドルシアファーマシューティカルズジャパン株式会社

2023 年 4 月 18 日

(第 1 版の提出日【2023 年 1 月 6 日】)

【目次】

略語一覧	4
0. 要旨	6
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質	9
1.1 名称	9
1.2 保険償還価格	9
1.3 治療効果のメカニズム	9
1.4 対象疾患	9
1.5 使用方法等	10
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ	10
1.6.1 動脈瘤性くも膜下出血に対する現行の治療	10
1.6.2 既存治療と比較したクラゾセンタンの効果と期待	12
1.7 主な有害事象	12
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果	12
2. 費用効果分析における分析条件の設定	13
2.1 分析対象とする集団	13
2.2 比較対照	13
2.3 分析の立場と費用の範囲	13
2.4 効果指標	13
2.5 分析期間	13
2.6 割引率	13
2.7 分析条件の設定の要約	13
3. 追加的有用性	15
3.1 クリニカルクエスチョン	15
3.2 システマティックレビュー	16
3.2.1 組み入れ基準、除外基準	16
3.2.2 レビュー方法	17
3.2.3 使用したデータベースについて	17
3.2.4 使用した検索式	18
3.2.5 文献の質評価	18
3.2.6 システマティックレビューの組み入れ結果	21
3.2.7 組み入れられた論文における統合解析の詳細	27
3.3 クリニカルクエスチョン（異なる比較対照あるいは単群試験）[該当する場合のみ]	31

3.4	システマティックレビュー（異なる比較対照あるいは単群試験） [該当する場合のみ]	31
3.5	既存データの再解析	32
3.6	メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]	34
3.7	間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]	35
3.8	追加的有用性の有無に関する評価	35
4.	分析方法の詳細	37
4.1	分析方法	37
4.1.1	費用対効果の算出方法	37
4.1.2	モデルで使用した仮定	39
4.2	分析で使用したパラメータ	41
4.2.1	有効性・安全性等のパラメータの詳細	45
4.2.2	QOL 値の詳細	49
4.2.3	費用のパラメータの詳細	54
5.	分析結果	67
5.1	基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果	67
5.1.1	基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	67
5.1.2	感度分析	68
5.1.3	分析の妥当性の検討	72
5.1.4	分析結果の解釈	72
5.1.5	価格調整率の重み [該当する場合のみ]	73
5.1.6	価格の引き上げ [該当する場合のみ]	73
5.2	公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]	73
5.3	その他の分析 [該当する場合のみ]	73
6.	再分析用のデータ	83
7.	実施体制	84
8.	参考文献	86
	別添	92
	別添表 1 Search strategies	92
	別添表 2 基本分析における感度分析のパラメータ	95
	別添表 3 その他の分析における感度分析のパラメータ	104

略語一覧

略語	正式名 (英語、日本語)
ADL	Activities of Daily Living 日常生活動作
aSAH	Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage 脳動脈瘤くも膜下出血
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical 解剖治療化学
CI	Cerebral Infarction 脳梗塞
CQ	Clinical Question クリニカルクエスチョン
DIND	Delayed Ischemic Neurologic Deficits 遅発性神経脱落症状
DPC	Diagnosis Procedure Combination 診断群分類
EQ-5D	EuroQol 5-dimension
EQ-5D-5L	EuroQol 5-dimension 5-level
GOS	Glasgow Outcome Scale グラスゴー転帰尺度
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 国際疾病分類
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio 増分費用効果比
ICU	Intensive Care Unit 集中治療室
ITT	Intention-To-Treat
MDV	Medical Data Vision メディカル・データ・ビジョン
M/M	Morbidity/Mortality
mRS	modified Rankin Scale
N/A	Not Applicable
NICE	National Institute for Health and Care Excellence 英国立医療技術 評価研究所
PICO	Patient, Intervention, Comparator, Outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QOL	Quality of Life 生活の質
QALY	Quality-adjusted life years 質調整生存年
RCT	Randomized Controlled Trial ランダム化比較試験
RR	Relative Risk 相対リスク
RRR	Relative Risk Reduction 相対リスク減少
SAH	Subarachnoid Hemorrhage くも膜下出血
S-GOS	Swedish version of Glasgow Outcome Scale スウェーデン版グラス

	ゴ－転帰尺度
SR	Systematic Review システマティックレビュー
STA	Single Technology Appraisal 単－技術評価
VSP	Vasospasm 脳血管攣縮
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies 世界脳神経外科学会 連盟

0. 要旨

分析対象技術名 [1.1 節]	販売名：ピヴラツツ点滴静注液 150mg 一般名：クラゾセンタンナトリウム（以下、クラゾセンタン）				
他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	企業分析報告書提出時点（2023年1月6日現在）で諸外国における評価は実施されていない。				
対象とする疾患・集団 [2.1 節]	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者				
比較対照技術名 [2.2 節]	術後集中治療・管理（評価対象技術：クラゾセンタン + 術後集中治療・管理）				
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	分析の立場：公的医療の立場 費用の範囲：公的医療費のみ				
使用する効果指標 [2.4 節]	質調整生存年（QALY）				
設定した分析期間 [2.5 節]	生涯				
割引率 [2.6 節]	費用・効果ともに年率 2%				
システマティックレビューのクリニカルクエスチョン [3.1/3.3 節]	分析枠組みに基づき、追加的有用性・安全性を検討するためのクリニカルクエスチョン（CQ）を以下に示す。				
	対象集団	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者			
	介入技術	クラゾセンタン			
	比較対照技術	術後集中治療・管理			
	アウトカム	有効性 ・ 死亡率 ・ 臨床イベント ・ 運動機能（modified Rankin Scale: mRS） 安全性 ・ 有害事象			
	研究デザイン	ランダム化比較試験（RCT）			
システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]	3.1 節で定めた CQ に対して組み入れ・除外基準を設け、系統的に文献を収集したところ、本分析の CQ に該当した研究として下記の 7 試験が組み入れられた。				
	試験名	文献名	試験デザイン	比較対照	脳動脈瘤の治療
	CONSCIOUS-1/ NCT00111085	Macdonald et al. (2008) [1]	二重盲検 RCT	プラセボ群	クリッピング/コイル

	CONSCIOUS-2/ NCT00558311	Macdonald et al. (2011) [2]	二重盲検 RCT	プラセボ群	クリッピング
	CONSCIOUS-3/ NCT00940095	Macdonald et al. (2012) [3]	二重盲検 RCT	プラセボ群	コイル
	報告なし	Vajkoczy et al. (2005) [4]	二重盲検 RCT	プラセボ群	クリッピング
	JapicCTI-152889	Fujimura et al. (2017) [5]	二重盲検 RCT	プラセボ群	クリッピング
	JapicCTI-163368	Endo et al. (2022) [6]	二重盲検 RCT	プラセボ群	クリッピング
	JapicCTI-163369		二重盲検 RCT	プラセボ群	コイル
	<p>英国立医療技術評価研究所 (NICE) methodology checklist for RCTs [7] で規定された基準に従って 7 試験の質を評価した結果、CONSCIOUS-3 (Macdonald et al., 2012 [3]) 及び Endo et al. (2022) [6] はいずれもバイアスリスクが少なく、信頼性の高い研究であると判断された。</p> <p>そのうち、Endo et al. (2022) [6]は日本人集団を対象とした 2 試験 (JapicCTI-163368, JapicCTI-163369) からなる国内第 III 相試験であり、クリッピング術もしくはコイル塞栓術を施行した各患者集団の臨床アウトカム及びそれらの臨床アウトカム統合解析が報告されていた。この国内第 III 相試験の結果は、日本での承認申請において、クラゾセンタンの有効性及び安全性を評価する上で最も重要な検証的試験であった。</p>				
間接比較の結果 [3.7 節]	該当なし				
追加的有用性の有無 [3.8 節]	<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「あるとは判断できない」				
費用対効果の分析方法の概要 [4.1.1 項、4.2 節等]	<p>本分析では脳動脈瘤によるくも膜下出血患者の急性期 (最初の 6 カ月間) の費用と効果を把握するための判断樹モデルと、慢性期 (7 カ月目以降) の長期的な費用と効果を把握するため、mRS の重症度によって分類された健康状態を持つマルコフモデルを組み合わせて評価を行った。</p>				

	<p>本分析の費用対効果モデルでは、クラゾセentanの治療による、死亡率及び DIND (遅発性神経脱落症状) や新規 CI (脳梗塞)の率の低下に加え、DIND や新規 CI の率の低下に関連する健康状態 (mRS) の改善をモデルの重要な要素として評価した。</p>
<p>結果の概要 [5.1 節]</p>	<p>クラゾセentan群及び術後集中治療・管理群の QALY はそれぞれ 11.89 と 10.34 と推計され、術後集中治療・管理に対する増分効果は 1.55 QALY であった。また、クラゾセentan群及び術後集中治療・管理群の総費用はそれぞれ 10,056,331 円及び 8,118,812 円であり、費用の差は 1,937,519 円であった。したがって、術後集中治療・管理と比較したクラゾセentanの増分費用効果比 (ICER) は 1,250,546 円/QALY と推計された。</p>
<p>ICER の所属する確率が最も高いと考える区間</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1,125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1,125 万円超)かつ 1,000 万円以下 (1,500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1,000 万円超 (1,500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等 (あるいは劣り)、かつ費用が高い

1. 対象となる医薬品・医療機器の性質

1.1 名称

【販売名】 ピヴラッツ点滴静注液 150mg

【一般名】 クラゾセンタンナトリウム

1.2 保険償還価格

【薬価】 80,596 円/バイアル

【算定方式】 原価計算方式

【加算】 有効性加算(II)(ただし、開示度 50%未満のため加算係数 0)

1.3 治療効果のメカニズム

くも膜下腔に出血した赤血球が酸化ヘモグロビンとなり、酸化ヘモグロビン誘発性のエンドセリン産生、及び赤血球からのエンドセリン放出の双方により、強力かつ持続的な血管収縮物質であるエンドセリン濃度が脳脊髄液中で上昇し、脳血管攣縮 (VSP) を発症すると考えられる [8, 9]。エンドセリン受容体拮抗薬である本薬はエンドセリンを介したくも膜下出血発症後の VSP を抑制することが期待され、くも膜下出血発症後の VSP 及びこれに伴う症状の発現を抑制する新たな治療薬である。

1.4 対象疾患

ピヴラッツ点滴静注液 150 mg の承認された効能・効果は、「脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮、及びこれに伴う脳梗塞 (CI) 及び脳虚血症状の発症抑制」である [10]。

くも膜下出血の疾患背景

くも膜下出血は、頭蓋内のくも膜下腔 (くも膜と脳表との間の脳脊髄液腔) への出血を表す総称であり、その原因により外傷性と非外傷性に大別される。非外傷性のくも膜下出血の原因としては動脈瘤性くも膜下出血が最も多く、くも膜下出血の 85%を占めると報告されている [11]。

くも膜下出血の年齢を標準化した発生頻度には、明確な国別地域格差が存在し、北米では人口 10 万人あたり 8.5 人/年、中南米では 4.8 人/年、欧州では 8.3 人/年、日本では 22.5 人/年であると報告されており [12]、日本人において多く発症する疾患である。

動脈瘤性くも膜下出血は、20 代～30 代の若年層においても発症するが、日本人における発症のピークは 50 歳代であり [13]、年間約 1 万 2 千人がくも膜下出血により死亡すると報告されている [14]。また、女性の方が多い疾患であり、日本では男女比が 1:2 であることが報告され

ている [15]。

VSP は、主に動脈瘤性くも膜下出血発症 4～14 日後に、40～70%の頻度で発現すると報告されている [16]。VSP を発現すると、17～40%で DIND を呈し、そのうち約半数の患者が CI に至ると報告されている [17]。VSP と CI の発現及び予後不良との間には関連が認められており [18]、VSP の発症予防及び治療は重要な課題となっている。

1.5 使用方法等

ピヴラツツ点滴静注液 150 mg の承認された用法・用量は、「通常成人には、クラゾセンタンとして 300 mg (12 mL) を生理食塩液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/時の速度で静脈内に持続投与する (クラゾセンタンとして 10 mg/時)。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症 15 日目まで投与する。なお、肝機能、併用薬に応じて適宜減量する。」であり [10]、要約は以下の通りである (表 1)。

表 1 ピヴラツツ点滴静注液 150 mg 使用方法

投与経路	静脈内
投与方法	17 mL/時の速度で静脈内に持続投与
投与量	10 mg/時
投与頻度	持続投与
投与期間	くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症 15 日目まで投与する。

1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ

1.6.1 動脈瘤性くも膜下出血に対する現行の治療

国内における動脈瘤性くも膜下出血に対する現行の治療については、日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編集の脳卒中治療ガイドライン 2021 [11] において、各治療法並びにそれらの推奨度及びエビデンスレベルが記載されている。推奨度及びエビデンスレベルの分類は以下の通りである (表 2 及び表 3)。

表 2 推奨度に関する分類 (2021)

推奨度	定義	内容
A	強い推奨	行うよう勧められる 行うべきである

B	中等度の推奨	行うことは妥当である
C	弱い推奨	考慮しても良い 有効性が確立していない
D	利益がない	勧められない 有効ではない
E	有害	行わないよう勧められる 行うべきでない

表 3 推奨文のエビデンスレベルに関する分類 (2021)

エビデンスレベル	定義
高	良質な複数 RCT による一貫したエビデンス、もしくは観察研究等による圧倒的なエビデンスがある。今後の研究により評価が変わることはまずない。
中	重要な limitation のある(結果に一貫性がない、方法論に欠陥、非直接的である、不精確である)複数 RCT によるエビデンス、もしくは観察研究等による非常に強いエビデンスがある。もしさらなる研究が実施された場合、評価が変わる可能性が高い。
低	観察研究、体系化されていない臨床経験、もしくは重大な欠陥をもつ複数 RCT によるエビデンス。あらゆる効果の推定値は不確実である。

RCT: ランダム化比較試験.

1.6.1.1 再出血の予防 (外科的治療及び血管内治療)

動脈瘤性くも膜下出血発症後、破裂動脈瘤を保存的に治療すると、最初の 1 カ月で 20~30% が再出血して転帰を悪化させるため、再出血の予防が極めて重要となる。再出血の予防に対する治療法としては、主に開頭を伴うクリッピング術及び血管内治療であるコイルリング術が挙げられる (推奨度 A)。クリッピング術及びコイルリング術のどちらを選択するかについては、開頭術者と血管内治療術者のそれぞれの立場から、患者の臨床所見 (重症度、年齢、合併症) と脳動脈瘤の所見 (部位、大きさ、形状) を総合的に判断して、治療方針を立てる。

1.6.1.2 VSP の治療

1.6.1.1 項の再出血の予防に成功したとしても、強力な VSP (収縮) が発生 (動脈瘤性くも膜下出血発症後 4~14 日が好発時期) し、VSP による遅発性脳虚血により、CI や DIND が発現する。

脳卒中治療ガイドライン 2021 に記載されている遅発性脳血管攣縮に対する治療は以下の通りであるが、推奨度及びエビデンスレベルのいずれについても概ね高くはない。

- 脳槽ドレナージ（推奨度 B・エビデンスレベル中）
- 腰椎ドレナージ又は脳室ドレナージ（推奨度 C・エビデンスレベル低）
- ファスジル又はオザグレル（推奨度 B・エビデンスレベル低）
- Triple H 療法（推奨度 C・エビデンスレベル低）
- Hyperdynamic 療法（推奨度 C・エビデンスレベル低）
- 血管拡張薬の選択的動注療法・経皮的血管形成術（推奨度 C・エビデンスレベル中）

1.6.2 既存治療と比較したクラゾセンタンの効果と期待

既存治療と比較した際のクラゾセンタンの特徴は以下の通りである。

- エンドセリン受容体拮抗作用という新規かつ強力なメカニズムに基づいた治療薬であり、既存の薬剤とはメカニズムが異なる。
- 生命予後を指標とした複合エンドポイント（morbidity/mortality イベント発現頻度）により有効性を証明した初めての薬剤である。一方、既存の薬剤は予後に関する有効性が必ずしも明らかでなく、このことは臨床専門家の見解によっても支持されている。
- クリッピング術後患者に加えてコイリング術後患者での有効性を証明した初めての薬剤である。
- 「発症抑制」を効能・効果として持つ唯一の治療薬である。

これらの特徴を有することから、本剤の承認審査の過程において、本薬をくも膜下出血に対する術後の脳血管攣縮並びに脳血管攣縮に関連した CI の発症抑制を目的とした新たな治療選択肢として臨床現場に提供する意義はあるものと判断されている [19]。

1.7 主な有害事象

国内臨床試験において認められた特に注意が必要な重大な副作用は、体液貯留「胸水（13.3%）、肺水腫（11.0%）、脳浮腫（0.5%）」、頭蓋内出血（0.5%）及び硬膜外血腫（頻度不明）である [10]。

これらの副作用については、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行うこととされている [10]。

1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果

企業分析報告書提出時点（2023年1月6日現在）で諸外国における評価は実施されていないため該当なし。

2. 費用効果分析における分析条件の設定

2.1 分析対象とする集団

脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者

2.2 比較対照

術後集中治療・管理（評価対象技術:クラゾセンタン + 術後集中治療・管理）

選定理由:

脳動脈瘤によるくも膜下出血術後のVSPに対する既存の治療法は、予後に関する有効性が必ずしも明らかでなく、このことは臨床専門家の見解によっても支持されている。よって、費用対効果の程度及び臨床試験の比較対照を考慮し、既存の治療法が行われない場合でも実施される術後集中治療・管理を比較対照とすることが適当であると考える。

2.3 分析の立場と費用の範囲

分析の立場は公的医療の立場、費用の範囲は公的医療費とした。

2.4 効果指標

費用対効果評価分析ガイドライン [20] に従い、効果指標は質調整生存年（QALY）とした。

2.5 分析期間

費用対効果評価分析ガイドラインに従い、クラゾセンタン及び比較対照技術の費用及び効果指標の及ぼす影響を評価する十分な期間として、分析期間は生涯とした。

2.6 割引率

費用対効果評価分析ガイドライン [20] に従い、費用と効果をそれぞれ年率 2%で割り引いた。

2.7 分析条件の設定の要約

分析条件の設定を以下に要約する（表 4）。

表 4 分析条件の設定

項目	設定
分析対象とする集団	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者
比較対照	術後集中治療・管理（評価対象技術:クラゾセタン + 術後集中治療・管理）
比較対照を選定した理由	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後のVSPに対する既存の治療法は、予後に関する有効性が必ずしも明らかでなく、このことは臨床専門家の見解によっても支持されている。よって、費用対効果の程度及び臨床試験の比較対照を考慮し、既存の治療法が行われない場合でも実施される術後集中治療・管理を比較対照とすることが適当であると考える。
分析の立場と費用の範囲	分析の立場：公的医療の立場 費用の範囲：公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用、効果ともに年率 2%

QALY: 質調整生存年, VSP: 脳血管攣縮.

3. 追加的有用性

クラゾセンタンの比較対照技術に対する追加的有用性を評価することを目的として、システマティックレビュー (SR) を実施した。

3.1 クリニカルクエスチョン

費用対効果評価専門組織からの指示に基づいて設定された分析の枠組みについて、追加的有用性・安全性を検討するためのクリニカルクエスチョン (CQ) を Patient, Intervention, Comparator, Outcome (PICO) の形で構造化した (表 5)。

クラゾセンタンの追加的有用性を評価するために組み入れられる研究の対象集団は、脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者とし、介入技術はクラゾセンタン、比較対照技術は術後集中治療・管理に係る全ての治療とした。

クラゾセンタンの効能又は効果は、脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の VSP、及びこれに伴う CI 及び脳虚血症状の発症抑制である。CI 及び脳虚血症状は患者の死亡又は運動機能に大きく影響する疾患症状である。以上より、アウトカム指標に死亡率、VSP 等の臨床イベント及び運動機能を設定した。また、安全性の指標として有害事象もアウトカム指標に含めた。研究デザインはランダム化比較試験 (RCT) とした。

表 5 SR の CQ

項目	内容
対象集団	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者
介入技術	クラゾセンタン
比較対照技術	術後集中治療・管理
アウトカム	有効性 ・ 死亡率 ・ 臨床イベント ・ 運動機能 (mRS) 安全性 ・ 有害事象
研究デザイン	RCT
文献検索期間	・ MEDLINE ALL: 1946 年から 2022 年 5 月 3 日まで ・ Embase: 1974 年から 2022 年 5 月 3 日まで ・ Cochrane Central Register of Controlled Trials: 所蔵開始から 2022 年 3 月 31 日まで

・医学中央雑誌：所蔵開始から2022年4月22日まで

RCT：ランダム化比較試験。

3.2 システマティックレビュー

3.2.1 組み入れ基準、除外基準

表5のCQのPICO及び研究デザインに基づき、SRの組み入れ基準、除外基準を表6のように設定した。また検索対象の文献は、英語又は日本語で記載された文献とした。なお、抄録のみ等全文が入手できない文献は除外した。

費用対効果評価専門組織において指定された枠組みでは、評価対象技術を「クラゾセンタン + 術後集中治療・管理」、比較対照技術を「術後集中治療・管理」としている。両群に術後集中治療・管理が設定されていることから、比較対照技術は実質「プラセボ」と解釈できる。そのため、SRの比較対照の組み入れ基準にはプラセボを含めた。

表6 SRの組み入れ基準、除外基準

項目	組み入れ基準	除外基準
対象集団	クリッピング術もしくはコイル塞栓術後の脳動脈瘤によるくも膜下出血後の患者	<ul style="list-style-type: none"> 健康なボランティア 脳動脈瘤によるくも膜下出血以外の患者 クリッピング術もしくはコイル塞栓術以外の患者
介入	クラゾセンタン	組み入れ基準に該当しない治療
比較対照	術後集中治療・管理、プラセボ	組み入れ基準に該当しない治療・管理
アウトカム	有効性 <ul style="list-style-type: none"> 死亡率 臨床イベント 運動機能 (mRS) 安全性 <ul style="list-style-type: none"> 有害事象 	組み入れ基準に該当しないアウトカム
研究デザイン	ランダム化比較試験	<ul style="list-style-type: none"> 解説 専門家のレビュー 症例報告 ケースシリーズ研究 動物研究

		・ 社説
言語	英語、日本語	組み入れ基準に該当しない言語
検索期間	<ul style="list-style-type: none"> ・ MEDLINE ALL: 1946 年から 2022 年 5 月 3 日まで ・ Embase: 1974 年から 2022 年 5 月 3 日まで ・ Cochrane Central Register of Controlled Trials: 所蔵開始から 2022 年 3 月 31 日まで ・ 医学中央雑誌: 所蔵開始から 2022 年 4 月 22 日まで 	組み入れ基準に該当しない期間
その他	全文が入手できる文献	全文が入手できない文献 (抄録のみ等)

mRS: modified Rankin Scale.

3.2.2 レビュー方法

SR は Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [21] に示されている方法に従い実施した。

2 名のレビュアーがそれぞれ独立に、文献検索で特定した文献のタイトル及び抄録を点検し、表 6 の組み入れ基準に基づき採否を検討した (一次スクリーニング)。組み入れ基準を満たした論文は本文を入手し、レビュアーはそれぞれ独立に採否を評価した (二次スクリーニング)。2 名のレビュアーの間で見解が一致しなかった場合には第三のレビュアーが当該論文を独立に採否を検討し、組み入れ基準への適合性について判断した。

複数の文献で研究が重複していることが疑われる場合には、著者名、実施場所及び状況、具体的な介入の詳細、参加者数、患者背景、試験の実施日及び実施期間について評価した。同一の臨床試験について複数の論文が特定された場合、出版バイアスを防ぐため、適格性を満たした一つのデータソースに関する研究のみを最終リストに含めた。

上記レビューによって特定された文献のアウトカム等のデータ抽出は Excel を使用して行われた。データは手動で Excel ファイルに入力・管理され、2 名のレビュアーによってデータ抽出及び抽出内容の検証が行われた。

3.2.3 使用したデータベースについて

文献検索には OvidSP プラットフォームが使用された。OvidSP は、幅広い文献データベースへの標準化されたアクセスを提供し、医学研究で一般的に使用される検索エンジンである。英語と日本語で発表された情報を収集するため、MEDLINE ALL、Embase 及び Cochrane Central

Register of Controlled Trials の電子データベースを対象に検索を行った。また日本語文献の検索を目的として、医学中央雑誌の電子データベースを対象に検索を行った。

- MEDLINE ALL: 1946 年から 2022 年 5 月 3 日まで
- Embase: 1974 年から 2022 年 5 月 3 日まで
- Cochrane Central Register of Controlled Trials: 所蔵開始から 2022 年 3 月 31 日まで
- 医学中央雑誌: 所蔵開始から 2022 年 4 月 22 日まで

データベース検索に加えて、灰色文献検索として、過去 3 年間に公表された関連記録を特定するために、以下の学会ウェブサイトからの抄録を検索した。

- American Stroke Association: <https://www.stroke.org/>
- American Heart Association: <https://www.heart.org/>
- European Stroke Organisation: <https://eso-stroke.org/>
- European Association of Neurological Societies: <https://www.eans.org/>

3.2.4 使用した検索式

データベースにおいて文献を検索するために使用した SR の検索式は、別添表 1 に記載した。

3.2.5 文献の質評価

3.2.2 項に示した方法により特定された文献は、NICE の単一技術評価 (STA) テンプレートの評価尺度 (表 7) を用いてバイアスリスクを評価した [22]。

表 7 RCT の質評価テンプレート (NICE [22])

Trial number (acronym)	Trial 1	Trial 2	Trial X
Was randomization carried out appropriately? (ランダム化は適切に行われたか)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)
Was the concealment of treatment allocation adequate? (治療割付けの秘匿性は適切であったか)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors? (予後因子について、試験開始時の各治療群は類似していたか)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)
Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation? (治療割付けが医療従事者、被験者及びアウトカムの評価者に知られていなかったか)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)
Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups? (群間で脱落症例数に予期せぬ不均衡が生じていなかったか)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported? (著者らが報告したもの以上のアウトカムについて計測していたことを示唆するエビデンスがあるか)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)	(yes / no / not clear / N/A)

<p>Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?</p> <p>(解析に intention-to-treat [ITT] 解析が実施されていたか。もし実施されているなら、ITT 解析が適切に実施され、欠測データの処理は適切な手法でなされているか)</p>	<p>(yes / no / not clear / N/A)</p>	<p>(yes / no / not clear / N/A)</p>	<p>(yes / no / not clear / N/A)</p>
--	-------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------

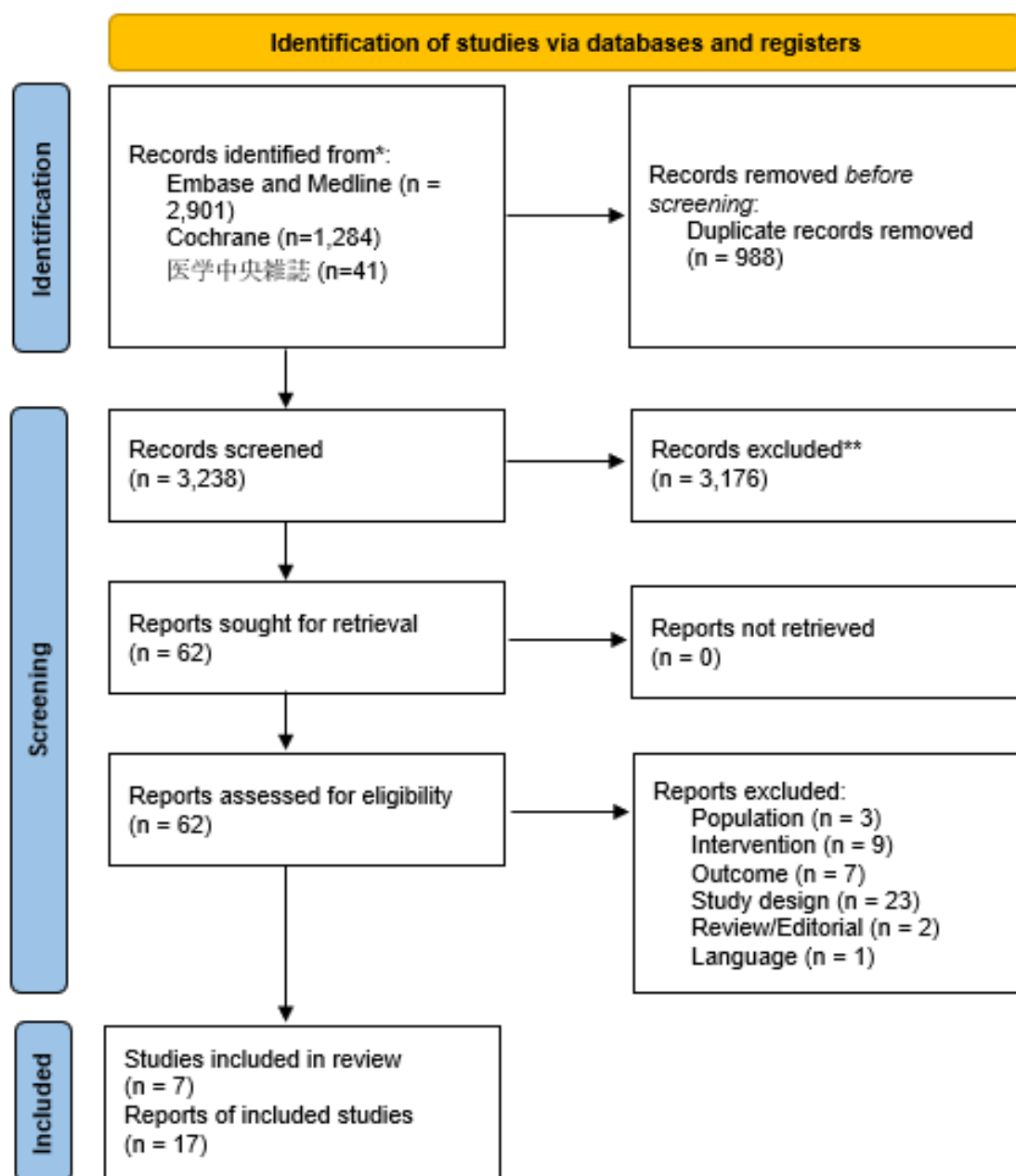
ITT: Intention-To-Treat, N/A: Not Applicable.

3.2.6 システマティックレビューの組み入れ結果

データベース検索により合計 4,226 件の論文を特定した。重複を除外したのち、3,238 件の論文が一次スクリーニングの対象となった。一次スクリーニングの結果、62 件の論文が全文レビューの対象となった。二次スクリーニングの全文レビューの対象となった 62 件は全文入手可能であった。そのうち、17 件の論文から得られた 7 試験が本 SR の組み入れ基準を満たした。灰色文献検索において特定された試験は存在しなかった。

SR の各段階で採用又は除外された試験の数は PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 声明が推奨するフローチャートを用いて図 1 に示した [23]。

図 1 SR の PRISMA フローチャート



*Consider, if feasible to do so, reporting the number of records identified from each database or register searched (rather than the total number across all databases/registers).

**If automation tools were used, indicate how many records were excluded by a human and how many were excluded by automation tools.

SR で特定された 7 試験を表 8 に示す。Endo et al. (2022) [6] は日本人集団を対象とした国内第 III 相試験であり、クリッピング術及びコイル塞栓術それぞれの試験結果に加えて、クリッピング術及びコイル塞栓術の統合解析結果が報告された。

組み入れられた研究の質評価結果を表 9 に示す。

表 8 SRの組み入れ結果

文献名	試験名	試験 デザイン	治験 フェーズ	介入 (症例数)	比較対照 (症例数)	脳動脈瘤 の治療	アウトカム・統計量	Reference
Macdona ld et al. 2008	CONSCI OUS-1/ NCT001 11085	二重盲検 RCT	第 IIb 相	クラゾセタン 1 mg/h (107 例) クラゾセタン 5 mg/h (110 例) クラゾセタン 15 mg/h (96 例)	プラセボ群 (96 例)	クリッピン グ/コイル	<ul style="list-style-type: none"> • M/M イベント: n (%) • 死亡: n (%) • VSP に関連する CI: n (%) • VSP に関連する DIND: n (%) • VSP に関連するレスキュー治療: n (%) • VSP: n (%), 相対リスク減少 (RRR), 95%信頼区間 • 有害事象: n (%) 	[1]
Macdonald et al. 2011	CONSCI OUS-2/ NCT005 58311	二重盲検 RCT	第 III 相	クラゾセタン 5 mg/h (764 例)	プラセボ群 (383 例)	クリッピン グ	<ul style="list-style-type: none"> • M/M イベント: n (%), 相対リスク (RR), RRR, 95%信頼区間 • 死亡: n (%), RR, RRR, 95%信頼区間 • VSP に関連する CI: n (%), RRR, 95%信頼区間 • VSP に関連する DIND: n (%), RRR, 95%信頼区間 • VSP に関連するレスキュー治療: n (%), RRR, 95%信頼区間 • 有害事象: n (%) 	[2]

Macdonald et al. 2012	CONSCI OUS-3/ NCT009 40095	二重盲検 RCT	第 III 相	クラゾセタン 5 mg/h (194 例) クラゾセタン 15 mg/h (188 例)	プラセボ群 (189 例)	コイル	<ul style="list-style-type: none"> • M/M イベント: n (%), OR, RRR, 95%信頼区間 • 死亡: n (%), RRR, 95%信頼区間 • VSPに関連する CI: n (%), RRR, 95%信頼区間 • VSPに関連する DIND: n (%), RRR, 95%信頼区間 • VSPに関連するレスキュー治療: n (%), RRR, 95%信頼区間 • CI 及び VSP: n (%) • 有害事象: n (%) 	[3]
Vajkoczy et al. 2005	記載なし	二重盲検 RCT	第 IIa 相	クラゾセタン 0.2 mg/kg/h (16 例)	プラセボ群 (18 例)	クリップング	<ul style="list-style-type: none"> • CI: n (%), RRR, 95%信頼区間 • VSP: n (%), RRR • 有害事象: n (%) 	[4]
Fujimura et al. 2017	JapicCTI -152889	二重盲検 RCT	第 II 相	クラゾセタン 5 mg/h (61 例) クラゾセタン 10 mg/h (59 例)	プラセボ群 (59 例)	クリップング	<ul style="list-style-type: none"> • M/M イベント: n (%) • 死亡: n (%) • VSPに関連する CI: n (%) • VSPに関連する DIND: n (%) • VSPに関連するレスキュー治療: n (%) • CI: n (%) • VSP: n (%) • mRS: n (%) 	[5]

							<ul style="list-style-type: none"> 有害事象: n (%) 	
Endo et al. 2022	JapicCTI -163368	二重盲検 RCT	第 III 相	クラゾセンタン 10 mg/h (109 例)	プラセボ群 (111 例)	クリッピング グ	<ul style="list-style-type: none"> M/M イベント: n (%), RRR, 95%信頼区 間 死亡(%) VSPに関連する CI: n (%), RRR, 95%信 頼区間 VSPに関連する DIND: n (%), RRR, 95%信頼区間 VSP: RRR, 95%信頼区間 mRS: n (%) 有害事象: n (%) 	[6]
	JapicCTI -163369	二重盲検 RCT	第 III 相	クラゾセンタン 10 mg/h (109 例)	プラセボ群 (111 例)	コイル	<ul style="list-style-type: none"> 有効性アウトカムについては、クリッピング術及 びコイル塞栓術単独、及び統合解析結果、安全 性のアウトカムについては統合解析結果を提示 	

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, M/M: Morbidity/Mortality, mRS: modified Rankin Scale, OR: オッズ比, RCT: ランダム化比較試験, RR: 相対リスク, RRR: 相対リスク減少, VSP: 脳血管攣縮.

表 9 SR RCTに関する文献の質評価 (adapted from University of York Centre for Reviews and Dissemination [CRD] guidance for systematic reviews)

	文献名					
	Macdonald et al. 2008 [1] CONSCIO US-1	Macdonald et al. 2011 [2] CONSCIO US-2	Macdonald et al. 2012 [3] CONSCIO US-3	Vajkoczy et al. 2005 [4]	Fujimura et al. 2017 [5]	Endo et al. 2022 [6]
並行群間 RCT の質評価						
ランダム化は適切に行われたか	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
治療割付けの秘匿性は適切であったか	No	Yes	Yes	No	No	Yes
予後因子について、試験開始時の各治療群は類似していたか	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
治療割付けが医療従事者、被験者、及びアウトカムの評価者に知られていなかったか	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
群間での脱落症例数に予期せぬ不均衡が生じているか	No	No	No	No	No	No
著者らが報告したもの以上のアウトカムについて計測していたことを示唆するエビデンスがあるか	No	No	No	No	No	No
解析に ITT 解析が実施されていたか。もし実施されているなら、ITT 解析が適切に実施され、欠測データの処理は適切な手法でなされているか	No	No	Yes	No	No	Yes

ITT: Intention-To-Treat, RCT: ランダム化比較試験.

NICE methodology checklist for RCTs [7] で規定された基準に従って 7 試験の質を評価した結果、Macdonald et al. (2012) [3] CONSCIOUS-3 及び Endo et al. (2022) [6] はいずれもバイアスリスクが少なく、信頼性の高い研究であると判断された。

そのうち、Endo et al. (2022) [6] は日本人集団を対象とした 2 試験 (JapicCTI-163368, JapicCTI-163369) からなる国内第 III 相試験について、クリッピング術又はコイル塞栓術を施行した患者集団を対象に有効性及び安全性のアウトカムを統合解析として報告している。この国内第 III 相試験の結果は、日本での承認申請に際して、クラゾセンタンの有効性及び安全性の評価資料として使用された最も重要な検証的試験であった。

クラゾセンタンにおける費用対効果評価専門組織 I では、クラゾセンタンの治療効果がクリッピング術及びコイル塞栓術の手技に依存しないことが製造販売業者より報告されている。費用対効果評価専門組織からの指示に基づいて設定した分析の枠組みでは、クリッピング術もしくはコイル塞栓術の手技別に対象集団を設定することは示されていない。

したがって、日本人集団を対象とした Endo et al. (2022) [6] で報告されたクリッピング術もしくはコイル塞栓術を統合解析したデータをクラゾセンタンの比較対照技術に対する追加的有用性を評価するのに適していると判断した。

3.2.7 組み入れられた論文における統合解析の詳細

JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 統合解析の主な選択基準及び除外基準、介入方法、評価及び統計解析等の試験デザインを以下に示した (表 10)。また、統合解析のための患者の選択フローチャートを図 2 に示す。本解析は脳動脈瘤によるくも膜下出血後にクリッピング術又はコイル塞栓術が実施された 20~75 歳の患者 440 例 (クラゾセンタン群: 218 例、プラセボ群: 222 例) を対象に、クラゾセンタンとプラセボを比較することを目的とし、主要評価項目として、動脈瘤性くも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する Morbidity/Mortality (M/M) イベントの発現割合が評価された。Morbidity については VSP に関連する DIND もしくは新規 CI によって評価され、Mortality については、原因を問わない死亡によって評価された。M/M イベントは上記のいずれかのイベントが起きた場合を評価している。

表 10 Endo et al. [6] (JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 統合解析) 詳細

試験を実施した場所	57 施設 (日本)
実施期間	2016 年 12 月から 2020 年 6 月
対象集団	脳動脈瘤によるくも膜下出血後にクリッピング術又はコイル塞栓術が実施

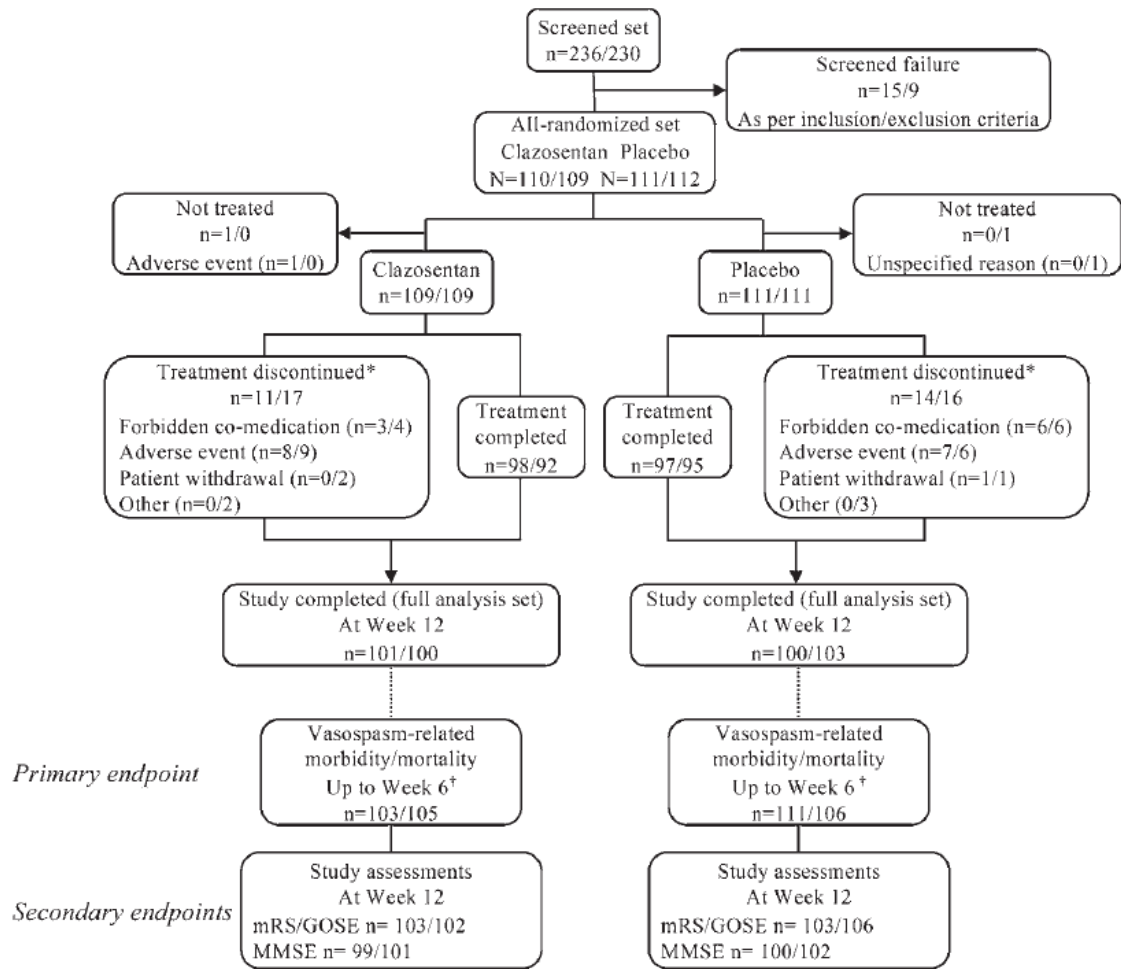
	された 20～75 歳の患者
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> クリッピング術又はコイル塞栓術が実施された患者 世界脳神経外科学会連盟 (WFNS) 分類 I ～IV Fisher group 3
主な除外基準	クリッピング術もしくはコイル塞栓術実施前の血管造影検査で VSP を認めた患者
試験デザイン	多施設共同、ランダム化
盲検化法	二重盲検
介入方法の詳細・比較対照の詳細	<p>脳動脈瘤によるくも膜下出血後 48 時間以内にクラゾセタン 10 mg/h 又はプラセボに 1:1 の割合で割り振られ、15 日間投与された。</p> <p>治験実施計画で認められていない併用薬が使用された場合、又は重症な有害事象の発現等、安全性に問題があった場合、治療は中止された。VSP 発現時には、トリプル H 療法 (血液量増加、血液希釈、高圧) や血管拡張薬 (ファスジル) 等のレスキュー治療が認められた。</p>
投与方法	通常、成人にはクラゾセタンとして 300 mg (12 mL) を生理食塩液 500 mL に加え、容量型の持続注入ポンプを用いて、17 mL/時 (クラゾセタンとして 10 mg/時) の速度で静脈内に持続投与した。くも膜下出血術後早期に本剤の投与を開始し、くも膜下出血発症発症 15 日目まで投与した。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 第一項目: 脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する DIND や新規 CI の発現及び原因を問わない死亡の発現割合 第二項目: 脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の原因を問わない M/M イベントの発現割合
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する M/M イベントの構成要素ごとの発現割合 脳動脈瘤によるくも膜下出血後 12 週時点の mRS 評価 (good: mRS <3, poor: mRS ≥3) 有害事象
主たる統計解析手法	外科的介入前の WFNS 分類に基づき、層別化された Mantel-Haenszel 検定を実施した。WFNS 分類、血栓の大きさ、性別、年齢、外科的処置によるサブグループにて主要評価項目の治療効果を評価し、その結果をフォレストプロットで表示した。主要評価項目は階層型閉検定手順を用いた。主要評価項目の第一項目を仮説検定し、第一項目が棄却された場合、第二項目を検定した。副次評価項目は、主要評価項目と同じ検定を

	<p>用いて分析された。二値変数 (mRS) の比較にはフィッシャーの正確確率検定を用いた。検定の両側有意水準は 5%とした。安全性の分析は、クラゾセタンもしくはプラセボの治療を開始した患者について行われた。有害事象の発現割合は治療群間で記述的に計算された。</p> <p>データロックに先立ち、別途事前に作成した統合解析計画書に基づいて両方の個別研究からのデータの統合を行った。統合解析では、各試験で実施された有効性及び安全性の解析を実施した。有効性の解析では、Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用い、外科的介入前の WFNS 分類と個別試験 (クリッピング又はコイル) を層別因子として用いた。</p>
サンプルサイズ	<p>統合解析 440 例 (クラゾセタン群: 218 例、プラセボ群: 222 例) (※)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・クラゾセタン群 (クリッピング: 109 例、コイル: 109 例) ・プラセボ群 (クリッピング: 111 例、コイル: 111 例) <p>※442 例のうち 2 例については治療薬開始前に除外された。</p>
追跡期間	12 週間
対象者の主な背景要因	<p>統合解析対象集団</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ [クラゾセタン群] 年齢の平均値: 57.0 歳、性別: 女性 67.4% ・ [プラセボ群] 年齢の平均値: 58.6 歳、性別: 女性 66.7%
主要評価項目の結果	<p>第一項目: 脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する DIND や新規 CI の発現及び原因を問わない死亡の発現割合 (統合解析)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ [クラゾセタン群] 14.9% ・ [プラセボ群] 34.1% ・ RRR 56% (95%信頼区間 36-70%、$p < 0.0001$) <p>第二項目: 脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の原因を問わない M/M イベントの発現割合 (統合解析)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ [クラゾセタン群] 39.4% ・ [プラセボ群] 49.3% ・ RRR 20% (95%信頼区間 1-36%、$p = 0.032$)
主な副次評価項目の結果	<p>脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する DIND や新規 CI の発現及び原因を問わない死亡の発現割合 (統合解析)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 新規 CI <ul style="list-style-type: none"> – [クラゾセタン群] 12.3% – [プラセボ群] 27.4%

	<ul style="list-style-type: none"> –RRR 55% (95%信頼区間 32–70%、$p < 0.0001$) • DIND <ul style="list-style-type: none"> –[クラゾセタン群] 7.9% –[プラセボ群] 19.6% –RRR 60% (95%信頼区間 31–76%、$p = 0.0004$) • 死亡 <ul style="list-style-type: none"> –[クラゾセタン群] 1.4% –[プラセボ群] 2.3% –$p = 0.49$ • 脳動脈瘤によるくも膜下出血後 12 週時点の mRS 評価 (good: mRS < 3, poor: mRS \geq 3) <ul style="list-style-type: none"> –[クラゾセタン群] 15.6% –[プラセボ群] 23.4% –$p = 0.048$ • 有害事象 <ul style="list-style-type: none"> –[クラゾセタン群] 94.5% –[プラセボ群] 94.6%
試験の限界	<ul style="list-style-type: none"> • 15 日間の投与が予定されていたが、途中で治療を中止した患者が存在するため、平均治療期間は 12 日間であった。 • mRS 等の評価項目が一部の患者から取得できなかった。

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症, M/M: Morbidity/Mortality, mRS: modified Rankin Scale, RRR: 相対リスク減少, WFNS; 世界脳神経外科学会連盟.

図 2 統合解析のための患者選択フローチャート (Endo et al. [6] より抜粋)



注釈: Patient disposition in the two studies involving aneurysmal repair by endovascular coiling (first number)/surgical clipping (second number). *Most patients who had prematurely discontinued study drug could still be included in the week 6 and week 12 assessments. †Patients with no CT or digital subtraction angiography performed within 6 weeks post-aneurysmal subarachnoid hemorrhage were not included in the primary endpoint analysis.

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

該当なし

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

該当なし

3.5 既存データの再解析

3.2 節で紹介した既存の RCT である JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合解析データを用いて、脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する DIND や新規 CI の発現割合を算出した。

その結果、脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する DIND や新規 CI の発現割合は、クラゾセンタン群で 15.7%、プラセボ群で 33.9%であった。RRR 54% (95%信頼区間: 33-68%) であり、p-value < 0.0001 と 5%の有意水準に対して統計的に有意な差を認めた (表 11)。

表 11 脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する DIND や新規 CI の発現割合

	クラゾセンタン	プラセボ
	N = 218	N = 222
DIND and/or New CI due to cerebral vasospasm		
Subject with assessment (n)	210	218
Subject with morbidity (n, %)	33 (15.7%)	74 (33.9%)
Treatment effect: Difference in rates	-	-18.2%
95%信頼区間 (Exact)	-	-27.5% -8.8%
Cochran-Mantel-Haenszel test	-	p<0.0001
RRR	-	0.54
95%信頼区間 (normal approx.)	-	0.33, 0.68

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, RRR: Relative Risk Reduction.

また、DIND や新規 CI の発現について評価した症例のうち、mRS の情報が取得できる患者 405 例 (クラゾセンタン群 199 例、プラセボ群 206 例) を対象に、脳動脈瘤性くも膜下出血後 3 カ月時点の mRS で層別化 (mRS 6 [死亡]、mRS 3 - 5 [中等度 - 重度] 及び mRS 0 - 2 [症候なし - 軽度]) し、クラゾセンタン群とプラセボ群とを Mann-Whitney の U 検定により比較した。結果として、クラゾセンタン群では mRS 0-2 の割合が多かった。一方、プラセボ群では重症と死亡の割合が多く、統計的に有意な差があることが示された (表 12)。

表 12 脳動脈瘤によるくも膜下出血後 3 カ月時点の mRS の分布

	クラゾセンタン	プラセボ
	N = 199	N = 206
mRS category		

mRS 0 -2 (mild) (n, %)	171 (85.9)	158 (76.7)
mRS 3 - 5 (severe) (n, %)	26 (13.1)	44 (21.4)
mRS 6 (death) (n, %)	2 (1.0)	4 (1.9)
Mann-Whitney の U 検定	-	p = 0.0172

mRS: modified Rankin Scale.

クラゾセタン群とプラセボ群の有害事象とレスキュー治療の使用割合をそれぞれ表 13 及び表 14 に示す。なお、P 値の計算にはフィッシャーの正確確率検定を使用した。有害事象については、クラゾセタン群又はプラセボ群のいずれかの群で重症度に関わらず 5.0%以上に発現した薬剤投与に関連する有害事象の中等度から重度の有害事象の発現割合を示す。レスキュー治療については、DIND や新規 CI が発現した際に実施される。JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 で確認されたレスキュー治療の使用割合を示した。

中等度から重度の有害事象の発現割合及びレスキュー治療の使用割合ともに、一部の有害事象や使用薬剤については差が見られるものの、全体として両群に大きな割合の違いは見られなかった。

表 13 中等度から重度の有害事象の発現割合

有害事象	クラゾセタン N = 218	プラセボ N = 222	全体集団 N = 440	P 値 クラゾセタン vs プラセボ
貧血	36 (16.51)	21 (9.46)	57 (12.95)	0.0329
便秘	79 (36.24)	89 (40.09)	168 (38.18)	0.4331
嘔吐	16 (7.34)	8 (3.60)	24 (5.45)	0.0957
発熱	42 (19.27)	51 (22.97)	93 (21.14)	0.3526
肝機能異常	17 (7.80)	14 (6.31)	31 (7.05)	0.5802
低アルブミン血症	38 (17.43)	28 (12.61)	66 (15.00)	0.1821
低ナトリウム血症	57 (26.15)	50 (22.52)	107 (24.32)	0.4367
低カリウム血症	32 (14.68)	31 (13.96)	63 (14.32)	0.8920
脳浮腫	13 (5.96)	6 (2.70)	19 (4.32)	0.1048
頭痛	28 (12.84)	37 (16.67)	65 (14.77)	0.2839
不眠症	26 (11.93)	29 (13.06)	55 (12.50)	0.7739
胸水	36 (16.51)	8 (3.60)	44 (10.00)	<.0001
肺水腫	26 (11.93)	10 (4.50)	36 (8.18)	0.0051

表 14 レスキュー治療の使用割合

薬剤 / 診療行為	クラゾセンタン N = 218	プラセボ N = 222	全体集団 N = 440	P 値 クラゾセンタン vs. プラセボ
ファスジル塩酸塩	18 (8.26)	47 (21.17)	65 (14.77)	0.0001
オザグレルナトリウム	5 (2.29)	14 (6.31)	19 (4.32)	0.0582
バルーン血管形成術	5 (2.29)	13 (5.86)	18 (4.09)	0.0897
バルーン血管形成術 関連費用	5 (2.29)	13 (5.86)	18 (4.09)	0.0897
ドブタミン	4 (1.83)	10 (4.50)	14 (3.18)	0.1728
ニカルジピン	9 (4.13)	15 (6.76)	24 (5.45)	0.2943
ドパミン	1 (0.46)	3 (1.35)	4 (0.91)	0.6233
ラクテック	1 (0.46)	0 (0.00)	1 (0.23)	0.4955
サヴィオゾール	1 (0.46)	0 (0.00)	1 (0.23)	0.4955
アルブミン	1 (0.46)	3 (1.35)	4 (0.91)	0.6233
照射赤血球	1 (0.46)	2 (0.90)	3 (0.68)	1.0000
新鮮凍結血漿	0 (0.00)	1 (0.45)	1 (0.23)	1.0000
ヘスパンダー	0 (0.00)	1 (0.45)	1 (0.23)	1.0000
ヘタスターチ	0 (0.00)	2 (0.90)	2 (0.45)	0.4989
ヒト血清アルブミン	0 (0.00)	1 (0.45)	1 (0.23)	1.0000
生理食塩水	0 (0.00)	1 (0.45)	1 (0.23)	1.0000
低分子デキストラン 糖	0 (0.00)	1 (0.45)	1 (0.23)	1.0000
低分子デキストラン L	0 (0.00)	3 (1.35)	3 (0.68)	0.2484
ソルアセト F	0 (0.00)	1 (0.45)	1 (0.23)	1.0000
パパペリン	0 (0.00)	2 (0.90)	2 (0.45)	0.4989

3.6 メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]

該当なし

3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]

該当なし

3.8 追加的有用性の有無に関する評価

3.2 節の SR の結果及び 3.5 節の再解析の結果から、本分析の対象集団におけるクラゾセentan プラセボに対する追加的有用性が確認された。

費用対効果評価専門組織において指定された枠組みでは、評価対象技術を「クラゾセentan + 術後集中治療・管理」、比較対照技術を「術後集中治療・管理」としている。両群に術後集中治療・管理が設定されていることから、比較対照技術は実質「プラセボ」と解釈できる。

そのため、クラゾセentan は、費用対効果評価専門組織において指定された比較対照技術に対し、追加的有用性があると判断された。以下にクラゾセentan の追加的有用性に対する評価を要約した (表 15)。

表 15 クラゾセentan の追加的有用性の評価

対象集団	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者
介入	クラゾセentan (+ 術後集中治療・管理)
比較対照	術後集中治療・管理
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> ・ 第一項目: 脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する DIND や新規 CI の発現及び原因を問わない死亡の発現割合 ・ 第二項目: 脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の原因を問わない M/M イベントの発現割合 ・ mRS 0 - 2 (軽症), mRS 3 - 5 (重症), mRS 6 (死亡) の割合 上記いずれも統合解析のデータを対象とする
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」
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"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	費用対効果評価専門組織からの指示に基づいて設定した分析の枠組みに沿って、日本人集団を対象とした JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の結果を統合解析した結果 [6]、クラゾセentan

	<p>の比較対照技術に対する追加的有用性を評価するのに適していると判断した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 既存の統合解析の結果、主要評価項目：脳動脈瘤性くも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する DIND や新規 CI の発現及び原因を問わない死亡の発現割合について階層型閉検定手順で検定した結果、第一項目及び第二項目共に、クラゾセタン群で有意に少なかった。 • 再解析を行った結果、脳動脈瘤性くも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する DIND や新規 CI の発現割合がクラゾセタン群で有意に少なかった。 • 再解析を行った結果、脳動脈瘤性くも膜下出血後 3 カ月時点の mRS においてクラゾセタン群で軽症の割合が多かった。一方、プラセボ群では重症と死亡の割合が多く、両群の割合には統計的に有意な差異が認められた。 <p>以上の結果より、クラゾセタンは比較対照技術に対し、追加的有用性ありと判断した。</p>
--	---

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, M/M: Morbidity/Mortality, mRS: modified Rankin Scale, RCT: ランダム化比較試験, VSP: 脳血管攣縮.

4. 分析方法の詳細

4.1 分析方法

4.1.1 費用対効果の算出方法

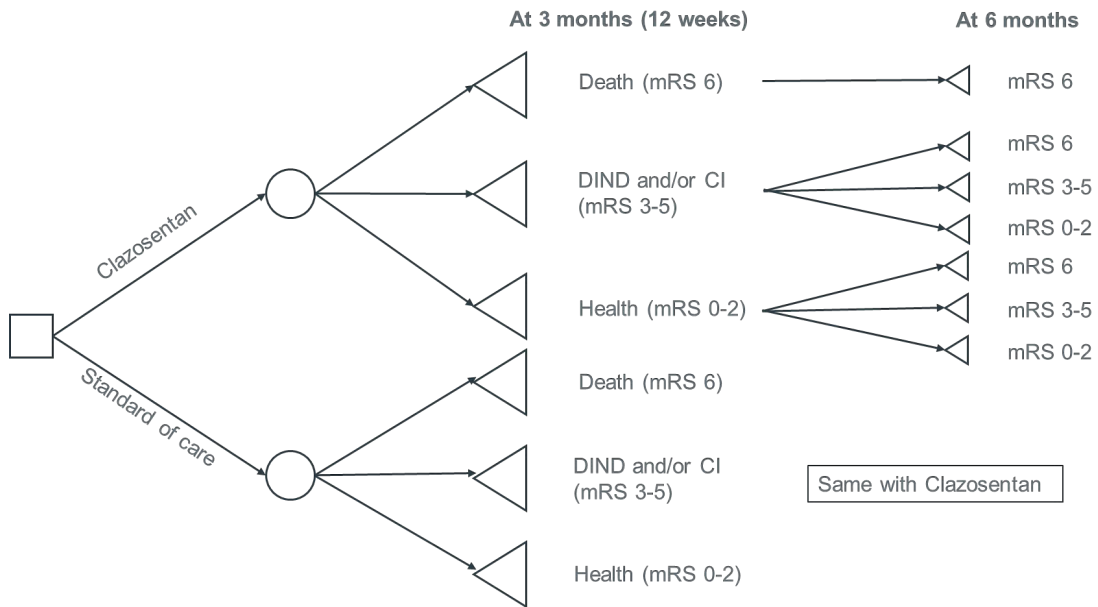
4.1.1.1 モデル構造

本分析では脳動脈瘤によるくも膜下出血患者の急性期（最初の6カ月間）の費用と効果を把握するための判断樹モデルと、慢性期（7カ月目以降）の長期的な費用と効果を把握するためのマルコフモデルを組み合わせて評価を行った（図3及び図4）。クラゾセンタンの治療は、DIND及び新規CIの発現が抑制されることにより、急性期及び慢性期の死亡率の低下、レスキュー治療薬の使用の低下による費用の低下及び生活の質（QOL）の減少に関連すると考えられている[24]。また、DIND及び新規CIの発現は、脳動脈瘤によるくも膜下出血急性期後の患者の医療費及び資源利用にも大きな影響を及ぼすことが想定される。英国で実施された前向きな費用分析によると、DINDを経験した患者は集中治療室（ICU）及び一般病棟での入院期間が長く、患者一人あたりの総費用が増加する傾向が認められた[25]。また、同様の傾向はThompson et al. (2022) [26] による日本を含む世界各地の臨床研究のSRからも報告されている。さらに、米国で実施された前向きな観察研究によると、症候性のDIND又は遅発性のCIは健康状態（日常生活動作[ADL]や認知）やQOLを低下させ、遅発性のCIは死亡又は重度の障害と関連していた[27]。したがって、本分析の費用対効果モデルでは、クラゾセンタンの治療により、死亡率及びDINDや新規CIの発現割合の低下に加え、DINDや新規CI発現に関連した健康状態（mRS）をモデルの重要な要素として評価することとしたこと。

脳動脈瘤性くも膜下出血発症後から臨床試験で評価された12週（最初の3カ月）及び4～6カ月までは判断樹モデルで評価し、その後は、mRSによって分類された健康状態を持つマルコフモデルを用いて生涯にわたる費用と効果を評価した。また、マルコフモデルでは1サイクルの長さは1年とし、費用対効果評価分析ガイドライン[20]に従って半サイクル補正を実施した。

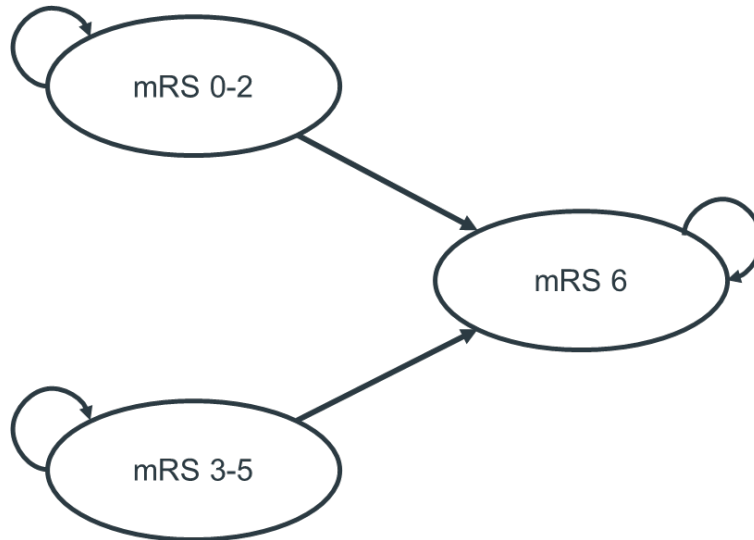
判断樹モデルにおいては、脳動脈瘤性くも膜下出血を発症し手術を受けた患者はクラゾセンタンもしくは術後集中治療・管理を受けた後、1. 死亡、2. DINDや新規CIの発現、3. 健康（完全自立又は機能的自立）のいずれかに分岐することとした。また、それらのイベントの発現に対して、死亡 = mRS 6、健康（完全自立又は機能的自立） = mRS 0～2 を割り振り、その後、DINDや新規CIを発現した患者の健康状態を mRS 3～5 と定義した[28]。

図 3 急性期 (0~6 カ月間) における判断樹モデル



*Standard of care は比較対照技術の術後集中治療・管理を指す。
CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性虚血性神経障害, mRS: modified Rankin Scale.

図 4 慢性期 (7 カ月目以降) におけるマルコフモデル



mRS: modified Rankin Scale.

クラゾセタンの臨床試験で評価された 12 週 (3 カ月) 後の健康状態については、mRS に基づいて評価している論文が限られていたため、くも膜下出血患者 63 例に対して 5 年間にわたって追跡調査を行い、退院後 0、3、6、12、24、60 カ月の各時点でスウェーデン版グラスゴー転帰尺度 (S-GOS: 健康状態を 8 段階で評価: 1 は死亡) で転帰を評価した Svensson and

Starmark (2002) [29] を参照した。

本分析では Svensson and Starmark (2002) で推定された 3 カ月時点から 6 カ月時点での健康状態の変化を状態遷移確率として表すことによって、12 週 (3 カ月) 後の健康状態の変化をモデル化した (4.2.1 項を参照)。これらの仮定についてはフランスと日本の両方の臨床専門家に確認した上で、以下のように S-GOS を mRS 分類に変換した。

- S-GOS 1 (Death) = グラスゴー転帰尺度 (GOS) 1 = mRS 6,
- S-GOS 2-4 (Vegetative state and severe disability) = GOS 2-3 = mRS 3-5
- S-GOS 5-8 (Moderate disability and good recovery) = GOS 4-5 = mRS 0-2

また、Svensson and Starmark (2002) では患者は最初の 6 カ月時点までは S-GOS スコアの改善が認められたが、6 カ月時点以降には大きな変化は認められなかった。そのため、本分析では、6 カ月目以降には患者は安定した状態を維持し、健康状態の移行は起こらないと仮定した。この仮定はフランスと日本の両方の専門家によって妥当であることが確認された。

また、12 週 (3 カ月) 後の健康状態に関するクラゾセンタンと術後集中治療・管理の違いについては、エビデンスが存在しないため、両群において同等と仮定した。

QOL については、6 カ月までの急性期 (判断樹モデル) では、死亡、DIND や新規 CI の発現、健康 (完全自立又は機能的自立) のそれぞれの健康状態に対して割り当てられた QOL 値に基づいて QALY を計算した。7 カ月以降の慢性期 (マルコフモデル) では、mRS 別に定義された各健康状態に対して割り当てられた QOL 値に基づいて QALY を計算した。

費用についてはクラゾセンタンの薬剤費、DIND や新規 CI が発現した際のレスキュー治療費用、及び慢性期における各健康状態に応じた術後集中治療・管理に係る入院・外来費用を考慮した。

本分析では、JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合解析データ及び Svensson and Starmark (2002) に基づき、判断樹モデルを用いて 6 カ月までの死亡率を算出した [29, 30]。7 カ月以降のマルコフモデルでは、生命表 [31] を用いて各年齢における日本人の一般人口の死亡率を計算し、Takashima et al. (2020) [32] で推定された mRS 別の全生存率のハザード比を用いて各健康状態の死亡率を推定した (4.2.1 項参照)。

4.1.2 モデルで使用した仮定

本モデルを構築する上で考慮した全ての仮定を表 16 に示す。

表 16 モデルで使用した仮定

項目	仮定
----	----

対象集団	対象集団は、日本人を対象とした国内第 III 相試験 JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 に組み入れられ、治験治療薬を少なくとも 1 回投与された被験者集団とした。
有効性	有効性は JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合解析の主要評価項目で設定された原因を問わない死亡、VSP に関連した DIND 及び新規 CI からなる M/M イベント発現割合によって評価された。またそれらのイベントの発現に対して、死亡 = mRS 6, 健康 (完全自立又は機能的自立) = mRS 0-2 を割り振り、その後、DIND や新規 CI を発現した患者の健康状態を mRS 3-5 と定義した。
臨床試験以降の健康状態の推移	臨床試験以降の健康状態の推移に関するデータが限られているため、Svensson and Starmark (2002) [29] で報告された S-GOS 分類の 3 カ月時点から 6 カ月時点における患者推移のデータを mRS 分類に変換後、適用した。1. S-GOS 分類から mRS 分類への変換及び、2. 最初の 6 カ月目以降には患者は安定した状態を維持し、死亡への推移を除き 6 カ月時点の健康状態を維持するという仮定はフランスと日本の両方の臨床専門家によって妥当であることが確認された。慢性期の健康状態の推移における割合はクラゾセタンと術後集中治療・管理両群間で異なるエビデンスがないため、同一の値を使用した。
慢性期 (7 カ月目以降) の死亡率	慢性期 (7 カ月目以降) においては、日本の生命表 [31] に基づく一般人口の死亡率に加え、mRS 別の全生存率のハザード比を考慮した。また、ハザード比については一定の値とし、クラゾセタンと術後集中治療・管理群との間で死亡率が異なるというエビデンスがないため、同一の値を使用した。
QOL 値	mRS 0-2, mRS 3-5 の健康状態における QOL 値は、Hattori et al. (2012) [33] で報告された各 mRS の QOL 値を平均した値を使用した。
術後集中治療・管理費用	比較対照技術である術後集中治療・管理の費用は介入であるクラゾセタンにも係る費用であるため、ゼロとして扱った。なお、術後集中治療・管理費用は判断樹モデル内で扱われる費用であるため、両群に同一の値を術後集中治療・管理費用として入れた場合でも、費用と効果の差分の割合である ICER に影響は生じない。
健康状態に係る治療費	モデルの分析期間を通じて発生する各健康状態に係る費用は、健康状態のみに依存し、治療群には依存しない。mRS 0-2, mRS 3-5 の健康状態における費用はレセプトデータ (MDV データ) で算出した各 mRS の費用を平均した値を使用した。
有害事象	有害事象の治療に係る費用は、1 回に限り発生するものとする。

	JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合解析で認められたクラゾセentan群と術後集中治療・管理群の有害事象の発現割合は両群間で大きな差がないため、同一の値を使用した (3.2.7 項及び 3.5 節参照)。
--	--

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, MDV: メディカル・データ・ビジョン, M/M: Morbidity/Mortality, mRS: modified Rankin Scale, S-GOS: スウェーデン版グラスゴー転帰尺度。

4.2 分析で使したパラメータ

本分析で使したパラメータを表 17 から表 22 に示した。なお、感度分析のパラメータについては 5.1.2 項に別途示した。

表 17 モデル全体に関するパラメータ一覧

変数名	値	設定の根拠
分析期間	生涯 (24 年)	JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合集団の平均年齢 (57.8 歳) に基づき、生涯にわたる分析期間として 24 年間と設定した。
1 サイクルあたりの期間	1 年	分析期間が長期にわたることから、費用と効果のエビデンスを基に 1 年と設定した。
割引率	2.0%	分析ガイドラインに準拠
年齢	57.8 歳	JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合集団の平均年齢。
性別 (女性)	67.0%	JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合解析集団の女性割合。

表 18 有効性に関するパラメータ

変数名	値	設定の根拠
脳動脈瘤によるくも膜下出血発症から 3 カ月時点の状態 (クラゾセentan又は術後集中治療・管理)		
クラゾセentan		
死亡	1.0%	4.1.1 項及び 4.2.1.1 項参照
DIND や新規 CI	13.9%	
健康 (完全自立又は機能的自立)	85.1%	
術後集中治療・管理 (プラセボ)		
死亡	1.8%	4.1.1 項及び 4.2.1.1 項参照

DIND や新規 CI	32.3%	
健康 (完全自立又は機能的自立)	65.9%	
3 カ月時点から 6 カ月時点 患者の状態遷移確率		
mRS 0-2 から mRS 0-2	0.0%	Svensson and Starmark (2002) [29]
mRS 0-2 から mRS 3-5	0.0%	
mRS 0-2 から mRS 6	100.0%	
mRS 3-5 から mRS 0-2	14.0%	
mRS 3-5 から mRS 3-5	71.0%	
mRS 3-5 から mRS 6	14.0%	
mRS 6 から mRS 0-2	100.0%	
mRS 6 から mRS 3-5	0.0%	
mRS 6 から mRS 6	0.0%	
7 カ月目以降(慢性期)の一般人口に対する脳動脈瘤によるくも膜下出血生存者の死亡率のハザード比		
mRS 0-2	1.35	Takashima et al. (2020) [32]
mRS 3-5	4.01	
一般人口の死亡率	年齢に応じて設定	第 23 回完全生命表 [31] より

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, mRS: modified Rankin Scale.

表 19 有害事象に関するパラメータ

変数名	値	設定の根拠
有害事象の発現割合		
貧血	13.0%	JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合解析集団でクラゾセンタン群又はプラセボ群のいずれかの群で重症度に関わらず 5.0%以上に発現した薬剤投与に関連する有害事象を対象とした。なお、モデルには中等度から重度の発現割合を使用した。
便秘	38.2%	
嘔吐	5.5%	
発熱	21.1%	
肝機能異常	7.1%	
低アルブミン血症	15.0%	
低ナトリウム血症	24.3%	
低カリウム血症	14.3%	
脳浮腫	4.3%	
頭痛	14.8%	

不眠症	12.5%	
胸水	10.0%	
肺水腫	8.2%	

表 20 QOLに関するパラメータ

変数名	値	設定の根拠
判断樹モデル		
健康 (完全自立又は機能的自立), mRS 0-2	0.779	Hattori et al. (2012) [33]; mRS 0-2 の平均値
DIND や新規 CI, mRS 3-5	0.348	Hattori et al. (2012) [33]; mRS 3-5 の平均値
死亡, mRS 6	0.000	死亡のため
マルコフモデル		
mRS 0-2	0.779	Hattori et al. (2012) [33]; mRS 0-2 の平均値
mRS 3-5	0.348	Hattori et al. (2012) [33]; mRS 3-5 の平均値
mRS 6	0.000	死亡のため
有害事象による QOL 値の低下		
貧血	-0.079	Shiroiwa et al. (2021) [34]
便秘	-0.071	Shiroiwa et al. (2021) [34]
嘔吐	-0.020	Hagiwara et al. 2018 [35]
発熱	-0.078	Shiroiwa et al. (2021) [34]
肝機能異常	-0.038	Shiroiwa et al. (2021) [34]
低アルブミン血症	0.000	Shiroiwa et al. (2021) [34] (“Other” を参照)
低ナトリウム血症	0.000	Shiroiwa et al. (2021) [34] (“Other” を参照)
低カリウム血症	0.000	Shiroiwa et al. (2021) [34] (“Other” を参照)
脳浮腫	-0.085	Hagiwara et al. (2018) [35]
頭痛	-0.093	Shiroiwa et al. (2021) [34]
不眠症	-0.165	Shiroiwa et al. (2021) [34] (“Sleepless” を参照)
胸水	-0.121	Shiroiwa et al. (2021) [34] (“Other respiratory disease” の推定値を参照)
肺水腫	-0.121	Shiroiwa et al. (2021) [34] (“Other respiratory disease” の推定値を参照)

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, mRS: modified Rankin Scale, QOL: 生活の質.

表 21 投与スケジュール及び用量強度に関するパラメータ

変数名	値	設定の根拠
投与スケジュール		
クラゾセンタン	15 日	添付文書より [10]
用量強度		
クラゾセンタン	2 バイアル/日	添付文書より [10]

表 22 費用に関するパラメータ

変数名	値	設定の根拠
クラゾセンタン	¥80,596	2022 年 12 月現在の薬価:「ピヴラツツ点滴静注液 150mg」 [36]
生理食塩水	¥193	クラゾセンタン希釈用の生理食塩水 500 mL, 「生理食塩液 500mL 1 袋」 [36]
総レスキュー治療費用	■	レセプトデータ集計 (4.2.3.2 項参照)
判断樹モデル: 0~3 カ月 初回入院時費用		
健康 (完全自立又は機能的自立)	■	レセプトデータ集計 (4.2.3.2 項参照)
DIND や新規 CI	■	
死亡	■	
判断樹モデル: 0~3 カ月 退院後フォローアップ治療費用		
健康 (完全自立又は機能的自立)	■	レセプトデータ集計 (4.2.3.2 項参照)
DIND や新規 CI	■	
判断樹モデル: 4~6 カ月フォローアップ治療費用 (単位: 3 カ月間)		
健康 (完全自立又は機能的自立)	■	レセプトデータ集計 (4.2.3.2 項参照)
DIND や新規 CI	■	
マルコフモデル: 7 カ月以降フォローアップ治療費用 (単位: 年間)		
mRS 0-2	■	レセプトデータ集計 (4.2.3.2 項参照), 費用分析では 6 カ月間の費用
mRS 3-5	■	

		を算出しているため 2 倍した。
有害事象の治療に係る費用		
貧血	■■■■■	レセプトデータ集計 (4.2.3.2 項参照)。一般化線形モデルによって各有害事象の費用を算出した。なお、負の推定値 (増分費用) となった有害事象については、当該有害事象に伴う費用の増分が無視できるほど小さいとみなし、0 円とした。
便秘	■■■■■	
嘔吐	■■■■■	
発熱	■■■■■	
肝機能異常	■■■■■	
低アルブミン血症	■■■■■	
低ナトリウム血症	■■■■■	
低カリウム血症	■■■■■	
脳浮腫	■■■■■	
頭痛	■■■■■	
不眠症	■■■■■	
胸水	■■■■■	
肺水腫	■■■■■	

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, mRS: modified Rankin Scale.

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

本分析では、クラゾセンタン追加的有用性が示された JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合解析結果を用いて有効性・安全性等のパラメータを推定した。

4.2.1.1 有効性のパラメータ

死亡、DIND や新規 CI の発現

判断樹モデルにおける死亡、DIND や新規 CI の発現率については、JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合解析データを用いた。脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の VSPに関連する M/M イベントのうち、死亡、DIND や新規 CI の発現割合を算出した (表 23)。なお、いずれのイベントも発現しなかった患者については、モデル上では「健康 (完全自立又は機能的自立)」に分類した。

表 23 死亡、DIND や新規 CI の発現率

治療	死亡	DIND や新規 CI の発現	合計
クラゾセンタン	2 (0.96%)	29 (13.94%)	208
プラセボ	4 (1.84%)	70 (32.26%)	217

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状.

3 カ月時点から 6 カ月時点への状態遷移確率、及び 7 カ月以降の健康状態分布

上記で定義された、クラゾセンタン及びプラセボが投与された場合の各健康状態（1. 死亡、2. DIND や新規 CI の発現、3. 健康 [完全自立又は機能的自立]）に関して、さらに対応する mRS を割り当てて重症度を評価した（死亡：mRS 6、DIND や新規 CI の発現：mRS 3-5、健康（完全自立又は機能的自立）：mRS 0-2）。

なお、脳動脈瘤によるくも膜下出血患者の長期的な状態遷移確率の変化については、Svensson and Starmark (2002) [29] を参考に推定した（表 24）（モデル構造、仮定については 4.1.1 項を参照）。

なお、Svensson and Starmark (2002) [29] より、脳動脈瘤によるくも膜下出血発症後 6 カ月後以降については患者の重症度が改善又は悪化する可能性は低いことが示唆されたため、健康状態間の移行は発生しないと仮定した。このため、7 カ月目以降の健康状態については、6 カ月後の時点の健康状態を引き継ぐとした。

表 24 3 カ月から 6 カ月時点までの健康状態の遷移確率

3 カ月時点	6 カ月時点		
	mRS 6 (死亡)	mRS 3-5	mRS 0-2
mRS 6 (死亡)	100%	0%	0%
mRS 3-5	14%	71%	14%
mRS 0-2	0%	0%	100%

mRS: modified Rankin Scale.

レスキュー治療の割合

レスキュー治療は DIND や新規 CI が発現した際に実施される。JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合集団からレスキュー治療が使用された患者の割合を算出した。なお、クラゾセンタン群と術後集中治療・管理群ではレスキュー治療の内訳に大きな差は認められなかったため、全体集団で算出されたレスキュー治療の使用割合を元に両群で同じ割合の薬剤が使用されていると仮定した（表 36）。

死亡率

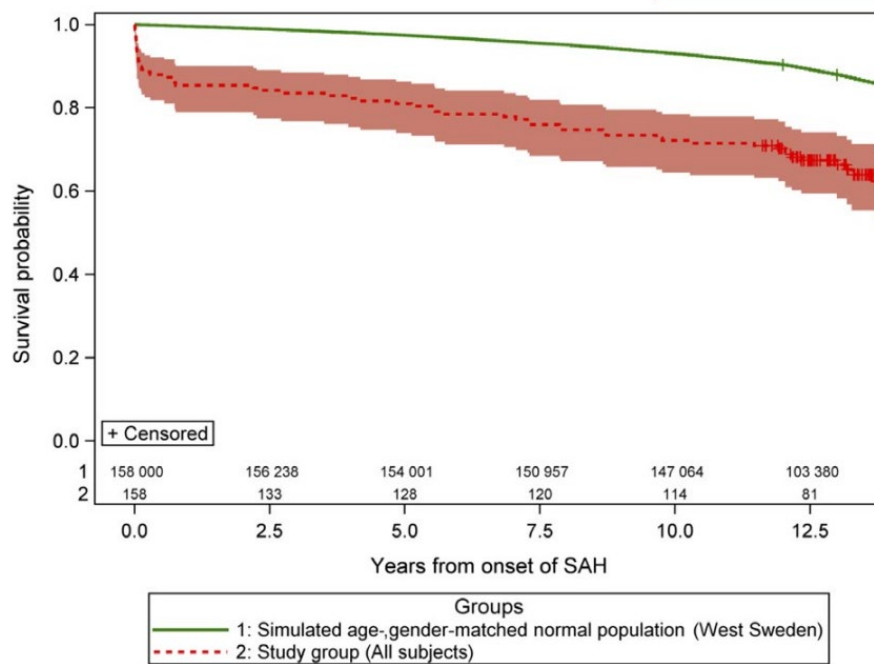
マルコフモデルにおける各健康状態からの死亡率については、各年齢における日本人の一般人口の死亡率は第 23 回完全生命表 [31] に基づくこととした。一方で、スウェーデンの 2000 年～2003 年の脳動脈瘤によるくも膜下出血患者 158 例を対象とした前向き研究 (Rackauskaite et al. 2018 [37]) では、脳動脈瘤によるくも膜下出血患者は一般集団の対照群と比較して、術後 12 年～15 年の死亡率が 3.5 倍高かった ($p < 0.0001$) (図 5)。

1 年後の GOS アウトカムが良好な脳動脈瘤によるくも膜下出血患者の生存率は対照群と同程度

であった(図 6)。

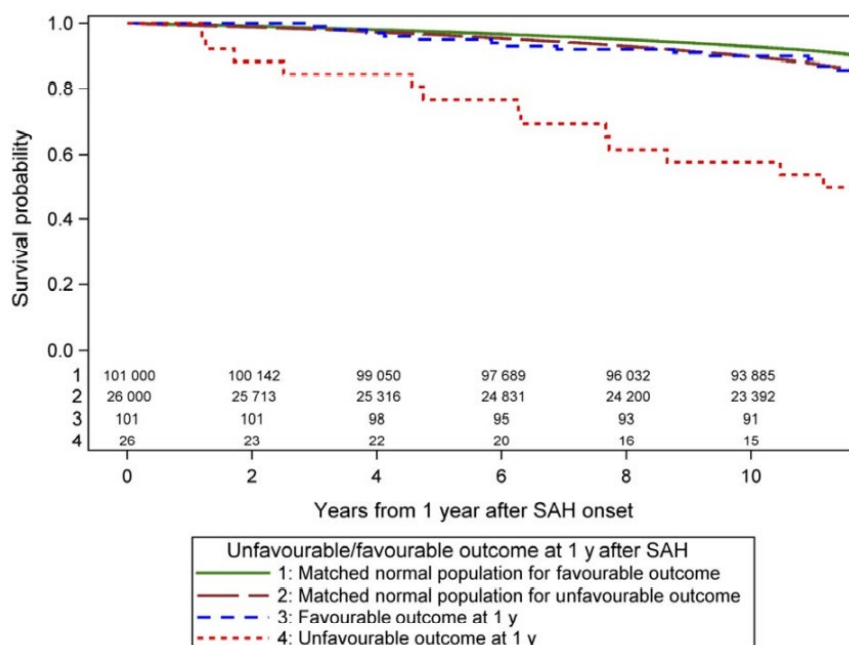
これにより、mRS 0 を良好なアウトカムを持つ患者を reference とし、重症度に応じた死亡率のハザード比を適応することにより、モデル上で脳動脈瘤によるくも膜下出血患者の死亡率を推定する方法を採用した。

図 5 脳動脈瘤によるくも膜下出血患者と年齢・性別でマッチングした一般人口の Kaplan-Meier 曲線 [37]



SAH: くも膜下出血.

図 6 1年後の脳動脈瘤によるくも膜下出血患者の状態と年齢・性別でマッチングした一般人口のKaplan-Meier曲線 [37]



SAH: くも膜下出血.

本分析では、Rackauskaite et al. (2018) [37] の仮定に基づき、脳動脈瘤によるくも膜下出血患者の健康状態が死亡率に影響することを想定し、Takashima et al. (2020) [32] で報告された出血性脳卒中患者の mRS 分類による死亡率のハザード比を使用し、各年齢における日本人の死亡率を補正した。なお、Takashima et al. (2020) は出血性脳卒中発症前の mRS と死亡率との関係を推定している。発症後 mRS と死亡率との関係とは解釈が異なるが、日本国内における長期の脳卒中患者の死亡率の研究が限られているため、本結果をベースケースとした。なお、モデル構造の関係から、mRS 別の死亡率のハザード比については平均して mRS 0-2, 3-5 のカテゴリーにまとめた (表 25)。

表 25 mRS 分類別のハザード比*

健康状態	Takashima et al. 2020 [32]
mRS 0	Reference
mRS 1	1.42
mRS 2	1.62
mRS 3	1.45
mRS 4	1.07
mRS 5	9.52

ハザード比の平均値	
mRS 0-2	1.35
mRS 3-5	4.01
mRS 6	NA

*年齢、JCS、TIA 歴、降圧薬投与、並存症(糖尿病、脂質異常症、心房細動、心筋梗塞)、喫煙歴、飲酒歴で調整済み。

mRS: modified Rankin Scale.

4.2.1.2 安全性のパラメータ

有害事象の発現割合は 4.2 節で述べたように JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合解析データを参照した。統合解析集団で重症度に関わらず 5.0%以上に発現した薬剤投与に関連する有害事象を対象とした。なお、モデルには中等度から重度の発現割合を使用した(表 19)。有害事象はクラゾセンタン及び術後集中治療・管理が行われる慢性期の判断樹モデルで評価され、クラゾセンタンと術後集中治療・管理群では有害事象の発現割合には大きな差がないことから両群で同一の値を使用した(3.2.7 項及び 3.5 節参照)。

4.2.2 QOL 値の詳細

本分析では、JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 で EuroQol 5-dimension 5-level (EQ-5D-5L) 等の QOL の指標を取得していないため、各健康状態に応じた QOL 値を文献から取得することにした。脳卒中患者を対象とした日本の費用効果分析の研究として、Hori et al. (2020) [38] や Kamae et al. (2015) [39] が報告されているが、これらの研究では脳卒中患者の健康状態の QOL 値として Hattori et al. (2012) [33] を引用している。

Hattori et al. (2012) [33] は、2006 年から 2010 年までの間に脳卒中によって入院した患者を対象とした単施設の研究である(表 26)。発症から 72 時間以内に治療を開始した 35 歳から 85 歳までの脳卒中患者を対象としている。mRS (ADL) によって患者の健康状態を評価、分類化し、EuroQol 5-dimension (EQ-5D) の質問票を使用して患者の介助者から聴取された情報を元に QOL を評価した。それぞれの健康状態における QOL 値は表 27 の通りである。

表 26 Hattori et al. (2012) [33] の QOL 調査の概要

測定国	日本
集団の詳細	選択基準: 脳卒中の発症から 72 時間以内に治療を開始した 35 歳から 85 歳の患者 除外基準: 脳腫瘍からの出血や癌患者 平均年齢: 脳梗塞 67.1±8.26、脳内出血 65.9±8.89、くも膜下出血 62.5±9.65

使用した尺度	EQ-5D
測定者数	N=330 (脳梗塞: 209、脳内出血: 67、くも膜下出血: 54)

EQ-5D: EuroQol 5-dimension, QOL: 生活の質.

表 27 mRS 別の QOL 値

	mRS 0 (ADL 0)	mRS 1 (ADL 1)	mRS 2 (ADL 2)	mRS 3 (ADL 3)	mRS 4 (ADL 4)	mRS 5 (ADL 5)
平均値	0.890	0.797	0.650	0.588	0.363	0.092

ADLs were scored at 6 levels using the mRS.

ADL: 日常生活動作, mRS: modified Rankin Scale, QOL: 生活の質.

mRS 別の QOL 値については、判断樹モデル、マルコフモデルともに mRS 0-2, mRS 3-5 のカテゴリで単純平均した QOL 値を使用した (表 28)。

また、高齢化による QOL 値への影響を考慮するために、Shiroiwa et al. (2021) [34] で報告された年齢による QOL 値を参照した (表 29)。モデル内では、各年齢に応じた QOL 値と各健康状態の QOL 値を比較し、各健康状態の QOL 値が各年齢に応じた QOL 値より高い場合は、各年齢の QOL 値を代表値として使用することとした。

表 28 判断樹モデル及びマルコフモデルにおける QOL 値の対応表

判断樹モデル (0~6 カ月)	マルコフモデル (7 カ月以降)	QOL 値
健康 (完全自立又は機能的自立)	mRS 0~2	0.779
DIND や新規 CI	mRS 3~5	0.348
死亡	mRS 6	0.000

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性虚血性神経障害, mRS: modified Rankin Scale, QOL: 生活の質.

表 29 一般人口における年齢別の QOL 値 (Shiroiwa et al., 2021 [34] より)

年齢 (歳)	QOL 値
18-19	0.989
20-29	0.971
30-39	0.970
40-49	0.971
50-59	0.961
60-69	0.968
70-79	0.932

80 以上	0.860
-------	-------

QOL: 生活の質.

また、有害事象の発現に伴う QOL 値の低下についても過去の研究から算出した (表 30)。なお、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症については日本の適切な研究が見つからなかったため、Shiroiwa et al. (2021) [34] で報告されている Other の値を使用した [34]。

表 30 有害事象に伴う QoL 値の減少

変数名	値	測定国	測定した患者の詳細	使用した尺度	測定者数	設定の根拠
有害事象による QoL 値減少						
貧血	-0.079	日本	選択基準: 16 歳以上の 334 地域からランダムに選択され 調査票に回答した者	EQ-5D-5L	N=10,183	Shiroiwa et al. (2021) [34] "Anemia or blood disease"
便秘	-0.071	貧血と同じ				Shiroiwa et al. (2021)[34] "Constipation"
嘔吐	-0.020	日本	SELECT BC 試験患者 (UMIN 臨床試験登録: C000000416) [40]	EQ-5D-3L	N=405	Hagiwara et al. (2018) [35] "Vomiting Grade 2 vs 0"
発熱	-0.078	貧血と同じ				Shiroiwa et al. (2021) [34] "Fever"
肝機能異常	-0.038					Shiroiwa et al. (2021) [34] "Liver or gallbladder disease"
低アルブミン血症	-0.080					Shiroiwa et al. (2021) [34] "Other"
低ナトリウム血症	-0.080					Shiroiwa et al. (2021) [34] "Other"
低カリウム血症	-0.080					Shiroiwa et al. (2021)

			[34] "Other"
脳浮腫	-0.085	嘔吐と同じ	Hagiwara et al. (2018) [35] "Edema Grade 2 vs 0"
頭痛	-0.093	貧血と同じ	Shiroiwa et al. (2021) [34] "Headache"
不眠症	-0.165		Shiroiwa et al. (2021) [34] "Sleeplessness"
胸水	-0.121		Shiroiwa et al. (2021) [34] "Other respiratory disease"
肺水腫	-0.121		Shiroiwa et al. (2021) [34] "Other respiratory disease"

EQ-5D-5L: EuroQol 5-dimension 5-level, QOL: 生活の質.

4.2.3 費用のパラメータの詳細

本分析で考慮した費用パラメータの詳細を以下に示した。

4.2.3.1 薬剤費用

クラゾセタンは、クラゾセタン 300 mg (12 mL) を生理食塩水 500 mL で希釈し、10 mg/時 (17 mL/時) の用量で、脳動脈瘤によるくも膜下出血発症後 (指標日) から累積最大 15 日間投与する。1 バイアルには、総容量 6 ml 中に 150 mg のクラゾセタンが含まれており、濃度は 25 mg/mL (2.5%重量/容量) である。感染を避けるため、臨床診療では 24 時間ごとに希釈液を交換し、廃棄物を廃棄する。したがって 15 日間投与したと仮定すると、患者一人あたり最大 30 バイアルのクラゾセタンが得られる。クラゾセタン及び生理食塩水の費用については表 22 に示した。薬価は 2022 年 12 月現在で適用されている薬価を使用した [36]。

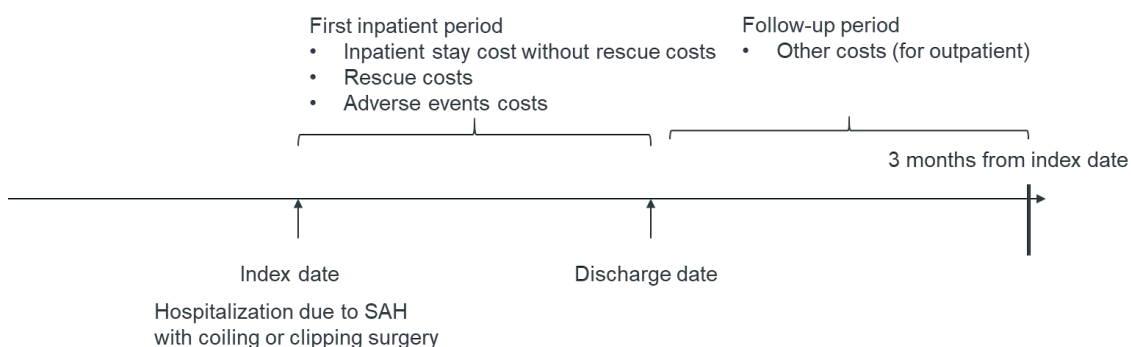
4.2.3.2 レセプトデータ解析によるレスキュー治療、入院及びフォローアップ治療の費用の推定

レスキュー治療、入院及びフォローアップ治療の費用については、実臨床での薬剤投与量や診療行為を反映することを目的として、メディカル・データ・ビジョン株式会社が管理するレセプトデータベース (以下、「MDV データ」とする) の後ろ向きコホート研究により算出した。使用した MDV データのソースは、診断群分類 (DPC) の様式 1 ファイルの情報、レセプトデータ (医科入院レセプト・DPCレセプト・医科入院外レセプト)、及び検査結果データに大別される [41]。項目としては、匿名化された入院及び外来患者の患者背景データ (年齢、性別、身長、体重)、傷病名 (診察日、入院及び退院日、傷病名の国際疾病分類第 10 版 (ICD-10) コード)、診療行為 (受診診療科、診療行為コード)、投薬 (薬剤名、用量、処方日数) 等が含まれている。

分析デザイン

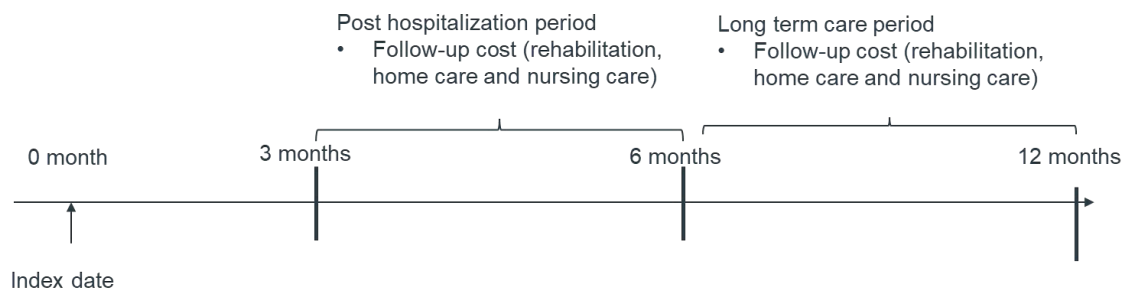
本費用分析では、患者を特定した後、調査期間中は患者を縦断的に追跡し、期間中に生じた費用を算出した。対象患者を特定するための調査期間は、2016 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日までとした。本分析の対象患者であるクリッピング術又はコイル塞栓術を受けた脳動脈瘤によるくも膜下出血患者は、後述の選択基準及び除外基準に沿って特定した。表 22 に掲載された費用のアウトカムを設定し、各アウトカムに対応した追跡期間 (初回入院から退院まで、退院後から初回入院から 3 カ月時点まで、4~6 カ月、7~12 カ月) ごとに費用集計を行った (図 7 及び図 8)。

図 7 研究デザイン: 0~3 カ月



SAH: くも膜下出血.

図 8 研究デザイン: 4~6 カ月と 7 カ月以降



指標日 (Index date) 及び追跡期間

調査期間中に、MDV データの様式 1 ファイル (FF1Data) の主傷病名、入院の契機となった傷病名、医療資源を最も使用した傷病名 (順に icd10code1, icd10code2, icd10code 3) のいずれかが脳動脈瘤によるくも膜下出血の ICD-10 コード (I60 [くも膜下出血]) であり、かつ当該入院中にクリッピング術又はコイル塞栓術を受けた場合の入院日を組み入れ患者の指標日 (index date) とした。なお、追跡期間は指標日から 1 年後までとした。

クリッピング術及びコイル塞栓術は、診療報酬点数表中の対応する診療行為によって定義された (表 31)。

表 31 レセプトデータ上のクリッピング術及びコイル塞栓術の定義

手術	医科点数表の区分番号 (Kコード)	診療行為名称
クリッピング術	K175	脳動脈瘤被包術
	K176	脳動脈瘤流入血管クリッピング(開頭して

		行うもの)
	K177	脳動脈瘤頸部クリッピング
コイル塞栓術	K178	脳血管内手術

選択基準、除外基準

組み入れ基準として、以下の基準に該当する患者がコホートに組み入れられた。

- 研究期間中に、MDV データの様式 1 ファイル (FF1Data) の主傷病名、入院の契機となった傷病名、医療資源を最も使用した傷病名 (順に icd10code1, icd10code2, icd10code 3) のいずれかに脳動脈瘤によるくも膜下出血の ICD-10 code である I60 (くも膜下出血) で入院した患者
- 上記の基準で入院した初回入院時にクリッピング術又はコイル塞栓術を受けた患者
- 指標日において年齢が 20 歳以上の患者

組み入れ基準に概要した患者のうち、以下の除外基準を 1 つ以上満たした患者は除外された。

- 研究期間中にがん (ICD-10: C00 - D48) の診断を持つ患者
- 指標日となった入院の退院時に生存している場合、退院後、指標日から 1 年間追跡できない患者
- 指標日となった入院の入院期間が 3 カ月間以上であった患者
- 退院後 1 年以内にくも膜下出血による再入院があった患者
- 指標日となった入院において、様式 1 データ の退院時 mRS スコアが「9」(欠落) 又は該当なし (N/A) と報告された患者

サブグループ

選択基準、除外基準によって特定された患者は DIND や新規 CI を発現した集団と、DIND や新規 CI の発現がない集団に分けられた。また、全体集団及びサブグループのそれぞれに対して、初回入院時の様式 1 データから退院時 mRS スコアに基づいて mRS 分類別 (mRS 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6) の費用を算出した。

DIND と CI の定義については以下に示す。DIND については適切な傷病名が ICD-10 code 等に存在しないことからレスキュー治療による定義を使用した。

- DIND: レスキュー治療として、指標日から 4 日以降退院時までにはファスジルもしくはオザゲレルが投与された患者
 - DIND に当てはまる ICD-10 コードが存在しないため、なお、DIND の有無を直接データベースから拾うことはできないが、レスキュー治療を拾うことは可能である。レスキュー治療は VSP の結果として起こる DIND 等の症候を目安として行われる。引き金となる VSP は、くも膜下出血が起こってから 4~14 日の間に起こりやすいことから [42]、

本分析では4日目以降にレスキュー治療がなされている患者をDINDあり有りとみなした。

- CI: DiseaseData テーブルの入院後発症傷病名にI63 (脳梗塞) の診断がついた患者

費用項目に応じた追跡期間

本費用分析で考慮された費用は、指標日からの経過期間に応じて定義された。入院期間は、入院日から退院日までと定義された。アウトカムに関する今後の説明の便宜のために、3種類の追跡期間 (TW 1-TW 3) を定義した。

- TW 1: 指標日から3カ月までの期間
- TW 2: 指標日から起算して4~6カ月の間の期間 (TW 2 期間は指標日からでないことに注意)
- TW 3: 指標日から起算して7~12カ月の間の期間 (TW 3 期間は指標日からでないことに注意)

アウトカム

表 32 に費用分析のアウトカム及び分析方法を示す。

表 32 各費用項目の定義

項目	分析方法
TW 1 のアウトカム	
レスキュー治療費用	DIND や新規 CI を発現した際に実施されるレスキュー治療の費用を集計した。レスキュー治療については、JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 にて実施/投与された治療/薬剤を対象とした。レスキュー治療は、脳動脈瘤によるくも膜下出血の初回入院中に実施されるものとした。なお、本費用分析においては患者が入院前から実施している治療と脳動脈瘤によるくも膜下出血によって連続的に実施された DIND や新規 CI の治療とを区別することを目的として、初回入院の指標日から4日目以降から退院時まで実施したレスキュー治療の費用を集計することとした。 各レスキュー治療の定義は表 33 参照。
初回入院治療費用	初回入院の指標日から退院までの費用を集計した。ただし、重複を避けるためレスキュー治療の費用は含まれないこととした。また、モデル構造の関係から3カ月を超える入院については、費用集計の対象外とした。
有害事象費用	初回入院中に発現した有害事象に関連する費用を集計した。ただし、重

	複を避けるため、レスキュー治療の費用は含まれないこととした。
0～3 カ月間のフォローアップ治療	初回入院の退院後から 3 カ月までに発生した追跡期間中の費用を集計した。費用集計の対象は、対象集団の 50%以上の患者に共通で実施された薬剤及び診療行為の費用とした。
TW 2 のアウトカム	
4～6 カ月間のフォローアップ治療	指標日から起算して 4 カ月目から 6 カ月目の間に発生した追跡期間中の費用を集計した。費用集計の対象は、対象集団の 50%以上の患者に対して共通して実施された薬剤及び診療行為の費用とした。
TW 3 のアウトカム	
7 カ月以降のフォローアップ治療	指標日から起算して 7 カ月目～12 カ月目の間に発生した追跡期間中の費用を集計した。費用集計の対象は、対象集団の 50%以上の患者に対して共通して実施された薬剤及び診療行為の費用とした。

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性虚血性神経障害, mRS: modified Rankin Scale.

初回入院の治療費用は TW 1 期間で集計される。費用は、指標日から 4 日目（指標日 + 3 日後）から退院日までの入院費用、レスキュー治療の費用、入院中の有害事象費用、及び退院後 0～3 カ月間のフォローアップ期間中の費用で構成された。追跡期間中の費用は、TW 1 期間、TW 2 期間、TW 3 期間のいずれのフェーズの費用についても、先行研究を参考に、追跡期間中に全体集団の 50%以上の患者の間で共通して使用された薬剤治療及び診療行為を対象とした [43, 44]。

レスキュー治療の費用の集計については、指標日から起算して 4 日目から退院日までのレスキュー治療に係る費用を収集した。対象のレスキュー治療及びその定義を表 33 に示す。DIND や新規 CI を発現に関連するレスキュー治療と、DIND や新規 CI の発現に直接関係ない同様の治療を除外することを目的として、最初の 3 日間（指標日 + 2 日間）のレスキュー治療に係る費用はレスキュー治療として計算に含まれないこととした。レスキュー治療のいずれかが最初の 3 日間に投与され、かつ当該のレスキュー治療が 4 日目以降にも実施されていた場合についても、その治療の費用をレスキュー治療費としては集計しなかった。

図 9 に、費用集計の対象となるレスキュー治療の例を示す。この例では、患者 A に処方されたフアズジルはレスキュー治療として扱われない。一方、オザグレレルはレスキュー治療として扱われ、オザグレレルの費用はレスキュー治療費として集計される。患者 A はオザグレレルがレスキュー治療として投与されていることから DIND が発現したとみなされる。しかし、患者 B のレスキュー治療費は 0 円であり、患者 B は DIND が発現したとみなされない。

また有害事象の費用については、本分析で対象とした有害事象に係る費用を集計した。表 34 に費用分析で用いられた各有害事象の定義を示す。

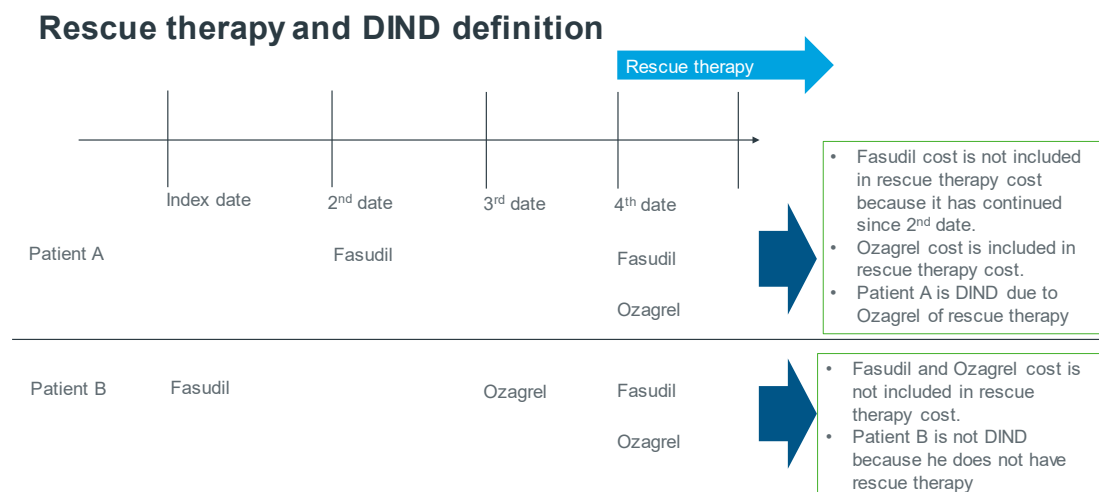
表 33 本分析で用いたレスキュー治療の定義

レスキュー治療	定義
ファスジル	ATCコード: C04A2 で一般名に「ファスジル」が入っているもの
オザグレレ	ATCコード: B01C9 で一般名に「オザグレレ」が入っているもの
バルーン血管形成術	診療行為区分: K178-2
バルーン血管形成術 周辺費用	上記「バルーン血管形成術」が実施された同日に実施されたレセプト電算コードが 7 で始まるコード 例: "7xxxxxxx"。
ドブタミン	ATCコード: C01C2 で一般名に「ドブタミン」が入っているもの
ニカルジピン	ATCコード: C08A0 で一般名に「ニカルジピン」が入っているもの
ドパミン	ATCコード: C01C2 で一般名に「ドパミン」が入っているもの
ラクテック	ATCコード: K01A7, K01A9 で製品名に「ラクテック」が含まれるもの
サヴィオゾール	ATCコード: K02A1 で製品名に「サヴィオゾール」を含むもの
アルブミン	ATCコード: K03B1
照射赤血球	ATCコード: K03A0 で製品名に「照射赤血球」及び「leukocytes reduced」を含むことのもの
新鮮凍結血漿	ATCコード: B02D6 で製品名に「新鮮凍結血漿 LR」を含むもの
ヘスパンダー	ATCコード: K02B0 で製品名に「ヘスパンダー」を含むもの
ヘタスターチ	ATCコード: K02B0 で製品名に「ボルベン」もしくは「サリンヘス」を含むもの
ヒト血清アルブミン	ATCコード: K03B2, K03B3
生理食塩水	ATCコード: K01B1
低分子デキストラン糖	ATCコード: K02A1 で製品名が低分子デキストラン糖
低分子デキストラン L	ATCコード: K02A1 で製品名が低分子デキストラン L

ソルアセト F	ATCコード: K01A9 で製品名がソルアセト F
パパベリン	ATCコード: A03A0, C0401 で一般名がパパベリン

ATC: 解剖治療化学.

図 9 費用分析におけるレスキュー治療の集計 (例)



DIND: 遅発性虚血性神経障害.

表 34 費用分析における有害事象の定義

有害事象	定義	参考文献
貧血	ICD-10 コード: D62, D649	Yamakawa et al. (2020) [45], and added associated codes
便秘	ICD-10 コード: K590	[46, 47]
嘔吐	ICD-10 コード: R11	[47]
発熱	ICD-10 コード: R50	[48]
肝機能異常	ICD-10 コード: R945, 傷病名コード: 5738002, 5739014, 8831536	Cheung et al. (2018) [49], and added associated codes
低アルブミン血症	傷病名コード: 2738008	
低ナトリウム血症	ICD-10 コード: E871	[50]
低カリウム血症	ICD-10 コード: E875	[51]
脳浮腫	ICD-10 コード: G936	[52]
頭痛	ICD-10 コード: R51	[46]
不眠症	ICD-10 コード: G470	[46]
胸水	ICD-10 コード: J90	[53]

肺水腫	ICD-10 コード: J81	[42]
-----	-----------------	------

ICD: 国際疾病分類.

データ分析

データ構築と分析のプログラミングは、主に SAS、バージョン 9.4 を用いて実施した。

また、全ての分析は、選択基準と除外基準を適用した後、適格な患者の分析対象集団に対して実施した。

1. 記述的分析

選択基準及び除外基準を適用した後、適格患者を全体コホートとサブコホートに分けた。年齢、性別、指標日の年、追跡期間の長さ等の人口統計学的及び臨床的特徴を、全体コホートとサブコホートの両方で分析した。

- 初回入院時のレスキュー療法
- 初回入院時のレスキュー療法なしの入院費
- TW 1 期間中のフォローアップ費用
- TW 2 期間中のフォローアップ費用
- TW 3 期間中のフォローアップ費用

単価は 2022 年の最近の費用価格 (2022 年 4 月) を用いた。2022 年の最近の費用価格が入手できない場合は、対応する診療日に応じて関連する補正係数 (表 35) を乗じて調整した。レスキュー治療費用は、個別のレスキュー治療を受けた患者一人あたりの個別のレスキュー治療に関する平均値や中央値等の統計量を算出した。

表 35 医療費の補正率

Year	Procedure	Drug	Medical materials	All
April 2008-March 2010	1.068	0.915	0.995	0.968
April 2010-March 2012	1.049	0.927	0.996	0.966
April 2012-March 2014	1.033	0.939	0.997	0.966
April 2014-March 2016	1.025	0.944	0.998	0.965
April 2016-March 2018	1.019	0.956	0.999	0.974
April 2018-September 2019	1.013	0.972	1.000	0.985
October 2019-March 2020	1.008	0.977	1.000	0.986
April 2020- March 2022	1.003	0.987	1.000	0.991
April 2022- End	1.000	1.000	1.000	1.000

2. 回帰分析

入院中の有害事象の費用はガンマ分布 (log link) による一般化線形モデルにより推定された (式 1)。従属変数 q_y は初回入院時のレスキュー治療費を含まない患者一人あたりの総費用である。独立変数 f_{AEi} は有害事象の発現を指し、0 又は 1 の値を持つダミー変数である。切片 q_0 は有害事象なしの患者の初回入院時のレスキュー治療費を含まない平均総費用を表す。 q_{AEi} の係数は各有害事象の平均の増分費用を表す。

$$\text{式 1: } q_y = q_0 + q_{AE1} * f_{AE1} + q_{AE2} * f_{AE2} + q_{AE3} * f_{AE3} + \dots + q_{AEi} * f_{AEi}$$

- q_y : the average total cost of patient
- f_{AEi} : occurrence of AE, which is expressed by dummy variable of 0 or 1
- q_0 : the average cost of patient without any AE
- q_{AEi} : the incremental average costs of patient with AE

算出された各有害事象の費用は $\text{Exp}(\text{切片の係数} + \text{AE の係数}) - \text{Exp}(\text{切片の係数})$ で計算されるため、計算上は負の値となる可能性がある。

費用分析結果

以下、費用分析によって算出された結果について解説する (表 36 - 表 38)。

総レスキュー治療費用については、MDV データにおける費用分析によって算出した各レスキュー治療の平均費用に対し、JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合解析集団における各レスキュー治療の使用割合をかけることによって加重平均し算出した (表 36)。なお、各レスキュー治療の使用割合については、クラゾセンタン群と術後集中治療・管理群で大きな差が見られないことから同一の値を使用した (3.5 節参照)。

有害事象に費用については一般化線形モデルによって算出したが、負の値が出た有害事象については、有害事象による増分費用が少ないもしくは無いものとし、0 円として扱った。

表 36 レスキュー療法の費用（費用分析結果）

薬剤 / 診療行為	MDV データにおける各レスキュー治療の患者 1 人あたりの平均費用	JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合解析集団における各レスキュー治療の使用割合
ファスジル塩酸塩	■	■
オザグレルナトリウム	■	■
バルーン血管形成術	■	■
バルーン血管形成術関連費用	■	■
ドブタミン	■	■
ニカルジピン	■	■
ドパミン	■	■
ラクテック	■	■
サヴィオゾール	■	■
アルブミン	■	■
照射赤血球	■	■
新鮮凍結血漿	■	■
ヘスパンダー	■	■
ヘタスターチ	■	■
ヒト血清アルブミン	■	■
生理食塩水	■	■
低分子デキストラン糖	■	■
低分子デキストラン L	■	■
ソルアセト F	■	■
パパペリン	■	■
総レスキュー治療費用		■

表 37 有害事象の費用（費用分析結果）

変数名	値
貧血	■
便秘	■
嘔吐	■
発熱	■
肝機能異常	■

低アルブミン血症		■
低ナトリウム血症		■
低カリウム血症		■
脳浮腫		■
頭痛		■
不眠症		■
胸水		■
肺水腫		■

表 38 入院時及びフォローアップ時の費用

変数名	値	
0～3カ月初回入院時費用		
mRS 0		■
mRS 1		■
mRS 2		■
mRS 3		■
mRS 4		■
mRS 5		■
mRS 6		■
0～3カ月退院後フォローアップ治療費用		
mRS 0		■
mRS 1		■
mRS 2		■
mRS 3		■
mRS 4		■
mRS 5		■
4～6カ月退院後フォローアップ治療費用		
mRS 0		■
mRS 1		■
mRS 2		■
mRS 3		■
mRS 4		■
mRS 5		■
7～12カ月退院後フォローアップ治療費用		

mRS 0		████████
mRS 1		████████
mRS 2		████████
mRS 3		████████
mRS 4		████████
mRS 5		████████

mRS: modified Rankin Scale.

5. 分析結果

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

・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) |

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

基本分析における結果の要約を表 39 に、各群における費用の内訳を表 40 に示す。

クラゾセタン群及び術後集中治療・管理群の QALY はそれぞれ 11.89 と 10.34 と推計され、術後集中治療・管理に対する増分効果は 1.55 QALY であった。また、クラゾセタン群及び術後集中治療・管理群の総費用はそれぞれ 10,056,331 円及び 8,118,812 円であり、費用の差は 1,937,519 円であった。したがって、術後集中治療・管理と比較したクラゾセタンの ICER は 1,250,546 円/QALY と推計された。

薬剤費は、クラゾセタンの費用が標準治療に上乘せられたため、術後集中治療・管理と比較してクラゾセタン群で高かった。レスキュー治療費用と有害事象費用については、同一の値を使用したため、同じ費用となった。急性期と慢性期の費用については、クラゾセタン群で低かった。これは、クラゾセタンにより重症化が抑えられ、入院及びフォローアップ治療に係る費用が低く抑えられたことが理由として考えられる。

表 39 基本分析: 結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
クラゾセタン	11.89	1.55	10,056,331	1,937,519	1,250,546
術後集中治療・管理	10.34	-	8,118,812	-	-

ICER: 増分費用効果比, QALY: 質調整生存年.

表 40 基本分析: 費用の内訳

費用の内訳	クラゾセタン	術後集中治療・管理
薬剤費	¥2,418,073	¥0
0~3 カ月, 初回入院費用 + フォローアップ治療	¥4,246,859	¥4,462,279

レスキュー治療費用	¥42,408	¥42,408
有害事象費用	¥307,923	¥307,923
4～6 カ月 + 7 カ月以降, フォローアップ治療	¥3,041,069	¥3,306,202
費用合計	¥10,056,331	¥8,118,812

5.1.2 感度分析

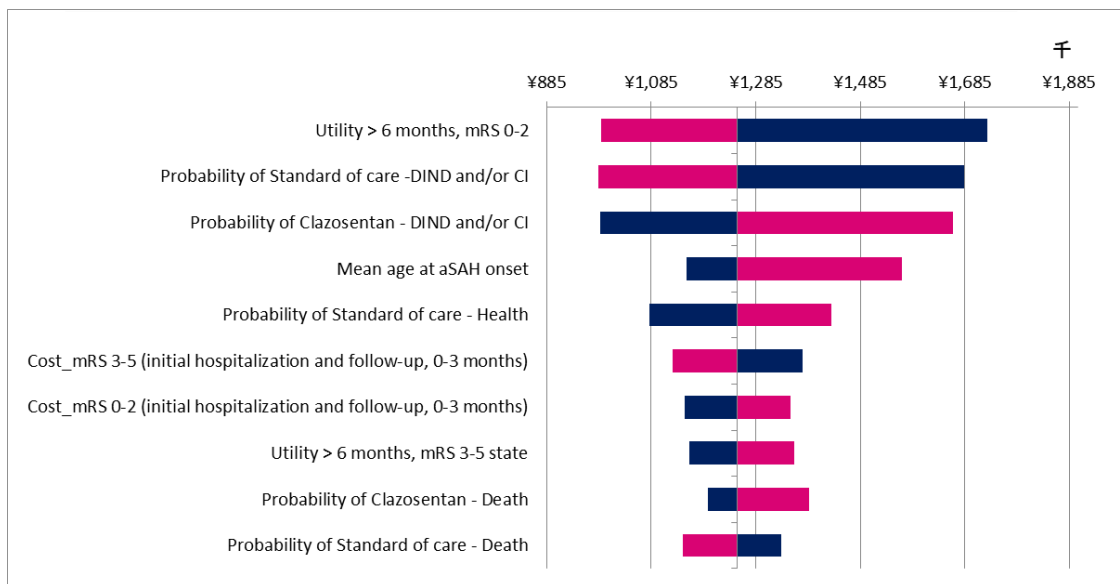
感度分析として、分析ガイドラインに基づく一次元感度分析、確率感度分析を行った。

5.1.2.1 一次元感度分析

各パラメータの不確実性を把握することを目的として、一次元感度分析を行った。一次元感度分析は、各パラメータについて設定された確率分布に基づく 95%信頼区間に従い、95%信頼区間が得られなかった年齢、性別、費用、QOL 値等のパラメータについては、平均推定値の 20%の変動を仮定して実施された（表 41 と別添表 2）。一次元感度分析の結果、ICER への影響が最も大きかった上位 10 パラメータをトルネードダイアグラムとして図 10 に示した。

ICER に最も影響を与えるパラメータは mRS 0-2 の健康状態における 7 カ月以降の QOL 値 (988,952 – 1,729,190 円/QALY) であり、次いで術後集中治療・管理群の DIND や新規 CI の発現確率 (983,835 – 1,685,045 円/QALY)、クラゾセンタンの DIND や新規 CI の発現確率 (988,204 – 1,662,828 円/QALY) であった。

図 10 一次元感度分析: トルネードダイアグラム



aSAH: 脳動脈瘤くも膜下出血, CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, mRS: modified Rankin Scale.

表 41 一次元感度分析: 各パラメータの範囲及び ICER への影響

項目/パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲 (円/QALY)	
	下限	上限		パラメータの下限値を適用した場合	パラメータの上限値を適用した場合
7 カ月以降の QOL 値, mRS 0-2	0.623	0.935	±20%	1,729,190	988,952
術後集中治療・管理 DIND や新規 CI の発現確率	26%	39%	95%信頼区間	1,685,045	983,835
クラゾセタン DIND や新規 CI の発現確率	10%	19%	95%信頼区間	988,204	1,662,828
年齢	46	69	±20%	1,152,253	1,564,594
術後集中治療・管理 健康の確率	59%	72%	95%信頼区間	1,081,195	1,429,398
DIND や新規 CI の発現患者の初回入院費用及びフォローアップ治療, 0~3 カ月	4,229,908	6,344,862	±20%	1,375,558	1,125,535
健康の患者の初回入院費用及びフォローアップ治療	3,267,592	4,901,388	±20%	1,158,386	1,358,639
7 カ月以降の QOL 値, mRS 3-5	0.278	0.417	±20%	1,193,212	1,388,158
クラゾセタン 死亡の確率	0%	3%	95%信頼区間	1,334,137	1,146,482
術後集中治療・管理 死亡の確率	1%	4%	95%信頼区間	1,729,190	988,952

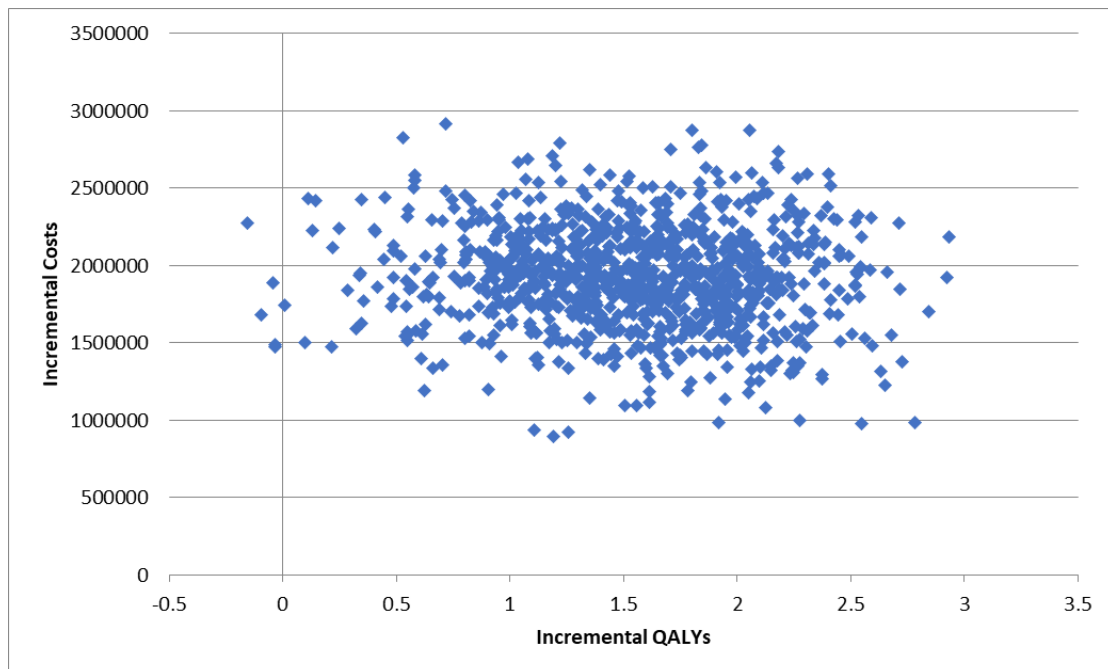
CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, mRS: modified Rankin Scale, QALY: 質調整生存年, QOL: 生活の質.

5.1.2.2 確率感度分析

1,000 回のモンテカルロ・シミュレーションによる確率感度分析を実施し、分析結果の不確実性を評価した。確率感度分析において仮定したパラメータの確率分布及びその標準誤差を別添表 2 に示す。

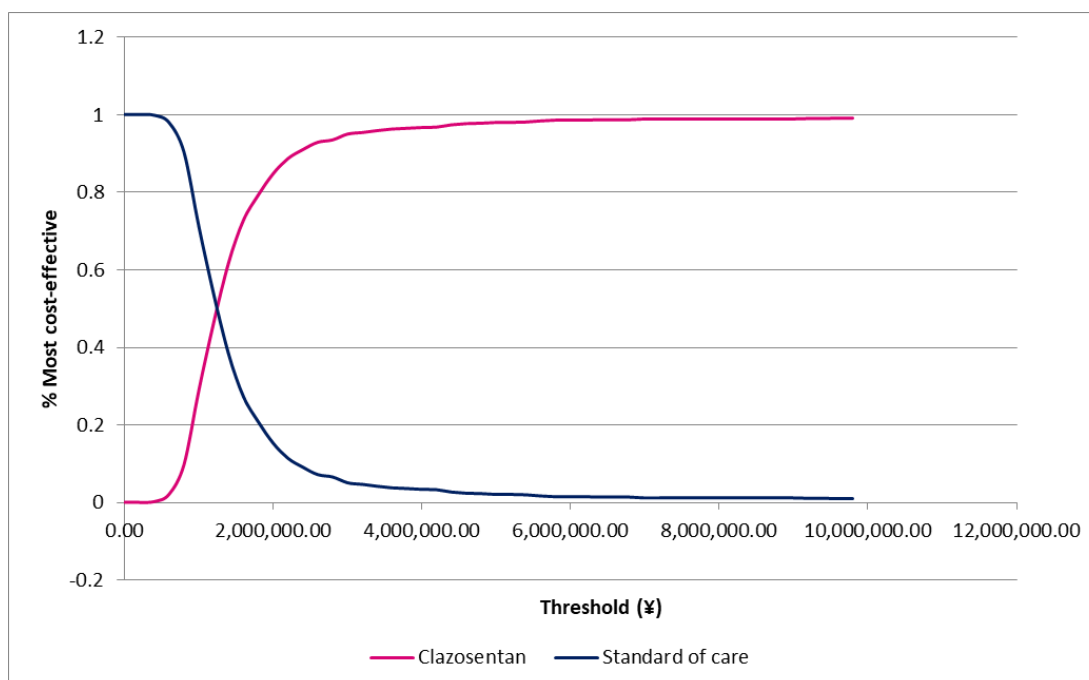
確率感度分析の結果に基づく増分 QALY と増分費用の関係を費用効果平面上に示す (図 11)。また、費用効果受容曲線を図 12 に示す。クラゾセタンは ICER の閾値 500 万円/QALY の場合には術後集中治療・管理と比較して費用対効果が高く、97.9%の確率で受容されるという結果となった。

図 11 確率感度分析: 費用効果平面の散布図



QALY: 質調整生存年.

図 12 確率感度分析: 費用効果受容曲線



5.1.3 分析の妥当性の検討

本分析のモデル構造及び仮定は、2 人のフランスの臨床専門家によって妥当性が検証された。本分析では、JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合集団を使用し、主要評価項目である M/M イベントを組み込んだモデルを作成した。介入のクラゾセンタンと比較対照技術である術後集中治療・管理間で統計的有意差がないパラメータ及び臨床試験以外からのパラメータについては同一の値を使用した。薬剤費以外の費用や QOL 値に関してもクラゾセンタンと術後集中治療・管理間で同一の値を使用している。

クラゾセンタンは日本で先行的に承認されており、費用対効果分析に関わる諸外国の先行的な事例は存在しないため、参考にできる分析結果が現時点では存在しない。本分析では分析結果の妥当性を確認することを目的として、JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合集団を使用し、副次的評価項目である動脈瘤性くも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する DIND や新規 CI の発現割合と動脈瘤性くも膜下出血後 3 カ月時点の mRS を組み込んだモデルを新たに作成した (5.3 節参照)。

新たなモデルに基づく分析結果においても、ICER は 500 万円/QALY で保たれており、クラゾセンタンの費用対効果の妥当性が検証された。

5.1.4 分析結果の解釈

対象集団	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者
------	--------------------

比較対照	術後集中治療・管理（評価対象技術:クラゾセタン + 術後集中治療・管理）
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"/> 費用削減あるいは <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下（750 万円以下） <input type="checkbox"/> 500 万円超（750 万円超）かつ 750 万円以下（1,125 万円以下） <input type="checkbox"/> 750 万円超（1,125 万円超）かつ 1,000 万円以下（1,500 万円以下） <input type="checkbox"/> 1,000 万円超（1,500 万円超） <input type="checkbox"/> 効果が同等（あるいは劣り）、かつ費用が高い
そのように判断した理由	<p>基本分析の結果、クラゾセタンの術後集中治療・管理に対する ICER は 1,250,546 円/QALY であったため。一元感度分析及び確率感度分析の結果でも一貫してクラゾセタンの費用対効果の妥当性は保持されているため。</p> <p>主要評価項目に基づいた基本分析及び副次的評価項目に基づいたその他の分析においても 500 万円/QALY の ICER が確認されたため。</p>

ICER: 増分費用効果比, QALY: 質調整生存年.

5.1.5 価格調整率の重み【該当する場合のみ】

該当なし

5.1.6 価格の引き上げ【該当する場合のみ】

該当なし

5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析【該当する場合のみ】

該当なし

5.3 その他の分析【該当する場合のみ】

その他の分析では基本分析の結果の妥当性を確かめることを目的として、JapicCTI-163368, JapicCTI-163369 の統合集団を使用し、副次的評価項目である動脈瘤性くも膜下出血後 6 週間以内の VSP に関連する DIND や新規 CI の発現割合と動脈瘤性くも膜下出血後 3 カ月時点の mRS を組み込んだモデルを新たに作成した。副次的評価項目に関するクラゾセタンの術後集中治療・管理に対する追加的有用性は 3.5 節及び 3.8 節で述べた通りである。

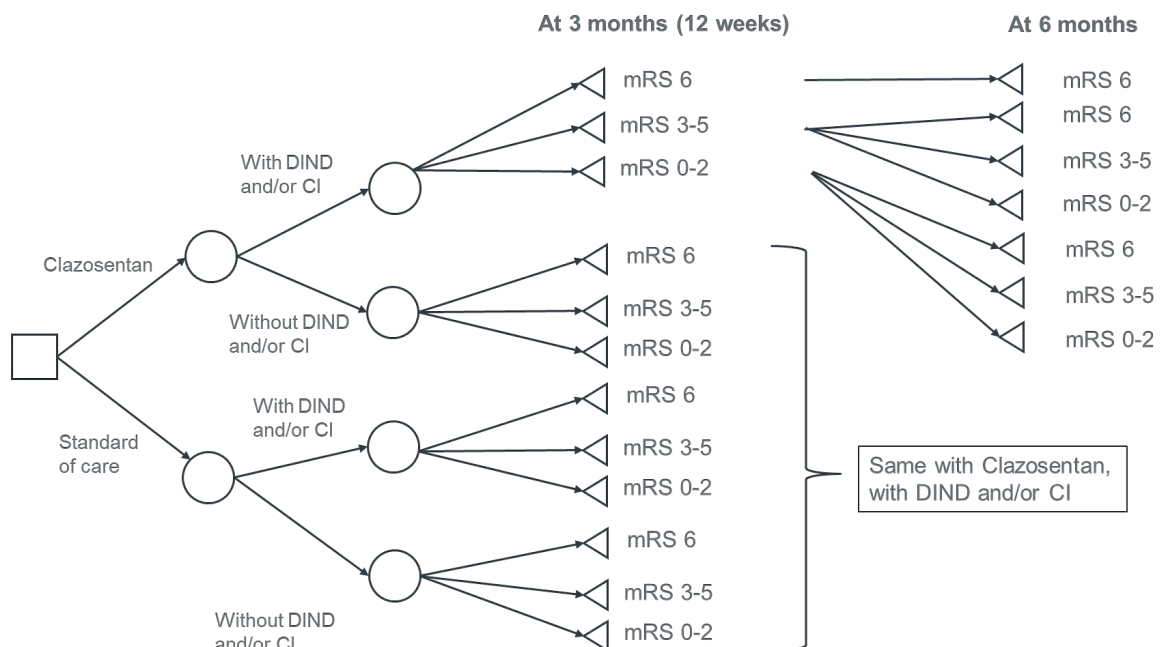
以下モデル構造及び基本分析から変更されたパラメータについて示す。

モデル構造

モデル構造は、副次的評価項目である動脈瘤性くも膜下出血後 6 カ月間以内の VSP に関連する DIND や新規 CI の発現割合と、動脈瘤性くも膜下出血後 3 カ月時点の mRS を評価するために、クラゾセンタン又は術後集中治療・管理が行われた患者は DIND や新規 CI が発現するとした (図 13)。モデル内では、DIND や新規 CI 発現の有無に応じて患者はそれぞれ個別に評価される。その後、動脈瘤性くも膜下出血後 3 カ月時点の mRS に応じて患者の健康状態を評価し、4~6 カ月及び 7 カ月以降については基本分析と同様の分析方法に基づいて実施した。

図 13 モデル構造 (その他の分析)

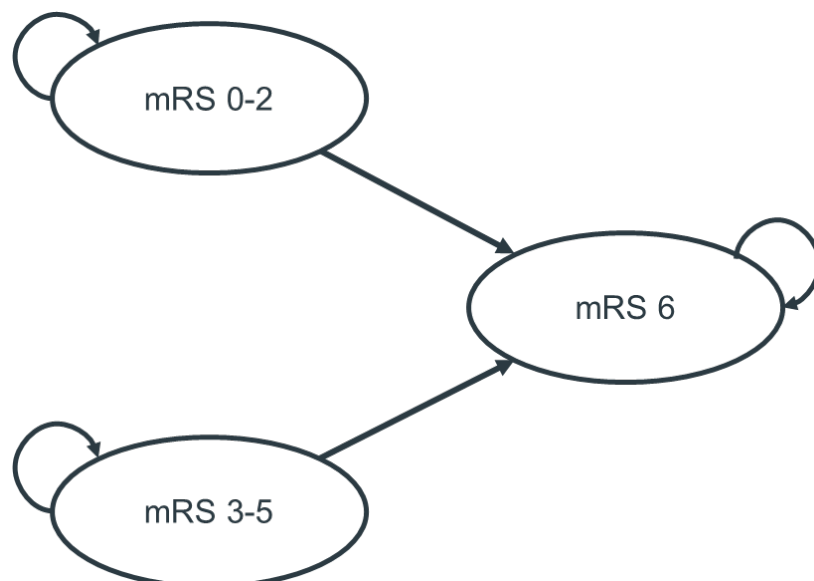
(a) 急性期 (0~6 カ月間) における判断樹モデル



*Standard of care は比較対照技術の術後集中治療・管理を指す。

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性虚血性神経障害, mRS: modified Rankin Scale.

(b) 慢性期（7カ月目以降）におけるマルコフモデル



mRS: modified Rankin Scale.

基本分析から変更したパラメータ

基本分析から変更したパラメータは、0～3カ月の急性期におけるクラゾセンタンの追加的有用性に関する3.5節で述べた副次的評価項目の有効性に関するパラメータである。また、4.2.3項で述べたように、MDVデータにてDINDやCI発現の有無に応じてサブグループを設定し、入院費用及びフォローアップ治療について算出した。0～3カ月の初回入院費用及びフォローアップ治療、4～6カ月のフォローアップ治療についてDINDやCI発現の有無に応じて算出した費用パラメータを使用した。

有効性と費用に関して、基本分析から変更したパラメータを表42と表43に示す。

有効性に関する動脈瘤性くも膜下出血後3カ月時点のmRSについては、DINDや新規CIの有無に応じてサブグループ化した割合を使用した（表42及び表44）。0～3カ月の初回入院費用及びフォローアップ治療、4～6カ月のフォローアップ治療のmRS別の平均化する前の費用の算出結果は表45に示す。それ以外のパラメータは基本分析と同じ値を使用した。

表 42 有効性に関する基本分析から変更したパラメータ

変数名	値	設定の根拠
DIND や新規 CI の発現確率		
クラゾセンタン	15.7%	3.5 節参照
術後集中治療・管理	33.9%	
0～3カ月の健康状態 DIND や新規 CI 発現ありの場合		

クラゾセンタン		3.5 節及び表 44 参照
mRS 0-2	66.7%	
mRS 3-5	30.7%	
mRS 6	2.7%	
術後集中治療・管理		
mRS 0-2	56.7%	
mRS 3-5	39.2%	
mRS 6	4.1%	
0～3カ月の健康状態 DIND や新規 CI 発現なしの場合		
クラゾセンタン		3.5 節及び表 44 参照
mRS 0-2	97.6%	
mRS 3-5	2.4%	
mRS 6	0.0%	
術後集中治療・管理		
mRS 0-2	94.5%	
mRS 3-5	5.5%	
mRS 6	0.0%	

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, mRS: modified Rankin Scale.

表 43 費用に関する基本分析から変更したパラメータ

変数名	値	設定の根拠
DIND や新規 CI 発現ありの場合		
0～3カ月 初回入院時費用		
mRS 0-2	¥4,160,676	レセプトデータ集計 (4.2.3.2 項参照) 及び表 45 参照
mRS 3-5	¥5,173,531	
mRS 6	¥3,945,344	
0～3カ月 退院後フォローアップ治療費用		
mRS 0-2	¥52,372	レセプトデータ集計 (4.2.3.2 項参照) 及び表 45 参照
mRS 3-5	¥214,372	
4～6カ月フォローアップ治療費用 (単位: 3カ月間)		
mRS 0-2	¥74,219	レセプトデータ集計 (4.2.3.2 項参照) 及び表 45 参照
mRS 3-5	¥225,030	
DIND や CI 発現なしの場合		
mRS 0-2	¥3,937,096	レセプトデータ集計 (4.2.3.2 項参

mRS 3-5	¥4,996,263	照) 及び表 45 参照
mRS 6	¥3,349,326	
0~3 カ月 退院後フォローアップ治療費用		
mRS 0-2	¥49,845	レセプトデータ集計 (4.2.3.2 項参照) 及び表 45 参照
mRS 3-5	¥191,131	
4~6 カ月フォローアップ治療費用 (単位: 3 カ月間)		
mRS 0-2	¥79,993	レセプトデータ集計 (4.2.3.2 項参照) 及び表 45 参照
mRS 3-5	¥199,950	

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, mRS: modified Rankin Scale.

表 44 動脈瘤性くも膜下出血後 3 カ月時点の mRS

	クラゾセンタン	プラセボ
With DIND and/or new CI	N=75	N=87
mRS 0 -2 (mild) (n, %)	50 (66.7)	55 (56.7)
mRS 3 - 5 (severe) (n, %)	23 (30.7)	38 (39.2)
mRS 6 (death) (n, %)	2 (2.7)	4 (4.1)
Without DIND and/or new CI	N=124	N=109
mRS 0 -2 (mild) (n, %)	121 (97.6)	103 (94.5)
mRS 3 - 5 (severe) (n, %)	3 (2.4)	6 (5.5)
mRS 6 (death) (n, %)	0 (0.0)	0 (0.0)

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, mRS: modified Rankin Scale.

表 45 0~3 カ月の初回入院費用及びフォローアップ治療、4~6 カ月のフォローアップ治療の mRS 別の費用

変数名	値	
	DIND や新規 CI 発現あり	DIND や新規 CI 発現なし
0~3 カ月初回入院時費用		
mRS 0	¥3,936,696	¥3,841,571
mRS 1	¥4,072,129	¥3,798,617
mRS 2	¥4,473,205	¥4,171,102
mRS 3	¥4,826,733	¥4,624,714
mRS 4	¥5,130,383	¥4,967,838
mRS 5	¥5,563,478	¥5,396,238
mRS 6	¥3,945,344	¥3,349,326

0～3 カ月退院後フォローアップ治療費用		
mRS 0	¥54,494	¥50,380
mRS 1	¥45,658	¥46,736
mRS 2	¥56,964	¥52,418
mRS 3	¥134,627	¥122,904
mRS 4	¥209,662	¥221,835
mRS 5	¥298,827	¥228,654
4～6 カ月退院後フォローアップ治療費用		
mRS 0	¥67,209	¥80,457
mRS 1	¥65,064	¥66,787
mRS 2	¥90,383	¥92,733
mRS 3	¥141,314	¥99,970
mRS 4	¥178,960	¥180,367
mRS 5	¥354,814	¥319,513

CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, mRS: modified Rankin Scale.

分析結果

その他の分析における結果の要約を表 46 に、各群における費用の内訳を表 47 に示す。

クラゾセンタン群及び術後集中治療・管理群の QALY はそれぞれ 12.36 と 11.48 と推計され、術後集中治療・管理に対する増分効果は 0.88 QALY であった。また、クラゾセンタン群及び術後集中治療・管理群の総費用はそれぞれ 9,750,982 円及び 7,634,796 円であり、増分費用は 2,116,186 円であった。したがって、術後集中治療・管理と比較したクラゾセンタンの ICER は 2,406,718 円/QALY と推計され、基本分析と同様 ICER の閾値 500 万円/QALY を下回る結果であった。

各群における費用の内訳の結果についても基本分析と同じ傾向が見られた。

表 46 その他の分析: 結果の要約

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
クラゾセンタン	12.36	0.88	9,750,982	2,116,186	2,406,718
術後集中治療・ 管理	11.48	-	7,634,796	-	-

ICER: 増分費用効果比, QALY: 質調整生存年.

表 47 その他の分析：費用の内訳

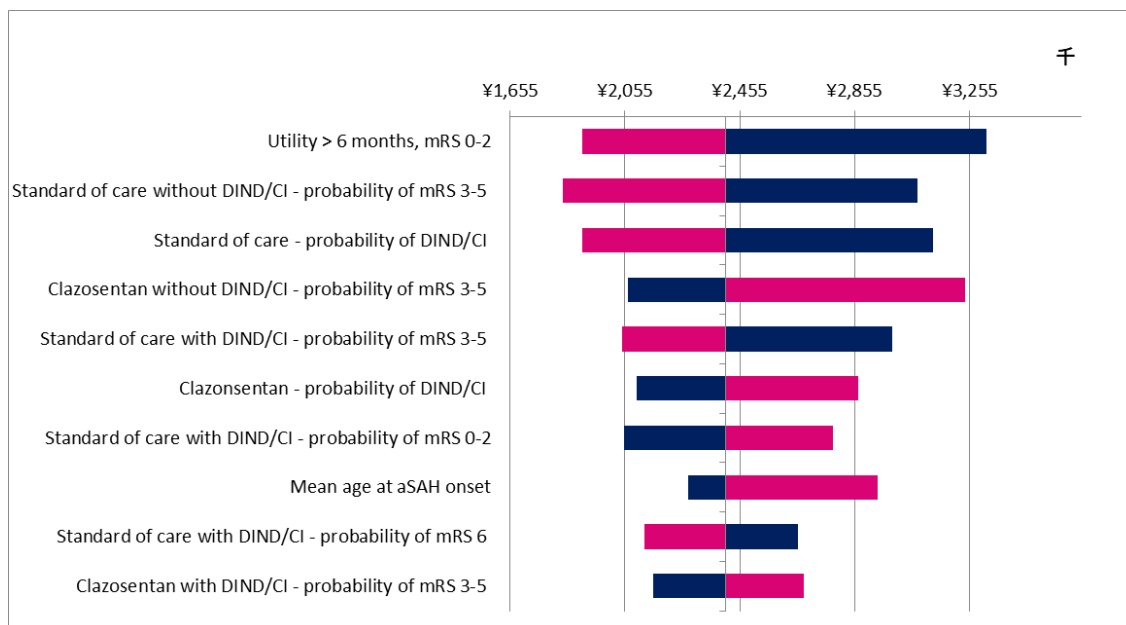
費用の内訳	クラゾセンタン	術後集中治療・管理
薬剤費	¥2,418,073	¥0
0-3 カ月, 初回入院費用 + フォローアップ治療	¥4,102,368	¥4,259,554
レスキュー治療費用	¥42,408	¥42,408
有害事象費用	¥307,923	¥307,923
4~6 カ月 + 7 カ月以降, フォローアップ治療	¥2,880,211	¥3,024,912
費用合計	¥9,750,982	¥7,634,796

一元感度分析

その他の分析における一元感度分析の ICER に最も影響のある上位 10 位までのパラメータを示す (図 14 と表 48)。一元感度分析における各パラメータの設定は基本分析と同様にした (別添表 3)。

最も ICER に影響のあるパラメータにおいても 500 万円/QALY であり、基本分析同様、頑健性は保たれていた。

図 14 その他の分析 一次元感度分析：トルネードダイアグラム



aSAH: 脳動脈瘤くも膜下出血, CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, mRS: modified Rankin Scale.

表 48 その他の分析 一次元感度分析: 各パラメータの範囲及び ICER への影響

項目/パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲 (円/QALY)	
	下限	上限		パラメータの下限値を適用した場合	パラメータの上限値を適用した場合
7 カ月以降の QOL 値, mRS 0-2	0.62	0.93	±20%	3,314,479	1,908,070
術後集中治療・管理 DIND や新規 CI の発現なし群の mRS 3-5 の割合	2%	10%	95%信頼区間	3,074,865	1,839,376
術後集中治療・管理 DIND や新規 CI の発現確率	28%	40%	95%信頼区間	3,129,813	1,907,608
クラゾセンタン DIND や新規 CI の発現なし群の mRS 3-5 の割合	1%	6%	95%信頼区間	2,067,127	3,241,294
術後集中治療・管理 DIND や新規 CI の発現あり群の mRS 3-5 の割合	30%	49%	95%信頼区間	2,984,906	2,045,714
クラゾセンタン DIND や新規 CI の発現確率	11%	21%	95%信頼区間	2,096,683	2,869,282
術後集中治療・管理 DIND や新規 CI の発現あり群の mRS 0-2 の割合	47%	66%	95%信頼区間	2,052,092	2,779,426
年齢	46	69	±20%	2,275,879	2,936,345
術後集中治療・管理 DIND や新規 CI の発現あり群の mRS 6 の割合	1%	9%	95%信頼区間	2,657,321	2,125,404
クラゾセンタン DIND や新規 CI の発現なし群の mRS 3-5 の割合	21%	41%	95%信頼区間	2,154,964	2,678,173

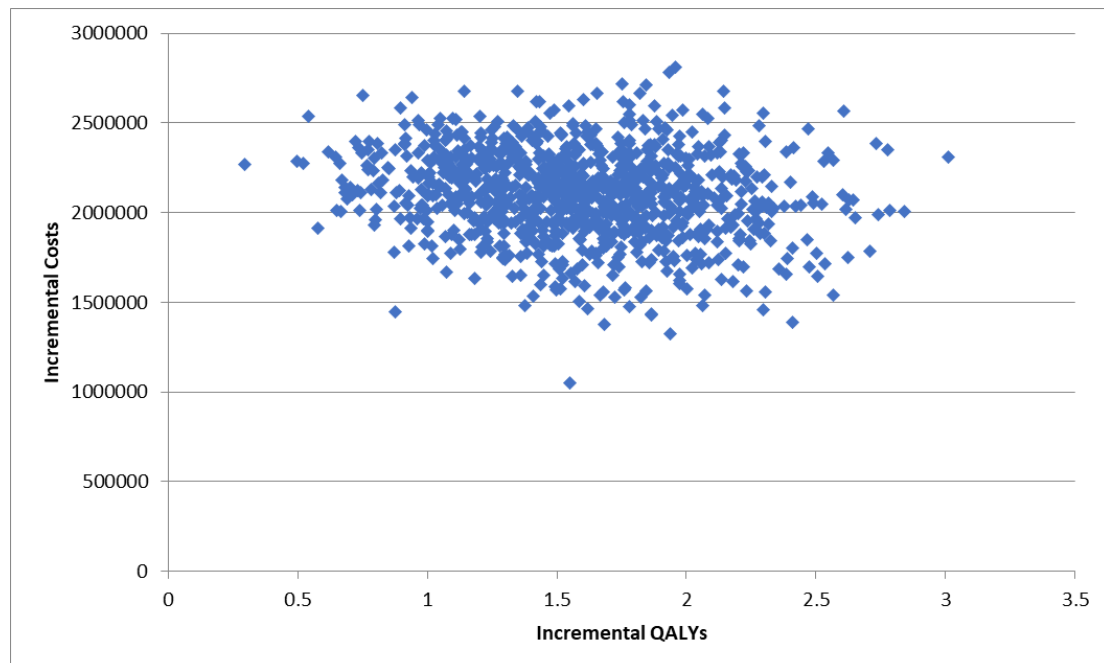
CI: 脳梗塞, DIND: 遅発性神経脱落症状, mRS: modified Rankin Scale, QALY: 質調整生存年, QOL: 生活の質.

確率感度分析

基本分析同様、1,000 回のモンテカルロ・シミュレーションによる確率感度分析を実施し、分析結果の不確実性を評価した。確率感度分析において仮定したパラメータの確率分布及びその標準誤差を別添表 3 に示す。

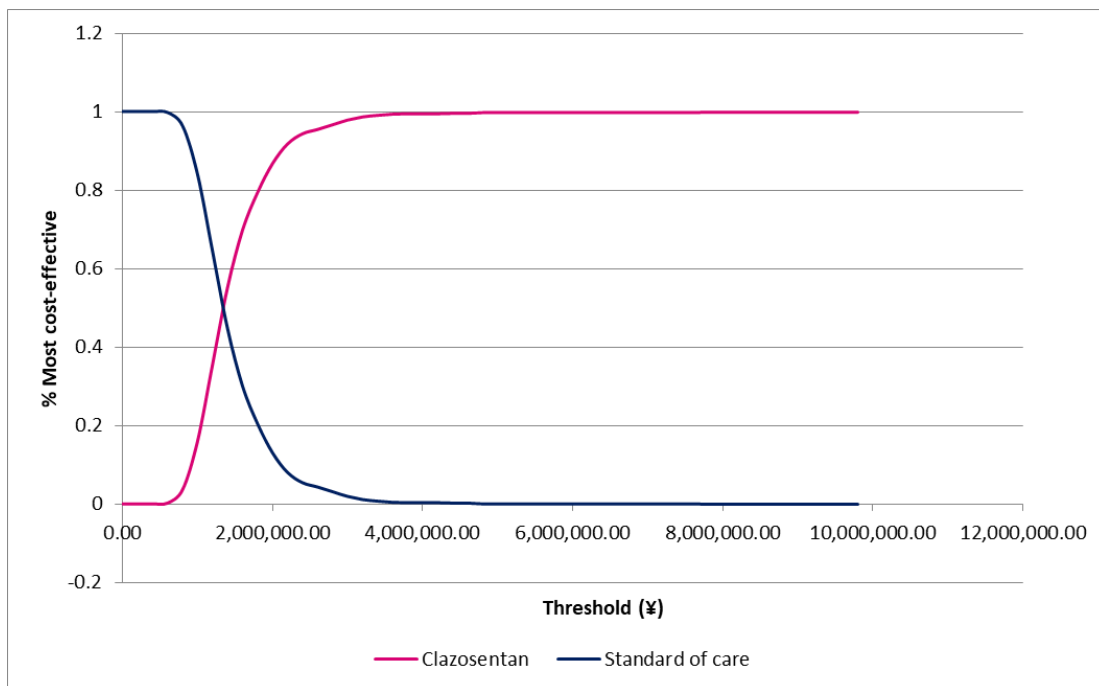
確率感度分析の結果に基づく増分 QALY と増分費用の関係を費用効果平面上に示す(図 15)。また、費用効果受容曲線を図 16 に示す。基本分析同様、クラゾセンタンは ICER の閾値 500 万円/QALY の場合には術後集中治療・管理と比較して費用対効果が高く、99.9%の確率で受容されるという結果となった。

図 15 その他の分析 確率感度分析: 費用効果平面の散布図



QALY: 質調整生存年.

図 16 その他の分析 確率感度分析: 費用効果受容曲線



6. 再分析用のデータ

基本分析

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft Excel	Office 365	20230105 CEM_Clazosentan_Japan basecase v1.0	電子メール

その他の分析

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft Excel	Office 365	20230105 CEM_Clazosentan_Japan exploratory v1.0	電子メール

7. 実施体制

本分析については、以下の社外専門家に助言を得て実施した。(アルファベット及び 50 音順)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



8. 参考文献

1. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*. 2008;39(11):3015-21.
2. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol*. 2011;10(7):618-25.
3. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke*. 2012;43(6):1463-9.
4. Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, Raabe A, Thome C, Ringel F, et al. Clazosentan (AXV-034343), a selective endothelin A receptor antagonist, in the prevention of cerebral vasospasm following severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase IIa study. *J Neurosurg*. 2005;103(1):9-17.
5. Fujimura M, Joo JY, Kim JS, Hatta M, Yokoyama Y, Tominaga T. Preventive Effect of Clazosentan against Cerebral Vasospasm after Clipping Surgery for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Japanese and Korean Patients. *Cerebrovasc Dis*. 2017;44(1-2):59-67.
6. Endo H, Hagihara Y, Kimura N, Takizawa K, Niizuma K, Togo O, et al. Effects of clazosentan on cerebral vasospasm-related morbidity and all-cause mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: two randomized phase 3 trials in Japanese patients. *J Neurosurg*. 2022:1-11.
7. NICE. The guidelines manual: appendices B-I 2012. <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/resources/the-guidelines-manual-appendices-bi-2549703709/chapter/appendix-c-methodology-checklist-randomised-controlled-trials>.
8. Cosentino F, Katusić ZS. Does endothelin-1 play a role in the pathogenesis of cerebral vasospasm? *Stroke*. 1994;25(4):904-8.
9. Tippler B, Herbst C, Simmet T. Evidence for the formation of endothelin by

- lysed red blood cells from endogenous precursor. Eur J Pharmacol. 1994;271(1):131-9.
10. ピヴラッツ点滴静注液 150mg 添付文書 2022 年 4 月改訂 (第 2 版).
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2190418A1023_1_01/?view=frame&style=XML&lang=ja.
 11. 日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2021: 協和企画; 2021 2021/07. 320 p.
 12. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Neurol. 2019;76(5):588-97.
 13. 井川 房, 日高 敏, 黒川 泰, 米澤 潮, 小林 祥. 本邦の脳動脈瘤治療の現状—当院, 脳卒中データバンク, (社) 日本脳神経外科学会調査より—. 脳卒中の外科. 2015;43(4):262-6.
 14. 厚生労働省. 平成 30 年 (2018) 人口動態統計 (確定数) の概況 第 7 表 死因簡単分類別にみた性別死亡数・死亡率 (人口 10 万対) .
https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai18/dl/gaikyo_u30.pdf.
 15. 脳卒中ガイドライン委員会 日. 脳卒中治療ガイドライン 2015[追補 2019 対応]: 協和企画; 2019 2019/11/25. 366 p.
 16. Daou BJ, Koduri S, Thompson BG, Chaudhary N, Pandey AS. Clinical and experimental aspects of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. CNS Neurosci Ther. 2019;25(10):1096-112.
 17. de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, Rathert J, Raabe A, Seifert V. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Neurosurg Rev. 2007;30(1):22-30; discussion -1.
 18. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. Stroke. 2011;42(4):919-23.
 19. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ピヴラッツ点滴静注液 150 mg 審査報告書 (令和 3 年 11 月 17 日) 別紙 審査報告(2) 2021.
 20. 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 3 版.
<https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/index.html>.

21. Higgins JPT TJ, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022): Cochrane; 2022.
www.training.cochrane.org/handbook.
22. NICE. Single technology appraisal and highly specialised technologies evaluation: User guide for company evidence submission template 2022. updated 10 February 2022:[<https://www.nice.org.uk/process/pmq24/>].
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 2009;6(7):e1000097.
24. de Oliveira JG, Beck J, Ulrich C, Rathert J, Raabe A, Seifert V. Comparison between clipping and coiling on the incidence of cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. Neurosurgical Review. 2007;30(1):22-31.
25. Rivero-Arias O, Wolstenholme J, Gray A, Molyneux AJ, Kerr RSC, Yarnold JA, et al. The costs and prognostic characteristics of ischaemic neurological deficit due to subarachnoid haemorrhage in the United Kingdom. Journal of Neurology. 2009;256(3):364-73.
26. Thompson JC, Chalet FX, Manalastas EJ, Hawkins N, Sarri G, Talbot DA. Economic and Humanistic Burden of Cerebral Vasospasm and Its Related Complications after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Literature Review. Neurol Ther. 2022;11(2):597-620.
27. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage: what is the most clinically relevant definition? Stroke. 2009;40(6):1963-8.
28. 篠原 幸, 峰松 一, 天野 隆, 大橋 靖, mRs 信頼性研究グループ. modified Rankin Scale の信頼性に関する研究
—日本語版判定基準書および問診票の紹介—. 脳卒中. 2007;29(1):6-13.
29. Svensson E, Starmark JE. Evaluation of individual and group changes in social outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a long-term follow-up study. J Rehabil Med. 2002;34(6):251-9.
30. Endo H, Hagihara Y, Kimura N, Takizawa K, Niizuma K, Togo O, et al. Effects of clazosentan on cerebral vasospasm-related morbidity and all-cause mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: two randomized phase 3 trials in Japanese patients. J Neurosurg. 2022;137(6):1707-17.

31. 厚生労働省. 第 23 回生命表 (完全生命表) 2022.
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/23th/index.html>.
32. Takashima N, Arima H, Kita Y, Fujii T, Tanaka-Mizuno S, Shitara S, et al. Long-Term Survival after Stroke in 1.4 Million Japanese Population: Shiga Stroke and Heart Attack Registry. *J Stroke*. 2020;22(3):336-44.
33. Hattori N, Hirayama T, Katayama Y. Medical care for chronic-phase stroke in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(4):175-80.
34. Shiroya T, Noto S, Fukuda T. Japanese Population Norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3: Disutility Catalog by Disease and Symptom in Community Settings. *Value Health*. 2021;24(8):1193-202.
35. Hagiwara Y, Shiroya T, Shimozuma K, Kawahara T, Uemura Y, Watanabe T, et al. Impact of Adverse Events on Health Utility and Health-Related Quality of Life in Patients Receiving First-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: Results from the SELECT BC Study. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(2):215-23.
36. 厚生労働省. 薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について (令和 4 年 12 月 9 日適用) 2022.
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2022/04/tp20220401-01.html>.
37. Rackauskaite D, Svanborg E, Andersson E, Löwhagen K, Csajbok L, Nellgård B. Prospective study: Long-term outcome at 12-15 years after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018;138(5):400-7.
38. Hori M, Tanahashi N, Akiyama S, Kiyabu G, Dorey J, Goto R. Cost-effectiveness of rivaroxaban versus warfarin for stroke prevention in non-valvular atrial fibrillation in the Japanese healthcare setting. *Journal of Medical Economics*. 2020;23(3):252-61.
39. Kamae I, Hashimoto Y, Koretsune Y, Tanahashi N, Murata T, Phatak H, et al. Cost-effectiveness Analysis of Apixaban against Warfarin for Stroke Prevention in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation in Japan. *Clin Ther*. 2015;37(12):2837-51.
40. Takashima T, Mukai H, Hara F, Matsubara N, Saito T, Takano T, et al. Taxanes versus S-1 as the first-line chemotherapy for metastatic breast cancer (SELECT BC): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):90-8.
41. 中村 正. 1. MDV データの活用と品質管理. *薬剤疫学*. 2016;21(1):23-5.

42. Liong-Rung L, Hung-Wen C, Ming-Yuan H, Shu-Tien H, Ming-Feng T, Chia-Yu C, et al. Using Artificial Intelligence to Establish Chest X-Ray Image Recognition Model to Assist Crucial Diagnosis in Elder Patients With Dyspnea. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:893208.
43. Ohno S, Shoji A, Hatake K, Oya N, Igarashi A. Cost-effectiveness analysis of treatment regimens with obinutuzumab plus chemotherapy in Japan for untreated follicular lymphoma patients. *Journal of Medical Economics*. 2020;23(10):1130-41.
44. Takura T, Yuasa A, Yonemoto N, Demiya S, Matsuda H, Ebata N, et al. Cost-Effectiveness Analysis of the Treatment Strategies with or without Opioid Medications in Surgery-Eligible Patients with Osteoarthritis in Japan. *Pharmacoeconomics - Open*. 2022;6(1):33-45.
45. Yamakawa K, Ohbe H, Taniguchi K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Time Trends of the Outcomes and Treatment Options for Disseminated Intravascular Coagulation: A Nationwide Observational Study in Japan. *Jma j*. 2020;3(4):313-20.
46. Ogino M, Shiozawa A, Ota H, Okamoto S, Hiroi S, Kawachi I. Treatment and comorbidities of multiple sclerosis in an employed population in Japan: analysis of health claims data. *Neurodegener Dis Manag*. 2018;8(2):97-103.
47. Iwaki H, Tagawa M, Iwasaki K, Kawakami K, Nomoto M. Comparison of zonisamide with non-levodopa, anti-Parkinson's disease drugs in the incidence of Parkinson's disease-relevant symptoms. *Journal of the Neurological Sciences*. 2019;402:145-52.
48. Crabb BT, Lyons A, Bale M, Martin V, Berger B, Mann S, et al. Comparison of International Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision Codes With Electronic Medical Records Among Patients With Symptoms of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(8):e2017703.
49. Cheung S, Hamuro Y, Mahlich J, Nakayama M, Tsubota A. Treatment pathways of Japanese prostate cancer patients - A retrospective transition analysis with administrative data. *PLOS ONE*. 2018;13(4):e0195789.
50. Mannheimer B, Skov J, Falhammar H, Calissendorff J, Lindh JD, Nathanson D. Sex-specific risks of death in patients hospitalized for hyponatremia: a population-based study. *Endocrine*. 2019;66(3):660-5.

51. Fleet JL, Shariff SZ, Gandhi S, Weir MA, Jain AK, Garg AX. Validity of the International Classification of Diseases 10th revision code for hyperkalaemia in elderly patients at presentation to an emergency department and at hospital admission. *BMJ Open*. 2012;2(6).
52. Tsao N, Hou Q, Chen SY, Messe SR. A Real-World Assessment of Outcomes, Health Resource Utilization, and Costs Associated with Cerebral Edema in US Patients with Large Hemispheric Infarction. *Pharmacoecon Open*. 2022;6(1):63-72.
53. Kunisawa S, Fushimi K, Imanaka Y. Reducing Length of Hospital Stay Does Not Increase Readmission Rates in Early-Stage Gastric, Colon, and Lung Cancer Surgical Cases in Japanese Acute Care Hospitals. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166269.

別添

別添表 1 Search strategies

EMBASE AND MEDLINE (R)

Embase 1974 to 2022 May 03, Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to May 03, 2022

#	Search term	Number of hits
1	exp subarachnoid hemorrhage/ or (subarachnoid adj2 (hemorrhage or haemorrhage)).ti,ab.	85,777
2	exp intracranial aneurysm/ or (aneurysm or aneurysmal or brain infarction or brain ischemia or cerebral infarction or cerebral ischemia).ti,ab.	369,540
3	1 and 2	41,482
4	vasospasm.ti,ab.	28,649
5	3 or 4	61,503
6	exp randomized controlled trial/ or randomized controlled trials as topic/ or non randomized controlled trials as topic/ or exp Randomization/ or exp clinical trial/ or clinical trial/ or double blind.ti,ab. or single blind.ti,ab. or (cross-over or crossover).ti,ab. or randomization/ or control group/ or (clin\$ adj3 trial\$).ti,ab. or randomi?ed controlled trial\$.mp. or non randomi?ed controlled trial\$.mp. or RCT.ti,ab. or nRCT.ti,ab. or ((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) adj3 (blind\$ or mask\$)).mp. or placebo\$.ti,ab. or (random\$ adj2 allocat\$).ti,ab. or (single adj2 arm).ti,ab. or open label.ti,ab. or (phase adj3 (III or "3") adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab. or ((equivalence or superiority or non-inferiority or noninferiority) adj3 (study or studies or trial*)).mp. or randomized controlled trial.pt. or clinical trial, phase i.pt. or clinical trial, phase ii.pt. or clinical trial, phase iii.pt. or clinical trial, phase iv.pt. or controlled clinical trial.pt. or multicenter study.pt. or (intervent* and study).ti,ab. or ((quasiexperimental or quasi-experimental') adj3 (study or studies or trial*)).ti,ab.	5,630,215

7	5 and 6	7,067
8	(Case reports or editorial or note or letter or comment or Books or Chapter or News or review or Conference Abstract or Conference Paper or Conference Review).pt. or exp case report/ or case report?.ti.	20,169,009
9	(Systematic or (meta and analy*) or ((indirect or mixed) and treatment comparison)).ti.	642,598
10	review.ti. not 9	870,250
11	8 or 10	20,379,167
12	7 not 11	4,491
13	limit 12 to (English or Japanese)	4,226
14	remove duplicates from 13	2,901

COCHRANE CENTRAL REGISTER OF CONTROLLED TRIALS (CENTRAL)

Cochrane Central Register of Controlled Trials March 2022

#	Search term	Number of hits
1	exp subarachnoid hemorrhage/ or (subarachnoid adj2 (hemorrhage or haemorrhage)).ti,ab.	2,034
2	exp intracranial aneurysm/ or (aneurysm or aneurysmal or brain infarction or brain ischemia or cerebral infarction or cerebral ischemia).ti,ab.	8,106
3	1 and 2	1,284

Search strategies for clinical efficacy and safety – ICHUSHI (on 22nd April 2022)

#	Search term	Number of hits
1	クモ膜下出血/TH	16,501
2	クモ膜下出血/TA or くも膜下出血/TA	14,673
3	脳動脈瘤/TH or 動脈瘤/TH or 脳梗塞/TH or 脳虚血/TH or 脳虚血-一過性/TH	203,172
4	脳動脈瘤/TA or 動脈瘤/TA or 脳梗塞/TA or 脳虚血/TA	142,848
5	(#1 or #2) and (#3 or #4)	9,367
6	動脈瘤性クモ膜下出血/TA or 動脈瘤性くも膜下出血/TA	121

7	#5 or #6	9,367
8	攣縮/TA or れん縮/TA or 脳血管攣縮/TA or 脳血管れん縮/TA	14,005
9	#7 or #8	21,827
10	(#9) and (CK=ヒト)	18,104
11	(#10) and ((FT=Y) AB=Y (PT=症例報告・事例除く) AND (PT=原著論文,会議録除く))	3,836
12	(#11) and (RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験)	41

別添表 2 基本分析における感度分析のパラメータ

	Parameter	Value	Included in OWSA	Included in PSA	Lower bound	Upper bound	se	Distribution	alpha	beta	PSA
Model parameters	Mean age at aSAH onset	57.8	Yes	No	46	69		not included			
	Time horizon	24	Yes	No	19	29		not included			
	% Female	0.67	Yes	No	0.54	0.80	0.134	not included			
	Target population	10,000	No	No			3000	not included			
	Cost discount rate	2%	Yes	No	0.00	0.04		not included			
	Utility discount rate	2%	Yes	No	0.00	0.04		not included			
Probability	Probability of Standard of care - Death	0.02	Yes	Yes	0.01	0.04	0.00368 6636	dirichlet	4	213	0.01
	Probability of Standard of care -DIND and/or CI	0.32	Yes	Yes	0.26	0.39	0.06451 6129	dirichlet	70	147	0.27
	Probability of Standard of care - Health	0.66	Yes	Yes	0.59	0.72	0.13179 7235	dirichlet	143	74	0.68
	Probability of Clazosentan - Death	0.01	Yes	Yes	0.00	0.03	0.00192 3077	dirichlet	2	206	0.01
	Probability of Clazosentan - DIND and/or CI	0.14	Yes	Yes	0.10	0.19	0.02788 4615	dirichlet	29	179	0.10
	Probability of Clazosentan	0.85	Yes	Yes	0.80	0.90	0.17019 2308	dirichlet	177	31	0.85

	- Health										
Adverse events incidence (SoC)	Incidence of SoC Anaemia	0.13	Yes	Yes	0.10	0.16	0.0259	beta	57	383	0.10
	Incidence of SoC Constipation	0.38	Yes	Yes	0.34	0.43	0.07636	beta	168	272	0.37
	Incidence of SoC Vomitting	0.05	Yes	Yes	0.04	0.08	0.0109	beta	24	416	0.06
	Incidence of SoC Pyrexia	0.21	Yes	Yes	0.17	0.25	0.04228	beta	93	347	0.24
	Incidence of SoC Hepatic function abnormal	0.07	Yes	Yes	0.05	0.10	0.0141	beta	31	409	0.07
	Incidence of SoC Hypolbuminaemia	0.15	Yes	Yes	0.12	0.18	0.03	beta	66	374	0.14
	Incidence of SoC Hyponatraemia	0.24	Yes	Yes	0.20	0.28	0.04864	beta	107	333	0.23
	Incidence of SoC Hypokalemia	0.14	Yes	Yes	0.11	0.18	0.02864	beta	63	377	0.17
	Incidence of SoC Brain oedema	0.04	Yes	Yes	0.03	0.06	0.00864	beta	19	421	0.04
	Incidence of SoC Headache	0.15	Yes	Yes	0.12	0.18	0.02954	beta	65	375	0.11
	Incidence of SoC	0.13	Yes	Yes	0.10	0.16	0.025	beta	55	385	0.15

	Insomnia										
	Incidence of SoC Pleural effusion	0.10	Yes	Yes	0.07	0.13	0.02	beta	44	396	0.10
	Incidence of SoC Pulmonary oedema	0.08	Yes	Yes	0.06	0.11	0.01636	beta	36	404	0.06
Adverse events incidence (clazosentan)	Incidence of Clazosentan Anaemia	0.13	Yes	Yes	0.10	0.16	0.0259	beta	57	383	0.13
	Incidence of Clazosentan Constipation	0.38	Yes	Yes	0.34	0.43	0.07636	beta	168	272	0.39
	Incidence of Clazosentan Vomitting	0.05	Yes	Yes	0.04	0.08	0.0109	beta	24	416	0.05
	Incidence of Clazosentan Pyrexia	0.21	Yes	Yes	0.17	0.25	0.04228	beta	93	347	0.22
	Incidence of Clazosentan Hepatic function abnormal	0.07	Yes	Yes	0.05	0.10	0.0141	beta	31	409	0.07
	Incidence of Clazosentan Hypalbuminaemia	0.15	Yes	Yes	0.12	0.18	0.03	beta	66	374	0.15
	Incidence of Clazosentan Hyponatraemia	0.24	Yes	Yes	0.20	0.28	0.04864	beta	107	333	0.23

	Incidence of Clazosentan Hypokalemia	0.14	Yes	Yes	0.11	0.18	0.02864	beta	63	377	0.16
	Incidence of Clazosentan Brain oedema	0.04	Yes	Yes	0.03	0.06	0.00864	beta	19	421	0.05
	Incidence of Clazosentan Headache	0.15	Yes	Yes	0.12	0.18	0.02954	beta	65	375	0.14
	Incidence of Clazosentan Insomnia	0.13	Yes	Yes	0.10	0.16	0.025	beta	55	385	0.12
	Incidence of Clazosentan Pleural effusion	0.10	Yes	Yes	0.07	0.13	0.02	beta	44	396	0.10
	Incidence of Clazosentan Pulmonary oedema	0.08	Yes	Yes	0.06	0.11	0.01636	beta	36	404	0.09
Drug costs	Clazosentan drug cost	2,418,073	No	No	1,934,458	2,901,688	483,615	normal			2,122,848
	SoC drug costs	0	No	No	0	0	0	normal			0
	Rescue medication for clazosentan	42,408	Yes	Yes	33,926	50,889	8,482	normal			39,608
	Rescue medication for standard of care	42,408	Yes	Yes	33,926	50,889	8,482	normal			39,440
Inpatient	Cost_mRS 6	3,528,90	Yes	Yes	2,823,12	4,234,68	705,780	normal			3,697,32

costs and follow-up, 0-3 months	(initial hospitalization and follow-up, 0-3 months)	2			1	2					7
	Cost_mRS 3-5 (initial hospitalization and follow-up, 0-3 months)	5,287,385	Yes	Yes	4,229,908	6,344,862	1,057,477	normal			4,821,980
	Cost_mRS 0-2 (initial hospitalization and follow-up, 0-3 months)	4,084,490	Yes	Yes	3,267,592	4,901,388	816,898	normal			4,190,873
Costs post-hospitalization, 4-6 months	Cost_mRS 6 (follow-up, 4-6 months)	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost_mRS 3-5 (follow-up, 4-6 months)	212,348	Yes	Yes	169,878	254,817	42,470	normal			219,067
	Cost_mRS 0-2 (follow-up, 4-6 months)	77,645	Yes	Yes	62,116	93,174	15,529	normal			72,150
Long-term costs (after 6 months)	Cost_mRS 6 (follow-up, >6 months)	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost_mRS 3-5 (follow-up, >6 months)	372,695	Yes	Yes	298,156	447,234	74,539	normal			136,413
	Cost_mRS 0-2 (follow-up, >6 months)	160,258	Yes	Yes	128,206	192,309	32,052	normal			98,368

Adverse events costs - Standard of care	Cost of SoC Anaemia	511,519	Yes	Yes	409,215	613,823	102,304	normal			627,291
	Cost of SoC Constipation	2,191	Yes	Yes	1,753	2,629	438	normal			1,984
	Cost of SoC Vomitting	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of SoC Pyrexia	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of SoC Hepatic function abnormal	374,622	Yes	Yes	299,697	449,546	74,924	normal			306,123
	Cost of SoC Hypalbuminaemia	492,103	Yes	Yes	393,682	590,523	98,421	normal			249,707
	Cost of SoC Hyponatraemia	120,985	Yes	Yes	96,788	145,182	24,197	normal			108,920
	Cost of SoC Hypokalemia	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of SoC Brain oedema	355,859	Yes	Yes	284,687	427,031	71,172	normal			402,659
	Cost of SoC Headache	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of SoC Insomnia	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of SoC Pleural effusion	547,718	Yes	Yes	438,174	657,262	109,544	normal			525,100
	Cost of SoC Pulmonary oedema	501,831	Yes	Yes	401,464	602,197	100,366	normal			449,506
Adverse	Cost of	511,519	Yes	Yes	409,215	613,823	102,304	normal			521,635

events costs - Clazosentan	Clazosentan Anaemia									
	Cost of Clazosentan Constipation	2,191	Yes	Yes	1,753	2,629	438	normal		2,705
	Cost of Clazosentan Vomitting	0	Yes	Yes	0	0	0	normal		0
	Cost of Clazosentan Pyrexia	0	Yes	Yes	0	0	0	normal		0
	Cost of Clazosentan Hepatic function abnormal	374,622	Yes	Yes	299,697	449,546	74,924	normal		322,868
	Cost of Clazosentan Hypolbuminaemia	492,103	Yes	Yes	393,682	590,523	98,421	normal		412,452
	Cost of Clazosentan Hyponatraemia	120,985	Yes	Yes	96,788	145,182	24,197	normal		125,721
	Cost of Clazosentan Hypokalemia	0	Yes	Yes	0	0	0	normal		0
	Cost of Clazosentan Brain oedema	355,859	Yes	Yes	284,687	427,031	71,172	normal		435,231
	Cost of Clazosentan Headache	0	Yes	Yes	0	0	0	normal		0

	Cost of Clazosentan Insomnia	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of Clazosentan Pleural effusion	547,718	Yes	Yes	438,174	657,262	109,544	normal			582,497
	Cost of Clazosentan Pulmonary oedema	501,831	Yes	Yes	401,464	602,197	100,366	normal			356,565
Relative health state utilities (<=6 months)	Utility <= 6 months, mRS 6	0.000	Yes	No	0.000	0.000	0.000	beta	0.00	0.00	0.000
	Utility <= 6 months, mRS 3-5	0.348	Yes	Yes	0.278	0.417	0.070	beta	15.96	29.95	-0.320
	Utility <= 6 months, mRS 0-2	0.779	Yes	Yes	0.623	0.935	0.156	beta	4.75	1.35	0.896
Relative health state utilities (>6 months)	Utility > 6 months, mRS 6	0.000	Yes	No	0.000	0.000	0.000	beta	0.00	0.00	0.000
	Utility > 6 months, mRS 3-5	0.348	Yes	Yes	0.278	0.417	0.070	beta	34.04	-131.95	0.348
	Utility > 6 months, mRS 0-2	0.779	Yes	Yes	0.623	0.935	0.156	beta	4.75	1.35	0.849
Adverse events disutility	Disutility of Anaemia	-0.079	Yes	Yes	-0.095	-0.063	-0.016	beta	22.95	267.51	-0.089
	Disutility of Constipation	-0.071	Yes	Yes	-0.085	-0.057	-0.014	beta	23.15	302.96	-0.077
	Disutility of	-0.170	Yes	Yes	-0.204	-0.136	-0.034	beta	20.58	100.48	-0.122

	Vomitting										
	Disutility of Pyrexia	-0.078	Yes	Yes	-0.094	-0.062	-0.016	beta	22.97	271.54	-0.054
	Disutility of Hepatic function abnormal	-0.067	Yes	Yes	-0.080	-0.054	-0.013	beta	23.26	323.88	-0.070
	Disutility of Hypalbuminaemia	-0.080	Yes	Yes	-0.096	-0.064	-0.016	beta	22.92	263.58	-0.087
	Disutility of Hyponatraemia	-0.080	Yes	Yes	-0.096	-0.064	-0.016	beta	22.92	263.58	-0.052
	Disutility of Hypokalemia	-0.080	Yes	Yes	-0.096	-0.064	-0.016	beta	22.92	263.58	-0.085
	Disutility of Brain oedema	-0.084	Yes	Yes	-0.101	-0.067	-0.017	beta	22.82	248.80	-0.094
	Disutility of Headache	-0.093	Yes	Yes	-0.112	-0.074	-0.019	beta	22.58	220.24	-0.112
	Disutility of Insomnia	-0.165	Yes	Yes	-0.198	-0.132	-0.033	beta	20.71	104.81	-0.195
	Disutility of Pleural effusion	-0.121	Yes	Yes	-0.145	-0.097	-0.024	beta	21.85	158.76	-0.123
	Disutility of Pulmonary oedema	-0.121	Yes	Yes	-0.145	-0.097	-0.024	beta	21.85	158.76	-0.115
SMRs	SMRs mRS 3-5	4.01	Yes	Yes	3.21	4.82	0.80	normal			4.97
	SMRs mRS 0-2	1.35	Yes	Yes	1.08	1.62	0.27	normal			0.96

別添表 3 その他の分析における感度分析のパラメータ

	Parameter	Value	Included in OWSA	Included in PSA	Lower bound	Upper bound	SE	Distribution	alpha	beta	PSA
Model parameters	Mean age at aSAH onset	57.8	Yes	No	46	69		not included			
	Time horizon	24	Yes	No	19	29		not included			
	% Female	0.67	Yes	No	0.54	0.80	0.13	not included			
	Target population	10,000	No	No				not included			
	Cost discount rate	2%	Yes	No	0	0.04		not included			
	Utility discount rate	2%	Yes	No	0	0.04		not included			
Probability	Standard of care - probability of DIND/CI	0.34	Yes	Yes	0.28	0.40	0.07	dirichlet	74	144	0.33
	Clazonsentan - probability of DIND/CI	0.16	Yes	Yes	0.11	0.21	0.03	dirichlet	33	177	0.17
	Standard of care without DIND/CI - probability of mRS 6	0.00	Yes	Yes	0.00	0.00	0.00	dirichlet	0	109	0.00
	Standard of care without DIND/CI - probability of mRS 3-5	0.06	Yes	Yes	0.02	0.10	0.01	dirichlet	6	103	0.05
	Standard of care without DIND/CI - probability of mRS 0-2	0.94	Yes	Yes	0.90	0.98	0.19	dirichlet	103	6	0.96
	Standard of care with DIND/CI - probability of mRS 6	0.04	Yes	Yes	0.01	0.09	0.01	dirichlet	4	93	0.02

	Standard of care with DIND/CI - probability of mRS 3-5	0.39	Yes	Yes	0.30	0.49	0.08	dirichlet	38	59	0.30
	Standard of care with DIND/CI - probability of mRS 0-2	0.57	Yes	Yes	0.47	0.66	0.11	dirichlet	55	42	0.57
	Clazosentan without DIND/CI - probability of mRS 6	0.00	Yes	Yes	0.00	0.00	0.00	dirichlet	0	124	0.00
	Clazosentan without DIND/CI - probability of mRS 3-5	0.02	Yes	Yes	0.01	0.06	0.00	dirichlet	3	121	0.01
	Clazosentan without DIND/CI - probability of mRS 0-2	0.98	Yes	Yes	0.94	0.99	0.20	dirichlet	121	3	0.96
	Clazosentan with DIND/CI - probability of mRS 6	0.03	Yes	Yes	0.00	0.07	0.01	dirichlet	2	73	0.01
	Clazosentan with DIND/CI - probability of mRS 3-5	0.31	Yes	Yes	0.21	0.41	0.06	dirichlet	23	52	0.43
	Clazosentan with DIND/CI - probability of mRS 0-2	0.67	Yes	Yes	0.56	0.77	0.13	dirichlet	50	25	0.74
Adverse events incidence (SoC)	Incidence of SoC Anaemia	0.13	Yes	Yes	0.10	0.16	0.03	beta	57	383	0.12
	Incidence of SoC Constipation	0.38	Yes	Yes	0.34	0.43	0.08	beta	168	272	0.39

	Incidence of SoC Vomitting	0.05	Yes	Yes	0.04	0.08	0.01	beta	24	416	0.04
	Incidence of SoC Pyrexia	0.21	Yes	Yes	0.17	0.25	0.04	beta	93	347	0.20
	Incidence of SoC Hepatic function abnormal	0.07	Yes	Yes	0.05	0.10	0.01	beta	31	409	0.07
	Incidence of SoC Hypalbuminaemia	0.15	Yes	Yes	0.12	0.18	0.03	beta	66	374	0.15
	Incidence of SoC Hyponatraemia	0.24	Yes	Yes	0.20	0.28	0.05	beta	107	333	0.26
	Incidence of SoC Hypokalemia	0.14	Yes	Yes	0.11	0.18	0.03	beta	63	377	0.12
	Incidence of SoC Brain oedema	0.04	Yes	Yes	0.03	0.06	0.01	beta	19	421	0.04
	Incidence of SoC Headache	0.15	Yes	Yes	0.12	0.18	0.03	beta	65	375	0.17
	Incidence of SoC Insomnia	0.13	Yes	Yes	0.10	0.16	0.03	beta	55	385	0.11
	Incidence of SoC Pleural effusion	0.10	Yes	Yes	0.07	0.13	0.02	beta	44	396	0.09
	Incidence of SoC Pulmonary oedema	0.08	Yes	Yes	0.06	0.11	0.02	beta	36	404	0.08
Adverse events incidence (clazosentan)	Incidence of Clazosentan Anaemia	0.13	Yes	Yes	0.10	0.16	0.03	beta	57	383	0.13
	Incidence of Clazosentan Constipation	0.38	Yes	Yes	0.34	0.43	0.08	beta	168	272	0.39

	Incidence of Clazosentan Vomitting	0.05	Yes	Yes	0.04	0.08	0.01	beta	24	416	0.05
	Incidence of Clazosentan Pyrexia	0.21	Yes	Yes	0.17	0.25	0.04	beta	93	347	0.21
	Incidence of Clazosentan Hepatic function abnormal	0.07	Yes	Yes	0.05	0.10	0.01	beta	31	409	0.07
	Incidence of Clazosentan Hypalbuminaemia	0.15	Yes	Yes	0.12	0.18	0.03	beta	66	374	0.13
	Incidence of Clazosentan Hyponatraemia	0.24	Yes	Yes	0.20	0.28	0.05	beta	107	333	0.23
	Incidence of Clazosentan Hypokalemia	0.14	Yes	Yes	0.11	0.18	0.03	beta	63	377	0.15
	Incidence of Clazosentan Brain oedema	0.04	Yes	Yes	0.03	0.06	0.01	beta	19	421	0.03
	Incidence of Clazosentan Headache	0.15	Yes	Yes	0.12	0.18	0.03	beta	65	375	0.15
	Incidence of Clazosentan Insomnia	0.13	Yes	Yes	0.10	0.16	0.03	beta	55	385	0.12
	Incidence of Clazosentan Pleural effusion	0.10	Yes	Yes	0.07	0.13	0.02	beta	44	396	0.10
	Incidence of Clazosentan Pulmonary oedema	0.08	Yes	Yes	0.06	0.11	0.02	beta	36	404	0.09
Drug costs	Clazosentan drug cost	2,418,073	No	No	1,470,206	3,365,940	483,615	normal			1,893,516

	SoC drug costs	0	No	No	0	0	0	normal			0
	Rescue medication for clazosentan	42,408	Yes	Yes	33,926	50,889	8,482	normal			39,358
	Rescue medication for standard of care	42,408	Yes	Yes	33,926	50,889	8,482	normal			40,225
Inpatient costs and follow-up with DIND and/or CI, 0-3 months	Cost_with DIND/CI - mRS 6 (initial hospitalization and follow-up, 0-3 months)	3,945,344	Yes	Yes	3,156,275	4,734,412	789,069	normal			3,466,918
	Cost_with DIND/CI - mRS 3-5 (initial hospitalization and follow-up, 0-3 months)	5,387,903	Yes	Yes	4,310,322	6,465,484	1,077,581	normal			6,193,636
	Cost_with DIND/CI - mRS 0-2 (initial hospitalization and follow-up, 0-3 months)	4,213,049	Yes	Yes	3,370,439	5,055,658	842,610	normal			4,062,270
Inpatient costs and follow-up without DIND and/or CI, 0-3 months	Cost_without DIND/CI - mRS 6 (initial hospitalization and follow-up, 0-3 months)	3,349,326	Yes	Yes	2,679,461	4,019,192	669,865	normal			3,361,003
	Cost_without DIND/CI - mRS 3-5 (initial hospitalization and follow-up, 0-3 months)	5,187,394	Yes	Yes	4,149,915	6,224,873	1,037,479	normal			5,612,969

	Cost_without DIND/CI - mRS 0-2 (initial hospitalization and follow-up, 0-3 months)	3,986,941	Yes	Yes	3,189,553	4,784,330	797,388	normal			3,909,397
Costs post-hospitalization with DIND and/or CI, 4-6 months	Cost_with DIND/CI - mRS 6 (follow-up, 4-6 months)	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost_with DIND/CI - mRS 3-5 (follow-up, 4-6 months)	225,030	Yes	Yes	180,024	270,035	45,006	normal			188,220
	Cost_with DIND/CI - mRS 0-2 (follow-up, 4-6 months)	74,219	Yes	Yes	59,375	89,063	14,844	normal			71,372
Costs post-hospitalization without DIND and/or CI, 4-6 months	Cost_without DIND/CI - mRS 6 (follow-up, 4-6 months)	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost_without DIND/CI - mRS 3-5 (follow-up, 4-6 months)	199,950	Yes	Yes	159,960	239,940	39,990	normal			205,640
	Cost_without DIND/CI - mRS 0-2 (follow-up, 4-6 months)	79,993	Yes	Yes	63,994	95,991	15,999	normal			72,252
Long-term costs (after 6 months)	Cost_mRS 6 (follow-up, >6 months)	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost_mRS 3-5 (follow-up, >6 months)	372,695	Yes	Yes	298,156	447,234	74,539	normal			426,882
	Cost_mRS 0-2 (follow-up, >6 months)	160,258	Yes	Yes	128,206	192,309	32,052	normal			204,778

	months)										
Adverse events costs - Standard of care	Cost of SoC Anaemia	511,519	Yes	Yes	409,215	613,823	102,304	normal			629,057
	Cost of SoC Constipation	2,191	Yes	Yes	1,753	2,629	438	normal			2,216
	Cost of SoC Vomitting	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of SoC Pyrexia	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of SoC Hepatic function abnormal	374,622	Yes	Yes	299,697	449,546	74,924	normal			385,576
	Cost of SoC Hypolbuminaemia	492,103	Yes	Yes	393,682	590,523	98,421	normal			646,408
	Cost of SoC Hyponatraemia	120,985	Yes	Yes	96,788	145,182	24,197	normal			140,055
	Cost of SoC Hypokalemia	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of SoC Brain oedema	355,859	Yes	Yes	284,687	427,031	71,172	normal			390,691
	Cost of SoC Headache	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of SoC Insomnia	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of SoC Pleural effusion	547,718	Yes	Yes	438,174	657,262	109,544	normal			410,231
	Cost of SoC Pulmonary oedema	501,831	Yes	Yes	401,464	602,197	100,366	normal			495,230
Adverse events costs - Clazosentan	Cost of Clazosentan Anaemia	511,519	Yes	Yes	409,215	613,823	102,304	normal			557,461
	Cost of Clazosentan Constipation	2,191	Yes	Yes	1,753	2,629	438	normal			1,974

	Cost of Clazosentan Vomitting	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of Clazosentan Pyrexia	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of Clazosentan Hepatic function abnormal	374,622	Yes	Yes	299,697	449,546	74,924	normal			339,832
	Cost of Clazosentan Hypalbuminaemia	492,103	Yes	Yes	393,682	590,523	98,421	normal			373,027
	Cost of Clazosentan Hyponatraemia	120,985	Yes	Yes	96,788	145,182	24,197	normal			60,580
	Cost of Clazosentan Hypokalemia	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of Clazosentan Brain oedema	355,859	Yes	Yes	284,687	427,031	71,172	normal			404,494
	Cost of Clazosentan Headache	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of Clazosentan Insomnia	0	Yes	Yes	0	0	0	normal			0
	Cost of Clazosentan Pleural effusion	547,718	Yes	Yes	438,174	657,262	109,544	normal			346,048
	Cost of Clazosentan Pulmonary oedema	501,831	Yes	Yes	401,464	602,197	100,366	normal			479,070
Relative health	Utility <= 6 months, mRS 6	0.000	Yes	Yes	0.000	0.000	0.000	beta	0.000	0.000	0.000

state utilities with DIND/CI (<6 months)	with DIND/CI										
	Utility <= 6 months, mRS 3-5 with DIND/CI	0.348	Yes	Yes	0.278	0.417	0.070	beta	15.961	29.947	-0.363
	Utility <= 6 months, mRS 0-2 with DIND/CI	0.779	Yes	Yes	0.623	0.935	0.156	beta	4.746	1.346	0.920
Relative health state utilities without DIND/CI (<6 months)	Utility <= 6 months, mRS 6 without DIND/CI	0.000	Yes	Yes	0.000	0.000	0.000	beta	0.000	0.000	0.000
	Utility <= 6 months, mRS 3-5 without DIND/CI	0.348	Yes	Yes	0.278	0.417	0.070	beta	15.961	29.947	-0.256
	Utility <= 6 months, mRS 0-2 without DIND/CI	0.779	Yes	Yes	0.623	0.935	0.156	beta	4.746	1.346	0.960
Relative health state utilities (>6 months)	Utility > 6 months, mRS 6	0.000	Yes	Yes	0.000	0.000	0.000	beta	0.000	0.000	0.000
	Utility > 6 months, mRS 3-5	0.348	Yes	Yes	0.278	0.417	0.070	beta	15.961	29.947	-0.278
	Utility > 6 months, mRS 0-2	0.779	Yes	Yes	0.623	0.935	0.156	beta	4.746	1.346	0.670
Adverse events disutility	Disutility of Anaemia	-0.079	Yes	Yes	-0.095	-0.063	-0.016	beta	22.946	267.510	-0.083
	Disutility of Constipation	-0.071	Yes	Yes	-0.085	-0.057	-0.014	beta	26.846	-404.959	-0.071
	Disutility of Vomitting	-0.170	Yes	Yes	-0.204	-0.136	-0.034	beta	20.580	100.479	-0.109
	Disutility of Pyrexia	-0.078	Yes	Yes	-0.094	-0.062	-0.016	beta	22.972	271.541	-0.062
	Disutility of Hepatic function abnormal	-0.067	Yes	Yes	-0.080	-0.054	-0.013	beta	23.258	323.876	-0.074

	Disutility of Hypalbuminaemia	-0.080	Yes	Yes	-0.096	-0.064	-0.016	beta	22.920	263.580	-0.082
	Disutility of Hyponatraemia	-0.080	Yes	Yes	-0.096	-0.064	-0.016	beta	22.920	263.580	-0.087
	Disutility of Hypokalemia	-0.080	Yes	Yes	-0.096	-0.064	-0.016	beta	22.920	263.580	-0.111
	Disutility of Brain oedema	-0.084	Yes	Yes	-0.101	-0.067	-0.017	beta	22.816	248.803	-0.108
	Disutility of Headache	-0.093	Yes	Yes	-0.112	-0.074	-0.019	beta	22.582	220.235	-0.084
	Disutility of Insomnia	-0.165	Yes	Yes	-0.198	-0.132	-0.033	beta	20.710	104.805	-0.215
	Disutility of Pleural effusion	-0.121	Yes	Yes	-0.145	-0.097	-0.024	beta	21.854	158.758	-0.114
	Disutility of Pulmonary oedema	-0.121	Yes	Yes	-0.145	-0.097	-0.024	beta	21.854	158.758	-0.127
SMRs	mRS 3-5	4.01	Yes	Yes	3.21	4.82	0.80	normal			3.20
	mRS 0-2	1.35	Yes	Yes	1.08	1.62	0.27	normal			1.31