

クラゾセンタン(ピヴラッツ点滴静注液)に関する

公的分析の結果

[第 1.0 版 2023 年 7 月 7 日]

[第 1.1 版 2023 年 7 月 18 日]

[第 1.2 版 2023 年 9 月 5 日]

【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	6
1.1 評価結果の概要.....	6
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	8
1.3 公的分析における参考事項.....	8
2. 追加的有用性の評価.....	9
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	9
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン	9
2.1.2 実施の流れ.....	9
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	9
2.1.4 使用したデータベース	10
2.1.5 使用した検索式	10
2.1.6 検索結果	12
2.1.7 臨床試験の概要	14
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	31
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】.....	32
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	33
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	37
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】.....	40
3. 費用対効果の評価	41
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要.....	41
3.1.1 術後集中治療・管理と比較した費用効果分析の概要	41
3.1.2 術後集中治療・管理と比較した費用効果分析に対する見解.....	43
3.1.2.1 脳血管攣縮に関連したイベントへの限定について.....	43
3.1.2.2 クラゾセンタンの有効性の根拠とする研究データについて.....	45
3.1.2.3 QOL 値、死亡ハザード比の単純平均について	45
3.1.2.4 分析期間について.....	45
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	47
3.3 実施が必要な再分析の概要	48
3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	48
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの).....	48
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	49

3.4.1 mRS の分布	49
【具体的な再分析の内容】	50
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	51
3.5.1 他の研究データを用いたシナリオ分析	51
【具体的な再分析の内容】	51
4. 分析結果	53
4.1 再分析における基本分析の結果	53
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	53
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	54
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因 ..	54
4.2 再分析における感度分析の結果	55
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	57
4.4 分析結果の解釈	58
5. 参考文献	59

【略語表】

略語	正式表記
aSAH	Aneurysmal subarachnoid hemorrhage
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CI	Cerebral infarction
DIND	Delayed ischemic neurological deficits
DSA	Digital Subtraction Angiography
GCS	Glasgow Coma Scale
GOSE	Glasgow Outcome Scale Extended
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
M/M	Morbidity/Mortality
MMSE	Mini-Mental State Examination
mRS	Modified Rankin Scale
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OATP	Organic anion transporting polypeptide
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCT	Randomized Controlled Trial
RRR	Relative risk reduction
SAH	Subarachnoid hemorrhage
S-GOS	Swedish version of Glasgow Outcome Scale
SMC	Scottish Medicines Agency
TEAEs	Treatment-emergent adverse events
VSP	Vasospasm
WFNS	World Federation of Neurosurgical Societies

0. 分析枠組み

対象品目名は「クラゾセンタン(ピヴラツツ点滴静注液 150 mg)」で、製造販売業者は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である。クラゾセンタン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及び脳虚血症状の発症抑制を効能又は効果とするエンドセリン受容体拮抗薬であり、2022年4月13日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測は138億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。分析枠組みは、2022年7月22日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団（複数可）	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	
比較対照技術名	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)
比較対照技術を選定した理由	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の脳血管攣縮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。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/>
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	(該当せず)

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は2023年1月6日に提出した報告書にて、諸外国における評価は実施されていないと報告している。公的分析期間においても諸外国で評価は実施されていないことを確認した。2023年6月27日時点で、本邦以外では薬事承認が得られていないことを確認しており、諸外国の医療技術評価機関において評価が実施されていないのはこのことによると考えられる。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	その他(存在しない)	左記に同じ
	SMC	その他(存在しない)	左記に同じ
フランス	HAS	その他(存在しない)	左記に同じ
ドイツ	IQWiG	その他(存在しない)	左記に同じ
カナダ	CADTH	その他(存在しない)	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	その他(存在しない)	左記に同じ

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

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

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

諸外国の医療技術評価機関において、評価対象技術の評価は実施されていなかった。

1.3 公的分析における参考事項

該当なし

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

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

対象集団は、脳動脈瘤によるくも膜下出血術後(クリッピング、コイル塞栓術)患者とし、介入と比較対照はそれぞれ、クラゾセンタン+術後集中治療・管理、術後集中治療・管理と設定した。アウトカムは死亡率、臨床イベント、神経運動機能評価、有害事象とし、検索期間は 2023 年 4 月 10 日までの全期間とした。

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

項目	内容
対象集団	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後(クリッピング、コイル塞栓術)患者
介入	クラゾセンタン+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	死亡率、臨床イベント、神経運動機能評価、有害事象
研究デザイン	RCT
文献検索期間	検索実施日までの全期間

2.1.2 実施の流れ

クラゾセンタンの追加的有用性の評価にあたり、リサーチクエスションに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献および RCT を特定する作業から成り、2 名の独立したレビュアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表 2-1-3)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビュアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議により解消された。特定された RCT の概要を要約し、表 2-1-7-1 から表 2-1-7-6 に結果をまとめた。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を表 2-1-3 に示す。

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後(クリッピング、コイル塞栓術)患者	—
介入	クラゾセンタン+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"> ● 死亡率 ● 臨床イベント ● 神経運動機能評価 ● 有害事象 	—
研究デザイン	RCT	<ul style="list-style-type: none"> ● 単群試験又は比較対照群が設定されていない研究 ● 観察研究
文献の種類	原著論文	学会抄録
言語	日本語又は英語で記述された研究	—

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

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

2.1.5 使用した検索式

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

表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式

検索日:2023 年 4 月 10 日

通番	検索式	結果数

#1	vasospasm, intracranial[MH] OR Subarachnoid hemorrhages[MH] OR "aneurysmal subarachnoid hemorrhage"[tiab] OR "SAH"[tiab] OR "aSAH"[tiab]	30,482
#2	clazosentan*[TW]	141
#3	#1 AND #2	111
#4	"Randomized Controlled Trial"[PT] OR ("randomized"[TI] AND (trial[TI] OR trials[TI])) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH]	766,294
#5	#4 AND #3	43

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

検索日:2023年4月10日

通番	検索式	結果数
#1	vasospasm, intracranial OR Subarachnoid hemorrhages OR "aneurysmal subarachnoid hemorrhage":ab,ti OR "SAH":ab,ti OR "aSAH":ab,ti	24,724
#2	clazosentan*	371
#3	#1 AND #2	196
#4	"Randomized Controlled Trial":pt OR ("randomized":ti AND (trial:ti OR trials:ti)) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"	211,347
#5	#3 AND #4	13

表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式

検索日:2023年4月10日

通番	検索式	結果数
#1	"aneurysmal subarachnoid hemorrhage" or "subarachnoid hemorrhage" or "SAH" or "aSAH" or "vasospasm" or "cerebral vasospasm"	3431
#2	(clazosentan*)	76
#3	#1 AND #2	66

表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた検索式

検索日:2023年4月10日

通番	検索式	結果数
#1	(クモ膜下出血/TH or くも膜下出血/AL or SAH/AL)	78,414
#2	(脳血管れん縮/TH or 脳血管攣縮/AL)	5945
#3	#1 OR #2	81,146
#4	(Clazosentan/TH or クラゾセンタン/AL) or (Clazosentan/TH or ピヴラッツ/AL) or (Clazosentan/TH or clazosentan/AL) or (Clazosentan/TH or pivlaz/AL)	15
#5	#3 AND #4	15

2.1.6 検索結果

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

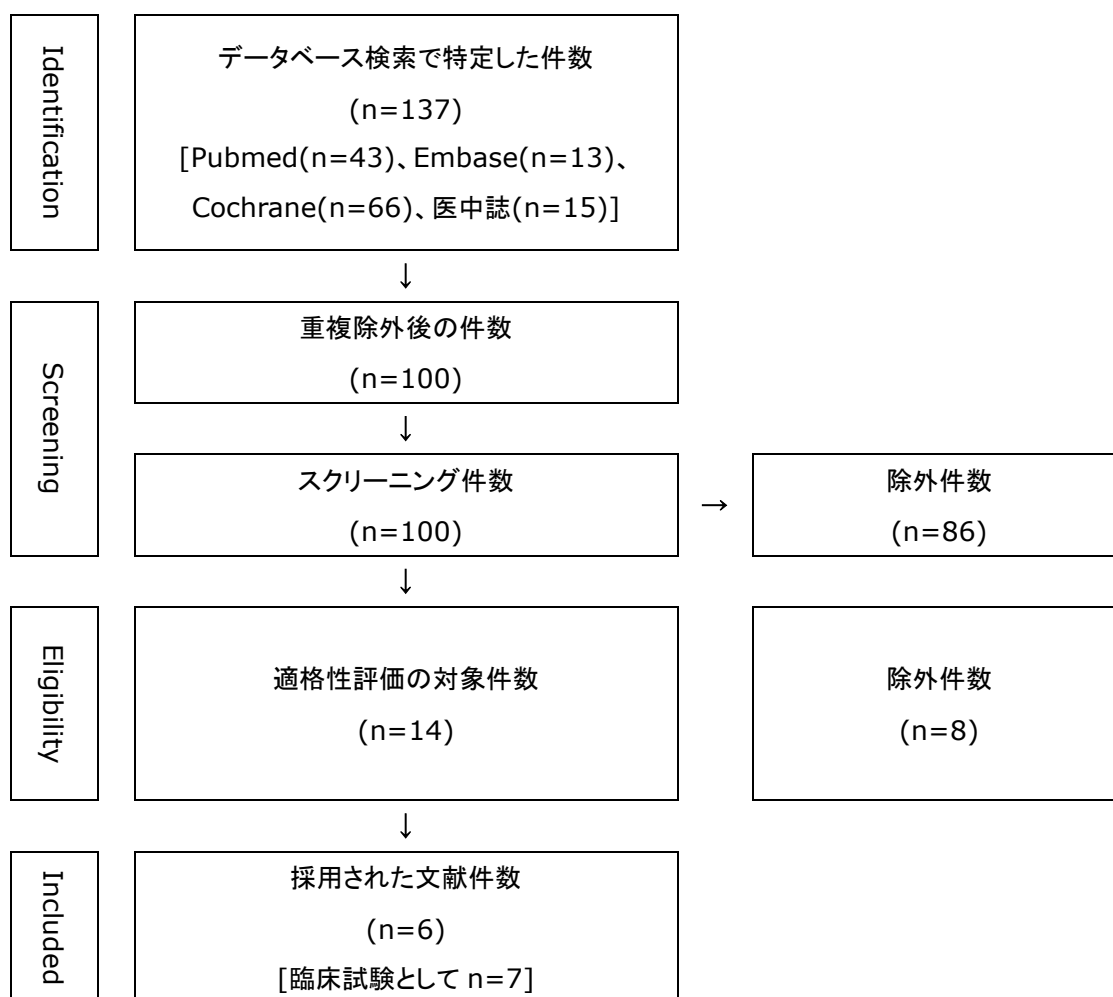


図 2-1-6 フローチャート

クラゾセンタン+術後集中治療・管理と術後集中治療・管理を比較した RCT として 7 件(AC-054-305 試験、AC-054-306 試験、AC-054-202 試験、AC-054-201 試験、AC-054-301 試験、AC-054-302 試験、AXV-034-2S01 試験)の試験を特定した。公的分析のシステマティックレビューで特定された 6 件の文献について下記に示す。なお、以下の文献 1 では AC-054-305 と AC-054-306 試験の 2 つの試験について報告されていた。

1. 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;137:1707–17.
2. 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 Diseases.* 2017;44:59–67.
3. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Frey A, 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.
4. 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). *The Lancet Neurology.* 2011;10(7):618–25.
5. 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.
6. 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;103:9–17.

2.1.7 臨床試験の概要

公的分析のシステマティックレビューで特定された 7 つの試験の概要を表 2-1-7-1 から表 2-1-7-6 に示す。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	AC-054-305 試験、AC-054-306 試験
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> ● Endo H, Hagiwara Y, Kimura N, Takizawa K, Niizuma K, Togo O, Tominaga T. 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;137:1707-17.[1]
臨床試験登録情報	JapicCTI-163368、JapicCTI-163369
試験を実施した場所	1 か国(日本)57 施設
試験の登録期間	2016 年 12 月～2020 年 6 月
対象集団	血管内コイル塞栓術または外科的クリッピング術を受けた aSAH 患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 日本人 ● 20 歳以上 75 歳以下 ● Fisher 分類でグレード 3 ● WFNS のグレード 1～4 ● 妊娠の可能性のある女性は、血清検査で陰性であった場合のみ対象
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 術前に中程度から重症の脳血管攣縮が発生した ● 深刻な術中合併症が認められた(12 時間以上続く新たな大脳梗塞や深刻な神経学的欠損を含む) ● 介入開始の 4 時間前から治験薬投与終了まで、ファスジル塩酸塩水和物、オザグレルナトリウム、ミルリノンおよびニカルジピン塩酸塩の併用は禁止された ● 治験薬投与前または投与中は、有機アニオン輸送性ポリペプチド 1B1 または 1B3(すなわち OATP1B1 または OATP1B3)の阻害剤の使用は禁止された
介入方法の詳細	aSAH 発症後 48 時間以内かつ血管内コイル塞栓術または外科

	的クリッピング術を行った後に、クラゾセタン[10 mg/hr]の静脈内投与を開始し、発症後 15 日間継続する
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第 III 相、二重盲検化、層別ランダム化 層別化因子は、介入前の WFNS グレード
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	aSAH 発症後 6 週以内の、血管攣縮に関連した新たな脳梗塞、DIND 及び全死因死亡の発生
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● aSAH 発症後 6 週以内の、原因を問わない新たな脳梗塞、DIND 及び全死因死亡の発生 ● aSAH 発症後 12 週の GOSE ● aSAH 発症後 12 週の mRS ● aSAH 発症後 12 週の MMSE ● aSAH 発症後 14 日までの中等度、重症の脳血管攣縮の発生 ● 救済療法を受けた患者の割合 ● 安全性
有効性	<ul style="list-style-type: none"> ● 血管内コイル塞栓術を受けた患者 <u>血管攣縮に関連した脳梗塞、DIND 及び全死因死亡の発生</u> クラゾセタン(n=103): 13.6% プラセボ(n=111): 28.8% RRR: 53%(95%信頼区間: 17-73) P=.0055 ● 外科的クリッピング術を受けた患者 <u>血管攣縮に関連した脳梗塞、DIND 及び全死因死亡の発生</u> クラゾセタン(n=105): 16.2% プラセボ(n=106): 39.6% RRR: 59%(95%信頼区間: 33-75) P=.0001 ● プール解析 <u>脳血管攣縮に関連した脳梗塞、DIND 及び全死因死亡の発生</u> クラゾセタン(n=208): 14.9% プラセボ(n=217): 34.1% P<.0001

	<p><u>原因を問わない新たな脳梗塞、DIND 及び全死因死亡の発生</u></p> <p>クラゾセンタン(n=208):39.4%</p> <p>プラセボ(n=217):49.3%</p> <p>RRR:20%(95%信頼区間:1-36)</p> <p>P=.032</p> <p><u>mRS が 3 以上</u></p> <p>クラゾセンタン(n=208):15.6%</p> <p>プラセボ(n=217):23.4%</p> <p>P=.048</p>
安全性	<p><u>TEAEs</u></p> <p>クラゾセンタン(n=218):94.5%</p> <p>プラセボ(n=222):94.6%</p> <p><u>治験薬中止の原因となった TEAEs</u></p> <p>クラゾセンタン(n=218):11.5%</p> <p>プラセボ(n=222):11.7%</p> <p><u>死亡</u></p> <p>クラゾセンタン(n=218):1.4%</p> <p>プラセボ(n=222):2.3%</p>
日本人集団における有効性	上記に同じ
日本人集団における安全性	上記に同じ

表 2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	AC-054-202 試験
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> 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 Diseases. 2017;44:59-67.[2]
臨床試験登録情報	JapicCTI-152889
試験を実施した場所	2 か国(日本、韓国)32 施設
試験の登録期間	2009 年 6 月～2010 年 11 月
対象集団	外科的クリッピング術を受けた aSAH 患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> 20 歳以上 75 歳以下

	<ul style="list-style-type: none"> ● 日本人または韓国人 ● Fisher 分類でグループ 3 ● 術前 CT スキャンでくも膜下出血の長径が 20 mm 以上または両脳半球に及ぶ
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● WFNS のグレード 5 ● 大脳梗塞などの深刻な術中合併症が認められた ● 片麻痺や意識障害が術後 12 時間以上継続した ● 治療抵抗性低血圧の発生 ● 重症心不全 ● 誤嚥性肺炎または肺水腫 ● 血清クレアチニン値 2.0 mg/dL 以上 ● 総ビリルビン値が施設基準値上限の 2 倍以上 ● 肝硬変
介入方法の詳細	<p>aSAH 発症後 56 時間以内かつ動脈瘤の外科的クリッピング術を行った後に、以下の投与速度でクラゾセンタンの静脈内投与を開始し、発症後 14 日まで継続する</p> <p>① 5 mg/h ② 10 mg/h</p>
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第 II 相、二重盲検化、層別ランダム化 層別化因子は、国(日本 vs. 韓国)及びスクリーニング時の WFNS グレード(I 及び II vs. III 及び IV)
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	aSAH 発症後 14 日までの中等度、重症の脳血管攣縮の発生
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● aSAH 発症後 6 週以内の、血管攣縮に伴う新たな脳梗塞の発生 ● aSAH 発症後 12 週の GOSE ● aSAH 発症後 12 週の mRS ● aSAH 発症後 12 週の MMSE ● 安全性
有効性	<p>中等度、重症の脳血管攣縮の発生(動脈径の減少が 34%以上)</p> <p>5 mg/h クラゾセンタン(n=52): 38.5%(95%信頼区間: 25.3-53.0)</p> <p>10 mg/h クラゾセンタン(n=51):</p>

	<p>35.3%(95%信頼区間:22.4-49.9)</p> <p>プラセボ(n=55):80.0%(95%信頼区間:67.0-89.6)</p> <p>P < .0001(5 mg/h クラゾセンタン vs. プラセボ)</p> <p>P < .0001(10 mg/h クラゾセンタン vs. プラセボ)</p> <p><u>血管攣縮に伴う脳梗塞の発生</u></p> <p>5 mg/h クラゾセンタン(n=52):3.8%(95%信頼区間:0.5-13.2)</p> <p>10 mg/h クラゾセンタン(n=51):4.2%(95%信頼区間:0.5-14.3)</p> <p>プラセボ(n=55):20.8%(95%信頼区間:10.8-34.1)</p> <p>P=.0151(5 mg/h クラゾセンタン vs. プラセボ)</p> <p>P=.0165(10 mg/h クラゾセンタン vs. プラセボ)</p> <p>aSAH 発症後 12 週の GOSE4 以下の割合、mRS3 以上の割合、MMSE の平均値において統計的な有意差は見られなかった</p>
安全性	<p><u>有害事象による投与中止</u></p> <p>5 mg/h クラゾセンタン(n=52):10.0%</p> <p>10 mg/h クラゾセンタン(n=51):6.8%</p> <p>プラセボ(n=55):8.3%</p> <p><u>aSAH 発症後 12 週までの死亡の発生</u></p> <p>5 mg/h クラゾセンタン(n=52):1.7%</p> <p>10 mg/h クラゾセンタン(n=51):3.4%</p> <p>プラセボ(n=55):1.7%</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-3 臨床試験の概要

試験名	AC-054-201 試験(CONSCIOUS-1)
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Frey A, Roux S, Pasqualin A. 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.[3]
臨床試験登録情報	NCT00111085
試験を実施した場所	2 か国(カナダ、アメリカ)
試験の登録期間	2005 年 1 月 10 日～2006 年 3 月 30 日
対象集団	DSA で確認された囊状動脈瘤破裂による、SAH を有する患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歳から 70 歳以下の男性及び女性、45 歳から 70 歳以下の男性、外科的・必然的に不妊状態である 18 歳から 44 歳以下の男性、または主なインフォームドコンセントに自ら署名できる患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> • 他の原因(外傷、紡錘状または真菌性動脈瘤の破裂など)により SAH の患者 • くも膜下出血を伴わない脳室内または脳内出血の患者 • 血腫を認めない、または CT で局所的な薄い血腫(<20 mm x 4 mm)しか認めない患者 • スクリーニングの血管造影で、ある程度の脳血管攣縮を認める患者 • 輸液療法に抵抗性を示す低血圧(収縮期血圧≤90 mmHg)を有する患者 • 強心薬を必要とする神経原性肺水腫または重症心不全を有する患者 • 治験責任医師の見解により、試験薬の有効性や安全性の評価に影響を与えるような、重度または不安定な合併症(既知の重大な神経学的欠損、がん、血液疾患、冠動脈疾患など)、または慢性疾患(精神疾患など)を有する患者 • 血漿クレアチニン≥2 mg/dl(177 micromol/l)、及び/または総ビリルビン>3 mg/dl(51.3 micromol/l)として定義される進行性腎疾患及び/または肝疾患 • 既知の、または CT で評価された重大な脳損傷、または他の既存の脳血管障害が存在し、SAH の正確な診断と評価に影響を及ぼす可能性がある場合 • 予防のためのニモジピンまたはニカルジピンの静脈内投与を受けている患者(そのような患者は、試験治療開始の少なくとも 4 時間前に中止する必要がある。) • SAH のための治療として大槽内投与、くも膜下治療、治療的

	低体温療法を含む血栓溶解療法を受けている患者
介入方法の詳細	動脈瘤破裂後最大 56 時間以内に、以下の投与速度でクラゾセンタンの静脈内投与を開始し、破裂後 14 日目まで継続する ① 1 mg/h ② 5 mg/h ③ 15 mg/h
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第 IIb 相、二重盲検化 RCT
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	脳血管造影によって測定される中等度または重度の脳血管攣縮の発生(破裂後 14 日目まで)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 血管攣縮に関連した Morbidity の発生、および動脈瘤破裂後 6 週間以内のあらゆる原因による死亡の発生として定義された Mortality の発生(破裂後 6 週間以内) 血管攣縮に関連した Morbidity の発生、およびベースライン後の治験責任医師による CT スキャンの読影に基づく動脈瘤破裂後 6 週間以内の新たな脳梗塞の発生として定義された、あらゆる原因による Mortality の発生(破裂後 6 週間以内) 血管攣縮に関連した Morbidity の発生、および動脈瘤破裂後 14 日以内の(治験責任医師の評価に基づく)血管攣縮に伴う遅発性虚血脱落症状(DIND)の発生として定義された、あらゆる原因による Mortality の発生(破裂後 14 日以内) 血管攣縮に関連した Morbidity の発生、および動脈瘤破裂後 14 日以内の血管攣縮に伴う救急薬の使用の発生として定義された、あらゆる原因による Mortality の発生(破裂後 14 日以内) mRS による動脈瘤破裂後 12 週目の臨床アウトカム GOSE スコアによる動脈瘤破裂後 12 週目の臨床アウトカム
有効性	中等度または重度の脳血管攣縮の発生 1 mg/h クラゾセンタン(n=95):43%(95%信頼区間:33-54) 5 mg/h クラゾセンタン(n=95):39%(95%信頼区間:29-50)

	<p>15 mg/h クラゾセンタン(n=79):23%(95%信頼区間:14-34)</p> <p>プラセボ(n=85):66%(95%信頼区間:55-76)</p> <p><u>Morbidity 及び Mortality の発生</u></p> <p>1 mg/h クラゾセンタン:37%</p> <p>5 mg/h クラゾセンタン:31%</p> <p>15 mg/h クラゾセンタン:38%</p> <p>プラセボ:31%</p> <p><u>CT スキャンに基づく Morbidity 及び Mortality の発生</u></p> <p>1 mg/h クラゾセンタン:13%</p> <p>5 mg/h クラゾセンタン:9%</p> <p>15 mg/h クラゾセンタン:5%</p> <p>プラセボ:19%</p> <p><u>DIND に基づく Morbidity 及び Mortality の発生</u></p> <p>1 mg/h クラゾセンタン:19%</p> <p>5 mg/h クラゾセンタン:17%</p> <p>15 mg/h クラゾセンタン:12%</p> <p>プラセボ:24%</p> <p><u>救急薬の使用に基づく Morbidity 及び Mortality の発生</u></p> <p>1 mg/h クラゾセンタン:27%</p> <p>5 mg/h クラゾセンタン:17%</p> <p>15 mg/h クラゾセンタン:19%</p> <p>プラセボ:24%</p> <p><u>GOSE スコアの絶対リスク減少</u></p> <p>1 mg/h クラゾセンタン:-5%(95%信頼区間:-18-8)</p> <p>5 mg/h クラゾセンタン:-4%(95%信頼区間:-17-9)</p> <p>15 mg/h クラゾセンタン:3%(95%信頼区間:-11-17)</p> <p>P=.44(1 mg/h クラゾセンタン vs. プラセボ)</p> <p>P=.54(5 mg/h クラゾセンタン vs. プラセボ)</p> <p>P=.76(15 mg/h クラゾセンタン vs. プラセボ)</p>
安全性	<p><u>脳動脈瘤破裂後 12 週間以内の死亡割合</u></p> <p>1 mg/h クラゾセンタン:4%(4 名)</p> <p>5 mg/h クラゾセンタン:8%(9 名)</p> <p>15 mg/h クラゾセンタン:7%(7 名)</p>

	プラセボ:4%(4名)
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-4 臨床試験の概要

試験名	AC-054-301 試験(CONSCIOUS-2)
書誌情報	Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey 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). The Lancet Neurology. 2011;10(7):618-25.[4]
臨床試験登録情報	NCT00558311
試験を実施した場所	29 か国 117 施設
試験の登録期間	2007 年 12 月 14 日～2010 年 7 月 13 日
対象集団	外科的クリッピング術によって治療された囊状動脈瘤破裂による、SAH を有する患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18 歳から 75 歳以下の男性及び女性 • 血管造影(DSA または CT 血管造影)によって確認された囊状動脈瘤破裂を有し、外科的クリッピング術によって治療している患者 • 動脈瘤破裂の時期が既知、または妥当な確度で推定可能でなければならない。 • クリッピング術前に測定した WFNS Grades I-IV で、術後に Grade V へ悪化しない患者(通常の GCS に基づく) • ベースライン CT スキャンで、びまん性の血栓(長軸≥20 mm、または両半球にまたがる血栓)を有する患者 • 妊娠可能な女性は、血清妊娠検査が陰性であり、試験薬中止後 12 週間は信頼できる避妊の方法を使用しなければならない。 • 本試験に参加するための書面によるインフォームドコンセントは、本試験の指示による治療及び無作為化の開始前

	<p>に、患者または法定代理人から得なければならない。</p>
<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 嚢状動脈瘤以外の原因による、SAH の患者(外傷、紡錘状または真菌性動脈瘤の破裂など) • SAH を伴わず、脳室内または脳内出血を有する患者、または局所的な血栓のみを有する患者 • クリッピング術前の血管造影で確認された脳血管攣縮を有する患者 • クリッピング術中に、大出血、大動脈閉塞、血管領域>1/3を含むと定義された広範囲の脳梗塞、または術後の新しい主要な神経学的欠損(動脈瘤クリッピング術後 12 時間以上継続する片麻痺または失語)のような重大な合併症を経験した患者 • 動脈瘤破裂後 56 時間以内に試験薬を開始できない患者 • コイル塞栓術のみによって動脈瘤を治療している患者 • スクリーニングの時点で、特定のフォローアップでのプロトコールの指示による画像評価が実施可能でない患者 • 治療に抵抗性を示す低血圧(収縮期血圧≤90 mmHg)を有する患者 • 誤嚥性肺炎を有する患者 • 強心薬を必要とする肺水腫または重症心不全を有する患者 • 治験責任医師の見解により、試験薬の安全性や有効性の評価に影響を与えるような、重度または不安定な合併症(既知の重大な神経学的欠損、がん、血液疾患、冠動脈疾患など)、または慢性疾患(精神疾患など)を有する患者 • 現地の研究所で測定された、血漿クレアチニン≥2.5 mg/dL (221 micromol/l)、及び/または総ビリルビン>3 mg/dL (51.3 micromol/l)として定義される重大な腎及び/または肝疾患 • ニモジピン静脈内投与、ニカルジピン静脈内投与、またはファスジル塩酸塩の投与を受けている患者は、試験治療開始の少なくとも 4 時間前に、これらの薬剤を中止する必要がある。 • 入院前 2 週間以内にスタチンを投与している患者は、試験薬開始前にそれらを中止しなければならない。

	<ul style="list-style-type: none"> シクロスポリン A、他のカルシニューリン阻害剤(タクロリムスなど)を投与している患者、または無作為化の時点で各薬剤が試験薬投与期間中に開始されることが判明している患者 無作為化前 28 日以内に治験薬を投与している患者、または既に本試験に参加したことのある患者 プロトコルを遵守しそうにない患者(フォローアップのための再診ができないなど) 他のエンドセリン受容体拮抗薬に対し、過敏症を有する患者 現在、アルコールまたは薬物の乱用または依存のある患者
介入方法の詳細	aSAH 後 56 時間以内に、クラゾセンタン(5 mg/h)の持続静脈内投与を開始し、入院中は aSAH 後 14 日目(少なくとも 10 日目)まで継続する
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第 III 相、二重盲検化 RCT
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	脳血管攣縮に関連する Morbidity とプロトコルで定義された、あらゆる原因による Mortality(aSAH 後 6 週間以内)
主な副次的評価項目	Good(score>4)及び Poor(score≤4)に分類される、aSAH 後 12 週目の GOSE
有効性	<p><u>Mortality 及び脳血管攣縮に関連する Morbidity</u></p> <p>クラゾセンタン(n=764):21%(161 名) プラセボ(n=383):25%(97 名) 相対リスク減少:17%(95%信頼区間:-4-33) P=.10</p> <p><u>Poor(GOSE≤4)に分類される患者割合</u></p> <p>クラゾセンタン(n=764):29%(224 名) プラセボ(n=383):25%(95 名) 相対リスク減少:-18%(95%信頼区間:-45-4) P=.10</p>
安全性	<p><u>aSAH 後 12 週目までの死亡割合</u></p> <p>クラゾセンタン:6%(44 名) プラセボ:6%(22 名)</p> <p><u>治療中に発生した有害事象(肺の合併症)</u></p> <p>クラゾセンタン:34%(260 名)</p>

	プラセボ:18%(68名)
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-5 臨床試験の概要

試験名	AC-054-302 試験(CONSCIOUS-3)
書誌情報	Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey A, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. Stroke. 2012;43(6):1463-9.[5]
臨床試験登録情報	NCT00940095
試験を実施した場所	28 か国 146 施設
試験の登録期間	2009年7月1日～2011年1月1日
対象集団	血管内コイル塞栓術によって治療された嚢状動脈瘤破裂による aSAH を有する患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> • 18歳から75歳以下の男性及び女性 • 血管造影(DSA、CT 血管造影、または治験責任医師の判断)によって確認された嚢状動脈瘤破裂を有し、血管内コイル塞栓術により治療された患者 • 動脈瘤破裂の時期が既知、または妥当な確度で推定可能でなければならない。 • 血管内コイル塞栓術前に測定した WFNS Grades I-IV で、術後に Grade V へ悪化しない患者(通常の GCS に基づく) • ベースライン CT スキャンで、肥厚な血栓(短軸\geq4 mm)を有する患者(治験責任医師の評価) • 妊娠可能な女性は、血清妊娠検査が陰性であり、試験薬中止後 12 週間は信頼できる避妊の方法を使用しなければならない。 • 本試験に参加するための書面によるインフォームドコンセントは、本試験の指示による治療及び無作為化の開始前に、患者または法定代理人から得なければならない。

<p>主な除外基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 囊状動脈瘤以外の原因による、SAH の患者 • 巨大動脈瘤(高さ、または幅≥ 25 mm)を有する患者 • SAH を伴わず、脳室内または脳内出血を有する患者、または薄い血栓(短軸< 4 mm)のみを有する患者 • 血管内コイル塞栓術前の血管造影(治験責任医師の評価)で脳血管攣縮を有する患者(術中の脳血管攣縮は除外基準ではない) • 血管内コイル塞栓術中に、大量の頭蓋内出血、頭蓋内血栓塞栓症、コイル脱出、動脈瘤の穿孔または破裂、動脈解離、大動脈閉塞、血管領域$> 1/3$ を含むと定義された広範囲の脳梗塞、または術後の新しい主要な神経学的欠損(動脈瘤クリッピング術後 12 時間以上継続する片麻痺または失語)のような重大な合併症を経験した患者 • 過去にクリッピング術によって治療され(成功していようがいまいが)、現在、破裂した動脈瘤が存在する患者 • 地域の医療機関によって承認されていないコイル塞栓術の材料を使用した患者 • 動脈瘤への液体塞栓術またはフローダイバーターデバイスを使用している患者 • 動脈瘤が複数存在し、その中のどれが破裂しているのが確実に同定できず、コイル塞栓術中に全ての動脈瘤が治療されない患者 • 手術終了時の DSA が無い患者 • 無作為化から aSAH 後 12 週目までの間に、いずれかの動脈瘤に対して他の確実な治療が計画されている患者 • 動脈瘤破裂後 56 時間以上経過してから試験薬を開始する患者 • スクリーニングの時点で、特定のフォローアップ、またはプロトコルの指示による画像評価が実施可能でないことが判明している患者 • 治療に抵抗性を示す低血圧(収縮期血圧≤ 90 mmHg)を有する患者 • 誤嚥性肺炎を有する患者 • 無作為化時に強心薬を必要とする肺水腫または重症心不全を有する患者
---------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • 試験薬の安全性や有効性の評価に影響を与えるような、重度または不安定な合併症(既知の重大な神経学的欠損、がん、血液疾患、冠動脈疾患など)を有する患者(治験責任医師の見解による) • 現地の研究所で測定された、血漿クレアチニン≥ 2.5 mg/dL(221 micromol/l)として定義される重大な腎疾患、及び/または総ビリルビンが基準値上限の2倍以上として定義される重大な肝疾患、及び/または肝硬変の既知の診断または臨床上の疑いがある患者 • ニモジピン、またはニカルジピンの静脈内投与を受けている患者は、試験治療開始の少なくとも4時間前に、これらの薬剤を中止する必要がある。 • 試験薬投与開始予定時間の前24時間以内にファスジルの静脈内投与を行った患者 • 入院前2週間以内にスタチンを投与している患者は、試験薬開始前にそれらを中止しなければならない。 • シクロスポリン A、他のカルシニューリン阻害剤(タクロリムスなど)を投与している患者、または無作為化の時点で各薬剤が試験薬投与期間中に開始されることが判明している患者 • 無作為化前28日以内に治験用コイル材を含む治験製品の使用、または既に本試験または CONSCIOUS-2 (AC-054-301)に参加したことのある患者 • プロトコルを遵守しそうにない患者(フォローアップのための再診ができないなど) • 他のエンドセリン受容体拮抗薬に対し、過敏症を有する患者 • 現在、アルコールまたは薬物の乱用または依存のある患者
介入方法の詳細	<p>aSAH 後 56 時間以内に、以下の投与速度でクラゾセンタンの持続静脈内投与を開始し、aSAH 後 14 日目(それ以前に退院した患者においては、少なくとも 10 日目)まで継続する</p> <ul style="list-style-type: none"> ① 5 mg/h ② 15 mg/h

比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第 III 相、二重盲検化 RCT
盲検化法	二重盲検化
主要評価項目	脳血管攣縮に関連する Morbidity とプロトコールで定義された、あらゆる原因による Mortality(aSAH 後 6 週間以内)
主な副次的評価項目	Good(score>4)及び Poor(score≤4)に分類される、aSAH 後 12 週目の GOSE
有効性	<p><u>Mortality 及び脳血管攣縮に関連する Morbidity</u></p> <p>5 mg/h クラゾセンタン(n=194):24% odds ratio[OR]:0.786(95%信頼区間:0.479-1.289) P=.340</p> <p>15 mg/h クラゾセンタン(n=188):15% odds ratio[OR]:0.474(95%信頼区間:0.275-0.818) P=.007</p> <p>プラセボ(n=189):27%</p> <p><u>Poor (GOSE≤4)に分類される患者割合</u></p> <p>5 mg/h クラゾセンタン(n=194):25% odds ratio[OR]:0.918(95%信頼区間:0.546-1.544) P=.748</p> <p>15 mg/h クラゾセンタン(n=188):28% odds ratio[OR]:1.337(95%信頼区間:0.802-2.227) P=.266</p> <p>プラセボ(n=189):24%</p>
安全性	<p><u>aSAH 後 12 週目までの死亡割合</u></p> <p>5 mg/h クラゾセンタン:4% 15 mg/h クラゾセンタン:6% プラセボ:6%</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-6 臨床試験の概要

試験名	AXV-034-2S01 試験
書誌情報	● Vajkoczy P, Meyer B, Weidauer S, Raabe A, Thome C, Ringel F, Breu V, Schmiedek P.

	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;103:9-17.[6]
臨床試験登録情報	記載なし
試験を実施した場所	1 か国(ドイツ)5 施設
試験の登録期間	2002 年 10 月～2003 年 4 月
対象集団	重症の aSAH 患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ● Hunt and Hess 分類でグレード III または IV、Fisher 分類でグレード 3 以上 ● 脳内出血、脳室内出血の患者は、脳内出血に加えて厚いクモ膜下血栓が存在する場合のみ対象 ● 18 歳以上 65 歳以下 ● DSA で確認された嚢状動脈瘤と CT を用いた SAH の診断 ● SAH 後 48 時間以内に動脈瘤の外科的クリッピング術が行われた ● 手術後直ちに治験薬の投与を開始
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ● 嚢状動脈瘤、外傷性動脈瘤、真菌性動脈瘤の破裂 ● スクリーニングの血管造影時に血管攣縮が存在した ● 警告出血の発生 ● 動脈瘤の血管内治療 ● 妊娠中(血清検査で陽性)または授乳中 ● スクリーニング前 30 日以内の治験薬による治療
介入方法の詳細	<p>SAH 発症後 48 時間以内かつ動脈瘤の外科的クリッピング術を行った後に、クラゾセタン[0.2 mg/kg/hr]の静脈内投与を開始し、最大 14 日間継続する(パート A)</p> <p>脳血管攣縮が確認された患者は一度クラゾセタンの投与を中止して Triple-H 療法(血液希釈、高ボリューム血症、高血圧)を開始し、平均動脈圧および中心静脈圧が 2 時間安定した後クラゾセタン[0.4 mg/kg/hr]を 12 時間投与し、その後</p>

	SAH 後 14 日までクラゾセンタン[0.2 mg/kg/hr]を継続的に投与する(パート B)
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	第 IIa 相、二重盲検化 RCT(パート A)、非盲検化(パート B)
盲検化法	二重盲検化(パート A)、非盲検化(パート B)
主要評価項目	介入後 9 日以内の脳血管攣縮の発生率および重症度
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ● 虚血性障害に対する効果 ● 末梢および心肺の血行促進効果 ● 安全性
有効性	<p><u>脳血管攣縮の発生</u></p> <p>クラゾセンタン(n=15):40%</p> <p>プラセボ(n=17):88%</p> <p>P=.008</p> <p><u>脳血管攣縮の重症度</u></p> <p>発生無し(動脈径の減少が 0~33%)</p> <p>クラゾセンタン(n=15):60%</p> <p>プラセボ(n=17):12%</p> <p>中程度(動脈径の減少が 34~66%)</p> <p>クラゾセンタン(n=15):20%</p> <p>プラセボ(n=17):35%</p> <p>重症(動脈径の減少が 67~100%)</p> <p>クラゾセンタン(n=15):20%</p> <p>プラセボ(n=17):53%</p>
安全性	<p><u>神経障害</u></p> <p>クラゾセンタン(n=16):25.0%</p> <p>プラセボ(n=18):44.4%</p> <p><u>心臓病</u></p> <p>クラゾセンタン(n=16):12.5%</p> <p>プラセボ(n=18):5.6%</p> <p><u>呼吸器系</u></p> <p>クラゾセンタン(n=16):12.5%</p> <p>プラセボ(n=18):5.6%</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

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

クラゾセンタンの追加的有用性を検討するために製造販売業者が実施したシステマティックレビューでは、7 試験(6 文献)が特定された。しかし、製造販売業者のシステマティックレビューは 2022 年 5 月 3 日を文献検索終了時点としており、分析枠組みが決定された後から製造販売業者による分析提出までの一時点に決めるとしている分析ガイドラインに準じていない。一方、公的分析が行ったシステマティックレビューの検索対象期間は 2023 年 4 月 10 日までであり、製造販売業者が対象とした期間からさらに最新の時点まで含む。結果、公的分析のシステマティックレビューにより最終的に特定された文献は製造販売業者が特定していたものと完全に一致した。したがって、製造販売業者のシステマティックレビューは手法に妥当でない部分はあるものの、結果として必要な文献は特定できていると考えられた。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

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

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

〈公的分析におけるレビュー結果〉

● 追加的有用性の評価項目について

製造販売業者は①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 の発現および原因を問わない死亡の発現割合、②脳動脈によるくも膜下出血後 6 週間以内の原因を問わない Morbidity/Mortality(M/M)イベントの発現割合、③脳動脈瘤によるくも膜下出血後 12 週時点の mRS(poor:mRS \geq 3)を追加的有用性の評価に用いている。加えてこれらの評価項目の根拠には、AC-054-305(JapicCTI-163369)試験、AC-054-306(JapicCTI-163368)試験の結果のみを用いていた。

上述の試験によると、①についてはクラゾセンタン+術後集中治療・管理群が 14.9%、術後集中治療・管理群が 34.1%($p<0.0001$)であり、②についてはクラゾセンタン+術後集中治療・管理群が 39.4%、術後集中治療・管理群が 49.3%($p=0.032$)とどちらもクラゾセンタン+術後集中治療・管理群で統計学的有意に発現割合が少なかった[1]。また、③の脳動脈瘤によるくも膜下出血後 12 週時点の mRS(poor)の割合もクラゾセンタン+術後集中治療・管理群が 15.6%、術後集中治療・管理群が 23.4%と統計学的有意($p=0.048$)に少ないことが示された[1]。

しかし、①はクラゾセンタンの作用機序に基づく効果(efficacy)を評価する上で有用と考えられるが、临床上における有効性(effectiveness)を評価する上ではどのような帰結となるかを反映する②がより重要であると考えられ、このことは臨床専門家からも支持されている。さらに、③は②を内包する予後に関する指標であるので、③を中心に評価することが妥当であると考えられる。

● 追加的有用性の評価に用いる試験について

製造販売業者のシステマティックレビューではクラゾセンタン+術後集中治療・管理と術後集中治療・管理を比較した RCT は 7 試験(AC-054-305 試験、AC-054-306 試験、AC-054-202 試験、AC-054-201 試験、AC-054-301 試験、AC-054-302 試験、AXV-034-2S01 試験)認められているが、追加的有用性の評価に用いたのは AC-054-305 試験、AC-054-306 試験の 2 試験のみであった。その理由について、公的分析から製造販売業者に照会を行ったところ(2023 年 4 月 18 日付)、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験、AC-054-202(JapicCTI-152889) 試験以外の 4 試験は外国人のみを対象としたもので、日本人患者が含まれていないこと、クラゾセンタンの用量が本邦での承認用量(10 mg/hr)[7]と異なる試験であることから、「データに明確な異質性が存在すると考え、国内データを優先して使用すること」としたとの回答を得た。また AC-054-202 試験は、本剤の承認の根拠[8]となった M/M イベントが探索的評価項目である点、第 II 相試験で評価された患者数が限定されている点、コイル塞栓術の患者が含まれていない点、韓国人の集団が含まれており、日本人のみで評価されていない点等から使用せず、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験の 2 試験で追加的有用性の評価を行った、との回

答を得た。

まず、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験、AC-054-202 試験以外の 4 試験を評価に含めなかったことの妥当性を確認するために、評価項目③に関して企業照会を行い(2023 年 4 月 18 日付)、各試験の mRS 1 水準ごとの分布の開示を求めた(表 2-3-1~表 2-3-3 と表 2-3-5~表 2-3-7)。その結果、日本人を含む試験では mRS 0 の割合が 50%前後と大きい一方で mRS 2 の割合が 15%前後と小さく、その逆に日本人を含まない試験では mRS 2 の割合が 50%前後と大きい一方で mRS 0 の割合が 5%前後と小さかった。以上より、日本人を含む試験と含まない試験とでは、クラゾセンタンの治療成績に異質性が存在する可能性があるため、試験デザインや臨床実態の異質性を考慮し、分析ガイドライン 9.2[9]に準じて国内データを優先して用いることは妥当であると考えられた。

次に、対象集団の一部に日本人を含む AC-054-202 試験の利用可能性について検討した。AC-054-202 試験の日本人データを利用していないことに関しての企業回答は、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験の併合データとどちらを用いるかという観点からは妥当であると考えられるが、これらデータの統合については検討の余地がある。しかし、AC-054-202 試験は、厳密には用量設定が承認用量と異なり、小規模なサブグループ解析の結果であることから統合には課題が伴うと考えられた。したがって、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験に基づき評価することは妥当であると考えられるものの、結果の頑健性を確認するために、統合した結果を参照することが妥当であると考えられた。そこで、上記 3 試験の mRS 1 水準ごとの患者数を足し合わせた結果を表 2-3-4 に示す。統合した場合の結果は、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験の併合データと比較して、群間差は減じたもののクラゾセンタンの有効性を支持するものであった。また②については、AC-054-202 試験の日本人データで利用できるデータがなく、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験の結果の通り、クラゾセンタンが有効であることが示されている。

● まとめ

以上より、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験に基づき、③を中心に評価した結果として、クラゾセンタンは追加的有用性を有すると考えられた。

表 2-3-1 AC-054-305 試験、AC-054-306 試験の各 mRS の分布(全集団)

	クラゾセンタン 10 mg N = 199	プラセボ N = 206
mRS category (n, %)		
0	■■■■■■	■■■■■■

1	████████	████████
2	████████	████████
3	████████	████████
4	████████	████████
5	████████	████████
6	████████	████████

表 2-3-2 AC-054-202 試験の各 mRS の分布(全集団)

	クラゾセンタン 5mg N=57	クラゾセンタン 10mg N=58	プラセボ N=57
mRS category (n, %)			
0	████████	████████	████████
1	████████	████████	████████
2	████████	████████	████████
3	████████	████████	████████
4	████████	████████	████████
5	████████	████████	█
6	████████	████████	████████

表 2-3-3 AC-054-202 試験の日本人のみの mRS の分布

	クラゾセンタン 10mg N = 34	プラセボ N = 34
mRS category (n, %)		
0	████████	████████
1	████████	████████
2	████████	████████
3	████████	████████
4	████████	████████

5	████████	████████
6	████████	████████

表 2-3-4 AC-054-202 試験の日本人のみのデータと AC-054-305 試験、AC-054-306 試験の mRS を合わせた分布

	クラゾセンタン 10mg	プラセボ
	N = 233	N = 240
mRS category (n, %)		
0	████████	████████
1	████████	████████
2	████████	████████
3	████████	████████
4	████████	████████
5	████████	████████
6	████████	████████

表 2-3-5 AC-054-201(CONSCIOUS-1)試験の各 mRS の分布

	クラゾセンタン 1mg	クラゾセンタン 5mg	クラゾセンタン 15mg	プラセボ
	N=104	N=102	N=86	N=93
mRS category (n, %)				
0	████████	████████	████████	████████
1	████████	████████	████████	████████
2	████████	████████	████████	████████
3	████████	████████	████████	████████
4	████████	████████	████████	████████
5	████████	████████	████████	████████
6	████████	████████	████████	████████

表 2-3-6 AC-054-301(CONSCIOUS-2)試験の各 mRS の分布

	クラゾセンタン 5mg N=752	プラセボ N=377
mRS category (n, %)		
0	██████	██████
1	██████	██████
2	██████	██████
3	██████	██████
4	██████	██████
5	██████	██████
6	██████	██████

表 2-3-7 AC-054-302(CONSCIOUS-3)試験の各 mRS の分布

	クラゾセンタン 5mg N=188	クラゾセンタン 15mg N=185	プラセボ N=185
mRS category (n, %)			
0	██████	██████	██████
1	██████	██████	██████
2	██████	██████	██████
3	██████	██████	██████
4	██████	██████	██████
5	██████	██████	██████
6	██████	██████	██████

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析の SR に基づいて、クラゾセンタンの追加的有用性を評価した。結果を表 2-4 に要約する。

表 2-4 評価対象技術の追加的有用性に関する評価

対象集団	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後(クリッピング、コイル塞栓術)患者
介入	クラゾセンタン+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	・脳動脈瘤によるくも膜下出血後 12 週時点の mRS(poor:mRS \geq 3) ・脳動脈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
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(2 件のプール解析)
追加的有用性の有無を判断した理由	<p>製造販売業者は①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、②脳動脈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、③脳動脈瘤によるくも膜下出血後 12 週時点の mRS(poor:mRS\geq3)を追加的有用性の評価に用いている。AC-054-305 試験、AC-054-306 試験の結果から、①についてはクラゾセンタン+術後集中治療・管理群が 14.9%、術後集中治療・管理群が 34.1%($p<0.0001$)であり、②についてはクラゾセンタン+術後集中治療・管理群が 39.4%、術後集中治療・管理群が 49.3%($p=0.032$)とどちらもクラゾセンタン+術後集中治療・管理群で統計学的有意に発現割合が少なかった[1]。また③の、脳動脈瘤によるくも膜下出血後 12 週時点の mRS(poor)の割合も、クラゾセンタン+術後集中治療・管理群が 15.6%、術後集中治療・管理群が 23.4%と統計学的有意($p=0.048$)な差が示された[1]。</p> <p>公的分析はまず評価項目の妥当性について検討した。①はクラゾセンタンの効果(efficacy)を評価する上で有用と考えられるが、実臨床上の有効性(effectiveness)を評価する上では②がより重要であり、このことは臨床専門家からも支持されている。さらに、③は②を内包する予後に関する指標であるので、③を中心に評価することが妥当であると考えられた。</p>

	<p>次に、公的分析は評価に用いる試験の妥当性について検討した。評価項目③に関して企業照会を行い(2023年4月18日付)、各試験のmRS 1水準ごとの分布を確認したところ、海外試験と日本人を含む試験では、mRS 0とmRS 2の割合が大幅に異なることが明らかになった。したがって、試験の異質性を考慮し、分析ガイドライン 9.2 に準じて国内データを優先して用いることは妥当であると判断した。また、AC-054-202(JapicCTI-152889)試験の日本人データは、厳密には用量設定が承認用量と異なり、小規模なサブグループ解析の結果であることも踏まえ活用には課題があると考えられた。</p> <p>以上より AC-054-305 試験、AC-054-306 試験に基づき、③を中心に、②と併せて評価した。その結果は製造販売業者が示す結果の通りであり、クラゾセンタンは追加的有用性を有すると考えられた。</p>
--	--

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、クラゾセンタン＋術後集中治療・管理は術後集中治療・管理に対し

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

3. 費用対効果の評価

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

3.1.1 術後集中治療・管理と比較した費用効果分析の概要

<分析手法>

製造販売業者の費用効果分析は、脳動脈瘤によるくも膜下出血患者の急性期(最初の 6 か月間)の費用と効果を推定するための判断樹モデルと、慢性期(7 か月目以降)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実施された。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 の発症、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、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、DIND や新規 CI を発現した患者の健康状態には mRS 3-5 を割り振った。3 か月目から 6 か月目への各状態への移行には、文献データが用いられた。7 か月目以降については mRS 0-2 と 3-5 の間では移行がなく、それぞれの健康状態から死亡(mRS 6)のみへ移行するマルコフモデルにより分析が実施された。

費用については、クラゾセンタンの薬剤費、DIND や新規 CI が発生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・外来費用が考慮された。

mRS 0-2、mRS 3-5 の健康状態における QOL 値は文献で報告されている各 mRS の QOL 値を単純平均した値が使用された。

製造販売業者が行った費用効果分析の手法を表 3-1-1-1 に示した。

表 3-1-1-1 術後集中治療・管理と比較した費用対効果評価の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書におけるページ
分析対象とする集団	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者	6、13-14
シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別	AC-054-305 試験、AC-054-306 試験の統合集団の平均年齢、女性割合を用いて、57.8 歳、女性割合 67.0%。	41
比較対照	術後集中治療・管理	6、13-14
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	6、13-14
効果指標	質調整生存年(QALY)	6、13-14

分析期間	生涯(24年)	6、13-14、41
モデルサイクル	1年(7か月目以降のマルコフモデルにおいて)	37、41
割引	費用及び効果ともに年率2%	6、13-14
使用ソフトウェア	エクセル	83
費用効果モデル	6か月目までの判断樹モデルと7か月目以降のマルコフモデルの組み合わせ	7、37
モデルで検討した健康状態	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と各健康状態に mRS を割り当てた	37、40
健康状態の推移	AC-054-305 試験、AC-054-306 試験以降の3か月目から6か月目までの健康状態の推移に関しては文献で報告された S-GOS 分類の3か月目時点から6か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。	38、40
死亡率	慢性期(7か月目以降)においては、日本の生命表に基づく一般人口死亡率に加え、文献で得られた mRS 別の全生存率のハザード比を考慮	39-40、46-48
費用	クラゾセンタンの薬剤費、DIND や新規 CI が発生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費用 術後集中治療・管理の費用は介入、比較の両群に係る費用であるため、ゼロとして扱った。 各健康状態に係る費用は、健康状態のみに依存するとし、レセプトデータより算出。 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した。	40、54
QOL 値	mRS 0-2、mRS 3-5 の健康状態における QOL 値は、文献で報告された各 mRS の QOL 値を平均して使用	40、49-51
有害事象	AC-054-305 試験、AC-054-306 試験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。	42、49

<分析結果>

クラゾセタン+術後集中治療・管理は術後集中治療・管理と比較して、増分費用と増分効果が正の値であり、ICER は 1,250,546 円/QALY と推計された。費用はクラゾセタンの費用が上乗せされたため、クラゾセタン+術後集中治療・管理の方が高かった。レスキュー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、同じになった。急性期と慢性期の費用については、クラゾセタン+術後集中治療・管理の方が低かった。一元感度分析では、増分費用、増分効果、ICER に及ぼす影響がそれぞれ検討された。ICER に最も大きな影響を及ぼすパラメータは、mRS 0-2 の健康状態における 7 か月目以降の QOL 値であり、次いで術後集中治療・管理の DIND や新規 CI の発現確率であった。確率的感度分析では、費用対効果評価の基準値が 500 万円の場合、クラゾセタン+術後集中治療・管理の費用対効果が高く、97.7%の確率で受容されるという結果となった。

表 3-1-1-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
クラゾセタン+ 術後集中治療・ 管理	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		

3.1.2 術後集中治療・管理と比較した費用効果分析に対する見解

3.1.2.1 脳血管攣縮に関連したイベントへの限定について

製造販売業者は、死亡=mRS 6、健康(完全自立又は機能的自立)=mRS 0-2 とし、脳血管攣縮に関連した DIND や新規 CI を発現した患者の健康状態を mRS 3-5 に相当するとしているが、この点に関して以下の懸念がある。

- 脳血管攣縮以外の理由によっても DIND/CI を発症することは臨床試験データからも認められているので、脳血管攣縮に関連した DIND/CI のみから mRS の分布を決定することは妥当ではない。
- くも膜下出血術後に DIND/CI を発現したとしても、それが 3 か月目時点で mRS 3-5 に相当するとは限らない。製造販売業者に、AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験における、あらゆる原因による DIND/CI を発現した患者での mRS の分布を照会した

ところ、表 3-1-2-1 の通りの結果を得ており、両群ともに DIND/CI を発現した患者の半数以上が mRS 0-2 に分布していた。

以上をふまえて、製造販売業者の定義に基づく mRS の分布(表 3-1-2-2)と AC-054-305 試験及び AC-054-306 試験で実際に測定された mRS の分布(表 3-1-2-3)を比較したところ、3 か月目時点で mRS 3-5 に相当するものの分布が異なっていた。

表 3-1-2-1 AC-054-305 試験、AC-054-306 試験における DIND/CI 発現別 mRS の分布

	クラゾセンタン		プラセボ	
	DIND/CI 発現あり	DIND/CI 発現なし	DIND/CI 発現あり	DIND/CI 発現なし
	N=75	N=124	N=97	N=109
mRS category (n, %)				
0	████████	████████	████████	████████
1	████████	████████	████████	████████
2	████████	████████	████████	████████
3	████████	████████	████████	████████
4	████████	█	████████	████████
5	████████	█	████████	████████
6	████████	█	████████	█

表 3-1-2-2 死亡、DIND や新規 CI の発現割合

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

(製造販売業者による報告書 P.45 表 23)

表 3-1-2-3 AC-054-305 試験、AC-054-306 試験の各健康状態の分布

	クラゾセンタン N=199	プラセボ N=206
mRS 0-2(mild)(n,%)	████████	████████
mRS 3-5(severe)(n,%)	████████	████████
mRS 6(death)(n,%)	████████	████████

3.1.2.2 クラゾセンタンの有効性の根拠とする研究データについて

製造販売業者は追加的有用性の評価に関して、複数の研究データを特定していたものの AC-054-305 試験、AC-054-306 試験に限定して利用しており、費用効果分析でも同様であった。これは 2.3 および 2.4 で説明した理由から、公的分析においても製造販売業者が行った分析はおおむね受け入れ可能と考えた。

ただし、2.3 で述べているように AC-054-202 試験の日本人データについては、統合による結果を参照することで結果の頑健性を確認する必要があると考えた。

3.1.2.3 QOL 値、死亡ハザード比の単純平均について

製造販売業者は判断樹モデルにより、mRS の分布を決定した後で、mRS 0-2 の健康状態と mRS 3-5 の健康状態ごとに、マルコフモデルを用いた慢性期の推計を実施している。これらのモデルで各健康状態の QOL 値および死亡ハザード比といったパラメータについては先行研究の値を参照しているが、元文献で mRS 1 水準ごとの値が参照できるにも関わらず、mRS の分布を考慮せずに単純平均した値を分析に用いている。表 2-3-1 から 2-3-7 で示されている通り、各健康状態での mRS 1 水準ごとの分布は一樣ではなく、QOL 値および死亡ハザード比を当てはめるのであれば、加重平均とする方がより妥当である。しかし、mRS 1 水準ごとの分布は、3 か月時点のものは AC-054-305 試験、AC-054-306 試験で測定しており、把握可能であるが、それ以降は不明である。また 3 か月目から 6 か月目への mRS 1 水準ごとの遷移確率を外挿又は推察できる妥当な文献やデータは存在しなかった。すなわち、3 か月目時点で mRS 1 水準ごとの分布を考慮しても、その後不確実性が生じ、全分析期間において精緻に分布を決定することは困難であると考えられた。そのため、QOL 値、死亡ハザード比を単純平均していること自体には留意する必要があるものの、公的分析では当該設定をより妥当な設定とする文献やデータがないことから修正困難と判断した。

3.1.2.4 分析期間について

製造販売業者が行った基本分析の分析期間は生涯で、24 年とされている。しかし、製造販売業者のモデルの対象集団は治療開始時の平均年齢が 57.8 歳であり、24 年では生涯として短い可能性がある。事実、分析期間の最終時点で両群ともに半数以上が生存していた。公的分析は、費用対効果評価の分析ガイドライン[9]で、「評価対象技術の費用や効果におよぼす影響を評価するのに十分に長い分析期間を用いる」と記載されていることをふまえ、製造販売業者の設定の妥当性を検討した。

まず製造販売業者のモデルの大まかな構造は、急性期に使用するクラゾセタンによって生じた増分費用を、各健康状態に分布する割合の差から得られる増分 QALY によって除し ICER を推計するものである。したがって、クラゾセタン群ではより QOL 値の高い健康状態である mRS 0-2 で生存し続けるものがより多いことから、分析期間が長いほど ICER は低下すると考えられる。そして、製造販売業者の一元感度分析では、分析期間 24 年の±20%の期間(19.2 年及び 28.8 年)を適用した場合も検討されていたが、その影響は限定的であった。すなわち 24 年程度の分析期間によって増分 QALY は一定の値まで達していると考えられた。したがって、評価対象技術の費用や効果におよぼす影響を評価するのに十分に長い分析期間として、24 年は受け入れ可能と考えられた。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

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

a) mRS の分布

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

b) 他の研究データを用いたシナリオ分析

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 mRS の分布

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.1.1.1	37	1

【報告書等の記述】

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]。

【具体的な再分析の内容】

脳血管攣縮以外の理由によっても DIND/CI を発現することは臨床試験データからも認められている。また、DIND/CI が発現した場合であっても、その程度や、レスキュー治療の実施や術後集中治療・管理によって mRS は変化することが想定され、製造販売業者が行った DIND や新規 CI を発現した患者の健康状態を mRS 3-5 と定義することは妥当ではないと考える。

以上より、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験において、正式な mRS の定義に則った各 mRS 別の人数データが下表の通り存在することから、再分析ではこのデータを用いた。

表 3-4-1-2 AC-054-305 試験、AC-054-306 試験の各健康状態の分布

	クラゾセンタン N=199	プラセボ N=206
mRS 0-2(mild)(n,%)	■■■■■	■■■■■
mRS 3-5(severe)(n,%)	■■■■■	■■■■■
mRS 6(death)(n,%)	■■■■■	■■■■■

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1 他の研究データを用いたシナリオ分析

表 3-5-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
3.2.6	27	1

【報告書等の記述】

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。

【具体的な再分析の内容】

AC-054-202 試験の日本人集団における 3 か月目時点の mRS の分布データ(表 3-5-1-2)を AC-054-305 試験、JAC-054-306 試験での 3 か月時点の mRS の分布データ(表 3-5-1-3)と統合し、各健康状態(mRS 0-2, 3-5, 6)の人数割合を算出した(表 3-5-1-4)。結果、クラゾセンタンとプラセボ(術後集中治療・管理)の群間差は減少した。しかし、この統合結果は 2.3 で述べている課題もあるため、クラゾセンタンの有効性に関する参考値としてシナリオ分析に用い、費用効果分析の結果の頑健性を確認することとした。

表 3-5-1-2 AC-054-202 試験の日本人のみの各健康状態の分布

	クラゾセンタン N=34	プラセボ N=34
mRS 0-2(mild)(n,%)	████████	████████
mRS 3-5(severe)(n,%)	████████	████████
mRS 6(death)(n,%)	████████	████████

表 3-5-1-3 AC-054-305 試験、AC-054-306 試験の各健康状態の分布

	クラゾセンタン N=199	プラセボ N=206
mRS 0-2(mild)(n,%)	████████	████████
mRS 3-5(severe)(n,%)	████████	████████
mRS 6(death)(n,%)	████████	████████

表 3-5-1-4 AC-054-305 試験、AC-054-306 試験と AC-054-202 試験の日本人のみの各健康状態を合わせた分布

	クラゾセンタン N=233	プラセボ N=240
mRS 0-2(mild)(n,%)	████████	████████
mRS 3-5(severe)(n,%)	████████	████████
mRS 6(death)(n,%)	████████	████████

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

・実施した分析

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

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-1、表 4-1-1-2 に示す。再分析の結果、クラゾセンタンの ICER は 2,886,110 円/QALY であり、200 万円/QALY を超過した。

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
クラゾセンタン+ 術後集中治療・ 管理	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		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
クラゾセンタン+ 術後集中治療・ 管理	11.95	0.77	10,031,903	2,215,691	2,886,110
術後集中治療・ 管理	11.19		7,816,212		

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

費用効果分析の再分析における修正内容とICERに対する影響を表 4-1-2 に要約する。

表 4-1-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本 分析の結果	1.55	1,937,519	1,250,546
a	mRS の分布の変更	0.77	2,215,691	2,886,110

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

- QOL 値、死亡ハザード比の単純平均について

mRS 1 水準ごとの分布の考慮や 3 か月から 6 か月にかけての遷移確率によって増分費用効果比に影響を与えたと考える。

4.2 再分析における感度分析の結果

再分析のモデルを用いて、製造販売業者が設定した変動範囲で、一元感度分析を実施した。再分析で変更した各健康状態(mRS 0-2、3-5、6)の分布割合、影響の大きい上位 5 項目のパラメータ、及び割引率に関する結果を表 4-2 に示す。

表 4-2 一元論的感度分析の結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
術後集中治療・管理群の mRS 0-2 患者の割合 (77%)	71%	82%	95%信頼区間(製造販売業者設定)	2,450,513	3,361,416
術後集中治療・管理群の mRS 3-5 患者の割合 (21%)	16%	27%	95%信頼区間(製造販売業者設定)	1,918,180	5,397,284
術後集中治療・管理群の mRS 6 患者の割合 (2%)	1%	4%	95%信頼区間(製造販売業者設定)	2,257,387	3,526,716
クラブセンタン+術後集中治療・管理 群の mRS 0-2 患者の割合 (86%)	81%	90%	95%信頼区間(製造販売業者設定)	2,693,414	3,166,199
クラブセンタン+術後集中治療・管理 群の mRS 3-5 患者の割合	9%	18%	95%信頼区間(製造販売業者設定)	1,967,531	5,158,938

(13%)					
クラブセンタン+術後集中治療・管理 群の mRS 6 患者の割合 (1%)	0%	3%	95%信頼区間(製造販売業者設定)	2,574,332	3,850,511
慢性期(>6 か月)の mRS 0-2 の QOL 値 (0.779)	0.623	0.935	±20%(製造販売業者設定)	2,294,201	3,953,500
aSAH の平均発症年齢 (57.8)	46	69	±20%(製造販売業者設定)	2,747,408	3,472,561
慢性期(>6 か月)の mRS 3-5 の QOL 値 (0.348)	0.278	0.417	±20%(製造販売業者設定)	2,690,358	3,112,584
mRS 3-5 患者群に対する 急性期(0-3 か月)の費用 (5,287,385)	4,229,908	6,344,862	±20%(製造販売業者設定)	2,771,782	3,000,438
mRS 0-2 患者群に対する 急性期(0-3 か月)の費用 (4,084,490)	3,267,592	4,901,388	±20%(製造販売業者設定)	2,788,216	2,984,005
割引率(費用及び効果、年率) (2%)	0%	4%	中央社会保険医療協議会における 費用対効果評価の分析ガイドライン 第 3 版(製造販売業者設定)	2,276,004	3,575,596

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

再分析において実施した、mRS の分布に関するシナリオ分析の結果を表 4-3 に示す。

表 4-3 シナリオ分析の結果

項目	基本分析の設定	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
mRS の分布	AC-054-305 試験、 AC-054-306 試験か ら得た各 mRS の分 布	AC-054-202 試験 の日本人データと AC-054-305 試験、 AC-054-306 試験を 統合して得た各 mRS の分布	1,250,546	0.54	2,256,426	4,195,896

4.4 分析結果の解釈

クラゾセンタンの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表 4-4 の通り要約する。

表 4-4 分析結果の解釈

分析対象集団	脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者
比較対照技術	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)
ICER の基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200 万円未満 <input checked="" type="checkbox"/> 200 万円以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円以上(1500 万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	再分析の結果、クラゾセンタンは術後集中治療・管理と比較して ICER が 2,886,110 円/QALY であることが示された。

5. 参考文献

1. 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;137:1707–17.
2. 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 Diseases.* 2017;44:59–67.
3. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Frey A, 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.
4. 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). *The Lancet Neurology.* 2011;10(7):618–25.
5. 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.
6. 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;103:9–17.
7. 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. ピヴラツツ点滴静注液 150mg(添付文書、第2版)2022[updated 2022年4月20日. Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/150923_2190418A1023_1_01.
8. 医薬品医療機器総合機構(PMDA) 独. 審査報告書 2022 [updated 2022年4月20日. Available from:

https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20210112001/150923000_30400A

MX00012_A100_1.pdf.

9. 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). 中央社会保険医療協議会
における費用対効果評価の分析ガイドライン 第3版 [updated 2022年1月19日].