



2023年9月22日

[C2H2202] クラゾセンタン (ピヴラッツ)

評価結果の概要

1. 効能・効果

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

2. 薬価

2022年4月に薬価収載され、薬価は80,596円である(2023年9月時点)。原価算定方式に基づき算定され、費用対効果評価対象(H1)品目指定。

3. 費用対効果評価の分析枠組み

本製品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に対して用いられる。費用対効果評価専門組織(i)では、クラゾセンタンの分析枠組みとして以下のように設定することが合意された。

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)

4. 追加的有用性の評価

製造販売業者は、クラゾセンタンのランダム化比較試験(RCT)に関する文献検索を実施し、7試験6論文を特定した。このうち、日本人のみを対象としたRCTであるAC-054-305試験、AC-054-306試験を以下の理由から追加的有用性の評価に用いた: ①本邦での薬事承認においてクラゾセンタンの有効性およ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ること、②試験の質評価の結果、他に比較して信頼性の高い研究であると判断されたこと、③各試

験は、脳動脈瘤によるくも膜下出血に適用されるクリッピング術またはコイルリング術を施行した患者集団を対象としており、統合解析した結果が分析枠組みに合致すること。製造販売業者は評価項目に、(i)脳動脈瘤によるくも膜下出血後 6 週間以内の脳血管攣縮に関連する遅発性虚血性神経脱落症状や新規脳梗塞の発現及び原因を問わない死亡の発現割合、(ii)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遅発性虚血性神経脱落症状や新規脳梗塞の発現及び原因を問わない死亡の発現割合、(iii)mRS* 0-2(軽症)、mRS 3-5(重症)、mRS 6(死亡)の割合を用いた。これらいずれの評価項目においても、クラゾセタンが統計学的有意に優れる結果が示されたことから、製造販売業者はクラゾセタンが比較対照技術に対して追加的有用性を有することを主張した。公的分析は、製造販売業者が特定したにも関わらず追加的有用性の評価に用いなかった他の試験論文の利用可能性について、mRS に基づき検討した。その結果、日本人を含む試験と含まない試験とでは mRS の分布が異なり、試験デザインや対象集団に起因した異質性が想定された。したがって、日本人を含む試験から評価を実施することは妥当であると判断した。また、日本人と韓国人を対象とした RCT である AC-054-202 試験の利用可能性についても検討したが、試験の用量設定が薬事承認を得られている用量と異なる等の課題があると考えられた。そこで公的分析は、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験の統合解析の結果から追加的有用性を評価する製造販売業者の主張は妥当であると判断した。なお、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験に、AC-054-202 試験の日本人集団におけるデータも統合した場合の結果も参照し、クラゾセタンと比較対照技術の群間差は減じたものの、依然としてクラゾセタンが優れる傾向を示したことを確認した。以上をふまえ、費用対効果評価専門組織(iii)では当該集団について追加的有用性ありとされた。

*mRS(modified Rankin Scale): 0-6 の 7 段階で対象の生活動作の障害度を示す(0 が症候なし、6 が死亡)

5. 費用効果分析の結果

製造販売業者は、くも膜下出血患者の急性期(最初の 6 か月間)を Decision tree model により、慢性期(7 か月目以降)を Markov model により表現し、費用効果分析を実施した。Decision tree model では、AC-054-305 試験、AC-054-306 試験に基づき、原因を問わない死亡に至ったものを mRS 6、脳血管攣縮に関連する遅発性虚血性神経脱落症状や新規脳梗塞を発現したものを mRS 3-5 に相当するとし、これら以外を mRS 0-2 に分類することで、mRS の分布を決定した。公的分析は、脳血管攣縮に関連する遅発性虚血性神経脱落症状や新規脳梗塞を発現したものを mRS 3-5 と定義することについて、脳血管攣縮以外の理由によってもイベントを発現すること、イベントを発現してもその後 mRS 3-5 に相当するとは限らないこと、mRS 自体が測定されており分析に利用できることを理由に再分析を実施した。また、AC-054-202 試験の日本人集団のデータを考慮した際の結果も併せて参照した。その結果は以下の通りとなった。

- 基本分析の結果

分析対象集団	比較対照技術	ICER (円/QALY)
脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者	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)	2,886,110

- AC-054-202 試験を考慮したシナリオ分析の結果

分析対象集団	比較対照技術	ICER (円/QALY)
脳動脈瘤によるくも膜下出血術後の患者	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)	4,195,896