

**ビメキズマブ(遺伝子組換え)
(ビンゼレックス皮下注 160mg)
に関する公的分析の結果**

[第 1.1 版 2023 年 7 月 10 日]

【目次】

[略語表].....	4
0. 分析枠組み.....	5
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	7
1.1 評価結果の概要	7
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー.....	14
1.3 公的分析における参考事項	15
2. 追加的有用性の評価.....	18
2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー.....	18
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン	18
2.1.2 実施の流れ.....	19
2.1.3 臨床研究の組入れ基準や除外基準.....	20
2.1.4 使用したデータベース	21
2.1.5 使用した検索式	21
2.1.6 検索結果.....	28
2.1.7 臨床試験の概要	30
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	52
【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】.....	53
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	54
2.3.1 製造販売業者が実施した NMA の概要と追加的有用性評価.....	54
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果.....	56
2.3.3 公的分析による NMA.....	58
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	66
【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】	67
3. 費用対効果の評価	68
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	68
3.1.1 製造販売業者による費用効果分析の概要	68
3.1.2 費用対効果評価の結果	71
3.1.3 イキセキズマブと比較した費用効果分析に対する見解.....	72
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	75
3.3 実施が必要な再分析の概要	76
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)	

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)	76
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	77
3.4.1	高用量投与(期間短縮投与)の設定と関連する費用パラメータ	77
3.4.2	2次治療の設定	80
3.4.3	PASI 達成割合について	82
3.5	3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	84
4.	分析結果	85
4.1	再分析における基本分析の結果	85
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(費用効果分析)	86
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	87
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	88
4.2	感度分析の結果	89
4.3	シナリオ分析の結果	90
4.4	分析結果の解釈	91
4.5	価格調整率の重み	93
5.	参考文献	94
別添 1	公的分析のシステマティックレビューに基づいて NMA に追加した RCT の概要	98
別添 2	公的分析のシステマティックレビューに基づいて NMA で追加した RCT のデータ	101
別添 3	レセプト情報・特定健診等情報データベース分析	103

[略語表]

略語	正式表記
AE	Adverse Event
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DLQI	Dermatology Life Quality Index
EQ VAS	EuroQol visual analogue scale
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IGA	Investigators Global Assessment
IL-17A	Interleukin-17A
IL-23	Interleukin-23
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NMA	Network Meta-Analysis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PASI	Psoriasis Area and Severity Index
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBS	Pharmaceutical Benefits Scheme
PGA	Physician global assessment
QALY	Quality-Adjusted Life Year
SAE	Serious Adverse Event
SF-36	MOS 36-Item Short-Form Health Survey
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Risk Ratio
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
TNF α	Tumor Necrosis Factor- α

0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名および保険償還価格は、「ビンゼレックス皮下注 160 mg シリンジ (ビメキズマブ)」156,587 円、「ビンゼレックス皮下注 160 mg オートインジェクター(ビメキズマブ)」156,820 円である。製造販売業者名はユーシービージャパン株式会社である。ビメキズマブは、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症を対象とした治療薬であり、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選定された。ビメキズマブの市場規模は 120 億円で、費用対効果評価の区分は H1 に該当する。ビメキズマブに係る分析枠組みは、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	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬患者
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	膿疱性乾癬と 乾癬性紅皮症は、乾癬全体に占める割合がそれぞれ 1～2%程度と小さく、エビデンスも限られていることから対象集団から除外することとする。
比較対照技術名	リサンキズマブ、イキセキズマブのうち最も安価なもの
比較対照技術を選定した理由	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生物学的製剤の選択基準について、「乾癬における生物学的製剤の使用ガイダンス(2019年版)」では、「尋常性乾癬における各生物学的製剤の選択方法として、世界的に確立された基準は存在しない。」とある。 ・ Sbidianら(2022.5)が実施した全身治療薬のネットワークメタアナリシスによると、インフリキシマブ(TNFα)、イキセキズマブ(IL-17A)、リサンキズマブ(IL-23)はプラセボと比較して効果が高く、また、これらの間にはほとんど違いは見られないと報告されている。 ・ インフリキシマブは関節症状のある患者に選択されやすいこと、点滴静注であり皮下注である本剤と投与経路が異なることから、本剤による代替が起りにくいと考えられるために比較対照技術の候補より除外する。 ・ リサンキズマブ、イキセキズマブの有効性は同程度と考え、これらのうち最も安価なものを選択する。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	(該当せず)

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

諸外国の医療技術評価機関におけるビメキズマブの評価結果について調査し、製造販売業者の報告内容と比較した。表 1-1-1 に主要国におけるビメキズマブの評価結果を、表 1-1-2 に費用対効果評価結果の有無(IQWiGを除く)、表 1-1-3～表 1-1-6 に費用対効果評価の実施が確認された国における分析枠組みと評価結果を含む詳細を記載した。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>(具体的に: Bimekizumab is available NHS with a discount)/その他() 評価ステータス: <u>最終ガイダンス</u>/ドラフト/その他() 	左記に同じ
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> 推奨/非推奨/<u>条件つき推奨</u>(具体的に: Bimekizumab is available in accordance with Patient Access Scheme)/その他() 	左記に同じ
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> SMR: ASMR: I/II/III/<u>IV</u>/V 効率性評価: あり/評価中/<u>未実施</u> 	<ul style="list-style-type: none"> SMR: Important ASMR: I/II/III/<u>IV</u>/V 効率性評価: あり/評価中/<u>未実施</u>
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> Major/Considerable/<u>Minor</u>/Unquantifiable/No additional benefit 	1) 全身療法の 1 次治療で既存の治療法の適応にならない、成人の中等度から重度の尋常性乾癬

			Major/Considerable/ <u>Minor</u> /Unquantifiable/No additional benefit 2) 前治療の全身療法で効果不十分または不耐の、成人の中等度から重度の尋常性乾癬 Major/Considerable/Minor/Unquantifiable/ <u>No additional benefit</u>
カナダ	CADTH	・ <u>推奨</u> /非推奨/ <u>条件つき推奨</u> (具体的に: A reduction of at least 41% is required for bimekizumab to be considered cost-effective at a \$50,000 per QALY threshold)/その他()	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	・ <u>推奨</u> /非推奨/条件つき推奨(具体的に:)/その他()	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	<input checked="" type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中(ドラフトあり/なし)/不明	左記に同じ
	SMC	<input checked="" type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明	左記に同じ
フランス	HAS	<input checked="" type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明	あり/ <input checked="" type="checkbox"/> なし/ 評価中/不明
カナダ	CADTH	<input checked="" type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	<input checked="" type="checkbox"/> あり/ なし/ 評価中/不明	左記に同じ

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

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果 URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta723	
評価対象技術	ビメキズマブ	左記に同じ
評価結果	Conditionally recommended	左記に同じ
条件付き推奨の場合、その条件の詳細	Bimekizumab is available to the NHS with a discount.	左記に同じ
評価対象疾患	Plaque psoriasis	中等症から重度の尋常性乾癬
使用方法(※)	As per EMA label	尋常性乾癬の成人患者には、0、4、8、12、16 週時点およびその後 8 週毎に 320mg(1 回 160mg を 2 回皮下注射)を投与することが望ましい。投与 16 週までに改善が見られない場合は、投与中止を考慮する。 16 週時点で完全な皮膚クリアランスが得られなかった体重 120kg 以上の一部の患者は、16 週以降に 320mg を 4 週毎に投与すると、改善の可能性はある。
比較対照	Brodalumab, Risankizumab, ixekizumab	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	Not available	左記に同じ

表 1-1-4 イギリス(SMC)における費用対効果評価結果の詳細 (2)

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	SMC	
評価結果 URL など	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bimekizumab-bimzelx-abb-smc2410/	
評価対象技術	ビメキズマブ	左記に同じ
評価結果	Conditionally recommended	左記に同じ
条件付き推奨の場合、その条件の詳細	Bimekizumab is available in accordance with Patient Access Scheme.	左記に同じ
評価対象疾患	Plaque psoriasis	全身療法の適応となる中等症から重度の尋常性乾癬
使用方法(※)	As per EMA label	尋常性乾癬の成人患者には、0、4、8、12、16 週時点およびその後 8 週毎に 320mg(1 回 160mg を 2 回皮下注射)を投与することが望ましい。投与 16 週までに改善が見られない場合は、投与中止を考慮する。 16 週時点で完全な皮膚クリアランスが得られなかった体重 120kg 以上の一部の患者は、16 週以降に 320mg を 4 週毎に投与すると、改善の可能性はある。
比較対照	Not in public domain	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	Not available	左記に同じ

表 1-1-5 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細 (3)

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CADTH	
評価結果 URL など	https://www.cadth.ca/bimekizumab	
評価対象技術	ビメキズマブ	左記に同じ
評価結果	Conditionally recommended	Reimburse with clinical criteria and/or conditions
条件付き推奨の場合、その条件の詳細	A reduction in price of at least 41% is required for bimekizumab to be considered cost-effective at a \$50,000 per QALY threshold.	左記に同じ
評価対象疾患	Plaque psoriasis	中等症から重度の尋常性乾癬
使用方法(※)	As per label	推奨用量は 320mg。最初の 16 週は 160mg を 4 週間毎に 2 回投与し、その後 8 週間毎に 320mg を投与。体重 120kg 以上で完全な皮膚反応が得られない場合は 16 週以降 4 週毎に 320mg の投与も考慮。16 週間投与しても改善が見られない場合、投与中止を検討。
比較対照	Adalimumab, Brodalumab, Certolizumab pegol, Etanercept, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab, Tildrakizumab, Ustekinumab	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	\$1,805,071 per QALY (ver. Brodalumab)	製造販売業者 CAD 1,805,071/QALY (vs.プロダルマブ) CADTH 再分析 CAD 2,475,397/QALY (vs.プロダルマブ)

表 1-1-6 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細 (4)

	製造販売業者	公的分析
国名	オーストラリア	
機関名	PBAC	
評価結果の URL など	https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/bimekizumab-psd-march-2022.pdf	
評価対象技術	ビメキズマブ	左記に同じ
評価結果	Recommended	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Not available	左記に同じ
評価対象疾患	Plaque psoriasis	重度の尋常性乾癬
使用方法(※)	As per label	推奨用量は 320mg で、160mg を 0、4、8、12、16 週時点およびその後 8 週毎に 2 回皮下注射する。体重 120kg 以上の患者には、16 週以降に 320mg を 4 週毎に投与することを考慮してもよい。
比較対照	Not available	慢性尋常性乾癬の治療薬として、PBS に収載されている全ての生物学的製剤 (アダリムマブ、グセルクマブ、イキセキズマブ、リサンキズマブ、セクキヌマブ、ウステキヌマブ、チルドラキズマブ、エタネルセプト、インフリキシマブ)
主要な増分費用効果比の値	Not available	AUD 55,000/QALY 以上 AUD 455,000/QALY 未満

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

製造販売業者と公的分析の調査結果に、いくつかの乖離を認めた。

- ・ 製造販売業者は HAS の SMR(無治療と比較した有用性)の評価結果を記載しなかったが、2023年3月に SMR が Important に更新されていた。
- ・ 製造販売業者は HAS の費用対効果評価実施をありと報告した。しかし、ビメキズマブの ASMR(追加的有用性)は IV(軽度な改善)であることから、製造販売業者は評価を提出したが、費用対効果評価の対象(ASMR I、II、III)にならなかったものと推測され、「費用対効果評価実施はなし」とした。
- ・ 製造販売業者は、IQWiG の評価結果を Minor と報告したが、2022年2月の評価結果では、1) 全身療法の1次治療で既存の治療法の適応にならない、成人の中等度から重度の尋常性乾癬における追加的有用性は Minor、2) 前治療の全身療法で効果不十分または不耐の、成人の中等度から重度の尋常性乾癬における追加的有用性は No additional benefit であった。
- ・ 製造販売業者は CADTH の主要な増分費用効果比の値として、製造販売業者の値のみを報告したが、再分析の値も公表されていた。
- ・ 製造販売業者は、PBAC の主要な増分費用効果比の値を Not available と報告したが、再分析の値が公表されていた。

1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関の評価に関し、公的分析の参考となる情報を以下にまとめた。

<NICE>(1)

- ・ NICE は、製造販売業者がビメキズマブを commercial arrangement に従って薬価を下げて提供することを条件に、中等症から重度の尋常性乾癬に対して推奨した。
- ・ NICE は、製造販売業者が提出した NMA の結果から、ビメキズマブの臨床的有用性は、プロダルマブ、リサンキズマブ、イクセキズマブと比べて、同等あるいはそれ以上と評価した。また、費用比較分析の結果から、ビメキズマブの総費用は比較対照技術に比べて下回ると評価した。高用量投与割合を 10%と仮定しても、費用比較分析の結果に殆ど影響しないことを確認した。
- ・ NICE は、ビメキズマブの高用量投与は非常に稀な状況で起こると想定した。この理由として、ビメキズマブの PASI 90 達成割合が高いことから、高用量投与の適応となる患者は少ないと想定されること、高用量投与に伴うリスクの増加や投与頻度が増加することを挙げた。

<SMC>(2)

- ・ SMC は、製造販売業者がビメキズマブを患者アクセススキームに沿って提供することを条件に、標準的な全身療法(シクロスポリン、メトレキサート、光線療法を含む)に不応、不耐、または禁忌の患者に対して推奨した。

<HAS>(5)

- ・ ビメキズマブの SMR(無治療と比較した有用性)は、重度の慢性尋常性乾癬で、非生物学的全身治療及び光線療法のうち 2 つ以上の治療法が無効で、心理社会的に大きな問題がある患者において Important と判断された。
- ・ ビメキズマブの ASMR(追加的有用性)は IV(軽度な改善)と判断された。この判断には、ビメキズマブはセクキヌマブに比べて、PASI 100 達成割合が高いが、一方で、安全性上の懸念として、感染症、頭痛、注射部位反応のリスクが高いことが考慮された。また、QOL への影響、長期の有効性、安全性評価について不確実性が大きいことも考慮された。

<IQWiG>(6)

- ・ IQWiG は、以下の 2 つのリサーチクエスションについて、アダリムマブ、セクキヌマブに対するビメキズマブの追加的有用性を評価した。
- ・ 1) 全身療法の 1 次治療で既存の治療法の適応にならない、成人の中等度から重度の尋常性乾癬において、追加的有用性は Minor と評価した。IQWiG は、ビメキズマブによる乾

癬症状改善の程度は小さいが、一方で、安全性上の懸念である真菌感染症のリスクは許容可能と判断した。

- ・ 2) 前治療の全身療法で効果不十分または不耐の、中等度から重度の尋常性乾癬患者において、追加的有用性は No additional benefit と評価した。IQWiG は、ビメキズマブによる乾癬症状改善の程度は小さく、さらに、安全性上の懸念である真菌感染症のリスクが高いと判断した。

<CADTH>(3)

- ・ CADTH は、製造販売業者が提出した NMA に基づいて、ビメキズマブの追加的有用性を評価した。CADTH は、NMA の課題として、異質性の調整に限界があること、ビメキズマブと他の生物学的製剤における PASI 達成割合の群間差の臨床的意義が不明確であることを指摘した。
- ・ 製造販売業者は、10 年を分析期間としたマルコフモデルを用いて費用効果分析を実施した。この結果、ビメキズマブの ICER(対プロダルマブ)は CAD 1,805,071/QALY と推定された。CADTH は、費用効果分析の課題として、治療奏効 (PASI 75 以上)を達成した患者における再燃、一部の AE の費用や QOL 値が考慮されていないことを指摘した。また、各健康状態の QOL 値の一部がカナダ人一般集団より高く、表面的妥当性を満たしていないこと、将来起こり得る尋常性乾癬の治療パラダイム変更を考慮して 10 年より短い分析期間が望ましいことも指摘した。
- ・ CADTH は、QOL 値を変更した再分析を実施した。この結果として ICER は CAD 2,475,397/QALY となり、CAD 50,000/QALY の閾値を下回るためは、ビメキズマブの薬価を 41% 引下げる必要があると推定された。
- ・ ビメキズマブは、薬価の引下げを条件として推奨された。

<PBAC>(4)

- ・ PBAC は、製造販売業者が実施した NMA に基づいて、ビメキズマブの追加的有用性を評価した。PBAC は、NMA の課題として、試験間の異質性が大きいこと、ビメキズマブと比較対照技術の PASI 達成割合の群間差の臨床的意義が不明確であることを指摘した。
- ・ 製造販売業者は、7 年を分析期間としたマイクロシミュレーションモデルを用いて費用効果分析を実施した。このモデルでは、重度の尋常性乾癬に対する治療薬として PBS(オーストラリアの薬剤給付システム)中にビメキズマブを含む場合と、そうでない場合の 2 つのシナリオで、ビメキズマブの ICER を推定した。
- ・ PBAC は、費用対効果評価の論点として、PASI 達成割合のパラメータ設定の課題を指摘した。製造販売業者が基本分析に BE VIVID 試験のデータを用いたことに対し、ビメキズマブに有利なバイアスが入る可能性があるため、NMA のデータを利用する方が適切と評価し

た。また、PASI 90 達成と PASI100 達成の健康状態の QOL 値の設定が一般集団よりも高いことも論点となり、QOL 値の設定を変更した。

- ・ PBAC は、PASI 達成割合と QOL 値、治療シーケンスを変更した再分析を実施した。この結果、ICER は AUD 355,000/QALY 以上 AUD 455,000/QALY 未満と推定された。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

公的分析は既存治療で効果不十分な尋常性乾癬患者におけるビメキズマブの追加的有用性を評価するために、既報システマティックレビューのシステマティックレビュー、ならびに、RCT のシステマティックレビューを実施した。

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

公的分析が設定したリサーチクエスションを表 2-1-1-1 に示す。

表 2-1-1-1 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	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬症患者
介入	生物学的製剤 非生物学的製剤
比較対照	指定しない
アウトカム	PASI 50、75、90、100 達成割合
研究デザイン	(1) システマティックレビュー・メタアナリシス・ネットワークメタアナリシス (2) RCT
文献検索期間	(1) 2016 年 8 月～2023 年 3 月 (2) 既報システマティックレビューのシステマティックレビューで特定された論文の最終検索年月～2023 年 3 月

2.1.2 実施の流れ

本システマティックレビューの流れについては図 2-1-2-1 に示した。まず、ビメキズマブの RCT を含む既報システマティックレビューのシステマティックレビューを実施し、追加的有用性評価に用いる RCT を特定した。既報システマティックレビューの検索期間は、ビメキズマブの Phase II 臨床試験 BE ABLE 1(7)の登録開始時点である 2016 年 8 月から 2023 年 3 月とした。次に、既報システマティックレビューの最終検索年月以降に公表された RCT のシステマティックレビューを実施し、追加的有用性評価に用いる RCT を特定した。RCT のシステマティックレビューの検索期間は、既報システマティックレビューのシステマティックレビューで特定された論文の最終検索年月から 2023 年 3 月とした。

論文のアブストラクトスクリーニングは 2 名の独立したレビューアーにより盲検下で実施し、採否を事前に設定した組入れ基準、除外基準に従って判定した。作業過程で生じたレビューアー間の不一致は、両者の協議で解消した。最終的に特定された論文、および、RCT の批判的吟味を行った。

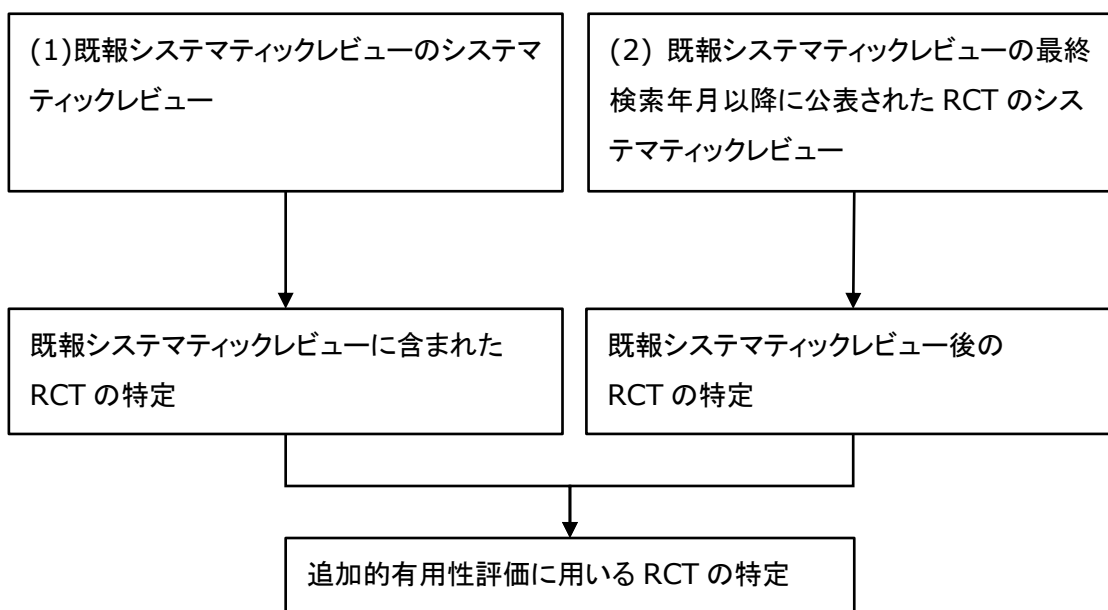


図 2-1-2-1 システマティックレビューの流れ

2.1.3 臨床研究の組入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な組み入れ基準と除外基準を表 2-1-3-1 に示す。

表 2-1-3-1 適格基準

	組入れ基準	除外基準
対象集団	成人(18 歳以上)の中等度から重度の乾癬患者 (乾癬性関節炎合併患者を含む)	乾癬性関節炎を主体とした、または乾癬性関節炎に対する治療を主体とした試験
介入 比較対照	<ul style="list-style-type: none"> 生物学的製剤(アダリムマブ、ビメキズマブ、プロダルマブ、セルトリズマブ ペゴル、グセルクマブ、インフリキシマブ、イクセキズマブ、リサンキズマブ、セクキヌマブ、チルドラキズマブ、ウステキヌマブ、エタネルセプト、ナミルマブ) 非生物学的製剤(アイトレチン、アプレミラスト、シクロスポリン、フマル酸ジメチル、メトトレキサート、デュークラバシチニブ) 	バイオシミラーに関する試験
アウトカム	10～16 週時点の PASI 50、75、90、100 達成割合	<ul style="list-style-type: none"> PASI スコアの変化量 10 週未満、または 16 週以降の PASI 50、75、90、100 達成割合
研究デザイン	初期治療に対する無作為化比較試験	<ul style="list-style-type: none"> 観察研究 単群の延長投与試験および無作為化されていない追跡調査試験
文献の種類	原著論文	<ul style="list-style-type: none"> 症例報告 レター 会議録 エキスパートオピニオン 解説
言語	英語	左記の言語以外

2.1.4 使用したデータベース

既報システマティックレビューのシステマティックレビューには、PubMed、Embase、Cochrane Database of Systematic Reviews(CDSR)、医中誌 Web を使用した。既報システマティックレビュー内の最新の RCT 以降に公表された RCT のシステマティックレビューには、PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、医中誌 web を用いた。

2.1.5 使用した検索式

検索式を表 2-1-5-1～表 2-1-5-8 に示す。

既報システマティックレビューのシステマティックレビュー

表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	"Psoriasis"[MH] OR "psoria*"[TW]	64,829
#2	"bimekizumab"[NM] OR "bimekizumab"[TW]	108
#3	#1 AND #2	82
#4	systematic[SB] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "meta analysis"[TW] OR "Network Meta-Analysis"[MH] OR "network meta"[TW]	402,162
#5	#3 AND #4	9
		文献数: 9 件
最終検索日: 2023 年 3 月 13 日		

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
s1	EMB.EXACT.EXPLODE("psoriasis") OR ti(psoria*) OR ab(psoria*)	124,235
s2	EMB.EXACT("bimekizumab") OR ti(bimekizumab) OR ab(bimekizumab) OR ti(bimzelx) OR ab(bimzelx)	395
s3	S2 AND S1	296
s4	(EMB.EXACT("systematic review")) OR ti("systematic near/1 review") OR ab("systematic near/1 review") OR (EMB.EXACT.EXPLODE("meta analysis")) OR ab("meta analysis") OR ti("meta analysis") OR ab("network meta") OR ti("network meta")	591,708
s5	(S4 AND S3) not (rtype.exact("Conference Abstract" OR "Letter"))	44
		文献数: 44 件
最終検索日: 2023 年 3 月 13 日		

表 2-1-5-3 Cochrane(CDSR)に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	4,117
#2	(psoria*):ti,ab,kw	10,721
#3	#1 OR #2	10,721
#4	(bimekizumab):ti,ab,kw OR (bimzelx):ti,ab,kw	170
#5	#3 AND #4	113
	in CDSR	1
		文献数: 1 件
最終検索日: 2023 年 3 月 13 日		

表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	乾癬/TH or 乾癬/TA or 乾せん/TA or psoria*/TA	18,200
#2	Bimekizumab/TH or bimekizumab/TA or ビメキズマブ /TA or bimzelx/TA or ビンゼレックス/TA	20
#3	#1 OR #2	16
#4	#3 and PT=会議録除く	6
#5	#4 not PT=解説,総説,症例報告	0
		文献数:0件
最終検索日:2023年3月13日		

既報システマティックレビュー内の最新の RCT 以降に公表された RCT のシステマティックレビュー

表 2-1-5-5 PubMed に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	"Psoriasis"[MH] OR "psoria*"[TW]	64,859
#2	"Adalimumab"[MH] OR "adalimumab"[TW] OR "bimekizumab"[NM] OR "bimekizumab"[TW] OR "brodalumab"[NM] OR "brodalumab"[TW] OR "Certolizumab Pegol"[MH] OR "certolizumab pegol"[TW] OR "guselkumab"[NM] OR "guselkumab"[TW] OR "Infliximab"[MH] OR "infliximab"[TW] OR "ixekizumab"[NM] OR "ixekizumab"[TW] OR "risankizumab"[NM] OR "risankizumab"[TW] OR "secukinumab"[NM] OR "secukinumab"[TW] OR "tildrakizumab"[NM] OR "tildrakizumab"[TW] OR "Ustekinumab"[MH] OR "ustekinumab"[TW] OR "Etanercept"[MH] OR "etanercept"[TW] OR "namilumab"[NM] OR "namilumab"[TW] OR "Acitretin"[MH] OR "acitretin"[TW] OR "apremilast"[NM] OR "apremilast"[TW] OR "Cyclosporine"[MH] OR "cyclosporine"[TW] OR "Dimethyl Fumarate"[MH] OR "dimethyl fumarate"[TW] OR "Methotrexate"[MH] OR "methotrexate"[TW] OR "deucravacitinib"[NM] OR "deucravacitinib"[TW] OR "Psoriasis/drug therapy"[MH] OR "therapeutic use"[SH]	4,965,517
#3	"Randomized Controlled Trial"[PT] OR ("Clinical Trial"[PT] AND ("random*"[TW] OR "placebo"[TW] OR "blind"[TW])) OR random*[TIAB] OR "placebo"[TIAB]	1,606,337
#4	#1 AND #2 AND #3	3,917
#5	#4 AND 2021/10/01:2023/12/31[PDAT]	426
		文献数:426件
		最終検索日:2023年3月15日

表 2-1-5-6 Embase に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
s1	EMB.EXACT.EXPLODE("psoriasis") OR ti(psoria*) OR ab(psoria*)	124,289
s2	(EMB.EXACT("ustekinumab") OR EMB.EXACT("namilumab") OR EMB.EXACT("dimethyl fumarate") OR EMB.EXACT("adalimumab") OR EMB.EXACT("apremilast") OR EMB.EXACT("ixekizumab") OR EMB.EXACT("deucravacitinib") OR EMB.EXACT("infliximab") OR EMB.EXACT("tildrakizumab") OR EMB.EXACT("etanercept") OR EMB.EXACT("methotrexate") OR EMB.EXACT("brodalumab") OR EMB.EXACT("risankizumab") OR EMB.EXACT("etretin") OR EMB.EXACT("secukinumab") OR EMB.EXACT("bimekizumab") OR EMB.EXACT("certolizumab pegol") OR EMB.EXACT("guselkumab") OR EMB.EXACT("cyclosporine")) OR ab("ustekinumab" OR "namilumab" OR "dimethyl fumarate" OR "adalimumab" OR "apremilast" OR "ixekizumab" OR "deucravacitinib" OR "infliximab" OR "tildrakizumab" OR "etanercept" OR "methotrexate" OR "brodalumab" OR "risankizumab" OR "acitretin" OR "etretin" OR "secukinumab" OR "bimekizumab" OR "certolizumab pegol" OR "guselkumab" OR "cyclosporine")) OR ti("ustekinumab" OR "namilumab" OR "dimethyl fumarate" OR "adalimumab" OR "apremilast" OR "ixekizumab" OR "deucravacitinib" OR "infliximab" OR "tildrakizumab" OR "etanercept" OR "methotrexate" OR "brodalumab" OR "risankizumab" OR "acitretin" OR "etretin" OR "secukinumab" OR "bimekizumab" OR "certolizumab pegol" OR "guselkumab" OR "cyclosporine"))	349,875
s3	S2 AND S1	35,898
s4	(EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR ab(random*) OR ab(placebo) OR ti(random*) OR ti(placebo))	2,137,166
s5	(S4 AND S3) not (rtype.exact("Conference Abstract" OR "Letter"))	5,791
s6	(S4 AND S3) and (pd(20211001-20230131) NOT rtype.exact("Conference Abstract" OR "Review" OR "Letter" OR "Erratum" OR "Published Erratum" OR "Chapter" OR "Note"))	332
		文献数:332件
		最終検索日:2023年3月15日

表 2-1-5-7 Cochrane(CENTRAL)に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Psoriasis] explode all trees	4,117
#2	(psoria*):ti,ab,kw	10,721
#3	#1 OR #2	10,721
#4	MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees	979
#5	MeSH descriptor: [Certolizumab Pegol] explode all trees	198
#6	MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees	937
#7	MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees	285
#8	MeSH descriptor: [Etanercept] explode all trees	921
#9	MeSH descriptor: [Acitretin] explode all trees	90
#10	MeSH descriptor: [Cyclosporins] explode all trees	3456
#11	MeSH descriptor: [Dimethyl Fumarate] explode all trees	112
#12	MeSH descriptor: [Methotrexate] explode all trees	4749
#13	("adalimumab" OR "bimekizumab" OR "brodalumab" OR "certolizumab pegol" OR "guselkumab" OR "infliximab" OR "ixekizumab" OR "risankizumab" OR "secukinumab" OR "tildrakizumab" OR "ustekinumab" OR "etanercept" OR "namilumab" OR "acitretin" OR "apremilast" OR "cyclosporine" OR "dimethyl fumarate" OR "methotrexate" OR "deucravacitinib"):ti,ab,kw	27,566
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	27,767
#15	#3 AND #14	4893
	in CDSR	4877
	from 01/10/2021 to 31/12/2023	613
		文献数:613件
		最終検索日:2023年3月15日

表 2-1-5-8 医中誌 Web に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	乾癬/TH or 乾癬/TA or 乾せん/TA or psoria*/TA	18,200
#2	Adalimumab/TH or adalimumab/TA or アダリムマブ/TA or Bimekizumab/TH or bimekizumab/TA or ビメキズマブ/TA or Brodalumab/TH or brodalumab/TA or ブロダルマブ/TA or "Certolizumab Pegol"/TH or "certolizumab pegol"/TA or "セルトリズマブ ペゴル"/TA or Guselkumab/TH or guselkumab/TA or グセルクマブ/TA or Infliximab/TH or infliximab/TA or インフリキシマブ/TA or Ixekizumab/TH or ixekizumab/TA or Risankizumab/TH or risankizumab/TA or リサンキズマブ/TA or Secukinumab/TH or secukinumab/TA or セクキヌマブ/TA or Tildrakizumab/TH or tildrakizumab/TA or チルドラキズマブ/TA or Ustekinumab/TH or ustekinumab/TA or ウステキヌマブ/TA or Etanercept/TH or etanercept/TA or エタネルセプト/TA or namilumab/TA or ナミルマブ/TA or Acitretin/TH or acitretin/TA or アシトレチン/TA or Apremilast/TH or apremilast/TA or アプレミラスト/TA or Ciclosporin/TH or ciclosporin/TA or cyclosporine/AL or シクロスポリン/TA or "Dimethyl Fumarate"/TH or "dimethyl fumarate"/TA or フマル酸ジメチル/TA or Methotrexate/TH or methotrexate/TA or メトトレキサート/TA or Deucravacitinib/TH or deucravacitinib/TA or デュークラバシチニブ/TA	57,705
#3	#1 OR #2	3,899
#4	RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験 or ランダム/TA or ランダム化比較試験/TH or RCT/AL or random*/TA or placebo/TA or 盲検/TA or プラセボ/TA	91,718
#5	#3 and #4	123
#6	#5 and (DT=2021:2023)	20
#7	#6 not PT=会議録,総説,解説	9
		文献数:9件
最終検索日:2023年3月13日		

2.1.6 検索結果

システマティックレビューの検索結果については、図 2-1-6-1 に要約した。

既報システマティックレビューの特定を目的としたシステマティックレビューの結果、8 件が適格性評価の対象となった。この内、アウトカムが除外基準に該当した 3 件、重複した 3 件を除外し、2 件のシステマティックレビュー論文を特定した(8, 9)。2 件の論文から、ビメキズマブを含む生物学的製剤、非生物学的製剤の RCT を 98 試験特定した。既報システマティックレビューの最終検索年月(2021 年 10 月)以降を検索期間とした RCT のシステマティックレビューの結果、11 件が適格性評価の対象となった。この内、研究デザインが除外基準に該当した 4 件、アウトカムが除外基準に該当した 3 件を除外し、RCT を 4 試験特定した。さらに、その他の情報源から 7 試験(10-15)を特定し、最終的に合計 109 件の RCT を特定した。

109 試験のうち、ビメキズマブに関する RCT は 5 試験(7, 16-19)であったが、ビメキズマブとイクセキズマブを直接比較した RCT は特定されなかった。したがって、追加的有用性を評価するために NMA を実施する必要があると考えた。ビメキズマブの RCT である 5 試験(7, 16-19)、ならびに、製造販売業者の NMA に含まれていなかった他の生物学的製剤、非生物学的に関する RCT の 7 試験(20-26)の概要を、表 2-1-7-1～表 2-1-7-13 に記載した。

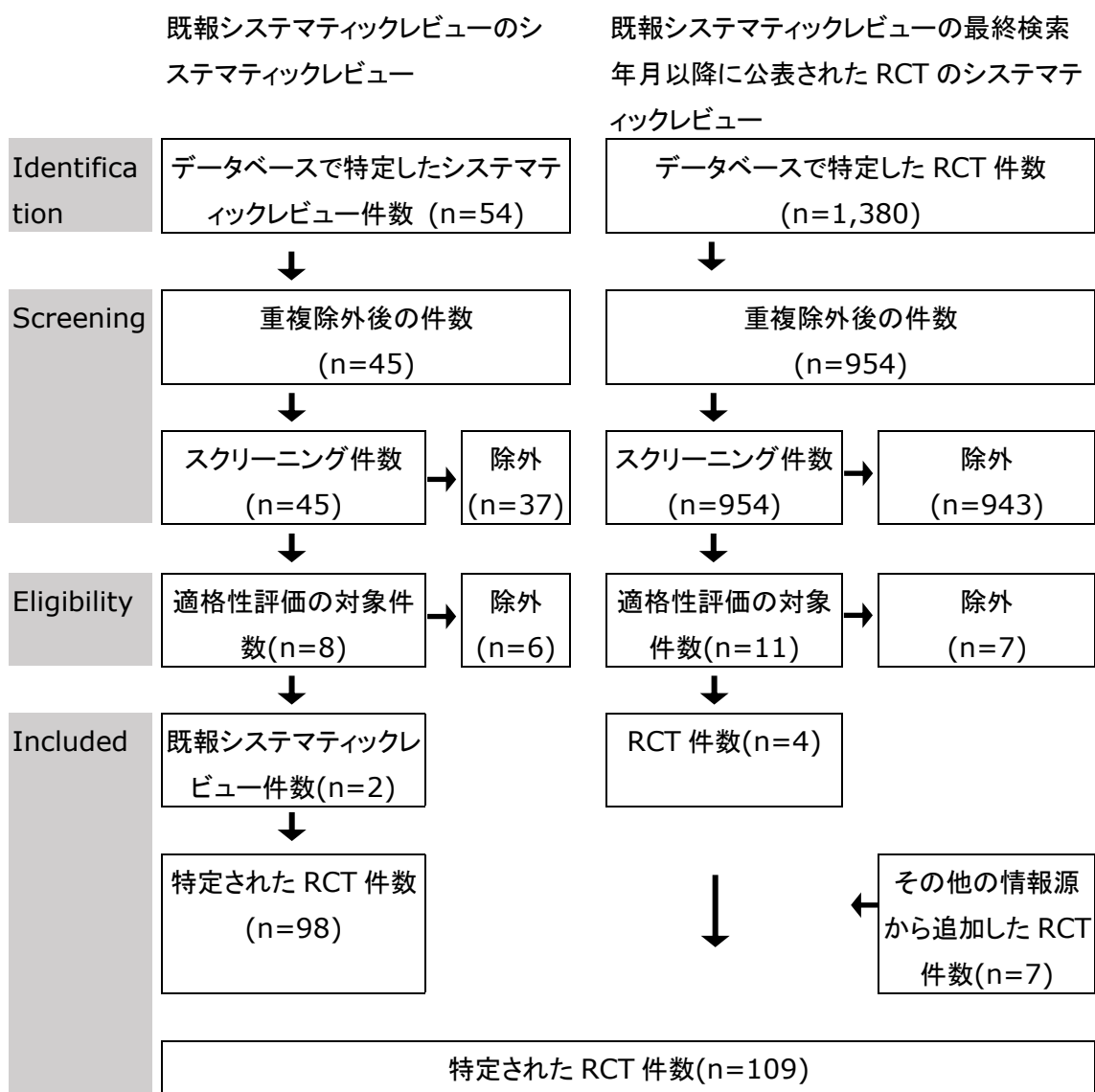


図 2-1-6-1 システマティックレビューの結果の要約

2.1.7 臨床試験の概要

システマティックレビューで特定され、公的分析の NMA に含めたしたビメキズマブの RCT およびビメキズマブ以外の生物学的製剤、非生物学的製剤の RCT の概要を表 2-1-7-1～表 2-1-7-13 に要約する。

表 2-1-7-1 ビメキズマブの臨床試験の概要 1

試験名	BE ABLE 1
書誌情報	Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, Griffiths CEM, Cross N, Peterson L, et al. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial. J Am Acad Dermatol. 2018;79(2):277-86 e10. (7)
臨床試験登録情報	NCT02905006
試験を実施した場所	日本を含む国際共同
試験の登録期間	2016年8月15日～2017年3月1日
対象集団	中等度から重度の尋常性乾癬
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上 ・ スクリーニング前6ヶ月以上尋常性乾癬の診断 ・ PASIスコア12以上 ・ 乾癬に罹患している体表面積が10%以上 ・ IGAスコア3点以上 ・ 全身性乾癬治療、光線療法、化学光線療法の適応
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗IL-17療法による治療歴、または他の生物学的製剤による治療歴 ・ 重大な精神疾患、自殺企図歴、6ヶ月以内の自殺念慮
介入方法の詳細	ビメキズマブ 64mg(n = 39)、160mg(n = 43)、160mg(ベースライン時に320mgを負荷投与)(n=40)、320mg(n = 43)、480mg(n = 43)を4週間隔投与
比較対照の詳細	プラセボを4週間隔投与(n = 42)
試験デザイン	国際共同 第IIb相、RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	12週時点 PASI 90 達成割合
主な副次的評価項目	8週時点の PASI 90 達成割合、12週時点の PASI 75、100 達成割合、8週時点、12週時点の IGA 0/1 達成割合

有効性	12 週時点 PASI 90 達成割合: ビメキズマブ群(46.2~79.1%)、プラセボ群(0%)
安全性	SAE 発生割合: ビメキズマブ投与群(0~4.7%)、プラセボ投与群(0%)
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-2 ビメキズマブの臨床試験の概要 2

試験名	BE SURE
書誌情報	Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, Papp KA, Yamauchi P, Armstrong A, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):130-41.(17)
臨床試験登録情報	NCT03412747
試験を実施した場所	国際共同(日本を含まず)
試験の登録期間	2018年1月26日～2020年2月26日
対象集団	中等度から重度の尋常性乾癬
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上 ・ スクリーニング前に6ヶ月以上尋常性乾癬があり、かつスクリーニング時およびベースライン時に中等度から重度の尋常性乾癬を有す ・ PASIスコアが12以上 ・ 乾癬に罹患している体表面積が10%以上 ・ IGA3点以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ビメキズマブまたはアダリムマブの投与歴 ・ 抗IL-17療法が1次無効(12週間以内に反応なし) ・ 抗IL-17生物学的製剤、または他のクラスの生物学的製剤を2種類以上投与し、他のクラスの生物学的製剤で1次無効(12週間以内に奏効が得られない)
介入方法の詳細	<p>ビメキズマブ Q4W 群:ビメキズマブ 320mg を4週間隔投与(n=158)</p> <p>ビメキズマブ Q4W/Q8W 群:ビメキズマブ 320mg を導入期は4週間隔、維持期は8週間隔投与(n=161)</p>
比較対照の詳細	アダリムマブ 80mg を0週時点、その後アダリムマブ 40mg を1～23週時点まで2週間隔投与し、24週以降ビメキズマブ 320mg を4週間隔投与(n=159)
試験デザイン	国際共同 第III相、RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	16週時点 PASI 90 達成割合、IGA 0/1 達成割合

主な副次的評価項目	24、56 週時点 PASI 90 達成割合、24、56 週時点 IGA 0/1 達成割合、4 週時点 PASI 75 達成割合、16、24 週時点 PASI 100 達成割合
有効性	16 週時点 PASI 90 達成割合: ビメキズマブ群(86.2%)、アダリムマブ群(47.2%)、調整リスク差 39.3(30.9-47.7) IGA 0/1 達成割合: ビメキズマブ群(85.3%)、アダリムマブ群(57.2%)、調整リスク差 28.2(19.7~36.7)
安全性	SAE 発生割合: ビメキズマブ群(1.2%)、アダリムマブ群(3.1%)
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-3 ビメキズマブの臨床試験の概要 3

試験名	BE VIVID
書誌情報	Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):487-98.(19)
臨床試験登録情報	NCT03370133
試験を実施した場所	国際共同(日本を含む)
試験の登録期間	2017年12月6日～2019年12月13日
対象集団	中等度から重度の尋常性乾癬
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上 ・ PASIスコア12以上 ・ 乾癬に罹患している体表面積が10%以上 ・ IGA3点以上 ・ スクリーニング前の尋常性乾癬診断から6ヵ月以上経過 ・ 乾癬に対する全身療法及び/又は光線療法の適応
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ビメキズマブ、ウステキヌマブの治療歴 ・ 抗IL-17または抗IL-17以外の複数の生物学的製剤で1次無効 ・ 慢性プラーク型以外の乾癬 ・ 現在または過去に日和見感染、再発性感染、慢性感染症、活動性のクローン病または潰瘍性大腸炎を発症
介入方法の詳細	ビメキズマブ群: 導入期間及び維持期間を通じてビメキズマブ 320mgを4週間隔で皮下投与(n=321)
比較対照の詳細	<p>ウステキヌマブ群: ウステキヌマブ 45mg(体重100kg以下)又は90mg(体重100kg超)を導入期は4週間隔、維持期は12週間隔投与(n=163)</p> <p>プラセボ群: 導入期(0～16週時点)にプラセボ、維持期(16～52週時点)にビメキズマブ 320mg4週間隔投与(n=83)</p>

試験デザイン	国際共同 第 III 相、RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	16 週 PASI 90 達成割合、16 週時点 IGA 0/1 達成割合
主な副次的評価項目	16 週時点 PASI 100、16 週時点 IGA 0、4 週時点 PASI 75 達成割合、16 週時点 scalp-IGA 0/1、12、52 週時点の PASI 90 達成割合、12、52 週時点 IGA 0/1 達成割合
有効性	16 週時点 PASI 90 達成割合:ビメキズマブ群(85%)、ウステキヌマブ群(50%)(リスク差 35(27-43)、 $p<0-0001$)、プラセボ群(5%)(リスク差 80(74-86)、 $p<0-0001$) 16 週時点 IGA 達成割合: ビメキズマブ群(84%)、ウステキヌマブ群(53%)(リスク差 30(22-39); $p<0-0001$)、プラセボ群(5%)(リスク差 79(73-85); $p<0-0001$)
安全性	SAE 発生割合: ビメキズマブ群(6%)、ウステキヌマブ群(8%)
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-4 ビメキズマブの臨床試験の概要 4

試験名	BE RADIANT
書誌情報	Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. N Engl J Med. 2021;385(2):142-52.(18)
臨床試験登録情報	NCT03536884
試験を実施した場所	国際共同(日本を含まず)
試験の登録期間	2018年6月13日～2019年5月7日,
対象集団	中等度から重度の尋常性乾癬
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上 ・ PASIスコア 12以上 ・ 乾癬に罹患している体表面積が 10%以上 ・ IGA3点以上 ・ スクリーニング前の尋常性乾癬診断から 6ヵ月以上 ・ 全身療法及び/又は光線療法の適応
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ IL-17 または他クラスの 2 種以上の生物学的製剤で 12 週間以内に反応がなかった ・ ビメキズマブまたはセクキヌマブの治療歴
介入方法の詳細	<p>ビメキズマブ Q4W/Q4W 群:320mg を 4 週間隔投与 (N=147)</p> <p>ビメキズマブ Q4W/Q8W 群:320mg を 4 週間隔投与。16 週以降はビメキズマブ 320mg を 8 週間隔投与(N=215)</p>
比較対照の詳細	セクキヌマブ 300mg を 4 週時点まで毎週皮下投与後、4 週間隔投与(n=370)
試験デザイン	国際共同 第 IIIb 相、RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	16 週時点 PASI 100
主な副次的評価項目	16 週時点 PASI 75、および PASI 90 達成割合、48 週時点 PASI 100 達成割合、16 週時点 IGA0/1 達成割合

有効性	16 週時点 PASI 100 達成割合: ビメキズマブ群(61.7%)、セクキヌマブ群(48.9%)、調整リスク差、12.7(5.8-19.6)(P<0.001)
安全性	SAE 発生割合: ビメキズマブ群(5.9%)、セクキヌマブ群(5.7%)
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-5 ビメキズマブの臨床試験の概要 5

試験名	BE READY
書誌情報	Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, Reich K, Vender R, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. Lancet. 2021;397(10273):475-86.(16)
臨床試験登録情報	NCT03410992
試験を実施した場所	国際共同(日本を含まず)
試験の登録期間	Between Feb 5, 2018, and Jan 7, 2020
対象集団	中等度から重度の尋常性乾癬
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ PASI スコア 12 以上 ・ 乾癬に罹患している体表面積が 10%以上 ・ IGA3 点以上 ・ スクリーニング前の尋常性乾癬診断から 6 ヶ月以上 ・ 全身療法及び/又は光線療法の適応
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ ビメキズマブ治療歴 ・ 抗 IL-17 抗体または抗 IL-17 以外の抗体で 1 次無効 ・ 慢性プラーク型乾癬以外の乾癬 ・ 日和見感染症、再発性感染症、慢性感染症の現在または既往歴、活動性のクローン病または潰瘍性大腸炎 ・ 中等度または重度の大うつ病、活動性の自殺念慮または自殺行動の肯定がある
介入方法の詳細	ビメキズマブ 320mg を 4 週間間隔投与(n=349)
比較対照の詳細	プラセボを 4 週間間隔投与(n=86)
試験デザイン	国際共同 第 III 相、RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	16 週時点の PASI 90 達成割合、16 週時点の IGA 0/1

主な副次的評価項目	16 週時点 PASI 100 達成割合、16 週時点 IGA 0 達成割合、16 週時点 scalp-IGA 0/1 達成割合、56 週時点 PASI 90 達成割合
有効性	16 週時点 PASI 90 達成割合: ビメキズマブ(91%)、プラセボ(1%)(リスク差 89.8% (86.1-93.4); $p < 0.0001$) 16 週時点の IGA 0/1 達成割合: ビメキズマブ(93%)、プラセボ(1%)(リスク差 91.5 % (88.0-94.9); $p < 0.0001$)
安全性	SAE 発生割合: ビメキズマブ群(2%)、プラセボ群(2%)
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-6 新たに同定した臨床試験の概要 1

試験名	NCT02982005
書誌情報	Seo SJ, Shin BS, Lee JH, Jeong H. Efficacy and safety of brodalumab in the Korean population for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled study. J Dermatol. 2021;48(6):807-17.(20)
臨床試験登録情報	NCT02982005
試験を実施した場所	韓国
試験の登録期間	2017年1月11日～2018年8月14日
対象集団	中等度から重度の尋常性乾癬
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上 ・ PASIスコア12以上 ・ 乾癬に罹患している体表面積が10%以上 ・ PGAスコア3点以上 ・ 光線療法または全身性乾癬の治療歴
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 抗IL-17療法による治療歴、または他の生物学的製剤による治療歴 ・ 重大な精神疾患、自殺企図歴、6ヶ月以内に自殺念慮 ・ 紅皮症、膿疱性乾癬、小斑点性乾癬、薬剤誘発性乾癬 ・ クローン病、心筋梗塞、不安定狭心症の既往 ・ その他臨床的に重要でコントロール不良の疾患の既往
介入方法の詳細	ブロダルマブ 210mg を 12 週まで 2 週間隔投与(n=40)
比較対照の詳細	プラセボを 2 週間隔投与(n = 20)
試験デザイン	第 III 相、RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	12 週時点 PASI75 達成割合
主な副次的評価項目	ベースラインからの 12 週までの PASI 改善割合、PASI50、75、90、100 達成割合、DLQI
有効性	12 週時点 PASI75 達成割合:ブロダルマブ群(92.5%)、プラセボ群(0%)

安全性	グレード3以上のAE発生割合:プロダルマブ群、プラセボ群 全体で15.3%
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-7 新たに同定した臨床試験の概要 2

試験名	POETYK psoriasis -second
書誌情報	Strober B, Thaci D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. J Am Acad Dermatol. 2023;88(1):40-51.(21)
臨床試験登録情報	NCT03611751
試験を実施した場所	国際共同(日本を含まず)
試験の登録期間	2018年6月～2019年11月
対象集団	中等度から重度の尋常性乾癬
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上 ・ スクリーニング前に6ヶ月以上尋常性乾癬の診断 ・ PASIスコア12以上 ・ 乾癬に罹患している体表面積が10%以上 ・ PGAスコア3点以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ デュークラバシチニブ、アプレミラストによる治療歴
介入方法の詳細	デュークラバシチニブ 6 mg を 1 日 1 回投与(n=511)
比較対照の詳細	アプレミラスト 30 mg を 1 日 1 回投与(n = 254) プラセボを 1 日 1 回投与(n = 255)
試験デザイン	第 III 相、RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	16 週時点 PASI75 達成割合、PGA0/1 達成割合
主な副次的評価項目	24 週時点 PASI75 達成割合、乾癬の症状、DLQI
有効性	12 週時点 PASI75 達成割合: デュークラバシチニブ群 (53.0%)、アプレミラスト群(39.8%)、プラセボ群(9.4%)
安全性	SAE 発生割合: デュークラバシチニブ群(1.2%)、アプレミラスト群(1.6%)、プラセボ群(0.4%)
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-8 新たに同定した臨床試験の概要 3

試験名	NCT03364309 (22)
書誌情報	Efficacy and Safety of Ixekizumab in Chinese Patients With Moderate-to-Severe PlaquePsoriasis: 60-Week Results From a Phase 3 Study. Int J Dermatol Venereol. 2022.(22)
臨床試験登録情報	NCT03364309
試験を実施した場所	中国
試験の登録期間	2018年4月～2020年6月
対象集団	中等度から重度の尋常性乾癬
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上 ・ スクリーニング前に6ヶ月以上尋常性乾癬の診断 ・ PASIスコア12以上 ・ 乾癬に罹患している体表面積が10%以上 ・ PGAスコア3点以上 ・ 全身療法または光線療法の適応
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 紅皮症、膿疱性乾癬、小斑点性乾癬、薬剤誘発性乾癬 ・ イクセキズマブによるまたは他の生物学的製剤の治療歴
介入方法の詳細	イクセキズマブ 160mg を 0 週時点投与後、80mg を 2 週間隔投与(n=176) イクセキズマブ 160mg を 0 週時点投与後、80mg を 4 週間隔投与(n=174)
比較対照の詳細	プラセボを 0 週時点、その後 4 週間隔投与(n=88)
試験デザイン	第 III 相、RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	12 週時点 PASI75 達成割合、PGA0/1 達成割合
主な副次的評価項目	12 週時点 PAS90 達成割合、PAS100 達成割合
有効性	12 週時点 PASI75 達成割合: イクセキズマブ 2 週間隔投与群 (93.8%)、イクセキズマブ 4 週間隔投与群(87.4%)、プラセボ群(8.0%)
安全性	SAE 発生割合: イクセキズマブ 2 週間隔投与群 (0.6%)、イクセキズマブ 4 週間隔投与群(1.1%)、プラセボ群(3.4%)
日本人集団における有効性	記載なし

日本人集団における安全性	記載なし
--------------	------

表 2-1-7-9 新たに同定した臨床試験の概要 4

試験名	LOTUS
書誌情報	Zhu X, Zheng M, Song M, Shen YK, Chan D, Szapary PO, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). J Drugs Dermatol. 2013;12(2):166-74. (23)
臨床試験登録情報	記載なし
試験を実施した場所	中国
試験の登録期間	2009年10月～2010年7月
対象集団	中等度から重度の尋常性乾癬
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18歳以上 ・ スクリーニング前に6ヶ月以上尋常性乾癬の診断 ・ PASIスコア12以上 ・ 乾癬に罹患している体表面積が10%以上
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 潜伏性または活動性の結核の罹患歴 ・ 重症、進行性、またはコントロール不良の疾患
介入方法の詳細	ウステキヌマブ 45mg を 0、4、12、16 週時点投与 (n=160)
比較対照の詳細	プラセボを 0、4 週時点投与、ウステキヌマブ 45mg を 12、16 週時点投与(n=162)
試験デザイン	第 III 相、ランダム化比較試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	12 週時点 PASI75 達成割合
主な副次的評価項目	12 週時点 PGA0/1 達成割合、DLQI
有効性	12 週時点 PASI75 達成割合: ウステキヌマブ 45mg 群 (82.5%)、プラセボ群(11.1%)
安全性	SAE 発生割合: ウステキヌマブ群 (0.6%)、プラセボ群 (0.6%)
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-10 新たに同定した臨床試験の概要 5

試験名	PEARL2011
書誌情報	Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). J Dermatol Sci. 2011;63(3):154-63.(24)
臨床試験登録情報	記載なし
試験を実施した場所	台湾、韓国
試験の登録期間	2008年12月～2010年3月
対象集団	中等度から重度の尋常性乾癬
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20歳以上 ・ PASIスコア12以上 ・ 乾癬に罹患している体表面積が10%以上 ・ 全身療法または光線療法の適応
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 3ヶ月以内の生物学的製剤の治療歴 ・ 4週間以内の全身療法、または光線療法の治療歴 ・ 2週間以内の外用薬による治療歴 ・ 慢性または再発性の感染症
介入方法の詳細	ウステキヌマブ 45mg を 0、4、12 週時点投与(n=61)
比較対照の詳細	プラセボを 0、4、12 週時点投与(n=60)
試験デザイン	第 III 相、RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	12 週時点 PASI75 達成割合
主な副次的評価項目	12 週時点 PGA0/1 達成割合、DLQI
有効性	12 週時点 PASI75 達成割合: ウステキヌマブ 45mg 群 (67.2%)、プラセボ群(5.0%)
安全性	SAE 発生割合: ウステキヌマブ群 (0.0%)、プラセボ群 (3.3%)
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-11 新たに同定した臨床試験の概要 6

試験名	Papp 2013a
書誌情報	Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. Br J Dermatol. 2013;168(2):412-21.(25)
臨床試験登録情報	記載なし
試験を実施した場所	日本を含む国際共同
試験の登録期間	2010年3月～2011年2月
対象集団	中等度から重度の尋常性乾癬
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 20 歳以上 ・ スクリーニング前に 6 ヶ月以上尋常性乾癬の診断 ・ PASI スコア 12 以上 ・ 乾癬に罹患している体表面積が 10%以上 ・ IGA スコア 3 点以上 ・ 外用薬、光線療法、その他の全身療法に不応
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 紅皮症、膿疱性乾癬、小斑点性乾癬、薬剤誘発性乾癬 ・ アレファセプト、エファリズマブ、ウステキヌマブを含む生物学的製剤、全身療法、光線療法、外用薬による治療中
介入方法の詳細	セクキヌマブ 150mg(n=27)、75mg(n=21)、25mg(n=26)を 4 週間隔投与、25mg を 0 週時点投与 (n=29)
比較対照の詳細	プラセボを 4 週間隔投与 (n=22)
試験デザイン	第 II 相、RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	12 週時点 PASI75 達成割合
主な副次的評価項目	12 週時点 IGA0/1 達成割合、PASI50 達成割合、PASI90 達成割合、AE
有効性	12 週時点 PASI75 達成割合:セクキヌマブ 150mg 群 (82%)、セクキヌマブ 75mg 群 (57%)、プラセボ群(9.0%)

安全性	SAE 発生割合: セクキヌマブ 150mg 群 (0%)、セクキヌマブ 75mg 群 (4.8%)、プラセボ群(9.1%)
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-12 新たに同定した臨床試験の概要 7

試験名	METOP 2017
書誌情報	Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017;389(10068):528-37.(26)
臨床試験登録情報	記載なし
試験を実施した場所	日本を含まない国際共同
試験の登録期間	2013年2月～2015年3月
対象集団	中等度から重度の尋常性乾癬
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 ・ スクリーニング前に 6 ヶ月以上尋常性乾癬の診断 ・ Finlay らの定義に基づく中等度から重度の尋常性乾癬 ・ 胸部レントゲン検査で異常なし
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ メトトレキサート治療歴 ・ 活動性の関節性乾癬
介入方法の詳細	メトトレキサート 7.5-15 mg を週 1 回投与 (n=91)
比較対照の詳細	プラセボを週 1 回投与 (n=29)
試験デザイン	第 III 相、RCT
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	16 週時点 PASI75 達成割合
主な副次的評価項目	52 週時点 PASI75 達成割合、16 週時点、52 週時点の PASI50 達成割合、PASI90 達成割合
有効性	16 週時点 PASI75 達成割合:メトトレキサート群 (41%)、プラセボ群(10.0%)
安全性	SAE 発生割合:メトトレキサート群(1.0%)、プラセボ群 (14.0%)
日本人集団における有効性	記載なし

日本人集団における安全性	記載なし
--------------	------

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

製造販売業者が実施したシステマティックレビューとの差異(手法)

製造販売業者が実施したシステマティックレビューの手法は適切であった。一方で、文献検索期間が 2022 年 8 月までであったため、製造販売業者より後に実施する公的分析のシステマティックレビューでは検索期間は可能な限り最新時点までの 2023 年 3 月までとした。

製造販売業者が実施したシステマティックレビューとの差異(結果)

製造販売業者は、システマティックレビューの結果、合計 102 試験を同定した(ビメキズマブのもの: 5 試験、他の生物学的製剤または非生物学的製剤のもの: 97 試験)。一方で公的分析によるシステマティックレビューの結果では、前述のように合計 109 試験を同定した(ビメキズマブのもの: 5 試験、他の生物学的製剤または非生物学的製剤のもの: 104 試験)。製造販売業者によって同定された RCT はすべて公的分析のシステマティックレビューの結果に含まれていた。したがって、製造販売業者のシステマティックレビューとの差異は 7 試験であり、これを追加的有用性の評価に加えた。

製造販売業者が実施したシステマティックレビューの妥当性

製造販売業者が実施したシステマティックレビューには、製造販売業者が定義した分析検索期間内において、追加的有用性評価に重要な論文が概ね含まれており、妥当と考えられた。

【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。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な論文が欠けている。
- 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

2.3.1 製造販売業者が実施した NMA の概要と追加的有用性評価

製造販売業者は、既存治療で効果不十分な中等度から重度の尋常性乾癬を対象とした RCT 102 試験の NMA を実施し、ビメキズマブの追加的有用性を評価した。PASI 達成割合の基本分析には、多項モデル(REZ ベースラインリスク調整混合効果モデル)を用いた。PASI 達成オッズ比の基本分析には、二項モデル(REZ ベースラインリスク調整混合効果モデル、REZ ベースラインリスク非調整混合効果モデル)を用いた。多項モデルには JAGS (version 4.3.0)、二項モデルには OpenBUGS (version 3.2.3)を用いた。推定された結果から、ビメキズマブはイキセキズマブに対して PASI 75、90、100 達成割合が高いことから、追加的有用性があると判断した。製造販売業者による評価結果を以下に示す。

PASI 50 達成割合

ビメキズマブ 320mg の PASI 50 達成割合は、[REDACTED]と、他の薬剤と比較して [REDACTED] 番目に高かった。イキセキズマブ 80mg: [REDACTED] に対する Probit 差に統計学的な有意差は認められなかった。イキセキズマブ 80mg に対する PASI 50 達成オッズ比は [REDACTED] であった。

PASI 75 達成割合

ビメキズマブ 320mg の PASI 75 達成割合は、[REDACTED] であり、他の薬剤との比較において最も高かった。イキセキズマブ 80mg: [REDACTED] に対する Probit 差に統計学的な有意差は認められなかった。イキセキズマブ 80mg に対する PASI 75 達成オッズ比は [REDACTED] であった。

PASI 90 達成割合

ビメキズマブ 320mg の PASI 90 達成割合は、[REDACTED] であり、他の薬剤と比較して最も高かった。イキセキズマブ 80mg: [REDACTED] に対する Probit 差に統計学的な有意差が認められた。イキセキズマブ 80mg に対する PASI 90 達成オッズ比は [REDACTED] であった。

PASI 100 達成割合

ビメキズマブ 320mg の PASI 100 達成割合は、██████████であり、他の薬剤と比較して最も高かった。イクセキズマブ 80mg: ██████████ に対する Probit 差に統計学的な有意差が認められた。イクセキズマブ 80mg に対する PASI 100 達成オッズ比は ██████████であった。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

製造販売業者が実施した NMA の結果、イクセキズマブに対するビメキズマブの PASI 達成オッズは、PASI 50: ██████████、PASI 75: ██████████、PASI 90: ██████████、PASI 100: ██████████であった。一方、2022 年に出版された中程度から重度の尋常性乾癬の生物学的薬剤の導入期の有効性を評価したコクランレビュー(9)の結果では、イクセキズマブに対するビメキズマブの PASI 達成リスク比は、PASI 75 : 1.01(0.89-1.16)、PASI 90 : 1.00(0.91-1.11)であった。この乖離は、試験の組入基準、解析手法の違いに起因すると想定されるが、推定された結果に一定の不確実性が存在することに留意が必要である。製造販売業者が実施した NMA は、下記の 2 点について、コクランレビューとの乖離が認められたが、概ね妥当と考えられた。

アウトカムの評価時期を 10～16 週時点とする妥当性

製造販売業者は、PASI 達成割合の評価時期を 10～16 週時点とした試験を NMA に組入れた。一方、コクランレビューは、8～24 週時点とした試験を組入れた。国内承認の生物学的製剤(ビメキズマブ、インフリキシマブ、アダリムマブ、ウステキヌマブ、セクキヌマブ、イクセキズマブ、ブロダルマブ、リサンキズマブ、グセルクマブ)の初期治療を評価した RCT の主要アウトカムの評価時期は、いずれも 10～16 週であることから、製造販売業者の設定は妥当と考えられた。

用量別にネットワークを構成する妥当性

製造販売業者は、各試験において、同一の薬剤に異なる用量の群が含まれる場合、用量別にネットワークを構成した。一方、コクランレビューでは、用量に関わらず、薬剤別にネットワークを構成した。同一薬剤で異なる用量の群を同一薬剤群と見なすことによって、異質性が大きくなる可能性がある。用量別にネットワークを構成した製造販売業者の方針の方が、コクランレビューの方針より適切と考えられた。

一方、下記については、再分析で考慮する必要があると考えられた。

用量別の試験データの取り扱い

製造販売業者は NMA に組入れた各治療薬の標準投与量を解析対象としながら、ウステキヌマブの添付文書(27)上の標準投与量である 45mg は解析対象から除外していた。製造販売業者に除外理由を照会した結果、ウステキヌマブの用量は、海外では体重に基づいて設定されており、体重の重い患者にウステキヌマブ 45mg を投与した古い臨床試験のデータが結果に影響を与えることを避けるため、との回答を得た。しかし、製造販売業者のデータ取り扱い方針には一貫

性がない。そのため、該当する RCT の 4 試験のデータについて、これらの試験からウステキヌマブ 45 mg の群を追加する修正が必要と考えられた。修正の対象とした試験は、ウステキヌマブの用量別の群(45mg、90mg)、比較対照薬(エタネルセプト 50 mg、またはプラセボ)の群を含む RCT4 試験(28-30)であった。修正内容を表 2-3-2-1 に示す。

表 2-3-2-1 公的分析によるウステキヌマブの RCT 試験データの修正内容

No	試験名	介入/比較対照	解析対象	
			公的分析	製造販売業者
1	ACCEPT (28)	エタネルセプト 50 mg 週 2 回	347	347
		ウステキヌマブ 90 mg 12 週間隔	347	347
		ウステキヌマブ 45 mg 12 週間隔	209	除外
2	Igarashi, 2012 (29)	プラセボ	31	31
		ウステキヌマブ 90 mg 12 週間隔	62	62
		ウステキヌマブ 45 mg 12 週間隔	64	除外
3	PHOENIX 1 (31)	プラセボ	255	255
		ウステキヌマブ 90 mg 12 週間隔	256	256
		ウステキヌマブ 45 mg 12 週間隔	255	除外
4	PHOENIX 2 (30)	プラセボ	410	410
		ウステキヌマブ 90 mg 12 週間隔	411	411
		ウステキヌマブ 45 mg 12 週間隔	409	除外

追加的有用性評価に必要な試験の網羅性

製造販売業者は、システマティックレビューの結果特定された 102 試験を NMA に組入れた。製造販売業者のシステマティックレビューの手法そのものは妥当で、追加的有用性評価に重要な試験が概ね含まれていた。しかし、公的分析のシステマティックレビューの結果、新たに、既存治療で効果不十分な中等度から重度の尋常性乾癬を対象に、生物学的製剤または非生物学的製剤を評価した RCT が 7 試験特定されたため、これを追加した再分析が必要と考えられた。

2.3.3 公的分析による NMA

2.3.3.1 方法

公的分析は、製造販売業者が NMA に組入れた RCT 102 試験に、公的分析がシステマティックレビューで特定した 7 試験を追加して、合計 109 試験を解析対象にした。NMA の解析対象を表 2-3-3-1 に示す。公的分析が追加した 7 試験の背景情報を別添 1 に、患者数および PASI 50、75、90、100 達成患者数を別添 2 に示す。製造販売業者の基本分析に沿って、PASI 達成割合の評価には REZ ベースラインリスク調整混合効果モデルを用いた。ビメキズマブの PASI 50、75、90 達成オッズ比の評価には、REZ ベースラインリスク調整混合効果モデルを、PASI 100 達成オッズ比の評価には REZ ベースラインリスク非調整混合効果モデルを用いた。解析には、製造販売業者が提出した JAGS (多項モデル)、OpenBUGS (二項モデル) のプログラムを用いた。50,000 回のマルコフ連鎖モンテカルロシミュレーションを 4 回実施し、結果の一貫性を確認した。

表 2-3-3-1 NMA の解析対象

	公的分析		製造販売業者	
	試験数	患者数	試験数	患者数
全解析対象試験	109	41,797	102	38,902
PASI 50 解析対象	49	13,855	45	12,515
PASI 75 解析対象	106	41,484	99	38,589
PASI 90 解析対象	97	40,264	91	37,431
PASI 100 解析対象	60	27,656	65	30,167

2.3.3.2 結果

PASI 50 達成割合

ビメキズマブ 320mg の PASI 50 達成割合は、0.943(0.916-0.964)と、他の薬剤と比較して 5 番目に高かった。イクセキズマブ 80mg の PASI 50 達成割合は 0.952(0.932-0.967)と推定された(表 2-3-3-2-1)。イクセキズマブ 80mg に対する PASI 50 達成オッズ比は 1.18(0.41-3.27)であった(図 2-3-3-2-1)。

PASI 75 達成割合

ビメキズマブ 320mg の PASI 75 達成割合は、0.920(0.888-0.946)と、他の薬剤と比較して最も高かった。イクセキズマブ 80mg の PASI 75 達成割合は 0.896(0.868-0.92)と推定された(表 2-3-3-2-1)。イクセキズマブ 80mg に対する PASI 75 達成オッズ比は 1.40(0.91-2.14)であった(図 2-3-3-2-2)。

PASI 90 達成割合

ビメキズマブ 320mg の PASI 90 達成割合は、0.837(0.788-0.879)と、他の薬剤と比較して最も高かった。イクセキズマブ 80mg の PASI 90 達成割合は 0.739(0.693-0.783)と推定された(表 2-3-3-2-1)。イクセキズマブ 80mg に対する PASI 90 達成オッズ比は 1.79(1.18-2.72)であった(図 2-3-3-2-3)。

PASI 100 達成割合

ビメキズマブ 320mg の PASI 100 達成割合は、0.574(0.500-0.644)と、他の薬剤と比較して最も高かった。イクセキズマブ 80mg の PASI 100 達成割合は 0.392(0.340-0.446)と推定された(表 2-3-3-2-1)。イクセキズマブ 80mg に対する PASI 100 達成オッズ比は 1.15(0.63-2.14)であった(図 2-3-3-2-4)。

表 2-3-3-2-1 各薬剤の PASI 達成割合(解析対象:109 試験、41,797 例)

	PASI 50	PASI 75	PASI 90	PASI 100
ビメキズマブ 320 mg	0.943 (0.916-0.964)	0.920 (0.888-0.946)	0.837 (0.788-0.879)	0.574 (0.500-0.644)
イキセキズマブ 80 mg	0.952 (0.932-0.967)	0.896 (0.868-0.92)	0.739 (0.693-0.783)	0.392 (0.340-0.446)
リサンキズマブ 150 mg	0.96 (0.933-0.98)	0.888 (0.856-0.916)	0.716 (0.665-0.765)	0.433 (0.376-0.493)
ブロダルマブ 210 mg	0.957 (0.93-0.976)	0.884 (0.849-0.915)	0.747 (0.691-0.799)	0.466 (0.399-0.533)
グセルクマブ 100 mg	0.952 (0.933-0.969)	0.858 (0.821-0.892)	0.66 (0.603-0.715)	0.321 (0.268-0.379)
セクキヌマブ 300 mg	0.94 (0.915-0.96)	0.849 (0.823-0.873)	0.645 (0.605-0.684)	0.319 (0.281-0.359)
インフリキシマブ 5 mg/kg	0.897 (0.863-0.926)	0.794 (0.745-0.839)	0.545 (0.478-0.609)	0.239 (0.163-0.329)
セルトリズマブ ペ ゴル 400 mg	0.911 (0.868-0.946)	0.786 (0.726-0.84)	0.518 (0.441-0.594)	0.173 (0.121-0.231)
ウステキヌマブ 90 mg	0.877 (0.831-0.915)	0.721 (0.65-0.784)	0.447 (0.371-0.524)	0.154 (0.108-0.206)
ウステキヌマブ 45 or 90 mg	0.868 (0.827-0.903)	0.715 (0.665-0.761)	0.459 (0.405-0.513)	0.191 (0.156-0.231)
セルトリズマブ ペ ゴル 200 mg	0.862 (0.806-0.907)	0.715 (0.645-0.777)	0.433 (0.359-0.51)	0.155 (0.107-0.212)
セクキヌマブ 150 mg	0.872 (0.823-0.914)	0.709 (0.654-0.759)	0.441 (0.383-0.50)	0.149 (0.114-0.189)
アダリムマブ 40 mg	0.838 (0.796-0.876)	0.695 (0.65-0.738)	0.45 (0.40-0.50)	0.174 (0.143-0.208)
ウステキヌマブ 45 mg	0.842 (0.794-0.887)	0.68 (0.615-0.745)	0.433(0.363-0.506)	0.153 (0.112-0.202)
チルドラキズマブ 200 mg	0.834 (0.75-0.901)	0.67 (0.588-0.746)	0.402 (0.32-0.487)	0.151 (0.101-0.211)

チルドラキズマブ 100 mg	0.806 (0.714-0.885)	0.629 (0.547-0.712)	0.376 (0.295-0.464)	0.136 (0.09-0.193)
エタネルセプト 50 mg	0.761 (0.723-0.797)	0.510 (0.47-0.553)	0.234 (0.204-0.268)	0.065 (0.05-0.082)
デュークラバシチ ニブ 6 mg	0.656 (0.527-0.77)	0.444 (0.346-0.541)	0.227 (0.155-0.307)	0.068 (0.038-0.108)
シクロスポリン 2.5-5 mg/kg	0.667 (0.528-0.789)	0.427 (0.296-0.562)	0.181 (0.098-0.288)	0.045 (0.015-0.098)
エタネルセプト 25 mg	0.662 (0.594-0.728)	0.376 (0.31-0.446)	0.140 (0.101-0.188)	0.031 (0.015-0.056)
フマル酸ジメチル 720 mg	0.567 (0.416-0.708)	0.375 (0.24-0.524)	0.180 (0.094-0.295)	0.044 (0.015-0.098)
メトレキサート 7.5-25 mg	0.585 (0.501-0.666)	0.374 (0.298-0.457)	0.163 (0.114-0.22)	0.046 (0.025-0.075)
アプレミラスト 30 mg	0.584 (0.525-0.644)	0.343 (0.292-0.396)	0.139 (0.108-0.175)	0.035 (0.023-0.051)
アシトレチン	0.424 (0.266-0.591)	0.209 (0.101-0.345)	0.074 (0.024-0.159)	0.013 (0.002-0.038)
プラセボ	0.151 (0.127-0.179)	0.053 (0.041-0.068)	0.016 (0.012-0.023)	0.003 (0.002-0.005)

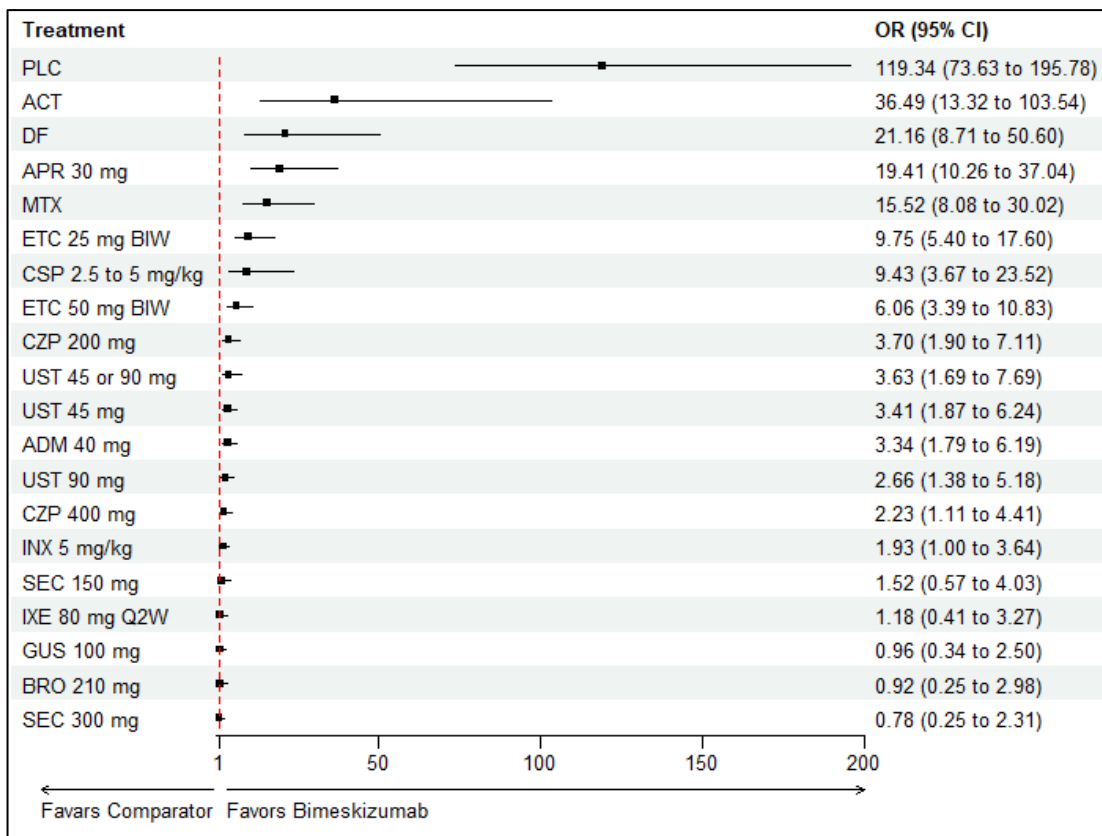


図 2-3-3-2-1 ビメキズマブの PASI 50 達成オッズ比(解析対象:49 試験、13,855 例)

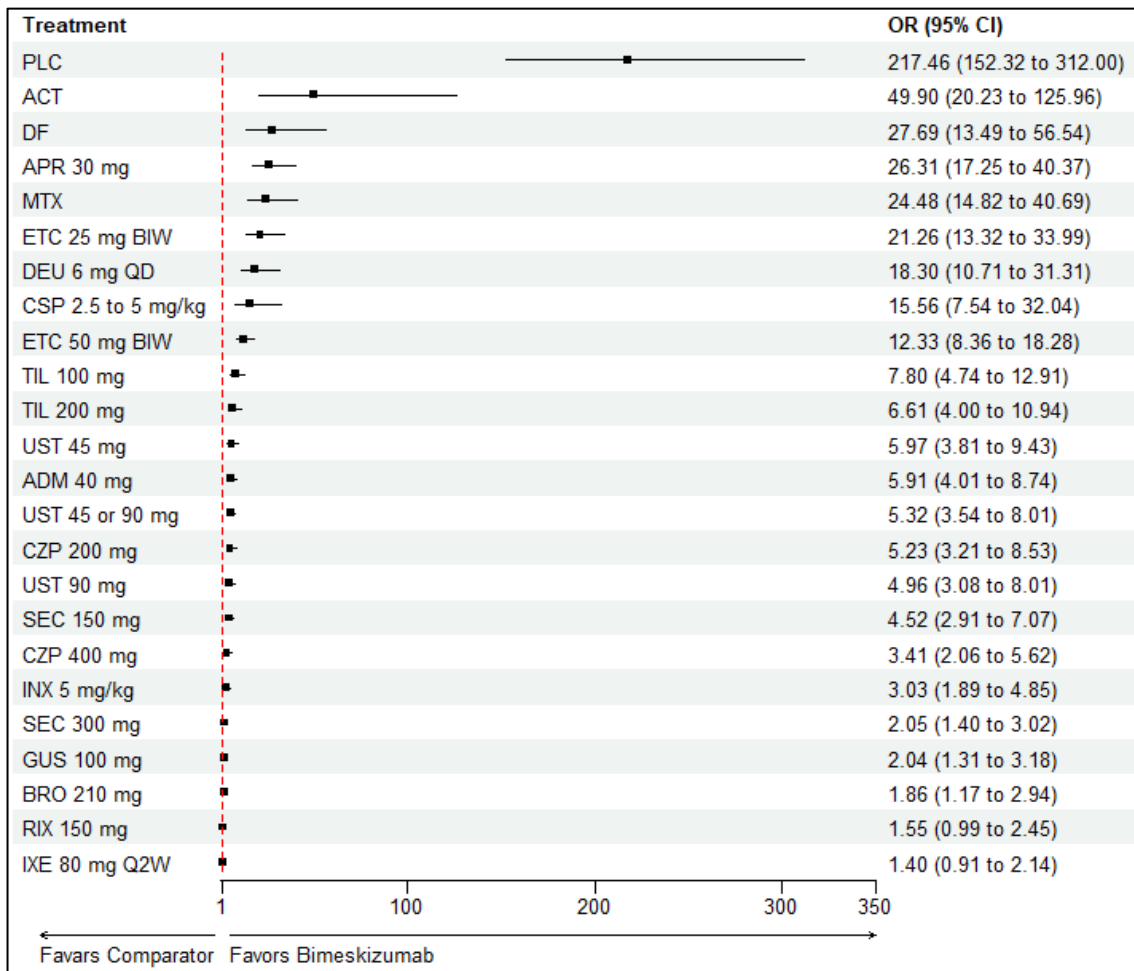


図 2-3-3-2-2 ビメキズマブの PASI 75 達成オッズ比(解析対象:106 試験、41,484 例)

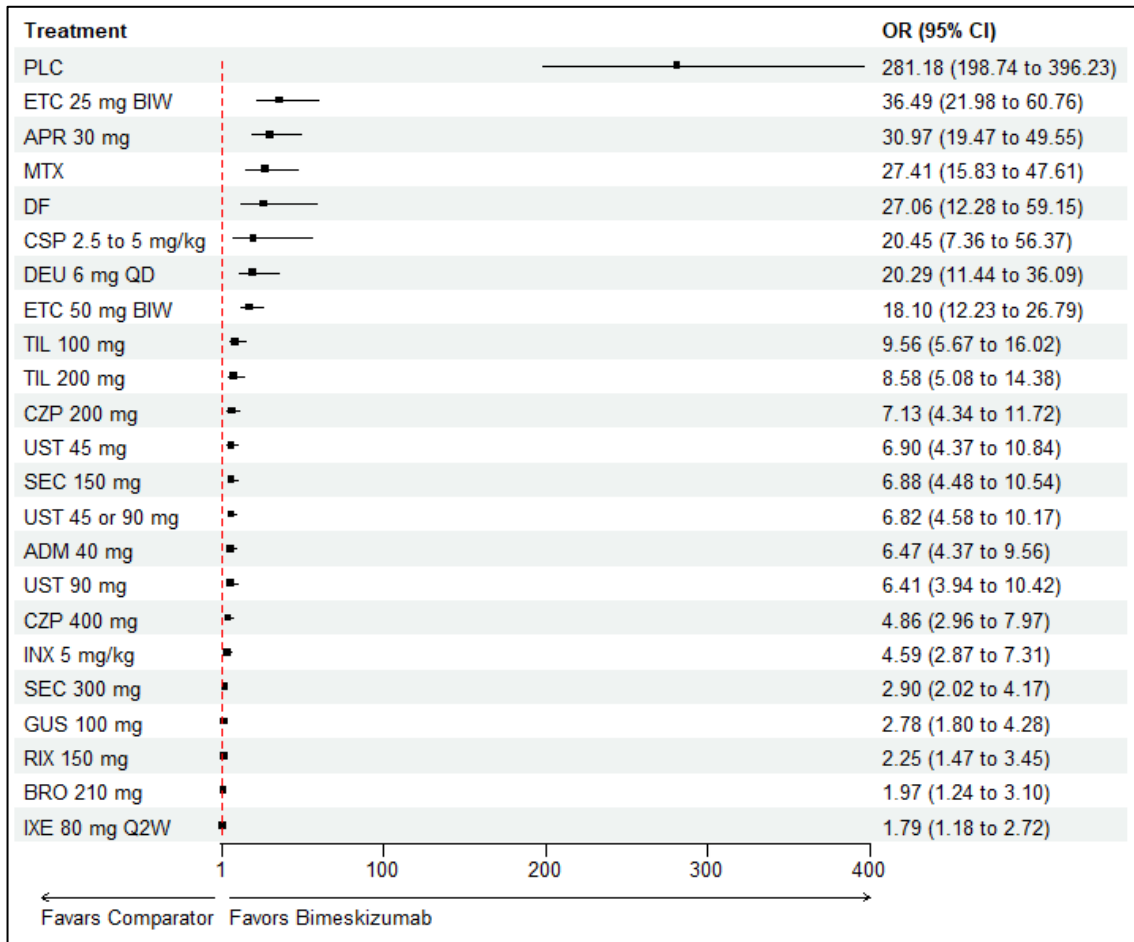


図 2-3-3-2-3 ビメキズマブの PASI 90 達成オッズ比(解析対象:97 試験、40,264 例)

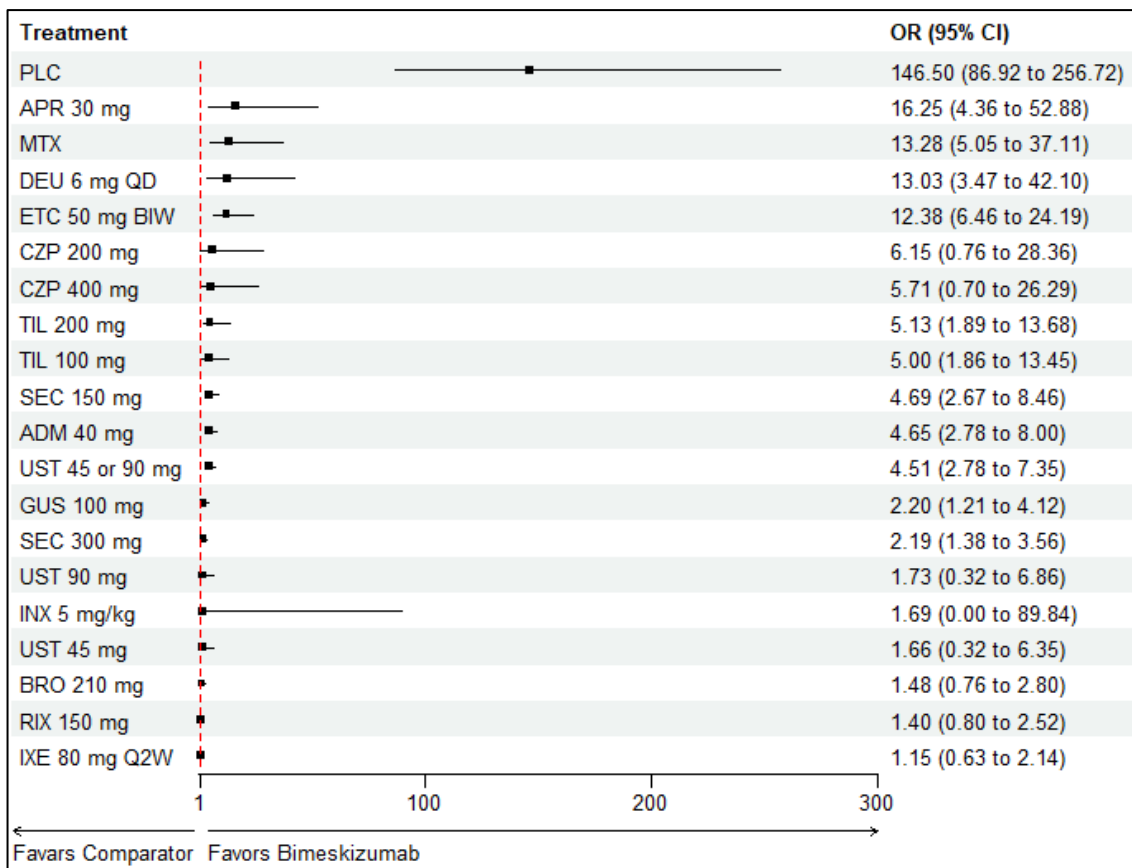


図 2-3-3-2-4 ビメキズマブの PASI 100 達成オッズ比(解析対象:60 試験、27,656 例)

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表 2-4-1 ビメキズマブの追加的有用性に関する評価

対象集団	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬症患者
介入	ビメキズマブ
比較対照	イクセキズマブ
アウトカム	ベースラインから 10～16 週時点の PASI 達成割合
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 checked="" type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他()
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ・ 公的分析が実施した NMA の結果、ビメキズマブの PASI 達成割合は、PASI 75: 0.920、PASI 90: 0.837、PASI 100: 0.574 と、イクセキズマブ PASI 75: 0.896、PASI 90: 0.739、PASI 100: 0.392 に比べて高かった。 ・ ビメキズマブの PASI 50、PASI 75、PASI 90、PASI 100 の達成オッズ(対イクセキズマブ)は、それぞれ、1.18(0.41-3.27)、1.40(0.91- 2.14)、1.79(1.18-2.72)、1.15(0.63-2.14)と、点推定値は一貫して 1 を超えていた。 ・ 文献の組入れ基準や NMA 手法の違いによって結果が異なる場合もあると考えられ、結果に一定の不確実性が存在することに留意が必要と考えられた。

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

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

3. 費用対効果の評価

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

3.1.1 製造販売業者による費用効果分析の概要

製造販売業者は、既存治療で効果不十分な尋常性乾癬において、ビメキズマブはイクセキズマブに対してベースラインから 10～16 週時点の PASI 達成率において追加的有用性を有すると判断し、費用効果分析を実施した。費用効果分析には、導入治療、維持治療(PASI 100、PASI 90 以上 100 未満、PASI 75 以上 90 未満、PASI 50 以上 75 未満、PASI 50 未満)の健康状態を含むマルコフモデルを用いた(図 3-1-1-1)。分析期間は生涯(80 年)とした。費用と効果に年間 2%の割引率を適用し、コホートシミュレーションによって各群の費用、効果、ICER を推計した。

治療の切り替え条件を図 3-1-1-2 に示した。仮想コホートは導入治療の状態からシミュレーションを開始する。導入治療期間中は導入期の健康状態に留まり、効果判定週数(16 週時)以降は、維持期の健康状態に移行する。PASI 75 以上を達成した患者は、維持治療(PASI 100、PASI 90 以上 100 未満、PASI 75 以上 90 未満)の 3 健康状態に移行し、達成しなかった患者は 2 次治療に移行する。PASI 75 以上の健康状態では治療中止イベントが発生しない限り、維持治療の健康状態に留まる。その他、導入期において AE が発生した患者は、2 次治療に移行する。2 次治療では、18 週時点の PASI 達成割合に基づいて、維持治療の健康状態に移行する。また、2 次治療の治療中止イベントは発生しないと仮定した。

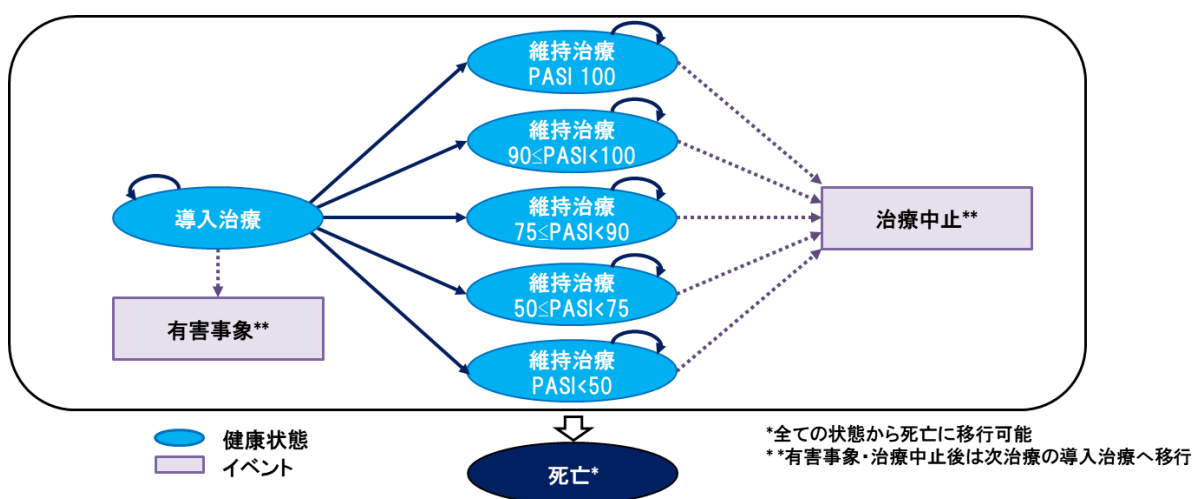


図 3-1-1-1 費用効果分析のモデル

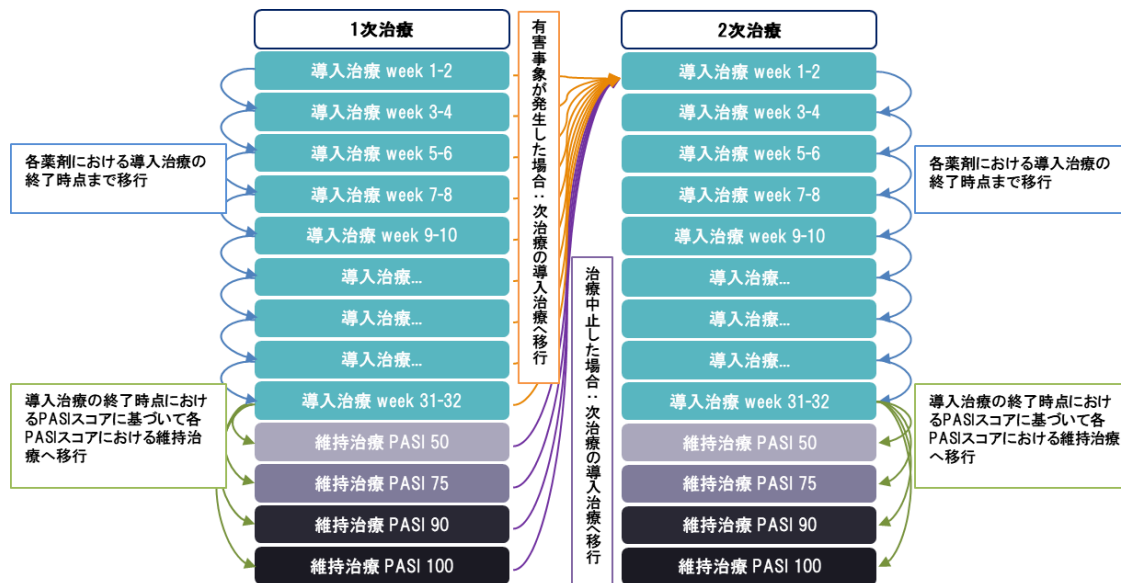


図 3-1-1-2 治療の切り替え条件

分析モデルにおける主な仮定

- ・ ビメキズマブ、イクセキズマブの維持期において、一定の割合で高用量投与(投与期間の短縮投与)が発生する。ただし、高用量投与による PASI アウトカムの改善は考慮しない。
- ・ ビメキズマブ、イクセキズマブによる 1 次治療の後続治療は 2 次治療までとし、2 次治療ではリサンキズマブによる治療を行う。
- ・ 1 次治療の導入治療で PASI 75 未達成、AE、あるいは治療中止イベントが発生した患者は、全例が 2 次治療の導入治療に移行する。
- ・ 1 次治療の治療中止率は、ビメキズマブ、イクセキズマブのいずれも年率 ████████ とする。
- ・ 2 次治療の治療中止率は治療奏効(PASI 75 達成)有無に関わらず 0%とし、2 次治療を生涯継続する。
- ・ 1 次治療中で PASI 75 以上達成、または、2 次治療中の患者において、維持治療の健康状態間の移行はしない(PASI 達成レベル間の移行はしない)。

費用対効果モデルで使用されたパラメータ

製造販売業者が費用対効果モデルに使用した有効性、安全性、QOL 値、費用、高用量投与患者割合のパラメータの推計方法の概要、データソースを、表 3-1-1-1 に記載した。

表 3-1-1-1 費用対効果モデルのパラメータ

変数名	推計方法の概要	製造販売業者の報告書におけるページ
患者背景	ビメキズマブとセルトリズマブ ペゴルの RCT の日本人データに基づき、ベースケースの年齢、男性比率、体重を設定した。	66
PASI 達成割合	導入期の RCT により実施された NMA の結果から、各群の PASI 達成割合を推計した。	66-67
効果判定週数	専門家意見に基づき、ビメキズマブ 16 週時、イクセキズマブ 16 週時、リサンキズマブ 18 週時とした。	67
AE の発生率	ビメキズマブ、リサンキズマブ、イクセキズマブの RCT に基づいて推定した。	67
維持期の治療中止率 /2 週	解析に基づき、イクセキズマブ群の治療中止率を推定し、両群に適用した。	68
QOL 値	各健康状態の QOL 値は、ベースラインと PASI 達成割合別に設定された。QOL 値はビメキズマブの RCT より得られた EQ-5D-3L のプールデータに対して日本のタリフを適用して算出した。	68
費用	専門家意見に基づき、薬剤費用、管理費用、検査費用、AE 治療費用を積み上げて算出した。	70-71
高用量投与(期間短縮投与)患者割合	ビメキズマブの高用量投与の患者割合は、RCT プールデータにおける PASI 90 未達成の患者割合から、イクセキズマブについては DPC レセプトデータから算出した。	71

3.1.2 費用対効果評価の結果

製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果を表 3-1-2-1 に記載する。ビメキズマブ群の増分費用は-453,808 円、増分効果は 0.0198 QALY、ICER はドミナントであった(表 3-1-2-1)。

表 3-1-2-1 基本分析結果の要約

群	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
ビメキズマブ	20.9190	0.0198	49,460,059	-453,808	ドミナント
うち) 1 次治療	3.7915	0,1987	9,580,982	-39,785	-
2 次治療	17.1275	-0.1789	39,879,077	-414,023	-
イクセキズマブ	20.8992	-	49,913,866	-	-
うち) 1 次治療	3.5928	-	9,620,767	-	-
2 次治療	17.3064	-	40,293,099	-	-

1 次治療において、ビメキズマブ群とイクセキズマブ群の費用の差は、主に薬剤費用の差に起因する。ビメキズマブ群は 16 週以降、イクセキズマブ群は 12 週以降に高用量投与によって薬剤費用、管理費用が倍になる集団を一部含むため、ビメキズマブ群の費用は 9,580,982 円、イクセキズマブ群の費用は 9,620,767 円、増分費用は-39,785 円であった。QALY の差は、PASI 達成割合の差に起因する。1 次治療の健康状態における QALY は、ビメキズマブ群 3.7915 QALY、イクセキズマブ群 3.5928 QALY、増分効果は 0.1987 QALY であった。

2 次治療において、ビメキズマブ群とイクセキズマブ群の群間差は、リサンキズマブによる 2 次治療への移行確率の差によって生じる。2 次治療への移行は、1 次治療における PASI 75 未達成(ビメキズマブ ■■■%、イクセキズマブ ■■■%)、AE(ビメキズマブ ■■■%、イクセキズマブ ■■■%)、治療中止(両群年率 ■■■%)のいずれかの場合発生する。2 次治療の健康状態における費用、QALY は、ビメキズマブ群 39,879,077 円、17.1275 QALY、イクセキズマブ群 40,293,099 円、17.3064 QALY、増分費用は -414,023 円、増分効果は -0.1789 QALY であった。

16 週以降も 4 週間隔で皮下注射できる」と記載されているのみで、高用量投与の適応条件については明らかではない。また、この仮定を支持する根拠も見つからなかった。

- ・ イキセキズマブの高用量投与患者割合の推計方法にも課題がある。製造販売業者は、レセプトデータを用いて、1 次治療でイキセキズマブを処方された患者を対象に、維持治療開始から 180 日間の、イキセキズマブ 1 本あたりの平均投与間隔(週)を算出し、高用量投与(2 週間隔投与)に該当した患者割合を推計した。公的分析は、匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報(NDB)を用いて、この方法の妥当性を検討した。しかし、レセプトに記録された受診日や処方日と、実際の投与間隔の乖離、解析対象患者の選択基準や分析対象期間の変更によって、高用量投与の患者割合の推定結果の変動が大きかった。
- ・ 例えば、イキセキズマブは通常用量では維持期に 4 週間隔、高用量投与では 2 週間隔と添付文書上に記載があるが、実際の患者はそうにきれいな間隔では来院するとは限らない。例えば平均 3 週間隔で来院した患者を通常用量と判断するか、高用量投与と判断するかはレセプト情報のみでは一意には決まらない。したがって、レセプトデータのみから、操作的な定義に基づき推計した高用量投与の患者割合を、費用効果分析に用いることには課題がある。
- ・ 再分析では、高用量投与の患者割合を定義するのではなく、NDB よりビメキズマブとイキセキズマブそれぞれについて、実際に使用された(標準投与と高用量投与を含む)維持期における 2 週間あたりの平均医療費を算出し、これを用いた再分析を実施することが妥当と判断した。

3.1.3.2 2 次治療の設定

製造販売業者の分析モデルにおける 2 次治療の設定について、以下 3 つの課題がある。

1 次治療を中止した患者における 2 次治療の開始率

製造販売業者は、ビメキズマブ、イキセキズマブによる 1 次治療を中止した患者のうち 100% が、2 次治療を開始すると仮定した。しかし、実臨床では、経済的理由等を含む様々な理由から、全ての患者が 2 次治療を受けることは考えにくい。1 次治療後に 2 次治療を開始する患者割合を 100%とする製造販売業者の設定は、過剰推計である。

2 次治療の治療中止率

製造販売業者の分析モデルでは、2 次治療の治療中止率は治療奏効(PASI 75 達成)の有無に関わらず 0%としており、2 次治療を生涯継続すると仮定した。2 次治療のリサンキズマブの添付文書(33)には、「16 週以内に治療反応が得られない場合、治療計画の継続を慎重に再考す

ること」と記載されており、治療奏効(PASI 75 達成)が得られなかった患者においても治療中止は発生しないという仮定は、実臨床と乖離している可能性がある。さらに、製造販売業者が想定した不奏効や AE 以外にも様々な理由から 2 次治療の中止が発生すると考えられる。したがって、2 次治療全体の治療中止率を 0%と仮定すること、すなわち生涯にわたって 2 次治療を継続すると仮定することには課題がある。

一方で、どの程度の期間について 2 次治療が継続されるか、あるいはどの程度の割合で 3 次療法等への移行が起こるか、全体でどのくらいの期間において生物学的製剤を用いた治療が行われるかについては、現時点では活用できる十分な情報がない。そのため、ある種の仮定に基づき分析を実施せざるを得ず、1 次治療終了後の治療を考慮すればするほど、分析における不確実性は上昇する。そのような状況で、長期間における後治療の影響を考慮すれば、全体の分析結果に対して、不確実であるにもかかわらず額としては大きな後治療のコストによる影響が大きくなり、1 次治療におけるコスト差は推計誤差に埋もれていく可能性が高くなるという問題が生じる。

実際に製造販売業者の分析によれば、1 次治療における増分費用は約 4 万円であるにもかかわらず、2 次治療の各群の期待費用は約 4000 万円、増分費用が約 40 万円という結果になっている。当然ながらこの 4000 万円という数字は 2 次治療の開始率 100%、生涯にわたって治療を継続する等の極端な設定に基づいて推計されたものであり、不確実性は極めて大きく、1 次治療における 4 万円という差は、そのような設定の差によってあつという間に飲み込まれてしまう。

2 次治療の有効性

製造販売業者は、リサンキズマブの有効性を、導入期 16 週時点までの PASI 達成割合を評価した RCT の NMA に基づいて推計した。しかし、生物学的製剤による 1 次治療不奏効の患者を対象に、2 次治療以降の長期有効性を評価した臨床試験は限られており、導入治療の RCT に基づく有効性を、2 次治療に外挿することには不確実性が大きい。

3.1.3.3 PASI 達成割合

製造販売業者は、既存治療で効果不十分な中等度から重度の尋常性乾癬を対象とした RCT 102 試験の NMA に基づいて PASI 達成割合を推定した。公的分析のシステマティックレビューの結果、新たに追加すべき RCT が 7 試験特定されたため、これらを追加した NMA に基づいた PASI 達成割合を用いた再分析が必要である。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了

あり → 以下に続く

その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

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

- a) 高用量投与(期間短縮投与)の設定と関連する費用パラメータ
- b) 2次治療の設定
- c) PASI 達成割合

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)

該当なし

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 高用量投与(期間短縮投与)の設定と関連する費用パラメータ

製造販売業者は、高用量投与(期間短縮投与)の患者割合を表 3-4-1 の通り設定した。

表 3-4-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	76	4-2-3-2、4-2-3-3

【報告書等の記述】

1 次治療維持期における高用量投与(期間短縮投与)患者割合を表 4-2-3-2 に示す。イクセキズマブ高用量投与(2 週間隔投与)の患者割合は尋常性乾癬患者を対象とした生物学的製剤の治療について [REDACTED] を用いて推定した。

表 4-2-3-2 1 次治療維持期における高用量投与患者割合

1 次治療	維持期における高用量投与患者割合	設定根拠
ビメキズマブ (4 週間隔投与)	[REDACTED]	BE SURE 試験[55], BE VIVID 試験[56], BE READY 試験[54], BE RADIANT 試験[53]
イクセキズマブ (2 週間隔投与)	[REDACTED]	[REDACTED]

ビメキズマブ 4 週間隔投与サブグループにおける解析結果(BE SURE 試験[55]、BE VIVID 試験[56]、BE READY 試験[54]、BE RADIANT 試験[53])を表 4-2-3-3 に示す。ビメキズマブ高用量投与(4 週間隔投与)の患者割合については臨床試験において、導入期に PASI 90 を達成しなかった患者 [REDACTED] の [REDACTED] %が維持期においても高用量投与を継続すると仮定した。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は、導入期(0~16 週)、維持期(16 週以降)の薬剤費用、管理費用は、高用量投与の患者割合(ビメキズマブ群: 16 週以降の高用量投与割合 ██████、イキセキズマブ群: 12 週以降の高用量投与割合 ██████)で加重平均した平均費用/2 週を算出し、これをマルコフモデルの各サイクル/2 週に計上した(表 3-4-1-1)。

表 3-4-1-1 製造販売業者業者による導入期、維持期の費用の設定

	週	ビメキズマブ群			イキセキズマブ群		
		遷移確率	薬剤費用	管理費用	遷移確率	薬剤費用	管理費用
導入期	0	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	2	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	4	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	6	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	8	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	10	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	12	██████	██████	██████	██████	██████	██████
	14	██████	██████	██████	██████	██████	██████
維持期	16	██████	██████	██████	██████	██████	██████

公的分析は、NDB を用いて、ビメキズマブは 16 週以降、イキセキズマブは 12 週以降の 2 週あたりの平均医療費を算出した(別添 3)。2 週間あたりの平均医療費は、レセプトに記録された薬剤費用、管理費用等、外来レセプトの請求項目の全てを計上して求めた (表 3-4-1-2)。

表 3-4-1-2 公的分析が再分析に用いた維持期の医療費

	N	医療費	
		平均(標準偏差)	中央値(四分位範囲)
ビメキズマブ群	18	87,340 (30,887)	80,154 (75,519 - 84,085)
イキセキズマブ群	728	88,274 (39,262)	76,122 (69,242 - 91,070)

費用対効果モデルにおいて、ビメキズマブ群は、0～16 週は添付文書に沿って 4 週間隔で薬剤費用、管理費用、生物学的製剤の検査費用を計上し、16 週以降は 16 週以降の平均費用(87,340 円)を計上した。イクセキズマブ群は、0～12 週は添付文書に沿って 2 週間隔で薬剤費用、管理費用、生物学的製剤の検査費用を計上し、12 週以降は、12 週以降の平均費用(88,274 円)を計上した(表 3-4-1-3)。イクセキズマブ群の 0～12 週の管理費用は、2 週間隔で外来受診、皮下注射の管理費用が発生すると仮定して、2 週間あたりの平均費用(950 円)を計上した(表 3-4-1-4)。

表 3-4-1-3 公的分析の導入期、維持期の費用の設定

	週	ビメキズマブ群			イクセキズマブ群		
		遷移確率	薬剤費用	管理費用	遷移確率	薬剤費用	管理費用
導入期	0	100.0%	313,174	950	100.0%	297,904	950
	2	87.8%	0	0	86.1%	128,249	818
	4	87.8%	275,066	834	86.1%	128,236	818
	6	87.8%	0	0	86.1%	128,222	818
	8	87.8%	275,008	834	86.1%	128,209	818
	10	87.8%	0	0	86.1%	128,195	818
	12	87.8%	274,951	834	86.1%	75,965	0
	14	87.8%	0	0	86.0%	75,957	0
維持期	16	80.8%	70,531	0	77.1%	68,050	0

表 3-4-1-4 イクセキズマブの 0～12 週の管理費用

	点数	回数 /12 週	
A001 再診料	73 点/回	6 回	730 円
G000 皮内、皮下及び筋肉内注射(1 回につき)	22 点/回	6 回	220 円
合計			950 円

3.4.2 2次治療の設定

表 3-4-2-1 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)
4.1.2	65	表 4-1-2-1

【報告書等の記述】	
4.1.2 モデルで使用した仮定	
表 4-1-2-1 モデルで使用した仮定	
項目	内容
導入治療の中止	1次治療の導入治療においていずれかの有害事象が発生した患者は治療を中止し、2次治療の導入治療に移行する。
維持治療の中止	1次治療の維持治療における治療中止割合はいずれのPASIスコアにおいても同一とする。また、2次治療の維持治療では中止は考慮しないこととする。

【具体的な再分析の内容】

基本分析では、ビメキズマブまたはイクセキズマブによる1次治療のみを考慮して、分析期間を生涯としてICERを推計した。これは、前述のように2次治療以降を考慮することによって不確実性が大きくなることの影響を避けるための措置である。

一方で、当然ながら2次治療を受ける患者も存在することから、シナリオ分析として、2次治療の開始率(100%、90%、80%)と分析期間(生涯、10年、5年、3年)を変更した分析を実施した(表3-4-2-2)。これは、前述のように平均的にどの程度の期間、生物学的製剤による治療を受けるのかわからず、また生物学的製剤による治療の長期的な有効性も不明であることから、2次治療の開始率とあわせて分析期間についても短期のものをあわせて実施して分析の頑健性を検討するという趣旨である。

2次治療を考慮するシナリオ分析においては、原則として製造販売業者によって実施された分析の設定を踏襲した。

表 3-4-2-2 2 次治療のシナリオ分析の設定

シナリオ	2 次治療の開始率	時間軸
1-1	100%	生涯
1-2		10 年
1-3		5 年
1-4		3 年
2-1	90%	生涯
2-2		10 年
2-3		5 年
2-4		3 年
3-1	80%	生涯
3-2		10 年
3-3		5 年
3-4		3 年

3.4.3 PASI 達成割合について

表 3-4-3-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.1.1	72	表 4-2-1-1-1

【報告書等の記述】

4.2.1.1 PASI 達成割合と効果判定週数

PASI 達成割合と効果判定週数を表 4-2-1-1-1 に示す。導入治療における PASI 達成割合は 3.7 節に示すネットワークメタアナリシスの結果に基づき設定した。

表 4-2-1-1-1 PASI 達成割合と効果判定週数

治療ライン		1 次治療		2 次治療	設定根拠
治療		ビメキズマブ	イキセキズマブ	リサンキズマブ	
PASI 達成割合	PASI <50	■	■	■	ネットワークメタアナリシス (3.7 節)
	PASI 50-75 未満	■	■	■	
	PASI 75-90 未満	■	■	■	
	PASI 90-100 未満	■	■	■	
	PASI 100	■	■	■	

【具体的な再分析の内容】

PASI 達成割合については、公的分析の追加的有用性評価において実施した NMA で推定した値を利用した(表 3-4-3-2)。

表 3-4-3-2 再分析に用いた PASI 達成割合

	ビメキズマブ	イクセキズマブ	リサンキズマブ	BSC
PASI <50	0.057	0.048	0.040	0.849
PASI 50-75 未満	0.023	0.056	0.072	0.098
PASI 75-90 未満	0.083	0.157	0.172	0.037
PASI 90-100 未満	0.263	0.347	0.283	0.013
PASI 100	0.574	0.392	0.433	0.003

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

該当なし

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

公的分析は、費用効果分析を実施し、増分費用効果比を算出した。

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><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(費用効果分析)

製造販売業者と再分析における基本分析の結果を表 4-1-1-1 と表 4-1-1-2 に示す。再分析の結果、ビメキズマブの ICER は 1,965,600 円/QALY となった。

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果(費用効果分析)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
ビメキズマブ	20.9190	0.0198	49,460,059	-453,808	ドミナント
イクセキズマブ	20.8992		49,913,866		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果(費用効果分析)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
ビメキズマブ	3.7835	0.1832	10,000,183	360,189	1,965,600
イクセキズマブ	3.6002		9,639,994		

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

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

表 4-1-2-1 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本分析の結果	0.0198	-453,808	ドミナント
a	高用量投与の設定	0.0198	-15,677	ドミナント
a+b	2次治療の設定	0.1987	398,346	2,005,231
a+b+c	PASI 達成割合	0.1832	360,189	1,965,600

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

導入期における効果判定週数の仮定

製造販売業者は、臨床専門家意見を根拠に、導入期の PASI 達成の判定週数はビメキズマブ、イクセキズマブいずれも 16 週時とし、0～16 週までの期間に PASI 達成に伴う健康状態の移行はないと仮定した。導入期 0～16 週のいずれの時点においても、PASI 達成レベルの改善や低下、あるいは治療中止が発生するが、製造販売業者提出の分析モデルではこれらの影響は考慮出来ていない。

4.2 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に基づいた、主要なパラメータに関する一元感度分析を実施した(表 4-2-1)。維持期の費用は-/+20%の範囲で設定した。生涯にわたる増分効果がわずかであることから、増分費用に影響が大きい維持期の費用設定による ICER の変動が大きい。

表 4-2-1 一次元感度分析の結果

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
ビメキズマブ維持期費用/2 週	69,872	104,808	製造販売業者	ドミナント	11,589,019
イクセキズマブ維持期費用/2 週	70,619	105,929	製造販売業者	11,250,581	ドミナント
ビメキズマブ維持治療中止率/2 週	0.0056	0.0084	製造販売業者	2,373,035	2,743,206
イクセキズマブ維持治療中止率/2 週	0.0056	0.0084	製造販売業者	2,705,033	2,366,594
ビメキズマブ口腔カンジダ症発生割合	■	■	製造販売業者	2,172,399	1,296,533
イクセキズマブ注射部位反応発生割合	0.0711	0.1067	製造販売業者	1,534,272	2,149,481
イクセキズマブ口腔カンジダ症発生割合	■	■	製造販売業者	1,780,064	2,082,679
割引率/年	0	0.04	製造販売業者	1,943,850	1,986,902
注射部位反応の減少 QOL 値	-0.2	0	製造販売業者	1,791,767	1,965,600
口腔カンジダ症の減少 QOL 値	-0.2	0	製造販売業者	2,111,212	1,965,600
PASI 100 QOL 値	0.9212	0.931	製造販売業者	2,008,616	1,924,387

4.3 シナリオ分析の結果

シナリオ分析では、2次治療を考慮し、2次治療の開始率(100%、90%、80%)と時間軸(生涯、10年、5年、3年)を変更して実施した。その結果を表4-3-1に示す。

表 4-3-1 シナリオ分析の結果

基本分析の設定	シナリオ分析の設定		シナリオ分析		
	2次治療開始率	分析期間	増分効果(QALY)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
0%生涯	100%	生涯	0.0195	-18,807	ドミナント
		10年	0.0171	-13,427	ドミナント
		5年	0.0126	-3,274	ドミナント
		3年	0.0089	4,998	562,248
	90%	生涯	0.0211	14,745	698,524
		10年	0.0185	16,132	872,394
		5年	0.0136	18,750	1,383,284
		3年	0.0095	20,884	2,190,871
	80%	生涯	0.0227	48,297	2,127,212
		10年	0.0199	45,692	2,299,254
		5年	0.0145	40,775	2,806,555
		3年	0.0102	36,769	3,613,937

4.4 分析結果の解釈

2次治療を考慮しない公的分析のベースケース分析では、ICERは1,965,600円/QALYであった。一方で、2次治療を考慮するものの、2次治療の開始率と分析期間を変化させたシナリオ分析の結果からは、治療開始率が90%以下であれば分析期間にかかわらず、ICERは200万円未満/QALYあるいは500万円未満/QALYとなっている。一方で治療開始率が100%で分析期間が5年以上の場合になるとビメキズマブはドミナントという結果が示されている。

本分析は、キーとなるパラメータ、例えば2次治療の取り扱い(開始率や分析期間など)、長期的な治療効果の継続期間、維持期における高用量投与の設定、PASI達成率などをわずかに変化させると結果がドミナントからICERが正の領域へと大きく動いていくものである。また、増分QALYは小さいため、得られるICERは増分費用のわずかな変化に鋭敏に反応する。このことを勘案するに公的分析としては、ビメキズマブと比較対照技術の期待費用はほぼ同等(特に長期的な分析を考えれば)とすべきものであり、ICERの点推定値を算出することが妥当であるか疑義があるところである。ただし、いずれにしても「ICERの所属する確率が最も高いと考える区間」は200万円未満/QALYであるとするのが最も蓋然性が高く、適切である。

表 4-4-1 分析結果の解釈

分析対象集団	既存治療で効果不十分な尋常性乾癬患者
比較対照技術	イキセキズマブ
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 checked="" type="checkbox"/> 200 万未満 <input type="checkbox"/> 200 万以上(200 万円以上)かつ 500 万円未満(750 万円未満) <input type="checkbox"/> 500 万円以上(750 万円以上)かつ 750 万円未満(1125 万円未満) <input type="checkbox"/> 750 万円以上(1125 万円以上)かつ 1000 万円以下(1500 万円未満) <input type="checkbox"/> 1000 万円超(1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	<p>2 次治療を考慮しない公的分析のベースケース分析では、ICER は 1,965,600 円/QALY であった。一方で、2 次治療を考慮するものの、2 次治療の開始率と分析期間を変化させたシナリオ分析の結果からは、治療開始率が 90%以下であれば分析期間にかかわらず、ICER は 200 万円未満/QALY あるいは 500 万円未満/QALY となっている。一方で治療開始率が 100%で分析期間が 5 年以上の場合になるとビメキズマブはドミナントという結果が示されている。</p> <p>本分析は、キーとなるパラメータをわずかに変化させると結果がドミナントから ICER が正の領域へと大きく動いていくものである。このことを勘案するに公的分析としては、ビメキズマブと比較対照技術の期待費用はほぼ同等と考えるべきものであり、ICER の点推定値を算出することが妥当であるか疑義があるところである。ただし、いずれにしても「ICER の所属する確率が最も高いと考える区間」は 200 万円未満/QALY であるとするのが最も蓋然性が高く、適切である。</p>

4.5 価格調整率の重み

該当なし

5. 参考文献

1. NICE. Bimekizumab for treating moderate to severe plaque psoriasis Technology appraisal guidance [TA723] 2021 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta723>].
2. SMC. bimekizumab 160mg solution for injection in prefilled syringe and pre-filled pen (Bimzelx®) UCB Pharma 2021 [Available from: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bimekizumab-bimzelx-abb-smc2410/>].
3. CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation Bimekizumab (Bimzelx) 2022 [Available from: <https://www.cadth.ca/bimekizumab>].
4. PBAC. Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting. BIMEKIZUMAB, Solution for injection 160 mg in 1 mL pre-filled pen; Solution for injection 160 mg in 1 mL pre-filled syringe, Bimzelx®, UCB Australia Pty Ltd. 2022 [Available from: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-03/files/bimekizumab-psd-march-2022.pdf>].
5. HAS. BIMZELX (bimékizumab) 2022 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3323505/en/bimzelx-bimekizumab].
6. IQWiG. [A22-07] Bimekizumab (plaque psoriasis) - Addendum to Commission A21-110 2022 [Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a22-07.html>].
7. Papp KA, Merola JF, Gottlieb AB, Griffiths CEM, Cross N, Peterson L, et al. Dual neutralization of both interleukin 17A and interleukin 17F with bimekizumab in patients with psoriasis: Results from BE ABLE 1, a 12-week randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 2b trial. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79(2):277-86 e10.
8. Armstrong A, Fahrback K, Leonardi C, Augustin M, Neupane B, Kazmierska P, et al. Efficacy of Bimekizumab and Other Biologics in Moderate to Severe Plaque Psoriasis: A Systematic Literature Review and a Network Meta-Analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(8):1777-92.
9. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5(5):CD011535.

10. Odnopozova L, Edin A, Sukharev A, Wu T, Aydin K, Kelly M, et al. Risankizumab for the Treatment of Moderate to Severe Plaque Psoriasis in the Russian Federation. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022;12(9):2063-75.
11. Armstrong AW, Gooderham M, Warren RB, Papp KA, Strober B, Thaci D, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 POETYK PSO-1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(1):29-39.
12. Antiga E, Volpi W, Chiarini C, Cardilicchia E, Fili L, Manuelli C, et al. The role of etanercept on the expression of markers of T helper 17 cells and their precursors in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(3):767-74.
13. Goldminz AM, Suarez-Farinas M, Wang AC, Dumont N, Krueger JG, Gottlieb AB. CCL20 and IL22 Messenger RNA Expression After Adalimumab vs Methotrexate Treatment of Psoriasis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2015;151(8):837-46.
14. Stein Gold L, Bagel J, Lebwohl M, Jackson JM, Chen R, Goncalves J, et al. Efficacy and Safety of Apremilast in Systemic- and Biologic-Naive Patients With Moderate Plaque Psoriasis: 52-Week Results of UNVEIL. *J Drugs Dermatol*. 2018;17(2):221-8.
15. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M, et al. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):954-66.
16. Gordon KB, Foley P, Krueger JG, Pinter A, Reich K, Vender R, et al. Bimekizumab efficacy and safety in moderate to severe plaque psoriasis (BE READY): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised withdrawal phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10273):475-86.
17. Warren RB, Blauvelt A, Bagel J, Papp KA, Yamauchi P, Armstrong A, et al. Bimekizumab versus Adalimumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(2):130-41.
18. Reich K, Warren RB, Lebwohl M, Gooderham M, Strober B, Langley RG, et al. Bimekizumab versus Secukinumab in Plaque Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(2):142-52.

19. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Langley RG, Armstrong A, Warren RB, et al. Bimekizumab versus ustekinumab for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis (BE VIVID): efficacy and safety from a 52-week, multicentre, double-blind, active comparator and placebo controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397(10273):487-98.
20. Seo SJ, Shin BS, Lee JH, Jeong H. Efficacy and safety of brodalumab in the Korean population for the treatment of moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled study. *J Dermatol*. 2021;48(6):807-17.
21. Strober B, Thaci D, Sofen H, Kircik L, Gordon KB, Foley P, et al. Deucravacitinib versus placebo and apremilast in moderate to severe plaque psoriasis: Efficacy and safety results from the 52-week, randomized, double-blinded, phase 3 Program fOr Evaluation of TYK2 inhibitor psoriasis second trial. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(1):40-51.
22. Efficacy and Safety of Ixekizumab in Chinese Patients With Moderate-to-Severe PlaquePsoriasis: 60-Week Results From a Phase 3 Study. *Int J Dermatol Venereol*. 2022.
23. Zhu X, Zheng M, Song M, Shen YK, Chan D, Szapary PO, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in Chinese patients with moderate to severe plaque-type psoriasis: results from a phase 3 clinical trial (LOTUS). *J Drugs Dermatol*. 2013;12(2):166-74.
24. Tsai TF, Ho JC, Song M, Szapary P, Guzzo C, Shen YK, et al. Efficacy and safety of ustekinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis: a phase III, randomized, placebo-controlled trial in Taiwanese and Korean patients (PEARL). *J Dermatol Sci*. 2011;63(3):154-63.
25. Papp KA, Langley RG, Sigurgeirsson B, Abe M, Baker DR, Konno P, et al. Efficacy and safety of secukinumab in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II dose-ranging study. *Br J Dermatol*. 2013;168(2):412-21.
26. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10068):528-37.

27. ヤンセンファーマ株式会社. ステラーラ皮下注 45mg シリンジ 2021 [Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999431G1025_1_17/].
28. Griffiths CE, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010;362(2):118-28.
29. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H, Japanese Ustekinumab Study G. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol*. 2012;39(3):242-52.
30. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet*. 2008;371(9625):1675-84.
31. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008;371(9625):1665-74.
32. ユーシービージャパン株式会社. ビンゼレックス皮下注 160 mgシリンジ ビンゼレックス皮下注 160 mgオートインジェクター 2023 [Available from: https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/820110_3999464G1020_1_02/].
33. アッヴィ合同会社. スキリージ点滴静注 600mg 2022 [Available from: https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999450A1025_1_02/].

別添 1 公的分析のシステマティックレビューに基づいて NMA に追加した RCT の概要

No	臨床試験 (フェーズ)	導入期効果判定週数	重度度の定義	介入/比較対照	平均年齢 (標準偏差)	男性 (%)	乾癬性関節炎(%)	罹患期間 (年)	治療歴(生物学的製剤/非生物学的製剤) (%)
1	NCT02982005 (Phase III)(20)	12	PASI ≥12 BSA ≥10% PGA ≥3	プラセボ	43.7 (15.8)	68.2	NR	13.6	36.4/86.4
				ブロダルマブ 210 mg 2 週間 隔	43.5(14.3)	57.5	NR	10.9	10/92.5
2	POETYK psoriasis - second (Phase III)(21)	16	PASI ≥12 BSA ≥10% PGA ≥3	プラセボ	47.3 (13.6)	71	17.6	19.9	32.5/22.0
				アプレミラスト 30 mg 1 日 1 回	46.9 (13.4)	65.8	19.6	19.6	32.3/21.3
				デュークラバシチ ニブ 6 mg 1 日 1 回	46.4 (13.3)	61.8	17.7	18.9	31.1/24.0
3		12	PASI ≥12	プラセボ	41.9 (12.4)	72.7	NR	18.8	12.5/75.0

	NCT03364309 (Phase III)(22)		BSA ≥10% PGA ≥3	イクセキズマブ 160 mg その 後 80 mg 2 週 間隔	39.2 (10.5)	80.7	NR	15.2	8.0/71.6
4	LOTUS 2013 (Phase III) (23)	12	PASI ≥12 BSA ≥10%	プラセボ	39.2 (12.2)	75.9	8.6	14.2	6.8/NR
				ウステキヌマブ 45 mg 0, 4 週, 12 週間隔	40.1(12.4)	78.1	8.8	14.6	11.9/NR
5	PEARL2011 (Phase III) (24)	12	PASI ≥10 BSA ≥10%	プラセボ	40.4(10.1)	88.3	11.7	13.9	15/NR
				ウステキヌマブ 45 mg 0, 4 週, 12 週間隔	40.9(12.7)	82	16.4	11.9	21.3/NR
6	Papp 2013a (Phase II) (25)	16	PASI ≥12 BSA ≥10% PGA ≥3	プラセボ	45.9(10.9)	63.6	27.3	21.4	36.4/NR
				セクキヌマブ 150 mg 0, 4, 8, 12 週	45.4 (11.6)	77.8	18.5	16.2	29.6/NR
7	METOP 2017	16		プラセボ	44.4 (10.8)	71	12	20.7	5.0/32.0

	(Phase III) (26)		based on the definition by Finlay	メトレキサート 7.5-15 mg 週 1回	45.9 (12.9)	86	7	14.3	3.0/24.0
--	---------------------	--	---	------------------------------	----------------	----	---	------	----------

別添 2 公的 analysis のシステマティックレビューに基づいて NMA で追加した RCT のデータ

N o	臨床試験 (フェーズ)	介入/比較対照	n	PASI 50 (n)	PASI 75 (n)	PASI 90 (n)	PASI 100 (n)
1	NCT029820 05 (Phase III)(20)	プラセボ	22		0		
		ブロダルマブ 210 mg 2 週間隔	40		37		
2	POETYK psoriasis - second (Phase III)(21)	プラセボ	255		24	7	3
		アプレミラスト 30 mg 1 日 1 回	511		271	138	52
		デュークラバシチニブ 6 mg 1 日 1 回	254		101	46	11
3	NCT033643 09 (Phase III)(22)	プラセボ	88		7	2	0
		イクセキズマブ 160 mg その後 80 mg 2 週間隔	176		165	145	58
4	LOTUS 2013 (Phase III) (23)	プラセボ	162	32	18	5	1
		ウステキヌマブ 45 mg 0, 4 週, 12 週 間隔	160	146	132	107	38
5	PEARL2011 (Phase III) (24)	プラセボ	60	8	3	1	0
		ウステキヌマブ 45 mg 0, 4 週, 12 週 間隔	61	51	41	30	5
6	Papp 2013a (Phase II) (25)	プラセボ	22	4	2	1	
		セクキヌマブ 150 mg 0, 4, 8, 12 週	27	23	22	14	
7		プラセボ	29	9	3	0	0

	METOP 2017 (Phase III) (26)	メトレキサート 7.5-15 mg 週 1 回	91	60	37	16	4
--	--------------------------------------	-------------------------------	----	----	----	----	---

別添 3 レセプト情報・特定健診等情報データベース分析

費用対効果評価における当該選定品目についてレセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)の匿名レセプト情報を用いた分析を行ったので、その目的、方法及び結果を以下に示す。

目的

本分析の目的はビメキズマブ(ビンゼレックス)の再分析に必要なパラメータである、維持治療にかかる医療費を推計することである。

方法

分析対象集団

2012年4月～2023年2月にイクセキズマブまたはビメキズマブが処方されておりかつ、尋常性乾癬に適応症をもつ生物学的製剤(別表1)の中で、前述の2剤のいずれかが初回処方されていることが確認できる患者を対象とした。除外基準として、初回処方時に複数成分の生物学的製剤の併用がある者、イクセキズマブまたはビメキズマブの初回処方以前に尋常性乾癬(ICD-10コード:L400、L409)の疑いフラグを除く傷病名が2回以上出現しない患者、全観察期間においてL40から始まるICD-10コードのうち、尋常性乾癬以外のICD-10コードが2回以上出現する患者、生物学的製剤の初回処方時に20歳未満の年齢区分コードを持つ患者および、イクセキズマブまたはビメキズマブの初回処方日以前の観察可能な期間が180日未満である患者、維持期以降2か月目までにイクセキズマブまたはビメキズマブが記録された外来診療がない患者、前述の外来診療中に口腔カンジダ症の傷病名(レセプト電算コード:1120009)がありかつ口腔カンジダ症に適応症を持つ薬剤(別表2)の記録が確認される場合を除外した。

導入期と維持期の定義

イクセキズマブの導入期は12週、ビメキズマブは16週と定義した。また、各薬剤の導入期以降の記録から投与中止までの期間を維持期と定義した。

投与中止の定義

以下の定義のうち最も早い記録を中止日と定義した。

- 1次治療で使用した生物学的製剤とは異なる生物学的製剤の処方日の前日
- 生物学的製剤が処方されておらずかつ乾癬の経口剤(別表3)が処方されている受診が2回連続で記録された場合、1回目の受診日の前日

- 1次治療の生物学的製剤の最終投与日(最後から2番目の記録より投与間隔を算出し、最後の記録においても同じ投与間隔となると仮定して1次治療の最終投与日を推測する)が、データベースの最終記録日よりも前の場合、最終投与日

維持期の費用推計

維持期以降から2ヵ月目までに発生したイクセキズマブまたはビメキズマブが記録される外来診療を集計対象とした。集計対象のレセプトに記録された点数を合計し、維持期の医療費を推計した。維持期の初回の記録から、集計対象となった最終記録の次に発生したレセプトまでの期間より追跡日数を求めた。この医療費を追跡日数で除し、維持期の2週間にかかる平均の医療費を求めた。

結果

分析対象集団は746名であった(内イクセキズマブ群728名、ビメキズマブ群18名)。解析の結果は表1に示した。

表1 解析結果

	イクセキズマブ群	ビメキズマブ群
維持期の医療費の対象となった患者数 n	728	18
維持期の2週間医療費 mean (SD)	88,274 (39,262)	87,340 (30,887)
維持期の2週間医療費 median (Q1-Q3)	76,122 (69,242-91,070)	80,154 (75,519-84,085)

別表 1 尋常性乾癬に適応症をもつ生物学的製剤一覧

レセプト電算コード	薬剤名称
640462006	レミケード点滴静注用100 100mg
622509701	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL
622509801	ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL
622608801	ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL
622608901	ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL
622609001	ヒュミラ皮下注20mgシリンジ0.2mL
622046501	ステラーラ皮下注45mgシリンジ 0.5mL
622554701	ステラーラ点滴静注130mg 26mL
622609201	トテムフィア皮下注100mgシリンジ 1mL
622677601	スキリージ皮下注75mgシリンジ0.83mL
629916401	スキリージ皮下注150mgシリンジ1mL
629916501	スキリージ皮下注150mgペン1mL
629908601	イルミア皮下注100mgシリンジ 1mL
622518901	コセンティクス皮下注150mgペン 1mL
629918001	コセンティクス皮下注75mgシリンジ 0.5mL
622508101	トルツ皮下注80mgオートインジェクター 1mL
622508201	トルツ皮下注80mgシリンジ 1mL
629915301	ビンゼレックス皮下注160mgシリンジ 1mL
629915401	ビンゼレックス皮下注160mgオートインジェクター 1mL
622510201	ルミセフ皮下注210mgシリンジ 1.5mL
622224501	シムジア皮下注200mgシリンジ 1mL
622654701	シムジア皮下注200mgオートクリックス 1mL
622589201	リツキシマブBS点滴静注100mg「KHK」 10mL
622589301	リツキシマブBS点滴静注500mg「KHK」 50mL
629906101	リツキシマブBS点滴静注100mg「ファイザー」 10mL
629906201	リツキシマブBS点滴静注500mg「ファイザー」 50mL

別添 表 2 口腔カンジダに適応症のある薬剤一覧

レセプト電算コード	薬剤名称
620007077	フロリードゲル経口用2%
622651401	オラビ錠口腔用50mg
620004560	ファンギゾンシロップ100mg/mL
620007032	ハリゾンシロップ100mg/mL
621150001	エンペシドローチ10mg

別表 3 尋常性乾癬に適応症を持つ内服薬一覧

レセプト電算コード	薬剤名称
613990072	チガソンカプセル10 10mg
613990073	チガソンカプセル25 25mg
622533801	オテズラ錠10mg
622533901	オテズラ錠20mg
620882601	サンディミュン内用液10%
620894001	サンディミュン点滴静注用250mg 5%5mL
610443018	ネオーラル10mgカプセル
610443019	ネオーラル25mgカプセル
610443020	ネオーラル50mgカプセル
621326201	ネオーラル内用液10%
621483603	シクロスポリンカプセル25mg「ファイザー」
621483605	シクロスポリンカプセル25mg「VTRS」
621483703	シクロスポリンカプセル50mg「ファイザー」
621483705	シクロスポリンカプセル50mg「VTRS」
621637802	シクロスポリンカプセル10mg「ファイザー」
621637804	シクロスポリンカプセル10mg「VTRS」
621674701	シクロスポリンカプセル25mg「日医工」
621674801	シクロスポリンカプセル50mg「日医工」
621677601	シクロスポリンカプセル25mg「TC」
621677701	シクロスポリンカプセル50mg「TC」
621685602	シクロスポリン細粒17%「ファイザー」
621685604	シクロスポリン細粒17%「VTRS」
621732201	シクロスポリンカプセル10mg「日医工」
621738001	シクロスポリンカプセル10mg「TC」
621743306	シクロスポリンカプセル25mg「BMD」
621743406	シクロスポリンカプセル50mg「BMD」
622043804	シクロスポリンカプセル10mg「BMD」
622056201	シクロスポリンカプセル10mg「トーワ」
622056301	シクロスポリンカプセル25mg「トーワ」
622056401	シクロスポリンカプセル50mg「トーワ」

622741800	シクロスポリン10mgカプセル
622741900	シクロスポリン25mgカプセル
622742000	シクロスポリン50mgカプセル
622879101	シクロスポリンカプセル10mg「サンド」
622879201	シクロスポリンカプセル25mg「サンド」
622879301	シクロスポリンカプセル50mg「サンド」
610432016	リウマトレックスカプセル2mg
620004082	メトトレキサートカプセル2mg「サワイ」
620004083	メトトレキサートカプセル2mg「トーワ」
620004084	メトトレキサート錠2mg「タナベ」
621622602	メトトレキサート錠2mg「あゆみ」
621642203	メトトレキサートカプセル2mg「サンド」
621734801	メトトレキサートカプセル2mg「SN」
622581501	メトトレキサート錠2mg「トーワ」
622630501	メトトレキサート錠2mg「日医工」
622634501	メトトレキサート錠2mg「ダイト」
622642401	メトトレキサートカプセル2mg「DK」
622742200	メトトレキサート2mg錠
622742300	メトトレキサート2mgカプセル
622841001	メトトレキサート錠2mg「日本臓器」
622869601	メトトレキサート錠2mg「JG」
622926001	ソーテイクツ錠6mg