

## フィンネロン(ケレンディア)に関する追追加分析の結果

[略語表].....	3
1. 本資料の位置づけ.....	4
2. 公的分析における考え方 .....	5
2.1 追加分析にいたる経緯のまとめ .....	5
2.2 追加分析の考え方の整理 .....	7
3. さらなる国内外における CV リスクに関する検討 .....	9
3.1 CV リスク 25%低減の根拠となるデータ等について .....	9
3.2 本邦と諸外国における CV イベントリスクの差異 .....	9
4. 追追加分析の結果 .....	12
5. 参考文献 .....	17

## **【略語表】**

略語	正式表記
95%CI	95% Confidence Interval
CKD	Chronic Kidney Disease
CV	Cardiovascular
CVD	Cardiovascular Disease
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
HF	Heart Failure
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
MI	Myocardial Infarction
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RRT	Renal Replacement Therapy
UACR	Urine Albumin-Creatinine Ratio

## **1. 本資料の位置づけ**

前回 2023 年 9 月の費用対効果評価専門組織において、CV イベントと CV 死亡イベントのリスクについて補正を施した場合の追加分析を提出したが、費用対効果評価専門組織より以下の事項等について再度の検討及び追追加分析を行うように指示を受けた。

- CV リスクを補正することについて、公的分析における考え方の整理
- 追加分析において、公的分析が採用した補正係数を支持するデータ等の検討
- FIDELITY 試験や先行研究等を参照して補正係数の導出を行った場合の分析

前回公的分析が提出した分析結果、すなわち CV リスク低減を 25%とした分析結果は「少なくともこの程度のリスク低減は確実に存在することにはコンセンサスが得られるであろう」という数値であったと考えている。

今回、追加的分析として、CV リスク低減について再検討を行ったが、その結果、日本人における CV リスク低減は存在すると考えるものの、その割合についてはいずれのデータにも課題があり、前回専門組織に提示した分析結果についても一定の妥当性を有するものとする。

再検討の詳細を以下に示す。

## 2. 公的分析における考え方

### 2.1 追加分析にいたる経緯のまとめ

製造販売業者は、FIDELITY 試験における全体集団データを用いた分析を基本分析として提出した(表 2-1-1)。

表 2-1-1 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)
フィネレノン群	9.39	0.14	8,912,601	274,052	1,959,516
標準治療群	9.25		8,638,549		

その後の公的分析において、フィネレノンが必ずしも腎複合エンドポイントにおける追加的有用性を有するとは判断できないと評価したことから、モデルにおける腎イベントに関連した治療効果の HR をすべて 1.0 に置換して再分析を実施した。この日本人集団における腎イベント抑制作用について、プラセボと比べて追加的有用性が現時点では明確に示されているわけではないとする評価結果は、2023 年 9 月の第 3 回費用対効果評価専門組織(その 1)において、製造販売業者も含めて受け入れられた。公的分析提出時には、その他の再分析点もあったが、製造販売業者の指摘を受けて、その指摘が妥当であると判断したため、腎イベント抑制作用以外の点については、製造販売業者によって提出された分析モデルの設定から変更をしていない(表 2-1-2)。

表 2-1-2 公的分析のレビューを反映した基本分析の結果(腎イベントの抑制効果補正かつ製造販売業者指摘受け入れ後)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	9.32	0.069	8,967,215	328,666	4,797,362
標準治療群	9.25		8,638,549		

しかし、上記表 2-1-2 の分析は FIDELITY 試験における全体集団データを用いて、分析モデルにおける CV イベント発症率や腎イベント発症率、CV 死亡率、遷移確率等の設定が行われているものである<sup>1</sup>。一方で、FIDELITY 試験におけるイベント発生率や疫学研究等の結果からは、本邦の CKD 患者における CV イベントの発生リスクは、欧米等と比べてかなりの程度低いことが

<sup>1</sup> 製造販売業者の分析において、CV イベントは「心筋梗塞、脳卒中、及び心不全による入院」の複合エンドポイントとして定義されている。

示唆されている。

そのため、FIDELITY 試験における全体集団データを用いた分析は、仮に日本人集団におけるフィネレノンの相対的有効性(ハザード比など)が試験全体集団と同程度であったとしても、ベースラインリスクが実際の日本人集団よりも高く設定されていることになり、日本人集団にとって費用対効果が過剰に改善した結果であることが懸念された。

なお、この CV イベントリスクについては、患者背景因子を日本人集団のベースライン値に合わせるのみによってでは、モデル上で推移確率等が変化しない(生命表から算出した自然死亡率等は変化する)ため、分析結果に反映されないことが企業側からの指摘により明らかになっている。よって、2023 年 9 月の第 3 回費用対効果評価専門組織(その 1)において、このような国内外での CV イベントのリスクに異質性があることの観点も含めて追加分析を実施することとなった。

## 2.2 追加分析の考え方の整理

費用対効果評価の分析ガイドライン第3版では、

*ICER 等を算出するにあたって使用する有効性・安全性・QOL 値等のデータ(モデル分析を実施するにあたって使用する推移確率等のパラメータも含める)については原則として、研究の質やエビデンスレベルが高く、かつ日本における現実の臨床成績を反映しているものを優先的に使用する。*

とされており、本邦の費用対効果評価においては、日本人集団におけるリスク等が反映された ICER を求めて意思決定を行うことが原則である。国内外でイベントのベースラインリスクが異なる場合、相対的な治療効果が同等であっても、ICER の値は異なる。そのような場合は、ガイドライン上では、

*国内外でデータに明確な異質性が存在する際には、国内データを優先して使用する。*

とされており、国内外でイベントのベースラインリスクが異なる場合、それを分析結果に反映させることはガイドライン上も規定されているものである。

実際に、2 型糖尿病治療薬のセマグルチドの評価においては、我が国と欧米圏とは対象となる患者像が異なることから、製造販売業者側が「日本人または東アジア系の患者で、(中略)2 型糖尿病患者を対象とした試験をシステマティックレビューの対象とした」検討を行った。その方針を公的分析も受け入れて日本人集団のベースラインリスクに対応した、HbA1c の変化量の「差」を用いて評価を行った。また、製造販売業者側は、費用効果分析においては、日本人 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験等を用いて推計した CV イベント等の発症確率を用いた分析モデルを使用した。公的分析においても当該分析モデルを利用することを受け入れた上で再分析を実施した。

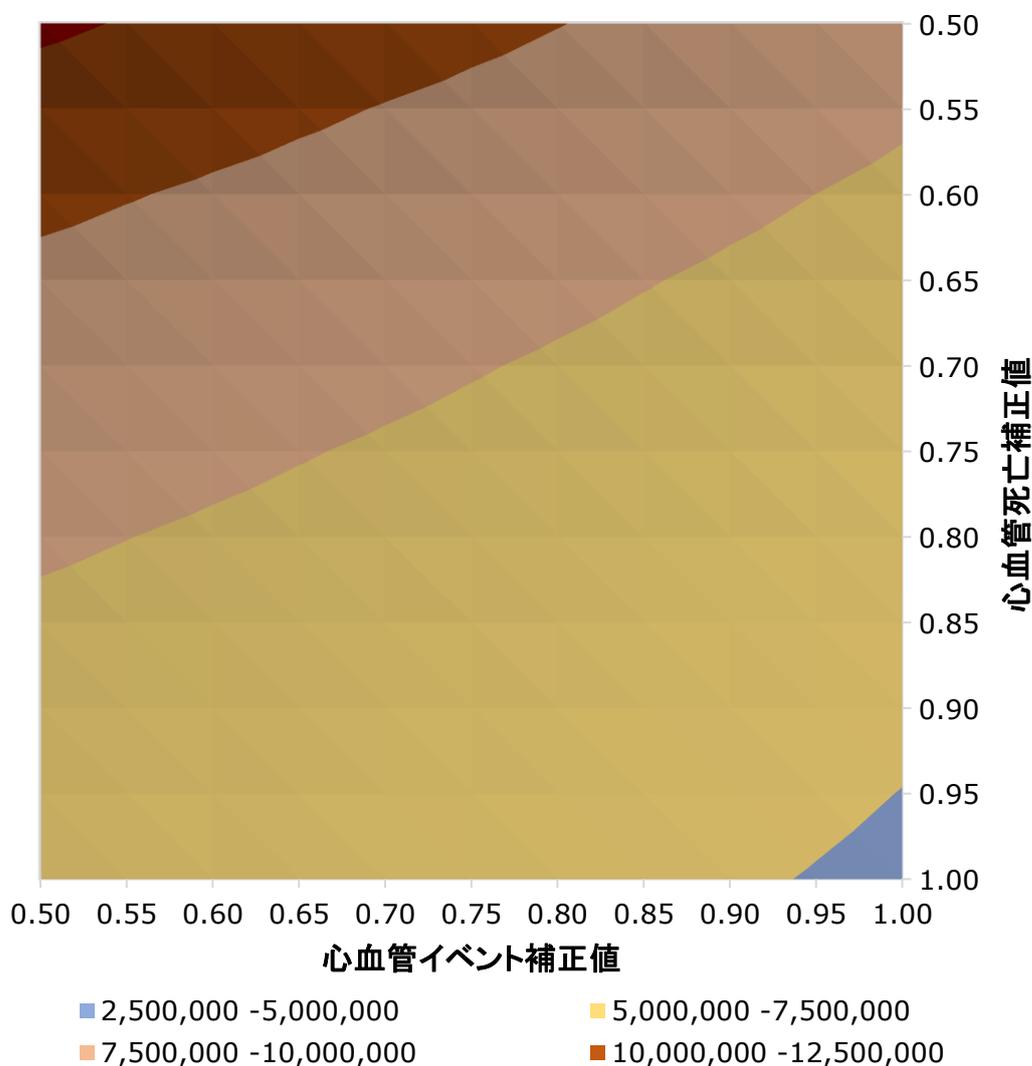
フィネレノンの分析においては、海外集団と日本人集団間で CKD 患者における CV リスクに関して異質性が存在することは臨床データ等から明らかであり、そのことは費用対効果評価の分析ガイドライン上における規定からも評価に反映させる必要がある。しかし、その「程度」については必ずしも明確ではないため、不確実性が大きく、一意に結果を提示することは難しい状況にあった。

このため、公的分析では「少なくともこの程度のリスク低減は確実に存在する」ということに合意が得られるであろう値として、日本人集団において CV リスクが 25%低減するというやや保守的な設定を行い、追加分析結果を提出した(表 2-2-1)。なお、この 25%(補正係数:0.75)という値は純粋な仮定であったために、CV イベントの発生率と CV 死亡の発生率に対する補正係数をそれぞれ 0.5~1.0 に変動させた場合における 2 元感度分析を併せて実施し(図 2-2-1)、合わせ

て総合的に意思決定を行うことを想定して、結果を提示したところである。

**表 2-2-1 追加分析の結果 (CV イベントの補正係数=0.75, CV 死亡の補正係数=0.75)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	9.65	0.054	8,459,274	386,067	7,130,185
標準治療群	9.60		8,073,207		



**図 2-2-1 追加分析の 2 元感度分析の結果**

**(CV イベントの補正係数=0.5~1.0, CV 死亡の補正係数=0.5~1.0)**

※分析モデルにおいて、CV イベントは非致命的 CV イベント、CV 死亡は致命的 CV イベントと区別して(独立したパラメータとして)、分析が行われている。

### **3. さらなる国内外における CV リスクに関する検討**

#### **3.1 CV リスク 25%低減の根拠となるデータ等について**

前述の通り、公的分析では 2023 年 10 月に開催された第 3 回費用対効果評価専門組織(その 2)において、仮定に基づき日本人集団において CV リスクが 25%低減するという追加分析結果を提出したところである。

しかし、費用対効果評価専門組織からの指示を受けて、改めてこの 25%を支持するデータについて先行研究や公的統計の調査を実施したが、諸外国の CKD 患者と比較して、日本人 CKD 患者の CV リスクが 25%低減となることを指示する文献等を同定することはできなかった。

#### **3.2 本邦と諸外国における CV イベントリスクの差異**

CKD 患者における CV イベントリスクの国内外差については、後述の疫学研究を除いて、同一研究内において、直接的に群間比較した先行研究等は同定できなかったが、一般集団あるいは末期腎不全患者等における CV リスクを検討した論文、あるいは CKD 患者における単群試験の結果は存在していた。

##### **(a) 一般人口におけるイベントリスクの差異**

例えば、Khaw らによる一般人口における虚血性心疾患による死亡率を国際比較した報告では、本邦の虚血性心疾患イベントリスクは諸外国と比べて小さいことが示されている(図 3-2-1)。ただし、当該報告はやや古いデータに基づいていることに留意が必要である。

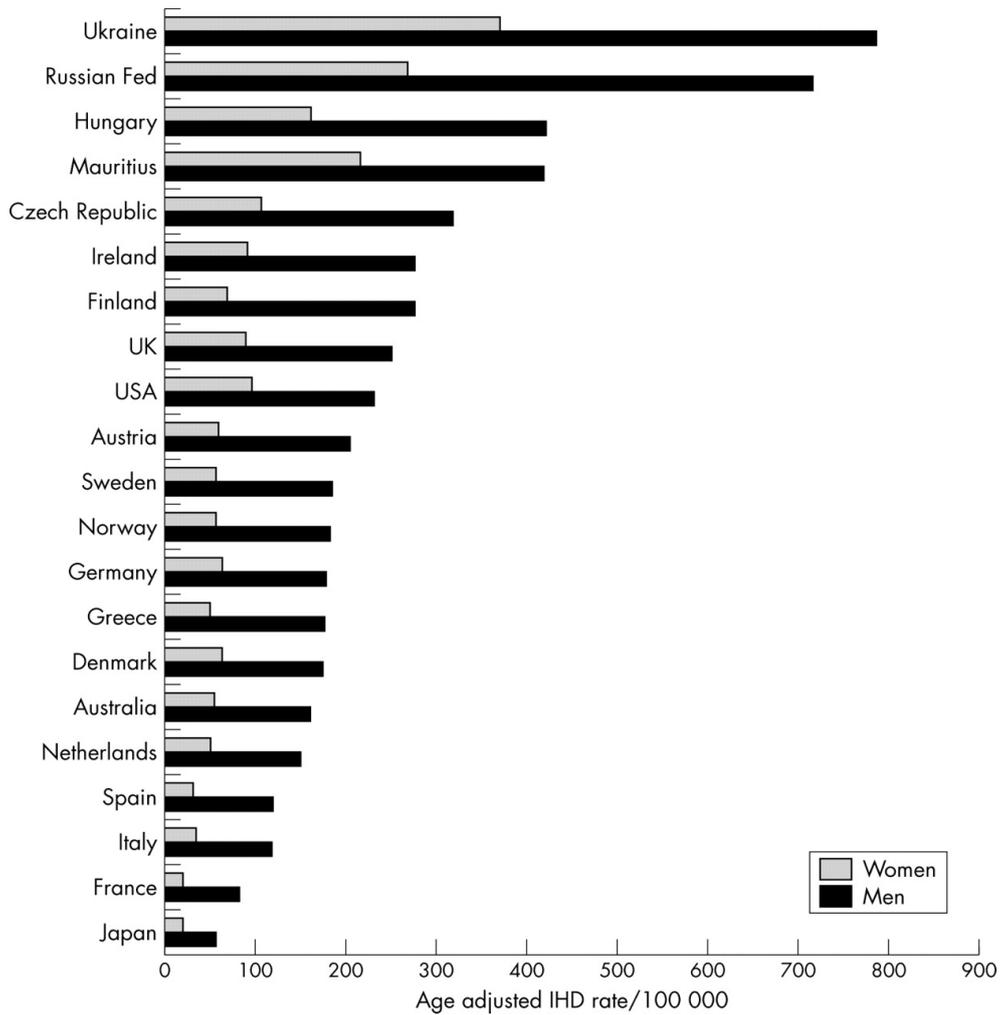


図 3-2-1 虚血性心疾患による死亡率の差異[1-3]

**(b) 透析患者におけるイベントリスクの差異**

一方で、透析患者の診療内容や予後について、国際的な調査を行っている The Dialysis Outcomes and Practice Pattern Study (DOPPS)では、本邦の血液透析患者の全死亡率や主要 CV イベント発生率は北米や欧州の血液透析患者と比較して小さいことが示されている(図 3-2-2)。

	N patients	All-cause mortality		MACE		MACE+	
		N events	Rate (95% CI)	N events	Rate (95% CI)	N events	Rate (95% CI)
North America							
Phase 4 (2009–2011)	2256	388	14.3 (13.0–15.8)	466	17.7 (16.2–19.4)	520	20.2 (18.6–22.1)
Phase 5 (2012–2015)	1637	317	13.5 (12.1–15.1)	377	16.6 (15.0–18.3)	412	18.4 (16.8–20.3)
Europe							
Phase 4 (2009–2011)	5240	1032	13.2 (12.4–14.1)	1198	15.8 (14.9–16.7)	1300	17.5 (16.5–18.4)
Phase 5 (2012–2015)	3506	644	13.1 (12.1–14.2)	740	15.4 (14.3–16.5)	813	17.2 (16.1–18.4)
Japan							
Phase 4 (2009–2011)	2001	204	4.8 (4.2–5.6)	256	6.2 (5.5–7.0)	283	6.9 (6.1–7.7)
Phase 5 (2012–2015)	1920	208	6.0 (5.3–6.9)	255	7.5 (6.7–8.5)	273	8.1 (7.2–9.2)

**図 3-2-2 末期腎不全患者(血液透析患者)における CV イベント発生率の差異[4]**

MACE includes all-cause mortality plus hospitalization due to myocardial infarction or stroke.

MACE+ includes MACE plus heart failure and thromboembolic events (nonvascular access).

Rates expressed per 100 patient-years.

**(c) 保存期 CKD 患者における単群試験の結果**

また、保存期 CKD 患者を対象とした研究として、CV イベントリスクの直接的に群間比較した報告は同定されなかった。しかし、各国で実施されている主要な単群試験の結果を比較すると、本邦の CKD 患者を対象として実施された CKD-JAC は、諸外国において実施された他の研究と比較して、CV イベント発生率は低い値を示している(表 3-2-1)。ただし、表 3-2-1 は単に各単群試験の結果を横並びにしたものであり、各臨床試験における組み入れ基準等には差異がある。加えて、共変量等の調整は行われていないことに留意が必要である。

**表 3-2-1 保存期 CKD 患者における CV イベント発生率の差異[5-8]**

Study	Subjects	Country	Rate (per 1,000 person-years)				
			Cardiovascular disease	Myocardial infarction	Cerebrovascular disease	Congestive heart disease	All-cause death
CKD-JAC	eGFR 10–59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	Japan	23	1.6	5.3	8.6	7.2
CRIC	eGFR 20–70 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	United States	38	13	6	26	31
AASK	GFR 20–65 ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	United States	33	9	12	11	34

## 4. 追追加分析の結果

第 3 回費用対効果評価専門組織(その 2)において公的分析が提出した分析結果、すなわち CV リスク低減を 25%とした分析結果は「少なくともこの程度のリスク低減は確実に存在するということにはコンセンサスが得られるであろう」という数値であった。しかし、多くの諸外国における医療技術評価機関(例:イギリス NICE)では、分析結果の不確実性が大きい場合には、不確実性にとまなう意思決定上のリスクが大きくなるため、その結果の解釈や閾値の適応等について、より厳しい取り扱いを行うことが一般的である。[9]

そこで、フィネレノンの費用対効果評価について、費用対効果評価専門部会からの指示に基づき、FIDELITY 試験の国内外差、あるいは疫学研究の内外差データを用いた分析を実施した。

### (a) FIDELITY 試験の国内外差データを用いた分析

FIDELITY 試験の標準治療群について全体集団と日本人集団における CV イベントを比較した場合、日本人集団の方が低い傾向が認められている。この FIDELITY 試験における日本人集団と全体集団の「心血管複合エンドポイントの発現」リスク比に基づいて、CV リスクの補正を行った(補正係数:0.465) (表 4-1)。

表 4-1 FIDELITY 試験における日本人集団と全体集団の CV リスク

エンドポイント	全体集団 標準治療群 (n=6,507)	日本人集団 標準治療群 (n=460)	補正係数
心血管複合エンドポイントの発現	14.4%	6.7%	0.465
心血管死	5.6%	1.5%	-
非致死的心筋梗塞	2.9%	1.1%	-
非致死的大脑卒中	3.0%	3.3%	-
心不全による入院	5.0%	1.1%	-

なお、FIDELITY 試験において、「心血管複合エンドポイントの発現」は「心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死的大脑卒中、及び心不全による入院」の複合エンドポイントとして定義されている。製造販売業者の分析モデルにおいて「(非致死的心筋梗塞)CV リスク」と「CV 死亡」が異なる 2 種類のパラメータとして設定されているが、「心血管複合エンドポイント」には、心血管死が含まれていることから、「(非致死的心筋梗塞)CV リスク」と「CV 死亡」の 2 種類のパラメータに同様の補正係数(0.465)を乗じて補正を行った。FIDELITY 試験における日本人集団と全体集団の患者背景因子は表 4-2

に示す。

**表 4-2 FIDELITY 試験における日本人集団と全体集団の患者背景因子**

背景因子	全体集団 (n=13,026)	日本人集団 (n=918)
平均年齢 (歳)	64.8	
男性の割合 (%)	69.8	
CKD の重症度に基づくベースラインの患者分布 (%)		
CKD 1/2	39.88	
CKD 3	53.28	
CKD 4	6.84	
CKD 5 (RRT 未実施)	0.00	
透析	0.00	
腎移植	0.00	

FIDELITY 試験の日本人集団データを参照して、補正係数として 0.465 を用いた結果は表 4-3 の通りである。

**表 4-3 追追加分析の結果(a)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	10.11	0.031	7,933,624	446,920	14,581,441
標準治療群	10.08		7,486,704		

## (b) 疫学研究の内外差データを用いた分析

近年のCKD患者におけるコホート研究の報告において、年齢や性別、糖尿病の有無等を調整した後(図4-1[b])においても、米国のCKD患者と比較して日本のCKD患者はCVD無イベント生存率が良好であったことが示されている(HR: 3.66 [2.74-4.89])。このハザード比の逆数を取ることによって、補正係数(0.273)を導出した。当分析においても、「(非致命的)CVリスク」と「CV死亡」の2種類のパラメータに補正係数である0.273を乗じた。当該疫学研究における日本のCKD患者と米国のCKD患者の患者背景因子は表4-4に示す。

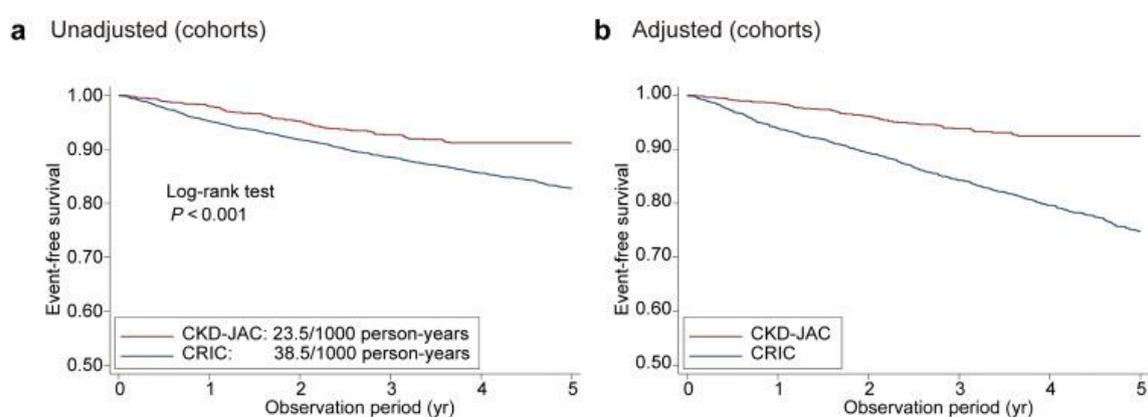


図4-1 CKD患者における心血管イベント発生率の差異[10]

CKD-JAC: 日本のCKD患者のデータ、CRIC: 米国のCKD患者のデータ

**表 4-4 疫学研究における日本の CKD 患者と米国の CKD 患者の患者背景因子**

背景因子	CKD-JAC (n=1,097)	CRIC (n=3,125)
Age, yr	61 (11)	59 (11)
Sex (male)	710 (65)	1,711 (55)
eGFR, ml/min per 1.73 m <sup>2</sup>	28.7 (12.6)	42.9 (16.9)
UACR, mg/g	520 (135-1388)	46 (8-424)
Diabetes mellitus	461 (42)	1,529 (49)
Atrial fibrillation	28 (3)	569 (18)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	24 (4)	32 (8)
Any CVD history	302 (28)	1,065 (34)
Coronary artery disease history	159 (14)	691 (22)
Congestive heart failure history	63 (6)	307 (10)
Stroke history	123 (11)	326 (10)
Peripheral artery disease history	46 (4)	211 (7)

eGFR: estimated glomerular filtration rate; UACR: urinary albumin-creatinine ratio

上述の試験の日本人集団データを参照して、補正係数として 0.273 を用いた結果は表 4-5 の通りである。

**表 4-5 追追加分析の結果 (b)**

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	10.47	0.009	7,621,793	483,637	55,081,613
標準治療群	10.47		7,138,157		

### (c) 2元感度分析

(a)(b)の評価結果の不確実性を考慮するために、CV イベントの発生率と CV 死亡の発生率に対する補正係数をそれぞれ 0.0~1.0 に変動させた場合の 2 元感度分析を実施した。前述の分析結果は、この 2 元感度分析の結果と合わせて参照されたい。

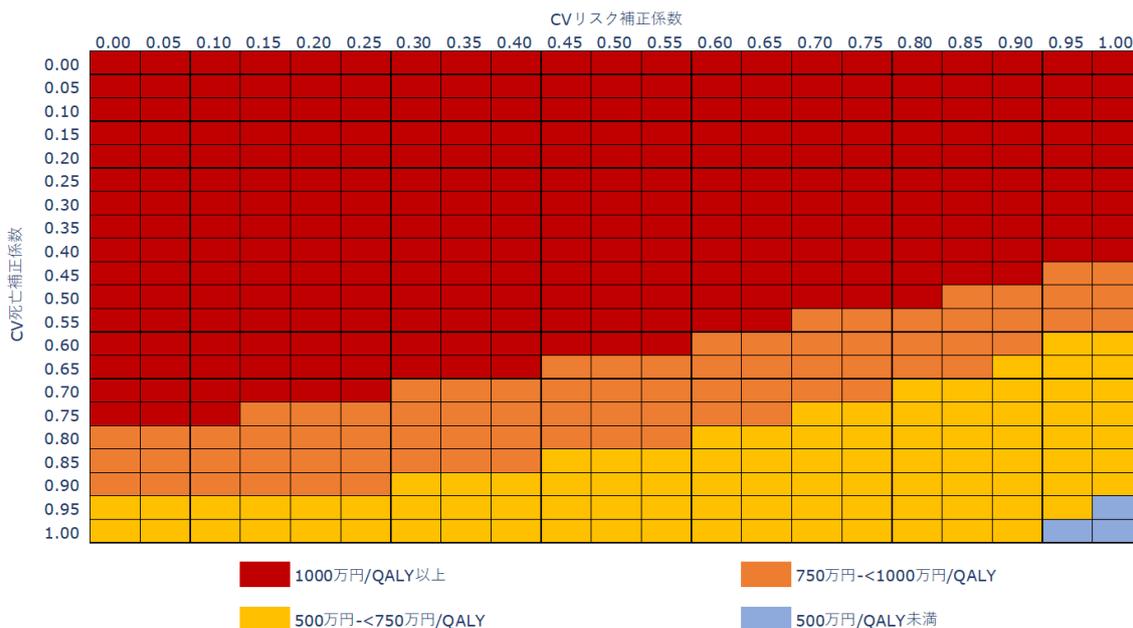


図 4-2 2 元感度分析の結果

(CV イベントの補正係数=0.0~1.0, CV 死亡の補正係数=0.0~1.0)

### (d) 追追加分析結果の解釈の留意点

FIDELITY 試験の国内外差や疫学研究の内外差データを用いて、可能な分析を実施したが、本追追加分析には一定の限界がある。FIDELITY 試験のデータを用いた分析では日本人集団と全体集団のリスク比に基づいて、CV リスクの補正を行ったが、サンプル数の制約等から、一定の不確実性を有する。また、既存の疫学研究における内外差データについては、年齢や性別、糖尿病の有無等が調整された上でハザード比が算出されたが、国内外で一部、共変量の定義の標準化(CV 既往等)に限界があったことに加えて、未調整の交絡因子がハザード比の値に影響を与える可能性がある。これらの点に留意して結果を解釈する必要がある。

## **5. 参考文献**

1. Khaw, K.T., Epidemiology of coronary heart disease in women. *Heart*, 2006. 92 Suppl 3(Suppl 3): p. iii2-4.
2. Marmot M, E.P., *Coronary heart disease epidemiology*. 1997: Oxford: Oxford University Press.
3. *Health Survey for England 2002*.
4. Stirnadel-Farrant, H.A., et al., Cardiovascular Event Rates Among Hemodialysis Patients Across Geographical Regions-A Snapshot From The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int Rep*, 2019. 4(6): p. 864-872.
5. Tanaka, K., et al., Cardiovascular events and death in Japanese patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2017. 91(1): p. 227-234.
6. Denker, M., et al., Chronic Renal Insufficiency Cohort Study (CRIC): Overview and Summary of Selected Findings. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015. 10(11): p. 2073-83.
7. Norris, K., et al., Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. *Am J Kidney Dis*, 2006. 48(5): p. 739-51.
8. Fischer, M.J., et al., Elevated depressive affect is associated with adverse cardiovascular outcomes among African Americans with chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2011. 80(6): p. 670-8.
9. National Institute for Health and Care Excellence. *NICE health technology evaluations: the manual*. 2022; Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/chapter/introduction-to-health-technology-evaluation>.
10. Imaizumi, T., et al., Excess risk of cardiovascular events in patients in the United States vs. Japan with chronic kidney disease is mediated mainly by left ventricular structure and function. *Kidney Int*, 2023. 103(5): p. 949-961.