

# エンシトレルビル(ゾコーバ)に関する 公的分析の結果概要

国立保健医療科学院

保健医療経済評価研究センター

## 専門組織で決定された分析枠組み

分析対象集団	<p>SARS-CoV-2による発熱、咽頭痛、咳などの症状のある以下の患者(軽症・中等症I)をそれぞれ分析対象集団とする(18歳未満を除く)。</p> <p>(a)重症化リスク因子*のない患者 (b)重症化リスク因子*のある患者</p> <p>なお、本邦におけるSARS-CoV-2変異株流行状況(オミクロン株流行以降)やワクチン接種状況を考慮する。</p> <p>*重症化リスク因子の定義は新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き・第9.0版に準ずる。</p>
比較対照技術名	<p>分析対象集団(a): 標準治療* (評価対象技術: エンシトレルビル+標準治療) *抗ウイルス薬なし</p> <p>分析対象集団(b): ニルマトレルビル/リトナビル</p>
その他	<p>以下の分析を実施する。</p> <p>分析対象集団(b): モルヌピラビルを比較対照技術とした感度分析</p>

# 諸外国の医療技術評価機関における エンシトレルビル(ゾコーバ)の評価結果

## 諸外国の医療技術評価機関における評価結果<sup>(※)</sup>

国	評価機関	評価結果
イギリス	NICE	・ 該当なし
イギリス	SMC	・ 該当なし
フランス	HAS	・ 該当なし
ドイツ	IQWiG	・ 該当なし
カナダ	CADTH	・ 該当なし
オーストラリア	PBAC	・ 該当なし

(※) いずれの国においても薬事承認が得られていない。

## エンシトレルビル(ゾコーバ)の追加的有用性評価

## 追加的有用性の評価

分析対象集団	比較対照技術	追加的有用性
(a) 重症化リスク因子のない患者	標準治療	追加的有用性が示されていない
(b) 重症化リスク因子のある患者	ニルマトレルビル/リトナビル	追加的有用性が示されていない

## 追加的有用性評価の根拠（分析対象集団(a)）

### (a) 製造販売業者の分析とその課題

- ◆ 分析対象集団(a)において、製造販売業者はT1221試験に基づき「COVID-19の5症状が快復するまでの時間」が、プラセボと比較してエンシトレルビルで有意な短縮が認められたことを主な根拠として、エンシトレルビルが追加的有用性があることを主張した。
- ◆ 分析枠組み決定時における費用対効果評価専門組織決定事項では、エンシトレルビルは抗ウイルス薬であり、「重症化予防を効果の指標としたときの追加的有用性について、まずは検討すべきではないか」とされているが、重症化予防を効果指標とした場合における、追加的有用性が示されているか否かの評価結果は提示されなかった。

## 追加的有用性評価の根拠（分析対象集団(a)）

### (b) エンシトレルビルの重症化予防効果

- ◆ 公的分析の実施したシステマティック・レビューからは、分析対象集団(a)におけるエンシトレルビルが重症化予防効果を有することを支持するRCTは、オミクロン/ワクチン接種下のみならず、それ以外の株においても示されていない。
- ◆ このような結果から、エンシトレルビルが比較対照技術に対して重症化予防効果の観点から、追加的有用性が示されていると考えることは困難である。

## 追加的有用性評価の根拠（分析対象集団(a)）

### (c) エンシトレルビルの症状改善効果

- ◆ 症状改善効果を追加的有用性のアウトカム指標として受け入れた場合について、以下の点から、エンシトレルビルが症状改善効果の観点から追加的有用性が認められるという製造販売業者の見解は、以下の点から課題がある。
  - ① T1221試験における比較対照群(標準治療)のあり方について
    - ◆ 他のCOVID-19に対する抗ウイルス薬のRCTと異なり、T1221試験の標準治療では、鎮咳薬や抗ヒスタミン薬等の感冒薬が併用禁止されている。しかし、実臨床上はそれらの治療薬は使用されるものである。
    - ◆ 費用対効果評価の枠組みにおいても、比較対照技術である「標準治療」は無治療ではない。
    - ◆ これらの治療薬がT1221試験で併用されていた場合、両群の群間差は縮小するものと推測され、現在の治療効果の差が維持されるのか不明である。

### (c) エンシトレルビルの症状改善効果

#### ② T1221試験で観測されたイベントについて

- ◆ 「COVID-19の5症状が快復するまでの時間」とは、定義された5症状(咳、鼻水又は鼻づまり、喉の痛み、倦怠感(疲労感)、熱っぽさ又は発熱)全てが回復するまでの時間を評価している。
- ◆ しかし、通常の感冒等においても、解熱してから諸症状が改善する。このことから明らかなように、T1221試験においても最後に回復した症状の内訳としては「咳」や「鼻水又は鼻づまり」が大半であり、より臨床的に重要と考えられる「熱っぽさ又は発熱」はほとんどエンドポイントに寄与していない。

最後に快復した症状	エンシトレルビル (n=■)	プラセボ (n=■)
咳	■例	■例
鼻水又は鼻づまり	■例	■例
喉の痛み	■例	■例
倦怠感(疲労感)	■例	■例
熱っぽさ又は発熱	■例	■例

### (c) エンシトレルビルの症状改善効果

#### ③ T1221試験で設定された目標症例数について

- ◆ PMDAによる審査報告書を参照すると、2022年9月20日に、プロトコルが第10版(最終版)に改定されており、そこでは目標症例数が1785例(第8版)→1590例(第9版)→780例(各群260例)に変更されている。
  
- ◆ 最終プロトコル以前に集積された症例とあわせて、症例数設計に基づく患者数780例よりも多い、1030例が最終解析対象となっている。主要評価項目におけるP値は0.04であり、症例登録が780名であった場合、主要評価項目で同様に統計学的有意差が得られるのか不明である。
  
- ◆ 当初の症例数設計の際に想定された治療効果の差は約2日間であり、実際に観察された治療効果はそれよりも短い期間であることから、臨床的にmarginalな差をoverpowerのサンプル数で検出している可能性がある。

## 追加的有用性評価の根拠（分析対象集団(b)）

### (d) 製造販売業者の分析とその課題

- ◆ 分析対象集団(b)においては、製造販売業者は「ウイルスRNA量のベースラインからの変化量」が、エンシトレルビルはニルマトレルビル/リトナビル(EPIC-HR試験)と比較して有意差は示されなかったものの、点推定値として大きかったことから、ニルマトレルビル/リトナビルと同等もしくは同等以上の有効性が期待されると主張していた。
- ◆ しかし、PMDAの審査においても、ウイルスRNA量の変化量については、「当該ウイルス力価の減少の臨床的意義を評価することは困難である」とされている。
- ◆ (ウイルスRNA量等の低減により)感染予防効果があるかについては、現在国際共同第3相試験であるSCORPIO-PEP(<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05897541>)が進行中であり、感染予防効果に関する議論はその結果を参照する必要がある。

## 追加的有用性評価の根拠（分析対象集団(b)）

### (e) エンシトレルビルの重症化予防効果

- ◆ 公的分析の実施したシステマティック・レビューからは、分析対象集団(b)においてエンシトレルビルが重症化予防効果を有することを支持するRCTは、オミクロン/ワクチン接種下のみならず、それ以外の株においても示されていない。
- ◆ このような結果から、重症化予防効果の観点から、エンシトレルビルが比較対照技術に対して追加的有用性が示されていると考えることは困難である。

## 追加的有用性評価の根拠（分析対象集団(b)）

### (f) エンシトレルビルの症状緩和効果

- ◆ P9-P12で議論したような観点から、症状改善効果をエンドポイントとして用いた場合について、全体集団において追加的有用性が示されていない。
- ◆ 加えて、症状緩和効果については、分析対象集団(b)の点推定値は全体集団よりも劣っている傾向がある(全体集団:-24.3時間、P=0.04; 分析対象集団(b): ████████ 時間、P=██████)。
- ◆ このような結果から、症状緩和効果の観点から、エンシトレルビルが標準治療に対して追加的有用性が示されているとは考えることは困難である。
- ◆ なお、標準治療に対するニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性が示されていると判断される場合は、標準治療に対しても追加的有用性が示されていないエンシトレルビルは「効果が劣る」と評価される。

## 追加的有用性評価の根拠 (分析対象集団(a)(b))

### (g) エンシトレルビルのCOVID-19罹患後症状効果

- ◆ 製造販売業者はCOVID-19罹患後症状についても検討しているが、以下のように追加的有用性を示しているとすることは困難である。
- ◆ T1221試験は、治療期(1-5日)、追跡期(6-28日)及び探索期(29-337日)が設定されていた。この探索期において、プラセボと比べてエンシトレルビルで症状発現割合が小さかったことから、エンシトレルビルがCOVID-19罹患後症状に対する有効であるとしている。(14症状発現：P=■■■■、神経4症状発症：P=■■■■)。
- ◆ しかし、COVID-19罹患後症状に関する調査は、T1221試験(治療期及び追跡期)から、別途、探索期への参加同意が得られた症例のみを調査対象としていることに加えて、探索期における追跡調査時(85日目、169日目、あるいは337日目)に調査票に対する回答が得られた症例のみが分析対象になっていた。

## 追加的有用性評価の根拠 (分析対象集団(a)(b))

### (g) エンシトレルビルのCOVID-19罹患後症状効果

- ◆ この探索期における調査は、ランダム化が崩れていることに加えて、強い選択バイアスが生じている可能性があり(例えば症状に対する強い不安感を有する患者が多く参加するなど)、そのままの結果を受け入れることは困難である。
- ◆ また、例えばプラセボ群では不眠が全患者の20%弱(=31/175)、物忘れが30%弱(=51/175)、集中力・思考力の低下が約25%(=46/175)に発現するなど、罹患前から既に有する症状との区別を行えていない可能性が懸念された。

## 【参考】SCORPIO-HR試験の結果について

- ◆ 国際共同第3相試験であるSCORPIO-HR試験の結果概要が、2024年5月13日付けで製造販売業者よりプレスリリースされている。( [https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2024/05/J\\_20240513\\_1.html](https://www.shionogi.com/jp/ja/news/2024/05/J_20240513_1.html) )
- ◆ SCORPIO-HR試験は、プラセボ対照の比較試験であり、2093名の患者が2群にランダム化された。主要評価項目は、15症状消失までの期間である。( <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05305547> )
- ◆ 公表された結果の概要は以下の通りである。
  - 主要評価項目は達成されなかった。
  - 6症状の改善にしばった場合、SCORPIO-SR(T1221)試験と同様の解析手法を用いると有意差がついた。
  - 罹患後症状については3ヶ月時点で群間差が見られなかった。
  - 入院例等は数例で重症化抑制効果を検討することは困難であった。
- ◆ 詳細な結果、とくに推定値の情報は現時点で不明であるが、上記を踏まえても現在の評価に大きな変更は必要ないものと考えられた。
- ◆ 本試験の活用について企業側に照会を行ったが、「SCORPIO-HR試験についても、評価の実施可能性を検討の上で、ご判断をお任せしたいと考えます」、SCORPIO-HR試験のデータ提供についても、「スポンサーである米国NIHとの協議が必要となるため(中略)現時点での回答は難しい状況」とのことであった。

医薬品名	項目	現状のエビデンス	費用対効果の評価結果
ニルマトレルビル/リトナビル(パキロビット)	重症化予防(デルタ以前)	・ ワクチン未接種下では効果が示されている。(EPIC-HR) ・ ワクチン接種下でも効果が示唆されている (EPIC-SR)	(検討中)
	重症化予防(オミクロン以後)	・ 効果が示されているものは存在しない(システムティック・レビュー)	
	症状改善効果	・ デルタ/ワクチン接種下では、標準治療と同等 (EPIC-SR)	
	RCT以外のエビデンス	・ オミクロン/ワクチン接種下でも有効性を示唆する文献は複数あり。国内データはなし。 ・ 観察研究のメタアナリシスの結果からは標準治療への上乗せ効果を示している。	
	薬事承認	・ 日米欧などでは(緊急あるいは通常)承認されている	
モルヌピラビル(ラゲブリオ)	重症化予防(デルタ以前)	・ ワクチン未接種下では示されている。(MOVE-OUT) ・ ワクチン接種下で効果が示されているものはない(システムティック・レビュー) (※ 直接比較試験はないが、パキロビットと比べて効果が劣ると考えられ、世界的には第2選択薬として使用されてきた)	追加的有用性は認めない。
	重症化予防(オミクロン以後)	・ 標準治療と比べて効果が同等 (PANORAMIC)	
	症状改善効果	・ オミクロン/ワクチン接種下では、標準治療より短縮される (PANORAMIC)	
	RCT以外のエビデンス	・ オミクロン/ワクチン接種下でも有効性を示唆する文献は複数あり。国内データはなし。	
	薬事承認	・ 欧州では承認取り消し	
エンシトレルビル(ゾコーバ)	重症化予防(デルタ以前)	(開発時点がすでにオミクロン株の流行以降)	(検討中)
	重症化予防(オミクロン以後)	・ 効果が示されているものは存在しない(システムティック・レビュー)	
	症状改善効果	・ オミクロン下で示されている(T1221試験、ただし試験デザイン等に課題あり)ものと主要評価項目としては達成されなかったもの(SCORPIO-HR試験)がある。	
	RCT以外のエビデンス	・ 国内含め大規模データで効果を支持するものはない	
	薬事承認	・ 日本のみで承認	

臨床データから、オミクロンへワクチン接種下での重症化予防効果を期待できる程度

## エンシトレルビル(ゾコーバ)の費用対効果評価の結果について

## 製造販売業者による基本分析の結果

### 分析対象集団 (a) 重症化リスク因子のない患者

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
エンシトレルビル	20.860	0.012	88,946	38,907	3,274,950
標準治療	20.848		50,039		

### 分析対象集団 (b) 重症化リスク因子のある患者

	費用(円)	増分費用(円)
エンシトレルビル	51,850	-41,638
ニルマトレルビル/リトナビル	93,488*	

\*パキロビッド300の処方割合を考慮し、五捨五超入によりニルマトレルビル/リトナビル1治療あたりの薬剤費を算出

## 公的分析による再分析(主要な点)

### 費用最小化分析の実施

- ◆ 追加的有用性の検討結果から、分析対象集団(a)(b)ともに、治療費用を比較する費用最小化分析を実施した。
- ◆ 分析対象集団(b)(重症化リスク因子のある患者)の基本分析においては、比較対照技術であるニルマトレルビル/リトナビルは「追加的有用性が示されていない」と判断される可能性を考慮して、比較対照技術であるニルマトレルビル/リトナビルに加えて、標準治療との費用の比較を行った。

(なお、標準治療に対するニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性が示されていると判断される場合は、エンシトレルビルは効果が劣ると評価されるものであることから、分析ガイドラインの5.11節に従い、費用対効果の分析は実施しないこととなる。)

## 公的分析の結果

### 分析対象集団 (a) 重症化リスク因子のない患者

	費用(円)	増分費用(円)
エンシトレルビル	51,850	51,850
標準治療	0	

### 分析対象集団 (b) 重症化リスク因子のある患者

	費用(円)	増分費用(円) (ニルマトレルビル/リトナビル と比較した場合) (※)	増分費用(円) (標準治療と比較した場合)
エンシトレルビル	51,850	-41,638	51,850
ニルマトレルビル/リトナビル	93,488		
標準治療	0		

※ 標準治療に対するニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性が示されていないとの評価を前提にした分析結果であり、追加的有用性が示されていると判断される場合は、エンシトレルビルは効果が劣るとされるため、費用対効果の分析は実施しない。

## 公的分析による感度分析

公的分析では、以下の感度分析もあわせて実施した。

- ◆ 感度分析1: 追加的有用性については、製造販売業者の主張を受け入れるものの、COVID-19罹患後症状については有用性を認めないもの。(※ 費用対効果における主要なドライバーは、症状緩和効果等ではなく、COVID-19罹患後症状への改善効果である)
- ◆ 感度分析2: 感度分析1に加えて、COVID-19罹患後症状についても有用性は認めるが、企業が設定しているすべてのCOVID-19罹患後症状が一生涯継続するという設定については、認めないもの。その上で、1000万円/QALYを超過する罹患後症状の発現割合を検討した(閾値分析)。

## 公的分析の結果(感度分析):分析対象集団 (a)

### 感度分析1:

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エンシトレルビル	20.848	0.000	100,930	50,891	1,213,379,343
標準治療	20.848		50,039		

### 感度分析2(閾値分析):

- ◆ ICERが罹患後症状によるQOL値の減少や罹患後症状治療費用発生が1年分のみ計上される設定に変更した上で、ICER>10,000,000円/QALYを超過する点は、罹患後症状発現率が23.4%(製造販売業者による設定)から18.3%に変更したところである。
- ◆ 罹患後症状の発現率については、定義や調査方法によって、大きく異なるものの、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)診療の手引き 罹患後症状のマネジメント・第3.0版でも引用されている厚生労働科学研究事業(住民調査)の結果ではオミクロン株流行期における罹患後症状発現率は11.7-17.0%であったことが報告されている。なお、左記の数値は重症化リスク因子を持つ集団を含むものである。

## 公的分析の結果(感度分析):分析対象集団 (b)

### 感度分析1:

	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
エンシトレルビル	20.855	0.000	93,877	50,946	3,279,656,418
ニルマトレルビル/リトナビル	20.855		42,930		

(注) 製造販売業者は分析対象集団(b)については、単純な費用最小化分析を行っており、費用対効果を推計できるモデルを提出していない。照会事項を通じて、モデルの提出を依頼したが、ご対応いただけなかったことから、製造販売業者により提出された分析対象集団(a)のモデルを可能な限りで公的分析で修正したものである。そのため、一部に分析対象集団(a)において設定されたパラメータが残っている。

### 感度分析2(閾値分析):

- ◆ 分析モデル内のパラメータを分析対象集団(b)の値に置き換えた時点で、既にICER>10,000,000円/QALYを超過するため、罹患後症状によるQOL値の減少や罹患後症状治療費用発生を1年分のみ計上する設定や罹患後症状発現率に関する変更は行わなかった。

## 患者数の割合と結果のまとめ

分析対象集団	患者の割合	追加的有用性	ICER
(a) 重症化リスク因子のない患者	72.6%	追加的有用性は示されていない	「効果が同等、かつ費用が高い」 (仮に追加的有用性を認めて費用効果分析を実施してもICERは1,000万円/QALY超である)
(b) 重症化リスク因子のある患者	27.4%	追加的有用性は示されていない(※)	「効果が同等、かつ費用が高い」 (仮に追加的有用性を認めて費用効果分析を実施してもICERは1,000万円/QALY超である)

※ 標準治療に対するニルマトレルビル/リトナビルの追加的有用性が示されていないとの評価を前提にした分析結果であり、追加的有用性が示されていると判断される場合は、エンシトレビルは効果が劣るとされるため、費用対効果の分析は実施しない。



## T1221試験について

- ◆ 製造販売業者はエンシトレルビルの追加的有用性評価に際して、T1221試験における「Phase 2bパートとPhase 3パートの併合解析」と「Phase 3パート単独」のデータを参照している。
- ◆ T1221試験は試験実施中に試験計画が繰り返し変更されており、最終的な試験計画は第10版となっていた。
- ◆ 特に、Phase 3パートまでの全被験者の登録及び観察が完了した後の2022年9月20日において、試験計画が第9版から第10版へ更新され、有効性の検証対象の用量、主要評価項目、有効性の主要解析対象集団、必要被験者数及び主要解析の方法等の多くの試験計画が改訂されている。

	変更前 第9版(2022年7月8日改訂)	変更後 第10版(2022年9月20日改訂)
有効性の 検証対象の用量	・本薬375/125mg ・本薬750/250mg	・本薬375/125mg
主要評価項目	治療薬投与開始時点からSARS-CoV-2による感染症の12症状が快復するまでの時間(12症状) ①倦怠感又は疲労感、②筋肉痛又は体の痛み、③頭痛、④悪寒又は発汗、⑤熱っぽさ又は発熱、⑥鼻水又は鼻づまり、⑦喉の痛み、⑧咳、⑨息切れ(呼吸困難)、⑩吐き気、⑪嘔吐、⑫下痢	治療薬投与開始時点からSARS-CoV-2による感染症の5症状が快復するまでの時間(5症状) ①倦怠感又は疲労感、②熱っぽさ又は発熱、③鼻水又は鼻づまり、④喉の痛み、⑤咳
有効性の 主要な解析対象集 団	ITT集団	ITT集団のうち、SARS-CoV-2による感染症の症状発現が無作為化前72時間未満の被験者
必要被験者数	1,590例(各群530例)	780例(各群260例)
主要解析の方法	層別log-rank検定	Peto-Prenticeの層別一般化Wilcoxon検定