

ルスパテルセプト(レブロジル)に関する公的分析の結果

[第 1.0 版 2025 年 7 月 4 日]

[第 1.1 版 2025 年 8 月 7 日]

【目次】

0. 分析枠組み.....	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	8
1.1 評価結果の概要.....	8
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	14
2. 追加的有用性の評価.....	16
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	16
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン	16
2.1.2 実施の流れ.....	16
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準.....	17
2.1.4 使用したデータベース	17
2.1.5 使用した検索式	18
2.1.6 検索結果	21
2.1.7 臨床試験の概要	23
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	35
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】.....	36
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	37
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価.....	37
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果	38
2.4 追加的有用性に関する評価.....	41
【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】.....	45
3. 費用対効果の評価	46
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.....	46
3.1.1 ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC、もしくは赤血球輸血を含む BSC と比較した費用効果分析、及びダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC と比較し た費用最小化分析の概要	46
3.1.2 ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC、もしくは赤血球輸血を含む BSC と比較した費用効果分析、及びダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC と比較し た費用最小化分析に対する見解	51
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無.....	57
3.3 実施が必要な再分析の概要	58
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)	

.....	58
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)	58
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	59
3.4.1 治療継続率について[分析対象集団(b)]	59
【具体的な再分析の内容】	61
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	63
3.5.1 薬価の変更[分析対象集団(a)(b)]	63
【具体的な再分析の内容】	63
4. 分析結果	65
4.1 再分析における基本分析の結果	65
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	66
4.1.3 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	68
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 ..	68
4.2 再分析における感度分析の結果	69
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	70
4.4 分析結果の解釈	71
4.5 価格調整率の重み	75
5. 参考文献	77

[略語表]

略語	正式表記
AML	Acute myeloid leukemia
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
BSC	Best supportive care
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency-L'Agence des médicaments du Canada
CI	Confidence interval
CML	Chronic myeloid leukemia
del(5q)	Deletion 5q
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group, performance status
EORTC QLQ-C30	The European Organization for Research and Treatment of Cancer, Quality of Life Core 30 Questionnaire
EQ-5D	EuroQol 5 dimensions
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimensions 5-level
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent
HAS	Haute Autorité de Santé
HI-E	hematologic improvement-erythroid
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
米国 ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IPSS	International Prognostic Scoring System
IPSS-R	revised International Prognostic Scoring System
IWG 2006	International Working Group 2006
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intent-to-Treat
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
MDS	Myelodysplastic syndromes
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PBMs	Preference-based measures
QALY	Quality-Adjusted Life Year

QOL	Quality of life
RAEB	Refractory anemia with excess blasts
RAEB-t	RAEB in transformation
RBC-TI	Red blood cell transfusion independence
RCT	Randomized Controlled Trial
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic review
TD	Transfusion dependent
TI	Transfusion independent
TTO	Time trade-off
WHO	World Health Organization

0. 分析枠組み

対象品目名は「ルスパテルセプト（レブロジル皮下注）」で、製造販売業者名はブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社である。ルスパテルセプトは、貧血を伴う低リスク骨髄異形成症候群（MDS）を有する患者を対象とした治療薬であり、2024 年 4 月 10 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測（ピーク時）は 123 億円で、費用対効果評価の区分は H1（市場規模が 100 億円以上）に該当する。分析枠組みは、2024 年 7 月 26 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団（複数可）	貧血を伴う低リスク*骨髄異形成症候群を有する以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする（5 番染色体長腕の欠損を伴う 5q-症候群患者を除く）。 (a) 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陽性患者 (b) 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陰性患者 (c) 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者 (d) 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者 *IPSS-R によるリスク分類の Very low、Low 又は Intermediate
分析対象集団を設定した理由（適宜記載）	● ルスパテルセプトの適用には 5 番染色体長腕の欠損を伴う 5q-症候群患者も含まれるが、患者数が限定的であると想定されるため、分析対象からは除外する。 ● 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者と、赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者で、想定される比較対照技術が異なるので、それぞれ分析対象集団を設定することが適当である。 ● 環状鉄芽球陽性患者と陰性患者間で、ルスパテルセプトの治療効果の程度が異なる可能性が否定できないために、環状鉄芽球の陽性あるいは陰性によっても分析対象集団を区別することが適当であると考ええる。
比較対照技術名	分析対象集団(a)(b)：ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC（評価対象技術：ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC）

	分析対象集団(c)(d)：赤血球輸血を含む BSC(評価対象技術：ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC)
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団(a)(b)：「造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版」において、赤血球造血刺激因子製剤が投与可能な貧血を伴う低リスク患者には、貧血の改善を目的とした赤血球造血刺激因子製剤の投与が推奨されており、臨床的に幅広く使用されている。この赤血球造血刺激因子製剤の中で骨髄異形成症候群に伴う貧血に適用を有する薬剤は、ルスパテルセプトが費用対効果評価の対象として指定された 2024 年 4 月時点では、ダルベポエチンアルファのみである。さらに、血球減少の状態等に応じて赤血球輸血を含む BSC が併用されることから、比較対照技術はダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC とすることが適当と考える。 分析対象集団(c)(d)：赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者に対しては、血球減少の状態等に応じて赤血球輸血を含む BSC が実施されており、ルスパテルセプトはその赤血球輸血を含む BSC に上乗せして実施されることから、赤血球輸血を含む BSC を比較対照技術とすることが適当である。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細：) ☐ 無
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	該当せず
その他	該当せず

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、フランス、ドイツ、カナダの医療技術評価機関におけるルスパテルセプトの評価結果を報告した[1]。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表1-1-1、1-1-2に要約する。

次に公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細を表 1-1-3 に要約し、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

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	
		低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者	低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者	低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者	低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者
イギリス	NICE	・その他（未提出）	・その他（提出なし審査なし）	左記に同じ	左記に同じ
	SMC	・その他(未提出)	・その他(未提出)	左記に同じ	左記に同じ
フランス	HAS	・SMR:評価中 ・ASMR:評価中 ・効率性評価:未実施	・SMR:Mild ・ASMR:IV ・効率性評価:未実施	左記に同じ	・SMR:Important ・ASMR:IV ・効率性評価:未実施
ドイツ	IQWiG	・Minor additional benefit	・No additional benefit	・No additional benefit	左記に同じ
カナダ	CADTH (現 CDA-	・その他(未実施)	・条件付き推奨	左記に同じ	左記に同じ (条件付き推奨における条

	AMC)				件として、患者の限定、専門医による処方、減額)
オーストラリア	PBAC	・その他(未実施)	・その他(提出審査なし)	左記に同じ	左記に同じ
米国	ICER	該当なし	該当なし	左記に同じ	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	
		低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者	低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者	低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者	低リスク骨髄異形成症候群患者のうち、赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者
イギリス	NICE	・該当なし	・該当なし	左記に同じ	左記に同じ
	SMC	・該当なし	・該当なし	左記に同じ	左記に同じ
フランス	HAS	・評価中	・あり	左記に同じ	・該当なし
カナダ	CADTH (現 CDA-AMC)	・あり	・条件付き推奨	左記に同じ	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	・該当なし	・該当なし	左記に同じ	左記に同じ

米国	ICER	・該当なし	・該当なし	左記に同じ	左記に同じ
----	------	-------	-------	-------	-------

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

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CADTH (現 CDA-AMC)	
評価結果の URL など	https://www.cda-amc.ca/luspatercept	
評価対象技術	ルスパテルセプト	左記に同じ
評価結果	Reimburse with conditions(条件つき推奨)	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	Reblozyl should only be reimbursed if prescribed by a specialist in MDS and if the cost of Reblozyl is reduced. Reimbursement should only be renewed if Reblozyl shows benefit to the patient such that the patient no longer requires RBC transfusions. (専門医によって処方された場合のみ、かつレブロジルの費用が削減された場合に限り、保険適用対象となる。保険適用の更新は、患者が赤血球輸血を必要としなくなった場合に限り実施される)	左記に同じ
評価対象疾患	エリスロポエチン投与による効果が不十分、又は不適格なリスク分類が Very low、Low、Intermediate の環状鉄芽球を伴う骨髓異形成症候群による輸血依存性貧血	左記に同じ
使用方法(※)	皮下注射	左記に同じ
比較対照	ベストサポータティブケア	左記に同じ
主要な	The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of	左記に同じ

増分費用効果比の値	luspatercept + best supportive care (BSC) versus BSC alone for patients with MDS-associated anemia was \$623,219 per quality adjusted life year (QALY). (MDS 関連貧血患者に対するルスパテルセプト+最善の支持療法の ICER は、\$623,219/QALY)	
-----------	---	--

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

諸外国の医療技術評価機関における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、製造販売業者の報告内容は概ね妥当なものであった。

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における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

<NICE>[2]

- ・ 製造販売業者は NICE での評価のためのエビデンスを提出しなかったため、NICE は MDS による貧血の治療に対するルスパテルセプトの NHS 下での使用について推奨することはできないとした。

<HAS>[3]

- ・ 本評価は主に MEDALIST 試験に基づいて実施されており、ESA(赤血球造血因子製剤)に対する反応が十分ではなく、輸血依存性貧血を有し、5 番染色体長腕の欠損[(del)5q]を有さない低リスク MDS 患者において、プラセボと比較したルスパテルセプトの有効性が示されたことから、SMR: important (substantial)と判断された。
- ・ 我が国の分析対象集団に含まれない、del(5q)を伴う MDS 患者を対象とした評価も実施されており、臨床試験には del(5q)を伴う患者は含まれていなかったため、SMR: insufficient と判断された。
- ・ ASMR に関しては、ルスパテルセプトの有効性に関して言及されつつも、QOL に関する確実なデータの不足、長期の有効性に関する不確実性、治療中止率などが指摘され、軽微な追加的有用性(ASMR IV)と評価された。

<IQWiG>[4, 5]

- ・ ESA に対する反応が十分ではなく、環状鉄芽球を有する低リスク MDS 患者に対するルスパテルセプトの評価において、追加的有用性は MEDALIST 試験から得られた複数のアウトカムを指標として評価された。
- ・ その結果、ルスパテルセプトは、比較対照(キレーション療法と必要に応じた輸血療法、またはその併用)と比較して、輸血回避のアウトカムに対して有益性が示唆される一方、健康関連 QOL において有益性は少なく、さらに副作用では大きな有害性が示唆されており、正の

効果は相殺されると評価された。以上により、追加的有用性は証明されていないとの判断となった。

- ・ ESA を用いた治療を受けていない低リスク MDS 患者、及び ESA に対する反応が十分ではなく、環状鉄芽球がない低リスク MDS 患者に対するルスパテルセプトの評価も実施された。追加的有用性は COMMANDS 試験から得られた複数のアウトカムを指標として実施された。
- ・ その結果、ESA の治療を受けたことのない低リスク MDS 患者において、有害事象(眼疾患)における大きな負の影響が確認され、ルスパテルセプトの比較対照に対する追加的有用性は証明されていないと評価された。ESA に対する反応が十分ではなく、環状鉄芽球がない低リスク MDS 患者においては、データの提示がないものと判断され、ルスパテルセプトの比較対照に対する追加的有用性は証明されていないと評価された。

<CADTH (現 CDA-AMC)>[6]

- ・ CADTH では、環状鉄芽球陽性、かつ赤血球輸血を必要とする低リスク MDS 患者に対するルスパテルセプトの償還を条件付きで推奨した。条件としては、ESA に基づく治療が無効である、もしくは適さない患者にのみ適用されるべきとし、MDS の専門医によって処方され、レブゾルの費用が削減された場合となっている。
- ・ この勧告の理由として、MEDALIST 試験によるプラセボと比較した条件での輸血減少の確認が挙げられる一方、ルスパテルセプトの BSC(輸血、及びキレート剤)と比較した費用対効果の低さが挙げられた。C\$50,000/QALY の閾値を考慮すると、ルスパテルセプトの費用を 85% 減じる必要があるとも指摘された。
- ・ ルスパテルセプトの医療経済評価において、全生存率の長期推計や AML 状態の QOL 値に関して課題が指摘されており、これらの課題を修正した再分析が実施された。

<米国 ICER)>[7]

- ・ 米国 ICER においては、ESA が奏効しない、もしくは奏効が消失した、さらに ESA が不適格な低リスク MDS 患者における輸血依存性貧血の治療薬として FDA によって承認されたイメテルスタットの費用効果分析が行われ、この中でルスパテルセプトとの比較も実施されていた。
- ・ 環状鉄芽球陽性集団において、イメテルスタットはルスパテルセプトに対して dominated であると評価された。

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

ルスパテルセプトの追加的有用性を検討するために、対象集団を、貧血を伴う低リスク(IPSS-Rによるリスク分類が Very low, Low 又は Intermediate)MDS 患者、そして比較対照技術をダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC、もしくは±赤血球輸血を含む BSC とし、幅広く臨床研究、及び文献を検索することを考え、観察研究を含めたシステマティックレビュー (SR)を実施することとした。

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 に示す。

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

項目	内容
患者	貧血を伴う低リスク MDS 患者
介入	ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC
比較対照	・ ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC ・ 赤血球輸血を含む BSC
アウトカム	有効性・安全性
研究デザイン	ヒト対象の臨床試験、ヒト対象の観察研究
文献検索期間	2025 年 2 月まで

2.1.2 実施の流れ

文献検索では、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名、薬剤名、研究デザイン、検索対象期間等の条件を組み合わせで検索式を構築した。検索時点では分析対象集団を分けずに介入と比較対照を使用している試験について幅広く検索を実施し、アブストラクトのスクリーニング時に各分析対象集団に対して該当する臨床試験の特定を行った。論文のアブストラクトに基づくスクリーニング、追加的有用性評価に用いる論文を特定する作業は、2 名の独立したレビューアーが盲検下に実施した。論文の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定した。レビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消した。最終的に特定された試験の概要を要約し整理し、最後に特定された文献の批判的吟味を行った。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

各分析対象集団に対しての SR の主な組み入れ基準と除外基準を表 2-1-3-1 及び表 2-1-3-2 に示す。比較対照技術に関しては、単群の臨床試験も想定されることから適格基準として設定しなかった。

表 2-1-3-1 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	貧血を伴う IPSS-R によるリスク分類が Very low, Low 又は Intermediate である低リスクの MDS 患者	5 番染色体長腕の欠損を伴う 5q-症候群患者
介入	ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC	左記の介入以外
比較対照	-	-
アウトカム	輸血実施に関する有効性（治療開始後 24 週目までの、連続する 8 週間の輸血非依存達成割合、治療開始後 24 週目までの、ヘモグロビン値 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う連続する 12 週間の輸血非依存達成割合等）、安全性（high-risk MDS への移行率、AML への移行率等）、QOL に関連するアウトカム、安全性	左記のアウトカム以外
研究デザイン	ヒトを対象とした臨床試験（第 II 相、第 III 相、第 IV 相）、及びヒトを対象とした観察研究（コホート研究、症例対照研究、横断研究）	比較対照技術の存在しない単群の観察研究
文献の種類	原著論文	左記の文献種類以外
言語	日本語、英語	左記の言語以外

2.1.4 使用したデータベース

SR には、MEDLINE(Ovid)、Embase/Embase Preprints、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

SR の検索式を表 2-1-5-1～表 2-1-5-4 に示す。

表 2-1-5-1 MEDLINE(Ovid)に対して用いた検索式

検索日: 2025 年 2 月 4 日

通番	検索式	結果数
#1	exp Myelodysplastic Syndromes/	24,854
#2	(myeloplasti\$ or myelodysplasti\$ or dysmyelopoietic\$ or mielodispl?sic\$ or myelodysplasi\$).tw,kf,ot.	25,755
#3	MDS\$.tw,kf,ot.	33,002
#4	or/1-3	54,202
#5	exp Anemia/ or (anaemi* or anemi*).ti,ab,kf.	270,512
#6	exp Blood Transfusion/ or transfusion.ab.	158,438
#7	or/5-6	402,000
#8	4 and 7	13,699
#9	Luspatercept.mp.	247
#10	AQK7UBA1LS.rn.	101
#11	(ACE 536 or ACE536 or BMS 986346 or BMS986346 or Luspatercept* or Reblozyl or RAP 536 or RAP536).tw,kf,ot.	245
#12	or/9-11	255
#13	8 and 12	112
#14	13 not (exp animals/ not humans.sh.)	110
#15	limit 14 to "books and documents"	3
#16	14 not 15	107

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

検索日: 2025 年 2 月 4 日

通番	検索式	結果数
#1	'myelodysplastic syndrome'/exp OR myeloplasti*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR myelodysplasti*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR	99,503

	dysmyelopoietic*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR mielodispl\$ic*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR myelodysplasi*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR mds\$:ti,ab,kw	
#2	'anemia'/exp OR anaemi*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR anemi*:ti,tt,ab,oa,kw,ok	589,856
#3	'blood transfusion'/exp OR transfusion:ab	317,177
#4	#2 OR #3	828,143
#5	#1 AND #4	27,539
#6	'luspatercept'/exp OR 'ace 536':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'ace536':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'bms 986346':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'bms986346':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'luspatercept aamt':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'luspatercept- aamt':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'reblozyl':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'luspatercept*':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR '1373715-00-4':rn	909
#7	#5 AND #6	465
#8	#7 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim)	216

表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式

検索日: 2025 年 2 月 4 日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Myelodysplastic Syndromes] explode all trees	1,030
#2	(myeloplasti* or myelodysplasti* or dysmyelopoietic* or mielodispl?sic* or myelodysplasi*):ti,ab,kw	3,066
#3	MDS?:ti,ab,kw	4,244
#4	#1 OR #2 OR #3	5,689
#5	MeSH descriptor: [Anemia] explode all trees	7,510
#6	(anaemi* or anemi*):ti,ab,kw	27,006
#7	MeSH descriptor: [Blood Transfusion] explode all trees	4,841
#8	transfusion:ab	15,476
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	41,469

#10	#4 AND #9	1,364
#11	("ACE 536" OR "ACE-536" or ACE536 or "BMS 986346" OR "BMS-986346" or BMS986346 or Luspatercept* or Reblozyl or "RAP 536" OR "RAP-536" or RAP536):ti,ab,kw	176
#12	#10 AND #11	112
#13	Journal article:pt	1,675,842
#14	#12 AND #13	97
#15	Conference proceeding:pt	253,452
#16	#14 NOT #15 in Trials	9

表 2-1-5-4 医中誌 Web に対して用いた検索式

検索日: 2025 年 2 月 4 日

通番	検索式	結果数
#1	骨髓異形成症候群/TH	16,924
#2	"Myelodysplastic Syndrome"/TA or 骨髓造血異常症候群/TA or "Dysmyelopoietic Syndrome"/TA or "Hematopoietic Myelodysplasia"/TA or "Hemopoietic Dysplasia"/TA or "Trilineage Myelodysplasia"/TA or ミエロディスプラスティック症候群/TA or 骨髓異形成/TA or MDS/TA	12,870
#3	#1 or #2	19,363
#4	("貧血"/TH or 貧血/TA or Anemi/TA or Anaemi/TA)	93,743
#5	輸血/TH or 輸血依存/AB or 輸血非依存/AB	61,850
#6	#4 or #5	149,986
#7	#3 and #6	6,580
#8	[Luspatercept]/TH or Luspatercept/TA or "ACE 036"/TA or "ACE 536"/TA or "BMS 986346"/TA or "RAP-536"/TA or Reblozyl/TA or ルスパテルセプト/TA or レブロジル/TA or "1373715-00-4"/AL	36
#9	#7 and #8	21
#10	(#9) and (PT=会議録除く)	17

2.1.6 検索結果

SR の結果は、PRISMA フローチャートを参考に図 2-1-6 の通り要約された。

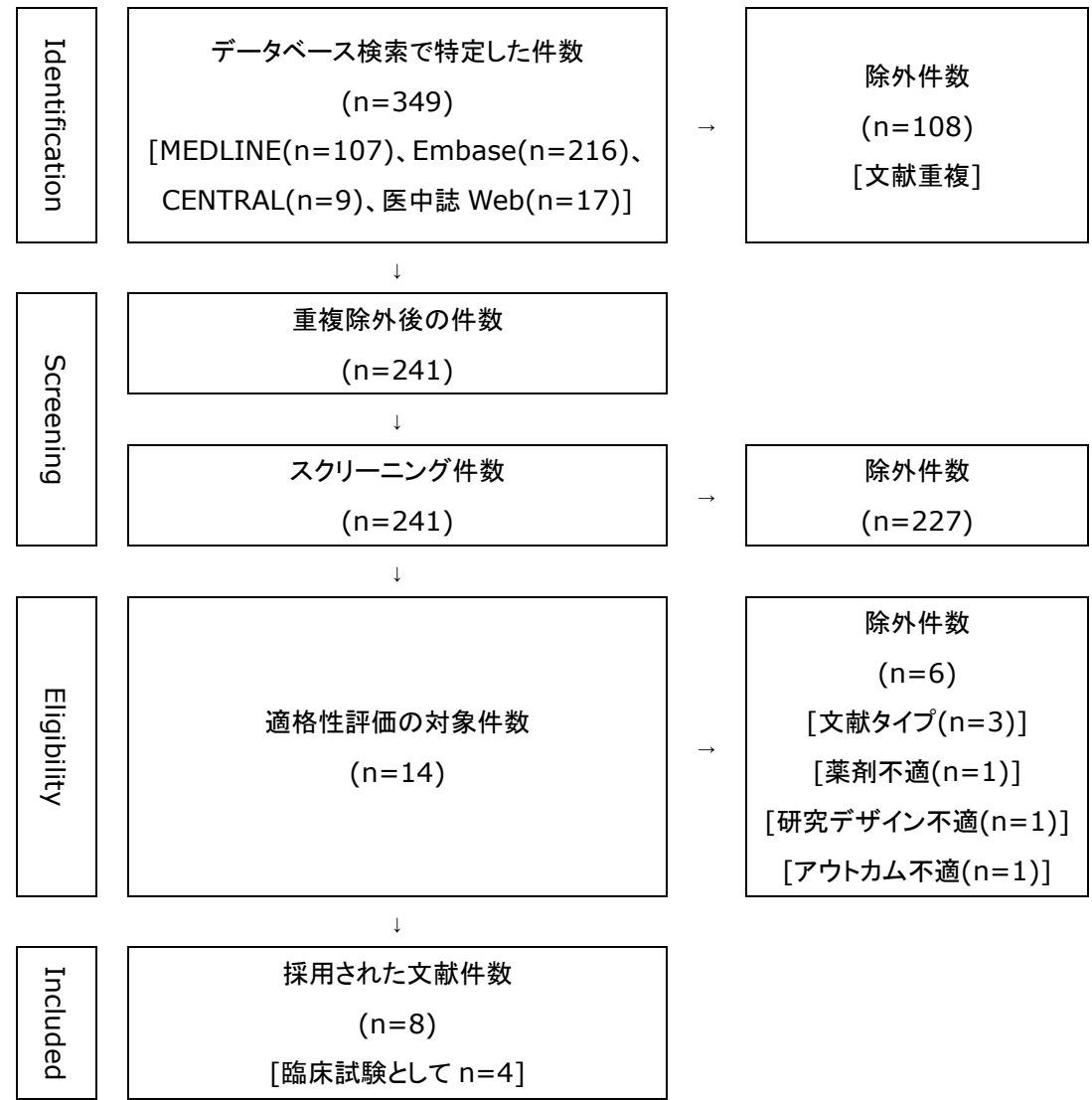


図 2-1-6 フローチャート

各文献の書誌情報を表 2-1-6 に記した。

表 2-1-6 採用された文献の書誌情報

No	書誌情報	引用
1	Platzbecker U., Della Porta M. G., Santini V., Zeidan A. M., Komrokji R. S., Shortt J., et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet, 402(10399):373-385, 2023	[8]
2	Della Porta M. G., Garcia-Manero G., Santini V., Zeidan A. M., Komrokji R. S., Shortt J., et al Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial The Lancet Haematology, 11(9):e646-e658, 2024	[9]
3	Fenaux P., Platzbecker U., Mufti G. J., Garcia-Manero G., Buckstein R., Santini V., et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. New England Journal of Medicine, 382(2):140-151, 2020.	[10]
4	Oliva E. N., Platzbecker U., Garcia-Manero G., Mufti G. J., Santini V., Sekeres M. A., et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Treated with Luspatercept in the MEDALIST Phase 3 Trial Journal of Clinical Medicine 11(1):27, 2021	[11]
5	Germing U., Fenaux P., Platzbecker U., Buckstein R., Santini V., Diez-Campelo M., et al. Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study Annals of Hematology, 102(2):311-321, 2023	[12]
6	Platzbecker U., Germing U., Gotze K. S., Kiewe P., Mayer K., Chromik J., et al.	[13]

	Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study Lancet Oncology, 18(10): 1338-1347, 2017	
7	Platzbecker U., Gotze K. S., Kiewe P., Germing U., Mayer K., Radsak M., et al. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study Journal of Clinical Oncology, 40(33):3800-3807, 2022	[14]
8	Kosugi H., Fujisaki T., Iwasaki H., Shinagawa A., Iida H., Jo T., et al. A phase 2 clinical trial of luspatercept in non-transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes International Journal of Hematology, 121(1):68-78, 2025.	[15]

2.1.7 臨床試験の概要

特定された臨床試験の概要を、表 2-1-7-1～表 2- 1-7-4 に示す。

表 2-1-7-1 COMMANDS 試験の概要[8, 9]

試験名	COMMANDS 試験
書誌情報	- Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes(COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomized, controlled trial. U Platzbecker, MGD Porta, V. Santini, AM Zeidan et.al Lancet 2023; 402: 373–385 - Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. MGD Porta, GM Guillermo, V Santini, AM Zeidan, RS

	Komrokji, J Shortt et.al Lancet.Haematol 2024;11(9):e646-658
臨床試験登録情報	NCT03682536
試験を実施した場所	アメリカ、イギリス、イスラエル、イタリア、ウクライナ、オーストラリア、オーストリア、オランダ、カナダ、ギリシャ、スイス、スウェーデン、スペイン、チェコ、トルコ、ドイツ、ハンガリー、フランス、ベルギー、ポーランド、ポルトガル、リトアニア、ロシア、韓国、台湾、日本の 26 カ国 142 施設
試験の登録期間	2019 年 1 月 2 日から終了日記載なし(推定で 2027 年 9 月 28 日)
対象集団	IPSS-R 分類が Very low, Low 又は Intermediate の MDS 患者
適格基準	• 18 歳以上 • ESA 未治療 • WHO2016 年基準による MDS の文書化された診断を有する • 骨髄中の芽球が 5%未満 • 赤血球輸血(無作為化日の直前 8 週間以上、8 週間あたり 2 ～6 単位)を必要とする • 内因性血清エリスロポエチン濃度が 500 U/L 未満
主な除外基準	• ESA、疾患修飾薬(レナリドミドを含む)、メチル化阻害薬又はルスパテルセプトによる治療歴のある患者 • 染色体 5q 欠失を伴う、もしくは分類不能の MDS と診断された患者
介入方法の詳細	• ルスパテルセプト 1.0 mg/kg で投与を開始し、3 週間ごとに皮下投与を行う(1.33 mg/kg もしくは 1.75 mg/kg まで増量可能) • BSC(輸血、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬を含む)の実施が許可されている
比較対照の詳細	• エポエチンアルファ 450 IU/kg で投与を開始し、1 週間に 1 回皮下投与を行う(787.5 IU/kg もしくは 1050 IU/kg まで増量可能[最大許容総投与量:80000 IU]) • BSC(輸血、抗菌薬、抗ウイルス薬、抗真菌薬を含む)の実施が許可されている

試験デザイン	多施設共同、第 III 相、オープンラベルプラセボ対照比較試験
盲検化法	オープンラベル
主要評価項目	投与開始後 24 週間以内に連続 12 週間以上の赤血球輸血非依存(赤血球輸血を必要としない状態)を達成し、かつ平均ヘモグロビン濃度がベースライン値より 1.5 g/dL 以上増加した患者割合
主な副次的評価項目	- 投与開始後 24 週間以内に 8 週間以上の IWG 2006 基準に基づく HI-E(血液学的改善-赤血球反応)を達成した患者割合 - 投与開始後 24 週間以内に 8 週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 - 投与開始後 24 週間以内に 12 週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 - 投与開始後 24 週間以内に 24 週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 - IPSS-R 分類における High 又は Very high リスクへ移行した患者割合 - AML へ移行した患者割合
有効性	- ITT 集団(RS+/-患者)における主要評価項目の患者割合 介入: n=110/182(60%)、比較対照:n=63/181(35%) - RS+患者における主要評価項目の患者割合 介入: n=87/133(65.4%)、比較対照: n=38/130(29.2%)、 - RS-患者における主要評価項目の患者割合 介入: n=23/49(46.9%)、比較対照:n=25/50(50.0%)
安全性	1 つ以上の治療関連有害事象が生じた患者割合 介入:n=153/182 (84.1%) 比較対照:n=134/179 (74.9%) - グレード 3 または 4 の重篤な有害事象が生じた患者割合 介入:n=82/182(45.1%) 比較対照:n=71/179(39.7%) - 有害事象のために試験レジメンを中止した患者割合 介入:n=13/153 例(8.5%)、比較対照:6/76(7.8%) - 治療関連有害事象による患者死亡割合 介入:n=5/153 例(3.2%)、比較対照:6/76(5.2%)

日本人集団における有効性	日本人集団における 24 週間以内に連続 12 週間以上の赤血球輸血非依存(RBC-TI)を達成し、かつ平均 Hb 濃度が ベースライン値より 1.5 g/dL 以上増加した患者割合 介入:n=3/5(60.0%) 比較対照:n=6/11(54.4%)
日本人集団における安全性	- 全有害事象 介入:n=6/7(85.7%)、比較対照:n=9/13(69.2%) - Grade 3 以上の有害事象 介入:n=3/7(42.9%)、比較対照 n=3/13(23.1%) - 死亡に至った有害事象 介入:n=0/7(0.0%)、比較対照 n=1/13(7.7%) - 投与中止に至った有害事象 介入:n=2(28.6%)、比較対照 n=0/0(0.0%)

表 2-1-7-2 MEDALIST 試験の概要[10, 12]

試験名	MEDALIST 試験
書誌情報	- Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. P. Fenaux, U. Platzbecker, G.J. Mufti, G. Garcia-Manero, R. Buckstein, V. Santini et.al N Engl J Med 2020;382:140-51. - Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study. U Germing, P Fenaux, U Platzbecker, R Buckstein, V Santini et.al. Annals of Hematology 2023;102:311-321
臨床試験登録情報	NCT02631070
試験を実施した場所	アメリカ、イギリス、イタリア、オランダ、カナダ、スウェーデン、スペイン、ドイツ、トルコ、フランス、ベルギーの 11 カ国 65 施設
試験の登録期間	2016 年 3 月から 2017 年 6 月まで
対象集団	IPSS-R 分類が Very low, Low 又は Intermediate の MDS 患者(WHO 分類改訂第 4 版[2017 年])において定義される環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髓異形成/骨髓増殖性腫瘍に該当する患者を含む)
適格基準	18 歳以上

	- 赤血球輸血依存(無作為化日の直前 16 週間で、8 週間あたり 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする) - ESA に対して不応、不耐容又は不適格 - 環状鉄芽球陽性
主な除外基準	- 染色体 5q 欠失又は二次性 MDS - レナリドミド、低メチル化剤、免疫抑制療法、ルスパテルセプト、ソタテルセプトによる治療歴のある患者 鉄、ビタミン B12、又は葉酸の欠乏(自己免疫性又は遺伝性)、あるいは消化管出血による貧血の患者 - 同種又は自家幹細胞移植を受けた患者 - AML の診断を受けた患者 - 無作為化後 5 週間以内に化学療法、コルチコステロイド、鉄キレート剤、その他の赤血球造血成長因子、治験薬を使用した患者
介入方法の詳細	ルスパテルセプト 1.0 mg/kg を 3 週間ごとに 24 週間皮下投与を行う(1.33 mg/kg もしくは 1.75 mg/kg まで増量可能で、輸血非依存的と判断された後、新たな輸血が必要と判断された場合、投与を継続することができる)
比較対照の詳細	プラセボ±赤血球輸血を含む BSC
試験デザイン	多施設共同、第 III 相、ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	投与開始後 24 週間以内に連続 8 週間以上の赤血球輸血非依存(赤血球輸血を必要としない状態)を達成した患者割合
主な副次的評価項目	- 投与開始後 24 週間以内に連続 12 週間以上の赤血球非依存を達成した患者割合 - 投与開始後 48 週間以内に連続 12 週間以上の赤血球非依存を達成した患者割合 - IPSS-R 分類における High 又は Very high リスクへ移行した患者割合 - AML へ移行した患者割合
有効性	投与開始後 24 週間以内に連続 12 週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 介入: n=43/153(28%)、比較対照: n=6/76(8%)

	- 投与開始後 48 週間以内に連続 12 週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 介入:n=51/153(33.3%)、比較対照:n=9/76(11.8%) - IPSS-R 分類における High 又は Very high リスクへ移行した患者割合 介入:n=1/153(0.7%)、比較対照:n=1/76(1.3%) - AML へ移行した患者割合 介入: n=3/153(2.0%)、比較対照: n=1/76(1.3%)
安全性	1 つ以上の治療関連有害事象が生じた患者割合 介入:n=150/153(98.0%) 比較対照:n=70/76 (92.1%) - グレード 3 または 4 の重篤な有害事象が生じた患者割合 介入:n=66/153(43.1%) 比較対照:n=24/76(31.6%) - 有害事象のために試験レジメンを中止した患者割合 介入:n=13/153 例(8.5%)、比較対照:6/76(7.8%) - 治療関連有害事象による患者死亡割合 介入:n=5/153 例(3.2%)、比較対照:6/76(5.2%)
日本人集団における有効性	なし
日本人集団における安全性	なし

表 2-1-7-3 PACE-MDS 試験(A536-03 試験/A536-05 試験)の概要[13, 14]

試験名	PACE-MDS 試験(A536-03/A536-05)
書誌情報	- Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. U. Platzbecker, U Germing, KS Götze, P Kiewe, K Mayer et.al. Lancet Oncol 2017; 18: 1338–47. - Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS. U Platzbecker, KS Götze, P Kiewe, U Germing, K Mayer et.al. J clin Oncol. 2022;40(33):3800-3807

臨床試験登録情報	NCT01749514, NCT02268383
試験を実施した場所	アメリカ、イギリス、イタリア、オランダ、カナダ、スウェーデン、スペイン、ドイツ、トルコ、フランス、ベルギーの 11 カ国 65 施設
試験の登録期間	2016 年 3 月から 2017 年 6 月まで
対象集団	IPSS-R 分類が Very low, Low 又は Intermediate の MDS 患者(WHO 分類改訂第 4 版[2017 年]において定義される環状鉄芽球と血小板増加を伴う骨髓異形成/骨髓増殖性腫瘍に該当する患者を含む)
適格基準	• 18 歳以上 • IPSS 分類の低または中等度-1 リスク疾患を満たす、WHO 基準(白血球数、13,000/μL)に基づく特発性/新生骨髓異形成症候群(MDS)または非増殖性慢性骨髓単球性白血病(CMML) • ECOG PS スコアが 0、1 又は 2 の患者 • A536-03 試験 ➢ 血清エリスロポエチン値が 500 U/L を超える ➢ 500U/L 以下の場合、患者は ESA に反応しない、難治性、または不耐症あるいは ESA が禁忌 • A536-05 試験 ➢ 環状鉄芽球陽性で ESA 治療歴なく血清エリスロポエチン 200U/L 以下 ➢ 環状鉄芽球陰性で ESA 治療歴があり血清エリスロポエチンの値はどの数値でも許容される
主な除外基準	• 治療期間の終了前に、ベース研究 A536-03 の中止/撤退 • アザチジンまたはデシタビンによる前治療 • 投与前 28 日以内に赤血球造血刺激因子(ESA)または顆粒球コロニー刺激因子、及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、レナリドミドの治療を受けた患者 • 投与前 56 日以内に鉄キレート療法を開始した患者 • 投与前 28 日前以内に大手術を受けた患者 • ヒト免疫不全ウイルス、活動性感染性 B 型肝炎、または活動性感染性 C 型肝炎の陽性が判明している • 収縮期血圧 $\geq$ 150 mm Hg または拡張期血圧 $\geq$ 100 mm Hg の制御できない血圧

介入方法の詳細	ルスパテルセプト 1.0 mg/kg を 3 週間ごとに 24 週間皮下投与を行う(1.33 mg/kg もしくは 1.75 mg/kg まで増量可能で、輸血非依存的と判断された後、新たな輸血が必要と判断された場合、投与を継続することができる)
比較対照の詳細	プラセボ±赤血球輸血を含む BSC
試験デザイン	多施設共同、第 II 相、ランダム化プラセボ対照二重盲検比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	- A536-03 試験 - 低輸血負担(<4 単位/8 週)患者における Modified HI-E(mHI-E)の割合 - mHI-E を有する高輸血負担(HTB ≥4 単位/8 週)の割合 - A536-05 試験 - 有害事象を経験した患者の数 - 有害事象により試験治療を中止した患者の数
主な副次的評価項目	- IWG 2006 基準に基づく赤血球反応を達成した患者割合 - 低輸血負荷患者: 赤血球輸血なしで、8 週間にわたり平均ヘモグロビン濃度がベースラインから 1.5g/dL 以上の上昇 - 高輸血負荷患者: 投与直前 8 週間と比べて、赤血球輸血量が連続 8 週間にわたり 4 単位以上減少又は 50% 以上減少 - RBC-TI - HI-E 達成までの時間 - IWG 2006 反応基準による試験期間中連続 8 週間における好中球数$<1.0 \times 10^9/L$の患者の好中球増加が 100%以上かつ絶対値で$>0.5 \times 10^9/L$となる好中球反応率(HI-N)
有効性	- HI-E 達成率 $n=32/51(62.7\%)$ 低輸血群 $n=11/17(64.7\%)$、高輸血群 $n=21/34(61.7\%)$ - RBC-TI(≥ 8 週)$n=16/42(38.1\%)$ $n=42$ の内訳は低輸血群 8、高輸血群 34 - HI-E 達成まで平均 2.3 ヶ月

	好中球増加が 100%以上かつ絶対値で$>0.5 \times 10^9/L$ n=4/14(28.5%)
安全性	- 有害事象発現 n=75/75(100%) ウイルス性上気道感染 n=25/75(33.3%)、高血圧 n=23/75(30.7%)、下痢、疲労、尿路感染 各 n=17/75(22.7%) - ルスパテルセプトとの関連疑われる有害事象 高血圧 n=5/75(6.7%)、頭痛、関節痛及び疲労 各 n=4/75(5.3%)、末梢性浮腫及び骨痛 各 n=3/75(4.0%) - 重篤な有害事象発現 77.3%(n=58/75) - AML への転化 6.7%(n=5/75)、丹毒、敗血症、MDS、心不全、失神 5.3%(各 n=4/75)
日本人集団における有効性	なし
日本人集団における安全性	なし

表 2-1-7-4 ACE-536-MDS-003 試験の概要[15]

試験名	ACE-536-MDS-003 試験
書誌情報	A phase 2 clinical trial of luspatercept in non-transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes H.Kosugi, T Fujisaki, H Iwasaki, A Shinagawa, H Iida, T Jo et.al Int J Hematol 2024;121(1):68-78.
臨床試験登録情報	NCT03900715
試験を実施した場所	日本国内 16 施設
試験の登録期間	2019 年 6 月 19 日から 2022 年 7 月 1 日
対象集団	赤血球輸血を必要としない(すなわち、組入れ前 16 週間に赤血球輸血を受けていない)患者における IPSS-R で Very Low、Low 又は Intermediate リスクの MDS による貧血がある患者
適格基準	20 歳以上 - WHO 2016 分類に従って診断が確認されており、かつ IPSS-R 分類の Very Low、Low 又は Intermediate リスクに該当し、かつ骨髓内の芽球が 5%未満以下の MDS を有する患者

	- 赤血球輸血を必要としないヘモグロビン 2 回測定(①投与前 1 日以内、②投与前 35 日前～7 日前までの間に各 1 回実施)の平均値が 10.0g/dL 未満の症候性貧血患者 - 投与前 16 週間以内に赤血球輸血を受けていない(ただし、投与前 16 週前から 8 週間までの間に生じた失血又は感染症に起因する輸血を除く) - ECOG PS スコアが 0、1 又は 2 の患者
主な除外基準	- 基礎疾患に対して疾患修飾薬(レナリトミドなど)、低メチル化剤の注射を 2 回以上受けていないこと、ルスパテルセプト (ACE-536) または sotatercept (ACE-011)、同種、及び/または自己造血細胞移植 - WHO 2016 分類による骨髄異形成症候群/骨髄増殖性腫瘍 (MDS/MPN)の患者 - 二次性 MDS、すなわち化学傷害または他の疾患に対する化学療法や放射線治療の結果として発生したことが分かっている MDS の患者。 鉄、ビタミン B12、または葉酸欠乏症、自己免疫性または遺伝性溶血性貧血、または甲状腺機能低下症による臨床的に重大な貧血、あるいは薬剤誘発性貧血 - 鉄欠乏症は血清フェリチン<100 µg/L で判定し、臨床的に必要な場合は追加検査を実施 - AML の診断歴のある被験者 - 投与前 8 週間以内に抗癌細胞傷害性化学療法剤または治療、ESA、顆粒球コロニー刺激因子、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(発熱性好中球減少症の治療に使用されない場合)、MDS に対する免疫抑制療法、全身性コルチコステロイド(MDS 以外の病状で投与前 1 週間前以上にわたり用量を安定または減量している被験者を除く)などの薬物が投与されている場合) - 収縮期血圧が 150 mmHg 以上、及び/または拡張期血圧が 100 mmHg 以上と繰り返し上昇する、または高血圧性クリーゼまたは高血圧性脳症の病歴がある、コントロール不良の高血圧 - 以下のいずれかの検査結果異常がある患者

	➤ 絶対好中球数 < 500/μL (0.5×10^9/L) ➤ 血小板数 < 30,000/μL (30×10^9/L) ➤ 推定糸球体濾過率 < 40mL/分/1.73 m² ➤ AST/SGOT または ALT/SGPT $\geq 3.0 \times$ULN ➤ 総ビリルビン $\geq 2.0 \times$ULN • MDS 以外の悪性腫瘍の既往歴 • 投与前の 6 か月以内に脳血管障害(虚血性、塞栓性、出血性脳血管障害を含む)、一過性脳虚血発作、深部静脈血栓症(DVT、近位、及び遠位を含む)、肺塞栓症または動脈塞栓症、動脈血栓症またはその他の静脈血栓症の病歴がある患者 • 投与前の 6 か月以内に心筋梗塞、制御不能な狭心症、急性非代償性心不全、ニューヨーク心臓協会クラス III-IV 心不全、または治験責任医師が判定した制御不能な不整脈がある患者
介入方法の詳細	• ルスパテルセプトを 3 週(21 日)ごとに皮下投与 • 開始用量は 1.0mg/kg とし、1.33mg/kg、1.75mg/kg まで段階的に増量できる。ヘモグロビン値及び有害事象の発現に応じて 0.45~1.75mg/kg の範囲で投与量を調節
比較対照の詳細	なし
試験デザイン	多施設共同、第 II 相、単群試験
盲検化法	なし
主要評価項目	投与開始後 24 週間以内に連続 8 週間以上の赤血球輸血非依存(赤血球輸血を必要としない状態)で、連続 56 日間にわたってヘモグロビンが 1.5g/dL 以上増加を達成した患者割合
主な副次的評価項目	• 投与開始後第 48 週まで、赤血球輸血を行わない状態で、ベースラインと比較してヘモグロビンの平均増加が 56 日間連続して 1.5g/dL 以上の mHI-E 基準を満たす患者割合 • 投与開始後 24 週、及び 48 週間以内に連続 12 週間以上の赤血球非依存を達成した患者割合 • 投与開始 24 週目、及び 48 週目までの赤血球反応の血液学的改善までの時間 (HI-E) • AML へ移行した患者割合 • 全生存期間

有効性	- 投与開始後 24 週間以内に連続 12 週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 n=10/21(47.6%,95%CI:25.7-70.2) - 投与開始後 24 週、及び 48 週間以内に連続 12 週間以上の赤血球輸血非依存を達成した患者割合 24 週:n=12/21(57.1%) 48 週:n=14/21(66.7%) - 投与開始 24 週目、及び 48 週目までの赤血球反応の血液学的改善までの時間 (HI-E) 24 週目: 全範囲 14~87 日、中央値 26.5 日(n=10/12) 48 週目: 全範囲 14~275 日、中央値 36.5 日(n=12/12) - AML へ移行した患者割合 n=0/21(0%)
安全性	- 有害事象 n=20/21(95.2%) うち Grade3 または 4 n=7/21(33.3%) - 治療関連有害事象は n=7/21(33.3%) うち Grade3 または 4 n=3/21(14.3%) 高トリグリセリド血症(n=1)、高尿酸血症(n=1)、 低リン血症(n=1)、及び高血圧(n=1)
日本人集団における有効性	日本人集団のみ
日本人集団における安全性	日本人集団のみ

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

製造販売業者は、ルスパテルセプトの追加的有用性を検討するために RCT を対象とした SR を実施した。対象集団は、貧血を伴う低リスク MDS 患者であり、そのリスク分類は IPSS-R によって Very Low、Low、または Intermediate に該当する患者とした。分析対象集団(a)(b)の比較対照技術であるダルベポエチンアルファとルスパテルセプトとの直接比較試験は存在しない可能性が高いため、比較対照技術としては、ダルベポエチンアルファと同様の作用機序を有する ESA±赤血球輸血を含む BSC を比較対照とした。また、赤血球輸血を含む BSC を対照とした研究についてもあわせて調査を行った。

その結果、製造販売業者は、ESA による治療歴がない患者を対象にした臨床研究を 2 件(いずれも COMMANDS 試験に関連)同定した。また、ESA による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者に関しては、臨床研究を 1 件(MEDALIST 試験)同定した一方、ESA による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者集団に関する臨床研究は特定されなかったと報告した。

公的分析の SR において特定された文献の中において、6 件は製造販売業者の SR によっても特定された COMMANDS、及び MEDALIST に関連するものであった。これらの臨床試験には対象集団(a)~(c)に相当する患者集団が含まれると考えられた。しかしながら、公的分析の SR においても、予備的な調査により対象集団(d)に相当する患者集団が含まれる RCT が限られていることが予想されていた。ここで、費用対効果評価の分析ガイドライン(2024 年度版)においては、「5.3 (前略)SR の結果、適切なものが存在しない場合、(中略)非 RCT(観察研究等)の SR を実施し、追加的有用性を評価する」と定められており[16]、RCT のみに絞って実施された製造販売業者の SR には課題があると考えられたため、公的分析の SR においては、単群の臨床試験や観察研究を対象とする SR を実施した。その結果、公的分析の SR においては、MEDALIST、COMMANDS の他に、対象集団(d)の患者を一部含むと想定される臨床研究を 2 件[MDS-003 試験、PACE-MDS 試験(A563-03 試験/A563-05 試験)]特定した。これらの臨床試験は、製造販売業者報告書内の「製造販売業者が実施した検証的試験の一覧と概要」の項目に記載されているが、製造販売業者の SR によって特定されたものではない。

以上により、製造販売業者の SR の手法には妥当でない部分があり、ルスパテルセプトの追加的有用性を評価する上で重要な文献が欠けていると判断した。

【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文献が欠けている。
- ☐ その他()

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

2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価

製造販売業者は、分析対象集団(a)~(d)におけるルスパテルセプトの比較対照技術に対する追加的有用性に関する評価を下記の通りに行った。

<分析対象集団(a) ESA による治療歴のない環状鉄芽球陽性患者>

COMMANDS 試験の ESA による治療歴がない環状鉄芽球陽性患者において、治療開始後 24 週目までの、ヘモグロビン値 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う連続する 12 週間の輸血非依存達成割合はルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC 群で 65.4%(133 例中 87 例)、ダルベポエチンアルファと同一の作用機序を持つエポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC 群で 29.2%(130 例中 38 例)であり、risk difference は 36.18%(95%CI: 23.67 – 47.24)と統計学的な有意差が認められた。このことからルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC は、ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC に対して追加的有用性が示されていると判断した。

<分析対象集団(b) ESA による治療歴のない環状鉄芽球陰性患者>

COMMANDS 試験の ESA による治療歴がない環状鉄芽球陰性患者において、治療開始後 24 週目までの、ヘモグロビン値 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う連続する 12 週間の輸血非依存達成割合はルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC 群で 46.9%(49 例中 23 例)、ダルベポエチンアルファと同一作用機序を持つエポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC 群で 50.0%(50 例中 25 例)であり、risk difference は-3.06%(95%CI: -23.18 – 17.03)と統計学的な有意差は認められなかった。このことからルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC は、ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC に対してレスポンス率の追加的有用性が示されていないと判断した。

<分析対象集団(c) ESA による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者>

MEDALIST 試験の ESA による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者において、治療開始後 24 週目までの、連続する 8 週間の輸血非依存達成割合はルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC 群で 37.9%(153 例中 58 例)、赤血球輸血を含む BSC 群で 13.2%(76 例中 10 例)であり、p 値は 0.001 以下と統計学的な有意差が認められた。このことからルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC は、赤血球輸血を含む BSC に対して追加的有用性が示されていると判断した。

<分析対象集団(d) ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者>

ESAによる治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者を対象に、ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC と赤血球輸血を含む BSC を比較した臨床試験は確認することができなかった。このことからルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC の、赤血球輸血を含む BSC に対する追加的有用性の有無は既存のデータを基に判断することは困難であった。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

<分析対象集団(a) ESAによる治療歴のない環状鉄芽球陽性患者>

<分析対象集団(b) ESAによる治療歴のない環状鉄芽球陰性患者>

製造販売業者が特定し、本団体の追加的有用性評価に用いた COMMANDS 試験は、公的分析が実施した SR においても含まれていた。この試験における対象集団は、日本人 20 例含む、赤血球輸血依存で、ESA の治療歴がなく、環状鉄芽球陽性又は陰性を問わない、低リスク (IPSS-R によるリスク分類の Very low、Low 又は Intermediate) MDS 患者であった。これらは本分析における対象集団(a)(b)に相当する。COMMANDS 試験において用いられた比較対照は、本分析枠組みにおいてこの集団の比較対照技術として設定されたダルベポエチンアルファではなく、エポエチンアルファであった。ダルベポエチンアルファは、エポエチンアルファといったエリスロポエチン製剤のアミノ酸配列を一部改変したものであり、この点に関して製造販売業者は、「費用効果分析の項目」において、エポエチンアルファとダルベポエチンアルファの有効性に関する同等性を複数の文献を用いて説明していた[17-19]。公的分析では、ルスパテルセプトとの比較検討に際して、ダルベポエチンアルファの利用可能な臨床データが限られていることを考慮して、ダルベポエチンアルファの代替としてエポエチンアルファの結果を用いるという主張を受け入れた。以上により、COMMANDS 試験を用いて分析対象集団(a)(b)の追加的有用性評価を行った。

COMMANDS 試験において、主要評価項目は投与開始後 24 週間以内に連続 12 週間以上の赤血球輸血非依存を達成し、かつ平均ヘモグロビン濃度がベースライン値より 1.5 g/dL 以上増加した患者割合となっており、製造販売業者はこれを基に追加的有用性を評価している。輸血依存性の患者において、定期的な赤血球輸血の施行は、鉄過剰症や心不全といった合併症の発症リスクの増加、及び生存率の低下と関連することが報告されており[20-23]、赤血球輸血非依存状態の達成は臨床的に重要であることが考えられ、これを指標として追加的有用性を評価した。

環状鉄芽球陽性患者集団における輸血非依存達成割合は、評価対象群において 65% (133 例中 87 例)、比較対照群において 29% (130 例中 38 例)であり、ルスパテルセプト群において優越性が確認された。一方、環状鉄芽球陰性患者集団における輸血非依存達成割合は、評価対象群において 47% (49 例中 23 例)、比較対照群において 50% (50 例中 25 例)であり、ルスパテルセプト群において明確な優越性は確認されなかった。したがって、製造販売業者が、対象集団(a)においては追加的有用性があると判断し、対象集団(b)において追加的有用性がないと

判断したことは適切であると判断された。

本評価における留意点としては、COMMANDS 試験において日本人集団は含まれるが一部に留まること、輸血非依存の達成割合が唯一の追加的有用性の根拠として用いられていること等が挙げられる。

以上により、公的分析は、分析対象集団(a)においては追加的有用性が示されている、分析対象集団(b)においては追加的有用性が示されていないと評価した。

<分析対象集団(c) ESA による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者>

製造販売業者が特定し、本集団の追加的有用性評価に用いた MEDALIST 試験は、公的分析が実施した SR の結果にも含まれていた。この試験における対象集団は、赤血球輸血依存で、ESA に対して不応、不耐容又は不適格で環状鉄芽球陽性の低リスク MDS 患者集団であった。これらは本分析枠組みにおいて分析対象集団(c)に相当する。試験において比較対照とされたのはプラセボであるが、必要に応じて BSC(輸血、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌療法、栄養補給療法など)を併用できるとされており、対象集団(c)における比較対照技術と考えて差し支えない。以上により、MEDALIST 試験を用いて分析対象集団(c)の追加的有用性評価を行った。

ESA に対して不応、不耐容又は不適格で環状鉄芽球陽性の患者集団において、主要評価項目である 24 週間以内に連続 8 週間以上赤血球輸血非依存を達成した患者割合は、分析対象群で 38% (153 例中 58 例)(95%CI:30-46)、比較対照群で 13%(76 例中 10 例)(95%CI:6-23)であり、ルスパテルセプトにおいて比較対照に対する優越性が確認された。

従って、公的分析においては、本試験が日本人を含まない外国人患者集団の試験であるといった留意点を認めつつも、分析対象集団(c)において追加的有用性があるとした製造販売業者の評価は適切であると判断した。

<分析対象集団(d) ESA による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者>

製造販売業者は、本集団において RCT を対象とした SR では確認することができず、最終的な評価として追加的有用性は示されていないと報告した。

公的分析では、予備的な調査によって、RCT におけるエビデンスが限られていることが予想されたため、観察研究を含めた幅広い検索条件で SR を実施することとした。その結果、製造販売業者の関与した海外第 II 相臨床試験(PACE-MDS 試験)、及び国内第 II 相臨床試験(MDS-003 試験)を特定した。これらの臨床試験は、比較対照群を持たない単群試験であるが、環状鉄芽球陽性又は陰性を問わずに患者取り込みが行われており、少なからず、分析対象集団(d)に相当する患者が含まれていることが推測された。単群試験しか存在しない場合、費用対効果評価の分析ガイドライン(2024 年度版)においては、マッチング調整間接比較(MAIC)も含めた間接比較等の実施が認められている[16]。そこで、公的分析では、製造販売業者に対してこれらの臨床試験を利用しなかった理由について照会を実施し、可能であれば、患者数や患者背景因子(年

齢や性別、リスク分類等)、解析結果(有効性や安全性)に関するデータの提供を求めた。

この点に関して、以下の理由を根拠に製造販売業者によるデータの提供はなかった。

- MDS-003 試験に参加した患者 21 名のうち、当該集団に相当する患者は ■■■ のみであったため、追加的有用性評価に用いることは困難と考えられ、データの提供も個人情報保護の観点から難しい
- PACE-MDS 試験は、用量漸増コホート及び拡大コホートの A536-03 試験と後続試験の A536-05 試験から成っていた
 - 本試験においては、ルスパテルセプトの MDS に伴う貧血に対して薬事承認された開始用量とは異なる用量で投与開始された被験者を多数含んでいた
 - 試験デザインにおいて主要評価項目が A536-03/05 両試験共に、他の試験 (MEDALIST)とは異なる指標(A536-03: 輸血負荷の状態が低いか高いかで異なり前者では赤血球輸血なしで 2 週間以上のヘモグロビン値上昇、後者は赤血球輸血量の減少; A536-05: 安全性、忍容性評価)となっていた
 - A536-05 試験に含まれる本邦承認用量で投与された対象集団(d)に相当する患者集団は 8 名しかいないため、PACE-MDS 試験からルスパテルセプトの有効性を定量的に評価することは難しい

公的分析では、上記主張に関して検討を行ったが、MDS-003 試験、PACE-MDS 試験の当該集団のデータを用いて、MAIC 等の間接比較を実施することによる追加的有用性の評価は困難であると考えた。

続いて、公的分析は、対象集団(d)におけるルスパテルセプトの追加的有用性評価に利用できるかどうかを確認するために、進行中のものも含めてレジストリに登録された臨床試験を参照した。Clinicaltrials.gov に登録されたルスパテルセプトに関連した試験は 52 件あったが(2025 年 6 月時点)、データが公表されている試験として MEDALIST 試験や COMMANDS 試験などが確認された一方、追加的有用性評価に利用可能な試験は確認されなかった。進行中の試験では、対象集団(d)に相当する患者集団を含むと予想される試験がいくつか確認されたが、追加的有用性評価への利用可能性に関しては不明であった。例えば、NCT05181735 は多施設共同無作為化第 I/II 相試験であり、対象に ESA が無効または不適格である、環状鉄芽球陰性の低リスク MDS 患者を含んでいる[24]。しかしながら、この研究は、ルスパテルセプトと ESA の併用療法がルスパテルセプト単剤に対して優越性を有するかどうかを確認することであり、研究の目的が異なる。加えて、ルスパテルセプトの開始用量の相違も確認された。何れにしても、現時点において、公的分析では、臨床試験、観察研究を併せて、当該集団の追加的有用性評価に利用可能なエビデンスは存在しないという結論に至った。

以上により、公的分析は、対象集団(d)におけるルスパテルセプトの追加的有用性を評価することは困難であるという製造販売業者の主張を受け入れざるを得ないと判断した。

2.4 追加的有用性に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析の SR に基づいて、分析対象集団 (a)~(d)におけるルスパテルセプトの追加的有用性を評価した。結果を表 2-4-1~表 2-4-4 に要約する。

表 2-4-1 分析対象集団(a)におけるルスパテルセプトの追加的有用性に関する評価

対象集団	赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陽性患者
介入	ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC
比較対照	ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC
アウトカム	治療開始後 24 週目までの、ヘモグロビン値 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う連続する 12 週間の輸血非依存達成割合
追加的有用性	☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☒ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	- COMMANDS 試験において比較対照として用いられたのはエポエチンアルファであったが、ダルベポエチンアルファとの有効性に関する同等性は複数の文献において指摘されていることに加えて、ルスパテルセプトとの比較検討に際して、ダルベポエチンアルファの利用可能な臨床データが限られていることを考慮して、COMMANDS 試験を用いて追加的有用性を評価した。 - COMMANDS 試験において、環状鉄芽球陽性患者集団における投与開始後 24 週間以内に連続 12 週間以上の赤血球輸血非依存を達成し、かつ平均ヘモグロビン濃度がベースライン値より 1.5 g/dL 以上増加した患者割合は、評価対象群において 65% (133 例中 87 例)、比較対照群において 29%(130 例中 38 例)であり、ルスパテルセプト群において優越性が確認されたため、追加的有用性が示されていると判断した。

表 2-4-2 分析対象集団(b)におけるルスパテルセプトの追加的有用性に関する評価

対象集団	赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陰性患者
介入	ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC
比較対照	ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC
アウトカム	治療開始後 24 週目までの、ヘモグロビン値 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う連続する 12 週間の輸血非依存達成割合
追加的有用性	☐ 追加的有用性が示されている ☒ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☒ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	- COMMANDS 試験において比較対照として用いられたのはエポエチンアルファであったが、ダルベポエチンアルファとの有効性に関する同等性は複数の文献において指摘されていることに加えて、ルスパテルセプトとの比較検討に際して、ダルベポエチンアルファの利用可能な臨床データが限られていることを考慮して、COMMANDS 試験を用いて追加的有用性を評価した。 - COMMANDS 試験において、環状鉄芽球陰性患者集団における投与開始後 24 週間以内に連続 12 週間以上の赤血球輸血非依存を達成し、かつ平均ヘモグロビン濃度がベースライン値より 1.5 g/dL 以上増加した患者割合は、評価対象群において 47% (49 例中 23 例)、比較対照群において 50% (50 例中 25 例)であり、ルスパテルセプト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はいえない。

表 2-4-3 分析対象集団(c)におけるルスパテルセプトの追加的有用性に関する評価

対象集団	赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者
介入	ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC
比較対照	赤血球輸血を含む BSC
アウトカム	治療開始後 24 週目までの、連続する 8 週間の輸血非依存達成割合
追加的有用性	☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☒ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	MEDALIST 試験において、主要評価項目である 24 週間以内に連続 8 週間以上赤血球輸血非依存を達成した患者割合は、分析対象群で 38% (153 例中 58 例)(95%CI: 30-46)、比較対照群で 13%(76 例中 10 例)(95%CI: 6-23)であり、ルスパテルセプトにおいて比較対照に対する優越性が確認されたため、追加的有用性が示されていると判断された。

表 2-4-4 分析対象集団(d)におけるルスパテルセプトの追加的有用性に関する評価

対象集団	赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者
介入	ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC
比較対照	赤血球輸血を含む BSC
アウトカム	輸血非依存達成割合等
追加的有用性	☐ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☒ その他(2025 年 6 月時点では臨床試験などのデータが存在しないため評価できず、分析不能)
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☐ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☒ その他(臨床データなし)
追加的有用性を判断した理由	- SR の結果、特定された RCT は 0 件であった。 - 本分析対象集団を一部含む臨床試験として、単群試験である PACE-MDS 試験、MDS-003 試験が特定されたが、いずれもサンプルサイズが小さいことに加えて、追加的有用性評価における利用に際して、研究デザイン等に課題があると考えられた。これらの理由により、追加的有用性評価に当該臨床試験データを活用することは困難であると判断した。 - 現時点(2025 年 6 月)において、利用可能なレジストリに登録された臨床試験等は確認されなかった。

【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、評価対象技術は比較対照技術に対し

分析対象集団(a)

- ☒ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☐ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☐ その他()

分析対象集団(b)

- ☐ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☒ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☐ その他()

分析対象集団(c)

- ☒ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☐ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☐ その他()

分析対象集団(d)

- ☐ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☐ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☒ その他(2025 年 6 月時点では利用可能なデータが存在せず分析不能)

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 ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC、もしくは赤血球輸血を含む BSC と比較した費用効果分析、及びダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC と比較した費用最小化分析の概要

製造販売業者は、本分析において費用効果分析を実施し、この分析の中では分析枠組みによって設定された各対象集団に対応するルスパテルセプト、及び各比較対照技術が考慮されていた。前述の通り、分析対象集団(a)(c)においては費用効果分析、分析対象集団(b)においては、費用最小化分析が実施された。対象集団(d)における分析は分析不能と判断されたため実施されなかった。

分析対象集団(a)~(c)のいずれの分析も、輸血依存(TD)状態、輸血非依存(TI)状態、高リスク MDS 状態、AML 状態、死亡状態の 5 つの各健康状態から成るマルコフモデルが用いられた(図 3-1-1)。分析対象集団(a)(b)では、ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC、もしくはダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC による治療を開始し、分析対象集団(c)では、ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC、もしくは赤血球輸血を含む BSC による治療が開始される。

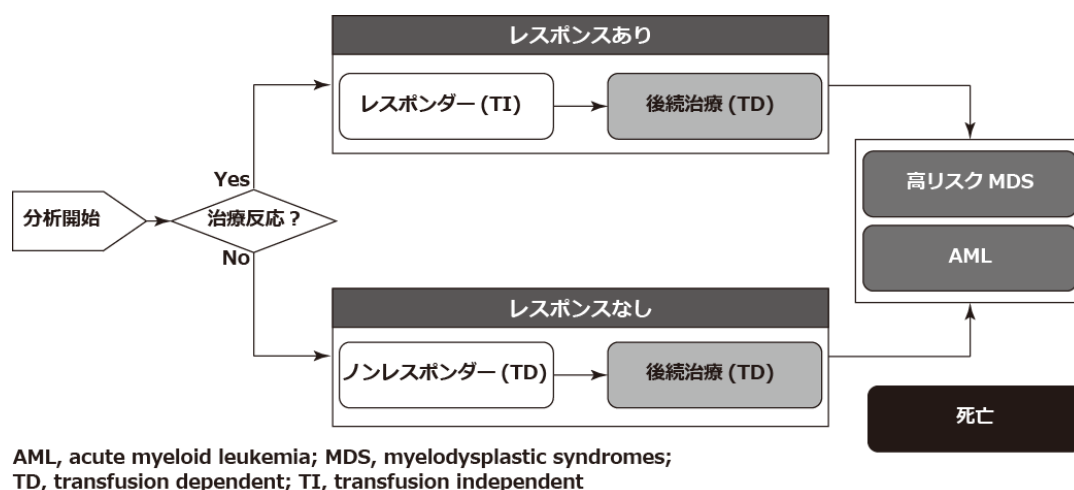


図 3-1-1 モデル構造(製造販売業者報告書[1]の図を改変)

当該疾患の治療プロセスは、高リスク MDS や AML 移行後も含めて、「造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版」[25]の推奨事項が参照された。高リスク MDS 移行後は同種造血幹細胞移植、アザシチジンなどの治療が実施され、AML 移行後はアザシチジン単剤やアザシチジンを含む

薬剤投与、シタラビンなどの治療が実施される。両健康状態においても必要に応じて赤血球輸血が、また鉄過剰症が生じた場合には鉄キレート療法が実施される。

輸血への依存は、長期生存と関連することが報告されており[22]、本分析では治療開始後 24 週目までのレスポンスの有無によって集団(TD 状態、TI 状態)が分割され、それぞれに異なる生存率が適用された。分析期間は生涯、分析サイクルは 12 週間とし、半サイクル補正が実施された。

モデルで使用された仮定は以下の通りである。

- 臨床専門家意見に基づき、追加的有用性評価と同様にダルベポエチンアルファのデータとして臨床試験で得られたエポエチンアルファのデータを用いた。有害事象発生率に関しても同様の仮定をおいた。
- 臨床専門家意見に基づき、24 週目のレスポンス判断時にノンレスポンダーと判定された患者はその時点でルスパテルセプト、ダルベポエチンアルファによる治療を中止。
- ルスパテルセプト、もしくは比較対照技術による治療を中止した場合、TI 状態だった集団は TD 状態に移行。
- 臨床専門家意見に基づき、高リスク MDS 状態の QOL 値は、TD 状態と AML 状態の平均値とした。
- 臨床専門家意見に基づき、有害事象発生に伴う QOL 値の減少期間は、すべての有害事象において 7 日間とした。
- 臨床専門家意見に基づき、高リスク MDS 状態、及び AML 状態における赤血球輸血の投与量、及び投与頻度は TD 状態と同じとした。

製造販売業者が実施した費用効果分析の手法を表 3-1-1-1 に要約する。

表 3-1-1-1 製造販売業者の費用対効果評価の手法[1]

項目	内容	製造販売業者報告書の該当ページ
分析対象とする集団	貧血を伴う低リスク*骨髓異形成症候群を有する以下の患者(5 番染色体長腕の欠損を伴う 5q-症候群患者を除く)。 (a) 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陽性患者 (b) 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陰性患者 (c) 赤血球造血刺激因子製剤による治療に応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者 (d) 赤血球造血刺激因子製剤による治療に応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者	8

	*IPSS-R によるリスク分類の Very low、Low 又は Intermediate	
シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別割合	COMMANDS 試験(日本人部分集団)の設定根拠より 年齢平均値: 74 歳、男性割合: 75 %	74,75
比較対照技術	- 分析対象集団(a)及び(b):ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC - 分析対象集団(c)及び(d): 赤血球輸血を含む BSC	8,75
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場、公的医療費のみ	8
効果指標	質調整生存年(QALY)	8
分析期間	生涯	9
割引率	費用、効果ともに年率 2%で現在価値に割引換算して計算	9
使用ソフトウェア	Microsoft EXCEL	129
シミュレーションの種類	マルコフモデルによるコホートシミュレーション	71
モデルで検討した健康状態	「赤血球輸血に依存している(TD)状態」、「赤血球輸血に依存していない(TI)状態」、「高リスク MDS 状態」、「AML 状態」、「死亡状態」の 5 つの健康状態	8,74
対象集団の特性	- COMMANDS 試験における日本人集団(N=20)の中央値、及び割合を用いた - 体表面積は身長及び体重から以下の計算式に基づいて算出 体表面積=[体重]^{0.425}×[身長]^{0.725}×0.007184	84
レスポンス率	- 分析対象集団(a)、(b)はいずれも COMMANDS 試験で報告されている治療開始後 24 週目までの、ヘモグロビン値 1.5 g/dL 以上の上昇を伴う連続する 12 週間の輸血非依存達成割合を以下の集団で算出 - 分析対象集団(a):環状鉄芽球陽性集団におけるルスパテルセプト 65.4%、比較対照技術 29.2% - 分析対象集団(b):環状鉄芽球陰性集団におけるルスパテルセプト群とエポエチンアルファ群を統合した集団 48.5%(ルスパテルセプト群: n=23/49, 46.9%;エポエチンアルファ群: n=25/50, 50.0%) - 分析対象集団(c)は MEDALIST 試験で報告されている治療開始後 24 週目までの連続する 8 週間、群別の輸血非依存達成割合でルスパテルセプト 37.9%、比較対照技術 13.2%	84-85
高リスク MDS 状態・AML 状態への移行率	- 各臨床試験のルスパテルセプト群とエポエチンアルファ群、又はルスパテルセプト群とプラセボ群を統合した集団で移行患者数、サンプルサイズ、及び追跡期間を基に 1 サイクルあたりの移行確率を算出 - COMMANDS 試験(ルスパテルセプト群+エポエチンアルファ群の統合値)より - 分析対象集団(a): 高リスク MDS 7.5%、AML 1.5% - 分析対象集団(b): 高リスク MDS 7.5%、AML 1.5% - MEDALIST 試験(ルスパテルセプト群+プラセボ群の統合値より) - 分析対象集団(c): 高リスク MDS 0.9%、AML 1.7%	86
全生存率	TI 状態及び TD 状態の全生存率は、治療開始からレスポンスの判定を行う 24 週目までは、COMMANDS 試験及び	88

		MEDALIST 試験における全体集団の情報を基に、カプランマイヤー法を用いて推定した生存率を適用 - 長期推計はカプランマイヤー法による推定結果にパラメトリック関数をあてはめた - 分析対象集団(a): COMMANDS 試験の環状鉄芽球陽性集団のデータ - 分析対象集団(b): COMMANDS 試験の ITT 集団のデータ - 分析対象集団(c): MEDALIST 試験の ITT 集団のデータ - 高リスク MDS 状態及び AML 状態に移行後は、TI 状態及び TD 状態とは異なる全生存率を設定している。AML 状態の全生存率には文献値を使用し、高リスク MDS 状態の全生存率は AML 状態と同等であると仮定	
	有害事象発生率	- 有害事象発生率は COMMANDS 試験、及び MEDALIST 試験においていずれかの治療群で発生割合が 5% 以上の Grade3 以上の有害事象を考慮 - 分析対象集団(a)(b)については 17 か月、分析対象集団(c)は 11.6 か月の追跡期間で以下のとおり - 分析対象集団(a) ルスパテルセプト/比較対照技術: 貧血 ■%/■%、肺炎 ■%/■%、高血圧 ■%/■% - 分析対象集団(b) ルスパテルセプト/比較対照技術: 貧血 ■%/■%、好中球減少症 ■%/■%、肺炎 ■%/■%、高血圧 ■%/■% - 分析対象集団(c) ルスパテルセプト/比較対照技術: 貧血 ■%/■%、好中球減少症 ■%/■%	77-79
QOL 値	健康状態別 QOL 値	- 分析対象集団(a)及び(c)における TI 状態及び TD 状態の QOL 値は、COMMANDS 試験及び MEDALIST 試験において EORTC QLQ-C30 を用いて測定された QOL データを基に、EQ-5D-5L にマッピング - 高リスク MDS 状態の QOL 値は、適切な出典が存在せず TD 状態と AML 状態の平均値と仮定 - AML 状態の QOL 値は、AML 関連の QOL を対象にシステムティックレビューを実施した文献値から引用 - 分析対象集団(a): TI/TD/高リスク MDS/AML : ■ 0.524 - 分析対象集団(c): TI/TD/高リスク MDS/AML : ■ 0.524 - 年齢(70-79 歳、80 歳以上)で加齢による減少を調整	97-98
	有害事象に伴う減少 QOL 値	いずれの有害事象においても専門医の意見に基づき、QOL 値の減少は 7 日間継続するものと仮定し、貧血:0.110、好中球減少症:0.150、肺炎:0.110、高血圧:0.172 を減算	98
費用	評価対象技術・比較	分析対象集団(a)に対する費用効果分析では、評価対象技術	99-100

対照技術の費用	及び比較対照技術の費用、後続治療費用、高リスク MDS 及び AML 治療費用、鉄キレート療法の費用、管理費用、有害事象治療費用、及び終末期医療費用を考慮 - 分析対象集団(c)に対する費用効果分析では後続治療費用を除く費用を考慮 - 分析対象集団(b)に対する費用最小化分析では、本剤及びダルベポエチンアルファの費用及び有害事象費用のみを考慮 - 治療継続率の長期推計には、カプランマイヤー法による推定結果にパラメトリック関数をあてはめたものを使用 - 分析対象集団(a)には COMMANDS 試験の環状鉄芽球陽性集団のデータを使用 - 分析対象集団(b)には COMMANDS 試験の ITT 集団のデータを使用 - 分析対象集団(c)には MEDALIST 試験の ITT 集団のデータを使用 - 分析に考慮した費用のうち、本剤及びダルベポエチンアルファの費用を除くその他の費用は、低リスク MDS の治療に精通する専門医に対するインタビュー調査を基に推定 2024 年 4 月時点の薬価及び 2024 年 6 月時点の診療報酬点数を使用し、薬剤にかかる費用は残量廃棄を考慮して費用算出	
後続治療費用	- 分析対象集団(a)では、本剤又はダルベポエチンアルファ中止後の後続治療にかかる費用を考慮 - 実施が想定される各治療にかかる薬剤費用及び投与費用の合計に、各治療の実施割合を乗算して算出	105
高リスク MDS・AML 治療費用	- 実施が想定される各治療にかかる薬剤費用及び投与費用の合計に、各治療の実施割合を乗算して算出 - 高リスク MDS に対する同種造血幹細胞移植にかかる費用は、専門医意見、標準的な診療プロセスに基づき積み上げて推計	106-107
鉄キレート療法費用	- 赤血球輸血を実施している TD 状態、高リスク MDS 状態、AML 状態では、専門医意見に基づく鉄キレート療法の実施割合及び使用薬剤に基づいて推計 - 有害事象のモニタリングにかかる費用も分析に考慮	108
管理費用	各健康状態で、外来受診、合併症のモニタリング、貧血に関連する入院等の、疾患管理のための医療資源消費による費用を考慮	108-109
有害事象治療費用	- 貧血、好中球減少、肺炎、高血圧の発生から治療終了までの 1 イベントあたりの費用として推計 - 標準的な診療行為に上乗せして消費される項目についてのみ考慮 - 治療費用は分析サイクルごとに計上	109-111
終末期医療費用	- 入院、外来診療、輸血、及び低用量の化学療法にかかる費用を専門家意見に基づき推計 - 入院については、継続的に入院する場合、外来診療と 2 週間の入院を併用する場合を想定 - 費用は死亡状態への移行時に計上	111-112

表 3-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

<分析対象集団(a) ESA による治療歴のない環状鉄芽球陽性患者>

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ルスパテルセプト±赤血球 輸血を含む BSC	4.37	0.85	34,232,566	23,170,618	27,139,992
ダルベポエチンアルファ± 赤血球輸血を含む BSC	3.52		11,061,948		

表 3-1-2 製造販売業者による費用最小化分析の基本分析の結果

<分析対象集団(b) ESA による治療歴のない環状鉄芽球陰性患者>

	費用(円)	増分費用(円)
ルスパテルセプト±赤血球 輸血を含む BSC	17,990,988	16,375,094
ダルベポエチンアルファ± 赤血球輸血を含む BSC	1,615,894	

表 3-1-3 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

<分析対象集団(c) ESA による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者>

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ルスパテルセプト±赤血球 輸血を含む BSC	3.56	0.42	26,567,085	17,299,887	41,138,889
赤血球輸血を含む BSC	3.14		9,267,198		

<分析対象集団(d) ESA による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者>

製造販売業者は分析不能と判断したため、基本分析の結果は存在しない。

3.1.2 ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC、もしくは赤血球輸血を含む BSC と比較した費用効果分析、及びダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC と比較した費用最小化分析に対する見解

本分析においては、TD 状態と TI 状態を層別化して異なる QOL 値が適用されており、低リス

ク MDS からの増悪後の健康状態として高リスク MDS や AML が考慮されていた。類似のモデル構造は、他国の HTA 機関(CADTH、米国 ICER)の分析や他文献においても採用されていた[6, 7, 26, 27]。

一方で、以下の論点が挙げられた。

3.1.2.1 分析対象集団(b)における治療継続率

製造販売業者の分析において、24 週時点でレスポnderと判定された患者のその後の治療継続率は、COMMANDS 試験及び MEDALIST 試験の治療中止に関する情報を基に長期推計されたものであった。この点に関して、分析対象集団(a)、及び(c)においては各臨床試験(COMMANDS もしくは MEDALIST)の当該集団に相当する環状鉄芽球陽性集団のデータが用いられたが、分析対象集団(b)においては COMMANDS 試験の環状鉄芽球陰性、及び陽性集団を含む全体集団のデータが用いられていた。長期推計はカプランマイヤー法による推定結果にパラメトリック関数(Exponential、Weibull、Gompertz、Log-logistic、Log-normal、Gamma、Generalized gamma)を当てはめることによって行われた。また、ルスパテルセプト群、もしくは比較対照群それぞれの治療継続率が適用されており、この集団においてはルスパテルセプト群が比較対照群と比較して長期にわたって治療を継続する傾向にあった(図 3-1-2-1、図 3-1-2-2)。

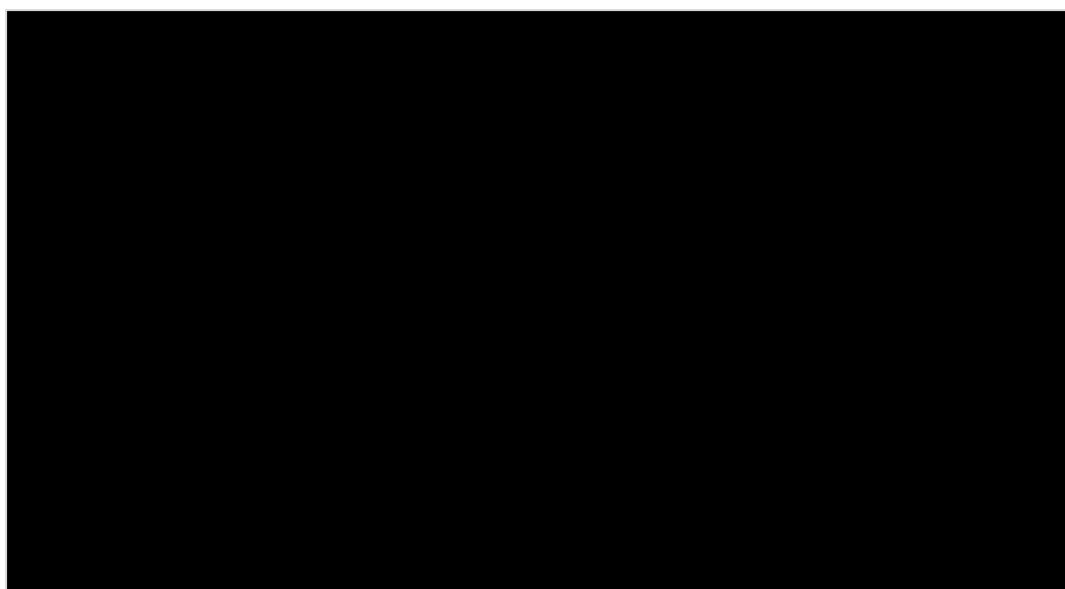


図 3-1-2-1 治療継続率の長期推計結果[分析対象集団(b)、レスポnder、ルスパテルセプト群、報告書の図[1]を改変]

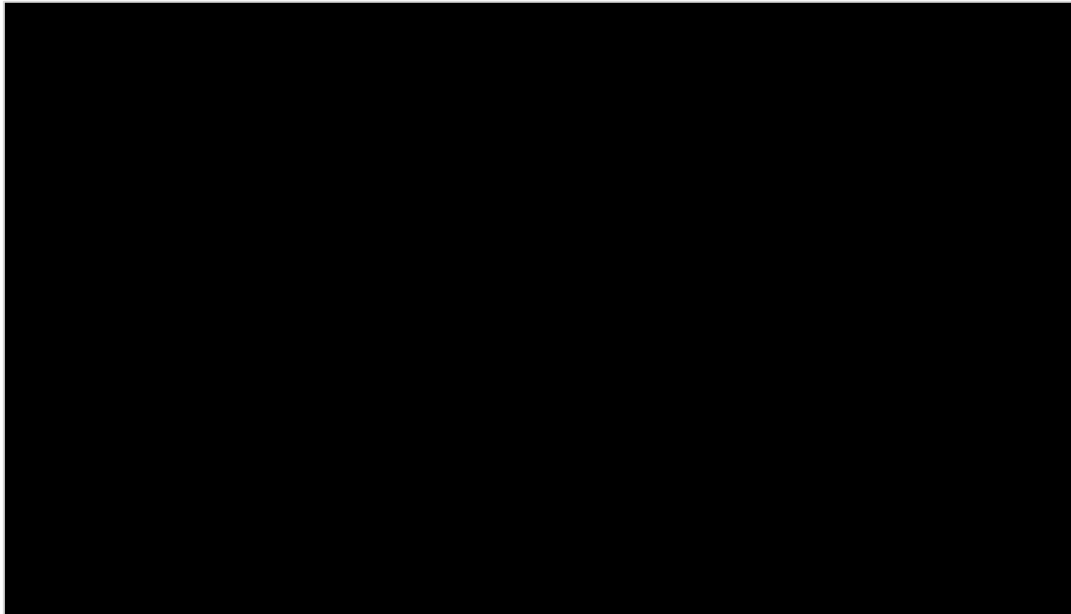


図 3-1-2-2 治療継続率の長期推計結果[分析対象集団(b)、レスポナー、ダルベポエチンアルファ群、報告書[1]の図を改変]

公的分析は、分析対象集団(b)の治療継続率に関して、COMMANDS 試験の環状鉄芽球陰性、及び陽性集団を含む全体集団のデータが用いられていることに関して製造販売業者に照会を行った。この照会に関して、製造販売業者は、COMMANDS 試験の環状鉄芽球陰性集団における治療継続率に関する解析が行われておらず、企業分析の提出期限までに治療継続率の長期推計を実施することが困難であったことを理由として挙げた。しかしながら、枠組みに沿った適切な分析を行うためには、分析対象集団(b)に相当する COMMANDS 試験の環状鉄芽球陰性集団のデータを用いることが必要であると考えられる。

分析対象集団(b)の分析において、製造販売業者は追加的有用性が示されなかったことから24週時のレスポンス率にはルスパテルセプト群、及びエポエチンアルファ群(ダルベポエチンアルファの代替)を統合した集団の値(ルスパテルセプト群: $n=23/49$; エポエチンアルファ群: $n=25/50$; 統合集団: $n=48/99$, 48.5%)を使用していた一方(表 3-1-1-1 「レスポンス率」参照)、上記の通り治療継続率にはそれぞれの群の値が個別に適用されており、分析の整合性に関して不一致があるといえる。

ルスパテルセプト、及びダルベポエチンアルファの添付文書においては、治療継続の要否に関して「(前略)輸血量の減少やヘモグロビン濃度の上昇などの効果が認められない場合には、本剤の投与継続の要否を検討すること。」(ルスパテルセプト)、や「本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切り替えを考慮すること。」(ダルベポエチンアルファ)といった記載があり[28, 29]、実臨床においてはルスパテルセプト、ダルベポエチンアルファ共に治療継続の判断には有効性の観点が少なからず含

まれることが想定される。この点に関しては、製造販売業者においても照会への回答の中で同意するところであった。従って、分析対象集団(b)における費用最小化分析では、2 群の治療継続率が同等であるという前提で分析を行うことが適切であると考えた。

以上により、分析対象集団(b)においては、COMMANDS 試験の環状鉄芽球陰性集団に関して、ルスパテルセプト群、及び比較対照群の両群を統合した治療継続率を利用する費用最小化分析を再分析として実施した。

3.1.2.2 健康状態別 QOL 値

<TI 状態、TD 状態における QOL 値>

製造販売業者の実施した分析では、TI 状態及び TD 状態の QOL 値として、COMMANDS 試験、及び MEDALIST 試験において EORTC QLQ-C30 により測定された QOL データを EQ-5D-5L にマッピングした値が使用された(TI 状態: ■■■■; TD 状態: ■■■■) (表 3-1-1-1 「QOL 値」参照)。マッピングでは、日本で固形がんの薬物治療を受けている 903 名の患者を対象とした研究で開発された間接マッピングアルゴリズムが用いられた[30]。費用対効果評価の分析ガイドライン(2024 年度版)においては、QALY を算出する際の QOL 値について、選好に基づく尺度(PBMs)によって測定されたものを用いることが原則とされており、日本における一般集団の選好を反映した値として、日本語版の EQ-5D-5L で取得された QOL 値が推奨されている[16]。一方で、そのような値が得られない場合には、適切な健康関連 QOL データから QOL 値へマッピングした値を使用することも認められている[16]。この点に関して、製造販売業者はマッピングによって得られた QOL 値を用いることについての詳細な理由を提示しなかった。

公的分析では、本分析を実施するにあたり、QOL 値に関してより適切と考えられる値が存在するかどうかをハンドサーチにより調査した。他国の HTA 機関により実施された、ルスパテルセプト等に関する低リスク MDS 患者を対象とした費用効果分析においては、米国、フランス、ドイツ、英国の MDS 患者を対象に実施された、TI、TD、輸血回数減少(Reduced transfusion burden, RT)の各状態に対応する QOL 値(TI: 0.84、RT: 0.77、TD: 0.60)の研究が参照されていた[31]。しかしながら、これらの QOL 値は、ガイドライン上で優先的に使用が推奨される PBMs によるものではなく、時間得失(TTO)法により算出されたものであった。また、患者背景や当該研究が 2009 年に報告されたものであり患者のリスク分類に不明な点があることなど、妥当性に関して懸念があった。加えて、MDS 患者に関して EQ-5D を用いて取得された QOL 値を報告している文献はいくつか存在するものの、いずれの文献においても、本分析の対象と同一の患者集団でありかつ TI 状態、及び TD 状態の双方の QOL 値に対して同時に報告しているものは確認されなかった[32-35]。

EORTC QLQ-C30 は、がん患者における症状及び健康関連 QOL の測定のために有効性が確認されている測定法であり、さらに MDS の患者報告アウトカムの研究において頻用されている

尺度でもある[36]。今回用いられたマッピングアルゴリズムは、日本人を対象に開発されたものであり、適切な QOL 値が特定されていない状況を考慮して、製造販売業者の手法を受け入れた。一方で、本マッピングアルゴリズムは固形がん患者を対象に開発されたこと、COMMANDS 試験における日本人の割合が低いことは、留意点として挙げられる。

<AML、及び高リスク MDS の各健康状態における QOL 値>

製造販売業者の実施した分析において用いられた AML 状態の QOL 値は、AML 関連の QOL を対象とした SR から引用された(AML 状態: 0.524) (表 3-1-1-1 「QOL 値」参照)[37]。一方で、高リスク MDS 状態の QOL 値は、適切な出典が存在しないと判断され、専門医意見を根拠に TD 状態と AML 状態の平均値と仮定された(高リスク MDS 状態: XXXXXXXXXX)。

本分析において用いられた AML 状態の QOL 値は、慢性骨髄性白血病(CML)患者を対象に EQ-5D により取得されたものであり、文献中では CML の急性転化期の健康状態として使用されていた[38]。CML の急性転化期と AML は類似した臨床像を呈するとの報告も存在するが[27, 39]、両者は本質的に異なる疾患背景、及び患者背景を有すると考えられ、当該 QOL 値の適用に際しては慎重な解釈が求められる。また、TD 状態と AML 状態の QOL 値の平均をとった値である高リスク MDS 状態の QOL 値は明確なエビデンスに基づくものではない点についても留意する必要がある。

公的分析においては、代替可能な AML 状態、高リスク MDS 状態の QOL 値の有無について、ハンドサーチにより調査した。他国の HTA 機関で実施された費用効果分析では、下記のような QOL 値が用いられていた。

- AML 状態、及び高リスク MDS 状態: 0.65[6]
60 歳以上のオランダ人 AML 患者を対象に、EQ-5D(version は不明)により取得された初回寛解導入療法時の値:0.648[37, 40]
- 高リスク MDS 状態: 0.67[7]
平均年齢 67.5 歳で、RAEB、及び RAEB-t を 60%以上含むアザシチジン投与対象の MDS 患者において得られた EORTC QLQ-C30[41]から EQ-5D へマッピングして得られた値:0.67[42]
- AML 状態: 0.53[7]
平均年齢 72.1 歳の AML 患者 65 名を対象に、EORTC QLQ-C30[43]から EQ-5D へマッピングして得られた値: 0.53[26]

これらの値は、何れも推奨されるべき適切な QOL 値といえるかは不明であり、製造販売業者の用いた値よりも妥当か否かについても明確な結論は得られなかった。また、調査により得られた QOL 値と製造販売業者が用いた QOL 値に大きな乖離は認められず、結果に与える影響も軽微であると考えられた。従って、公的分析においては、不確実性が指摘されつつも、製造販売業者の用いた値を受け入れる判断がなされた。

3.1.2.3 費用のパラメータ

<分析対象集団(b)における有害事象治療費用>

製造販売業者は、分析対象集団(b)における費用最小化分析において、ルスパテルセプト、又はダルベポエチンアルファの薬剤費用、及び投与費用以外に、有害事象の治療費用を考慮していた(表 3-1-2-3)。

表 3-1-2-3 分析対象集団(b)における分析結果

	評価対象技術	比較対照技術	増分費用
ルスパテルセプト又はダルベポエチンアルファの薬剤費用 (円)	17,959,409	1,573,395	16,386,015
ルスパテルセプト又はダルベポエチンアルファの投与費用 (円)	7,288	7,894	-607
有害事象の治療費用(円)	24,291	34,605	-10,314
総費用 (円)	17,990,988	1,615,894	16,375,094

分析対象集団(b)においては追加的有用性が認められなかったことから、費用最小化分析が選択された。一方で、有害事象にかかる治療費用については、評価対象技術において比較対照技術と比べて費用が減少する結果となっており、事実上費用削減効果として算定されている。

費用最小化分析における一般的な解釈としては、追加的有用性が認められない場合薬剤費用(関連する投与・管理費用含む)以外の項目は同等と見なされるため、薬剤費用のみが考慮されると考えられる。一方、費用対効果評価の分析ガイドライン(2024 年度版)においては、費用最小化分析においてどの費用パラメータを考慮するかについての記載はなく、ガイドラインに則った分析においても、有害事象費用を含めることが否定されているわけではない[16]。過去品目の分析においても有害事象関連費用が費用最小化分析において考慮された事例は存在する[44]。結論として、本報告書においては、有害事象費用のデータが環状鉄芽球陰性集団ではなく全体集団に由来するものである点に留意した上で、有害事象費用を費用最小化分析に含めることの是非については、今後の検討課題とすべきであることを指摘するにとどめる。

<終末期医療費>

本分析においては、入院、外来診療、輸血、及び低用量の化学療法にかかる費用を含む終末期医療費用として、XXXXXXXXXX円が死亡状態への移行時に計上された(表 3-1-1-1 「終末期医療費用」参照)。この計算は、専門医意見に基づく積み上げ式の算定により推計されたものであ

った。

過去品目の分析において、同じ造血器腫瘍に分類されるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の分析事例では、「日医総研ワーキングペーパー：後期高齢者の死亡前入院医療費の調査・分析」に基づき、死亡時に一度のみ計上される終末期医療費として 747,787 円が考慮されていた[45]。本分析における終末期医療費がキムリアと比較して高額である理由として、高価な赤血球製剤や血小板製剤の使用が可能性として挙げられる。しかし、金額には ■ 倍近い差があり、過大に推計されている可能性がある。しかしながら、公的分析では当該設定をより妥当なものとする文献やデータがないことから修正は困難と判断し、本分析においては製造販売業者の設定を受け入れることとした。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

☐ 特になし → 本節で終了

☒ あり → 以下に続く

☐ その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

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

a) 治療継続率について[分析対象集団(b)]

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

b) 薬価の変更[分析対象集団(a)(b)]

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 治療継続率について[分析対象集団(b)]

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	100-104	図 15、図 16

【報告書等の記述】

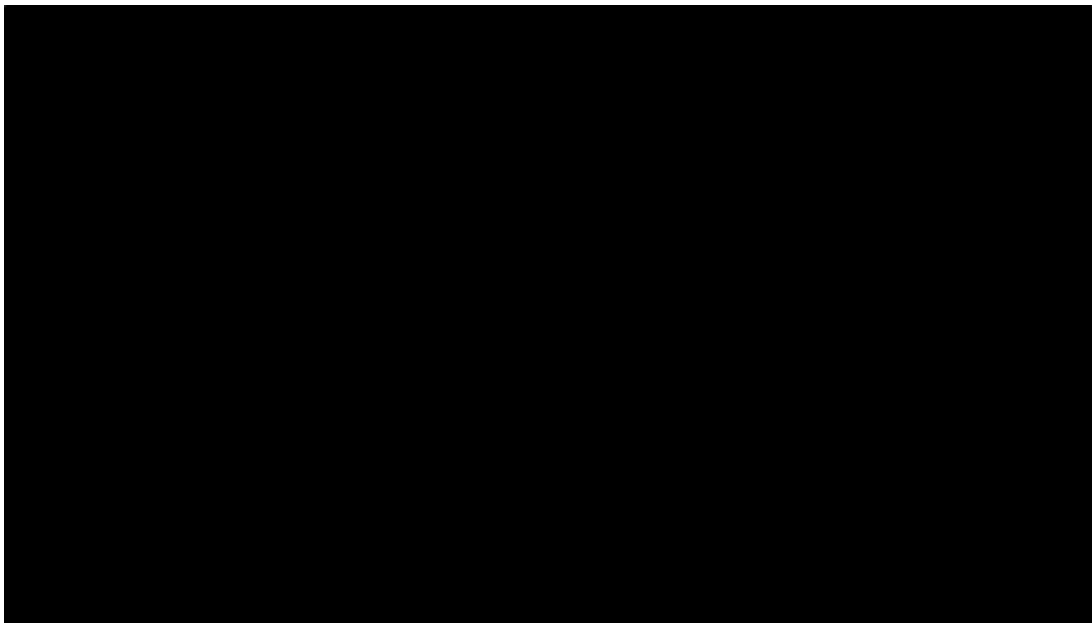
本剤及びダルベポエチンアルファは治療開始からレスポンスの判定を行う 24 週目までは治療を継続し、ノンレスポnderと判定された患者は、専門医意見に基づき 24 週目で治療を中止するものと仮定した。レスポnderのその後の治療継続率は、COMMANDS 試験及び MEDALIST 試験の治療中止に関する情報を基に長期推計した結果を用いて分析を行った。分析対象集団(a)には COMMANDS 試験の環状鉄芽球陽性集団のデータを、分析対象集団(b)には COMMANDS 試験の ITT 集団のデータを、分析対象集団(c)には MEDALIST 試験の ITT 集団のデータを使用した。ダルベポエチンアルファの治療継続率の推定には、COMMANDS 試験におけるエポエチンアルファ群のデータを用いた。長期推計はカプランマイヤー法による推定結果にパラメトリック関数(Exponential、Weibull、Gompertz、Log-logistic、Log-normal、Gamma、Generalized gamma)を当てはめることで行った。パラメトリック関数によって長期推計した結果を図 13~図 17 に、カプランマイヤー曲線にフィッティングして得られた AIC、BIC 及び分析に使用したパラメトリック関数を表 44 から表 46 に示す。下記に示す分析で使用したパラメトリック関数は、AIC、BIC、外観上の自然さ、及び専門医意見を基に選択した。また、ノンレスポnderについては、レスポnderの治療期間を超えないこと、及び長期的な治療群間の差を最小化することも考慮した。カプランマイヤー曲線の作成に用いた生存率表は別添 2(2)に示す。

【報告書等の記述】

図 1 治療継続率の長期推計結果[分析対象集団(b)、レスポナー、本剤]



図 2 治療継続率の長期推計結果[分析対象集団(b)、レスポナー、ダルベポエチンアルファ]



【具体的な再分析の内容】

公的分析においては、「3.1.2.1」節で議論したように、分析対象集団(b)においては、環状鉄芽球陰性集団におけるルスパテルセプト群、及び比較対照群の両群を統合した治療継続率を利用した分析を行うことが適切であると考えた。製造販売業者への照会により、COMMANDS 試験(2023年9月時点のカットオフデータ)の環状鉄芽球陰性集団を対象として長期推計されたルスパテルセプト群、及び比較対照群の両群を統合した治療継続率を得た。

治療継続率に関しては、COMMANDS 試験の治療中止に関する情報を基に長期推計が行われ、カプランマイヤー法による推定結果にパラメトリック関数(Exponential、Weibull、Gompertz、Log-logistic、Log-normal、Gamma、Generalized gamma)を当てはめることで得られた。パラメトリック関数の当てはまりの良さは、Akaike's information criterion (AIC)、Bayesian information criterion (BIC)、及び推定された生存曲線の外観上の自然さに基づいて検討された。

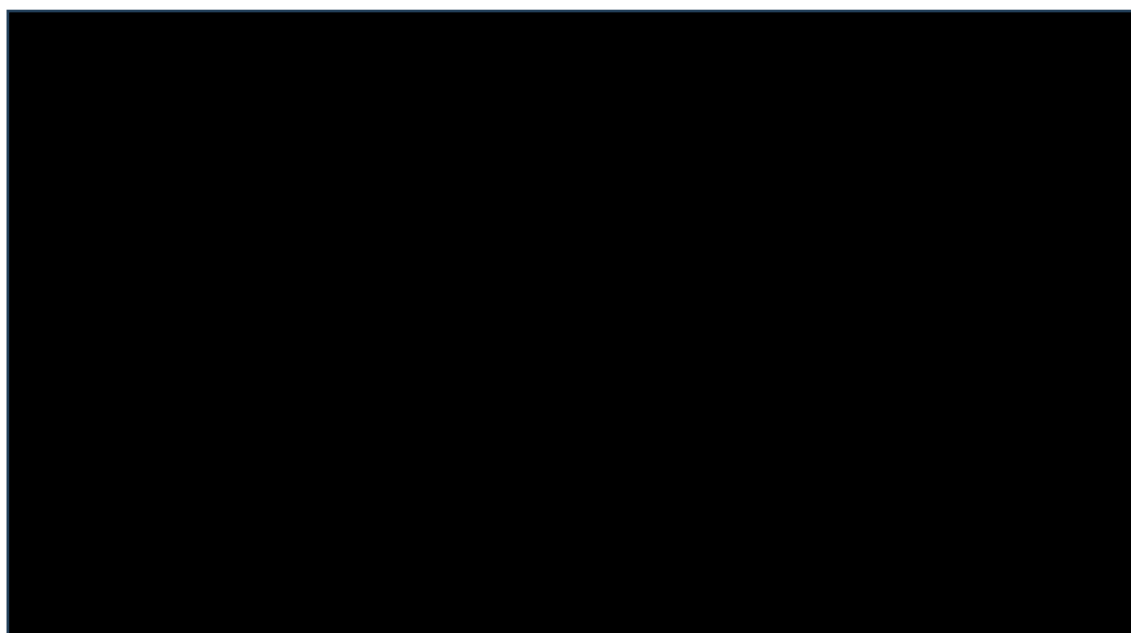


図 3-4-1 治療継続率の長期推計結果[ルスパテルセプト、比較対照技術の統合群]

表 3-4-2 治療継続率のパラメトリック関数によるフィッティング結果[ルスパテルセプト、比較対照技術の統合群]

パラメトリック関数	AIC	BIC
Exponential	204.76	206.63
Weibull	201.77	205.51
Gompertz	205.27	209.01

パラメトリック関数	AIC	BIC
Log-logistic	198.96	202.71
Log-normal	197.79	201.53
Gamma	200.40	204.14
Generalized Gamma	199.29	204.91

AIC, Akaike's Information Criterion; BIC, Bayesian information criterion.

AIC、及び BIC の両指標において、Log-normal 分布が最も低い値を示した。また、Kaplan-Meier 曲線との視覚的な適合性も良好であったことから、基本分析には Log-normal 分布に基づく結果が用いられた。

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1 薬価の変更[分析対象集団(a)(b)]

表 3-5-1 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	99-100	表 43

【報告書等の記述】

表 1 本剤及びダルベポエチンアルファの費用に関するパラメータ

	本剤	ダルベポエチンアルファ
薬価	レプロジル皮下注用 25 mg: 184,552 円 75 mg: 551,000 円	ネスブ注射液 60 µg: 6,054 円 180 µg: 13,877 円
用法	3 週間に 1 回皮下投与する。	週に 1 回皮下投与する。
用量	分析対象集団(a) 1.0 mg/kg: █████ % 1.33 mg/kg: █████ % 1.75 mg/kg: █████ % 分析対象集団(b) 1.0 mg/kg: █████ % 1.33 mg/kg: █████ % 1.75 mg/kg: █████ % 分析対象集団(c) 1.0 mg/kg: █████ % 1.33 mg/kg: █████ % 1.75 mg/kg: █████ %	240 µg: 100%
投与費用	皮下注射: 250 円/回	皮下注射: 250 円/回
出典	用法:[33] 用量: (a)(b) COMMANDS 試験 CSR、(c) MEDALIST 試験 CSR	用法・用量:[40]

【具体的な再分析の内容】

費用対効果評価の分析ガイドライン(2024 年度版)において、「10.8 単価は可能な限り最新時点の診療報酬点数表や薬価基準等を使用する。特に評価対象技術あるいは比較対照技術については必ず最新時点の価格を用いなければならない」と記載されているため[16]、ダルベポ

エチンアルファの最新の薬価(2025 年 6 月時点)を用いて再分析を実施した。ダルベポエチンアルファの最新の薬価を表 3-5-2 に示す。

表 3-5-2 ダルベポエチンアルファ(ネスブ注射液)の最新の薬価

ネスブ注射液	薬価(変更前)	薬価(最新)
20 µg	2,354 円	2,097 円
30 µg	3,813 円	3,633 円
40 µg	4,440 円	4,157 円
60 µg	6,054 円	5,669 円
120 µg	10,284 円	9,434 円
180 µg	13,877 円	12,376 円

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

分析対象集団(a)実施した分析

- ☒ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- ☐ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- ☐ 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- ☐ その他()

分析対象集団(b)実施した分析

- ☐ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- ☒ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- ☐ 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- ☐ その他()

分析対象集団(c)実施した分析

- ☒ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- ☐ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- ☐ 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- ☐ その他()

分析対象集団(d)実施した分析

- ☐ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- ☐ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)
- ☐ 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない
- ☒ その他(分析不能)

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

<分析対象集団(a) ESA による治療歴のない環状鉄芽球陽性患者>

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ルスパテルセプト±赤血球 輸血を含む BSC	4.37	0.85	34,232,566	23,170,618	27,139,992
ダルベポエチンアルファ± 赤血球輸血を含む BSC	3.52		11,061,948		

表 4-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ルスパテルセプト±赤血球 輸血を含む BSC	4.37	0.85	34,232,566	23,280,337	27,268,507
ダルベポエチンアルファ± 赤血球輸血を含む BSC	3.52		10,952,229		

<分析対象集団(b) ESA による治療歴のない環状鉄芽球陰性患者>

表 4-1-1-3 製造販売業者による基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
ルスパテルセプト±赤血球 輸血を含む BSC	17,990,988	16,375,094
ダルベポエチンアルファ± 赤血球輸血を含む BSC	1,615,894	

表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
ルスパテルセプト±赤血球 輸血を含む BSC	15,488,959	14,089,839
ダルベポエチンアルファ± 赤血球輸血を含む BSC	1,399,120	

<分析対象集団(c) ESA による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者>

表 4-1-1-5 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)
ルスパテルセプト±赤血球 輸血を含む BSC	3.56	0.42	26,567,085	17,299,887	41,138,889
赤血球輸血を含む BSC	3.14		9,267,198		

分析対象集団(c)においては、再分析を実施した箇所は無かった。

<分析対象集団(d) ESA による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者>

分析不能と判断されたため、製造販売業者及び公的分析共に分析を実施しなかった。

4.1.3 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

<分析対象集団(a) ESA による治療歴のない環状鉄芽球陽性患者>

表 4-1-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	製造販売業者の基本 分析の結果	0.85	23,170,618	27,139,992
b ダルベポエチンアル ファの薬価の変更	最新薬価[2025 年 6 月時点]	0.85	23,280,337	27,268,507

<分析対象集団(b) ESA による治療歴のない環状鉄芽球陰性患者>

表 4-1-3 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		増分費用(円)
	製造販売業者の基本分析の結果	16,375,094
a 治療継続率のデータ の変更	データを環状鉄芽球陰性集団におけるルスパテル セプト、比較対照統合群のものに変更	13,947,845
b ダルベポエチンアルフ アの薬価の変更	最新薬価[2025 年 6 月時点]	16,523,979
a+b		14,089,839

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

該当なし

4.2 再分析における感度分析の結果

治療継続率、薬価を変更した再分析における分析対象集団(a)、及び(b)の一元感度分析の結果を、それぞれ表 4-2-1、及び表 4-2-2 に示す。変動範囲は製造販売業者の設定に従っている。分析対象集団(c)においては企業分析の結果と同一のため、本報告書には記載しない。分析対象集団(d)に関しては分析不能であったため、一元感度分析を実施しなかった。

表 4-2-1 分析対象集団(a)における一元論的感度分析の結果

基本分析の ICER(円/QALY)	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
27,268,507				下限	上限
パラメータ	下限	上限			
レスポンス率(比較対照技術)	21.8%	37.3%	製造販売業者設定(95% CI)	¥23,030,291	¥34,364,986
レスポンス率(評価対象技術)	57.2%	73.2%	製造販売業者設定(95% CI)	¥31,787,639	¥24,529,374
健康状態別 QOL 値: TI 状態	■	■	製造販売業者設定(+/- 20%と仮定)	¥28,775,417	¥22,742,740
割引率	0%	4%	製造販売業者設定(分析ガイドライン)	¥24,363,951	¥30,346,060
体重	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥24,934,353	¥29,597,442
年齢	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥24,716,068	¥28,423,504
ルスパテルセプトの用量: 1.75 mg/kg	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥26,501,396	¥28,051,565
ルスパテルセプトの用量: 1.0 mg/kg	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥27,982,467	¥26,522,851
高リスク MDS 状態への移行率	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥26,833,456	¥27,709,198
男性割合	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥27,016,312	¥27,646,360

表 4-2-2 分析対象集団(b)における一元論的感度分析の結果

基本分析の増分費用(円)	パラメータの範囲		設定の根拠	増分費用の範囲	
14,089,839				下限	上限
パラメータ	下限	上限		下限	上限
レスポンス率	38.7%	58.3%	製造販売業者設定(95% CI)	¥12,580,379	¥15,608,285
体重	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥12,801,620	¥15,375,083
ルスパテルセプトの用量: 1.75 mg/kg	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥13,665,283	¥14,524,529
ルスパテルセプトの用量: 1.0 mg/kg	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥14,486,623	¥13,676,528
割引率	0%	4%	製造販売業者設定(分析ガイドライン)	¥14,506,565	¥13,708,696
高リスク MDS 状態への移行率	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥14,150,160	¥14,030,150
ルスパテルセプトの用量: 1.33 mg/kg	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥14,129,147	¥14,046,352
AML 状態への移行率	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥14,129,637	¥14,050,317
年齢	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥14,105,399	¥14,047,662
男性割合	■	■	製造販売業者設定(95% CI)	¥14,095,269	¥14,082,745

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

該当なし

4.4 分析結果の解釈

ルスパテルセプトの費用対効果評価に関するレビュー及び再分析の結果の解釈を、表 4-4-1～表 4-4-4 の通り要約する。

表 4-4-1 分析対象集団(a)の分析結果の解釈

分析対象集団	貧血を伴う低リスク*骨髄異形成症候群を有する以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする(5 番染色体長腕の欠損を伴う 5q-症候群患者を除く)。 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陽性患者 *IPSS-R によるリスク分類の Very low、Low 又は Intermediate
比較対照技術	ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC(評価対象技術：ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC)
ICER の基準値	☒ 通常の品目 ☐ 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	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☐ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☒ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	再分析における基本分析の結果から、ICER は 27,268,507 円/QALY であることが示された。

表 4-4-2 分析対象集団(b)の分析結果の解釈

分析対象集団	貧血を伴う低リスク*骨髓異形成症候群を有する以下の患者をそれぞれ 分析対象集団とする(5番染色体長腕の欠損を伴う 5q-症候群患者を除く)。 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陰性患者 *IPSS-R によるリスク分類の Very low、Low 又は Intermediate
比較対照技術	ダルベポエチンアルファ±赤血球輸血を含む BSC(評価対象技術：ル スパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC)
ICER の基準値	☒ 通常の品目 ☐ 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	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☐ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☐ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☒ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、ルスパテルセプトは比較対照技術と比較して 14,089,839 円の費用増加となることが示された。

表 4-4-3 分析対象集団(c)の分析結果の解釈

分析対象集団	貧血を伴う低リスク*骨髄異形成症候群を有する以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする(5 番染色体長腕の欠損を伴う 5q-症候群患者を除く)。 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者 *IPSS-R によるリスク分類の Very low、Low 又は Intermediate
比較対照技術	赤血球輸血を含む BSC(評価対象技術：ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC)
ICER の基準値	☒ 通常の品目 ☐ 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	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☐ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☒ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	基本分析の結果から、ICER は 41,138,889 円/QALY であることが示された。

表 4-4-4 分析対象集団(d)の分析結果の解釈

分析対象集団	貧血を伴う低リスク*骨髄異形成症候群を有する以下の患者をそれぞれ分析対象集団とする(5 番染色体長腕の欠損を伴う 5q-症候群患者を除く)。 赤血球造血刺激因子製剤による治療に応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者 *IPSS-R によるリスク分類の Very low、Low 又は Intermediate
比較対照技術	赤血球輸血を含む BSC(評価対象技術：ルスパテルセプト±赤血球輸血を含む BSC)
ICER の基準値	☒ 通常の品目 ☐ 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	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☐ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☐ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☒ その他(臨床試験などのデータが存在しないため評価できず、分析不能)
そのように判断した理由	追加的有用性評価及び費用対効果評価に利用可能なルスパテルセプトの臨床データが存在しないと考えられたため、分析不能と判断した。

4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は分析対象集団割合の算出に際して、血液内科医及び一般内科医を対象としたオンライン調査結果とダルベポエチンアルファの有効性を評価した国際共同第 II 相試験の患者割合データを用いた[29]。その結果、各分析対象集団の患者割合を、表 4-5 のように推計した。

表 4-5 製造販売業者による患者割合の推計結果

分析対象集団	患者割合
(a) 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陽性患者	14.3%
(b) 赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない環状鉄芽球陰性患者	56.1%
(c) 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陽性患者	7.0%
(d) 赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な環状鉄芽球陰性患者	22.6%

製造販売業者が赤血球造血刺激因子製剤による治療歴がない患者(分析対象集団(a)+(b))と赤血球造血刺激因子製剤による治療に不応、不耐容又は不適格な患者(分析対象集団(c)+(d))の割合の算出に用いた国際共同第 II 相試験は、ダルベポエチンアルファの臨床試験であり、ルスパテルセプトの臨床試験ではないことから、分析対象集団の割合設定に、適当なエビデンスとは言えない可能性があった。

また、製造販売業者が実施したオンライン調査については、対象施設やその規模が不明であり、当該データが分析対象集団の割合設定に適当かどうかを十分に判断することは困難であった。そこで、公的分析では、文献調査を実施し、MDS 患者の患者特性について検討を行った研究として、成人白血病治療共同研究機構が主導する観察研究(JALSG-CS-11)を特定した[46]。本研究(JALSG-CS-11)では、IPSS-R によるリスク分類の Very low、Low 又は Intermediate であった MDS 患者 1,574 例(Very low: 197 例、Low: 777 例、Intermediate: 600 例)を含む研究参加者のうち、WHO 基準で定義した環状鉄芽球を伴う不応性貧血であった患者は 87 例(IPSS-R によるリスク分類の Very low、Low 又は Intermediate であった MDS 患者のうち最大でも 5.1%)であったことが示されている[46]。この報告を考慮すると、製造販売業者が設定した環状鉄芽球陽性患者の割合 21.3%(14.3%+7.0%)は高く推計されている可能性を否定することができない。一方で、ルスパテルセプトの添付文書では、「臨床試験に組み入れられた患者

の病型、貧血の状態等について、「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。」とされており、臨床試験において、より多くのデータが蓄積されている環状鉄芽球陽性患者に対して、ルスパテルセプトが優先的に投与される可能性も踏まえる必要があると考えられた。これらの点を考慮すると、JALSG-CS-11 の報告を、そのまま分析対象集団である(ルスパテルセプトの投与が想定される)「貧血を伴う低リスク MDS 患者」に適用することの妥当性については、さらなる検討が必要であると考えられた。

以上の様に、製造販売業者の患者割合の推計方法には大きな課題があると考えられたが、赤血球造血刺激因子製剤の治療歴や治療反応、環状鉄芽球陽性陰性等の情報を有するデータソースが限られていることもふまえ、製造販売業者の設定を受け入れた。ただし、今後は日本におけるリアルワールドデータ等を含めたさらなるデータの蓄積や検討が必要である。

5. 参考文献

- [1] ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. レブロジルに関する費用対効果評価 [第 1.0 版]. 2025.
- [2] Natioanl Institute for Health Care Excellence. [TA844] Luspatercept for treating anaemia caused by myelodysplastic syndromes (terminated appraisal) 2022 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta844>].
- [3] Haute Autorité de Santé. REBLOZYL (luspatercept) (syndrome myélodysplasique - SMD) 2021 [Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281443/en/reblozyl-luspatercept-syndrome-myelodysplasique-smd].
- [4] Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A23-44] Luspatercept (myelodysplastic syndrome) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V 2023 [Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-44.html>].
- [5] Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A24-50] Luspatercept (myelodysplastic syndromes) – Benefit assessment according to § 35a Social Code Book V 2024 [Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a24-50.html>].
- [6] Canada’s Drug Agency. luspatercept 2021 [Available from: <https://www.cda-amc.ca/luspatercept-0>].
- [7] The Institute for Clinical and Economic Review. Imetelstat for Anemia in Myelodysplastic Syndrome: Effectiveness and Value 2024 [Available from: <https://icer.org/news-insights/press-releases/institute-for-clinical-and-economic-review-publishes-final-evidence-report-on-treatment-for-anemia-in-myelodysplastic-syndrome/>].
- [8] Platzbecker U, Della Porta MG, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Efficacy and safety of luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): interim analysis of a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2023;402(10399):373-85.
- [9] Della Porta MG, Garcia-Manero G, Santini V, Zeidan AM, Komrokji RS, Shortt J, et al. Luspatercept versus epoetin alfa in erythropoiesis-stimulating agent-naïve, transfusion-dependent, lower-risk myelodysplastic syndromes (COMMANDS): primary analysis of a phase 3, open-label, randomised,

- controlled trial. *The Lancet Haematology*. 2024;11(9):e646-e58.
- [10] Fenaux P, Platzbecker U, Mufti GJ, Garcia-Manero G, Buckstein R, Santini V, et al. Luspatercept in Patients with Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(2):140-51.
 - [11] Oliva EN, Platzbecker U, Garcia-Manero G, Mufti GJ, Santini V, Sekeres MA, et al. Health-Related Quality of Life Outcomes in Patients with Myelodysplastic Syndromes with Ring Sideroblasts Treated with Luspatercept in the MEDALIST Phase 3 Trial. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;11(1):22.
 - [12] Germing U, Fenaux P, Platzbecker U, Buckstein R, Santini V, Diez-Campelo M, et al. Improved benefit of continuing luspatercept therapy: sub-analysis of patients with lower-risk MDS in the MEDALIST study. *Annals of Hematology*. 2023;102(2):311-21.
 - [13] Platzbecker U, Germing U, Gotze KS, Kiewe P, Mayer K, Chromik J, et al. Luspatercept for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes (PACE-MDS): a multicentre, open-label phase 2 dose-finding study with long-term extension study. *Lancet Oncology*. 2017;18(10):1338-47.
 - [14] Platzbecker U, Gotze KS, Kiewe P, Germing U, Mayer K, Radsak M, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Luspatercept for Anemia Treatment in Patients With Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes: The Phase II PACE-MDS Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;40(33):3800-7.
 - [15] Kosugi H, Fujisaki T, Iwasaki H, Shinagawa A, Iida H, Jo T, et al. A phase 2 clinical trial of luspatercept in non-transfusion-dependent patients with myelodysplastic syndromes. *International Journal of Hematology*. 2025;121(1):68-78.
 - [16] 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024 年版. 2024.
 - [17] Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol*. 2008;87(7):527-36.
 - [18] Ak MA, Sahip B, Geduk A, Ucar MA, Kale H, Hacibekiroglu T, et al. The Clinical Efficacy of Epoetin Alfa and Darbepoetin Alfa in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Retrospective Multi-center Real-Life Study. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2022;38(2):299-308.
 - [19] Aslaner Ak M, Geduk A, Acar IH, Polat MG, Sunu C, Bolaman AZ, et al. Long-

- Term Efficacy of Erythropoiesis-Stimulating Agents in Patients with Low-Risk or Intermediate-1-Risk Myelodysplastic Syndrome: Multicenter Real-Life Data. Turk J Haematol. 2023;40(2):92-100.
- [20] Fenaux P, Ades L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes. Blood. 2013;121(21):4280-6.
- [21] Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglini E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol. 2005;23(30):7594-603.
- [22] Platzbecker U, Santini V, Komrokji RS, Zeidan AM, Garcia-Manero G, Buckstein R, et al. Long-term utilization and benefit of luspatercept in transfusion-dependent, erythropoiesis-stimulating agent-refractory or -intolerant patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts. Leukemia. 2023;37(11):2314-8.
- [23] 医薬局医薬品審査管理課. 審議結果報告書(レプロジル皮下注用 25mg、同皮下注用 75mg) 2023 [Available from: https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20240112001/670605000_30600AMX00021_A100_1.pdf].
- [24] Groupe Francophone des Myelodysplasies. Study Evaluating Combination of Luspatercept in LR-MDS Without RS Having Failed or Being Ineligible to ESA 2025 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05181735?term=NCT05181735&rank=1>].
- [25] 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2023 年版 第 3 版 2023.
- [26] Pan F, Peng S, Fleurence R, Linnehan JE, Knopf K, Kim E. Economic analysis of decitabine versus best supportive care in the treatment of intermediate- and high-risk myelodysplastic syndromes from a US payer perspective. Clin Ther. 2010;32(14):2444-56.
- [27] Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach CL, Pashos CL. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes. J Med Econ. 2012;15(1):145-54.
- [28] ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社. レプロジル 皮下注用 25mg/75mg 添付文書 2024 [Available from: <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00071222.pdf>].
- [29] 協和キリン株式会社. ネスプ注射液 5μg/10μg/15μg/20μg/30μg/40μg/60μg/120μg/180μg プラシリンジ 添付文書 2020 [Available from: <https://pins.japic.or.jp/pdf/newPINS/00062562.pdf>].

- [30] Hagiwara Y, Shiroyiwa T, Taira N, Kawahara T, Konomura K, Noto S, et al. Mapping EORTC QLQ-C30 and FACT-G onto EQ-5D-5L index for patients with cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):354.
- [31] Szende A, Schaefer C, Goss TF, Heptinstall K, Knight R, Lubbert M, et al. Valuation of transfusion-free living in MDS: results of health utility interviews with patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:81.
- [32] Stanworth SJ, Killick S, McQuilten ZK, Karakantza M, Weinkove R, Smethurst H, et al. Red cell transfusion in outpatients with myelodysplastic syndromes: a feasibility and exploratory randomised trial. *Br J Haematol*. 2020;189(2):279-90.
- [33] Stojkov I, Conrads-Frank A, Rochau U, Arvandi M, Koinig KA, Schomaker M, et al. Determinants of low health-related quality of life in patients with myelodysplastic syndromes: EUMDS Registry study. *Blood Adv*. 2023;7(12):2772-83.
- [34] Stauder R, Yu G, Koinig KA, Bagguley T, Fenaux P, Symeonidis A, et al. Health-related quality of life in lower-risk MDS patients compared with age- and sex-matched reference populations: a European LeukemiaNet study. *Leukemia*. 2018;32(6):1380-92.
- [35] Buckstein R, Chodirker L, Mozessohn L, Yee KWL, Geddes M, Zhu N, et al. A natural history of lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts: an analysis of the MDS-CAN registry. *Leuk Lymphoma*. 2022;63(13):3165-74.
- [36] Stauder R, Lambert J, Desruol-Allardin S, Savre I, Gaugler L, Stojkov I, et al. Patient-reported outcome measures in studies of myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia: Literature review and landscape analysis. *Eur J Haematol*. 2020;104(5):476-87.
- [37] Forsythe A, Brandt PS, Dolph M, Patel S, Rabe APJ, Tremblay G. Systematic review of health state utility values for acute myeloid leukemia. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:83-92.
- [38] Dalziel K, Round A, Garside R, Stein K. Cost effectiveness of imatinib compared with interferon-alpha or hydroxycarbamide for first-line treatment of chronic myeloid leukaemia. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(5):515-26.
- [39] Patel BB, Mohamed AN, Schiffer CA. "Acute myelogenous leukemia like" translocations in CML blast crisis: two new cases of inv(16)/t(16;16) and a review of the literature. *Leuk Res*. 2006;30(2):225-32.

- [40] Uyl-de Groot CA, Lowenberg B, Vellenga E, Suciu S, Willemze R, Rutten FF. Cost-effectiveness and quality-of-life assessment of GM-CSF as an adjunct to intensive remission induction chemotherapy in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Br J Haematol*. 1998;100(4):629-36.
- [41] Kornblith AB, Herndon JE, 2nd, Silverman LR, Demakos EP, Odchimar-Reissig R, Holland JF, et al. Impact of azacytidine on the quality of life of patients with myelodysplastic syndrome treated in a randomized phase III trial: a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2002;20(10):2441-52.
- [42] Crespo C, Moreno E, Sierra J, Serip S, Rubio M. Cost-effectiveness analysis of azacytidine in the treatment of high-risk myelodysplastic syndromes in Spain. *Health Econ Rev*. 2013;3(1):28.
- [43] Alibhai SM, Leach M, Kermalli H, Gupta V, Kowgier ME, Tomlinson GA, et al. The impact of acute myeloid leukemia and its treatment on quality of life and functional status in older adults. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64(1):19-30.
- [44] 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター. Expedium Verse Fenestrated Screw システムに関する公的分析の結果. 2023.
- [45] ノバルティス ファーマ株式会社. [キムリア点滴静注]に関する費用対効果評価[第 1.1 版]. 2020.
- [46] Usuki K, Ohtake S, Honda S, Matsuda M, Wakita A, Nawa Y, et al. Real-world data of MDS and CMML in Japan: results of JALSG clinical observational study-11 (JALSG-CS-11). *Int J Hematol*. 2024;119(2):130-45.