

カピバセルチブ(トルカプ)に関する公的分析の結果

[第 1.0 版 2025/8/8]

【目次】

略語表	4
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	16
1.3 公的分析における参考事項	16
2. 追加的有用性の評価	19
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	19
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン	19
2.1.2 実施の流れ	19
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	20
2.1.4 使用したデータベース	20
2.1.5 使用した検索式	21
2.1.6 検索結果	24
2.1.7 臨床試験の概要	24
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	38
【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】	39
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	40
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価	40
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果	40
2.4 追加的有用性に関する評価	42
【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】	44
3. 費用対効果の評価	45
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	45
3.1.1 フルベストラント+アベマシクリブと比較した費用効果分析の概要	45
3.1.2 フルベストラント+アベマシクリブと比較した費用効果分析に対する見解	46
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	48
3.3 実施が必要な再分析の概要	49
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)	49
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)	49
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	50
3.4.1 薬剤費について	50

【具体的な再分析の内容】	50
3.4.2 OSについて	51
【具体的な再分析の内容】	51
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	53
3.5.1 検査費について	53
【具体的な再分析の内容】	53
4. 分析結果	54
4.1 再分析における基本分析の結果	54
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	54
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	56
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	57
4.2 再分析における感度分析の結果	58
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	60
4.3.1 専門組織の指示に基づくシナリオ分析	60
4.4 分析結果の解釈	61
4.5 価格調整率の重み	61
5. 参考文献	62

略語表

略語	正式表記
ACT	Appropriate Comparator Therapy
AIC	Akaike Information Criterion
AKT	Serine/Threonine Kinase Assay Kits
ALT	Alanine Aminotransferase
ASCO/CAP	American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists
AST	Aspartate Aminotransferase
BIC	Bayesian Information Criterion
CAD	Canadian Dollar
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CDK4/6	Cyclin-Dependent Kinase 4/6
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence Interval
ctDNA	circulating tumor DNA
CYP3A	Cytochrome P450 3A
EAG	External Assessment Group
ECG	electrocardiogram
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimension 5 Level
ER	Estrogen Receptor
ESR1	Estrogen Receptor 1
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss (Federal Joint Committee)
HAS	Haute Autorité de santé
HbA1c	Hemoglobin A1c
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ICER(米国)	Institute for Clinical and Economic Review
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LH-RH	Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
MMRM	Mixed-Effects Model for Repeated Measures
mTOR	mammalian Target Of Rapamycin
ORR	Objective Response Rate
OS	Overall Survival
PartSA	Partitioned Survival Analysis
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PFS	Progression-Free Survival
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
PI3K	Phosphatidylinositol 3-Kinase
PS	Performance Status
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog Deleted from Chromosome 10
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality Of Life
QTc	corrected QT-interval
RCT	Randomized Controlled Trial
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SERD	Selective Estrogen Receptor Degradar
SMC	Scottish Medicines Consortium
SR	Systematic Review
TTD	time-to-treatment discontinuation

0.分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「カピバセルチブ(トルカプ錠 160mg/200mg)」で、製造販売業者はアストラゼネカ株式会社である。カピバセルチブは「内分泌療法後に増悪した PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」を対象とした治療薬であり、2024 年 5 月 15 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。カピバセルチブの市場規模予測(ピーク時)は 103 億円で、費用対効果評価の区分は H1 に該当する。カピバセルチブに係る分析枠組みについては、2024 年 8 月 23 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)	内分泌療法後に増悪した PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	
比較対照技術名	フルベストラント+CDK4/6 阻害薬(CDK4/6 阻害薬はより安価なもの)
比較対照技術を選定した理由	<ul style="list-style-type: none">● 乳癌診療ガイドライン 2022 年版によると二次内分泌療法として「強く」推奨されている治療法は存在しない。アロマターゼ阻害薬と CDK4/6 阻害薬の併用療法を行った場合の二次内分泌療法として最適な治療法は確立していないとされている。● 臨床専門家への意見聴取等によると、アロマターゼ阻害薬+CDK4/6 阻害薬による一次内分泌療法後の二次内分泌療法として、我が国においては CDK4/6 阻害薬を切り替えたフルベストラントとの併用療法が多く使用されているとのことであった。● フルベストラント+CDK4/6 阻害薬(切り替え)と製造販売業者の提案するエベロリムス+エキセメスタンについて、どちらかが治療効果が高いかはエビデンスが十分でなく判然としない。● 費用対効果評価の分析ガイドライン「4.2」において、「4.1」で一意に決めることが難しい場合は価格算定上の類似技術等も考慮に入れるとされている。カピバセルチブの価格算定上の最類似薬は CDK4/6 阻害薬である。● また、分析ガイドライン「4.2」においては、無作為化比較試験(RCT)等における比較対照技術も検討することとされている。カピバセルチ

	<p>ブのピボタル試験(CAPItello-291 試験)における比較対照技術はフルベストラントである。フルベストラント+CDK4/6 阻害薬はエベロリムス+エキセメスタンよりも RCT における比較対照技術(フルベストラント)に近い。CDK4/6 阻害薬の使用順や優劣は明らかでないことから、CDK4/6 阻害薬はより安価なものとする。</p>
「公的医療の立場」以外の分析の有無	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	<p>その他の分析として、以下の比較対照技術を用いた分析も実施する。</p> <p>(比較対照技術名)エキセメスタン+エベロリムス</p> <p>本薬剤を用いるために実施される検査費用も考慮すること</p>

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、イギリス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関におけるカピバセルチブの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関の調査を行い、製造販売業者の報告内容と比較した。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無を、表 1-1-1、1-1-2 に要約した。

次に公的分析は、諸外国の医療技術評価機関におけるカピバセルチブの費用対効果評価の詳細を表 1-1-3-1～表 1-1-3-3 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
イギリス	NICE	・非推奨 ・評価ステータス:ドラフト	・条件つき推奨(具体的に: 遺伝子変異(PIK3CA、AKT1、PTEN)を有し、内分泌療法後に再発又は進行したホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌成人患者の治療選択肢として、製造販売業者が commercial arrangement に従ってカピバセルチブを提供する場合に限り推奨される。) ・評価ステータス: 最終ガイダンス
	SMC	・評価結果なし	・左記に同じ
フランス	HAS	・評価結果なし	・早期アクセス却下(具体的に: 革新性の欠如、適切な代替治療法の存在、有害事象発生率の高さを理由として早期アクセスを却下)
ドイツ	IQWiG	・Additional benefit not proven	ER 陽性・HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌患者のうち、内分泌療法中又は治療後に再発・進行し、局所進行又は転移性段階で未治療の症例では、カピバセルチブ+フルベストラントは ACT と比較して、有用性が小さい可能性が示唆された。一方、同様の背景を有する患者のうち、局所進行又は転移性段階において内分泌療法後に再発・進行した症例では、カピバセルチブ+フルベストラントは ACT と比較して、相当な追加的有用性が認められた。なお、追加的有用

			性の全体的判断は IQWiG の提案に基づき、最終的な評価は G-BA が行う。
カナダ	CDA (旧 CADTH)	・条件つき推奨(具体的に: -if prescribed and administered by health professionals experienced in the management of breast cancer at treatment centres with adequate resources to manage side effects - if the price of Truqap is reduced - it must be feasible to test patients for PIK3CA, AKT1, or PTEN alterations)	・条件つき推奨(具体的に: 価格 85%以上削減、専門施設での投与、PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異検査の実施可能性)
オーストラリア	PBAC	・非推奨	評価プロセスは現在進行中であるが、PBAC outcome として推奨が公表されている。PBAC は、追加の試験フォローアップデータの検討とカピバセルチブの大幅な価格削減提案により、費用対効果は受容可能と判断した。
米国	ICER	・評価結果なし	・左記に同じ

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	評価中(ドラフトあり)	あり
	SMC	なし	左記に同じ
フランス	HAS	なし	左記に同じ

ドイツ	IQWiG	なし	左記に同じ
カナダ	CDA (旧 CADTH)	あり	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	評価中	左記に同じ
米国	ICER	なし	左記に同じ

表 1-1-3-1 イギリス(NICE)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	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta1063 [1]	
評価対象技術	カピバセルチブ(フルベストラントとの併用)	左記に同じ
評価結果	非推奨(ドラフト)	条件つき推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当なし	遺伝子変異(PIK3CA、AKT1、PTEN)を有し、内分泌療法後に再発又は進行した陽性かつHER2陰性局所進行性又は転移性乳癌成人患者の治療選択肢として、製造販売業者が commercial arrangement に従ってカピバセルチブを提供する場合に限り推奨
評価対象疾患	hormone receptor-positive HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer in adults that has 1 or more PIK3CA, AKT1 or PTEN gene alterations and recurred after or progressed on endocrine treatment	遺伝子変異(PIK3CA、AKT1、PTEN)を有し、内分泌療法後に再発又は進行した陽性かつHER2陰性局所進行又は転移性乳癌
使用方法	400 mg (two 200 mg tablets) taken twice a day (a total of 4 tablets each day) for four days followed by three days of no dose, then repeat	フルベストラントとの併用時の推奨用量は、200mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 2 回(約 12 時間間隔)、食事の有無にかかわらず 4 日間連続投与し、3 日間休薬するスケジュールで、1 日あたりの総投与量は 800mg である。 フルベストラントの推奨用量は、1 日目、15 日目、29 日に 500mg を投与し、その後は 4 週間ごとに投与する。

		閉経前又は閉経周辺期の女性には、カピバセルチブ+フルベストラントに LH-RH アゴニストを併用することが推奨される。
比較対照	Alpelisib with fulvestrant, everolimus with exemestane	アルペリシブ+フルベストラント、エキセメスタン+エベロリムス
主要な増分費用効果比の値	uncertain	£20,000/QALY 未満 (proportional QALY shortfall の基準に従い、QALY に 1.2 の調整係数を乗じた)

表 1-1-3-2 カナダ(CDA-AMC(旧 CADTH))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	CDA-AMC(旧 CADTH)	
評価結果の URL など	https://www.cda-amc.ca/capivasertib [2]	
評価対象技術	カピバセルチブ(フルベストラントとの併用)	左記に同じ
評価結果	条件付き推奨	左記に同じ
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	<ul style="list-style-type: none"> - if prescribed and administered by health professionals experienced in the management of breast cancer at treatment centres with adequate resources to manage side effects - if the price of Truqap is reduced - it must be feasible to test patients for PIK3CA, AKT1, or PTEN alterations. 	<p>乳癌治療に熟練した医療従事者が、副作用への対応体制が整った治療施設において処方・投与すること。</p> <p>カピバセルチブの価格が引き下げられること。</p> <p>患者に対して、PIK3CA、AKT1、又は PTEN の遺伝子変異を検査することが可能であること。</p>

評価対象疾患	For the treatment of adult females with hormone receptor positive, HER2-negative locally advanced or metastatic breast cancer with one or more PIK3CA/AKT1/PTEN-alterations following progression on at least one endocrine-based regimen in the metastatic setting or recurrence on or within 12 months of completing adjuvant therapy.	転移性乳癌に対して少なくとも 1 種類の内分泌療法レジメン後に進行した、又は補助療法終了後 12 か月以内に再発した、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌を有する、PIK3CA、AKT1、又は PTEN の遺伝子変異を 1 つ以上有する成人女性の治療に使用される。
使用方法	The recommended dose of capivasertib in combination with fulvestrant is 400 mg (two 200 mg tablets) taken orally twice daily, approximately 12 hours apart (total daily dose of 800 mg) for 4 days, followed by 3 days off treatment, until disease progression or unacceptable toxicity occurs.	カピバセルチブはフルベストラントとの併用において、200mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 2 回(約 12 時間間隔)経口投与し、1 日あたりの総投与量は 800mg となる。4 日間連続投与し、その後 3 日間休薬するスケジュールを、疾患の進行又は許容できない毒性が認められるまで継続する。
比較対照	Endocrine monotherapy (basket of anastrozole, exemestane, fulvestrant, letrozole, tamoxifen)	内分泌単剤療法(アナストロゾール、エキセメスタン、フルベストラント、レトロゾール、タモキシフェンを含む選択肢)
主要な増分費用効果比の値	CAD 221,165/QALY	CAD 221,165/QALY

表 1-1-3-3 オーストラリア(PBAC)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	オーストラリア	
機関名	PBAC	

評価結果の URL など	https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/capivasertib-PSD-November-2024 [3]	
評価対象技術	カピバセルチブ(フルベストラントとの併用)	左記に同じ
評価結果	非推奨	推奨 (臨床試験の追加データとカピバセルチブの大幅な値下げにより費用対効果が許容範囲内となることから、以前の非推奨の決定を修正した)
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細		
評価対象疾患	Hormone receptor-positive (HR+) human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) locally advanced (unresectable) or metastatic breast cancer	内分泌療法後に増悪した PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は転移性乳癌
使用方法	記載なし	400mg(200mg 錠 2 錠)を 1 日 2 回、約 12 時間間隔で食事の有無にかかわらず経口投与する、4 日間投与し、3 日間休薬する
比較対照	フルベストラント	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	記載なし(incremental cost-effectiveness ratio was high at the proposed price)	\$45,000~\$55,000/QALY 未満

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

諸外国の医療技術評価機関の評価報告について、公的分析におけるレビューの結果、製造販売業者の報告内容といくつかの相違が認められたが、最新の情報の反映によること等が理由として考えられた。

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や公的機関の報告において、公的分析の参考となりうる項目を下記に列挙した。

<NICE>[1]

- NICE は、PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有し、内分泌療法後に再発又は進行したホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌の成人患者に対して、製造販売業者が commercial arrangement に基づいて提供する場合に限り、カピバセルチブ+フルベストラントを推奨した。
- 臨床的有効性は、PIK3CA、AKT1 又は PTEN 変異を有する患者を対象とした CAPItello-291 試験のサブグループに基づき評価された。比較対照技術と直接比較したエビデンスが存在しなかったため、製造販売業者はネットワークメタアナリシス(NMA)を用いて、フルベストラント+アルペリシブ及びエキセメスタン+エベロリムスとの間接比較を実施した。
- EAG は、製造販売業者が実施した NMA において背景因子の調整が不十分である点を指摘し、NMA の信頼性に懸念を示した。委員会も、すべての交絡因子を完全に調整することは不可能であり、間接比較の結果は不確実であると結論付けた。
- その一方で、委員会は Fractional Polynomial NMA を用いた時間依存的な効果の考慮や、全体としての有効性及び安全性プロファイルをふまえ、カピバセルチブ+フルベストラントは他の比較対照技術と少なくとも同等の有効性を有する可能性があると判断した。
- 経済評価において、製造販売業者は分割生存分析(PartSA)モデルを用い、無増悪生存期間(PFS)、全生存期間(OS)、及び治療中止までの期間(TTD)に関するパラメトリック外挿を実施したが、委員会はその外挿法の妥当性や、英国の診療実態に即した後治療比率やフォローアップ費用の設定について複数の懸念を示した。
- 委員会は、委員会が推奨する仮定(治療効果の減衰時点、TTD を用いた中止率の設定、外挿法の選択等)を採用した上での分析において、カピバセルチブ+フルベストラントはフルベストラント+アルペリシブやエキセメスタン+エベロリムスと比較して費用対効果の高い治療選択肢であると結論づけた。

<CDA-AMC>[2]

- ホルモン受容体陽性 HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌で、PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有し、内分泌療法後に再発又は進行した成人患者に対するカピバセルチブ+フルベストラントの追加的有用性及び費用対効果が評価された。
- 臨床的有効性は、CAPItello-291 試験の PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有するサブグループに基づいて評価された。比較対照技術として、フルベストラント単剤、エキセメスタン単剤、エキセメスタン+エベロリムス、カペシタビンなどがネットワークメタアナリシス (NMA)により比較された。
- CAPItello-291 試験における OS のデータは未成熟であり、イベント数が限られていたため、有効性の推定には不確実性があるとされた。また、NMA は各研究間での基準や患者特性が異なっていたことから、相対的な治療効果と安全性について明確な結論を導くことは困難とされた。
- 費用効果分析において、製造販売業者は、CAPItello-291 試験のデータに基づき、治療効果が中止後も持続するという仮定のもと、比例ハザード性を前提としたモデルを用いた。これに対して臨床専門家は、治療効果は時間とともに減弱する可能性があるとは指摘した。
- 製造販売業者は、CAPItello-291 試験から得られたカピバセルチブ群の生存曲線に、NMA から導出したハザード比を適用して他の治療の生存曲線を推定したが、内分泌単剤療法以外の推定については不確実性が大きかった。
- CDA-AMC はこうした不確実性を考慮し、PartSA モデルを用いて独自に再分析を実施した。再分析では、OS に対して Gamma 分布や Weibull 分布などの独立したパラメトリックモデルが用いられた。
- その結果、PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有する患者におけるカピバセルチブ+フルベストラントの内分泌単剤療法に対する ICER は CAD 221,165/QALY と推定された。CDA-AMC が示す受容可能な ICER(CAD 50,000/QALY)を満たすには、薬剤価格の 85%以上の引き下げが必要とされた。
- 遺伝子検査の実施可能性は課題とされた。

<HAS> [4]

- HAS は、PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有し、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌に対するカピバセルチブ+フルベストラントの早期アクセスを却下した。対象疾患の重篤性は認められたが、既に適切な代替治療選択肢が存在し、本治療法の革新性が不十分であると判断された。
- 本剤の臨床的有効性は、CAPItello-291 試験の PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有するサブグループに基づいて評価された。HAS は、比較対照技術としてプラセボ+フルベストラントが用いられており、より効果的と考えられる他の治療法との直接比較が行われ

ていない点に懸念を示した。試験では PFS の延長が示されたが、OS 及び QOL に対する明確なベネフィットは確認されなかった。

- 安全性に関しては、カピバセルチブ+フルベストラント併用群において高血糖、下痢、発疹などの有害事象が高頻度で報告されており、忍容性に課題があるとされた。

<IQWiG> [5]

- IQWiG は、PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有し、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌に対するカピバセルチブ+フルベストラントの有用性を評価した。
- IQWiG は、G-BA による評価対象群に基づき、PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有する以下の患者集団について、治療上の位置づけを評価した。
 - 補助内分泌療法歴のみを有する女性患者に対しては、カピバセルチブ+フルベストラントは ACT と比較してベネフィットがリスクを上回らないと判断され、有害事象の発現(特に下痢や発疹、高血糖)により有効性の利益が打ち消されると評価された。
 - 一方で、進行・転移段階での内分泌療法歴を有する女性患者に対しては、CAPItello-291 試験において OS の有意な延長が示されたことから、IQWiG は「相当な追加的有用性」が証明されたと結論づけた。
 - 男性患者やその他の特定群(閉経状況不明等)については、臨床試験におけるデータが存在しないため、有効性・安全性の評価は行われなかった。

<PBAC> [3]

- PBAC は、ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の局所進行手術不能又は転移性乳癌のうち、AKT 経路変異を有し、内分泌療法後に再発又は進行した患者に対する治療として、カピバセルチブを推奨した。これは、過去に行われた非推奨決定を覆すものであり、追加のフォローアップデータ及び価格引き下げ案の提出を受け、費用対効果が許容可能と判断されたことによる。
- PBAC では、カピバセルチブの PFS の延長に一定の効果が認められたものの、OS に関する明確なベネフィットが示されておらず、比較対照技術として用いられたフルベストラント単剤が実臨床で一般的に使用される治療法とは異なることから、相対的な治療効果が過大評価されている可能性が指摘された。さらに、費用効果分析では、OS への影響が限定的であることや、比較対照技術選定の妥当性に関する懸念、加えて価格設定が高額である点から、2024 年 12 月の会議において非推奨とされた。
- 追加データにより CAPItello-291 試験の PFS における持続的な効果が確認されたこと、ならびに製造販売業者側の大幅な価格引き下げ提案により ICER が低下したことが確認され、2025 年 3 月の会議において再評価が行われ、最終的に推奨へと変更された。

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

内分泌療法治療歴のある再発又は局所進行(手術不能)・転移性のホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性乳癌患者におけるカピバセルチブ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。

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
対象集団	内分泌療法治療歴のある再発又は局所進行(手術不能)・転移性のホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性乳癌患者
介入	カピバセルチブ
比較対照	対象集団に対する二次治療以降(以下を含む): フルベストラント、パルボシクリブ、アベマシクリブ、エベロリムス、エキセメスタン
アウトカム	PFS、OSなど
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2025 年 3 月 7 日まで

2.1.2 実施の流れ

カピバセルチブ+フルベストラントとフルベストラント+CDK4/6 阻害薬(切り替え)を直接比較した RCT が存在しないことが想定された。このため間接比較も視野に入れた SR の実施が妥当と考えたことから、公的分析では二次治療以降の介入技術又は比較対照技術にフルベストラント、パルボシクリブ、アベマシクリブ、エベロリムス、エキセメスタンを含む RCT を対象に SR を実施した。

上記の結果をふまえ、製造販売業者の SR の妥当性や間接比較の実施可能性を含めた追加的有用性の検討を行った。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

SR の主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
対象集団	内分泌療法治療歴のある再発又は局所進行(手術不能)・転移性のホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性乳癌患者	<ul style="list-style-type: none"> • HER2 陽性又は不明 • 治療ライン不明 • 前治療に CDK4/6 阻害薬が使用されていない • アジュバントでの治療設定など
介入	カピバセルチブ	-
比較対照	<p>対象集団に対する二次治療以降(以下を含む): フルベストラント、パルボシクリブ、アベマシクリブ、エベロリムス、エキセメスタン</p> <p>・リボシクリブなどの未承認 CDK4/6 阻害薬も含めて検討する</p> <p>・他のアームなどに部分的に含まれている試験は含める</p>	-
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS 	左記のいずれも含まないもの
研究デザイン	RCT	左記以外
文献の種類	原著論文	左記以外
言語	英語又は日本語	左記以外

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、PubMed、Embase、Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)、医中誌 web を用いた。

2.1.5 使用した検索式

SR の検索式を以下の表 2-1-5-1~2-1-5-4 に示す。

表 2-1-5-1 PubMed に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
1	"breast neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms] OR "breast cancer"[Title]	259,936
2	"Neoplasm Metastasis"[MeSH Terms] OR "metastatic"[Title] OR "mbc"[Title] OR "neoplasm recurrence, local"[MeSH Terms] OR "recurren*"[Title/Abstract] OR "progress*"[Title] OR "advanced"[Title] OR "inoperative"[Title/Abstract] OR "unresectable"[Title/Abstract]	1,382,656
3	"receptors, estrogen"[MeSH Terms] OR "HR"[Title] OR "hormone receptor"[Title/Abstract] OR "estrogen receptor"[Title] OR "er"[Title]	101,776
4	#1 AND #2 AND #3	10,415
5	#4 AND ("Randomized Controlled trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract])	1,724
		文献数: 1724 件
最終検索日: 2025 年 3 月 7 日		

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
s1	(EMB.EXACT.EXPLODE("breast cancer -- drug resistance") OR EMB.EXACT.EXPLODE("breast cancer -- drug therapy")) OR ti("breast cancer")	396,000
s2	(EMB.EXACT.EXPLODE("metastatic breast cancer")) OR EMB.EXACT.EXPLODE("recurrent disease") OR ti(metasta* OR recurren* OR progress* OR inoperat* OR unresect* OR mbc OR advanced) OR ab(metasta* OR recurren* OR progress* OR inoperat* OR unresect* OR	4,735,270

	mbc OR advanced)	
s3	ti(HR OR ER) OR ti("hormone receptor" OR "estrogen receptor")	66,746
s4	S3 AND S2 AND S1	9,641
s5	(EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial") OR ab(random*) OR ab(placebo) OR ti(random*) OR ti(placebo))	2,433,187
s6	(S5 AND S4) not (rtype.exact("Conference Abstract" OR "Review" OR "Erratum" OR "Conference Paper" OR "Note" OR "Published Erratum" OR "Editorial" OR "Tombstone"))	620
		文献数:620 件
最終検索日:2025 年 3 月 7 日		

表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Breast Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [drug therapy - DT]	6,806
#2	(breast cancer):ti	33,389
#3	#1 OR #2	34,670
#4	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	7,602
#5	MeSH descriptor: [Neoplasm Recurrence, Local] explode all trees	7,437
#6	(metastatic OR mbc OR recurren* OR progress* OR advanced OR inoperative OR unresectable):ti	85,922
#7	#4 OR #5 OR #6	94,208
#8	MeSH descriptor: [Receptors, Estrogen] explode all trees	1,507
#9	(hormone receptor):ti OR (estrogen receptor):ti	2,191
#10	#8 OR #9	3,195
#11	#3 AND #7 AND #10	1,418
#12	#11 NOT (ICTRP OR CT.gov OR "annual meeting" OR proceeding* OR "conference paper" OR "conference abstract" OR "erratum") in Trials	803
		文献数:803 件

最終検索日:2025 年 3 月 7 日

表 2-1-5-4 医中誌 web に対して用いた検索式

通番	検索式	結果数
#1	("乳房腫瘍"/TH and SH=薬物療法) or 乳癌/TI or 乳癌/TI or 乳癌/TI or "breast cancer"/TI	115,092
#2	腫瘍転移/TH or "腫瘍再発"/TH or 転移/TI or 再発/TI or 進行/TI or 切除不能/TI or recurren*/TI or progress*/TI or advanced/TI or inoperative/TI or unresectable/TI	487,378
#3	[Estrogen Receptors]/TH or "HR"/TI or "hormone receptor"/TI or "estrogen receptor"/TI or "er"/TI	1,344,481
#4	#1 and #2 and #3	5,682
#5	#4 and ((RD=ランダム化比較試験,準ランダム化比較試験) or ランダム化/TA or (ランダム化比較試験/TH or RCT/AL) or randomised/TA or randomized/TA)	125
#6	#5 not (PT=症例報告,総説,解説,図説,Q&A,講義,会議録,レター,症例検討会,コメント,一般)	65
		文献数:65 件
最終検索日:2025 年 3 月 7 日		

2.1.6 検索結果

SR の結果、内分泌療法治療歴のある再発又は局所進行(手術不能)・転移性のホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性乳癌患者に対するカピバセルチブ、CDK4/6 阻害薬に関連した臨床研究の原著論文は下記の 4 件であった(図 2-1-6-1)。

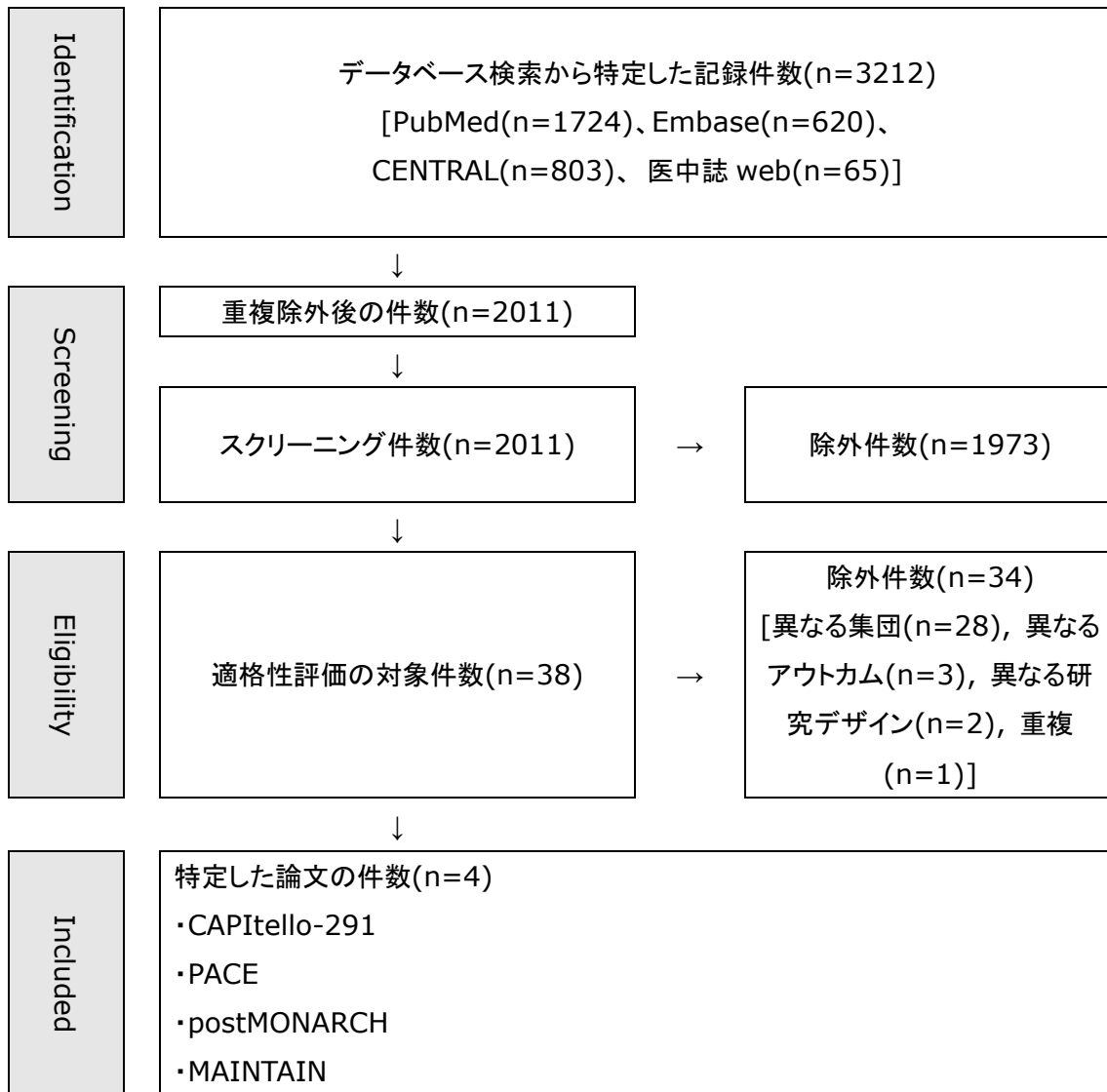


図 2-1-6-1 フローチャート

2.1.7 臨床試験の概要

公的分析の SR で特定された CAPItello-291 試験[6]、postMONARCH 試験[7]、PACE 試

験[8]、MAINTAIN 試験[9]の概要を表 2-1-7-1~2-1-7-4 に示す。

表 2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	CAPitello-291[6]
書誌情報	Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2023;388:2058-70.
臨床試験登録情報	NCT04305496
試験を実施した場所	19 か国、193 施設(181 施設で 708 名が登録)
試験の登録期間	2020 年 6 月 2 日~2021 年 10 月 13 日
対象集団	ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性進行乳癌患者(アロマターゼ阻害薬治療中又は治療後に病勢進行を認めた患者)
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上(日本では 20 歳以上) ・ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌 ・アロマターゼ阻害薬治療中又は治療後の病勢進行 ・CDK4/6 阻害薬の前治療歴の有無は問わない ・測定可能病変又は RECIST 1.1 に準拠した評価可能病変 ・ECOG PS 0-1 ・進行癌に対する内分泌療法 2 ライン以下 ・進行癌に対する化学療法 1 ライン以下 ・CDK4/6 阻害薬の前治療歴を有する患者を最低 51%含む
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント又は他の SERD の前治療歴 ・AKT、PI3K、mTOR 阻害薬の前治療歴 ・インスリン治療中又は HbA1c 8.0%以上の糖尿病
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> ・カピバセルチブ 400 mg 1 日 2 回、4 日間経口投与・3 日間休薬(28 日サイクル)+フルベストラント 500 mg 筋注(初回 3 回は 2 週間隔、その後 4 週間隔で投与) ・閉経前・周閉経期の女性には LH-RH アゴニストを併用 ・病勢進行、許容できない毒性、同意撤回、死亡まで継続
比較対照の詳細	フルベストラント 500 mg 筋注+プラセボ
試験デザイン	第 III 相、1:1 ランダム化、プラセボ対照試験
盲検化法	二重盲検

主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・全体集団における PFS ・AKT pathway 変異陽性集団(PIK3CA、AKT1、PTEN に変異を有する腫瘍)における PFS (いずれも治験責任医師判定、RECIST 1.1 準拠)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・OS ・客観的奏効率(ORR) ・安全性 ・患者報告アウトカム(EORTC QLQ-C30)
患者背景	<p>全体集団(n=708):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢の中央値:カピバセルチブ群 59 歳、プラセボ群 58 歳 ・CDK4/6 阻害薬前治療歴のある患者の割合:69.1%
有効性	<ul style="list-style-type: none"> ・PFS の中央値:カピバセルチブ群 7.2 か月 vs プラセボ群 3.6 か月(ハザード比 0.60, 95% CI 0.51-0.71, P<0.001) ・18 か月生存率:全体集団でカピバセルチブ群 73.9% vs プラセボ群 65.0%(ハザード比 0.74, 95% CI 0.56-0.98) ・AKT pathway 変異陽性集団(n=289, 40.8%): ・PFS の中央値:カピバセルチブ群 7.3 か月 vs プラセボ群 3.1 か月(ハザード比 0.50, 95% CI 0.38-0.65, P<0.001)
安全性	<p>最も頻度の高いグレードを問わない有害事象(カピバセルチブ群 vs プラセボ群):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・下痢:72.4% vs 20.0% ・発疹:38.0% vs 7.1% ・悪心:34.6% vs 15.4% ・高血糖:16.3% vs 3.7% <p>最も頻度の高いグレード 3 以上の有害事象:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・発疹:12.1% vs 0.3% ・下痢:9.3% vs 0.3% ・高血糖:2.3% vs 0.3% <p>有害事象による中止:カピバセルチブ群 13.0% vs プラセボ群 2.3%</p> <p>重篤な有害事象:カピバセルチブ群 16.1% vs プラセボ群</p>

	8.0%
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	postMONARCH[7]
書誌情報	Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton E, Graff SL, Park KH, Jeselsohn R, et al. Abemaciclib plus fulvestrant in advanced breast cancer after progression on CDK4/6 inhibition: Results from the phase III postMONARCH trial. J Clin Oncol. 2025;43:1101-12.
臨床試験登録情報	NCT05169567
試験を実施した場所	16 カ国、96 施設
試験の登録期間	2022 年 3 月～2023 年 6 月
対象集団	ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性進行乳癌で CDK4/6 阻害薬治療後に病勢進行した患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上 ・ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の局所進行又は転移性乳癌 ・CDK4/6 阻害薬+アロマターゼ阻害薬による初回治療での病勢進行、又は術前・術後補助療法としての CDK4/6 阻害薬+内分泌療法中又は治療後の再発 ・適切な臓器機能 ・ECOG PS 0-1 ・RECIST 1.1 による測定可能又は評価可能病変 ・分子解析用の腫瘍組織が必要
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・CDK4/6 阻害薬投与中に疾病再発又は進行した患者において試験登録までの間に全身治療を受けること ・CDK4/6 阻害薬の複数セッティングでの前治療歴 ・転移性疾患に対する化学療法歴 ・フルベストラントなどの SERD による前治療歴 ・PI3K、mTOR、AKT 阻害薬による前治療歴 ・内臓クライシス ・症候性又は未治療の CNS 転移

介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント 500 mg 筋注(サイクル 1 の 1 日目と 15 日目、その後 4 週毎)+アベマシクリブ 150mg 1 日 2 回経口投与 ・男性及び閉経前の女性にはゴナドトロピン放出ホルモンアナログ併用 ・病勢進行、死亡、その他の理由による中止まで継続
比較対照の詳細	フルベストラント 500 mg 筋注+プラセボ
試験デザイン	第 III 相、1:1 ランダム化、プラセボ対照試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	治験責任医師判定による PFS(RECIST 1.1 準拠)
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・OS ・盲検下独立中央判定による PFS ・ORR ・安全性
患者背景	<p>全体集団(n=368):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢の中央値:アベマシクリブ群 58 歳、プラセボ群 61 歳 ・ほとんどの患者(98.9%)が進行期での CDK4/6 阻害薬前治療歴あり ・前治療で CDK4/6 阻害薬での治療を受けていた患者の割合: パルボシクリブ 59%、リボシクリブ 33%、アベマシクリブ 8%
有効性	<p>PFS(治験責任医師による判定):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・PFS の中央値:アベマシクリブ群 6.0 か月 vs プラセボ群 5.3 か月 (ハザード比 0.73, 95% CI 0.57-0.95, nominal P=0.017) ・6 か月無増悪生存率:50% vs 37% <p>盲検下で独立中央判定された PFS:</p> <p>PFS の中央値:アベマシクリブ群 12.9 か月 vs プラセボ群 5.6 か月 (ハザード比 0.55, 95% CI 0.39-0.77, nominal P<0.001)</p> <p>ORR(測定可能病変を有する患者):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・治験責任医師による判定:17% vs 7%(nominal P=0.015) ・盲検下での独立中央判定:23% vs 8%(nominal P<0.001)
安全性	最も頻度の高いグレードを問わない治療関連有害事象(アベマシ

	<p>クリブ群 vs プラセボ群):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・下痢:74.6% vs 17.3% ・好中球減少:40.9% vs 3.2% ・貧血:34.8% vs 15.1% ・疲労:33.1% vs 23.2% ・悪心:32.6% vs 18.4% <p>グレード 3 以上の有害事象:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・全体:55% vs 20% ・好中球減少:24.9% vs 0% ・貧血:11.0% vs 3.8% ・下痢:3.9% vs 1.6%(低頻度) <p>重篤な有害事象:24% vs 11%</p> <p>有害事象による中止:1% vs 0%</p> <p>治療関連死亡:1 例(肺炎) vs 0 例</p> <p>用量調整:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象による中断:55% vs 7% ・有害事象による減量:30% vs 3%
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-3 臨床試験の概要

試験名	PACE[8]
書誌情報	Mayer EL, Ren Y, Wagle N, Mahtani R, Ma C, DeMichele A, et al. PACE: A randomized phase II study of fulvestrant, palbociclib, and avelumab after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor and aromatase inhibitor for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer. J Clin Oncol.

	2024;42:2050-60.
臨床試験登録情報	NCT03147287
試験を実施した場所	米国 13 施設
試験の登録期間	2017 年 9 月~2022 年 2 月
対象集団	ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性転移性乳癌で CDK4/6 阻害薬+アロマターゼ阻害薬治療後に病勢進行した患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性転移性乳癌(各施設基準による) ・CDK4/6 阻害薬+内分泌療法(アロマターゼ阻害薬又はタモキシフェン)による前治療での病勢進行(転移性疾患での 6 か月以上の治療、又は術後補助療法での 12 か月以内の CDK4/6 阻害薬への曝露) ・転移性乳癌に対して化学療法 1 ライン以内 ・転移性乳癌に対して内分泌療法 2 ライン以内
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・試験薬投与 7 日未満での前治療(フルベストラント除く) ・前治療関連毒性がグレード 1 以下に回復していない ・免疫チェックポイント阻害薬による前治療歴 ・急速進行性で生命に関わる内臓転移 ・活動性の脳転移 ・パルボシクリブの毒性による中止歴又は 2 回を超える減量歴 ・強力な CYP3A 阻害薬・誘導薬の併用 ・免疫抑制薬の使用 ・制御困難な併存疾患(心血管疾患、活動性感染症、糖尿病等) ・活動性の自己免疫疾患 ・HIV、B 型・C 型肝炎ウイルス感染 ・妊娠・授乳中 ・他の悪性腫瘍の既往(例外あり)
介入方法の詳細	<p>群 1(フルベストラント単独(F)):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント 500 mg 筋注(サイクル 1 の 1、15 日目、その後月 1 回) <p>群 2(フルベストラント+パルボシクリブ(F+P)):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント 500 mg 筋注(上記と同様) ・パルボシクリブ 125 mg 経口 1 日 1 回、各サイクル 1-21 日目

	<p>群 3(フルベストラント+パルボシクリブ+アベルマブ(F+P+A)):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント+パルボシクリブ(上記と同様) ・アベルマブ 10 mg/kg 静注 2 週毎 ・1 サイクル 28 日 ・病勢進行、忍容できない毒性、同意撤回、死亡まで継続
比較対照の詳細	フルベストラント単独(主要比較)、フルベストラント+パルボシクリブ(副次的比較)
試験デザイン	第 II 相、多施設共同、1:2:1 のランダム化試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	治験責任医師判定による PFS:フルベストラント単独 vs フルベストラント+パルボシクリブ
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント+パルボシクリブ+アベルマブ vs フルベストラント単独の PFS ・ORR ・臨床的有用率 ・OS ・安全性
患者背景	<p>全体集団(n=220):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢の中央値:57 歳(25-83 歳) ・閉経後女性の割合:80.9% ・de novo 転移性乳癌患者の割合:40% ・内臓転移:60% ・前治療に用いた CDK4/6 阻害薬の内訳:パルボシクリブ 90.9%、リボシクリブ 4.5%、アベマシクリブ 4.1% ・CDK4/6 阻害薬による治療期間が 12 か月を超えた割合:75.9%
有効性	<p>PFS(治験責任医師による判定):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント単独:4.8 か月(90% CI: 2.1-8.2) ・フルベストラント+パルボシクリブ:4.6 か月(90% CI: 3.6-5.9) <p>ハザード比 1.11(90% CI: 0.79-1.55), P=0.62</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント+パルボシクリブ+アベルマブ:8.1 か月(90% CI: 3.2-10.7)

	<p>ハザード比 (vs フルベストラント) 0.75(90% CI: 0.50-1.12), P=0.23</p> <p>ORR:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント単:7.3% ・フルベストラント+パルボシクリブ:9.0% ・フルベストラント+パルボシクリブ+アベルマブ:13.0% <p>臨床的有用率:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント単独:29.1% ・フルベストラント+パルボシクリブ:32.4% ・フルベストラント+パルボシクリブ+アベルマブ:35.2% <p>OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント単独:27.5 か月 ・フルベストラント+パルボシクリブ:24.6 か月 (ハザード比 1.02) ・フルベストラント+パルボシクリブ+アベルマブ:42.5 か月(ハザード比 (vs F) 0.68)
安全性	<p>治療関連有害事象(グレード 3/4):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント単独:1.9%(1/53 例) ・フルベストラント+パルボシクリブ:41.8%(46/110 例) ・フルベストラント+パルボシクリブ+アベルマブ:69.8%(37/53 例) <p>主な有害事象(フルベストラント+パルボシクリブ):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好中球減少:65.5%(グレード 3-4:32.7%) ・疲労:34.5% ・貧血:21.8% <p>主な有害事象(フルベストラント+パルボシクリブ+アベルマブ群):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・好中球減少:73.6%(グレード 3-4:49.1%) ・疲労:64.2%

	<ul style="list-style-type: none"> ・貧血:34.0% ・血小板減少:32.1% <p>免疫関連有害事象(アベルマブ含有群):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・52.8%の患者で発現 ・AST 上昇:11.3% ・ALT 上昇:9.4% ・グレード 3-4 の免疫関連有害事象は稀 ・間質性肺疾患は観察されず <p>用量調整:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パルボシクリブ休薬:F+P 群 36.0%、F+P+A 群 57.4% ・パルボシクリブ減量:F+P 群 22.5%、F+P+A 群 20.4% ・アベルマブ休薬:38.9%
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

表 2-1-7-4 臨床試験の概要

試験名	MAINTAIN[9]
書誌情報	Kalinsky K, Accordino MK, Chiuзан C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized phase II trial of endocrine therapy with or without ribociclib after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: MAINTAIN trial. J Clin Oncol. 2023;41:4004-13.
臨床試験登録情報	NCT02632045
試験を実施した場所	米国 13 施設
試験の登録期間	2016 年 5 月~2021 年 12 月
対象集団	ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性転移性又は切除不能乳癌で、内分泌療法+CDK4/6 阻害薬治療中に病勢進行した患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18 歳以上の男女 ・組織学的又は細胞学的に確認されたホルモン受容体陽性かつ

	<p>HER2 陰性転移性又は切除不能乳癌(ASCO/CAP 基準)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ランダム化前に内分泌療法+CDK4/6 阻害薬で病勢進行 ・前 CDK4/6 阻害薬進行後の介入治療は許可 ・閉経前の場合、内分泌療法開始の少なくとも 2 週間前に GnRH アナログ開始が必要 ・ECOG PS 0-1 ・測定可能又は測定不可能病変 ・ベースライン QTc 間隔\leq450 ms ・正常な臓器・骨髄機能 ・転移性乳癌に対する化学療法 1 ライン以内 ・症状のない、以前に治療された脳転移のある患者は、決定的治療完了後少なくとも 4 週間臨床的に安定し、コルチコステロイドを中止していれば適格
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・治療開始前 14 日以内の抗癌剤治療又は放射線治療 ・前内分泌療法又は CDK4/6 阻害薬からの休薬期間の規定なし
介入方法の詳細	<ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラント又はエキセメスタンへの内分泌療法変更 ・リボシクリブ 600 mg 経口 1 日 1 回、21 日間投与/7 日間休薬 <p>内分泌療法の選択:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フルベストラントによる前治療なし:フルベストラント 500 mg 筋注(1 サイクル目の 1 日目、15 日目、その後 4 週毎に 1 日目) ・フルベストラントによる前治療あり:エキセメスタン 25 mg 経口 1 日 1 回 ・エキセメスタンによる前治療あり:フルベストラント ・いずれの薬剤による前治療もなし:フルベストラント推奨・病勢進行、忍容できない毒性、同意撤回、死亡まで継続
比較対照の詳細	内分泌療法変更+プラセボ
試験デザイン	第 II 相、多施設共同、研究者主導、プラセボ対照、ランダム化試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	局所判定による PFS:ランダム化から RECIST 1.1 基準による病勢進行又は死亡までの期間
主な副次的評価項目	・ORR:RECIST v1.1 基準

	<ul style="list-style-type: none"> ・臨床的有用率:完全奏効、部分奏効、又はランダム化から24週間以上の安定病変の患者割合 ・有害事象 ・血液マーカー(ctDNA 検出を含む)
患者背景	<p>全体集団(n=119):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・年齢中央値:プラセボ群 59 歳、リボシクリブ群 55 歳 ・女性:98.3% vs 100% ・ECOG PS 0:64.4% vs 66.7% ・前治療に用いた CDK4/6 阻害薬の内訳:パルボシクリブ 86.5%、リボシクリブ 11.7%、アベマシクリブ 1.7% ・前治療に用いた CDK4/6 阻害薬による治療期間の中央値:プラセボ群 17 か月、リボシクリブ群 15.5 か月 ・前治療に用いた CDK4/6 阻害薬による治療期間が 12 か月を超えている者の割合:67.2%
有効性	<p>PFS(局所判定):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群:2.76 か月(95% CI: 2.66-3.25) ・リボシクリブ群:5.29 か月(95% CI: 3.02-8.12) <p>ハザード比 0.57(95% CI: 0.39-0.85), P=0.006</p> <p>・6 か月無増悪生存率:</p> <p>プラセボ群:23.9% vs リボシクリブ群:41.2%</p> <p>・12 か月無増悪生存率:</p> <p>プラセボ群:7.4% vs リボシクリブ群:24.6%</p> <p>フルベストラント併用サブグループ(n=99):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群:2.76 か月(95% CI: 2.66-3.25) ・リボシクリブ群:5.29 か月(95% CI: 2.96-8.12) <p>ハザード比 0.60(95% CI: 0.39-0.94)</p> <p>エキセメスタン併用サブグループ(n=20):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群:3.06 か月(95% CI: 1.84-5.95) ・リボシクリブ群:5.36 か月(95% CI: 3.02-14.50) <p>ハザード比 0.41(95% CI: 0.14-1.24)</p> <p>ORR(測定可能病変を有する患者、n=70):</p>

	<p>・プラセボ群:11%</p> <p>・リボシクリブ群:20%(P=0.51)</p> <p>・完全奏効:リボシクリブ群で 2 例</p> <p>臨床的有用率:</p> <p>・プラセボ群:25%</p> <p>・リボシクリブ群:43%(P=0.06)</p> <p>分子サブグループ解析(フルベストラント併用、n=78):</p> <p>・ESR1 変異陽性(42.3%):</p> <p>プラセボ群:3.02 か月、リボシクリブ群:2.96 か月(ハザード比 1.22)</p> <p>・ESR1 野生型:</p> <p>プラセボ群:2.76 か月、リボシクリブ群:8.32 か月(ハザード比 0.30)</p>
安全性	<p>治療関連有害事象:</p> <p>・全グレードの有害事象はほとんどが軽度</p> <p>血液学的有害事象:</p> <p>・好中球減少:プラセボ群 15.3% vs リボシクリブ群 71.7%</p> <p>グレード 3:0% vs 38.3%</p> <p>グレード 4:1.7% vs 1.7%</p> <p>・発熱性好中球減少:プラセボ群 0 例 vs リボシクリブ群 2 例</p> <p>・貧血:22% vs 23.3%(グレード 3:1.7% vs 1.7%)</p> <p>・血小板減少:5.1% vs 25%(すべて軽度)</p> <p>非血液学的有害事象:</p> <p>・疲労:32.2% vs 33%</p> <p>・ALT 上昇:20.3% vs 16.7%</p> <p>・AST 上昇:28.8% vs 25%</p> <p>・QTc 延長:3.4% vs 13.3%(グレード 3:0% vs 1.7%)</p> <p>・下痢:10.2% vs 15%</p> <p>・嘔吐:5.1% vs 15%</p> <p>・間質性肺炎:プラセボ群 0 例 vs リボシクリブ群 2 例(軽度)</p>

	<p>用量調整:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象による中断: プラセボ群 20% vs リボシクリブ群 53% ・有害事象による減量: プラセボ群 8.5% vs リボシクリブ群 25% <p>治療関連死亡:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・プラセボ群: 肺炎 1 例(発熱・好中球減少なし) ・リボシクリブ群: 敗血症・好中球減少・病勢進行 1 例 <p>グレード≥2 の ECG 延長(QTc 延長>480ms):</p> <ul style="list-style-type: none"> ・各群 1 例ずつ
日本人集団における有効性	記載なし
日本人集団における安全性	記載なし

2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

製造販売業者はカピバセルチブの追加的有用性を評価するため、2023 年 3 月から 2024 年 10 月まで段階的に SR を実施した。具体的には、2023 年 3 月、8 月、及び 2024 年 2 月にグローバル本社において英語の文献に対する SR が実施され、2023 年 11 月に日本語の文献に対する SR が実施された。分析枠組み決定後の 2024 年 10 月には、分析枠組みを考慮したリサーチクエスチョンに従って、過去の SR 以降に公開された英語文献と日本語文献を対象とした SR が実施された。

この結果、追加的有用性の評価に使用可能な RCT が 42 件特定された。費用対効果評価専門組織で決定されたカピバセルチブに係る分析枠組みを包含する形で検索が行われており、製造販売業者による SR の方法に大きな問題は認められなかった。

公的分析の SR では、リサーチクエスチョンの除外基準に「前治療に CDK4/6 阻害薬が使用されていない」患者を明記し、分析枠組みに沿った CDK4/6 阻害薬前治療歴を必須とする対象集団を設定した。その結果、公的分析ではカピバセルチブの有効性・安全性を評価する CAPItello-291 試験[6]、及び CDK4/6 阻害薬による治療後に実施された postMONARCH 試験[7]、PACE 試験[8]、MAINTAIN 試験[9]の 4 件を特定した。公的分析が特定した臨床試験は製造販売業者の SR でも包含されていた。

製造販売業者と公的分析の SR ではリサーチクエスチョンの設定に差異があるものの、製造販売業者が実施した SR において追加的有用性の評価に重要な論文が含まれていると判断した。

【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】

SR 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

製造販売業者の SR の結果、カピバセルチブと比較対照技術を直接比較したデータが存在しなかったため、製造販売業者は NMA を実施し、カピバセルチブの追加的有用性を評価した。製造販売業者は NMA の実施条件として、SR で特定された 42 件から、①分析対象薬剤以外の薬剤や本邦未承認薬を含む試験、②内分泌療法(CDK4/6 阻害薬)後に増悪した PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異陽性のホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性乳癌患者のデータが得られない試験を除外し、間接比較に適用可能な試験を選定した。なお、対象集団のデータが利用できない場合は、分析を可能とするため全体集団のデータを使用した。

PFS については、10 試験を用いて NMA による間接比較を実施した結果、基本分析においてフルベストラント+CDK4/6 阻害薬(アベマシクリブ)に対するカピバセルチブ+フルベストラントのハザード比は 0.53(95%CI: 0.33-0.85)と推定され、統計学的に有意な PFS の延長が示された。また、その他の分析においてエキセメスタン+エベロリムスに対するカピバセルチブ+フルベストラントのハザード比は 0.70(95%CI: 0.48-1.04)であった。

OS については、5 試験を用いて NMA による分析を実施した結果、基本分析においてフルベストラント+CDK4/6 阻害薬(パルボシクリブ)に対するカピバセルチブ+フルベストラントのハザード比は 0.78(95%CI: 0.43-1.43)と推定され、統計学的有意差は認められなかった。また、その他の分析においてエキセメスタン+エベロリムスに対するカピバセルチブ+フルベストラントのハザード比は 0.71(95%CI: 0.44-1.16)であった。

これらの結果から、製造販売業者は、カピバセルチブは比較対照技術に対して追加的有用性が示されていると判断した。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

<基本分析>

製造販売業者が NMA に含めた PACE 試験[8]は、CDK4/6 阻害薬の治療歴を有する患者を対象に、フルベストラントとフルベストラント+パルボシクリブの効果を比較した臨床試験である。PACE 試験では 90%以上の患者がパルボシクリブによる前治療を受けており、本試験は分析枠組みで想定されている CDK4/6 阻害薬の「切り替え」ではなく、その「継続」による効果を検討するものであった。

公的分析の SR で特定した postMONARCH 試験はホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性進行乳癌で CDK4/6 阻害薬治療後に病勢進行した患者に対してフルベストラント+CDK4/6 阻害薬(アベマシクリブ)とフルベストラントを比較した臨床試験である。また、前治療における CDK4/6

阻害薬の92%がパルボシクリブもしくはリボシクリブであることから、公的分析は、postMONARCH試験においてはCDK4/6阻害薬の「切り替え」の効果が検討されており、本試験は分析枠組みに合致した臨床試験であると判断した。

以上のことから、公的分析では、SRで特定した臨床試験のうち分析枠組みに合致しないPACE試験[8]及びMAINTAIN試験[9]を除外し、CAPItello-291試験[6]及びpostMONARCH試験[7]を用いたNMAによる再分析を実施した。Bucher法[10]を用いたPFSの間接比較において、フルベストラント+アベマシクリブに対するカピバセルチブ+フルベストラントのハザード比は0.53(95%CI: 0.33-0.86)であり、統計学的に有意な改善が認められた。

一方、postMONARCH試験においてOSデータが未成熟であったことから、OSに対する効果は報告されていなかった。公的分析のSRにおいて、分析枠組みに合致する他の臨床試験が存在しなかったことから、公的分析ではOSについては追加的有用性の判断に用いなかった。

これらのことから、公的分析ではカピバセルチブ+フルベストラントはフルベストラント+アベマシクリブに対して追加的有用性が示されていると判断した。

<シナリオ分析>

比較対照技術がエキセメスタン+エベロリムスであるシナリオ分析については、当該併用療法の効果を検証した臨床試験においてCDK4/6阻害薬治療後のデータが存在しないことから、公的分析では製造販売業者が全体集団のデータを使用したNMAの結果を受け入れた。このNMAにおいて、PFS及びOSのハザード比がそれぞれ0.70(95%CI: 0.48-1.04)、0.71(95%CI: 0.44-1.16)であり、統計学的有意差は認められなかったものの、点推定において1を下回っていた。このことから公的分析ではカピバセルチブ+フルベストラントはエキセメスタン+エベロリムスに対して追加的有用性が示されていると判断した。

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 等に基づいて、分析対象集団における追加的有用性を評価した。その結果を、表 2-4-1、表 2-4-2 に要約する。

表 2-4-1 カピバセルチブの追加的有用性に関する評価(基本分析)

対象集団	内分泌療法後に増悪した PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
介入	カピバセルチブ+フルベストラント
比較対照	フルベストラント+アベマシクリブ
アウトカム	PFS
追加的有用性	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他()
追加的有用性を判断した理由	CAPitello-291 試験と postMONARCH 試験を用いて Bucher 法による間接比較を実施した結果、フルベストラント+アベマシクリブに対するカピバセルチブ+フルベストラントの PFS のハザード比は 0.53(95%CI: 0.33-0.86)と推定されたことから、カピバセルチブ+フルベストラントはフルベストラント+アベマシクリブに対して追加的有用性が示されていると判断した。

表 2-4-2 カピバセルチブの追加的有用性に関する評価(シナリオ分析)

対象集団	内分泌療法後に増悪した PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌
介入	カピバセルチブ+フルベストラント
比較対照	エキセメスタン+エベロリムス
アウトカム	PFS、OS
追加的有用性	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている

	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他()
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他()
追加的有用性を判断した理由	<p>NMA による間接比較の結果、エキセメスタン+エベロリムスに対するカピバセルチブ+フルベストラントの PFS のハザード比は 0.70(95%CI: 0.48-1.04)、OS のハザード比は 0.71(95%CI: 0.44-1.16)であり、統計学的有意差は認められないものの点推定値が1を下回っていたことから、追加的有用性が示されていると判断した。</p>

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- ☒ 追加的有用性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()

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 フルベストラント+アベマシクリブと比較した費用効果分析の概要

製造販売業者は、内分泌療法後に増悪した PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有するホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌患者を分析対象集団として、カピバセルチブ+フルベストラントとフルベストラント+ CDK4/6 阻害薬の費用効果分析を実施した。なお、比較対照の CDK4/6 阻害薬はより安価なアベマシクリブとした。

分析には「無増悪 (Progression-free)」、「病勢進行 (Post-progression)」及び「死亡 (Death)」の 3 つの健康状態からなる PartSA モデルが用いられた。分析開始時点の年齢などの患者背景は CAPItello-291 試験における日本人サブグループに基づき設定された。1 か月 (30.44 日) を 1 サイクルとし、半サイクル補正が適用された。割引率は 2%、分析期間は生涯であった。

生存時間曲線 (PFS、OS) について、実臨床で使用経験が長くデータが豊富であるため結果の妥当性の検討が行いやすく、NMA のアンカーにもなっていることから、フルベストラントのパラメトリックモデルを CAPItello-291 試験におけるプラセボ+フルベストラント群のデータを用いて決定した。フルベストラントの PFS 曲線については AIC・BIC が低く、モデルの適合性が高い Log-logistic 分布と Log-normal 分布のうち、ハザード率の視覚的適合性が高い Log-normal 分布モデルを採用した。OS 曲線は AIC・BIC が低い Exponential、Log-normal、Log-logistic 分布のうち、視覚的適合性や乳癌専門医の意見、臨床データにより整合する Log-logistic 分布を採用した。当該モデルにフルベストラントに対するカピバセルチブ+フルベストラント及び比較対照技術のハザード比を適用することで、カピバセルチブ+フルベストラント及び比較対照技術の生存時間曲線を推定した。ハザード比は、カピバセルチブ+フルベストラントについては CAPItello-291 試験から、比較対照技術であるフルベストラント+アベマシクリブ及びエキセメスタン+エベロリムスについては、NMA により推定された値を用いた。

健康状態別 (無増悪状態、病勢進行状態) の QOL 値は、CAPItello-291 試験の EQ-5D-5L のデータと、Shiroya et al. (2016) による日本人のバリューセットを用いて、反復測定混合効果モデル (MMRM) 法により算出した。加えて、日本人一般集団における加齢による QOL 値の減少や、有害事象による QOL 値の減少も考慮された。

費用については、無増悪状態ではカピバセルチブ+フルベストラント及び比較対照技術にかかる薬剤費、管理費用、有害事象関連費用を、病勢進行後は後治療費用を計上した。

無増悪状態の薬剤費及び管理費用は、各治療の投与期間に基づき算出された。投与期間の設定にあたっては、TTD 又は PFS を用いる方法が検討されたが、比較対照技術の主要な臨床試

験では TTD データが得られなかったため、PFS を用いて設定した。

カピバセルチブは、PIK3CA、AKT1、又は PTEN 遺伝子に変異を有する患者を対象とするため、遺伝子検査費用がカピバセルチブ群にのみ計上された。検査費用には、「D004-2 悪性腫瘍組織検査(口 3 項目以上)」として定められている 12,000 点を用い、これに CAPItello-291 試験における遺伝子変異陽性率の逆数を乗じることで、変異陽性患者 1 人を特定するための費用が算出された。

病勢進行後の後治療費用については、三次治療以降に使用される主要なレジメンを想定し、各レジメンの薬剤費と管理費用に投与期間を乗じて費用を算出した。これに、後治療として選択される割合を掛けて加重平均をとり、後治療費用とした。レセプトデータベースからの集計や公開情報からの推計が困難であった費用パラメータは、乳癌専門医 5 名に対するインタビュー調査結果と乳癌のオピニオンリーダーとの協議により標準的な診療内容を決定し、それに診療報酬点数を当てはめて算出した。

製造販売業者による基本分析の結果は表 3-1-1-1 に示す。

表 3-1-1-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カピバセルチブ +フルベストラント	3.31	0.86	20,169,278	7,537,120	8,727,038
フルベストラント +アベマシクリブ	2.45		12,632,158		

3.1.2 フルベストラント+アベマシクリブと比較した費用効果分析に対する見解

a) 薬価について

製造販売業者は、評価対象技術並びに比較対照技術の薬剤費を、2024 年 4 月時点の薬価基準に基づき算出している。しかし、2025 年 4 月 1 日にカピバセルチブ、エキセメスタン、エベロリムスの薬価が改定されたため、最新時点の価格を用いて再分析を実施する必要がある。

b) OS 及び PFS について

製造販売業者の分析では、カピバセルチブ+フルベストラントと比較対照技術であるフルベストラント+CDK4/6 阻害薬とを直接比較したデータが存在しないことから、間接比較により PFS 及

び OS のハザード比が推定された(図 3-1-1-3)。カピバセルチブの治療成績には CAPItello-291 試験[6]の結果が用いられ、比較対照技術の治療成績には、PFS については postMONARCH 試験[7]、OS については PACE 試験[8]の結果が参照された。

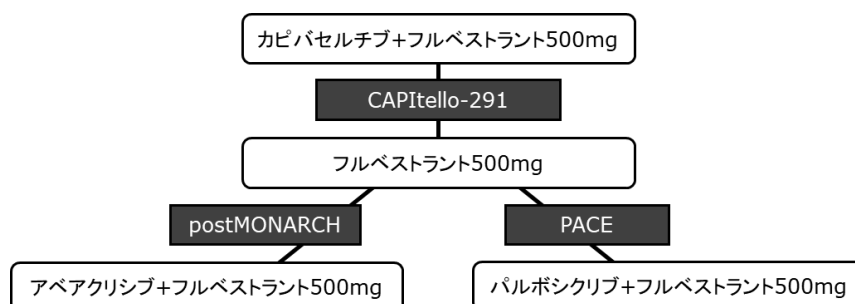


図 3-1-1-3 カピバセルチブ+フルベストラントとフルベストラント+CDK4/6 阻害薬の比較

2.3.2 における議論の通り、PACE 試験は、CDK4/6 阻害薬の投与歴がある患者(90.9%がパルボシクリブ)を対象に、フルベストラントとフルベストラント+パルボシクリブの効果を比較した試験である。同試験では、フルベストラントに対する「フルベストラント+CDK4/6 阻害薬」の OS のハザード比は 1.02、PFS のハザード比は 1.11 であり、同一の CDK4/6 阻害薬の継続投与は PFS 及び OS の延長に寄与しない可能性が示唆されている。

一方で、分析枠組みにおける比較対照技術は「フルベストラント+CDK4/6 阻害薬(切り替え)」であり、同一薬剤の継続投与を評価した PACE 試験のデータを、その治療効果の推計に用いることは妥当ではない。臨床専門家への意見聴取によれば、CDK4/6 阻害薬の切り替え療法に関しては有効性を示す確立したエビデンスは存在しないが、日本の実臨床では治療効果が期待され、この切り替え療法が広く用いられているとのことであった。

なお、製造販売業者は PFS のハザード比の推計に CDK4/6 阻害薬(切り替え)の効果を検証した postMONARCH 試験の結果を使用しており、公的分析では製造販売業者の分析を受け入れた。

c) 検査費について

製造販売業者は、カピバセルチブの対象である PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を特定するための費用として、遺伝子検査の費用に変異陽性患者を 1 人特定するための検査回数(CAPItello-291 試験における遺伝子変異陽性率の逆数)を乗じた費用を計上した。一方、公的分析においては、PIK3CA、AKT1、または PTEN 遺伝子変異がすでに判明している患者が分析対象であることから、遺伝子検査費用を含めることには課題があると考えた。

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) 薬剤費について
- b) OS について

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)

- c) 検査費について

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 薬剤費について

表 3-4-1-1 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)
4.2.3.1 分析対象技術及び 比較対照技術の費用	101	表 4-2-3-1-1

表4-2-3-1-1 各薬剤の価格

一般名	品名・規格(最大規格)・単位	先発品薬価(円)	後発品薬価(円)
カピバセルチブ	トルカブ錠200mg(1錠)	11,244.3	—
フルベストラント	フェソロデックス筋注250mg(1筒)	38,401.0	—
アベマシクリブ	ベージニオ錠150mg(1錠)	7,917.5	—
エベロリムス	アフィニートール錠5mg(1錠)	9560.6	—
エキセメスタン	アロマシン錠25mg(1錠)	182.7	126.3

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は評価対象技術並びに比較対照技術である各薬剤の費用を、2024 年 4 月時点の薬価に基づき算出している。しかし、カピバセルチブ、エキセメスタン、エベロリムスについては下表の通り公的分析期間において薬価が改定されている。公的分析では、最新時点(2025 年 7 月時点)の価格を用いて分析を実施した(表 3-4-1-2)。

表 3-4-1-2 カピバセルチブ、エキセメスタン、エベロリムスの薬剤費

一般名	製品名	変更前薬価(円)	変更後薬価(円)
カピバセルチブ	トルカブ錠 160mg	9,263.5	11,116.2
	トルカブ錠 200mg	11,244.3	13,493.2
エベロリムス	アフィニートール錠 5mg	9,560.6	9,089.1
エキセメスタン	アロマシン錠 25mg	182.7	149.9

3.4.2 OS について

表 3-4-2-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
3.8.4 間接比較の解析結果	73 - 79	1

【報告書等の記述】

PFS の NMA の結果、フルベストラント+アベマシクリブに対する本剤+フルベストラントの HR は 0.53 (95% CI:0.33-0.85)であり、有意な改善が認められた。アベマシクリブと同じ CDK4/6 阻害薬であるパルボシクリブと比較した場合の本剤+フルベストラントの HR は 0.41 (95% CI:0.25-0.69)であり、同様の結果であった。

OS の NMA の結果、フルベストラント+アベマシクリブとの比較はデータが存在せず困難であったが、フルベストラント+パルボシクリブに対する本剤+フルベストラントの HR は 0.78 (95% CI:0.43-1.43)であり、統計学的有意差は認められなかったものの、臨床的に意義のある改善 (184)が示された。

【具体的な再分析の内容】

公的分析ではフルベストラント+アベマシクリブに対するカピバセルチブ+フルベストラントの OS、PFS のハザード比を推定するために、CAPItello-291 試験と CDK4/6 阻害薬の「切り替え」の効果を検討した postMONARCH 試験を使用した間接比較を行うことが妥当であると考えた。

postMONARCH 試験ではフルベストラントに対するフルベストラント+アベマシクリブの効果が検証されており、フルベストラントに対するフルベストラント+アベマシクリブの PFS のハザード比は全体集団で 0.73 (95%CI:0.57-0.95)、PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有する部分集団で 0.86 (95%CI:0.60-1.24)であった。一方で OS データが未成熟であったことから、OS に対する効果は報告されていなかった。

公的分析の SR では、分析枠組みに合致する他の臨床試験が特定されなかった。そのため、公的分析では postMONARCH 試験で報告された PFS のハザード比から OS のハザード比を推定する方法を検討した。Petrelli ら[11]は、複数のホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌患者に対する試験を統合解析し、PFS と OS の間に相関関係があることを報告しており、PFS のハザード比から OS のハザード比を推定する方法を提示している。この手法を本分析に適用した場合、PFS のハザード比が 0.73 であれば OS のハザード比は 0.85、PFS のハザード比が 0.86 であれば OS のハザード比が 0.92 と推定された。また、Lux ら[12]も同様にホルモン受容体陽性 HER2 陰性乳癌患者を対象とした複数の試験の解析において、PFS と OS の間に統計的に有意

な相関があることを報告しており、回帰モデルを用いて OS のハザード比を推定している。

公的分析では、フルベストラントに対するフルベストラント+アベマシクリブの効果は PFS において示されていることから、PFS と OS の間に相関関係があるとする先行研究に基づき、OS の推定を行った。ただし、この推定は不確実性が大きいため、費用対効果評価の分析ガイドライン「14.1 分析の設定等が一意に定まらず、それらの違いが結果に影響を与える可能性がある場合は、複数のシナリオに基づいた分析を行う。」[13]に従い、公的分析では、PFS から推定した OS のハザード比(0.92)よりやや保守的な値である 0.95 を基本分析とし、0.85~1.02 に変動させた感度分析を実施した。フルベストラントに対するフルベストラント+アベマシクリブのハザード比とフルベストラント+アベマシクリブに対するカピバセルチブ+アベマシクリブのハザード比の関係を表 3-4-2-2 に記載する。この結果を元に総合的に意思決定を行うことを想定しており、このような提示方法は費用対効果評価制度において実施されている[14]。

表 3-4-2-2 OS のハザード比の推定

FLU+ABE vs FLU のハザード比	CAPI+FLU vs FLU+ABE のハザード比
1.02	0.78
1.00	0.80
0.95	0.84
0.90	0.89
0.85	0.94

* FLU:フルベストラント、ABE:アベマシクリブ、CAPI:カピバセルチブ

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 検査費について

表 3-5-1-1 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)
4.2.3.1 分析対象技術及び 比較対照技術の費用	101	23

【報告書等の記述】

本剤は PIK3CA、AKT1 又は PTEN 遺伝子変異を有する患者が対象となっているため、当該遺伝子検査が必要となり、変異陽性患者を特定するためには変異陰性の患者にも検査が行われることになる。CAPItello291 試験における変異陽性率は 40.8%であったため、変異陽性患者を 1 人特定する費用として、 $1/0.408$ 回(2.45 回)の検査が必要となるので、遺伝子検査の費用 12,000 点(D004-2 悪性腫瘍組織検査 口3項目以上の点数)にこの 2.45 を乗じた値を検査費用として本剤+フルベストラント群に計上した。

【具体的な再分析の内容】

PIK3CA、AKT1、又は PTEN 遺伝子変異を有することがすでに判明している患者が分析対象集団であることから、公的分析では遺伝子検査にかかる費用を分析に含めないこととした。

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

・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()

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

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-1、4-1-1-2 に示す。

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)
カピバセルチブ +フルベストラント	3.31	0.86	20,169,278	7,537,120	8,727,038
フルベストラント +アベマシクリブ	2.45		12,632,158		

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)
カピバセルチブ +フルベストラント	3.31	0.64	21,543,762	8,937,592	13,994,792
フルベストラント +アベマシクリブ	2.67		12,606,169		

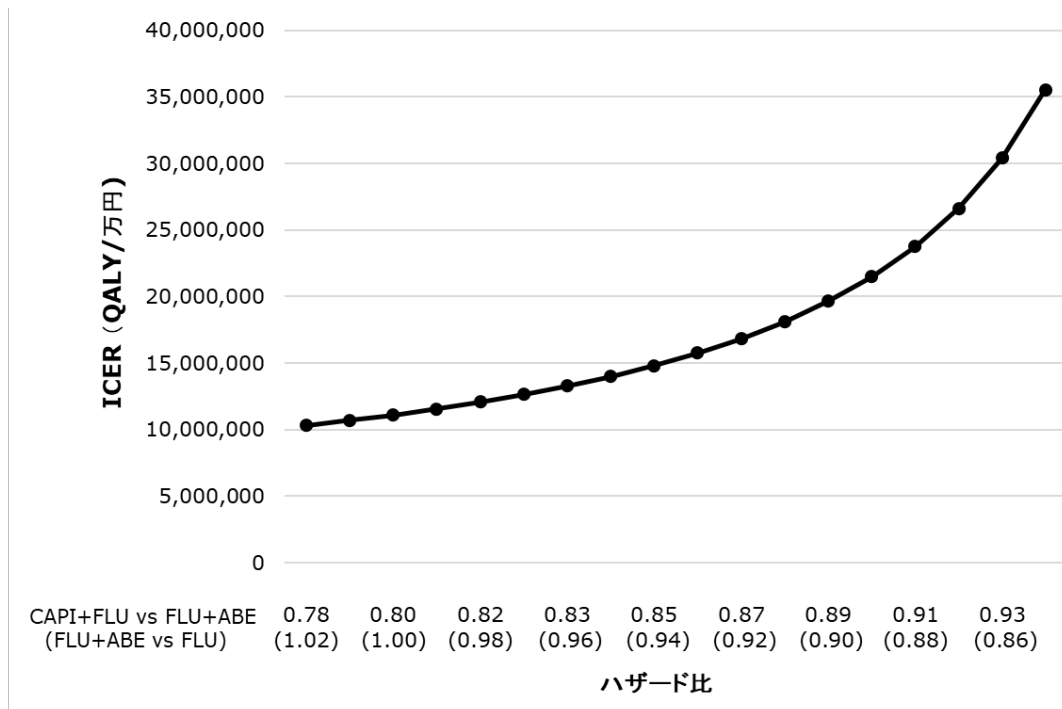
3.4.2 の通り、フルベストラントに対するフルベストラント+アベマシクリブの OS のハザード比を 0.85~1.0 に変動させた感度分析の結果を表 4-1-1-3、図 4-1-1-4 に示す。表 4-1-1-3、図 4-1-1-4 を参照すると、フルベストラントに対するフルベストラント+アベマシクリブの OS のハザード比は結果に与える影響が大きく、ハザード比が 0.99 を下回る(フルベストラント+アベマシ

クリブに対するカピバセルチブ+フルベストラントのハザード比 0.81 を上回る)と ICER は 1125 万円/QALY を超過することが示されている。この結果を総合的に考慮するとフルベストラント+CDK4/6 阻害薬と比較したカピバセルチブの ICER は少なくとも 1125 万円/QALY を超えると判断することが妥当である。

表 4-1-1-3 OS のハザード比と ICER の関係

CAPI+FLU vs FLU+ABE のハザード比	FLU+ABE vs FLU のハザード比	増分 QALY	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
0.78	1.02	0.86	8,911,603	10,318,517
0.79	1.01	0.83	8,915,024	10,696,113
0.80	1.00	0.80	8,918,537	11,110,914
0.81	0.99	0.77	8,922,145	11,568,641
0.82	0.98	0.74	8,925,852	12,076,250
0.82	0.97	0.71	8,929,660	12,642,283
0.83	0.96	0.67	8,933,572	13,277,349
0.84	0.95	0.64	8,937,592	13,994,792
0.85	0.94	0.60	8,941,724	14,811,625
0.86	0.93	0.57	8,945,970	15,749,895
0.87	0.92	0.53	8,950,335	16,838,682
0.88	0.91	0.49	8,954,822	18,117,157
0.89	0.90	0.46	8,959,436	19,639,369

* CAPI:カピバセルチブ、FLU:フルベストラント、ABE:アベマシクリブ



* FLU:フルベストラント、ABE:アベマシクリブ、CAPI:カピバセルチブ

図 4-1-1-4 OS のハザード比と ICER の関係

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析における修正内容と分析結果に対する影響を表 4-1-2 に要約する。

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	0.86	7,537,120	8,727,038
a	薬剤費	0.86	9,205,582	10,658,908
a+b	OS のハザード比	0.64	9,231,572	14,455,115
a+b+c	検査費用	0.64	8,937,592	13,994,792

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

<糖尿病ケトアシドーシスについて>

カピバセルチブは、インスリンシグナル伝達のマスターレギュレーターである AKT を阻害することにより、重篤な高血糖及び糖尿病ケトアシドーシスを引き起こすリスクが注意喚起されている[15]。CAPItello-291 試験[6]では 16.9%に高血糖を認め、国内市販直後調査(約 350 例中)では 33 例の高血糖関連事象が報告され、そのうち 1 例が糖尿病ケトアシドーシスにより死亡している。特に注意すべき点として、投与開始初日から高血糖を発現する可能性があること、非糖尿病患者においても糖尿病ケトアシドーシスを発症し得ること、大量のインスリン投与によっても血糖コントロールが不十分で死亡に至った症例が報告されていることが挙げられている。費用効果分析において、重篤な高血糖及び糖尿病ケトアシドーシスに関連する費用は含まれていないが、これら費用を計上すると、増分費用が大きくなり、ICER も大きくなると推察される。

4.2 再分析における感度分析の結果

再分析における一元感度分析の結果を表 4-2-1 に示す。

表 4-2 一元感度分析の結果

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
OS 相対効果: カピバセルチブ+フルベストラント vs フルベストラント	0.56	1.13	95%CI(製造販売業者設定)	4,004,822	Dominated (劣位)
PFS 相対効果: カピバセルチブ+フルベストラント vs フルベストラント	0.34	0.62	95%CI(製造販売業者設定)	8,141,577	23,375,339
OS 相対効: フルベストラント+CDK4/6 阻害薬 vs フルベストラント	0.62	1.69	95%CI(製造販売業者設定)	4,396,477	Dominated (劣位)
割引率(QALY)	0%	4%	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[13]	11,535,327	16,585,358
カピバセルチブ+フルベストラント群: 病勢進行後の患者の後治療選択割合	81%	121%	製造販売業者設定	11,831,498	16,377,821
PFS 相対効果: フルベストラント+CDK4/6 阻害薬 vs フルベストラント	0.6	1.23	95%CI(製造販売業者設定)	11,899,379	15,285,962
投与期間: エキセメスタン+エペロリムス	6.3	9.3	95%CI(製造販売業者設定)	12,841,969	15,147,614

カピバセルチブ+フルベストラント群： 病勢進行後の患者のその他内分泌療法選択割合	65%	96%	製造販売業者設定	12,898,649	15,202,275
カピバセルチブ+フルベストラント群： 病勢進行後の患者のエキセメスタン+ エベロリムス選択割合	81%	121%	製造販売業者設定	12,898,649	15,202,275
月あたり費用(円)：エキセメスタン+ エベロリムス	509941.4	755404.2	製造販売業者設定	12,898,649	15,202,275
カピバセルチブ+フルベストラント群： 病勢進行後の患者の化学療法選択 割合	172%	256%	製造販売業者設定	13,028,157	15,059,612
割引率(費用)	0%	4%	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[13]	13,422,495	14,675,283

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 専門組織の指示に基づくシナリオ分析

費用対効果専門組織で決定された比較対照技術にエキセメスタン+エベロリムスを用いたシナリオ分析の結果を表 4-3-1-1、4-3-1-2 に示す。3.4.1 及び 3.4.3 の通り、薬剤費及び検査費を変更し、ICER を算出した。

表 4-3-1-1 製造販売業者による専門組織の指示に基づくシナリオの結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カピバセルチブ +フルベストラント	3.31	1.12	20,169,278	9,233,722	8,216,461
エキセメスタン +エベロリムス	2.19		10,935,557		

表 4-3-1-2 再分析における専門組織の指示に基づくシナリオの結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
カピバセルチブ +フルベストラント	3.31	1.12	21,543,762	10,811,521	9,620,437
エキセメスタン +エベロリムス	2.19		10,732,241		

5. 参考文献

- [1] NICE. Abemaciclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy [TA1063] [cited 2025 Aug 2]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1063>
- [2] CDA-AMC. capivasertib [cited 2025 Aug 2]. Available from: <https://www.cda-amc.ca/capivasertib>
- [3] PBAC. Capivasertib: Public Summary Document – November 2024 PBAC meeting. [cited 2025 Aug 2]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/capivasertib-PSD-November-2024>
- [4] HAS. Truqap (capivasertib) – Cancer du sein [cited 2025 Aug 2]. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3521945/fr/truqap-capivasertib-cancer-du-sein
- [5] IQWiG. Capivasertib (breast cancer) – Addendum to Project A24-105 [cited 2025 Aug 2]. Available from: <https://www.iqwig.de/en/projects/a25-26.html>
- [6] Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno HL, et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2023;388:2058–70.
- [7] Kalinsky K, Bianchini G, Hamilton E, Graff SL, Park KH, Jeselsohn R, et al. Abemaciclib plus fulvestrant in advanced breast cancer after progression on CDK4/6 inhibition: Results from the phase III postMONARCH trial. *J Clin Oncol*. 2025;43:1101–12.
- [8] Mayer EL, Ren Y, Wagle N, Mahtani R, Ma C, DeMichele A, et al. PACE: A randomized phase II study of fulvestrant, palbociclib, and avelumab after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor and aromatase inhibitor for hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2024;42:2050–60.
- [9] Kalinsky K, Accordino MK, Chiuзан C, Mundi PS, Sakach E, Sathe C, et al. Randomized phase II trial of endocrine therapy with or without ribociclib after progression on cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition in hormone

- receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: MAINTAIN trial. *J Clin Oncol*. 2023;41:4004–13.
- [10] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50:683–91.
- [11] Petrelli F, Barni S. Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials. *Med Oncol*. 2014;31:776.
- [12] Lux MP, Böhme S, Hücherig S, Jeratsch U, Kürschner N, Lüftner D. Surrogate threshold effect based on a meta-analysis for the predictive value of progression-free survival for overall survival in hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;176:495–506.
- [13] C2H. 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 年度版. [cited 2025 Aug 2]. Available from:
https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja_2024.pdf
- [14] C2H. フィネレノン (ケレンディア). [cited 2025 Aug 2]. Available from:
<https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2206.html><https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2206.html>
- [15] 一般社団法人日本糖尿病学会. AKT 阻害薬カピバセルチブ使用時の高血糖・糖尿病ケトアシドーシス発現についての注意喚起. [cited 2025 Aug 2]. Available from:
https://www.jds.or.jp/modules/important/index.php?content_id=429