ISSN 2759-6478 (Online)

Academic Technology Assessment Group (ATAG) Reports
2023;1(5)

Cost-effectiveness evaluation of Valbenazine for Tardive dyskinesia

Kaori Fujito [1], Yasuhiro Morii [2], Yoko Akune [3],
Takeru Shiroiwa [2], Rei Goto [3,4], Takashi Fukuda [2]

[1] Health Technology Assessment Unit, Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine
[2] Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health
[3] Graduate School of Health Management, Keio University
[4] Graduate School of Business Administration, Keio University

Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H)

ISSN 2759-6478 (Online)

Academic Technology Assessment Group (ATAG) Reports
2023;1(5)

遅発性ジスキネジアに対するバルベナジンの費用対効果評価

藤戸 香理[1)]，森井 康博[2)]，阿久根 陽子[3)]，白岩 健[2)]，
後藤 励[3,4)]，福田 敬[2)]

[1)] 慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室 HTA 公的分析研究室
[2)] 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター
[3)] 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科
[4)] 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科

保健医療経済評価研究センター（C2H）

目次

Abstract …… 5
抄録 …… 6
略語表 …… 7
0. 分析枠組み …… 8
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 …… 9
2. 追加的有用性の評価 …… 9
2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー …… 9
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン …… 9
2.1.2 実施の流れ …… 10
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準 …… 10
2.1.4 使用したデータベース …… 10
2.1.5 使用した検索式 …… 11
2.1.6 検索結果 …… 14
2.1.7 臨床試験の概要 …… 15
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 …… 19
【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】 …… 19
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 …… 20
2.3.1 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 …… 20
2.3.2 公的分析が実施したメタアナリシス …… 22
2.4 追加的有用性の有無に関する評価 …… 23
【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】 …… 23
3. 費用対効果の評価 …… 23
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 …… 23
3.1.1 経過観察と比較した費用効果分析の概要 …… 23
3.1.2 経過観察と比較した費用効果分析に対する見解 …… 26
3.1.2.1 TD の治療奏効率の設定について …… 26
3.1.2.2 TD による死亡のハザード比 …… 26
3.1.2.3 TD による減少 QOL 値 …… 27

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無 …… 27
3.3 実施が必要な再分析の概要 …… 28
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) …… 28
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) …… 28
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 …… 28
3.4.1 TD の治療奏効率について …… 28
【具体的な再分析の内容】…… 28
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容 …… 29
4. 分析結果 …… 29
4.1 再分析における基本分析の結果 …… 29
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 …… 29
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 …… 30
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 …… 30
4.2 再分析における感度分析の結果 …… 30
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 …… 30
4.4 分析結果の解釈 …… 31
4.5 価格調整率の重み …… 31
5. 参考文献 …… 31

Abstract

The academic technology assessment group (ATAG) reviewed a report submitted by the manufacturer of valbenazine (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) on the additional benefits and cost-effectiveness of valbenazine compared to watchful waiting in patients with tardive dyskinesia. This report summarizes the results of the review and reanalysis by the ATAG. In evaluating the additional benefits of valbenazine, the manufacturer conducted a meta-analysis of three endpoints for the 40 mg/day and 80 mg/day doses: changes in the Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS) total score from baseline at Week 6; the percentage of patients with ≥ 50% improvement from baseline in the AIMS total score; and changes in the clinical global impression of improvement of the tardive dyskinesia score from baseline obtained from J-KINECT, KINECT3, and KINECT2 trials. According to the results of the meta-analysis, valbenazine showed statistically significant efficacy for these endpoints; therefore, the manufacturer concluded that valbenazine had additional benefits over the comparator. In the reanalysis, the ATAG conducted a meta-analysis for the 80 mg/day dose without KINECT2 trial, because the dose was not 80 mg/day in the trial. The ATAG concluded that valbenazine had additional benefits. Thus, because performing a cost-effectiveness analysis was appropriate, the ATAG examined the manufacturer' s analysis. The manufacturer developed a microsimulation model that accounted for antipsychotic discontinuation, resumption, and relapse of the primary diseases over time to reflect the time course of each simulation sample. In this model, the manufacturer defined the health status based on treatment response, antipsychotic medication use, and relapse of the primary diseases. The ATAG revised the treatment response rate for valbenazine because the manufacturer' s assumption was not appropriate in that the treatment response rate was higher than that obtained from the available evidence in clinical trials. The base-case analysis, based on a 50-time repetition of 10,000 samples, showed that valbenazine incurred an additional cost of JPY 3,666,420 and an additional 0.55 quality-adjusted life years (QALYs) compared to the comparator. This resulted in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of JPY 6,719,339/QALY. In conclusion, for patients with tardive dyskinesia, the results by the ATAG suggested that the ICER for valbenazine compared to watchful waiting was likely to fall between JPY 5 and 7.5 million/QALY from the perspective of public healthcare payers in Japan.

keywords: valbenazine, tardive dyskinesia, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

抄録

公的分析は、バルベナジンの製造販売業者（田辺三菱製薬株式会社）から提出された、遅発性ジスキネジア患者を対象とした、バルベナジンの経過観察と比較した場合の追加的有用性と費用対効果に関する報告書についてレビューを行った。本報告書は、公的分析によるレビューおよび再分析の結果をまとめたものである。製造販売業者は、バルベナジンの追加的有用性を評価するにあたり、J-KINECT 試験、KINECT3 試験、KINECT2 試験のデータを用いて、バルベナジン 40mg/ 日と 80mg/ 日の各投与量について、6 週目における AIMS(Abnormal Involuntary Movement Scale) スコアのベースラインからの変化量、AIMS スコアがベースラインから 50％以上改善した患者の割合、遅発性ジスキネジアの改善に関する CGI-TD(Clinical Global Impression of Improvement of Tardive dyskinesia) スコア変化量の 3 つの評価項目についてメタアナリシスを行った。その結果、バルベナジンはこれらのエンドポイントにおいて統計学的に有意な有効性を示し、製造販売業者はバルベナジンが比較対照技術に対して追加的有用性を有すると主張した。公的分析は、40mg/ 日投与の場合については製造販売業者の分析は妥当であると判断したものの、80mg/ 日の分析に関しては、用法用量の異なる KINECT2 試験の結果を J-KINECT 試験および KINECT3 試験と統合することは適切ではないとして、KINECT2 試験を含めずにメタアナリシスを実施した。これらのメタアナリシスの結果より、いずれのアウトカムにおいてもバルベナジンでプラセボよりも統計学的に有意な有効性が示されたため、公的分析はバルベナジンが追加的有用性を有すると判断した。したがって、公的分析は製造販売業者の費用効果分析の内容を精査した。製造販売業者は、シミュレーションサンプルごとの時間経過 (経時的な抗精神病薬の中止と再開、原疾患の再発) が反映できるように考慮したマイクロシミュレーションモデルを開発した。このモデルにおいて、製造販売業者は治療奏効や抗精神病薬の使用の有無、原疾患の再発に基づいて健康状態を定義した。公的分析は、バルベナジンの治療反応率の設定について、メタアナリシスの結果などを用いた仮定から設定治療奏効率が、臨床試験のエビデンスから得られた実際の治療奏効率よりも高い点で課題があると考え、その設定について再分析を行った。10,000 例を対象とした 50 回のマイクロシミュレーションに基づくベースケースでは、バルベナジンの経過観察に対する増分費用は 3,666,420 円であり、比較対照技術に対する増分効果は 0.55QALY であることが示された。 その結果、増分費用効果比 (ICER) は 6,719,339 円 /QALY となった。以上より、遅発性ジスキネジア患者に対するバルベナジンの ICER は、日本の公的医療の立場から、比較対照技術と比較して 500 万円 /QALY から 750 万円 /QALY の間に属する可能性が高いことが示唆された。

キーワード：バルベナジン , 遅発性ジスキネジア , 費用効果分析 , 医療技術評価

略語表

略語	正式表記
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
AIMS	Abnormal Involuntary Movement Scale
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CGI-TD	Clinical Global Impression-Tardive Dyskinesia-Improvement
HAS	Haute Autorité de Santé
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed model with repeated measures
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY	Quality-adjusted life year
RCT	Randomized controlled trial
RR	Risk ratio
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
TD	Tardive dyskinesia
TEAE	Treatment-emergent adverse event

0. 分析枠組み

対象品目は「バルベナジン(ジスバルカプセル40mg)」で、製造販売業者名は田辺三菱製薬株式会社である。本品は遅発性ジスキネジアを対象とした治療薬であり、2022年5月18日の中央社会保険医療協議会総会において費用対効果評価の対象品目に選定された。製造販売業者による市場規模予測販売金額(ピーク時)は62億円で、費用対効果評価の区分はH2(市場規模が50億円以上)に該当する。分析枠組みは2022年8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)	遅発性ジスキネジアの症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者
分析対象集団を選定した理由	「統合失調症薬物治療ガイドライン 2022」では、遅発性ジスキネジアへの対処として、原因薬剤を減量、重篤な場合は一旦中止することと記載されており、原因薬剤の減量や中止が可能な場合には減量や中止を行うと考えられる。このことは、臨床専門家への意見聴取によっても支持された。したがって、分析対象集団は、遅発性ジスキネジアの症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による遅発性ジスキネジアの症状の改善が困難な患者であると考えられる。
比較対照技術名	経過観察
比較対照技術を選定した理由	原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である遅発性ジスキネジア患者に対する治療選択肢は限られるため、比較対照技術は「経過観察」とすることが適当であると考えられる。
「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

製造販売業者はイギリス、フランス、ドイツ、カナダおよびオーストラリアにおけるバルベナジンの評価は実施されていないと報告した。公的分析はこれらの医療技術評価機関におけるバルベナジンの評価結果についての調査を行い、公的分析期間においても上記の諸外国機関における評価が実施されていないことを確認した(表1-1-1および表1-1-2) (2023年7月24日時点)。

表1-1-1 主要国における評価の一覧

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	該当なし	左記に同じ
	SMC	該当なし	左記に同じ
フランス	HAS	該当なし	左記に同じ
ドイツ	IQWiG	該当なし	左記に同じ
カナダ	CADTH	該当なし	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	該当なし	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	該当なし	左記に同じ
	SMC	該当なし	左記に同じ
フランス	HAS	該当なし	左記に同じ
ドイツ	IQWiG	該当なし	左記に同じ
カナダ	CADTH	該当なし	左記に同じ
オーストラリア	PBAC	該当なし	左記に同じ

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、公的分析と製造販売業者の報告内容に相違はなかった。

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

2.1.1　公的分析が設定したリサーチクエスチョン

公的分析はバルベナジンの追加的有用性を検討するために、表2-1-1に示すリサーチクエスチョンに基づくRCTのシステマティックレビューを実施した。

対象集団は遅発性ジスキネジアとし、介入はバルベナジン、比較対照は経過観察(プラセボ等)と設定した。アウトカムは異常不随意運動評価尺度(AIMS)合計スコア、AIMS合計スコア(中央評価)がベースラインから50%以上改善した被験者の割合およびCGI-TDスコアとした。検索期間は2023年3月30日までの全期間とした。

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チョン

項目	内容
対象集団	遅発性ジスキネジア
介入	バルベナジン
比較対照	経過観察(プラセボ等)
アウトカム	・AIMS合計スコア ・AIMS合計スコア(中央評価)がベースラインから 50%以上改善した被験者の割合 ・CGI-TDスコア
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2023年3月30日までの全期間

2.1.2　実施の流れ

バルベナジンの追加的有用性の評価にあたり、公的分析の文献検索担当者がリサーチクエスチョンに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献およびRCTを特定する作業からなり、 2名の独立したレビュアーにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表2-1-3)に従って判定した。文献の採否において生じたレビュアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議により解消された。

2.1.3　臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システマティックレビューの主な適格基準を表2-1-3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	遅発性ジスキネジア	小児(18歳未満)が含まれる研究
介入/比較対照	・バルベナジン ・プラセボ ・経過観察 ・BSC	外科治療(ボツリヌス毒素注射を含む)
アウトカム	・AIMS合計スコア ・AIMS合計スコア(中央評価)がベースラインから50%以上改善した被験者の割合 ・CGI-TDスコア	-
研究デザイン	RCT	・単群試験 ・観察研究 ・システマティックレビュー ・メタアナリシス
文献の種類	原著論文	・学会抄録 ・症例報告 ・総説
言語	日本語または英語	-
検索期間	検索実施日まで	-

2.1.4　使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- MEDLINE(PubMed)
- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- 医中誌web

2.1.5　使用した検索式

公的分析が実施したシステマティックレビューにおいて、各データベースの検索で使用した検索式を表2-1-5-1から表2-1-5-4に示す。

表2-1-5-1 PubMedに対して用いた検索式

検索日： 2023年3月30日

通番	検索式	結果数
1	"dyskinesia, drug induced"[MeSH Terms]	7,373
2	"Tardive Dyskinesia"	4,487
3	"tardive dyskinesia"[MeSH Terms]	332
4	#1 or #2 or #3	8,887
5	Valbenazine	127
6	"valbenazine"[Supplementary Concept]	75
7	NBI-98854	127
8	MT-5199	0
9	#5 or #6 or #7 or #8	127
10	"randomized controlled trial"[Publication Type]	588,183
11	"controlled clinical trial"[Publication Type]	678,470
12	randomized[Title/Abstract]	646,704
13	placebo[Title/Abstract]	242,532
14	randomly[Title/Abstract]	402,955
15	trial[Title]	279,288
16	clinical trials as topic[MeSH Terms]	380,366
17	(animals[MeSH Terms]) NOT (humans[MeSH Terms])	5,093,285
18	(#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16) not #17	1,478,529
19	#4 and #9 and #18	**36**

表2-1-5-2 Embaseに対して用いた検索式

検索日： 2023年3月30日

通番	検索式	結果数
1	'dyskinesia, drug induced'/exp	44,609
2	'tardive dyskinesia'	10,285
3	'tardive dyskinesia'/exp	8,977
4	#1 or #2 or #3	53,038
5	'valbenazine'	353
6	'valbenazine'/dd	337
7	'nbi 98854'	47
8	'mt 5199'	0
9	#5 or #6 or #7 or #8	357
10	'randomized controlled trial (topic)' AND 'randomized controlled trial topic'/de	248,659
11	'randomized controlled trial (topic)' AND 'controlled study'/de	36,311
12	randomized:ti,ab	931,439
13	'placebo':ti,ab	357,175
14	'randomly':ti,ab	536,386
15	'trial':ti	392,292
16	'clinical trial (topic)'/exp	423,754
17	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16	1,941,983
18	#4 and # 9 and #17	115
19	#18 and ([article]/lim OR [article in press]/lim)	**28**

表2-1-5-3 CENTRALに対して用いた検索式

検索日： 2023年3月30日

通番	検索式	結果数
1	MeSH descriptor: [Dyskinesia, Drug-Induced] explode all trees	543
2	Tardive Dyskinesia	919
3	MeSH descriptor: [Tardive Dyskinesia] explode all trees	42
4	#1 or #2 or #3	1207
5	Valbenazine	75
6	NBI-98854	29
7	MT-5199	2
8	#5 or #6 or #7	89
9	#3 and #8	22
10	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	113
11	("randomized-controlled trial"):pt	0
12	("randomized-controlled trials"):pt	0
13	(controlled clinical trial):pt	0
14	MeSH descriptor: [Random Allocation] explode all trees	23,360
15	(randomized):ti,ab,kw	1,059,721
16	(placebo):ti,ab,kw	350,792
17	(randomly):ti,ab,kw	298,170
18	(trial):ti	389,309
19	MeSH descriptor: [Clinical Trials as Topic] explode all trees	82,272
20	#10 or #11 or #12 or #13 or #15 or #16 or #17 or #18	1,316,421
21	#4 and #8 and #20	**71**

表2-1-5-4 医中誌webに対して用いた検索式

検索日： 2023年3月30日

通番	検索式	結果数
1	ジスキネジア-遅発性/TH	125
2	遅発性ジスキネジア/AL	440
3	(ジスキネジア-薬物性/TH or ジスキネジア-薬物誘発性/AL)	1,346
4	#1 or #2 or #3	1,535
5	Valbenazine/TH	18
6	バルベナジン/AL	5
7	NBI-98854/AL	0
8	MT-5199/AL	0
9	#5 or #6 or #7 or #8	18
10	(ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL)	68,986
11	比較臨床試験/AL	624
12	(ランダム割付け/TH or ランダム化/AL)	69,664
13	ランダム化/TA	6,855
14	無作為化/TA	9,198
15	プラセボ/TA	6,340
16	臨床試験/TA	31,082
17	(臨床試験/TH or 臨床試験/AL)	151,888
18	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	156,955
19	#4 and #9 and #18	**4**

2.1.6　検索結果

システマティックレビューの結果は図2-1-6の通り要約された。

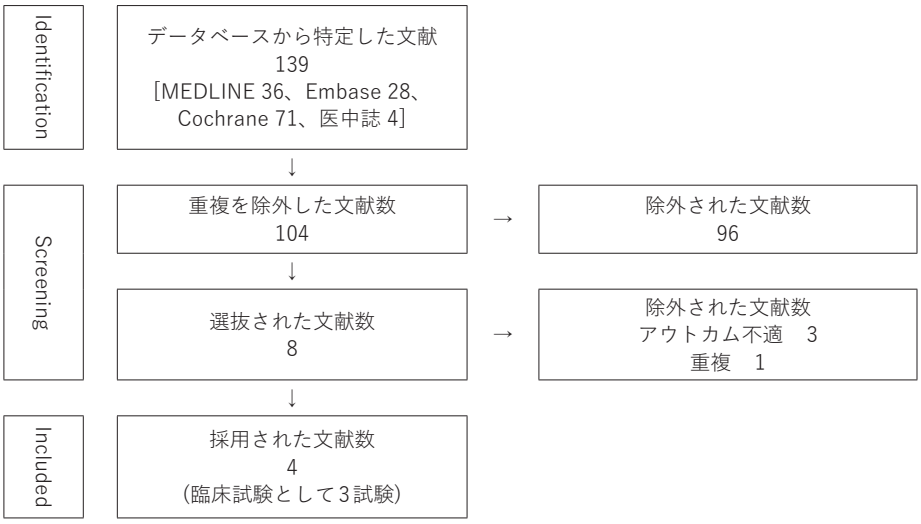

図2-1-6 フローチャート

公的分析のシステマティックレビューの結果、バルベナジンと経過観察を比較したRCTとして4報の文献(臨床試験として3試験)を特定した[1] [2] [3] [4]。公的分析のシステマティックレビューで特定されたJ-KINECT試験、KINECT3試験およびKINECT2試験の4報の文献の書誌情報を下記に示した。

＜公的分析が特定した4報の文献＞

1. Horiguchi J, Watanabe K, Kondo K, Iwatake A, Sakamoto H, Susuta Y, et al. Efficacy and safety of valbenazine in Japanese patients with tardive dyskinesia: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (J-KINECT). Psychiatry Clin Neurosci. 2022;76(11):560-9.
2. Robert A Hauser, Stewart A Factor, Stephen R Marder, Mary Ann Knesevich, Paul M Ramirez, Roland Jimenez, Joshua Burke, Grace S Liang, Christopher F O'Brien. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. Am J Psychiatry. 2017 May 1;174(5):476-84.
3. Correll CU, Cutler AJ, Kane JM, McEvoy JP, Liang GS, O'Brien CF. Characterizing treatment effects of valbenazine for tardive dyskinesia: Additional results from the KINECT 3 study. Journal of Clinical Psychiatry. 2019;80(1).
4. O'Brien CF, Jimenez R, Hauser RA, Factor SA, Burke J, Mandri D, et al. NBI-98854, a selective monoamine transport inhibitor for the treatment of tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mov Disord. 2015;30(12):1681-7.

2.1.7　臨床試験の概要

公的分析のシステマティックレビューで特定された臨床試験(J-KINECT試験、KINECT3試験およびKINECT2試験)の概要を表2-1-7-1から表2-1-7-3に示した。

表2-1-7-1 臨床試験の概要(J-KINECT試験)

試験名	J-KINECT
書誌情報	Horiguchi J, Watanabe K, Kondo K, Iwatake A, Sakamoto H, Susuta Y, et al. Efficacy and safety of valbenazine in Japanese patients with tardive dyskinesia: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (J-KINECT). Psychiatry Clin Neurosci. 2022;76(11):560-9. [2]
臨床試験登録情報	NCT03176771 / MT-5199-J02
試験を実施した場所	日本(100施設)
試験の登録期間	2017年6月21日～2020年9月29日
対象集団	遅発性ジスキネジア
適格基準	●同意取得時の年齢が20歳以上85歳以下の男女(成人・高齢者) ●同意取得時の3ヶ月以上前に精神疾患の診断と統計マニュアル(DSM-V)第5版に基づき統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害、抑うつ障害と診断された患者 ●同意取得前に異常不随意運動評価尺度(AIMS)の項目8による評価で中等度から重度のTD(DSM-5コード： 333.85)と診断された患者 ●スクリーニング期間開始前に少なくとも30日間(ベンゾジアゼピン系は14日間)で、主傷病である精神疾患の維持治療を受けて安定している患者 ●BMIが17.0以下、または35.0よりも大きい患者
主な除外基準	●活動性で臨床的に重大かつ不安定な脳血管疾患、肝疾患、腎疾患、内分泌疾患、心血管疾患、消化器疾患、呼吸器疾患、または代謝性疾患などを有する患者 ●DSM-5診断基準で神経認知障害の診断を受けた患者 ●他の顕著な運動障害(ジストニア、アカシジア、パーキンソニズムなど)が併存している患者
介入方法の詳細	最初の6週間 (プラセボ比較期間) では、患者はプラセボ群、バルベナジン投与群 (40mgまたは80mg)の3群のいずれかに割り付けられ、それぞれを1日1回経口投与された。 その後の42週の継続投与期間においては、初回割り付けでプラセボ群に割り付けられた被験者はバルベナジン40mg群又はバルベナジン80mg群のいずれかに1:1の割合で割付けられ、初回割付でバルベナジン群に割り付けられた被験者は初回割り付け時と同用量での投与が継続された。
比較対照の詳細	プラセボを1日1回経口投与(6週間)
試験デザイン	第II/III相、無作為化、プラセボ対照並行群間試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	ベースラインからのAIMS合計スコア変化量(投与開始後6週)
主な副次的評価項目	●投与開始6週時点のAIMS合計スコアがベースラインから50%以上改善した被験者の割合 ●遅発性ジスキネジアの全般的な印象(CGI-TD)改善度
有効性	<u>投与開始6週時点のAIMSスコア変化量(最小二乗平均値)</u> バルベナジン40mg投与群(N=83)：-2.3(95%CI -3.0, -1.7) バルベナジン80mg投与群(N=82)：-3.7(95%CI -4.4, -3.0) プラセボ群(N=84)：-0.1(95%CI -0.8, 0.5) バルベナジン40mg投与群とプラセボ群の差(最小二乗平均値)：-2.2 (95%CI -3.0, -1.3, $p < 0.001$, MMRM) バルベナジン80mg投与群とプラセボ群の差(最小二乗平均値)：-3.6 (95%CI -4.5, -2.6, $p < 0.001$, MMRM) <u>投与開始6週時点のAIMS合計スコアがベースラインから50%以上改善した被験者の割合</u> バルベナジン40mg投与群(N=67)： 23.9% バルベナジン80mg投与群(N=53)： 47.2% プラセボ群(N=78)： 10.3% (対プラセボ p=0.027(40mg), p<0.001(80mg)) <u>投与6週時点におけるCGI-TDスコア</u> バルベナジン40mg投与群(N=70)：3.0 (95%CI 2.8, 3.3) バルベナジン80mg投与群(N=60)：2.8 (95%CI 2.5, 3.0) プラセボ群(N=80)：3.4 (95%CI 3.2, 3.6) バルベナジン40mg投与群とプラセボ群の差：-0.4 (95%CI -0.7, -0.1) ($p = 0.021$) バルベナジン80mg投与群とプラセボ群の差：-0.6 (95%CI -1.0, -0.3) ($p < 0.001$)

安全性	重篤な関連TEAE バルベナジン40mg投与群(N=85)： 0 バルベナジン80mg投与群(N=84)： 0 プラセボ群(N=84)： 0 プラセボ比較期間におけるTEAEの発生全数(%) バルベナジン40mg投与群(N=85)： 54(63.5) バルベナジン80mg投与群(N=84)： 67(79.8) プラセボ群(N=84)： 37(44.0) プラセボ比較期間における関連TEAEの発生数(%) バルベナジン40mg投与群(N=85)： 28(32.9) バルベナジン80mg投与群(N=84)： 46(54.8) プラセボ群(N=84)： 11(13.1)

表2-1-7-2 臨床試験の概要(KINECT3試験)

試験名	KINECT3
書誌情報	●Hauser RA, Factor SA, Marder SR, Knesevich MA, Ramirez PM, Jimenez R, et al. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. Am J Psychiatry. 2017;174(5):476-84. (2) ●Correll CU, Cutler AJ, Kane JM, McEvoy JP, Liang GS, O'Brien CF. Characterizing treatment effects of valbenazine for tardive dyskinesia: Additional results from the KINECT 3 study. Journal of Clinical Psychiatry. 2019;80(1). [3]
臨床試験登録情報	NCT02274558 / NBI-98854-1304
試験を実施した場所	アメリカ、カナダ、プエルトリコ
試験の登録期間	2014年10月～2015年9月
対象集団	遅発性ジスキネジア
適格基準	●精神状態が安定している18～85歳 ●スクリーニングの3カ月以上前から以下を満たす患者 ➢DSM-IVに従って、統合失調症、統合失調感情障害、気分障害の診断を受けた ➢DSM診断基準によりドパミン受容体遮断薬による遅発性ジスキネジアの診断を受けた ●外部評価員によるスクリーニングビデオでの定性的評価によって中程度または重度の遅発性ジスキネジアと判定された
主な除外基準	●簡易精神症状評価尺度(BPRS)総得点50以上 ●Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS)の合計スコアが70以上、またはCalgary Depression Scale for Schizophreniaの合計スコアが10以上 ●Young Mania Rating Scale(YMRS)の合計スコアが10以上または、Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)(気分障害を有する患者)の合計スコアが13よりも高い
介入方法の詳細	最初の6週間（プラセボ比較期間）では、患者はプラセボ群、バルベナジン投与群（40mgまたは80mg）の3群のいずれかに割り付けられ、それぞれを1日1回経口投与された。 その後の42週の継続投与期間においては、初回割り付けでプラセボ群に割り付けられた被験者はバルベナジン40mg群又はバルベナジン80mg群のいずれかに1:1の割合で割付けられ、初回割り付けでバルベナジン群に割り付けられた被験者は初回割り付け時と同用量での投与が継続された。
比較対照の詳細	プラセボを1日1回経口投与(6週間)
試験デザイン	第III相、無作為化、プラセボ対照並行群間試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	ベースラインからのAIMS変化量(投与開始6週時点)
主な副次的評価項目	●投与開始6週時点のAIMS合計スコアがベースラインから50%以上改善した被験者の割合 ●遅発性ジスキネジアの全般的な印象改善度(CGI-TD)スコア

有効性	投与開始後6週時点のAIMSスコア変化量 バルベナジン40mg投与群(N=70)：-1.9 (SE 0.4) バルベナジン80mg投与群(N=79)：-3.2 (SE 0.4) プラセボ群(N=76)：-0.1 (SE 0.4) (対プラセボ p<0.01(40mg), p<0.001(80mg)) 投与開始後6週時点においてAIMS合計スコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合 バルベナジン40mg投与群：23.8% バルベナジン80mg投与群：40.0% プラセボ群：8.7% (対プラセボ p=0.02(40mg), p<0.001(80mg)) 投与6週時点におけるCGI-TDスコア バルベナジン40mg投与群：2.9 バルベナジン80mg投与群：2.9 プラセボ群：3.2 (対プラセボ p=0.074(40mg), p=0.056(80mg))
安全性	重大な副作用 発現数(%) バルベナジン40mg投与群： 4(5.6) バルベナジン80mg投与群： 6(7.6) プラセボ群： 3(3.9) 死亡 発現数(%) バルベナジン40mg投与群： 0(0.0) バルベナジン80mg投与群： 1(1.3) プラセボ群： 0(0.0)
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表2-1-7-3 臨床試験の概要(KINECT2試験)

試験名	KINECT2
書誌情報	O'Brien CF, Jimenez R, Hauser RA, Factor SA, Burke J, Mandri D, et al. NBI-98854, a selective monoamine transport inhibitor for the treatment of tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mov Disord. 2015;30(12):1681-7. [4]
臨床試験登録情報	NCT01733121
試験を実施した場所	アメリカ、プエルトリコ
試験の登録期間	2012年12月～2013年12月
対象集団	遅発性ジスキネジア
適格基準	● 18歳～85歳(成人、高齢者) ● スクリーニング前の少なくとも3か月以内に、以下のいずれかの臨床診断を受けている a) 統合失調症または統合失調感情障害 b) 気分障害 c) 胃腸障害 ● DSM-IVに基づいて、中央評価により中等度から重度の遅発性ジスキネジアの臨床診断を受けている ● 研究開始前の少なくとも 30 日間ドパミン拮抗薬を含む併用薬を安定した用量で服用しており、試験期間中も原疾患は安定した状態であることが見込まれる
主な除外基準	● テトラベナジンおよびベンゾジアゼピン、アマンタジン、抗コリン薬を随時使用している ● スクリーニング前1ヵ月(30日)以内に臨床的に重大な不安定な病状がある ● 試験開始前3ヵ月以内に何らかの物質依存、あるいは物質(薬物)またはアルコールの乱用があった(ニコチン依存、カフェイン依存は除く)
介入方法の詳細	バルベナジン(25mg/日で開始し、最大75mg/日まで漸増)を1日1回経口投与
比較対照の詳細	プラセボを1日1回経口投与
試験デザイン	第Ⅱ相、無作為化、プラセボ対照用量漸増試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	ベースラインからのAIMS合計スコア変化量(投与開始6週時点)
主な副次的評価項目	遅発性ジスキネジアの全般的な印象(CGI-TD)改善度

有効性	投与開始後6週時点のAIMS合計スコアの変化量(mITT) バルベナジン群 (N=45)：中央値-3.0, 平均-3.6 (SD 3.5),最小二乗平均 -2.6(SE 1.2) プラセボ群 (N=44)：中央値-0.5, 平均-1.1 (SD 3.7) ,最小二乗平均 -0.2(SE 1.1) 最小二乗平均の差: -2.4(SE 0.7) (95%CI -3.7, -1.1) (p=0.0005) 投与開始後6週時点のAIMS合計スコアがベースラインから50%以上改善した患者の割合(mITT) バルベナジン群：48.9% プラセボ群: 18.2% (p=0.002) 投与開始後6週時点のCGI-TDスコアのベースラインからの変化量(mITT) バルベナジン群 (N=45)：平均2.3 (SE 0.1), 最小二乗平均2.2 (SE 0.3) プラセボ群 (N=44)：平均3.1 (SE 0.1), 最小二乗平均3.1 (SE 0.3) 最小二乗平均の差: -0.8 (SE 0.2) (95%CI -1.2, -0.5) (p<0.0001)
安全性	バルベナジン群：重篤なTEAEなし プラセボ群：重篤なTEAEが対象患者2人において4件
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

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

バルベナジンの追加的有用性を検討するために製造販売業者が実施したシステマティックレビューの結果では7報(3試験)が特定された一方で、公的分析では4報が特定された。

製造販売業者のみで特定された3報の文献のうち2報は原著論文ではなく、かつKINECT3の層別解析であったため、公的分析のシステマティックレビューでは除外した。また、残りの1報はJ-KINECT試験の総括報告書(非公開)で、製造販売業者がハンドサーチにより含めたものである。公的分析のレビューでは非公開である当該文献は特定されなかったが、KINECT3およびJ-KINECT試験について追加的有用性評価に必要な情報は特定されていることから、必要な文献は収集されたと考えた。また、製造販売業者のシステマティックレビューに関しても同様に必要な文献は特定されていると考えられた。

【製造販売業者の提出資料（システマティックレビュー）に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

□　完全に一致している。
■　おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
□　結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
□　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と公的分析におけるレビュー結果

＜製造販売業者による追加的有用性評価＞

製造販売業者はバルベナジンの比較対照技術に対する追加的有用性を評価するため、バルベナジン40mgおよび80mg/日投与のそれぞれの場合についてシステマティックレビューより特定されたJ-KINECT試験、KINECT3試験、およびKINECT2試験 (80mg/日の分析にのみ使用)の結果を用いてメタアナリシスを実施した。アウトカムは6週時点におけるAIMS 合計スコア(中央評価)のベースラインからの変化量、AIMS合計スコアがベースラインから50%以上改善した被験者の割合(以後、投与開始6週時点のAIMSレスポンダの割合)、およびCGI-TD スコアとされた。

メタアナリシスの結果、バルベナジン40mgおよび80mg/日投与群のそれぞれの場合において、上記のそれぞれのアウトカムでバルベナジン投与群がプラセボ群に対して有意に治療効果が高い結果が得られた。

これらの結果に基づいて、製造販売業者はプラセボが本分析の比較対照技術である経過観察に相当すると判断し、バルベナジンが比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断した。

＜公的分析におけるレビュー結果＞

公的分析のシステマティックレビューでは、製造販売業者と同様にバルベナジンとプラセボを含む経過観察を比較したRCTとしては、J-KINECT試験、KINECT3試験およびKINECT2試験が特定された。

各試験における主要評価項目は投与6 週後のAIMS 合計スコア(中央評価)のベースラインからの変化量であった。J-KINECT試験では、投与6 週後のAIMS 合計スコア(中央評価)のベースラインからの変化量が、バルベナジン40mg投与群で-2.3(95%CI -3.0, -1.7)、バルベナジン80mg投与群で-3.7(95%CI -4.4, -3.0)、プラセボ群で-0.1(95%CI -0.8, 0.5)であった。また、バルベナジン40mg投与群とプラセボ群の差(最小二乗平均値)は-2.2(95%CI -3.0, -1.3)、バルベナジン80mg投与群とプラセボ群の差(最小二乗平均値)は-3.6 (95%CI -4.5, -2.6)で、統計学的に有意であった。

KINECT3試験では、投与6 週後のAIMS 合計スコア(中央評価)のベースラインからの変化量がバルベナジン40mg投与群で-1.9(SE 0.4)、バルベナジン80mg投与群で-3.2(SE 0.4)、プラセボ群で-0.1(SE 0.4)であり、バルベナジン投与群で有意に大きかった。

KINECT2試験では、投与6 週後のAIMS 合計スコア(中央評価)のベースラインからの変化量がバルベナジン投与群で-2.6(SE 1.2)、プラセボ群で-0.2(SE 1.1)であり、バルベナジン投与群で有意に大きかった。

投与開始6週時点のAIMS合計スコアがベースラインから50%以上改善した被験者の割合は副次的評

価項目で報告されていた。

J-KINECT試験の投与開始6週時点のAIMSレスポンダの割合は、バルベナジン40mg投与群で23.9%、バルベナジン80mg投与群で47.2%、プラセボ投与群で10.3%であり、バルベナジン投与群で有意に高かった。

KINECT3試験の投与開始6週時点のAIMSレスポンダの割合は、バルベナジン40mg投与群で23.8%、バルベナジン80mg投与群で40.0%、プラセボ投与群で8.7%であり、バルベナジン投与群で有意に高かった。

KINECT2試験の投与開始6週時点のAIMSレスポンダの割合は、バルベナジン投与群では48.9%、プラセボ投与群では18.2%であり、バルベナジン投与群で有意に高かった。

以上の結果をもとに、製造販売業者はメタアナリシスによる治療効果の統合を実施した。しかし、製造販売業者が行った分析手法は概ね受け入れ可能であるものの以下の課題があるため、公的分析においてその点を修正したメタアナリシスを行った。

- バルベナジン80mg/日投与の場合について、製造販売業者はKINECT2試験を含めたメタアナリシスを実施したが、同試験では最大投与量を75mg/日として2週間ごとに25mgずつ漸増する投与方法を採用しており、漸増後の時点でバルベナジン投与群の被験者のうち、約24%は投与量が75mg/日までに到達していない[4]。このため、同試験と投与開始時より80mg/日を投与するJ-KINECT試験およびKINECT3試験の80mg/日投与群とは投与方法および投与量が異なる。したがって、KINECT2試験の結果をJ-KINECT試験およびKINECT3試験と統合することは適切ではないため、公的分析ではバルベナジン投与量80mg/日の場合のメタアナリシスにKINECT2試験を含めなかった。

2.3.2　公的分析が実施したメタアナリシス

公的分析が行ったメタアナリシスの分析条件を表2-3-2-1に示した。

表2-3-2-1 公的分析が行ったメタアナリシスの分析条件

項目	内容
対象試験	J-KINECT試験、KINECT3試験
投与量	バルベナジン40mg/日、バルベナジン80mg/日のそれぞれ
比較対象	プラセボ(経過観察)
評価期間	6週
アウトカム	●AIMS変化量 ●AIMSレスポンダの割合 ●CGI-TDスコア
解析ソフト	Stata 17.0
データの統合方法	●固定効果モデル ●変量効果モデル

公的分析が実施したメタアナリシスについて、投与開始6週時点のAIMS変化量、AIMSレスポンダの割合およびCGI-TDスコアの、40mg/日投与および80mg/日投与それぞれの場合の結果を表2-3-2-2に示した。

表2-3-2-2 公的分析が行ったメタアナリシスの結果

	AIMS変化量	AIMSレスポンダの割合 (リスク比)	CGI-TDスコア変化量
40mg/日 (固定効果)	-2.10 [95%CI -2.83, -1.38]	2.51 [95%CI 1.40, 4.50]	-0.37 [95%CI -0.60, -0.14]
40mg/日 (変量効果)	-2.10 [95%CI -2.83, -1.38]	2.50 [95%CI 1.39, 4.49]	-0.37 [95%CI -0.60, -0.14]
80mg/日 (固定効果)	-3.47 [95%CI -4.20, -2.74]	4.60 [95%CI 2.68, 7.90]	-0.50 [95%CI -0.74, -0.27]
80mg/日 (変量効果)	-3.47 [95%CI -4.20, -2.74]	4.60 [95%CI 2.69, 7.88]	-0.49 [95%CI -0.77, -0.20]

以上より、バルベナジンとプラセボ(経過観察)の比較について、投与開始6週時点のAIMS変化量、AIMSレスポンダの割合、およびCGI-TDスコアのいずれについてもバルベナジンの治療効果が高いことが示された。したがって、公的分析はバルベナジンが比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断した。

2.4　追加的有用性の有無に関する評価

表2-4 バルベナジンの追加的有用性に関する評価

対象集団	遅発性ジスキネジア
介入	バルベナジン
比較対照	経過観察
アウトカム	・AIMS合計スコア ・AIMS合計スコア(中央評価)がベースラインから 50%以上改善した被験者の割合 (AIMSレスポンダの割合) ・CGI-TDスコア
追加的有用性の有無	■　追加的有用性あり □　「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 □　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 □　前向きの比較観察研究　□ RCTの間接比較 □　単群試験の比較 □　その他(　　)
追加的有用性の有無を判断した理由	メタアナリシスの結果、投与開始 6 週時点のAIMSレスポンダの割合のリスク比について、 40mg/日投与の場合は 2.51 [95% CI: 1.40–4.50](固定効果)、2.50 [95% CI: 1.39–4.49](変量効果)、80mg/日投与の場合は4.60 [95% CI: 2.68–7.90](固定効果)、4.60 [95% CI: 2.69–7.88] (変量効果)で、バルベナジン群で有意に高いことが示された。 また、AIMS合計スコアおよびCGI-TDスコアの変化量についても、バルベナジン 40mg/日投与および80mg/日投与のそれぞれの場合においてバルベナジン群で有意に大きいことが示された。 さらに、投与量などの違いから公的分析のメタアナリシスから除外したKINECT2 試験においても、投与開始 6 週時点のAIMSレスポンダの割合およびAIMS合計スコアについて、バルベナジン投与群で有意に改善した結果が示された。 以上の結果より、公的分析はバルベナジンが比較対照技術に対して追加的有用性を有すると判断した。

【製造販売業者の提出資料（追加的有用性）に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、バルベナジンは経過観察に対し

■　追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。

□　追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。

□　その他(　　)

3. 費用対効果の評価

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

3.1.1　経過観察と比較した費用効果分析の概要

製造販売業者が行った費用効果分析は、時間依存的な原疾患の再燃、抗精神病薬の治療中断および再開をモデル内で考慮することを想定し、シミュレーションサンプルごとに時間経過を反映できるマイクロシミュレーションにより行われた。基本分析ではサンプル数を1回あたり10,000例と設定し、

50回試行した結果が採用された。

シミュレーション開始時には、正規分布に従って年齢が、独立した確率分布に従って性別、抗精神病薬の服用の有無、原疾患の種類がそれぞれ決定された。

また、モデルでは以下の仮定が設定された。

- 添付文書に定められた用法および用量に沿ったバルベナジンの基本的な用量(40mg/日)で治療が行われるとした
- 各シミュレーションサンプルの原疾患は「統合失調症」、「統合失調感情障害」、「抑うつ障害」、「双極性障害」のうちいずれかの疾患とした
- 分析モデルでは、各シミュレーションサンプルに対して、初回サイクルにおいて治療奏効の有無が決定され、奏効(TDなし)又は非奏効(TDあり)の状態は分析期間にわたって維持されるものとした
- バルベナジンの長期の治療効果に関するエビデンスとして投与終了後は治療効果が減弱することが確認されているため、初回サイクルにおいて奏効(TDなし)と決定された患者は生涯バルベナジンの投与を継続すると仮定し、非奏効(TDあり)と決定された患者は2サイクル目以降のバルベナジンの投与は行われないものとした
- モデルエントリー時および分析期間中における抗精神病薬による治療中断を考慮することとした。また、治療中断例は原疾患が再燃した場合に抗精神病薬の服用を再開すると仮定した

有効性のデータは、国内臨床試験(J-KINECT試験)と海外臨床試験(KINECT3試験)のバルベナジン40mg/日投与の場合のメタアナリシスの結果に基づいて設定された。なお、原疾患の患者割合は、[redacted]が提供するレセプトデータの情報のWebツールを用いて集計された。

費用のデータについては、薬剤費(バルベナジンや抗精神病薬)と治療費(管理費用や原疾患再燃時の治療費など)が設定されていた。薬剤費は薬価に基づいて、治療費は製造販売業者による精神科病院又はクリニックにて診療を行っている臨床医師[redacted]名を対象にした医療資源消費量調査に基づいてそれぞれ設定された。これらの治療費用は、統合失調症、統合失調感情障害、双極性障害、抑うつ障害の各精神疾患に対してそれぞれ設定された。

QOL値のデータについては、海外の臨床試験である前向きコホート研究を基に原疾患別および原疾患再燃の有無別に設定され、TDを有する場合はTDによるQOL値減少が考慮された。感度分析として、主要なパラメータに関する一次元感度分析および確率論的感度分析が行われていた。

表3-1-1-1 経過観察と比較した費用対効果評価の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書におけるページ
分析対象とする集団	TDの症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者	16
シミュレーションサンプル数	10,000	50
シミュレーション回数	50	9
シミュレーション開始時点での患者の年齢	58.8	50
シミュレーション開始時点での患者の男性割合	49.8%	50
比較対照	経過観察	16
分析の立場と費用の範囲	分析の立場: 公的医療の立場 費用の範囲: 公的医療費のみ	16
効果指標	QALY	16
分析期間	生涯	16, 49
モデルサイクル	8週間	44
割引	費用および効果ともに2%	16
使用ソフトウェア	Microsoft Excel	77
費用効果モデル	マイクロシミュレーション	44
モデルで検討した健康状態	治療奏効の有無、抗精神病薬服用の有無、原疾患再燃の有無	46
治療奏効の有無	初回サイクルで患者背景とは独立した確率分布に従って治療奏効を判定(奏効/非奏効状態は生涯にわたって維持されると仮定)	47
抗精神病薬の服用	抗精神病薬を服用している場合に、原疾患の種類、TDの治療奏効の有無および抗精神病薬の治療期間それぞれに応じた確率分布に従い抗精神病薬の中断が生じると仮定 原疾患が再燃した場合には抗精神病薬の服用を再開する	47
原疾患再燃の有無	原疾患の種類および抗精神病薬の治療の有無に応じた確率分布に従い原疾患の再燃が生じると仮定	48
死亡率	簡易生命表の男女別、年齢別死亡率に、原疾患の種類とTDの有無に応じた死亡のHRを掛け合わせて設定	48, 58
費用	バルベナジンの薬剤費、抗精神病薬薬剤費、精神科医師を対象とした医療資源消費量調査の結果をもとに設定した治療費(再燃時の治療費用、TDの治療費用)、TDの非薬物療法の費用	61-66
QOL値	原疾患別および原疾患再燃の有無別に設定され、TDを有する場合はTDによるQOL値減少が設定された	59-60

製造販売業者の分析結果

製造販売業者が行った費用効果分析の基本分析(10,000例のマイクロシミュレーションを50回試行した分析)の結果を表3-1-1-2に示した。

分析の結果、バルベナジンは経過観察と比較して増分効果と増分費用がともに正の値であり、バルベナジンの経過観察に対するICERは6,629,649円/QALYだった。一次元感度分析を実施した結果、ICERへの影響が最も大きかったパラメータは「バルベナジンのTD治療奏効率のRR」だった。1,000例を500回繰り返すシミュレーションによる確率的感度分析の結果、バルベナジンの経過観察に対するICERの閾値を500万円/QALY、 750万円/QALY、および1,000万円/QALYとした場合のバルベナジンの費用対効果が良好となる確率はそれぞれ、 22.6%、 58.0%、および72.0%だった。ただし、分析試行ごとにいずれの結果にもばらつきが生じることに留意する必要がある。

表3-1-1-2 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)
バルベナジン	10.81	0.60	11,984,053	3,975,092	6,629,649
経過観察	10.21		8,008,961		

3.1.2　経過観察と比較した費用効果分析に対する見解

3.1.2.1　TDの治療奏効率の設定について

製造販売業者の分析モデルでは、バルベナジンの治療奏効率としてJ-KINECT試験におけるプラセボ群の奏効率(10.3%) と、メタアナリシスにより統合した2つの臨床試験(J-KINECT試験、KINECT3試験)における2群のAIMSレスポンダ割合のリスク比(2.50)の積で算出される値(25.8%)が設定されている。これについて、以下の点に留意する必要がある。

- モデルに適用されている奏効率の値は、利用可能なエビデンスである臨床試験より実際に得られた奏効率(J-KINECT試験の23.9%およびKINECT3の試験23.8%[1, 2])よりも高く設定されている

3.1.2.2　TDによる死亡のハザード比

製造販売業者のモデルでは、TDの死亡ハザード比(HR)をChong2009らの観察研究を基に1.90と設定しているが[5]、同報告には以下の課題がある。

- 死亡HRの推定にあたり、年齢以外の共変量で調整されていない
- 製造販売業者のモデルの仮定では、患者に原疾患の再燃がある場合には入院加療が行われるものの、原疾患の再燃がない場合は原疾患の治療を外来診療で受ける設定である。しかし同報告の対象患者は全て統合失調症を原疾患に有する入院患者であるため、原疾患がより重症な患者が対象となっていると考えられる

●同報告の対象患者のほとんどに対して定型抗精神病薬が処方されているなど、現在の診療実態と乖離がある可能性がある

上記のような課題はあるものの、利用可能で妥当性の高いエビデンスが限られるため、公的分析において企業による設定を受け入れた。ただし、上述の点には留意が必要である。

3.1.2.3　TDによる減少QOL値

製造販売業者の分析では、海外で実施された、TDの有無別でQOLの群間比較を行った臨床試験であるRE-KINECT試験[6]で測定されたEQ-5Dの結果を基に、TDによる減少QOL値を0.121と設定した。

しかしその一方で、国内のRCTであるJ-KINECT試験においても探索的評価項目としてEQ-5D-5Lが測定されていた[7]。分析ガイドライン[8] の8.4に基づくと、国内で対象者本人から測定されたJ-KINECT試験の結果を用いることが推奨される。J-KINECT試験を使用しなかった理由について公的分析が製造販売業者に照会したところ、「本試験から得られたQOL値が、対象疾患における実臨床での治療実態から鑑みて、制限もしくは乖離していると考えられた」などの回答を得た。

公的分析は、QOL値がJ-KINECT試験における探索的な項目であったこと、および試験で測定されたQOL値には本剤の影響だけなくTDおよび原疾患それぞれの症状の変化の影響もあるものと推測されたため、同試験で得られたQOL値の結果に関する臨床的な解釈が困難であることから、J-KINECT試験の結果を用いることは適切ではないという製造販売業者の主張を受け入れた。

RE-KINECT試験は海外で実施された前向きコホート研究であるものの、TDによる患者への負担や影響(QOLを含む)の評価を目的としてデザインされたものであり、調査手法や得られた結果に一定の妥当性があることを鑑みて、分析ガイドライン8.4.1に従って製造販売業者の設定を受け入れた。また、公的分析の文献調査からは、他に本分析におけるQOL値の設定のために利用可能なエビデンスもなかった。

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)TDの治療奏効率

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

該当なし

3.4　主要な点 (結果に与える影響が大きい点) についての再分析の内容

3.4.1　TDの治療奏効率について

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)
4.2.1	55	1

【報告書等の記述】

(2) TDの治療奏効率

経過観察のTDの治療奏効率はJ-KINECT試験のプラセボ群のAIMSレスポンダの割合を用いた[24, 25]。J-KINECT試験では原因薬剤の中止や減量が検討された上で患者が組み入れられていることが想定されるため、プラセボ群は、本分析の比較対照技術である経過観察に相当すると判断した。J-KINECT試験ではプラセボ群の6週時点のAIMSレスポンダの割合を10.3%（8/78名）と報告しているため、本分析での経過観察におけるTDの治療奏効率は10.3%とした。

バルベナジンのTDの治療奏効率は、経過観察の奏効率である10.3%に対して3.6節のメタアナリシスで推定したバルベナジン40mg/日のプラセボに対するAIMSレスポンダの割合のRR=2.50 [95% CI: 1.39, 4.49]（変量効果モデル）を適用し、25.8%（10.3%×2.50）とした。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者の分析モデルでは、バルベナジンの治療奏効率としてJ-KINECT試験におけるプラセボ群の奏効率(10.3%)と、メタアナリシスにより統合した2つの臨床試験(J-KINECT試験、KINECT3試験)における2群のAIMSレスポンダ割合のリスク比(2.50)を掛け合わせた値(25.8%)を用いたが、その値は設定根拠となった2つの臨床試験の奏効率(J-KINECT試験 23.9%、KINECT3試験 23.8%)よりも高く設定されていた。

この点について、公的分析は上記の計算において、単一の試験におけるプラセボ群の奏効率を用いるの

ではなく、2試験のプラセボ群のAIMSレスポンダの割合のプール値(9.52% (14/147))を用いた方が、バルベナジンの奏効率が現状で利用可能かつ限られたエビデンスである臨床試験に近い値(23.81)となり、より適切な設定であると考えた。

したがって、バルベナジンの奏効率の設定についてこの点を修正した再分析を行った。

3.5　3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

該当なし

4. 分析結果

4.1　再分析における基本分析の結果

・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)
□　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、表4-1-1-2に示した。再分析の結 果、バルベナジンのICERは6,719,339円/QALYであった。

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)
バルベナジン	10.81	0.60	11,984,053	3,975,092	6,629,649
経過観察	10.21		8,008,961		

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)
バルベナジン	10.75	0.55	11,688,736	3,666,420	6,719,339
経過観察	10.20		8,022,317		

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

費用効果分析の再分析における修正内容と結果に対する影響を表4-1-2に要約した。

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	0.60	3,975,092	6,629,649
a	TDの治療奏効率 (再分析における基本分析の結果)	0.55	3,666,420	6,719,339

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

再分析のモデルを用いて、製造販売業者が設定した変動範囲で一元感度分析を実施した。再分析で変更したTDの治療奏効率(製造販売業者のモデル上のパラメータ名は「奏効率_経過観察」)および影響の大きい上位5項目のパラメータに関する結果を表4-2に示した。

表4-2 一元論的感度分析の結果

パラメータ (基本分析の設定)	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
奏効率_経過観察 (9.52%)	3.0	16.0	95%信頼区間(製造販売業者設定)	6,413,227	6,738,150
奏効率のRR_バルベナジン (2.5)	1.39	4.49	95%信頼区間(製造販売業者設定)	5,250,552	11,652,477
死亡率のHR_TD (1.9)	1.12	3.2	95%信頼区間(製造販売業者設定)	4,824,741	8,489,091
割引率(年率) (2.0%)	0	4.0	95%信頼区間(製造販売業者設定)	5,660,974	7,399,299
双極性障害の再燃率_抗精神病薬継続 (8.1%)	0.06	0.1	95%信頼区間(製造販売業者設定)	6,265,142	7,841,142
統合失調症(安定時)の状態QOL値 (0.865)	0.69	1.0	95%信頼区間(製造販売業者設定)	5,575,955	6,771,238

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

表 4-4-1 分析結果の解釈

分析対象集団	遅発性ジスキネジアの症状を有する患者のうち、原因薬剤の中止や減量による症状の改善が困難である者
比較対照技術	経過観察
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(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) □　比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 □　200万円/QALY未満 □　200万円/QALY以上(200万円/QALY以上)かつ500万円/QALY未満(750万円/QALY未満) ■　500万円/QALY以上(750万円/QALY以上)かつ750万円/QALY未満(1125万円/QALY未満) □　750万円/QALY以上(1125万円/QALY以上)かつ1000万円/QALY以下(1500万円/QALY未満) □　1000万円/QALY以上(1500万円/QALY以上) □　効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い □　その他(　　)
そのように判断した理由	基本分析の結果、ICER は 6,719,339 円/QALY であることが示された。このことから、ICERが所属する確率が最も高いのは500万円/QALY以上かつ750万円/QALY未満と考えられる。

4.5　価格調整率の重み

該当なし

5. 参考文献

[1] Horiguchi J, Watanabe K, Kondo K, Iwatake A, Sakamoto H, Susuta Y, et al. Efficacy and safety of valbenazine in Japanese patients with tardive dyskinesia: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study (J-KINECT). Psychiatry Clin Neurosci. 2022;76(11):560-9.

[2] Hauser RA, Factor SA, Marder SR, Knesevich MA, Ramirez PM, Jimenez R, et al. KINECT 3: A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Valbenazine for Tardive Dyskinesia. Am J Psychiatry. 2017;174(5):476-84.

[3] Correll CU, Cutler AJ, Kane JM, McEvoy JP, Liang GS, O'Brien CF. Characterizing treatment effects of valbenazine for tardive dyskinesia: Additional results from the KINECT 3 study. Journal of Clinical Psychiatry. 2019;80(1):18m12278.

[4] O'Brien CF, Jimenez R, Hauser RA, Factor SA, Burke J, Mandri D, et al. NBI-98854, a selective monoamine transport inhibitor for the treatment of tardive dyskinesia: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Mov Disord. 2015;30(12):1681-7.

[5] Chong SA, Tay JA, Subramaniam M, Pek E, Machin D. Mortality rates among patients with schizophrenia and tardive dyskinesia. J Clin Psychopharmacol. 2009;29(1):5-8.

[6] 田辺三菱製薬株式会社. ジスバルカプセル40mgに関する資料: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構; [Available from: https://www.pmda.go.jp/index.html.

[7] 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター (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 第3版 [updated 2022年1月19日].

[8] Tanner CM, Caroff SN, Cutler AJ, Lenderking WR, Shalhoub H, Page V, et al. Impact of possible tardive dyskinesia on physical wellness and social functioning: results from the real-world RE-KINECT study. J Patient Rep Outcomes. 2023;7(1):21.