

Cost-effectiveness evaluation of finerenone for chronic kidney disease in type 2 diabetes

Kensuke Moriwaki^{1,2)}, Yuta Suzuki³⁾, Kosuke Morimoto^{1,4)},
Tetsuya Iwamoto³⁾, Tomomi Maeda^{1,5)}, Satomi Kojima¹⁾,
Takeru Shiroya³⁾, Kojiro Shimosuma^{1,2)}, Takashi Fukuda³⁾

¹⁾ Comprehensive Unit for Health Economic Evidence Review and Decision Support (CHEERS), Research Organization of Science and Technology, Ritsumeikan University

²⁾ Division of Health Policy and Management, Department of Biomedical Sciences, College of Life Sciences, Ritsumeikan University

³⁾ Center for Outcomes Research and Economic Evaluation, National Institute of Public Health

⁴⁾ Department of Health Informatics, School of Public Health, Kyoto University Graduate School of Medicine

⁵⁾ Graduate School of Health Management, Keio University

2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に 対するフィネレノンの費用対効果評 価

森脇 健介^{1,2)}, 鈴木 裕太³⁾, 森本 航輔^{1,4)}, 岩本 哲哉³⁾,
前田 知美^{1,4)}, 小嶋 智美¹⁾, 白岩 健³⁾, 下妻 晃二郎^{1,2)},
福田 敬³⁾

¹⁾ 立命館大学 総合科学技術研究機構 医療経済評価・意思決定支援ユニット
(CHEERS)

²⁾ 立命館大学 生命科学部 生命医科学科 医療政策・管理学研究室

³⁾ 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

⁴⁾ 京都大学大学院 医学研究科 健康情報学

⁵⁾ 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

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	9
1.1 評価結果の概要	9
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	15
1.3 公的分析における参考事項	15
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ション	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	19
2.1.4 使用したデータベース	20
2.1.5 使用した検索式	20
2.1.6 検索結果	21
2.1.7 臨床試験の概要	22
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	27
2.2.1 製造販売業者によるシステムティックレビューについて	27
2.2.2 製造販売業者の実施したシステムティックレビューとの結果の差異について	27
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	28
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価	28
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果	29
2.4 追加的有用性の有無に関する評価	32
3. 費用対効果の評価	33
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	33
3.1.1 標準治療群と比較した費用効果分析の概要	33
3.1.2 標準治療群と比較した費用効果分析に対する見解	36
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	37
3.3 実施が必要な再分析の概要	37

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）	37
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）	37
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	37
3.4.1 ベースラインの心血管イベント既往歴に関する患者分布について	37
3.4.2 腎イベントを含むパラメータの設定について	39
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	40
4. 分析結果	41
4.1 再分析における基本分析の結果	41
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	41
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	42
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	42
4.2 再分析における感度分析の結果	43
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	44
4.3.1 腎イベントに関連した治療効果についてのシナリオ分析	44
4.4 分析結果の解釈	45
4.5 価格調整率の重み	45
5. 参考文献	46
6. 別添	47

Abstract

The academic technology assessment group (ATAG) reviewed a report submitted by the manufacturer of finerenone (Bayer Yakuhin, Ltd) on additional benefits and cost-effectiveness of finerenone compared to standard of care (SoC) in patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes. This report summarizes the results of a review and reanalysis by the ATAG. In assessing additional benefits of finerenone over SoC, the manufacturer submitted data from the FIDELITY analysis, a pooled analysis of randomized controlled trials (FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD) that included Japanese patients. They reported the results for the overall population in the base-case analysis. The results for the Japanese population were reported in a sensitivity analysis. In the overall population, finerenone showed statistically significant efficacy for composite cardiovascular and composite kidney endpoints. Also in the Japanese population, hazard ratio (HR) for the composite cardiovascular endpoint was 0.88 (95% confidence interval (95% CI): 0.52–1.49) and the composite kidney endpoint was 0.9985 (95% CI: 0.70–1.42) in the finerenone group compared to SoC. Based on these results, the manufacturer insisted on the additional benefits of finerenone over SoC in both the overall and Japanese populations. The ATAG considered that results from both the overall and Japanese populations should be evaluated comprehensively to determine the additional benefits of finerenone. HR for the composite cardiovascular endpoint in the finerenone group was estimated to be less than 1.0 in both the overall and Japanese populations. Therefore, the ATAG concluded that finerenone had additional benefits for the composite cardiovascular endpoint. In contrast, from the FIDELITY analysis, the ATAG noted that HR for the composite kidney endpoint consistently exceeded 1.0 in the Japanese population. Additionally, in each trial, HRs were consistently higher in the Japanese population than in the overall population. Even in the FIDELIO-DKD trial, which set the composite kidney endpoint as the primary endpoint, HR for the composite kidney endpoint was 0.91. This result may indicate that the treatment effect of finerenone is not necessarily significant. The ATAG could not determine from the available evidence that finerenone had additional benefits for the composite kidney endpoint. Based on the additional benefits for the composite cardiovascular endpoint, as performing a cost-effectiveness analysis was appropriate, the ATAG examined the manufacturer's analysis. The manufacturer estimated the cost-effectiveness using the Markov model. Model parameters, such as the transition probability and treatment effect of finerenone, were estimated from the results of the FIDELITY analysis in the overall population. In the reanalysis by the ATAG, the HRs for treatment effects associated with the kidney endpoint in the model were revised to 1.0. Additionally, because previous epidemiological studies and the event rates in the FIDELITY analysis suggested that the risk of cardiovascular events in the Japanese population was lower than those in the United States and Europe, the cardiovascular risks were modified to include a 25% reduction from the values among the overall population of the FIDELITY analysis to avoid overestimating the cost-effectiveness of finerenone in the Japanese population. As a result, the ATAG's base-case analysis showed that finerenone incurred additional costs of JPY 386,067 and conferred an additional 0.054 quality-adjusted life years (QALYs) compared to SoC. This resulted in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of JPY 7,130,185 per QALY gained. In conclusion, for patients with chronic kidney disease in type 2 diabetes, the results of the ATAG's analysis suggested that the ICERs for finerenone compared to SoC were likely to belong to the interval between JPY 5 and 7.5 million per QALY from the perspective of public healthcare payers in Japan.

keywords: finerenone, chronic kidney disease, type 2 diabetes, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

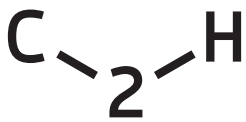
抄録

公的分析は、フィネレノンの製造販売業者（バイエル薬品株式会社）より提出された、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者における、標準療法に対するフィネレノンの追加的有用性及び経済評価に関する報告についてレビューを行った。本報告書ではその結果と、公的分析が実施した再分析の内容を要約している。まず追加的有用性の評価に際して、フィネレノンの添付文書における効能又は効果に関連する注意として、「FIDELIO-DKD 試験及び FIGARO-DKD 試験の対象となった全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある」とされていることから、フィネレノンの有用性について、Pivotal 試験の対象となった全体集団でのデータのみでなく、日本人部分集団でのデータを参照した分析も実施することとされていた。製造販売業者は、日本人患者を含む国際共同臨床試験である 2 試験（FIDELIO-DKD 試験及び FIGARO-DKD 試験）の結果を統合した FIDELITY 試験を追加的有用性の評価に用いたが、サブグループ集団をもとにしたアウトカム推定の不確実性などを理由に、全体集団の結果を基本分析、日本人集団の結果を感度分析として報告した。結果として、全体集団ではフィネレノンは心血管複合エンドポイント及び腎複合エンドポイントにおいて、プラセボと比較して統計学的に有意な治療効果が認められたことから、製造販売業者はフィネレノンが比較対照技術に対して追加的有用性を有することを主張した。FIDELITY 試験の日本人データのみを参照した場合についても、心血管複合エンドポイントでフィネレノンの標準治療に対するハザード比は点推定値で 1 を下回ったことや、腎複合エンドポイントにおいて、フィネレノンの標準治療に対するハザード比は 0.9985 (95% 信頼区間: 0.70-1.42) であったことからフィネレノンが追加的有用性を有すると主張した。公的分析では、全体集団と日本人集団で、それぞれ独立した追加的有用性の評価は行わず、両者のデータをもって追加的有用性を総合的に判断することとした。その結果、心血管複合エンドポイントについては、FIDELITY 試験全体集団でのデータにおいて、プラセボに対するフィネレノンの心血管複合エンドポイント抑制効果が示されていることに加えて、日本人集団のデータにおいても、点推定値ではプラセボに対するフィネレノンの HR は 1 を下回ったことを考慮して、心血管複合エンドポイントについては、フィネレノンは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。一方、腎複合エンドポイントについては、FIDELITY 試験では日本人集団において一貫性を持って HR が 1 以上（腎複合エンドポイントにおけるフィネレノンの標準治療に対するハザード比 0.9985 は 1 と解釈した）であることから、結果の一定の解釈が可能であると推測され、FIDELITY 試験において、またそれらを構成する FIDELIO-DKD 試験及び FIGARO-DKD 試験においても全体集団と比べて日本人集団におけるハザード比は一貫して大きくなっていった。腎複合エンドポイントを主要評価項目とした FIDELIO-DKD 試験のみを参照しても、得られた HR の点推定値は 0.91 であり、治療効果として必ずしも大きなものとは言えないこと等から、腎複合エンドポイントについて現時点で追加的有用性を有するとは判断できる明確な根拠に欠けていると評価した。したがって、心血管複合エンドポイントについては、フィネレノンは SoC に対して追加的有用性を有すると判断したことから費用効果分析を実施することが妥当であり、公的分析は製造販売業者から提出された分析内容について精査した。製造販売業者の分析には、慢性腎臓病及び心血管イベントに焦点を当てたマルコフモデルが用いられた。このモデルでは、FIDELITY 試験における全体集団データを用いて、心血管イベント発症率や腎イベント発症率、心血管死亡率、遷移確率等の設定が行われていた。公的分析では、日本人集団におけるデータでは腎複合エンドポイントについては、フィネレノンが必ずしも追加的有用性を有するとは判断できないと評価したことから、モデルにおける腎イベントに関連した治療効果のハザード比をすべて 1 に置換して再分析を実施した。さらに、FIDELITY 試験におけるイベント発生率や疫学研究等の結果から、本邦の慢性腎臓病患者における心血管イベントの発生リスクは、欧米等と比べてかなりの程度低いことが示唆されていたことから、ベースラインリスクが実際の日本人集団よりも高く設定されていることになり、日本人集団にとって費用対効果が過剰に改善した結果であることが懸念された。このため、公的分析では「少なくともこの程度のリスク低減は確実に存在する」であろう値として、日本人集団において心血管リスクが 25% 低減するという仮定を設定して、再分析を実施した。その結果、SoC と比較して、フィネレノンは 386,067 円の増分費用と 0.054 質調整生存年 (QALYs) の増分効果が生じ、その ICER は 7,130,185 円/QALY であることが示された。以上より公的分析の結果は、本邦における公的医療の立場において、SoC に対するフィネレノンの ICER が、500 万円/QALY 以上かつ 750 万円/QALY 未満の区間に所属する可能性が高いことを示唆した。

キーワード：フィネレノン、慢性腎臓病、2型糖尿病、費用効果分析、医療技術評価

略語表

略語	正式表記
95%CI	95% Confidence Interval
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ARB	Angiotensin II Receptor Blocker
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
AUD	Australian Dollar
CAD	Canadian Dollar
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CKD	Chronic Kidney Disease
CV	Cardiovascular
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
EQ-5D-5L	EuroQol 5 Dimensions 5-Level
ERG	Evidence Review Group
ESC	Economics Sub Committee
FAS	Full Analysis Set
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HF	Heart Failure
HFREF	Heart Failure with reduced Ejection Fraction
HR	Hazard Ratio
HRQOL	Health Related Quality of Life
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MI	Myocardial Infarction
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NNT	Number Needed to Treat
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RAS	Renin-Angiotensin System
RCT	Randomized Controlled Trial
RRT	Renal Replacement Therapy
SBP	Systolic Blood Pressure
SGLT2	Sodium-Glucose Cotransporter 2
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service Médical Rendu
SR	Systematic Review
T2D	Type 2 Diabetes Mellitus
UACR	Urine Albumin-Creatinine Ratio



0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「フィネレノン(ケレンディア錠10mg /ケレンディア錠20mg)」で、製造販売業者名は、バイエル薬品株式会社である。フィネレノンは「2型糖尿病を合併する慢性腎臓病。ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。」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。フィネレノンの市場規模予測は264億円で、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。フィネレノンに係る分析枠組みについては、2022年8月26日及び9月30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)	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	
比較対照技術名	標準治療*(評価対象技術：フィネレノン+標準治療) *標準治療：アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬又はアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)
比較対照技術を選定した理由	ACE阻害薬又はARBによる治療は2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対して標準的に実施されており、フィネレノンは上記の標準治療に上乗せして使用される。
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/>
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	フィネレノンの有用性について、日本人集団でのデータを参照した分析も実施すること。

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

諸外国の医療技術評価機関におけるフィネレノンの評価結果を調査し、製造販売業者による報告と比較した。諸外国における評価の概要は表1-1-1~1-1-8に要約される。

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	<ul style="list-style-type: none"> 評価ステータス:ドラフト 	<ul style="list-style-type: none"> 条件つき推奨(具体的に:標準治療に対する追加治療として等) 評価ステータス:最終ガイダンス [2023年3月]
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> 推奨 	左記に同じ [2022年11月]
フランス	HAS	<ul style="list-style-type: none"> SMR: Moderate ASMR: IV 効率性評価:未実施 	左記に同じ [2022年10月]
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> その他(評価中) 	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病(アルブミン尿を伴うステージ1及び2) <ul style="list-style-type: none"> No additional benefit 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病(アルブミン尿を伴うステージ3及び4) <ul style="list-style-type: none"> No additional benefit [2023年6月]
カナダ	CADTH	<ul style="list-style-type: none"> その他(評価中) 	<ul style="list-style-type: none"> 条件つき推奨(具体的に:価格の引き下げ等) [2023年5月]
オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> ひ非推奨 	<ul style="list-style-type: none"> 推奨 [2023年6月]

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	あり	左記に同じ
フランス	HAS	なし	左記に同じ
カナダ	CADTH	評価中	あり
オーストラリア	PBAC	あり	左記に同じ

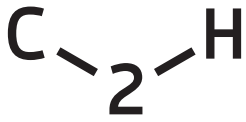


表 1-1-3 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	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/TA877	
評価対象技術	フィネレノン	左記に同じ
評価結果	該当しない	条件つき推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	ガイダンス案の作成中	以下の場合にのみ推奨される。 ①最適化された標準治療に上乘せする場合。これには、不適當でない限り、認可された最高用量の以下が含まれる：ACE阻害薬又はARBとSGLT2阻害薬かつ ②eGFRが25mL/min/1.73 m ² 以上である。
評価対象疾患	T2Dを合併しアルブミン尿を伴うCKD 3 及び 4 の成人慢性腎臓病患者	左記に同じ
使用方法(※)	1日1回経口投与、10mgから投与を開始する。1日の推奨最大用量は20mgとする。投与開始及び継続は、血清カリウム及びeGFRに依存する。	左記に同じ
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> •ACE阻害薬、ARB、直接的レニン阻害薬の単独もしくは併用療法等のフィネレノンなしの状況下での確立した治療 •SGLT2阻害薬 	<ul style="list-style-type: none"> •標準治療(ACE阻害薬又はARB) •標準治療(ACE阻害薬又はARB)+SGLT2阻害薬
主要な増分費用効果比の値	-	< £30,000/QALY(不確実性はあるが、ICERは、NICEが通常NHSの資源の使用として許容できる範囲内)

表 1-1-4 イギリス(SMC)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	SMC	
評価結果のURLなど	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/finerenone-kerendia-full-smc2486/	
評価対象技術	フィネレノン	左記に同じ
評価結果	2型糖尿病を合併しアルブミン尿を伴うCKD 3及び4の成人慢性腎臓病患者を対象として、ランダム化二重盲検第III相試験において、フィネレノンを標準治療(ACE阻害薬又はARB)に追加投与することにより、主要評価項目の腎複合エンドポイントのリスク(eGFRの40%以上の持続的な減少及び腎関連死)を低減した。スコットランドの保険償還で承認された。	推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当しない	左記に同じ
評価対象疾患	2型糖尿病を合併しアルブミン尿を伴うCKD 3及び4の成人慢性腎臓病患者	左記に同じ
使用方法(※)	フィネレノンの目標用量及び推奨最大用量は1日1回20mgとする。 推奨される開始用量はeGFRに基づく: •eGFR ≥ 60mL/min/1.73 m ² の患者: 1日1回20mg •eGFRが25 ~ 60mL/min/1.73 m ² の患者: 1日1回10mg •eGFR < 25mL/min/1.73 m ² の患者には、フィネレノンは推奨されない。 フィネレノンの継続と用量調整は直近の血清カリウム値に基づく。詳細はSummary of product characteristicsを参照。 錠剤は食事の有無を問わず、コップ一杯の水と服用される。グレープフルーツジュースとは服用するべきではない。	左記に同じ
比較対照	標準治療(ACE阻害薬又はARB及び、β遮断薬、利尿剤、カルシウム拮抗薬、スタチン、糖尿病治療剤等の基礎治療)	標準治療(ACE阻害薬又はARB)
主要な増分費用効果比の値	£11,578/QALY	左記に同じ

表 1-1-5 フランス(HAS)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	フランス	
機関名	HAS	
評価結果のURLなど	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385066/fr/kerendia-finerenone	
評価対象技術	—	フィネレノン
評価結果	—	SMR: Moderate ASMR: IV 効率性評価: 未実施
条件付き推奨の 場合は、その条件の 詳細	—	—
評価対象疾患	—	2型糖尿病を合併する成人慢性腎臓病患者(アルブミン尿を伴うCKDステージ3及び4)
使用方法(※)	—	eGFR \geq 15mL/min/1.73 m ² の患者において、血清カリウム値に応じて用量調整を行う。フィネレノンの1日推奨用量は20mgとする。 <ul style="list-style-type: none"> •eGFR \geq 60mL/min/1.73 m²の患者: 1日1回20mg •eGFRが 25 ~ < 60mL/min/1.73 m²の患者: 1日1回10mg
比較対照	—	ACE阻害薬又はARBにて最適化された標準治療
主要な増分費用効果比の値	—	費用効果分析なし

表 1-1-6 ドイツ(IQWiG)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	ドイツ	
機関名	IQWiG	
評価結果のURLなど	https://www.iqwig.de/en/projects/a23-14.html https://www.iqwig.de/en/projects/a23-15.html	
評価対象技術	–	フィネレノン
評価結果	–	<ul style="list-style-type: none"> •2型糖尿病を合併する慢性腎臓病(アルブミン尿を伴うステージ1及び2) No additional benefit •2型糖尿病を合併する慢性腎臓病(アルブミン尿を伴うステージ3及び4) No additional benefit
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	–	–
評価対象疾患	–	<ul style="list-style-type: none"> •2型糖尿病を合併する慢性腎臓病(アルブミン尿を伴うステージ1及び2) •2型糖尿病を合併する慢性腎臓病(アルブミン尿を伴うステージ3及び4)
使用方法(※)	–	<p>フィネレノンの推奨最大用量は1日1回20mgとする。推奨される開始用量はeGFR及び血清カリウム値に基づく:</p> <ul style="list-style-type: none"> •血清カリウム値 ≤ 4.8 mmol/Lの患者: フィネレノンの治療を開始する。 •血清カリウム値 > 4.8 ~ < 5.0 mmol/Lの患者: 4週間にわたって、血清カリウム値を監視した上で、フィネレノンの治療を検討する。 •血清カリウム値 > 5.0mmol/Lの患者: フィネレノンの開始は推奨されない。 •eGFR ≥ 60mL/min/1.73 m²の患者: 1日1回20mg •eGFRが 25 ~ < 60mL/min/1.73 m²の患者: 1日1回10mg •eGFR < 25mL/min/1.73 m²の患者には、フィネレノンの開始は推奨されない。
比較対照	–	基礎疾患と一般的な併存疾患を考慮した最適な標準治療
主要な増分費用効果比の値	–	費用効果分析なし

表1-1-7 カナダ(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	CADTH	
評価結果のURLなど	https://www.cadth.ca/finerenone	
評価対象技術	フィネレノン	左記に同じ
評価結果	—	条件つき推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	—	臨床基準：2型糖尿病を合併する成人慢性腎臓病患者 償還条件：フィネレノンの価格の引き下げ
評価対象疾患	—	2型糖尿病を合併する成人慢性腎臓病患者で、eGFRが25mL/min/1.73 m ² 以上でアルブミン尿を伴う
使用方法(※)	—	10mg及び20mgの1日1回の経口投与。 推奨される開始用量はeGFRに基づく。 •eGFR ≥ 60mL/min/1.73 m ² : 20mg •eGFRが25~<60mL/min/1.73 m ² : 10mg 血清カリウムとeGFRをモニタリングしながら治療の継続と用量調節を行う。
比較対照	—	標準治療(禁忌又は忍容性がない場合を除き、ACE阻害薬又はARB、SGLT2阻害薬が含まれる)
主要な増分費用効果比の値	—	提出された結果：CAD 18,225/QALY(カナダの適用条件), CAD 30,822/QALY(希望償還条件) 再分析の結果：CAD 70,052~CAD 2,994,490/QALY(分析における主要な制限に対処することが出来ず、ベースケース分析が定まらなかったために、複数の探索的分析を実施した)

表1-1-8 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/2023-03/finerenone-kerendia-PSD-March-2023	
評価対象技術	フィネレノン	左記に同じ
評価結果	非推奨。特に標準治療(ACE阻害薬、ARB又はSGLT2阻害薬等)に対する増分効果等の臨床的証拠に信頼性が低く、フィネレノンの臨床的役割が申請で示唆されたものよりも限定的である。また、ICERを過小推計していることが考えられた。	推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	該当しない	左記に同じ
評価対象疾患	2型糖尿病を合併しアルブミン尿を伴う成人慢性腎臓病患者	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者(3カ月以上経過)で、eGFRが>25mL/min/1.73 m ² かつUACR ≥ 200mg/gを伴う。
使用方法(※)	フィネレノン 10mg又は20mgの経口錠剤を1日1回投与し、腎機能と血清カリウム値に基づいて用量を調整する。ACE阻害薬又はARBを含む標準治療と組み合わせて使用する(禁忌でない限り)。	標準治療と組み合わせて、フィネレノン 10mg又は20mgの経口錠剤を1日1回投与する。
比較対照	プラセボ	プラセボ(ACE阻害薬又はARB、およびSGLT2阻害薬で構成される標準治療[禁忌を除く])
主要な増分費用効果比の値	AUD 5,000/QALY以上 AUD 15,000/QALY未満	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

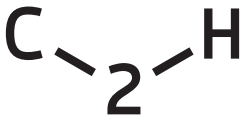
諸外国の医療技術評価機関の評価報告について、公的分析におけるレビューの結果、製造販売業者による報告書の提出後、新たにNICE、CADTH、IQWiG、PBACによる評価結果が公表されたため、公的分析ではこれらの情報を追加した。

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]

- イギリスにおける2型糖尿病(T2D)を合併する慢性腎臓病(CKD)に対する標準治療には、ACE阻害薬とARBがあり、必要に応じてSGLT2阻害薬が追加される。フィネレノンは、ACE阻害薬やARBの効果が不十分な場合に追加される。SGLT2阻害薬の前でも後でも、あるいは併用でもよい。
- 臨床試験のエビデンスによると、フィネレノンはプラセボと比較して腎機能を改善し、疾患の悪化を遅らせる効果があることが示唆されている(SGLT2阻害薬の併用の有無にかかわらず、標準治療と併用した場合)。SGLT2阻害薬を含まない標準治療への上乗せとして使用した場合、フィネレノンとSGLT2阻害薬との直接的な比較は存在しない。
- Appraisal committee(委員会)における費用対効果の検討の結果、不確実性に関する論点として以下が整理された。
 - フィネレノンとSGLT2阻害薬との直接的な比較の欠如
 - 経時的に移行確率が不変と仮定することの妥当性
 - フィネレノンの治療効果が長期的に減弱しないと仮定することの妥当性
 - 心血管疾患の既往患者を考慮したモデル化の設定や方法
 - 感度分析の設定や方法
- 委員会は、フィネレノン+標準治療と標準治療単独(SGLT2阻害薬を含まない)との比較について、企業及びERGのベースケースのICERが相対的に低いことを指摘した。また、標準治療にSGLT2阻害薬を含む場合、すべてのシナリオ分析において、ICERは£30,000/QALY未満であったことにも言及した。したがって、不確実性はあるものの、最も妥当なICERは、NICEが通常NHSの資源の使用として許容できる範囲内であることに同意した。委員会は、SGLT2阻害薬を併用する標準治療、又は、併用しない標準治療と比較して、フィネレノンはNHS資源の費用対効果の高い使用法であると結論づけた。
- 一方、フィネレノンは、SGLT2阻害薬を含まない標準治療への上乗せ治療としてSGLT2阻害薬と直接比較が実施されていないため、SGLT2阻害薬の代替となる治療技術として推奨することはできない。そのため、フィネレノンは、ACE阻害薬又はARB、SGLT2阻害薬を含む最適化された標準治療へ



の上乗せとして推奨される。

<SMC>[2]

- 2022年5月、SGLT2阻害薬であるダパグリフロジンが、NHS ScotlandにおいてCKDの治療薬として条件付き推奨となった。この推奨は最近のものであるため、ダパグリフロジンは今回のフィネレノンの評価では比較対照技術として検討されていない。
- FIDELIO-DKD試験及びそのサブグループ集団に基づく評価が行われた。フィネレノンの適応症（2型糖尿病を合併するステージ3・4のCKD患者）を反映していると考えられるサブグループにおける事後解析は、FAS解析の結果と同様であったが、事前計画されたものでないため、取り扱いに注意を要することが指摘された。
- SGLT2阻害薬がガイドラインで推奨されたため、実診療においてSGLT2阻害薬を併用する患者の割合は、臨床試験の実施時の割合よりも高い可能性があるが、FIDELIO-DKD試験で得られたSGLT2阻害薬の併用患者のデータは限られており（SGLT2阻害薬の併用割合は約4.6%）、一般化可能性に限界があることについて指摘があった。
- 費用対効果の評価において、以下の限界が指摘された。
 - ▶ 経時的に移行確率が不変と仮定することの妥当性
 - ▶ フィネレノンの中止と長期的な治療効果に関する仮定の妥当性
 - ▶ SGLT2阻害薬とフィネレノンの位置づけ、併用した場合の治療効果に関する不確実性

<HAS>[3]

- FIDELIO-DKD試験のエビデンスを用いた評価が行われ、臨床的に重要な腎複合エンドポイントの発現リスク低下において、プラセボに対するフィネレノンの優越性が示された。しかし、その効果は小さく、複合エンドポイントの構成要素である4週間以上持続するベースラインからeGFRが40%以上低下した患者数の減少のみに起因し、その他の構成要素である末期腎不全又は腎臓死については、統計学的な有意差を認めなかった。
- FIDELIO-DKD試験では、ベースライン時点でSGLT2阻害薬を投与されていた患者は約5%にとどまっていた。このため、本試験ではACE阻害薬又はARBにSGLT2阻害薬を加えた標準治療に対するフィネレノンの有効性を評価するものではない。
- フィネレノンの罹患率や死亡率、HRQOLに対する影響を証明するエビデンスは示されていない。

<IQWiG>[4, 5]

- 2型糖尿病を合併するアルブミン尿を伴う成人CKD患者に対するフィネレノンの追加的有用性の評価

にあたり、分析対象集団はCKDステージ1・2とステージ3・4の2つに分割され、比較対照技術は基礎疾患と一般的な併存疾患を考慮した最適な標準治療と設定された。

- 追加的有用性の評価においてFIDELIO-DKD試験とFIGARO-DKD試験のデータが参照された。
- CKDステージ1・2の評価では、以下の理由により適切なデータが得られていないと判断された。
 - ▶ 2つの臨床試験の関連する集団(心血管イベントの既往又は心血管リスクを有する患者)の大部分が診療ガイドラインのアルゴリズムに従ってSGLT2阻害薬又はGLP-1受容体作動薬による治療を受けていないこと
 - ▶ 特に2試験の比較対照群では、高血圧に対する最適な治療が保証されておらず、経過観察中に起こる可能性のある浮腫や心不全の治療薬のいくつかは使用できなかったこと
- CKDステージ3・4の評価では、以下の理由により適切なデータが得られていないと判断された。
 - ▶ 2つの臨床試験の関連する集団の大部分が診療ガイドラインで使用が推奨されているSGLT2阻害薬(ダバグリフロジン)による治療を受けていないこと
 - ▶ 特に2試験の比較対照群では、高血圧に対する最適な治療が保証されておらず、経過観察中に起こる可能性のある浮腫や心不全の治療薬のいくつかは使用できなかったこと

<CADTH>[6]

- FIDELIO-DKD試験とFIGARO-DKD試験のエビデンスを用いた評価が行われ、フィネレノンは、主にeGFRの40%以上(又は57%以上)の持続的な低下に依存する腎複合アウトカム、及び、主に心不全による入院に依存する心血管複合アウトカムにおいて、臨床的意義のある改善に寄与することが示された。
- フィネレノンがHRQOLに及ぼす影響については、試験結果の解釈が困難であるため、不明とされた。
- ベースライン時にSGLT2阻害薬を服用していた患者は、両試験ともに少数であったため、ACE阻害薬又はARBにSGLT2阻害薬を併用した標準治療にフィネレノンを追加した場合の有効性・安全性のエビデンスは限られている。
- 追加的に検討されたNMAによる間接比較の論文では、心血管・腎アウトカムの改善においてフィネレノンよりもSGLT2阻害薬が有利であったが、研究数が限られていること、腎アウトカムの定義が研究間で異なること、各試験のベースラインの心血管・腎アウトカムに関するリスクの違いが十分検討されていないことなどから、確定的な結論は得られなかった。
- 製造販売業者が提出した費用対効果評価データに対して、以下のような課題が指摘された。
 - ▶ 企業のモデル構造は、CKDにおける進行性の性質を適切に反映していない可能性がある。具体的には、このモデルでは、eGFRが15mL/min/1.73m²未満の患者が正常な腎機能に戻るまでに腎機能が改善する推計となっている。しかし、CADTHの臨床専門家は、この可能性は極めて低いと考えた。

- ▶ 標準治療の構成要素としてのSGLT2阻害薬の影響が不明である。もしSGLT2阻害薬がこの適応症の標準治療となった場合、フィネレノンの追加的な有用性がどのようになるかは不明である。
- ▶ 透析減少の影響が不明である。このモデルでは、フィネレノンを投与された患者は、CKDステージ5への進行速度が遅く、透析を受ける可能性が低くなる。さらに、フィネレノン投与中にCKDステージ5に達した患者は、透析を必要とするリスクも低いと仮定され、透析実施率はさらに低下する。臨床試験のデータが後者の仮定をどの程度支持しているかは不明である。
- ▶ モデルでは、フィネレノンを投与された患者の心筋梗塞と脳卒中が減少すると仮定しているが、心不全による入院は統計学的に有意に減少したものの、心筋梗塞と脳卒中の減少は限定的であった。企業は、臨床試験から得られたあらゆる心血管イベントのHRをもとに、フィネレノンがすべての心血管イベントを等しく減少させるように、すべての個々のイベントに適用されると仮定した。
- ▶ 本試験で得られた効用値は、CKDに関する文献公表値よりも一貫して高く、特に解析対象集団が2型糖尿病も併存していることを考慮すると、より高い値であった。
- ▶ 各健康状態における費用パラメータ推定において、関連する医療制度の費用が除外されている。このことは、標準治療群と比較したフィネレノン群の費用節減を過大評価することになる。
- CADTHは、モデル構造と利用可能な情報を考慮した上で、上記の主要な限界に対処することができず、基本分析を行うことができなかった。このため、上記による不確実性に対処するための複数の探索的分析を実施した。その結果、ICERはCAD 70,052~CAD 2,994,490/QALYの範囲に分布した。

<PBAC>[7]

- 製造販売業者より以下の点が述べられた。
 - ▶ フィネレノンは、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者の中でも、UACRが200mg/g以上の患者(左室駆出率の低下した心不全[HFrEF]を除く)において、ACE阻害薬又はARB、及びSGLT2阻害薬で構成される標準治療(禁忌を除く)に上乗せする場面において使用されること
 - ▶ FIGARO-DKD試験、FIDELIO-DKD試験及びこれらの統合解析であるFIDELITY試験のエビデンスより、フィネレノンがプラセボと比べて有効性の点で優れ、安全性の点で劣ること
- PBACは、フィネレノンによる治療が、プラセボと比較して、複合腎イベント及び複合心血管イベント初発までの期間を統計学的に有意に短縮することに言及し、費用対効果が高いことを認めた。また、高カリウム血症のリスクを考慮して、安全性の点で劣る可能性があることに同意した。
- FIGARO-DKD試験とFIDELIO-DKD試験は、糖尿病性腎症患者に対するSGLT2阻害薬とGLP-1アナログ製剤の投与を推奨したガイドラインの勧告以前に実施された臨床試験であることが指摘された。当該試験におけるこれらの治療薬の使用率は非常に小さく、臨床現場を代表するデータではない可能性があるとした。

- フィネレノンを、SGLT2阻害薬を含む標準治療と併用して使用することによる、慢性腎臓病及び心血管イベント減少がわずかで不確実であることに加えて、高カリウム血症の発症を考慮すると、フィネレノンの治療は位置づけが限定的であることが指摘された。

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

2型糖尿病を合併するCKD患者におけるフィネレノンの追加的有用性を検討するために、ランダム化比較試験(RCT)を対象としたシステマティックレビュー (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	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者
介入	フィネレノン
比較対照	標準治療*(評価対象技術：フィネレノン+標準治療) *標準治療：ACE阻害薬又ARB
アウトカム	有効性(心血管イベント、腎臓イベントなど)・安全性
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2023年7月5日まで

2.1.2 実施の流れ

SRの文献検索作業においては、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名や薬剤名、研究デザイン、検索対象期間等の条件を組み合わせることにより、検索式を構築した。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臨床研究を特定する作業は、2名の独立したレビューアーが盲検下にて実施した。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され、これらの作業過程において生じたレビューアー間の不一致等は、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

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	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者	—
介入	フィネレノン	—
比較対照	標準治療*(評価対象技術：フィネレノン+標準治療) *標準治療：ACE阻害薬又はARB	—
アウトカム	有効性(心血管イベント、腎臓イベントなど)・安全性	—
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・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/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

最終検索日 2023年7月5日

通番	検索式	結果数
1	"Diabetic Nephropathies"[MH] OR "diabetic nephropath*" [TW] OR (diabet*[TIAB] AND (nephropath*[-TIAB] OR kidney[TIAB] OR ckd[TIAB])) OR "kimmelstiel wilson"[TIAB] OR "intracapillary glomerulosclerosis"[TIAB]	80,649
2	"finerenone"[NM] or finerenone[TIAB] or "bay 94 8862"[TIAB] or kerendia[TIAB]	326
3	#1 AND #2	226
4	#3 AND ("Randomized Controlled Trial"[PT] OR random*[TW] OR placebo[TIAB])	85

表 2-1-5-2 Embaseに対して用いた検索式

最終検索日 2023年7月5日

通番	検索式	結果数
s1	(EMB.EXACT.EXPLODE("diabetic nephropathy")) OR ab("diabetic nephropath*") OR ti("diabetic nephropath*") OR (ab("diabetic") AND (ab("nephropath*") OR ab("kidney") OR ab("CKD"))) OR ti("intracapillary glomerulosclerosis") OR ab("intracapillary glomerulosclerosis")	128,899
s2	EMB.EXACT("finerenone") OR ab("finerenone") OR ti("finerenone") OR ab("bay 94 8862") OR ab("bay 94-8862") OR ab("bay-94-8862") OR ab("bay94-8862") OR ab("kerendia") OR ti("kerendia")	696
s3	S2 AND S1	374
s4	(EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial")) OR ti(random*) OR ab(random*) OR ab(placebo)	2,068,344
s5	S4 AND S3	138

表2-1-5-3 CENTRALに対して用いた検索式

最終検索日 2023年7月5日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Diabetic Nephropathies] explode all trees	1,793
#2	(diabetic NEXT nephropath*):ti,ab,kw OR (diabetic AND (nephropath* OR kidney OR ckd)):ti,ab,kw OR ("kimmelstiel wilson"):ti,ab,kw OR ("intracapillary glomerulosclerosis"):ti,ab,kw	14,466
#3	#1 OR #2	14,466
#4	(finerenone):ti,ab,kw OR ("bay 94 8862" OR "bay 94-8862" OR "bay-94-8862" OR "bay94-8862"):ti,ab,kw OR (kerendia):ti,ab,kw	139
#5	#3 AND #4	107

表2-1-5-4 医中誌に対して用いた検索式

最終検索日 2023年7月5日

通番	検索式	結果数
#1	糖尿病性腎症/TH or ((糖尿病/TI or diabetic/TI) and (腎/TI or ネフロ/TI or kidney/TI or nephropath*/TI))	41,035
#2	"Finerenone"/TH or "finerenone"/TA or "bay 94 8862"/TA or "bay 94-8862"/TA or "bay-94-8862"/TA or "bay94-8862"/TA or kerendia/TA or ケレンディア/TA or フィネレノン/TA	63
#3	#1 and #2	37
#4	#3 and (PT=原著論文,会議録除く)	29
#5	#4 not PT=解説,総説,図説,Q&A,講義	2

2.1.6 検索結果

SRの結果、2型糖尿病を合併するCKDを対象としたRCTの原著論文は25件特定された。第II相臨床試験はARTS-DN(n=2)とARTS-DN Japan(n=1)が特定され、第III相臨床試験はFIGARO-DKD(n=3)とFIDELIO-DKD(n=9)、及びこれらの統合解析であるFIDELITY(n=10)が特定された(図2-1-6-1)。特定された論文リストは別添に示す。

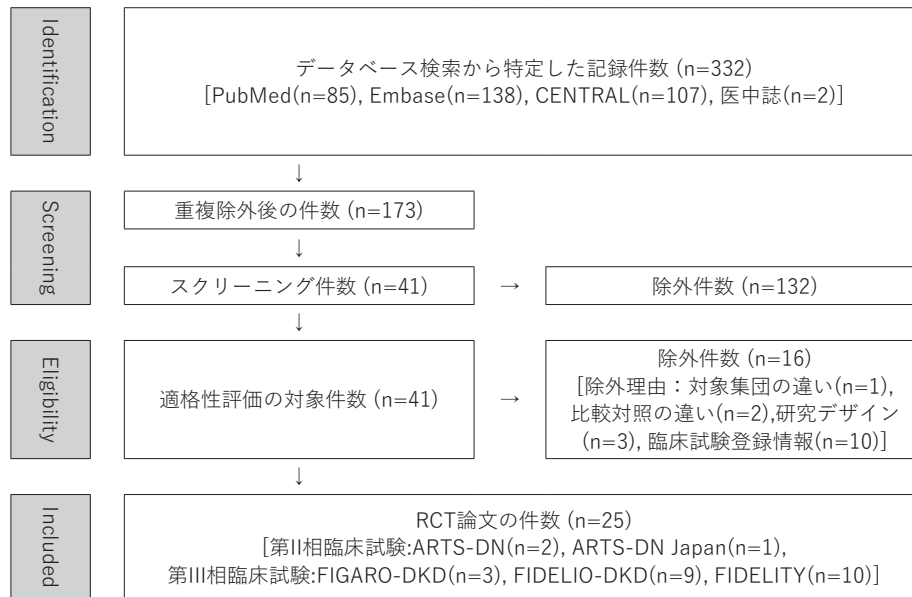


図2-1-6-1 フローチャート

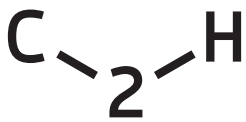
2.1.7 臨床試験の概要

SRで特定された臨床試験のうち主要なエビデンスであるFIGARO-DKD試験、FIDELIO-DKD試験、及び、これらの統合解析であるFIDELITY試験について、試験概要を表2-1-7-1~2-1-7-3に要約する。

表2-1-7-1 臨床試験の概要

試験名	FIGARO-DKD[8]
書誌情報	Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Ruilope LM; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2021 Dec 9;385(24):2252-2263. doi: 10.1056/NEJMoa2110956. Epub 2021 Aug 28. PMID: 34449181.
臨床試験登録情報	NCT02545049
試験を実施した場所	日本を含む48か国
試験の登録期間	2015年9月~2018年10月
対象集団	2型糖尿病を合併するCKD患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> •RAS阻害薬の最大用量の投与に対して許容できない副作用を来さなかった患者 •UACRが30mg/g以上~300mg/g未満、かつ、eGFRが25mL/min/1.73 m²以上~90mL /min/1.73 m²以下 •UACRが300mg/g以上~5,000mg/g以下、かつ、eGFRが60mL/min/1.73 m²以上 •スクリーニング時に血清カリウム値が4.8mmol/L以下であること
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> •非糖尿病性腎疾患 •コントロールされていない高血圧 •HbA1c >12% •SBP <90 mmHg •症候性HFrEF •最近のCVDイベント •急性腎不全による透析 •腎移植
介入方法の詳細	10 mg又は20 mg のフィネレノン錠を1日1回経口投与(n=3,686)

比較対照の詳細	プラセボを1日1回経口投与(n=3,666)															
試験デザイン	第III相、多施設共同、無作為化比較試験															
盲検化法	二重盲検															
主要評価項目	心血管複合エンドポイント(心血管系の原因による死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、心不全による入院)															
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 腎複合エンドポイント(腎不全の発生、4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下、又は腎臓の原因による死亡) 全ての原因による死亡、など 															
有効性	フィネレノン群(n=3,686), プラセボ群(n=3,666) 主要評価項目															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心血管複合エンドポイント</td> <td>0.87(0.76-0.98)</td> </tr> <tr> <td>心血管死</td> <td>0.90(0.74-1.09)</td> </tr> <tr> <td>非致死的心筋梗塞</td> <td>0.99(0.76-1.31)</td> </tr> <tr> <td>非致死の脳卒中</td> <td>0.97(0.74-1.26)</td> </tr> <tr> <td>心不全による入院</td> <td>0.71(0.56-0.90)</td> </tr> </tbody> </table>		HR(95%CI)	心血管複合エンドポイント	0.87(0.76-0.98)	心血管死	0.90(0.74-1.09)	非致死的心筋梗塞	0.99(0.76-1.31)	非致死の脳卒中	0.97(0.74-1.26)	心不全による入院	0.71(0.56-0.90)			
		HR(95%CI)														
	心血管複合エンドポイント	0.87(0.76-0.98)														
	心血管死	0.90(0.74-1.09)														
	非致死的心筋梗塞	0.99(0.76-1.31)														
	非致死の脳卒中	0.97(0.74-1.26)														
	心不全による入院	0.71(0.56-0.90)														
	主な副次的評価項目															
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎複合エンドポイント(eGFR40%)</td> <td>0.87(0.76-1.01)</td> </tr> <tr> <td>腎不全の発症</td> <td>0.72(0.49-1.05)</td> </tr> <tr> <td>末期腎不全</td> <td>0.64(0.41-1.00)</td> </tr> <tr> <td>4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m²未満に低下</td> <td>0.71(0.43-1.16)</td> </tr> <tr> <td>4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下</td> <td>0.87(0.75-1.00)</td> </tr> <tr> <td>腎臓死</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>全ての原因の死亡</td> <td>0.89(0.77-1.04)</td> </tr> </tbody> </table>		HR(95%CI)	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.87(0.76-1.01)	腎不全の発症	0.72(0.49-1.05)	末期腎不全	0.64(0.41-1.00)	4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m ² 未満に低下	0.71(0.43-1.16)	4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下	0.87(0.75-1.00)	腎臓死	-	全ての原因の死亡
	HR(95%CI)															
腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.87(0.76-1.01)															
腎不全の発症	0.72(0.49-1.05)															
末期腎不全	0.64(0.41-1.00)															
4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m ² 未満に低下	0.71(0.43-1.16)															
4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下	0.87(0.75-1.00)															
腎臓死	-															
全ての原因の死亡	0.89(0.77-1.04)															
安全性	全体的な有害事象の頻度には群間で大きな差はなかった。高カリウム血症に関連した試験レジメンの中止の発生率は、プラセボ群(0.4%)よりもフィネレノン群(1.2%)の方が高かった。															



日本人集団における有効性	フィネレノン群(n=250), プラセボ群(n=253)	
	主要評価項目	
		HR(95%CI)
	心血管複合エンドポイント	0.65(0.31-1.36)
	心血管死	0.64(0.11-3.83)
	非致死的心筋梗塞	1.59(0.26-9.52)
	非致死の脳卒中	0.48(0.17-1.42)
	心不全による入院	0.48(0.09-2.64)
	主な副次的評価項目	
		HR(95%CI)
腎複合エンドポイント(eGFR40%)	1.16(0.63-2.14)	
腎不全の発症	4.53(0.50-40.94)	
末期腎不全	1.56(0.26-9.33)	
4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73㎡未満に低下	4.53(0.50-40.94)	
4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下	1.18(0.64-2.19)	
腎臓死	-	
全ての原因の死亡	0.46(0.16-1.32)	
日本人集団における安全性	NA	

表2-1-7-2 臨床試験の概要

試験名	FIDELIO-DKD[9]
書誌情報	Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2219-2229. doi: 10.1056/NEJMoa2025845. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33264825.
臨床試験登録情報	NCT02540993
試験を実施した場所	日本を含む48か国
試験の登録期間	2015年9月~2018年6月
対象集団	2型糖尿病を合併するCKD患者
適格基準	<ul style="list-style-type: none"> •RAS阻害薬の最大用量の投与に対して許容できない副作用を来さなかった患者 •UACRが30mg/g以上~300mg/g未満、かつ、eGFRが25mL/min/1.73㎡以上~60mL/min/1.73㎡未満 •UACRが300mg/g以上~5,000mg/g以下、かつ、eGFRが25mL/min/1.73㎡以上~75mL/min/1.73㎡未満 •スクリーニング時に血清カリウム値が4.8mmol/L以下であること
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> •非糖尿病性腎疾患 •コントロールされていない高血圧 •HbA1c >12% •SBP <90 mmHg •症候性HFrEF •最近のCVDイベント •急性腎不全による透析 •腎移植
介入方法の詳細	10 mg又は20 mgのフィネレノン錠を1日1回経口投与(n=2,833)
比較対照の詳細	プラセボを1日1回経口投与(n=2,841)
試験デザイン	第III相、多施設共同、無作為化比較試験

盲検化法	二重盲検																												
主要評価項目	腎複合エンドポイント(腎不全の発生、4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下、又は腎臓の原因による死亡)																												
主な副次的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> •心血管複合エンドポイント(心血管系の原因による死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、心不全による入院) •全ての原因による死亡、など 																												
有効性	<p>フィネレノン群(n=2,833), プラセボ群(n=2,841)</p> <p>主要評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎複合エンドポイント(eGFR40%)</td> <td>0.82(0.73-0.93)</td> </tr> <tr> <td>腎不全の発症</td> <td>0.87(0.72-1.05)</td> </tr> <tr> <td> 末期腎不全</td> <td>0.86(0.67-1.10)</td> </tr> <tr> <td> 4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73㎡未満に低下</td> <td>0.82(0.67-1.01)</td> </tr> <tr> <td> 4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下</td> <td>0.81(0.72-0.92)</td> </tr> <tr> <td>腎臓死</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>主な副次的評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心血管複合エンドポイント</td> <td>0.86(0.75-0.99)</td> </tr> <tr> <td> 心血管死</td> <td>0.86(0.68-1.08)</td> </tr> <tr> <td> 非致死的心筋梗塞</td> <td>0.80(0.58-1.09)</td> </tr> <tr> <td> 非致死の脳卒中</td> <td>1.03(0.76-1.38)</td> </tr> <tr> <td> 心不全による入院</td> <td>0.86(0.68-1.08)</td> </tr> <tr> <td> 全ての原因の死亡</td> <td>0.90(0.75-1.07)</td> </tr> </tbody> </table>		HR(95%CI)	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.82(0.73-0.93)	腎不全の発症	0.87(0.72-1.05)	末期腎不全	0.86(0.67-1.10)	4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73㎡未満に低下	0.82(0.67-1.01)	4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下	0.81(0.72-0.92)	腎臓死	-		HR(95%CI)	心血管複合エンドポイント	0.86(0.75-0.99)	心血管死	0.86(0.68-1.08)	非致死的心筋梗塞	0.80(0.58-1.09)	非致死の脳卒中	1.03(0.76-1.38)	心不全による入院	0.86(0.68-1.08)	全ての原因の死亡	0.90(0.75-1.07)
		HR(95%CI)																											
	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.82(0.73-0.93)																											
	腎不全の発症	0.87(0.72-1.05)																											
	末期腎不全	0.86(0.67-1.10)																											
	4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73㎡未満に低下	0.82(0.67-1.01)																											
	4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下	0.81(0.72-0.92)																											
	腎臓死	-																											
		HR(95%CI)																											
	心血管複合エンドポイント	0.86(0.75-0.99)																											
	心血管死	0.86(0.68-1.08)																											
	非致死的心筋梗塞	0.80(0.58-1.09)																											
	非致死の脳卒中	1.03(0.76-1.38)																											
	心不全による入院	0.86(0.68-1.08)																											
全ての原因の死亡	0.90(0.75-1.07)																												
安全性	全体的な有害事象の頻度には群間で大きな差はなかった。高カリウム血症に関連した試験レジメンの中止の発生率は、プラセボ群(0.9%)よりもフィネレノン群(2.3%)の方が高かった。																												
日本人集団における有効性	<p>フィネレノン群(n=208)、プラセボ群(n=207)</p> <p>主要評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>腎複合エンドポイント(eGFR40%)</td> <td>0.91(0.60-1.39)</td> </tr> <tr> <td>腎不全の発症</td> <td>1.35(0.70-2.62)</td> </tr> <tr> <td> 末期腎不全</td> <td>2.19(0.67-7.10)</td> </tr> <tr> <td> 4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73㎡未満に低下</td> <td>1.38(0.70-2.73)</td> </tr> <tr> <td> 4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下</td> <td>0.93(0.61-1.43)</td> </tr> <tr> <td>腎臓死</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>主な副次的評価項目</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>HR(95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>心血管複合エンドポイント</td> <td>1.12(0.53-2.35)</td> </tr> <tr> <td> 心血管死</td> <td>0.74(0.16-3.29)</td> </tr> <tr> <td> 非致死的心筋梗塞</td> <td>0.31(0.03-2.98)</td> </tr> <tr> <td> 非致死の脳卒中</td> <td>1.34(0.43-4.22)</td> </tr> <tr> <td> 心不全による入院</td> <td>4.83(0.56-41.32)</td> </tr> <tr> <td> 全ての原因の死亡</td> <td>0.30(0.11-0.81)</td> </tr> </tbody> </table>		HR(95%CI)	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.91(0.60-1.39)	腎不全の発症	1.35(0.70-2.62)	末期腎不全	2.19(0.67-7.10)	4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73㎡未満に低下	1.38(0.70-2.73)	4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下	0.93(0.61-1.43)	腎臓死	-		HR(95%CI)	心血管複合エンドポイント	1.12(0.53-2.35)	心血管死	0.74(0.16-3.29)	非致死的心筋梗塞	0.31(0.03-2.98)	非致死の脳卒中	1.34(0.43-4.22)	心不全による入院	4.83(0.56-41.32)	全ての原因の死亡	0.30(0.11-0.81)
		HR(95%CI)																											
	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.91(0.60-1.39)																											
	腎不全の発症	1.35(0.70-2.62)																											
	末期腎不全	2.19(0.67-7.10)																											
	4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73㎡未満に低下	1.38(0.70-2.73)																											
	4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下	0.93(0.61-1.43)																											
	腎臓死	-																											
		HR(95%CI)																											
	心血管複合エンドポイント	1.12(0.53-2.35)																											
	心血管死	0.74(0.16-3.29)																											
	非致死的心筋梗塞	0.31(0.03-2.98)																											
	非致死の脳卒中	1.34(0.43-4.22)																											
	心不全による入院	4.83(0.56-41.32)																											
全ての原因の死亡	0.30(0.11-0.81)																												
日本人集団における安全性	NA																												

表 2-1-7-3 臨床試験の概要

試験名	FIDELITY[10]	
書誌情報	Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, Kolkhof P, Nowack C, Gebel M, Ruilope LM, Bakris GL; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. Eur Heart J. 2022 Feb 10;43(6):474-484. doi: 10.1093/eurheartj/ehab777. Erratum in: Eur Heart J. 2022 May 21;43(20):1989. PMID: 35023547; PMCID: PMC8830527.	
臨床試験登録情報	FIGARO-DKD, FIDELIO-DKDと同じ	
試験を実施した場所		
試験の登録期間		
対象集団		
適格基準		
主な除外基準		
介入方法の詳細	10 mg又は20 mg のフィネレノン錠を 1 日 1 回経口投与(n=6,519)	
比較対照の詳細	プラセボを 1 日 1 回経口投与(n=6,507)	
試験デザイン	2つのRCT(FIGARO-DKD試験, FIDELIO-DKD試験)の事前規定された統合解析	
盲検化法	二重盲検	
主要評価項目 (探索的評価)	心血管複合エンドポイント(心血管系の原因による死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、心不全による入院) 腎複合エンドポイント(腎不全の発生、4週間以上持続する57%以上の持続的なeGFRの低下、又は腎臓の原因による死亡)	
主な副次的評価項目	安全性	
有効性	フィネレノン群 (n=6,519)、プラセボ群(n=6,507)	
		HR(95%CI)
	心血管複合エンドポイント	0.86(0.78-0.95)
	心血管死	0.88(0.76-1.02)
	非致死的心筋梗塞	0.91(0.74-1.12)
	非致死の脳卒中	0.99(0.82-1.21)
	心不全による入院	0.78(0.66-0.92)
	腎複合エンドポイント(eGFR57%)	0.77(0.67-0.88)
	腎不全の発症	0.84(0.71-0.99)
	末期腎不全	0.80(0.64-0.99)
	4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73 m ² 未満に低下	0.81(0.67-0.98)
	4週間以上持続する57%以上の持続的なeGFRの低下	0.70(0.60-0.83)
	腎臓死	0.53(0.10-2.91)
	全ての原因の死亡	0.89(0.79-1.00)
腎複合エンドポイント(eGFR40%)	0.85(0.77-0.93)	
安全性	全体的な有害事象の頻度には群間で大きな差はなかった。高カリウム血症に関連した試験レジメンの中止の発生率は、プラセボ群(0.6%)よりもフィネレノン群(1.7%)の方が高かった。	

日本人集団における有効性	フィネレノン群(n=458), プラセボ群(n=460)	
		HR(95%CI)
	心血管複合エンドポイント	0.88(0.52-1.49)
	心血管死	0.76(0.24-2.43)
	非致死的心筋梗塞	1.00(0.25-4.03)
	非致死の脳卒中	0.75(0.35-1.60)
	心不全による入院	1.36(0.43-4.39)
	腎複合エンドポイント(eGFR40%)	1.00(0.70-1.42)
	腎不全の発症	1.56(0.83-2.93)
	末期腎不全	2.06(0.77-5.50)
	4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73㎡未満に低下	1.60(0.84-3.06)
	4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下	1.02(0.71-1.45)
	腎臓死	-
	全ての原因の死亡	0.35(0.17-0.72)
	腎複合エンドポイント(eGFR57%)	1.30(0.76-2.23)
日本人集団における安全性	NA	

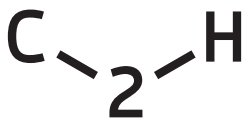
2.2 製造販売業者によるシステマティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要

2.2.1 製造販売業者によるシステマティックレビューについて

製造販売業者は、費用対効果評価専門組織で決定された分析対象集団、比較対照技術を含めた広い条件で、CKDにおける臨床エビデンスの評価を目的としたSRを実施した。リサーチクエッションは費用対効果評価専門組織で決定されたフィネレノンに係る公的分析の枠組みよりも広くエビデンスの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ない。

2.2.2 製造販売業者の実施したシステマティックレビューとの結果の差異について

- 企業によるSRの結果、2型糖尿病を合併するCKDを対象としたRCTの原著論文等は24件特定された。フィネレノンの代表的な臨床試験としては、第II相臨床試験であるARTS-DNとARTS-DN Japan、第III相臨床試験であるFIGARO-DKD試験とFIDELIO-DKD試験、及び第III相臨床試験の統合解析であるFIDELITY試験が特定された。
- なお、製造販売業者がSRで特定したCREDESCENCE試験はSGLT2阻害薬の臨床試験であるため、製造販売業者はこれを追加的有用性の評価に適していないと判断したことは妥当である。
- また、製造販売業者が特定した下記の原著論文については、(フィネレノンとは異なる)KBP-5074の第II相臨床試験であり、必ずしも2型糖尿病を合併するCKD患者のみを対象とした臨床試験ではないため、同じく追加的有用性の評価に適していないと考えられた。



Bakris G, Pergola PE, Delgado B, Genov D, Doliashvili T, Vo N, et al. Effect of KBP-5074 on Blood Pressure in Advanced Chronic Kidney Disease: Results of the BLOCK-CKD Study. Hypertension. 2021;78(1):74-81.

- 公的分析のSRの結果、製造販売業者と同様に、第II相臨床試験はARTS-DN(n=2)とARTS-DN Japan(n=1)が特定され、第III相臨床試験は FIGARO-DKD(n=3)とFIDELIO-DKD(n=9)、及びこれらの統合解析であるFIDELITY(n=10)が特定された。

製造販売業者のSRとは異なり、公的分析のSRでは、会議録や臨床試験の登録情報は除外した。一方で、製造販売業者のSRで特定された追加的有用性の評価において重要と考えられるフィネレノンの臨床試験の原著論文は、いずれも公的分析のSRにおいて特定された。

【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

製造販売業者は、FIGARO-DKD試験及びFIDELIO-DKD試験の統合解析であるFIDELITY試験をもとに、フィネレノンの追加的有用性の評価を行った。全体集団では、フィネレノンは心血管複合エンドポイント及び腎複合エンドポイントにおいて、プラセボと比較して統計学的に有意な治療効果が認められたことを報告した(それぞれHR=0.86 [95% CI: 0.78-0.95; P = 0.0018]、HR=0.77 [95% CI: 0.67-0.88; P = 0.0002])。また、複合エンドポイントの構成要素となる個々のエンドポイントについても統計学的に有意にイベントが少ないこともあわせて報告した。上記より、製造販売業者はフィネレノンが追加的有用性を有すると主張した。

日本人データのみを参照した場合についても、FIDELITY試験の日本人サブグループ解析の結果から、以下の理由をもとにフィネレノンが追加的有用性を有することを主張した。

- 心血管複合エンドポイント及び複数の構成要素（心血管死、非致命的脳卒中）で、フィネレノンの標準治療に対するHRは点推定値で1を下回った（心血管複合エンドポイントHR=0.88 [95% CI: 0.52-1.49]）。

-
- 腎複合エンドポイント(eGFR 40%)において、フィネレノンの標準治療に対するHRは点推定値で1を下回った(HR=0.9985 [95% CI: 0.70-1.42])。
 - 全死亡と全入院において、フィネレノンの標準治療に対するHRは5%の有意水準において統計的に有意に1を下回った(全死亡: HR=0.35 [95% CI: 0.17-0.72], 全入院: HR=0.80 [95% CI: 0.66-0.98])。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果

公的分析では追加的有用性評価にあたり、FIGARO-DKD試験、FIDELIO-DKD試験、FIDELITY試験を用いることとした。アウトカムはこれらの第III相臨床試験において主要評価項目に位置付けられた心血管複合エンドポイント及び腎複合エンドポイントを中心に評価を行った。

製造販売業者は「FIDELITY解析全体集団」と「FIDELITY解析日本人集団」それぞれで追加的有用性の有無の評価を行ったと説明している。誤解を防ぐために正確に表現すれば、評価対象となるのはあくまで「日本人集団」であり、日本人集団における追加的有用性を評価するにあたって、どのデータを参照するのか(「全体集団のデータ」「日本人集団のデータ」)、そしてその結果をどのように解釈するのかが論点になっているものと認識している。

その場合、通常は日本人集団の追加的有用性を評価するにあたって、「全体集団のデータ」のみ、あるいは「日本人集団のデータ」のみをもって検討することはあり得ず、両者を総合的に判断しながら行うべきものである。よって、公的分析ではそのような2つの独立した追加的有用性の評価は行わず、両者のデータをもって総合的に追加的有用性を判断し、その上で費用効果分析を実施することとした。

なお、分析枠組みでは専門組織の指示により「日本人集団でのデータを参照した分析も実施すること」と記載されている。この指示については、上記の分析についてもそれに該当するものと判断している。一方で、製造販売業者が提出した「FIDELITY解析日本人集団」のデータを用いた分析に相当するものについては、費用効果分析において検討を行った。

全体集団のデータ

FIGARO-DKD試験の結果、主要評価項目である心血管複合エンドポイントにおいて、フィネレノンはプラセボに対して統計学的に有意な改善を示した(HR=0.87[95%CI: 0.76-0.98])。腎複合エンドポイントについては、統計学的有意差は認めないものの、点推定値では、プラセボに対するフィネレノンのHRは1を下回った(HR=0.87[95%CI: 0.76-1.01])。

FIDELIO-DKD試験の結果、主要評価項目である腎複合エンドポイントにおいて、フィネレノンはプラセボに対して統計学的に有意な改善を示した(HR=0.82[95%CI: 0.73-0.93])。心血管複合エンドポイントについても、統計学的に有意な改善が認められた(HR=0.86[95%CI: 0.75-0.99])。

両者の事前に規定された統合解析であるFIDELITY試験の結果、心血管複合エンドポイント及び腎複合エンドポイントにおいて、フィネレノンはプラセボに対して統計学的に有意な改善を示した(それぞれHR=0.86[95%CI: 0.78-0.95], HR=0.77[95%CI: 0.67-0.88])。なお、FIDELITY試験における腎複合エンドポイントの定義は、FIGARO-DKD試験とFIDELIO-DKD試験における定義と異なることに留意する必要がある。

FIGARO-DKD試験、FIDELIO-DKD試験の腎複合エンドポイントの定義

腎複合エンドポイント(eGFR40%)：腎不全、末期腎不全、4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m²未満に低下、4週間以上持続する40%以上の持続的なeGFRの低下、腎臓死

FIDELITY試験の腎複合エンドポイントの定義

腎複合エンドポイント(eGFR57%)：腎不全、末期腎不全、4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m²未満に低下、4週間以上持続する57%以上の持続的なeGFRの低下、腎臓死

FIDELITY試験では、eGFRの57%以上の持続的な低下(血清クレアチニンの倍加に相当)が糖尿病性腎症の研究で古典的なアウトカムであり、eGFRの40%以上の持続的な低下よりも頑健な腎不全の代用アウトカムであるため、特にeGFRの初期変化が生じた場合にこのアウトカムが選択された。さらに、このアウトカムは、補完的試験においてあらかじめ定義されたアウトカムであったと報告されている。

なお、分析前協議の段階から、製造販売業者は統合解析の結果であるFIDELITY試験を用いて評価を行うことを公的分析側に説明しており、このこと(分析前協議段階での説明)は以後の分析内容を拘束しないことが原則であるものの、FIDELITY試験を結果の解釈にあたって中心的な試験として位置づけることは、一貫性のある対応である。

日本人集団のデータ

FIGARO-DKD試験のサブグループ解析の結果、主要評価項目である心血管複合エンドポイントにおいて、点推定値ではプラセボに対するフィネレノンのHRは1を下回った (HR=0.65[95%CI: 0.31-1.36])。腎複合エンドポイントでは、点推定値でフィネレノンのHRが1を超過しており (HR=1.16[95%CI: 0.63-2.14])、各構成要素においても同様の結果であった。

FIDELIO-DKD試験のサブグループ解析の結果、主要評価項目である腎複合エンドポイントにおいて、点推定ではプラセボに対するフィネレノンのHRは1を下回った (HR=0.91[95%CI: 0.60-1.39])。一方で、構成要素である「末期腎不全」や「4週間以上持続するeGFRが15mL/min/1.73m²未満に低下」では、プラセボに対するフィネレノンのHRは1を超過した。心血管複合エンドポイントでは、点推定

ではフィネレノンのHRが1を超過しており(HR=1.12[95%CI: 0.53-2.35])、構成要素である「非致死
的脳卒中」や「心不全による入院」においても同様の結果であった。

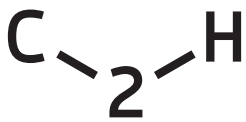
両試験を統合したFIDELITY試験のサブグループ解析の結果、心血管複合エンドポイントにおい
て、点推定値ではプラセボに対するフィネレノンのHRは1を下回った(HR=0.88[95%CI: 0.52-1.49])
。一方、構成要素である「非致死的心筋梗塞」や「心不全による入院」ではHRの点推定値が1を超
過した。腎複合エンドポイント(eGFR40%)では、プラセボに対するフィネレノンのHRの点推定値
は、1.00であった(HR=1.00[95%CI: 0.70-1.42])。なお、製造販売業者は、HRが小数点3桁以下まで
計算すると0.9985であることをもって、点推定値で1を下回っていると主張しているが、小数点3位
目を四捨五入すれば1.00となることから、そのような見解を公的分析は取らない。同様に、各構成
要素のHRは全て1以上であった。なお、FIDELITY試験において採用された定義である腎複合エンド
ポイント(eGFR57%)においては、点推定値ではプラセボに対するフィネレノンのHRは1を超過した
(HR=1.30[95%CI: 0.76-2.23])。

これらの結果について公的分析は、FIDELITY試験の全体集団でのデータにおいて、プラセボに
対するフィネレノンの心血管複合エンドポイント抑制効果が示されている(HR=0.86[95%CI: 0.78-
0.95])ことに加えて、日本人集団のデータにおいても、点推定値ではプラセボに対するフィネレノ
ンのHRは1を下回った(HR=0.88[95%CI: 0.52-1.49])。FIDELIO-DKD試験のサブグループ解析では、心
血管複合エンドポイントについて、点推定値ではHRが1を上回っていたものの、FIDELITY試験を結
果の解釈にあたって中心的な試験として位置づけていることから、心血管複合エンドポイントについ
ては、フィネレノンは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。

一方で、腎複合エンドポイントについては、日本人集団のサンプルサイズは限られており、得られ
た結果の不確実性は大きいものの、FIDELITY試験では上述のように日本人集団において(複合エンド
ポイントもその構成要素も)一貫性を持ってHRが1以上であることから、結果の一定の解釈が可能で
あると推測される。また、腎複合エンドポイントの構成要素である「末期腎不全」などは、統合前の
FIGARO-DKD試験、FIDELIO-DKD試験の両者において一貫してHRが1を上回るなどしている。

また、統合解析であるFIDELITY試験において、またそれらを構成する2つの無作為化比較試験にお
いても全体集団と比べて日本人集団におけるHRは一貫して値が大きくなっており、添付文書におい
ても「全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある」と注意喚起
されている。その治療成績についても、腎複合エンドポイントを主要評価項目とし、日本人集団で
点推定値が1を下回っているFIDELIO試験を参照した場合での、得られたHRの点推定値は0.91であり、
治療効果として必ずしも大きなものとは言えない。

加えて、承認条件として「腎複合エンドポイントの発現抑制効果を、本剤非投与患者と比較するこ



ととし、(中略)、本剤群の比較対照群に対するハザード比の点推定値が1.0を下回ることを確認する計画」(2022年2月25日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会 議事録)の製造販売後調査が検討されており、日本人集団に対する腎保護作用については現時点では必ずしも明確に示されていると判断されているわけではないことに留意が必要である。[11]

これらを鑑みて、腎複合エンドポイントについては、現時点ではフィネレノンが比較対照技術に対して現時点で追加的有用性を有すると判断できる明確な根拠が欠けており、追加的有用性を有すると判断することは困難であると評価した。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表2-4-1 フィネレノンの追加的有用性に関する評価(心血管複合エンドポイント)

対象集団	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
介入	フィネレノン+標準治療 *標準治療：ACE阻害薬又はARB
比較対照	標準治療
アウトカム	心血管複合エンドポイント
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <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 type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(2つのRCTの事前規定された統合解析)
追加的有用性の有無を判断した理由	FIDELITY試験の全体集団でのデータにおいて、プラセボに対するフィネレノンの心血管複合エンドポイント抑制効果が示されている(HR=0.86[95%CI: 0.78-0.95])ことに加えて、日本人集団のデータにおいても、点推定値ではプラセボに対するフィネレノンのHRは1を下回った(HR=0.88[95%CI: 0.52-1.49])ことを考慮して、心血管複合エンドポイントについて、フィネレノンは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。

表2-4-2 フィネレノンの追加的有用性に関する評価(腎複合エンドポイント)

対象集団	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
介入	フィネレノン+標準治療 *標準治療：ACE阻害薬又はARB
比較対照	標準治療
アウトカム	腎複合エンドポイント
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input checked="" type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <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 type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input checked="" type="checkbox"/> その他(2つのRCTの事前規定された統合解析)
追加的有用性の有無を判断した理由	日本人集団のサンプルサイズは限られており、得られた結果の不確実性は大きいものの、FIDELITY試験では上述のように日本人集団において(複合エンドポイントもその構成要素も)一貫性を持ってHRが1以上であることから、結果の一定の解釈が可能であると推測される。また、腎複合エンドポイントの構成要素である「末期腎不全」などは、統合前のFIGARO-DKD試験、FIDELIO-DKD試験の両者において一貫してHRが1を上回るなどしている。 また、統合解析であるFIDELITY試験において、またそれらを構成する2つの無作為化比較試験においても全体集団と比べて日本人集団におけるHRは一貫して大きくなっており、添付文書において「全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある」と注意喚起されている。その治療成績についても、腎複合エンドポイントを主要評価項目とし、日本人集団で点推定値が1を下回っているFIDELIO-DKD試験を参照しても、得られたHRの点推定値は0.91であり、治療効果として必ずしも大きなものとは言えない。 承認条件として「腎複合エンドポイントの発現抑制効果を、本剤非投与患者と比較することとし、(中略)、本剤群の比較対照群に対するハザード比の点推定値が1.0を下回ることを確認する計画」(2022年2月25日 薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会 議事録)の製造販売後調査が検討されており、日本人集団に対する腎保護作用については現時点では明確に示されているわけではない。

【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(腎複合エンドポイントについて現時点で追加的有用性を有するとは判断できる明確な根拠に欠けているが、心血管複合エンドポイントについて追加的有用性を有するとしたため、費用効果分析が妥当である)

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 標準治療群と比較した費用効果分析の概要

製造販売業者はフィネレノンの費用対効果の評価にあたり、CKD及び心血管イベントに焦点を当てたマルコフモデルを用いた(図3-1-1-1)。モデルでは、2型糖尿病を合併したCKD患者の健康状態

を、CKDの重症度を考慮した6状態に分けて定義し、治療に応じた遷移確率に従いCKDの病態が進展することを想定した。なお、仮想コホートは心血管イベントの既往がないCKD状態から移行を開始し、サイクルごとに一定の確率で心血管イベントを経験するものとし、次サイクルは、よりリスクの高い心血管イベント既往ありのCKD状態に移行するものと仮定した。

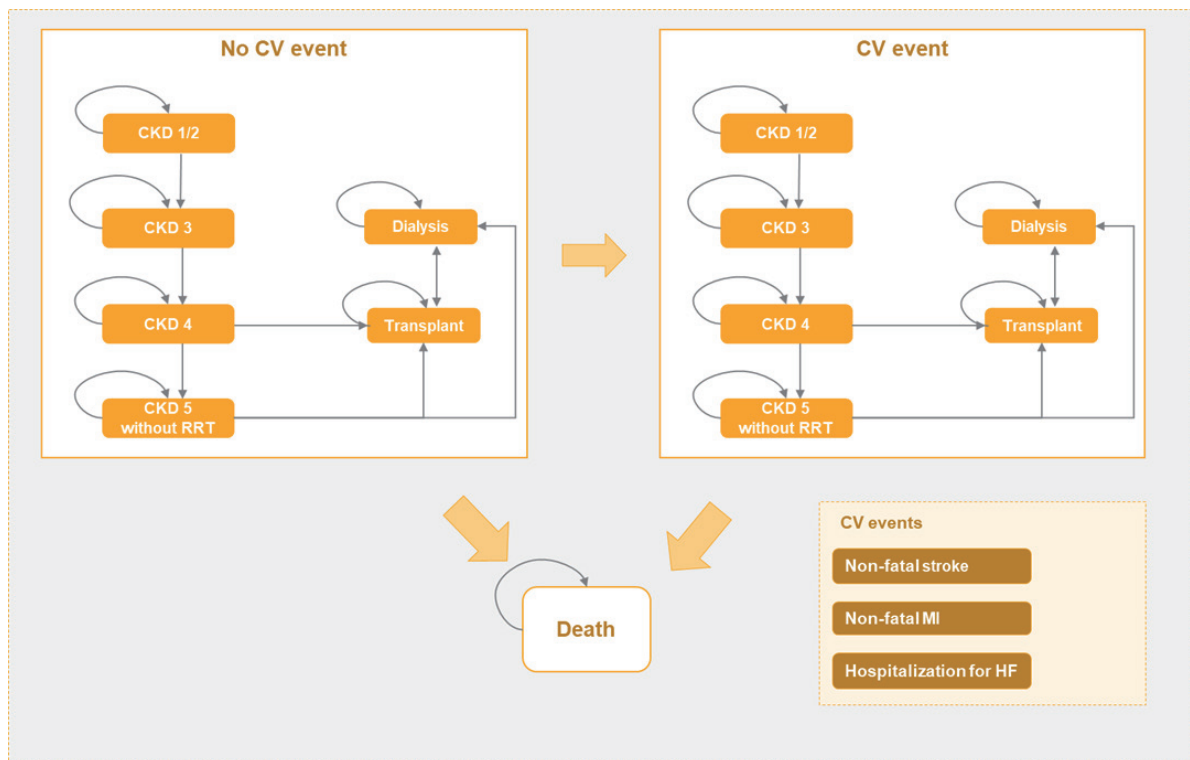


図3-1-1-1 費用効果分析のモデル構造(製造販売業者の報告書より)

CKD: 慢性腎臓病; CV: 心血管; HF: 心不全; MI: 心筋梗塞; RRT: 腎代替療法

開始時点の各CKD状態の患者分布やベースラインのリスク、治療効果、治療中止率のパラメータはFIDELITY試験のデータを用いて、全体集団及び日本人集団のそれぞれについて推定された。なお、治療効果のパラメータについては標準治療にするハザード比として以下のイベントについて設定された。

腎イベントに関する治療効果のパラメータ

- eGFR 15 mL/min/1.73m²未満の4週間以上の持続
- 透析への移行
- 腎移植への進行
- 腎臓死

-
- 4週間以上持続するベースライン値から40%以上のeGFRの低下

心血管イベントに関する治療効果のパラメータ

- 初回の心血管イベントの発生
- 心血管イベントの再発
- 心房細動／心房粗動の新規発症
- 心血管死

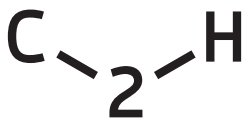
高カリウム血症イベントに関する治療効果のパラメータ

- 入院に至った高カリウム血症
- 入院に至らなかった高カリウム血症

フィネレノンの薬剤費は、FIDELITY試験における1日投与量が10mgの患者割合と20mgの患者割合を用いて加重平均により推定された。標準治療の薬剤費はMDV社のレセプトデータ解析をもとに、標準投与量や使用割合を用いて推定された。その他の費用パラメータもMDV社のレセプトデータ解析をもとに設定された。QOL値は主に、FIDELITY試験の日本人集団で得られたEQ-5D-5Lのレスポンススコアを日本人の換算表を用いて変換することにより推定された。なお、年齢に応じたQOL値の減少が考慮された。サイクルの長さは臨床試験におけるエンドポイントの評価間隔にあわせるために4カ月間が採用され、生涯にわたるコホートシミュレーションが実施された。

モデルで使用された主な仮定は以下の通りであった。

- 次のCKDステージへの進行は現在のステージにのみ依存し、遷移確率は時間の経過とともに変化しない。
- 透析患者の初回心血管イベントリスクは、腎代替療法(RRT)未実施のCKD 5患者と同等であり、腎移植患者の初回心血管イベントリスクはCKDステージ 4患者と同等である。
- 腎移植患者の心血管死亡リスクは、CKDステージ 4患者の死亡リスクと同等である。
- 心不全による入院に伴う死亡率の増加は、心筋梗塞に伴う死亡率の増加と同等である。
- 初回と再発時の心血管イベントの発現については、それぞれ発生確率が異なる。
- その他の健康イベントは、腎疾患イベント、心血管イベント及び生存リスクに影響を与えない。
- フィネレノン群の患者が、モデル内でフィネレノンを中止した場合、標準治療の有効性と費用を考慮する。



製造販売業者による基本分析の結果は以下の表3-1-1-1及び3-1-1-2の通りであった。

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(FIDELITY解析全体集団)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円/QALY)
フィネレノン	9.39	0.14	8,912,601	274,052	1,959,516
標準治療	9.25		8,638,549		

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(FIDELITY解析日本人集団)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER(円/QALY)
フィネレノン	10.16	-0.26	8,227,142	941,652	劣位 (dominated)
標準治療	10.43		7,285,490		

3.1.2 標準治療群と比較した費用効果分析に対する見解

公的分析によるレビューの結果、製造販売業者が用いたモデルの構造やQOL値・費用パラメータの設定方法はおおむね妥当と考えられた。一方で、以下の論点が挙げられた。

ベースラインの心血管イベント既往歴に関する患者分布について

製造販売業者は、費用対効果分析において、モデルに組み入れられた患者が心血管イベントの既往がない状態でいずれかのCKDステージの健康状態に入ることを仮定した。一方で、モデルのパラメータ推定の主な根拠となっているFIDELITY試験では、45.6%の患者がベースライン時にCVDの既往を有していたことが報告されている。モデルではCVDの既往がある患者がCVDの既往がない患者と比べて、CVDや腎イベント、高カリウム血症のリスクが高く設定されていることから、ベースラインの患者分布について再分析を行うことを検討する必要がある。

腎複合エンドポイントに関連した分析パラメータについて

フィネレノン(ケレンディア錠10mg /ケレンディア錠20mg)の添付文書における効能又は効果に関連する注意として、「FIDELIO-DKD試験及びFIGARO-DKD試験の対象となった全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある」とされており、少なくとも諸外国と比べて治療効果の異質性があることが示唆されている。また、上記「2.4 追加的有用性の有無に関する評価」に記載の通り日本人集団におけるデータでは腎複合イベントについて、追加的有用性が示されているとは言えないと評価した。このことから、このような治療効果の異質性をどのように分析に反映させるかを検討する必要がある。

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)ベースラインの心血管イベント既往歴に関する患者分布
- b)腎イベントを含むパラメータの設定について

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)

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 ベースラインの心血管イベント既往歴に関する患者分布について

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)
4.1.1 費用対効果の算出方法	P62-63	図3
企業モデル「ケレンディアHTA_CE model_v1.0」	シート「Settings」	D24-I24
企業モデル「ケレンディアHTA_CE model_JP Sub population_v1.0」	シート「Settings」	D24-I24

【報告書等の記述】

本分析で用いたモデル構造を図 1 に示した。モデルに組み入れられた患者は、心血管イベントの既往がない状態でいずれかのCKDステージの健康状態に入る。

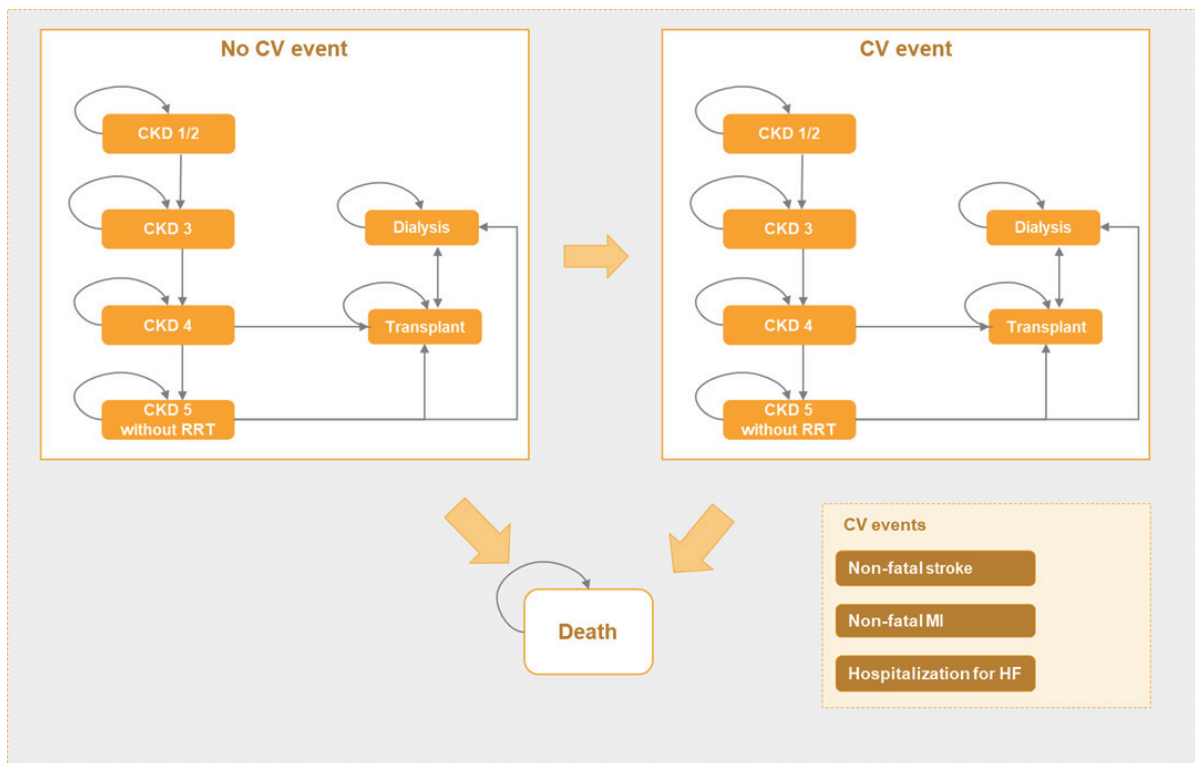


図 1 モデル構造

CKD: 慢性腎臓病; CV: 心血管; HF: 心不全; MI: 心筋梗塞; RRT: 腎代替療法。

【報告書等の記述】

ベースラインの患者分布(全体集団)

	CKD1/2	CKD3	CKD4	CKD5 w/o RRT	Dialysis	Kidney Transplant
Baseline patients distribution	39.9%	53.3%	6.8%	0.0%	0.0%	0.0%

ベースラインの患者分布 (日本人集団)

	CKD1/2	CKD3	CKD4	CKD5 w/o RRT	Dialysis	Kidney Transplant
Baseline patients distribution	■	■	■	■	■	■

【具体的な再分析の内容】

FIDELITY試験の全体集団と日本人集団におけるCKDの重症度に基づくベースラインの患者分布について、心血管イベントの既往で層別化したデータを製造販売業者より提供された。これをもとにマルコフモデルの各健康状態におけるベースライン分布の設定を行った。

表3-4-1-2 ベースラインの患者分布(FIDELITY解析全体集団)

	CKD1/2	CKD3	CKD4	CKD5 w/o RRT	Dialysis	Kidney Transplant
Without past CVD	26.6%	25.1%	3.0%	0.0%	0.0%	0.0%
With past CVD	15.1%	27.3%	2.9%	0.0%	0.0%	0.0%

表3-4-1-3 ベースラインの患者分布(FIDELITY解析日本人集団)

	CKD1/2	CKD3	CKD4	CKD5 w/o RRT	Dialysis	Kidney Transplant
Without past CVD	■	■	■	■	■	■
With past CVD	■	■	■	■	■	■

3.4.2 腎イベントを含むパラメータの設定について

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)
企業モデル「ケレンディアHTA_CE model_v1.0」	シート 「HR finerenone」	D10,D11,D12,D17,D27

【報告書等の記述】

全体集団における治療効果の設定

Hazard ratios

Treatment efficacy in terms of CKD progression, finerenone + BT relative to BT

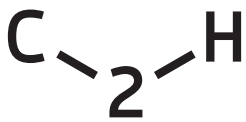
Onset of eGFR decrease < 15 mL/min sustained over at least 4 weeks	0.806
Progression to dialysis	0.819
Progression to kidney transplant	1

Treatment efficacy in terms of mortality, finerenone + BT relative to BT

CV death	0.879
Renal death, CKD 5 w/o RRT	0.534

Treatment efficacy in terms of other health events, finerenone + BT relative to BT

Sustained decrease in eGFR \geq 40% from baseline (over at least 4 weeks)	0.839
---	-------



【具体的な再分析の内容】

2.4に記述した通り、腎複合エンドポイントについては、フィネレノンが必ずしも追加的有用性を有するとは判断できないと公的分析では評価した。このことから、製造販売業者の分析においては、全体集団データあるいは日本人集団データにおける推定値をそのままモデルに入力していたが、日本人集団データでは腎イベントのHRが1を超過している。フィネレノンの追加的有用性が認められないからといって、一方で現時点においてフィネレノンが腎機能を悪化させることも想定しがたいところである。このことから、モデルにおける腎イベントに関連した治療効果のHRをすべて1.0に置換して公的分析を実施した。

心イベントの治療効果やその他の推移確率など必ずしもデータの異質性が認められないものについては、サンプル数の少ない日本人集団データを用いることによる不確実性の上昇を鑑みて、全体集団データの値を用いた。ただし、年齢、性別、ベースライン患者分布などの背景因子については、日本人集団データの値に一致させた。

一方で、製造販売業者が提出した「FIDELITY解析日本人集団」のデータを用いた分析に相当するものについてもあわせて実施した。「FIDELITY解析全体集団」のデータを用いた解析(ただし背景因子やベースラインリスク等については日本人集団データを用いたもの)については、日本人集団への単純な外挿は適切ではないとの判断の下で、シナリオ分析として提示した。

表3-4-2-2 公的における治療効果の設定

Hazard ratios	
Treatment efficacy in terms of CKD progression, finerenone + BT relative to BT	
Onset of eGFR decrease < 15 mL/min sustained over at least 4 weeks	1
Progression to dialysis	1
Progression to kidney transplant	1
Treatment efficacy in terms of mortality, finerenone + BT relative to BT	
CV death	0.879
Renal death, CKD 5 w/o RRT	1
Treatment efficacy in terms of other health events, finerenone + BT relative to BT	
Sustained decrease in eGFR \geq 40% from baseline (over at least 4 weeks)	1

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

- 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

表 4-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果(FIDELITY解析全体集団)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	9.39	0.14	8,912,601	274,052	1,959,516
標準治療群	9.25		8,638,549		

表 4-1-1-2 製造販売業者による基本分析の結果(FIDELITY解析日本人集団)

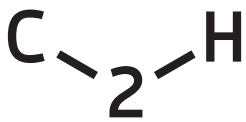
	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
フィネレノン群	10.16	-0.26	8,227,142	941,652	劣位 (dominated)
標準治療群	10.43		7,285,490		

表 4-1-1-3 再分析における基本分析の結果(基本分析)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
フィネレノン群	9.16	0.04	11,006,747	240,794	6,846,308
標準治療群	9.13		10,765,952		

表 4-1-1-4 再分析における基本分析の結果(FIDELITY解析日本人集団)

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
フィネレノン群	9.64	-0.27	9,569,716	1,048,316	劣位(dominated)
標準治療群	9.91		8,521,400		



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

表4-1-2-1 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(基本分析)

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(全体集団)	0.140	274,052	1,959,516
a	CVD既往に関するベースライン患者分布を変更	0.089	166,990	1,868,959
a+b	全体集団モデルの背景因子を日本人集団に変更	0.106	203,315	1,926,642
a+b+c	腎イベントのハザード比を1.0に変更(再分析における基本分析の結果)	0.035	240,794	6,846,308

表4-1-2-2 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(FIDELITY解析日本人集団)

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(日本人集団)	-0.263	941,652	劣位 (dominated)
a	CVD既往に関するベースライン患者分布を変更	-0.270	1,048,316	劣位 (dominated)

※製造販売業者の日本人集団モデルをベースとして使用したために、a+b及びa+b+cの分析(表4-1-2-1)は実施しない。

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

2型糖尿病患者において、腎機能悪化を抑制する薬剤としてSGLT2阻害薬が挙げられる。日本糖尿病学会の2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズムにおいて、慢性腎臓病を合併する2型糖尿病患者に対しては、SGLT2阻害薬の投与を考慮する必要があることが明示されている。[12]しかし、FIDELITY試験において、SGLT2阻害薬が投与された症例は限られており(6.7%)、フィネレノンとSGLT2阻害薬の相対的な有用性や、フィネレノンをSGLT2阻害薬に上乘せして使用した場合の有用性については検討できていない。

4.2 再分析における感度分析の結果

表 4-2-1 一元感度分析の結果(基本分析)

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
基本分析のICER: 6,846,308円/QALY					
HR: First CV event, FIN + BT vs BT	0.76	1.03	95%CI	2,407,176	16,803,638
HR: Subsequent CV event, FIN + BT vs BT	0.68	1.05	95%CI	1,647,574	13,720,895
HR: CV death, FIN + BT vs BT	0.76	1.02	95%CI	3,060,015	劣位 (dominated)
HR: Progression to dialysis, FIN + BT vs BT	0.65	1.03	95%CI	2,359,829	7,793,126
Increased mortality risk, HR due to CKD4	5.19	9.50	95%CI	5,910,618	11,267,444
Discount rate for health outcomes [per year]	0.0%	4.0%	C2H ガイドライン	5,755,157	8,033,416
Four-month risk of subsequent CV event, post-CV event	0.059	0.075	± 20%	7,586,543	6,075,552
Four-month CV death probability, CKD1/2	0.004	0.006	± 20%	7,663,671	6,158,038

※FIN:フィネレノン, BT:標準治療

表 4-2-2 一元感度分析の結果(FIDELITY解析日本人集団)

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	増分費用の範囲	
	下限	上限		下限	上限
基本分析の増分費用: 1,048,316円					
HR: Subsequent CV event, FIN + BT vs BT	0.32	9.54	95% CI	465,827	3,951,131
HR: First CV event, FIN + BT vs BT	0.49	1.56	95% CI	813,330	1,408,803
HR: Progression to dialysis, FIN + BT vs BT	0.88	7.06	95% CI	827,978	1,285,836
Increased mortality risk, HR due to Dialysis (post-acute)	4.42	12.26	企業の仮定	1,317,828	917,032
HR: CV death, FIN + BT vs BT	0.24	2.43	95% CI	1,118,136	834,248
HR: Onset of eGFR decrease < 15 mL/min, FIN+BT vs BT	0.84	3.06	95% CI	954,964	1,188,361
HR: Hyperkalaemia not-leading to hospitalisation, FIN + BT vs BT	1.90	4.54	95% CI	1,018,284	1,225,533
Discount rate for costs [per year]	0.0%	4.0%	C2H ガイドライン	1,150,391	955,163

※FIN:フィネレノン, BT:標準治療

※全て劣位であったため、増分費用と増分QALYの結果を提示する。

表4-2-3 一元感度分析の結果(FIDELITY解析日本人集団 増分QALY)

パラメータ	パラメータの範囲		設定の根拠	増分QALYの範囲	
	下限	上限		下限	上限
基本分析の増分QALY:-0.270					
HR: Onset of eGFR decrease < 15 mL/min, FIN+BT vs BT	0.84	3.06	95%CI	-0.077	-0.553
HR: CV death, FIN + BT vs BT	0.24	2.43	95%CI	-0.182	-0.543
HR: Progression to dialysis, FIN + BT vs BT	0.88	7.06	95%CI	-0.188	-0.426
HR: First CV event, FIN + BT vs BT	0.49	1.56	95%CI	-0.195	-0.383
Discount rate for health outcomes [per year]	0.0%	4.0%	C2H ガイドライン	-0.371	-0.201
Increased mortality risk, HR due to Dialysis (post-acute)	4.42	12.26	企業の仮定	-0.158	-0.327
Increased mortality risk, HR due to CKD4	5.19	9.50	95%CI	-0.294	-0.230
HR: Sustained decrease in eGFR >=40% from baseline, FIN + BT vs BT	0.72	1.45	95%CI	-0.251	-0.296

※FIN:フィネレノン, BT:標準治療

※全て劣位であったため、増分費用と増分QALYの結果を提示する。

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 腎イベントに関連した治療効果についてのシナリオ分析

FIDELITY試験の全体集団データをそのまま用いた分析が製造販売業者より提出されている。これらの前提をそのまま用いて(ただし背景因子やベースラインリスク等については日本人集団データを用いた)、公的分析としてのシナリオ分析を実施した。

表4-3-1-1 FIDELITY試験全体集団のデータを利用したシナリオ分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
フィネレノン群	9.23	0.11	10,969,268	203,315	1,926,642
標準治療群	9.13		10,765,952		

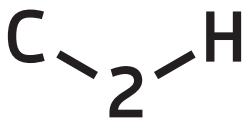
4.4 分析結果の解釈

表 4-4 分析結果の解釈

分析対象集団	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
比較対照技術	標準治療* *標準治療：ACE阻害薬又はARB
ICERの基準値	<input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 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) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200万円/QALY未満 <input type="checkbox"/> 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) <input checked="" type="checkbox"/> 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) <input type="checkbox"/> 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) <input type="checkbox"/> 1000万円/QALY以上(1500万円/QALY以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> 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6,846,308円/QALYであることが示された。製造販売業者が実施した「FIDELITY解析日本人集団」のデータを用いた分析に相当する公的分析結果については、不確実性が大きく解釈が困難であり、一方で「FIDELITY解析全体集団」のデータを用いた解析については、日本人集団への単純な外挿は適切ではないと判断した。

4.5 価格調整率の重み

該当なし



5. 参考文献

- [1] National Institute for Health and Care Excellence. Finerenone for treating chronic kidney disease in type 2 diabetes Technology appraisal guidance [TA877]. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA877>. 2023.
- [2] Scottish Medicines Agency. finerenone 10mg and 20mg film-coated tablets (Kerendia®)SMC2486. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/finerenone-kerendia-full-smc2486/>. 2022.
- [3] Haute Autorité de Santé. KERENDIA (finérénone). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3385066/fr/kerendia-finerenone. 2022.
- [4] Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A23-14] Finerenone (CKD stage 1 and 2) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-14.html>. 2023.
- [5] Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. [A23-15] Finerenone (CKD stage 2 and 3) – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects/a23-15.html>. 2023.
- [6] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Reimbursement Review finerenone. <https://www.cadth.ca/finerenone>. 2023.
- [7] Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Finerenone: Tablet 10 mg, Tablet 20 mg; Kerendia®. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-03/finerenone-kerendia-PSD-March-2023>. 2023.
- [8] Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252-63.
- [9] Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219-29.
- [10] Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*. 2022;43(6):474-84.
- [11] 薬事・食品衛生審議会 医薬品第一部会 議事録(2022年2月25日). https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_25779.html. 2022.
- [12] 坊内良太郎, 近藤龍也, 太田康晴, 後藤温, 田中大祐, 佐藤博亮他. 2型糖尿病の薬物療法のアルゴリズム. *糖尿病*. 2022;65(8):419-434.

6. 別添

公的分析のSRにより特定された文献リスト

ARTS-DN

- [1] Agarwal, R., et al., Effect of finerenone on ambulatory blood pressure in chronic kidney disease in type 2 diabetes. *J Hypertens*, 2023. 41(2): p. 295-302.
- [2] Bakris, G.L., et al., Effect of Finerenone on Albuminuria in Patients With Diabetic Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2015. 314(9): p. 884-94.

ARTS-DN Japan

- [3] Katayama, S., et al., A randomized controlled study of finerenone versus placebo in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *J Diabetes Complications*, 2017. 31(4): p. 758-765.

FIGARO-DKD

- [4] Filippatos, G., et al., Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. *Circulation*, 2022. 145(6): p. 437-447.
- [5] Pitt, B., et al., Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2021. 385(24): p. 2252-2263.
- [6] Ruilope, L.M., et al., Kidney outcomes with finerenone: an analysis from the FIGARO-DKD study. *Nephrol Dial Transplant*, 2023. 38(2): p. 372-383.

FIDELIO-DKD

- [7] Agarwal, R., et al., Hyperkalemia Risk with Finerenone: Results from the FIDELIO-DKD Trial. *J Am Soc Nephrol*, 2022. 33(1): p. 225-237.
- [8] Bakris, G.L., et al., Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2020. 383(23): p. 2219-2229.
- [9] Filippatos, G., et al., Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *Circulation*, 2021. 143(6): p. 540-552.
- [10] Filippatos, G., et al., Finerenone Reduces New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*, 2021. 78(2): p. 142-152.

- [11] Filippatos, G., et al., Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail*, 2022. 24(6): p. 996-1005.
- [12] Rossing, P., et al., Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by GLP-1RA treatment: A subgroup analysis from the FIDELIO-DKD trial. *Diabetes Obes Metab*, 2022. 24(1): p. 125-134.
- [13] Rossing, P., et al., Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes According to Baseline HbA1c and Insulin Use: An Analysis From the FIDELIO-DKD Study. *Diabetes Care*, 2022. 45(4): p. 888-897.
- [14] Rossing, P., et al., Finerenone in Predominantly Advanced CKD and Type 2 Diabetes With or Without Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Therapy. *Kidney Int Rep*, 2022. 7(1): p. 36-45.
- [15] Ruilope, L.M., et al., Blood Pressure and Cardiorenal Outcomes With Finerenone in Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *Hypertension*, 2022. 79(12): p. 2685-2695.

FIDELITY

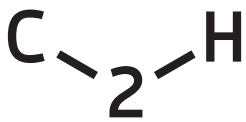
- [16] Agarwal, R., et al., Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J*, 2022. 43(6): p. 474-484.
- [17] Bakris, G.L., et al., A prespecified exploratory analysis from FIDELITY examined finerenone use and kidney outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Kidney Int*, 2023. 103(1): p. 196-206.
- [18] Filippatos, G., et al., Finerenone and effects on mortality in chronic kidney disease and type 2 diabetes: a FIDELITY analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023. 9(2): p. 183-191.
- [19] Filippatos, G., et al., Finerenone efficacy in patients with chronic kidney disease, type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2022. 9(1): p. 85-93.
- [20] Filippatos, G., et al., Finerenone and Heart Failure Outcomes by Kidney Function/Albuminuria in Chronic Kidney Disease and Diabetes. *JACC Heart Fail*, 2022. 10(11): p. 860-870.
- [21] McGill, J.B., et al., Effects of finerenone in people with chronic kidney disease and type 2 diabetes are independent of HbA1c at baseline, HbA1c variability, diabetes duration and insulin use at baseline. *Diabetes Obes Metab*, 2023. 25(6): p. 1512-1522.
- [22] Pitt, B., et al., Association of Finerenone Use With Reduction in Treatment-Emergent Pneumonia

and COVID-19 Adverse Events Among Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A FIDELITY Pooled Secondary Analysis. *JAMA Netw Open*, 2022. 5(10): p. e2236123.

[23] Rossing, P., et al., Finerenone in patients across the spectrum of chronic kidney disease and type 2 diabetes by glucagon-like peptide-1 receptor agonist use. *Diabetes Obes Metab*, 2023. 25(2): p. 407-416.

[24] Rossing, P., et al., Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes by Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment: The FIDELITY Analysis. *Diabetes Care*, 2022. 45(12): p. 2991-2998.

[25] Sarafidis, P., et al., Outcomes with Finerenone in Participants with Stage 4 CKD and Type 2 Diabetes: A FIDELITY Subgroup Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023.



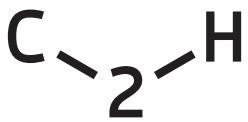
フィネレノン(ケレンディア)に関する追加分析の結果

【目次】

[略語表]	51
1. 本資料の位置づけ	52
2. 費用対効果の評価	52
2.1 再検討が必要な分析手法やパラメータ	52
2.2 再分析の対象となっているパラメータ	52
2.3 追加分析の内容	53
2.3.1 ベースラインの CV イベント既往歴に関するモデル設定	53
【具体的な追加分析の内容】.....	54
2.3.2 CV イベントと CV 死亡イベントのリスク.....	55
【具体的な追加分析の内容】.....	56
3. 分析結果	58
3.1 追加分析の結果	58
3.1.1 追加分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	58
3.2 分析結果の解釈	60
4. 参考文献	60

略語表

略語	正式表記
CKD	Chronic Kidney Disease
CV	Cardiovascular
CVD	Cardiovascular Disease
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate
HF	Heart Failure
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
MI	Myocardial Infarction
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RRT	Renal Replacement Therapy



1. 本資料の位置づけ

本資料は、費用対効果評価専門組織の指示に基づき、ベースラインの心血管(CV)イベント既往歴に関するモデル設定について、FIDELITY試験の全体集団における分布を採用し、かつ、CVイベントとCV死亡イベントのリスクについて補正を施した場合の追加分析結果を示している。

2. 費用対効果の評価

2.1 再検討が必要な分析手法やパラメータ

- ベースラインのCVイベント既往歴に関するモデル設定
- CVイベントとCV死亡のリスク

2.2 再分析の対象となっているパラメータ

- ベースラインのCVイベント既往歴に関するモデル設定
- CVイベントとCV死亡のリスク

2.3 追加分析の内容

2.3.1 ベースラインのCVイベント既往歴に関するモデル設定

表2-3-1-1 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)
4.1.1 費用対効果の算出方法	P62-63, P66	図3, 表15

【報告書等の記述】

本分析で用いたモデル構造を図3に示した。モデルに組み入れられた患者は、CVイベントの既往がない状態でいずれかのCKDステージの健康状態に入る。

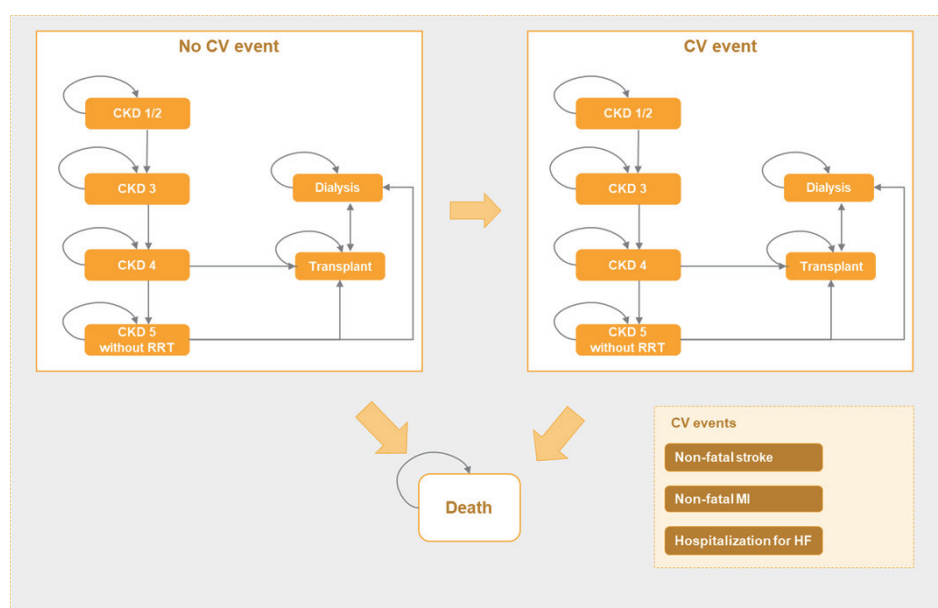
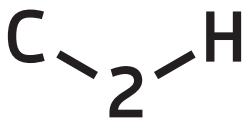


図3 モデル構造

CKD: 慢性腎臓病; CV: 心血管; HF: 心不全; MI: 心筋梗塞; RRT: 腎代替療法。

表15 患者背景のパラメータ

変数名	値	設定の根拠
CKDの重症度に基づくベースラインの患者分布 (%)		
CKD 1/2	39.88	FIDELITY解析の全体集団の割合
CKD 3	53.28	
CKD 4	6.84	
CKD 5 (RRT未実施)	0.00	
透析	0.00	
腎移植	0.00	



【具体的な追加分析の内容】

製造販売業者により提出されたモデルにおける「CV event」の健康状態について、公的分析は「ベースラインにおけるCV event既往集団を含むもの」と認識していたが、製造販売業者によれば「分析開始後にCV eventを起こしたもののみを含むもの」とあるとのことであった。実際に、本モデルの遷移確率等はCVDの既往の有無に関わらず、FIDELITY試験における全体集団データ(すなわちCV既往集団を含むもの)から設定が行われていた。このことから、公的分析は製造販売業者による見解を受け入れ、この点に関して公的分析が再分析したパラメータ等の設定について、製造販売業者の提出によるものに戻すこととした。公的分析においては、FIDELITY試験では、45.6%の患者がベースライン時にCVDの既往を有していたことから、それらの患者については、「CV event」の健康状態から開始されると設定していた。

なお、年齢、性別、ベースライン患者分布などの背景因子についても、公的分析では日本人集団のものと一致するように変更していたが、その場合、遷移確率等がFIDELITY試験における全体集団データによるという設定と整合しないので、FIDELITY試験における全体集団データの値に一致させた。

2.3.2 CVイベントとCV死亡イベントのリスク

表2-3-2-1 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)
4.2分析で使用了したパラメータ	P71-75	表18, 表28, 表20

【報告書等の記述】

表18 初回の心血管イベントリスクのパラメータ

変数名	値	設定の根拠
CKD 1/2	0.76%	FIDELITY解析の全体集団における標準治療群の推定値
CKD 3	1.19%	
CKD 4	1.57%	
CKD 5 (RRT未実施)	3.32%	
透析	3.32%	
腎移植	1.57%	

CKD: 慢性腎臓病; RRT: 腎代替療法.

表28 その他の健康イベントリスクのパラメータ

変数名	値		設定の根拠
	心血管イベント前	心血管イベント後	
心血管イベントの再発	-	6.68%	FIDELITY解析の全体集団における標準治療群からの推定値
入院に至った高カリウム血症	0.04%	0.25%	
入院に至らなかった高カリウム血症	1.10%	1.92%	
4週間以上持続するベースライン値から40%以上のeGFRの低下	1.49%	3.49%	
心房細動/心房粗動の新規発症	0.30%	1.94%	

eGFR: 推定糸球体濾過量.

表20 心血管死・腎臓死亡率のパラメータ

変数名	値	設定の根拠
心血管死		
CKD 1/2	0.47%	FIDELITY解析の全体集団における標準治療群からの推定値
CKD 3	0.58%	
CKD 4	0.78%	
CKD 5 (RRT未実施)	1.55%	
透析	2.06%	
腎移植	0.78%	

【具体的な追加分析の内容】

製造販売業者は、FIDELITY試験における全体集団データを用いて、分析モデルにおけるCVイベント発症率や腎イベント発症率、CV死亡率、遷移確率等の設定を行った。一方で、FIDELITY試験の標準治療群について全体集団と日本人集団におけるCVイベントを比較した場合、日本人集団の方が低い傾向が認められた(表2-3-2-2)。

表2-3-2-2 FIDELITY試験におけるイベント発生率の差異(心血管)

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

近年のCKD患者におけるコホート研究の報告によると、年齢や性別、糖尿病の有無等を調整した後(下図(b))においても、米国のCKD患者と比べて日本のCKD患者はCVD無イベント生存率が良好であったことから、日本のCKD患者におけるCVイベント発生率は海外に比して低いことが示唆されている(図2-3-2-1)。

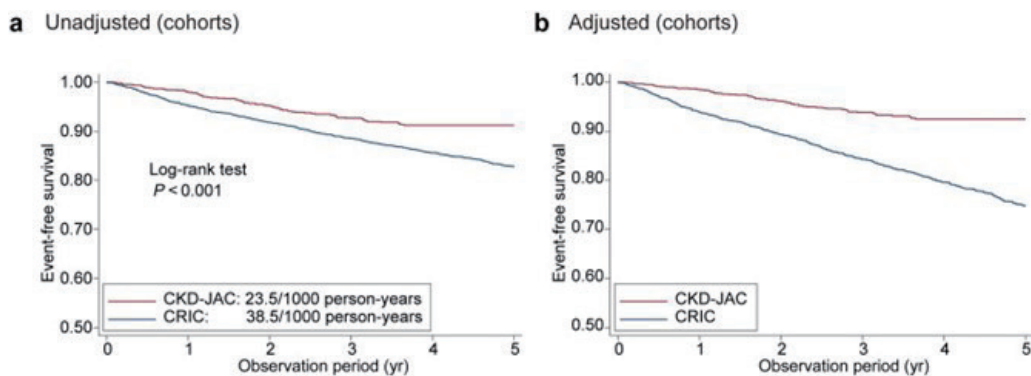


図2-3-2-1 CKD患者における心血管イベント発生率の差異[1]

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

上述より、FIDELITY試験における全体集団のデータをそのまま用いた場合、特にCVイベントやCV死亡の発生率が日本人集団の実態よりも過大に設定されている可能性が高い。この場合、標準療法群と比較したフィネレノン群の費用対効果は過大に(ICERの数値が低く)評価されることが懸念される。一方で、どの程度のイベントリスクが低減するかについては、不確実性が大きく、一意に結果を提示することは難しい。

このため追加分析では、全体集団と比較して日本人集団ではCVイベントやCV死亡の発生率が低くなる可能性を考慮するために、CVイベントの発生率とCV死亡の発生率に対して、一定の係数を乗じて補正を行うことにより、標準療法群のリスクがFIDELITY試験における全体集団のデータよりも低い場合に想定されるICERを算出した。

なお、分析モデルにおいて、CVイベントは非致命的CVイベント、CV死亡は致命的CVイベントと区別して(独立したパラメータとして)、分析が行われていることから、二重には補正が行われていないことを確認している。また、製造販売業者のモデルでは、CVイベントを経験した後で生存している患者において、死亡率が上昇することを仮定しているが、補正係数の影響が二重に計上されることを回避するために、本設定については変更しなかった。

- 初回のCVイベントのリスク及びCVイベントの再発のリスクのパラメータに0.5~1.0の係数を乗じて補正を行った。
- CV死亡のリスクのパラメータに0.5~1.0の係数を乗じて補正を行った。
- 上記のリスク補正係数を一意に設定することには大きな不確実性があったが、一意のICERを算出するために、便宜上、CVイベントの発生率とCV死亡の発生率に補正係数0.75(本追加分析における中央値)を乗じた。この0.75という値は単なる仮定である。なお、この結果はCVイベントの発生率とCV死亡の発生率に対する補正係数をそれぞれ0.5~1.0に変動させた場合における2元感度分析の結果と合わせて参照されたい。

3. 分析結果

3.1 追加分析の結果

・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()

3.1.1 追加分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

表 3-1-1-1 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)
フィネレノン群	9.32	0.069	8,967,215	328,666	4,797,362
標準治療群	9.25		8,638,549		

表 3-1-1-2 追加分析の結果 (CVイベントの補正係数=0.75,CV死亡の補正係数=0.75)

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

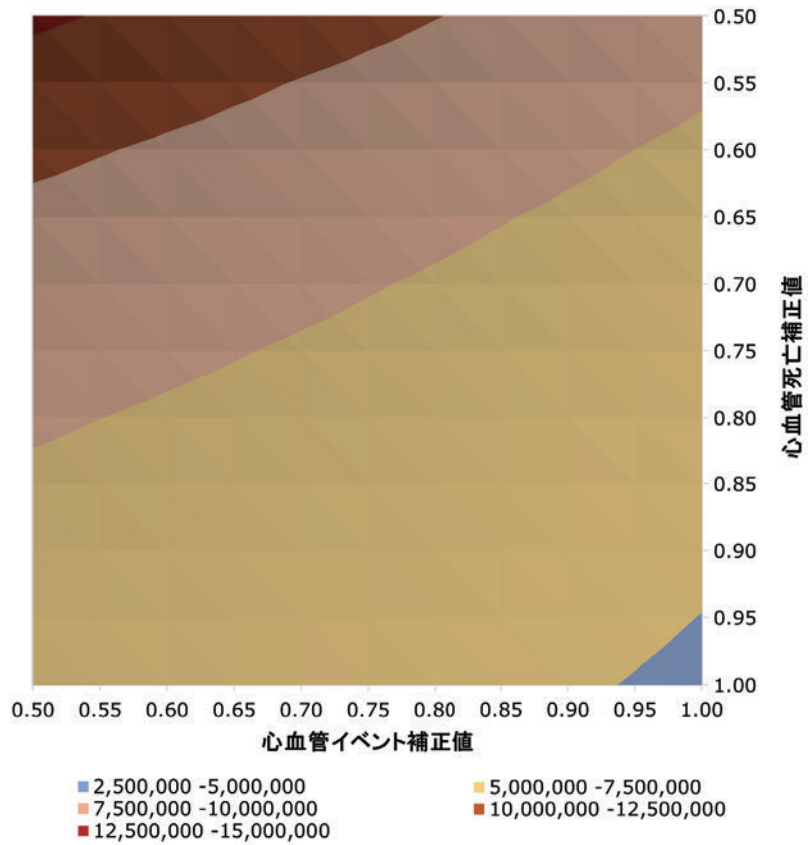


図3-1-1-1を参照すると、CVイベントの値をわずかでも変更し、両者の補正値がおよそ0.95を下回るとICERは500万円/QALYを超過することが示されている。これらの結果を総合的に考慮すると標準治療と比較したフィネレノンのICERは500万円/QALYを少なくとも超えると判断することが適切である。

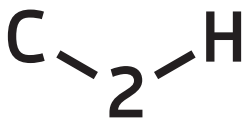


表3-1-1-3 追加分析の2元感度分析の結果

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

		CVリスク補正係数										
		0.50	0.55	0.60	0.65	0.70	0.75	0.80	0.85	0.90	0.95	1.00
CV死亡補正係数	0.50	12,916,193	12,396,379	11,898,182	11,418,329	10,954,029	10,502,883	10,062,818	9,632,031	9,208,949	8,792,188	8,380,529
	0.55	11,534,214	11,115,726	10,709,928	10,314,796	9,928,576	9,549,740	9,176,946	8,809,016	8,444,906	8,083,690	7,724,541
	0.60	10,445,224	10,099,334	9,760,607	9,427,732	9,099,556	8,775,064	8,453,355	8,133,627	7,815,164	7,497,322	7,179,524
	0.65	9,564,917	9,273,000	8,984,682	8,699,081	8,415,412	8,132,978	7,851,152	7,569,373	7,287,134	7,003,975	6,719,481
	0.70	8,838,503	8,587,927	8,338,578	8,089,845	7,841,180	7,592,087	7,342,121	7,090,876	6,837,985	6,583,111	6,325,948
	0.75	8,228,830	8,010,704	7,792,193	7,572,859	7,352,309	7,130,185	6,906,161	6,679,937	6,451,242	6,219,823	5,985,450
	0.80	7,709,815	7,517,691	7,324,064	7,128,615	6,931,056	6,731,122	6,528,567	6,323,170	6,114,722	5,903,032	5,687,922
	0.85	7,262,608	7,091,686	6,918,477	6,742,746	6,564,276	6,382,867	6,198,334	6,010,504	5,819,219	5,624,329	5,425,695
	0.90	6,873,247	6,719,873	6,563,662	6,404,434	6,242,025	6,076,280	5,907,057	5,734,221	5,557,647	5,377,218	5,192,822
	0.95	6,531,169	6,392,512	6,250,628	6,105,380	5,956,641	5,804,289	5,648,213	5,488,305	5,324,466	5,156,602	4,984,623
1.00	6,228,237	6,102,062	5,972,389	5,839,110	5,702,124	5,561,336	5,416,655	5,267,997	5,115,279	4,958,425	4,797,362	

3.2 分析結果の解釈

ケレンディアの追加分析の結果を、表3-2-1の通り要約する。

表3-2-1 分析結果

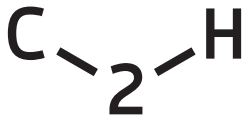
分析対象集団	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病患者 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
比較対照技術	標準治療* *標準治療：ACE阻害薬又はARB
ICERの基準値	■ 通常の品目 □ 配慮が必要な品目
ICERの所属する確率が最も高いと考える区間	<input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200万円/QALY未満 <input type="checkbox"/> 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) <input checked="" type="checkbox"/> 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) <input type="checkbox"/> 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) <input type="checkbox"/> 1000万円/QALY以上(1500万円/QALY以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他()
そのように判断した理由	費用対効果分析において、CVイベント発生率とCV死亡発生率に対して、それぞれ補正係数0.75を乗じた追加分析の結果、フィネレノンは標準治療と比較してICERが7,130,185円/QALYであった。CVイベント発生率とCV死亡発生率に対する補正係数をそれぞれ0.5~1.0に変動させた2元感度分析において、ICERが500万円未満となる領域は小さいことが示唆された。

4. 参考文献

- [1] Imaizumi, T., et al., Excess risk of cardiovascular events in patients in the United States vs. Japan with chronic kidney disease is mediated mainly by left ventricular structure and function. *Kidney Int*, 2023. 103(5): p. 949-961.

フィネレノン(ケレンディア)に関する追追加分析の結果

[略語表]	62
1. 本資料の位置づけ	63
2. 公的分析における考え方	63
2.1 追加分析にいたる経緯のまとめ	63
2.2 追加分析の考え方の整理	64
3. さらなる国内外における CV リスクに関する検討	66
3.1 CV リスク 25% 低減の根拠となるデータ等について	66
3.2 本邦と諸外国における CV イベントリスクの差異	66
4. 追追加分析の結果	68
5. 参考文献	73



略語表

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

1. 本資料の位置づけ

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

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

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

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

再検討の詳細を以下に示す。

2. 公的分析における考え方

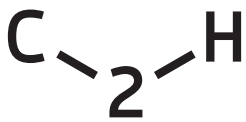
2.1 追加分析にいたる経緯のまとめ

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

表2-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
フィネレノン群	9.39	0.14	8,912,601	274,052	1,959,516
標準治療群	9.25		8,638,549		

その後の公的分析において、フィネレノンが必ずしも腎複合エンドポイントにおける追加的有用性を有するとは判断できないと評価したことから、モデルにおける腎イベントに関連した治療効果のHRをすべて1.0に置換して再分析を実施した。この日本人集団における腎イベント抑制作用について、プラセボと比べて追加的有用性が現時点では明確に示されているわけではないとする評価結果は、2023年9月の第3回費用対効果評価専門組織(その1)において、製造販売業者も含めて受け入れられた。公的分析



提出時には、その他の再分析点もあったが、製造販売業者の指摘を受けて、その指摘が妥当であると判断したため、腎イベント抑制作用以外の点については、製造販売業者によって提出された分析モデルの設定から変更をしていない(表2-1-2)。

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

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

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

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

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

2.2 追加分析の考え方の整理

費用対効果評価の分析ガイドライン第3版では、

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

とされており、本邦の費用対効果評価においては、日本人集団におけるリスク等が反映されたICER

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

を求めて意思決定を行うことが原則である。国内外でイベントのベースラインリスクが異なる場合、相対的な治療効果が同等であっても、ICERの値は異なる。そのような場合は、ガイドライン上では、

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

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

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

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

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

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

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

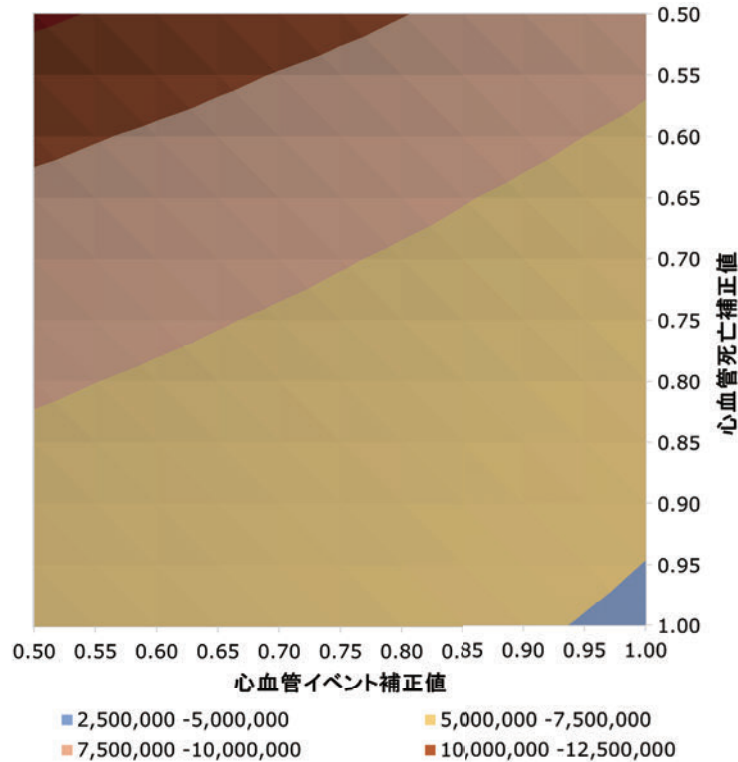


図2-2-1 追加分析の2元感度分析の結果

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

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

3. さらなる国内外における CV リスクに関する検討

3.1 CV リスク 25% 低減の根拠となるデータ等について

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

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

3.2 本邦と諸外国における CV イベントリスクの差異

CKD患者におけるCVイベントリスクの国内外差については、後述の疫学研究を除いて、同一研究内において、直接的に群間比較した先行研究等は同定できなかったが、一般集団あるいは末期腎不全患者

等におけるCVリスクを検討した論文、あるいはCKD患者における単群試験の結果は存在していた。

(a) 一般人口におけるイベントリスクの差異

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

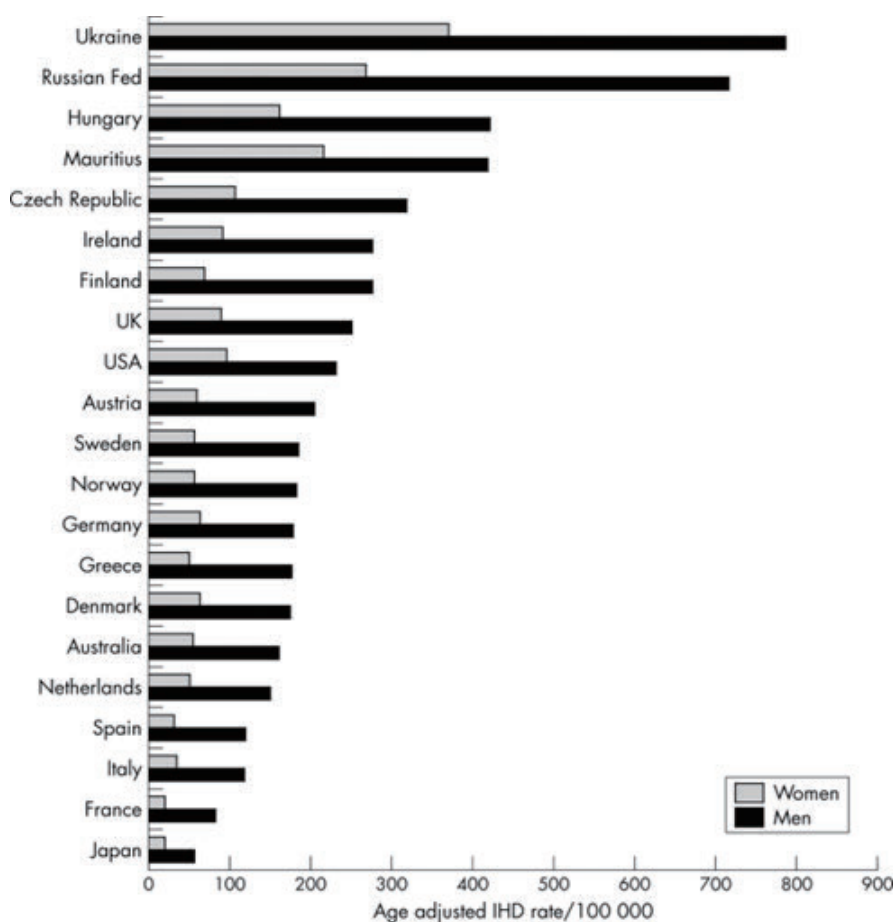


図3-2-1 虚血性心疾患による死亡率の差異[1-3]

(b) 透析患者におけるイベントリスクの差異

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

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

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

MACE includes all-cause mortality plus hospitalization due to myocardial infarction or stroke.
MACE+ includes MACE plus heart failure and thromboembolic events (nonvascular access).
Rates expressed per 100 patient-years.

(c) 保存期CKD患者における単群試験の結果

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

表3-2-1 保存期CKD患者におけるCVイベント発生率の差異[5-8]

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

4. 追加分析の結果

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

[9]

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

(a) FIDELITY 試験の国内外差データを用いた分析

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

表4-1 FIDELITY試験における日本人集団と全体集団のCVリスク

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

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

表4-2 FIDELITY試験における日本人集団と全体集団の患者背景因子

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

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

表4-3 追加分析の結果(a)

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

(b) 疫学研究の内外差データを用いた分析

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

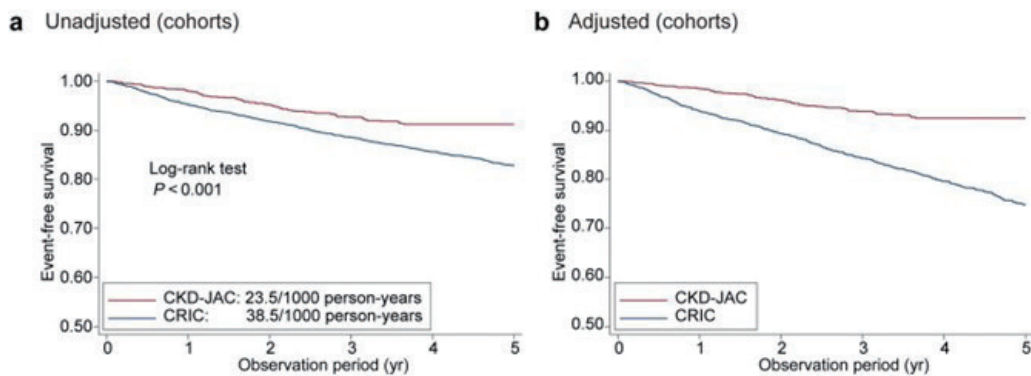


図4-1 CKD患者における心血管イベント発生率の差異[10]

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

表4-4 疫学研究における日本のCKD患者と米国のCKD患者の患者背景因子

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

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

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

表4-5 追加分析の結果 (b)

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

(c) 2元感度分析

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

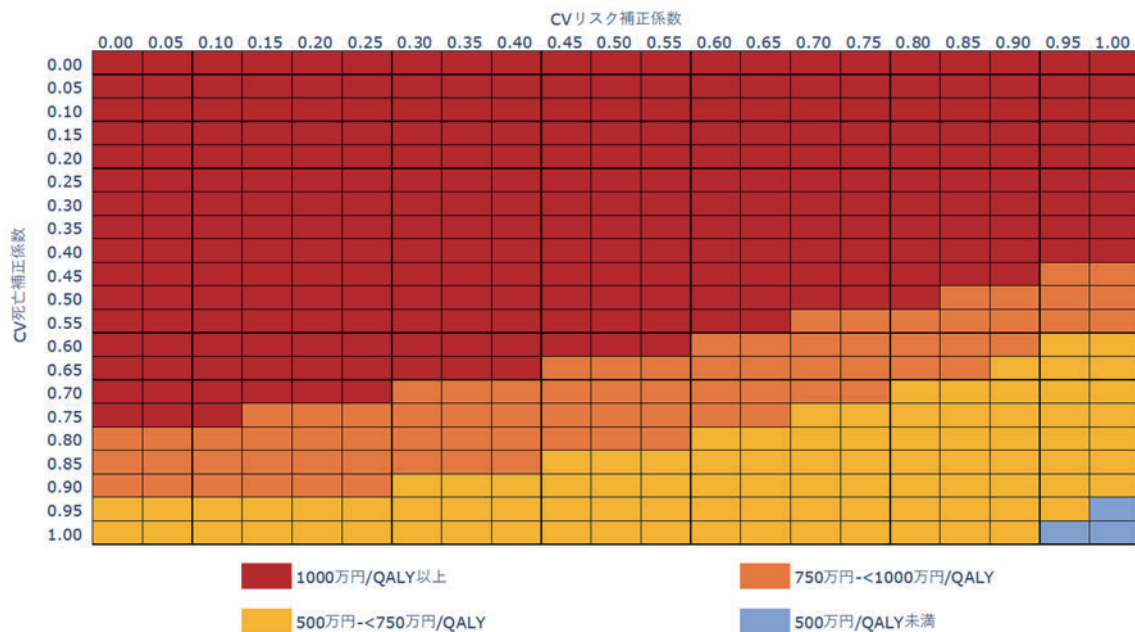


図4-2 2元感度分析の結果

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

(d) 追追加分析結果の解釈の留意点

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

5. 参考文献

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

