

原 著

難治性肺MAC症患者における アミカシンリポソーム吸入用懸濁液の費用対効果分析

山 田 真由美¹・松 山 藤 王²
村 田 達 教²・森 本 耕 三³
Marko Obradovic⁴・Joseph Feliciano⁵

要 旨

背景・目的：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液（ALIS）は、難治性肺 *Mycobacterium avium* complex（MAC）症に対し、標準治療への追加投与で用いられる新たな治療薬である。本研究では、難治性肺MAC症患者を対象としたALISの費用対効果を評価した。

方法：分析対象技術を標準治療+ALIS、比較対照技術を標準治療とし、難治性肺MAC症患者の予後をマルコフモデルを用いてシミュレーションした。分析は公的医療の立場で行い、費用は直接医療費を評価対象とした。効果指標は質調整生存年（QALY）とし、費用・効果は年率2%で現在価値に割引換算した。さらに、増分費用効果比（ICER）について、一元感度分析、確率的感度分析、およびシナリオ分析を行った。

結果：標準治療に対する標準治療+ALISの増分効果は3.35 QALYで、ICERは5,752,105円/QALYであった。

結論：ALISの追加投与のICERは、日本の費用対効果評価制度において最大の価格調整を受ける基準である「1,000万円/QALY以上」を下回ったことから、医療経済学的観点において一定の意義を有することが示唆された。

1：インスメッド合同会社

2：クレコン メディカルアセスメント株式会社

3：複十字病院 呼吸器センター・臨床医学研究科

4：Insmmed Germany GmbH

5：Insmmed Incorporated

責任著者連絡先：インスメッド合同会社 山田真由美

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-10-3 東急キャピトルタワー13階

E-mail: may.yamada@insmed.com

キーワード：アミカシンリポソーム吸入用懸濁液、費用対効果分析、肺MAC症、増分費用効果比、質調整生存年

はじめに

肺非結核性抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteria pulmonary disease : 肺NTM症) の世界的増加が認められる中、日本での推定罹患率は14.7件/10万人年 (2014年) で、2007年と比較して約2.6倍に増加した¹⁾。日本では肺NTM症の約90%を *Mycobacterium avium* complex (MAC) が占める²⁾。その病態は一般的に緩徐に進行するが、治療抵抗性の難治症例では肺機能の低下を来し、死に至ることもある³⁾。肺MAC症の標準治療はマクロライド系抗菌薬を含む抗菌薬による長期多剤併用療法が基本で、病態によってアミノグリコシド系抗菌薬を追加することが推奨されているが⁴⁾⁵⁾、有効な治療に乏しい状況であった。

アミカシンリポソーム吸入用懸濁液 (amikacin liposome inhalation suspension : ALIS) は、アミカシン硫酸塩をリポソーム粒子に封入した吸入液剤で、専用のラミラ®ネブライザシステムを用いて投与することによりアミカシンの全身曝露を最小に抑えつつ、病巣の肺胞マクロファージに高濃度のアミカシンを到達させることができる。6か月以上の標準治療によっても喀痰培養で菌陰性化が達成できない治療抵抗性 (以下、難治性) 肺MAC症患者を対象としたCONVERT試験で、ALISの標準治療への追加投与は、投与6か月目までの培養陰性化率 (1か月ごとに採取された喀痰において、3回連続培養陰性を示した場合を培養陰性化と定義) において、標準治療に対し有意に高いMAC陰性化率を示した⁶⁾。当該結果に基づき、ALISは2021年に日本で製造販売承認を取得し、現在ATS/ERS/ESCMID/IDSA 肺NTM症診療ガイドライン⁴⁾や国内の学会による見解⁵⁾で、難治性MACによる肺NTM症患者に対する追加投与が推奨されている。

ALISは、2019年に本格的に導入された費用対効果評価制度の評価対象品目として2021

年に指定を受けた。当該制度は、日本の国民医療費が国民の高齢化と相次ぐ高額な医薬品・医療技術の登場により顕著に増大しており、高額な国民医療費が国の財政を圧迫するとの懸念から、医薬品・医療技術の価格を適切に評価することを目的としている。費用対効果の評価方法は、中央社会保険医療協議会 (以下、中医協) における費用対効果評価の分析ガイドライン (以下、分析ガイドライン。2024年10月時点の最新版は2024年版⁷⁾) で定められている。効果指標として質調整生存年 [quality-adjusted life year : QALY, 生存年に quality of life (QOL) 値 (0 : 死亡~1 : 完全な健康) を乗じることで得られる] が用いられ、1 QALYを獲得するためにいくらかかるかを表わす指標である増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio : ICER) によって、費用対効果が評価される⁸⁾。分析の枠組みは分析前協議で規制当局と企業間で合意され、まず企業側が評価対象品目に指定された日から270日以内に分析を行う (企業分析)。その後、180日以内に国立保健医療科学院が指定する公的分析班が公的分析を行い、専門組織が約2~3か月かけて総合評価を行う。ICERが小さいほど費用対効果がよく、中医協は、専門組織が採用した分析でICERが500万円/QALY未満の場合、費用対効果が良好と判断して現状の薬価を維持するが、500万円/QALYを超える場合、ICERの区分 (500万円/QALY以上かつ750万円/QALY未満、750万円/QALY以上かつ1,000万円/QALY未満、1,000万円/QALY以上) に応じて薬価を引き下げる⁹⁾。

これまでに公表されている日本人難治性肺MAC症に対するALISの費用対効果分析結果は、ALISの製造販売者であるインスメッド合同会社が実施し規制当局へ提出した企業分析と公的分析¹⁰⁾のみで、当時利用しうるパラメータを用いて行われた。企業分析では、標準治療+ALISのICERは600万円/QALY台で、500万円/QALY以上かつ750万円/QALY未

満の範囲であったが、公的分析では1,000万円/QALY以上と評価された。専門組織は公的分析を採用し、ALISは最も高い薬価引き下げ率が適用されることとなり、2023年6月に新薬価に変更となった。

QALYを算出する際のパラメータの1つであるQOL値は、分析前協議時点から企業分析実施期間中の指針となった分析ガイドライン(第2版)¹¹⁾において、通常用いられるプロファイル型の健康関連QOL尺度ではなく、一般の人々の価値を反映したもの、すなわちEuroQol 5 dimensions (EQ-5D) やSF-6D (Short form 6 dimension) に代表されるような「選好に基づく尺度 (preference-based measure : PBM)」で測定したもの、あるいは「基準的賭け (standard gamble : SG) 法」, 「時間得失 (time trade-off : TTO) 法」などの直接法で測定したものをを用いることが規定されていた。ただし、TTO法とSG法での測定値には系統的な差がある可能性について留意が必要であり、費用対効果分析を行うために、新たに日本国内でQOL値を収集する際には、TTO法を用いて国内データに基づき換算表が開発された(あるいはTTO法で測定されたスコアにマッピング等された) PBMが第一選択として推奨されていた。対象者本人からQOL値を得ることが困難な場合などには、一般の人々を対象に健康状態を想起させることにより直接法を用いて測定してもよいが、その提示するシナリオの妥当性等については臨床家のチェックを受けることが望ましく、また、直接法を用いる場合、TTO法により測定することが推奨されていた。しかし、企業分析提出直前に分析ガイドライン(第3版)⁸⁾が中医協総会で了承され、QOL値に関する指針がPBMにより測定したものをを用いることを原則とすることに変更となり、費用対効果分析を行うために、新たに日本国内でQOL値を収集する際には、EuroQol 5 dimensions 5-level (EQ-5D-5L) が第一選択として推奨された。対象

者本人からQOL値を得ることが困難な場合などには、一般の人々を対象に健康状態を想起させることによりSG法やTTO法、離散選択実験 (discrete choice experiment : DCE) 法などの手法を用いて測定してもよいが、これらの手法で測定されたQOL値は、提示するシナリオにより結果に大きな影響を与えるため、同一の健康状態においては同一のQOL値を用いるなどの留意が必要であるとされた。このため、企業分析では分析ガイドライン(第2版)¹¹⁾を指針とし、日本の一般国民を対象としたTTO法で得られたQOL値¹²⁾が、公的分析¹⁰⁾ではEuroQol 5 dimensions 3-level (EQ-5D-3L) で得られたQOL値が用いられ、パラメータの選択についての見解が分かれることとなった。なお、改訂された分析ガイドラインがQOL値の取り扱い以外で企業分析に影響を及ぼすことはなかった。

本研究では、公的分析¹⁰⁾で指摘を受けた分析方法およびパラメータを再検討するとともに必要に応じて本解析に適用し、企業分析で使用したパラメータと本解析時点で得られた新たな知見に基づき、改めて難治性肺MAC症患者を対象とした「標準治療」に対する「標準治療+ALIS」の費用対効果を評価した。

I 対象と方法

本研究は、分析対象を難治性肺MAC症患者、分析対象技術を標準治療+ALIS、比較対照技術を標準治療とし、QOL値の取り扱い以外は分析ガイドライン(第3版)⁸⁾に従って費用対効果分析を行った。

評価するICER算出のベースとなる基本分析および感度分析に用いたマルコフモデルをFig. 1に、基本分析に用いたパラメータをTable 1に示す。モデルおよびパラメータの妥当性は、肺NTM症専門医による確認・助言に基づき確認した。薬剤は、2012年に発表された旧見解¹³⁾で定められた用法・用量で投与

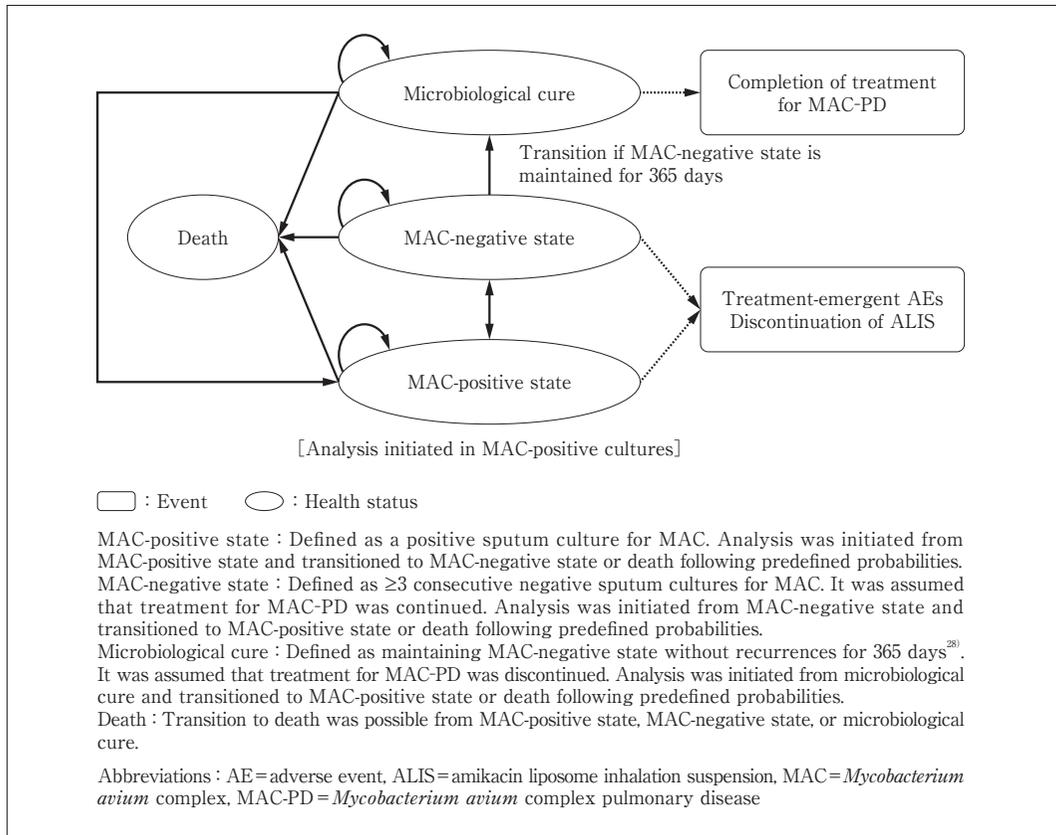


Fig. 1 Model structure of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease

されると仮定した。分析の立場は公的医療の立場とし、費用は直接医療費のみを考慮した。効果指標は、QALYとした。それぞれ年率2%で現在価値に割引換算し、ICERを下記計算式により算出した。分析期間は生涯（上限100歳）とした。

$$ICER = IC/IE = (C_A - C_B) / (E_A - E_B)$$

IC：増分費用，IE：増分効果， C_A ：標準治療+ALIS群の期待費用， C_B ：標準治療群の期待費用， E_A ：標準治療+ALIS群の期待効果（QALY）， E_B ：標準治療群の期待効果（QALY）

1. モデル

分析にあたり、肺MAC症患者の臨床経過をMAC陽性、MAC陰性、微生物学的治癒、および死亡の4つの健康状態で示したモデルを採用した（Fig. 1）。分析方法はマイクロシ

ミュレーションとし、仮想的な3,000人の患者を作成して分析した。分析にはMicrosoft® Excel® for Microsoft 365 MSO（バージョン2308）を使用した。

2. 分析に使用した仮定

分析はMAC陽性状態から開始し、MAC陰性（培養陰性）後も治療を継続することとした。その後、一定期間再発しなかった場合は微生物学的治癒¹⁴⁾と判定し、治療を終了することとした。微生物学的治癒の判定期間は、陰性を示した初回の喀痰培養検査から365日間とした。標準治療+ALISにもかかわらず陰性化しなかった患者をノンレスポンドーと定義し、ノンレスポンドーと判定されるまでの期間を180日間とした。なお、ノンレスポンドーは、ALISを中止して標準治療のみの治療

Table 1 Key model inputs

Parameters	Value (95% CI)	Distribution ^a	Source
Discount rate (cost and effectiveness/year)	2%	–	Guideline for Preparing Cost-Effectiveness Evaluation ⁵⁾
<i>Treatment rules</i>			
Duration of MAC-positive state for non-responders ^b	180 days	–	Griffith, et al., 2018 ⁶⁾ van Ingen, et al., 2018 ¹⁴⁾
Duration from culture conversion to microbiological cure ^c	365 days	–	Griffith, et al., 2001 ²⁸⁾ , 2018 ⁵⁾ , expert opinion in 2023 ⁵⁾
Rate of ALIS discontinuation within 180 days	32.6% (26.3-38.8%)	Beta (S.E. = 0.03)	Re-analysis of CONVERT study (NCT02344004)
<i>Analysis population</i>			
Female	69.3% (64.3-74.1%)	Beta (S.E. = 0.03)	Griffith, et al., 2018 ⁶⁾
Age distribution, 18-40/41-45/46-50/51-55/56-60/61-65/66-70/71-80/≥81 years	1.8%/1.5%/6.0%/8.3%/12.8%/19.4%/21.4%/25.3%/3.6%	–	Re-analysis of CONVERT study (NCT02344004)
<i>Effectiveness</i>			
Culture conversion rate in GBT alone group ^d	–	Gompertz (scale = 3.621, shape = -0.617)	Estimated using individual data from CONVERT study (NCT02344004)
Culture conversion rate in GBT + ALIS group ^d	–	Lognormal [Log (μ) = 2.025, Log (σ) = 1.260]	Estimated using individual data from CONVERT study (NCT02344004)
Recurrence rate/year from MAC-negative state in GBT alone group ^e	0.471 (0.009-0.932)	Normal (S.E. = 0.235)	Griffith, et al., 2021 ¹⁵⁾
Recurrence rate/year from MAC-negative state in GBT + ALIS group ^e	0.140 (0.043-0.238)	Normal (S.E. = 0.050)	Griffith, et al., 2021 ¹⁵⁾
Recurrence rate/year from microbiological cure in GBT alone group (1st year) ^e	0.441	–	Assumption 0.132 (recurrence rate from microbiological cure in GBT + ALIS group) × 0.471 (recurrence rate from MAC-negative state in GBT alone group) / 0.140 (recurrence rate from MAC-negative state in GBT + ALIS group) = 0.441
Recurrence rate/year from microbiological cure in GBT + ALIS group (1st year) ^e	0.132 (0.016-0.247)	Normal (S.E. = 0.059)	Griffith, et al., 2021 ¹⁵⁾

(表つづく)

(Table 1 Key model inputs のつづき)

Parameters	Value (95% CI)	Distribution ^a	Source
Recurrence rate/year from microbiological cure (2nd year or subsequent)	0.165 (0.100-0.230)	Normal (S.E. = 0.033)	Wallace, et al., 2014 ¹⁶⁾ , Boyle, et al., 2016 ¹⁷⁾ , Min, et al., 2015 ¹⁸⁾ , Koh, et al., 2017 ¹⁹⁾ , Lee, et al., 2015 ²⁰⁾
Mortality			
Eight-year mortality rate for MAC-negative state	45.2%	Beta (S.E. = 0.045)	Wang, et al., 2022 ²¹⁾
Mortality ratio of MAC-positive state to MAC-negative state	1.923 (1.235-2.941)	Lognormal (S.E. = 0.192)	Im, et al., 2021 ²²⁾
Mortality ratio of microbiological cure to MAC-negative state	0.52 (0.28-0.94)	Beta (S.E. = 0.052)	Kim, et al., 2023 ²³⁾
AEs			
Incidence rate/month in GBT + ALIS group ^e			
Dysphonia (grade 1-2/grade ≥3)	0.075/0.025	Normal (S.E. = 0.007/0.003)	Griffith, et al., 2018 ⁶⁾
Cough (grade 1-2/grade ≥3)	0.037/0.013	Normal (S.E. = 0.004/0.001)	
Dyspnea (grade 1-2/grade ≥3)	0.019/0.006	Normal (S.E. = 0.002/0.001)	
Bronchiectasis exacerbation/ COPD exacerbation	0.005/0.015	Normal (S.E. = 0.001/0.001)	
Duration of AEs	180 days	Gamma (S.E. = 18)	
Utility			
Utility of microbiological cure	Population norms of EQ-5D-5L	—	Assumed the same as the population norms of EQ-5D-5L
Disutility of MAC-negative state over microbiological cure	-0.119 (-0.134 to -0.104)	Normal (S.E. = 0.008)	Murata, et al., 2023 ¹²⁾
Disutility of MAC-positive state over MAC-negative state	-0.346 (-0.389 to -0.304)	Normal (S.E. = 0.022)	Murata, et al., 2023 ¹²⁾
Disutility of dysphonia/cough/dyspnea	-0.250/-0.066/ -0.159	Normal (S.E. = 0.025/0.007/0.016)	Vidal-Trecan, et al., 2002 ²⁹⁾ , Shiroiwa, et al., 2021 ²⁵⁾
Disutility of bronchiectasis exacerbation/COPD exacerbation	-0.330/-0.114	Normal (S.E. = 0.033/0.011)	Windegger, et al., 2020 ³⁰⁾ , Shiroiwa, et al., 2021 ²⁵⁾
Duration for which utility values decreased due to AEs	14 days	—	Assumption
Drug price			
ALIS ^f	38,437.9 yen	—	Drug price standard as of May 19, 2023

(表つづく)

(表のつづき)

Parameters	Value (95% CI)	Distribution ^a	Source
Lamira [®] Nebuliser System (for 1st use) ^g	87,800.0 yen	—	Technique fee defined in the medical fee point list as of May 19, 2023
Lamira [®] Nebuliser Handset (for 2nd or subsequent uses) ^g	26,290.0 yen/month	—	Technique fee defined in the medical fee point list as of May 19, 2023
Adherence to ALIS	86.2% (83.5-88.8%)	Beta (S.E. = 1.3)	Re-analysis of CONVERT study (NCT02344004)
Clarithromycin	158.8 yen/day	Gamma distribution (S.E. = 26.2) was applied to the average cost of GBT alone (262.4 yen/day)	Drug prices were calculated from the most commonly prescribed form and dosage of the drug. The average cost of GBT was calculated using the drug price/day and the marketing share of the treatment regimen
Ethambutol	70.2 yen/day		
Rifampicin	53.1 yen/day		
Marketing share of GBT alone ^h	—		
Clarithromycin + ethambutol + rifampicin	69.1%	Insmed G.K. internal report (market research using data between October 2016 and September 2019)	
Clarithromycin + ethambutol	11.9%		
Clarithromycin + rifampicin	19.0%		
Adherence to GBT alone	100.0%	—	Assumption
<i>Treatment cost for AEsⁱ</i>			
Dysphonia (grade 1-2/grade ≥3)	0.0/0.0 yen/event	—	Opinions from physicians who managed MAC-PD
Cough (grade 1-2/grade ≥3) : at event occurrence	185.7/125.8 yen/event	Gamma (S.E. = 18.6/12.6)	
Cough (grade 1-2/grade ≥3) : following event occurrence	457.6/310.1 yen/month	Gamma (S.E. = 45.8/31.0)	
Dyspnea (grade 1-2/grade ≥3)	8,694.5/17,975.6 yen/event	Gamma (S.E. = 869.5/1,797.6)	
Bronchiectasis exacerbation/ COPD exacerbation	23,184.1/30,009.7 yen/event	Gamma (S.E. = 2,318.4/3,001.0)	
<i>Other medical resource consumption (hospitalization fee/outpatient fee/testing fee)ⁱ</i>			
MAC-positive state	34,738.4/547.0/21,735.4 yen/month	Gamma (S.E. = 3,473.8/54.7/ 2,173.5)	Opinions from physicians who managed MAC-PD
MAC-negative state	0.0/364.7/18,296.2 yen/month	Gamma (S.E. = -/365/1,829.6)	
Microbiological cure	0.0/182.3/11,014.0 yen/month	Gamma (S.E. = -/182/1,101.4)	

(脚注につづく)

(脚注のつづき)

- a : The cost parameters were assumed to vary according to gamma distribution ; the probability parameters and utility values were assumed to vary according to beta distribution ; the rate parameters calculated by the person-year method and disutility value parameters were assumed to vary according to normal distribution ; and the ratio parameters were assumed to vary according to lognormal distribution³¹⁾. When statistical information on the variance of each parameter was not available, a theoretical distribution was created using 10% of the base setting as the S.E.
- b : Based on the fact that the primary endpoint of the CONVERT study⁶⁾ was evaluated for 180 days and that lack of treatment response by Day 180 was a predictor of treatment failure in previous research¹⁴⁾.
- c : Duration from culture conversion to microbiological cure was determined by referring to a schedule of the CONVERT study⁶⁾ and was in accordance with the expert opinions published in 2023⁵⁾.
- d : We confirmed the consistency between the estimation and the Kaplan-Meier curves of the CONVERT study⁶⁾, the validity of the long-term estimation visually, and that there were no issues from a clinical perspective.
- e : Recurrence rates and incidence rates were calculated using the person-years method.
- f : Cost of ALIS was calculated following the assumption that ALIS 590 mg is administered once daily.
- g : Cost of Lamira Nebuliser System for the first use and Lamira Nebuliser Handset, including replacement parts replaced every month, for second or subsequent uses were included in the analysis.
- h : Drug costs of GBT alone (262.4 yen/day) were calculated by weighting the daily drug cost (as of May 19, 2023) of the regimen recommended in the expert opinions published in 2012³⁾ by the market share of each regimen based on the results of a market survey sponsored by Insmid G.K.
- i : Treatment costs for AEs and other medical resource consumption were estimated using an accumulation method based on the frequency of medical practices obtained from a questionnaire survey conducted in December 2020 among 55 physicians who managed MAC-PD, the medical fee point list, the dispensing fee point list, and the national health insurance drug pricing standard as of May 19, 2023.

Abbreviations : AE = adverse event, ALIS = amikacin liposome inhalation suspension, CI = confidence interval, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, EQ-5D-5L = EuroQol 5 dimensions 5-level, GBT = standard guideline-based therapy, MAC = *Mycobacterium avium* complex, MAC-PD = *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease, S.E. = standard error

に切り替える設定とした。喀痰培養検査実施の結果判定に要する期間は60日間とした。

3. 移行確率 (有効性, 安全性)

本分析モデルの培養陰性化率 (MAC陽性からMAC陰性への移行確率) には, CONVERT試験の180日間の培養陰性化率を基に, 標準治療 + ALISは対数正規分布, 標準治療はゴンペルツ分布を用いて長期推計した結果を用いた。

MAC陰性および微生物学的治癒からの再発率 (治療1年目) は, CONVERT試験のMAC陰性から治療終了12カ月後までの喀痰培養検査の結果を用いて算出した¹⁵⁾。微生物学的治癒の2年目以降の再発率は, 両治療群とも先行研究^{16)~20)}で報告されている肺MAC症患者の再発率を加重平均した値を用いた。

MAC陰性の死亡率は, 肺MAC症患者を対象とした調査での死亡率²¹⁾とした。MAC陽性の死亡率は, 肺MAC症患者の治療開始後12カ月以内の培養陰性化による調整ハザード比0.52²²⁾の逆数である1.923を, MAC陰性の死亡率に乗じた値とした。微生物学的治癒の死亡率は, 肺MAC症患者を対象とした調査での微生物学的治癒達成によるハザード比²³⁾をMAC陰性の死亡率に乗じた値とした。いずれの健康状態の死亡率も, 性年齢別一般死亡率²⁴⁾と比較して高い値を適用した。

CONVERT試験⁶⁾で, いずれかの群での発現割合が10%以上, かつその群間差が10%以上の有害事象を分析時に考慮した。肺増悪を生ずる重篤な有害事象では, 群間差が10%未満であるものの治療に要する医療資源消費量

が大きいと予想された慢性閉塞性肺疾患および気管支拡張症の増悪を考慮した。有害事象は治療開始後180日以内に発現するものと仮定した。

4. Health-related QOLパラメータ

微生物学的治癒のQOL値は、性別および年代ごとのEQ-5D-5L国民標準値²⁵⁾と同等と仮定し、MAC陰性およびMAC陽性のQOL値は、日本の一般国民319名を対象にTTO法を用いて対面によるアンケート調査を実施し、その調査結果に基づき算出した健康状態の変化に伴う減少QOL値¹²⁾を適用した値とした。アンケート調査では、CONVERT試験で収集したSt George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) スコアをもとに、菌陰性化患者のSGRQスコア中央値をMAC陰性状態、菌陽性患者のSGRQスコアの三分位数 (tertile) をMAC陽性軽症状態、MAC陽性中等症状態、MAC陽性重症状態として健康状態を表わすシナリオを作成し、MAC陰性状態およびMAC陽性中等症状態の調査結果を分析に用いた。有害事象発現時は、有害事象ごとに定めた減少QOL値を健康状態別QOL値から減算した。

5. 費用パラメータ

当該直接医療費は、肺MAC症患者を診察している医師55名からの意見を基に、薬剤費用、ラムラネブライザシステムの費用、有害事象発現時の治療費用、および管理費用 (入院、外来診察、検査費用) を含めた。費用の推計は、これらの医師の意見から作成した標準的な診療プロセスに基づき、診療行為の頻度に単価を掛け合わせる積み上げ方式によって行った。

6. 感度分析

各パラメータの結果への影響の大きさを確認するため、一元感度分析を実施した。パラメータを変動させる範囲は原則95%信頼区間 (Table 1) または基本設定値の±20%値を変動範囲とした。また、分析結果の不確実性を評価するため、1,000回のモンテカルロシミュ

レーションによる確率的感度分析を実施した。さらに、米国保険請求データベースを用いてALIS投与が医療資源消費量に与える影響を調査した研究によるALIS投与前後6カ月間の入院頻度および入院日数²⁶⁾を基に算出した管理費用 (入院) をパラメータとして採用し、その他のパラメータを基本分析と同じ条件としたシナリオ分析を行った。

II 結果

1. 基本分析

QALYに換算した期待効果は、標準治療+ALIS群で6.17 QALY、標準治療群で2.83 QALYで、増分効果は3.35 QALYであった (Table 2)。費用は、標準治療+ALIS群で23,821,530円、標準治療群で4,575,856円、増分費用は19,245,674円で、ALIS追加によるICERは5,752,105円/QALYであった。

2. 感度分析

一元感度分析の結果をトルネードダイアグラム (Fig. 2) に示す。ICERに最も影響を及ぼすパラメータはALISの薬剤費用であった。

ICERが500万円/QALY以上かつ750万円/QALY未満の範囲となる確率は68.0%で、ICERの基準値を500万円/QALY、750万円/QALY、1,000万円/QALYとしたとき、ALISの費用対効果が良好と判断される確率は、それぞれ15.0%、83.0%、89.5%であった。ALISの費用対効果が良好と判断される確率が50%を超える際の支払い意思額は、601万円であった (Fig. 3)。

ALISによる入院頻度および日数の減少を考慮した管理費用 (入院) をパラメータとして用いたシナリオ分析の結果、費用は標準治療+ALIS群で22,706,848円、標準治療群で3,646,500円、増分費用は19,060,348円で、ALIS追加によるICERは5,696,715円/QALYであった。

Table 2 Analysis results

	Undiscounted			Discounted		
	GBT + ALIS	GBT alone	Difference	GBT + ALIS	GBT alone	Difference
Life years	10.40	6.82	3.57	8.72	6.07	2.66
QALYs	7.44	3.18	4.26	6.17	2.83	3.35
Costs (yen)						
Drug	22,518,099	634,675	21,883,424	19,945,478	564,059	19,381,419
Lamira Nebuliser	652,623	0	652,623	586,687	0	586,687
Adverse events	23,381	0	23,381	20,638	0	20,638
Other medical resource consumption	3,809,391	4,518,164	-708,773	3,268,727	4,011,797	-743,070
Total	27,003,494	5,152,839	21,850,655	23,821,530	4,575,856	19,245,674
ICER (yen/QALY)	-	-	5,129,664	-	-	5,752,105

Abbreviations : ALIS = amikacin liposome inhalation suspension, GBT = standard guideline-based therapy, ICER = incremental cost-effectiveness ratio, QALY = quality-adjusted life year

Ⅲ 考 察

本稿は、マルコフモデルを用いて標準治療と標準治療にALISを追加投与した場合の予後をシミュレーションし、QALYを効果指標としたALISの費用対効果分析結果を報告する初めての論文で、分析の結果、標準治療群と比較して標準治療+ALIS群では3.35 QALYの増加を認めた。また、費用はALISの追加投与によって19,245,674円増加し、ALIS追加によるICERは5,752,105円/QALYであった。

難治性肺MAC症に対するALISの費用対効果分析結果として、これまでに企業分析および公的分析¹⁰⁾が公表されていること、またQOL値のパラメータの選択について企業分析と公的分析¹⁰⁾で見解が分かれたことは先に述べた。費用対効果の評価に用いられるICERは、ALISによる増分費用を増分QALYで除算して算出され、ALISによる増分QALYは主にMAC陰性状態と陽性状態のQOL値の差分により獲得されるため、QOL値の違いはICERに大きく影響する。MAC陽性状態のQOL値は、企

業分析で用いられたTTO法の場合0.535¹²⁾、公的分析¹⁰⁾で用いられたEQ-5D-3Lの場合0.778で、両者には乖離があった。企業分析でEQ-5D-3LによるQOL値を選択しなかった理由は、EQ-5D-3Lでは肺MAC症患者のQOLの変化をとらえることは難しいと報告されているためである²⁷⁾。EQ-5Dは疾患を限定しないPBMである一方、EQ-5D-3Lは各属性が3水準のみであること、呼吸器疾患の症状を直接反映する属性がないこと、想起インターバルが「今日」であり、肺MAC症のような間欠的な症状を有する疾患での評価には適していない等の問題がある¹²⁾。企業分析の実施者、すなわち著者らは、費用対効果の評価する上で疾病負担が十分に分析に反映されないことは問題であり、かつALISの費用対効果分析で用いるQOL値の推定にあたり、対象疾患である肺MAC症には標準的なPBMが存在しないこと、ならびにアクセス可能な患者が少なく統計学的妥当性の確保が難しいことから、患者を対象とする調査では信頼性が高い点推定値を得ることは困難と考えた。そこで、本解析でも、企

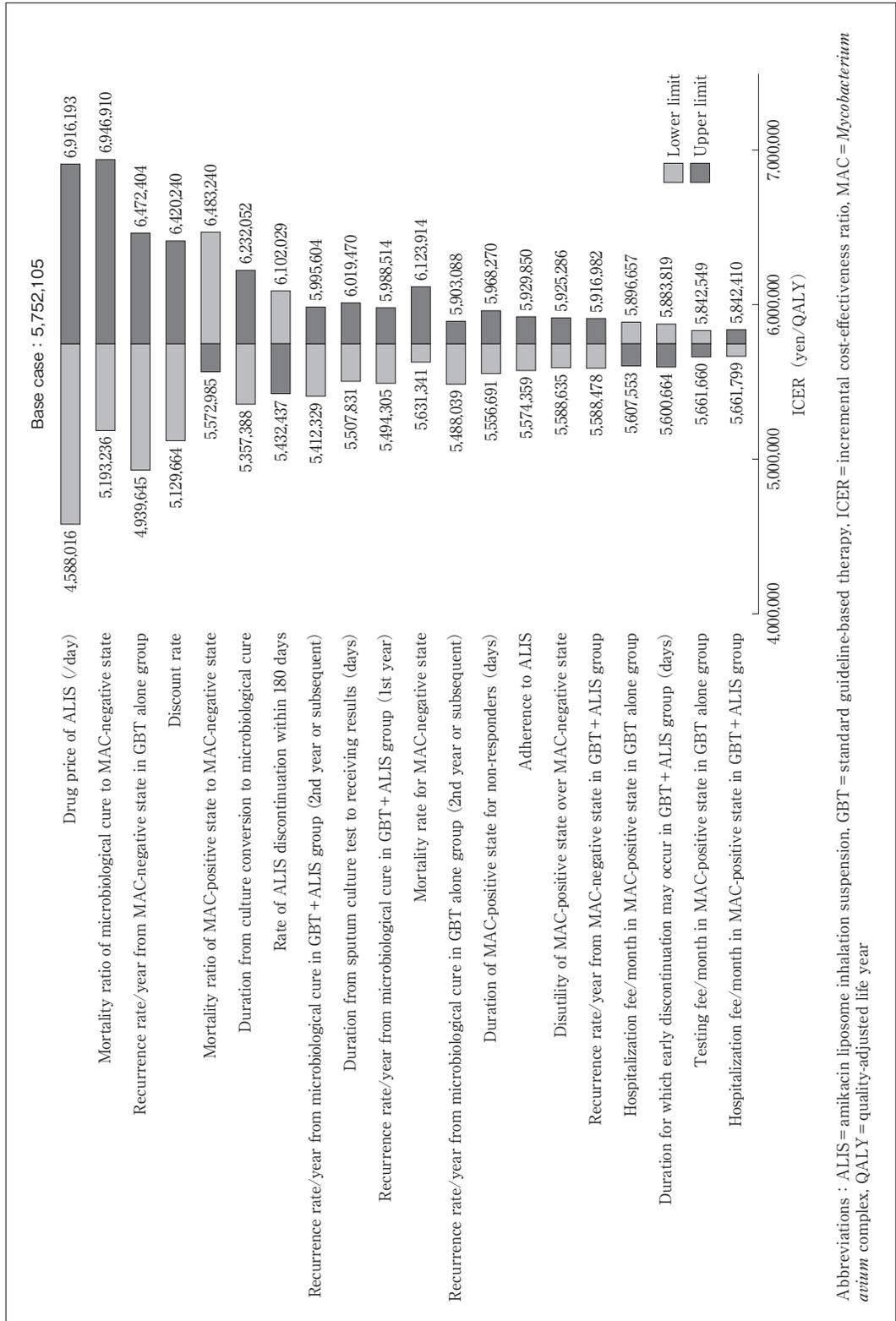


Fig. 2 One-way sensitivity analysis results (tornado diagram)

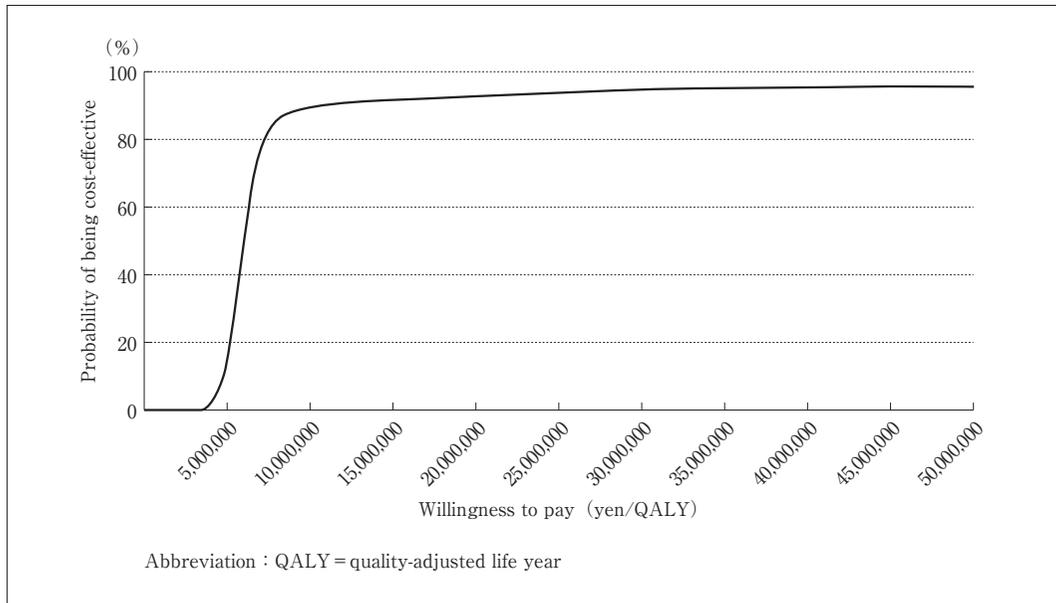


Fig. 3 Cost-effectiveness acceptability curves

業分析と同様にTTO法を用いた調査結果から推定した肺MAC症の健康状態別QOL値を用いてICERを算出した¹²⁾。

今回の分析では、分析方法およびパラメータを再検討し、QOL値については企業分析で用いたQOL値を選択した。さらに本解析時点で得られた新たな知見に基づき、MAC陰性状態の死亡率²¹⁾、肺MAC症患者の微生物学的治癒状態達成時の死亡率²³⁾を反映するとともに、診療報酬やALISを含む薬価等を更新した。また、ALIS投与による医療資源消費量²⁶⁾のパラメータを更新したシナリオ分析も行った。その結果、基本分析でALIS追加によるICERは5,752,105円/QALYであった。これは企業分析および公的分析¹⁰⁾と比較して、現在の医療状況と肺MAC症に伴う疾病負担をよりの確に反映した結果と考えられる。

本研究の限界として、微生物学的治癒達成後の再発率および予後に関する長期データが存在しない点が挙げられる。本研究で用いた微生物学的治癒の2年目以降の再発率は、治療後の追跡期間（中央値）が14~44カ月の研

究^{16)18)~20)}、および13年分の電子カルテデータを用いた後ろ向き研究¹⁷⁾で報告されたパラメータから算出した。本研究の分析期間は生涯（上限100歳）であるため、限られた追跡期間に基づき算出した当該再発率を、分析期間全体にわたる再発率として取り扱うことの妥当性を判断することは難しい。しかし、一元感度分析結果によると、当該パラメータの分析結果への影響は限られており、本研究の研究結果に大きな影響を及ぼさないと考えられた。次に服薬アドヒアランスについて、CONVERT試験⁶⁾でのデータに基づき86.2%と設定した一方、標準治療では100.0%と仮定したため（Table 1）、標準治療の服薬アドヒアランスを過大評価している可能性がある点である。しかし、一元感度分析結果によると、影響の大きな項目上位20変数に標準治療の服薬アドヒアランスは含まれていなかった。したがって、今回仮定した標準治療のアドヒアランスは、研究結果に大きな影響を及ぼさないと考えられた。最後に、本研究は日本国内の医療費に基づき費用を算出し、日本での費用対効

果を評価した。一般的に費用対効果研究では適切な日本人データを入手できないことが多く、海外のデータを代用して評価を行う。本研究でもいくつかのパラメータを海外のデータで代用した。一元感度分析を行うことで、結果への影響が限定的であったことを確認したが、今後日本人データが入手可能となった際に、再度ALISの費用対効果評価を行うことが望ましいと考える。

結 論

標準治療に対する標準治療+ALISでのICERは、肺MAC症の疾病負担を反映したQOL値および最新のパラメータを使用した場合、5,752,105円/QALYであった。これは日本における価格調整の対象となるICERの基準範囲である500万~1,000万円/QALYの上限値を下回り、ALISが医学的だけでなく医療経済学的観点においてもその投与が一定の意義を有することを示唆した。

<謝辞>

本研究はインスメッド合同会社の資金提供によりクレコンメディカルアセスメント株式会社が実施した。また、Good Publication Practiceを遵守の上、本稿のライティング・投稿サポートには、ProScribe株式会社（Envision Pharma Group）の本間由紀子および海老名寛子が関与した。投稿に関する費用はインスメッド合同会社が負担した。

利益相反

著者である森本耕三は、インスメッド合同会社と医学アドバイザー契約を締結している。また、同社のアドバイザーボードに参加しコンサルティング料を、また同社より講演料を受領している。山田真由美はインスメッド合同会社、村田達教および松山藤王はクレコンメディカルアセスメント株式会社、Marko ObradovicはInsmmed Germany GmbH、Joseph FelicianoはInsmmed Incorporatedの社員で

ある。山田真由美、Marko Obradovic、およびJoseph FelicianoはInsmmed Incorporatedの株式を保有している。

著者の科学的な役割、貢献内容

著者である村田達教および松山藤王は、研究デザインの構築、データ解析、および結果の解釈を行った。森本耕三およびMarko Obradovicは研究デザインの構築および結果の解釈を行った。山田真由美およびJoseph Felicianoは結果の解釈を行った。また、全著者が論文作成または重要な知的内容にかかわる批判的校閲に関与した。

文 献

- 1) Namkoong H, Kurashima A, Morimoto K, et al. Epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial disease, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2016 ; **22** : 1116-1117.
- 2) Morimoto K, Iwai K, Uchimura K, et al. A steady increase in nontuberculous mycobacteriosis mortality and estimated prevalence in Japan. *Ann Am Thorac Soc.* 2014 ; **11** : 1-8.
- 3) 中川 拓, 小川賢二. 非結核性抗酸菌症. 日本内科学会雑誌 2010 ; **99** : 2709-2714.
- 4) Daley CL, Iaccarino JM, Lange C, et al. Treatment of nontuberculous mycobacterial pulmonary disease : An official ATS/ERS/ESCMID/IDSA clinical practice guideline. *Clin Infect Dis.* 2020 ; **71** : e1-36.
- 5) 日本結核・非結核性抗酸菌症学会 非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会 感染症・結核学術部会. 成人肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2023年改訂—. 結核 2023 ; **98** : 1-11.
- 6) Griffith DE, Eagle G, Thomson R, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for treatment-refractory lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (CONVERT). A prospective, open-label, randomized study.

- Am J Respir Crit Care Med.* 2018 ; **198** : 1559-1569.
- 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2024年版. 2024.
Available from : https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja_2024.pdf (Accessed 17 October 2024)
- 8) 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. 2022.
Available from : https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf (Accessed 31 May 2023)
- 9) 医薬品, 医療機器及び再生医療等製品の費用対効果評価に関する取扱いについて (医政発0209第5号, 保発0209第6号, 令和4年2月9日).
Available from : https://c2h.niph.go.jp/tools/system/notification_cost-effectiveness.pdf (Accessed 6 October 2023)
- 10) アミカシン硫酸塩 (アリケイス吸入液590mg) に関する公的分析の結果 [第1.0版 2022年9月22日].
Available from : https://c2h.niph.go.jp/results/C2H2105/C2H2105_Report.pdf (Accessed 7 August 2023)
- 11) 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2版. 2019.
Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000808911.pdf> (Accessed 17 October 2024)
- 12) Murata T, Morimoto K, Matsuyama F, et al. Health state utility estimation of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease using a time trade-off approach. *J Med Econ.* 2023 ; **26** : 477-487.
- 13) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2012年改訂. *結核* 2012 ; **87** : 83-86.
- 14) van Ingen J, Aksamit T, Andrejak C, et al. Treatment outcome definitions in nontuberculous mycobacterial pulmonary disease : an NTM-NET consensus statement. *Eur Respir J.* 2018 ; **51** : 1800170.
- 15) Griffith DE, Thomson R, Flume PA, et al. Amikacin liposome inhalation suspension for refractory *Mycobacterium avium* complex lung disease : sustainability and durability of culture conversion and safety of long-term exposure. *Chest.* 2021 ; **160** : 831-842.
- 16) Wallace RJ Jr, Brown-Elliott BA, McNulty S, et al. Macrolide/Azalide therapy for nodular/bronchiectatic *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Chest.* 2014 ; **146** : 276-282.
- 17) Boyle DP, Zembower TR, Qi C. Relapse versus reinfection of *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. Patient characteristics and macrolide susceptibility. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 ; **13** : 1956-1961.
- 18) Min J, Park J, Lee YJ, et al. Determinants of recurrence after successful treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 ; **19** : 1239-1245.
- 19) Koh WJ, Moon SM, Kim SY, et al. Outcomes of *Mycobacterium avium* complex lung disease based on clinical phenotype. *Eur Respir J.* 2017 ; **50** : 1602503.
- 20) Lee BY, Kim S, Hong Y, et al. Risk factors for recurrence after successful treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015 ; **59** : 2972-2977.
- 21) Wang PH, Pan SW, Wang SM, et al. The impact of nontuberculous mycobacteria species on mortality in patients with nontuberculous

- mycobacterial lung disease. *Front Microbiol.* 2022 ; **13** : 909274.
- 22) Im Y, Hwang NY, Kim K, et al. Impact of time between diagnosis and treatment for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease on culture conversion and all-cause mortality. *Chest.* 2022 ; **161** : 1192-1200.
- 23) Kim JY, Park J, Choi Y, et al. Microbiological cure at treatment completion is associated with longer survival in patients with *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Chest.* 2023 ; **164** : 1108-1114.
- 24) 令和3年簡易生命表。
Available from : <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00450012&tstat=000001031336&cycle=7&tclass1=000001060976&tclass2=000001167386&tclass3val=0> (Accessed 21 June 2023)
- 25) Shiroiwa T, Noto S, Fukuda T. Japanese population norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3 : disutility catalog by disease and symptom in community settings. *Value Health.* 2021 ; **24** : 1193-1202.
- 26) Aksamit T, Wu J, Hassan M, et al. Impact of initiation of amikacin liposome inhalation suspension on hospitalizations and other healthcare resource utilization measures : a retrospective cohort study in real-world settings. *BMC Pulm Med.* 2022 ; **22** : 461.
- 27) Shah A, Ng X, Shah R, et al. Psychometric validation of the EQ-5D-3L in patients with nontuberculous mycobacterial (NTM) lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex (MAC). *Patient Relat Outcome Meas.* 2021 ; **12** : 45-54.
- 28) Griffith DE, Brown BA, Girard WM, et al. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis.* 2001 ; **32** : 1547-1553.
- 29) Vidal-Trecan GM, Stahl JE, Durand-Zaleski I. Managing toxic thyroid adenoma : a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol.* 2002 ; **146** : 283-294.
- 30) Windegger TM, Nghiem S, Nguyen KH, et al. Primary immunodeficiency disease : a cost-utility analysis comparing intravenous vs subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Australia. *Blood Transfus.* 2020 ; **18** : 96-105.
- 31) Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation.* London, England : Oxford University Press ; 2006.

Cost-effectiveness Analysis of Amikacin Liposome Inhalation Suspension for the Treatment of Refractory *Mycobacterium avium* Complex Pulmonary Disease in Japanese Patients

Mayumi Yamada¹, Fujio Matsuyama², Tatsunori Murata², Kozo Morimoto³,
Marko Obradovic⁴ and Joseph Feliciano⁵

1 : *Insmad Godo Kaisha, Tokyo, Japan*

2 : *CRECON Medical Assessment Inc, Tokyo, Japan*

3 : *Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, Tokyo, Japan*

4 : *Insmad Germany GmbH, Frankfurt Am Main, Germany*

5 : *Insmad Incorporated, Bridgewater, NJ, USA*

Corresponding author : Mayumi Yamada
Insmmed Godo Kaisha
Tokyu Capitol Tower 13th floor, 2-10-3 Nagata-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0014, Japan
E-mail : may.yamada@insmed.com

Abstract

Backgrounds and objective : Amikacin liposome inhalation suspension (ALIS) is a promising novel medicine against treatment-refractory *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease (MAC-PD) as an adjunctive therapy to standard guideline-based therapy (GBT). This research assessed the cost-effectiveness of ALIS for patients diagnosed with treatment-refractory MAC-PD in Japan.

Methods : The prognosis of patients with treatment-refractory MAC-PD was simulated using a Markov model over the lifetime for both the GBT + ALIS and GBT alone groups. The cost-effectiveness analysis was performed from the public healthcare payer's perspective. Only direct medical costs were assessed. Quality-adjusted life years (QALYs) gained were estimated. Future costs and effectiveness were discounted at a rate of 2% per year. One-way, probabilistic sensitivity and scenario analyses were tested on the incremental cost-effectiveness ratio (ICER).

Results : The difference in QALYs between the GBT + ALIS and GBT alone groups was 3.35. The ICER was estimated at 5,752,105 yen/QALY.

Conclusion : The ICER estimated for the GBT + ALIS group compared with the GBT alone group fell below ≥ 10 million yen/QALY, the level at which a maximum price adjustment is applied in the cost-effectiveness evaluation system in Japan. This suggests that ALIS as an adjunctive therapy to GBT has a slightly favorable effect from a healthcare economics perspective.

(受理日 : 2024年10月25日)