

テリルジーエリプタに関する費用対効果評価 第 1.0 版

グラクソ・スミスクライン株式会社

2020/05/27

(第 1.0 版英文の提出日 2020/04/15)



秘密保持

本文書には、未発表のデータが含まれており、今後の発表の対象となる。データは、厚生労働省／国立保健医療科学院／専門組織の要請で、テリルジーエリプタの医療技術評価のみを目的として提供した。グラクソ・スミスクライン株式会社は、本提出資料中のデータの公開については、事前に弊社の許可を得ることを求める。(2020年4月15日)

報告の概要

背景

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、持続的な気道の炎症を特徴とする進行性の呼吸障害である。日本において、COPD 患者は 760 万人と推計されており、相当な罹患率、死亡率、および日本の医療制度上の費用負担となっている。国際的な COPD ガイドラインである GOLD の推奨により認められているように、長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬 (LAMA) および吸入ステロイド (ICS) / 長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬 (LABA) による吸入治療 (すなわち、3 成分併用治療) が、薬物療法を行っていても症状が長く続くまたは増悪のある患者にとって適切である。これまで、この治療は、2 つの別の吸入器によってのみ達成可能であった。単一吸入器による簡単な投与方法は、利便性が高くコンプライアンスを改善し、本疾患の効果的な管理に重要な役割を果たす可能性がある。GSK は、COPD 患者に対して、新しい 1 日 1 回の単一吸入器における 3 成分併用治療 (SITT)、フルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) / ウメクリジニウム (UMEC) / ビランテロール (VI) (ICS、LAMA、LABA の配合剤) を開発した。FF/UMEC/VI は日本で成人の COPD 治療に対して承認された最初の SITT である。

分析の設定

本分析の目的は、日本の公的医療の立場から適切な COPD 患者におけるテリルジーエリプタ (FF/UMEC/VI) の費用対効果を評価することである。そのため、費用最小化分析 (CMA) と費用効用分析 (CUA) を実施し、FF/UMEC/VI を 3 つの異なる治療法: (1) ICS/LAMA/LABA 複数吸入器における 3 成分併用治療 (MITT)、(2) ICS/LABA、(3) LAMA/LABA と比較した。FF/UMEC/VI がブデソニド / ホルモテロールフマル酸塩水和物 (BUD/FOR) + チオトロピウム (TIO) による MITT に対して非劣性であることを示した 2 つの非劣性試験 (207608/207609) の統合解析データに基づき、FF/UMEC/VI による SITT 対 MITT の CMA を行った。CUA は、FF/UMEC/VI 治療を 2 成分併用治療である FF/VI 及び UMEC/VI と比較した IMPACT (InforMing the Pathway of COPD Treatment, CTT116855) 試験データを用いて行った。分析では、IMPACT 試験の ITT 集団に基づき増悪既往をもつ中等症から重症 COPD 患者を考慮し、前治療、血中好酸球数及び前治療と血中好酸球数の組み合わせによるサブグループについても検討した。

方法

207608/207609 試験の統合解析で本剤と BUD/FOR+TIO の比較において非劣性が示されていることから、臨床アウトカムは、全ての SITT 及び MITT 間で同じであると仮定し、CMA には薬剤費用のみを含めた。最安価の ICS/LABA+LAMA の MITT レジメンを比較対照とし、基

本ケースの分析期間は1年とした。結果は患者あたりの費用とFF/UMEC/VIと比較した増分費用／削減費用で示す。

CUAは、既に内的及び外的に検証されているGALAXY COPDモデルを使用した。GALAXY COPDモデルは、1秒量(FEV₁)の低下、増悪発生率、COPD症状及び健康関連QoL(HRQoL)、及びその結果としての資源消費及び質調整生存年(QALY)に関して、疾患の進行を予測するための連結したリスク方程式法を実行する。連結したリスク方程式は、疾患の自然経過及びアウトカムパラメータに関して the Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE)試験に基づいている。

GALAXYモデルのCOPD集団パラメータには、本報告書に提示された全ての分析に対してIMPACT試験の統合ベースラインデータ(全3つの比較群)を使用した。FEV₁、増悪(中等度及び重度)及びSt. George's Respiratory Questionnaire for COPD patients (SGRQ-C)に対する治療効果は、ITT集団、前治療と血中好酸球数によるサブグループから得た。COPD管理費用及び増悪イベント費用は、ナショナルデータベースを用いた国立保健医療科学院との共同解析の結果に基づいた。最も安価なICS/LABA及びLAMA/LABAの1日薬価を、それぞれ、FF/VI及びUMEC/VIに対して使用した。CUAの分析期間は生涯とし、分析の立場は医療費支払者でとした。将来の費用とアウトカムは、年率2%で割り引いた。

モデル化されたアウトカムは、QALY、総費用及び1QALY獲得あたりの増分費用対効果比(ICER)とした。一元感度分析及び確率論的感度分析は基本ケースモデル結果の頑健性を検証するために実施した。

結果

最も安価なMITT(BUD/FOR(後発品)+GLY)に対するCMAの結果は、FF/UMEC/VIが総薬剤費用において年間18,189円の費用削減であることを示した。また、MITTに対するFF/UMEC/VIの費用削減は、分析に含めた全てのMITT価格、服薬率、分析期間シナリオに対しても示された。

CUAにおいて、FF/UMEC/VIはFF/VIまたはUMEC/VI(それぞれ、最も安価なICS/LABAまたはLAMA/LABAを仮定)に対する全ての分析及び比較でドミナント(優位)または費用効果的(基本ケースのICERが500万円/QALY以下)であることを示した。純便益受容曲線(NBAC)は、500万円/QALYの支払い意思額の閾値で、FF/UMEC/VIが費用効果的である確率は全分析を通じて53%から100%であることを示した。

結論

CMA と CUA は、FF/UMEC/VI が、症状があり増悪リスクをもつ COPD 患者及びこの集団内のあらゆる断面において MITT、ICS/LABA、LAMA/LABA と比較して費用削減及び費用効果的な治療であることを示した。これらの結果は、FF/UMEC/VI (テリルジーエリプタ) の現在の価格を調整なしとすることを支持した。

【目次】

報告の概要.....	3
0. 要旨.....	8
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質.....	13
1.1 名称.....	13
1.2 保険償還価格.....	13
1.3 治療効果のメカニズム.....	13
1.3.1 フルチカゾンフランカルボン酸エステル.....	13
1.3.2 ウメクリジニウム臭化物.....	13
1.3.3 ビランテロールトリフェニル酢酸塩.....	13
1.4 対象疾患.....	13
1.5 使用方法等.....	15
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ.....	16
1.7 主な有害事象.....	20
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果.....	21
2. 費用効果分析における分析条件の設定.....	27
2.1 分析対象とする集団.....	27
2.2 比較対照.....	30
2.3 分析の立場と費用の範囲.....	32
2.4 効果指標.....	32
2.5 分析期間.....	32
2.6 割引率.....	32
2.7 分析条件の設定の要約.....	33
3. 追加的有用性.....	43
3.1 クリニカルクエスチョン.....	43
3.2 システマティックレビュー.....	43
3.3 クリニカルクエスチョン（異なる比較対照あるいは単群試験）[該当する場合のみ]....	49
3.4 システマティックレビュー（異なる比較対照あるいは単群試験）[該当する場合のみ]..	49
3.5 既存データの再解析.....	49
3.6 メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ].....	49
3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ].....	49
3.8 追加的有用性の有無に関する評価.....	49
4. 分析方法の詳細.....	71

4.1 分析方法	71
4.1.1 費用対効果の算出方法	71
4.1.2 モデルでを使用した仮定	74
4.2 分析でを使用したパラメータ	76
4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細	84
4.2.2 QOL 値の詳細	84
4.2.3 費用のパラメータの詳細	85
5. 分析結果	91
5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果	91
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	91
5.1.2 感度分析	102
5.1.3 分析の妥当性の検討	168
5.1.4 分析結果の解釈	168
5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]	180
5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]	183
5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]	183
5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]	183
6. 再分析用のデータ	191
7. 実施体制	192
8. 参考文献	193
別添資料	197
A. モデルに用いたリスク方程式	197
B. mMRC、フィブリノゲン及び 6MWD の算出	201
C. リスク方程式パラメータ	205
D. 血中好酸球数 < 及び $\geq 150/\mu\text{L}$ x 前治療サブグループの分析	241

0. 要旨

分析対象技術名 [1.1 節]	テリルジーエリプタ(フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩)																																																													
他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	イギリス(NICE): 評価または費用効果分析不要; エビデンスサマリーあり イギリス(SMC): 推奨、費用効果分析なし ドイツ(IQWiG): 追加的有用性なし、費用効果分析なし フランス(HAS): SMR-moderate(重症 COPD)、SMR-insufficient(中等症 COPD)、ASMR-V(費用効果分析不要) カナダ(CADTH): 推奨、費用効果的 オーストラリア(PBAC): 推奨、費用効果的																																																													
対象とする疾患・集団 [2.1 節]	対象疾患: COPD 1) 費用最小化分析 <table border="1" data-bbox="531 965 1345 1171"> <thead> <tr> <th rowspan="2">前治療</th> <th colspan="3">好酸球数</th> <th rowspan="2">比較対照</th> </tr> <tr> <th>全て</th> <th>100/μL未満</th> <th>100/μL以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MITT</td> <td>—</td> <td>A</td> <td>B</td> <td>MITT</td> </tr> </tbody> </table> 2) 費用効用分析 <table border="1" data-bbox="531 1220 1345 1832"> <thead> <tr> <th rowspan="2">前治療</th> <th colspan="3">好酸球数</th> <th rowspan="2">比較対照</th> </tr> <tr> <th>全て</th> <th>100/μL未満</th> <th>100/μL以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全て</td> <td>ITT-1</td> <td>EOS-1</td> <td>EOS-2</td> <td>ICS/LABA</td> </tr> <tr> <td>全て</td> <td>ITT-2</td> <td>EOS-3</td> <td>EOS-4</td> <td>LAMA/LABA</td> </tr> <tr> <td>MITT</td> <td>PT-1</td> <td>C</td> <td>D</td> <td>ICS/LABA</td> </tr> <tr> <td>MITT</td> <td>PT-2</td> <td>E</td> <td>F</td> <td>LAMA/LABA</td> </tr> <tr> <td>ICS/LABA</td> <td>PT-3</td> <td>G</td> <td>H</td> <td>ICS/LABA</td> </tr> <tr> <td>LAMA/LABA または LAMA</td> <td>PT-4</td> <td>I</td> <td>J</td> <td>LAMA/LABA</td> </tr> <tr> <td>LAMA</td> <td>PT-5</td> <td>K</td> <td>L</td> <td>ICS/LABA</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td colspan="3">対象外</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	前治療	好酸球数			比較対照	全て	100/ μ L未満	100/ μ L以上	MITT	—	A	B	MITT	前治療	好酸球数			比較対照	全て	100/ μ L未満	100/ μ L以上	全て	ITT-1	EOS-1	EOS-2	ICS/LABA	全て	ITT-2	EOS-3	EOS-4	LAMA/LABA	MITT	PT-1	C	D	ICS/LABA	MITT	PT-2	E	F	LAMA/LABA	ICS/LABA	PT-3	G	H	ICS/LABA	LAMA/LABA または LAMA	PT-4	I	J	LAMA/LABA	LAMA	PT-5	K	L	ICS/LABA	その他	対象外			
前治療	好酸球数			比較対照																																																										
	全て	100/ μ L未満	100/ μ L以上																																																											
MITT	—	A	B	MITT																																																										
前治療	好酸球数			比較対照																																																										
	全て	100/ μ L未満	100/ μ L以上																																																											
全て	ITT-1	EOS-1	EOS-2	ICS/LABA																																																										
全て	ITT-2	EOS-3	EOS-4	LAMA/LABA																																																										
MITT	PT-1	C	D	ICS/LABA																																																										
MITT	PT-2	E	F	LAMA/LABA																																																										
ICS/LABA	PT-3	G	H	ICS/LABA																																																										
LAMA/LABA または LAMA	PT-4	I	J	LAMA/LABA																																																										
LAMA	PT-5	K	L	ICS/LABA																																																										
その他	対象外																																																													
比較対照技術名 [2.2 節]	MITT(サブグループ A, B) ICS/LABA(サブグループ ITT-1、PT-1、PT-3、PT-5、EOS-1、EOS-2、C、D、G、H、K、L)																																																													

	LAMA/LABA(サブグループ ITT-2、PT-2、PT-4、EOS-3、EOS-4、E、F、I、J)
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	公的医療の立場 公的医療費
使用する効果指標 [2.4 節]	1) 費用最小化分析:なし(費用のみ) 2) 費用効用分析:QALY
設定した分析期間 [2.5 節]	1) 費用最小化分析:1 年 2) 費用効用分析:生涯
割引率 [2.6 節]	1) 費用最小化分析:なし 2) 費用効用分析:年率 2%
システマティックレビューのクリニカルクエスチョン [3.1/3.3 節]	P:COPD 患者 I:テリルジーエリプタ(FF/UMEC/VI) C:MITT、ICS/LABA、または LAMA/LABA O:COPD 増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコア
システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]	システマティックレビュー未実施。 <ul style="list-style-type: none"> • 弊社主導 RCT 5 試験 <ul style="list-style-type: none"> ○ 対 MITT 5 試験中 3 試験 <ul style="list-style-type: none"> ・ サブグループ A-B の解析に対して使用 3 試験中 2 試験¹⁾ ○ 対 ICS/LABA または LAMA/LABA 5 試験中 2 試験 <ul style="list-style-type: none"> ・ サブグループ A-B 以外の解析に対して使用 2 試験中 1 試験²⁾ <p>1) FF/UMEC/VI は、肺機能において、シムビコート(BUD/FOR)+スピリーバ(TIO)に対する非劣性を示した。 2) FF/UMEC/VI は、レルベアエリプタ(FF/VI)またはアノーロエリプタ(UMEC/VI)と比較して、増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコアにおいて有意な改善効果を示した。</p>
間接比較の結果 [3.7 節]	該当せず
追加的有用性の有無 [3.8 節]	1) サブグループ A-B(サブグループ A+B として) <input type="checkbox"/> 追加的有用性あり ■ 「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」

	<p>2) その他のサブグループ (ITT-1、ITT-2、PT-1、PT-2、PT-3、PT-4、PT-5、EOS-1、EOS-2、EOS-3、EOS-4、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L)</p> <p>■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」</p>
<p>費用対効果の分析方法の概要 [4.1.1 項、4.2 節等]</p>	<p>1) 費用最小化分析 FF/UMEC/VI の薬剤費用を最も安価な MITT の組み合わせ (BUD/FOR (後発品) + GLY) と比較した。</p> <p>2) 費用効用分析 本 CUA は、GALAXY COPD 疾患進行モデルを用いて行った。GALAXY モデルでは、疾患状態を 4 つの主要な指標; 増悪、肺機能 (FEV₁)、症状 (呼吸困難及び咳/痰) 及び運動能 (6 分間歩行距離: 6MWD) により特性づける。これらの指標は、ベースライン集団特性に関連し、お互いに時間依存的に関連する。健康アウトカムは、ベースラインの集団特性と 4 つの指標に関連する。3 年間の観察研究 (ECLIPSE) データを解析し、これらの関係性を統計学的に説明するリスク方程式を推計した。</p> <p>本分析及び GALAXY モデルの実行において、治療効果には IMPACT 試験データに基づく FEV₁ 増加、SGRQ-C の変化、中等度増悪の相対リスク、重度増悪の相対リスクを含んだ。</p> <p>費用アウトカムは、健康状態毎の費用化法を用いて解析した。費用は、モデルの健康状態に滞在した時間単位とイベントに適用した。このため、肺機能により定義される 3 つの COPD 重症度カテゴリーに基づき定義した:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 中等症 COPD (対標準 1 秒量 (%FEV₁) 50% 以上 80% 未満) • 重症 COPD (%FEV₁ 30% 以上 50% 未満) • 最重症 (%FEV₁ 30% 未満) <p>さらに、中等度及び重度増悪として定義されるイベントを個々に費用化した。各サイクルで、モデルはコホートの各健康状態の割合を算出し、半サイクル補正を用いて適切な年間費用を適用する。</p>

<p>結果の概要 [5.1 節]</p>	<p>1) 費用最小化分析(サブグループ A+B) FF/UMEC/VI は、最も安価な MITT と比較して、年間 18,189 円の費用削減であることを示した。</p> <p>2) 費用効用分析(他の全てのサブグループ) FF/UMEC/VI は、最も安価な ICS/LABA あるいは LAMA/LABA と比較してドミナント(優位)または費用効果的(基本ケースの ICER が 500 万円/QALY 以下)であることを示した。全ての ICER(円/QALY)は以下の通りであった。</p> <table border="1" data-bbox="531 667 1347 1122"> <thead> <tr> <th>サブグループ</th> <th>ICER</th> <th>サブグループ</th> <th>ICER</th> <th>サブグループ</th> <th>ICER</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ITT-1</td> <td>343,614</td> <td>EOS-1</td> <td>658,622</td> <td>EOS-2</td> <td>208,427</td> </tr> <tr> <td>ITT-2</td> <td>ドミナント</td> <td>EOS-3</td> <td>282,242</td> <td>EOS-4</td> <td>ドミナント</td> </tr> <tr> <td>PT-1</td> <td>ドミナント</td> <td>C</td> <td>ドミナント</td> <td>D</td> <td>ドミナント</td> </tr> <tr> <td>PT-2</td> <td>ドミナント</td> <td>E</td> <td>779,044</td> <td>F</td> <td>ドミナント</td> </tr> <tr> <td>PT-3</td> <td>589,464</td> <td>G</td> <td>1,396,294</td> <td>H</td> <td>517,736</td> </tr> <tr> <td>PT-4</td> <td>ドミナント</td> <td>I</td> <td>3,726,572</td> <td>J</td> <td>ドミナント</td> </tr> <tr> <td>PT-5</td> <td>406.815</td> <td>K</td> <td>ドミナント</td> <td>L</td> <td>669,299</td> </tr> </tbody> </table>	サブグループ	ICER	サブグループ	ICER	サブグループ	ICER	ITT-1	343,614	EOS-1	658,622	EOS-2	208,427	ITT-2	ドミナント	EOS-3	282,242	EOS-4	ドミナント	PT-1	ドミナント	C	ドミナント	D	ドミナント	PT-2	ドミナント	E	779,044	F	ドミナント	PT-3	589,464	G	1,396,294	H	517,736	PT-4	ドミナント	I	3,726,572	J	ドミナント	PT-5	406.815	K	ドミナント	L	669,299
サブグループ	ICER	サブグループ	ICER	サブグループ	ICER																																												
ITT-1	343,614	EOS-1	658,622	EOS-2	208,427																																												
ITT-2	ドミナント	EOS-3	282,242	EOS-4	ドミナント																																												
PT-1	ドミナント	C	ドミナント	D	ドミナント																																												
PT-2	ドミナント	E	779,044	F	ドミナント																																												
PT-3	589,464	G	1,396,294	H	517,736																																												
PT-4	ドミナント	I	3,726,572	J	ドミナント																																												
PT-5	406.815	K	ドミナント	L	669,299																																												
<p>ICER の所属する確率が最も高いと考える区間</p>	<p>1) サブグループ A-B</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <p>2) サブグループ A-B 以外</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) 																																																

	<input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
--	------------------------------------------------

%FEV₁: 対標準 1 秒量; ASMR: 追加的な医療上の利益; BUD: ブデソニド; COPD: 慢性閉塞性肺疾患;
CADTH: カナダ医薬品・医療機器審査機構; EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル;
FOR: ホルモテロールフマル酸塩水和物; GSK: グラクソ・スミスクライン; HAS: [フランス] 高等保健機構;
ICS: 吸入ステロイド薬; ITT: 治療の意図; IQWiG: [ドイツ] 医療技術評価機構; LABA: 長時間作用性 β 2
刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療;
NICE: [イギリス] 国立保健医療研究所; PBAC: [オーストラリア] 医薬品給付諮問委員会; PT: 前治療;
QALY: 質調整生存年; RCT: 無作為化臨床試験; SMC: スコットランド医薬品コンソーシアム; SMR: 医療上
の利益; SGRO: St. George's Respiratory Questionnaire; TIO: チオトロピウム; UK, 英国; UMEC:
ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

1. 対象となる医薬品・医療機器の性質

1.1 名称

- 製品名

テリルジーエリプタ

- 一般名

フルチカゾンフランカルボン酸エステル／ウメクリジニウム臭化物／ピランテロールトリフェニル酢酸塩

1.2 保険償還価格

テリルジー100 エリプタ 14 吸入用 4,183.50 円

テリルジー100 エリプタ 30 吸入用 8,853.80 円

1.3 治療効果のメカニズム

1.3.1 フルチカゾンフランカルボン酸エステル

一般に、ステロイドは細胞質内のグルココルチコイド受容体に結合し、複合体を形成し活性化する。受容体複合体は核内へ移行し、DNA 上のグルココルチコイド応答性エレメントに結合し、標的となる遺伝子転写を促進又は抑制する。その結果、炎症に関与するケミカルメディエータやサイトカイン等の産生を遺伝子レベルで調節し、抗炎症作用を発揮する。

1.3.2 ウメクリジニウム臭化物

肺の副交感神経系から遊離したアセチルコリンは、ムスカリン受容体への結合を介して気管支平滑筋を収縮させる。ウメクリジニウム臭化物は長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬(LAMA)であり、気管支平滑筋のムスカリン受容体に結合してアセチルコリン作用を阻害することにより、気管支平滑筋収縮を抑制する。

1.3.3 ピランテロールトリフェニル酢酸塩

ピランテロールトリフェニル酢酸塩は長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬(LABA)であり、気管支平滑筋の $\beta 2$ 受容体に結合してアデニル酸シクラーゼを活性化し、細胞内サイクリック AMP を増加させる。その結果、プロテインキナーゼ A が活性化し、気管支平滑筋の弛緩作用等の薬理作用を発揮する。

1.4 対象疾患

- 保険適用となる疾患

慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)

- 分析対象とする疾患の疫学的性質(有病率、新規発症者数、好発年齢等)

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、40歳以上が好発年齢と考えられている。COPDの罹患者数について2000年に国内で大規模な疫学調査研究が実施され、40歳以上のCOPD有病率は8.6%~10.9%と推定された[1]。この疫学研究報告と将来の日本の人口推計、及びCOPDが喫煙者に多く認められる疾患であることを踏まえた喫煙率を考慮した予測によると、日本のCOPD罹患者数は、現在760万人程度であり、今後一定期間は同程度で推移すると推計されている[2]。

• **分析対象とする疾患における当該医薬品の使用(見込)者数**

(株)医療情報総合研究所の院外処方データをもとに弊社が行った推計によると、吸入ステロイド薬(ICS)、LABA、LAMAの3成分併用治療を行っているCOPD患者は2018年に約27万人と推計された。3成分(ICS/LABA/LAMA)配合吸入剤によって1つの吸入器で3成分併用治療を実施することの服薬アドヒアランスや患者の利便性の利点は、2つ以上の吸入器による併用が必要であった従来よりも当該3成分配合吸入剤の処方患者が広がる可能性がある。将来は他社でも3成分配合吸入剤を発売することが予定されており、複数の会社が単一吸入器における3成分併用治療(SITT)に関する情報提供活動を行うと思われ、SITT患者数は現在よりも増加していくと想定した。今後は3成分併用治療のほとんどが本剤のような単一デバイスの3成分配合吸入剤によって行われると推測される。

弊社が実施した医師対象インタビュー調査において、現時点で複数の吸入器における3成分併用治療(MITT)をしている患者のうち7割でSITTに切り替わると回答が得られた。また、LAMA/LABA配合剤発売後の合剤使用患者割合(以前はLAMA+LABAを2剤別々の吸入器で処方されていた)は毎年3~9%上昇し、患者割合が30%を超えて以降は成長が鈍化した。これらを参考にして、3成分併用治療患者のうち、単一吸入器の3成分配合剤が処方される患者数を推計した。そして、単一吸入器の3成分配合剤における本剤の投与患者割合を推計し、本剤投与患者数を下記のように概算した(表1-1)。

表 1 - 1 本剤投与患者数の推計

項目 (%)	2019 初年度	2020 2年度	2021 3年度	2022 4年度	2023 5年度	2024 6年度	2025 7年度	2026 8年度	2027 9年度	2028 10年度
3成分併用治療患者数 (千人)	297	353	409	466	494	526	558	586	616	642
3成分併用治療患者のうち、単一吸入器の3成分配合剤が処方される患者の割合	31%	45%	58%	68%	72%	75%	78%	80%	82%	83%
3成分併用治療患者のうち、単一吸入器の3成分配合剤が処方される患者数 (千人)	92	158	239	315	354	395	433	469	503	536
単一吸入器の3成分配合剤が処方される患者さんのうち本剤が使用される患者の割合	98%	93%	90%	87%	85%	83%	81%	79%	77%	75%
本剤の投与患者数 (千人)	91	148	214	274	301	328	351	371	387	402

- **当該医薬品を使用する患者の主な年齢(層)や性別等**

株式会社 JMDC の医療機関ベースのレセプトデータから、上市以降、本剤が使用された患者数を年齢・性別に分けて下記に示す(表 1 - 2)。75-79 歳が最も多いが、40 歳代から 90 歳以上まで幅広い層に使用されており、COPD 患者の年齢／性別に偏りなく使用されると思われる。

表 1 - 2 2019 年 5 月から 2019 年 10 月までに本剤が使用された患者数

年齢	男性	女性	総計	年齢比率
30-34 歳	0	1	1	0%
35-39 歳	0	0	0	0%
40-44 歳	2	1	3	1%
45-49 歳	5	0	5	1%
50-54 歳	5	3	8	2%
55-59 歳	19	2	21	4%
60-64 歳	29	1	30	6%
65-69 歳	49	8	57	12%
70-74 歳	84	20	104	22%
75-79 歳	105	21	126	27%
80-84 歳	60	9	69	15%
85-89 歳	31	8	39	8%
90 歳以上	9	1	10	2%
総計	398	75	473	100%
男女比率	84%	16%	100%	

出典:JMDC Data Mart HP

1.5 使用方法等

本剤の使用方法を以下の表に示す(表 1 - 3)。

表 1 - 3 本剤の使用方法

投与経路	吸入
投与方法	単独で使用可能。
1 吸入あたりの投与量	FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g
投与頻度	毎日(1 吸入、1 回)
平均的な投与期間	継続的に使用

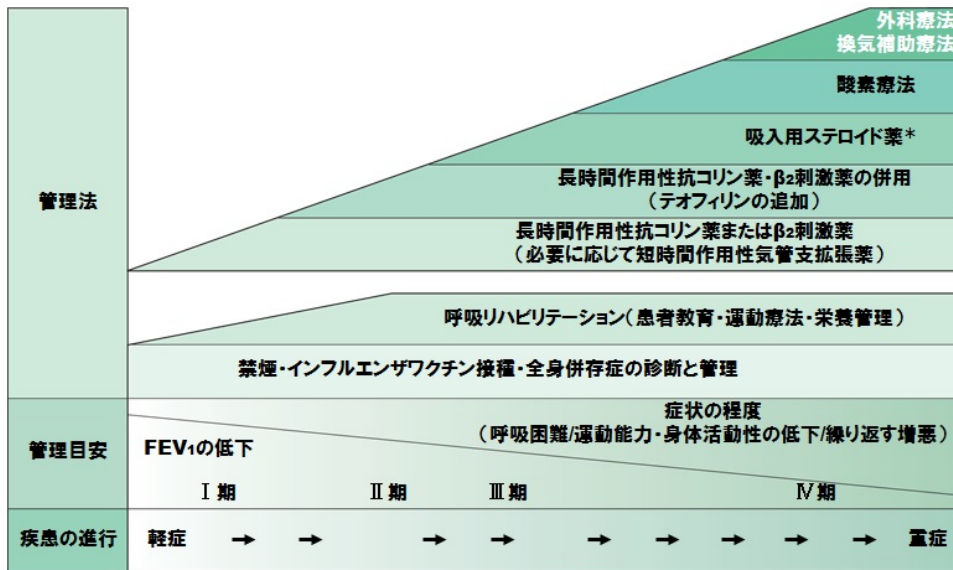
FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ

・ 対象疾患の治療における本剤の位置づけ

COPD は、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することなどにより生じる肺疾患であり、患者は呼吸機能検査で気流閉塞を示す。気流閉塞は末梢気道病変と気腫性病変がさまざまな割合で複合的に関与し起こる。臨床的には徐々に進行する労作時の呼吸困難や慢性の咳・痰を示すが、これらの症状に乏しいこともある。COPD は、患者の生活の質(QOL)を著しく低下させるだけでなく、虚血性心疾患や高血圧症、不整脈、糖尿病等、併存する心血管疾患と関連することも多い。COPD の増悪は一般的に、日常的な変動の範囲を超えた急性の症状の悪化であるとされている。COPD 増悪は、疾患管理法の変更を必要とし、COPD 患者の QOL 及び呼吸機能の低下をもたらし、生命予後が悪化する。

薬物療法は、COPD 患者の症状及び QOL の改善、運動耐容能と身体活動性の向上(及び維持)及び増悪の予防に有用である。GOLD ガイドラインの COPD の管理に関する項では、COPD の増悪リスクが高い患者に対し、LAMA、LAMA/LABA 又は ICS/LABA による治療から開始して追加していく段階的な治療方法が推奨されており[3]、さらに増悪がある場合、息切れがある場合など患者さんの症状に応じて、薬理作用が異なる治療薬を追加する治療法へと強化することが推奨されている。日本呼吸器学会(JRS)ガイドラインにおいては、LAMA 又は LABA 単剤から治療を開始し、治療効果が不十分な場合には他剤を併用することが推奨されている。また、増悪を繰り返す場合には、LABA 及び/又は LAMA に加えて ICS の追加を考慮することが推奨されてきた(図 1 - 1)[4]。



重症度はFEV₁の低下だけでなく、症状の程度や増悪の頻度を加味し、重症度を総合的に判断したうえで治療法を選択する。
 *：増悪を繰り返す症例には、長時間作用性気管支拡張薬に加えて吸入ステロイド薬や喀痰調整薬の追加を考慮する。

COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン 第4版:第III章 治療と管理 C. 安定期の管理, p64

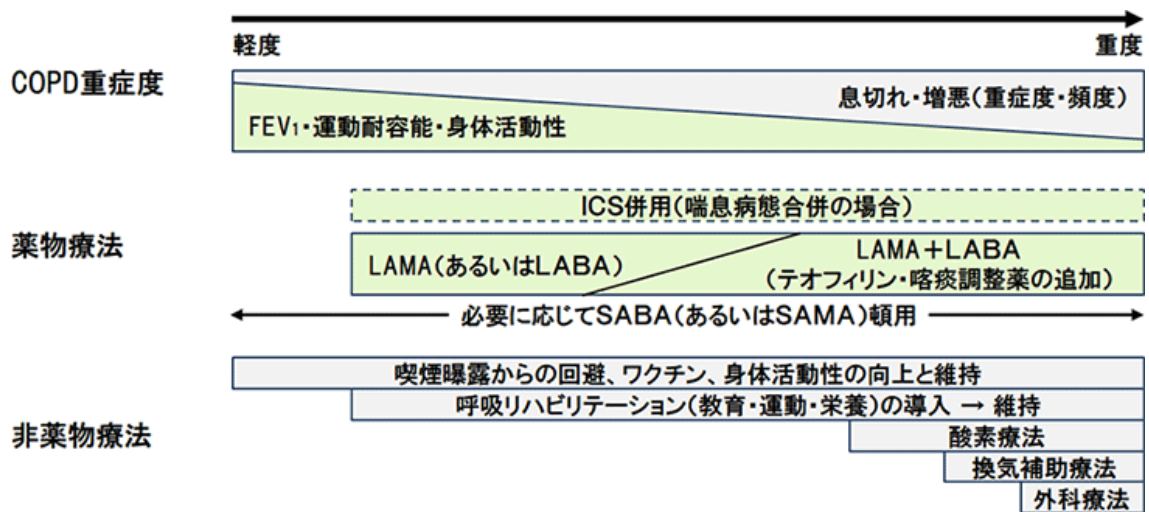
出典：COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン 2013 第 4 版(日本呼吸器学会,2013 年[4])

図 1 - 1 COPD の治療と管理

FEV₁: 1 秒量

したがって、2 成分併用治療(LAMA/LABA 又は ICS/LABA)によってもなお増悪または症状を繰り返す患者に対しては ICS 又は LAMA をさらに追加する 3 成分併用治療を行う必要性があると考えられる。

また、2018 年 4 月に改訂された本邦の COPD ガイドラインでは、喘息病態の合併が考えられる場合は ICS を併用するとされており [5]、喘息病態合併の COPD 患者についても 3 剤併用治療が行われると考えられる(図 1 - 2)。



安定期 COPD の重症度に応じた管理(ガイドライン第三章治療と管理 p88)

出典: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン 2018 第5版(日本呼吸器学会, 2018年[5])

図 1 - 2 安定期 COPD の重症度に応じた管理

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FEV_1 : 1 秒量; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬;

LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; SABA: 短時間作用性 β_2 刺激薬; SAMA: 短時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬

• 既存治療と比較した改善・改良と臨床的効果

① 本剤の特徴

本剤は本邦初の単一吸入器による 1 日 1 回 1 吸入で 3 成分併用治療を可能にする配合剤である。COPD の既存薬剤で 3 成分併用治療を行う場合には、以下に示すように操作方法の異なる複数の吸入器を使用しなければならず(図 1 - 3)、そのため 1 回の吸入回数や 1 日の吸入回数が異なるだけでなく、剤形(エアゾール剤/吸入用散剤)も異なるなど、高齢の COPD 患者にとって複雑な治療を余儀なくされ、正しい吸入ができず治療効果が十分に得られていない患者も存在していた。

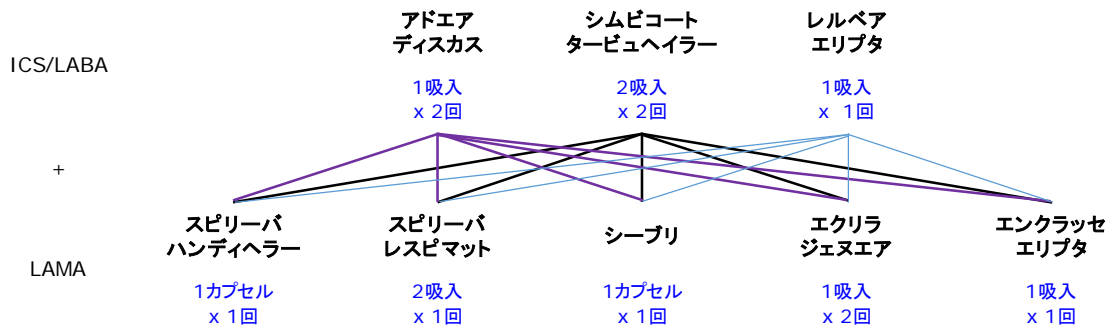


図 1 - 3 既存薬剤による 3 成分併用治療

ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬

3 成分併用吸入療法は重症度の高い COPD 患者に広く用いられていることから、単一の吸入器により利便性と操作性が向上することでアドヒアランスと吸入方法が改善され、結果として COPD の転帰が改善されるだけでなく、COPD の疾患管理も改善されることが期待される。

実際に本剤の大規模国際共同試験である CTT116855 (IMPACT) 試験において、前治療で複数の吸入器により ICS、LAMA 及び LABA を併用していた被験者のサブグループでの本剤の治療効果をみたところ、本剤への切替えにより投与 4 週目において FEV₁トラフ値の 66mL の増加及び SGRQ 総スコアの 2.3 点の改善が認められ、いずれの評価項目についても効果は投与 52 週目まで継続して認められ、本剤切り替え後の治療効果が示された。

② 2 成分配合剤との比較

本剤は 3 成分 (ICS/LAMA/LABA) を含有した配合剤である。既存治療を 2 成分配合の LAMA/LABA とした場合は ICS の上乗せ効果が期待でき、また ICS/LABA とした場合には LAMA の上乗せ効果が期待される。既存治療でも効果が不十分な患者を対象とした IMPACT 試験の結果から、下記のような臨床的効果が期待される [6]。

1. COPD 増悪の年間発現率の低下

主要評価項目である COPD 増悪 (中等度または重度) の年間発現率に関し、ICS/LABA 配合群のレルベアエリプタ (FF/VI) 及び LAMA/LABA 配合群のアノーロエリプタ (UMEC/VI) と比較し有意な低下を示した。推定モデルにおける年間発現率は、FF/UMEC/VI 群で 0.91、FF/VI 群で 1.07、UMEC/VI 群で 1.21 であり、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群と比較して 15% (FF/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比: 0.85、95%CI: 0.80, 0.90、 $p < 0.001$)、UMEC/VI 群と比較して

25% (UMEC/VI 群に対する FF/UMEC/VI 群の発現率の比 : 0.75、95%CI : 0.70, 0.81、 $p < 0.001$) の統計学的に有意な低下がみられた。

2. 肺機能の改善 (FEV₁ トラフ値)

投与 52 週目の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、FF/UMEC/VI 群 (94 mL)、FF/VI 群 (-3 mL) 及び UMEC/VI 群 (40 mL) であった。投与 52 週目の FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値に関して、FF/UMEC/VI 群では、FF/VI 群 (治療群間の差 : 97 mL、95%CI : 85, 109、 $p < 0.001$) 及び UMEC/VI 群 (治療群間の差 : 54 mL、95%CI : 39, 69、 $p < 0.001$) と比較して、統計学的に有意な改善がみられた。

3. SGRQ 総スコアの改善

投与 52 週目における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、FF/UMEC/VI 群では臨床的に意義のある改善 (-5.5 点) がみられた (臨床的に意義のある最小変化量 (MCID) : ベースラインからの 4 点以上の減少)。FF/VI 群及び UMEC/VI 群の投与 52 週目における SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値は、MCID に近い値を示した (いずれの治療群でも -3.7 点)。FF/VI 群及び UMEC/VI 群と比較して、FF/UMEC/VI 群では、SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の最小二乗平均値に、治療期間を通してすべての評価時点で統計学的に有意な改善がみられた (すべて $p < 0.001$)。

4. 救済薬の使用回数の減少

投与 49 週目から投与 52 週目における救済薬の 1 日当たりの使用回数のベースラインからの変化量の最小二乗平均値の解析結果から、FF/VI 群 (治療群間の差 : -0.28 回/日、95%CI : -0.37, -0.19、 $p < 0.001$) 及び UMEC/VI 群 (治療群間の差 : -0.30 回/日、95% CI : -0.41, -0.19、 $p < 0.001$) と比較して、FF/UMEC/VI 群で統計学的に有意な減少がみられた。

1.7 主な有害事象

本剤の主な有害事象として、大規模国際共同試験である IMPACT 試験における治療期間中によくみられた有害事象を以下に示した (表 1 - 4)。いずれの有害事象も既存の ICS/LABA や LAMA/LABA 製剤を COPD 患者に使用した時に一般的によく見られる有害事象であり、本剤特有の有害事象は認められなかった。なお、以下の有害事象が発現した際は、各有害事象に対する一般的な治療を行うほか、患者の COPD の状態に応じて本剤を休薬、他剤への切り替えも考慮する。

表 1 - 4 治療期間中のよくみられた有害事象(本剤群で 3%以上)

有害事象(基本語)	本剤 N=4151	FF/VI N=4134	UMEC/VI N=2070
	発現率:n(%)		
ウイルス性上気道感染	521(13)	479(12)	223(11)
慢性閉塞性肺疾患	455(11)	472(11)	279(13)
上気道感染	299(7)	283(7)	117(6)
肺炎	298(7)	264(6)	93(4)
頭痛	233(6)	198(5)	103(5)
背部痛	148(4)	140(3)	83(4)
気管支炎	152(4)	130(3)	73(4)
口腔カンジダ症	161(4)	146(4)	41(2)
咳嗽	145(4)	117(3)	58(3)
関節痛	122(3)	86(2)	46(2)
副鼻腔炎	104(3)	98(2)	45(2)

出典元:CTD 表 2.5.5-9 治療期間中のよくみられた有害事象(各群の上位 10 事象)より抜粋

FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果

医療技術評価機関における評価結果を以下に要約した(表 1 - 5)。

表 1 - 5 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨 建)
イギリス	NICE	<p>・ 評価または推奨なし</p> <p>NICE は、COPD における FF/UMEC/VI の正式な評価を行っていないが、地域の意思決定目的でエビデンスレビューを行った。</p> <p>意思決定者に対するガイダンス: FF/UMEC/VI の取得価格は他の ICS/LABA+LAMA の 2 つの吸入器による併用の価格より安い。3 成分配合吸入剤(FF/UMEC/VI)を処方する場合、FF、UMEC、</p>	<p>£44.50</p> <p>(VAT 別)</p>

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨 建)
		<p>VI 30 日分の治療供給に€44.50 (VAT 別)かかる。これは、FF と VI を二成分配合吸入剤(FF/VI 92/22µg)で、UMEC を一成分吸入剤(UMEC 55µg)で共に処方する場合の€49.50 (VAT 別)に匹敵する。</p> <p>・推奨(略式申請) FF/UMEC/VI は、NHS スコットランド内で制限された使用を認められた。 レビューの対象適応: ICS 及び LABA の併用により十分に治療されていない中等症から重症の成人 COPD 患者における維持療法 SMC 制限: 重症 COPD(%FEV₁<50%)患者に使用。 レルベア、シムビコート、Fortair(日本では未発売)、Trimbow(日本では未発売)など、他の ICS/LABA 含有治療薬についても同様の制限が設けられている。 FF/UMEC/VI の費用は、FF/VI 92µg/22µg と UMEC 55µg を含む吸入剤を別々に投与する場合より安い。</p>	
フランス	HAS	<p>・ レビューの結果 FF/UMEC/VI は、ICS と LABA の併用または LABA と LAMA の併用により十分に治療されていない重症 COPD 患者において治療の選択肢となる固定用量配合剤である。FF/UMEC/VI には、中等症 COPD を管理する位置づけはない。</p> <p>・ SMR Moderate: ICS/LABA または LABA/LAMA の併用により十分に治療されていない成人の重症 COPD 患者の治療(保険償還あり) Insufficient: ICS/LABA または LABA/LAMA の</p>	€48.90

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨 建)
		併用により満足に治療されていない成人の中等症 COPD 患者の治療(保険償還なし) ・ ASMR V: 重症 COPD 患者の管理	
ドイツ	IQWiG	・ No additional benefit FF/UMEC/VI は、2 つの有用性評価の対象であった; 2018 年 3 月の ICS+LABA 前治療患者(初回承認時)と 2018 年 11 月の LAMA+LABA 前治療患者(適応拡大による改訂時)。両評価で、Federal Joint Committee(G-BA)は、Appropriate Comparator Therapy(ACT)をそれぞれの患者に最適な既存治療(ICS+LABA または LAMA+LABA のどちらか)と定義した。 LAMA+LABA 前治療患者の有用性評価において、G-BA は、COPD ガイドラインの変更に伴い、評価の決定を公表する前に ACT の定義を ICS+LAMA+LABA3 成分併用治療へと変更した。 結果として、FF/UMEC/VI を用いた試験(IMPACT 試験及び FULFIL 試験)における比較対照は、有用性評価に対する ACT 定義に合致せず、G-BA の決定は追加的有用性の立証なしだった。	€54.14
カナダ	CADTH	・ 推奨 CADTH の Canadian Drug Expert Committee(CDEC)は、FF/UMEC/VI が COPD (慢性気管支炎、肺気腫を含む)の長期にわたる、1 日 1 回投与の管理治療に対して保険償還されることを以下の基準と条件に合致する場合、推奨した。 基準: 1) 患者は、COPD の初期治療として 3 成分吸入治療を開始すべきではない。2) COPD の最適な二成分吸入治療で管理されない患者に用い	\$132.6 CAD

国名	機関名	評価結果	リスト価格 (現地通貨 建)
		る。 条件:FF/UMEC/VI の薬剤(予定)費用は、COPD に対して償還されるあらゆる 3 成分治療 (LAMA/LABA/ICS)の費用を超えてはならない。	
オーストラ リア	PBAC	・ 推奨 PBAC は、2017 年 12 月、二成分併用治療 LAMA 及び LABA、または ICS にかかわら ず、%FEV ₁ <50%かつ重要な症状を伴う繰り返す 増悪既往をもつ COPD 患者の治療に対して FF/UMEC/VI の Authority Required (STREAMLINED)リスト掲載を推奨した。 PBAC は、2019 年 3 月に存在する FF/UMEC/VI のリスト掲載の拡大、特に制限における臨床基準か ら FEV ₁ の閾値の除去、を推奨した。	\$92.53 AUD

ACT: appropriate comparator therapy; ASMR: 追加的な医療上の利益; CADTH: カナダ医薬品・医療機器審査機構; CDEC: カナダ医薬品専門委員会; COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; G-BA: [ドイツ] 連邦共同委員会; HAS: [フランス] 高等保健機構; IQWiG: [ドイツ] 医療技術評価機構; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; NICE: [イギリス] 国立保健医療研究所; NHS: [イギリス] 国民保険サービス; PBAC: [オーストラリア] 医薬品給付諮問委員会; SMC: スコットランド医薬品コンソーシアム; SMR: 医療上の利益; UK, 英国; UMEC: ウメクリジニウム; VAT: 付加価値税; VI: ビランテロール

医療技術評価機関により報告された費用対効果の評価結果を以下に記載した(表 1 - 6)。

表 1 - 6 各国における費用対効果評価の詳細

1) 評価の有無の一覧

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE	なし
	SMC	なし
ドイツ	IQWiG	対象外(臨床有用性のみ)
フランス	HAS	対象外(臨床有用性のみ)

カナダ	CADTH	あり
オーストラリア	PBAC	あり

2) 評価結果の詳細

国名	カナダ	
機関名	CADTH	
評価結果の URL など	https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0562_cdr_complete_Trelegy_Ellipta_Aug_27_18.pdf https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0562_TrelegyEllipta_PE_Report.pdf	
評価対象技術	FF/UMEC/VI	
評価結果	推奨	
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	<p>CADTH の CDEC は、FF/UMEC/VI が COPD(慢性気管支炎、肺気腫を含む)の長期にわたる、1 日 1 回投与の管理治療に対して保険償還されることを以下の基準と条件に合致する場合、推奨する。</p> <p>基準: 1) 患者は、COPD の初期治療として 3 成分吸入治療を開始すべきではない。2) COPD の最適な二成分吸入治療で管理されない患者に用いる。</p> <p>条件: FF/UMEC/VI の薬剤(予定)費用は、COPD に対して償還されるあらゆる 3 成分治療(LAMA/LABA/ICS)の費用を超えてはならない。</p>	
評価対象疾患	COPD	
使用方法	1 回 1 吸入、1 日 1 回	
比較対照	1) FF/VI 2) UMEC/VI 3) FP 250µg/ SAL 50µg + TIO 18µg 4) FP 500µg/ SAL 50µg + TIO 18µg	
主要な増分費用効果比 の値 [\$ CAD/QALY]	GSK	CADTH
	1) 19,649 \$2,598/0.1322QALYs 2) 14,864 \$1,801/0.1211QALYs 3) Dominant -\$482/0.0050QALYs	1) 21,189 \$2,793/0.132QALYs 2) 17,002 \$2,065/0.121QALYs 3) 137,990 \$674/0.005QALYs

	4) Dominant -\$1,670/0.028QALYs	4) Dominant -\$34/0.022QALYs
--	------------------------------------	---------------------------------

国名	オーストラリア
機関名	PBAC
評価結果の URL など	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/files/fluticasone-psd-march-2019.pdf
評価対象技術	FF/UMEC/VI
評価結果	推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	<p>PBAC は、2017 年 12 月、二成分併用治療 LAMA 及び LABA、または ICS にかかわらず、%FEV₁<50%かつ重要な症状を伴う繰り返す増悪既往をもつ COPD 患者の治療に対して FF/UMEC/VI の Authority Required (STREAMLINED)リスト掲載を推奨した。</p> <p>PBAC は、2019 年 3 月に存在する FF/UMEC/VI のリスト掲載の拡大、特に制限における臨床基準から FEV₁ の閾値の除去、を推奨した。</p>
評価対象疾患	COPD
使用方法	1 回 1 吸入、1 日 1 回
比較対照	UMEC/VI
主要な増分費用効果比 の値	\$15,000 AUS/QALY 未満

AUS, オーストラリアの; CAD: カナダの; CADTH: カナダ医薬品・医療機器審査機構; CDEC: カナダ医薬品専門委員会; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; FP: フルチカゾンプロピオン酸エステル; GSK, グラクソ・スミスクライン; HAS: [フランス] 高等保健機構; ICS: 吸入ステロイド薬; IQWiG: [ドイツ] 医療技術評価機構; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; NA: 対象外; NICE: [イギリス] 国立保健医療科学院; PBAC: [オーストラリア] 医薬品給付諮問委員会; QALY: 質調整生存年; SAL: サルメテロール; SMC: スコットランド医薬日コンソーシアム; TIO: チオトロピウム; UK, 英国; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

2. 費用効果分析における分析条件の設定

2.1 分析対象とする集団

下記の分析枠組み(表 2 - 1)に従って、分析対象集団及び比較対照を定義した(表 2 - 2)。分析の枠組みには費用対効果評価専門組織で決定されたサブグループ(A-L)に加えて、弊社が提案した無作為割り付け前の治療別集団(PT-1～PT-5)、血中好酸球数別集団(EOS-1～EOS-4)、ITT 集団(ITT-1 及び ITT-2)を含む。

表 2 - 1 分析枠組み

1) 費用最小化分析

前治療	好酸球数			比較対照
	全て	100/ μ L 未満	100/ μ L 以上	
MITT	—	A	B	MITT

2) 費用効用分析

前治療	好酸球数			比較対照
	全て	100/ μ L 未満	100/ μ L 以上	
全て	ITT-1	EOS-1	EOS-2	ICS/LABA
	ITT-2	EOS-3	EOS-4	LAMA/LABA
MITT	PT-1	C	D	ICS/LABA
	PT-2	E	F	LAMA/LABA
ICS/LABA	PT-3	G	H	ICS/LABA
LAMA/LABA もしくは LAMA	PT-4	I	J	LAMA/LABA
LAMA	PT-5	K	L	ICS/LABA
その他	分析対象外			

EOS: 好酸球; ICS: 吸入ステロイド薬; ITT, 治療の意図; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器による 3 成分併用治療; PT: 前治療

表 2 - 2 サブグループの定義

1) 費用最小化分析

サブグループ	定義	比較対照
A	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (207608/207609 試験)のうち、血中好酸球数が 100/ μ L 未満の患者集団	BUD/FOR+TIO
B	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (207608/207609 試験)のうち、血中好酸球数が 100/ μ L 以上の患者集団	BUD/FOR+TIO

2) 費用効用分析

サブグループ	定義	比較対照
ITT-1	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者集団(= IMPACT 試験の ITT 集団)	FF/VI
ITT-2	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者集団(= IMPACT 試験の ITT 集団)	UMEC/VI
PT-1	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に MITT を受けていた患者集団	FF/VI
PT-2	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に MITT を受けていた患者集団	UMEC/VI
PT-3	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に ICS/LABA 治療を受けていた患者集団	FF/VI
PT-4	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に LAMA/LABA もしくは LAMA 治療を受けていた患者集団	UMEC/VI
PT-5	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に LAMA 治療を受けていた患者集団	FF/VI
EOS-1	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者	FF/VI

サブグループ	定義	比較対照
	(IMPACT 試験)のうち、血中好酸球数が ^g 100/ μ L 未満の患者集団	
EOS-2	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、血中好酸球数が 100/ μ L 以上の患者集団	FF/VI
EOS-3	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、血中好酸球数が ^g 100/ μ L 未満の患者集団	UMEC/VI
EOS-4	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、血中好酸球数が ^g 100/ μ L 以上の患者集団	UMEC/VI
C	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が ^g 100/ μ L 未満である患者集団	FF/VI
D	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が ^g 100/ μ L 以上である患者集団	FF/VI
E	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が ^g 100/ μ L 未満である患者集団	UMEC/VI
F	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が ^g 100/ μ L 以上である患者集団	UMEC/VI
G	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に ICS/LABA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が ^g 100/ μ L 未満である患者集団	FF/VI
H	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者	FF/VI

サブグループ	定義	比較対照
	(IMPACT試験)のうち、無作為割り付け前にICS/LABA治療を受けており、かつ、血中好酸球数が100/ μ L以上である患者集団	
I	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT試験)のうち、無作為割り付け前にLAMA/LABAもしくはLAMA治療を受けており、かつ、血中好酸球数が100/ μ L未満である患者集団	UMEC/VI
J	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT試験)のうち、無作為割り付け前にLAMA/LABAもしくはLAMA治療を受けており、かつ、血中好酸球数が100/ μ L以上である患者集団	UMEC/VI
K	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT試験)のうち、無作為割り付け前にLAMA治療を受けており、かつ、血中好酸球数が100/ μ L未満である患者集団	FF/VI
L	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT試験)のうち、無作為割り付け前にLAMA治療を受けており、かつ、血中好酸球数が100/ μ L以上である患者集団	FF/VI

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; EOS: 好酸球; ICS: 吸入ステロイド薬; ITT: 治療の意図; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器における3成分併用治療; PT: 前治療; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

2.2 比較対照

分析枠組みに従って(上記表2-1と表2-2参照)、比較対照技術としてMITT、ICS/LABA、LAMA/LABAを選択した。いずれもFF/UMEC/VI(SITT)に切り替わる主な治療方法であると考えられる。それぞれの比較対照技術のCOPDに対する使用方法を以下に示す(表2-3)。MITTについては、COPD適応をもつICS/LABAとLAMAの併用を考慮した。

表 2 - 3 比較対照技術の使用法

1) ICS/LABA

	レルベア 100 エリプタ(GSK)	シムビコートターピュヘイラー(アストラゼネカ)	ブデホル吸入粉末剤「JG」(日本ジェネリック)	アドエア 250 ディスカス(GSK)
投与経路	吸入	吸入	吸入	吸入
投与方法	単独使用可能	単独使用可能	単独使用可能	単独使用可能
1 吸入あたりの投与量	FF/VI 100/25µg	BUD/FOR 160/4.5µg	BUD/FOR 160/4.5µg	FP/SAL 250/50µg
1 日投与量	FF/VI 100/25µg	BUD/FOR 640/18µg	BUD/FOR 640/18µg	FP/SAL 500/100µg
投与頻度	毎日(1 回 1 吸入、1 日 1 回)	毎日(1 回 2 吸入、1 日 2 回)	毎日(1 回 2 吸入、1 日 2 回)	毎日(1 回 1 吸入、1 日 2 回)

2) LAMA/LABA

	アノーロエリプタ(GSK)	ウルティプロ吸入用カプセル(ノバルティスファーマ)	スピオルトレスピマツト(ベーリンガーインゲルハイム)	ビベスピエアロスフィア(アストラゼネカ)
投与経路	吸入	吸入	吸入	吸入
投与方法	単独使用可能	単独使用可能	単独使用可能	単独使用可能
1 吸入あたりの投与量	UMEC/VI 62.5/25µg	GLY/IND 50/110µg	TIO/OLO 2.5/2.5µg	GLY/FOR 7.2/4.8µg
1 日投与量	UMEC/VI 62.5/25µg	GLY/IND 50/110µg	TIO/OLO 5/5µg	GLY/FOR 28.8/19.2µg
投与頻度	毎日(1 回 1 吸入、1 日 1 回)	毎日(1 回 1 吸入、1 日 1 回)	毎日(1 回 2 吸入、1 日 1 回)	毎日(1 回 2 吸入、1 日 2 回)

3) MITT

上記 ICS/LABA 配合剤に下記 LAMA 製剤を併用して使用する。

	エンクラッセエリプタ(GSK)	スピリーバ 2.5µg レスピマツト(ベーリンガーインゲルハイム)	シープリ吸入用カプセル(ノバルティスファーマ)	エクリラジェヌエア(キョーリン製薬)
--	-----------------	-----------------------------------	-------------------------	--------------------

投与経路	吸入	吸入	吸入	吸入
投与方法	ICS/LABA 配合剤と併用	ICS/LABA 配合剤と併用	ICS/LABA 配合剤と併用	ICS/LABA 配合剤と併用
1 吸入あたりの投与量	UMEC 62.5µg	TIO 2.5µg	GLY 50µg	ACL 400µg
1 日投与量	UMEC 62.5µg	TIO 5µg	GLY 50µg	ACL 800µg
投与頻度	毎日(1 回 1 吸入、1 日 1 回)	毎日(1 回 2 吸入、1 日 1 回)	毎日(1 回 1 吸入、1 日 1 回)	毎日(1 回 1 吸入、1 日 2 回)

ACL: アクリジニウム臭化物; BUD: ブデソニド; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; FOR: ホルモテロールフマル酸塩水和物; FP: フルチカゾンプロピオン酸エステル; GLY: グリコピロニウム; GSK: グラクソ・スミスクライン; ICS: 吸入ステロイド薬; IND: インダカテロール; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; OLO: オロダテロール; SAL: サルメテロール; TIO: チオトロピウム; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

2.3 分析の立場と費用の範囲

ガイドラインの原則に基づき、分析の立場は公的医療の立場、費用の範囲は公的医療費とした。

2.4 効果指標

1) 費用最小化分析

費用のみを考慮した分析であるため、効果指標は使用しなかった。

2) 費用効用分析

ガイドラインの原則に基づき、効果指標は QALY とした。

2.5 分析期間

1) 費用最小化分析

医療技術の年間費用を評価するため、分析期間は 1 年とした。

2) 費用効用分析

ガイドラインの原則に基づき、全ての関連アウトカムを捕捉するため、分析期間は生涯とした。

2.6 割引率

1) 費用最小化分析

1 年間の分析であるため割引を行わなかった。

2) 費用効用分析

ガイドラインの原則に基づき、割引率は、費用、効果共に年率 2%とした。

2.7 分析条件の設定の要約

以下の通り、サブグループ毎の分析条件の設定をまとめた(表 2 - 4 から表 2 - 8)。

なお、ICS を含む 3 成分治療群同士の比較において、血中好酸球数に基づくサブグループに分けて分析する臨床的論拠がないため、サブグループ A とサブグループ B は統合して分析を実施した。さらに、これらのサブグループは、薬剤費用のみを考慮した費用最小化分析により評価したため、各サブグループの結果は同じであると思われる。

1) 費用最小化分析

表 2 - 4 サブグループ A+サブグループ B の分析条件

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (=207608/207609 試験の ITT 集団)
比較対照	BUD/FOR+TIO (注:最も安い MITT の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI(SITT)に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	なし
分析期間	1 年
割引率	0%

BUD: プデソニド; COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; FOR: ホルモテロールフマル酸塩水和物; ITT: 治療の意図; SITT: 単一吸入器における 3 成分併用治療; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

2) 費用効用分析

表 2 - 5 ITT 集団の分析条件

1) ITT-1

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者集団 (= IMPACT 試験の ITT 集団)
比較対照	FF/VI (注: 最も安い ICS/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

2) ITT-2

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者集団 (= IMPACT 試験の ITT 集団)
比較対照	UMEC/VI (注: 最も安い LAMA/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; ITT: 治療の意図; LABA: 長時間作用性 $\beta 2$ 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; QALY: 質調整生存年; SITT: 単一吸入器における 3 成分併用治療; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 2 - 6 無作為割り付け前の治療別サブグループごとの分析条件

1) PT-1

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けていた患者集団
比較対照	FF/VI (注: 最も安い ICS/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

2) PT-2

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けていた患者集団
比較対照	UMEC/VI (注: 最も安い LAMA/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

3) PT-3

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に ICS/LABA 治療を受けていた患者集団
比較対照	FF/VI (注: 最も安い ICS/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ

効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

4) PT-4

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に LAMA/LABA もしくは LAMA 治療を受けていた患者集団
比較対照	UMEC/VI (注: 最も安い LAMA/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

5) PT-5

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に LAMA 治療を受けていた患者集団
比較対照	FF/VI (注: 最も安い ICS/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; SITT: 単一吸入器における 3 成分併用治療; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 2 - 7 好酸球数別サブグループごとの分析条件

1) EOS-1

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、血中好酸球数が 100/ μ L 未満の患者集団
比較対照	FF/VI (注: 最も安い ICS/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

2) EOS-2

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、血中好酸球数が 100/ μ L 以上の患者集団
比較対照	FF/VI (注: 最も安い ICS/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

3) EOS-3

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、血中好酸球数が 100/ μ L 未満の患者集団
比較対照	UMEC/VI (注: 最も安い LAMA/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ

効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

4) EOS-4

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、血中好酸球数が 100/ μ L 以上の患者集団
比較対照	UMEC/VI (注: 最も安い LAMA/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; QALY: 質調整生存年; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 2 - 8 費用対効果評価専門組織により決定されたサブグループごとの分析条件

1) サブグループ C

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
比較対照	FF/VI (注: 最も安い ICS/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

2) サブグループ D

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
比較対照	FF/VI (注: 最も安い ICS/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

3) サブグループ E

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
比較対照	UMEC/VI (注: 最も安い LAMA/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

4) サブグループ F

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
比較対照	UMEC/VI (注: 最も安い LAMA/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため

分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

5) サブグループ G

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に ICS/LABA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
比較対照	FF/VI (注: 最も安い ICS/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

6) サブグループ H

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に ICS/LABA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
比較対照	FF/VI (注: 最も安い ICS/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

7) サブグループ I

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に LAMA/LABA もしくは LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
比較対照	UMEC/VI (注: 最も安い LAMA/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

8) サブグループ J

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に LAMA/LABA もしくは LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
比較対照	UMEC/VI (注: 最も安い LAMA/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

9) サブグループ K

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
比較対照	FF/VI (注: 最も安い ICS/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI に切り替わる主要な治療方法であるため

分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

10) サブグループ L

分析対象とする集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
比較対照	FF/VI (注: 最も安い ICS/LABA の価格を用いる、4.2.3 節参照)
比較対照を選定した理由	FF/UMEC/VI 治療に切り替わる主要な治療方法であるため
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; SITT: 単一吸入器における 3 成分併用治療; UMEC: ウメクリニウム; VI: ビランテロール

3. 追加的有用性

3.1 クリニカルクエスチョン

以下の通り、クリニカルクエスチョンを設定した(表 3 - 1)。

表 3 - 1 クリニカルクエスチョン

対象集団	COPD 患者
介入	テリルジーエリプタ(FF/UMEC/VI)
比較対照	MITT ICS/LABA LAMA/LABA
アウトカム	<p>増悪頻度、肺機能(FEV₁)、SGRQ 総スコア。これらは、COPD 患者の医療資源消費、機能的な能力、患者報告アウトカムの指標に該当する。</p> <p>以下の根拠により、上記複数のアウトカム指標を包括的に評価した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) COPD は病態生理学的機序や臨床的特徴が多様性に富んだ疾患であるため、COPD 治療薬のアウトカムは増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコアに関して総合的に評価する必要がある。 2) 増悪頻度を評価するためには非常に多くの症例数が必要となることから、ITT 集団ではなくサブグループでの有用性を評価するためには、複数の臨床指標を総合的に評価することが妥当と考える。 3) これまでに報告された COPD 治療における費用効果分析において増悪頻度、肺機能、SGRQ スコアが一般的に用いられている[7,8]。 4) サブグループはいずれも患者数が少なく統計学的検出力が低いいため、複数の効果指標を用いることで、追加的有用性の評価の頑健性を高められること
研究デザイン	無作為化比較試験(RCT)
検索期間	2019 年 12 月 31 日まで

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; ITT: 治療の意図; LABA: 長時間作用性 β₂ 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; RCT: 無作為化比較試験; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

3.2 システマティックレビュー

3.1 節のクリニカルクエスチョンを検討した試験は弊社主導 RCT 以外に存在しないため、システマティックレビューを実施しなかった。弊社主導 RCT リストを以下に示した(表 3 - 2)。

表 3 - 2 同定した弊社主導 RCT の一覧表

1) 試験の特徴

臨床試験名	介入	比較対照	サンプルサイズ	Reference
1)207608 2)207609	FF/UMEC/VI	BUD/FOR+ TIO	1) 363/365 2) 366/366	[9,10]
200812	FF/UMEC/VI	FF/VI+ UMEC	527/528	[11]
CTT116855 (IMPACT 試験)	FF/UMEC/VI	FF/VI	4151/4134	[6,12]
		UMEC/VI	4151/2070	
CTT116853 (FULFIL 試験)	FF/UMEC/VI	BUD/FOR	911/899	[13]

2) 試験の結果

臨床試験名	増悪頻度	肺機能	SGRQ 総スコア
	中等度または重度の増悪発現率の比 [95% CI]	FEV ₁ 値のペースラインからの変化量の差 (mL) [95% CI]	SGRQ 総スコアのペースラインからの変化量の差(点) [95% CI]
1)207608 2)207609	解析結果なし(記述のみ)	投与 12 週目の加重平均(0-24 時間)値: 1) 13 [-14, 40] 2) 16 [-11, 44] (非劣性)	投与 12 週目: 1) 0.1 [-1.3, 1.5]; 2) 0.0 [-1.5, 1.6] (記述のみ)
200812	解析結果なし(記述のみ)	投与 24 週目のトラフ値: 18 [-13, 50] (非劣性)	投与 24 週目: -0.9 [-2.5, 0.7] (記述のみ)
CTT116855 (IMPACT 試験)	投与期間中(52 週): 0.85 [0.80, 0.90], p<0.001	投与 52 週目のトラフ値: 97 [85, 109], P<0.001	投与 52 週目: -1.8 [-2.4, -1.1], P<0.001

臨床試験名	増悪頻度	肺機能	SGRQ 総スコア
	中等度または重度の増悪発現率の比 [95% CI]	FEV ₁ 値のベースラインからの変化量の差 (mL) [95% CI]	SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の差(点) [95% CI]
	投与期間中(52 週): 0.75 [0.70, 0.81], p<0.001	投与 52 週目のトラフ値: 54 [39, 69], P<0.001	投与 52 週目: -1.8 [-2.6, -1.0], P<0.001
CTT116853 (FULFIL 試験)	投与期間中(24 週): 0.65 [0.49, 0.86], P<0.002	投与 24 週目のトラフ値: 171 [148, 194], p<0.001	投与 24 週目: -2.2 [-3.5, -1.0], P<0.001

BUD: ブデソニド; CI: 信頼区間; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; FOR: ホルモテロールフマル酸塩水和物; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; TIO: チオトロピウム; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

207608 試験、207609 試験、200812 試験はいずれも MITT を比較対照としており、全 3 試験共に非劣性を示すための検出力を有する試験であった。サブグループ A-B の解析に対して、無作為割り付け前の前観察期間(4 週間)に MITT(ブデソニド(BUD)/ホルモテロールフマル酸塩水和物(FOR)+チオトロピウム(TIO))を使用している 207608 試験及び 207609 試験を選択した。CTT116853 試験(FULFIL 試験)、CTT116855 試験 (IMPACT 試験)は、異なる ICS/LABA を比較対照としているが、主要評価項目、試験期間の違いからデータを統合することは不適切である。よって、その他の解析に対しては、試験期間が長く、サンプルサイズが大きく、同じ吸入器(エリプタ)及び ICS/LABA/LAMA 成分を用いた IMPACT 試験のみを選択した。サブグループ解析を実施するのに必要な試験の詳細を以下に記載した(表 3 - 3)。

表 3 - 3 サブグループ解析実施に必要な臨床研究(論文または社内報告書)の詳細表

1) 207608/207609 試験

	1) 207608	2) 207609
試験を実施した場所	アメリカ、チェコ、ドイツ、オランダの 4 ヶ国	
参加者の募集期間	2018 年 6 月から 2019 年 3 月まで	
対象集団	以下を満たす患者:	

	40 歳以上、現または元喫煙者、COPD 罹患歴を有する、スクリーニング前少なくとも 3 ヶ月間 COPD 維持療法を受けている、気管支拡張薬投与後の対標準 1 秒量(%FEV ₁)が 50%未満または 80%未満かつスクリーニング前 12 ヶ月の間に 2 回以上の中等度増悪または 1 回の重度増悪の既往がある、スクリーニング時の COPD アセスメントテスト(CAT)10 点以上	
主な除外基準	現在、喘息、他の呼吸器疾患、または他の臨床的に重要な疾患と診断されている患者など	
介入方法の詳細	テリルジーエリプタ(FF/UMEC/VI 100/62.5/25µg): 1 日 1 回、12 週間	
比較対照の詳細	シムビコート (BUD/FOR 320/9µg): 1 日 2 回とスピリーバ (TIO: 18µg): 1 日 1 回を併用、12 週間	
試験デザイン	第 IV 相、並行群間、実薬対照、無作為化試験	
盲検化法	二重盲検、トリプルダミー	
主要評価項目	投与 12 週目の FEV ₁ (0-24 時間)の加重平均値のベースラインからの変化量	
主な副次評価項目	投与 12 週目の健康状態 (SGRQ, CAT); 投与期間中(12 週間)の COPD 増悪; 投与期間中(12 週間)の安全性プロファイル	
統計解析手法	FEV ₁ (0-24 時間)の加重平均値のベースラインからの変化量に対する比劣性マージン; 95%信頼区間の下限值が-50mL 以上	
サンプルサイズ	FF/UMEC/VI: n=363; BUD/FOR+TIO: n=365	FF/UMEC/VI: n=366; BUD/FOR+TIO: n=366
フォローアップ期間	平均投与日数: FF/UMEC/VI: 83.7 日; BUD/FOR+TIO: 82.6 日	
対象者の主な背景要因	年齢: 平均 65.2 歳; 性別: 男性 53%	年齢: 平均 65.3 歳; 性別: 男性 51%
主要評価項目の結果	投与 12 週目の FEV ₁ (0-24 時間)値の加重平均値の差 (mL) [95% CI]:	
	13 [-14, 40](非劣性)	16 [-11, 44](非劣性)
主な副次評価項目の結果	投与 12 週目の SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量の差(点)[95% CI]:	

	0.1 [-1.3, 1.5]	0.0 [-1.5, 1.6]
	投与 12 週目の CAT 総スコアのベースラインからの変化量の差(点)[95% CI]:	
	-0.6 [-1.4, 0.2]	-0.1 [-0.8, 0.6]
	治療期間中に COPD 増悪を起こした例数の割合:	
	FF/UMEC/VI: 33 (9%); BUD/FOR+TIO: 35 (10%)	FF/UMEC/VI: 47 (13%); BUD/FOR+TIO: 42 (11%)
	治療期間中の有害事象の発現例数割合は総じて同程度であった。	
試験の限界	なし	

2) IMPACT 試験

試験を実施した場所	日本、米国など 37 ヶ国
参加者の募集期間	2014 年 6 月から 2017 年 7 月まで
対象集団	増悪既往をもち、症状がある中等症から重症の COPD 患者: 現喫煙者または元喫煙者; COPD 診断あり; 40 歳以上; 気管支拡張薬投与後の 1 秒量 (FEV ₁)/努力性肺活量 (FVC) が 0.70 未満; CAT スコア 10 点以上; 1) 気管支拡張薬投与後の %FEV ₁ が 50% 未満かつ過去 12 ヶ月間に 1 回以上の中等度または重度の増悪既往をもつまたは 2) 気管支拡張薬投与後の %FEV ₁ が 50% 以上 80% 未満かつ過去 12 ヶ月間に 2 回以上の中等度増悪または 1 回以上の重度増悪既往をもつ
主な除外基準	現在喘息と診断されている患者、 α 1 アンチトリプシン欠損症を原因とする COPD 患者、COPD 以外の呼吸器疾患を有する患者、スクリーニング前 12 ヶ月以内に肺容量減少手術を受けた患者、その他臨床的に重大な疾患と判断された患者など
介入方法の詳細	テルルジーエリプタ (FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g): 1 日 1 回、52 週間
比較対照の詳細	レルベアエリプタ (FF/VI 100/25 μ g): 1 日 1 回、52 週間 アノーロエリプタ (UMEC/VI 62.5/25 μ g): 1 日 1 回、52 週間
試験デザイン	第 III 相、無作為化、並行群間、多施設試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率

主な副次評価項目	投与 52 週目の FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量; 投与 52 週目の SGRO 総スコアのベースラインからの変化量; 有害事象(AE)または重篤な有害事象(SAE)の発現例数
統計解析手法	増悪: 治療群、性別、増悪歴(過去 1 年間の中等度/重度の増悪が 1 回以下または 2 回以上)、スクリーニング時の喫煙状況、地域、スクリーニング時の気管支拡張薬投与後の FEV ₁ の予測値に対する割合を共変量とした負の二項分布を仮定した一般化線形モデルによる解析 肺機能、SGRO スコア: 治療群、スクリーニング時の喫煙状況、地域、来院日、ベースライン値、ベースライン値と来院日の交互作用および治療群と来院日の交互作用を共変量とした反復測定混合モデルによる解析
サンプルサイズ	FF/UMEC/VI: n=4,151; FF/VI: n=4,134; UMEC/VI: n=2,070
フォローアップ期間(平均投与日数)	FF/UMEC/VI: 325.9日; FF/VI: 304.5日; UMEC/VI: 298.7日
対象者の主な背景要因	年齢: 平均 65.3 歳; 性別: 男性 66%
主要評価項目の結果	比較対照群に対する治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率比[95% CI]: 対 FF/VI 0.85 [0.80, 0.90], p<0.001 対 UMEC/VI 0.75 [0.70, 0.81], p<0.001
主な副次評価項目の結果	投与 52 週目の FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (mL) [95% CI]: 対 FF/VI 97 [85, 109], P<0.001 対 UMEC/VI 54 [39, 69], P<0.001 投与 52 週目の SGRO 総スコアのベースラインからの変化量 [95% CI]: 対 FF/VI -1.8 [-2.4, -1.1], P<0.001; 対 UMEC/VI -1.8 [-2.6, -1.0], P<0.001 AE または SAE: 発現割合は、総じて、いずれの群においても同程度だった。肺炎及び口腔カンジダ症については UMEC/VI 群と比較して ICS が含まれる FF/UMEC/VI 群及び FF/VI 群の発現割合が高かった。

試験の限界	ICS を使用していた患者が本試験のデザインのために ICS を中止することが、LAMA/LABA 群より ICS 含有群で増悪発現率が低いという今回の結果に寄与したかどうかはわからない。
-------	------------------------------------------------------------------------------------------------

AE: 有害事象; BUD: ブデソニド; CAT: COPD アセスメントテスト; CI: 信頼区間; COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; FOR: ホルモテロールフマル酸塩水和物; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β₂ 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; SAE: 重篤な有害事象; SGRO: St. George's Respiratory Questionnaire; TIO: チオトロピウム; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

3.3 クリニカルクエスチョン (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

該当せず

3.4 システマティックレビュー (異なる比較対照あるいは単群試験) [該当する場合のみ]

該当せず

3.5 既存データの再解析

該当せず

3.6 メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]

該当せず

3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]

該当せず

3.8 追加的有用性の有無に関する評価

3.2 節に記述の通り、サブグループ A-B については 207608/207609 試験、その他については IMPACT 試験、の結果に基づき追加的有用性を評価した。

1) 費用最小化分析

以下に、サブグループ A+B における追加的有用性の有無を評価した(表 3 - 4)。治療効果は、207608 試験及び 207609 試験の統合解析で推計した。なお、これらの試験は、非劣性臨床試験におけるアメリカ食品医薬品局 (FDA) ガイダンスに従った複製試験である [14]。

表 3 - 4 サブグループ A+B における追加的有用性の評価

1) 治療効果

	FF/UMEC/VI	BUD/FOR+TIO
被験者数	729	731
中等度または重度増悪発現者数 (%)	80 (11%)	77 (11%)
加重平均 FEV ₁ (0-24 時間)値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	42 [29, 56]	28 [14, 42]
比較対照群に対する差 (mL) [95% CI]*		14 [-5, 34]
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 [95%信頼区間]	-1.4 [-2.1, -0.6]	-1.4 [-2.1, -0.6]
比較対照群に対する差 [95% CI]		0.0 [-1.0, 1.1]

*非劣性マージンの 95%信頼区間の下限値は、-50mL であった。

2) 追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (=207608/207609 試験の ITT 集団)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	BUD/FOR+TIO
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコア
追加的有用性の有無	<input type="checkbox"/> 追加的有用性あり ■ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	<input checked="" 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 type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	非劣性を示すために計画された試験で主要評価項目である肺機能において非劣性を示したため。 また、いずれのアウトカムにおいても同程度の効果が示された。

BUD: ブデソニド; CI: 信頼区間; COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; FOR: ホルモテロールフマル酸塩水和物; ITT: 治療の意図; RCT: 無作為化比較試験; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; TIO: チオトロピウム; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

2) 費用効用分析

IMPACT 試験の ITT 集団は、FF/UMEC/VI の FF/VI あるいは UMEC/VI に対する追加的有用性を検討するための統計学的検出力をもつが、追加のサブグループは十分な統計学的

検出力をもたない可能性がある。これらの追加的なサブグループについては、試験において十分な検出力をもつ ITT 集団の結果と合わせて解釈すべきである。そこで、我々は、まず、全てのサブグループに対する参照データとして ITT 集団の結果を示した(表 3 - 5)。また、疾患の重要な臨床特性全てにわたるベネフィット(表 3 - 1 参照)を把握するために、追加的有用性は、増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコアのアウトカムについて総括的に評価すべきである。ITT 集団においては、FF/UMEC/VI は FF/VI あるいは UMEC/VI と比較して全てのアウトカムを改善したため[6]、追加的有用性を示した。

次に、我々が提案した一変量サブグループ(PT-1 から PT-5、EOS-1 から EOS-4)と、専門組織で決定された二変量サブグループ C-L(表 3 - 6~表 3 - 8)の結果を示した。一変量サブグループにおける分析は、サンプルサイズの小さい二変量サブグループからの分析の解釈を補うために実施した。我々は、以下の点を考慮することにより各サブグループに対する追加的有用性について検討した:

1. 増悪頻度、肺機能及び SGRQ 総スコアの 3 つのアウトカムを全て評価すべきである。
2. ITT 集団と各サブグループの間の 3 つのアウトカムに対する有効性の一貫性を評価すべきである。
3. 追加的有用性は、全てのサブグループにおけるサンプルサイズの減少に基づく不十分な統計学的検出力を考慮して評価すべである。
4. 3 つの効果指標のうち、増悪頻度がサンプルサイズの減少に最も影響を受けやすい。

結果、全ての GSK が提案した一変量サブグループにおいて、FF/UMEC/VI は、比較対照と比較して全ての 3 つのアウトカムを改善(数値改善があり、p 値<0.05)または改善傾向(数値改善があり、p 値≥0.05)を示し(表 3 - 6、表 3 - 7)、これらの改善効果は、ITT 集団での改善効果と一貫性がある。よって、FF/UMEC/VI は、これら GSK が提案したサブグループにおいて追加的有用性ありと判断した。

また、全ての二変量サブグループ C-L において、FF/UMEC/VI は、比較対照と比較して少なくとも 2 つのアウトカムの改善または改善傾向を示したことから(表 3 - 8)、FF/UMEC/VI は、二変量サブグループ C-L において追加的有用性ありと判断した。

表 3 - 5 IMPACT 試験の ITT 集団における追加的有用性の評価

1) ITT-1

治療効果

	FF/UMEC/VI	FF/VI
被験者数	4151	4134
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.91 [0.87, 0.95]	1.07 [1.02, 1.12]

比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.85 [0.80, 0.90] p<0.001
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	94 [86, 102]	-3 [-12, 6]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間]及び p 値		97 [85, 109] p<0.001
SGRO 総スコアのベースラインからの変化量 [95%信頼区間]	-5.5 [-5.9, 5.0]	-3.7 [-4.2, -3.2]
比較対照群に対する差 [95%信頼区間] 及び p 値		-1.8 [-2.4, -1.1] p<0.001

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者集団(= IMPACT 試験の ITT 集団)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	FF/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果を示したため

2) ITT-2

治療効果

	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
被験者数	4151	2070
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.91 [0.87, 0.95]	1.21 [1.14, 1.29]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.75 [0.70, 0.81] p<0.001
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	94 [86, 102]	40 [28, 52]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼		54 [39, 69]

区間]及び p 値		p<0.001
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 [95%信頼区間]	-5.5 [-5.9, 5.0]	-3.7 [-4.4, 3.0]
比較対照群に対する差 [95%信頼区間]及び p 値		-1.8 [-2.6, -1.0] p<0.001

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者集団(= IMPACT 試験の ITT 集団)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	UMEC/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果を示したため

CI: 信頼区間; COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ITT: 治療の意図; RCT: 無作為化比較試験; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 3 - 6 IMPACT study の前治療別サブグループにおける追加的有用性の評価

1) PT-1

治療効果

	FF/UMEC/VI	FF/VI
被験者数	1581	1563
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	1.22 [1.15, 1.30]	1.44 [1.35, 1.53]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間]及び p 値		0.85 [0.78, 0.93] p<0.001
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	50 [39, 62]	-68 [-81, -55]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼		118 [101, 136]

区間] 及び p 値		p<0.001
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-3.1 [-3.8, -2.4]	-1.6 [-2.3, -0.8]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-1.5 [-2.5, -0.5] p=0.004

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けていた患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	FF/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果を示したため

2) PT-2

治療効果

	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
被験者数	1581	826
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	1.22 [1.15, 1.30]	1.76 [1.61, 1.91]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.70 [0.63, 0.77] p<0.001
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	50 [39, 62]	-6 [-24, 11]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		57 [35, 78] p<0.001
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-3.1 [-3.8, -2.4]	-1.5 [-2.5, -0.5]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-1.6 [-2.8, -0.3] p=0.014

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けていた患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	UMEC/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果を示したため

3) PT-3

治療効果

	FF/UMEC/VI	FF/VI
被験者数	1220	1177
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率 (回/人・年) [95%信頼区間]	0.71 [0.65, 0.78]	0.88 [0.80, 0.96]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.81 [0.71, 0.92] p<0.001
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (mL) [95%信頼区間]	123 [107, 138]	49 [33, 65]
比較対照群に対する差 (mL) [95%信頼区間] 及び p 値		74 [52, 96] p<0.001
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 [95%信頼区間]	-7.8 [-8.7, -6.9]	-5.5 [-6.4, -4.6]
比較対照群に対する差 [95%信頼区間] 及び p 値		-2.3 [-3.6, -1.0] p<0.001

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に ICS/LABA 治療を受けていた患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	FF/VI

アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果を示したため

4) PT-4

治療効果

	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
被験者数	649	333
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.77 [0.68, 0.86]	0.87 [0.74, 1.03]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.88 [0.71, 1.07] p=0.199
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	100 [79, 122]	9 [-23, 40]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		92 [54, 130] p<0.001
SGRO 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-4.6 [-5.6, -3.5]	-2.4 [-3.9, -0.9]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-2.2 [-4.0, -0.4] p=0.018

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に LAMA/LABA もしくは LAMA 治療を受けていた患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	UMEC/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」

判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス ■ 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 type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果またはその傾向を示したため

5) PT-5

治療効果

	FF/UMEC/VI	FF/VI
被験者数	288	346
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.62 [0.51, 0.75]	0.78 [0.65, 0.92]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.79 [0.61, 1.03] p=0.083
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	158 [122, 194]	26 [-7, 60]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		132 [83, 180] p<0.001
SGRO 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-7.0 [-8.7, -5.4]	-3.3 [-4.8, -1.8]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-3.7 [-5.9, -1.4] p=0.001

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に LAMA 治療を受けていた患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	FF/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
追加的有用性の有無	■ 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」
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス ■ 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 type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果またはその傾向を示したため

CI: 信頼区間; COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PT: 前治療; RCT: 無作為化比較試験; SGRO: St. George's Respiratory Questionnaire; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 3 - 7 IMPACT 試験の好酸球数別サブグループにおける追加的有用性の評価

1) EOS-1

治療効果

	FF/UMEC/VI	FF/VI
被験者数	1065	1014
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.82 [0.75, 0.90]	1.01 [0.92, 1.11]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.81 [0.71, 0.93] p=0.002
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	76 [60, 92]	-5 [-22, 12]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		82 [58, 105] p<0.001
SGRO 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-5.1 [-6.1, -4.2]	-3.7 [-4.7, -2.7]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-1.5 [-2.8, -0.1] p=0.034

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、血中好酸球数が 100/μL 未満の患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	FF/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし

追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果を示したため
------------------	--------------------------

2) EOS-2

治療効果

	FF/UMEC/VI	FF/VI
被験者数	3078	3111
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.93 [0.89, 0.98]	1.09 [1.04, 1.15]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.86 [0.80, 0.92] p<0.001
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	100 [90, 110]	-2 [-12, 8]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		102 [88, 116] p<0.001
SGRO 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-5.6 [-6.1, -5.0]	-3.7 [-4.2, -3.1]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-1.9 [-2.7, -1.1] p<0.001

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、血中好酸球数が 100/μL 以上の患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	FF/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果を示したため

3) EOS-3

治療効果

	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
--	------------	---------

被験者数	1065	512
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.82 [0.75, 0.90]	0.99 [0.87, 1.12]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.83 [0.71, 0.97] p=0.022
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	76 [60, 92]	36 [12, 59]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		40 [12, 69] p=0.005
SGRO 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-5.1 [-6.1, -4.2]	-4.8 [-6.2, -3.4]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-0.3 [-2.0, 1.3] p=0.692

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、血中好酸球数が 100/μL 未満の患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	UMEC/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
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」
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 checked="" 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 type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果及びその傾向を示したため

4) EOS-4

治療効果

	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
被験者数	3078	1553
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.93 [0.89, 0.98]	1.29 [1.20, 1.38]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.73 [0.67, 0.79] p<0.001

FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	100 [90, 110]	42 [27, 56]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		58 [41, 76] p<0.001
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-5.6 [-6.1, -5.0]	-3.3 [-4.1, -2.5]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-2.2 [-3.2, -1.3] p<0.001

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、血中好酸球数が 100/ μ L 以上の患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	UMEC/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果を示したため

CI: 信頼区間; COPD: 慢性閉塞性肺疾患; EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; RCT: 無作為化比較試験; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 3 - 8 費用対効果評価専門組織により決定されたサブグループにおける追加的有用性の評価

1) サブグループ C

治療効果

	FF/UMEC/VI	FF/VI
被験者数	398	356
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	1.13 [0.99, 1.28]	1.37 [1.19, 1.57]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間]		0.83 [0.69, 0.99]

及び p 値		p=0.044
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	30 [8, 52]	-87 [-112, -61]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		117 [83, 150] p<0.001
SGRO 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-2.2 [-3.6, -0.8]	-0.8 [-2.4, 0.8]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-1.4 [-3.5, 0.7] p=0.200

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に MITT 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	FF/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果またはその傾向を示したため

2) サブグループ D

治療効果

	FF/UMEC/VI	FF/VI
被験者数	1181	1204
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	1.25 [1.16, 1.34]	1.46 [1.35, 1.57]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.86 [0.77, 0.95] p=0.003
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	57 [43, 71]	-63 [-78, -48]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼		120 [100, 140]

区間] 及び p 値		p<0.001
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-3.3 [-4.1, -2.5]	-1.7 [-2.6, -0.9]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-1.6 [-2.8, -0.5] p=0.007

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	ICS/LABA
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果を示したため

3) サブグループ E

治療効果

	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
被験者数	398	207
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	1.13 [0.99, 1.28]	1.45 [1.22, 1.73]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.78 [0.63, 0.97] p=0.023
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	30 [8, 52]	-27 [-59, 5]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		57 [18, 96] p=0.004
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-2.2 [-3.6, -0.8]	-1.5 [-3.6, 0.5]
比較対照群に対する差[95%信頼区間]		-0.7 [-3.1, 1.8]

及び p 値	p=0.582
--------	---------

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	UMEC/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果またはその傾向を示したため

4) サブグループ F

治療効果

	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
被験者数	1181	619
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率 (回/人・年) [95%信頼区間]	1.25 [1.16, 1.34]	1.86 [1.69, 2.05]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.67 [0.59, 0.76] p<0.001
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (mL) [95%信頼区間]	57 [43, 71]	0 [-21, 21]
比較対照群に対する差 (mL) [95%信頼区間] 及び p 値		57 [32, 82] p<0.001
SGRO 総スコアのベースラインからの変化量 [95%信頼区間]	-3.3 [-4.1, -2.5]	-1.5 [-2.7, -0.3]
比較対照群に対する差 [95%信頼区間] 及び p 値		-1.8 [-3.2, -0.3] p=0.015

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に MITT 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	UMEC/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果を示したため

5) サブグループ G

治療効果

	FF/UMEC/VI	FF/VI
被験者数	307	303
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率 (回/人・年) [95%信頼区間]	0.65 [0.54, 0.78]	0.83 [0.70, 0.98]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.78 [0.61, 1.00] p=0.050
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量 (mL) [95%信頼区間]	90 [61, 120]	52 [22, 82]
比較対照群に対する差 (mL) [95%信頼区間] 及び p 値		38 [-4, 80] p=0.074
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量 [95%信頼区間]	-7.0 [-8.8, -5.3]	-5.2 [-6.9, -3.4]
比較対照群に対する差 [95%信頼区間] 及び p 値		-1.9 [-4.4, 0.6] p=0.136

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に ICS/LABA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
介入	FF/UMEC/VI

比較対照	FF/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善傾向を示したため

6) サブグループ H

治療効果

	FF/UMEC/VI	FF/VI
被験者数	910	874
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.73 [0.65, 0.81]	0.89 [0.80, 0.98]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.82 [0.71, 0.95] p=0.008
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	149 [132, 167]	59 [41, 77]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		90 [65, 115] p<0.001
SGRO 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-8.0 [-9.1, -7.0]	-5.6 [-6.7, -4.6]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-2.4 [-3.9, -0.9] p=0.002

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に ICS/LABA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	FF/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
追加的有用性の有無	■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」

判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス ■ 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 type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果を示したため

7) サブグループ I

治療効果

	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
被験者数	170	69
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.68 [0.53, 0.87]	0.50 [0.32, 0.77]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		1.37 [0.83, 2.24] p=0.217
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	111 [65, 157]	-29 [-103, 44]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		140 [54, 227] p=0.002
SGRO 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-4.5 [-6.6, -2.3]	-2.5 [-6.1, 1.0]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-1.9 [-6.1, 2.2] p=0.359

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に LAMA/LABA もしくは LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	UMEC/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
追加的有用性の有無	■ 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」
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス ■ 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 type="checkbox"/> 臨床データなし

追加的有用性の有無を判断した理由	2つのアウトカムにおいて改善効果またはその傾向を示したため
------------------	-------------------------------

8) サブグループ J

治療効果

	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
被験者数	478	261
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.79 [0.69, 0.91]	0.98 [0.82, 1.17]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.81 [0.65, 1.01] p=0.065
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	96 [71, 121]	16 [-19, 51]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		80 [37, 123] p<0.001
SGRO 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-4.6 [-5.8, -3.4]	-2.4 [-4.1, -0.7]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-2.2 [-4.3, -0.2] p=0.034

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に LAMA/LABA もしくは LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	UMEC/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRO 総スコア
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」
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 checked="" 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 type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果またはその傾向を示したため

9) サブグループ K

治療効果

	FF/UMEC/VI	FF/VI
被験者数	93	96
中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.58 [0.40, 0.83]	0.86 [0.62, 1.19]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.67 [0.41, 1.09] p=0.104
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	123 [55, 192]	52 [-17, 120]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		71 [-26, 169] p=0.150
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-6.8 [-9.9, -3.7]	-1.9 [-5.0, 1.2]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-4.9 [-9.3, -0.5] p=0.030

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	FF/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコア
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」
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 checked="" 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 type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果またはその傾向を示したため

10) サブグループ L

治療効果

	FF/UMEC/VI	FF/VI
被験者数	195	250

中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)[95%信頼区間]	0.63 [0.50, 0.79]	0.72 [0.59, 0.88]
比較対照群に対する比 [95%信頼区間] 及び p 値		0.87 [0.64, 1.19] p=0.392
FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量(mL)[95%信頼区間]	177 [135, 218]	17 [-20, 54]
比較対照群に対する差(mL)[95%信頼区間] 及び p 値		159 [104, 215] p<0.001
SGRQ 総スコアのベースラインからの変化量[95%信頼区間]	-7.1 [-9.1, -5.2]	-3.9 [-5.7, -2.2]
比較対照群に対する差[95%信頼区間] 及び p 値		-3.2 [-5.8, -0.6] p=0.018

追加的有用性

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、無作為割り付け前に LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	FF/VI
アウトカム	増悪頻度、肺機能、SGRQ 総スコア
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」
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 checked="" 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 type="checkbox"/> 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	いずれのアウトカムにおいても改善効果またはその傾向を示したため

CI: 信頼区間; COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PT: 前治療; RCT: 無作為化比較試験; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

4. 分析方法の詳細

4.1 分析方法

4.1.1 費用対効果の算出方法

1) 費用最小化分析(サブグループ A+B)

2.1 節の通り、サブグループ A+B に対する経済評価は、207608/207609 試験において、FF/UMEC/VI が BUD/FOR+TIO による MITT に対して非劣性を示したことから、費用最小化分析(CMA)により行った。臨床アウトカムが全ての SITT 及び MITT 間で類似しているという予測に基づき、医療資源消費もまた同様であると仮定した。したがって、薬剤費用のみを CMA に含めた。

最も安価な ICS/LABA+LAMA による MITT レジメンを比較対照として含めた(4.2.3 節参照)。全ての ICS/LABA+LAMA による MITT の組み合わせにおける 1 日薬剤費用の最も高い価格及び中央値価格を用いた分析も実施した。基本ケースの分析期間は 1 年間、割引なし、服薬アドヒアランス 100% とした。分析期間 5 年及び 10 年、割引率 2%及び 4%、服薬率 47%(公表された研究[16]に基づく)を用いたシナリオ分析を実施した。

結果は、患者あたりの費用及び FF/UMEC/VI と比較した増分費用/削減費用として表す。

2) 費用効用分析(その他のサブグループ)

費用効用分析(CUA)は 2.1 節に明記した全ての他のサブグループにおいて、FF/UMEC/VI を FF/VI 及び UMEC/VI と比較して実施した。

本分析は、GALAXY COPD 疾患進行モデルを用いて行った。現在までに公表されているほとんど全ての COPD の経済モデルは、重症に至る疾患の進行に基づいており、その重症度は%FEV₁として測定される肺機能により分類してきた [17]。しかし、最近の研究では、COPD の多因子性が強調されたことにより[18,19]、COPD の進行を組み入れる新しいモデルを概念化する際、肺機能以外の因子を検討することが重要となっている。International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 及び Society for Medical Decision Making (SMDM) Modeling Good Research Practices Task Force-2 からの最近のガイドライン[20]は、経済モデルの開発は疾患の属性とそれらの疾患進行に対する効果の間の関係性を記述する概念モデルに基づくことを推奨した。

GALAXY は、これらの論点と推奨を踏まえて開発された。COPD の経験を有する臨床医、意思決定モデル開発者を含む専門家委員会は、概念的な COPD 疾患進行モデルを開発し、その妥当性を検証した[21-24]。モデルは、図 4 - 1 に図示した。

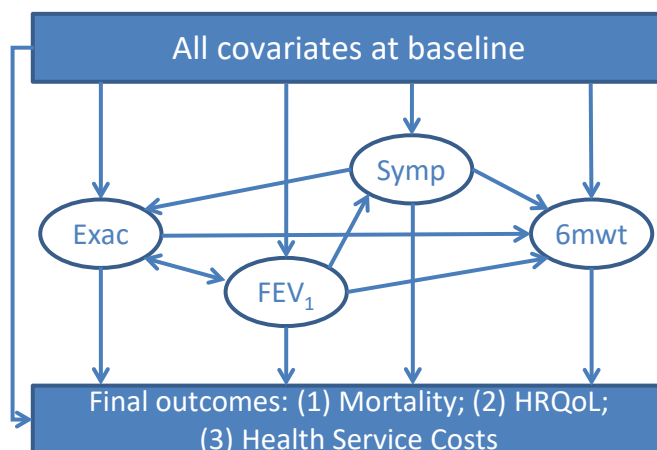


図 4 - 1 GALAXY 概念モデルの枠組み

Exac: 増悪、FEV₁: 1 秒量、Symp: 症状、6mwt: 6 分間歩行試験、HRQoL: 健康関連 QOL

モデルにおいて、疾患状態は、4 つの重要な指標：増悪、肺機能 (FEV₁)、症状 (呼吸困難及び咳／痰) 及び運動能 (6 分間歩行距離; 6MWD) により特性づけられる。これらの指標は、お互いに時間依存的に、ベースラインの集団特性と関連し、健康及び費用アウトカムは、ベースラインの集団特性と 4 つの指標 (矢印により示された関係性) の両方と関連する。この概念を使用可能なモデルに発展させるため、3 年間の観察研究 (ECLIPSE) [25, 26] からのデータを解析し、これらの関係を統計学的に説明するリスク方程式を推計した。よって、COPD の経時的な自然経過を以下のそれぞれについてリスク方程式を用いてモデル化した：

- 1 週間のうちほとんどの日に呼吸困難症状を呈する患者の割合
- 1 週間のうち数日、呼吸困難症状を呈する患者の割合
- 1 週間のうちほとんどの日に症状を伴う咳、痰の割合
- 中等度増悪イベント数 (患者あたり 1 年あたり)
- 重度増悪イベント数 (患者あたり 1 年あたり)
- FEV₁ の増加
- 6 分間歩行距離 (6MWD)
- 平均 SGRQ/SGRQ-C スコア

年間の生存率は、ベースラインの患者特性、過去 12 ヶ月間における増悪、及び 1 週間のうちほとんどの日に咳及び／または痰を有する患者の割合、%FEV₁、呼吸困難症状を 1 週間のうち全くない／ほとんどの日／数日呈する患者の割合、6MWD に対する現在のモデルサイクルの予測値を含むリスク方程式により予測した。これらのリスク方程式の詳細は、別添資料 A に記載されている。

各方程式に対して最適な関数形を同定するために統計モデルを改定した後、連結された予測リスク方程式のシステムをマイクロソフトエクセルのスプレッドシートで実行した。疾患進行

とアウトカムに対する治療効果を実行するため、効果のダブルカウントを防ぐための調整機能(4.2.1 節参照)を追加した。この連結された方程式モデルの構造を図 4 - 2 に図示した。本分析及び GALAXY モデルの実行において、治療効果には FEV₁ の増加、SGRQ-C 変化量、中等度増悪の相対リスク(RR)、重度増悪の相対リスク(RR)を含めた。費用効果分析においてよくみられるように、費用アウトカムは、健康状態ごとの費用推計法を用いて分析し、費用はモデルの健康状態に滞在した時間単位及び増悪に適用した。この目的のために 9 つの健康状態を、肺機能により定義される 3 つの COPD 重症度カテゴリーと 3 つの症状頻度カテゴリーに基づき、定義した。これらの定義は以下の通りである：

- 1 週間のうちほとんどの日に呼吸困難症状を呈する中等症 COPD(%EFV₁ <80-50%)
- 1 週間のうち数日、呼吸困難症状を呈する中等症 COPD(%EFV₁ <80-50%)
- 呼吸困難症状を伴わない中等症 COPD(%EFV₁ <80-50%)
- 1 週間のうちほとんどの日に呼吸困難症状を呈する重症 COPD(%EFV₁ <50-30%)
- 1 週間のうち数日、呼吸困難症状を呈する重症 COPD(%EFV₁ <50-30%)
- 呼吸困難症状を伴わない重症 COPD(%EFV₁ <50-30%)
- 1 週間のうちほとんどの日に呼吸困難症状を呈する最重症 COPD(%EFV₁ <30%)
- 1 週間のうち数日、呼吸困難症状を呈する最重症 COPD(%EFV₁ <30%)
- 呼吸困難症状を伴わない最重症 COPD(%EFV₁ <30%)

費用データは呼吸困難レベル毎に入手できなかったため、この分析においては健康状態を 3 つの疾患重症度カテゴリーにグループ化した。さらに、中等度及び重度増悪として定義されるイベントを個々に費用計算した。モデルは、サイクル毎に半サイクル補正を用いて、各健康状態におけるコホートの割合を計算し、適切な年間費用を適用した。

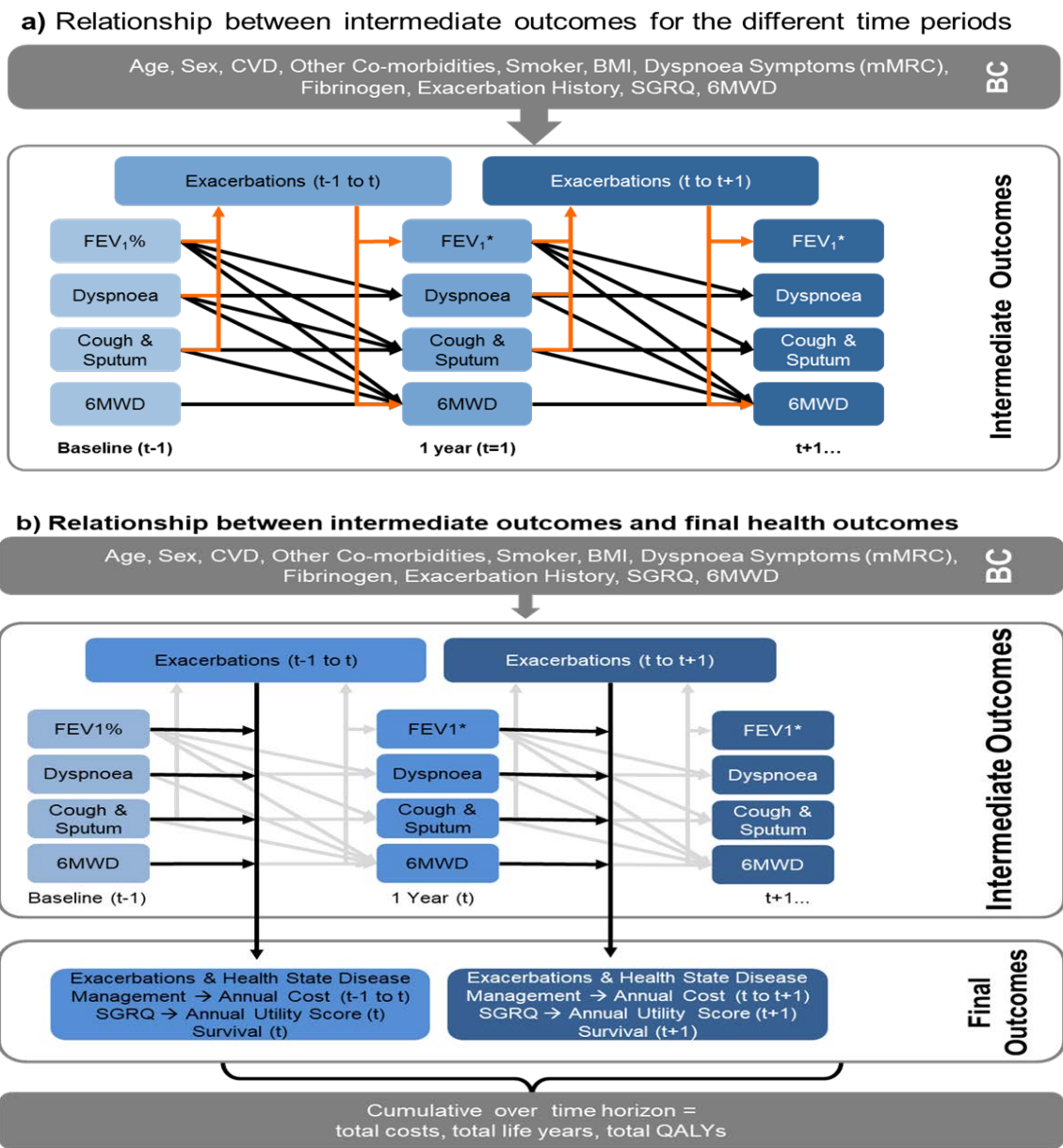


図 4 - 2 連結方程式モデル

*FEV₁ (mL)は、年々でリスク方程式を用いて算出し、コホートのプロフィールに基づき%FEV₁に変換した。
 6MWD=6 分間歩行距離;BC=ベースライン共変量;BMI=体格指数;COPD=慢性閉塞性肺疾患;CVD=心血管疾患;FEV₁=1 秒量;mMRC=modified Medical Research Council 質問票;QALYs=質調整生存年;
 RU=資源消費;SGRQ=St. George's Respiratory Questionnaire 総スコア;t=時間

4.1.2 モデルで使用した仮定

1) 費用最小化分析(サブグループ A+B)

該当せず

2) 費用効用分析(他の全てのサブグループ)

全ての分析にわたり、ベースラインの臨床的及び人口統計学的特性は IMPACT 試験の ITT 集団のデータを用いた。治療効果(FEV₁ 変化量、SGRQ-C 変化量、中等度増悪に対する RR、重度増悪に対する RR)は、対象となる集団に特異的である。割引率、後続の治療分布、救済薬の使用もまた IMPACT 試験の ITT 集団に基づいている。

GALAXY は、絶対効果ではなく参照に対する治療効果を用いるように設計されている。よって、FF/UMEC/VI は、参照治療として機能するそれぞれの個別の比較対照(FF/VI または UMEC/VI)に対する治療効果のみを用いて評価した。これは、対象集団の患者背景に基づき GALAXY リスク方程式により予測される疾患進行及びアウトカムを仮定することにより実行した。本分析の IMPACT 試験の場合、参照治療(FF/VI または UMEC/VI)を受けている患者のアウトカムを表す。次に、IMPACT 試験で見られた対象とするサブグループにおける FF/VI または UMEC/VI に対する FF/UMEC/VI の相対的な治療効果をモデルに適用し、FF/UMEC/VI に対する疾患進行及びアウトカムを予測した。FF/UMEC/VI あるいは比較対照の絶対的な治療効果は、モデルには明確に含まれておらず、そのため、参照治療としての FF/VI あるいは UMEC/VI レジメンによる予測された疾患進行及びその結果としての臨床アウトカムは、各分析において同様であった。FF/UMEC/VI によるアウトカムは、含まれる各参照治療に対する増分効果によるものであり、すなわち、比較ごとに(FF/UMEC/VI 対 FF/VI 及び FF/UMEC/VI 対 UMEC/VI)異なる。

IMPACT 試験で見られた治療効果は、患者が治療を継続する限り、すなわち、中止するまでずっと継続すると仮定した。中止率は IMPACT 試験の ITT 集団の各群で見られた率に基づいた。中止後の治療の利用は、IMPACT 試験の ITT 集団(3 群統合データ)のランダム化された治療の中止後に最もよく使われた 4 つの治療により算出した(表 4 - 2 参照)。IMPACT 試験の ITT 集団で見られた中止率と後続の治療の使用分布 [6,15]は、全ての比較対照及び分析した全てのサブグループで同じであると仮定した。モデルでは、後続治療の効果は、参照治療と同じであると仮定した(表 4 - 2 参照)。

一部のモデルパラメータに対するデータは、IMPACT 試験の一部として直接収集されなかったため、別の方法を用いてモデルのベースライン入力値を得た。

- Modified Medical Research Council (mMRC)スコア:mMRC スコア ≥ 2 の患者の割合は、IMPACT 試験の ITT 集団における CAT スコア ≥ 21 の患者の割合[27]で近似した。(さらなる情報は別添資料 B 参照)
- フィブリノゲン値:ECLIPSE 試験[25,26]のデータを用いて以前開発したフィブリノゲンに対するリスク方程式を IMPACT 試験からの患者背景を投入して用い、ベースラインのフィブリノゲン値を予測した(詳細な計算方法は別添資料 B 参照)
- 6MWD:フィブリノゲンと同様に、6MWD に対するリスク方程式を用いて、ベースライン値を予測した(詳細な計算方法は別添資料 B 参照)

観察されたイベント数が限られていたため、FF/UMEC/VI 対 UMEC/VI 及び対 FF/VI に対する重度増悪の RR 推計値は、それぞれ、サブグループ I 及び K で推計できなかった。これらのサブグループでは、重度増悪 RR は中等度増悪 RR と等しいと仮定した。

4.2 分析で使したパラメータ

1) 費用最小化分析(サブグループ A+B)

CMA に対する重要なパラメータを以下に示す(表 4 - 1)。

表 4 - 1 CMA パラメータ

パラメータ	基本ケース	シナリオ分析	出典元
分析期間	1 年	5 years, 10 years	仮定
割引率	0%	2%, 4%	ガイドライン
服薬率	100%	47%	Dhamane 2017 [16]
参照治療費用	最安価[ブデホル + シーブリ]	中央値価格、最高価格[シムビコート+スピリーバ]	薬価基準収載リスト

CMA: 費用最小化分析

2) 費用効用分析(他の全てのサブグループ)

CUA パラメータを以下の表にまとめた(表 4 - 2、表 4 - 3)。リスク方程式に対する全てのパラメータは、別添資料 C に示す。好酸球数 150/ μ L 閾値に対する感度シナリオ分析に対する全ての入力値は別添資料 D に示す。

表 4 - 2 CUA パラメータ

変数名	値	95% CI	分布	設定根拠
分析期間	30 年	-		生涯
割引率	2.0%	-		ガイドラインに従う
ベースライン特性			GALAXY モデルのリスク方程式の分散・共分散行列を用いて相関を保った正規分布 (別添資料 A 参照)	IMPACT ITT 集団に基づく [15]
女性 (%)	34.0%			
年齢(年)、平均	65.3	SE=0.08		
BMI <21 (%)	17.0%			
BMI 21≤ 30 (%)	58.0%			
BMI >30 (%)	25.0%			
あらゆる CVD 併存疾患 (%)	44.0%			
他のあらゆる併存疾患 (%)	57.0%			
増悪既往 ≥1 (%)	99.9%			
mMRC スコア ≥2 (%)	37.0%			
現喫煙者 (%)	35.0%			IMPACT ITT 集団に基づく [15]
身長(cm)、平均	167.5	SE=0.09		
前年の増悪回数(中等度または重度)	1.71			
重度の増悪	0.30			

変数名	値	95% CI	分布	設定根拠	
中等度の増悪	1.41			開始時の%FEV ₁ に基づき 予測	
開始時の SGRO 総スコア	50.7	SE=0.25			
開始時の%FEV ₁	45.5%	SE=0.15%			
開始時の FEV ₁ 、mL(平均)	1215.3				
フィブリノゲン (µg/dL)	477.5	SE=2.37			リスク方程式に基づく(別添 資料 B 参照)
6MWD(m)	365.8	SE=2.74			リスク方程式に基づく(別添 資料 B 参照)
治療中止率			β 分布、点推計値の 20%を 仮定した標準誤差	IMPACT ITT 集団に基づ く [15]	
FF/UMEC/VI	18.3%				
FF/VI	25.2%				
UMEC/VI	27.3%				
後続の治療分布			変動なし	IMPACT ITT 集団に基づ く、全ての比較対照に対して 同じと仮定[15]	
ICS/LABA+LAMA	57.9%				
ICS/LABA	25.1%				
LAMA/LABA	10.3%				
LAMA	6.7%				
救済薬の使用(1日あたりの回数)			変動なし	IMPACT ITT 集団に基づ く [15]	
FF/UMEC/VI	1.75				

変数名	値	95% CI	分布	設定根拠
FF/VI	2.03			
UMEC/VI	2.05			
1日あたりの薬剤費用			変動なし	
FF/UMEC/VI	¥ 295.13			薬価基準収載リスト
FF/VI (ブデホルー最安 ICS/LABA)	¥ 156.56			薬価基準収載リスト
UMEC/VI (ウルティブロー最安 LAMA/LABA)	¥ 245.50			薬価基準収載リスト
サルタノール(救済薬)	¥ 8.14			薬価基準収載リスト
後続の治療費用(中止後)	¥ 316.05			薬価基準収載リスト+ IMPACT 試験の後続治療 分布[15]
イベント費用			γ 分布	NDB を用いた NIPH との 共同分析[28]
中等度増悪	¥ 25,212	SE = ¥264		
重度増悪	¥ 897,921	SE = ¥72,730		
年間疾患管理費用				
中等症 (%FEV ₁ <80-50%)	¥ 22,572	SE = ¥179		
重症 (%FEV ₁ <50-30%)	¥ 29,565	SE = ¥155		
最重症 (%FEV ₁ < 30%)	¥ 246,438	SE = ¥1,844		

6MWD: 6分間歩行距離; BMI: 体格指数; CI: 信頼区間; CVD: 心血管疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; FEV₁: 1秒量; ICS: 吸入ステロイド薬;

ITT: 治療の意図; LABA: 長時間作用性β2刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; mMRC: Modified Medical Research Council; NIPH: 国立保

健医療科学院; SE: 標準誤差; SGRO: St. George's Respiratory Questionnaire; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 4 - 3 CUA 集団特異的治療効果に関するパラメータ

集団	説明	比較対照	FEV ₁ 増加			SGRQ-C* 変化			中等度増悪減少			重度増悪減少		
			平均値 の差 [mL]	SE	p 値	平均ス コア差	SE	p 値	RR	SE	p 値	RR	SE	p 値
ITT-1	ITT	FF/VI	97	6.10	<0.001	-2.00	0.38	<0.001	0.84	0.03	<0.001	0.87	0.06	0.640
ITT-2	ITT	UMEC/V I	54	7.60	<0.001	-2.00	0.47	<0.001	0.77	0.03	<0.001	0.66	0.06	<0.001
PT-1	前治療: MITT	FF/VI	118	8.90	<0.001	-1.67	0.58	0.004	0.86	0.04	0.003	0.80	0.08	0.033
PT-2	前治療: MITT	UMEC/V I	57	10.80	<0.001	-1.78	0.71	0.004	0.71	0.04	0.003	0.66	0.08	0.033
PT-3	前治療: ICS+LABA	FF/VI	74	11.22	<0.001	-2.56	0.74	<0.001	0.78	0.06	<0.001	0.92	0.13	0.578
PT-4	前治療: LAMA/LABA or LAMA	UMEC/V I	92	19.50	<0.001	-2.44	1.04	0.002	0.93	0.10	0.020	0.65	0.16	0.939
PT-5	前治療: LAMA	FF/VI	132	24.90	<0.001	-4.11	1.28	0.001	0.80	0.11	0.104	0.90	0.30	0.729
EOS-1	EOS < 100/ μ L	FF/VI	82	11.80	<0.001	-1.67	0.77	0.034	0.79	0.06	0.001	0.91	0.13	0.517

集団	説明	比較対照	FEV ₁ 増加			SGRQ-C* 変化			中等度増悪減少			重度増悪減少		
			平均値 の差 [mL]	SE	p 値	平均ス コア差	SE	p 値	RR	SE	p 値	RR	SE	p 値
EOS-2	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	102	7.10	<0.001	-2.11	0.43	<0.001	0.86	0.03	<0.001	0.85	0.07	0.058
EOS-3	EOS < 100/μL	UMEC/V I	40	14.50	<0.001	-0.33	0.94	0.034	0.80	0.07	0.001	0.96	0.17	0.517
EOS-4	EOS ≥ 100/μL	UMEC/V I	58	8.90	<0.001	-2.44	0.53	<0.001	0.76	0.04	<0.001	0.59	0.06	0.058
C	前治療: MITT + EOS < 100/μL	FF/VI	117	17.10	<0.001	-1.56	1.20	0.200	0.83	0.09	0.067	0.81	0.17	0.301
D	前治療: MITT + EOS ≥ 100/μL	FF/VI	120	10.40	<0.001	-1.78	0.67	0.007	0.87	0.05	0.017	0.78	0.10	0.043
E	前治療: MITT + EOS < 100/μL	UMEC/V I	57	19.80	<0.001	-0.78	1.39	0.200	0.74	0.09	0.067	1.00	0.26	0.301
F	前治療: MITT + EOS ≥ 100/μL	UMEC/V I	57	12.80	<0.001	-2.00	0.82	0.007	0.69	0.05	0.017	0.58	0.09	0.043

集団	説明	比較対照	FEV ₁ 増加			SGRQ-C* 変化			中等度増悪減少			重度増悪減少		
			平均値 の差 [mL]	SE	p 値	平均ス コア差	SE	p 値	RR	SE	p 値	RR	SE	p 値
G	前治療: ICS+LABA + EOS < 100/μL	FF/VI	38	21.30	0.074	-2.11	1.40	0.136	0.73	0.10	0.020	1.01	0.27	0.973
H	前治療: ICS+LABA + EOS ≥ 100/μL	FF/VI	84	13.20	<0.001	-2.67	0.84	0.002	0.80	0.06	0.005	0.91	0.16	0.571
I	前治療: LAMA/LABA or LAMA + EOS < 100/μL	UMEC/V I	140	44.20	<0.001	-2.11	2.33	0.061	1.29	0.37	0.102	1.29 **	0.37	0.102
J	前治療: LAMA/LABA or LAMA + EOS ≥ 100/μL	UMEC/V I	80	21.80	<0.001	-2.44	1.17	0.016	0.88	0.11	0.113	0.53	0.15	0.617

集団	説明	比較対照	FEV ₁ 増加			SGRQ-C* 変化			中等度増悪減少			重度増悪減少		
			平均値 の差 [mL]	SE	p 値	平均ス コア差	SE	p 値	RR	SE	p 値	RR	SE	p 値
K	前治療: LAMA + EOS < 100/μL	FF/VI	71	49.40	0.150	-5.44	2.48	0.030	0.65	0.17	0.100	0.65 **	0.17	0.100
L	前治療: LAMA + EOS ≥ 100/μL	FF/VI	159	28.30	<0.001	-3.56	1.49	0.018	0.88	0.15	0.426	0.94	0.38	0.876

IMPACT Clinical trial supplementary materials. Nov 2017, Dec 2017, Dec 2019 [15].

EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; ITT: 治療の意図; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PT: 前治療; RR: 相対リスク; SE: 標準誤差; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

*SGRQ 総スコアの変化は 0.9 で割ることにより、モデル計算のための SGRQ-C に変換した[29]。

** サンプルサイズと観察されたイベント数のため、重度増悪 RR は、これらのサブグループでは推計できなかった。重度増悪 RR は、これらのサブグループの中等度増悪 RR と等しいと仮定した。

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

1) 費用最小化分析(サブグループ A+B)

該当せず

2) 費用効用分析(他の全てのサブグループ)

モデルにおける治療効果のダブルカウント(すなわち、試験で観察された増悪の減少と比較して FEV₁ 改善に基づくモデルによる増悪の減少の過剰な予測;または試験で観察された SGRO の効果と比較して FEV₁ 改善/増悪減少に基づくモデルによる SQRG の効果の過剰な予測)を避けるため、モデルに入力された各治療効果(増悪の減少と SGRO)の大きさを以下に記述するように調整した。このモデルによる予測では、IMPACT 試験で観察された効果と比較して、このプロセスの一環として調整されることになる。これは、モデルにおける 1 年目の予測される臨床アウトカムが、可能な限り、観察された試験データに一致することを保証した。

- まず、2つの理由により FEV₁ 治療効果をモデルに入力した:
 1. FEV₁ が IMPACT 試験の主要評価項目の一つであった。
 2. FEV₁ が GALAXY モデルで実行された最初リスク方程式でもあった。
- 次に、FEV₁ 治療効果に基づきモデルにより予測される FF/UMEC/VI 対 FF/VI 及び対 UMEC/VI に対する増悪減少を IMPACT 試験で観察されたものと比較し、増悪治療効果が過大または過小予測であるかどうかを評価した。予測される増悪治療効果は IMPACT 試験で観察されたものより低かったため、FEV₁ 改善の結果として予測される追加的な治療効果ではなく、試験で観察された追加的な治療効果に相当するように中等度及び重度増悪の相対リスクに対するモデル入力値を調整した。最初に中等度増悪に対する治療効果で調整し、続いて重度増悪に対する治療効果で調整した。
- 最後に、FF/UMEC/VI と FF/VI、FF/UMEC/VI と UMEC/VI 間のモデルにより予測される SGRO のベースラインからの変化量(FEV₁ 効果及び増悪減少に基づく)に対する治療効果の差を IMPACT 臨床試験で観察されたもの(試験で観察された SGRO 治療効果はモデルへ入力する前に SGRO-C に変換)と比較した。これらの2つの値の差をモデルで予測される効果に加えて、モデルで用いる最終的な SGRO-C 治療効果を試験実測値と同等にした。

4.2.2 QOL 値の詳細

1) 費用最小化分析(サブグループ A+B)

該当せず

2) 費用効用分析(他の全てのサブグループ)

効用値は、以下のプロセスにより、各モデルサイクルで予測される SGRO に基づき推計した。

1. モデルは各モデルサイクルにおける SGRO-C を推計した(別添資料 C の方程式を参

照)。

2. SGRO-C は、方程式 1 を用いて SGRO に変換した: [29]

$$\text{方程式 1: } \text{SGRO} = \text{SGRO-C} \times 0.9 + 3.1$$

3. 次に、SGRO は、方程式 2 で示される Starkie らにより開発されたアルゴリズムを用いて EQ-5D 効用推計値に変換した:[30]

$$\text{方程式 2: } \text{EQ-5D} = 0.9617 - 0.0013 \times \text{SGRO 総スコア} - 0.0001 \times \text{SGRO 総スコア}^2 + 0.0231 \times \% \text{男性}$$

その後のサイクルの効用値は、同じ手法を用いてモデルで予測された SGRO スコアから算出した。ベースライン SGRO は 50.7 であり、結果としてベースライン効用値は 0.676 である。モデルは、各サイクルに対する QALY 推計値に対して半サイクル補正を用いる。

4.2.3 費用のパラメータの詳細

1) 費用最小化分析(サブグループ A+B)

CMA に用いた薬剤単価は以下の通りである(表 4 - 4)。ブデホルについては 2019 年 12 月収載薬価、その他については 2019 年 10 月改定薬価を用いた[31]。スピリーバについては、本邦で広く用いられているスピリーバレスピマットのみを含めた。

表 4 - 4 CMA に用いた薬剤単価

分類名	製品名	規格単位	薬価[円]
SITT	テリルジー100 エリプタ	30 吸入 1 キット	8853.80
ICS/LABA	レルベア 100 エリプタ	30 吸入 1 キット	5602.90
ICS/LABA	アドエア 250 ディスカス	60 吸入 1 キット	7301.50
ICS/LABA	シムビコートタービューヘイラー	60 吸入 1 キット	5935.30
ICS/LABA	ブデホル吸入用粉末製剤	60 吸入 1 キット	2348.40
LAMA	エンクラッセエリプタ	30 吸入 1 キット	5711.20
LAMA	スピリーバ 2.5µg レスピマット	60 吸入 1 キット	6245.70
LAMA	シーブリ吸入用カプセル	1 カプセル	188.40
LAMA	エクリラジェヌエア	60 吸入 1 キット	5809.20

CMA: 費用最小化分析; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; SITT: 単一吸入器における 3 成分併用治療

上記薬剤単価に基づき、医療技術の 1 日単価を以下の通り計算した(表 4 - 5):

$$[1 \text{ 日単価}] = [\text{薬剤単価}] \times [1 \text{ 日当たりの吸入数}] / [1 \text{ キットあたりの吸入数}]$$

MITT については、COPD 適応をもつ ICS/LABA 配合剤と LAMA 製剤の併用とした。MITT の最安価は、ブデホルとシーブリの併用(1 日あたり 344.96 円)であり、これを基本ケース

の比較として用いた。MITT の最高価格はシムビコートとスピリーバの併用(1 日あたり 603.88 円)であった。16 通りの併用における中央値価格は 1 日あたり 413.37 円であった。最高価格と中央値価格は感度分析で使用した。

表 4 - 5 CMA で使用した医療技術の 1 日単価

医療技術名	薬剤	用法・用量	1 日吸入数	1 日単価 [円]
SITT	テリルジー	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	295.13
MITT	レルベア	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	377.14
	エンクラッセ	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	
MITT	レルベア	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	394.95
	スピリーバ	1 回 2 吸入、1 日 1 回	2	
MITT	レルベア	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	375.16
	シーブリ	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	
MITT	レルベア	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	380.40
	エクリラ	1 回 1 吸入、1 日 2 回	2	
MITT	アドエア	1 回 1 吸入、1 日 2 回	2	433.76
	エンクラッセ	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	
MITT	アドエア	1 回 1 吸入、1 日 2 回	2	451.57
	スピリーバ	1 回 2 吸入、1 日 1 回	2	
MITT	アドエア	1 回 1 吸入、1 日 2 回	2	431.78
	シーブリ	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	
MITT	アドエア	1 回 1 吸入、1 日 2 回	2	437.02
	エクリラ	1 回 1 吸入、1 日 2 回	2	
MITT	シムビコート	1 回 2 吸入、1 日 2 回	4	586.06
	エンクラッセ	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	
MITT	シムビコート	1 回 2 吸入、1 日 2 回	4	603.88
	スピリーバ	1 回 2 吸入、1 日 1 回	2	
MITT	シムビコート	1 回 2 吸入、1 日 2 回	4	584.09
	シーブリ	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	
MITT	シムビコート	1 回 2 吸入、1 日 2 回	4	589.33
	エクリラ	1 回 1 吸入、1 日 2 回	2	
MITT	ブデホル	1 回 2 吸入、1 日 2 回	4	346.93
	エンクラッセ	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	

医療技術名	薬剤	用法・用量	1日吸入数	1日単価 [円]
MITT	ブデホル	1回2吸入、1日2回	4	364.75
	スピリーバ	1回2吸入、1日1回	2	
MITT (最安価)	ブデホル	1回2吸入、1日2回	4	344.96
	シーブリ	1回1吸入、1日1回	1	
MITT	ブデホル	1回2吸入、1日2回	4	350.20
	エクリラ	1回1吸入、1日2回	2	

CMA: 費用最小化分析; MITT: 複数吸入器における3成分併用治療; SITT: 単一吸入器における3成分併用治療

2) 費用効用分析(他の全てのサブグループ)

COPD 管理費用と COPD 増悪費用には、ナショナルデータベースを用いた国立保健医療科学院との共同解析の結果を用いた[28]。分析の方法の概要を表4-6に示す。本分析から得られた費用推計値を上記表4-2に示す。

表4-6 COPD患者における費用分析の概要

項目	説明
分析期間	2017年4月1日から2018年3月31日まで
COPDの定義	以下のいずれかのICD-10コードによる診断がある: ICD-10コード: J42, J43, J44
テリルジ一適応となるCOPD患者	以下の基準を満たす患者: 40歳以上; 4回以上のCOPD診断; 4回以上のCOPD適応をもつ長時間作用性吸入薬処方; 悪性新生物の診断既往なし
COPD管理費用	COPD 外来受診に関連するレセプトにおける外来受診、呼吸機能検査、CT撮影、処方(薬剤費用含まず)、在宅酸素療法(HOT)、呼吸リハビリテーションに関連する年間費用を重症度別に算出した。 重症度分類は以下の通り定義した: 最重症(%FEV₁<30%に相当): LAMA、LABA、ICSの3成分を同時処方及び/またはHOT 重症(30%≤%FEV₁<50%に相当): LAMA、LABA、ICSのうち二成分を同時処方またはLAMA、LABAのいずれか1成分を12回を超えて処方、かつ、最

項目	説明
	重症に当てはまらない 中等症(50%≤%FEV ₁ <80%に相当):最重症、重症のいずれにも当てはまらない
COPD 増悪の定義	以下のいずれかの ICD-10 コードによる診断があり、全身性ステロイド及び全身性抗菌薬両方による治療開始を伴う: ICD-10 コード: J20-22, J10.0, J11.0, J12-18, J44.1 または ICD-10 コード(標準病名): J96.1(慢性呼吸不全急性増悪)
COPD 増悪費用	COPD 増悪に相当する入院及び外来受診に関連するレセプトにおけるイベントあたりの総費用を重症度別に算出した。入院においては、全診療内容を当該費用の対象とし、外来受診においては、全身性ステロイド及び全身性抗菌薬以外の医薬品を除外した診療内容を対象とした。増悪終了から 7 日以内に次のイベントが発生した場合、1 連の増悪とみなした。 以下の通り重症度分類を行った: 重度:入院を伴う 軽度:入院を伴わない

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; CT: コンピュータ断層撮影法; FEV₁: 1 秒量; ICD-10: 国際疾病分類第 10 版; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬

CUA で使用した薬剤単価は以下の通りである(表 4 - 7)。ブデホル(シムビコートの後発品)については 2019 年 12 月収載薬価、その他については 2019 年 10 月改定薬価を用いた [31]。最も安価な ICS/LABA(ブデホル、BUD/FOR 後発品)を FF/VI(レルベア)が比較対照である分析に適用した。最も安価な LAMA/LABA(ウルティプロ、インダカテロール(IND)/GLY)を UMEC/VI(アノーロ)が比較対照である分析に適用した。

表 4 - 7 CUA で用いた薬剤単価

分類名	製品名	規格単位	薬価[円]
SITT	テリルジー100 エリプタ	30 吸入 1 キット	8853.80
ICS/LABA (最安価)	ブデホル	60 吸入 1 キット	2348.40
ICS/LABA	レルベア 100 エリプタ	30 吸入 1 キット	5602.90
LAMA/LABA(最安価)	ウルティプロ 吸入カプセル	1 カプセル	245.50
LAMA/LABA	スピオルトレスピマツ	60 吸入 1 キット	7709.20

分類名	製品名	規格単位	薬価[円]
LAMA	スピリーバ 2.5µg レ スピマット	60 吸入 1 キット	6245.70
救済薬	サルタノールインヘラ ー	最大 200 吸入 1 瓶	814.30

CUA: 費用効用分析; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; SITT: 単一吸入器における 3 成分併用治療

上記薬剤単価に基づき、医療技術の 1 日単価を以下の通り算出した(表 4 - 8):

$$[1 \text{ 日単価}] = [\text{薬剤単価}] \times [1 \text{ 日当たりの吸入数}] / [1 \text{ キットあたりの吸入数}]$$

表 4 - 8 CUA に用いた医療技術の 1 日単価

医療技術名	薬剤	用法・用量	1 日吸入数	1 日単価 [円]
SITT	テリルジー	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	295.13
ICS/LABA (最安価)	ブデホル	1 回 2 吸入、1 日 2 回	4	156.56
LAMA/LABA (最安価)	ウルティプロ	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	245.50

CUA: 費用効用分析; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; SITT: 単一吸入器における 3 成分併用治療

上記薬剤単価に基づき、救済薬使用 1 回あたりの価格を以下の通り算出した(表 4 - 9):

$$[1 \text{ 日単価}] = [\text{薬剤単価}] \times [1 \text{ 日当たりの吸入数}] / [1 \text{ キットあたりの吸入数}]$$

表 4 - 9 CUA に用いた救済薬の 1 回単価

分類名	薬剤	用法・用量	1 回単価[円]
救済薬	サルタノール	2 吸入/回	8.14

CUA: 費用効用分析

中止後の後続治療の 1 日単価を同様に算出した(表 4 - 10)。各分類の中で最も広く用いられている薬剤を使用し、IMPACT 試験の ITT 集団で見られた分布と組み合わせた(3 群全てを併合、表 4 - 2)。

表 4 - 10 CUA に用いた代替治療の 1 日単価

分類名	薬剤	用法・用量	1 日吸入数	1 日単価[円]	使用割合 (IMPACT ITT)	加重平均 1 日単価[円]
MITT	レルベア	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	394.95	57.9%	316.05
	スピリーバ	1 回 2 吸入、1 日 1 回	2			
ICS/LABA	レルベア	1 回 1 吸入、1 日 1 回	1	186.76	25.1%	
LAMA/LABA	スピオルト	1 回 2 吸入、1 日 1 回	2	256.97	10.3%	
LAMA	スピリーバ	1 回 2 吸入、1 日 1 回	2	208.19	6.7%	

CUA: 費用効用分析; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; SITT: 単一吸入器における 3 成分併用治療

5. 分析結果

5.1 基本分析(費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みによる分析)の結果

・実施した分析

- 費用最小化分析 (サブグループ A+B に対して効果は同等として費用を比較する)
- 費用効果分析 (他の全てのサブグループに対して増分費用効果比を算出する)

5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

1) CMA 基本ケース結果:増分費用

FF/UMEC/VI の MITT に対する費用最小化分析の結果は、統合サブグループ A+B に対して表 5 - 1 に示す。基本ケースで、最安価 MITT (BUD/FOR 後発品+GLY) に対して、FF/UMEC/VI は、総薬剤費用において年間 18,189 円の費用削減であることを示した。

表 5 - 1 CMA の基本ケース結果概要

治療	年間総費用[円]	FF/UMEC/VI との費用差[円]
FF/UMEC/VI	107,721	-
BUD/FOR 後発品+ GLY	125,910	-18,189

BUD: プデソニド; CMA: 費用最小化分析; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; FOR: ホルモテロール
ルフマル酸塩水和物; GLY: グリコピロニウム; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

2) CUA 基本ケース結果:増分費用、増分効果、費用対効果比

FF/UMEC/VI の FF/VI あるいは UMEC/VI に対する費用効果分析の結果を ITT、前治療、血中好酸球数及び前治療と血中好酸球数のサブグループに対して表 5 - 2 に示す。薬剤及び非薬剤(増悪及び維持療法)費用の結果を表 5 - 3 から表 5 - 23 に示す。

ITT-1 集団において、基礎となる臨床データは、最も頑健であるが、FF/UMEC/VI は生涯分析期間で FF/VI に対して 0.134 の増分 QALY があることを示した。FF/UMEC/VI は、FF/VI に対して 46,152 円の増分費用であり、結果的に 343,614 円/QALY (ITT-1) であった。

ITT-2 集団において、FF/UMEC/VI は、生涯分析期間で UMEC/VI に対して 0.125 の増分 QALY があることを示した。UMEC/VI と比較すると (ITT-2)、FF/UMEC/VI は、実際に費用削減 (-281,265 円) となり、ドミナント (優位) であった。

前治療別、好酸球数別、及び前治療及び好酸球数別に評価された他のサブグループに対して結果に大きな変動があった。FF/UMEC/VI に対する増分 QALY は 0.049 (EOS-3: 好酸球数 100/ μ L 未満、対 UMEC/VI) から 0.254 (サブグループ K: 前投与 LAMA+ 好酸球数 100/ μ L 未満、対 FF/VI) までの範囲であった。増分費用は、395,017 円の費用削減 (サブ

グループ J: 前治療 LAMA/LABA または LAMA+好酸球数 100/ μ L 以上、対 UMEC/VI) から 413,056 円の追加費用(サブグループ I: 前治療 LAMA/LABA または LAMA+好酸球数 100/ μ L 未満、対 UMEC/VI)までの範囲であった。ICER は、ドミナントから 370 万円/QALY(サブグループ I: 前治療 LAMA/LABA または LAMA+好酸球数 100/ μ L 未満、対 UMEC/VI)までの範囲であった。この結果のばらつきは、これらサブグループのより小さなサンプルサイズを評価する際に統計学的検出力が失われることによると予測される。それにもかかわらず、全ての分析を通して、ICER は 500 万円/QALY 閾値を下回った。

ICER が最も高かったサブグループは、サブグループ G(前治療: ICS/LABA+好酸球数 100/ μ L 未満、対 FF/VI) (1,396,294 円/QALY) 及びサブグループ I(前治療: LAMA/LABA または LAMA+好酸球数 100/ μ L 未満、対 UMEC/VI) (3,726,572 円/QALY)であった。サブグループ Gにおいて、FF/VI に対する FEV₁ ベネフィットが ITT 集団の 1/3 であると推定され、観察された重度増悪ベネフィットは認められなかった(RR=1.01); しかし、SGRQ-C の変化量及び中等度増悪ベネフィットは ITT 集団よりも数値的に良好であった。重度増悪治療効果がみられなかった事を考えると、二つの治療間の増悪費用に効果的な差はなかった。ITT 集団において、増悪費用カテゴリーの費用削減が FF/UMEC/VI に対するより高い薬剤費用の大部分を相殺するものである。

サブグループ I は、全てのサブグループのうち二番目に小さいサンプルサイズ(N=239)であったため、最も頑健性が少ないサブグループ結果の一つであった。イベントが少なすぎて UMEC/VI に対する重度増悪 RR を推計できなかったため、中等度増悪 RR(1.0 を上回る)と同等と仮定した。FEV₁ ベネフィットと SGRQ-C 変化量は共に ITT 集団より良好だった。1.0 より高い中等度増悪 RR 及び重度増悪 RR を考えると、FF/UMEC/VI は、薬剤費用が高いことに加え、増悪関連費用が高かった。

表 5 - 2 CUA の結果の要約 1

集団	説明	治療	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ITT-1	ITT	FF/UMEC/VI	4.904	0.134	¥4,191,056	¥46,152	¥343,614
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-
ITT-2	ITT	FF/UMEC/VI	4.894	0.125	¥3,957,230	-¥281,265	ドミナント
		UMEC/VI	4.769	-	¥4,238,495	-	-
PT-1	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	4.905	0.136	¥4,131,360	-¥13,544	ドミナント
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-
PT-2	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	4.893	0.124	¥3,955,486	-¥283,009	ドミナント
		UMEC/VI	4.769	-	¥4,238,495	-	-
PT-3	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	4.912	0.143	¥4,226,270	¥81,366	¥569,464
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-
PT-4	前治療: LAMA/LABA または LAMA	FF/UMEC/VI	4.917	0.148	¥3,972,277	-¥266,218	ドミナント
		UMEC/VI	4.769	-	¥4,238,495	-	-
PT-5	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	4.992	0.223	¥4,235,624	¥90,720	¥406,815
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-
EOS-1	EOS < 100/μL	FF/UMEC/VI	4.887	0.118	¥4,222,337	¥77,433	¥658,622
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-
EOS-2	EOS ≥ 100/μL	FF/UMEC/VI	4.909	0.140	¥4,174,066	¥29,161	¥208,427
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-
EOS-3	EOS < 100/μL	FF/UMEC/VI	4.818	0.049	¥4,252,250	¥13,755	¥282,242

集団	説明	治療	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
		UMEC/VI	4.769	-	¥4,238,495	-	-
EOS-4	EOS ≥ 100/μL	FF/UMEC/VI	4.915	0.145	¥3,888,267	-¥350,228	ドミナント
		UMEC/VI	4.769	-	¥4,238,495	-	-
C	前治療: MITT + EOS < 100/μL	FF/UMEC/VI	4.902	0.133	¥4,139,444	-¥5,460	ドミナント
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-
D	前治療: MITT + EOS ≥ 100/μL	FF/UMEC/VI	4.910	0.140	¥4,112,646	-¥32,258	ドミナント
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-
E	前治療: MITT + EOS < 100/μL	FF/UMEC/VI	4.845	0.075	¥4,297,127	¥58,632	¥779,044
		UMEC/VI	4.769	-	¥4,238,495	-	-
F	前治療: MITT + EOS ≥ 100/μL	FF/UMEC/VI	4.905	0.136	¥3,874,014	-¥364,480	ドミナント
		UMEC/VI	4.769	-	¥4,238,495	-	-
G	前治療: ICS+LABA + EOS < 100/μL	FF/UMEC/VI	4.879	0.110	¥4,297,829	¥152,925	¥1,396,294
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-
H	前治療: ICS+LABA + EOS ≥ 100/μL	FF/UMEC/VI	4.920	0.151	¥4,222,901	¥77,997	¥517,736
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-
I	前治療: LAMA/LABA or LAMA + EOS < 100/μL	FF/UMEC/VI	4.880	0.111	¥4,651,551	¥413,056	¥3,726,572
		UMEC/VI	4.769	-	¥4,238,495	-	-
J	前治療: LAMA/LABA or LAMA +	FF/UMEC/VI	4.920	0.150	¥3,843,478	-¥395,017	ドミナント

集団	説明	治療	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	EOS \geq 100/ μ L	UMEC/VI	4.769	-	¥4,238,495	-	-
K	前治療: LAMA + EOS < 100/ μ L	FF/UMEC/VI	5.023	0.254	¥3,948,004	-¥196,900	ドミナント
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-
L	前治療: LAMA + EOS \geq 100/ μ L	FF/UMEC/VI	4.981	0.212	¥4,286,733	¥141,829	¥669,299
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-

表 5 - 3 ITT-1 の費用内訳の詳細 2

費用内訳	FF/UMEC/VI	FF/VI
薬剤費	¥925,570	¥776,336
非薬剤費	¥3,265,486	¥3,368,568
増悪治療	¥2,954,127	¥3,060,531
維持療法	¥311,359	¥308,036
総費用	¥4,191,056	¥4,144,904

FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 4 ITT-2 の費用内訳の詳細 3

費用内訳	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
薬剤費	¥923,477	¥869,927
非薬剤費	¥3,033,753	¥3,368,568
増悪治療	¥2,722,690	¥3,060,531
維持療法	¥311,063	¥308,036
総費用	¥3,957,230	¥4,238,495

FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 5 PT-1(前治療:MITT)の費用内訳の詳細 4

費用内訳	FF/UMEC/VI	FF/VI
薬剤費	¥927,902	¥776,336
非薬剤費	¥3,203,458	¥3,368,568
増悪治療	¥2,891,418	¥3,060,531
維持療法	¥312,041	¥308,036
総費用	¥4,131,360	¥4,144,904

FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 6 PT-2(前治療:MITT)の費用内訳の詳細 5

費用内訳	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
薬剤費	¥924,675	¥869,927
非薬剤費	¥3,030,811	¥3,368,568
増悪治療	¥2,719,222	¥3,060,531
維持療法	¥311,589	¥308,036

総費用	¥3,955,486	¥4,238,495
-----	------------	------------

FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における3成分併用治療; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 7 PT-3(前治療:ICS+LABA)の費用内訳の詳細 6

費用内訳	FF/UMEC/VI	FF/VI
薬剤費	¥923,743	¥776,336
非薬剤費	¥3,302,527	¥3,368,568
増悪治療	¥2,991,974	¥3,060,531
維持療法	¥310,553	¥308,036
総費用	¥4,226,270	¥4,144,904

FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 8 PT-4(前治療:LAMA/LABA または LAMA)の費用内訳の詳細 7

費用内訳	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
薬剤費	¥925,141	¥869,927
非薬剤費	¥3,047,136	¥3,368,568
増悪治療	¥2,735,897	¥3,060,531
維持療法	¥311,239	¥308,036
総費用	¥3,972,277	¥4,238,495

FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 9 PT-5(前治療:LAMA)の費用内訳の詳細 8

費用内訳	FF/UMEC/VI	FF/VI
薬剤費	¥929,580	¥776,336
非薬剤費	¥3,306,044	¥3,368,568
増悪治療	¥2,993,517	¥3,060,531
維持療法	¥312,527	¥308,036
総費用	¥4,235,624	¥4,144,904

FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 10 EOS-1(EOS < 100/μL)の費用内訳の詳細 9

費用内訳	FF/UMEC/VI	FF/VI
薬剤費	¥924,483	¥776,336
非薬剤費	¥3,297,854	¥3,368,568
増悪治療	¥2,986,979	¥3,060,531
維持療法	¥310,875	¥308,036
総費用	¥4,222,337	¥4,144,904

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 11 EOS-2(EOS ≥ 100/μL)の費用内訳の詳細 10

費用内訳	FF/UMEC/VI	FF/VI
薬剤費	¥925,927	¥776,336
非薬剤費	¥3,248,138	¥3,368,568
増悪治療	¥2,936,952	¥3,060,531
維持療法	¥311,187	¥308,036
総費用	¥4,174,066	¥4,144,904

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 12 EOS-3(EOS < 100/μL)の費用内訳の詳細 11

費用内訳	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
薬剤費	¥919,613	¥869,927
非薬剤費	¥3,332,637	¥3,368,568
増悪治療	¥3,022,479	¥3,060,531
維持療法	¥310,158	¥308,036
総費用	¥4,252,250	¥4,238,495

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 13 EOS-4(EOS ≥ 100/μL)の費用内訳の詳細 12

費用内訳	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
薬剤費	¥924,496	¥869,927
非薬剤費	¥2,963,771	¥3,368,568
増悪治療	¥2,652,231	¥3,060,531
維持療法	¥311,540	¥308,036
総費用	¥3,888,267	¥4,238,495

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 14 サブグループ C(前治療:MITT+EOS < 100/μL)の費用内訳の詳細 13

費用内訳	FF/UMEC/VI	FF/VI
薬剤費	¥928,172	¥776,336
非薬剤費	¥3,211,272	¥3,368,568
増悪治療	¥2,899,121	¥3,060,531
維持療法	¥312,152	¥308,036
総費用	¥4,139,444	¥4,144,904

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における 3 内訳併用治療;
UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 15 サブグループ D(前治療:MITT+ EOS ≥ 100/μL)の費用内訳の詳細 14

費用内訳	FF/UMEC/VI	FF/VI
薬剤費	¥928,090	¥776,336
非薬剤費	¥3,184,556	¥3,368,568
増悪治療	¥2,872,430	¥3,060,531
維持療法	¥312,126	¥308,036
総費用	¥4,112,646	¥4,144,904

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における 3 内訳併用治療;
UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 16 サブグループ E(前治療:MITT+ EOS < 100/μL)の費用内訳の詳細 15

費用内訳	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
薬剤費	¥922,037	¥869,927
非薬剤費	¥3,375,090	¥3,368,568
増悪治療	¥3,064,756	¥3,060,531
維持療法	¥310,334	¥308,036
総費用	¥4,297,127	¥4,238,495

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療;
UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 17 サブグループ F(前治療:MITT+ EOS ≥ 100/μL)の費用内訳の詳細 16

費用内訳	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
------	------------	---------

薬剤費	¥925,486	¥869,927
非薬剤費	¥2,948,528	¥3,368,568
増悪治療	¥2,636,551	¥3,060,531
維持療法	¥311,977	¥308,036
総費用	¥3,874,014	¥4,238,495

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療;
UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 18 サブグループ G(前治療:ICS+LABA + EOS < 100/μL)の費用内訳の詳細

17

費用内訳	FF/UMEC/VI	FF/VI
薬剤費	¥920,126	¥776,336
非薬剤費	¥3,377,703	¥3,368,568
増悪治療	¥3,067,334	¥3,060,531
維持療法	¥310,368	¥308,036
総費用	¥4,297,829	¥4,144,904

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性
β₂ 刺激薬; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 19 サブグループ H(前治療:ICS+LABA + EOS ≥ 100/μL)の費用内訳の詳細

18

費用内訳	FF/UMEC/VI	FF/VI
薬剤費	¥924,549	¥776,336
非薬剤費	¥3,298,352	¥3,368,568
増悪治療	¥2,987,447	¥3,060,531
維持療法	¥310,905	¥308,036
総費用	¥4,222,901	¥4,144,904

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性
β₂ 刺激薬; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 20 サブグループ I(前治療:LAMA/LABA or LAMA + EOS < 100/μL)の費用内訳の詳細 19

費用内訳	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
薬剤費	¥920,698	¥869,927

非薬剤費	¥3,730,853	¥3,368,568
増悪治療	¥3,422,106	¥3,060,531
維持療法	¥308,747	¥308,036
総費用	¥4,651,551	¥4,238,495

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 21 サブグループ J(前治療:LAMA/LABA or LAMA + EOS \geq 100/ μ L)の費用内訳の詳細 20

費用内訳	FF/UMEC/VI	UMEC/VI
薬剤費	¥925,399	¥869,927
非薬剤費	¥2,918,079	¥3,368,568
増悪治療	¥2,606,704	¥3,060,531
維持療法	¥311,375	¥308,036
総費用	¥3,843,478	¥4,238,495

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 22 サブグループ K(前治療:LAMA + EOS < 100/ μ L)の費用内訳の詳細 21

費用内訳	FF/UMEC/VI	FF/VI
薬剤費	¥927,070	¥776,336
非薬剤費	¥3,020,934	¥3,368,568
増悪治療	¥2,708,880	¥3,060,531
維持療法	¥312,054	¥308,036
総費用	¥3,948,004	¥4,144,904

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 23 サブグループ L(前治療:LAMA + EOS \geq 100/ μ L)の費用内訳の詳細 22

費用内訳	FF/UMEC/VI	FF/VI
薬剤費	¥930,943	¥776,336
非薬剤費	¥3,355,790	¥3,368,568
増悪治療	¥3,048,968	¥3,060,531
維持療法	¥306,822	¥308,036

総費用	¥4,286,733	¥4,144,904
-----	------------	------------

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬;
 UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

5.1.2 感度分析

1) CMA 感度分析

感度分析の結果を表 5 - 24 に示す。MITT に対する FF/UMEC/VI の費用削減は、組み入れた全ての MITT 価格、服薬アドヒアランス、分析期間シナリオで見られた。

表 5 - 24 CMA 感度分析の要約

シナリオ		FF/UMEC/ VI	比較対照	費用削減/増分費用
基本ケース(対 BUD/FOR 後発品 + GLY)		¥107,721	¥125,910	-¥18,189
別の MITT 価格	BUD /FOR 先発品 (160/4.5) + TIO (2.5) [最も高価な MITT]	¥107,721	¥220,415	-¥112,694
	全ての MITT における中央値価格	¥107,721	¥150,879	-¥43,158
分析期間 & 割引率	5 年 & 0%	¥538,606	¥629,552	-¥90,946
	5 年 & 2%	¥517,894	¥605,343	-¥87,449
	5 年 & 4%	¥498,738	¥582,952	-¥84,214
	10 年 & 0%	¥1,077,212	¥1,259,104	-¥181,892
	10 年 & 2%	¥986,967	¥1,153,621	-¥166,653
	10 年 & 4%	¥908,664	¥1,062,096	-¥153,432
服薬アドヒアランス	47%	¥50,629	¥59,178	-¥8,549

BUD: ブデソニド; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; CMA: 費用最小化分析; FOR: ホルモテロールフマル酸塩水和物; GLY: グリコピロニウム; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; TIO: チオトロピウム; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

2) CUA 感度分析

方法:

感度シナリオ分析を割引率、分析期間、IMPACT 試験から入手可能な治療効果推計値、費用入力値に対するパラメータ値を変動して行った。結果は、以下の通り、表及びトルネードダイアグラムに要約した(表 5 - 25 から表 5 - 45 及び図 5 - 1a から図 5 - 21a)。

確率論的感度分析もまた、入力パラメータ及び他の変数に割り当てた分布からの無作為抽出(5000 シミュレーション)により実施した。ICER が 500 万円/QALY 閾値を下回ったシミュレーションの割合を以下の表にサブグループ毎に示す。結果は、増分費用と効果の散布図(図 5 - 1b から図 5 - 21b)及び純便益受容曲線(NBAC)(図 5 - 1c から図 5 - 21c)も用いて要約した。リスク方程式、治療効果パラメータ、健康状態/イベント費用を確率論的感度分析に含めた。リスク方程式は、各方程式の共分散行列から作成されたコレスキー分解表からの相関ドローを用いて、方程式に係数を投入することにより確率論的感度分析に含められた。各係数の平均推計値と 95%信頼区間の範囲、ならびに各方程式の無作為抽出に適用したコレスキー分解表を別添資料 C に示した。

結果:

一元感度シナリオ分析は、大部分のサブグループの結果が重度増悪 RR 及び重度増悪イベント費用の変動に最も影響を受けることを示した。これらのパラメータに加え、SGRQ-C の変動もまた程度は小さいが ICER に影響を与えることがわかった。残りのパラメータは、基本ケースと比較して ICER の最小限の変化を示した。閾値を下回る PSA 割合は、53%から 100%の範囲であった。

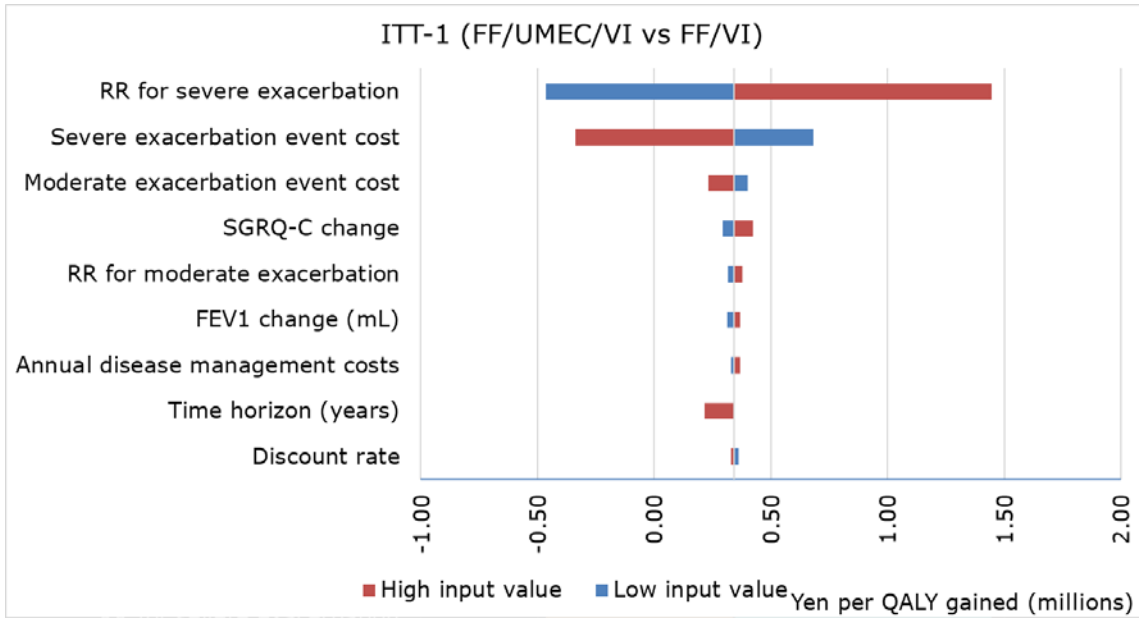
表 5 - 25 一元及び確率論的感度分析の要約:ITT-1

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs FF/VI – 増分¥/QALY			¥343,614		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	¥361,758	¥329,757
分析期間(年)	5	10	仮定	¥249,465	¥217,109
FEV ₁ 変化量 (mL)	85	109	95%信頼区間	¥315,035	¥367,299
中等度増悪 RR	0.79	0.9	95%信頼区間	¥317,073	¥377,600
重度増悪 RR	0.76	1.01	95%信頼区間	ドミナント	¥1,446,964
SGRQ-C 変化量	-2.67	-1.22	95%信頼区間	¥295,626	¥425,003
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥399,877	¥231,088
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥683,454	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	¥331,243	¥368,354
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			100%		

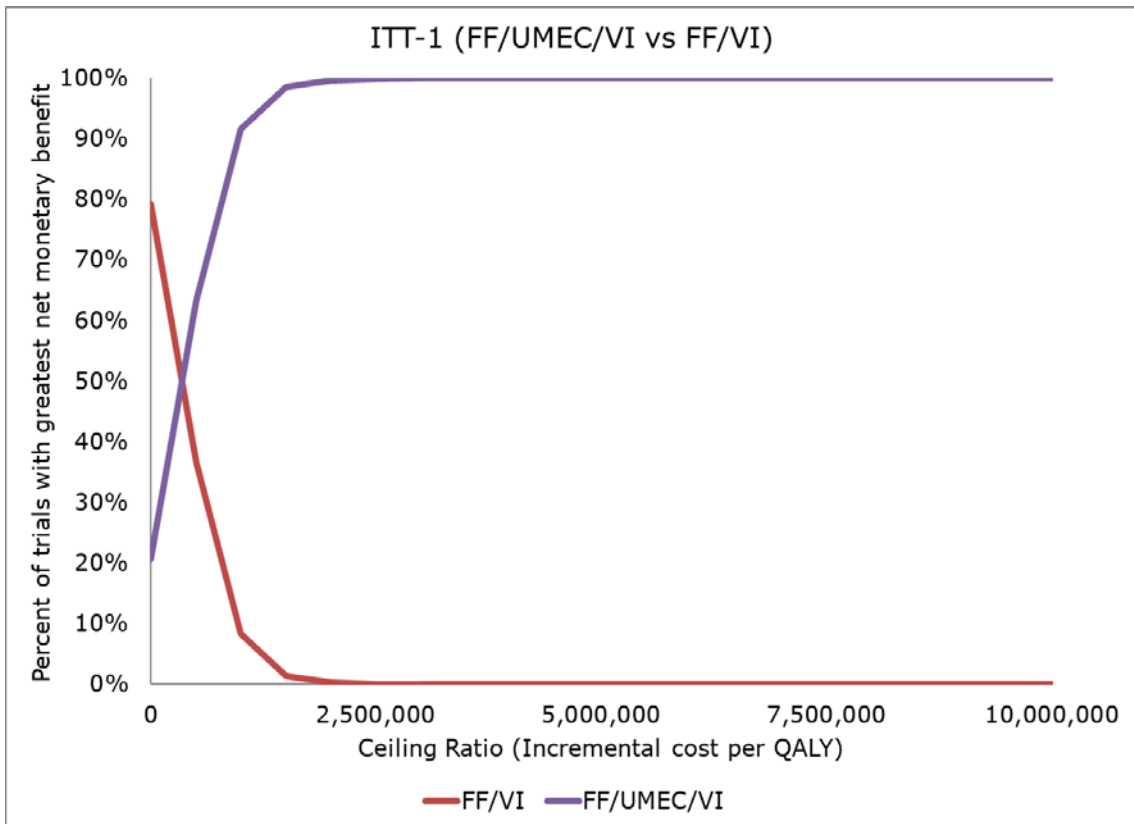
FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; ITT: 治療の意図; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 1 一元及び確率論的感度分析の結果 ITT-1

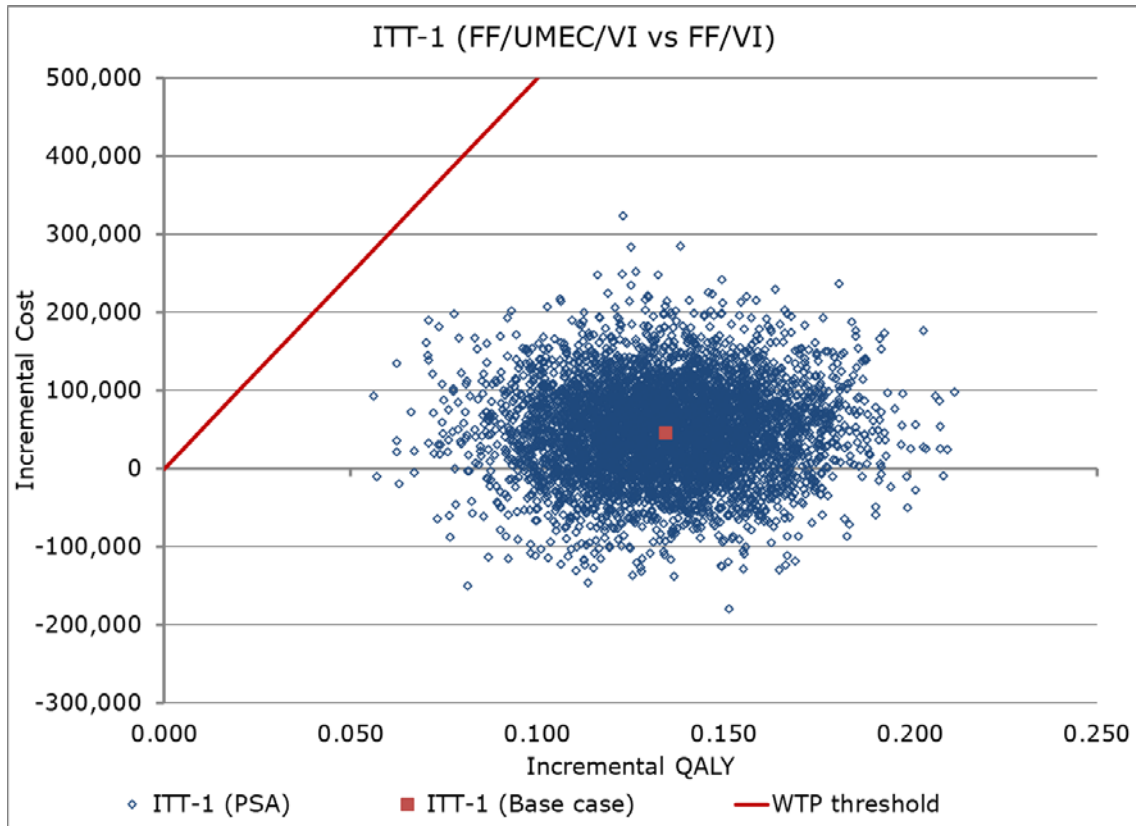
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ITT: 治療の意図; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

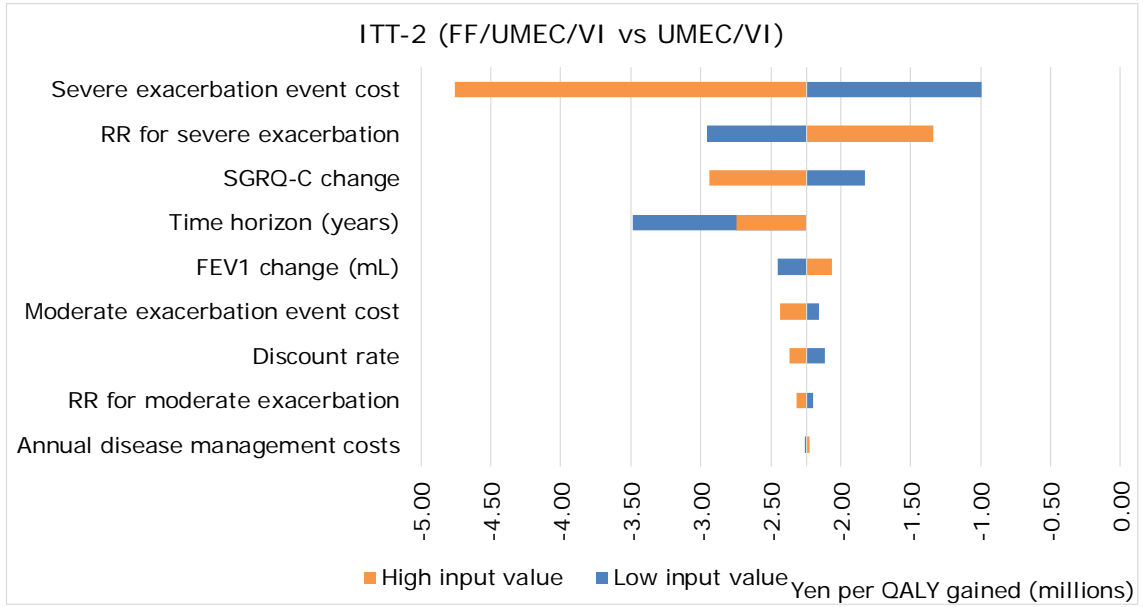
表 5 - 26 一元及び確率論的感度分析の要約:ITT-2

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI -増分¥/QALY			ドミナント		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	ドミナント	ドミナント
分析期間(年)	5	10	仮定	ドミナント	ドミナント
FEV ₁ 変化量 (mL)	39	69	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪 RR	0.71	0.84	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
重度増悪 RR	0.56	0.78	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
SGRQ-C 変化量	-2.89	-1.11	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			100%		

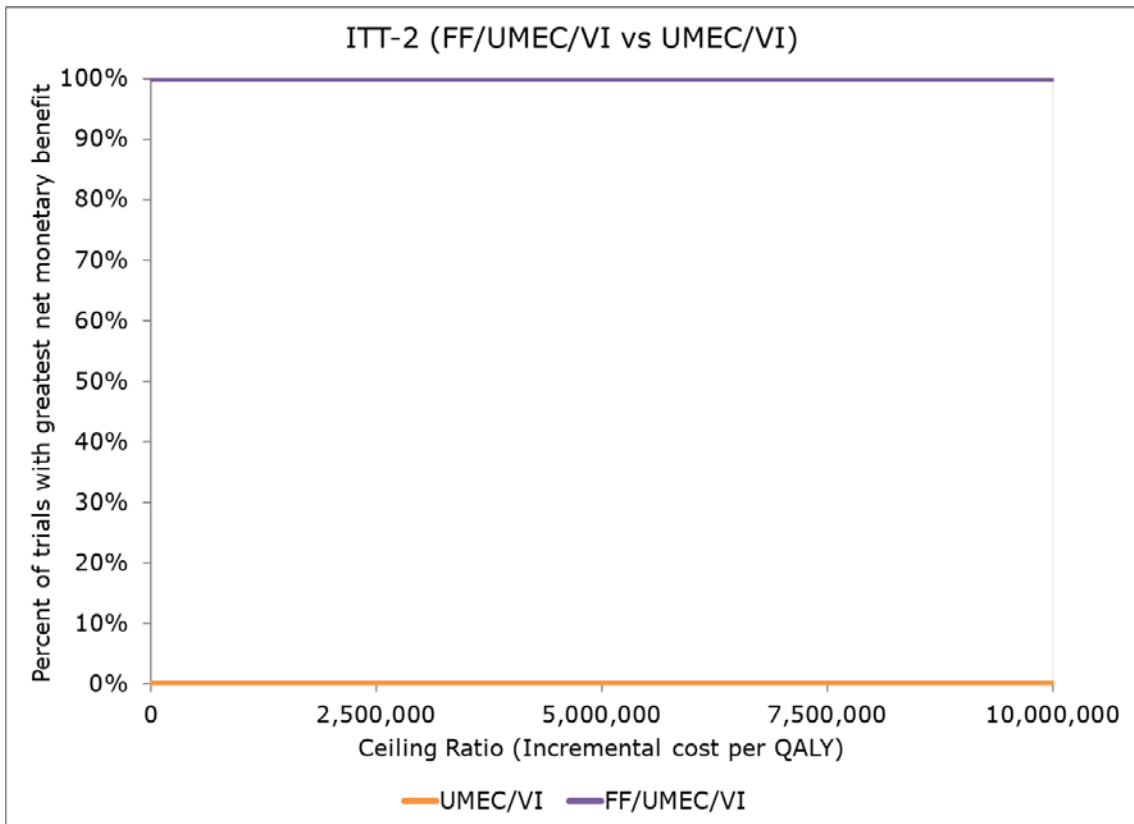
FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; ITT: 治療の意図; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図5 - 2 一元及び確率論的感度分析の結果:ITT-2

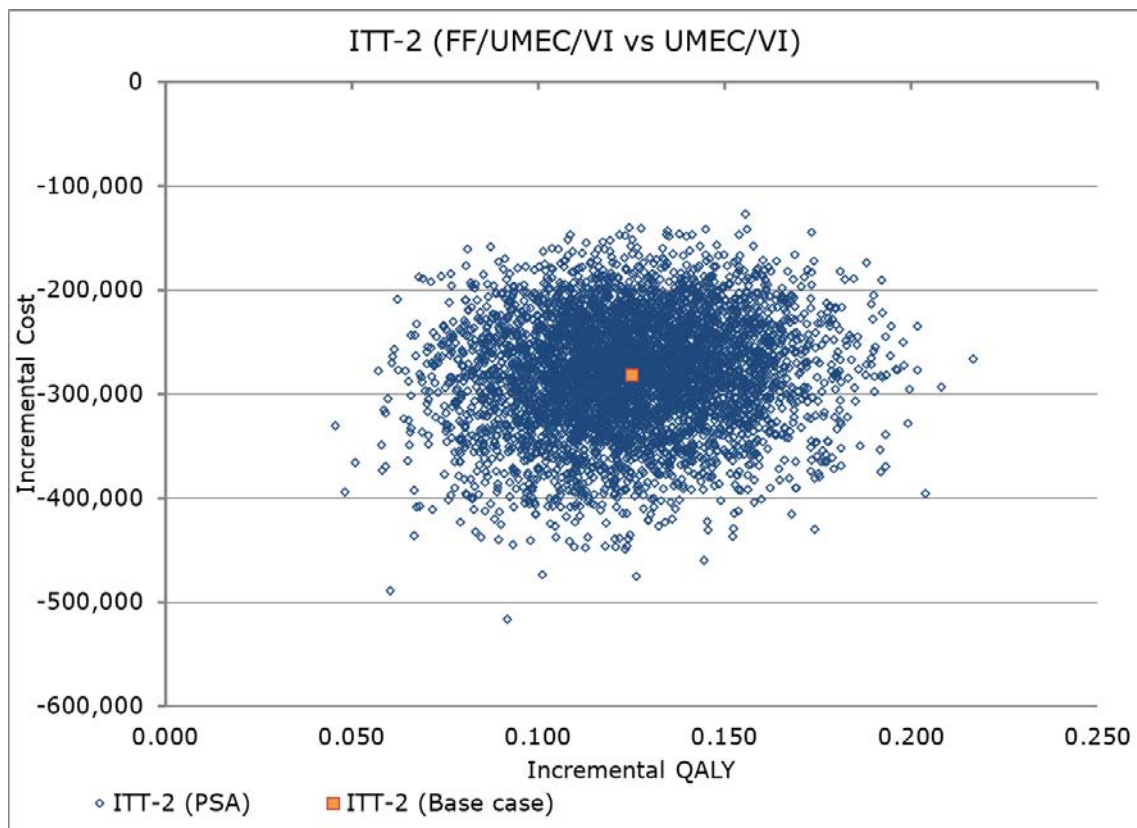
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ITT: 治療の意図; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

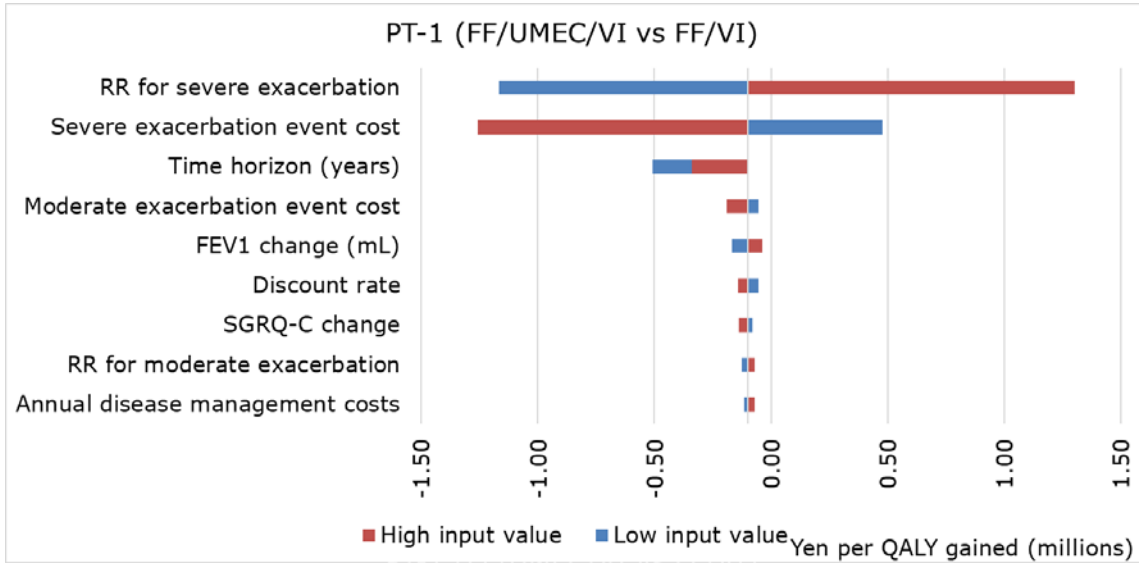
表 5 - 27 一元及び確率論的感度分析の要約:PT-1 (前治療: MITT)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs FF/VI - 増分¥/QALY			ドミナント		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	ドミナント	ドミナント
分析期間(年)	5	10	仮定	ドミナント	ドミナント
FEV ₁ 変化量 (mL)	101	136	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪 RR	0.78	0.95	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
重度増悪 RR	0.65	0.98	95%信頼区間	ドミナント	¥1,303,279
SGRQ-C 変化量	-2.78	-0.56	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥478,746	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			100%		

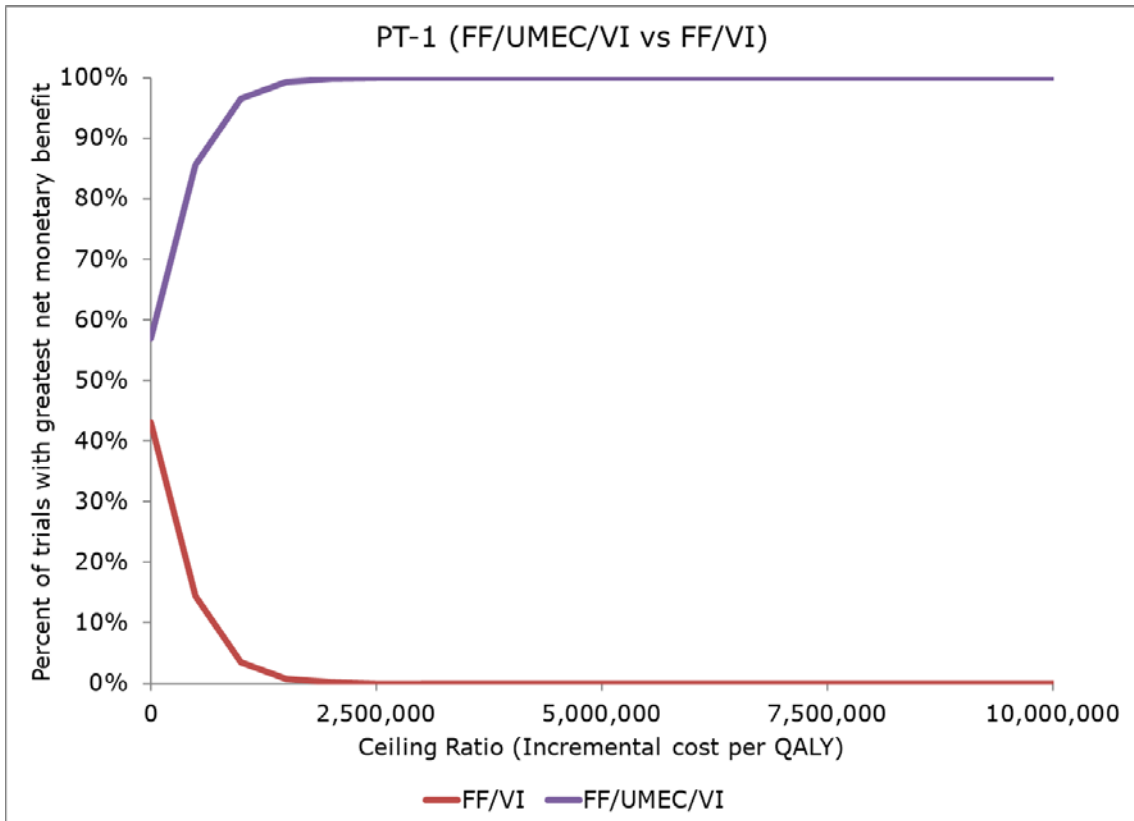
FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図5 - 3 一元及び確率論的感度分析の結果:PT-1 (前治療: MITT)

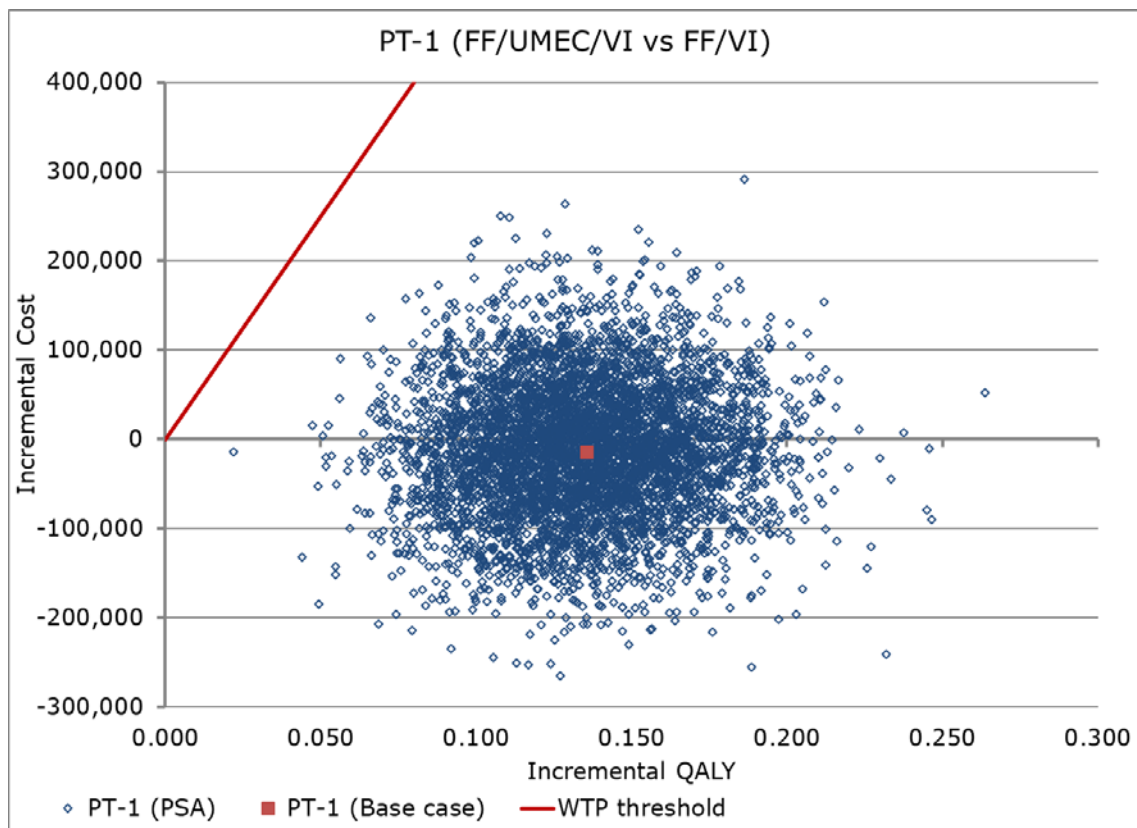
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ: SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

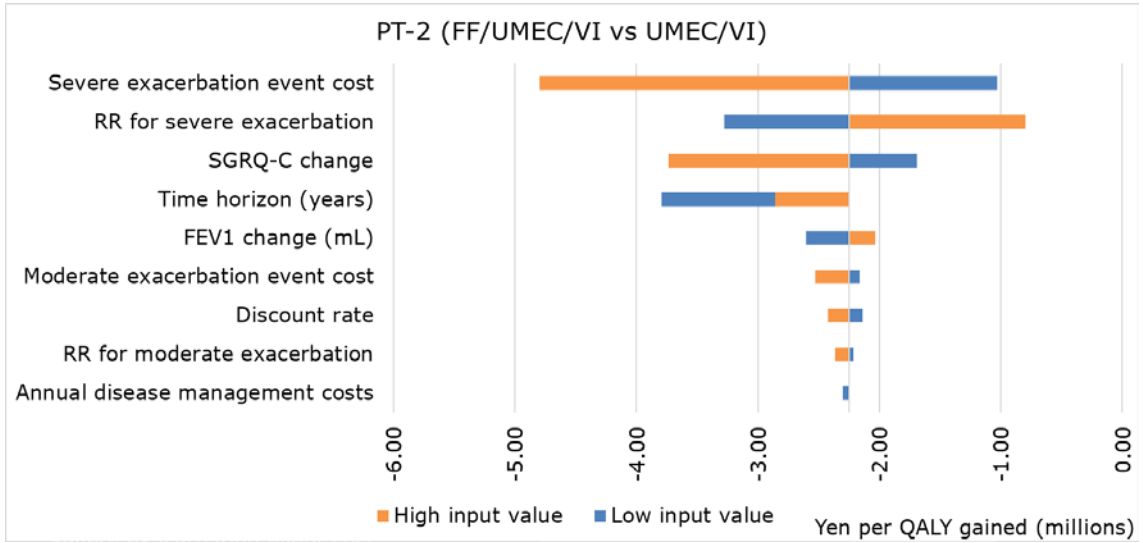
表 5 - 28 一元及び確率論的感度分析の要約:PT-2 (前治療: MITT)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI - 増分¥/QALY			ドミナント		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	ドミナント	ドミナント
分析期間(年)	5	10	仮定	ドミナント	ドミナント
FEV ₁ 変化量 (mL)	35	78	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪 RR	0.63	0.79	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
重度増悪 RR	0.52	0.85	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
SGRQ-C 変化量	-3.11	-0.33	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			100%		

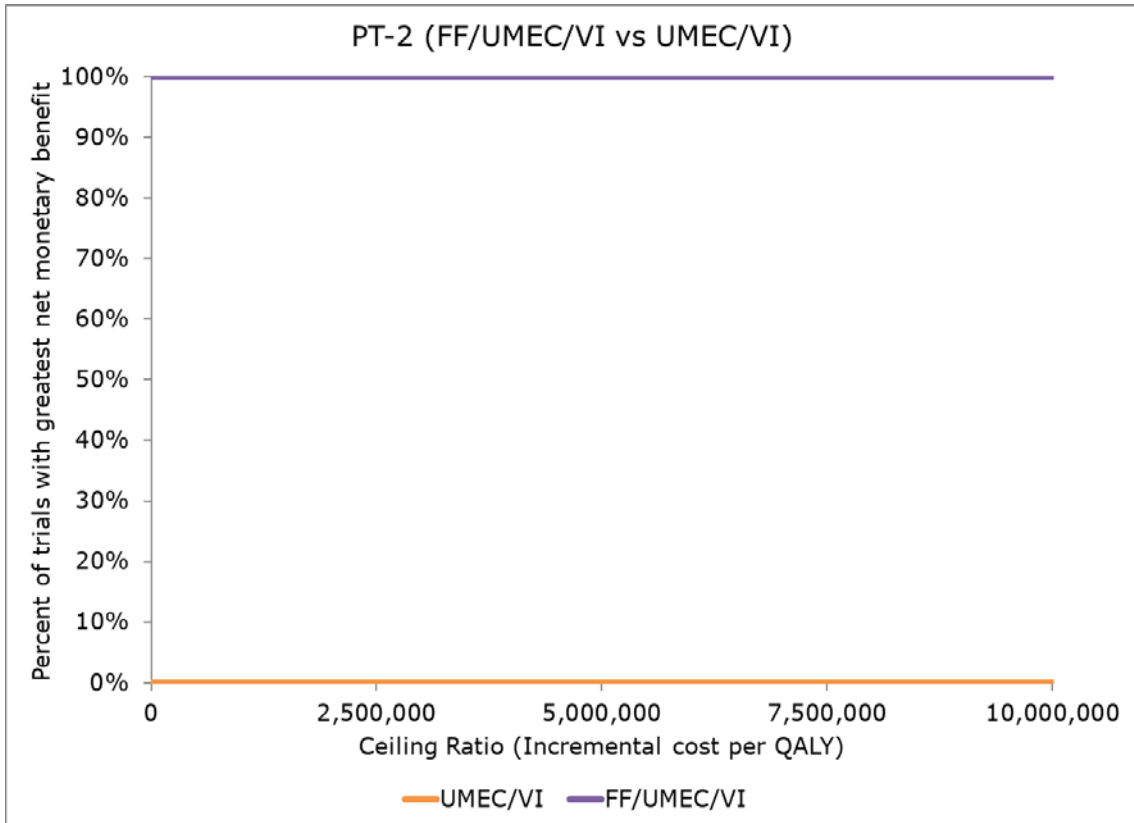
FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図5 - 4 一元及び確率論的感度分析の結果:PT-2 (前治療: MITT)

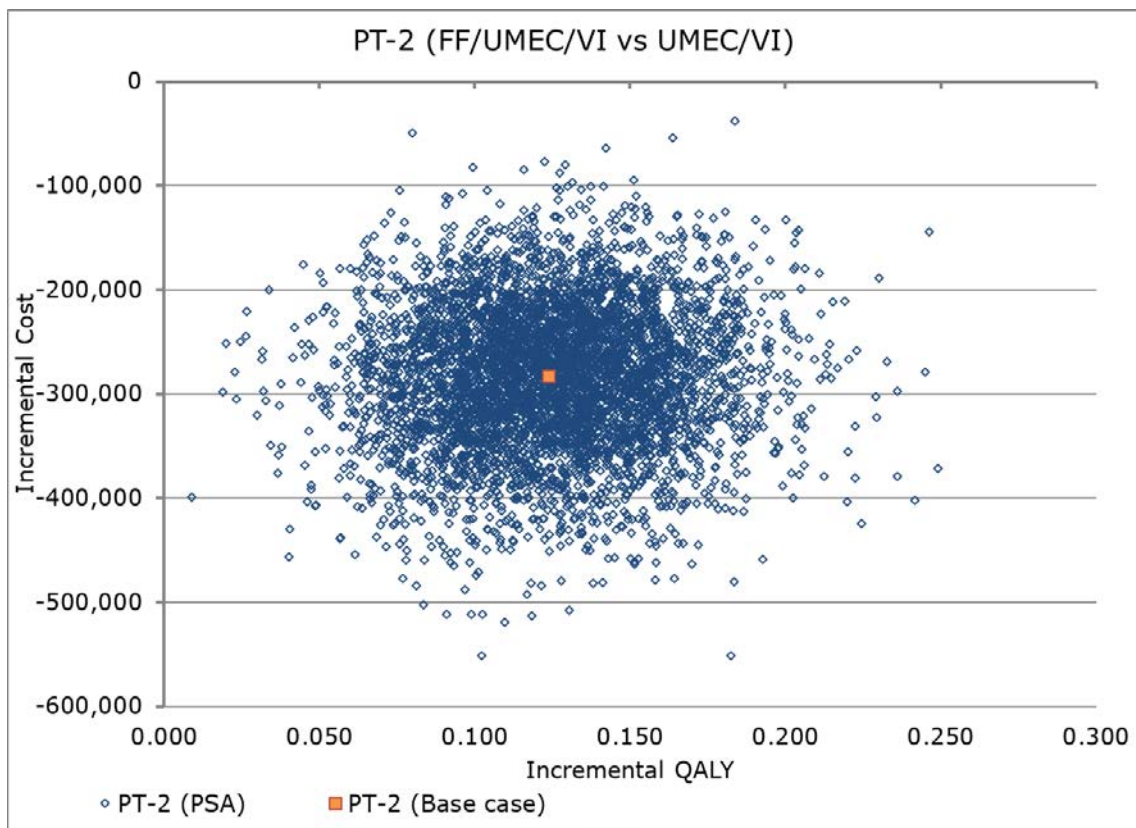
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGQR-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

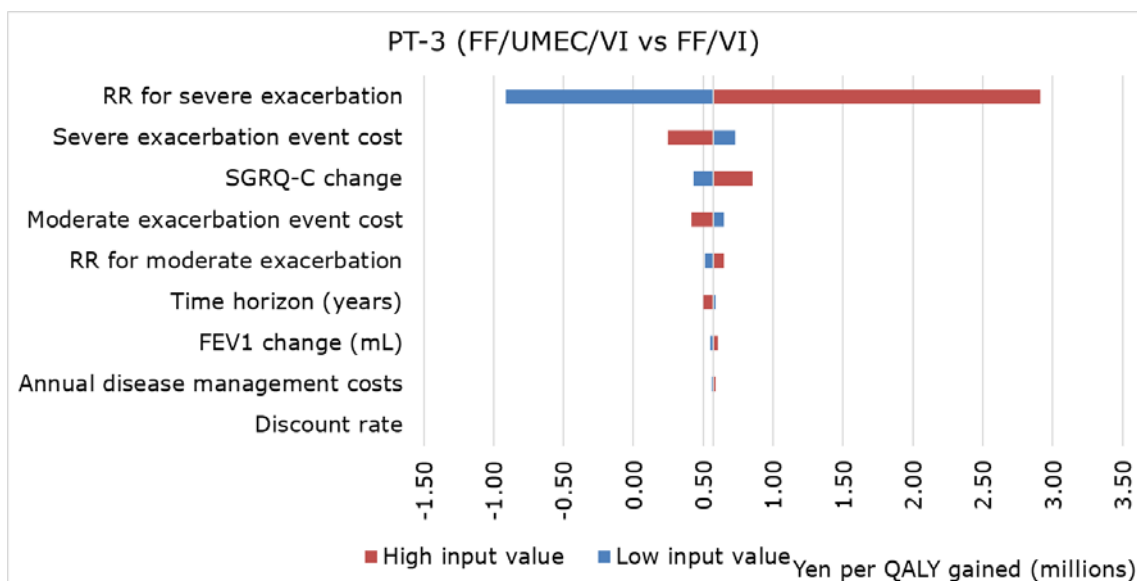
表 5 - 29 一元及び確率論的感度分析の要約:PT-3 (前治療: ICS+LABA)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs FF/VI - 増分¥/QALY			¥569,464		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	¥574,524	¥567,569
分析期間(年)	5	10	仮定	¥588,971	¥500,516
FEV ₁ 変化量 (mL)	52	96	95%信頼区間	¥547,231	¥601,832
中等度増悪 RR	0.68	0.9	95%信頼区間	¥509,828	¥649,227
重度増悪 RR	0.7	1.22	95%信頼区間	ドミナント	¥2,913,579
SGRO-C 変化量	-4.00	-1.11	95%信頼区間	¥429,840	¥852,767
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥648,001	¥412,391
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥730,837	¥246,719
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	¥560,658	¥587,077
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			100%		

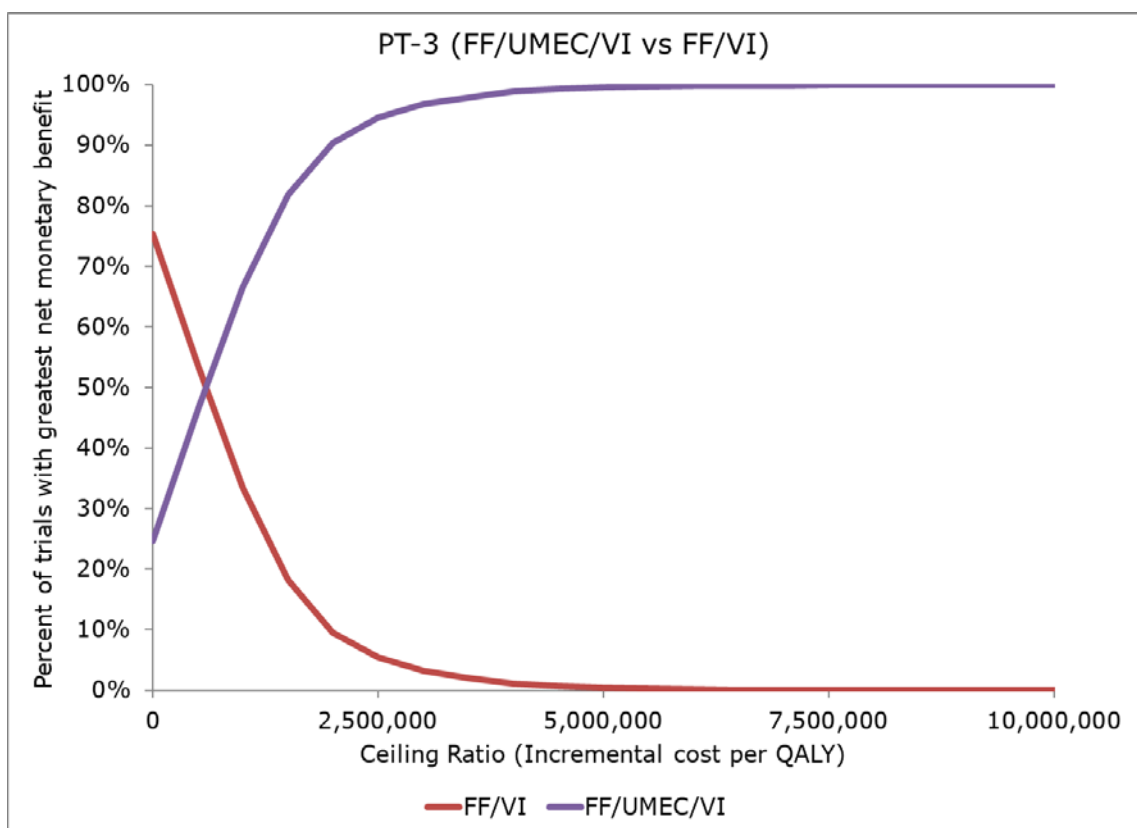
FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRO-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図5 - 5 一元及び確率論的感度分析の結果:PT-3 (前治療: ICS+LABA)

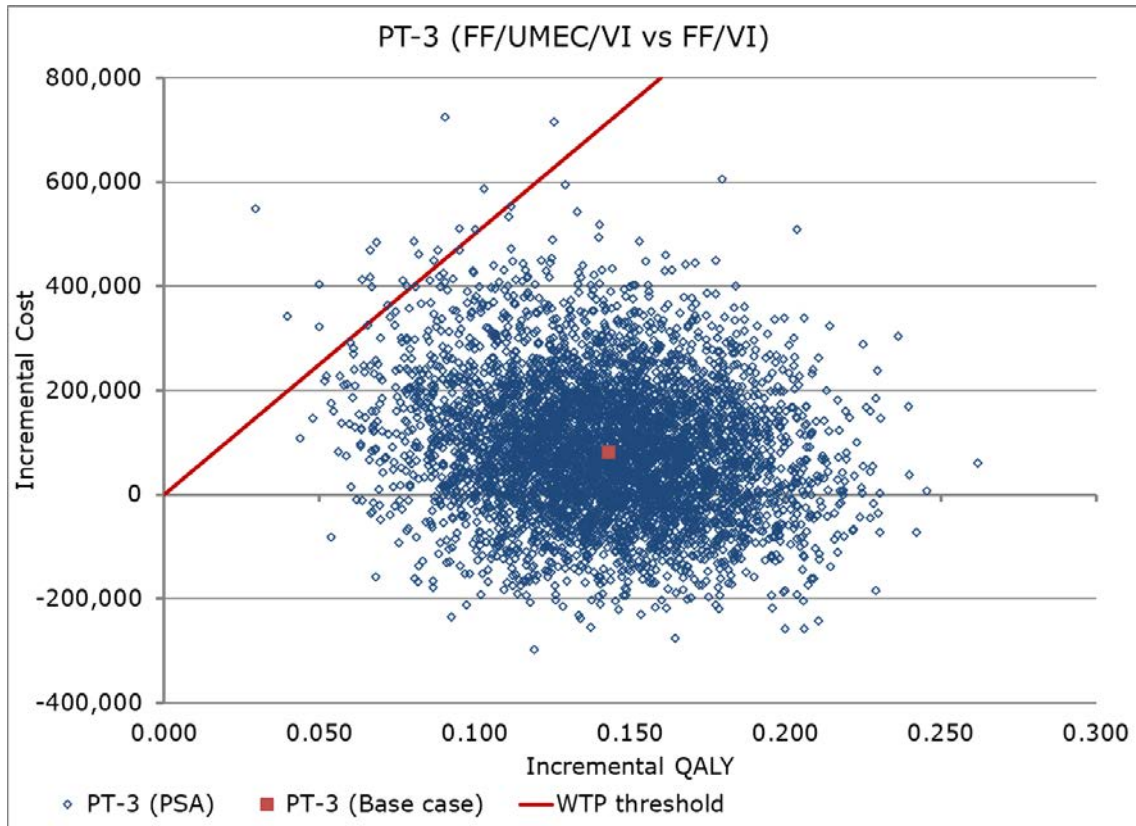
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

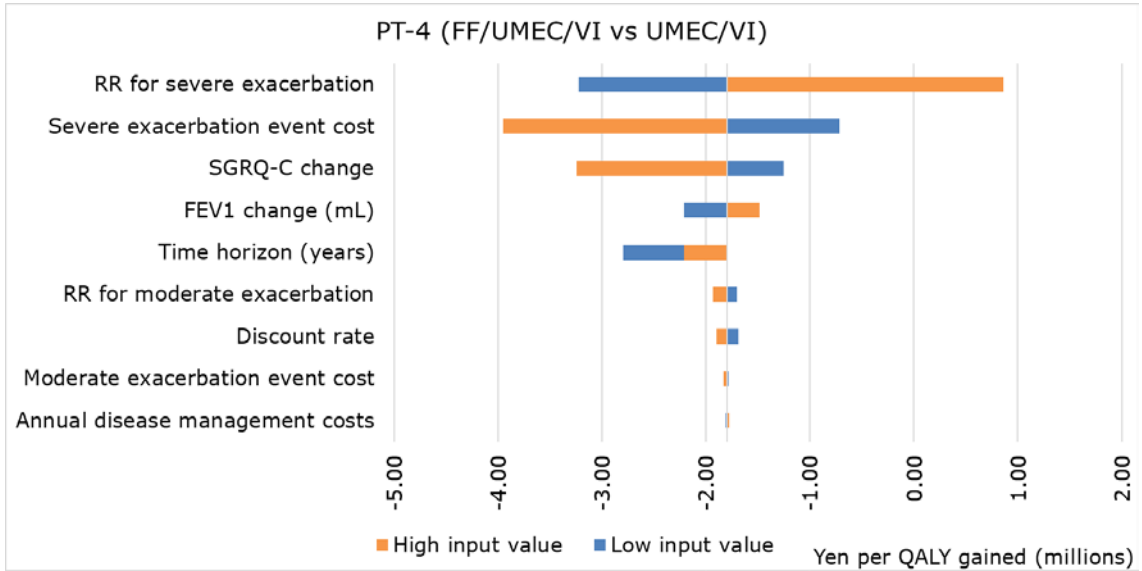
表 5 - 30 一元及び確率論的感度分析の要約 PT-4 (前治療: LAMA+LABA or LAMA)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI - 増分¥/QALY			ドミナント		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	ドミナント	ドミナント
分析期間(年)	5	10	仮定	ドミナント	ドミナント
FEV ₁ 変化量 (mL)	54	130	95% 信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪 RR	0.74	1.15	95% 信頼区間	ドミナント	ドミナント
重度増悪 RR	0.41	1.03	95% 信頼区間	ドミナント	¥857,819
SGRQ-C 変化量	-4.44	-0.44	95% 信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			100%		

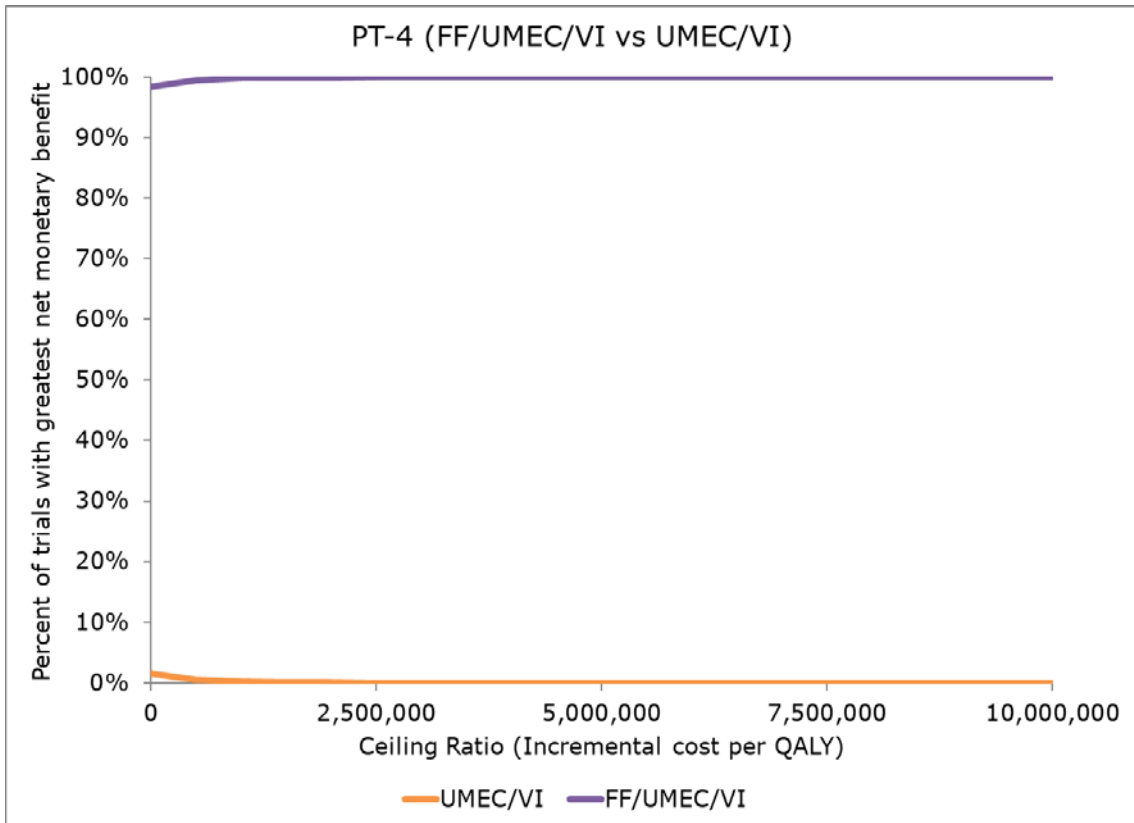
FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図5 - 6 一元及び確率的感度分析の結果:PT-4 (前治療: LAMA+LABA or LAMA)

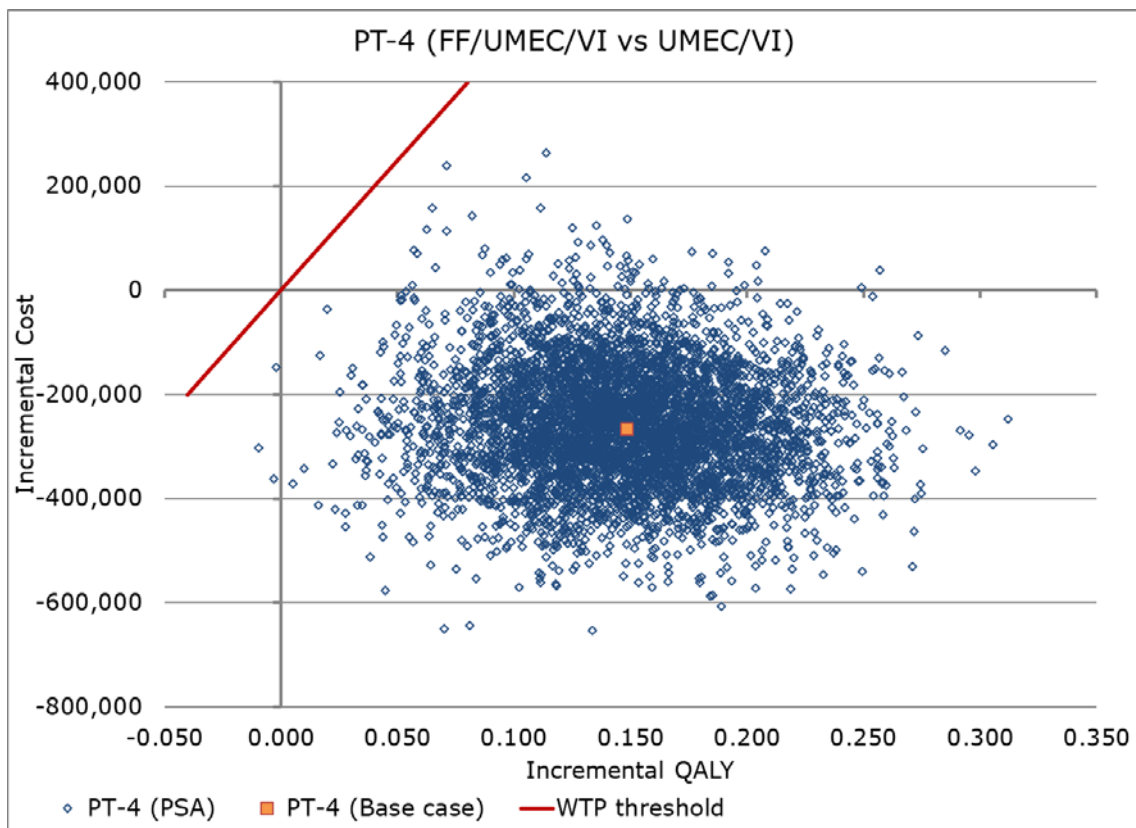
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRO-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

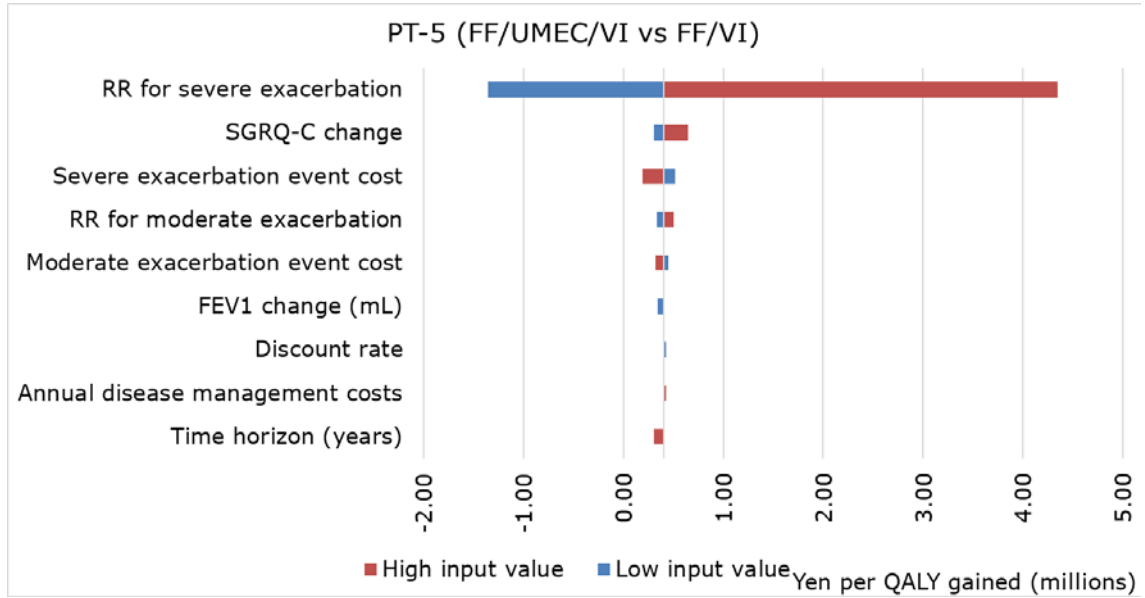
表 5 - 31 一元及び確率論的感度分析の要約:PT-5 (前治療: LAMA)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs FF/VI - 増分¥/QALY			¥406,815		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	¥424,016	¥393,096
分析期間(年)	5	10	仮定	¥303,975	¥307,670
FEV ₁ 変化量 (mL)	83	180	95%信頼区間	¥346,665	¥411,883
中等度増悪 RR	0.6	1.05	95%信頼区間	¥338,981	¥504,612
重度増悪 RR	0.49	1.65	95%信頼区間	ドミナント	¥4,349,877
SGRQ-C 変化量	-6.56	-1.56	95%信頼区間	¥302,662	¥650,276
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥449,084	¥322,278
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥514,802	¥190,843
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	¥396,747	¥426,952
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			97%		

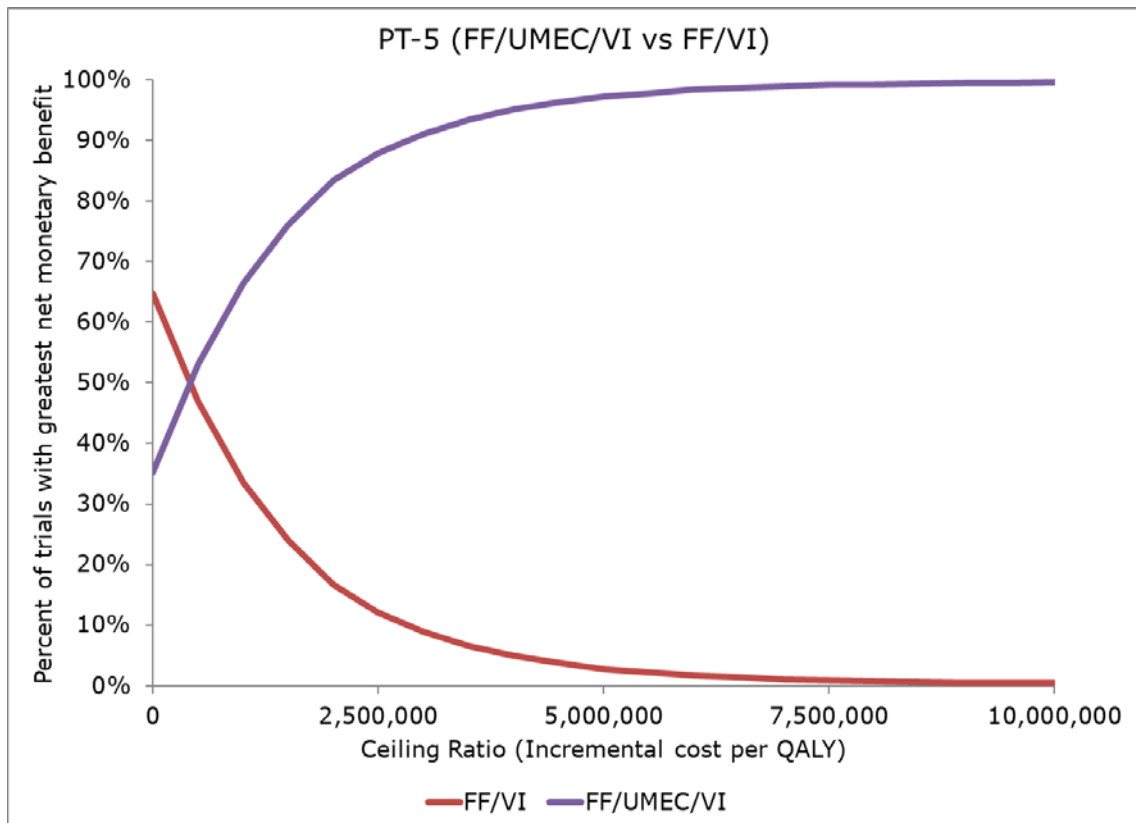
FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 7 一元及び確率論的感度分析の結果:PT-5 (前治療: LAMA)

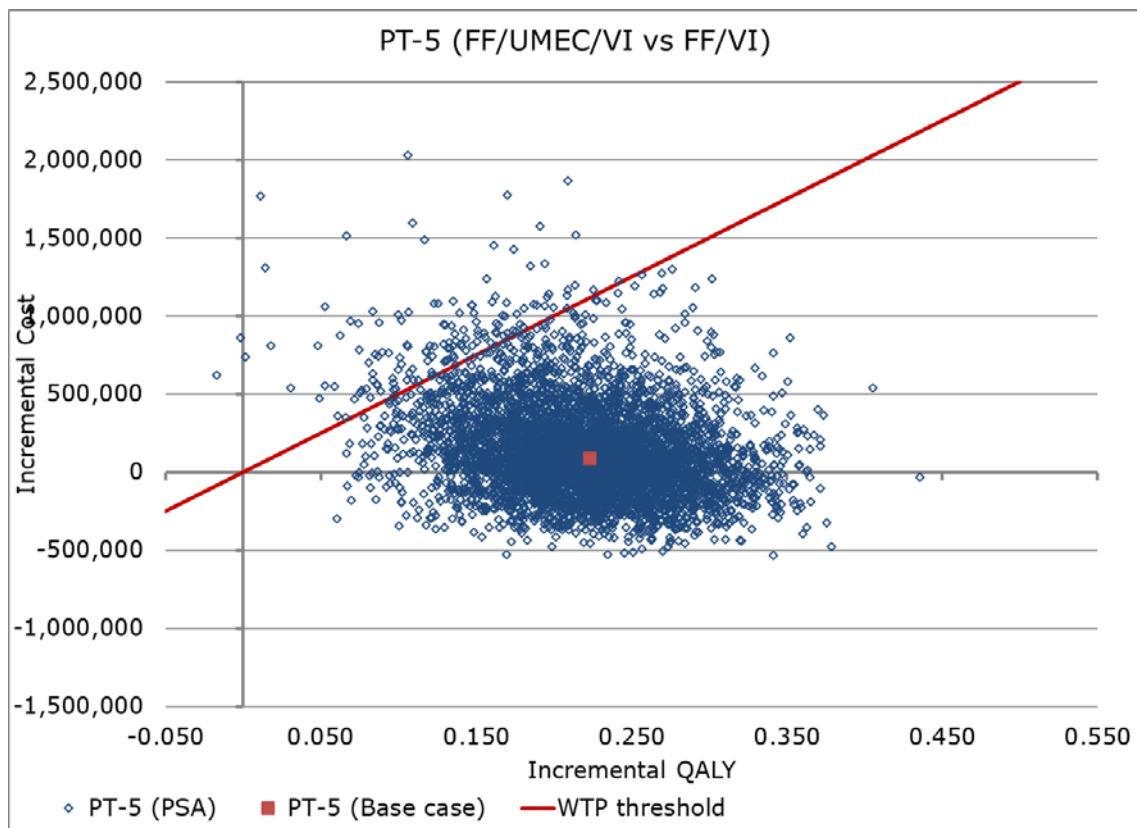
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬;
 PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory
 Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

表 5 - 32 一元及び確率論的感度分析の要約:EOS-1 (EOS < 100/μL)

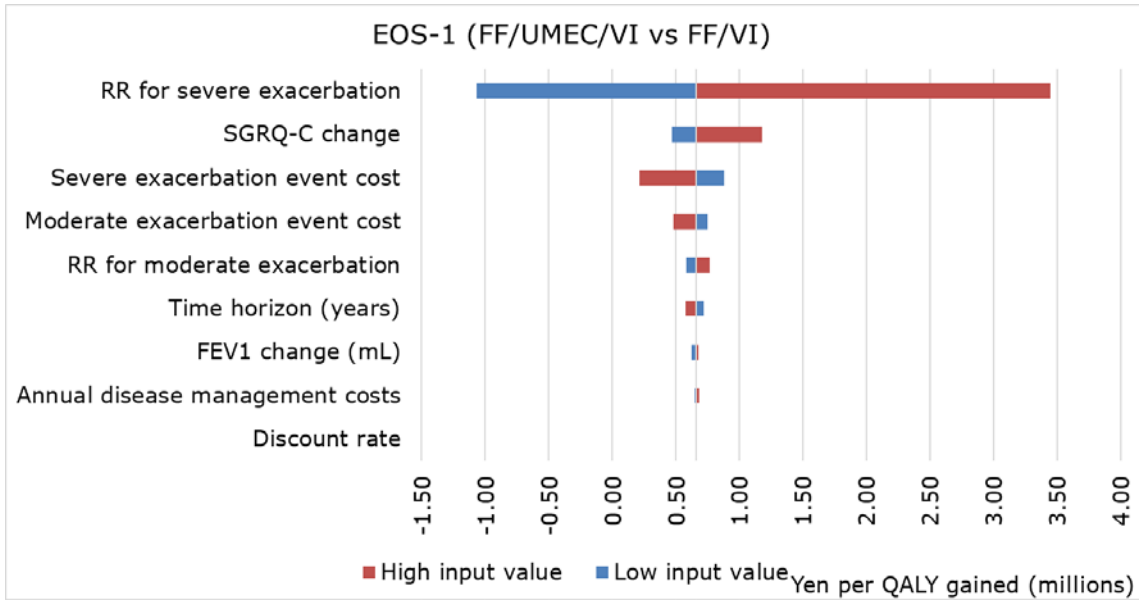
基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs FF/VI - 増分¥/QALY			¥658,622		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	¥662,350	¥658,655
分析期間(年)	5	10	仮定	¥720,220	¥578,244
FEV ₁ 変化量 (mL)	58	105	95%信頼区間	¥621,391	¥674,972
中等度増悪 RR	0.69	0.91	95%信頼区間	¥581,709	¥764,016
重度増悪 RR	0.7	1.2	95%信頼区間	ドミナント	¥3,444,714
SGRQ-C 変化量	-3.11	-0.11	95%信頼区間	¥470,184	¥1,179,601
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥748,475	¥478,917
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥881,576	¥212,714
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	¥646,548	¥682,770
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			99%		

EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St.

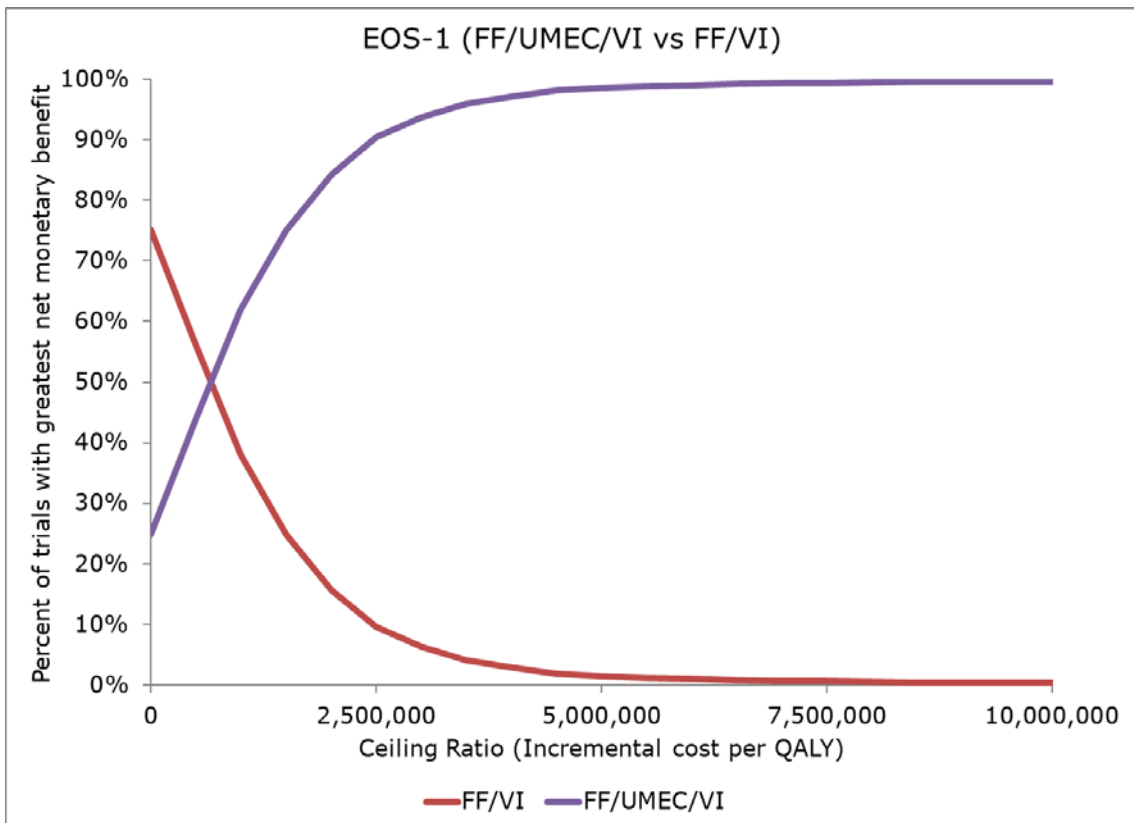
George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図5 - 8 一元及び確率論的感度分析の結果:EOS-1 (EOS < 100/μL)

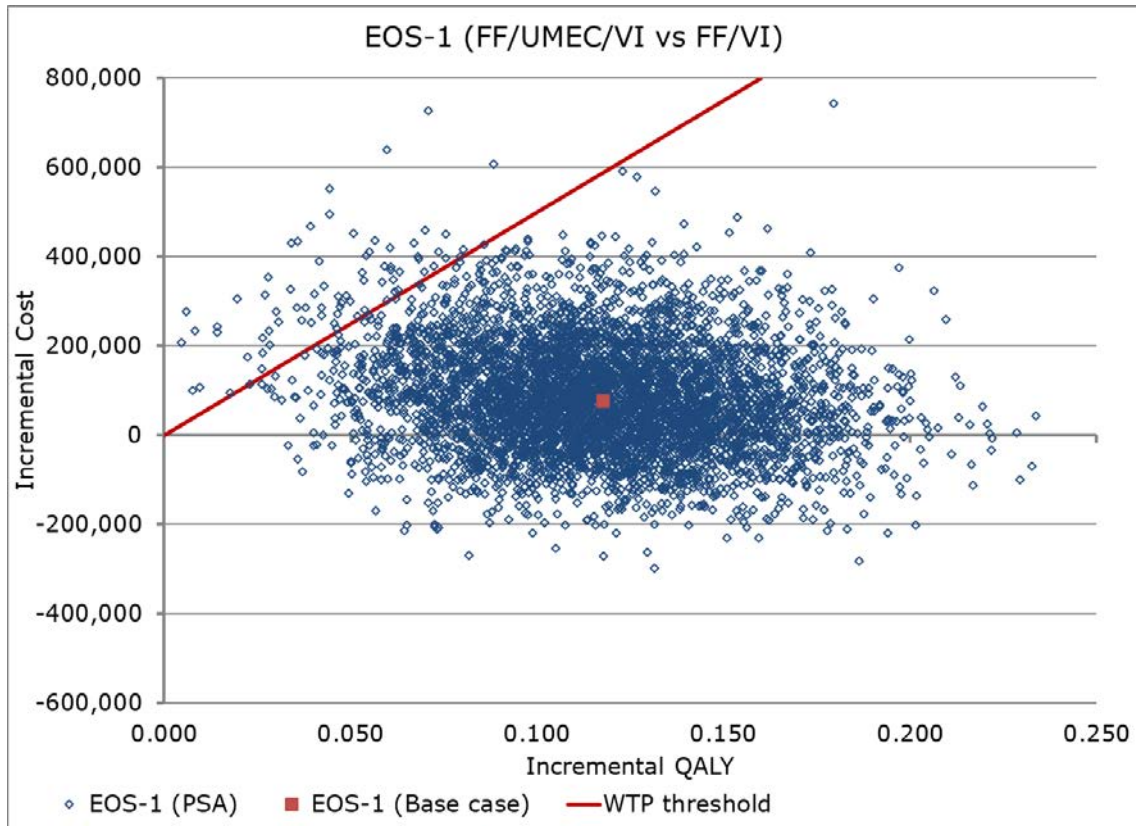
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ピラントロール; WTP: 支払い意思額

表 5 - 33 一元及び確率論的感度分析の要約:EOS-2 (EOS ≥100/μL)

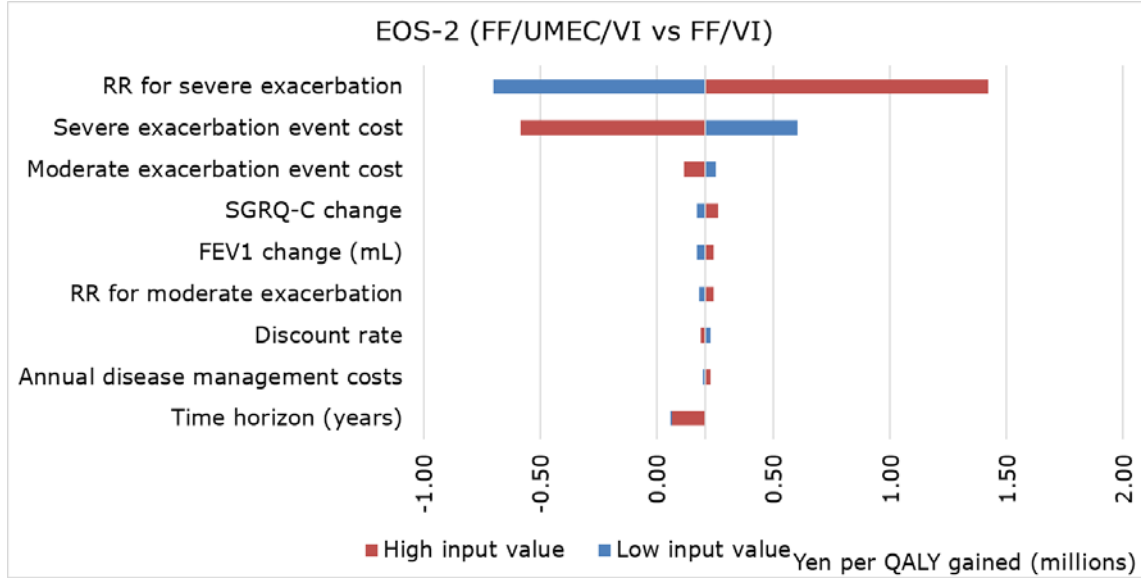
基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs FF/VI - 増分¥/QALY			¥208,427		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	¥231,610	¥189,684
分析期間(年)	5	10	仮定	¥58,808	¥65,821
FEV ₁ 変化量 (mL)	88	116	95%信頼区間	¥171,353	¥243,628
中等度増悪 RR	0.8	0.93	95%信頼区間	¥181,551	¥243,977
重度増悪 RR	0.72	1.01	95%信頼区間	ドミナント	¥1,420,752
SGRQ-C 変化量	-3.00	-1.22	95%信頼区間	¥172,657	¥263,844
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥253,890	¥117,501
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥604,595	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	¥197,169	¥230,943
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			100%		

EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St.

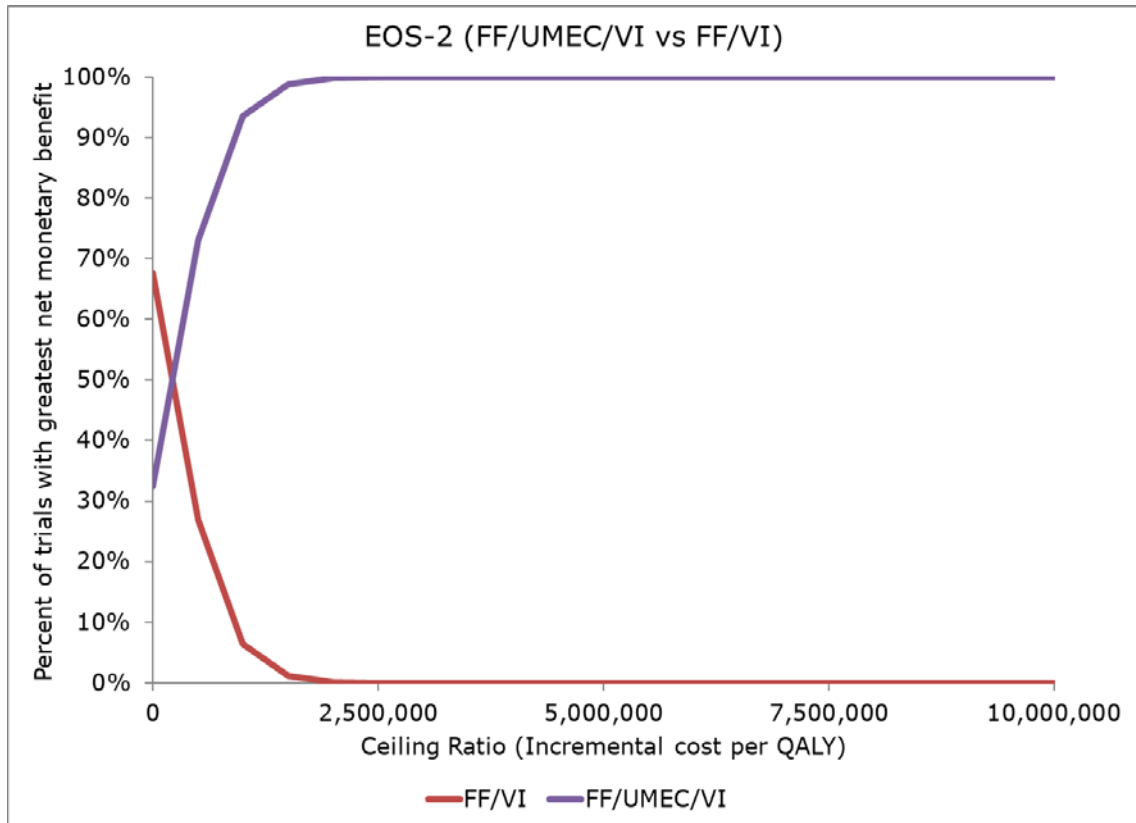
George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 9 一元及び確率論的感度分析の結果:EOS-2 (EOS $\geq 100/\mu\text{L}$)

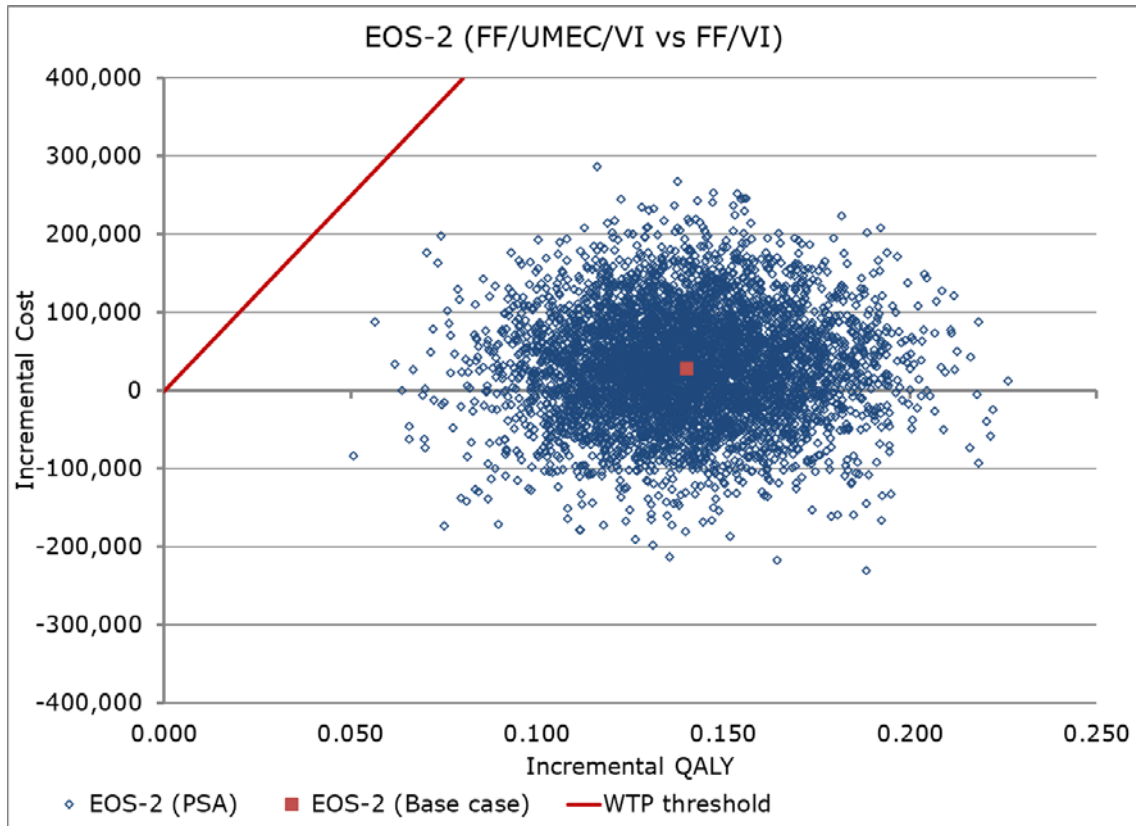
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビラテロール; WTP: 支払い意思額

表 5 - 34 一元及び確率論的感度分析の要約:EOS-3 (EOS <100/ μ L)

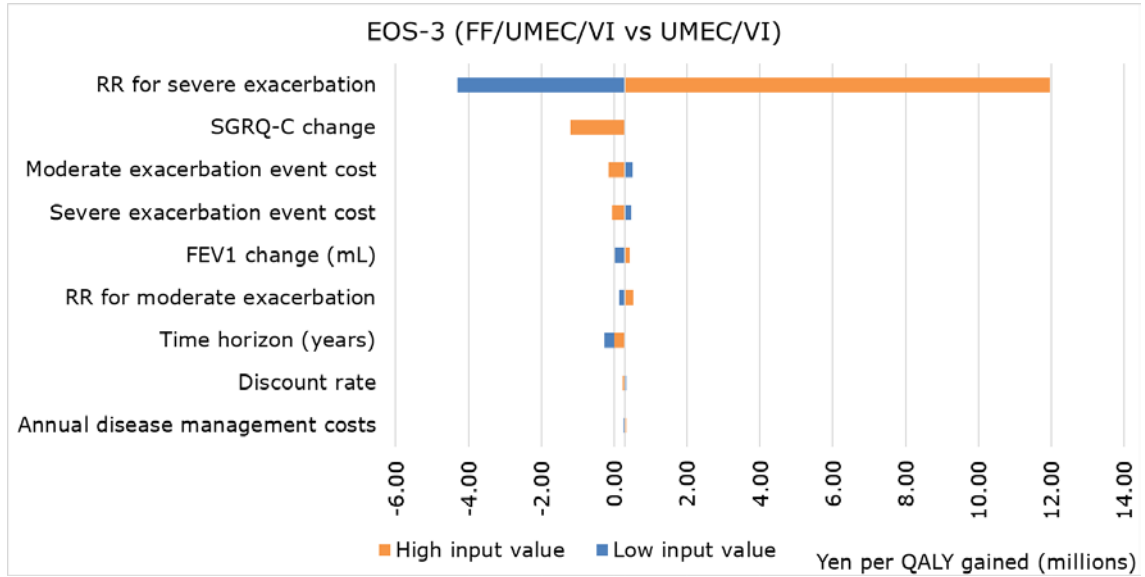
基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI - 増分¥/QALY			¥282,242		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	¥333,139	¥235,982
分析期間(年)	5	10	仮定	ドミナント	¥8,001
FEV ₁ 変化量 (mL)	12	69	95%信頼区間	¥24,294	¥431,189
中等度増悪 RR	0.67	0.94	95%信頼区間	¥136,324	¥517,475
重度増悪 RR	0.69	1.35	95%信頼区間	ドミナント	¥11,953,965
SGRQ-C 変化量	-2.22	1.44	95%信頼区間	¥124,014	ドミネイティッド
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥498,255	ドミナント
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥456,628	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	¥260,471	¥325,783
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			78%		

EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St.

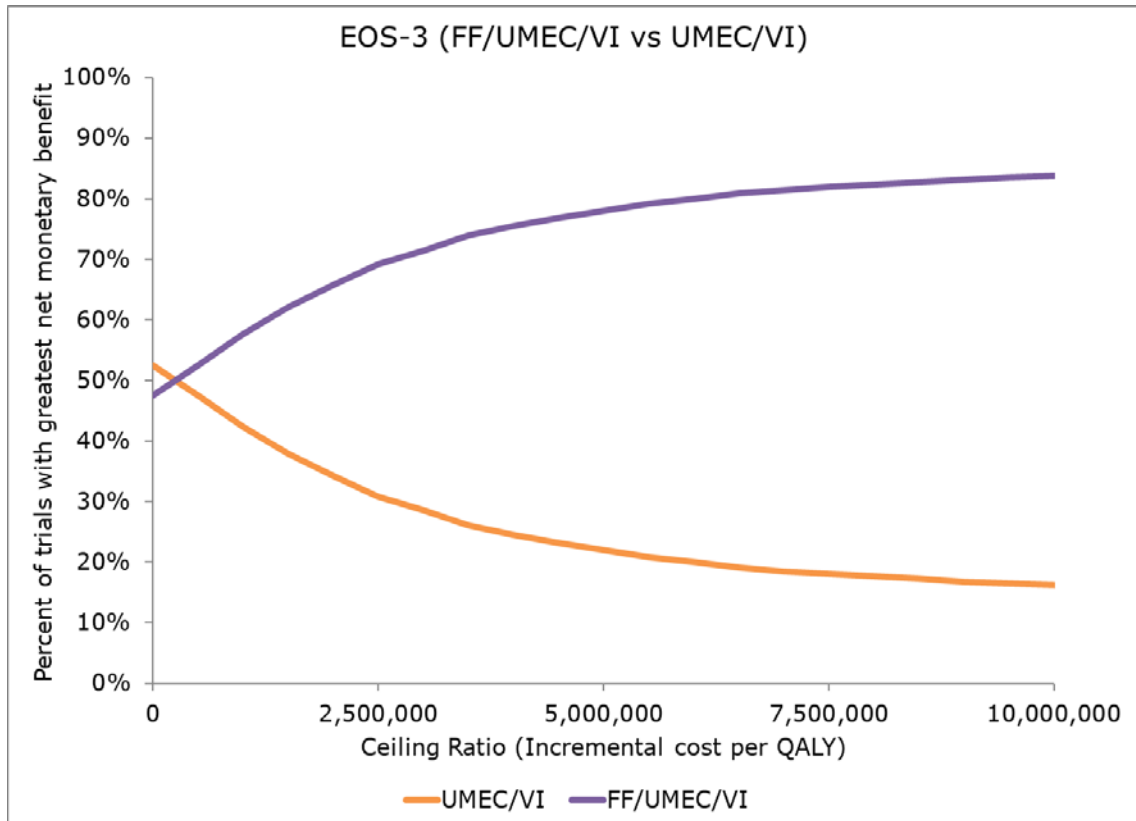
George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 10 一元及び確率論的感度分析の結果 EOS-3 (EOS <100/μL)

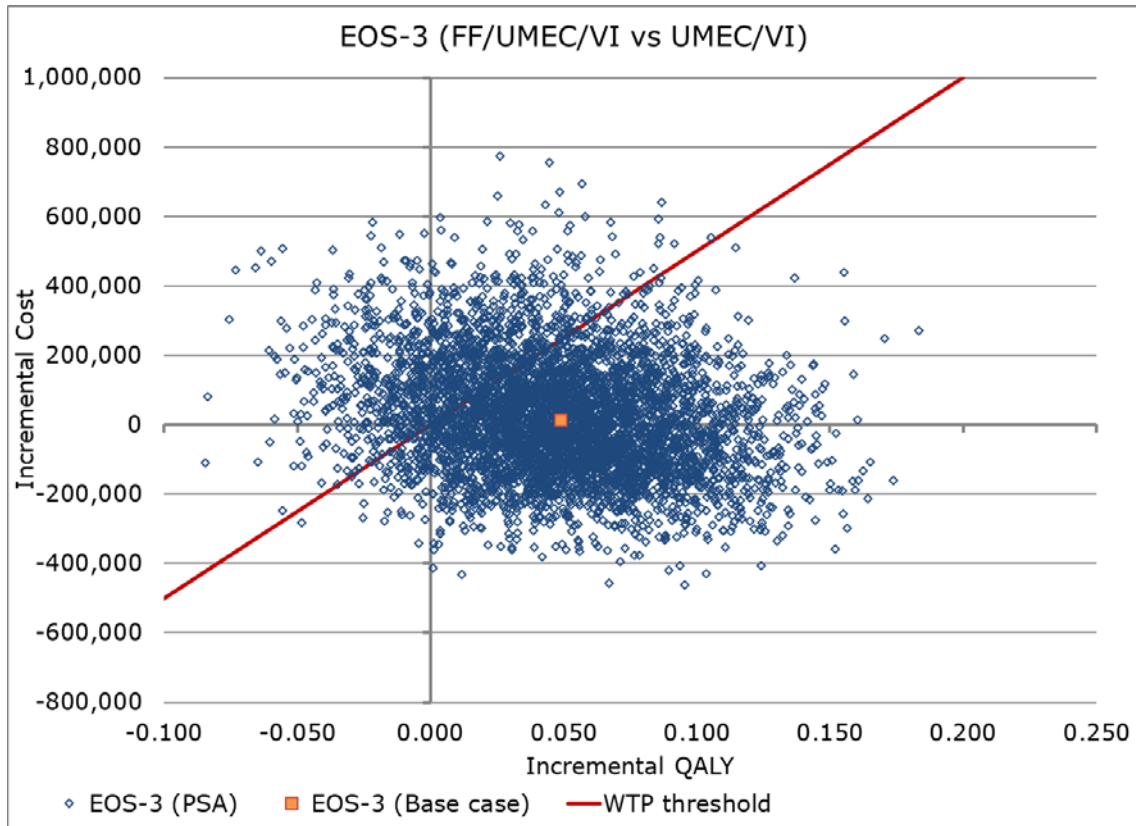
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビラントロール; WTP: 支払い意思額

表 5 - 35 一元及び確率論的感度分析の要約:EOS-4 (EOS ≥ 100/μL)

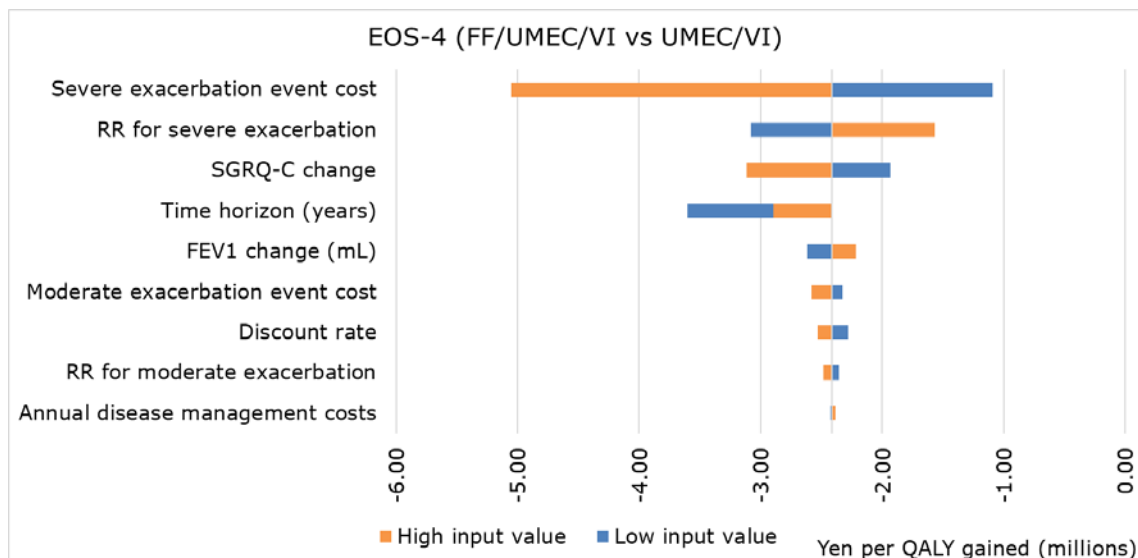
基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI - 増分¥/QALY			ドミナント		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	ドミナント	ドミナント
分析期間(年)	5	10	仮定	ドミナント	ドミナント
FEV ₁ 変化量 (mL)	41	76	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪 RR	0.69	0.84	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
重度増悪 RR	0.48	0.72	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
SGRQ-C 変化量	-3.56	-1.44	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			100%		

EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St.

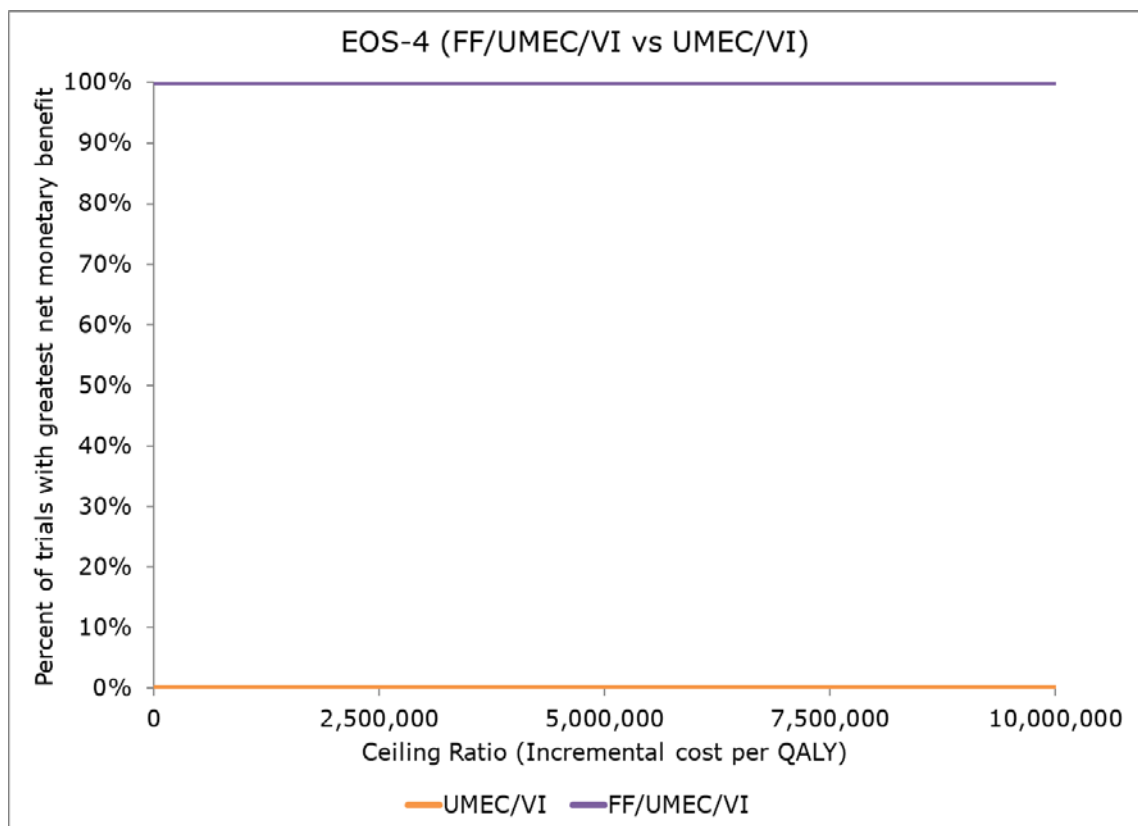
George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 11 一元及び確率論的感度分析の結果:EOS-4 (EOS \geq 100 μ L)

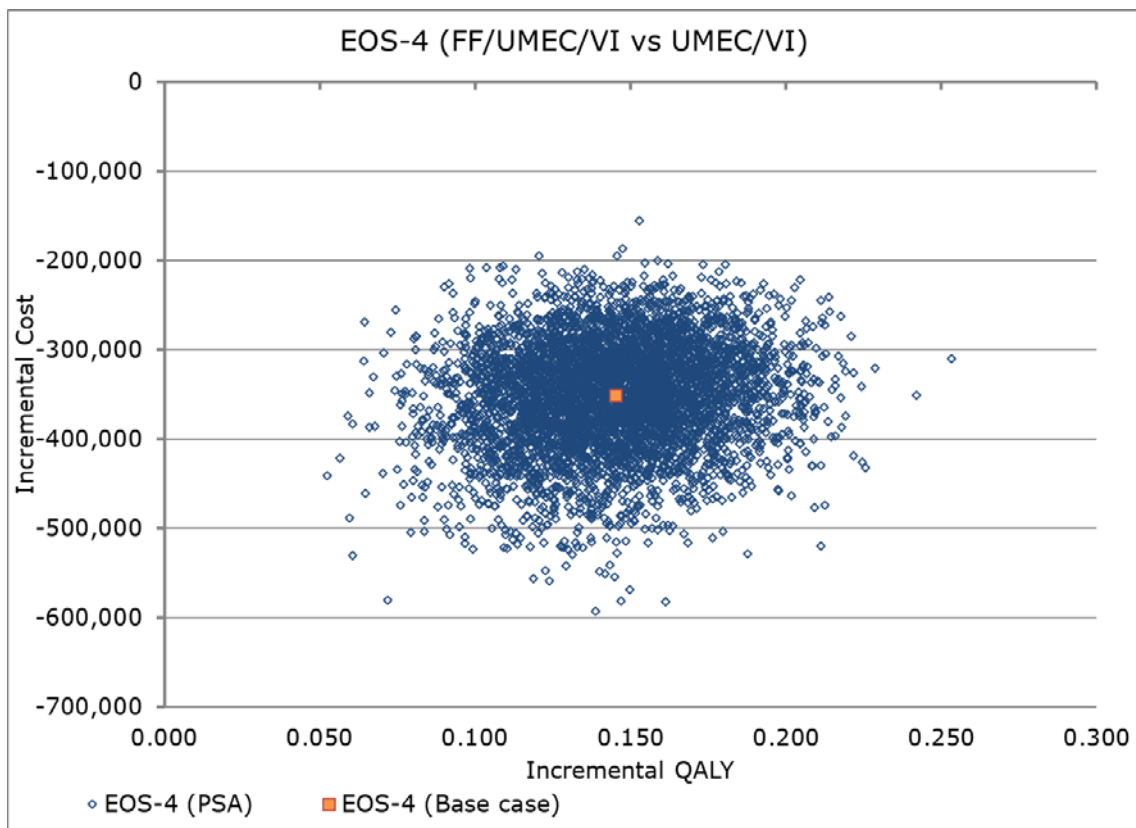
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビラテロール; WTP: 支払い意思額

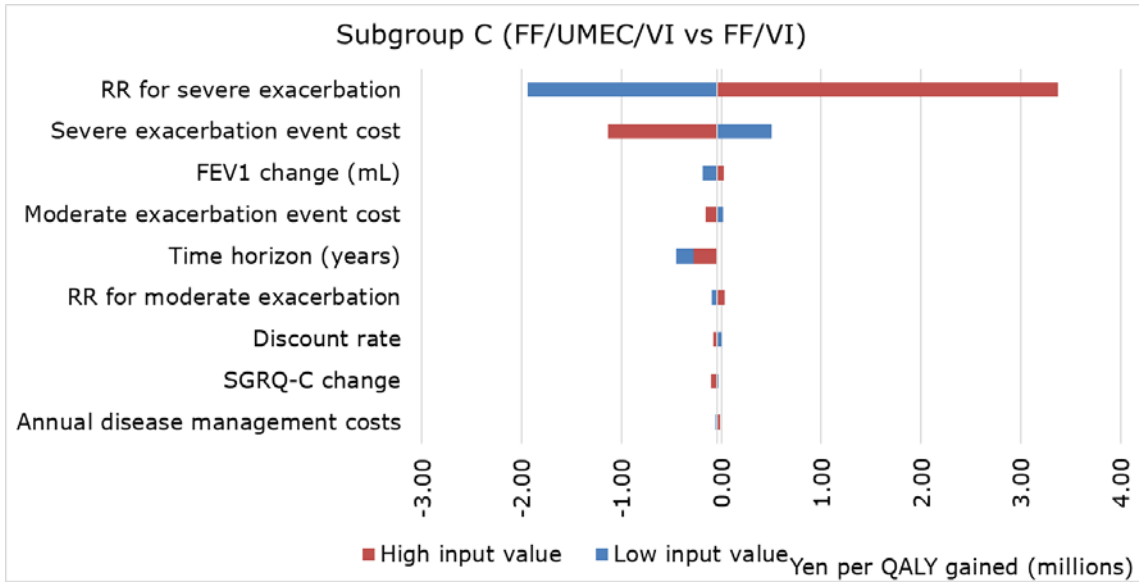
表 5 - 36 一元及び確率論的感度分析の要約:サブグループ C (前治療: MITT + EOS < 100/μL)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs FF/VI - 増分¥/QALY			ドミナント		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	¥4,172	ドミナント
分析期間(年)	5	10	仮定	ドミナント	ドミナント
FEV ₁ 変化量 (mL)	83	150	95%信頼区間	ドミナント	¥23,075
中等度増悪 RR	0.67	1.01	95%信頼区間	ドミナント	¥29,684
重度増悪 RR	0.54	1.21	95%信頼区間	ドミナント	¥3,368,229
SGRQ-C 変化量	-3.89	0.78	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥17,892	ドミナント
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥506,450	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			98%		

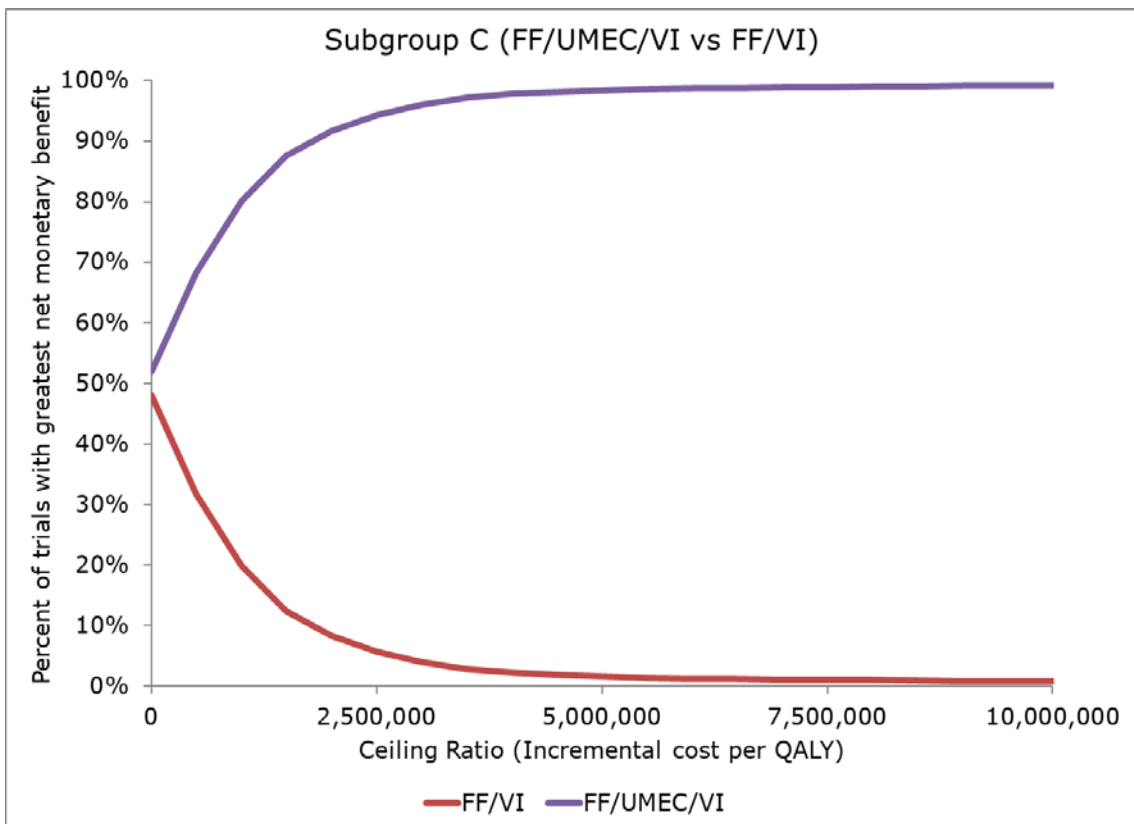
EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 12 一元及び確率論的感度分析の結果:サブグループ C (前治療: MITT + EOS < 100/μL)

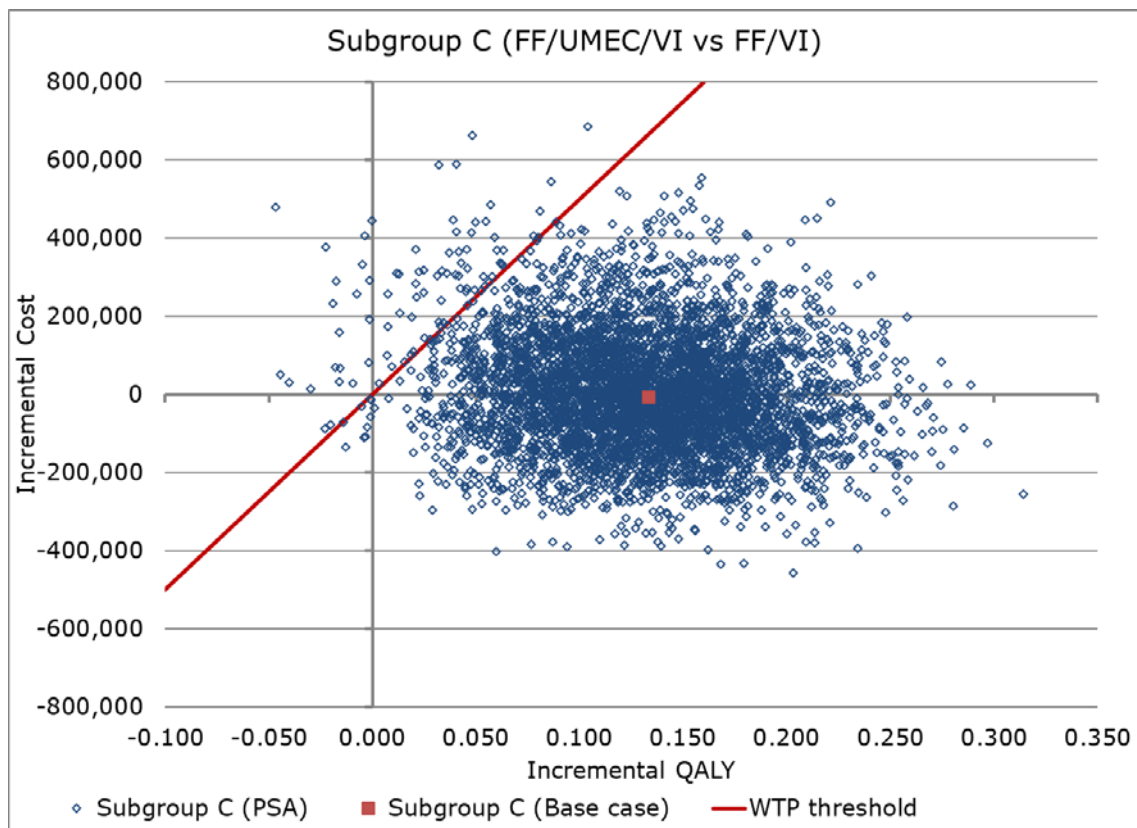
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

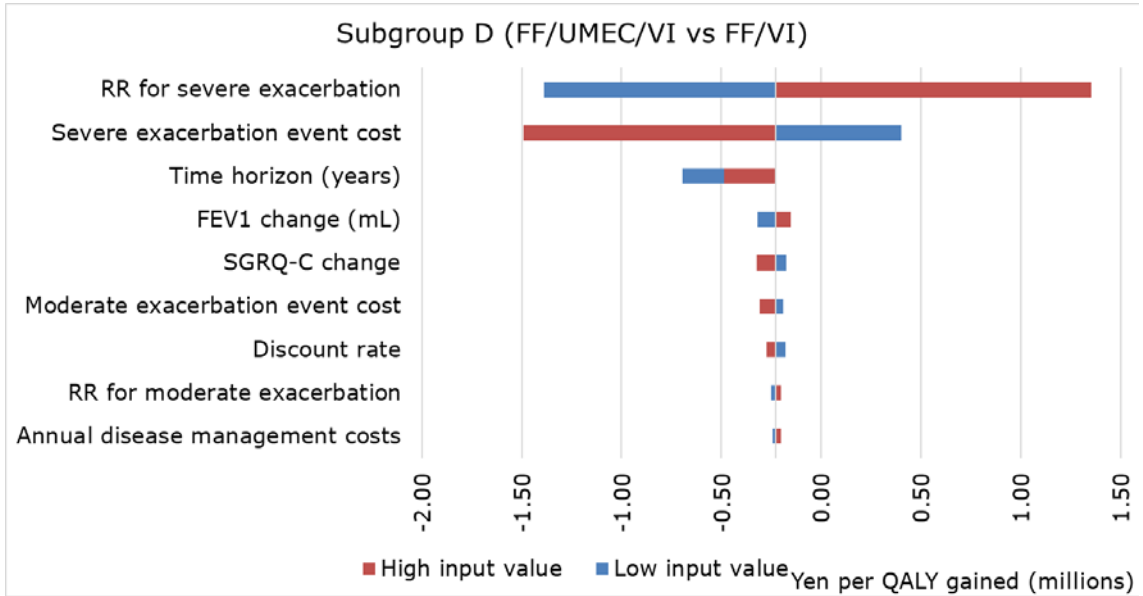
表 5 - 37 一元及び確率論的感度分析の要約:サブグループ D (前治療: MITT + EOS \geq 100/ μ L)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs FF/VI - 増分¥/QALY			ドミナント		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	ドミナント	ドミナント
分析期間(年)	5	10	仮定	ドミナント	ドミナント
FEV ₁ 変化量 (mL)	100	140	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪 RR	0.78	0.98	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
重度増悪 RR	0.61	0.99	95%信頼区間	ドミナント	¥1,354,828
SGRQ-C 変化量	-3.11	-0.56	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥401,028	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			100%		

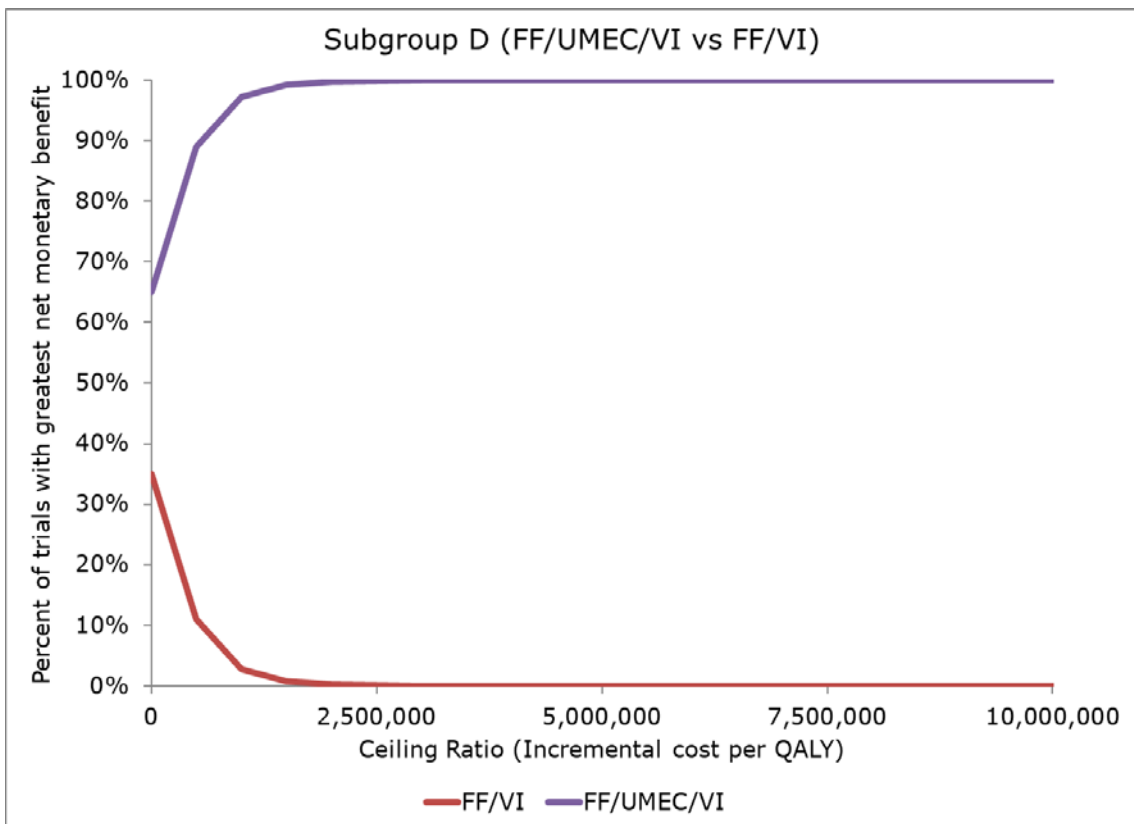
EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 13 一元及び確率論的感度分析の結果:サブグループ D (前治療: MITT + EOS \geq 100/ μ L)

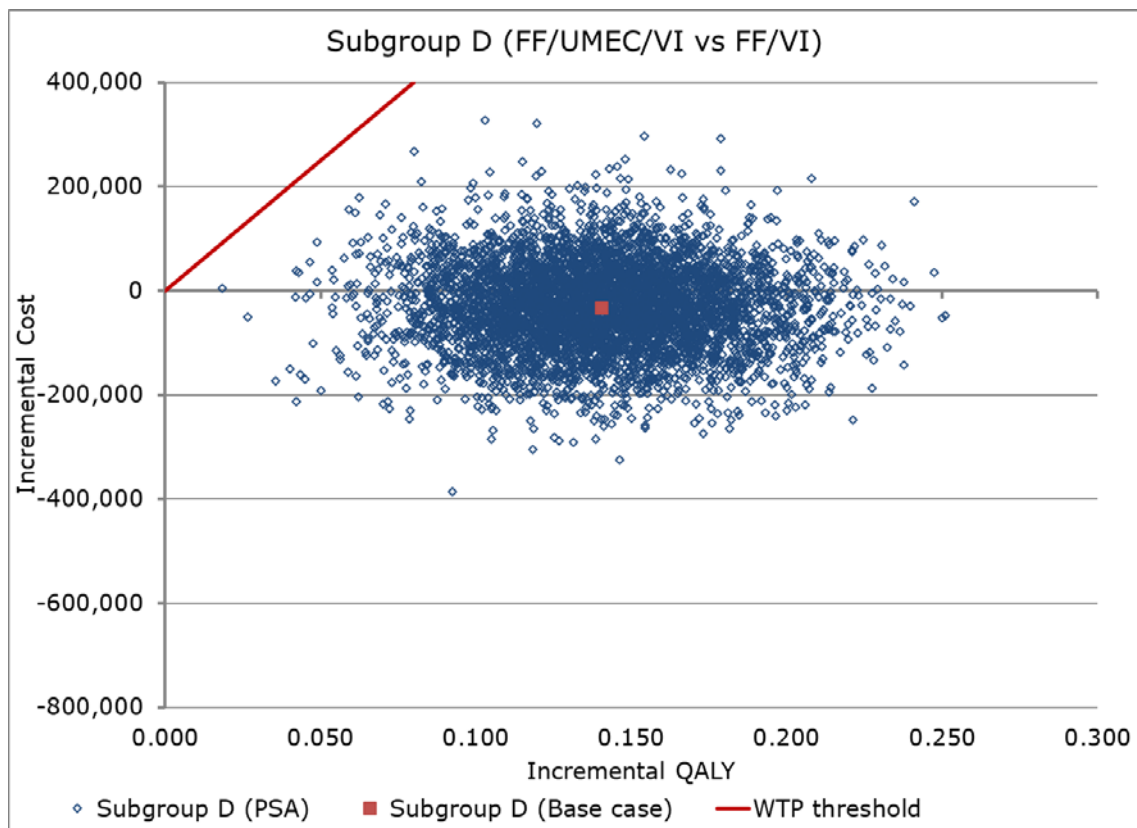
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

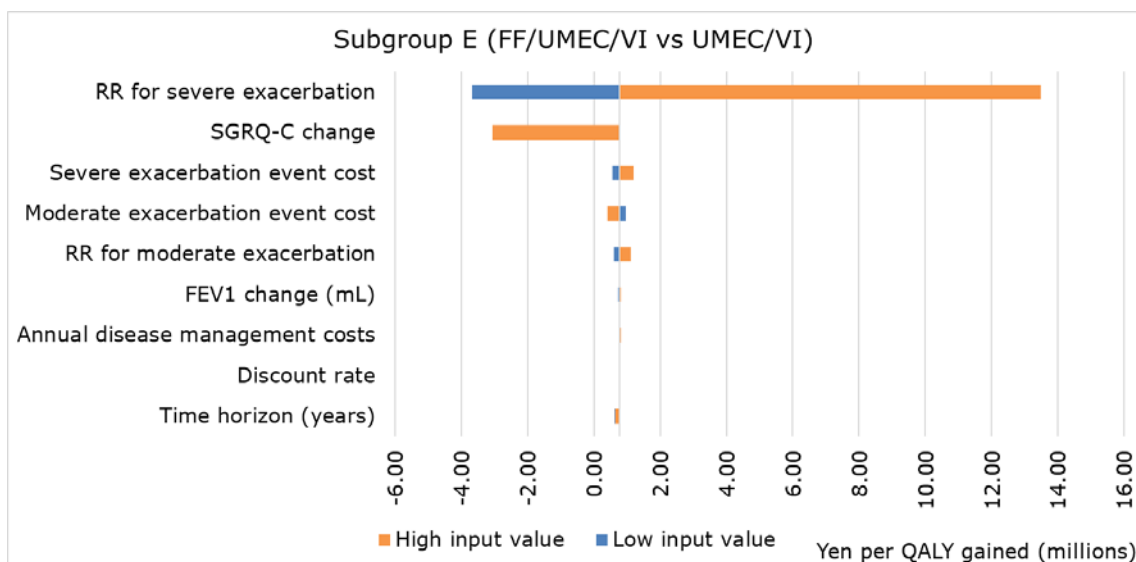
表 5 - 38 一元及び確率論的感度分析の要約:サブグループ E (前治療: MITT + EOS < 100/μL)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI - 増分¥/QALY			¥779,044		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	¥799,989	¥761,692
分析期間(年)	5	10	仮定	¥627,778	¥651,409
FEV ₁ 変化量 (mL)	18	96	95%信頼区間	¥720,944	¥814,247
中等度増悪 RR	0.59	0.94	95%信頼区間	¥601,139	¥1,114,419
重度増悪 RR	0.61	1.63	95%信頼区間	ドミナント	¥13,486,786
SGRQ-C 変化量	-3.44	2.00	95%信頼区間	¥361,278	ドミネイティッド
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥961,210	¥414,710
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥568,806	¥1,199,518
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	¥763,782	¥809,567
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			75%		

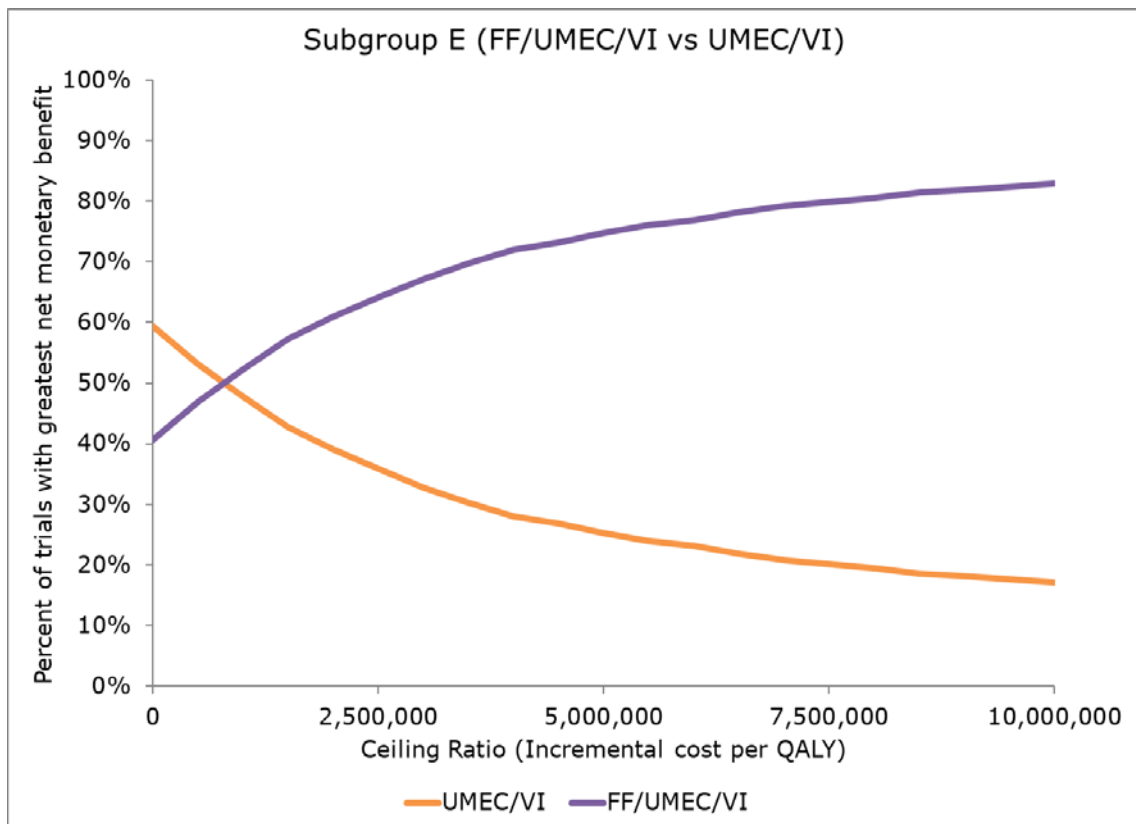
EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

図 5 - 14 一元及び確率論的感度分析の結果:サブグループ E (前治療: MITT + EOS < 100/ μ L)

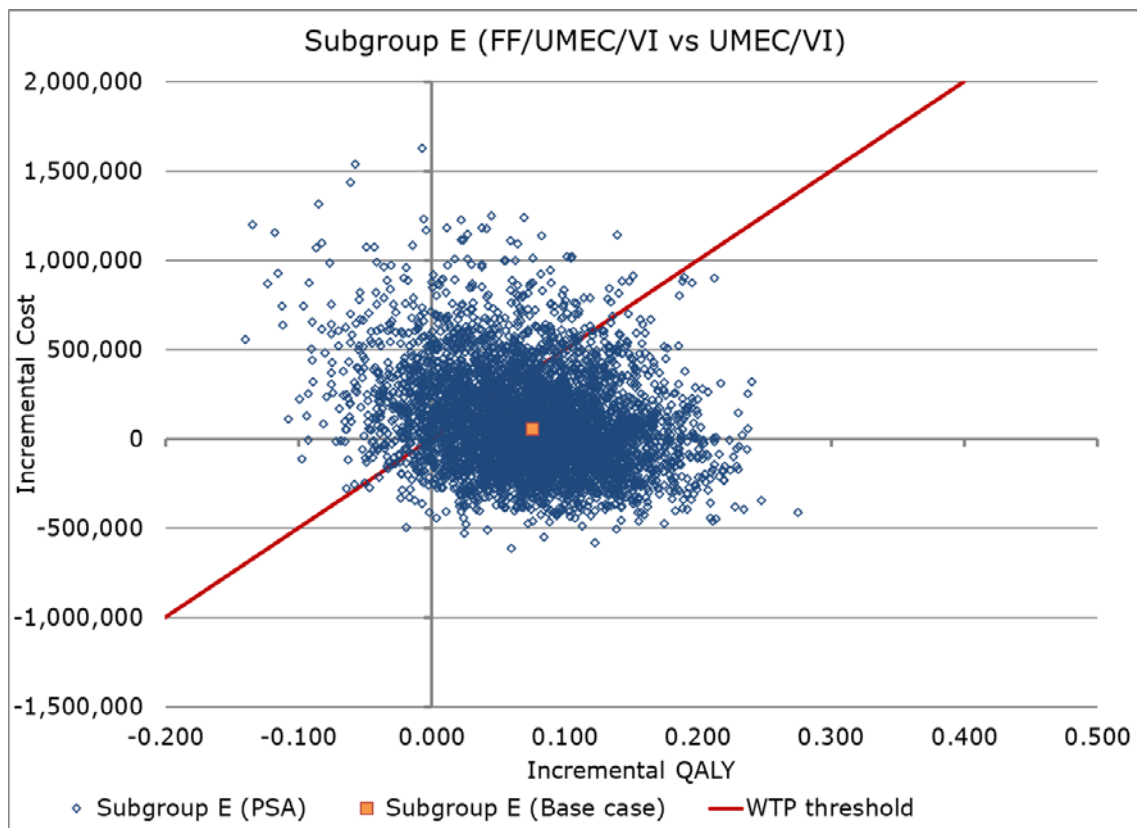
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

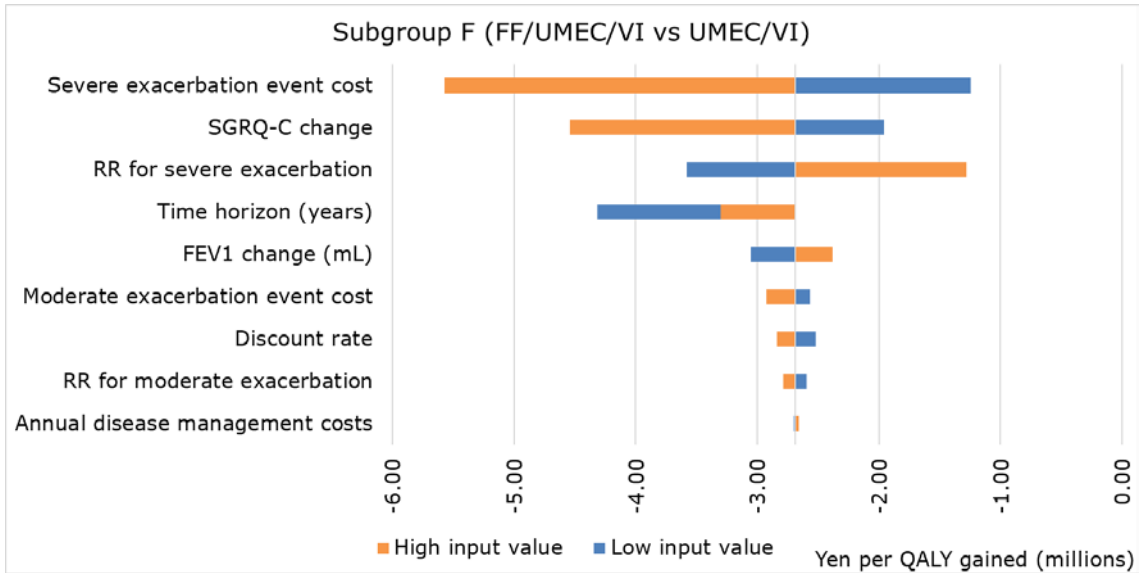
表 5 - 39 一元及び確率論的感度分析の要約:サブグループ F (前治療: MITT + EOS $\geq 100/\mu\text{L}$)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI - 増分¥/QALY			ドミナント		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	ドミナント	ドミナント
分析期間(年)	5	10	仮定	ドミナント	ドミナント
FEV ₁ 変化量 (mL)	32	82	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪 RR	0.6	0.78	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
重度増悪 RR	0.44	0.78	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
SGRQ-C 変化量	-3.56	-0.33	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			100%		

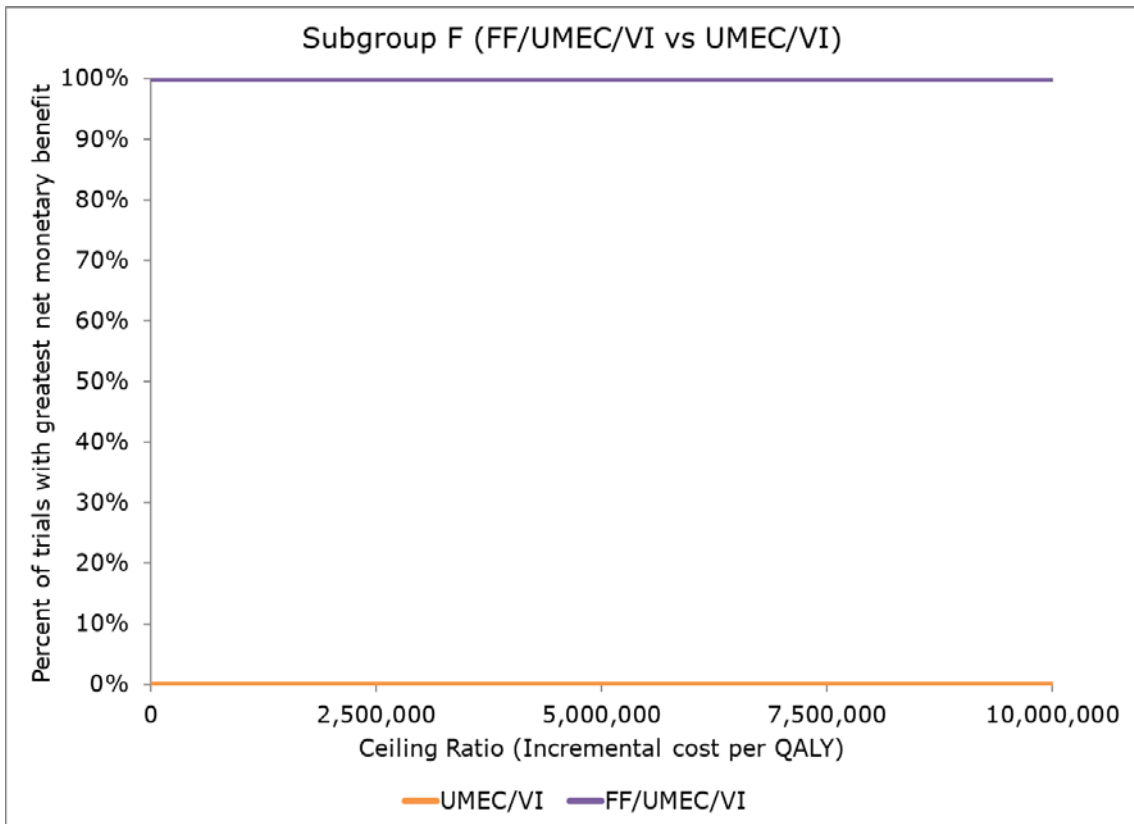
EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 15 一元及び確率論的感度分析の結果:サブグループ F (前治療: MITT + EOS \geq 100/ μ L)

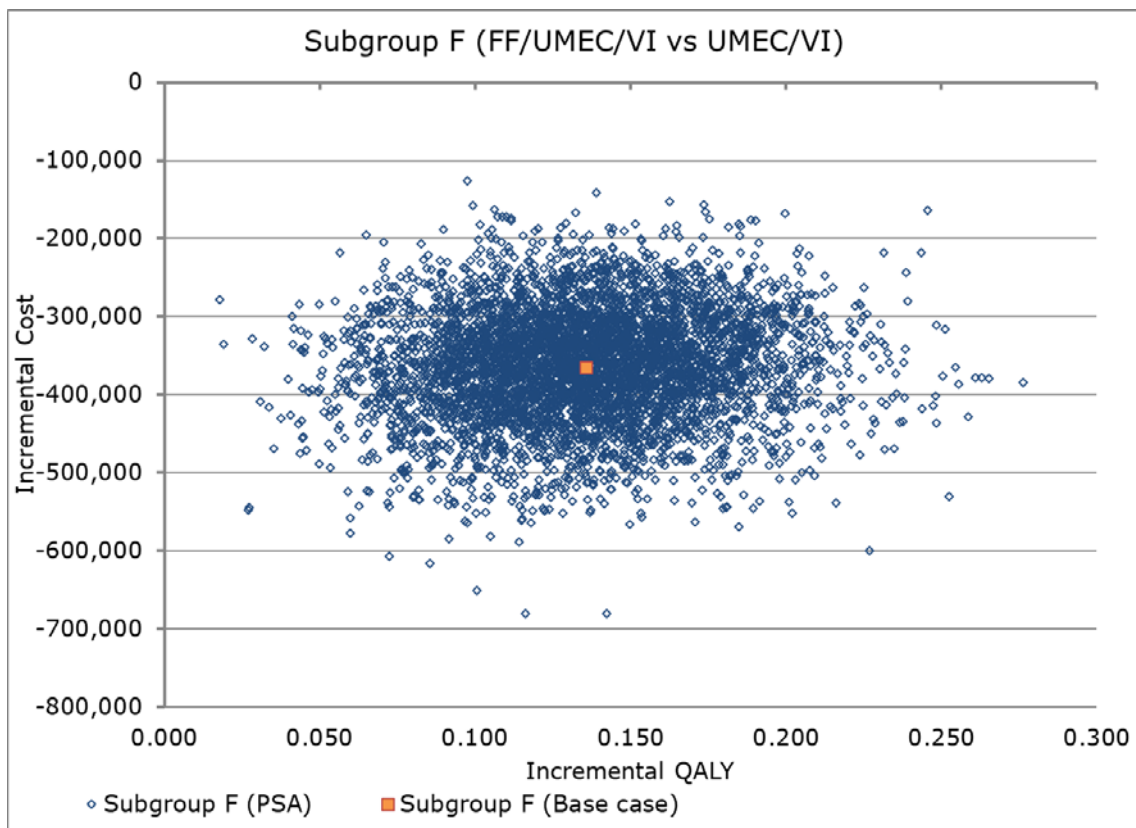
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

表 5 - 40 一元及び確率論的感度分析の要約:サブグループ G (前治療: ICS+LABA + EOS < 100/ μ L)

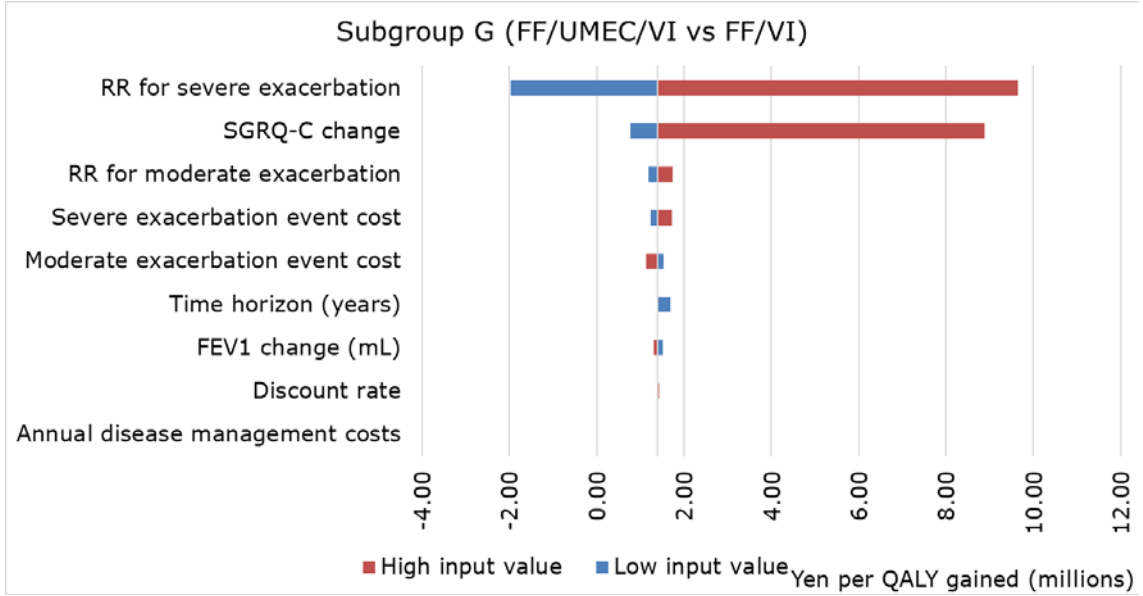
基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs FF/VI - 増分/QALY			¥1,396,294		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	¥1,371,574	¥1,422,435
分析期間(年)	5	10	仮定	¥1,684,378	¥1,419,525
FEV ₁ 変化量 (mL)	-4	80	95%信頼区間	¥1,521,814	¥1,312,572
中等度増悪 RR	0.56	0.95	95%信頼区間	¥1,189,826	¥1,747,177
重度増悪 RR	0.61	1.67	95%信頼区間	ドミナント	¥9,652,555
SGRQ-C 変化量	-4.89	0.67	95%信頼区間	¥772,540	¥8,884,923
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥1,528,586	¥1,131,709
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥1,232,942	¥1,722,996
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	¥1,385,647	¥1,417,587
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			79%		

EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬;

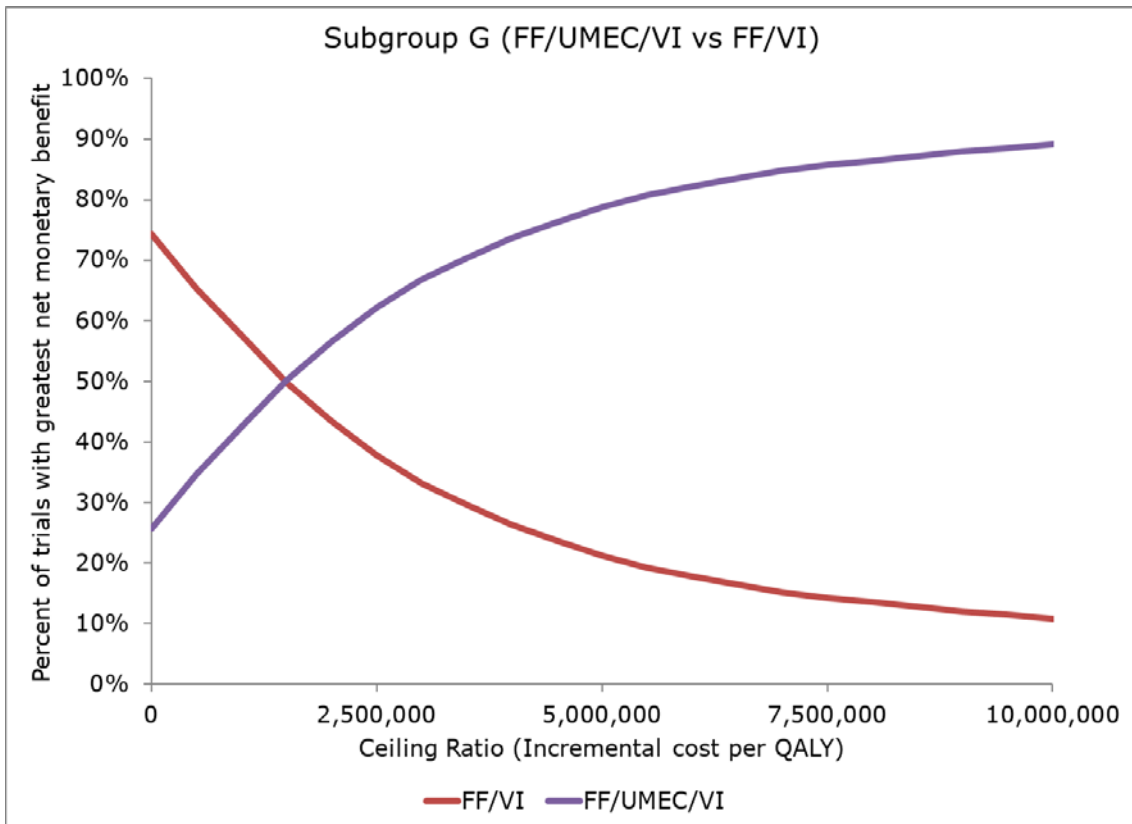
QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 16 一元及び確率的感度分析の結果:サブグループ G (前治療: ICS+LABA + EOS < 100/ μ L)

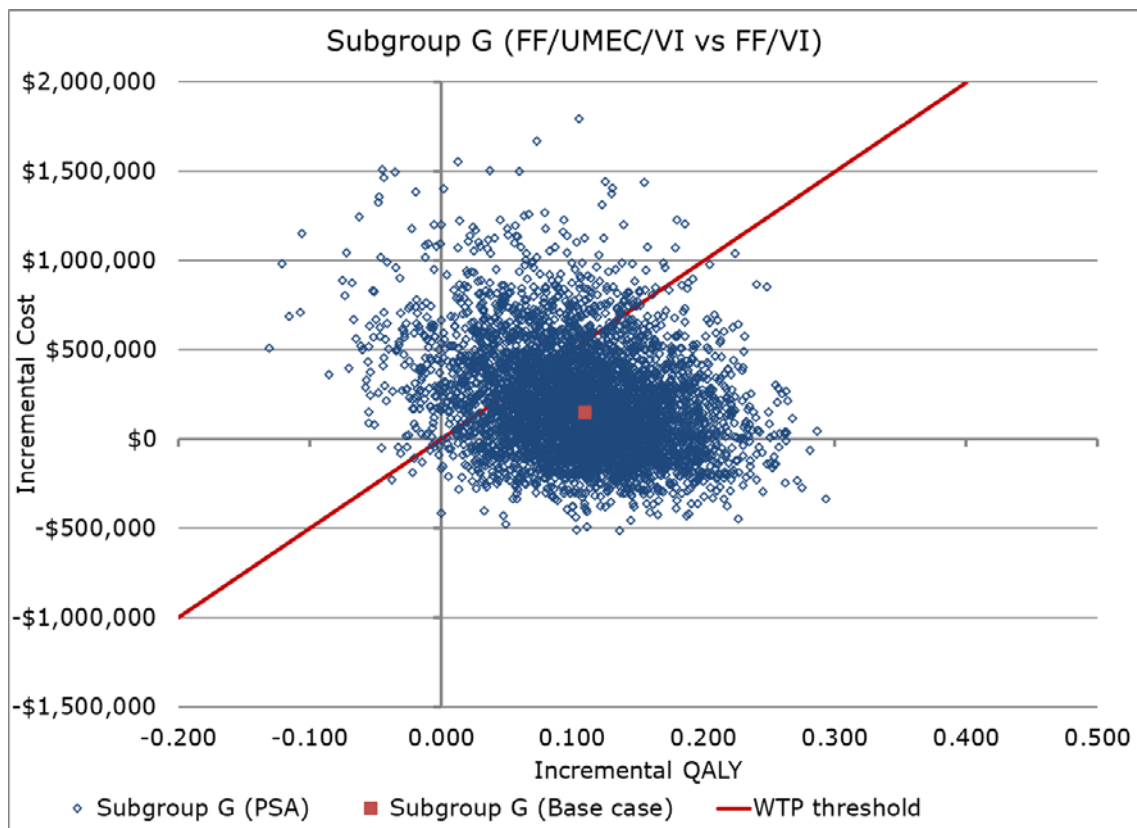
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

表 5 - 41 一元及び確率論的感度分析の要約:サブグループ H (前治療: ICS+LABA + EOS \geq 100/ μ L)

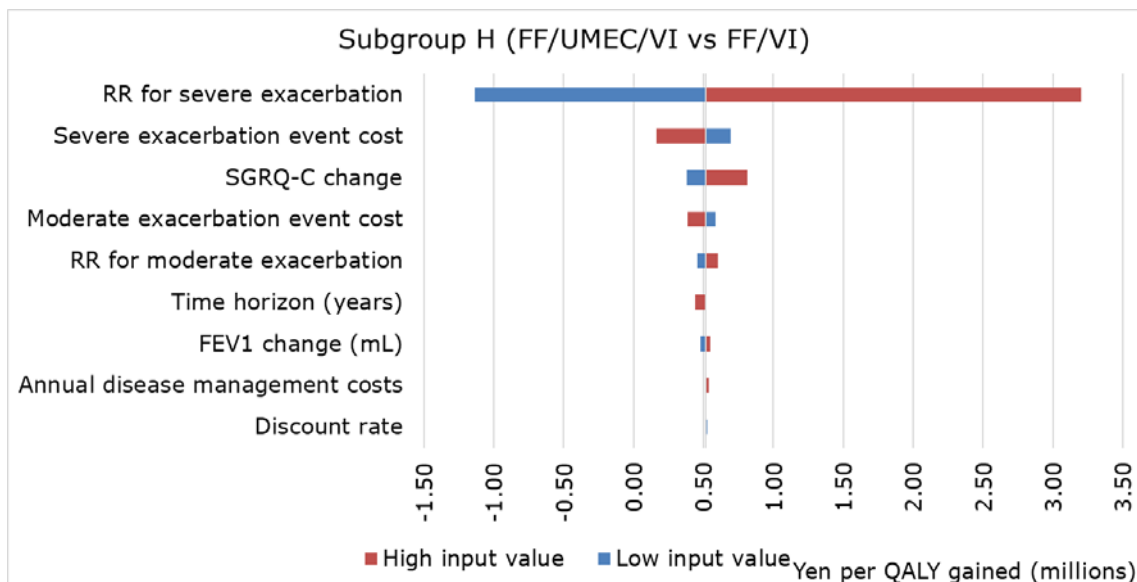
基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs FF/VI - 増分¥/QALY			¥517,736		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	¥525,933	¥512,889
分析期間(年)	5	10	仮定	¥508,730	¥438,633
FEV ₁ 変化量 (mL)	58	110	95%信頼区間	¥480,189	¥549,978
中等度増悪 RR	0.69	0.94	95%信頼区間	¥458,006	¥603,099
重度増悪 RR	0.65	1.27	95%信頼区間	ドミナント	¥3,203,154
SGRQ-C 変化量	-4.33	-1.00	95%信頼区間	¥382,179	¥814,096
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥583,980	¥385,247
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥694,054	¥165,100
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	¥508,214	¥536,779
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			99%		

EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬;

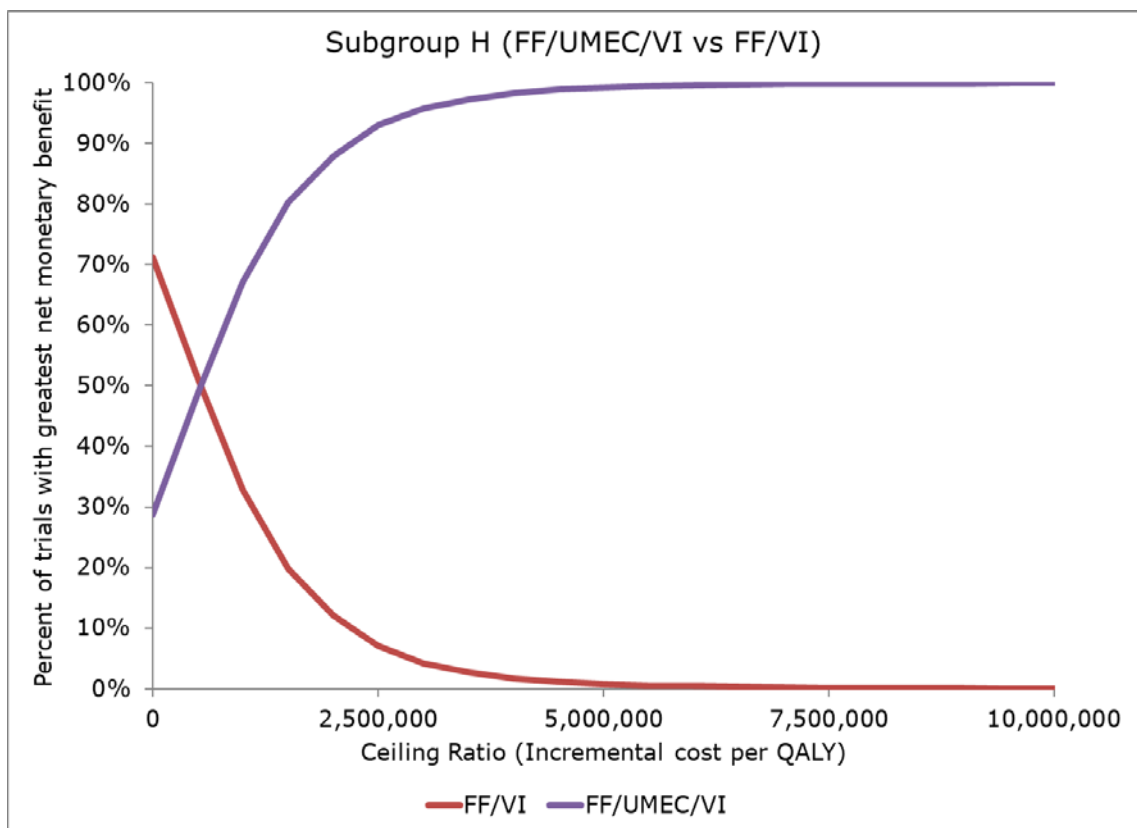
QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 17 一元及び確率的感度分析の結果:サブグループ H (前治療: ICS+LABA + EOS \geq 100/ μ L)

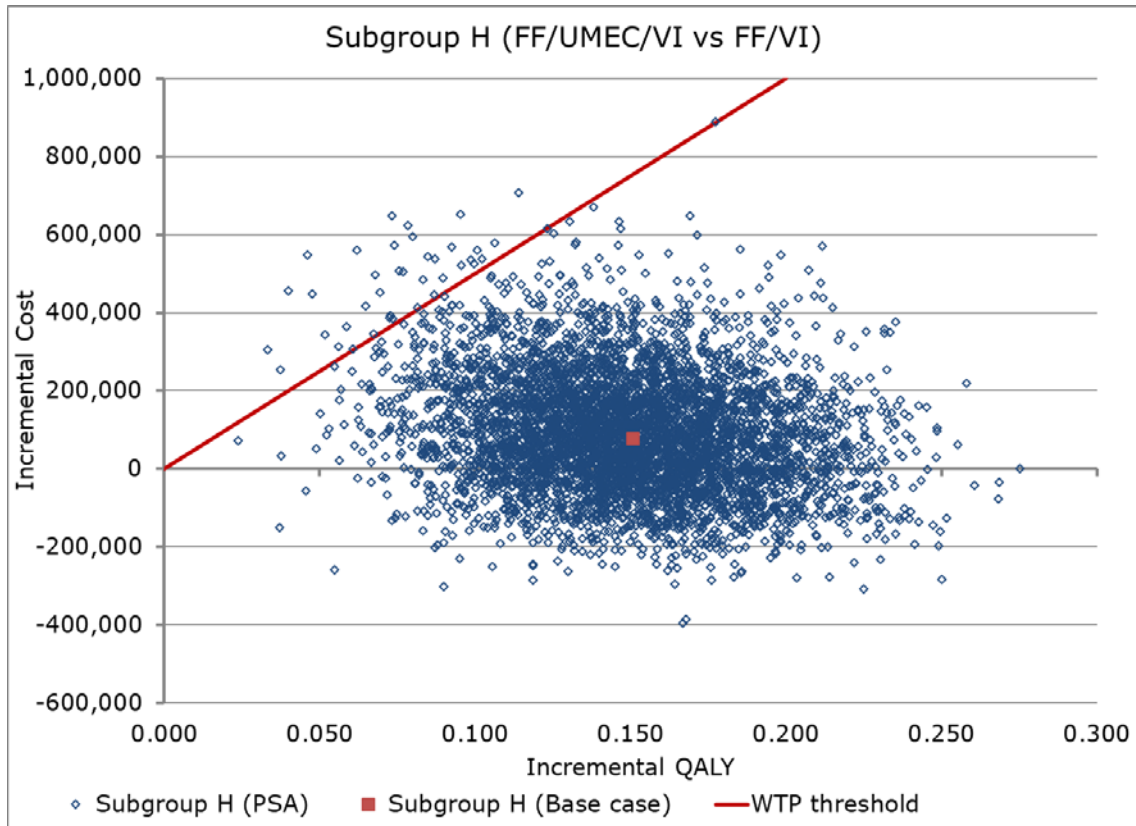
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

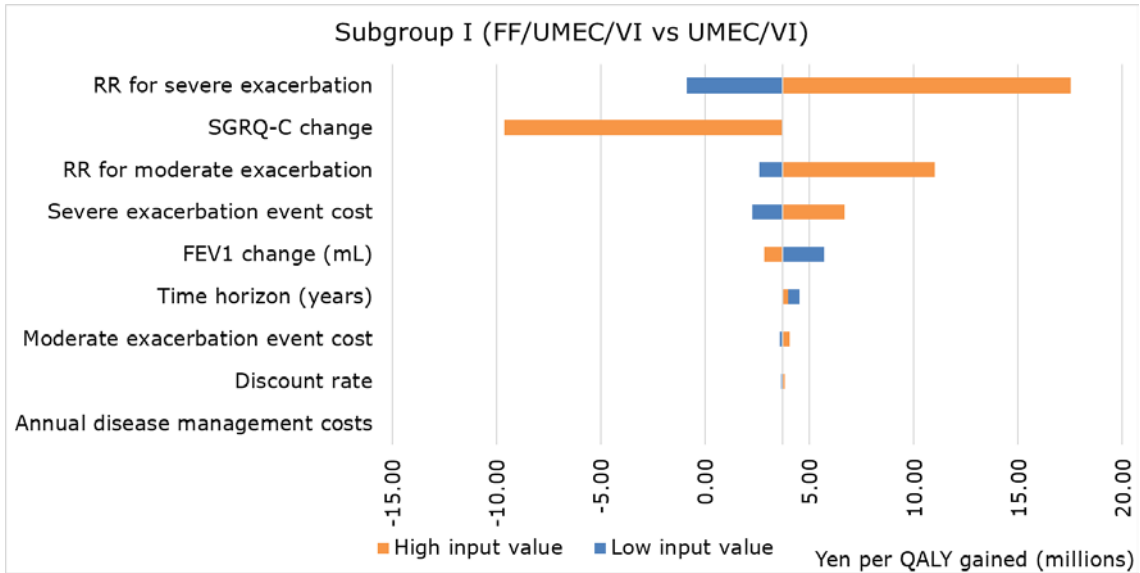
表 5 - 42 一元及び確率論的感度分析の要約:サブグループ I (前治療: LAMA/LABA or LAMA + EOS < 100/ μ L)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI - 増分\QALY	¥3,726,572				
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	¥3,640,148	¥3,809,055
分析期間(年)	5	10	仮定	¥4,530,800	¥3,973,680
FEV ₁ 変化量 (mL)	54	227	95%信頼区間	¥5,690,293	¥2,823,402
中等度増悪 RR	0.76	2.2	95%信頼区間	¥2,612,676	¥11,016,983
重度増悪 RR	0.76	2.2	95%信頼区間	ドミナント	¥17,519,491
SGRQ-C 変化量	-6.78	2.44	95%信頼区間	¥1,604,525	ドミネイテッド
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥3,566,801	¥4,046,115
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥2,255,290	¥6,669,138
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	¥3,723,367	¥3,732,983
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合	53%				

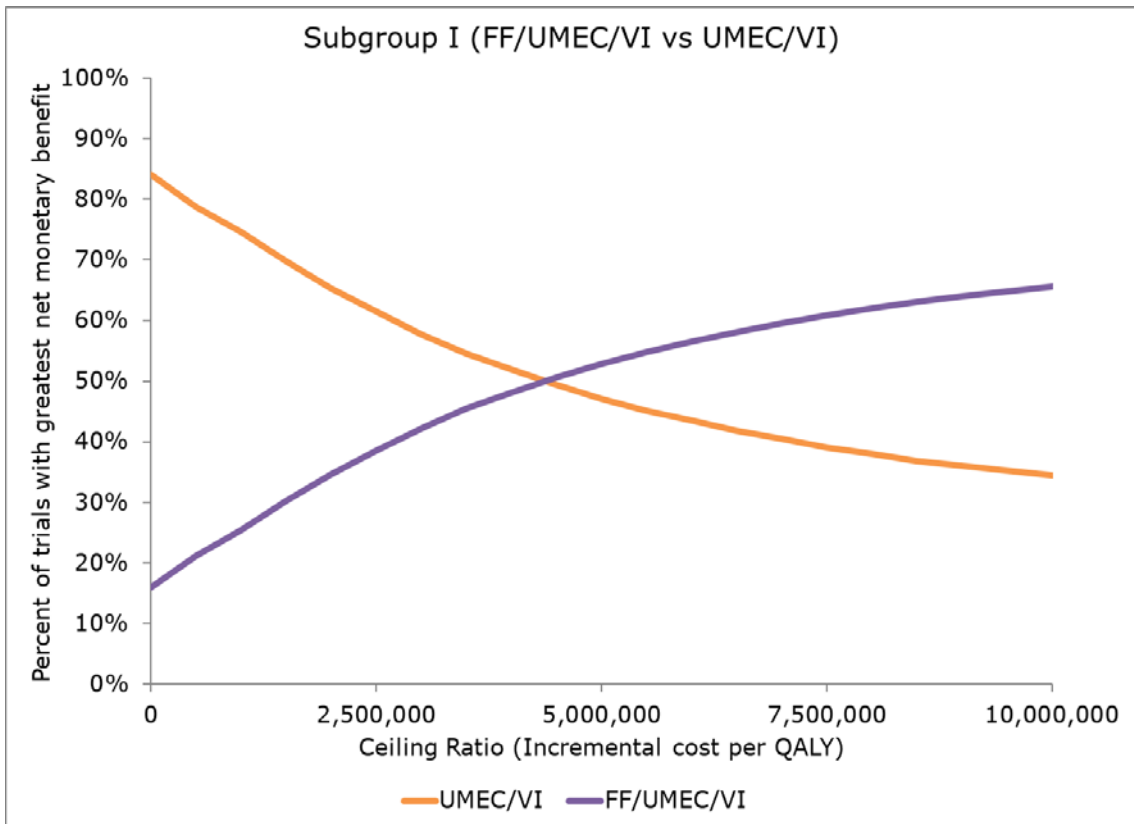
EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 18 一元及び確率論的感度分析の結果:サブグループ I (前治療: LAMA/LABA or LAMA + EOS < 100/ μ L)

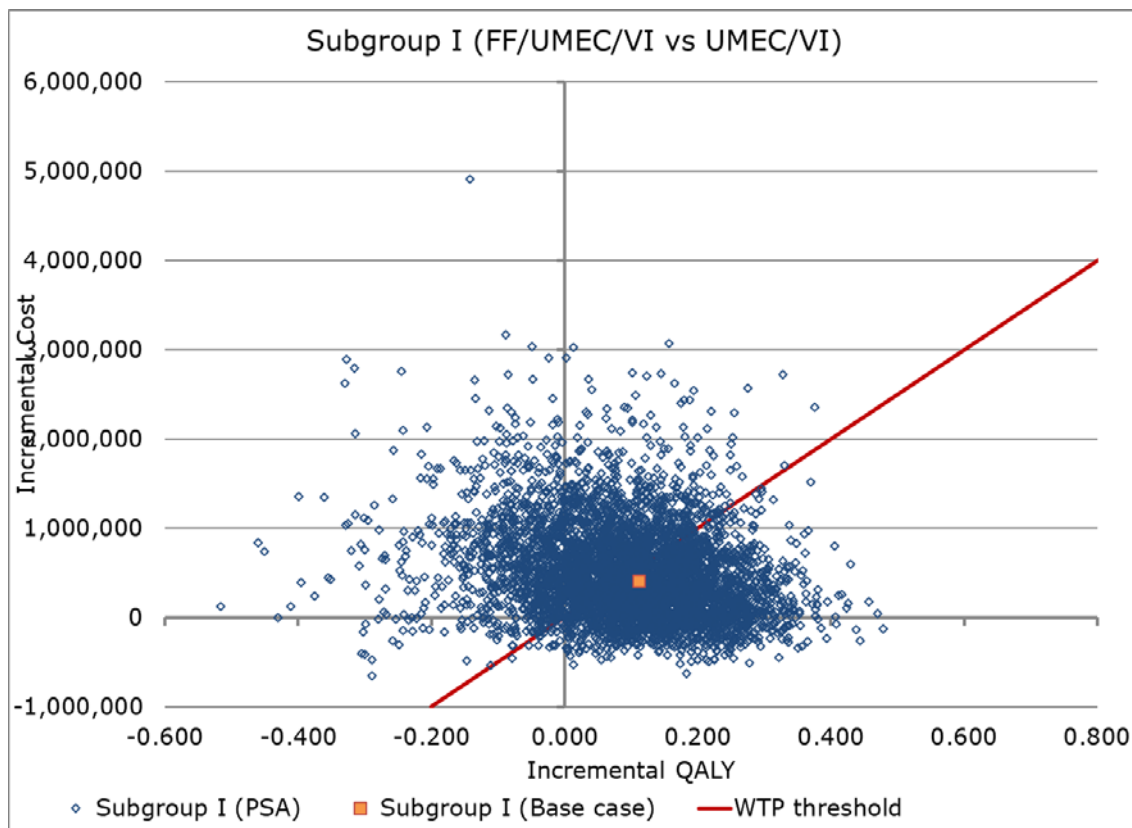
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬;
 LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGQR-C: St.
 George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支
 払い意思額

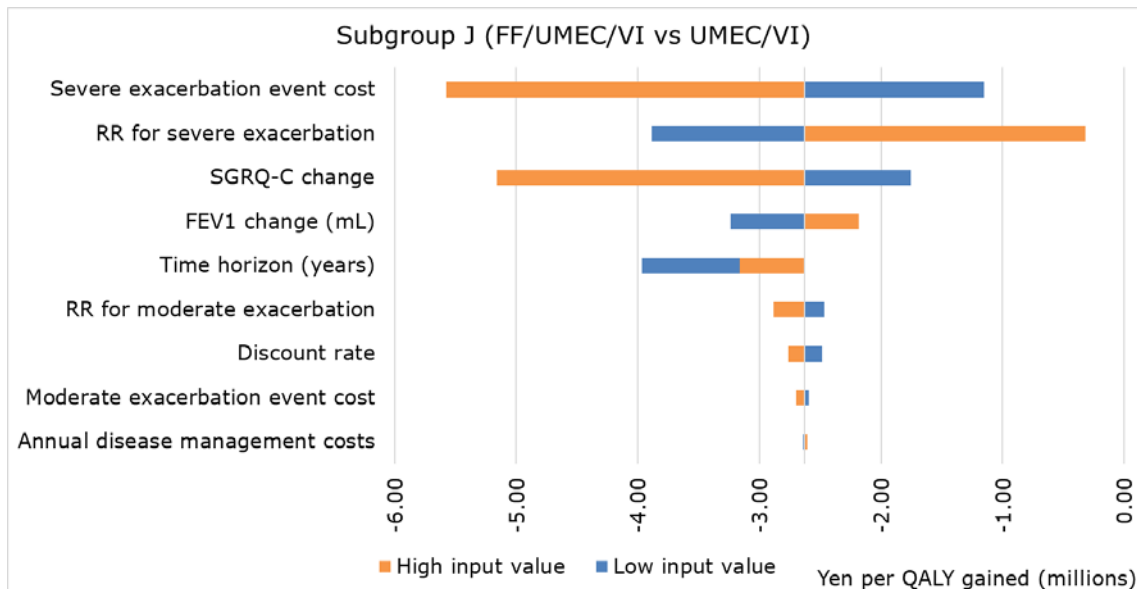
表 5 - 43 一元及び確率論的感度分析の要約:サブグループ J (前治療: LAMA/LABA or LAMA + EOS \geq 100/ μ L)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs UMEC/VI - 増分¥/QALY			ドミナント		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	ドミナント	ドミナント
分析期間(年)	5	10	仮定	ドミナント	ドミナント
FEV ₁ 変化量 (mL)	37	123	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪 RR	0.69	1.12	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
重度増悪 RR	0.31	0.88	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
SGRQ-C 変化量	-4.78	-0.22	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
確率論的感度分析					
\leq ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			100%		

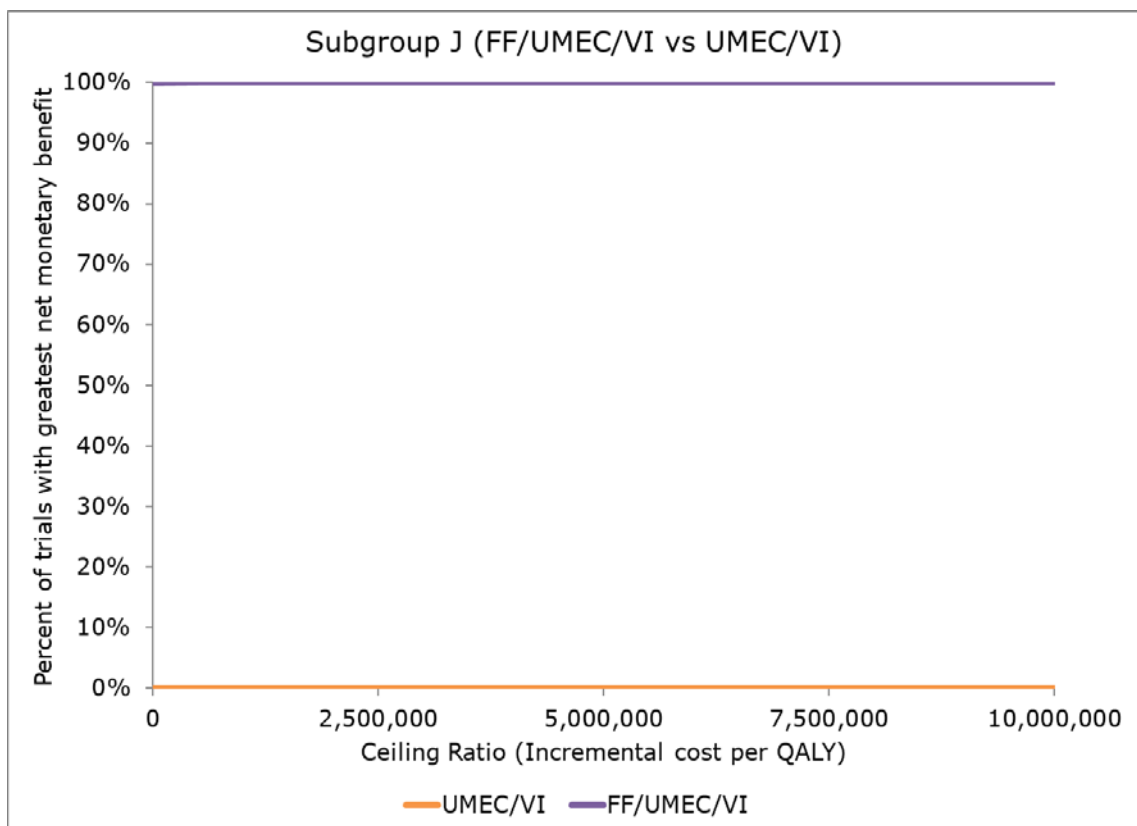
EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 19 一元及び確率論的感度分析の結果:サブグループ J (前治療: LAMA/LABA or LAMA + EOS \geq 100/ μ L)

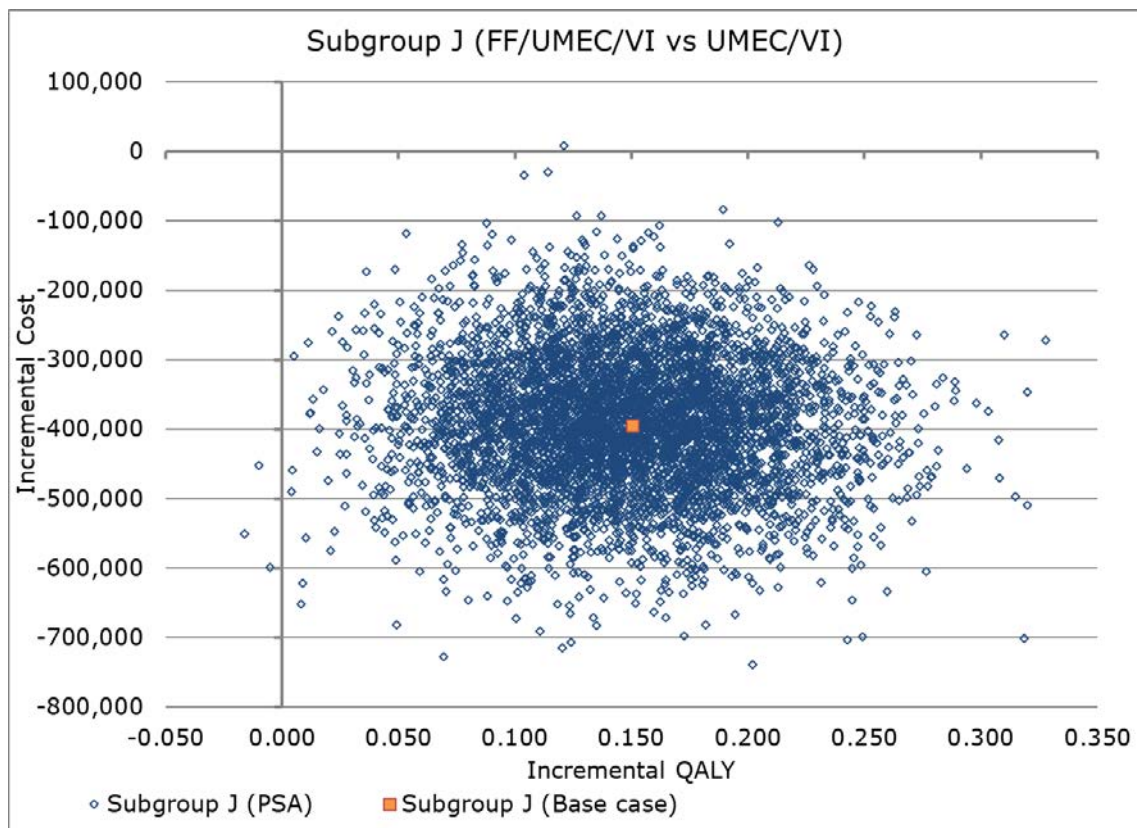
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬;
 LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGQR-C: St.
 George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支
 払い意思額

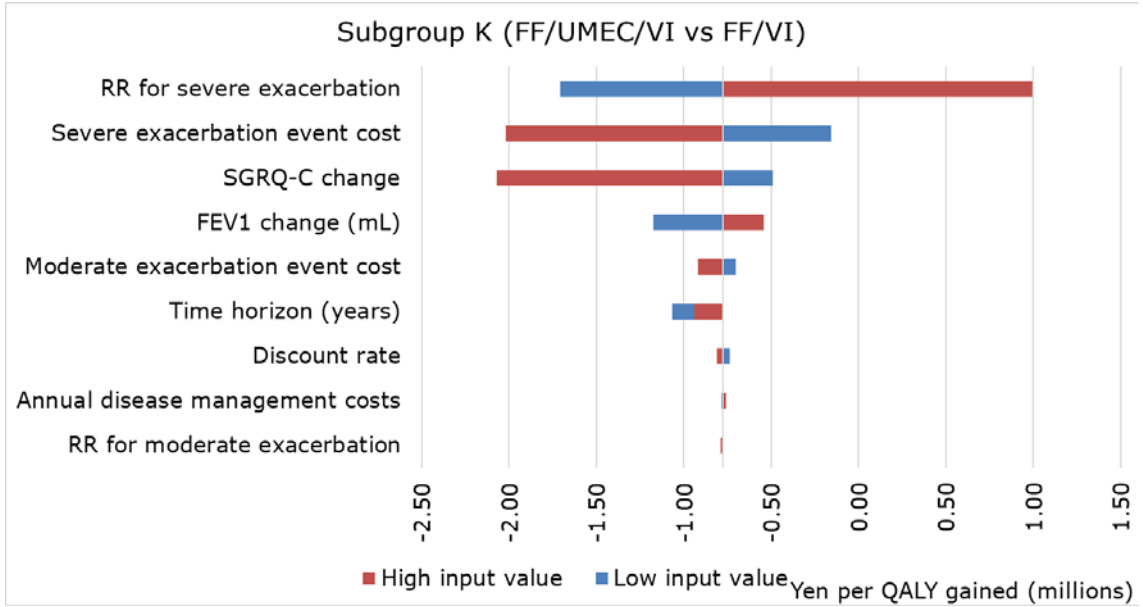
表 5 - 44 一元及び確率論的感度分析の要約:サブグループ K (前治療: LAMA + EOS < 100/ μ L)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs FF/VI - 増分¥/QALY			ドミナント		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	ドミナント	ドミナント
分析期間(年)	5	10	仮定	ドミナント	ドミナント
FEV ₁ 変化量 (mL)	-26	169	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪 RR	0.4	1.08	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
重度増悪 RR	0.4	1.08	95%信頼区間	ドミナント	¥994,287
SGRQ-C 変化量	-10.33	-0.56	95%信頼区間	ドミナント	ドミナント
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	ドミナント	ドミナント
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			100%		

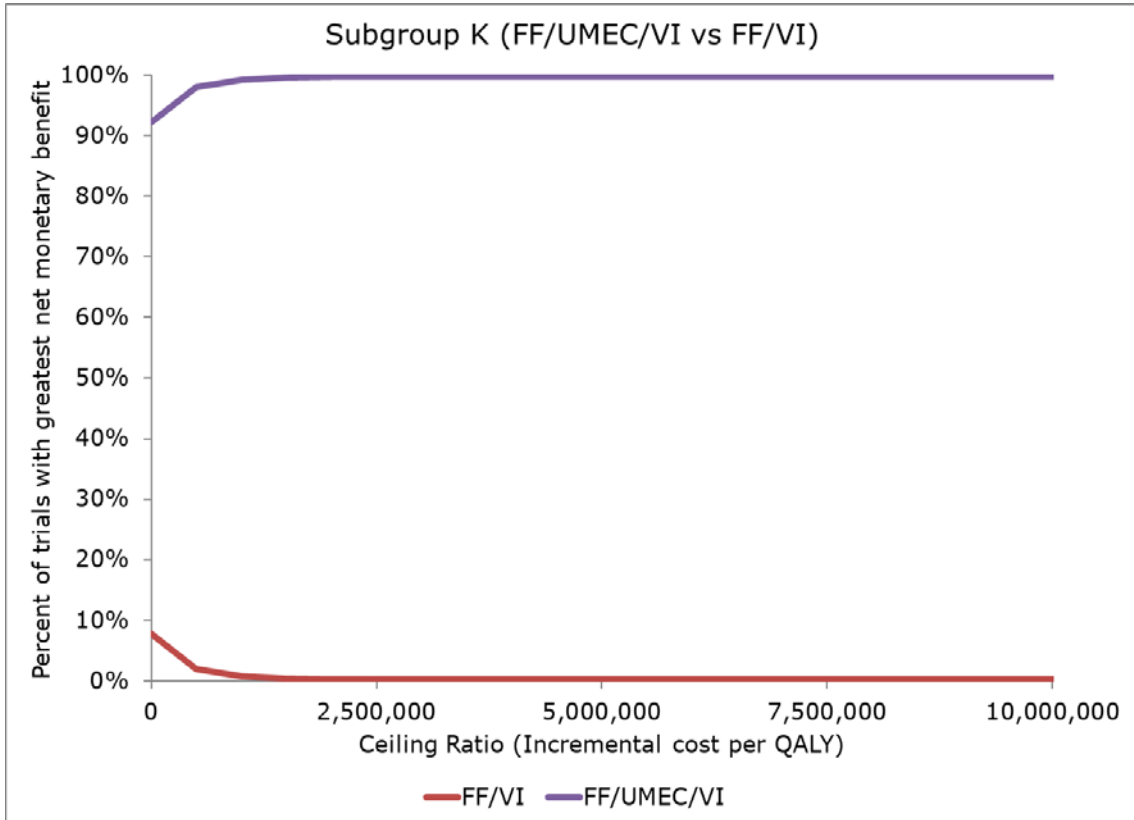
EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 20 一元及び確率論的感度分析の結果: サブグループ K (前治療: LAMA + EOS < 100/μL)

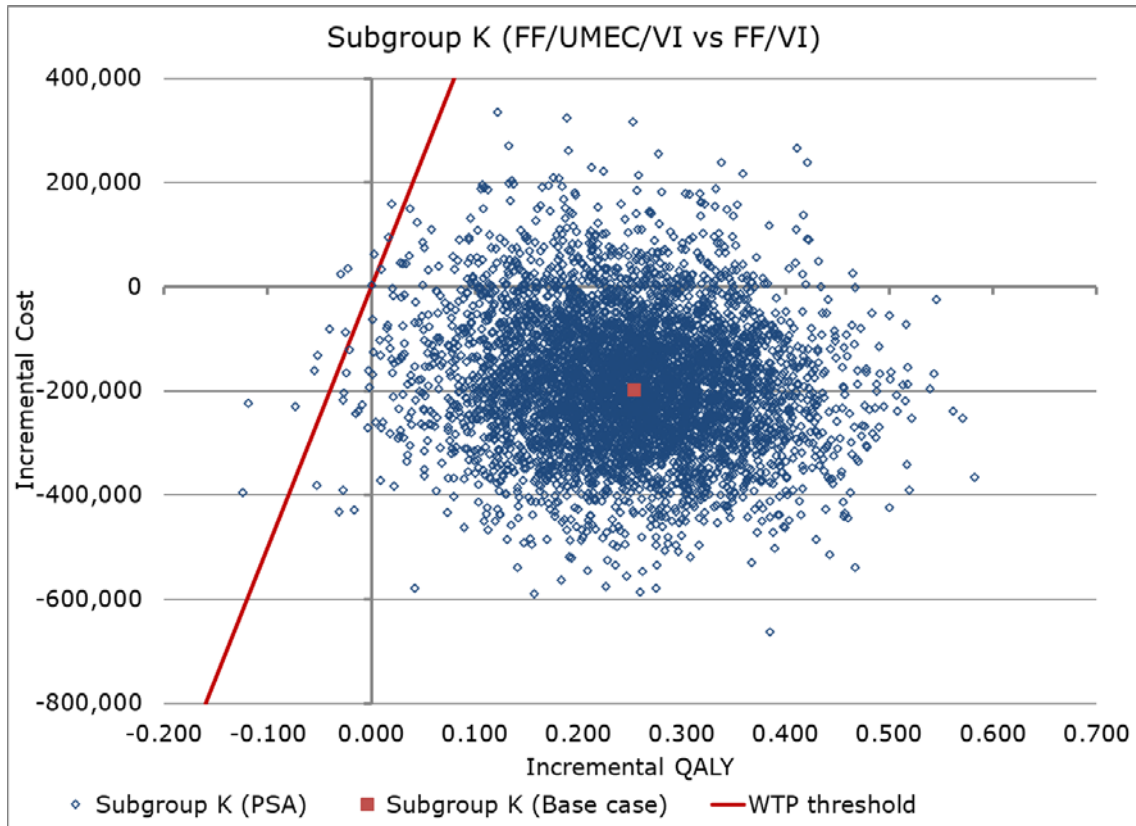
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

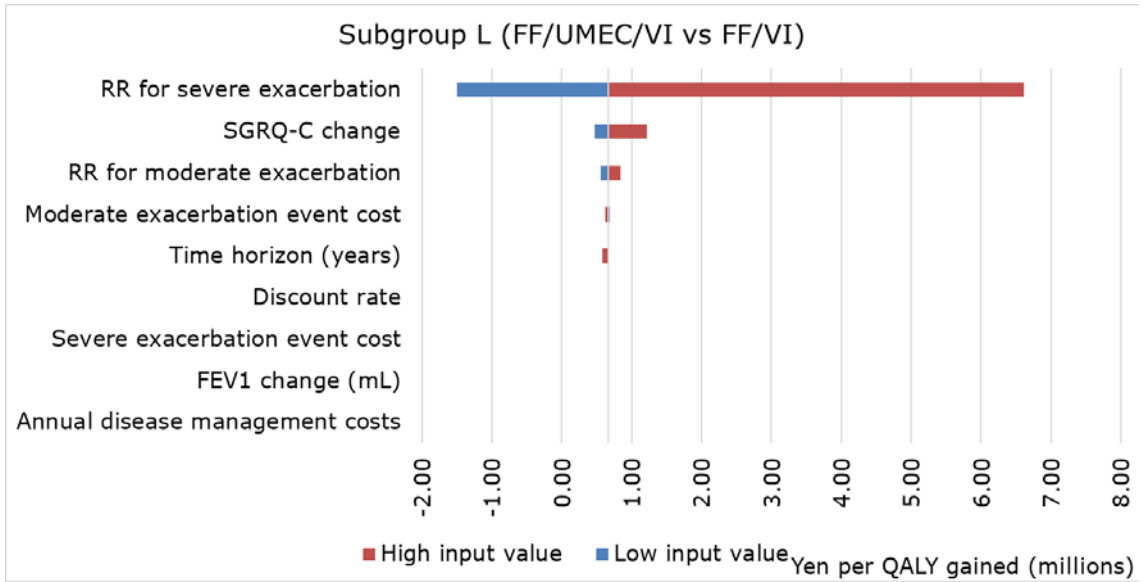
表 5 - 45 一元及び確率論的感度分析の要約:サブグループ L (前治療: LAMA + EOS \geq 100/ μ L)

基本ケース分析					
FF/UMEC/VI vs FF/VI - 増分/QALY			¥669,299		
一元感度分析					
パラメータ	パラメータの範囲		根拠	ICER の範囲	
	下限値	上限値		下限値	上限値
割引率	0%	4%	仮定	¥681,757	¥659,980
分析期間(年)	5	10	仮定	¥618,136	¥584,321
FEV ₁ 変化量 (mL)	104	215	95%信頼区間	¥663,843	¥651,173
中等度増悪 RR	0.63	1.21	95%信頼区間	¥560,995	¥841,146
重度増悪 RR	0.46	1.94	95%信頼区間	ドミナント	¥6,608,279
SGRQ-C 変化量	-6.44	-0.67	95%信頼区間	¥467,609	¥1,220,176
中等度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥691,161	¥625,576
重度増悪イベント費用	50%	200%	仮定	¥674,722	¥658,454
年間疾患管理費用	50%	200%	仮定	¥672,165	¥663,568
確率論的感度分析					
≤ ¥5,000,000 /QALY のシミュレーション割合			91%		

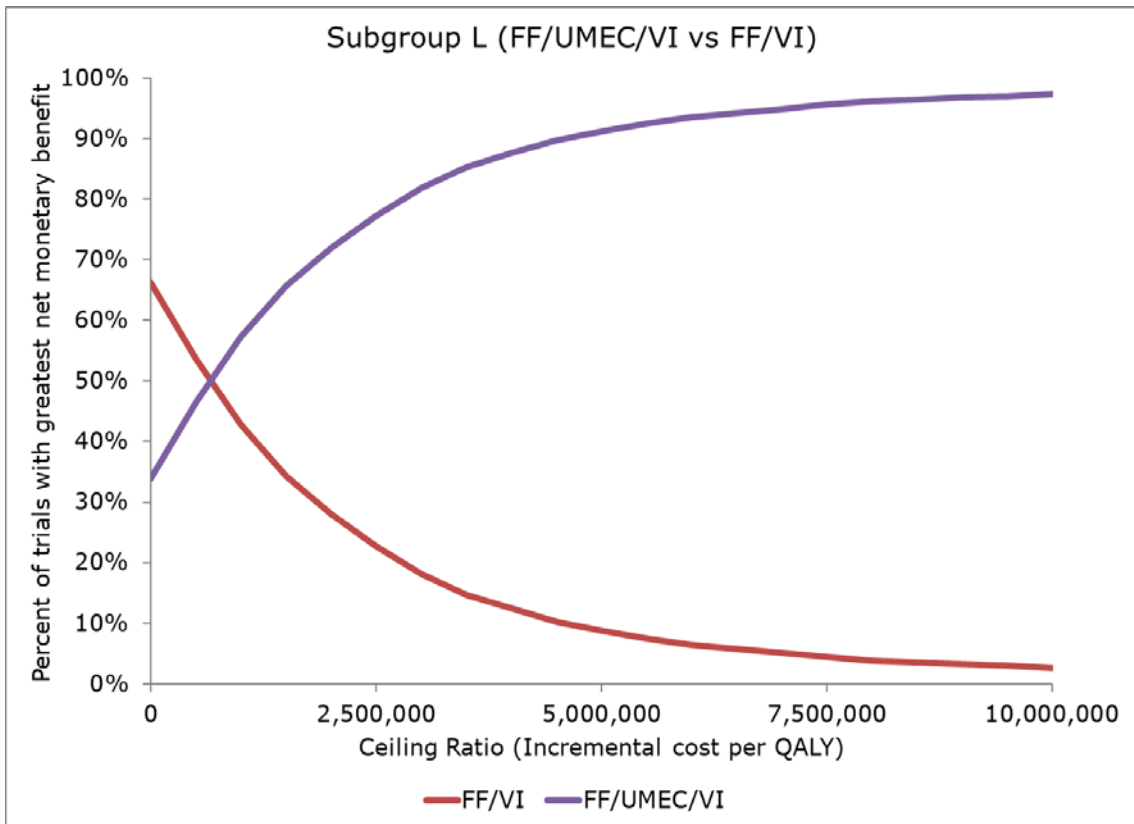
EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

図 5 - 21 一元及び確率論的感度分析の結果:サブグループ L (前治療: LAMA + EOS \geq 100/ μ L)

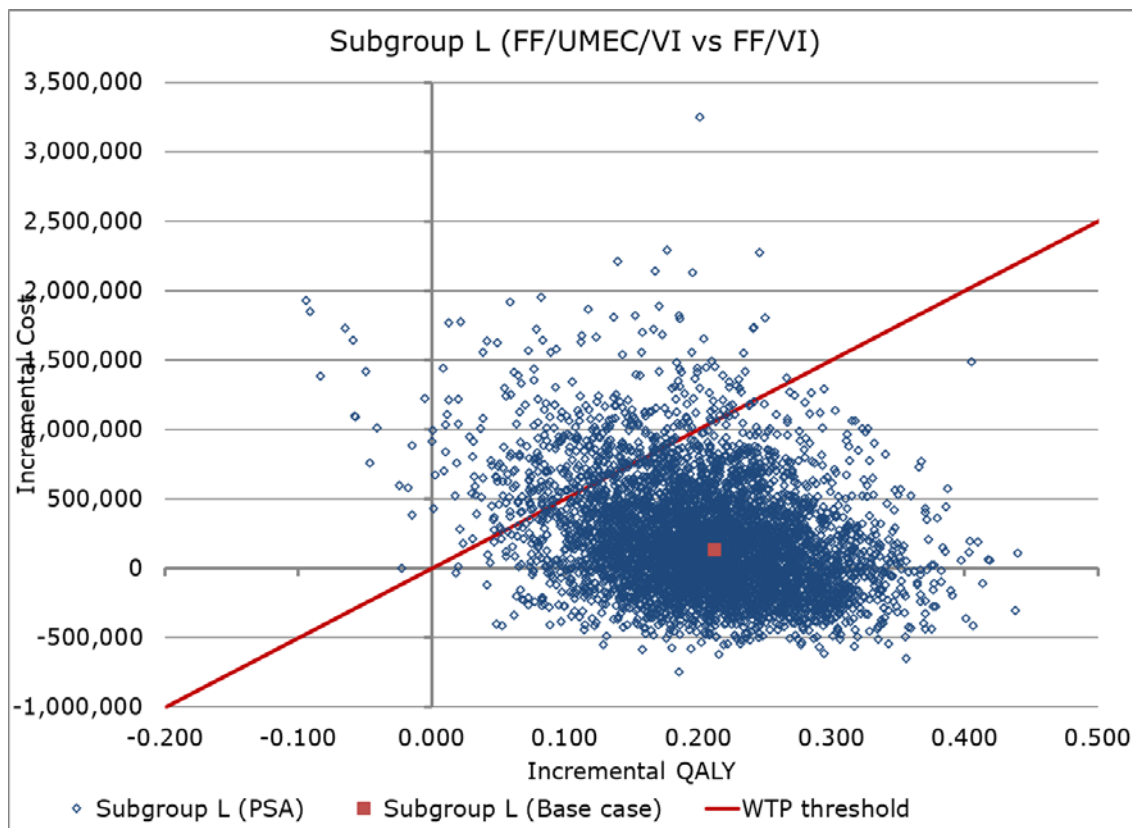
a) トルネードダイアグラム



b) 純便益受容曲線



c) 増分費用と効果の散布図



EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; QALY: 質調整生存年; RR: 相対リスク; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール; WTP: 支払い意思額

5.1.3 分析の妥当性の検討

GALAXYモデルは開発に際して内的及び外的妥当性検証の両プロセスを経ていた。GALAXYモデルの予測は、リスク予測方程式を開発するために用いられた元の ECLIPSE データに対して内的妥当性を検証し、モデルは、生存、増悪、%FEV₁ 及び特定の症状に対する3つの年次時点の少なくとも2時点で95%信頼区間が重複する ECLIPSE の結果を正確に予測した[23]。Towards a Revolution in COPD (TORCH)試験[32]のデータに対して外的妥当性を検証し、モデルは3つの年間時点の少なくとも2時点で95%信頼区間が重複する結果を正確に予測した[23]。最後に、モデルの検証の一環として、GALAXYは5つの他のCOPD疾患モデルと比較し、TORCHとUPLIFT試験のプラセボ群に対して検証し、他のモデルと同等に実行した[7]。

5.1.4 分析結果の解釈

基本ケースの ICER 及び ICER が 500 万円/QALY 以下である PSA シミュレーションの割合により解釈した(表 5 - 46 から表 5 - 66)。

IMPACT 試験の ITT 集団における分析結果

表 5 - 46 ITT-1

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者集団 (= IMPACT 試験の ITT 集団)
比較対照	FF/VI
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"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER が 500 万円/QALY 未満であった。さらに、100%の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; ITT: 治療の意図; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; VI: ビランテロール

表 5 - 47 ITT-2

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者集団 (= IMPACT 試験の ITT 集団)
比較対照	UMEC/VI
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 checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER がドミナントであった。さらに、100%の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; ITT: 治療の意図; ICER: 増分費用対効果比 PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

前治療別サブグループにおける分析結果

表 5 - 48 PT-1

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けていた患者集団
比較対照	FF/VI
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 checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER がドミナントであった。さらに、100%の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; MITT: 複数吸入器における3成分併用治療; PSA: 確率論的感度分析; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; VI: ビランテロール

表 5 - 49 PT-2

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けていた患者集団
比較対照	UMEC/VI
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 checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント □ 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER がドミナントであった。さらに、100%の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; ICER: 増分費用対効果比; MITT: 複数吸入器における3成分併用治療; PSA: 確率論的感度分析; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 50 PT-3

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に ICS/LABA を受けていた患者集団
比較対照	FF/VI
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"/> 費用削減あるいはドミナント ■ 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い

そのように判断した理由	基本ケースの ICER が 500 万円/QALY 未満であった。さらに、100%の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。
-------------	-------------------------------------------------------------------------------

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; PSA: 確率論的感度分析; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; VI: ビランテロール

表 5 - 51 PT-4

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に LAMA/LABA または LAMA を受けていた患者集団
比較対照	UMEC/VI
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 checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント □ 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER がドミナントであった。さらに、100%の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; ICER: 増分費用対効果比; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; PSA: 確率論的感度分析; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 52 PT-5

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に LAMA を受けていた患者集団
比較対照	FF/VI
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"/> 費用削減あるいはドミナント ■ 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下)

	<input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER が 500 万円/QALY 未満であった。さらに、97% の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; PSA: 確率論的感度分析; PT: 前治療; QALY: 質調整生存年; VI: ビランテロール

血中好酸球数別サブグループにける分析結果

表 5 - 53 EOS-1

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、血中好酸球数が 100/ μ L 未満の患者集団
比較対照	FF/VI
ICER の基準値	■ 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"/> 費用削減あるいはドミナント ■ 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER が 500 万円/QALY 未満であった。さらに、99% の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; VI: ビランテロール

表 5 - 54 EOS-2

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験)のうち、血中好酸球数が 100/ μ L 以上の患者集団
比較対照	FF/VI

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"/> 費用削減あるいはドミナント ■ 500万円以下（750万円以下） <input type="checkbox"/> 500万円超（750万円超）かつ750万円以下（1125万円以下） <input type="checkbox"/> 750万円超（1125万円超）かつ1000万円以下（1500万円以下） <input type="checkbox"/> 1000万円超（1500万円超） <input type="checkbox"/> 効果が同等（あるいは劣り）、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースのICERが500万円/QALY未満であった。さらに、100%のPSAシミュレーションが500万円/QALY閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; VI: ビランテロール

表 5 - 55 EOS-3

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、血中好酸球数が 100/ μ L 未満の患者集団
比較対照	UMEC/VI
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"/> 費用削減あるいはドミナント ■ 500万円以下（750万円以下） <input type="checkbox"/> 500万円超（750万円超）かつ750万円以下（1125万円以下） <input type="checkbox"/> 750万円超（1125万円超）かつ1000万円以下（1500万円以下） <input type="checkbox"/> 1000万円超（1500万円超） <input type="checkbox"/> 効果が同等（あるいは劣り）、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースのICERが500万円/QALY未満であった。さらに、78%のPSAシミュレーションが500万円/QALY閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; EOS: 好酸球; ICER: 増分費用対効果比; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 56 EOS-4

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、血中好酸球数が 100/ μ L 以上の患者集団
------	------------------------------------------------------------------------

比較対照	UMEC/VI
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 checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント □ 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER がドミナントであった。さらに、100%の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; EOS: 好酸球; ICER: 増分費用対効果比; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

費用対効果評価専門組織により決定されたサブグループにおける分析結果

表 5 - 57 サブグループ C

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
比較対照	FF/VI
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 checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント □ 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER がドミナントであった。さらに、98%の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; VI: ビランテロール

表 5 - 58 サブグループ D

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
比較対照	FF/VI
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 checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER がドミナントであった。さらに、100%の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; VI: ビランテロール

表 5 - 59 サブグループ E

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
比較対照	UMEC/VI
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"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い

そのように判断した理由	基本ケースの ICER が 500 万円/QALY 未満であった。さらに、75% の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。
-------------	-------------------------------------------------------------------------------

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; ICER: 増分費用対効果比; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 60 サブグループ F

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
比較対照	UMEC/VI
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 checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER がドミナントであった。さらに、100%の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; ICER: 増分費用対効果比; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 61 サブグループ G

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に ICS/LABA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
比較対照	FF/VI
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"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下)

	<input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER が 500 万円/QALY 未満であった。さらに、79% の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; VI: ビランテロール

表 5 - 62 サブグループ H

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に ICS/LABA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
比較対照	FF/VI
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"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER が 500 万円/QALY 未満であった。さらに、99% の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; VI: ビランテロール

表 5 - 63 サブグループ I

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に LAMA/LABA または LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

比較対照	UMEC/VI
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"/> 費用削減あるいはドミナント ■ 500万円以下（750万円以下） <input type="checkbox"/> 500万円超（750万円超）かつ750万円以下（1125万円以下） <input type="checkbox"/> 750万円超（1125万円超）かつ1000万円以下（1500万円以下） <input type="checkbox"/> 1000万円超（1500万円超） <input type="checkbox"/> 効果が同等（あるいは劣り）、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースのICERが500万円/QALY未満であった。さらに、53%のPSAシミュレーションが500万円/QALY閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; ICER: 増分費用対効果比; LABA: 長時間作用性β2刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表5-64 サブグループJ

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症COPD患者（IMPACT試験）のうち、無作為割り付け前にLAMA/LABAまたはLAMA治療を受けており、かつ、血中好酸球数が100/μL以上である患者集団
比較対照	UMEC/VI
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 checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント □ 500万円以下（750万円以下） <input type="checkbox"/> 500万円超（750万円超）かつ750万円以下（1125万円以下） <input type="checkbox"/> 750万円超（1125万円超）かつ1000万円以下（1500万円以下） <input type="checkbox"/> 1000万円超（1500万円超） <input type="checkbox"/> 効果が同等（あるいは劣り）、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースのICERがドミナントであった。さらに、100%のPSAシミュレーションが500万円/QALY閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; ICER: 増分費用対効果比; LABA: 長時間作用性β2刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

表 5 - 65 サブグループ K

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 未満である患者集団
比較対照	FF/VI
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 checked="" type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本ケースの ICER がドミナントであった。さらに、100%の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; VI: ビランテロール

表 5 - 66 サブグループ L

対象集団	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者 (IMPACT 試験) のうち、無作為割り付け前に LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/ μ L 以上である患者集団
比較対照	FF/VI
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"/> 費用削減あるいはドミナント <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い

そのように判断した理由	基本ケースの ICER が 500 万円/QALY 未満であった。さらに、91% の PSA シミュレーションが 500 万円/QALY 閾値以下だった。
-------------	-------------------------------------------------------------------------------

COPD: 慢性閉塞性肺疾患; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICER: 増分費用対効果比; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; PSA: 確率論的感度分析; QALY: 質調整生存年; VI: ビランテロール

5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]

専門組織により決定されたサブグループ

専門組織で決定された枠組みは、2 群比較を行った 2 つの臨床試験 (207608/207609 試験: 本剤群 対 BUD/FOR+TIO 群) と 3 群比較を行った 1 つの試験 (IMPACT 試験: 本剤群 対 FF/VI 群 対 UMEC/VI 群) からの 12 のサブグループで構成されている (表 5 - 67)。

表 5 - 67 専門組織で決定されたサブグループと各試験における患者群

前治療	血中好酸球数						比較対照技術
	< 100/μL			≥ 100/μL			
207608/ 207609	FF/UMEC/ VI	BUD/FOR +TIO		FF/UMEC/ VI	BUD/FOR +TIO		
MITT	A			B			MITT
IMPACT	FF/VI	FF/ UMEC /VI	UMEC /VI	FF/VI	FF/ UMEC /VI	UMEC /VI	
MITT	C		E	D		F	ICS/LABA LAMA/LABA
ICS/LABA	G			H			ICS/LABA
LAMA/LABA		I			J		LAMA/LABA
LAMA	K			L			ICS/LABA
その他	分析対象外						

BUD: ブデソニド; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; FOR: ホルモテロールフマル酸塩水和物; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; TIO: チオトロピウム; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール;

12 のサブグループは、(a)前治療、(b)血中好酸球数、(c)比較対照技術の 3 点によって定義されている。しかし、加重価格調整率を考えると、本剤群を対象とした患者群は、比較対照技術を除き、単に(a)前治療及び(b)血中好酸球数で定義することができる (表 5 - 68)。

よって、

- 前治療 MITT かつ EOS < 100/μL のサブグループ A は、サブグループ C、E と同じ患者群であると考えられる。同じ考え方で、サブグループ B は、サブグループ D、F(前治療 MITT かつ EOS ≥ 100/μL)と同じ患者群であると考えられる。
- LAMA 前治療を受けていた患者は、LAMA/LABA または LAMA 前治療を受けていた群に含まれるので、サブグループ K と L は、それぞれ、サブグループ I と J の部分集合とみなす。

表 5 - 68 本剤群を対象とした患者群の定義

患者群	定義
A, C, E	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者のうち、MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/μL 未満である患者群
B, D, F	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者のうち、MITT を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/μL 以上である患者群
G	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者のうち、ICS/LABA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/μL 未満である患者群
H	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者のうち、ICS/LABA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/μL 以上である患者群
I	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者のうち、LAMA/LABA もしくは LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/μL 未満である患者群
J	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者のうち、LAMA/LABA もしくは LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/μL 以上である患者群
(K)	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者のうち、LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/μL 未満である患者群 (I の部分集合)
(L)	増悪既往と症状のある中等症から重症 COPD 患者のうち、LAMA 治療を受けており、かつ、血中好酸球数が 100/μL 以上である患者群 (J の部分集合)

ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β₂ 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬;

MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療

患者群の重みづけ

各患者群の割合を用いて加重価格調整率を推定することができる。上に定義した各患者群における IMPACT 試験の患者数を以下の表に示す(表 5 - 69)。比率(%)は、全てのサブグループ

の合計に占める当該サブグループの割合により算出する。サブグループ K と L は、サブグループ I と J の部分集合であるため、合計に含まれていないが、それらの割合を参考のため示す。

表 5 - 69 IMPACT 試験の患者背景と患者数

前治療	血中好酸球数			
	100/ μ L 未満		100/ μ L 以上	
MITT	A, C, E	961 (11.2%)	B, D, F	3004 (35.0%)
ICS/LABA	G	768 (8.9%)	H	2202 (25.6%)
LAMA/LABA または LAMA	I (K を含む)	411 (4.8%) (228 (2.7%) を含む)	J (L を含む)	1243 (14.5%) (552 (6.4%) を含む)

ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬;
MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療

患者群の価格調整率の算出

費用対効果の複数の結果が重複する集団に対して得られることを考えると、患者群の重みを用いて全集団に対する価格調整率を算出する前に、各患者群に対して価格調整率を決定する必要がある。

- A, C, E と B, D, F の患者群については、3 つの比較対照から 1 つの CMA の結果と CUA からの 2 つの ICER 値が得られる。これらの結果は、同じ患者群のものであるので、価格調整率の相加重平均をこれらの患者群の価格調整率に用いることができる。
- K は I の部分集合であり、L は J の部分集合である。患者群の割合が異なるため、これらの価格調整率の加重平均値を I または J の価格調整率に用いることができる。

全集団に対する価格調整率の算出

- 次に、全集団に対する価格調整率を、各患者群の価格調整率の重みにより算出する。

CMA 及び CUA の結果に基づく価格調整率

- 各サブグループの CMA 及び CUA の結果に基づき上述の通り実施した計算については以下を参照のこと(表 5 - 70)。

患者群の価格調整率:

A: 費用削減 (CMA), C: ドミナント, E: ¥779,044/QALY

$(0\%+0\%+0\%)/3=0\%$ >> **A, C, E の価格調整率は 0%**
 B: 費用削減 (CMA), D: ドミナント, F: ドミナント
 $(0\%+0\%+0\%)/3=0\%$ >> **B, D, F の価格調整率は 0%**
 G: ¥1,396,294/QALY >> **G の価格調整率は 0%**
 H: ¥517,736/QALY >> **H の価格調整率は 0%**
 I: ¥3,726,572/QALY, K: ドミナント
 $(0\%*4.8\%/(4.8\%+2.7\%))+(0\%*2.7\%/(4.8\%+2.7\%))=0\%$
 >> **I (Kを含む) の価格調整率は 0%**
 J: ドミナント, L: ¥669,299/QALY
 $(0\%*14.5\%/(14.5\%+6.4\%))+(0\%*6.4\%/(14.5\%+6.4\%))=0\%$
 >> **J (Lを含む) の価格調整率は 0%**

表 5 - 70 患者集団毎の価格調整率

前投与	血中好酸球数	
	100/μL 未満	100/μL 以上
MITT	A, C, E: 0%	B, D, F: 0%
ICS/LABA	G: 0%	H: 0%
LAMA/LABA or LAMA	I (K) 0%	J (L) 0%

全集団の価格調整率:

$(0\%*11.2\%)+(0\%*35.0\%)+(0\%*8.9\%)+(0\%*25.6\%)+(0\%*4.8\%)+(0\%*14.5\%)=0\%$
 >> **全集団の価格調整は、(価格調整部分の)0%。**

5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]

該当せず

5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]

該当せず

5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]

血中好酸球数 150/μL 閾値と前治療サブグループについて感度シナリオ分析を行った。このサ

ブグループに適用された治療効果の入力値を別添資料 D に示す。結果は、基本ケース分析で示したものと同じであった(表 5 - 71)。

表 5 - 71 血中好酸球数 < / ≥ 150/μL x 前治療サブグループに対する分析の要約

集団	説明	治療	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円 /QALY)
C	前治療: MITT + EOS < 150/μL	FF/UMEC/VI	4.926	0.157	4,253,088	108,184	691,075
		FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-
D	前治療: MITT + EOS ≥ 150/μL	FF/UMEC/VI	4.894	0.125	4,041,418	-103,486	ドミナント
		FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-
E	前治療: MITT + EOS < 150/μL	FF/UMEC/VI	4.886	0.117	4,306,311	67,816	580,531
		UMEC/VI	4.769	-	4,238,495	-	-
F	前治療: MITT + EOS ≥ 150/μL	FF/UMEC/VI	4.890	0.121	3,793,457	-445,038	ドミナント
		UMEC/VI	4.769	-	4,238,495	-	-
G	前治療: ICS+LABA + EOS < 150/μL	FF/UMEC/VI	4.905	0.135	4,474,756	329,852	2,435,085
		FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-
H	前治療: ICS+LABA + EOS ≥ 150/μL	FF/UMEC/VI	4.919	0.150	4,078,279	-66,625	ドミナント
		FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-
I	前治療: LAMA/LABA ま たは LAMA + EOS < 150/μL	FF/UMEC/VI	4.906	0.136	4,397,132	158,637	1,163,973
		UMEC/VI	4.769	-	4,238,495	-	-
J	前治療: LAMA/LABA ま たは LAMA + EOS ≥ 150/μL	FF/UMEC/VI	4.915	0.146	3,845,824	-392,671	ドミナント
		UMEC/VI	4.769	-	4,238,495	-	-
K	前治療: LAMA +	FF/UMEC/VI	5.090	0.320	3,974,547	-170,357	ドミナント

集団	説明	治療	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円 /QALY)
	EOS < 150/ μ L	FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-
L	前治療: LAMA +	FF/UMEC/VI	4.931	0.161	4,149,630	4,726	29,275
	EOS \geq 150/ μ L	FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬;

MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; QALY: 質調整生存年; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

追加の感度分析として、IMPACT 試験のデータに基づきサブグループ特異的なベースライン特性を用いて全サブグループの結果も実行した。全ての結果は、全サブグループにわたり ITT ベースライン特性を用いて本稿に示された結果と整合していた(表 5 - 72)。

表 5 - 72 サブグループ特異的なベースライン特性を用いた結果の要約

集団	説明	治療	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ITT-1	ITT	FF/UMEC/VI	4.904	0.134	4,191,056	46,152	343,614
		FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-
ITT-2	ITT	FF/UMEC/VI	4.894	0.125	3,957,230	-281,265	ドミナント
		UMEC/VI	4.769	-	4,238,495	-	-
PT-1	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	4.603	0.136	4,269,664	-30,349	ドミナント
		FF/VI	4.467	-	4,300,013	-	-
PT-2	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	4.592	0.126	4,078,165	-314,185	ドミナント
		UMEC/VI	4.467	-	4,392,350	-	-
PT-3	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	5.117	0.143	4,203,692	86,017	600,455
		FF/VI	4.974	-	4,117,676	-	-
PT-4	前治療: LAMA/LABA or LAMA	FF/UMEC/VI	5.359	0.146	3,714,661	-235,404	ドミナント
		UMEC/VI	5.213	-	3,950,065	-	-
PT-5	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	5.533	0.218	3,774,700	81,352	373,528
		FF/VI	5.315	-	3,693,348	-	-
EOS-1	EOS < 100/ μ L	FF/UMEC/VI	4.783	0.119	4,253,265	74,078	624,748
		FF/VI	4.665	-	4,179,188	-	-
EOS-2	EOS \geq 100/ μ L	FF/UMEC/VI	4.967	0.140	4,181,635	30,387	217,608
		FF/VI	4.827	-	4,151,248	-	-
EOS-3	EOS < 100/ μ L	FF/UMEC/VI	4.714	0.049	4,285,879	13,712	277,215

集団	説明	治療	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
		UMEC/VI	4.665	-	4,272,167	-	-
EOS-4	EOS ≥ 100/μL	FF/UMEC/VI	4.972	0.145	3,899,061	-346,057	ドミナント
		UMEC/VI	4.827	-	4,245,118	-	-
C	前治療: MITT + EOS < 100/μL	FF/UMEC/VI	4.381	0.134	4,310,537	-31,967	ドミナント
		FF/VI	4.247	-	4,342,504	-	-
D	前治療: MITT + EOS ≥ 100/μL	FF/UMEC/VI	4.678	0.141	4,259,215	-48,795	ドミナント
		FF/VI	4.537	-	4,308,010	-	-
E	前治療: MITT + EOS < 100/μL	FF/UMEC/VI	4.323	0.076	4,494,532	60,955	804,304
		UMEC/VI	4.247	-	4,433,577	-	-
F	前治療: MITT + EOS ≥ 100/μL	FF/UMEC/VI	4.675	0.138	4,002,000	-398,737	ドミナント
		UMEC/VI	4.537	-	4,400,737	-	-
G	前治療: ICS+LABA + EOS < 100/μL	FF/UMEC/VI	4.982	0.110	4,334,911	153,439	1,389,199
		FF/VI	4.871	-	4,181,471	-	-
H	前治療: ICS+LABA + EOS ≥ 100/μL	FF/UMEC/VI	5.161	0.151	4,198,132	82,101	544,498
		FF/VI	5.011	-	4,116,031	-	-
I	前治療: LAMA/LABA or LAMA + EOS < 100/μL	FF/UMEC/VI	5.299	0.113	4,324,741	369,024	3,262,229
		UMEC/VI	5.186	-	3,955,716	-	-
J	前治療: LAMA/LABA or LAMA +	FF/UMEC/VI	5.378	0.147	3,580,970	-345,963	ドミナント

集団	説明	治療	効果(QALY)	増分効果(QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
	EOS \geq 100/ μ L	UMEC/VI	5.231	-	3,926,933	-	-
K	前治療: LAMA + EOS < 100/ μ L	FF/UMEC/VI	5.707	0.240	3,512,586	-142,554	ドミナント
		FF/VI	5.466	-	3,655,140	-	-
L	前治療: LAMA + EOS \geq 100/ μ L	FF/UMEC/VI	5.460	0.208	3,837,014	127,132	610,697
		FF/VI	5.251	-	3,709,881	-	-

EOS: 好酸球; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; ITT: 治療の意図; LABA: 長時間作用性 β 2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; MITT: 複数吸入器における 3 成分併用治療; QALY: 質調整生存年; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

6. 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft Excel and Visual Basic for Applications	2016	IMPACT GALAXY CUA Japan v4.0_final	Eメール
Microsoft Excel and Visual Basic for Applications	2016	Trelegy CMA Japan v3.0_final	Eメール

7. 実施体制

五十嵐 中

所属:横浜市立大学医学群 健康社会医学ユニット

役割:テリルジーエリプタの費用対効果評価実施に関する医療経済学的見地からの助言

利益相反:GSK から本役割に対する委嘱料を受領

永井 厚志

所属:新百合ヶ丘総合病院 呼吸器疾患研究所

役割:テリルジーエリプタの費用対効果評価実施に関する臨床的見地からの助言

利益相反:GSK から本役割を含むアドバイザー業務に対する委嘱料を受領

8. 参考文献

1. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, Zaher C. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology*, 2004; 9: 458-65.
2. Mackin K, Hughes M. *Pharmacor: Chronic Obstructive Pulmonary Disease*; Decision Resources Group, Dec 2015.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease*. 2020.
4. 日本呼吸器学会(JRS)COPD ガイドライン第4版作成委員会. COPD(慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン. 4th ed. 東京:メディカルレビュー社; 2013.
5. 日本呼吸器学会(JRS)COPD ガイドライン第5版作成委員会. COPD(慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン. 5th ed. 東京:メディカルレビュー社; 2018.
6. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, Lomas DA, Martinez FJ, Singh D, Tabberer M, Wise RA, Pascoe SJ, for IMPACT Investigators et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1671-80.
7. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Asukai Y, Briggs AH, Hansen RN, Leid R, Risebrough N, Samyshkin Y, Wacker M, Rutten-vanMölken Maureen PMH. External validation of health economic decision models for chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Report of the third COPD modeling meeting. *Value in Health* 2017; 20:397-403.
8. National Institute for Health and Care Excellence. *Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management*. NICE guideline [NG115], Published date: December 2018. Available from <https://nice.org.uk/guidance/NG115>
9. GlaxoSmithKline. *Clinical Study Report: A Phase IV, 12-week, randomized, double-blind, triple dummy study to compare single inhaler triple therapy, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) with multiple inhaler therapy (budesonide/formoterol plus tiotropium) based on lung function and symptoms in participants with chronic obstructive pulmonary disease*. Study number: 207609. 2019
10. GlaxoSmithKline. *Clinical Study Report: A Phase IV, 12-week, randomized,*

double-blind, triple dummy study to compare single inhaler triple therapy, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol (FF/UMEC/VI) with multiple inhaler therapy (budesonide/formoterol plus tiotropium) based on lung function and symptoms in participants with chronic obstructive pulmonary disease. Study number: 207608. 2019

11. Bremner PR, Birk R, Brealey N, Ismaila AS, Zhu CQ, Lipson DA. Single-inhaler fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol versus fluticasone furoate/vilanterol plus umeclidinium using two inhalers for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized non-inferiority study. *Respir Res* 2018; 19: 19
12. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構. テリルジー100 エリプタ 14 吸入用/同 30 吸入用に関する資料 . 申請資料概要 . Available from: <https://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20190322005/index.html>
13. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, Brealey N, Locantore N, Lomas DA, Ludwig-Sengpiel A, Mohindra R, Tabberer M, Zhu CQ, Pascoe SJ. FULFIL Trial: Once-daily triple therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196(4): 438-46
14. U.S. Food & Drug Administration. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness. Guidance for Industry. November 2016. Available from: <https://www.fda.gov/media/78504/download>
15. GlaxoSmithKline. IMPACT clinical trial supplementary materials Nov 2017, Dec 2017, Dec 2019.
16. Dhamane AD, Schwab P, Hopson S, Moretz C, Annavarapu S, Burslem K, et al. Association between adherence to medications for COPD and medications for other chronic conditions in COPD patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2017; 12: 115-22.
17. Briggs AH, Baker T, Risebrough NA, Chambers M, Gonzalez-McQuire S, Ismaila AS, et al. Development of the Galaxy chronic obstructive pulmonary disease (COPD) model using data from ECLIPSE: internal validation of a linked-equations cohort model. *Medical Decision Making*. 2017; 37(4): 469-80.
18. Celli B. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2004; 350(10): 1005-12.
19. Briggs AH. Development and validation of a prognostic index for health

- outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of internal medicine*. 2008;168(1):71-9.
20. Roberts M. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--2. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012; 15(6):804-11.
 21. Briggs AH, Baker T, Risebrough NA, Chambers M, Gonzalez-McQuire S, Ismaila AS, et al. Development of the Galaxy Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Model Using Data from ECLIPSE: Internal Validation of a Linked-Equations Cohort Model. *Med Decis Making*. 2017;37(4):469-80.
 22. Exuzides A. Statistical Modeling of Disease Progression for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Using Data from the ECLIPSE Study. *Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2017;37(4):453-68.
 23. Risebrough NA, Briggs A, Baker TM, Exuzides A, Colby C, Rutten van-Molken M, et al. Validating A Model To Predict Disease Progression Outcomes In Patients With COPD. *Value Health*. 2014;17(7):A560-1.
 24. Tabberer M, Gonzalez-McQuire S, Muellerova H, Briggs AH, Rutten-van Molken M, Chambers M, et al. Development of a Conceptual Model of Disease Progression for Use in Economic Modeling of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Med Decis Making*. 2017;37(4):440-52.
 25. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory research*. 2010;11:122.
 26. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31(4):869-73.
 27. Jones PW, Adamek L, Nadeau G, Banik N. Comparisons of health status scores with MRC grades in COPD: implications for the GOLD 2011 classification. *European Respiratory Journal*. 2013;42(3):647-54.
 28. 国立保健医療科学院. ナショナルデータベースにおける共同解析—COPD 患者における費用調査—. 2020
 29. Jones P, Forde Y. St George's respiratory questionnaire for COPD patients (SGRQ-C) manual. 2012.

30. Starkie HJ, Briggs AH, Chambers MG, P J. Predicting EQ-5D values using the SGRO. Value Health. 2011;14(2):354-60.
31. 厚生労働省. 薬価基準収載品目リストー外用薬 (2020年2月1日発効). Available from: https://www.mhlw.go.jp/topics/2019/08/dl/tp20200122-01_03.pdf
32. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007;356(8):775-89.

別添資料

A. モデルに用いたリスク方程式

一般的注意事項: 添え字の 0 はベースライン値を与え、 t は試験開始以降の時間(年単位)である。全てのベースライン共変量の定義は表 A-1 に示す。これらを総称して「[baseline]」とし、特に記載のない限り以下の通り定義する:

$$[\textit{baseline}] = \sum_{i=1}^n \textit{Coefficient}_i * \textit{variable}_i$$

表 A - 1 ベースライン共変量表記

表記	定義	変数の型
Age ₍₀₎	開始年齢	連続型
BMI ₍₀₎	ベースラインの体格指数	カテゴリー型 (低 (%), <21 中 (%), 21-30 高 (%), >30)
CVD ₍₀₎	ベースラインの心血管疾患既往	二値型
Fibrinogen ₍₀₎	ベースラインのフィブリノゲン値 ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	連続型
Height ₍₀₎	身長 (cm)	連続型
mMRC ₍₀₎	ベースラインの mMRC スコア ≥ 2	二値型
OtherCoMorb ₍₀₎	ベースラインの他の併存症既往	二値型
PriorExac ₍₀₎	過去の増悪数	整数型
Smoker ₍₀₎	ベースラインの喫煙歴	二値型
Sex ₍₀₎	性	二値型
SGRQ ₍₀₎	ベースラインの SGRQ 総スコア	連続型
6MWD ₍₀₎	ベースラインの 6 分間歩行試験 (m)	連続型

表 A - 2 時変共変量

従属変数	予測方程式
Dysp (%most) _t	$\alpha + t + FEV_1\%Pred_{t-1} + [baseline] + \varepsilon$
Dysp (%none) _t	$\alpha + t + FEV_1\%Pred_{t-1} + [baseline] + \varepsilon$
C&S _t	$\alpha + t + FEV_1\%Pred_{t-1} + [baseline] + \varepsilon$
MExac _(t-1, t)	$\alpha + t + t * PriorExac_{(0)} + FEV_1\%Pred_{t-1} + Dysp_{t-1} + C\&S_{t-1} + [baseline] + \varepsilon$
SExac _(t-1, t)	$\alpha + t + t * PriorExac_{(0)} + FEV_1\%Pred_{t-1} + Dysp_{t-1} + C\&S_{t-1} + [baseline] + \varepsilon$
FEV _{1t}	$\alpha + t + t * Smoker_{(0)} + MExac_{t-1 \text{ to } t} + SExac_{t-1 \text{ to } t} + height_0 + [baseline] + \varepsilon$
6MWD _t	$\alpha + t + MExac_{(t-1, t)} + SExac_{(t-1, t)} + FEV_1\%Pred_{t-1} + Dysp_{t-1} + C\&S_{t-1} + [baseline]^* + \varepsilon$
SGRO _t	$\alpha + t + MExac_{(t-1, t)} + SExac_{(t-1, t)} + 6MWD + FEV_1\%Pred_t + Dysp_t + C\&S_t + [baseline] + \varepsilon$
Survival	$\alpha + MExac_{(t-1, t)} + SExac_{(t-1, t)} + 6MWD + FEV_1\%Pred + Dysp + C\&S + [baseline]** + \varepsilon$

6MWD: 6 分間歩行距離; α : 切片(ベースラインの従属変数の平均値); ε : 全般過誤、BMI: 体格指数; CVD: 心血管疾患; FEV₁: 1 秒量; FEV₁%Pred: 対標準 1 秒量; Dysp: 呼吸困難; C&S: 咳及び痰; mMRC=Modified Medical Research Council 信頼区間 I; MExac: 中等度増悪; OtherCoMorb: 他の合併症; PriorExac: 以前の増悪; SExac: 重度増悪; SGRO=St Georges Respiratory Questionnaire; t: t と t-1 の間の従属変数の平均変化量

さらなる注意:

- 各モデルサイクルで、FEV₁ は ECLIPSE 試験に含まれる%FEV₁(性、年齢、身長に基づく)についての計算により%FEV₁に変換する。
- 呼吸困難は、3つのレベル変数(1週間のうちほとんどの日、1週間のうち数日、1週間のうち0日)としてモデル化する。
- PriorExac₍₀₎は、ベースラインの増悪情報が Exac(t-1)独立変数として既に組み込まれているので、ベースライン共変量から除外した。例えば、参加者がベースラインの通院の2か月後に死亡した場合、死亡が12ヶ月時の来院前となるため、Exac(t-1)に対して過去の増悪データを適用する。我々は、この目的のために過去の増悪を使用するので、過去の増悪をベースライン共変量に含めることは、特に早期に死亡した症例においては増悪変数のダブルカウントとなり問題となるであろう。

- *6MWD₍₀₎は、経時的な変数構成要素't'に既に取り込まれているので、この方程式に対するベースライン共変量から除外した。
- **ベースライン共変量には、PriorExac₍₀₎を過去の増悪の効果として含まないあるいは既に取り込まれている;死亡前の最新値は独立変数データとして用いられるので、時間特異的ではない;t 添え字はリスク方程式の表記から消去した。

B. mMRC、フィブリノゲン及び 6MWD の算出

mMRC

GALAXY COPD モデルのベースラインパラメータ入力値には、ベースライン集団の呼吸困難症状のレベルを同定する mMRC ≥ 2 をもつ集団の割合を含む。Jones, 2013[27]による公表に基づき、COPD アセスメントテスト(CAT)スコア 21 以上をもつ患者の集団が mMRC ≥ 2 の患者割合と同じであると仮定した(Fig. B-1)。CAT スコア 21 以上の患者割合は、IMPACT 試験から得た。

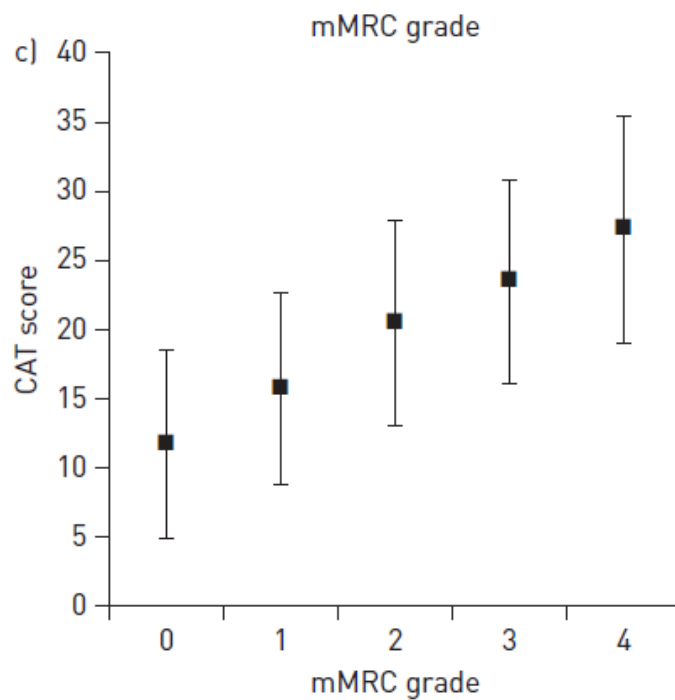


図 B - 1 COPD アセスメントテスト(CAT)と mMRC の相関、Jones, 2013 に基づく

CAT: COPD アセスメントテスト; COPD: 慢性閉塞性肺疾患; mMRC: Modified Medical Research Council

フィブリノゲン及び 6MWD

IMPACT 試験に記録されたベースラインデータには、フィブリノゲン濃度と 6MWD は含まれていなかった。6MWD は、同時に発生するそれぞれの値を推計するためにベースラインのフィブリノゲン値を必要とする。これらのベースライン変数のそれぞれが、GALAXY COPD モデルで用いられた主要リスク予測方程式に含まれる。

完全なベースラインデータをもつ ECLIPSE 試験の患者サンプル(n=1,957)から開発された予測方程式を IMPACT 集団に対するこれらのベースライン入力値を推計するために用いた。

フィブリノゲンについては、ECLIPSE サンプルのベースラインデータの事後解析から線形モデルを開発した。本モデルは、当初、ベースライン FEV₁ [mL]または%FEV₁を含む全ての利用可能な同時に発生する GALAXY ベースライン変数を用いて検証した。FEV₁ 容量の推計に基づく方程式は、より良く適合するモデル(γ^2 値が大きい)として選択され、最初の適合性で $p < 0.05$ を満たさなかったベースライン値は最終モデルから落とされた。

GALAXY ベースライン値が 6MWD を含む一方、6MWD はフィブリノゲンの重要な予測因子ではなく、6MWD は IMPACT から利用できず、GALAXY モデルが適合されるかもしれない他のコホートから見つからない可能性があるため、フィブリノゲン予測モデルから除外された。フィブリノゲン予測モデルの最終版が以下に示されているが、IMPACT 集団からの「平均患者」のフィブリノゲンを推計するために用いられた該当する値を示す。「過去の増悪」変数について追加の層を用いて代替版の回帰式を検証したが、2つのレベルのみの版と比較して適合不良(より低い γ^2)であった。

表 B - 1 フィブリノゲン回帰式に対する値—ITT 集団

	係数 (β_i)	変数 (x_i)
β_0	408.8547	1
Age	1.5589	65.3
FEV ₁ (容量、L)	-46.8247	1.215
喫煙状態 (1 = 現喫煙者)	11.0953	35%
以前の増悪 (過去 12 ヶ月において ≥ 1)	14.6866	99.9%
BMI カテゴリー高 (> 30)	37.6358	25%
BMI カテゴリー低 (< 20)	-25.0056	17%
	推計平均フィブリノゲン($\mu\text{g/dL}$)	477.46
	95% 信頼区間*	(472.8-482.1)

BMI: 体格指数; FEV₁: 1 秒量; ITT: 治療の意図

*フィブリノゲン平均値の推計後、ECLIPSE 集団におけるフィブリノゲン分布を要約し、95%信頼区間を算出した。この区間の大きさが、IMPACT 集団に対する平均推計値に適用され、GALAXY モデルにおける感度試験で用いるための値の幅を確立した。

フィブリノゲンに対する方程式と同じ基準が、6MWD の回帰式バージョンを選択するために用いられた:より高い χ^2 値に基づき、FEV₁ 容量のバージョンより%FEV₁ の方程式が選択され、 $p > 0.05$ で試験された変数は最初の適合後に落とされた。以下の表は、ベースライン 6MWD の最終モデルに含まれる係数と GALAXY モデルで用いるための開始時 6MWD を推計するために用いられた IMPACT 試験の一致する値を示す。

表 B-2 6MWD 方程式に対する値

	係数 (β_i)	ITT に対する変数 (x_i) 入力値
β_0	326.6785	1
年齢	-2.29716	65.3
フィブリノゲン	-0.07836	477.5*
%FEV ₁	2.0078	45.5
身長 (cm)	1.11649	167.5
性 = 女性	-21.2676	34%
CVD 合併症	-15.832	44%
mMRC スコア ≥ 2	-72.8311	37%
BMI カテゴリー高 (> 30)	-42.7528	25%
	推計平均 6MWD	365.8

6MWD: 6 分間歩行距離; BMI: 体格指数; CVD: 心血管疾患; FEV₁: 1 秒量; ITT: 治療の意図; mMRC: Modified Medical Research Council

*フィブリノゲンに対する過去のベースライン予測に基づく推計値

C. リスク方程式パラメータ

下記の表は、GALAXY リスク予測モデルに用いられたリスク方程式の係数の平均値及び 95% 信頼区間幅に対する確率論的入力値を示す。各 PSA では、標準正規分布(平均値 0、標準偏差 1)からの無作為抽出値を用いる。その標準正規分布は、各パラメータの分散によって調整され、また、各方程式内で導出された値に条件づけられた残差共分散によって調整される。得られたマージンは、係数の平均値と、PSA の抽出に使用される値との差として適用される。下表の下側の三角行列は、確率分析用に導出された係数の相関推計値を作成する際に使用される共変量構造を示す。

この節の表では、以下の表記は与えられた時点 t に対する方程式の値を表す際に係数を乗じる値の時点を記述する。

- $t-1$: 以前の評価での値、すなわち、現在の年から 1 を引いた値;
- t : 同時評価時点の値、すなわち、現在の年の値;
- $t-1$ to t : 以前の評価時点から現在の評価時点までの時間間隔におけるイベント数;
- 0 : モデルのベースラインでの変数の値、すなわち、時間 0 の値。

表 C - 1 リスク方程式 1a、中等度増悪頻度に対する係数

変数	係数	95% 信頼区間	
Intercept	-1.349	-1.708	-0.990
Time (In years)	-0.084	-0.126	-0.041
FEV ₁ % of predicted _{t-1}	-0.011	-0.013	-0.009
Dyspnoea _{t-1} (% with symptoms several days a week)	0.255	0.139	0.371
Dyspnoea _{t-1} (% with symptoms most days a week)	0.272	0.155	0.388
Cough & Sputum _{t-1}	0.125	0.068	0.182
Age(0)	0.003	-0.002	0.007
Sex(0) (Proportion Female versus Male)	0.266	0.209	0.324
6MWD(0) (meters)	0.000	0.000	0.001
BMI (0) (proportion in low category)	-0.156	-0.236	-0.077
BMI (0) (proportion in high category)	-0.043	-0.111	0.025
Proportion with CVD Comorbidity(0) (Yes versus No)	-0.105	-0.164	-0.046
Proportion with Other Comorbidity(0) (Yes versus No)	0.097	0.033	0.161
Proportion of current smokers(0)	-0.136	-0.197	-0.075
Fibrinogen concentration(0) (mg/dl)	0.001	0.001	0.001
Proportion with mMRC score ≥2(0)	-0.005	-0.071	0.060
SGRQ-C score(0)	0.006	0.004	0.008
Proportion with Prior Exacerbations(0) (One or more versus Zero)	0.815	0.756	0.874

Effect:

	Intercept	Time (In years)	FEV ₁ %predicted	Dysp (most days)	Dysp-1 (Several)	Cough&Sput	Age	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Sex	BMI (High)	BMI (Low)	6MWT	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥2	SGRQ-C	Prior Exacerbations (One +)
Proportion of current smokers ₍₀₎	-0.005	0.000	-0.004	-0.001	-0.003	-0.007	0.004	0.001	0.001	0.029								
Sex ₍₀₎ (Proportion Female vs. Male)	-0.004	-0.001	-0.008	-0.001	-0.001	0.003	-0.001	0.004	-0.005	-0.001	0.027							
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-0.002	-0.001	-0.007	0.000	0.000	0.001	0.000	-0.002	-0.004	0.002	0.000	0.034						
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	-0.005	0.000	0.004	-0.001	-0.001	0.000	-0.002	-0.001	0.002	-0.005	-0.004	0.008	0.039					
6MWT ₍₀₎ (meters)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000				
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000				
Proportion with mMRC score ≥2 ₍₀₎	-0.002	0.000	0.004	-0.002	0.001	0.001	-0.003	-0.001	-0.001	0.002	-0.001	-0.001	0.001	0.008	0.001	0.032		
SGRQ-C score ₍₀₎	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.001	0.000	0.000	
Proportion with Prior Exacerbations ₍₀₎ (One or more vs. Zero)	-0.003	0.000	0.002	-0.001	-0.001	-0.001	-0.002	0.000	-0.001	0.001	-0.002	0.001	-0.002	-0.002	-0.008	-0.001	-0.024	0.016

6MWD: 6分間歩行距離; BMI: 体格指数; CVD: 心血管疾患; FEV₁: 1秒量; ITT: 治療の意図; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ-C: St.

George's Respiratory Questionnaire-COPD

表 C - 2 リスク方程式 1b、重度増悪頻度に対する係数

変数	係数	95%信頼区間	
Intercept	-4.098	-4.868	-3.329
Time (In years)	0.208	0.116	0.300
FEV ₁ % of predicted _{t-1}	-0.030	-0.035	-0.026
Dyspnoea _{t-1} (% with symptoms several days a week)	-0.006	-0.275	0.262
Dyspnoea _{t-1} (% with symptoms most days a week)	0.052	-0.209	0.312
Cough & Sputum _{t-1}	0.013	-0.105	0.131
Age ₍₀₎	0.022	0.013	0.031
Sex ₍₀₎ (Proportion Female versus Male)	0.076	-0.048	0.201
6MWD ₍₀₎ (meters)	0.000	0.000	0.001
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	0.228	0.085	0.370
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-0.094	-0.241	0.053
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	0.126	0.010	0.242
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	0.033	-0.096	0.163
Proportion of current smokers ₍₀₎	0.066	-0.059	0.191
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	0.001	0.001	0.002
Proportion with mMRC score ≥ 2 ₍₀₎	-0.006	-0.146	0.134
SGRQ-C score ₍₀₎	0.022	0.018	0.026
Proportion with Prior Exacerbations ₍₀₎ (One or more versus Zero)	0.637	0.513	0.761

Effect:

	Intercept	Time (ln years)	FEV ₁ % predicted	Dysp (most days)	Dysp-1 (Several)	Cough&Sput	Age	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Sex	BMI (High)	BMI (Low)	6MWT	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥2	SGRQ-C	Prior Exacerbations (One +)
6MWT ₍₀₎ (meters)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000									
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	-0.009	0.000	0.007	-0.005	0.000	-0.001	-0.003	-0.008	-0.005	0.071								
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-0.004	-0.002	-0.015	0.000	0.000	0.002	-0.002	0.000	0.004	0.016	0.071							
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	0.003	0.001	-0.004	0.000	0.001	0.000	-0.007	0.008	-0.002	0.000	-0.003	0.058						
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	-0.002	0.000	-0.004	-0.003	0.001	-0.003	-0.013	-0.013	-0.011	0.002	-0.007	-0.008	0.061					
Proportion of current smokers ₍₀₎	-0.012	-0.001	-0.008	-0.004	0.002	-0.014	0.007	-0.001	-0.009	-0.008	0.005	0.003	0.001	0.058				
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000			
Proportion with mMRC score ≥2 ₍₀₎	-0.004	0.000	0.008	-0.002	-0.005	0.002	-0.010	-0.002	0.014	0.003	-0.001	-0.002	-0.003	0.009	-0.003	0.068		

Effect:

	Intercept	Time (ln years)	FEV ₁ % predicted	Dysp (most days)	Dysp-1 (Several)	Cough&Sput	Age	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Sex	BMI (High)	BMI (Low)	6MWT	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥2	SGRQ-C	Prior Exacerbations (One +)
SGRQ-C score ₍₀₎	-0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.001	-0.001	0.001	
Proportion with Prior Exacerbations(0) (One or more vs. Zero)	-0.006	0.000	0.005	-0.002	-0.001	-0.003	-0.004	-0.003	-0.005	-0.006	0.004	0.000	-0.002	0.001	-0.012	-0.005	-0.053	0.029

6MWD: 6分間歩行距離; BMI: 体格指数; CVD: 心血管疾患; FEV₁: 1秒量; ITT: 治療の意図; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD

表 C - 3 リスク方程式 2、FEV₁に対する係数

変数	係数	95% 信頼区間	
Intercept	-1031.090	-1593.350	-468.820
Time (years)	-26.723	-32.907	-20.539
Moderate exacerbations _{t-1 to t}	-7.966	-12.485	-3.446
Severe Exacerbations _{t-1 to t}	-9.695	-18.029	-1.362
Height ₍₀₎ (cm)	19.786	17.023	22.548
Age ₍₀₎	-9.894	-12.808	-6.981
Sex ₍₀₎ (Proportion Female versus Male)	-78.254	-131.090	-25.422
6MWD ₍₀₎ (meters)	0.619	0.429	0.808
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	-163.670	-220.330	-107.010
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	171.750	124.090	219.410
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	47.022	5.367	88.677
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	97.041	52.548	141.530
Proportion of current smokers ₍₀₎	116.090	69.479	162.700
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	-0.731	-0.923	-0.538
Proportion with mMRC score ≥ 2 ₍₀₎	-112.260	-158.600	-65.918
SGRQ-C score ₍₀₎	-4.241	-5.449	-3.033
Proportion with Prior Exacerbations ₍₀₎ (One or more versus Zero)	-94.201	-133.570	-54.832
Interaction, model time*% current smokers ₍₀₎	-31.672	-42.167	-21.176

Effect:

	Intercept	Time (years)	MExact-1 to t	SExact-1 to t	height	Age	Sex (Female)	6MWT (meters)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥ 2	SGRO-C	Prior Exacerbations (One or more)	time*Smoker
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	-1.293	-0.026	0.171	-0.399	-1.476	-2.003	-2.747	-2.112	28.554									
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-0.951	-0.037	0.351	0.306	-2.549	0.241	0.868	2.505	4.538	23.573								
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	-0.026	0.029	0.309	-0.123	0.969	-2.795	3.057	-0.320	0.085	-1.447	20.762							
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	-0.813	-0.026	-0.167	0.092	-0.457	-4.184	-4.132	-3.665	0.965	-2.606	-3.610	21.104						
Proportion of current smokers ₍₀₎	-2.136	6.491	-0.276	0.715	-3.819	2.115	-0.617	-3.004	-3.197	2.081	0.350	0.313	21.790					
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	-0.013	0.000	-0.003	-0.002	-0.022	-0.056	-0.010	-0.048	-0.002	-0.008	-0.005	-0.024	-0.010	0.052				
Proportion with mMRC score ≥ 2 ₍₀₎	-0.554	0.009	-0.139	-0.024	-0.266	-2.059	-0.028	5.291	0.866	-1.101	-0.307	0.273	2.683	1.791	22.664			

Effect:

	Intercept	Time (years)	MExact-1 to t	SExact-1 to t	height	Age	Sex (Female)	6MWT (meters)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥2	SGRQ-C	Prior Exacerbations (One or more vs. Zero)	time*Smoker
SGRQ-C score ₍₀₎	-0.129	-0.002	-0.019	-0.021	-0.182	-0.130	0.013	-0.014	-0.066	-0.006	-0.033	-0.089	-0.060	-0.411	-0.243	0.258		
Proportion with Prior Exacerbations ₍₀₎ (One or more vs. Zero)	-1.054	0.029	-1.867	-0.603	-0.519	-0.079	-1.251	0.179	-1.063	1.367	0.203	-0.064	0.417	-2.843	-0.833	-13.343	14.368	
Interaction, model time*% current smokers ₍₀₎	0.067	-3.141	0.288	-0.310	-0.005	0.017	0.004	-0.026	0.006	0.003	-0.004	0.002	-1.772	-0.377	0.238	-0.738	-0.697	3.774

6MWD: 6 分間歩行距離; BMI: 体格指数; CVD: 心血管疾患; FEV₁: 1 秒量; ITT: 治療の意図; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD

表 C - 4 リスク方程式 3a、呼吸困難: 1 週間のうち 0 日対数日あるいはほとんどの日に対する係数

変数	係数	95% 信頼区間	
Intercept	1.623	-0.783	4.030
Time (years)	0.000	-0.186	0.186
FEV ₁ % of predicted _{t-1}	0.038	0.025	0.050
Age ₍₀₎	-0.035	-0.062	-0.007
Sex ₍₀₎ (Proportion Female versus Male)	-0.122	-0.514	0.269
6MWD ₍₀₎ (meters)	-0.002	-0.003	0.000
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	-0.424	-1.015	0.166
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-0.157	-0.617	0.304
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	0.040	-0.365	0.445
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	-0.290	-0.705	0.125
Proportion of current smokers ₍₀₎	-0.164	-0.555	0.227
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	-0.001	-0.003	0.001
Proportion with mMRC score ≥ 2 ₍₀₎	-0.080	-0.530	0.370
SGRQ-C score ₍₀₎	-0.067	-0.080	-0.055
Proportion with Prior Exacerbations ₍₀₎ (One or more versus Zero)	-0.142	-0.520	0.236

Effect:

	Intercept	Time (years)	FEV ₁ %Predicted	Age	Sex (Female)	6MWT (meters)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥ 2	SGRQ-C	Prior Exacerbations (One or more)
Intercept	1.227														
Time (years)	-0.018	0.093													
FEV ₁ % of predicted _{t-1}	-0.002	0.000	0.006												
Age ₍₀₎	-0.010	-0.002	-0.003	0.008											
Sex ₍₀₎ (Proportion Female vs. Male)	-0.020	-0.002	-0.034	-0.003	0.196										
6MWT ₍₀₎ (meters)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001									
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	-0.026	-0.002	0.020	-0.022	-0.028	-0.029	0.296								
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-0.020	-0.002	-0.034	0.004	0.014	0.029	0.036	0.226							

Effect:

	Intercept	Time (years)	FEV ₁ %Predicted	Age	Sex (Female)	6MWT (meters)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥ 2	SGRQ-C	Prior Exacerbations (One or more)
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	0.015	0.004	-0.007	-0.028	0.036	-0.003	0.005	-0.011	0.200						
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	0.008	0.000	-0.026	-0.038	-0.040	-0.027	0.010	-0.026	-0.039	0.195					
Proportion of current smokers ₍₀₎	-0.039	-0.008	-0.020	0.018	-0.009	-0.027	-0.033	0.020	-0.001	0.003	0.188				
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	0.000	0.000	0.000	-0.001	0.000	-0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000			
Proportion with mMRC score ≥2 ₍₀₎	-0.006	0.000	0.025	-0.019	0.001	0.054	0.001	-0.009	-0.005	0.010	0.021	0.033	0.216		
SGRQ-C score ₍₀₎	-0.002	0.000	0.000	-0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.001	0.000	-0.004	-0.002	0.004	

Effect:

	Intercept	Time (years)	FEV ₁ %Predicted	Age	Sex (Female)	6MWT (meters)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥ 2	SGRQ-C	Prior Exacerbations (One or more)
Proportion with Prior Exacerbations(0)(One or more vs. Zero)	-0.013	0.000	0.018	-0.004	-0.013	0.006	-0.006	0.013	0.003	0.000	0.002	-0.032	-0.002	-0.070	0.174

6MWD: 6 分間歩行距離; BMI: 体格指数; CVD: 心血管疾患; FEV₁: 1 秒量; ITT: 治療の意図; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD

表 C - 5 リスク方程式 3b、呼吸困難: 1 週間のうちほとんどの日対数日あるいは 0 日に対する係数

変数	係数	95% 信頼区間
Intercept	-2.571	-4.312 -0.830
Time (years)	0.039	-0.091 0.168
FEV ₁ % of predicted _{t-1}	-0.046	-0.055 -0.036
Age ₍₀₎	0.027	0.007 0.047
Sex ₍₀₎ (Proportion Female versus Male)	0.215	-0.071 0.501
6MWD ₍₀₎ (meters)	0.000	-0.002 0.001
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	-0.010	-0.402 0.383
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	0.259	-0.070 0.589
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	-0.152	-0.439 0.135
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	0.321	0.013 0.629
Proportion of current smokers ₍₀₎	-0.050	-0.334 0.233
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	0.001	-0.001 0.002
Proportion with mMRC score ≥ 2 ₍₀₎	0.145	-0.167 0.456
SGRQ-C score ₍₀₎	0.058	0.049 0.067
Proportion with Prior Exacerbations ₍₀₎ (One or more versus Zero)	0.072	-0.198 0.342

Effect:

	Intercept	Time (years)	FEV ₁ %Predicted	Age	Sex (Female)	6MWT (meters)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥ 2	SGRQ-C	Prior Exacerbations (One or more)
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-0.013	-0.002	-0.028	0.002	0.008	0.017	0.030	0.161							
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	0.008	0.001	-0.009	-0.017	0.023	0.000	0.002	-0.010	0.143						
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	0.000	0.000	-0.021	-0.027	-0.029	-0.023	0.006	-0.018	-0.025	0.145					
Proportion of current smokers ₍₀₎	-0.025	-0.005	-0.014	0.015	-0.005	-0.016	-0.023	0.016	0.003	0.003	0.137				
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000			
Proportion with mMRC score ≥2 ₍₀₎	-0.007	-0.001	0.014	-0.015	-0.001	0.030	0.005	-0.007	-0.002	0.002	0.017	0.006	0.153		

Effect:

	Intercept	Time (years)	FEV ₁ %Predicted	Age	Sex (Female)	6MWT (meters)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥ 2	SGRQ-C	Prior Exacerbations (One or more)
SGRQ-C score ₍₀₎	-0.002	0.000	0.000	-0.001	0.000	-0.001	0.000	0.000	0.000	-0.001	-0.001	-0.003	-0.001	0.002	
Proportion with Prior Exacerbations(0)(One or more vs. Zero)	-0.011	0.000	0.011	-0.002	-0.008	0.000	-0.007	0.011	0.001	0.000	0.002	-0.022	-0.004	-0.081	0.107

6MWD: 6分間歩行距離; BMI: 体格指数; CVD: 心血管疾患; FEV₁: 1秒量; ITT: 治療の意図; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD

表 C - 6 リスク方程式 3c、咳及び痰: 1 週間のうちほとんどの日に対する係数

変数	係数	95% 信頼区間	
Intercept	-4.196	-6.056	-2.336
Time (years)	-0.041	-0.168	0.087
FEV ₁ % of predicted _{t-1}	-0.006	-0.016	0.003
Age ₍₀₎	0.023	0.001	0.044
Sex ₍₀₎ (Proportion Female versus Male)	-0.653	-0.962	-0.344
6MWD ₍₀₎ (meters)	0.000	-0.002	0.001
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	0.111	-0.307	0.529
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-0.391	-0.747	-0.035
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	-0.505	-0.815	-0.194
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	0.412	0.081	0.743
Proportion of current smokers ₍₀₎	1.728	1.397	2.059
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	0.001	0.000	0.003
Proportion with mMRC score ≥ 2 ₍₀₎	0.005	-0.334	0.344
SGRQ-C score ₍₀₎	0.035	0.026	0.045
Proportion with Prior Exacerbations ₍₀₎ (One or more versus Zero)	0.405	0.115	0.694

Effect:

	Intercept	Time (years)	FEV ₁ %Predicted	Age	Sex (Female)	6MWT (meters)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥ 2	SGRQ-C	Prior Exacerbations (One or more)
Intercept	0.948														
Time (years)	-0.011	0.064													
FEV ₁ % of predicted _{t-1}	-0.001	0.000	0.005												
Age _(t)	-0.008	-0.001	-0.003	0.006											
Sex _(t) (Proportion Female vs. Male)	-0.013	-0.003	-0.026	0.000	0.155										
6MWT _(t) (meters)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001									
BMI _(t) (proportion in low category)	-0.021	-0.002	0.021	-0.015	-0.021	-0.017	0.209								
BMI _(t) (proportion in high category)	-0.012	-0.002	-0.028	0.005	0.012	0.023	0.034	0.173							

Effect:

	Intercept	Time (years)	FEV ₁ %Predicted	Age	Sex (Female)	6MWT (meters)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥ 2	SGRQ-C	Prior Exacerbations (One or more)
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	0.013	0.002	-0.006	-0.017	0.029	0.003	0.001	-0.010	0.154						
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	-0.003	-0.001	-0.020	-0.032	-0.034	-0.028	0.007	-0.020	-0.026	0.155					
Proportion of current smokers ₍₀₎	-0.036	-0.007	-0.025	0.007	-0.021	-0.038	-0.024	0.011	-0.006	0.001	0.154				
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000			
Proportion with mMRC score ≥ 2 ₍₀₎	-0.008	-0.001	0.017	-0.016	-0.002	0.037	0.004	-0.008	-0.003	0.001	0.024	0.011	0.165		
SGRQ-C score ₍₀₎	-0.002	0.000	0.000	-0.001	0.000	0.000	-0.001	0.000	0.000	-0.001	0.000	-0.003	-0.002	0.002	

Effect:

	Intercept	Time (years)	FEV ₁ %Predicted	Age	Sex (Female)	6MWT (meters)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥ 2	SGRQ-C	Prior Exacerbations (One or more)
Proportion with Prior Exacerbations(0)(One or more vs. Zero)	-0.012	-0.001	0.011	-0.004	-0.013	-0.002	-0.007	0.008	-0.002	-0.001	0.009	-0.023	-0.005	-0.110	0.093

6MWD: 6分間歩行距離; BMI: 体格指数; CVD: 心血管疾患; FEV₁: 1秒量; ITT: 治療の意図; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ-C: St.

George's Respiratory Questionnaire-COPD

表 C - 7 リスク方程式 4、6 分間歩行距離(m)に対する係数

変数	係数	95% 信頼区間	
Intercept	733.670	679.050	788.300
Time (years)	-7.884	-11.038	-4.729
Moderate exacerbations _{t-1 to t}	-1.283	-3.906	1.340
Severe Exacerbations _{t-1 to t}	-13.376	-18.610	-8.142
FEV ₁ % of predicted _{t-1}	1.473	1.171	1.775
Dyspnoea _{t-1} (% with symptoms several days a week)	6.163	-3.946	16.273
Dyspnoea _{t-1} (% with symptoms most days a week)	0.578	-10.291	11.446
Cough & Sputum _{t-1}	1.011	-5.797	7.819
Age ₍₀₎	-3.834	-4.554	-3.114
Sex ₍₀₎ (Proportion Female versus Male)	-27.368	-37.762	-16.973
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	-14.100	-28.638	0.438
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-41.198	-53.104	-29.292
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	-13.393	-23.958	-2.827
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	-1.510	-12.734	9.715
Proportion of current smokers ₍₀₎	-12.480	-23.006	-1.954
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	-0.086	-0.135	-0.038
Proportion with mMRC score ≥ 2 ₍₀₎	-46.406	-57.863	-34.949
SGRQ-C score ₍₀₎	-1.566	-1.872	-1.261
Proportion with Prior Exacerbations ₍₀₎ (One or more versus Zero)	-12.303	-22.434	-2.172

Effect:

	Intercept	Time (years)	MExa _{C,t-1} to t	SExa _{C,t-1} to t	FEV ₁ %Predicted _{t-1}	Dyspt _{t-1} (Severel)	Dyspt _{t-1} (most days)	Cough&Sputum _{t-1}	Age	Sex (Female)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥ 2	SGRQ-C	Prior Exacerbations
Sex ₍₀₎ (Proportion Female vs. Male)	-0.363	-0.115	-0.311	-0.033	-0.963	-0.150	0.026	0.311	-0.097	5.176									
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	-0.888	-0.070	0.103	-0.142	0.463	-0.132	-0.016	-0.006	-0.761	-0.639	7.273								
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-0.032	0.009	0.164	0.091	-0.816	0.011	-0.095	0.118	0.393	0.240	1.098	5.891							
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	0.471	0.101	0.128	-0.050	-0.201	0.011	0.090	0.040	-0.576	0.840	0.010	-0.329	5.251						
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	0.065	-0.055	-0.086	-0.005	-0.609	0.005	-0.003	-0.090	-1.446	-1.034	0.237	-0.650	-0.912	5.281					
Proportion of current smokers ₍₀₎	-1.172	-0.219	0.210	-0.018	-0.747	-0.247	0.231	-0.831	0.043	-0.217	-0.812	0.555	0.082	0.116	4.994				

Effect:

	Intercept	Time (years)	MExa _{C,t-1 to t}	SExa _{C,t-1 to t}	FEV ₁ %Predicted _{t-1}	Dyspt _{t-1} (Several)	Dyspt _{t-1} (most days)	Cough&Sputum _{t-1}	Age	Sex (Female)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥2	SGRQ-C	Prior Exacerbations
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	-0.007	-0.001	-0.001	-0.001	0.001	0.000	0.000	0.000	-0.018	-0.003	-0.001	-0.002	-0.001	-0.006	-0.003	0.013			
Proportion with mMRC score ≥2 ₍₀₎	0.315	0.179	-0.028	0.057	0.941	-0.014	-0.290	0.063	0.409	-0.037	0.174	-0.264	-0.021	0.072	0.710	0.498	5.656		
SGRQ-C score ₍₀₎	-0.043	-0.006	-0.006	-0.010	0.008	-0.022	-0.028	-0.019	-0.029	0.004	-0.016	-0.001	-0.008	-0.023	-0.016	-0.105	-0.059	0.064	
Proportion with Prior Exacerbations ₍₀₎ (One or more vs. Zero)	-0.272	-0.046	-1.030	-0.305	0.407	-0.166	-0.098	-0.185	0.036	-0.301	-0.254	0.309	-0.015	-0.020	0.092	-0.663	-0.171	-3.430	3.567

6MWD: 6分間歩行距離; BMI: 体格指数; CVD: 心血管疾患; FEV₁: 1秒量; ITT: 治療の意図; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD

表 C - 8 最終アウトカム方程式 1、SGRQ-C スコアに対する係数

変数	係数	95% 信頼区間	
Intercept	71.155	63.462	78.848
Time (years)	0.613	0.187	1.038
Moderate exacerbations _{t-1 to t}	0.852	0.515	1.189
Severe Exacerbations _{t-1 to t}	1.909	1.278	2.541
FEV ₁ % of predicted _t	-0.0060	-0.0072	-0.0047
Dyspnoea _t (% with symptoms several days a week)	9.6256	8.2969	10.9543
Dyspnoea _t (% with symptoms most days a week)	17.5914	16.1742	19.0086
Cough & Sputum _t	5.3077	4.4332	6.1823
ΔMWD _t (meters)	-0.0266	-0.0318	-0.0214
Age ₍₀₎	-0.373	-0.461	-0.284
Sex ₍₀₎ (Proportion Female versus Male)	-4.318	-5.627	-3.009
ΔMWD ₍₀₎ (meters)	-0.015	-0.022	-0.009
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	1.415	-0.333	3.163
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	0.547	-0.925	2.019
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	1.715	0.438	2.991
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	1.616	0.257	2.975
Proportion of current smokers ₍₀₎	0.070	-1.211	1.351
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	-0.001	-0.007	0.005
Proportion with mMRC score ≥2 ₍₀₎	9.675	8.359	10.990
Proportion with Prior Exacerbations ₍₀₎ (One or more versus Zero)	2.795	1.565	4.025

Effect:

	Intercept	Time (years)	ME _{EXAC,t-1 to t}	SE _{EXAC,t-1 to t}	FEV ₁ %Predicted _t	Dysp _t (Several)	Dysp _t (most days)	Cough& Sputum _t	6MWD _t	Age	Sex (Female)	6MWT (meters)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥ 2	Prior Exacerbations
Age ₍₀₎	-0.035	-0.005	0.000	-0.001	-0.007	-0.005	-0.002	-0.001	-0.004	0.026										
Sex ₍₀₎ (Proportion Female vs. Male)	-0.147	-0.012	-0.019	0.023	0.152	-0.010	-0.002	0.041	-0.010	-0.010	0.630									
6MWT ₍₀₎ (meters)	-0.001	0.000	0.000	0.000	-0.001	0.000	0.000	0.000	-0.002	-0.001	0.000	0.002								
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	-0.126	-0.005	0.014	-0.029	0.065	-0.044	-0.025	-0.017	0.034	-0.082	-0.087	-0.073	0.866							
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-0.046	-0.008	0.018	0.020	-0.137	-0.015	-0.008	0.021	0.013	-0.001	0.026	0.078	0.136	0.718						
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	0.026	0.006	0.014	-0.007	-0.024	0.004	0.013	0.020	0.025	-0.092	0.102	-0.016	-0.003	-0.041	0.632					
Proportion with Other	-0.015	-0.006	-0.018	-0.007	-0.054	-0.023	-0.022	-0.024	-0.009	-0.146	-0.126	-0.112	0.012	-0.080	-0.114	0.637				

Effect:

	Intercept	Time (years)	MExa _{C,t-1 to t}	SExa _{C,t-1 to t}	FEV ₁ %Predicted _t	Dysp _t (Several)	Dysp _t (most days)	Cough& Sputum _t	6MWD _t	Age	Sex (Female)	6MWT (meters)	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen (mg/dl)	mMRC ≥ 2	Prior Exacerbations	
Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)																					
Proportion of current smokers ₍₀₎	-0.131	-0.015	0.026	-0.010	-0.084	-0.028	0.013	-0.104	-0.003	0.049	-0.018	-0.091	-0.106	0.066	0.004	0.000	0.603				
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	-0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.002	0.000	-0.001	0.000	0.000	0.000	-0.001	0.000	0.001			
Proportion with mMRC score ≥ 2 ₍₀₎	-0.158	-0.006	-0.017	-0.009	0.036	-0.063	-0.083	-0.037	0.061	-0.140	0.003	0.149	-0.019	-0.036	-0.026	-0.052	0.047	-0.250	0.544		
Proportion with Prior Exacerbations ₍₀₎ (One or more vs. Zero)	-0.083	-0.008	-0.137	-0.046	0.042	-0.029	-0.026	-0.035	0.032	-0.030	-0.033	0.009	-0.047	0.040	-0.003	-0.021	0.000	-0.206	-0.212	0.516	

6MWD: 6分間歩行距離; BMI: 体格指数; CVD: 心血管疾患; FEV₁: 1秒量; ITT: 治療の意図; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ-C: St.

George's Respiratory Questionnaire-COPD

表 C - 9 最終アウトカム方程式 2、ワイブル生存モデルに対する係数

変数	係数	95% 信頼区間	
Intercept	10.951	9.260	12.642
Moderate exacerbations _{t-1 to t}	-0.061	-0.153	0.032
Severe Exacerbations _{t-1 to t}	-0.053	-0.261	0.155
FEV ₁ % of predicted _t	0.010	0.001	0.019
Dyspnoea _t (% with symptoms several days a week)	0.081	-0.395	0.556
Dyspnoea _t (% with symptoms most days a week)	-0.044	-0.517	0.429
Cough & Sputum _t	0.082	-0.158	0.321
6MWD _t (meters)	0.002	0.001	0.004
Age ₍₀₎	-0.042	-0.062	-0.022
Sex ₍₀₎ (Proportion Female versus Male)	0.167	-0.090	0.425
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	-0.334	-0.636	-0.032
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-0.058	-0.337	0.221
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	-0.259	-0.492	-0.026
Proportion with Other Comorbidity ₍₀₎ (Yes versus No)	-0.081	-0.358	0.195
Proportion of current smokers ₍₀₎	-0.173	-0.419	0.074
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	-0.001	-0.002	-0.001
Proportion with mMRC score ≥ 2 ₍₀₎	-0.003	-0.290	0.284
SGRQ-C score ₍₀₎	0.000	-0.008	0.008
Weibull Scale	0.762	0.665	0.874
1/Weibull Scale	1.312	1.144	1.504

Effect:

	Intercept	MEXaC _{t-1 to t}	SEXaC _{t-1 to t}	FEV ₁ %Predicted _t	Dysp _t (Severel)	Dysp _t (most days)	Cough & Sputum _t	6MWD _t	Age	Sex	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen	mMRC	SGRQ	Scale
6MWD _t (meters)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001											
Age ₍₀₎	-0.008	0.000	0.000	-0.002	-0.001	0.000	0.000	-0.003	0.004										
Sex ₍₀₎ (Proportion Female vs. Male)	-0.007	-0.008	0.000	-0.027	-0.001	-0.004	0.009	0.013	0.004	0.127									
BMI ₍₀₎ (proportion in low category)	-0.020	0.003	-0.005	0.012	-0.017	0.004	0.000	-0.010	-0.026	-0.018	0.147								
BMI ₍₀₎ (proportion in high category)	-0.012	0.004	0.008	-0.027	-0.006	0.000	0.011	0.010	-0.001	-0.001	0.035	0.134							
Proportion with CVD Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)	-0.001	0.003	0.005	-0.013	0.000	0.003	0.006	0.000	-0.022	0.013	0.003	-0.008	0.115						
Proportion with Other	-0.009	-0.005	-0.005	-0.010	-0.004	0.004	-0.008	-0.001	-0.037	-0.022	-0.003	-0.017	-0.022	0.130					

Effect:

	Intercept	MEXaC _{t-1 to t}	SExaC _{t-1 to t}	FEV ₁ %Predicted _t	Dysp _t (Several)	Dysp _t (most days)	Cough & Sputum _t	6MWD _t	Age	Sex	BMI (Low)	BMI (High)	CVD Comorbidity	Other Comorbidity	Current Smoker	Fibrinogen	mMRC	SGRQ	Scale
Comorbidity ₍₀₎ (Yes vs. No)																			
Proportion of current smokers ₍₀₎	-0.024	0.006	0.002	-0.016	-0.004	0.002	-0.024	-0.016	-0.005	0.004	-0.016	0.010	-0.002	0.001	0.117				
Fibrinogen concentration ₍₀₎ (mg/dl)	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000			
Proportion with mMRC score ≥ 2 ₍₀₎	-0.006	-0.005	0.002	0.013	-0.007	-0.007	0.006	0.026	-0.007	0.001	0.005	-0.004	0.000	-0.003	0.016	-0.013	0.141		
SGRQ-C score ₍₀₎	-0.001	0.000	0.000	0.000	-0.001	-0.001	-0.001	0.001	-0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	-0.001	0.000	-0.002	-0.002	0.001	
Weibull Scale	0.017	0.000	0.000	0.009	0.003	-0.002	0.001	0.024	0.019	0.004	-0.001	0.001	-0.004	0.006	0.004	0.014	-0.004	0.029	0.020

6MWD: 6 分間歩行距離; BMI: 体格指数; CVD: 心血管疾患; FEV₁: 1 秒量; ITT: 治療の意図; mMRC: Modified Medical Research Council; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD

D. 血中好酸球数 < 及び ≥ 150/μL x 前治療サブグループの分析

表 D - 1 CUA 血中好酸球数< 及び ≥ 150/μL x 前治療に対する集団特異的な治療効果パラメータ

集団	説明	比較対照	FEV ₁ 増加			SGRQ-C* 変化			中等度増悪減少			重度増悪減少		
			平均値 の差 [mL]	SE	p 値	平均ス コア差	SE	p 値	RR	SE	p 値	RR	SE	p 値
C	前治療: MITT + EOS < 150/μL	FF/VI	128.00	13.10	<0.001	-2.11	0.89	0.019	0.78	0.06	0.001	0.92	0.15	0.591
D	前治療: MITT + EOS ≥ 150/μL	FF/VI	113.00	12.10	<0.001	-1.44	0.77	0.057	0.92	0.06	0.224	0.71	0.10	0.017
E	前治療: MITT + EOS < 150/μL	UMEC/VI	52.00	15.60	<0.001	-2.22	1.07	0.036	0.78	0.07	0.006	1.01	0.21	0.961
F	前治療: MITT + EOS ≥ 150/μL	UMEC/VI	61.00	14.90	<0.001	-1.33	0.94	0.147	0.66	0.05	<0.001	0.50	0.08	<0.001
G	前治療: ICS+LABA +	FF/VI	73.00	15.70	<0.001	-2.56	1.07	0.020	0.74	0.08	0.003	1.17	0.26	0.462

集団	説明	比較対照	FEV ₁ 増加			SGRQ-C* 変化			中等度増悪減少			重度増悪減少		
			平均値 の差 [mL]	SE	p 値	平均ス コア差	SE	p 値	RR	SE	p 値	RR	SE	p 値
	EOS < 150/μL													
H	前治療: ICS+LABA + EOS ≥ 150/μL	FF/VI	74.00	15.90	<0.001	-2.67	0.98	0.007	0.81	0.07	0.022	0.77	0.15	0.173
I	前治療: LAMA/LABA or LAMA + EOS < 150/μL	UMEC/VI	127.00	29.90	<0.001	-2.33	1.61	0.145	1.08	0.20	0.687	1.05	0.48	0.909
J	前治療: LAMA/LABA or LAMA + EOS ≥ 150/μL	UMEC/VI	66.00	26.00	0.011	-2.44	1.37	0.073	0.84	0.12	0.229	0.54	0.16	0.032

集団	説明	比較対照	FEV ₁ 増加			SGRQ-C* 変化			中等度増悪減少			重度増悪減少		
			平均値 の差 [mL]	SE	p 値	平均ス コア差	SE	p 値	RR	SE	p 値	RR	SE	p 値
K	前治療: LAMA + EOS < 150/μL	FF/VI	99.00	37.10	0.008	-7.33	1.90	<0.001	0.73	0.16	0.145	0.66	0.36	0.387
L	前治療: LAMA + EOS ≥ 150/μL	FF/VI	155.00	33.30	<0.001	-1.78	1.71	0.310	0.81	0.16	0.276	0.81 **	0.16	0.276

EOS: 好酸球; FEV₁: 1 秒量; FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル; ICS: 吸入ステロイド薬; LABA: 長時間作用性 β2 刺激薬; LAMA: 長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬; RR: 相対リスク; SE: 標準誤差; SGRQ-C: St. George's Respiratory Questionnaire-COPD; UMEC: ウメクリジニウム; VI: ビランテロール

*SGRQ 総スコアの変化は 0.9 で割ることにより、モデル計算のための SGRQ-C に変換した[29]。

**サンプルサイズと観察されたイベント数のため、重度増悪 RR は、これらのサブグループでは推計できなかった。重度増悪 RR は、これらのサブグループの中等度増悪 RR と等しいと仮定した。