



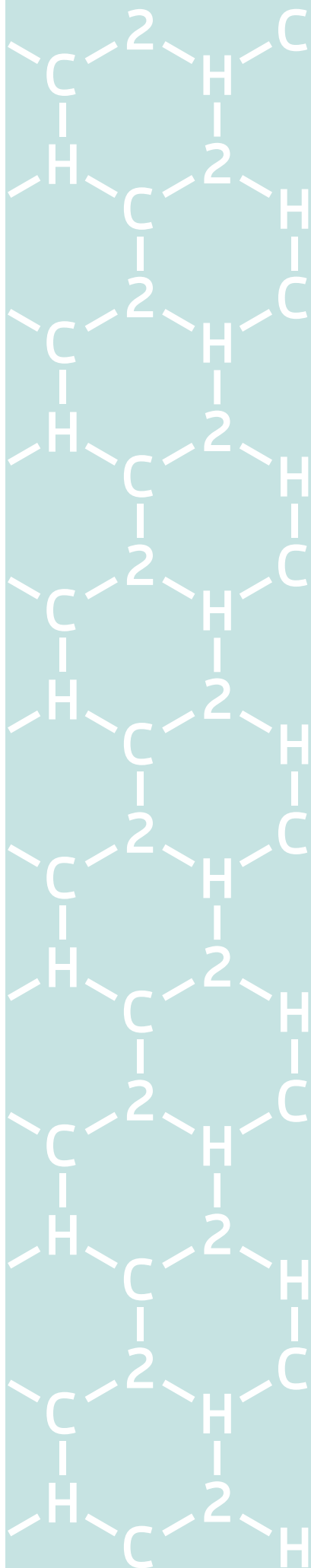
費用対効果評価報告書

C2H1901

フルチカゾン・ウメクリジニウム・ビランテロール
(テリルジーエリプタ®)

2021/03

国立保健医療科学院
保健医療経済評価研究センター



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(テリルジーエリプタ)に

関する公的分析の結果

[第 1.3 版]

【2020 年 11 月 12 日】

【目次】

略語表	4
0. 分析枠組み	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価	9
1.1 評価結果の概要	9
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	19
1.3 公的分析における参考事項	19
2. 追加的有用性の評価	21
2.1 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	21
2.2 公的分析におけるシステマティックレビュー	24
2.2.1 クリニカルクエスチョン	24
2.2.2 実施の流れ	26
2.2.3 組み入れ基準と除外基準	26
2.2.4 使用したデータベース	27
2.2.5 使用した検索式	27
2.2.6 検索結果	36
2.2.7 臨床試験の概要	39
2.2.8 追加的有用性の評価における利用可能性	42
2.3 追加的有用性の有無に関する評価	44
3. 費用対効果の評価	65
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	65
3.2 実施が必要な再分析の概要	70
3.3 再分析における基本分析の方法	71
3.3.1 分析対象集団 C,D の費用対効果評価	71
3.3.2 分析対象集団 E,F,I の費用最小化分析	72
3.3.3 分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析(背景因子の設定変更)	74
3.3.4 分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析(生存率の設定変更)	76
3.4 再分析におけるシナリオ分析の方法	82
3.4.1 分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析(QOL 値の設定変更)	82
4. 分析結果	83
4.1 再分析の結果	83
4.2 再分析における基本分析結果	86
4.2.1 分析対象集団 C,D の費用対効果評価の結果	86

4.2.2	分析対象集団 E,F,I の費用最小化分析の結果	86
4.2.3	分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析(背景因子の設定変更)の結果	86
4.2.4	分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析(生存率の設定変更)の結果	88
4.3	再分析における感度分析結果	90
4.4	再分析におけるシナリオ分析の結果	96
4.4.1	分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析(QOL 値の設定変更)の結果	96
4.5	分析結果の解釈.....	98
4.6	分析対象集団の患者割合	110
4.6.1	患者割合の推計方法と結果	110
5.	参考文献	117
6.	補足資料	119
表 A-1	サブグループ解析研究の概要	119
表 A-2	増悪の率比データのベイズ的解釈.....	122
表 A-3	再分析におけるモデルの変更(背景因子の設定変更).....	123
表 A-4	再分析におけるモデルの変更(生存率の設定変更)	127
表 A-5	再分析におけるモデルの変更(QOL 値の設定変更)	129
表 A-6	好酸球数のカットオフを 150/ μ L とした費用対効果評価の結果	131

略語表

略語	正式表記
ACT	Appropriate Comparator Therapy
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
AUD	Australian dollar
CAD	Canadian dollar
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAT	COPD Assessment Test
CDEC	Canadian Drug Expert Committee
CEA	Cost-Effectiveness Analysis
CFB	Change from Baseline
CI	Confidence Interval
CMA	Cost-Minimization Analysis
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CUA	Cost-Utility Analysis
EOS	Eosinophil granulocyte
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
ESC	Economics Subcommittee
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in one second
FF	Fluticasone Furoate
FVC	Forced Vital Capacity
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HAS	Haute Autorité de Santé
HRQL	Health-Related QOL
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
ICS	Inhaled corticosteroid
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LABA	Long-Acting Beta2-Agonist
LAMA	Long-Acting Muscarinic Antagonist
MCID	Minimum Clinically Important Difference
MITT	Multiple Inhaler Triple Therapy
mMRC	modified Medical Research Council
MMRM	Mixed effect Models for Repeated Measures

NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality Of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relative Risk
SE	Standard Error
SGRQ	St George's Respiratory Questionnaire
SMC	Scottish Medicines Agency
SMR	Service Médical Rendu
UMEC	Umeclidinium
VI	Vilanterol

0. 分析枠組み

本公的分析における対象品目名は、「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(テリルジー100 エリプタ 14 吸入用、同 30 吸入用)[以降、FF/UMEC/VI と表記]」で、製造販売業者名は、グラクソ・スミスクライン株式会社である。FF/UMEC/VI は慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)[以降、COPD と表記]を対象とした治療薬であり、令和元年 5 月 15 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に選定された。FF/UMEC/VI の市場規模は 236 億円で、費用対効果評価の区分は H1(市場規模が 100 億円以上)に該当する。FF/UMEC/VI に係る分析枠組みについては、令和元年 9 月 12 日および令和元年 10 月 4 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

表 0-1 評価対象品目に関する分析枠組みの概要

分析対象集団	対象とする疾患は、慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)[以降、COPDと表記]である。本公的分析では、以下のA-Lのサブ集団について分析を実施することを原則とするが、まずはIMPACT試験(あるいは可能な場合はその他の文献も含む)のサブグループ解析の結果に基づき、追加的有用性の有無や程度を評価する。				
	前治療	前治療の詳細	好酸球数		比較対照
			100/ μ L 未満	100/ μ L 以上	
	3 剤併用	MITT(2 製剤吸入における3 剤併用)	A	B	MITT (2 製剤吸入における 3 剤併用)
			C	D	ICS/LABA
			E	F	LAMA/LABA
	2 剤併用	ICS/LABA	G	H	ICS/LABA
	前治療:2 剤併用(LAMA/LABA) もしくは 前治療単剤(LAMA)		I	J	LAMA/LABA
単剤	LAMA	K	L	ICS/LABA	
その他		分析対象外			
好酸球数 100/ μ L をカットオフとした分析をメイン分析とし、150/ μ L とした場合の感度分析も行う。					
比較対照技術名	比較対照技術の価格は、中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第2版4.1.3項「ただし、「4.1」において、一意に決めることが難しい場合は、無作為化比較試験(Randomized controlled trial: RCT)等における比較対照技術、価格算定上の類似技術、費用対効果の程度等も考慮して最も妥当と考えられる比較対照技				

	術を両者の協議により選定する」の記載に従い、該当する2成分が含まれている吸入剤のうち最も安価なものを用いる。
比較対照技術を選定した理由	2剤併用で通常用いられるICS/LABA、LAMA/LABAそれぞれを比較対照技術とすることが適当である。ただし、3剤併用同士を比較する場合は、MITT(2製剤吸入における3剤併用)とする。
「公的医療費の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標としてQALY以外を使用する場合、その指標と理由	該当なし
その他	該当なし

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関における FF/UMEC/VI の評価結果を報告した。これを受けて、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表 1-1、1-2 に要約した。

次に、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細についてのレビューを行った。なお、FF/UMEC/VI の費用対効果評価はカナダ CADTH とオーストラリア PBAC においてのみ実施されていた。これらの費用対効果評価の詳細を要約し、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

表 1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	<ul style="list-style-type: none"> 評価または推奨なし <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、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 (UMEC55µg) で共に処方する場合の £49.50(VAT 別)に匹敵する。</p>	<p><技術評価のガイダンスはなく、臨床エビデンスの要約のみ></p> <ul style="list-style-type: none"> 適応: ICS/LABA で十分に治療されていない、中等度から重度の COPD 成人患者 テリルジーの薬剤費は MITT よりも小さい(1 か月間の薬剤費は、テリルジーが£44.5、MITT が£49.5)。
	SMC	<ul style="list-style-type: none"> 推奨(略式申請) <p>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。</p> <p>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</p> <p>SMC 制限: 重症 COPD(%FEV₁<50%)患者に使用。</p> <p>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</p>	<p><条件つき推奨></p> <ul style="list-style-type: none"> SMC restriction: 重度(%FEV₁<50%)COPD 患者 適応: ICS/LABA では十分に治療されていない、中等度から重度の成人 COPD 患者における維持療法 テリルジーの薬剤費は MITT よりも小さい。

		<p>についても同様の制限が設けられている。</p> <p>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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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。 ・ 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 の併用により十分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 	<p><SMR: Moderate(重 度 COPD), Insufficient(中等度 COPD), ASMR: V(Lack of clinical improvement), 効率性評価: 実施なし></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ICS/LABA では十分に治療されていない重度の成人 COPD 患者の管理における臨床的有益性は低く、治療戦略での有益性も実証されていない。 ・ 中等度の COPD の管理における償還も正当化するには不十分な臨床的有益性 ・ テリルジーは、FEV₁ において ICS/LABA および ICS/LABA よりも統計的に優れていたが、違いはわずかであった。
ドイツ	IQWiG	<ul style="list-style-type: none"> ・ No additional benefit <p>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</p>	<p><追加的有用性なし></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 適切な比較対照技術は MITT であり、それとの比較において追加的有用性はない。

		<p>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。</p> <p>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+LABA 3 成分併用治療へと変更した。</p> <p>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。</p>	
カナダ	CADTH	<p>・ 推奨</p> <p>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 2 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>	<p><条件つき推奨></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ COPD に対する初期治療として 3 剤併用療法を用いるべきでない。 ・ COPD に対する最適な 2 剤併用療法によってコントロールできない場合に用いること。 ・ テリルジーの薬剤費が、MITT の償還価格を超えないこと。

オーストラリア	PBAC	<ul style="list-style-type: none"> ・ 推奨 <p>PBAC は、2017 年 12 月、2 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。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>	<p><条件つき推奨></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 予測された FEV₁ が 50%未満で、2 剤併用療法にも関わらず症状の悪化が繰り返される COPD 患者の治療に限定(2017 年 3 月)。 ・ テリルジーの既存リストへの拡張と FEV₁ の閾値の削除を推奨した(2019 年 3 月)。
---------	------	---	--

表 1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	なし	なし
	SMC	なし	なし
フランス	HAS	対象外(臨床有用性のみ)	なし
ドイツ	IQWiG	対象外(臨床有用性のみ)	なし
カナダ	CADTH	あり	あり
オーストラリア	PBAC	あり	あり

表 1-3 カナダ(CADTH)における費用対効果評価結果の詳細

国名	カナダ	
	製造販売業者	公的分析
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	https://www.cadth.ca/fluticasone-furoateumeclidiniumvilanterol
評価対象技術	FF/UMEC/VI	FF/UMEC/VI
評価結果	推奨	条件つき推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	<ul style="list-style-type: none"> 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。 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 2 成分吸入治療で管理されない患者に用いる。 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。 	<ul style="list-style-type: none"> COPD に対する初期治療として 3 剤併用療法を用いるべきではない。 COPD に対する最適な 2 剤併用療法によってコントロールできない場合に用いること。 FF/UMEC/VI の薬剤費が、既存の MITT の償還価格を超えないこと。

評価対象疾患	COPD	COPD
使用方法	1回1吸入、1日1回	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	(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	<p><GSK></p> <p>1) CAD19,649/QALY (CAD2,598/0.1322QALYs) 2) CAD14,864/QALY (CAD1,801/0.1211QALYs) 3) Dominant(優位) (-CAD482/0.0050QALYs) 4) Dominant(優位) (-CAD1,670/0.028QALYs)</p> <p><CADTH></p> <p>1) CAD21,189/QALY (CAD2,793/0.132QALYs) 2) CAD17,002/QALY (CAD2,065/0.121QALYs) 3) CAD137,990/QALY (CAD674/0.005QALYs) 4) Dominant(優位) (-CAD34/0.022QALYs)</p>	<p><製造販売業者></p> <p>(1) CAD19,649/QALY (2) CAD14,864/QALY (3) Dominant(優位) (4) Dominant(優位)</p> <p><CADTH></p> <p>(1) CAD21,189/QALY (2) CAD17,022/QALY (3) CAD137,990/QALY (4) Dominant(優位)</p>

表 1-4 オーストラリア(PBAC)における費用対効果評価結果の詳細

国名	オーストラリア	
	製造販売業者	公的分析
機関名	PBAC	
評価結果の URL など	http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbacmeetings/psd/2019-03/files/fluticasone-psd-arch-2019.pdf	http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-12/fluticasone-psd-december-2017 https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/fluticasone-fuorate-psd-march-2019
評価対象技術	FF/UMEC/VI	FF/UMEC/VI
評価結果	推奨	条件つき推奨
条件付き推奨の場合、その条件の詳細	<p>PBAC は、2017 年 12 月、2 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 の閾値の削除、を推奨した。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 予測された FEV₁ が 50%未満で、2 剤併用療法にも関わらず症状の悪化が繰り返される COPD 患者の治療に限定して推奨した(2017 年 3 月)。 ・ FF/UMEC/VI の既存リストへの拡張と FEV₁ の閾値の削除を推奨した(2019 年 3 月)。
評価対象疾患	COPD	COPD

使用方法	1回1吸入、1日1回	1回1吸入、1日1回
比較対照	UMEC/VI	UMEC/VI
主要な増分費用 効果比の値	AUD15,000/QALY 未満	<製造販売業者> AUD15,000/QALY 未満 <ESC> AUD15,000~AUD45,000/QALY

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

他国の医療技術評価機関における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、製造販売業者の報告内容は下記の点を除き、概ね妥当なものであった。

- (1) スコットランド SMC、カナダ CADTH、オーストラリア PBAC の評価結果の解釈において、“推奨”か“条件付き推奨”かの判断が異なっていた。
- (2) CADTH の評価における FF/UMEC/VI の ICER の報告値の一部が異なっていた (UMEC/VI と比較した FF/UMEC/VI の ICER[CADTH の報告値]について、企業報告では、CAD17,002/QALY であるが、正しくは、CAD17,022/QALY である)。
- (3) PBAC の評価における FF/UMEC/VI の ICER の報告値が異なっていた(企業報告では、ESC による再分析の結果について記載がないが、PBAC の報告書には、ESC による再分析の結果として、AUD15,000~AUD45,000/QALY との報告がある)。

1.3 公的分析における参考事項

他国の医療技術評価機関の評価過程における指摘等を検討し、本公的分析の参考となりうる事項を以下に整理した。

<NICE>

- (1) IMPACT 試験の LAMA/LABA 群における ICS の突然の中止が、増悪のアウトカムに影響を与えた可能性については明確でない。すなわち ICS/LABA 群では、38%の患者がランダム化以前に ICS/LABA/LAMA の治療を受けており、治療のステップダウンがなされた。
- (2) IMPACT 試験では、SGRQ において、ICS/LABA/LAMA 群と 2 剤併用群では統計的有意差が示されていた。しかし、その差は-1.8 点であり、SGRQ 総スコアの「臨床的に意味のある最小差(MCID)」である-4 点よりも下回っていた。ただし、ICS/LABA/LAMA 群では、2 剤併用両群と比べて MCID 以上スコアが改善した患者割合は高かった(42% v.s. 34%)。

<IQWiG>

- (1) IMPACT 試験の LAMA/LABA 群では、以前に増悪しているにもかかわらず、ICS が試験の開始とともに突然中止された。比較対照群における ICS を抜いた治療は、通常の治療のステップダウンと異なっており、適切とは言えない。突然の ICS の中止は増悪を引き起こしうる。IMPACT 試験で LAMA/LABA 群に割り付けられた患者が、適切な治療を受けているかどうかは疑わしい。このため、IMPACT 試験は、LAMA/LABA と比較した FF/UMEC/VI の有用性評価には使用できない。

<CADTH>

- (1) ICS を含む併用療法からのステップダウンは患者の状態と ICS による肺炎等のリスク回避の観点から検討されることがある。
- (2) 製造販売業者の提出モデルに基づく増悪発生と健康関連 QOL の予測に不確実性がある。
- (3) 製造販売業者のモデルにおいて、QOL 値は不明確なマッピングアルゴリズムに基づき推定されており、比較対照技術と比較して FF/UMEC/VI が優れる結果は IMPACT 試験で観察されていない。

<PBAC>

- (1) 製造販売業者は FF/UMEC/VI の薬価を MITT と同額にすることを要求したが、過去に 3 剤併用の費用対効果が検証されていないことから妥当ではないと判断された。
- (2) ESC は IMPACT 試験に基づき CEA の実施が可能と考えていた。

2. 追加的有用性の評価

2.1 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要

製造販売業者は FF/UMEC/VI の追加的有用性の評価に際して、システマティックレビューを実施せず、自社主導の FF/UMEC/VI の臨床試験 5 件を特定した(207608 試験、207609 試験、200812 試験、IMPACT 試験、FULFIL 試験)。分析対象集団 A,B における追加的有用性の検討には、207608 試験と 207609 試験が、分析対象集団 C-L における検討には、IMPACT 試験が採用されていた。なお、製造販売業者が提出した報告書では、追加的有用性評価のためのアウトカム指標として、分析枠組で明記された増悪に加えて、FEV₁ と SGRQ を用いていた。また、製造販売業者は、分析対象集団 A-L に加えて、IMPACT 試験における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)における追加的有用性の評価を併せて提出した。製造販売業者による分析の結果、分析対象集団 A,B を除く全ての集団において、FF/UMEC/VI が追加的有用性を有するとされた。これらに対しては、以下の課題がある。

<システマティックレビューの未実施について>

「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第 2 版」によれば、追加的な有用性を検討する際に、選定した比較対照技術に対する RCT のシステマティックレビューを実施し、追加的有用性の有無を評価することとされている[1]。一方、製造販売業者は、本分析におけるクリニカルクエスチョンについて検討した比較試験は自社主導の RCT 以外に存在しないとして、システマティックレビューを実施せず 5 つの試験を特定した。このため、システマティックレビューの手法と結果についての妥当性の評価は困難であった。

<分析対象集団の設定について>

IMPACT 試験等における ITT 集団は、試験デザイン上の課題から、対象集団の中に治療効果が異なる様々な集団が含まれている可能性がある。それらの異質性を考慮するためには、専門組織で決定された分析枠組み(表 0-1)のとおり、前治療の臨床実態及び好酸球数に応じて、グループを分けて分析することが妥当である。このため、公的分析としては、追加的有用性の評価は、分析対象集団 A-L に基づいて検討を行い、製造販売業者により提出されたその他の分析対象集団(PT-1~PT-5, EOS-1~EOS-4, ITT-1, ITT-2)の結果は、参考情報として取り扱うことが適切である。

<追加的有用性評価における臨床試験の選択について>

【分析対象集団 A,B】

製造販売業者は、分析対象集団 A,B における追加的有用性の検討において、207608 試験と207609 試験を採用し、分析対象集団 C-Lにおける検討には、IMPACT 試験を採用していた。これに対して、公的分析で実施したシステマティックレビューでは、分析対象集団 A,B において200812 試験が、分析対象集団 C-D、G-H、K-Lにおいて FULFIL 試験が左記の試験に加えて同定された(2.2.8 参照)。しかし、製造販売業者の報告にはこれらの試験に基づく検討結果は含まれていなかった。

【分析対象集団 C-F】

製造販売業者は、分析対象集団 C-F における追加的有用性の検討において、IMPACT 試験のサブグループ解析の結果を用いていた。当該集団における追加的有用性の検討に際して、分析対象集団 C-F のクリニカルクエスションは、前治療として3剤併用療法を受けている COPD 患者に対して、FF/UMEC/VI による3剤併用療法を継続することが、2剤併用療法にステップダウンすること(集団 C,D:LAMA を離脱し ICS/LABA とする、集団 E,F:ICS を離脱し LAMA/LABA とする)と比較して、臨床的に追加的有用性を有するものかを検討するものである。

FF/UMEC/VI に関する費用対効果評価 製造販売業者提出の報告書に関する照会事項に対する回答(2020年8月17日)において、「GOLD2020 ガイドラインでは、治療ステップアップに対する反応を定期的に見直すこと、臨床的ベネフィットが認められない及び/または副作用が起る場合には治療ステップダウンを考慮すべきことが推奨されています。また、本ガイドラインでは、治療の変更、特にステップダウンが考慮される場合、患者は、綿密な医療監視下におくべきであることが示唆されています。(p.2)」とされている。したがって、本集団における追加的有用性は、RCT 等における実験的環境下における評価ではなく、実際の診療現場に即した、すなわち患者の臨床状態を精査した上で、臨床的に適切と考えられる場合に限定してなされるステップダウンについての検討を実施すべきである。

IMPACT 試験では、試験デザイン上の課題から、前治療として3剤併用療法を受ける患者が、ステップダウンの臨床的な適応によらず、ランダムに2剤併用療法に割り付けられている可能性が否定できない。ステップダウンが不適にもかかわらず、2剤併用療法に割り付けられた患者が存在すれば、臨床的に必ずしも適切ではない薬剤の中断によって、2剤併用療法群の増悪のリスクが増加し、FF/UMEC/VI の治療効果が過大に評価されているおそれがある。

また、照会事項に対する回答(2020年8月17日)によると、「サブグループ C-F の患者はスクリーニング時に3成分併用療法を受けておりましたが、無作為割り付け前の1年間を通してどのような治療を受けていたかの情報は得ておりません。(p.2)」とある。したがって、分析対象集団 C-F における2剤併用療法へのステップダウンと比較した FF/UMEC/VI の追加的有用性の評価にあたり、IMPACT 試験を用いることは必ずしも適切ではない。

【分析対象集団 G-L】

製造販売業者の評価の通り、IMPACT 試験を用いて評価を実施することが適切である。

<追加的有用性評価におけるアウトカム指標の選択について>

製造販売業者は「COPD が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」として、追加的有用性の評価におけるアウトカム指標として、増悪の率比、FEV₁ の Change from baseline(CFB)の差、SGRQ の CFB の差を用いていた。

一方で、費用対効果評価専門組織の決定事項においては、「追加的有用性を評価するにあたっての効果指標については、増悪を用いること」とされている。このため、公的分析においては、専門組織の決定事項にしたがい、増悪発生の回避における治療効果に基づいて追加的有用性の評価の検討を行うこととし、その他の効果指標の結果は、参考情報として取り扱った。

2.2 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.2.1 クリニカルクエスチョン

FF/UMEC/VI の追加的有用性を検討するために、表 2-1 に示すクリニカルクエスチョンに基づくシステマティックレビューを実施した。分析の対象集団は、表 2-1 の比較対照の欄内に示す通り A~L の 12 集団に分割して設定されたが、個別に検索式を構築せず、表 2-1 に準拠して単一の検索式を構築した。また、検索作業により特定した文献をスクリーニングする過程において、A~L における FF/UMEC/VI の追加的有用性の検討可能性の観点から、該当する文献の特定を行った。なお、FF/UMEC/VI の治験データ等については製造販売業者から提供を受けているため、今回のシステマティックレビューは公表文献に限定して実施した。

なお、アウトカムは、費用対効果評価専門組織の決定事項における記載「追加的有用性を評価するにあたっての効果指標については、増悪を用いること」に準拠し、増悪と設定した。このため、以降の追加的有用性の評価は、増悪発生の回避における治療効果に基づいて検討を行い、その他の効果指標(FEV₁ や SGRQ)の結果は、参考情報として取り扱うこととした。

表 2-1 システマティックレビューのクリニカルクエスチョン

項目	公的分析の設定				
対象集団	慢性閉塞性肺疾患(COPD)				
介入	FF/UMEC/VI				
比較対照			好酸球数		
	前治療	前治療の詳細	100/ μ L 未満	100/ μ L 以上	比較対照
	3 剤併用	MITT(2 製剤吸入 における 3 剤併 用)	A	B	MITT(2 製剤吸 入における 3 剤 併用)
			C	D	ICS/LABA
			E	F	LAMA/LABA
	2 剤併用	ICS/LABA	G	H	ICS/LABA
	前治療: 2 剤併用(LAMA/LABA) もしくは 前治療単剤(LAMA)		I	J	LAMA/LABA
	単剤	LAMA	K	L	ICS/LABA
その他		分析対象外			
アウトカム	増悪				
研究デザイン	2 段階のシステマティックレビューを実施 (1) FF/UMEC/VI を評価した臨床試験を含む既報システマティックレビューの特定を目的としたシステマティックレビュー (2) (1)の既報システマティックレビュー内の最新の RCT 以降に公表された FF/UMEC/VI の RCT の特定を目的としたシステマティックレビュー				
文献検索期間	(1) FF/UMEC/VI の Phase I 試験開始前(2013 年 1 月) ~ 2019 年 10 月/11 月 (2) (1)で特定した既報システマティックレビュー内の最新の RCT の公表以降の目安(2018 年 1 月) ~ 2019 年 11 月				

2.2.2 実施の流れ

FF/UMEC/VI の追加的有用性の評価にあたり、Minds 診療ガイドライン作成マニュアルを参考に、2 段階から構成されるシステマティックレビューを実施した[2]。第 1 段階では、FF/UMEC/VI を評価した臨床試験を含む既報システマティックレビューの特定を目的としたシステマティックレビューを実施した。第 2 段階では、第 1 段階で特定された既報システマティックレビュー内の最新の RCT 以降に公表された FF/UMEC/VI の RCT の特定を目的としたシステマティックレビューを実施した(図 2-1)。

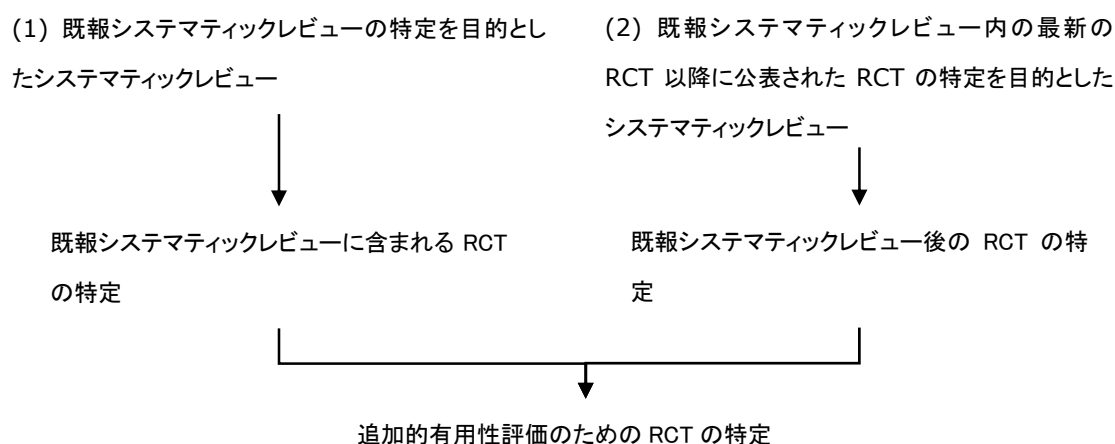


図 2-1 システマティックレビューの流れ

システマティックレビューの文献検索作業においては、医学情報サービス・文献検索の専門家が、疾患名や薬剤名、研究デザイン、検索対象期間の条件を組み合わせることにより、検索式を構築した。文献のアブストラクトに基づくスクリーニングとそれに続く追加的有用性評価のための RCT を特定する作業は、2 名の独立したレビューアーにより盲検下にて実施された。文献の採否は事前に設定した組み入れ基準、除外基準に従い判定され、これらの作業過程において生じたレビューアー間の不一致等は、両者の協議により解消された。最終的に特定された RCT の概要を要約し、各試験の治療期間やサンプルサイズ、年齢、性別、増悪の率比、増悪のハザード比の統計量と分析対象集団 A~L の検討可能性を整理した。

2.2.3 組み入れ基準と除外基準

システマティックレビューの主な組み入れ基準と除外基準を以下に示す。

<組み入れ基準>

- 対象疾患が COPD である。
- 介入が ICS、LAMA、LABA から構成される 3 剤併用療法を含む。
- 所定の研究デザインである(第 1 段階はシステマティックレビュー、第 2 段階は RCT)。
- 所定の起点から 2019 年 10 月/11 月までに公表された研究である。

<除外基準>

- 3 剤併用療法に FF/UMEC/VI が含まれない。
- 分析対象集団 A~L で設定された比較対照技術が含まれない。
- アウトカムに増悪が含まれない。
- 英語または日本語で記述されていない。

2.2.4 使用したデータベース

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

2.2.5 使用した検索式

既報システマティックレビューの特定を目的としたシステマティックレビューの検索式を以下に示す。

PubMed 検索式
検索実施日: 2019 年 10 月 31 日
("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MH] OR "chronic obstructive pulmonary disease"[TIAB] OR "chronic obstructive pulmonary diseases"[TIAB] OR "chronic airflow obstruction"[TIAB] OR "chronic airflow obstructions"[TIAB] OR "chronic obstructive airway disease"[TIAB] OR "chronic obstructive airway diseases"[TIAB] OR "chronic obstructive lung disease"[TIAB] OR "chronic obstructive lung diseases"[TIAB]) AND ("Drug Combinations"[MH] OR "Drug Therapy, Combination"[MH] OR (triple[TIAB] AND (therapy[TIAB] OR combination[TIAB]))) OR (("Adrenergic beta-2 Receptor Agonists"[MH] OR "LABA"[TIAB]) AND ("Long acting muscarinic antagonists"[TIAB] OR "LAMA"[TIAB] OR "Muscarinic Antagonists"[MH])) AND ("Adrenal Cortex Hormones"[MH] OR corticosteroid[TIAB] OR corticosteroids[TIAB])) OR (("fluticasone furoate"[NM] OR "fluticasone

furoate"[TIAB] OR "GW685698"[TIAB]) AND ("vilanterol"[NM] OR vilanterol[TIAB] OR "GW642444M"[TIAB]) AND ("GSK573719"[NM] OR GSK573719[TIAB] OR Umeclidinium[TIAB])) OR "trelegy ellipta"[ALL]) AND systematic[SB] AND ("2013/01/01"[PDAT] : "2019/12/31"[PDAT])

文献数:46 件

Embase 検索式
検索実施日: 2019 年 11 月 7 日
((EMB.EXACT.EXPLODE("chronic obstructive lung disease")) OR ("chronic obstructive pulmonary disease") OR ("chronic airflow obstruction") OR ("chronic obstructive airway disease") OR "copd") AND ((EMB.EXACT.EXPLODE("fluticasone furoate plus umeclidinium plus vilanterol")) OR ("trelegy ellipta") OR (EMB.EXACT.EXPLODE("beta 2 adrenergic receptor stimulating agent")) OR ("adrenergic beta-2 receptor agonists") OR "laba" OR ("long acting muscarinic antagonist") OR "lama" OR EMB.EXACT.EXPLODE("corticosteroid") OR ("adrenal cortex hormones" OR "fluticasone") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fluticasone")) AND ((EMB.EXACT.EXPLODE("drug combination") OR EMB.EXACT.EXPLODE("combination drug therapy")) OR ("drug combination therapy") OR "triple") AND (EMB.EXACT.EXPLODE("systematic review") OR "systematic") AND PD(2013-2019)
文献数: 88 件

Cochrane 検索式
検索実施日: 2019年11月1日
#1 (COPD):ti,ab,kw OR ("chronic obstructive pulmonary disease"):ti,ab,kw OR ("chronic obstructive airway disease"):ti,ab,kw OR ("chronic obstructive lung disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees
#3 ("LABA"):ti,ab,kw OR ("long acting beta agonists"):ti,ab,kw AND ("long acting beta agonist"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4 MeSH descriptor: [Adrenergic beta-Agonists] explode all trees
#5 ("LAMA"):ti,ab,kw OR ("Long acting muscarinic antagonists"):ti,ab,kw AND ("Long acting muscarinic antagonist"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6 MeSH descriptor: [Muscarinic Antagonists] explode all trees
#7 ("corticosteroid"):ti,ab,kw OR ("corticosteroids"):ti,ab,kw OR ("steroids"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#8 MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees
#9 (fluticasone furoate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#10 (vilanterol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#11 (umeclidinium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#12 (triple):ti,ab,kw OR (combination):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#13 (#1 or #2) and (((#3 or #4) and (#5 or #6) and (#7 or #8)) or (#9 and #10 and #11)) and #12 with Publication Year from 2013 to 2019, in Reviews
文献数:9件

医中誌検索式
検索実施日: 2019年11月1日
("肺疾患-慢性閉塞性"/TH or 慢性閉塞性肺疾患/TA or "慢性閉塞性気道疾患"/TA or "慢性気流閉塞"/TA or "COPD"/TA or "Chronic Obstructive Pulmonary Diseases"/TA or "Chronic Obstructive Pulmonary Disease"/TA or "Chronic Airflow Obstruction"/TA or "Chronic Obstructive Lung Diseases"/TA or "Chronic Obstructive Lung Disease"/TA) and (多剤併用/TA or 多数薬剤投与/TH or "多剤併用療法"/TH) and ("Adrenergic Beta-2 Receptor Agonists"/TH or "LABA"/TA or "Long-Acting Beta2 Agonist"/TA or β 2/TA or "Muscarinic Antagonists"/TH or "LAMA"/TA or "Long-Acting Muscarinic Antagonists"/TA or ムスカリン/TA or 副腎皮質ホルモン/TH or corticosteroid/TA or (("Fluticasone Furoate"/TH or "fluticasone furoate"/TA or フルチカゾンフロート/TA or フランカルボン酸フルチカゾン/TA or GW685698/TA) and ("Vilanterol"/TH or vilanterol/TA or GW642444M/TA or ビランテロール/TA) and (Umeclidinium/TH or umeclidinium/TA or GSK573719/TA or ウメクリジニウム/TA)) or "trelegy ellipta"/TA) and (PT=原著論文 and (メタアナリシス/TH or システマティックレビュー/TH)) and DT=2013:2019
文献数: 1件

既報システマティックレビュー内の最新の RCT 以降に公表された RCT の特定を目的としたシステマティックレビューの検索式を以下に示す。

PubMed 検索式
検索実施日: 2019 年 11 月 20 日
("Pulmonary Disease, Chronic Obstructive"[MH] OR "chronic obstructive pulmonary disease"[TIAB] OR "chronic obstructive pulmonary diseases"[TIAB] OR "chronic airflow obstruction"[TIAB] OR "chronic airflow obstructions"[TIAB] OR "chronic obstructive airway disease"[TIAB] OR "chronic obstructive airway diseases"[TIAB] OR "chronic obstructive lung disease"[TIAB] OR "chronic obstructive lung diseases"[TIAB]) AND ("Drug Combinations"[MH] OR "Drug Therapy, Combination"[MH] OR (triple[TIAB] AND (therapy[TIAB] OR chemotherapy[TIAB] OR combination[TIAB]))) OR (("Adrenergic beta-2 Receptor Agonists"[MH] OR "LABA"[TIAB]) AND ("Long acting muscarinic antagonists"[TIAB] OR "LAMA"[TIAB] OR "Muscarinic Antagonists"[MH])) AND ("Adrenal Cortex Hormones"[MH] OR corticosteroid[TIAB] OR corticosteroids[TIAB])) OR (("fluticasone furoate"[NM] OR "fluticasone furoate"[TIAB] OR "GW685698"[TIAB]) AND ("vilanterol"[NM] OR vilanterol[TIAB] OR "GW642444M"[TIAB])) AND ("GSK573719"[NM] OR GSK573719[TIAB] OR Umeclidinium[TIAB])) OR "trelegy ellipta"[ALL]) AND (("Randomized Controlled Trial"[PT] OR "randomized controlled trial"[TI] OR "randomized controlled trials"[TI] OR "double blind"[TIAB] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[MH]) NOT systematic[SB]) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "2019/12/31"[PDAT])
文献数: 95 件

Embase 検索式
検索実施日: 2019 年 11 月 1 日
<pre> (((EMB.EXACT.EXPLODE("chronic obstructive lung disease")) OR ("chronic obstructive pulmonary disease") OR ("chronic airflow obstruction") OR ("chronic obstructive airway disease") OR "copd") AND ((EMB.EXACT.EXPLODE("fluticasone furoate plus umeclidinium plus vilanterol")) OR ("trelegy ellipta") OR (EMB.EXACT.EXPLODE("beta 2 adrenergic receptor stimulating agent")) OR ("adrenergic beta-2 receptor agonists") OR "laba" OR ("long acting muscarinic antagonist") OR "lama" OR EMB.EXACT.EXPLODE("corticosteroid") OR ("adrenal cortex hormones" OR "fluticasone") OR EMB.EXACT.EXPLODE("fluticasone"))) AND ((EMB.EXACT.EXPLODE("drug combination") OR EMB.EXACT.EXPLODE("combination drug therapy")) OR ("drug combination therapy") OR "triple")) AND (EMB.EXACT.EXPLODE("randomized controlled trial")) AND PD(2018-2019) </pre>
文献数: 109 件

Cochrane 検索式
検索実施日: 2019年11月1日
#1 (COPD):ti,ab,kw OR ("chronic obstructive pulmonary disease"):ti,ab,kw OR ("chronic obstructive airway disease"):ti,ab,kw OR ("chronic obstructive lung disease"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] explode all trees
#3 ("LABA"):ti,ab,kw OR ("long acting beta agonists"):ti,ab,kw AND ("long acting beta agonist"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4 MeSH descriptor: [Adrenergic beta-Agonists] explode all trees
#5 ("LAMA"):ti,ab,kw OR ("Long acting muscarinic antagonists"):ti,ab,kw AND ("Long acting muscarinic antagonist"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#6 MeSH descriptor: [Muscarinic Antagonists] explode all trees
#7 ("corticosteroid"):ti,ab,kw OR ("corticosteroids"):ti,ab,kw OR ("steroids"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#8 MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] explode all trees
#9 (fluticasone furoate):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#10 (vilanterol):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#11 (umeclidinium):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#12 (triple):ti,ab,kw OR (combination):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#13 (#1 or #2) and (((#3 or #4) and (#5 or #6) and (#7 or #8)) or (#9 and #10 and #11)) and #12 with Publication Year from 2018 to 2019, in Randomized Controlled Trial
文献数: 174 件

医中誌検索式
検索実施日: 2019年11月1日
("肺疾患-慢性閉塞性"/TH or 慢性閉塞性肺疾患/TA or "慢性閉塞性気道疾患"/TA or "慢性気流閉塞"/TA or "COPD"/TA or "Chronic Obstructive Pulmonary Diseases"/TA or "Chronic Obstructive Pulmonary Disease"/TA or "Chronic Airflow Obstruction"/TA or "Chronic Obstructive Lung Diseases"/TA or "Chronic Obstructive Lung Disease"/TA) and (多剤併用/TA or 多数薬剤投与/TH or "多剤併用療法"/TH) and ("Adrenergic Beta-2 Receptor Agonists"/TH or "LABA"/TA or "Long-Acting Beta2 Agonist"/TA or β 2/TA or "Muscarinic Antagonists"/TH or "LAMA"/TA or "Long-Acting Muscarinic Antagonists"/TA or ムスカリン/TA or 副腎皮質ホルモン/TH or corticosteroid/TA or (("Fluticasone Furoate"/TH or "fluticasone furoate"/TA or フルチカゾンフロート/TA or フランカルボン酸フルチカゾン/TA or GW685698/TA) and ("Vilanterol"/TH or vilanterol/TA or GW642444M/TA or ビランテロール/TA) and (Umeclidinium/TH or umeclidinium/TA or GSK573719/TA or ウメクリジニウム/TA)) or "trelegy ellipta"/TA) and PT=原著論文 and DT=2018:2019
文献数: 6件

2.2.6 検索結果

システマティックレビューの結果は、PRISMA 声明の推奨するフローチャートを参考に図 2-2 の通り要約された。

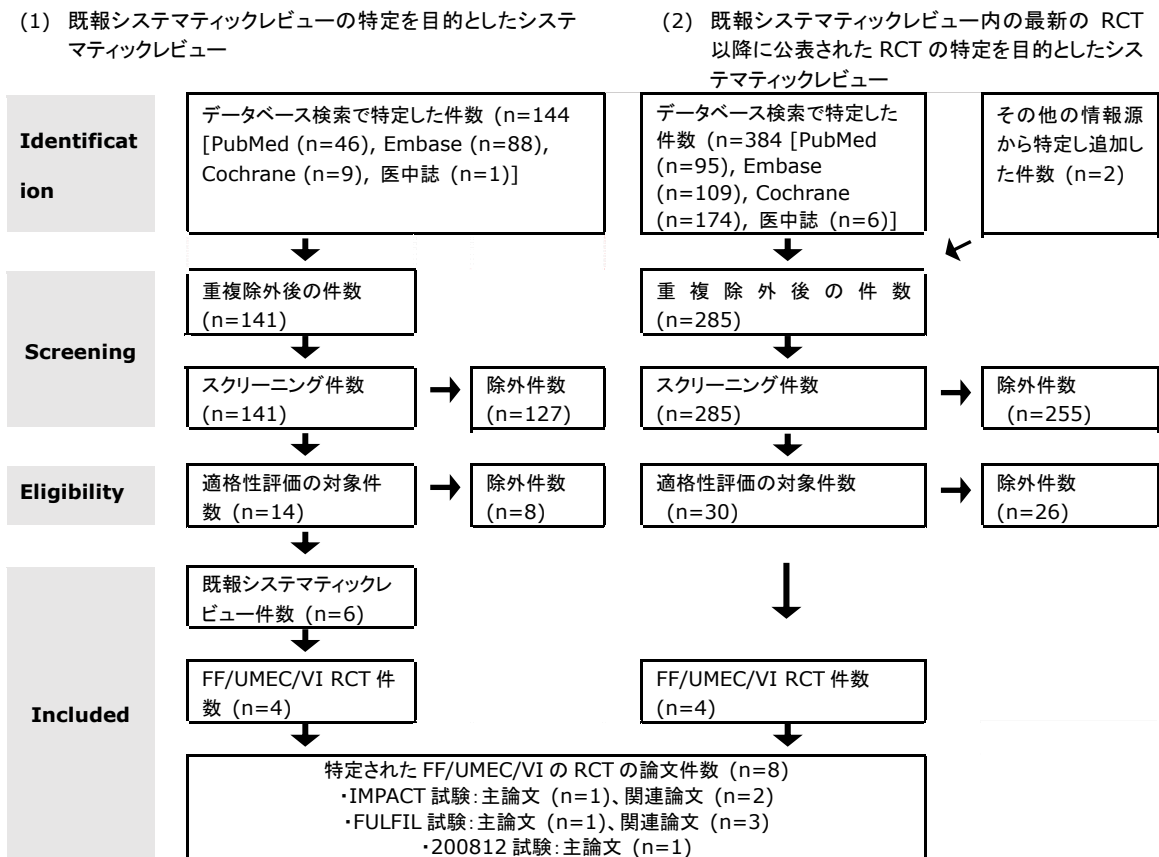


図 2-2 システマティックレビューの結果の要約

既報システマティックレビューの特定を目的としたシステマティックレビューの結果、下記 6 件のシステマティックレビューが特定された。

<既報システマティックレビューのリスト>

1. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA Therapy: A Meta-analysis of Triple Combination Therapy in COPD. *Chest*. 2019;155(4):758-770.
2. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018;52(6).
3. Lai CC, Chen CH, Lin CYH, Wang CY, Wang YH. The effects of single inhaler triple therapy vs single inhaler dual therapy or separate triple therapy for the management of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1539-1548.
4. Langham S, Lewis J, Pooley N, et al. Single-inhaler triple therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Respir Res*. 2019;20(1):242.
5. Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, et al. Triple versus dual inhaler therapy in moderate-to-severe COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Respir J*. 2019;13(7):413-428.
6. Zheng Y, Zhu J, Liu Y, et al. Triple therapy in the management of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k4388.

これらのシステマティックレビューを精査した結果、本クリニカルクエスションに合致した RCT の論文として、下記の 4 件が特定された。なお、1,4 は IMPACT 試験、2 は FULFIL 試験、3 は 200812 試験の情報であり、合計 3 件の FF/UMEC/VI に関する RCT が特定された。

<既報システマティックレビュー内の RCT のリスト>

1. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671-1680.
2. Lipson DA, Barnacle H, Birk R, et al. FULFIL Trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(4):438-446.
3. 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(1):19.
4. ClinicalTrials.gov. IMPACT 試験登録情報(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02164513>)

既報システマティックレビュー内の最新の RCT 以降に公表された RCT の特定を目的としたシステマティックレビューの結果、4 件のランダム比較試験が特定された。これらのうち、1,2,3 は FULFIL 試験の事後解析であり、4 は IMPACT 試験の事後解析であった。

<既報システマティックレビュー内の最新試験以降に公表された RCT のリスト>

1. Naya I, Compton C, Ismaila AS, et al. Preventing clinically important deterioration with single-inhaler triple therapy in COPD. ERJ Open Res. 2018;4(4).
2. Halpin DMG, Birk R, Brealey N, et al. Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses. ERJ Open Res. 2018;4(2).
3. Zheng J, Zhong N, Wang C, et al. The Efficacy and Safety of Once-daily Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Versus Twice-daily Budesonide/Formoterol in a Subgroup of Patients from China with Symptomatic COPD at Risk of Exacerbations (FULFIL Trial). COPD. 2018;15(4):334-340.
4. Kato M, Tomii K, Hashimoto K, et al. The IMPACT Study - Single Inhaler Triple Therapy (FF/UMEC/VI) Versus FF/VI And UMEC/VI In Patients With COPD: Efficacy And Safety In A Japanese Population. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:2849-2861.

一連のシステマティックレビューの結果、特定された FF/UMEC/VI の RCT は、IMPACT 試験、FULFIL 試験、200812 試験の 3 件であった。なお、製造販売業者が報告した 207608 試験、207609 試験については、原著論文として未公表であったため、今回のシステマティックレビューでは確認されなかった。

2.2.7 臨床試験の概要

FF/UMEC/VI を含む臨床試験として特定された 3 つの RCT (IMPACT 試験、FULFIL 試験、200812 試験) の概要を表 2-2 に示す。IMPACT 試験と FULFIL 試験の事後解析の論文 4 件の概要については別添の表 A-1 に示す。

表 2-2 臨床試験の概要

試験名	IMPACT	FULFIL	200812
論文名	Once Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD	FULFIL trial: Once-Daily Triple Therapy for Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease	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
著者名	Lipson DA, et al.	Lipson DA, et al.	Bremner PR, et al.
書誌情報	N Engl J Med. 2018;378(18):1671-1680.	Am J Respir Crit Care Med. 2017;196(4):438-446.	Respir Res. 2018;19(1):19.
試験を実施した場所	多施設共同(37 か国)	多施設共同(16 か国)	多施設共同(12 か国)
試験の登録期間	2014 年 6 月~2017 年 7 月	2015 年 1 月~2016 年 4 月	2016 年 6 月~2017 年 3 月
対象集団	40 歳以上、COPD 診断あり、喫煙歴あり、CAT \geq 10、FEV ₁ /FVC<0.7、維持治療中、過去 12 か月以内の増悪歴あり、など	40 歳以上、COPD 診断あり、CAT \geq 10、維持治療中、過去 12 か月以内の増悪歴あり、など	40 歳以上、COPD 診断あり、喫煙歴あり、CAT \geq 10、FEV ₁ /FVC<0.7、維持治療中、過去 12 か月以内の増悪歴あり、など
主な除外基準	現在の喘息罹患者、その他の呼吸器疾患のある患者、試験前や Run-in period における増悪経験者など	現在の喘息罹患者、非収性肺炎・増悪のある患者など	現在の喘息罹患者、その他の呼吸器疾患のある患者など

介入方法の詳細	FF/UMEC/VI 群 (n=4151) : FF/UMEC/VI 100 mcg/62.5mcg/25 mcg	FF/UMEC/VI 群 (n=911 24 週、n=210 52 週) : FF/UMEC/VI 100 mcg/62.5mcg/25 mcg	FF/UMEC/VI 群 (n=527) : FF/UMEC/VI 100 mcg/62.5mcg/25 mcg
比較対照の詳細	ICS/LABA 群 (n=4134) : FF/VI 100 mcg/25 mcg LAMA/LABA 群 (n=2070) : UMEC/VI 62.5 mcg/25 mcg	ICS/LABA 群 (n=899 24 週、n=220 52 週) : BUD/FOR 400mcg/12 mcg	MITT 群 (n=528) : FF/UMEC/VI 100 mcg/62.5 mcg/25 mcg
試験デザイン	第 III 相、RCT、並行群 間	第 III 相、RCT、並行群 間	第 III 相、RCT、並行群 間、実薬対照
盲検化法	2 重盲検	2 重盲検	2 重盲検
主要評価項目	中等度・重度の増悪イベントの発生率(52 週)	・FEV ₁ トラフ値の変化量 (24 週) ・FEV ₁ トラフ値の変化量 (52 週) ・SGRQ の変化量(24 週) ・SGRQ の変化量(52 週)	FEV ₁ トラフ値の変化量 (24 週)
主な副次的評価項目	・FEV ₁ トラフ値の変化量、 ・SGRQ の変化量、 ・初回の中等度・重度の増悪イベント発生までの時間、 ・中等度・重度の増悪イベントの発生率(好酸球 150 以上の集団)、 ・初回の中等度・重度の増悪イベント発生までの時間(好酸球 150 以上の集団)、 ・重度の増悪イベント発生率、など	・中等度・重度の増悪イベントの発生率(24 週) ・中等度・重度の増悪イベントの発生率(52 週)、など	・SGRQ の変化量(24 週)、 ・初回の中等度・重度の増悪イベント発生までの時間(24 週)、など

統計解析手法	<ul style="list-style-type: none"> ・増悪発生率は、負の 2 項分布を仮定した一般化線形モデルで解析、 ・変化量は、MMRM で解析、 ・Time to event は、Cox 比例ハザードモデルで解析 	<ul style="list-style-type: none"> ・変化量は、MMRM で解析、 ・増悪発生率は、負の 2 項分布を仮定した一般化線形モデルで解析 	<ul style="list-style-type: none"> ・変化量は、MMRM で解析、 ・Time to event は、Cox 比例ハザードモデルで解析
--------	---	---	--

2.2.8 追加的有用性の評価における利用可能性

FF/UMEC/VI を含む臨床試験として特定された 3 つの RCT(IMPACT 試験、FULFIL 試験、200812 試験)の統計量と本公的分析における分析対象集団 A~L の検討可能性を整理した(表 2-3)。その結果、IMPACT 試験のデータは、分析対象集団 C~L の追加的有用性評価において利用可能である。また、FULFIL 試験のデータは分析対象集団 C,D,G,H,K,L の、200812 試験のデータは分析対象集団 A,B の追加的有用性評価の検討に潜在的には利用可能である。

ただし、これらの臨床試験の結果は本分析のリサーチクエスチョンに合致するようなサブグループ解析が実施されていないため、公表された文献のみからでは各分析対象集団の治療効果等を検討することはできなかつた。そのため、本分析における追加的有用性の検討は、製造販売業者から提出された IMPACT 試験のサブグループ解析に基づき実施した。なお、FULFIL 試験、200812 試験のデータともに、全体集団の結果は評価に採用した IMPACT 試験等と類似の結果が得られていた。

表 2-3 臨床試験の統計量と分析対象集団の検討可能性

試験	治療群	治療期間(週)	Data					増悪の率比(FF/UMEC/VIvs 比較対照技術)			増悪のハザード比 (FF/UMEC/VIvs 比較対照技 術)			分析対象集団 の検討可能性
			サンプル サイズ	増悪発 生率	平均 年齢	年齢 SD	男性割 合	点推定 値	95%CI 下限	95%CI 上限	点推定 値	95%CI 下限	95%CI 上限	
IMPACT	FF/UMEC/VI	52	4151	0.91	65.3	8.2	0.666	-	-	-	-	-	-	C-L
	ICS/LABA	52	4134	1.07	65.3	8.3	0.665	0.85	0.8	0.9	0.85	0.8	0.91	
	LAMA/LABA	52	2070	1.21	65.2	8.3	0.655	0.75	0.7	0.81	0.84	0.78	0.91	
FULFIL	FF/UMEC/VI	24	911	0.22	64.2	8.6	0.744	-	-	-	-	-	-	C,D,G,H,K,L
	ICS/LABA	24	899	0.34	63.7	8.7	0.737	0.65	0.49	0.86	-	-	-	
	ICS/LABA	52	220	0.36	63.7	8.7	0.737	0.56	0.37	0.85	-	-	-	
200812	FF/UMEC/VI	24	527	-	66.7	8.5	0.742	-	-	-	-	-	-	A,B
	MITT	24	528	-	65.9	8.8	0.746	-	-	-	0.87	0.68	1.12	

2.3 追加的有用性の有無に関する評価

本分析における対象集団は、表 0-1 に示す通り A~L の 12 集団に分割して設定された。公的分析では、製造販売業者の報告書、および、公的分析におけるシステマティックレビュー、必要に応じて実施した追加的な文献レビュー等に基づいて、A~L の集団における FF/UMEC/VI の追加的有用性の評価を行った。その結果を、表 2-4~表 2-14 に示す。

表 2-4 追加的有用性の評価(分析対象集団 A,B)

対象集団	分析対象集団 A,B (2 製剤吸入における 3 剤併用療法を受けており、好酸球数は A が 100/ μ L 未満、B が 100/ μ L 以上)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	MITT
アウトカム	増悪
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	■ RCT のメタアナリシス(複数の RCT の統合解析) <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"/> 臨床研究データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者は、分析対象集団 A-B を統合した集団について追加的有用性の評価を行った。治療効果は、2 つの非劣性試験 (207608 試験と 207609 試験)の統合解析の結果を用いて評価された。増悪の指標として、各群の中等度または重度増悪発現割合が報告され、FF/UMEC/VI 群が 11%(80/729)、MITT 群が 11%(77/731)であった。製造販売業者は、当該集団では、FF/UMEC/VI は「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」と報告した。 ● 増悪リスクに関して、治療群間で統計学的有意差は示されておらず、また、増悪発現割合の点推定値がほぼ同等であることから、MITT と比較した FF/UMEC/VI の追加的有用性が示されているとは言えない。

表 2-5 追加的有用性の評価(分析対象集団 C)

対象集団	分析対象集団 C (2 剤併用療法における 3 剤併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 未満のもの)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	ICS/LABA
アウトカム	増悪
追加的有用性の有無	<input 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」 分析不能と判断した
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 ■ 臨床研究データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者は、IMPACT 試験のサブグループ解析に基づき、FF/UMEC/VI 群と比較対照群の中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)を、それぞれ 1.13[0.99~1.28]、1.37[1.19~1.57]と報告した。また、中等度または重度 COPD 増悪の率比を 0.83[0.69~0.99]($p=0.044$)と報告し、FF/UMEC/VI が追加的有用性を有すると判断した。 ● IMPACT 試験では、試験デザイン上の課題から、前治療として 3 剤併用療法を受ける患者が、ステップダウンの臨床的な適応によらず、ランダムに 2 剤併用療法に割り付けられている可能性が否定できない。ステップダウンが不適にもかかわらず、2 剤併用療法に割り付けられた患者が存在すれば、臨床的に必ずしも適切ではない薬剤の中断によって、2 剤併用療法群の増悪のリスクが増加し、FF/UMEC/VI の治療効果が過大に評価されているおそれがある。このため、当該集団における追加的有用性の評価に IMPACT 試験を用いることは適切ではない。 ● 一方で、LAMA を除外することの臨床的妥当性が確認された 3 剤併用療法を実施中の患者において、3 剤併用療法を継続する場合と LAMA を離脱し、ICS/LABA 併用療法を受ける場合とを比較した臨床試験の存在は確認されていない。そもそも実際の臨床現場におけるステップダウンで LAMA のみを除外することは一般的ではないとの

	<p>臨床家からの見解を得ている。よって、これらの集団における LAMA 離脱に関するデータは存在しないことから、当該集団における FF/UMEC/VI の追加的有用性は検討できず、「分析不能」とした。</p>
--	---

表 2-6 追加的有用性の評価(分析対象集団 D)

対象集団	分析対象集団 D (2 剤併用吸入における 3 剤併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 以上のもの)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	ICS/LABA
アウトカム	増悪
追加的有用性の有無	<input 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」 分析不能と判断した
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 ■ 臨床研究データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者は、IMPACT 試験のサブグループ解析に基づき、FF/UMEC/VI 群と比較対照群の中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)を、それぞれ、1.25[1.16~1.34]、1.46[1.35~1.57]と報告した。また、中等度または重度 COPD 増悪の率比を 0.86[0.77~0.95]($p=0.003$)と報告し、FF/UMEC/VI が追加的有用性を有すると判断した。 ● IMPACT 試験では、試験デザイン上の課題から、前治療として 3 剤併用療法を受ける患者が、ステップダウンの臨床的な適応によらず、ランダムに 2 剤併用療法に割り付けられている可能性が否定できない。ステップダウンが不適にもかわらず、2 剤併用療法に割り付けられた患者が存在すれば、臨床的に必ずしも適切ではない薬剤の中断によって、2 剤併用療法群の増悪のリスクが増加し、FF/UMEC/VI の治療効果が過大に評価されているおそれがある。このため、当該集団における追加的有用性の評価に IMPACT 試験を用いることは適切ではない。 ● 一方で、LAMA を除外することの臨床的妥当性が確認された 3 剤併用療法を実施中の患者において、3 剤併用療法を継続する場合と LAMA を離脱し、ICS/LABA 併用療法を受ける場合とを比較した臨床試験の存在は確認されていない。そもそも実際の臨床現場におけるステップダウンで LAMA のみを除外することは一般的ではないとの

	<p>臨床家からの見解を得ている。よって、これらの集団における LAMA 離脱に関するデータは存在しないことから、当該集団における FF/UMEC/VI の追加的有用性は検討できず、「分析不能」とした。</p>
--	---

表 2-7 追加的有用性の評価(分析対象集団 E)

対象集団	分析対象集団 E (2 製剤吸入における 3 剤併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 未満のもの)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	LAMA/LABA
アウトカム	増悪
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	■ 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"/> 臨床研究データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者は、IMPACT 試験のサブグループ解析に基づき、FF/UMEC/VI 群と比較対照群の中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)を、それぞれ 1.13[0.99~1.28]、1.45[1.22~1.73]と報告した。また、中等度または重度 COPD 増悪の率比を 0.78[0.63~0.97]($p=0.023$)と報告し、FF/UMEC/VI が追加的有用性を有すると判断した。 ● IMPACT 試験では、試験デザイン上の課題から、前治療として 3 剤併用療法を受ける患者が、ステップダウンの臨床的な適応によらず、ランダムに 2 剤併用療法に割り付けられている可能性が否定できない。ステップダウンが不適にもかわらず、2 剤併用療法に割り付けられた患者が存在すれば、臨床的に必ずしも適切ではない薬剤の中断によって、2 剤併用療法群の増悪のリスクが増加し、FF/UMEC/VI の治療効果が過大に評価されているおそれがある。このため、当該集団における追加的有用性の評価に IMPACT 試験を用いることは適切ではない。 ● COPD 患者の ICS 中止についての欧州呼吸器学会の見解(2020 年 5 月)によると、頻繁な増悪の既往がない COPD 患者については ICS の中止を推奨している[3]。 ● ICS 離脱のステップダウンの影響を評価した試験(COSMIC 試験、WISDOM 試験、INSTEAD 試験、SUNSET 試験)のメタアナリシスの結果、ICS の離脱が増悪リスクの増加と必ずしも関連しないことが

	<p>示唆されている[3]。それによると、ICS 継続群と比較した ICS 離脱群の中等度または重度 COPD 増悪の率比は 1.05[0.97~1.13]と報告されている[3]。また、最初中等度または重度 COPD 増悪発生までの時間を分析した結果、ICS 継続群と比較した ICS 離脱群のハザード比は 1.04[0.94~1.16]と報告されている[3]。さらに、少なくとも 1 回中等度または重度 COPD 増悪を経験した患者の割合を解析した結果、ICS 継続群と比較した ICS 離脱群のオッズ比は 0.84[0.63~1.14]報告されている[3]。</p> <ul style="list-style-type: none">● 3 剤併用療法からの ICS 離脱の影響を評価した SUNSET 試験の結果、ICS の離脱が増悪リスクの増加と必ずしも関連しないことが示唆されている[4]。それによると、ICS 継続群と比較した ICS 離脱群の中等度または重度 COPD 増悪の率比は 1.08[0.83~1.40]と報告されている[4]。● 上記より、当該集団、すなわち臨床的に適切な評価に基づきステップダウン実施が適切と判断される集団において、FF/UMEC/VI 療法を継続することの追加的有用性が示されているとは言えない。
--	---

表 2-8 追加的有用性の評価(分析対象集団 F)

対象集団	分析対象集団 F (2 製剤吸入における 3 剤併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 以上のもの)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	LAMA/LABA
アウトカム	増悪
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	■ 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"/> 臨床研究データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者は、IMPACT 試験のサブグループ解析に基づき、FF/UMEC/VI 群と比較対照群の中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)を、それぞれ 1.25[1.16~1.34]、1.86[1.69~2.05]と報告した。また、中等度または重度 COPD 増悪の率比を 0.67[0.59~0.76]($p < 0.001$)と報告し、FF/UMEC/VI が追加的有用性を有すると判断した。 ● IMPACT 試験では、試験デザイン上の課題から、前治療として 3 剤併用療法を受ける患者が、ステップダウンの臨床的な適応によらず、ランダムに 2 剤併用療法に割り付けられている可能性が否定できない。ステップダウンが不適にもかかわらず、2 剤併用療法に割り付けられた患者が存在すれば、臨床的に必ずしも適切ではない薬剤の中断によって、2 剤併用療法群の増悪のリスクが増加し、FF/UMEC/VI の治療効果が過大に評価されているおそれがある。このため、当該集団における追加的有用性の評価に IMPACT 試験を用いることは適切ではない。 ● COPD 患者の ICS 中止についての欧州呼吸器学会の見解(2020 年 5 月)によると、頻繁な増悪の既往がない COPD 患者については ICS の中止を推奨している[3]。 ● ICS 離脱のステップダウンの影響を評価した試験(COSMIC 試験、WISDOM 試験、INSTEAD 試験、SUNSET 試験)のメタアナリシスの結果、ICS の離脱が増悪リスクの増加と必ずしも関連しないことが

	<p>示唆されている[3]。それによると、ICS 継続群と比較した ICS 離脱群の中等度または重度 COPD 増悪の率比は 1.05[0.97~1.13]と報告されている[3]。また、最初中等度または重度 COPD 増悪発生までの時間を分析した結果、ICS 継続群と比較した ICS 離脱群のハザード比は 1.04[0.94~1.16]と報告されている[3]。さらに、少なくとも 1 回の中等度または重度 COPD 増悪を経験した患者の割合を解析した結果、ICS 継続群と比較した ICS 離脱群のオッズ比は 0.84[0.63~1.14]報告されている[3]。</p> <ul style="list-style-type: none">● 3 剤併用療法からの ICS 離脱の影響を評価した SUNSET 試験の結果、ICS の離脱が増悪リスクの増加と必ずしも関連しないことが示唆されている[4]。それによると、ICS 継続群と比較した ICS 離脱群の中等度または重度 COPD 増悪の率比は 1.08[0.83~1.40]と報告されている[4]。● 上記より、当該集団、すなわち臨床的に適切な評価に基づきステップダウン実施が可能と判断される集団において、FF/UMEC/VI 治療を継続することの追加的有用性が示されているとは言えない。
--	--

表 2-9 追加的有用性の評価(分析対象集団 G)

対象集団	分析対象集団 G (ICS/LABA 併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 未満のもの)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	ICS/LABA
アウトカム	増悪
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 □ 臨床研究データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者は、IMPACT 試験のサブグループ解析に基づき、FF/UMEC/VI 群と比較対照群の中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)を、それぞれ 0.65[0.54~0.78]、0.83[0.70~0.98]と報告した。また、中等度または重度 COPD 増悪の率比を 0.78[0.61~1.00]($p=0.050$)と報告し、FF/UMEC/VI が追加的有用性を有すると判断した。 ● これらの結果において、p 値がわずかに 0.05 を超過するが、FF/UMEC/VI 群の改善傾向が示されており、サブグループ解析実施にともなう検出力不足の可能性を考慮すると、当該集団における ICS/LABA と比較した FF/UMEC/VI の追加的有用性は示されている。

表 2-10 追加的有用性の評価(分析対象集団 H)

対象集団	分析対象集団 H (ICS/LABA 併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 以上のもの)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	ICS/LABA
アウトカム	増悪
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 □ 臨床研究データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者は、IMPACT 試験のサブグループ解析に基づき、FF/UMEC/VI 群と比較対照群の中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)を、それぞれ 0.73[0.65~0.81]、0.89[0.80~0.98]と報告した。また、中等度または重度 COPD 増悪の率比を 0.82[0.71~0.95]($p=0.008$)と報告し、FF/UMEC/VI が追加的有用性を有すると判断した。 ● 統計学的有意差をもって、増悪における改善効果が示されているため、当該集団における ICS/LABA と比較した FF/UMEC/VI の追加的有用性は示されている。

表 2-11 追加的有用性の評価(分析対象集団 I)

対象集団	分析対象集団 I (LAMA 単剤あるいは LAMA/LABA 併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 未満のもの)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	LAMA/LABA
アウトカム	増悪
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 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"/> 臨床研究データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者は、IMPACT 試験のサブグループ解析に基づき、FF/UMEC/VI 群と比較対照群の中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)を、それぞれ 0.68[0.53~0.87]、0.50[0.32~0.77] と報告した。また、中等度または重度 COPD 増悪の率比を 1.37[0.83~2.24]($p=0.217$)と報告し、FF/UMEC/VI が追加的有用性を有すると判断した。 ● 統計学的有意差は認めないものの、IMPACT 試験を用いて評価をしている C-L のサブ集団のうち、本集団 I においてのみ増悪の率比の点推定値は 1 を超過しており、FF/UMEC/VI 群の増悪発生頻度が高い傾向が示されている。 ● 臨床的判断からステロイド剤を含まない LAMA あるいは LAMA/LABA が処方されており、かつ好酸球数も低いような本分析対象集団においては、ステロイド剤を追加することの有用性は臨床的に必ずしも明らかではない。そのような観点から、本集団においてのみ増悪の率比が高くなり、追加的有用性に疑義が生じることは臨床的見地とも齟齬がないとの臨床家からの見解を得ている。 ● IMPACT 試験の事後解析によると、好酸球数が低い患者集団では治療法間で増悪の発生頻度に差がないことが示されている[5]。 ● IMPACT 試験で報告された増悪の率比のデータが、治療効果に関する事後分布(対数正規分布を仮定)であると仮定し、ベイジ的に解釈した場合、増悪の率比が 1 以下となる(FF/UMEC/VI の方が優れる)確率は、

	<p>他の分析対象集団では 81.06%~100.0%であるのに対して、分析対象集団 I では 10.69%と、相対的に低い値にとどまる(表 A-2)。また、増悪の率比が 0.95 以下となる(FI/UMEC/VI により 5%以上のリスク低下を認める)確率は、他の分析対象集団では 71.09%~100.0%であるのに対して、分析対象集団 I では 7.42%にすぎない(表 A-2)。</p> <ul style="list-style-type: none">● 上記より、当該集団における FI/UMEC/VI の追加的有用性が示されているとは言えない。
--	---

表 2-12 追加的有用性の評価(分析対象集団 J)

対象集団	分析対象集団 J (LAMA 単剤あるいは LAMA/LABA 併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 以上のもの)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	LAMA/LABA
アウトカム	増悪
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 □ 臨床研究データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者は、IMPACT 試験のサブグループ解析に基づき、FF/UMEC/VI 群と比較対照群の中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)を、それぞれ 0.79[0.69~0.91]、0.98[0.82~1.17]と報告した。また、中等度または重度 COPD 増悪の率比を 0.81[0.65~1.01]($p=0.065$)と報告し、FF/UMEC/VI が追加的有用性を有すると判断した。 ● これらの結果において、p 値が 0.05 を超過するが、FF/UMEC/VI 群の改善傾向が示されており、サブグループ解析にともなう検出力不足の可能性を考慮すると、当該集団における FF/UMEC/VI の追加的有用性は示されている。

表 2-13 追加的有用性の評価(分析対象集団 K)

対象集団	分析対象集団 K (LAMA 単剤療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 未満のもの)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	ICS/LABA
アウトカム	増悪
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 □ 臨床研究データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者は、IMPACT 試験のサブグループ解析に基づき、FF/UMEC/VI 群と比較対照群の中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)を、それぞれ 0.58[0.40~0.83]、0.86[0.62~1.19]と報告した。また、中等度または重度 COPD 増悪の率比を 0.67[0.41~1.09]($p=0.104$)と報告し、FF/UMEC/VI が追加的有用性を有すると判断した。 ● これらの結果において、p 値が 0.05 を超過するが、FF/UMEC/VI 群の改善傾向が示されており、サブグループ解析による検出力不足の可能性を考慮すると、当該集団における FF/UMEC/VI の追加的有用性は示されている。

表 2-14 追加的有用性の評価(分析対象集団 L)

対象集団	分析対象集団 L (LAMA 単剤療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 以上のもの)
介入	FF/UMEC/VI
比較対照	ICS/LABA
アウトカム	増悪
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 □ 臨床研究データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	<ul style="list-style-type: none"> ● 製造販売業者は、IMPACT 試験のサブグループ解析に基づき、FF/UMEC/VI 群と比較対照群の中等度または重度 COPD 増悪年間発現率(回/人・年)を、それぞれ 0.63 [0.50, 0.79] 0.72 [0.59, 0.88] と報告した。また、中等度または重度 COPD 増悪の率比を 0.87[0.64~1.19]($p=0.392$)と報告し、FF/UMEC/VI が追加的有用性を有すると判断した。 ● これらの結果において、p 値が 0.05 を超過するが、FF/UMEC/VI 群の改善傾向が示されており、サブグループ解析にともなう検出力不足の可能性を考慮すると、当該集団における FF/UMEC/VI の追加的有用性は示されている。

以上の追加的有用性の検討結果をふまえて、FF/UMEC/VI の費用対効果評価を表 2-15 のとおり実施することが適切である。

表 2-15 追加的有用性の評価結果と費用対効果評価の実施方法

前治療	前治療の詳細	好酸球数		比較対照
		100/ μ L 未満	100/ μ L 以上	
3 剤併用	MITT(2 製剤吸入における 3 剤併用)	A 追加的有用性なし 費用最小化分析	B 追加的有用性なし 費用最小化分析	MITT (2 製剤吸入における 3 剤併用)
		C 追加的有用性不明 分析不能	D 追加的有用性不明 分析不能	ICS/LABA
		E 追加的有用性が示されているとは言えない 費用最小化分析	F 追加的有用性が示されているとは言えない 費用最小化分析	LAMA/LABA
2 剤併用	ICS/LABA	G 追加的有用性あり 費用効果分析	H 追加的有用性あり 費用効果分析	ICS/LABA
前治療: 2 剤併用 (LAMA/LABA) もしくは 前治療単剤 (LAMA)		I 追加的有用性が示されているとは言えない 費用最小化分析	J 追加的有用性あり 費用効果分析	LAMA/LABA
単剤	LAMA	K 追加的有用性あり 費用効果分析	L 追加的有用性あり 費用効果分析	ICS/LABA
その他		分析対象外		

なお、好酸球数のカットオフを 150/ μ L とした場合の FF/UMEC/VI の追加的有用性については、製造販売業者からの報告がなかった。一方で、好酸球数のカットオフを 150/ μ L とした場合の費用対効果評価の実施に必要な治療効果のパラメータとして、中等度増悪と重度増悪の相対リスク(RR)が報告された(表 2-16)。好酸球数のカットオフを 100/ μ L とした場合の増悪の率比のデータ(表 2-17)と比較すると、治療効果の推定値の傾向はおおむね合致していた。このため、

好酸球数のカットオフを 150/ μ L とした場合の追加的有用性の評価は、好酸球数のカットオフを 100/ μ L とした場合と同様に取り扱うこととした。

表 2-16 好酸球数 150/ μ L をカットオフとした場合の増悪の相対リスク

前治療	前治療の詳細	好酸球数		比較対照
		150/ μ L 未満	150/ μ L 以上	
3 剤併用	MITT(2 製剤吸入における 3 剤併用)	A	B	MITT (2 製剤吸入における 3 剤併用)
		C 中等度 : RR=0.78, SE=0.06, p=0.001 重度 : RR=0.92, SE=0.15, p=0.591	D 中等度 : RR=0.92, SE=0.06, p=0.224 重度 : RR=0.71, SE=0.10, p=0.017	ICS/LABA
		E 中等度 : RR=0.78, SE=0.07, p=0.006 重度 : RR=1.01, SE=0.21, p=0.961	F 中等度 : RR=0.66, SE=0.05, p<0.001 重度 : RR=0.50, SE=0.08, p<0.001	LAMA/LABA
2 剤併用	ICS/LABA	G 中等度 : RR=0.74, SE=0.08, p=0.003 重度 : RR=1.17, SE=0.26, p=0.462	H 中等度 : RR=0.81, SE=0.07, p=0.022 重度 : RR=0.77, SE=0.15, p=0.173	ICS/LABA
前治療 : 2 剤併用 (LAMA/LABA) もしくは 前治療単剤(LAMA)		I 中等度 : RR=1.08, SE=0.20, p=0.687 重度 : RR=1.05, SE=0.48, p=0.909	J 中等度 : RR=0.84, SE=0.12, p=0.229 重度 : RR=0.54, SE=0.16, p=0.032	LAMA/LABA
単剤	LAMA	K 中等度 : RR=0.73, SE=0.16, p=0.145 重度 : RR=0.66, SE=0.36, p=0.387	L 中等度 : RR=0.81, SE=0.16, p=0.276 重度 * : RR=0.81, SE=0.16, p=0.276	ICS/LABA

その他		分析対象外	
-----	--	-------	--

※企業報告値をもとに作成

※RR:相対リスク

*Lの重度増悪のRRは推定困難のため、中等度のRRで代用したとのこと。

表 2-17 好酸球数 100/ μ L をカットオフとした場合の増悪の率比

前治療	前治療の詳細	好酸球数		比較対照
		100/ μ L 未満	100/ μ L 以上	
3 剤併用	MITT(2 製剤吸入における 3 剤併用)	A	B	MITT (2 製剤吸入における 3 剤併用)
		C 0.83 [0.69, 0.99] p=0.044	D 0.86 [0.77, 0.95] p=0.003	ICS/LABA
		E 0.78 [0.63, 0.97] p=0.023	F 0.67 [0.59, 0.76] p<0.001	LAMA/LABA
2 剤併用	ICS/LABA	G 0.78 [0.61, 1.00] p=0.050	H 0.82 [0.71, 0.95] p=0.008	ICS/LABA
前治療 : 2 剤併用 (LAMA/LABA) もしくは 前治療単剤(LAMA)		I 1.37 [0.83, 2.24] p=0.217	J 0.81 [0.65, 1.01] p=0.065	LAMA/LABA
単剤	LAMA	K 0.67 [0.41, 1.09] p=0.104	L 0.87 [0.64, 1.19] p=0.392	ICS/LABA
その他		分析対象外		

※企業報告値をもとに作成

※率比

3. 費用対効果の評価

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

<分析対象集団 A,B の費用最小化分析の概要>

製造販売業者は、分析対象集団 A,B については治療法間で効果が同等と仮定した費用最小化分析を実施した。費用最小化分析では、薬物治療費以外の医療資源の消費は同等と仮定し、分析対象集団 A と B を統合した集団における 1 年間の薬物治療費が比較された。その結果、FF/UMEC/VI と比較対照技術である MITT(最安価の ICS/LABA+最安価の LAMA)の年間総費用は、それぞれ、107,721 円、125,910 円と推計され、MITT と比較して FF/UMEC/VI は、費用が 18,189 円低いことが示された。

<分析対象集団 C-L の費用効果分析の概要>

分析対象集団 C-L では、比較対照技術に対して FF/UMEC/VI が追加的有用性を有することを前提とした費用効果分析が実施された。費用効果分析には Galaxy COPD モデルが採用された。Galaxy COPD モデルでは、治療効果のパラメータとして FEV₁ が設定され、分析対象技術と比較対照技術との FEV₁ の CFB の差を外挿することにより、分析対象技術の ICER が推計された。モデルには海外の前向き研究に基づき構築されたリスク推計式が内蔵され、FEV₁ の CFB の差とベースラインの背景因子から、次のサイクルの COPD の症状(FEV₁、呼吸困難症状の割合、咳・喀痰症状の割合)や増悪の発生、運動能力(6 分間歩行距離)が予測された。これらの COPD の病態予測値から同サイクルにおける医療費、生活の質(SGRQ、QOL 値)、生存率が推計された。また、これらの COPD の病態予測値と背景因子を用いて、さらに次のサイクルの病態予測値が計算され、以降、同様のプロセスを繰り返すことにより、各治療群の長期的な費用と QALY、および FF/UMEC/VI の ICER が推計された(表 3-1)。

表 3-1 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

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)
A+B (CMA※)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	-	-	107,721	-18,189	費用削減
		MITT	-	-	125,910	-	-
C (CEA)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	4.902	0.133	4,139,444	-5,460	Dominant(優位)
	EOS < 100/μL	FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-
D (CEA)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	4.910	0.140	4,112,646	-32,258	Dominant(優位)
	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-
E (CEA)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	4.845	0.075	4,297,127	58,632	779,044
	EOS < 100/μL	UMEC/VI	4.769	-	4,238,495	-	-
F (CEA)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	4.905	0.136	3,874,014	-364,480	Dominant(優位)
	EOS ≥ 100/μL	UMEC/VI	4.769	-	4,238,495	-	-
G (CEA)	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	4.879	0.110	4,297,829	152,925	1,396,294
	EOS < 100/μL	FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-
H (CEA)	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	4.920	0.151	4,222,901	77,997	517,736
	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-
I (CEA)	前治療: LAMA/LABA or LAMA	FF/UMEC/VI	4.880	0.111	4,651,551	413,056	3,726,572
	EOS < 100/μL	UMEC/VI	4.769	-	4,238,495	-	-
J (CEA)	前治療: LAMA/LABA or LAMA	FF/UMEC/VI	4.920	0.150	3,843,478	-395,017	Dominant(優位)

	EOS \geq 100/ μ L	UMEC/VI	4.769	-	4,238,495	-	-
K (CEA)	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	5.023	0.254	3,948,004	-196,900	Dominant(優位)
	EOS < 100/ μ L	FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-
L (CEA)	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	4.981	0.212	4,286,733	141,829	669,299
	EOS \geq 100/ μ L	FF/VI	4.769	-	4,144,904	-	-

※CMA では年間の薬剤費の比較を行った

<費用最小化分析における薬剤費の設定に対する見解>

製造販売業者は、分析対象集団 A,B の費用最小化分析において、MITT の投与形態は ICS/LABA+LAMA を想定し、それぞれの最も安い薬剤の価格を用いた。日本において COPD に対して保険適用となる ICS 単剤は存在しないことから、製造販売業者の設定は妥当である。

<費用効果分析におけるモデルに対する見解>

費用効果分析に用いた Galaxy COPD モデルは緻密かつ複雑に構築されており、近年、学術論文としての公表も確認されているが、本制度上の意思決定に活用するにあたり、以下の点に留意する必要がある。

- 種々の治療効果を推計するためにモデルにインプットするパラメータとして、分析枠組で決定された増悪の回避ではなく FEV₁ の改善が用いられており、追加的有用性の評価における議論と必ずしも整合しないため解釈に注意を要すること。
- FEV₁ の CFB の差を用いて各種のイベント発生予測やアウトカム推計を行う仕組みになっているが、増悪 RR や SGRQ について、本モデルによる予測値と臨床試験の観測値との乖離が生じた場合に、これらを操作的に補正せざるを得ないため、FEV₁ のみに依存したモデルの予測性能に一定の限界があること。
- リスク推計式の基礎となった前向き研究の観測値と比較して、増悪発生率では過大推計、死亡率では過小推計となる傾向があること[6]。

一方、下記の理由から Galaxy COPD モデルの構造を基本とした再分析を検討することは可能である。

- 企業報告書および追加的な文献のレビューの結果、COPD の病態や予後を表現する上で Galaxy COPD モデルは、一定の妥当性を有すること。
- FEV₁ を用いて外挿する手法を用いても、①追加的有用性評価において増悪回避の治療効果が認められ、かつ、②モデル内において臨床試験で確認された増悪回避の治療効果(増悪の率比)が適切に反映されていれば、分析結果に一定の妥当性が確保されることから、分析枠組に沿った費用対効果に関する議論が可能であること。
- COPD 領域の医療経済評価に用いる最適なモデル構造について、必ずしも十分なコンセンサスがなく、複数のモデル間での優劣を判定することが困難であること[6]。

<費用効果分析におけるモデルのパラメータ設定に対する見解>

- 製造販売業者は、Galaxy COPD モデルにおいて、アウトカムへの影響が想定される背景因子のパラメータ設定に IMPACT 試験の ITT 集団のデータを用いた。一方で、IMPACT 試験の事後解析論文によると、ITT 集団と日本人集団とで年齢、性別などの患者の背景因子の分布が異なることが示されている[7]。したがって、わが国の診療実態により適合した評価

対象技術の ICER を推計するために、モデルに入力する患者集団の背景因子の設定を日本人集団に合致するよう変更する必要がある。

- 製造販売業者は、Galaxy COPD モデル中のリスク推計式(FEV₁ 含む COPD の病態予測値等から生存率を予測する)を用いて、FEV₁ の CFB の差に基づいて治療群間で生存率に差をつけた ICER の推計を行っているが、そのような設定は必ずしも妥当ではない。すなわち、FEV₁ に差があればモデル上は死亡率にも差がつくことになるが、例えば、IMPACT 試験の事後解析の結果では、一部の分析対象集団において、治療法間で生命予後に差が無いことが示唆されている[8]。このため、分析対象技術の ICER をより正確に推計するために、該当する分析対象集団においては、治療間で生存率に差をつけない設定を検討する必要がある。
- 製造販売業者は、Galaxy COPD モデル中のリスク推計式(FEV₁ 含む COPD の病態予測値等から SGRQ を予測する)とマッピングアルゴリズム(SGRQ 等から QOL 値を予測する)を用いた多段階の推計より、治療群間で QOL 値に差をつけた ICER の推計を行っているが、そのことには課題もある。すなわち、IMPACT 試験では SGRQ の CFB において対照技術と比較した FF/UMEC/VI の統計学的有意差が示され、臨床的最小有意差(MCID)である 4 単位を達成した患者割合は、FF/UMEC/VI 群で 42%、比較対照技術群で 34%との報告もあり、FF/UMEC/VI の健康関連 QOL における一定の改善効果が示唆された[9, 10]。一方で、EQ-5D 等の QOL 値において、FF/UMEC/VI が対照技術と比べて優れることを示した実証報告はない。このため、意思決定に資する参考情報を提供する観点から、治療間で QOL 値に差をつけない設定をシナリオ分析として検討する必要がある。

3.2 実施が必要な再分析の概要

製造販売業者による費用対効果評価のレビューおよび公的分析による追加的有用性評価の結果を受けて、下記の通り費用対効果評価の再分析を実施する必要がある。

<基本分析>

- (1) 分析対象集団 A,B については、製造販売業者により提出された分析手法が妥当であるため、再分析を実施しなかった。
- (2) 分析対象集団 C,D については、追加的有用性の評価が困難であることから、費用対効果評価の再分析を実施せず、分析不能とする。
- (3) 分析対象集団 E,F,I については、比較対照技術に対する FF/UMEC/VI の追加的有用性が示されているとは言えないことから、治療法間で効果が同等であるとした費用最小化分析を実施する。
- (4) 分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析については、IMPACT 試験の ITT 集団と日本人集団とで患者の背景因子が異なることが示唆されるため、Galaxy COPD モデルの背景因子のパラメータを日本人集団の統計量に変更する。
- (5) 分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析については、IMPACT 試験の事後解析の結果、当該集団において治療法間で生命予後に差が無いことが示唆されるため、Galaxy COPD モデルにおいて FF/UMEC/VI 群と比較対照技術群の生存率を同じ値(両者の平均値)に変更する。

<シナリオ分析>

- (1) 分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析については、QOL 値において、FF/UMEC/VI が比較対照技術よりも優れることが示されていないため、Galaxy COPD モデルの FF/UMEC/VI 群と比較対照技術群の QOL 値を同じ値(両者の平均値)に変更したシナリオ分析を実施する。

3.3 再分析における基本分析の方法

3.3.1 分析対象集団 C,D の費用対効果評価

表 3-2 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	P94	表 5 - 2 CUA の結果の要約 1

<報告書等の記述>

製造販売業者による報告書 表 5 - 2 より抜粋・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 < 100/ μ L	FF/UMEC/VI	4.902	0.133	¥4,139,444	-¥5,460	Dominant(優位)
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-
D	前治療: MITT EOS \geq 100/ μ L	FF/UMEC/VI	4.910	0.140	¥4,112,646	-¥32,258	Dominant(優位)
		FF/VI	4.769	-	¥4,144,904	-	-

<具体的な再分析の方針>

- 分析対象集団 C,D についての費用対効果評価は、追加的有用性評価の結果から、分析不能として取り扱う。

3.3.2 分析対象集団 E,F,I の費用最小化分析

表 3-3 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	P94	表 5 - 2 CUA の結果の要約 1

<報告書等の記述>

製造販売業者による報告書 表 5 - 2 より抜粋・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)
E	前治療: MITT EOS < 100/μL	FF/UMEC/V	4.845	0.075	¥4,297,127	¥58,632	¥779,044
		I					
		UMEC/VI	4.769	-	¥4,238,495	-	-
F	前治療: MITT EOS ≥ 100/μL	FF/UMEC/V	4.905	0.136	¥3,874,014	-¥364,480	Dominant(優位)
		I					
		UMEC/VI	4.769	-	¥4,238,495	-	-
I	前治療: LAMA/LABA or LAMA EOS < 100/μL	FF/UMEC/V	4.880	0.111	¥4,651,551	¥413,056	¥3,726,572
		I					
		UMEC/VI	4.769	-	¥4,238,495	-	-

<具体的な再分析の方針>

- 分析対象集団 E,F,I については、比較対照技術に対する FF/UMEC/VI の追加的有用性が示されているとは言えないことから、比較対照技術と効果が同等であるとした費用最小化分析を実施する。
- 薬物治療費以外の医療資源の消費は同等と仮定し、FF/UMEC/VI 群と比較対照技術(LAMA/LABA)群における1年間の薬物治療費を推計、比較する。
- 製造販売業者の方法と同様に、FF/UMEC/VI 群と LAMA/LABA 群の年間薬剤費(=[薬剤単価] × [1日当たりの吸入数]/[1キットあたりの吸入数] × 365)を推計し、両者の比較を行う。

- FF/UMEC/VI の薬価は、8,853.80 円(1 日あたり 295.13 円)とする。
- 最安価の LAMA/LABA は、ウルティブロ吸入カプセル(1 日あたり 245.5 円[2019 年 10 月時点の薬価])とする。

3.3.3 分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析(背景因子の設定変更)

表 3-4 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
製造販売業者提出の報告書に関する照会事項に対する回答(2020年8月17日)	P8	表 2 統合 ITT 集団及び日本人特異的ベースライン特性の比較

<報告書等の記述>

表 2 統合 ITT 集団及び日本人特異的ベースライン特性の比較

パラメータ	ITT		日本人 特異的	
①女性 (%)	34.00%		7.14%	
②年齢(年)、平均	65.3	SE=0.08	70.54	SE=0.37
③BMI:低 (<21, %)	17.0%		38.62%	
③BMI:中 (21-30, %)	58.0%		59.53%	
③BMI:高 (>30, %)	25.0%		1.85%	
④あらゆる CVD 併存疾患 (%)	44.0%		33.60%	
⑤他のあらゆる併存疾患 (%)	57.0%		55.03%	
⑥増悪既往 ≥1 (%)	99.9%		100.00%	
⑦mMRC スコア ≥2 (%)	37.0%		22.28%	
⑧現喫煙者 (%)	35.0%		24.07%	
⑨身長 (cm)、平均	167.5	SE=0.09	163.99	SE=0.36
⑩前年の増悪回数(中等度または重度)、1人あたり平均	1.71	SE=0.01	1.72	SE=0.06
⑪中等度の増悪	1.41		1.36	
⑫重度の増悪	0.30		0.37	
⑬開始時の SGRQ 総スコア	50.70	SE=0.2	40.34	SE=0.79
⑭開始時の%FEV ₁	45.5%	SE=0.1%	50.19%	SE=0.81%
結果の FEV ₁ (入力された%予測値とベースライン特性に基づく)*	1215.3		1248.3	
⑮6分間歩行距離(m)*	365.8	SE=2.74	387.91	SE=2.74

*この値は、モデルにより計算されたものです。

<具体的な再分析の方針>

- 製造販売業者の分析においては、アウトカムへの影響が想定される背景因子のパラメータについて ITT 集団のものを共通して用いている。IMPACT 試験の事後解析の結果等から、ITT 集団に比して日本人集団は、①高齢、②低 BMI、③現在喫煙者・低、④%FEV₁・高、⑤SGRQ・低、⑥好酸球数・低の傾向があり、COPD の症状やリスクは相対に低いことが想定された[7]。したがって、分析対象技術の ICER をより正確に推計するために、患者の背景因子を日本人集団のものに変更する必要がある。
- 製造販売業者提出の報告書に関する照会事項に対する回答(2020 年 8 月 17 日)において、製造販売業者より提供された日本人集団の背景因子の情報をもとに、再分析を行う(表 A-3)。また、照会事項に対する回答時に製造販売業者より提示された日本人集団の背景因子を用いた費用効果分析の結果との比較を行う。

3.3.4 分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析(生存率の設定変更)

表 3-5 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
別添資料 C. リスク方程式パラメータ	P237~P240	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

<報告書等の記述>

※治療群間で生存率に差をつけることについての詳細な記述はない。

<具体的な再分析の方針>

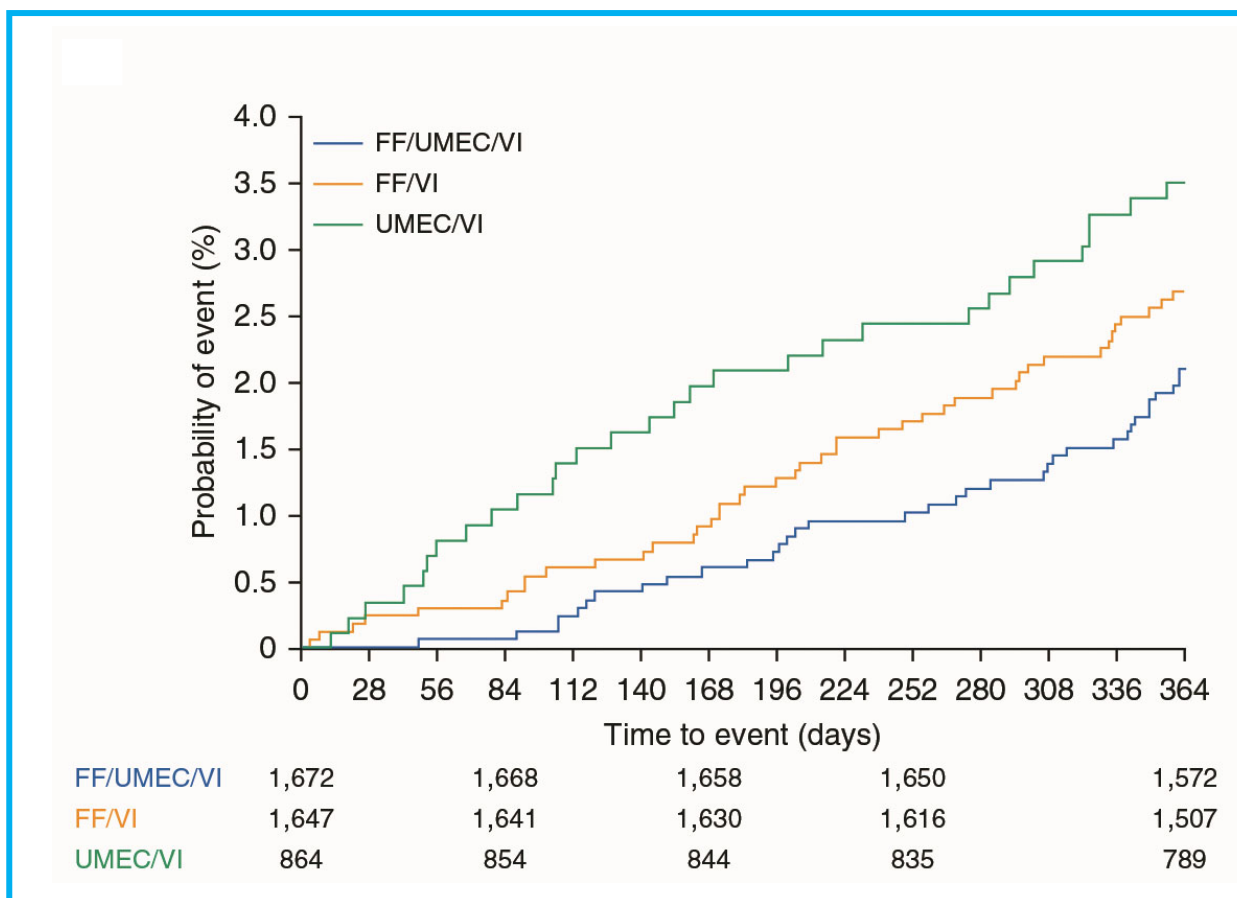
- 製造販売業者のモデルでは、リスク推計式を用いた間接的な推計より、治療群間で生存率に差をつけた費用効果分析を行っているが、そのことは必ずしも妥当ではない。
- IMPACT 試験の事後解析の結果、①前治療が MITT 以外の集団(ICS/LABA, LAMA/LABA or LAMA)では、FF/UMEC/VI と ICS/LABA との間で全死因死亡率に差が無いことが示唆されている、②前治療に ICS が含まれる集団(MITT or ICS/LABA)では、FF/UMEC/VI と ICS/LABA との間で全死因死亡率に差が無いことが示唆されている、③前治療に ICS が含まれない集団(LAMA/LABA or LAMA)では、FF/UMEC/VI、ICS/LABA、LAMA/LABA との間で全死因死亡率に差が無いことが示唆されている(図 3-1)[8]。
- このため、分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析において、治療群間で生存率に差をつけない設定を検討する必要がある。
- 製造販売業者のモデルでは、FF/UMEC/VI 群と比較対照技術群でそれぞれの条件下で FEV₁ から推計された異なる生存率が採用されている。ただし、どちらの群も治療中止後は、比較対照技術群で推計された生存率が用いられている。
- 再分析では、FF/UMEC/VI 群と比較対照技術群でそれぞれの条件下で推計された生存率を平均し、これを各群の治療中および治療中止後における生存率として用いた(表 A-4)。

図 3-1 IMPACT 試験の生命予後に関する事後解析の結果と分析枠組みとの関係[8]

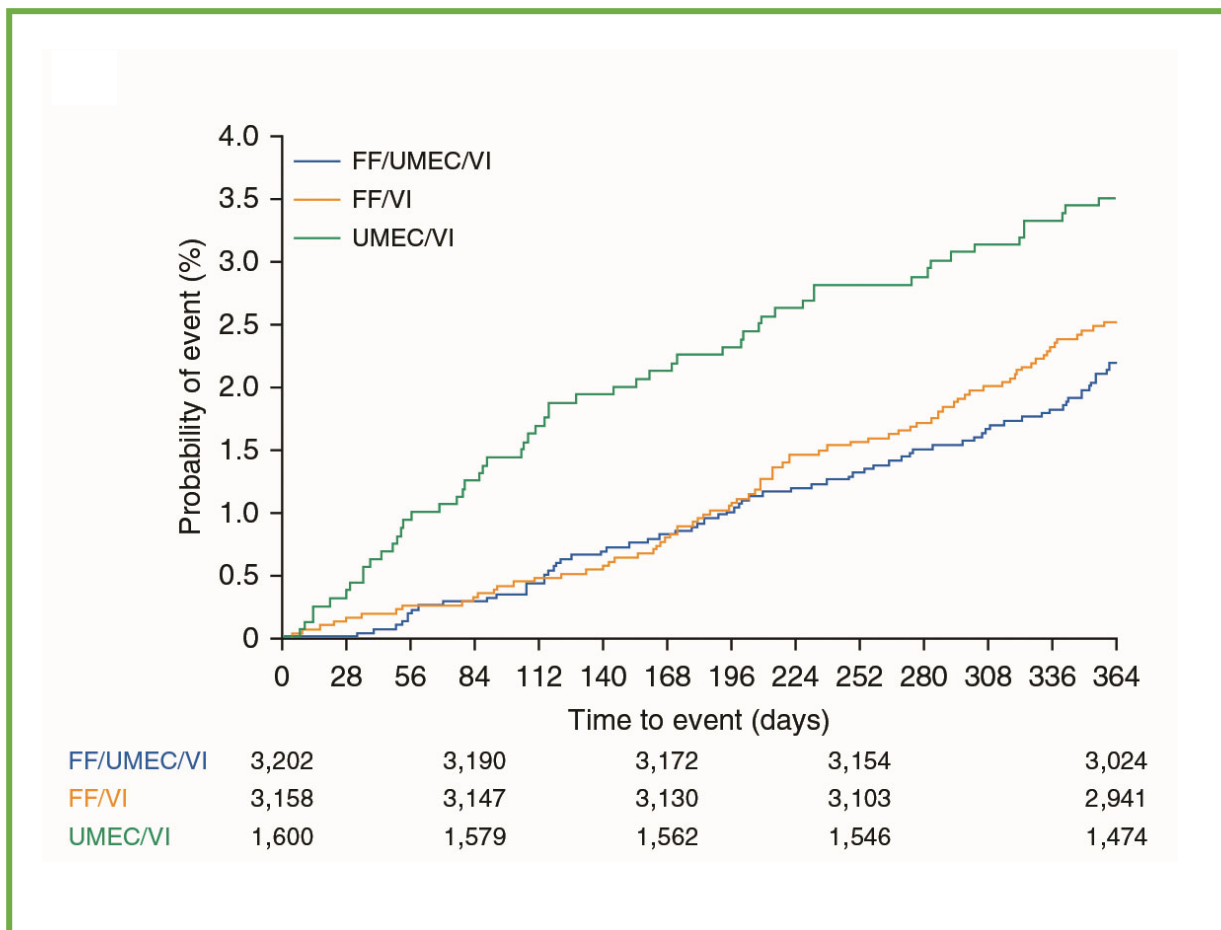
(a) 本分析枠組みと事後解析のサブグループの対応関係

前治療	前治療の詳細	好酸球数		比較対照	
		100/ μ L 未満	100/ μ L 以上		
3 剤併用	MITT(2 製剤 吸入における 3 剤併用)	A	B	MITT (2 製剤吸入におけ る 3 剤併用)	Group 1(青) (A-F)
		C	D	ICS/LABA	
		F	F	LAMA/LABA	Group 2(緑) (A-H)
2 剤併用	ICS/LABA	G	H	ICS/LABA	Group 3(黄) (G-L)
前治療: 2 剤併用(LAMA/LABA) もしくは 前治療単剤(LAMA)		I	J	LAMA/LABA	Group 4(赤) (I-L)
単剤	LAMA	K	L	ICS/LABA	
その他		分析対象外			

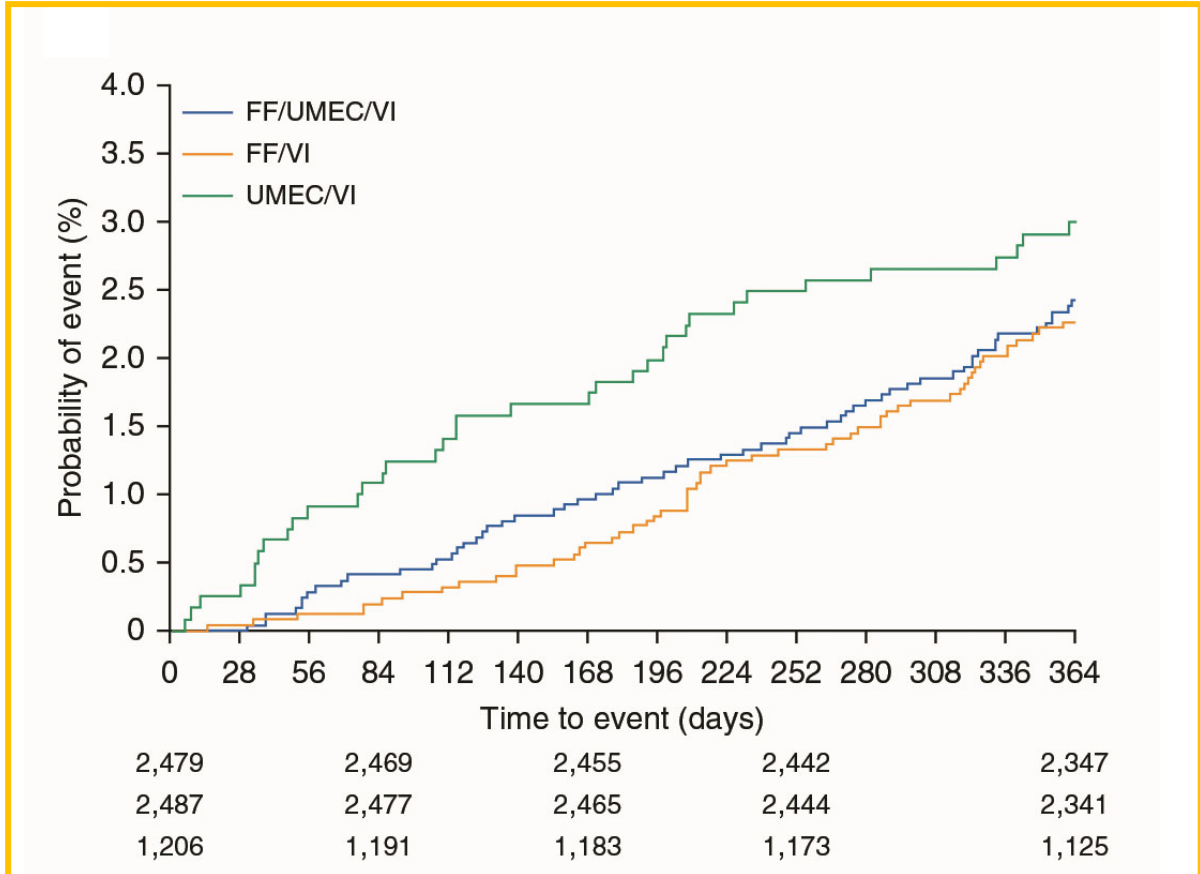
(b) Group 1(青、分析対象集団 A-F)の結果



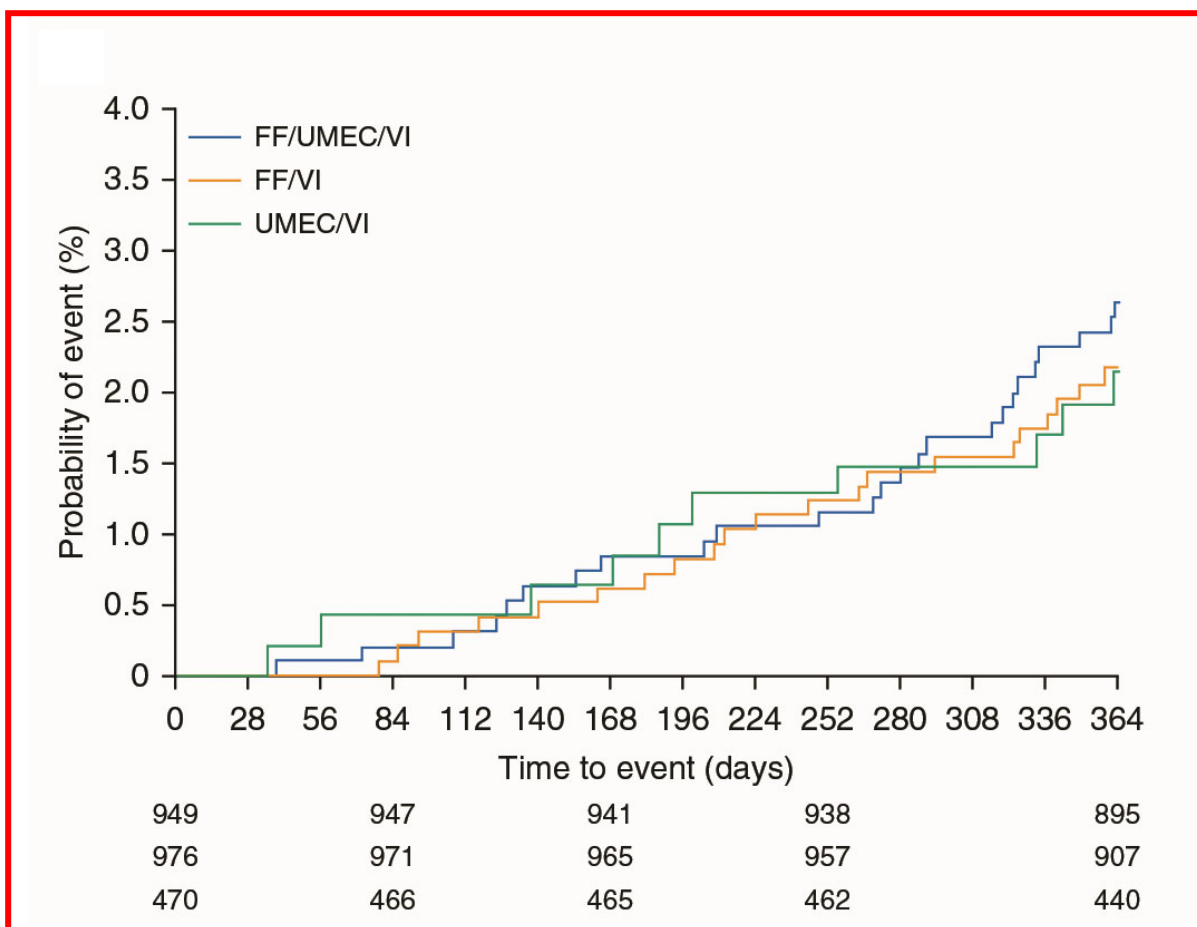
(c) Group 2(緑、分析対象集団 A-H)の結果



(d) Group 3(黄、分析対象集団 G-L)の結果



(e) Group 4(赤、分析対象集団 I-L)の結果



3.4 再分析におけるシナリオ分析の方法

3.4.1 分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析(QOL 値の設定変更)

表 3-6 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.2 QOL 値の詳細	P84~85	32 行目

<報告書等の記述>

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 SGRQ 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 SGRQ-C を推計した(別添資料 C の方程式を参照)。
2. SGRQ-C は、方程式 1 を用いて SGRQ に変換した: [29]
方程式 1: $SGRQ = SGRQ-C * 0.9 + 3.1$
3. 次に、SGRQ 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]
方程式 2: $EQ-5D = 0.9617 - 0.0013 * SGRQ \text{ 総スコア} - 0.0001 * SGRQ \text{ 総スコア}^2 + 0.0231 * \% \text{男性}$

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 SGRQ スコアから算出した。ベースライン SGRQ 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。

<具体的な再分析の方針>

- モデルでは、リスク推計式とマッピングアルゴリズムを用いた多段階の推計より、治療群間で QOL 値に差をつけているが、その程度や適否において議論の余地がある。
- IMPACT 試験では SGRQ について FF/UMEC/VI の統計学的な有意差が示されるも、EQ-5D などにより直接測定された QOL 値において、FF/UMEC/VI の優越性を示した報告はない。
- このため、治療間で QOL 値に差がない設定を検討する必要がある。
- 製造販売業者のモデルでは、FF/UMEC/VI 群と比較対照技術群でそれぞれの条件下で推計された異なる QOL 値が採用されている。ただし、どちらの群も治療中止後は、比較対照技術群で推計された QOL 値が用いられている。
- 再分析では、FF/UMEC/VI 群と比較対照技術群でそれぞれの条件下で推計された QOL 値を平均し、これを各群の治療中および治療中止後における QOL 値として用いた(表 A-5)。

4. 分析結果

4.1 再分析の結果

再分析における基本分析の結果を表 4-1 に要約する。再分析における基本分析では、追加的有用性評価の結果から、分析対象集団 C,D は分析不能とした。また、分析対象集団 E,F,I は、費用最小化分析を実施した。分析対象集団 G,H,J,K,L は、背景因子を日本人集団の設定に変更するとともに、生存率のパラメータを治療群間で同じ値(両者の平均値)に変更した費用効果分析を実施した。なお、表 4-1 の最右列に製造販売業者による費用対効果評価の結果を併記した。

分析対象集団 A,B の基本分析に変更はなく、製造販売業者の結果と同様、FF/UMEC/VI は MITT と比較して費用削減であった。分析対象集団 C,D については、製造販売業者の結果によると FF/UMEC/VI は ICS/LABA と比較して Dominant であったが、公的分析においては当該集団を分析不能と判断し、ICER 等の推計は行わなかった。製造販売業者の報告によると、分析対象集団 E,F,I における費用効果分析の結果は、それぞれ、779,044 円/QALY、Dominant、3,726,572 円/QALY であったが、再分析の結果、当該集団において、FF/UMEC/VI は LAMA/LABA と比較して、費用増加であった。分析対象集団 G,H,L の再分析の結果、製造販売業者の結果と同様、FF/UMEC/VI の ICER は 500 万円/QALY 未満であった。また分析対象集団 J,K の再分析の結果、製造販売業者の結果と同様、FF/UMEC/VI は対照技術と比べて Dominant であった。

なお、好酸球数のカットオフを 150/ μ L とした場合も追加的有用性の評価は 100/ μ L とした場合と同じと仮定し、費用対効果評価の結果を表 A-6 に要約する。

表 4-1 再分析における基本分析の結果

集団	説明	治療	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	再分析の ICER (円/QALY)	製造販売業者の ICER (円/QALY)
A,B (CMA)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	-	-	107,721	-18,189	費用削減	費用削減
		MITT	-	-	125,910	-	-	-
C (分析不能)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	-	-	-	-	分析不能	Dominant(優位)
	EOS < 100/μL	FF/VI	-	-	-	-	-	-
D (分析不能)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	-	-	-	-	分析不能	Dominant(優位)
	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	-	-	-	-	-	-
E (CMA)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	-	-	107,721	18,114	費用増加	779,044
	EOS < 100/μL	UMEC/VI	-	-	89,608	-	-	-
F (CMA)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	-	-	107,721	18,114	費用増加	Dominant(優位)
	EOS ≥ 100/μL	UMEC/VI	-	-	89,608	-	-	-
G (CEA)	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	5.498	0.055	3,242,120	100,408	1,833,684	1,396,294
	EOS < 100/μL	FF/VI	5.443	-	3,141,711	-	-	-
H (CEA)	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	5.564	0.070	3,209,063	22,941	328,585	517,736
	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	5.494	-	3,186,122	-	-	-
I (CMA)	前治療: LAMA/LABA or LAMA	FF/UMEC/VI	-	-	107,721	18,114	費用増加	3,726,572

	EOS < 100/μL	UMEC/VI	-	-	89,608	-	-	-
J (CEA)	前治療: LAMA/LABA or LAMA	FF/UMEC/VI	5.568	0.066	2,940,676	-345,791	Dominant(優位)	Dominant(優位)
	EOS ≥ 100/μL	UMEC/VI	5.503	-	3,286,467	-	-	-
K (CEA)	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	5.652	0.139	3,016,838	-185,338	Dominant(優位)	Dominant(優位)
	EOS < 100/μL	FF/VI	5.513	-	3,202,176	-	-	-
L (CEA)	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	5.662	0.093	3,293,670	44,982	483,056	669,299
	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	5.569	-	3,248,688	-	-	-

4.2 再分析における基本分析結果

分析対象集団 A,B においては、製造販売業者によって提出された分析が妥当であるため、その結果を受け入れた。その他の集団については以下のような結果となった。

4.2.1 分析対象集団 C,D の費用対効果評価の結果

当該集団は分析不能と判断したため、ICER 等の推計は行わなかった(表 4-1)。

4.2.2 分析対象集団 E,F,I の費用最小化分析の結果

LAMA/LABA と比較した FF/UMEC/VI の CMA の結果は、以下の通りである。

- FF/UMEC/VI の年間薬剤費= $[\text{薬剤単価}] \times [1 \text{ 日当たりの吸入数}] / [1 \text{ キットあたりの吸入数}] \times 365 = 8,853.80 \times 1/30 \times 365 = 107,721.2 \text{ 円}$
- LAMA/LABA の年間薬剤費= $[\text{薬剤単価}] \times [1 \text{ 日当たりの吸入数}] / [1 \text{ キットあたりの吸入数}] \times 365 = 245.5 \times 1/1 \times 365 = 89,607.5 \text{ 円}$
- LAMA/LABA と比較した FF/UMEC/VI の増分費用= $107,721.2 \text{ 円} - 89,607.5 \text{ 円} = 18,113.7 \text{ 円}$ (費用増加)

4.2.3 分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析(背景因子の設定変更)の結果

分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析において、背景因子を日本人集団の設定に変更した再分析の結果を表 4-2 に示す(表 4-1 は、4.2.3 と 4.2.4 の変更を同時に行った場合の結果を記載している)。なお、本分析の結果と照会事項に対する回答時(2020 年 8 月 17 日)に製造販売業者より提示された日本人集団の背景因子を用いた費用効果分析の結果との比較を行ったところ、乖離はしていないことが確認された。

表 4-2 背景因子の変更の分析結果(分析対象集団 G,H,J,K,L)

集団	説明	治療	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	再分析の ICER (円/QALY)
G	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	5.474	0.104	3,217,944	134,692	1,289,873
	EOS < 100/μL	FF/VI	5.370		3,083,252		
H	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	5.520	0.150	3,160,970	77,719	516,577
	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	5.370		3,083,252		
J	前治療: LAMA/LABA or LAMA	FF/UMEC/VI	5.519	0.149	2,882,462	-292,130	Dominant(優位)
	EOS ≥ 100/μL	UMEC/VI	5.370		3,174,592		
K	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	5.601	0.231	2,956,890	-126,361	Dominant(優位)
	EOS < 100/μL	FF/VI	5.370		3,083,252		
L	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	5.590	0.220	3,214,998	131,746	597,743
	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	5.370		3,083,252		

4.2.4 分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析(生存率の設定変更)の結果

分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析において、生存率を治療群間で同じ値に変更した再分析の結果を表 4-3 に示す(表 4-1 は、4.2.3 と 4.2.4 の変更を同時に行った場合の結果を記載している)。

表 4-3 生存率の変更の分析結果(分析対象集団 G,H,J,K,L)

集団	説明	治療	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	再分析の ICER (円/QALY)
G	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	4.902	0.069	4,341,524	109,054	1,580,733
	EOS < 100/μL	FF/VI	4.833		4,232,470		
H	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	4.958	0.088	4,295,572	11,167	127,044
	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	4.870		4,284,405		
J	前治療: LAMA/LABA or LAMA	FF/UMEC/VI	4.965	0.084	3,935,451	-462,679	Dominant(優位)
	EOS ≥ 100/μL	UMEC/VI	4.882		4,398,130		
K	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	5.070	0.177	4,044,813	-273,509	Dominant(優位)
	EOS < 100/μL	FF/VI	4.893		4,318,322		
L	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	5.040	0.117	4,398,684	40,224	344,499
	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	4.923		4,358,460		

4.3 再分析における感度分析結果

費用最小化分析の対象となった分析対象集団 A,B,E,F,I と分析不能となった分析対象集団 C,D を除いた分析対象集団 G,H,J,K,L について、一元感度分析を実施した(表 4-4~表 4-8)。なお、パラメータの変動範囲および設定根拠は製造販売業者の報告書および提出モデルに準拠した。分析対象集団 G では、重度増悪の率比と SGRQ-C の設定により、FF/UMEC/VI の費用対効果の категорияが変化する可能性が示唆された(表 4-4)。また、分析対象集団 L においても、FF/UMEC/VI の ICER が重度増悪の率比の設定に大きく影響を受けることが示された(表 4-8)。

表 4-4 分析対象集団 G(前治療: ICS+LABA +EOS < 100/μL)の感度分析の結果

基本分析の結果: ICER=¥1,833,684/QALY				
シナリオ	下限値	上限値	下限値の結果 (円/QALY)	上限値の結果 (円/QALY)
重度増悪の率比	0.61	1.67	Dominant(優位)	11,525,432
SGRQ-C の変化	-4.89	0.67	813,993	Dominated(劣位)
中等度増悪の率比	0.56	0.95	1,523,232	2,235,982
中等度増悪の医療費	50%	200%	2,062,810	1,375,431
FEV ₁ の変化(mL)	-4	80	2,095,005	1,709,860
年間の疾病管理費用	50%	200%	1,936,225	1,628,601
分析の時間枠(年)	5	10	2,113,222	1,884,209
重度増悪の医療費	50%	200%	1,801,644	1,897,763
割引率	0%	4%	1,794,340	1,870,705

表 4-5 分析対象集団 H(前治療: ICS+LABA + EOS \geq 100/ μ L)の感度分析の結果

基本分析の結果: ICER=¥328,585/QALY				
シナリオ	下限値	上限値	下限値の結果(円 /QALY)	上限値の結果(円 /QALY)
重度増悪の率比	0.65	1.27	Dominant(優位)	4,324,593
重度増悪の医療費	50%	200%	859,207	Dominant(優位)
SGRQ-C の変化	-4.33	-1.00	206,408	845,106
中等度増悪の医療費	50%	200%	463,290	59,175
中等度増悪の率比	0.69	0.94	171,083	568,085
年間の疾病管理費用	50%	200%	455,555	74,644
分析の時間枠(年)	5	10	592,792	386,232
FEV ₁ の変化(mL)	58	110	442,817	277,488
割引率	0%	4%	291,156	363,312

表 4-6 分析対象集団 J(前治療: LAMA/LABA or LAMA + EOS \geq 100/ μ L)の感度分析の結果

基本分析の結果: Dominant(優位)				
シナリオ	下限値	上限値	下限値の結果 (円/QALY)	上限値の結果 (円/QALY)
SGRQ-C の変化	-4.78	-0.22	Dominant(優位)	Dominant(優位)
重度増悪の医療費	50%	200%	Dominant(優位)	Dominant(優位)
重度増悪の率比	0.31	0.88	Dominant(優位)	Dominant(優位)
中等度増悪の率比	0.69	1.12	Dominant(優位)	Dominant(優位)
年間の疾病管理費用	50%	200%	Dominant(優位)	Dominant(優位)
中等度増悪の医療費	50%	200%	Dominant(優位)	Dominant(優位)
分析の時間枠(年)	5	10	Dominant(優位)	Dominant(優位)
FEV ₁ の変化(mL)	37	123	Dominant(優位)	Dominant(優位)
割引率	0%	4%	Dominant(優位)	Dominant(優位)

表 4-7 分析対象集団 K(前治療: LAMA + EOS < 100/μL)の感度分析の結果

基本分析の結果: Dominant(優位)				
シナリオ	下限値	上限値	下限値の結果 (円/QALY)	上限値の結果 (円/QALY)
SGRQ-C の変化	-10.33	-0.56	Dominant(優位)	Dominant(優位)
重度増悪の率比	0.4	1.08	Dominant(優位)	1,020,839
重度増悪の医療費	50%	200%	Dominant(優位)	Dominant(優位)
中等度増悪の率比	0.4	1.08	Dominant(優位)	Dominant(優位)
中等度増悪の医療費	50%	200%	Dominant(優位)	Dominant(優位)
FEV ₁ の変化(mL)	-26	169	Dominant(優位)	Dominant(優位)
年間の疾病管理費用	50%	200%	Dominant(優位)	Dominant(優位)
分析の時間枠(年)	5	10	Dominant(優位)	Dominant(優位)
割引率	0%	4%	Dominant(優位)	Dominant(優位)

表 4-8 分析対象集団 L(前治療: LAMA + EOS \geq 100/ μ L)の感度分析の結果

基本分析の結果: ICER=¥483,056/QALY				
シナリオ	下限値	上限値	下限値の結果 (円/QALY)	上限値の結果(円 /QALY)
重度増悪の率比	0.46	1.94	Dominant(優位)	9,048,398
SGRQ-C の変化	-6.44	-0.67	275,779	2,359,729
重度増悪の医療費	50%	200%	778,956	Dominant(優位)
中等度増悪の率比	0.63	1.21	213,249	839,825
年間の疾病管理費用	50%	200%	603,027	243,116
分析の時間枠(年)	5	10	719,698	529,790
中等度増悪の医療費	50%	200%	545,692	357,786
FEV ₁ の変化(mL)	104	215	569,991	430,622
割引率	0%	4%	450,206	513,720

4.4 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.4.1 分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析(QOL 値の設定変更)の結果

分析対象集団 G,H,J,K,L の費用効果分析において、QOL 値を治療群間で同じ値に変更したシナリオ分析の結果を表 4-9 に示す。

表 4-9 QOL を同等とした場合のシナリオ分析

集団	説明	治療	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	再分析の ICER (円/QALY)
G	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	4.897	0.042	4,297,829	152,925	3,676,921
	EOS < 100/μL	FF/VI	4.855	-	4,144,904	-	-
H	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	4.944	0.064	4,222,901	77,997	1,214,796
	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	4.879	-	4,144,904	-	-
J	前治療: LAMA/LABA or LAMA	FF/UMEC/VI	4.945	0.068	3,843,478	-395,017	Dominant(優位)
	EOS ≥ 100/μL	UMEC/VI	4.876	-	4,238,495	-	-
K	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	5.071	0.079	3,948,004	-196,900	Dominant(優位)
	EOS < 100/μL	FF/VI	4.992	-	4,144,904	-	-
L	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	5.012	0.097	4,286,733	141,829	1,456,611
	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	4.914	-	4,144,904	-	-

4.5 分析結果の解釈

再分析における分析対象集団 A~L の結果の解釈について表 4-10~表 4-21 に示す。

表 4-10 分析対象集団 A の分析結果の解釈

分析対象集団	分析対象集団 A(COPD 患者で、2 製剤吸入における 3 剤併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 未満のもの)
比較対照技術	MITT(2 製剤吸入における 3 剤併用療法)
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	■ 費用削減あるいはドミナント □ 500 万円以下 (750 万円以下) □ 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) □ 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) □ 1000 万円超 (1500 万円超) □ 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	基本分析の結果、比較対照技術と比べて費用削減であることが示されている。

表 4-11 分析対象集団 B の分析結果の解釈

分析対象集団	分析対象集団 B(COPD 患者で、2 製剤吸入における 3 剤併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 以上のもの)
比較対照技術	MITT(2 製剤吸入における 3 剤併用療法)
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	基本分析の結果、比較対照技術と比べて費用削減であることが示されている。

表 4-12 分析対象集団 C の分析結果の解釈

分析対象集団	分析対象集団 C(COPD 患者で、2 製剤吸入における 3 剤併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 未満のもの)
比較対照技術	ICS/LABA
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 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	臨床データが存在しないため、分析不能と判断した。

表 4-13 分析対象集団 D の分析結果の解釈

分析対象集団	分析対象集団 D(COPD 患者で、2 製剤吸入における 3 剤併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 以上のもの)
比較対照技術	ICS/LABA
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	臨床データが存在しないため、分析不能と判断した。

表 4-14 分析対象集団 E の分析結果の解釈

分析対象集団	分析対象集団 E(COPD 患者で、2 製剤吸入における 3 剤併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 未満のもの)
比較対照技術	LAMA/LABA
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 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 checked="" 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	ICS を離脱するステップダウンが臨床的に適当な集団に対しては、追加的有用性が示されているとは言えない。費用は増加する。

表 4-15 分析対象集団 F の分析結果の解釈

分析対象集団	分析対象集団 F(COPD 患者で、2 製剤吸入における 3 剤併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 以上のもの)
比較対照技術	LAMA/LABA
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 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 checked="" 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	ICS を離脱するステップダウンが臨床的に適当な集団に対しては、追加的有用性が示されているとは言えない。費用は増加する。

表 4-16 分析対象集団 G の分析結果の解釈

分析対象集団	分析対象集団 G(COPD 患者で、ICS/LABA 併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 未満のもの)
比較対照技術	ICS/LABA
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	<p>基本分析の結果、ICER は 1,833,684 円/QALY であることが示されている。また、一次元感度分析の結果、一部の設定において FF/UMEC/VI の費用対効果に関する判断が変化することが示唆されたものの、主要な分析においては 500 万円/QALY を下回っていることが示されている。</p> <p>以上より、当該分析対象集団における ICER は 500 万円以下の区間に属する可能性が最も高い。</p>

表 4-17 分析対象集団 H の分析結果の解釈

分析対象集団	分析対象集団 H(COPD 患者で、ICS/LABA 併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 以上のもの)
比較対照技術	ICS/LABA
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	<p>基本分析の結果、ICER は 328,585 円/QALY であることが示されている。また、一次元感度分析およびシナリオ分析結果いずれにおいても 500 万円/QALY を下回っていることが示されている。</p> <p>以上より、当該分析対象集団における ICER は 500 万円以下の区間に属する可能性が最も高い。</p>

表 4-18 分析対象集団 I の分析結果の解釈

分析対象集団	分析対象集団 I(COPD 患者で、LAMA 単剤あるいは LAMA/LABA 併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 未満のもの)
比較対照技術	LAMA/LABA
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 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 checked="" 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	追加的有用性が示されているとは言えない。費用は増加する。

表 4-19 分析対象集団 J の分析結果の解釈

分析対象集団	分析対象集団 J(COPD 患者で、LAMA 単剤あるいは LAMA/LABA 併用療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 以上のもの)
比較対照技術	LAMA/LABA
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	<p>基本分析の結果、ICER は dominant(優位)であることが示されている。また、一次元感度分析およびシナリオ分析結果いずれにおいても費用削減あるいは dominant(優位)となることが示されている。</p> <p>以上より、当該分析対象集団における ICER は費用削減あるいはドミナントとなる可能性が最も高い。</p>

表 4-20 分析対象集団 K の分析結果の解釈

分析対象集団	分析対象集団 K(COPD 患者で、LAMA 単剤療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 未満のもの)
比較対照技術	ICS/LABA
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	<p>基本分析の結果、ICER は dominant(優位)であることが示されている。また、一次元感度分析およびシナリオ分析結果いずれにおいても費用削減あるいは dominant(優位)となることが示されている。</p> <p>以上より、当該分析対象集団における ICER は費用削減あるいはドミナントとなる可能性が最も高い。</p>

表 4-21 分析対象集団 L の分析結果の解釈

分析対象集団	分析対象集団 L(COPD 患者で、LAMA 単剤療法を受けており、好酸球数 100/ μ L 以上のもの)
比較対照技術	ICS/LABA
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	<p>基本分析の結果、ICER は 483,056 円/QALY であることが示されている。また、一次元感度分析の結果、一部の設定において FF/UMEC/VI の費用対効果に関する判断が変化することが示唆されたものの、主要な分析においては 500 万円/QALY を下回っていることが示されている。</p> <p>以上より、当該分析対象集団における ICER は 500 万円以下の区間に属する可能性が最も高い。</p>

4.6 分析対象集団の患者割合

4.6.1 患者割合の推計方法と結果

製造販売業者は IMPACT 試験の対象集団を元に患者割合を設定している。IMPACT 試験は RCT であることから、わが国における実際の臨床現場における患者数割合を反映していない可能性がある。匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベースを利用して分析対象集団の患者割合を推計することとした。

2019 年 12 月に COPD の傷病名を持つ患者でかつ、医科入院外または調剤レセプトにおいて表 4-22 に示す対象医薬品の成分の組み合わせとして 3 成分(ICS/LABA/LAMA)あるいは 2 成分(ICS/LABA または LABA/LAMA)が、同一処方箋として記録されている者を対象集団とした。ただし、2019 年 12 月に複数回該当する処方箋が存在する場合は、最も新しいものを対象とした。前述で特定した処方箋よりもひとつ前の処方箋に発生した、分析対象集団の前治療に合致する対象医薬品 1~3 成分の組み合わせを集計した。ひとつ前の処方箋が 2019 年 1 月までに発生しない場合はその患者を除外した。好酸球数による対象集団の分割は、本データベースには好酸球数のデータが含まれていないため、企業報告書に記載のあった IMPACT 試験をもとにした患者の比率を利用した(表 4-23)。結果として対象患者は 456,635 名でありそのうち、分析対象集団の前治療に合致した患者は 424,339 名であった。患者の割合は表 4-24 に示した。

なお、分析対象集団 C,D については、3 剤併用療法を受けている患者が、LAMA のみステップダウンされることは考えにくいとの臨床家の見解等から、匿名レセプト情報・匿名特定健診等情報データベースを用いて推計するのではなく、患者数割合としては 0%として取り扱う。

表 4-22 対象医薬品

レセプト電算処理システム用コード	商品名
621929601	アズマネックスツイストヘラー100μg60 吸入 6mg100μg
622014501	アズマネックスツイストヘラー200μg60 吸入 12mg
620004885	アドエア 100 ディスカス 28 ブリスター
620007565	アドエア 100 ディスカス 60 ブリスター
621781401	アドエア 100 ディスカス 28 吸入用 28 ブリスター
621829501	アドエア 100 ディスカス 60 吸入用 60 ブリスター
621981201	アドエア 125 エアゾール 120 吸入用 12.0g
621981301	アドエア 250 エアゾール 120 吸入用 12.0g
620004886	アドエア 250 ディスカス 28 ブリスター
620007566	アドエア 250 ディスカス 60 ブリスター
621781501	アドエア 250 ディスカス 28 吸入用 28 ブリスター
621829601	アドエア 250 ディスカス 60 吸入用 60 ブリスター
620004887	アドエア 500 ディスカス 28 ブリスター
620007567	アドエア 500 ディスカス 60 ブリスター
621781601	アドエア 500 ディスカス 28 吸入用 28 ブリスター
621829701	アドエア 500 ディスカス 60 吸入用 60 ブリスター
620009104	アドエア 50 エアー120 吸入用 12.0g
621895501	アドエア 50 エアゾール 120 吸入用 12.0g
622552201	アニューイティ 100μg エリプタ 30 吸入用
622552301	アニューイティ 200μg エリプタ 30 吸入用
622426401	アノーロエリプタ 30 吸入用
622363901	アノーロエリプタ 7 吸入用
622287701	ウルティプロ吸入用カプセル
622414701	エクリラ 400μg ジェヌエア 30 吸入用
622414801	エクリラ 400μg ジェヌエア 60 吸入用
622415901	エンクラッセ 62.5μg エリプタ 30 吸入用
622415801	エンクラッセ 62.5μg エリプタ 7 吸入用
622180901	オーキシス 9μg タービュヘイラー28 吸入 252μg(9μg)
622277401	オーキシス 9μg タービュヘイラー60 吸入 540μg(9μg)
620004889	オルベスコ 100μg インヘラー112 吸入用 11.2mg6.6g
622057501	オルベスコ 100μg インヘラー56 吸入用 5.6mg3.3g
620004890	オルベスコ 200μg インヘラー56 吸入用 11.2mg3.3g
620004888	オルベスコ 50μg インヘラー112 吸入用 5.6mg6.6g

622096401	オンブレス吸入用カプセル 150μg
660462002	キュバール 100 エアゾール 15mg8.7g
660462001	キュバール 50 エアゾール 7mg8.7g
622210401	シーブリ吸入用カプセル 50μg
621950701	シムビコートタービュヘイラー30 吸入
621950801	シムビコートタービュヘイラー60 吸入
622450101	スピオルトレスピマット 28 吸入
622450201	スピオルトレスピマット 60 吸入
622507801	スピリーバ 1.25μg レスピマット 60 吸入 75μg
621984201	スピリーバ 2.5μg レスピマット 60 吸入 150μg
620002421	スピリーバ吸入用カプセル 18μg
660462003	セレベント 25 ロタディスク 25μg
620001944	セレベント 50 ディスカス 50μg60 ブリスター
660462004	セレベント 50 ロタディスク 50μg
622678801	テリルジー100 エリプタ 14 吸入用
622678901	テリルジー100 エリプタ 30 吸入用
620005290	パルミコート 100μg タービュヘイラー112 吸入 11.2mg
620005292	パルミコート 200μg タービュヘイラー112 吸入 22.4mg
620005291	パルミコート 200μg タービュヘイラー56 吸入 11.2mg
620004366	パルミコート吸入液 0.25mg 2mL
620004367	パルミコート吸入液 0.5mg 2mL
622687001	ビレーズトリエアロスフィア 56 吸入
622700201	ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「JG」
622702601	ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「MYL」
622816601	ブデホル吸入粉末剤 30 吸入「ニプロ」
622700301	ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「JG」
622702701	ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「MYL」
622816701	ブデホル吸入粉末剤 60 吸入「ニプロ」
621572201	フルタイド 100μg エアゾール 60 吸入用 11.67mg7.0g
620000453	フルタイド 100 エアー 12.25mg7.0g
660451013	フルタイド 100 ディスカス 100μg60 ブリスター
660421113	フルタイド 100 ロタディスク 100μg
660451016	フルタイド 200 ディスカス 200μg60 ブリスター
660421114	フルタイド 200 ロタディスク 200μg
621512601	フルタイド 50μg エアゾール 120 吸入用 8.83mg10.6g

660462011	フルタイド 50 エアー 9.72mg10.6g
660451012	フルタイド 50 ディスカス 50μg60 ブリスター
660421112	フルタイド 50 ロタディスク 50μg
622278201	フルティフォーム 125 エアゾール 120 吸入用
622278001	フルティフォーム 125 エアゾール 56 吸入用
622278101	フルティフォーム 50 エアゾール 120 吸入用
622277901	フルティフォーム 50 エアゾール 56 吸入用
622279201	レルベア 100 エリプタ 14 吸入用
622375501	レルベア 100 エリプタ 30 吸入用
622279301	レルベア 200 エリプタ 14 吸入用
622375601	レルベア 200 エリプタ 30 吸入用

表 4-23 IMPACT 試験をもとにした好酸球数別の患者割合

分析対象集団	好酸球数<100		好酸球数 \geq 100		
	n	%	分析対象集団	n	%
A,C,E	961	24%	B,D,F	3,004	76%
G	768	26%	H	2,202	74%
I,K	411	25%	J,L	1,243	75%

※企業報告値をもとに作成

表 4-24 患者割合

A のひとつ前の処方		A: 2019 年 12 月時点の処方組合せ	分析対象集団			患者割合					
				n	%		n	%		n	%
3 剤 併 用	ICS/LABA/LAMA	ICS/LABA/LAMA	A+B	78,138	18.4%	A	18,938	4.5%	B	59,200	14.0%
		LAMA/LABA	E+F	1,244	0.3%	E	302	0.1%	F	942	0.2%
2 剤 併 用	ICS/LABA	ICS/LABA/LAMA	G+H	230,099	54.2%	G	59,500	14.0%	H	170,599	40.2%
		ICS/LABA									
	LAMA/LABA	ICS/LABA/LAMA	I+J	111,025	26.2%	I	27,588	6.5%	J	83,437	19.7%
		LAMA/LABA									
単 剤	LAMA	LAMA/LABA	K+L	3,833	0.9%	K	952	0.2%	L	2,881	0.7%
		ICS/LABA/LAMA									
		ICS/LABA									
		合計		424,339	100.0%		107,281	25.3%		317,058	74.7%

※ 分析対象集団 C,D については、患者数割合としては 0%として取り扱う。

表 4-25 結果のまとめ

評価対象集団	患者割合	追加的有用性	ICER
A	4.5%	示されているとは言えない	費用削減
B	14.0%	示されているとは言えない	費用削減
C	0%	分析不能	
D	0%	分析不能	
E	0.1%	示されているとは言えない	費用増加
F	0.2%	示されているとは言えない	費用増加
G	14.0%	あり	500 万円/QALY 以下
H	40.2%	あり	500 万円/QALY 以下
I	6.5%	示されているとは言えない	費用増加
J	19.7%	あり	ドミナント
K	0.2%	あり	ドミナント
L	0.7%	あり	500 万円/QALY 以下

5. 参考文献

1. 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第2版. 2019.
2. 小島 原典子 中健, 森實 敏夫, 山口 直人, 吉田 雅博. Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017. 2017.
3. Chalmers JD, Laska IF, Franssen FME, Janssens W, Pavord I, Rigau D, et al. Withdrawal of inhaled corticosteroids in COPD: a European Respiratory Society guideline. *Eur Respir J*. 2020;55(6). Epub 2020/05/06. doi: 10.1183/13993003.00351-2020. PubMed PMID: 32366483.
4. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, Larbig M, Fogel R, Guerin T, et al. Long-Term Triple Therapy De-escalation to Indacaterol/Glycopyrronium in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUNSET): A Randomized, Double-Blind, Triple-Dummy Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(3):329-39. Epub 2018/05/22. doi: 10.1164/rccm.201803-0405OC. PubMed PMID: 29779416.
5. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(9):745-56. Epub 2019/07/10. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30190-0. PubMed PMID: 31281061.
6. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Asukai Y, Briggs AH, Hansen RN, Leidl R, et al. External Validation of Health Economic Decision Models for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Report of the Third COPD Modeling Meeting. *Value Health*. 2017;20(3):397-403. Epub 2017/03/16. doi: 10.1016/j.jval.2016.10.016. PubMed PMID: 28292484.
7. Kato M, Tomii K, Hashimoto K, Nezu Y, Ishii T, Jones CE, et al. The IMPACT Study - Single Inhaler Triple Therapy (FF/UMEC/VI) Versus FF/VI And UMEC/VI In Patients With COPD: Efficacy And Safety In A Japanese Population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:2849-61. Epub 2019/12/17. doi: 10.2147/COPD.S226601. PubMed PMID: 31839705; PubMed Central PMCID: PMC6904247.
8. Lipson DA, Crim C, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, et al. Reduction in All-Cause Mortality with Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary

Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(12):1508-16. Epub 2020/03/13. doi: 10.1164/rccm.201911-2207OC. PubMed PMID: 32162970; PubMed Central PMCID: PMC7301738.

9. Jones PW. Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD. *Eur Respir J*. 2002;19(3):398-404. Epub 2002/04/09. doi: 10.1183/09031936.02.00063702. PubMed PMID: 11936514.

10. The National Institute for Health and Care Excellence. Chronic obstructive pulmonary disease: fluticasone furoate, umeclidinium and vilanterol (Trelegy) Evidence summary [ES18]. 2018.

6. 補足資料

表 A-1 サブグループ解析研究の概要

試験名	FULFIL Subgroup analysis	FULFIL Subgroup analysis	FULFIL Subgroup analysis	IMPACT Subgroup analysis
論文名	Preventing clinically important deterioration with single-inhaler triple therapy in COPD	Single-inhaler triple therapy in symptomatic COPD patients: FULFIL subgroup analyses	The Efficacy and Safety of Once-daily Fluticasone Furoate/Umeclidinium/Vilanterol Versus Twice-daily Budesonide/Formoterol in a Subgroup of Patients from China with Symptomatic COPD at Risk of Exacerbations (FULFIL Trial)	The IMPACT Study – Single Inhaler Triple Therapy (FF/UMEC/VI) Versus FF/VI And UMEC/VI In Patients With COPD: Efficacy And Safety In A Japanese Population
著者名	Naya I, et al.	Halpin DMG, et al.	Zheng J, et al.	M Kato et al.
書誌情報	ERJ Open Res. 2018;4:00047-2018.	COPD. 2018;15(4):334-340.	ERJ Open Res. 2018;4(2). pii: 00119-2017.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2019;14:2849-2861.
試験を実施した場所	多施設共同(16 か国)	多施設共同(16 か国)	多施設共同(16 か国)	多施設共同(37 か国)
試験の登録期間	2015年1月~2016年4月	2015年1月~2016年4月	2015年1月~2016年4月	2014年6月~2017年7月

対象集団	40 歳以上、COPD 診断あり、CAT \geq 10、維持治療中、過去 12 か月以内の増悪歴あり、など (Clinical important difference: CID の検討論文)	40 歳以上、COPD 診断あり、CAT \geq 10、維持治療中、過去 12 か月以内の増悪歴あり、など (前治療、重症度、増悪歴別のサブグループ解析)	40 歳以上、COPD 診断あり、CAT \geq 10、維持治療中、過去 12 か月以内の増悪歴あり、など (中国のサブグループ解析)	40 歳以上、COPD 診断あり、喫煙歴あり、CAT \geq 10、FEV ₁ /FVC < 0.7、維持治療中、過去 12 か月以内の増悪歴あり、など (日本のサブグループ解析)
主な除外基準	現在の喘息罹患者、解決しない肺炎・増悪のある患者など	現在の喘息罹患者、解決しない肺炎・増悪のある患者など	現在の喘息罹患者、解決しない肺炎・増悪のある患者など	現在の喘息罹患者、その他の呼吸器疾患のある患者、試験前や Run-in period における増悪経験者など
介入方法の詳細	Trelegy 群 (n=911 24 週、n=210 24 週): FF/UMEC/VI 100 mcg/62.5 mcg/25 mcg	Trelegy 群 (n=911 24 週、n=210 24 週): FF/UMEC/VI 100 mcg/62.5 mcg/25 mcg	Trelegy 群 (n=911 24 週、n=210 24 週): FF/UMEC/VI 100 mcg/62.5 mcg/25 mcg	Trelegy 群 (n=4151) : FF/UMEC/VI 100 mcg/62.5 mcg/25 mcg
比較対照の詳細	ICS/LABA 群 (n=899 24 週、n=220 52 週) : BUD/FOR 400mcg/12 mcg	ICS/LABA 群 (n=899 24 週、n=220 52 週) : BUD/FOR 400mcg/12 mcg	ICS/LABA 群 (n=899 24 週、n=220 52 週) : BUD/FOR 400mcg/12 mcg	ICS/LABA 群 (n=4134) : FF/VI 100 mcg/25 mcg LAMA/LABA 群 (n=2070) : UMEC/VI 62.5 mcg/25 mcg
試験デザイン	第 III 相、RCT、並行群間	第 III 相、RCT、並行群間	第 III 相、RCT、並行群間	第 III 相、RCT、並行群間
盲検化法	2 重盲検	2 重盲検	2 重盲検	2 重盲検
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・FEV₁ の変化量 (24 週) ・FEV₁ の変化量 (52 週) ・SGRQ の変化量 (24 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・FEV₁ の変化量 (24 週) ・FEV₁ の変化量 (52 週) ・SGRQ の変化量 (24 週) 	<ul style="list-style-type: none"> ・FEV₁ の変化量 (24 週) ・FEV₁ の変化量 (52 週) ・SGRQ の変化量 (24 週) 	中等度・重度の増悪イベントの発生率 (52 週)

	・SGRQ の変化量(52 週)	・SGRQ の変化量(52 週)	・SGRQ の変化量(52 週)	
主な副次的 評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・中等度・重度の増悪イベントの発生率(24 週) ・中等度・重度の増悪イベントの発生率(52 週)、など 	<ul style="list-style-type: none"> ・中等度・重度の増悪イベントの発生率(24 週) ・中等度・重度の増悪イベントの発生率(52 週)、など 	<ul style="list-style-type: none"> ・中等度・重度の増悪イベントの発生率(24 週) ・中等度・重度の増悪イベントの発生率(52 週)、など 	<ul style="list-style-type: none"> ・FEV₁ の変化量、 ・SGRQ の変化量、 ・初回の中等度・重度の増悪イベント発生までの時間、 ・中等度・重度の増悪イベントの発生率(好酸球 150 以上の集団)、 ・初回の中等度・重度の増悪イベント発生までの時間(好酸球 150 以上の集団)、 ・重度の増悪イベント発生率
統計解析手 法	<ul style="list-style-type: none"> ・変化量は、MMRM で解析、 ・増悪発生率は、負の 2 項分布を仮定した一般化線形モデルで解析 	<ul style="list-style-type: none"> ・変化量は、MMRM で解析、 ・増悪発生率は、負の 2 項分布を仮定した一般化線形モデルで解析 	<ul style="list-style-type: none"> ・変化量は、MMRM で解析、 ・増悪発生率は、負の 2 項分布を仮定した一般化線形モデルで解析 	<ul style="list-style-type: none"> ・増悪発生率は、負の 2 項分布を仮定した一般化線形モデルで解析、 ・変化量は、MMRM で解析、 ・Time to event は、Cox 比例ハザードモデルで解析

表 A-2 増悪の率比データのベイズ的解釈

対象集団	①率比の 点推定値	②率比の 95%信頼 区間の下 限值	③率比の 95%信頼 区間の上 限值	④率比の 点推定値 (対数)	⑤率比の 95%信頼 区間の下 限值(対 数)	⑥率比の 95%信頼 区間の上 限值(対 数)	⑦率比の 標準誤差 (対数)	⑧率比が 1 以下とな る確率	⑨率比が 1 以上とな る確率	⑩率比が 0.95 以下 となる確率	⑪率比が 0.95 以上 となる確率
C	0.83	0.69	0.99	-0.19	-0.37	-0.01	0.09	97.85%	2.15%	92.87%	7.13%
D	0.86	0.77	0.95	-0.15	-0.26	-0.05	0.05	99.76%	0.24%	96.84%	3.16%
E	0.78	0.63	0.97	-0.25	-0.46	-0.03	0.11	98.80%	1.20%	96.33%	3.67%
F	0.67	0.59	0.76	-0.40	-0.53	-0.27	0.06	100.00%	0.00%	100.00%	0.00%
G	0.78	0.61	1.00	-0.25	-0.49	0.00	0.13	97.56%	2.44%	94.10%	5.90%
H	0.82	0.71	0.95	-0.20	-0.34	-0.05	0.07	99.62%	0.38%	97.62%	2.38%
I	1.37	0.83	2.24	0.31	-0.19	0.81	0.25	10.69%	89.31%	7.42%	92.58%
J	0.81	0.65	1.01	-0.21	-0.43	0.01	0.11	96.95%	3.05%	92.19%	7.81%
K	0.67	0.41	1.09	-0.40	-0.89	0.09	0.25	94.58%	5.42%	91.92%	8.08%
L	0.87	0.64	1.19	-0.14	-0.45	0.17	0.16	81.06%	18.94%	71.09%	28.91%

※臨床試験の率比データが、治療効果に関する事後分布(対数正規分布を仮定)であると仮定し、増悪の率比が1以下となる(FF/UMEC/VIの方が優れる)確率と増悪の率比が0.95以下となる(FF/UMEC/VIにより5%以上のリスク低下を認める)確率を計算した。

※エクセル計算式

④=LN(①)、⑤=LN(②)、⑥=LN(③)、⑦=(⑥-⑤)/(1.96*2)、⑧=NORM.DIST(LN(1),④,⑦,TRUE)、⑨=1-⑧、

⑩=NORM.DIST(LN(0.95),④,⑦,TRUE)、⑪=1-⑩

表 A-3 再分析におけるモデルの変更(背景因子の設定変更)

シート"Baseline Demographics"

変更前

Parameters	FF/VI		FF/UMEC/VI	
Gender	%		%	
Female	34%		34%	
Male	66%		66%	
	mean	SE	mean	SE
Age	65.3	0.08	65.3	0.08
BMI	%		%	
Low (<21, %)	17%		17%	
Med (21-30, %)	58%		58%	
High (>30, %)	25%		25%	
Any CVD Comorbidity (%)	44%		44%	
Without Comorbidity	56%		56%	
Any Other Comorbidity (%)	57%		57%	
Without comorbidity	43%		43%	
0 Prior Exacerbations at baseline (%)	0%		0%	
History of exacerbation, 1 or more (%)	100%		100%	
mMRC score >= 2 (%)	37%		37%	
Score of 0 or 1 (%)	63%		63%	

Current Smokers (%)

35%
65%

35%
65%

Former Smokers (%)

Mean SE

Mean SE

Height (cm)

167.50	0.09
--------	------

167.50	0.09
--------	------

Fibrinogen (ug/dl)

477.46	2.37
--------	------

477.46	2.37
--------	------

Number of Moderate and Severe Exacerbations in Prior Year (Average per person)

1.71	0.01
------	------

1.71	0.01
------	------

Moderate Exacerbations

82%	1.41
-----	------

82%	1.41
-----	------

Severe Exacerbations

18%	0.30
-----	------

18%	0.30
-----	------

Starting SGRQ-C or SGRQ

SGRQ	50.70	0.25
------	-------	------

SGRQ	50.70	0.25
------	-------	------

Resulting HRQL

0.676

0.676

Starting FEV₁% Predicted

45.50%	0.15%
--------	-------

45.50%	0.15%
--------	-------

Resulting FEV₁

1215.3

1215.3

6 Minute Walk Distance (meters)

365.79	2.74
--------	------

365.79	2.74
--------	------

変更後

Parameters

FF/VI

FF/UMEC/VI

Gender

Female

Male

%

7.14%

92.86%

%

7.14%

92.86%

mean SE

70.54

0.37

mean SE

70.54

0.37

Age

BMI

Low (<21, %)

Med (21-30, %)

High (>30, %)

Any CVD Comorbidity (%)

Without Comorbidity

Any Other Comorbidity (%)

Without comorbidity

0 Prior Exacerbations at baseline (%)

History of exacerbation, 1 or more (%)

mMRC score >= 2 (%)

Score of 0 or 1 (%)

Current Smokers (%)

%

38.62%

59.53%

1.85%

33.60%

66.40%

55.03%

44.97%

0.00%

100.00

%

22.28%

77.72%

24.07%

%

38.62%

59.53%

1.85%

33.60%

66.40%

55.03%

44.97%

0.00%

100.00

%

22.28%

77.72%

24.07%

		75.93%		75.93%	
		Mean	SE	Mean	SE
Former Smokers (%)					
Height (cm)		163.99	0.36	163.99	0.36
Fibrinogen (ug/dl)		468.76	2.37	468.76	2.37
Number of Moderate and Severe Exacerbations in Prior Year (Average per person)		1.72	0.06	1.72	0.06
Moderate Exacerbations	79%	1.36		79%	1.36
Severe Exacerbations	21%	0.37		21%	0.37
Starting SGRQ-C or SGRQ	SGRQ	40.34	0.79	SGRQ Q	40.34 0.79
Resulting HRQL		0.777		0.777	
Starting FEV ₁ % Predicted		50.19%	0.81%	50.19%	0.81%
Resulting FEV ₁		1248.3		1248.3	
6 Minute Walk Distance (meters)		387.91	2.74	387.91	2.74

表 A-4 再分析におけるモデルの変更(生存率の設定変更)

	変更前	変更後
シート "RefDrug" (R44-R75)	=IF(R43<0.01,0,(EXP(-((_t*365.25*EXP(- (_I+MMULT(\$G44:\$H44,R\$6:R\$7)+R\$29*\$J44+M MULT(\$L44:\$O44,R\$30:R\$33)+_fWScale))))^(1/\$R \$34))))))	=AVERAGE(IF(R43<0.01,0,(EXP(-((_t*365.25*EXP(- (_I+MMULT(\$G44:\$H44,R\$6:R\$7)+R\$29*\$J44+MMUL T(\$L44:\$O44,R\$30:R\$33)+_fWScale))))^(1/\$R\$34)))) ,IF(drug!R43<0.01,0,(EXP(-((_t*365.25*EXP(- (_I+MMULT(drug!\$G44:drug!\$H44,drug!R\$6:drug!R\$7)+drug!R\$29*drug!\$J44+MMULT(drug!\$L44:drug!\$O4 4,drug!R\$30:drug!R\$33)+_fWScale))))^(1/drug!\$R\$34))))))
シート "RefDrug" (R123-R154)	=IF(R122<0.01,0,(EXP(-((\$E123*365.25*EXP(- (_I+MMULT(\$G123:\$H123,R\$6:R\$7)+R\$29*\$J123 +MMULT(\$L123:\$O123,R\$30:R\$33)+_fWScale))))^(1/\$R\$34))))))	=R44
シート "drug" (R44-R75)	=IF(R43<0.01,0,(EXP(-((_t*365.25*EXP(- (_I+MMULT(\$G44:\$H44,R\$6:R\$7)+R\$29*\$J44+M MULT(\$L44:\$O44,R\$30:R\$33)+_fWScale))))^(1/\$R \$34))))))	=AVERAGE(IF(R43<0.01,0,(EXP(-((_t*365.25*EXP(- (_I+MMULT(\$G44:\$H44,R\$6:R\$7)+R\$29*\$J44+MMUL T(\$L44:\$O44,R\$30:R\$33)+_fWScale))))^(1/\$R\$34)))) ,IF(RefDrug!R43<0.01,0,(EXP(-((_t*365.25*EXP(- (_I+MMULT(RefDrug!\$G44:RefDrug!\$H44,RefDrug!R\$ 6:RefDrug!R\$7)+RefDrug!R\$29*RefDrug!\$J44+MMULT (RefDrug!\$L44:RefDrug!\$O44,RefDrug!R\$30:RefDrug! R\$33)+_fWScale))))^(1/RefDrug!\$R\$34))))))

シート "drug" (R123-R154)	=IF(R122<0.01,0,(EXP(-((\$E123*365.25*EXP(- (_I+MMULT(\$G123:\$H123,R\$6:R\$7)+R\$29*\$J123 +MMULT(\$L123:\$O123,R\$30:R\$33)+_fWScale))))^ (1/\$R\$34))))))	=R44
------------------------------	---	------

表 A-5 再分析におけるモデルの変更(QOL 値の設定変更)

	変更前	変更後
シート "RefDrug" (Q43-Q75)	$=IF(R43=0,0,(IF(0.9617 - 0.0013*(P43*0.9+3.1) - 0.0001*(P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14)<0,0,0.9617 - 0.0013*(P43*0.9+3.1) - 0.0001*(P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14))))*Utility_SA$	$=IF(R43=0,0,AVERAGE(IF(R43=0,0,(IF(0.9617 - 0.0013*(P43*0.9+3.1) - 0.0001*(P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14)<0,0,0.9617 - 0.0013*(P43*0.9+3.1) - 0.0001*(P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14))))),IF(drug!R43=0,0,(IF(0.9617 - 0.0013*(drug!P43*0.9+3.1) - 0.0001*(drug!P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-drug!Z14)<0,0,0.9617 - 0.0013*(drug!P43*0.9+3.1) - 0.0001*(drug!P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-drug!Z14))))))*Utility_SA$
シート "RefDrug" (Q122-Q154)	$=IF(R122=0,0,(IF(0.9617 - 0.0013*(P122*0.9+3.1) - 0.0001*(P122*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14)<0,0,0.9617 - 0.0013*(P122*0.9+3.1) - 0.0001*(P122*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14))))*Utility_SA$	=Q43

シート "drug" (Q43-Q75)	$=IF(R43=0,0,(IF(0.9617 - 0.0013*(P43*0.9+3.1) - 0.0001*(P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14)<0,0,0.9617 - 0.0013*(P43*0.9+3.1) - 0.0001*(P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14))))*Utility_SA$	$=IF(RefDrug!R43=0,IF(R43=0,0,(IF(0.9617 - 0.0013*(P43*0.9+3.1) - 0.0001*(P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14)<0,0,0.9617 - 0.0013*(P43*0.9+3.1) - 0.0001*(P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14))))),AVERAGE(IF(R43=0,0,(IF(0.9617 - 0.0013*(P43*0.9+3.1) - 0.0001*(P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14)<0,0,0.9617 - 0.0013*(P43*0.9+3.1) - 0.0001*(P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14))))),IF(RefDrug!R43=0,0,(IF(0.9617 - 0.0013*(RefDrug!P43*0.9+3.1) - 0.0001*(RefDrug!P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-RefDrug!Z14)<0,0,0.9617 - 0.0013*(RefDrug!P43*0.9+3.1) - 0.0001*(RefDrug!P43*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-RefDrug!Z14))))))*Utility_SA$
シート "drug" (Q122-Q154)	$=IF(R122=0,0,(IF(0.9617 - 0.0013*(P122*0.9+3.1) - 0.0001*(P122*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14)<0,0,0.9617 - 0.0013*(P122*0.9+3.1) - 0.0001*(P122*0.9+3.1)^2 + 0.0231*(1-Z14))))*Utility_SA$	$=Q43$

表 A-6 好酸球数のカットオフを 150/ μ L とした費用対効果評価の結果

集団	説明	治療	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	再分析の ICER (円/QALY)	製造販売業者の ICER (円/QALY)
A+B (CMA)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	-	-	107,721	-18,189	費用削減	費用削減
		MITT	-	-	125,910	-	-	-
C (分析不能)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	-	-	-	-	分析不能	691,075
	EOS < 100/ μ L	FF/VI	-	-	-	-	-	-
D (分析不能)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	-	-	-	-	分析不能	Dominant(優位)
	EOS \geq 100/ μ L	FF/VI	-	-	-	-	-	-
E (CMA)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	-	-	107,721	18,114	費用増加	580,531
	EOS < 100/ μ L	UMEC/VI	-	-	89,608	-	-	-
F (CMA)	前治療: MITT	FF/UMEC/VI	-	-	107,721	18,114	費用増加	Dominant(優位)
	EOS \geq 100/ μ L	UMEC/VI	-	-	89,608	-	-	-
G (CEA)	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	5.537	0.066	3,381,419	216,775	3,297,647	2,435,085
	EOS < 100/ μ L	FF/VI	5.471	-	3,164,643	-	-	-
H (CEA)	前治療: ICS+LABA	FF/UMEC/VI	5.560	0.070	3,104,397	-78,643	Dominant(優位)	Dominant(優位)
	EOS \geq 100/ μ L	FF/VI	5.490	-	3,183,040	-	-	-
I (CMA)	前治療: LAMA/LABA or LAMA	FF/UMEC/VI	-	-	107,721	18,114	費用増加	1,163,973

	EOS < 100/μL	UMEC/VI	-	-	89,608	-	-	-
J (CEA)	前治療: LAMA/LABA or LAMA	FF/UMEC/VI	5.556	0.066	2,935,405	-341,183	Dominant(優位)	Dominant(優位)
	EOS ≥ 100/μL	UMEC/VI	5.491	-	3,276,588	-	-	-
K (CEA)	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	5.718	0.184	3,046,167	-174,297	Dominant(優位)	Dominant(優位)
	EOS < 100/μL	FF/VI	5.534	-	3,220,465	-	-	-
L (CEA)	前治療: LAMA	FF/UMEC/VI	5.629	0.049	3,198,358	-60,494	Dominant(優位)	29,275
	EOS ≥ 100/μL	FF/VI	5.580	-	3,258,852	-	-	-

※追加的有用性の評価結果は好酸球のカットオフを 100/μL とした場合と同じと仮定した。