

# **【リフヌア錠<sup>®</sup>45 mg】に関する費用対効果評価 [第 1.1 版]**

**【MSD 株式会社】**

**【2023 年 1 月 6 日】(第 1.0 版)**

**【2023 年 1 月 10 日】(第 1.1 版)**

「本資料の無断転載はご遠慮いただきたくお願い申し上げます」

## 【目次】

0. 要旨	5
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質	8
1.1 名称	8
1.2 保険償還価格	8
1.3 治療効果のメカニズム	8
1.4 対象疾患	8
1.5 使用方法等	9
1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ	9
1.7 主な有害事象	9
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果	10
2. 費用効果分析における分析条件の設定	11
2.1 分析対象とする集団	11
2.2 比較対照	11
2.3 分析の立場と費用の範囲	11
2.4 効果指標	11
2.5 分析期間	11
2.6 割引率	11
2.7 分析条件の設定の要約	11
3. 追加的有用性	13
3.1 クリニカルクエスチョン	13
3.2 システマティックレビュー	13
3.2.1 システマティックレビューの試験選択基準	14
3.2.2 データソース	14
3.2.3 使用した検索式	14
3.2.4 試験の特定方法とデータ抽出	14
3.2.5 試験の特徴	15
3.2.6 治療特性	15
3.2.7 ベースライン時の患者特性	15
3.2.8 アウトカム	15
3.2.9 試験の質(バイアスの評価)	15
3.2.10 特定された試験(システマティックレビューの結果)	16
3.2.11 バイアスの評価結果	17
3.2.12 システマティックレビューの組み入れ対象となった臨床試験の特徴	18

3.3 クリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験)	43
3.4 システマティックレビュー(異なる比較対照あるいは単群試験)	44
3.5 既存データの再解析	44
3.6 メタアナリシスの詳細	44
3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果	44
3.8 追加的有用性の有無に関する評価	44
4. 分析方法の詳細	46
4.1 分析方法	46
4.1.1 費用対効果の算出方法	46
4.1.2 モデルでを使用した仮定	48
4.2 分析で使用するパラメータ	49
4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細	54
4.2.2 QOL 値の詳細	59
4.2.3 費用のパラメータの詳細	61
4.2.3.1 直接医療費	61
4.2.3.2 薬剤費	61
4.2.3.3 有害事象の治療費用	61
4.2.3.4 疾病管理費用	61
4.2.3.5 間接費用	62
5 分析結果	65
5.1 基本分析	65
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	65
5.1.2 感度分析	65
5.1.2.1 シナリオ分析	67
5.1.2.2 一元感度分析	67
5.1.2.3 確率感度分析(PSA)	68
5.1.3 分析の妥当性の検討	69
5.1.4 分析結果の解釈	70
5.1.5 価格調整率の重み[該当する場合のみ]	71
5.1.6 価格の引き下げ[該当する場合のみ]	71
5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析[該当する場合のみ]	71
5.3 その他の分析[該当する場合のみ]	71
6. 再分析用のデータ	72
7. 実地体制	73
8. 参考文献	74

<b>9. 補足資料</b> .....	<b>82</b>
<b>Appendix A: Literature search strategies</b> .....	<b>82</b>
<b>Appendix B: Risk of Bias</b> .....	<b>87</b>
<b>Appendix C: Summary of study characteristics for included studies evaluating interventions that do not have regulatory approval for any indication</b> .....	<b>92</b>
<b>Appendix D: Additional literature review by PubMed 2020 October to 2022 July</b> .....	<b>94</b>
<b>Appendix E: Included and excluded publications</b> .....	<b>97</b>

## 0. 要旨

分析対象技術名 [1.1 節]	リフヌア®錠（ゲーファピキサントクエン酸塩錠）
他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	2022 年 12 月 12 日時点においてイギリス、フランス、カナダ、オーストラリアの医療技術評価機関により公表された評価結果は存在しない。
対象とする疾患・集団 [2.1 節]	難治性の慢性咳嗽患者
比較対照技術名 [2.2 節]	無治療・経過観察（疾患に対する標準治療*を含む） * 標準治療：咳嗽の原疾患の治療や治療的診断に使用されるステロイド/β 刺激薬合剤、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬及び中枢性鎮咳薬
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	公的医療の立場 公的医療費のみ
使用する効果指標 [2.4 節]	QALY
設定した分析期間 [2.5 節]	52 週（1 年）
割引率 [2.6 節]	費用・効果ともに年率 2%
システマティックレビューの臨床的クエスチョン [3.1/3.3 節]	<p>対象集団： 慢性咳嗽患者（8 週間以上咳が持続）と診断された患者で、以下の基準に抵触しないもの。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 悪性腫瘍、呼吸器感染症、慢性気管支炎、薬物乱用の既往のある患者</li> <li>・ 現在 ACE 阻害薬を服用している患者</li> <li>・ 免疫不全患者</li> <li>・ 侵襲的な気道器具（人工呼吸器、気管切開、気管内挿管など）による咳の患者</li> </ul> <p>介入：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ゲーファピキサント</li> <li>・ 鎮咳薬（アヘン剤、ノスカピン、デキストロメトルファン、ベンゾナテート）</li> <li>・ 去痰薬（グアイフェネシン、アセチルシステイン、ドルナーゼアルファなど）・β2 刺激薬</li> <li>・ 抗ヒスタミン薬・抗生物質（アジスロマイシン）・抗コリン薬</li> <li>・ 気管支拡張薬・硫酸モルヒネ・プロトンポンプ阻害薬</li> <li>・ 神経調整薬/抗うつ薬（アミトリプチリン、ガバペンチン、バクロフェン、プレガバリン、ノルトリプチリンなど）</li> <li>・ ステロイド薬（ベクロメタゾン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾンなど）</li> </ul> <p>比較対照： ・ プラセボ</p> <p>アウトカム：</p>

	<p>・咳の頻度、咳の重症度又は強度、慢性咳嗽と関連した合併症、機能状態、患者報告アウトカム(PRO)及び有害事象</p> <p>研究デザイン： ランダム化比較試験</p> <p>検索期間： 検索に使用した各データベースについて2020年10月5日までの期間、及び2020年10月から2022年7月までPubMedによる文献調査</p>
<p>システマティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]</p>	<p>クリニカルクエスチョンに基づき、システマティックレビュー(SR)を実施した。各データベースの検索期間は2020年10月5日までの全期間。また、2020年10月から2022年7月までPubMedによる文献調査を実施した。</p> <p>臨床試験間で(難治性)慢性咳嗽の定義に一貫性がないため、対象集団に関連する全ての試験を把握することとし、慢性咳嗽を8週間超と定義した。</p> <p>また、検索戦略においては、SR実施時点で難治性の慢性咳嗽に対する承認された治療薬が無い事を考慮し、利用可能なエビデンスを最大化するために治療介入の検索用語は制限しなかった。</p> <p>SRの結果、対象となった臨床試験は19試験で、その内17試験はRandomised Controlled Trial (RCT)であり、2試験は単群試験であった。</p> <p>RCTの内3件がゲーファピキサントによる治療を評価し、5件がコルチコステロイド、4件が神経調節薬、2件が抗生物質、それぞれ1件がβアドレナリン作動薬、肥満細胞安定化薬、及びNK-1拮抗薬であった。単群の2試験の内訳は神経調節薬、NMDA拮抗薬の治療を評価したものであった。</p> <p>2020年7月以降の文献調査結果から選定された8件の臨床試験では7件がゲーファピキサントを評価したもので、1件はリドカインスプレーを評価したものであった。</p> <p>SRに含まれた19試験の内、ゲーファピキサントの第3相試験である027試験(COUGH-1)、030試験(COUGH-2)以外の試験はサンプルサイズが小さく、患者集団の定義、結果評価およびデータ分析の時点に関して試験間のばらつきが大きかった。</p> <p>また、このSR、文献調査終了時点でも、難治性の慢性咳嗽に対する承認された治療法はゲーファピキサントのみであった。</p> <p>その為、ゲーファピキサントの追加的有用性を評価する試験としてCOUGH-1及びCOUGH-2が適切であり、プラセボが、難治性の慢性咳嗽の治療におけるゲーファピキサントの有効性と安全性を分析するための比較薬として、最も適切な選択肢であると考えられた。</p> <p>SR、文献調査の結論として、ゲーファピキサントの追加的有用性の評価に用いるのに適切な試験としてCOUGH-1、COUGH-2の両試験を同定した。</p>
<p>間接比較の結果 [3.7 節]</p>	<p>該当なし</p>
<p>追加的有用性の有無 [3.8 節]</p>	<p>■ 追加的有用性あり □ 「追加的有用性なし」あるいは「あるとは判断できない」</p>

<p>費用対効果の分析方法の概要 [4.1.1 項、4.2 節等]</p>	<p>難治性(治療抵抗性又は原因不明)の慢性咳嗽患者において、ゲーファピキサント 45mg を無治療もしくは経過観察と比較し、長期の臨床効果及び経済性を評価するため費用対効果分析マルコフモデルを構築した。</p> <p>マルコフモデルは、治療実施、治療終了及び死亡の 3 種類の健康状態より構成される。</p> <p>本分析では第Ⅲ相試験である 027 及び 030 両試験の治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽の患者集団を統合し分析対象集団とした。本分析における健康アウトカムは QALY であり、027 及び 030 試験の 12 週時と 24 週時の EQ-5D-5L の結果より得られる効用値に基づく。</p> <p>疾病管理費用は、難治性の慢性咳嗽治療に対する確立したガイドラインが日本には無いため呼吸器専門医とのコンサルテーションより得た知見を元に検討した。</p>
<p>結果の概要 [5.1 節]</p>	<p>ゲーファピキサント 45mg の増分費用効果比(ICER)は 1QALY あたり ████████ 円であった。</p> <p>シナリオ分析で全生存期間を分析期間とした場合の ICER は ████████ 円であった。</p> <p>また、難治性の慢性咳嗽による患者の労働生産性への影響は大きいと見られ、労働生産性損失を考慮した社会の立場によるシナリオ分析を実施した。その結果、労働生産性損失を考慮した社会の立場による分析では ICER は 3,748,663 円であった。</p>
<p>ICER の所属する確率が最も高いと考える区間</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント</li> <li><input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下)</li> <li><input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超)かつ 750 万円以下 (1125 万円以下)</li> <li><input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超)かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超)</li> <li><input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い</li> </ul>

## 1. 対象となる医薬品・医療機器の性質

### 1.1 名称

販売名	リフヌア®錠 45mg
一般名	和名:ゲーファピキサントクエン酸塩錠 洋名:Gefapixant Citrate

### 1.2 保険償還価格

薬価	45mg1錠 203.20 円 (2022年4月時点)
算定方式	原価計算方式
加算率	加算率:該当せず 開示度:50%未満

### 1.3 治療効果のメカニズム

ゲーファピキサントクエン酸塩は、新規作用機序である P2X3 受容体拮抗作用を有する世界初の咳嗽治療薬である。

本剤の有する P2X3 受容体拮抗作用は炎症条件下で放出される ATP の P2X3 受容体への結合を拮抗することにより咳嗽発生を抑制するため<sup>1)</sup>、中枢性鎮咳薬とは異なり、貯留した分泌物等の機械的な刺激による生体防御機構として必要な咳は抑制しないと考えられる。さらに、本剤の化学構造及び末梢性に作用すること、並びに非臨床及び臨床試験の成績から、既存の麻薬性の中枢性鎮咳薬で問題となっている依存や乱用を起こす可能性はないと考えられる。

### 1.4 対象疾患

ゲーファピキサントの保険適用となっている効能・効果は「難治性の慢性咳嗽」である。咳嗽は持続期間により、3週間未満が急性咳嗽、3週間以上8週間未満が遷延性咳嗽、8週間以上が慢性咳嗽と区別され、急性咳嗽の主な原因疾患は感冒を含む気道の感染症であるのに対し、慢性咳嗽では喘息、咳喘息、アトピー咳嗽／咽頭アレルギー、胃食道逆流症等が原因疾患となる。

咳嗽は病歴と検査結果に基づき原因疾患に対する特異的な治療が行われるが、原因疾患が不明又は原因疾患に対する治療に抵抗性を示す症例が少なからず存在する<sup>2)</sup>。本邦における慢性咳嗽の有病率は約 2%<sup>3)</sup>、咳嗽専門外来で咳嗽治療中の患者の約 20%が治療抵抗性である<sup>4)</sup>と報告されている。

ガイドラインに則った治療により多くの患者が改善する一方で、徹底した原因診断や治療を行っても奏効しない患者も存在し、本邦及び海外において、このような治療抵抗性の慢性咳嗽又は原因が説明できない慢性咳嗽の患者の多くは女性で高齢であるとされる<sup>5)</sup>。

予測本剤投与患者数は最大 19 万人/年である。



## 1.5 使用方法等

投与経路	経口
投与量・投与頻度	通常、成人にはゲーファピキサントとして 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与する。
重要な基本的注意	本剤による咳嗽の治療は原因療法ではなく対処療法であることから、漫然と投与しないこと。

## 1.6 対象疾患の治療における当該医薬品・医療機器の位置づけ

「難治性の慢性咳嗽」に対して承認された治療薬はゲーファピキサント以外にない。

現在、慢性咳嗽の治療薬としては、咳嗽の原因疾患に対する特異的な治療薬に加え、咳嗽に対する非特異的な治療薬として咳中枢に直接作用する中枢性鎮咳薬(コデイン、デキストロメトルファン等)がある。しかしながら、中枢性鎮咳薬は生体防御機構としての咳の抑制や便秘、眠気などの副作用の問題が指摘されており、出来る限り使用を控えることが推奨されている<sup>2)</sup>。また、コデインは依存や乱用が社会的な問題となっていることに加え、死亡を含む重篤な呼吸抑制のリスクから重篤な呼吸抑制のある患者等への投与は禁忌とされている<sup>6)</sup>。このように、難治性の慢性咳嗽に対する効果的な治療法の必要性が高く、咳嗽が持続することにより身体的、社会的及び精神的な生活の質が低下することから、世界各国で治療薬の医療ニーズは極めて高い。

本剤は、アメリカ胸部医学会(ACCP)のガイドライン<sup>7)</sup>に基づいた原因の精査及び治療にもかかわらず咳嗽が持続し、負担となっている治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者を対象とした第Ⅲ相試験 027 試験(COUGH-1)及び 030 試験(COUGH-2)を実施し、客観的評価項目及び主観的評価項目のいずれにおいても本剤の有効性が示され、安全性上の問題も見出されなかったことから<sup>8)</sup>、難治性の慢性咳嗽と診断された患者に対して、新たな作用機序を有する末梢性鎮咳薬として治療選択肢になり得ると考える。

なお、本剤の適正使用にあたっては、診断が不十分なために原因を見逃されて原因不明の慢性咳嗽とされることや、原因に対する不適切な治療のために改善せずに難治性の慢性咳嗽と診断されることを防ぐためにも、咳嗽に関する最新のガイドラインに従い、慢性咳嗽の原因を精査され、治療が行われたにもかかわらず、咳嗽が持続し、かつ咳嗽が負担となっている患者に対し投与することが適切と考える。

## 1.7 主な有害事象

### 国際共同第Ⅲ相試験(027 試験; COUGH-1)<sup>9)</sup>

咳嗽が 1 年以上継続している治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者(730 例、日本人 34 例を含む)を対象に、ゲーファピキサント 45mg 又は 15mg を 1 日 2 回 52 週間投与した試験において、ゲーファピキサント 45mg を 1 日 2 回投与した安全性解析対象例 243 例中 158 例(65.0%)に副作用が認められた。主な副作用は、味覚不全 88 例(36.2%)及び味覚消失 33

例(13.6%)であった。

### 海外第Ⅲ相試験(030 試験; COUGH-2)<sup>9)</sup>

咳嗽が1年以上継続している治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者(1,314例)を対象に、ゲーファピキサント45mg又は15mgを1日2回52週間投与した試験において、ゲーファピキサント45mgを1日2回投与した安全性解析対象例440例中312例(70.9%)に副作用が認められた。主な副作用は、味覚不全188例(42.7%)、味覚消失65例(14.8%)及び味覚減退57例(13.0%)であった。

#### 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行う。

表1. その他の副作用<sup>9)</sup>

	5%以上	5%未満
胃腸障害	悪心、口内乾燥	下痢、上腹部痛、消化不良、口の感覚鈍麻、流涎過多、口の錯感覚
感染症及び寄生虫症		上気道感染
代謝及び栄養障害		食欲減退
神経系障害	味覚不全(40.4%) <sup>†</sup> 、味覚消失 <sup>†</sup> 、味覚減退 <sup>†</sup> 、味覚障害 <sup>†</sup>	浮動性めまい
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		咳嗽、口腔咽頭痛

<sup>†</sup>味覚不全は、主に苦味、金属味及び／又は塩味としても報告された。味覚関連の副作用(味覚不全、味覚消失、味覚減退、味覚障害)の発現割合は63.1%であった。大多数は、ゲーファピキサントの投与開始後9日以内に発現し、軽度又は中等度であり、ゲーファピキサントの投与中又は投与中止により改善した。なお、味覚関連の副作用は曝露量依存的に増加する傾向が認められている。

### 1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果

2022年12月12日時点において、本分析における評価対象であるゲーファピキサントについて、表2に示す通り4カ国の医療技術評価機関により公表された評価結果は存在しない。

表2. 各国における費用対効果評価の有無

国名	機関名	評価結果の有無
イギリス	NICE、SMC	なし
フランス	HAS	なし
カナダ	CADTH	なし
オーストラリア	PBAC	なし

## **2. 費用効果分析における分析条件の設定**

### **2.1 分析対象とする集団**

ゲーファピキサントの保険適用となっている効能・効果は、難治性の慢性咳嗽である。したがって、本分析における分析対象集団は、難治性(治療抵抗性又は原因不明)の慢性咳嗽患者となる。

### **2.2 比較対照**

本剤以外に難治性の慢性咳嗽の適応を有する治療薬は存在しないことから、比較対照技術は無治療・経過観察(原疾患に対する標準治療\*を含む)である。

\* 標準治療: 咳嗽の原疾患の治療や治療的診断に使用されるステロイド/ $\beta$  刺激薬合剤、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬及び中枢性鎮咳薬 とした。

### **2.3 分析の立場と費用の範囲**

分析ガイドライン<sup>10)</sup>に則り、分析の立場は「公的医療の立場」とした。また、費用の範囲は公的医療の立場において考慮すべき公的医療費(直接医療費)の範囲とした。

### **2.4 効果指標**

分析ガイドライン<sup>10)</sup>に則り、効果指標は質調整生存年(quality-adjusted life year : QALY)を用いて分析した。

### **2.5 分析期間**

分析ガイドライン<sup>10)</sup>に則り、評価対象技術の費用や効果におよぼす影響を評価するのに十分に長い分析期間として 52 週(1 年)とした。

本剤の具体的な投与期間は明記されていないが、添付文書には「本剤による咳嗽の治療は、原因療法ではなく対症療法であることから、漫然と投与しないこと」<sup>8)</sup>と明記されており、国際共同第 III 相試験(027 試験)、海外第 III 相試験(030 試験)の有効性の主要評価時点であった、12 週、24 週時を大きく超える 52 週(1 年)とした。

### **2.6 割引率**

分析ガイドライン<sup>10)</sup>に則り、費用及び効果ともに年率 2% で現在価値に割引いて計算した。

### **2.7 分析条件の設定の要約**

・ 下記表 3 に、2.1 節から 2.6 節までの内容をまとめる。

表 3. 分析条件

分析対象とする集団	難治性の慢性咳嗽患者
比較対照	無治療・経過観察(原疾患に対する標準治療*を含む) * 標準治療: 咳嗽の原疾患の治療や治療的診断に使用されるステロイド/ $\beta$ 刺激薬合剤、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬及び中枢性鎮咳薬
比較対照を選定した理由	ステロイド/ $\beta$ 刺激薬合剤、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬及び中枢性鎮咳薬等の慢性咳嗽に対する標準的な治療を実施したにもかかわらずコントロール不能の場合、日本で保険適用のある治療薬は存在しないことから、無治療・経過観察が比較対照技術として適切であると考え。
分析の立場と費用の範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	1 年
割引率	費用・効果ともに年率 2%

### 3. 追加的有用性

#### 3.1 クリニカルクエスチョン

難治性(治療抵抗性又は原因不明)の慢性咳嗽患者における追加的有効性・安全性を検討するためのクリニカルクエスチョンを表 4 に示す。

表 4. 慢性咳嗽患者の治療集団におけるクリニカルクエスチョン

項目	内容
対象集団	慢性咳嗽患者(8 週間以上咳が持続)と診断された患者で、以下の基準に抵触しないもの。 <ul style="list-style-type: none"><li>・ 悪性腫瘍、呼吸器感染症、慢性気管支炎、薬物乱用の既往のある患者</li><li>・ 現在 ACE 阻害薬を服用している患者</li><li>・ 免疫不全患者</li><li>・ 侵襲的な気道器具(人工呼吸器、気管切開、気管内挿管など)に起因する咳の患者</li></ul>
介入	<ul style="list-style-type: none"><li>・ ゲーファピキサント</li><li>・ 鎮咳薬(アヘン剤、ノスカピン、デキストロメトルファン、ベンゾナテート)</li><li>・ 去痰薬(グアイフェネシン、アセチルシステイン、ドルナーゼアルファなど)・β2 刺激薬</li><li>・ 抗ヒスタミン薬・抗生物質(アジスロマイシン)・抗コリン薬</li><li>・ 気管支拡張薬・硫酸モルヒネ・プロトンポンプ阻害薬</li><li>・ 神経調整薬/抗うつ薬(アミトリプチリン、ガバペンチン、バクロフェン、プレガバリン、ノルトリプチリンなど)</li><li>・ ステロイド薬(ベクロメタゾン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾンなど)</li></ul>
比較対照	プラセボ
アウトカム	咳の頻度、咳の重症度又は強度、慢性咳嗽と関連した合併症、機能状態、患者報告アウトカム(PRO)及び有害事象
研究デザイン	ランダム化比較試験
検索期間	検索に使用した各データベースについて 2020 年 10 月 5 日までの全期間、及び 2020 年 10 月から 2022 年 7 月まで PubMed による文献調査

#### 3.2 システマティックレビュー

慢性咳嗽は、臨床ガイドラインでは少なくとも 8 週間続く咳として定義されており、有病率は成人人口の約 10%<sup>11)</sup>と言われているが、明確なデータは明らかにされていない。慢性咳嗽患者の診断と治療は難しく、適切な患者管理に関するコンセンサスが得られていない<sup>7),12)</sup>。また、慢性咳嗽の病態生理学の理解は進んでいるにも関わらず、難治性(治療抵抗性又は原因不明)の慢性咳嗽に対する治療法は確立されていない。このため慢性咳嗽の専門医による治療努力であっても限界を生じることがあり<sup>13)</sup>、その場合患者の身体的、社会的及び精神的な側面で生活の質が低下することは避けがたい<sup>14),15)</sup>。このような未充足な治療ニーズを背景に、世界各国で治療薬

開発が進められてきた。

世界で初めて承認された難治性(治療抵抗性又は原因不明)の慢性咳嗽に対する治療薬であるゲーファピキサントの費用対効果評価に先立ち、同疾患を有する成人患者に対する既存治療薬の有効性と安全性に関する情報を含む臨床研究を特定し説明するために、システマティックレビュー(SR)を行った。

### 3.2.1 システマティックレビューの試験選択基準

試験の適格性基準は、表 4 に示した Population、Intervention、Comparators、Outcomes 及び Study design (PICOS)の観点から定義し、これらの基準に基づいて SR に組み入れる試験を選択した。

SR の対象集団は、米国胸部疾患学会(ACCP)ガイドラインに基づき、難治性(治療抵抗性又は原因不明)の慢性咳嗽と診断された成人患者とした。なお、組み入れられる臨床試験間で(難治性)慢性咳嗽の定義に一貫性がないため、対象集団に関連する全ての試験を把握することとし、慢性咳嗽を 8 週間超と定義した。検索戦略は、難治性の慢性咳嗽の治療のために承認された薬剤がないことを考慮して、利用可能なエビデンスを最大化するために治療介入の検索用語は制限しなかった。

アウトカムは、咳症状、頻度、咳の重症度又は強度、慢性咳嗽と関連した合併症、機能状態、PRO 及び有害事象とした。

### 3.2.2 データソース

Medical Literature Analysis and Retrieval System Online(Ovid 社製 MEDLINE)、Excerpta Medica dataBASE(Embase、Ovid 社製)、及び Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL、via Cochrane Library)のデータベースを事前に定めた方法で検索することにより、関連する試験を特定した。2020 年 10 月 5 日までの全期間の検索を実施した。咳の頻度、咳の重症度/強度、慢性咳嗽に関連する合併症、機能状態、患者報告アウトカム(PRO)、および有害事象に関するデータを報告した文献を対象とした。なお、2020 年 10 月以降に発行された文献を特定するため、追加の文献調査では PubMed により検索を行った。

### 3.2.3 使用した検索式

疾患、治療及び研究デザインに関するキーワードを用いて検索式を構成した。それぞれのデータベースで使用した検索式を Appendix A: Table A1~A3 及び Appendix D: Table D1 に示す。

### 3.2.4 試験の特定方法とデータ抽出

2 名のレビュー担当者(レビュアー)が独立して作業し、選択基準に従って検索によって特定さ

れた全ての文献抄録及び学会抄録をレビューした。抄録スクリーニング中に適格であると判断された全ての文献を対象に、その後同じ 2 名のレビュアーによってフルテキストを確認した。この段階で特定されたフルテキストの文献をデータ抽出に含めた。フルテキスト文献のスクリーニング終了後、試験選択で生じた不一致をレビュアーが調整した。調整過程を経てもレビュアー 2 名の間で合意が得られなかった場合は、第三の上級レビュアーの意見に基づき合意を得た。

### 3.2.5 試験の特徴

試験の特徴として、試験名、試験実施年、研究著者、試験デザイン、選択基準、除外基準、試験開始年月日、試験終了年、試験実施場所、追跡期間、症例数(サンプルサイズ)を抽出した。

### 3.2.6 治療特性

治療介入特性として、治療期間、治療レジメン、治療用量、投与方法、投与頻度、1 日の総投与量、併用療法を抽出した。

### 3.2.7 ベースライン時の患者特性

サンプルサイズ、患者特性として年齢、性別、Body Mass Index (BMI)、喫煙状態、人種及び民族、地域、咳嗽の種類、基礎疾患、併存疾患、咳嗽重症度、肺機能検査、呼気中一酸化窒素濃度、末梢血好酸球数、気管支誘発試験、咳嗽期間、前治療経験、睡眠時無呼吸、睡眠障害、腹圧性尿失禁、胸部 X 線の有無等である。

### 3.2.8 アウトカム

アウトカムとして、咳嗽頻度、咳嗽重症度、ピークフロー、咳嗽の合併症、咳嗽症状、有害事象、有害事象による中止、健康関連 QOL を抽出した。

### 3.2.9 試験の質(バイアスの評価)

2 名の独立したレビュアーが試験の質を評価した。2 名のレビュアーの調整後、不一致について合意に達するため、3 人目の上級レビュアーの意見に基づき合意を得た。

Cochrane Collaboration の Risk of Bias tool を用いて、組み入れられた臨床試験におけるバイアスのリスクを評価した(Appendix B: Table B1)。この手法は 5 つの主要領域 ①ランダム化プロセスから生じるバイアス、②意図した介入からの逸脱によるバイアス、③アウトカムデータの欠測によるバイアス、④結果の測定におけるバイアス、⑤報告された結果の選択におけるバイアスを評価するために使用する。バイアスのリスク評価尺度を用いて、試験内バイアスの評価は、低リスクバイアス(すべての主要領域についてバイアスのリスクが低い)、不明確なバイアスのリスク(1 つ以上の主要領域についてバイアスのリスクが不明確)、又は高リスクバイアス(1 つ以上の主要領域についてバイアスのリスクが高い)のいずれかの判定が割り当てられた。

Newcastle-Ottawa Scale (NOS、Appendix B: Table B2)を用いて、非無作為化対照試験及び単群試験の質を評価した<sup>16)</sup>。この手段は、1)試験群及び選択、2)試験内での群の比較可能性、3)症例対照研究又はコホート研究の対象となる曝露又はアウトカムの確認に基づいて、試験の質を評価するために使用する。試験の質のランキングは、「スターシステム」を用いて実施した。このシステムでは、試験に「選択(Selection)」及び「曝露(Exposure)」カテゴリー内の項目それぞれに最大1つの星を、「比較可能性(Comparability)」カテゴリーに最大2つの星を付けることができる。

### 3.2.10 特定された試験(システマティックレビューの結果)

SRで使用する試験選択プロセスのPRISMAフローチャートを図1に示す。2020年10月5日までの範囲で実行されたMEDLINE、Embase及びCENTRALデータベースの検索により、合計2,151件の文献が特定された。文献データベースから687件の重複文献を除外した後、合計1,464件の文献抄録のスクリーニングにより1,380件が除外され、更にフルテキストをスクリーニングした結果、59件の抄録が除外された。

なお、データベース検索により特定された学会抄録は全て除外した。これにより、25件のフルテキストが選択された。さらに、ハンドリサーチにより事前に規定された学会議事録(American Thoracic Society and European Respiratory Society)、United States National Institutes of Health Clinical Trial Registry (<http://www.clinicaltrials.gov>)及びEuropean Clinical Trial register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>)を検索した結果、28件が追加され、Merck社が同定した2つの資料を補足し、合計30の資料が追加された。最終的に、55件(25件のフルテキスト+30件の追加資料)の文献が選択された。このうち、医学的使用が規制当局においても承認されていない治療介入(ゲーファピキサントを除く)を評価した文献は23件(15試験)であった。残りの文献のうち、12件(5試験)は、欧州医薬品庁(EMA)又は米国食品医薬品局(FDA)による承認が検討されていないゲーファピキサントの用量を評価していた。そこで、本報告書では、医学的使用が承認されている介入(以下「規制当局により承認されている治療介入」)及びゲーファピキサントを評価した残りの19件の試験(20件の文献)の結果を記載する。SRに含まれる引用文献の最終リスト(Appendix E: Table E1)及びフルテキストスクリーニング時にSRから除外された文献のリスト(Appendix E: Table E2)をAppendix Eに示す。



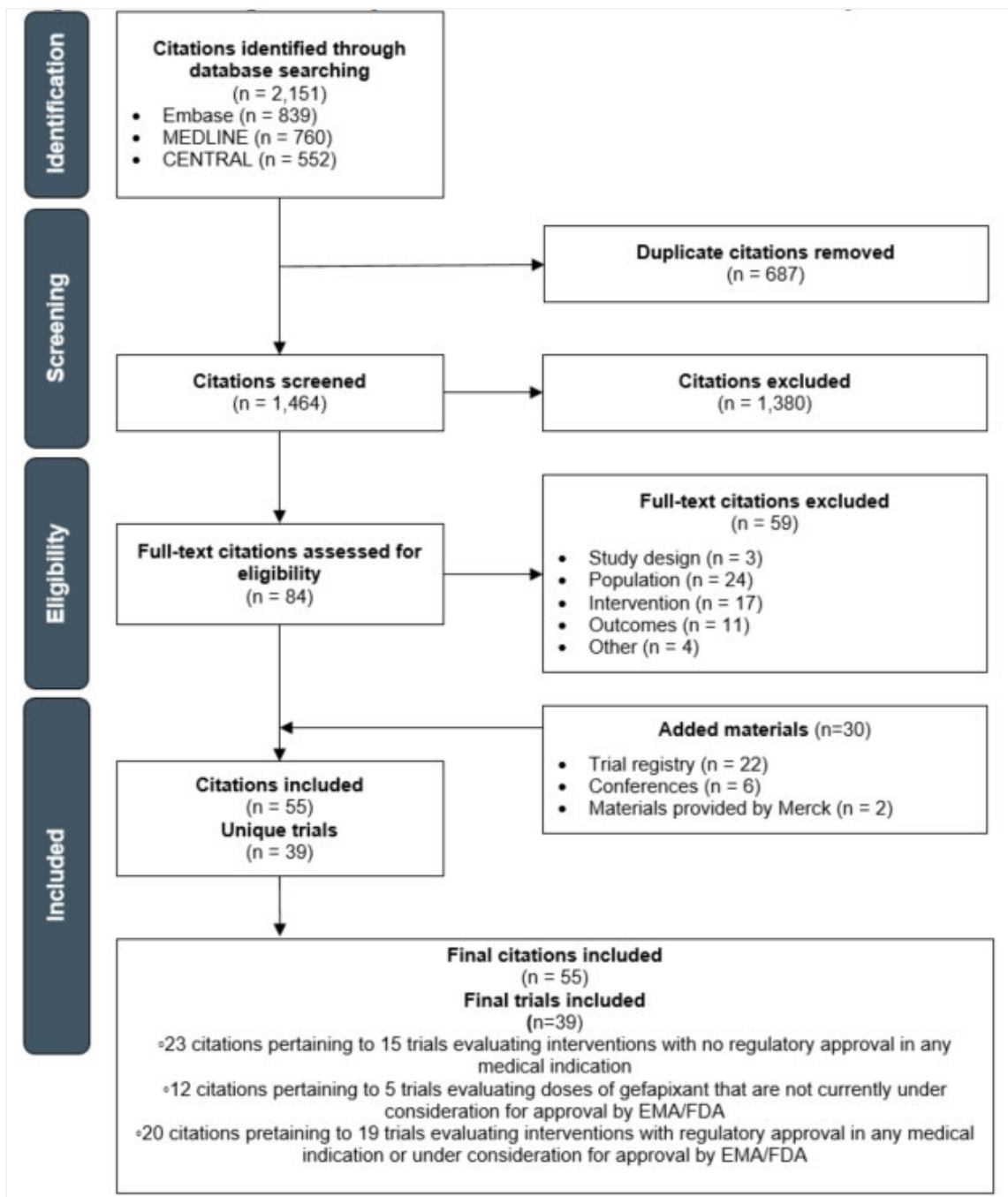


図 1. PRISMA のフローチャート

### 3.2.11 バイアスの評価結果

バイアスのリスク評価は、規制当局に承認された介入とゲーファピキサントを評価する試験を対象に、RCT については Cochrane Collaboration の Risk of Bias tool (Version 2)、非 RCT 及び単群試験については Newcastle-Ottawa 尺度を用いて実施した。評価の結果を図 2 Cochrane risk of bias (ROB 2) assessment に示す。全体的に、11 の RCT はバイアス

に関していくつかの懸念を有すると考えられ、6つの試験はバイアスに関して高リスクであった。バイアスのリスクが全体的に高い試験では、意図した介入からの逸脱及び転帰データの欠測に関する懸念があった。

なお、SR実施時においては、COUGH-1及びCOUGH-2は抄録の形でしか発表されていないため、報告された結果の選択に関して懸念があると考えられた。

SRの定期的な更新は、全文が公表される際に追加データを組み入れることにより、この不確実性を低減できる。特に1件の試験<sup>38)</sup>は、文献がすべての測定結果及び全試験期間の結果を報告しておらず、統計解析に採用した方法を完全には説明していなかったため、バイアスのリスクが高いと判断された。

また、報告が限られているため、試験結果の解釈には注意が必要である。これらの試験のバイアスのリスクに関する詳細な評価をAppendix B: Table B 3及びTable B 4に示す。

Study ID	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
Birring 2017	+	+	+	+	!	!	Low risk Some concerns High risk
Chaudhuri 2004	+	!	+	+	!	!	
COUGH-1 & COUGH-2	!	+	!	+	!	!	
Dong 2019	!	!	+	-	!	-	D1 Randomisation process D2 Deviations from the intended interventions D3 Missing outcome data D4 Measurement of the outcome D5 Selection of the reported result
Ellul Micallef 1983	!	-	-	+	!	-	
EudraCT 2006-002164-26 2007	!	-	-	+	!	-	
Evald 1989	!	-	-	-	!	-	
Hodgson 2016	+	+	+	+	!	!	
MK-7264-033	!	+	+	+	+	!	
Morice 2007	!	+	+	+	!	!	
Pizzichini 1999	+	-	+	+	!	-	
Ribeiro 2007	+	+	+	+	!	!	
Ryan 2012	+	+	+	-	-	-	
Sadeghi 2018	+	!	+	+	!	!	
Vertigan 2016	+	+	+	+	!	!	
Yousaf 2010	+	+	+	+	!	!	

図 2. Cochrane risk of bias (ROB 2) assessment

Note: Full-text articles were not available to provide adequate information for risk of bias assessment in COUGH-1, COUGH-2, and EudraCT 2006-002164-26 2007

### 3.2.12 システマティックレビューの組み入れ対象となった臨床試験の特徴

規制当局に承認された介入とゲーファピキサントを評価した19試験の特徴を表5に要約し、

主な適格基準を表 6 に示す。これらのうち 17 試験は RCT であり、残りの 2 試験は単群試験であった。3 件の RCT がゲーファピキサント (COUGH-1 及び COUGH-2)<sup>18)</sup> による治療を評価し、5 件<sup>27-31)</sup>のコルチコステロイド、4 件<sup>36-39)</sup>の神経調節薬、2 件<sup>33), 34)</sup>の抗生物質、及び各 1 件の  $\beta$  アドレナリン作動薬<sup>32)</sup>、肥満細胞安定化薬<sup>35)</sup>、及び NK-1 拮抗薬<sup>40)</sup> による治療を評価したものであった。Xu 2013<sup>41)</sup> 及び MEM-COUGH-01<sup>42)</sup> は、それぞれ神経調節薬及び N-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)拮抗薬による治療を評価した単群試験である。

SR の組み入れ対象となった臨床試験 19 試験のうち、COUGH-1 及び COUGH-2 はいずれもゲーファピキサントを評価する二重盲検国際第Ⅲ相 RCT であり、それ以外の試験は、ゲーファピキサント以外の医薬品を評価した試験であった。

本 SR は 2020 年 10 月 5 日までを対象としたため、それ以降に公表された臨床試験は含まれていない。そこで、「難治性(治療抵抗性又は原因不明)の慢性咳嗽の成人患者に対する治療の有効性と安全性」に関して、2020 年 10 月以降に公開された臨床試験を把握するため、追加の文献検索を PubMed により実施した。調査対象期間は 2020 年 10 月～2022 年 7 月とし、対象患者は、18 歳以上で慢性咳嗽(8 週以上)の症状がある男女とした。対象言語は英語のみとした。

使用した文献検索式と文献検索プロセスのフローチャートを Appendix D Table D1 と Figure D1 に示す。追加の文献検索の結果、232 件の臨床試験が検索され、タイトルと抄録によるスクリーニングによって 17 件に絞った。フルテキストによる内容の確認を行った結果、8 件が選択された。選択された 8 件の試験の要約を表 7 に示す。8 件のうち 7 件がゲーファピキサントを評価した研究で、1 件<sup>48)</sup> はリドカインスプレーのプラセボ対照による RCT だった。ゲーファピキサントを評価した 7 件のうち 2 件<sup>8), 48)</sup> は COUGH-1 及び COUGH-2 の結果を用いた post-hoc 解析の試験で、1 件<sup>47)</sup> は日本人を対象としたものだった。1 件は、The Leicester Cough Questionnaire(LCQ)を用いた健康関連 QOL に関する調査研究だった。

SR の組み入れ対象の 19 試験の治療介入、患者特性、アウトカムについては、表 8～表 12 に示す。COUGH-1 及び COUGH-2 以外の試験は本レビューの結果、サンプルサイズが小さく、慢性咳嗽患者集団の定義、結果評価、およびデータ分析時点に関して試験間のばらつきが大きいことが明らかとなった。また、治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽に対する認可された治療法が存在せず、十分な症例数で実施された大規模な無作為化比較試験の結果として発表された有効性と安全性に関するエビデンスが乏しい為、ゲーファピキサントの有効性・安全性を分析するための比較対照としてプラセボが最も適切な選択肢であると考えられた。

追加で実施した 2020 年 10 月以降の文献調査においても、COUGH-1 及び COUGH-2 の結果を用いた後解析を行った試験であったことから、ゲーファピキサントの追加的有用性を評価するための試験としては、COUGH-1 及び COUGH-2 が適切であると判断した。

なお、規制当局に承認されていない介入及びゲーファピキサントを評価する試験の特徴の要約

を Appendix C TableC1 に示す。

表 5. Summary of study characteristics for studies evaluating regulatory approved interventions and gefapixant

Trial ID	Intervention	N	Study location				Study dates	Crossover permitted	Ref
			Phase	Masking	Country	Multi-center			
RCTs of P2X3 antagonists									
COUGH-1	Gefapixant vs. Placebo	730	III	Double	Multinational	Yes	2018–2020	No	17)
COUGH-2	Gefapixant vs. Placebo	1,314	III	Double	Multinational	Yes	2018–2020	No	17)
MK-7264-033 (NCT03482713)	Gefapixant vs. Placebo	23	II	Double	Japan	No	2018–2018	No	20)
RCTs of corticosteroids									
Chaudhuri 2004	Fluticasone vs. Placebo	10	NR	Double	UK	Yes	NR	Yes	27)
Evald 1989	Beclomethasone vs. Placebo	31	NR	Double	Denmark	No	NR	Yes	28)
Ribeiro 2007	Beclomethasone vs. Placebo	64	NR	Double	Brazil	No	NR	No	29)
Pizzichini 1999	Budesonide vs. Placebo	50	NR	Double	Canada	No	NR	No	30)
Sadeghi 2018	Montelukast vs. Prednisolone	50	IV	Open	UK	No	2016–2017	No	31)
RCTs of $\beta$ -adrenergic agonists									
Ellul Micallef 1983	Terbutaline sulfate vs. Placebo	30	NR	Double	Kuwait	No	NR	Yes	32)
RCTs of antibiotics									
Hodgson 2016	Azithromycin vs. Placebo	44	III	Double	UK	No	2009–2011	No	33)
Yousaf 2010	Erythromycin vs. Placebo	30	NR	Double	UK	No	2007–2009	No	34)
RCTs of mast cell stabilizers									

Trial ID	Intervention	N	Study location				Study dates	Crossover permitted	Ref
			Phase	Masking	Country	Multi-center			
Birring 2017	Sodium cromoglicate vs. Placebo	27	II	Quadruple	UK & the Netherlands	Yes	2015-2016	Yes	35)
RCTs of neuromodulators									
Dong 2019	Gabapentin vs. Baclofen	234	NR	Open	China	No	2013-2017 <sup>a</sup>	No	36)
Morice 2007	Morphine sulfate vs. Placebo	27	NR	Double	UK	No	2003-2005	Yes	37)
Ryan 2012	Gabapentin vs. Placebo	62	III	Double	Australia	No	2008-2010 <sup>a</sup>	No	38)
Vertigan 2016	SPT + Pregabalin vs. SPT	40	III	Double	Australia	No	2012-2014 <sup>a</sup>	No	39)
RCTs of NK-1 antagonists									
EudraCT 2006-002164-26 2007	Rolapitant vs. placebo	35	II	Double	UK	No	2007-2007	Yes	40)
Single-arm trials of neuromodulators									
Xu 2013	Baclofen	16		Open	China	No	2010-2011 <sup>a</sup>	No	41)
Single-arm trials of NMDA antagonists									
MEM-COUGH-01	Memantine	14		Open	UK	No	NR-2013	No	42)

表 6. Key eligibility criteria of studies evaluating regulatory approved interventions and gefapixant

Trial ID	Inclusion criteria				Exclusion criteria			
	Unexplained/ Idiopathic	Refractory	Underlying etiology	Duration of cough	History of Smoking	Known respiratory disease	Use of ACE inhibitors	Ref
<b>RCTs of P2X3 antagonists</b>								
COUGH-1	Unexplained	Yes	NR	≥1 year	Yes	RTI; chronic bronchitis; FEV1/FVC <60%	Yes	18)
COUGH-2	Unexplained	Yes	NR	≥1 year	Yes	RTI; chronic bronchitis	Yes	18)
MK-7264-033	Unexplained	Yes	NR	≥1 year	Yes	RTI; chronic bronchitis	Yes	20)
<b>RCTs of corticosteroids</b>								
Chaudhuri 2004	Idiopathic	n/a	NR	>1 year	Yes	URTI	Yes	27)
Evald 1989	Idiopathic	n/a	NR	NR	NR	NR	NR	28)
Ribeiro 2007	Idiopathic	n/a	NR	≥8 weeks	NR	GERD; asthma; COPD, postnasal drip; RTI; FEV1/FVC <70%	No	29)
Pizzichini 1999	Idiopathic	n/a	GERD; postnasal drip	≥1 year	Yes	Chronic bronchitis; chest disease; RTI	No	30)
Sadeghi 2018	Idiopathic	n/a	NR	≥8 weeks	Yes	Asthma; COPD, bronchiectasis, cystic fibrosis; LRTI	Yes	31)
<b>RCTs of β-adrenergic agonists</b>								
Ellul Micallef 1983	Idiopathic	n/a	Allergy	≥3 months	Yes	Lung disease	No	32)
<b>RCTs of antibiotics</b>								
Hodgson 2016	Idiopathic	n/a	NR	≥2 months	Yes	Bronchiectasis; RTI	No	33)
Yousaf 2010	Idiopathic	n/a	GERD	>8 weeks	Yes	NR	No	34)
<b>RCTs of mast cell stabilizers</b>								
Birring 2017	Idiopathic	n/a	GERD; postnasal drip; asthma	>8 weeks	NR	RTI	No	35)
<b>RCTs of neuromodulators</b>								

Trial ID	Inclusion criteria				Exclusion criteria			
	Unexplained/ Idiopathic	Refractory	Underlying etiology	Duration of cough	History of Smoking	Known respiratory disease	Use of ACE inhibitors	Ref
Dong 2019	No	Yes	GERD	>2 months	Yes	UACS; cough variant asthma; eosinophilic bronchitis; URTI	No	36)
Morice 2007	Idiopathic	n/a	NR	>3 months	NR	Lung disease	NR	37)
Ryan 2012	Idiopathic	n/a	GERD; asthma; rhinitis	>8 weeks	Yes	RTI; COPD; untreated asthma	Yes	38)
Vertigan 2016	Idiopathic	n/a	GERD; asthma; rhinitis; withdrawal of ACE inhibitors (if used)	≥8 weeks	Yes	RTI; active respiratory disease	Yes	39)
<b>RCTs of NK-1 antagonists</b>								
EudraCT 2006- 002164-26 2007	Idiopathic	n/a	GERD; postnasal drip; asthma	>6 months	Yes	Asthma; COPD	Yes	40)
<b>Single-arm trials of neuromodulators</b>								
Xu 2013	Idiopathic	n/a	GERD	NR	NR	UACS; cough variant asthma; eosinophilic bronchitis	No	41)
<b>Single-arm trials of NMDA antagonists</b>								
MEM-COUGH-01	Idiopathic	n/a	NR	>8 weeks	Yes	URT	Yes	42)

Abbreviations: ACE; angiotensin-converting enzyme; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GERD, gastroesophageal reflux disease; LRTI, lower respiratory tract infection; n/a, not applicable; RTI, respiratory tract infection; UACS, upper airway cough syndrome; URTI, upper respiratory tract infection



表 7. Summary of study in the additional literature review using PubMed (2020/10/1 ~ 2022/7/1)

First Author	Year	Intervention	N	Study design			Study location			Crossover permitted	Ref
				Phase	Masking		Country	Multi-center	Study dates		
McGarvey LP	2022	Gefapixant vs. Placebo	COUGH-1:730, COUGH-2:1314	III	Double	Post-hoc analysis of Ph3	Multinational	Yes	NR	No	8)
Morice AH	2021	Gefapixant vs. Placebo	253	II	Double	Post-hoc analysis of Ph2	USA &UK	Yes	NR	No	43)
Abu-Zaid A	2021	Gefapixant vs. Placebo	439	NR		SR&MA	Multinational	Yes	NR	No	44)
Martinez FJ	2021	Gefapixant vs. Placebo	51	NR	Double	RCT	USA	Yes	NR	No	45)
Dicpinigaitis PV	2022	Gefapixant vs. Placebo	COUGH-1:730, COUGH-2:1314	III	Double	Post-hoc analysis of Ph3	Multinational	Yes	NR	No	46)
Niimi A	2022	Gefapixant vs. Placebo	191	III	Double	Post-hoc analysis of ph3	Japan	Yes	NR	No	47)
Abdulqawi R	2021	Lidocaine vs. Placebo	26	NA	Double	RCT	UK	Single	2011	No	48)
Nguyen AM	2022	Gefapixant vs. Placebo	23	II	Double	Post-hoc analysis of Ph2	Multinational	Yes	NR	No	49)

表 8: Treatment characteristics of studies evaluating regulatory approved interventions and gefapixant

Trial ID	Arm	Intervention	Route	Dose (mg)	Frequency (per day)	Total daily dose (mg)	Treatment duration (weeks)
<b>RCTs of P2X3 antagonists</b>							
COUGH-1	Arm 1	Gefapixant	Oral	15	2	30	12
	Arm 2	Gefapixant	Oral	45	2	90	12
	Arm 3	Placebo	Oral	NR	NR	NR	12
COUGH-2	Arm 1	Gefapixant	Oral	15	2	30	24
	Arm 2	Gefapixant	Oral	45	2	90	24
	Arm 3	Placebo	Oral	NR	NR	NR	24
MK-7264-033	Arm 1	Gefapixant	Oral	45	2	90	4
	Arm 2	Placebo	Oral	NR	NR	NR	4
<b>RCTs of corticosteroids</b>							
Chaudhuri 2004	Arm 1	Fluticasone	Inhalation	500 µg	2	1,000 µg	2
	Arm 2	Placebo	NR	NR	NR	NR	2
Evald 1989	Arm 1	Beclomethasone dipropionate	Inhalation	50 µg	4 puffs 2x daily	400 µg	2
	Arm 2	Placebo	NR	NR	NR	NR	2
Ribeiro 2007	Arm 1	Chlorofluorocarbon-beclomethasone dipropionate	Inhalation	250 µg	6	1,500 µg	2
	Arm 2	Placebo	NR	NR	NR	NR	2
Pizzichini 1999	Arm 1	Budesonide	Inhalation	400 µg	2	800 µg	2
	Arm 2	Placebo	NR	NR	NR	NR	2
Sadeghi 2018	Arm 1	Montelukast	Oral	10	1	10	2
	Arm 2	Montelukast	Oral	10	1	10	2
		Prednisolone	Oral	5	4	20	2
<b>RCTs of β-adrenergic agonists</b>							
Ellul Micallef 1983	Arm 1	Terbutaline sulfate	Oral	2.5	3	7.5	3
	Arm 2	Placebo	NR	NR	NR	NR	NR
<b>RCTs of antibiotics</b>							
Hodgson 2016	Arm 1	Azithromycin <sup>b</sup>	Oral	250	3x weekly	750 weekly	8
	Arm 2	Placebo	Oral	NR	NR	NR	NR

Trial ID	Arm	Intervention	Route	Dose (mg)	Frequency (per day)	Total daily dose (mg)	Treatment duration (weeks)
Yousaf 2010	Arm 1	Erythromycin	Oral	250	1	250	12
	Arm 2	Placebo	Oral	NR	NR	NR	12
<b>RCTs of mast cell stabilizers</b>							
Birring 2017	Arm 1	Sodium cromoglicate	Oral	40	3	120	2
	Arm 2	Placebo	Oral	NR	NR	NR	2
<b>RCTs of neuromodulators</b>							
Dong 2019	Arm 1	Gabapentin <sup>c</sup>	Oral	100–300	3	300–900	8
	Arm 2	Baclofen <sup>c</sup>	Oral	10-20	3	30–60	8
Morice 2007	Arm 1	Morphine sulfate	Oral	5	2	10	4
	Arm 2	Placebo	NR	NR	NR	NR	4
Ryan 2012	Arm 1	Gabapentin <sup>d</sup>	Oral	300	1–6	300–1,800	NR
	Arm 2	Placebo	Oral	NR	NR	NR	NR
Vertigan 2016	Arm 1	Pregabalin <sup>e</sup>	Oral	75–100	1–3	75–300	14
		Speech pathology	NR	NR	NR	NR	14
	Arm 2	Speech pathology	NR	NR	NR	NR	14
<b>RCTs of NK-1 antagonists</b>							
EudraCT 2006-002164-26 2007	Arm 1	Rolapitant	Oral	50	1	50	1
	Arm 2	Placebo	Oral	NR	NR	NR	1
<b>Single-arm trials of neuromodulators</b>							
Xu 2013	Arm 1	Baclofen	Oral	20	3	60	8
<b>Single-arm trials of NMDA antagonists</b>							
MEM-COUGH-01	Arm 1	Memantine	Oral	10–40	1	10–40	4

**Abbreviations:** NK-1, Neurokinin-1 receptor; NMDA, N-Methyl-D-aspartate; NR, not reported

**a)** Study 1 investigated four twice-daily dose escalation levels of gefapixant (50, 100, 150 and 200 mg) escalated every 4 days, then study 2 investigated a lower range of four twice-daily dose levels (7.5, 15, 30 and 50 mg; **b)** Azithromycin 500 mg daily for 3 days followed by 250 mg three times a week for eight weeks; **c)** Baclofen 10 mg three times a day for 3 days, followed by extra 10 mg increase every 3 days until a maximum of 60 mg per day. Gabapentin 100 mg three times a day, followed by a 300 mg increase daily in every 3 days until a maximal dose of 900 mg per day; **d)** Gabapentin 300 mg per day, then increased to 600 mg per day on second day, then 900 mg per day for third day until a maximal dose of 1,800 mg per day for ten weeks; **e)** Pregabalin 75 mg on day 1 to 2, followed by increase to 150 mg on day 3 to 4, followed by increase to 225 mg on day 5 to 6, followed by decrease to 150 mg on day 7 to 84.

表 9. Patient characteristics of studies evaluating regulatory approved interventions and gefapixant

Trial ID	Treatment	N	Age (mean), years	Chronic cough, n (%)		Smoking status, n (%)			Duration of cough (mean), years	Baseline values (mean)		
				Unexplained /Idiopathic	Refractory	Current	Former	Never		Cough frequency (cough /hr over 24hrs)	Cough severity (VAS, mm)	FEV1/FVC ratio, %
<b>RCTs of P2X3 antagonists</b>												
COUGH-1	Gefapixant 15 mg	244	NR <sup>a</sup>	(42.0)	(58.0)	NR	NR	NR	11.8	27.0	68.4	NR
	Gefapixant 45 mg	243	NR <sup>a</sup>			NR	NR	NR	11.2	28.4		NR
	Placebo	243	NR <sup>a</sup>			NR	NR	NR	11.8	37.9		NR
COUGH-2	Gefapixant 15 mg	440	NR <sup>b</sup>	(37.0)	(63.0)	NR	NR	NR	11.9	26.8	67.9	NR
	Gefapixant 45 mg	439	NR <sup>b</sup>			NR	NR	NR	11.0	26.8		NR
	Placebo	435	NR <sup>b</sup>			NR	NR	NR	10.7	27.4		NR
MK-7264-033	Gefapixant	11	54.5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Placebo	12	57.2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>RCTs of corticosteroids</b>												
Chaudhuri 2004	Fluticasone	10	57.7	10 (100)	NR	0 (0.0)	4 (40.0)	6 (60.0)	13.9	NR	44.0	101.0 (FEV <sub>1</sub> )
	Placebo											
Evald 1989	Beclomethasone dipropionate	31	35.0 <sup>c</sup>	NR	NR	22 (71.0)	0 (0.0)	9 (29.0)	NR <sup>d</sup>	NR <sup>e</sup>	NR	85.0 (FEV <sub>1</sub> ) <sup>f</sup>
	Placebo											
Ribeiro 2007	Chlorofluorocarbon-beclomethasone dipropionate	44	46.0	44 (100)	NR	0 (0.0) <sup>g</sup>	NR	NR	20.0 <sup>c</sup> (weeks)	NR	NR	96.0
	Placebo	20	50.0	20 (100)	NR	0 (0.0) <sup>g</sup>	NR	NR	19.0 <sup>c</sup> (weeks)	NR	NR	96.0
Pizzichini 1999	Budesonide	21	43.0	NR	21 (100)	0 (0.0)	6 (28.6)	15 (71.4)	9.8	NR	61.4	82.0
	Placebo	23	47.0	NR	23 (100)	0 (0.0)	6 (26.1)	17 (73.9)	11.8	NR	51.0	80.0
Sadeghi 2018	Montelukast (Low FENO)	20	62.0	NR	NR	0 (0.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Montelukast (High FENO)	15	59.0	NR	NR	0 (0.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Prednisolone + Montelukast	14	65.0	NR	NR	0 (0.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR <sup>h</sup>

Trial ID	Treatment	N	Age (mean), years	Chronic cough, n (%)		Smoking status, n (%)			Duration of cough (mean), years	Baseline values (mean)		
				Unexplained /Idiopathic	Refractory	Current	Former	Never		Cough frequency (cough /hr over 24hrs)	Cough severity (VAS, mm)	FEV1/FVC ratio, %
	(High FENO)											
<b>RCTs of <math>\beta</math>2-adrenergic agonists</b>												
Ellul Micallef 1983	Terbutaline sulfate	NR	NR	NR	(100)	0 (0.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Placebo	NR	NR	NR	(100)	0 (0.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
<b>RCTs of antibiotics</b>												
Hodgson 2016	Azithromycin	22	59.6	22 (100)	NR	0 (0.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Placebo	22	56.9	22 (100)	NR	0 (0.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Yousaf 2010	Erythromycin	15	63.0	15 (100)	NR	0 (0.0)	NR	NR	12.0	NR	57.0	77.0
	Placebo	15	61.0	15 (100)	NR	0 (0.0)	NR	NR	11.1	NR	52.0	76.0
<b>RCTs of mast cell stabilizers</b>												
Birring 2017	Sodium cromoglicate	27	62.0	NR	27 (100)	NR	NR	NR	9.9	NR	70.5	NR
	Placebo											
<b>RCTs of neuromodulators</b>												
Dong 2019	Gabapentin	117	47.5	NR	117 (100)	0 (0.0)	NR	NR	7.5 (months)	3.0 (CSS) <sup>†</sup>	NR	81.8
	Baclofen	117	45.2	NR	117 (100)	0 (0.0)	NR	NR	6.5 (months)	3.0 (CSS) <sup>†</sup>	NR-	80.9
Morice 2007	Morphine sulfate	27	55.0	27 (100)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Placebo											
Ryan 2012	Gabapentin	32	62.7	NR	32 (100)	0 (0.0)	12 (38.0)	20 (63.0)	36.0 (months)	45.3	43.6	89.4 (FEV <sub>1</sub> )
	Placebo	30	60.9	NR	30 (100)	0 (0.0)	14 (47.0)	16 (53.0)	48.0 (months)	68.8	44.2	94.7 (FEV <sub>1</sub> )
Vertigan 2016	Pregabalin + Speech pathology	20	61.0	NR	20 (100)	0 (0.0)	8 (40.0)	12 (60.0)	94.0 (months)	24.3	52.0	85.7 (FEV <sub>1</sub> )
	Speech pathology	20	64.0	NR	20 (100)	0 (0.0)	8 (40.0)	12 (60.0)	151.0 (months)	23..8	49.7	84.6 (FEV <sub>1</sub> )
<b>RCTs of NK-1 antagonists</b>												
EudraCT 2006-	Rolapitant	35	NR	NR	35 (100)	0 (0.0)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
	Placebo											

Trial ID	Treatment	N	Age (mean), years	Chronic cough, n (%)		Smoking status, n (%)			Duration of cough (mean), years	Baseline values (mean)		
				Unexplained /Idiopathic	Refractory	Current	Former	Never		Cough frequency (cough /hr over 24hrs)	Cough severity (VAS, mm)	FEV1/FVC ratio, %
002164-26 2007												
<b>Single-arm trials of neuromodulators</b>												
Xu 2013	Baclofen	16	47.8	NR	16 (100)	0 (0.0)	NR	NR	36.0 (months)	3.0 (CSS) <sup>i</sup>	NR	80.3
<b>Single-arm trials of NMDA antagonists</b>												
MEM-COUGH-01	Memantine	14	57.9	NR	NR	0 (0.0)	3 (21.4)	11 (78.6)	13.7	NR	NR	NR

**Abbreviations:** CSS, cough symptom score; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume; FVC, forced vital capacity; NK-1, Neurokinin-1 receptor; NMDA, N-Methyl-D-aspartate; RCT, randomized controlled trial; VAS, visual analogue scale.

**a)** ≥65 years, 39%; **b)** ≥65 years, 33%; **c)** Median; **d)** Duration of cough >15 days, n=3; >1 month, n=6; >3 months, n=10; >1 year, n = 9; >5 years, n=3; **e)** Cough attacks/day; 1-5, n=10; 6-10, n=10; >10, n=11; **f)** Study authors did not report if data is mean or median; **g)** Mean (SD) pack years: 4.0 (5.0); **h)** Mean (SD) forced expiratory volume in 1 second and forced vital capacity were 105% (20%) and 115% (21%) of predicted in the total population, respectively; **i)** Daytime cough.

表 10. Cough frequency outcome availability across studies evaluating regulatory approved interventions and gefapixant

Trial ID	Timepoint (weeks)	Out come measure	24-hr cough/hour				Awake cough/daytime/hour				Nighttime/Sleep cough/hour			
			Mean			ERR	Mean			ERR	Mean			ERR
			Change from baseline	Ratio	Between arm difference		Change from baseline	Ratio	Between arm difference		Change from baseline	Ratio	Between arm difference	
<b>RCTs of P2X3 antagonists</b>														
COUGH-1	4, 8, 12	VitaloJak	✓	✓	X	✓	x	✓	x	✓	x	x	x	x
COUGH-2	4, 8, 12, 16, 20, 24	VitaloJak	✓	✓	X	✓	x	✓	x	✓	x	x	x	x
MK-7264-033	4	Automated	✓ LSM	x	✓ LSM	x	✓ LSM	x	✓ LSM	x	x	x	x	x
<b>RCTs of corticosteroids</b>														
Chaudhuri 2004	NR	NR	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Evald 1989	NR	Manual	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ribeiro 2007	2	Manual	x	x	X	x	✓	x	✓	x	x	x	x	x
Pizzichini 1999	NR	NR	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sadeghi 2018	2, 4	LCM	✓	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>RCTs of β-adrenergic agonists</b>														
Ellul Micallef 1983	NR	NR	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>RCTs of antibiotics</b>														
Hodgson 2016	8	NR	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Yousaf 2010	3 (months)	LCM	✓	x	✓	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>RCTs of mast cell stabilizers</b>														
Birring 2017	1, 2	LCM	x	✓ LSM	X	x	✓	✓ LSM	x	x	x	x	x	x
<b>RCTs of neuromodulators</b>														
Dong 2019	NR	NR	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Morice 2007	4	Manual	x	x	X	x	✓	x	x	x	x	x	x	x
Ryan 2012	4, 8, 12,16	LCM <sup>a</sup>	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x

Trial ID	Timepoint (weeks)	Out come measure	24-hr cough/hour				Awake cough/daytime/hour				Nighttime/Sleep cough/hour			
			Mean			ERR	Mean			ERR	Mean			ERR
			Change from baseline	Ratio	Between arm difference		Change from baseline	Ratio	Between arm difference		Change from baseline	Ratio	Between arm difference	
Vertigan 2016	NR	LCM	✓	x	✓	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>RCTs of NK-1 antagonists</b>														
EudraCT 2006-002164-26 2007	Day 7	Automated	✓	x	X	x	x	x	x	x	✓	x	x	x
<b>Single-arm trials of neuromodulators</b>														
Xu 2013	NR	NR	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Single-arm trials of NMDA antagonists</b>														
MEM-COUGH-01	4	Automated	x	x	X	x	✓	x	x	x	x	x	x	x

**Abbreviations:** ERR, estimated relative reduction; LCM, Leicester cough monitor; LSM, least squares mean; NK-1, Neurokinin-1 receptor; NMDA, N-Methyl-D-aspartate; RCT, randomized controlled trial.

a) Ryan 2012 measured one hour cough recordings.



表 11. Cough severity outcome availability across studies evaluating regulatory approved interventions and gefapixant

Trial ID	Time point (weeks)	VAS				CSD				CSS			
		Mean			ERR	Mean			ERR	Mean			ERR
		Change from baseline	Ratio	Between arm difference		Change from baseline	Ratio	Between arm difference		Change from baseline	Ratio	Between arm difference	
<b>RCTs of P2X3 antagonists</b>													
COUGH-1	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x	x
COUGH-2	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MK-7264-033	x	x	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x	x
<b>RCTs of corticosteroids</b>													
Chaudhuri 2004	x	✓	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Evald 1989	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ribeiro 2007	2	✓	x	✓	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pizzichini 1999	2	✓ (median)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sadeghi 2018	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>RCTs of β2-adrenergic agonists</b>													
Ellul Micallef 1983	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>RCTs of antibiotics</b>													
Hodgson 2016	8	x	x	x	x	x	x	x	x	✓	x	x	x
Yousaf 2010	3 (months)	✓	x	✓	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>RCTs of mast cell stabilizers</b>													
Birring 2017	1, 2	✓	x	✓ LSM	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>RCTs of neuromodulators</b>													
Dong 2019	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Morice 2007	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Ryan 2012	4, 8, 12, 16	✓	x	✓	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Vertigan 2016	NR	✓	x	✓	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>RCTs of NK-1 antagonists</b>													
EudraCT 2006-002164-26 2007	1, 9	x	x	x	x	x	x	x	x	✓	x	x	x

Trial ID	Time point (weeks)	VAS				CSD				CSS			
		Mean			ERR	Mean			ERR	Mean			ERR
		Change from baseline	Ratio	Between arm difference		Change from baseline	Ratio	Between arm difference		Change from baseline	Ratio	Between arm difference	
<b>Single-arm trials of neuromodulators</b>													
Xu 2013	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
<b>Single-arm trials of NMDA antagonists</b>													
MEM-COUGH-01	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x

**Abbreviations:** CSD, cough symptom diary; CSS, cough symptom score; ERR, estimated relative reduction; LSM, least squares mean; NK-1, Neurokinin-1 receptor; NMDA, N-Methyl-D-aspartate; RCT, randomized controlled trial; VAS, visual analogue scale

表 12. Patient-reported outcomes and safety outcomes availability across trials

Trial ID	Patient reported outcomes									All-cause AE			Treatment-related AE		
	Timepoint (weeks)	EQ-5D	HARQ	CQLQ	LCQ	PGIC	SF-36	WPAI	VAS	Any grade	Seri-ous	Discont-inuations	Any grade	Seri-ous	Discont-inuations
<b>RCTs of P2X3 antagonists</b>															
COUGH-1	x	x	x	x	X	x	x	x	X	✓	✓	✓	✓	x	✓
COUGH-2	24	x	x	x	✓	x	x	x	X	✓	✓	✓	✓	x	✓
MK-7264-033	x	x	x	x	X	x	x	x	X	✓	✓	✓	X	x	x
<b>RCTs of corticosteroids</b>															
Chaudhuri 2004	x	x	x	x	X	x	x	x	X	X	x	x	x	x	x
Evald 1989	x	x	x	x	X	x	x	x	X	X	x	x	x	x	x
Ribeiro 2007	x	x	x	x	X	x	x	x	X	X	x	x	x	x	x
Pizzichini 1999	x	x	x	x	X	x	x	x	X	X	x	✓ <sup>a</sup>	x	x	x
Sadeghi 2018	2, 4	x	✓	x	✓	x	x	x	X	X	x	x	x	x	x
<b>RCTs of <math>\beta</math>2-adrenergic agonists</b>															
Ellul Micallef 1983	x	x	x	x	X	x	x	x	X	X	x	x	x	x	x
<b>RCTs of antibiotics</b>															
Hodgson 2016	8	x	x	x	✓	x	x	x	X	X	x	x	x	x	x
Yousaf 2010	3 months	x	x	x	✓	x	x	x	X	X	x	x	x	x	x
<b>RCTs of mast cell stabilizers</b>															
Birring 2017	1, 2	x	x	x	✓	x	x	x	X	X	✓	✓	x	x	x
<b>RCTs of neuromodulators</b>															
Dong 2019	x	x	x	x	X	x	x	x	X	X	x	x	x	x	x
Morice 2007	x	x	x	x	✓	x	x	x	X	X	x	x	x	x	x
Ryan 2012	4, 8	x	x	x	✓	x	✓	x	X	X	x	x	x	x	x
Vertigan	x	x	x	x	✓	x	x	x	X	x	x	x	x	x	x

Trial ID	Patient reported outcomes									All-cause AE			Treatment-related AE		
	Timepoint (weeks)	EQ-5D	HARQ	CQLQ	LCQ	PGIC	SF-36	WPAI	VAS	Any grade	Serious	Discontinuations	Any grade	Serious	Discontinuations
2016															
<b>RCTs of NK-1 antagonists</b>															
EudraCT 2006-002164-26 2007	1, 2	x	x	x	✓	x	x	x	✓	✓	✓	✓	x	x	x
<b>Single-arm trials of neuromodulators</b>															
Xu 2013	x	x	x	x	X	x	x	x	X	X	x	x	x	x	x
<b>Single-arm trials of NMDA antagonists</b>															
MEM-COUGH-01	4	x	x	✓	X	x	x	x	X	✓ <sup>a</sup>	✓ <sup>a</sup>	x	x	x	x

**Abbreviations:** AE, adverse event; CQLQ, cough quality of life questionnaire; EQ-5D, EuroQoL-5D; HARQ; hull airway reflux questionnaire; LCQ, Leicester cough questionnaire; PGIC, patient global impression of change; NK-1, Neurokinin-1 receptor; NMDA, N-Methyl-D-aspartate; RCT, randomized controlled trial; SF-36, 36-item short form survey; VAS, visual analogue scale; WPAI, work productivity and activity impairment.

**a)** Assumed to be all-cause AE although the study authors did not specify if reported data is all-cause or treatment-related adverse events.

MK-7264-033 試験は日本で実施されたゲーファピキサントを評価する二重盲検第 II 相 RCT であり、2018 年には 23 例が登録された。なお、MK-7264-033 試験の主要目的は安全性、副次目的は有効性であった。

COUGH-1 及び COUGH-2 は、試験開始日/登録日は 2018 年から 2019 年の間であり総症例数は各々 732 例、1,317 例であった。

COUGH-1 及び COUGH-2 は有効性及び安全性を主要目的としてデザインされ、咳嗽を 1 年以上持続している治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽を対象とした。喫煙歴と気道感染 (RTI) 歴及び慢性気管支炎を有する患者、FEV1/FVC が 60% 未満の患者は試験から除外した。表 13-1 及び表 13-2 に 2 試験 COUGH-1 及び COUGH-2 の詳細を示す。

表 13-1. COUGH-1 の詳細

COUGH-1 (027 試験)	内容
試験を実施した場所	米国、英国、韓国、日本等 17 の国又は地域
参加者の参加期間	2018 年 3 月～2020 年 6 月
対象集団	18 歳以上の治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者 732 例 (日本人 34 例含む)
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 1 年以上継続する慢性咳嗽を有し、治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽と診断</li> <li>2) スクリーニング前 5 年以内に撮影された胸部 X 線又は胸部 CT スキャン上に慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常又は他の重大な肺疾患が認められない</li> <li>3) スクリーニング時及びベースライン時の咳重症度 VAS が 40mm 以上</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) スクリーニング前 12 カ月以内に喫煙歴がある又は 20 パック/年を超える喫煙歴がある</li> <li>2) FEV1/FVC が 60% 未満</li> <li>3) スクリーニング前 4 週以内に上気道又は下気道感染の病歴又は臨床的に重大な肺の状態の変化が認められた</li> <li>4) 慢性気管支炎 (臨床的に有意な量の喀痰 [およそテーブルスプーン 1 杯 (大さじ 1 杯) を超える痰] を伴う咳嗽が年に 3 カ月以上毎日続き、それが少なくとも連続 2 年以上続く) の既往歴を有する</li> <li>5) アンジオテンシン変換酵素阻害薬をスクリーニング前 3 カ月以内に服用</li> <li>6) スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満、又はスクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満かつ血清クレアチニンがスクリーニング時の 6 カ月以上前に測定した値と比較して 50% 以上上昇</li> <li>7) スクリーニング時の収縮期血圧が 160 mmHg を超える又は拡張期血圧が 90 mmHg を超える</li> </ol>
介入方法の詳細	被験者にはゲーファピキサント 45mg + プラセボ又はゲーファピキサ

COUGH-1 (027 試験)	内容
	ント 15mg+プラセボ又はプラセボを 1 日 2 回 52 週間(本治療期 12 週間+延長期 40 週間)経口投与した。
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験(国際共同試験)
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	(有効性) ① 12 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数) (安全性) ② 有害事象を発現した被験者数 有害事象により治験薬投与を中止した被験者数
主な副次評価項目	(有効性)12 週時における以下の項目 ① 起床中の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数) ② 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合 ③ 咳重症度日誌(CSD)の合計スコアの週平均がベースラインから 1.3 ポイント以上又は 2.7 ポイント以上減少した被験者の割合 ④ 咳重症度 VAS がベースラインから 30mm 以上減少した被験者の割合 ⑤ Leicester 咳問診票(LCQ)の合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合
統計解析手法	(有効性) 分析方法: 主要評価項目の一次分析は咳嗽頻度データの自然対数スケールで実施する。また、主要評価項目及び副評価項目の①の分析には対数変換された咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)のベースラインからの変化を使用する。 検定法: [主要評価項目及び副次評価項目①] 対数変換した咳嗽頻度を従属変数とした経時データ型共分散分析モデル ・ 固定効果:投与群、時点、投与群と時点の相互作用、性別、地域 ・ 共変量:対数変換したベースライン値及び対数変換したベースライン値と時点の相互作用 ・ モデル:ベースライン時、4、8 及び 12 週時のデータ [副次評価項目②~⑤] ロジスティック回帰モデル ・ 共変量:投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域、ベースライン連続変数及び時点ごとのベースライン連続変数の相互作用 多重性調整: 事前に規定した固定順序法を用いた。 主要評価項目をゲーファピキサント 45mg 群、ゲーファピキサント 15mg 群の順で検定後、ゲーファピキサント 45mg 群を副次評価項目①→②の順序で検定し、さらに同様の順序でゲーファピキサント 15mg 群を検定する。

COUGH-1 (027 試験)	内容
	主要解析対象集団:FAS  (安全性) 味覚に関連する有害事象(味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退、味覚障害)及び口の錯感覚/感覚鈍麻を重要な有害事象とした。 主要解析対象集団:APaT
サンプルサイズ	ゲーファピキサント 15mg: n =244 ゲーファピキサント 45mg: n=243 プラセボ: n=243
フォローアップ期間	本治療期 12 週間+延長期 40 週間
対象者の主な背景要因	平均年齢 ゲーファピキサント 15mg: 59.4 歳(女性 74.1%) ゲーファピキサント 45mg: 59.6 歳(女性 74.2%) プラセボ: 57.9 歳(74.5%)
主要評価項目の結果	(有効性) 12 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)の減少に関して、ゲーファピキサント 45mg 群はプラセボ群に対して優越性を示し(p=0.041)、プラセボで補正した減少率は - 18.45%(95%信頼区間: -32.92、-0.86)だった。  (安全性) 有害事象発現例数(%) ゲーファピキサント 15mg: 186(76.2%) ゲーファピキサント 45mg: 208(85.6%) プラセボ: 184(75.7%)  投与中止に至った副作用は、ゲーファピキサント 45mg 群では 43 例(味覚不全 15 例、味覚消失 11 例、味覚障害 3 例、咳嗽、口内乾燥、口の錯感覚が各 2 例、浮動性めまい、体重減少、舌苔、胸部不快感、呼吸困難、異常感、頭痛、咽喉刺激感、口の感覚鈍麻、舌不快感、舌そう痒症、薬物不耐性、高粘稠性気管支分泌物、腹痛、上腹部痛、発疹、トランスアミナーゼ上昇、胃炎、筋痙縮、悪心、嘔吐、食欲減退、倦怠感が各 1 例)、ゲーファピキサント 15mg 群では 6 例(味覚不全 2 例、胃食道逆流性疾患、過敏症、嘔吐、下痢が各 1 例)、プラセボ群では 7 例(下痢、そう痒症、発疹、頭痛、尿管結石症、咳嗽、片頭痛、高血圧クリーゼが各 1 例)だった。本試験において重篤な副作用は、ゲーファピキサント 45mg 群及び 15mg 群では認められず、プラセボ群では尿管結石症の 1 例だった。本試験における死亡例はゲーファピキサント 15mg 群で気道感染が 1 例、プラセボ群で死亡及び偶発的死亡が各 1 例認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
主な副次評価項目の結果	① 12 週時の起床中の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)のプラセボで補正した減少率は -17.68%(95%信頼区間: -32.57, 0.50)だった。 ② 12 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサ

COUGH-1 (027 試験)	内容
	<p>ント 45mg 群で 69.1%、プラセボ群で 66.3%だった。</p> <p>③ 12 週時の CSD 合計スコアの週平均がベースラインから 1.3 ポイント以上減少した被験者の割合は、ゲフェピキサント 45mg 群で 63.2%、プラセボ群で 53.1%でした。2.7 ポイント以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサント 45mg 群で 41.2%、プラセボ群で 30.8%だった。</p> <p>④ 12 週時の咳重症度 VAS がベースラインから 30mm 以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサント 45mg 群で 42.6%、プラセボ群で 29.9%だった。</p> <p>⑤ 12 週時の LCQ 合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合は、ゲフェピキサント 45mg 群で 69.1%、プラセボ群で 62.8%だった。</p>
試験の限界	治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽に対する認可された医薬品がないため、これらの試験に実薬対照群が含まれていなかった。

FAS: Full analysis set, APaT: all-participants-as-Treated

表 13-2. COUGH-2 の詳細

COUGH-2 (030 試験)	内容
試験を実施した場所	米国、英国、ウクライナ等 20 の国又は地域
参加者の募集期間	2018 年 3 月～2020 年 8 月
対象集団	18 歳以上の治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者 1317 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 1 年以上継続する慢性咳嗽を有し、治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽と診断</li> <li>2) スクリーニング前 5 年以内に撮影された胸部 X 線又は胸部 CT スキャン上に慢性咳嗽に対して大きな影響を与えていると考えられる異常又は他の重大な肺疾患が認められない</li> <li>3) スクリーニング時及びベースライン時の咳重症度 VAS が 40mm 以上</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) スクリーニング前 12 カ月以内に喫煙歴がある又は 20 パック/年を超える喫煙歴がある</li> <li>2) FEV1/FVC が 60%未満</li> <li>3) スクリーニング前 4 週以内に上気道又は下気道感染の病歴又は臨床的に重大な肺の状態の変化が認められた</li> <li>4) 慢性気管支炎(臨床的に有意な量の喀痰[およそテーブルスプーン 1 杯(大さじ 1 杯)を超える痰]を伴う咳嗽が年に 3 カ月以上毎日続き、それが少なくとも連続 2 年以上続く)の既往歴を有する</li> <li>5) アンジオテンシン変換酵素阻害薬をスクリーニング前 3 カ月以内に服用</li> <li>6) スクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満、又はスクリーニング時の eGFR が 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満かつ血清クレアチニンがスクリー</li> </ol>



COUGH-2 (030 試験)	内容
	<p>ニング時の 6 カ月以上前に測定した値と比較して 50%以上上昇</p> <p>7) スクリーニング時の収縮期血圧が 160 mmHg を超える又は拡張期血圧が 90 mmHg を超える</p>
介入方法の詳細	被験者にはゲーファピキサント 45mg+プラセボ又はゲーファピキサント 15mg+プラセボ又はプラセボを 1 日 2 回 52 週間(本治療期 24 週間+延長期 28 週間)経口投与した。
比較対照の詳細	プラセボ
試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
盲検化法	二重盲検法
主要評価項目	<p>(有効性)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)</li> </ul> <p>(安全性)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 有害事象を発現した被験者数</li> <li>• 有害事象により治験薬投与を中止した被験者数</li> </ul>
主な副次評価項目	<p>(有効性) 24 週時における以下の項目</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 起床中の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)</li> <li>② Leicester 咳問診票(LCQ)の合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合</li> <li>③ 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合</li> <li>④ 咳重症度日誌(CSD)の合計スコアの週平均がベースラインから 1.3 ポイント以上又は 2.7 ポイント以上減少した被験者の割合</li> <li>⑤ 咳重症度 VAS がベースラインから 30mm 以上減少した被験者の割合</li> </ol>
統計解析手法	<p>(有効性)</p> <p>分析方法:          主要評価項目の一次分析は咳嗽頻度データの自然対数スケールで実施する。また、主要評価項目及び副次評価項目の①の分析には対数変換された咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)のベースラインからの変化を使用する。</p> <p>検定法:          [主要評価項目及び副次評価項目①]          対数変換した咳嗽頻度を従属変数とした経時データ型共分散分析モデル</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 固定効果: 投与群、時点、投与群と時点の相互作用、性別、地域</li> <li>• 共変量: 対数変換したベースライン値及び対数変換したベースライン値と時点の相互作用</li> <li>• モデル: ベースライン時、4、8、12、16、20 及び 24 週時のデータ</li> </ul> <p>[副次評価項目②～⑤]          ロジスティック回帰モデル</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 共変量: 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域、ベースライン連続変数及び時点ごとのベースライン連続変数の</li> </ul>

COUGH-2 (030 試験)	内容
	<p>相互作用 多重性調整: 事前に規定した固定順序法を用いた。 次に示す 24 週時の有効性評価項目を、以下の順に検定した。なお、各評価項目の MK-7264 45 mg 群を以下の順序で検定し、さらに同様の順序で MK-7264 15 mg 群を検定した。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)(主要評価項目)</li> <li>2) 起床中の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)(副次評価項目)</li> <li>3) LCQ 合計スコアがベースラインから 1.3 ポイント以上増加した被験者の割合(副次評価項目)</li> <li>4) 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合(副次評価項目)</li> </ol> <p>主要解析対象集団:FAS</p> <p>(安全性) 味覚に関連する有害事象(味覚消失、味覚不全、味覚過敏、味覚減退、味覚障害)及び口の錯感覚/感覚鈍麻を重要な有害事象とした。 主要解析対象集団:APaT</p>
サンプルサイズ	<p>ゲーファピキサント 15mg: n=440 ゲーファピキサント 45mg: n=439 プラセボ: n=435</p>
フォローアップ期間	<p>本治療期 24 週間+延長期 28 週間</p>
対象者の主な背景要因	<p>平均年齢 ゲーファピキサント 15mg: 58.6 歳(女性 74.8%) ゲーファピキサント 45mg: 57.8 歳(女性 74.9%) プラセボ: 58 歳(74.9%)</p>
主要評価項目の結果	<p>(有効性) 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)の減少に関して、ゲーファピキサント 45mg 群はプラセボ群に対して優越性を示し(p=0.031; 対数変換した咳嗽頻度を従属変数とした経時データ型共分散分析モデル*)、プラセボで補正した減少率は-14.64%(95%信頼区間: -26.07, -1.43)だった。</p> <p>(安全性) 有害事象発現例数(%) ゲーファピキサント 15mg: 373(84.4%) ゲーファピキサント 45mg: 399(90.7%) プラセボ: 349(80.8%)</p> <p>投与中止に至った副作用は、ゲーファピキサント 45mg 群では 88 例(味覚不全 44 例、味覚消失 13 例、味覚障害 8 例、咳嗽 7 例、悪心 6 例、味覚減退 5 例、上腹部痛、口内乾燥、胃食道逆流性疾患が各 3 例、蕁麻疹、下痢、流涎過多、頭痛、不眠症、嚥下障害が各 2 例、食欲減退、浮動性めまい、腹痛、咽頭感覚鈍麻、咽頭腫脹、咽頭異常感覚、咽喉刺激感、咽喉乾燥、息詰まり感、口の感覚鈍麻、口の錯感覚、慢性胃炎、胃酸過多、異物感、構語障害、灼熱感、皮膚変色、片頭痛、ビタミン D 欠乏、嘔吐、呼吸困難が各 1</p>

COUGH-2 (030 試験)	内容
	<p>例)、ゲーファピキサント 15mg 群では 25 例(味覚不全 6 例、悪心、下痢、頭痛が各 3 例、味覚減退 2 例、前兆を伴う片頭痛、回轉性めまい、浮動性めまい、腹痛、胃炎、消化不良、流涎過多、無力症、嘔吐、トランスアミナーゼ上昇、血圧上昇、蕁麻疹、斑状丘疹状皮疹、筋痙縮、口の感覚鈍麻、咽頭腫脹、咽喉刺激感が各 1 例)、プラセボ群では 14 例(悪心 3 例、咳嗽、頭痛が各 2 例、皮膚炎、そう痒症、脱毛症、斑状皮疹、うつ病、精神運動機能障害、味覚不全、味覚減退、発熱、回轉性めまい、浮動性めまい、血尿、消化不良、嘔吐が各 1 例)だった。本試験において重篤な副作用は、ゲーファピキサント 45mg 群では低血糖の 1 例だった。ゲーファピキサント 15mg 群及びプラセボ群では認められなかった。本試験における死亡例はゲーファピキサント 15mg 群で心肺不全が 1 例認められ、治験薬との因果関係は否定された。</p>
<p>主な副次評価項目の結果</p>	<p>① 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)の減少に関して、ゲーファピキサント 45mg 群はプラセボ群に対して優越性を示し(p=0.031; 対数変換した咳嗽頻度を従属変数とした経時データ型共分散分析モデル*)、プラセボで補正した減少率は-14.64%(95%信頼区間: -26.07, -1.43)だった。</p> <p>② 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)の減少に関して、ゲーファピキサント 45mg 群はプラセボ群に対して優越性を示し(p=0.031; 対数変換した咳嗽頻度を従属変数とした経時データ型共分散分析モデル*)、プラセボで補正した減少率は-14.64%(95%信頼区間: -26.07, -1.43)だった。 * 投与群、時点、投与群と時点の交互作用、性別、地域、LCQ 合計スコアのベースライン値及び LCQ 合計スコアのベースライン値と時点の交互作用を共変量とした。</p> <p>③ 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)がベースラインから 30%以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサント 45mg 群で 72.6%、プラセボ群で 66.3%だった。</p> <p>④ 24 週時の CSD 合計スコアの週平均がベースラインから 1.3 ポイント以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサント 45mg 群で 76.4%、プラセボ群で 68.5%でした。2.7 ポイント以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサント 45mg 群で 56.2%、プラセボ群で 44.5%だった。</p> <p>⑤ 24 週時の咳重症度 VAS がベースラインから 30mm 以上減少した被験者の割合は、ゲーファピキサント 45mg 群で 53.8%、プラセボ群で 43.4%だった。</p>
<p>試験の限界</p>	<p>治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽に対する認可された医薬品がないため、これらの試験に実薬対照群が含まれていなかった。</p>

### 3.3 クリニカルクエスチョン(異なる比較対照あるいは単群試験)

該当なし

### 3.4 システマティックレビュー(異なる比較対照あるいは単群試験)

該当なし

### 3.5 既存データの再解析

該当なし

### 3.6 メタアナリシスの詳細

該当なし

### 3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果

該当なし

### 3.8 追加的有用性の有無に関する評価

COUGH-1 では、主要評価項目である 12 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)の減少に関して、ゲーファピキサント 45mg 群はプラセボ群に対して優越性を示し( $p=0.041$ ; 対数変換した咳嗽頻度を従属変数とした経時データ型共分散分析モデル)、プラセボで補正した減少率は $-18.45\%$ (95%信頼区間:  $-32.92, -0.86$ )であった。

有害事象は、ゲーファピキサント 45 mg 群  $85.6\%$ (208/243 例)、プラセボ群  $75.7\%$ (184/243 例)に認められ、中止に至った有害事象は、ゲーファピキサント 45 mg 群  $21.0\%$ (51/243 例)、プラセボ群  $5.8\%$ (14/243 例)に認められた。

COUGH-2 においても、主要評価項目である 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)の減少に関して、ゲーファピキサント 45mg 群はプラセボ群に対して優越性を示し( $p=0.031$ ; 対数変換した咳嗽頻度を従属変数とした経時データ型共分散分析モデル)、プラセボで補正した減少率は $-14.64\%$ (95%信頼区間:  $-26.07, -1.43$ )であった。

有害事象は、ゲーファピキサント 45 mg 群  $90.7\%$ (399/440 例)、プラセボ群  $80.8\%$ (349/432 例)に認められ、中止に至った有害事象は、ゲーファピキサント 45 mg 群  $22.7\%$ (100/440 例)、プラセボ群  $5.8\%$ (25/432 例)に認められた。

上記の結果を踏まえ、ゲーファピキサント 45 mg は COUGH-1、COUGH-2 の有効性の主要評価項目である、それぞれ 12 週時、24 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)においてプラセボ群に対して優越性を示したこと、安全性についても許容可能なプロファイルを有しており、忍容性が確認されたことから、難治性(治療抵抗性又は原因不明)の慢性咳嗽患者に対して追加的有用性を有すると判断した。

追加的有用性の有無に関する評価について表 14 に示す。

表 14. 追加的有用性の有無に関する評価

対象集団	18 歳以上の治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽患者
介入	ゲーファキサント
比較対照	プラセボ
アウトカム	12 週時又は 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数) 有害事象発現割合及び投与中止割合 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象を発現した被験者数</li> <li>・ 有害事象により治験薬投与を中止した被験者数</li> </ul>
追加的有用性の有無	■追加的有用性あり □「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	□ RCT のメタアナリシス ■ 単一の RCT □ 前向きと比較観察研究 □ RCT の間接比較 □ 単群試験の比較 □ 臨床データなし
追加的有用性の有無を判断した理由	COUGH-1、COUGH-2 の両試験より、主要評価項目である臨床的有効性において、ゲーファピキサント 45mg 群はプラセボ群に対して優越性を示した。また、安全性についても許容可能なプロファイルを有しており、忍容性が確認されたことから、ゲーファピキサントは、難治性(治療抵抗性又は原因不明)の慢性咳嗽患者に対して追加的有用性を有すると判断した。

## 4. 分析方法の詳細

### 4.1 分析方法

#### 4.1.1 費用対効果の算出方法

医療経済評価モデル（マルコフモデル）の概要

難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽患者において、ゲーファピキサント 45mg を無治療もしくは経過観察と比較し、長期の臨床効果及び経済性を評価するため費用対効果分析マルコフモデルを構築した。マルコフモデルは、治療実施、治療終了及び死亡の3種類の健康状態より構成される。

これらの健康状態は次の理由により、咳の重症度ではなく治療の状況により定義した。

- 1) 難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽の重症度、並びにそれに伴う臨床アウトカムや経済性に関する研究が限られているため
- 2) 第Ⅲ相試験第で得られたデータを最大限活用することにより分析結果の不確実性を軽減するため

S.S. Birring により開発された質問票である Leicester Cough Questionnaire (LCQ) が唯一の検証された咳の状態を評価する質問票であり、臨床上意義のある改善を示すのは 1.3 点以上の上昇とされている。<sup>49)</sup>すなわち、咳の重症度を示す指標の代わりに咳の改善の度合いにより臨床上意義があるか無いかを判定した。治療への反応有無(i.e. responder vs. non-responder) によるモデルの検討も行ったが、分析の不確実性の増大につながる LCQ 質問票の欠損データが多数存在したことより、このモデルは採用しなかった。

以上より、本分析では治療の状況によるシンプルなモデルを採用した。

図 3 にモデルの構造を示す。

主たるアウトカムは医療費、質調整生存年(Quality-Adjusted Life Years; QALYs)である。治療に伴う管理費用は、日本国内の呼吸器専門医 3 名とのコンサルテーションより得られた知見に基づき令和 4 年度診療報酬点数を用いて推計した。

また、社会の立場での分析には、第Ⅲ相試験の COUGH-1 及び COUGH-2 において Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)質問票を用い得られた結果を元に、咳症状に伴う労働生産性損失額を推計し用いた<sup>51),52)</sup>。生命表は政府統計より死亡率を、また COUGH-1 及び COUGH-2 より得られた EQ-5D-5L の結果を用い QOL 値の推計を行った<sup>51-54)</sup>。

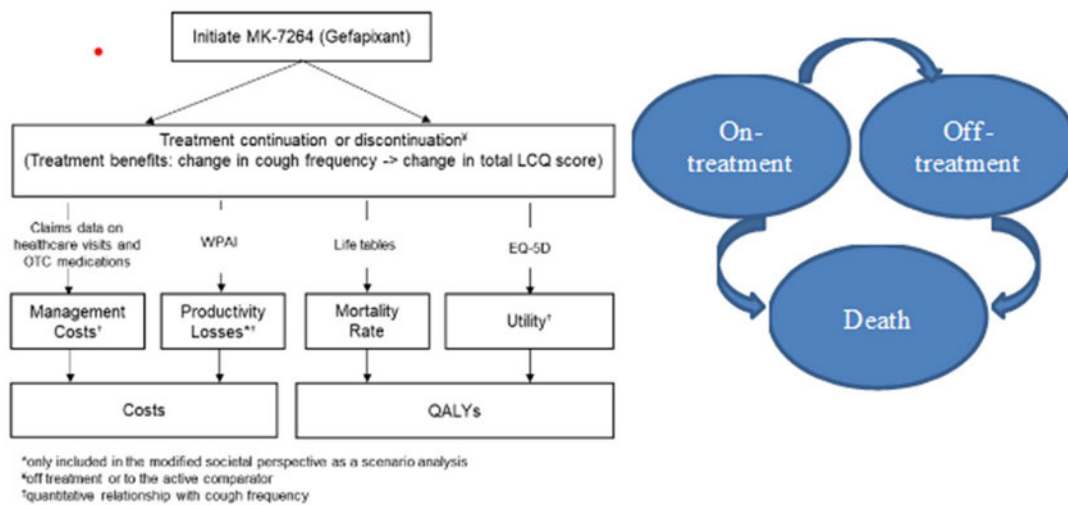


図 3 モデル概念図

### 分析対象集団

18歳以上の難治性（治療抵抗性又は原因不明）の慢性咳嗽の成人患者を分析対象集団とする。本分析では、表 15 に示す通り第Ⅲ相試験である COUGH-1 及び COUGH-2 の治療抵抗性又は原因不明の慢性咳嗽の患者集団を統合し分析対象集団とした。患者集団の統合による分析結果への影響は殆ど無いことが確認されている。

表 15. 分析対象集団

	値	根拠
年齢(平均)	██████	COUGH-1 及び COUGH-2 <sup>51),52)</sup>
女性の割合	██████	

\* COUGH-1 及び COUGH-2 を統合した患者集団のデータ<sup>51),52)</sup>

### 介入と比較対照技術

介入はゲーファピキサント 45mg である。また、難治性の慢性咳嗽の適応を有する薬事承認された薬剤が存在しないため、比較対照技術は無治療・経過観察(但し、原疾患に対する標準治療を含む)を第Ⅲ相試験の比較対照であるプラセボとした。尚、第Ⅲ相試験において、原疾患に対する標準治療は治験実施中も継続して施行されている。

### 分析の立場

ベースケースは公的医療の立場とし、分析には直接医療費のみを考慮した。一方、シナリオ分析では、生産性損失も考慮した社会の立場での分析を行った。

## 分析期間、及び割引率

本分析では対象疾患の特性をふまえ 1 年間の臨床効果及び費用を推計した。さらに中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第 3 版(分析ガイドライン)に基づき、効果及び費用ともに 2.0%を割引率として適用した<sup>10),55)</sup>。

## アウトカム

モデルでは、効果について QALYs、費用については薬剤費用、治療管理費用と生産性損失をそれぞれアウトカムとして推計した。比較対照のプラセボ群に対するゲーファピキサント 45mg 群の増分の効果と費用を算出し、1QALY 獲得に要する費用を増分費用効果比(Incremental cost-effectiveness ratios; ICERs)として計算した。

## モデルサイクル

モデルでは、次の理由により 12 週間の治療期間に相当する 3 カ月を 1 サイクルとした。

- 第Ⅲ相試験での EQ-5D-5L のデータ収集時期(12 週時及び 24 週時)に合わせた。
- ゲーファピキサント 45mg の効果を正確に把握するためには、より短いモデルサイクルが適切である。

## モデルの妥当性評価

本分析で使用したモデルについて、国際医薬経済・アウトカム研究学会(The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; ISPOR)のタスクフォースが推奨する数理モデル評価手法により、モデルの内的妥当性、及び外的妥当性を確認した<sup>56)</sup>。

さらに各種パラメータに極限值を投入してのテスト、並びに実患者集団におけるアウトカムに類似するアウトプットがマルコフモデルから得られるかを治験の結果との比較により確認を行った。

### 4.1.2 モデルで使用した仮定

本分析における健康アウトカムは QALY であり、COUGH-1 及び COUGH-2 の 12 週時と 24 週時の EQ-5D-5L の結果より得られる効用値に基づく<sup>51),52)</sup>。

また、ゲーファピキサント 45mg 群の患者の効用値は時間とともに変化する可能性はあるが、難治性咳嗽は慢性の疾患であり、本剤の効果の減少を示すエビデンスが無いため、モデルでは治療効果は平均の効用値が一定と仮定した。表 16 にモデルで使用した仮定の要約を示す。



表 16. 主要なモデルパラメータと仮定

パラメータ	分析で使用した仮定
健康状態と効用値	健康状態： ゲーファピキサントによる治療施行中、治療中止、死亡 効用値： ゲーファピキサントによる治療中止と、プラセボ投与ありと投与無しは効用値に差なしと仮定した。よってモデルではこれらの状態について効用値の計算を行っていない。
効果	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 難治性の慢性咳嗽の状態及び治療は死亡への影響は無し</li> <li>・ ゲーファピキサントによる治療に由来する効用値の改善は分析期間を通じ一定</li> <li>・ 投与量は一定で 45mg、増量や減量は無し</li> <li>・ ゲーファピキサントの治療効果は分析期間を通じ一定</li> </ul>
安全性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 有害事象によるゲーファピキサントの治療中止後の治療再開は無し</li> <li>・ 主たる有害事象は味覚障害と胃腸障害</li> <li>・ 殆どの味覚障害、胃腸障害は治療中止で改善され、これらのための治療は無し</li> </ul>
医療費	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療費は毎月の通院での再診料、処方箋発行料、6 カ月に 1 度の肺機能検査、血液生化学検査、尿検査、及び胸部 X 線撮影を考慮</li> <li>・ ゲーファピキサントによる味覚障害のための治療費は無し(ゲーファピキサント投与中止で改善するため)</li> </ul>
治療中止	ゲーファピキサントの治療中止後のモデルサイクルでは、患者は無治療、原疾患の治療は継続と仮定し、それに伴う費用と効果は考慮
ソーシャルコスト	厚生労働省の 2021 年度統計より、日本人の就業状態は労働力調査、及び時間あたりの賃金は賃金構造基本統計調査のデータを使用

#### 4.2 分析で使用したパラメータ

費用対効果の検討に関する基本分析で使用したパラメータを表 17 に示す。

表 17.基本分析で使用したパラメーター一覧

	項目	値	根拠
モデルの設定	分析の立場	公的医療	分析ガイドライン
	分析期間	1年	-
	割引率(費用)	2%	分析ガイドライン
	割引率(健康アウトカム)	2%	分析ガイドライン
	モデルサイクル		-
分析対象患者	治療開始年齢		COUGH-1 及び COUGH-2 統合した患者集団のデータ
	女性の割合		
安全性	ゲーファピキサント <ul style="list-style-type: none"> <li>味覚障害 12 週/24 週</li> <li>胃腸障害(下痢、口渇、吐き気) 12 週/24 週</li> </ul>		COUGH-1 及び COUGH-2 を統合した患者集団のデータ
	プラセボ <ul style="list-style-type: none"> <li>味覚障害 12 週/24 週</li> <li>胃腸障害(下痢、口渇、吐き気) 12 週/24 週</li> </ul>		
効果	ゲーファピキサントの効果は以下の効用値の改善及び投与中止により示される	-	-
投与中止	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 サイクルで投与中止割合及び投与中止までの期間</li> </ul>		COUGH-1 及び COUGH-2 を統合した患者集団のデータ
	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 サイクルで投与中止割合及び投与中止までの期間</li> </ul>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 サイクルで投与中止割合及び投与中止までの期間</li> </ul>		
効用値	ベースライン		COUGH-1 及び COUGH-2 の 12 週時、24 週時に収集された EQ-5D-5L のデータ
	ゲーファピキサントの増分効用値		COUGH-1 及び COUGH-2 の 12 週時、24 週時に収集された EQ-5D-5L のデータより統計モデルを用い推計
医療資源の利用	定期受診費用 (3 カ月単位)	9,735 円 (毎月の再診料 730 円、薬剤情報提供料 130 円、6 カ月毎の肺機能検査 900 円、尿検査 4380 円、生化学検査 2430 円、X	呼吸器専門医とのコンサルテーション

	項目	値	根拠
		線撮影 2100 円より 算定)	
	有害事象の治療費 (3 カ月単位)	0 円	味覚関連の有害事象に関する薬剤等 に関し確認のため追加の文献調査を行 ったところ、亜鉛等の報告があった (61-63)。亜鉛は一般的に味覚関連の 有害事象の改善に使用されるサプリ メントであり、OTC で入手可能なた め本分析では考慮していない。また、 胃腸障害についても症状が軽度で治 療を必要としなかったことから、本 分析で治療費用を考慮しなかった。
	ゲーファピキサント薬剤費 (一日あたり)	406.4 円	45mg1 錠 203.20 円 (2022 年 4 月時点)
労働生産性	就業状態 <ul style="list-style-type: none"> <li>55-64 歳</li> <li>≥ 64 歳</li> </ul>	51.85% 13.62%	2021 年労働調査 を用い算出
	時給 <ul style="list-style-type: none"> <li>55-64 歳</li> <li>≥ 64 歳</li> </ul>	1624.03 円 1358.64 円	2021 年賃金構造 基本統計調査を用 い算出

## 投与中止

投与中止は、有害事象の発生確率、医療資源の利用、並びにアウトカム指標の効用値の各モデルサイクルでの推計に影響を及ぼす。4 サイクルまでは第Ⅲ相試験のデータより得られたデータに基づく。

52 週の観察期間がある COUGH-1 及び COUGH-2 の統合データを用い各サイクルでの投与中止率を推計した<sup>51),52)</sup>。52 週まで各週におけるゲーファピキサント群、並びにプラセボ群の投与を中止した患者数とその割合を表 18 に示す。さらに、COUGH-1 及び COUGH-2 の統合データに基づく各週の遷移確率を表 19 に示す<sup>51),52)</sup>。

3 サイクル以降、投与中止割合はゲーファピキサント群で約 4%、プラセボ群は約 2%で推移していることより、シナリオ分析において検討する際の全生存期間において 3 サイクル以降、投与中止割合は一定と仮定した。

**表 18 52 週まで各週におけるゲーファピキサント群、並びにプラセボ群の投与を中止した患者数<sup>57)</sup>**

Week of Discontinuation	プラセボ群 N=145		ゲーファピキサント群 N=252	
	n (%)	Cumulative n (%)	n (%)	Cumulative n (%)
Week 1				
Week 2				
Week 3				
Week 4				
Week 5				
Week 6				
Week 7				
Week 8				
Week 9				
Week 10				
Week 11				
Week 12				
Week 13				
Week 14				
Week 15				
Week 16				
Week 17				
Week 18				
Week 19				
Week 20				
Week 21				

Week of Discontinuation	プラセボ群 N=145		ゲーファピキサント群 N=252	
	n (%)	Cumulative n (%)	n (%)	Cumulative n (%)
Week 22				
Week 23				
Week 24				
Week 25				
Week 26				
Week 27				
Week 28				
Week 29				
Week 30				
Week 31				
Week 32				
Week 33				
Week 34				
Week 35				
Week 36				
Week 37				
Week 38				
Week 39				
Week 40				
Week 41				
Week 42				
Week 43				
Week 44				
Week 45				
Week 46				
Week 49				
Week 51				
Week 52				

パーセンテージは各群で投与中止した患者全数における割合  
n= 各週での投与中止患者数  
N= 患者総数

表 19 両群での各サイクルにおける遷移確率<sup>57)</sup>

ゲーファピキサント群			Total N	682
Week of Discontinuation	n (%*)	Cumulative n (%*)	Discontinuation n	each cycle (% <sup>+</sup> )
Week 12				
Week 24				
Week 36				
Week 48				

プラセボ群			Total N	678
Week of Discontinuation	n (%*)	Cumulative n (%*)	Discontinuation n	each cycle (%+)
Week 12				
Week 24				
Week 36				
Week 48				

\*:52 週までの投与中止患者総数(252)を分母とした割合

+:投与継続の患者総数を分母とした割合

#### 4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

第Ⅲ相の COUGH-1 及び COUGH-2 において、ゲーファピキサント 45mg の有効性評価のため、主要評価項目として、それぞれ 12 週時及び 24 週時の 24 時間の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)、及び副次評価項目として、それぞれ 12 週時及び 24 週時における起床中の咳嗽頻度(1 時間あたりの回数)、並びに 12 週時及び 24 週時にて安全性のデータを収集した。

モデルサイクル間で異なる有害事象発生確率は、試験で報告された有害事象のデータに基づいて検討し分析で考慮した。

表 20 に COUGH-1 及び COUGH-2 における報告された発生確率 5%を超える有害事象を示す。ゲーファピキサント群は、プラセボ群と比較し有害事象が全体的に多く、また薬剤関連が多く、その中で主たる有害事象は味覚関連であった<sup>51),52)</sup>。味覚関連以外の有害事象は両群で同程度であった。

モデルは 12 週が 1 サイクルのため、有害事象の発生確率に COUGH-1 の 12 週時のデータを用いた。COUGH-2 は 12 週時での集計を行っていないためデータが無い。尚、COUGH-2 は観察期間が長く有害事象報告が COUGH-1 より多いが、両群間の差は両試験で差が無く同程度である。

分析では、COUGH-1 の 12 週時のデータに基づき、報告された全有害事象の内、発生確率が 5%以上、かつ対プラセボ群で 10%以上の差がある味覚障害と胃腸障害を考慮した。表 20 に、器官別・Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) に基づき、本分析で考慮した有害事象を示す。

ゲーファピキサント群での投与中止の主たる理由は有害事象のため(表 21)、1 サイクル後の有害事象発生確率は、治験総括報告書より有害事象のため投与中止した患者を除いた人数を用い算出した。表 22 に、12 週時で COUGH-1 結果より本分析で考慮した味覚に関連する有害事

象や胃腸障害のためゲーファピキサントの投与を中止した患者一覧を示す。表 23 では、本分析の 1 サイクル以降で用いた有害事象の発生確率を示す。これらは COUGH-1 で有害事象により投与中止した患者数と有害事象の発生確率から算出した。

表 20. 発生率 5%以上の有害事象一覧 - COUGH1 及び COUGH-2

試験		COUGH-1 (12 weeks) <sup>52)</sup>		COUGH-2 (24 weeks) <sup>51)</sup>	
介入/比較対照		プラセボ	ゲーファピキサント 45mg	プラセボ	ゲーファピキサント 45mg
総患者数		243	243	433	440
* 有害事象	胃腸障害	██████████	██████████	██████████	██████████
	下痢	█	█	██████████	██████████
	口内乾燥	██████████	██████████	██████████	██████████
	悪心	██████████	██████████	██████████	██████████
	一般・全身障害および投与部位の状態	██████████	██████████	██████████	██████████
	感染症及び寄生虫症	██████████	██████████	██████████	██████████
	インフルエンザ	--	--	██████████	██████████
	上咽頭炎	██████████	██████████	██████████	██████████
	上気道感染	--	--	██████████	██████████
	尿路感染	--	--	██████████	██████████
	傷害, 中毒および処置合併症	██████████	██████████	██████████	██████████
	臨床検査	--	--	██████████	██████████
	代謝及び栄養障害	██████████	██████████	██████████	██████████
	筋骨格系及び結合組織障害	██████████	██████████	██████████	██████████
	背部痛	--	--	██████████	██████████
	味覚関連	██████████	██████████	██████████	██████████
	神経系障害	██████████	██████████	██████████	██████████
	味覚消失	█	██████████	██████████	██████████
味覚不全	██████████	██████████	██████████	██████████	
頭痛	██████████	██████████	██████████	██████████	



試験		COUGH-1 (12 weeks) <sup>52)</sup>		COUGH-2 (24 weeks) <sup>51)</sup>	
介入／比較対照		プラセボ	ゲーファピキサント 45mg	プラセボ	ゲーファピキサント 45mg
	味覚減退	--	--	■	■
	味覚障害	■	■	■	■
	呼吸器、胸郭および縦隔障害	■	■	■	■
	咳嗽	--	--	■	■
	皮膚及び皮下組織障害	■	■	■	■

\*有害事象名は MedDRA 推奨用語を用い、細字は分析で考慮するか否かを検討

表 21. 投与中止理由 - COUGH-1 及び COUGH-2<sup>51),52)</sup>

試験		COUGH-1 (12 weeks) <sup>52)</sup>		COUGH-2 (24 weeks) <sup>51)</sup>	
介入／比較対照		プラセボ	ゲーファピキサント 45mg	プラセボ	ゲーファピキサント 45mg
総患者数		243	243	433	440
投与中止	中止症例総数	■	■	■	■
	有害事象関連	■	■	■	■
	薬剤関連有害事象	■	■	■	■

表 22. COUGH-1 で分析に含む有害事象による投与中止<sup>52)</sup>

試験 介入／有害事象	COUGH-1 (12 weeks) <sup>52)</sup>	
	プラセボ	ゲーファピキサント 45mg
総患者数	243	243
胃腸炎	0 (0%)	7 (2.9%)
下痢	0 (0%)	0 (0%)
口内乾燥	0 (0%)	2 (0.8%)
悪心	0 (0%)	1 (0.4%)
神経系障害	3 (1.2%)	28 (11.5%)
味覚消失	0 (0%)	12 (4.9%)
胃食道逆流性疾患	--	--
味覚不全	0 (0%)	13 (5.3%)
頭痛	2 (0.8%)	1 (0.4%)
口の感覚鈍麻	--	--
味覚減退	--	--
口の錯覚感	--	--
味覚障害	0 (0%)	1 (0.8%)

表 23. 分析で使用了有害事象発生確率- COUGH-1 及び COUGH-2 の統合データ<sup>52)</sup>

サイクル	有害事象	ゲーファピキサント群	プラセボ群
1 サイクル	味覚関連	■	■
	胃腸障害	■	■
2 サイクル以降	味覚関連	■	■
	胃腸障害	■	■

#### 4.2.2 QOL 値の詳細

COUGH-1 及び COUGH-2 において、患者報告アウトカム of 質問票である SF-12、EQ-5D-5L、及び咳症状に特異的な Leicester cough questionnaire (LCQ)を用い、ゲーファピキサント 45mg の健康関連 QOL への影響を評価した。52 週間の観察期間においては LCQ のみを、EQ-5D-5L 及び SF-12 を 12 週時と 24 週時に質問票を実施した。

EQ-5D-5L は、健康関連 QOL を 5 項目(移動の程度、身の回りの管理、ふだんの生活、痛み・不快感、及び不安・ふさぎ込み)のそれぞれに関し、健康状態を 5 段階で自己評価する質問票である<sup>58)</sup>。本分析では池田ら(2015)による日本人の効用値換算式を用い QOL 値から効用値を求めた<sup>59)</sup>。

ゲーファピキサント群及びプラセボ群のベースラインの効用値は、COUGH-1 及び COUGH-2 の統合データから得られた 0.73 を使用した<sup>51),52)</sup>。分析に使用したモデルは疾患の重症度ではなく治療状態に基づく構造であり、従来の一つの健康状態において同一の効用値を割り当てるアプローチはゲーファピキサントのベネフィットを過小評価する可能性がある。

そのため、統計モデルにより得られた 24 週間の観察期間でのプラセボ群に対するゲーファピキサント群の平均の増分効用値を用いた(表 24)<sup>60)</sup>。

分析では、統計モデルによりベースラインの患者背景と、プラセボ群に対するゲーファピキサント群の増分効用値に含まれると考えられるプラセボ効果を調整した。

投与あり症例のみの健康 QOL 値を反映した EQ-5D のデータであることを確かなものとするため、投与ありの定義を厳密にした。投与継続の場合は、最終の服用と EQ-5D-5L によるデータ取得までの期間は効用値に変化無しとした。増分の効用値はゲーファピキサント群で投与ありの健康状態に割り当てた。ゲーファピキサント投与無し、プラセボ投与有り、及びプラセボ投与無しの3つの健康状態では、効用値に差は無し、と仮定した。よってこれらの健康状態には割り当てていない。

ゲーファピキサント群の健康 QOL に有害事象による影響が観察されたため、有害事象関連の効用値低下を分析では追加的に考慮していない。

表 24. 観察期間(24 週間)におけるゲーファピキサント 45mg 及びプラセボ投与あり集団の  
 効用値 — COUGH-1 及び COUGH-2 統合データ<sup>60)</sup>

	N <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	ベースラインからの 平均変化量 (SE) <sup>c</sup>	ゲーファピキサント45mg (対 プラセボ)	
				効用値(平均) [95 %-CI] <sup>c</sup>	p値
ゲーファピキサント群	682	■	■	■	■
プラセボ群	678	■	■	■	■

a: Full-analysis set  
 b: EQ-5D分析の対象例数  
 c: ベースライン時から24週までの各来院時までの変化量からなるMixed Model Repeated Measures (MMRM) に基  
 づく。モデルの共変数は治療、継続期間、性別、地域やベースライン時の値など  
 CI: Confidence Interval; SE: Standard Error

### 4.2.3 費用のパラメータの詳細

#### 4.2.3.1 直接医療費

本分析では、直接医療費として来院時にかかる再診料、臨床検査等の薬剤費以外の費用を考慮した。

#### 4.2.3.2 薬剤費

薬剤費として、ゲーファピキサントは 1 回 45mg を 1 日 2 回経口投与のため、1 日あたりの薬剤費は 406.4 円(薬価:45mg 1 錠 203.2 円)である。投与中止及び投与中止までの期間を考慮して正確に薬剤にかかる費用を算出した。

表 25 に COUGH-1 及び COUGH-2 の統合データに基づく最初の 2 サイクルまでの投与中止までの投与期間を示す。この値をモデルで全サイクルに用いた<sup>59)</sup>。

表 25. 投与中止までのゲーファピキサント群及びプラセボ群の投与期間<sup>60)</sup>

Cycle	ゲーファピキサント群	プラセボ群
1 <sup>st</sup> cycle days (SD)		
2 <sup>nd</sup> cycle onward days (SD)		

難治性の慢性咳嗽の適応がある薬剤が存在しないため標準治療であるプラセボ群に本分析では薬剤費は割り当てていない。

#### 4.2.3.3 有害事象の治療費用

4.2.1 で述べたとおり分析では有害事象として味覚関連と胃腸障害を考慮した。

味覚関連の有害事象に関する薬剤等に関し確認のため追加の文献調査を行ったところ、亜鉛等の報告があった<sup>61-63)</sup>。亜鉛は一般的に味覚関連の有害事象の改善に使用されるサプリメントであり、OTC で入手可能なため本分析では考慮していない。また、胃腸障害についても症状が軽度で治療を必要としなかったことから、本分析で治療費用を考慮しなかった。

#### 4.2.3.4 疾病管理費用

難治性の慢性咳嗽治療に対する確立したガイドラインが日本には無いため呼吸器専門医とのコンサルテーションより得た知見を元に検討した。得られた知見は次の通りである。

- ・ 難治性の慢性咳嗽の確定診断後、原因疾患として喘息や咳喘息等の診断がある患者には咳症状の有無とは関係なく、定期的な呼吸機能検査や一般的な臨床検査を行う。
- ・ 難治性の慢性咳嗽の確定診断後は、咳症状のためにアレルギー検査や CT 等の画像検査を頻回に行うことはない。
- ・ 定期受診は基本的に月一度、ゲーファピキサント群と無治療/経過観察群で差が無い。

以上より、難治性の慢性咳嗽の確定診断後による定期受診での疾病管理費用への影響はゲーファピキサント群と無治療/経過観察群で薬剤費を除き、ないと判断した。

#### 4.2.3.5 間接費用

シナリオ分析で行った社会の立場の分析において、生産性損失・獲得にかかる費用を考慮した。労働生産性に関し広く使用されている Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)質問票は、賃金発生有り・無しいずれの労働における減損を評価する検証された質問票である<sup>64)</sup>。第Ⅲ相試験で、12週時及び24週時にゲーファピキサントの投与による労働生産性損失への影響をWPAI質問票により調査した。

調査回答者は、雇用されている場合に直近の7日間について、健康上の問題で就業できなかった時間数、他の理由で就業できなかった時間数、就業中に健康状態が労働生産性に影響を及ぼした程度、及び賃金を伴わない通常の活動の生産性に健康状態が影響した程度について回答する。WPAI質問票の結果より、労働／勉強時間損失率(Absenteeism)、労働／勉強障害率(Presenteeism)、全般労働／勉強障害率(前記2つを合わせたもの)、日常活動性障害率の4項目が得られる<sup>64)</sup>。

EQ-5Dと同様に同じ統計モデルを用い24週間の観察期間でのゲーファピキサント群とプラセボ群での労働生産性の差の平均を算出した。表26に示す通り平均してゲーファピキサント群において6.67%の労働生産性の改善が見られた。

モデルの1サイクル(3カ月)で日本での正規雇用者の就業時間を480時間とした(1日8時間労働で月に20日間就業)。ゲーファピキサント投与開始後に可能性がある労働生産性増加をより正確に把握するため、就業状況別(正規、非正規)、年齢別及び性別の時間あたりの賃金を考慮した<sup>65),66)</sup>。表27に示す通り、ゲーファピキサント投与により得られる労働生産性は患者一人あたり55~64歳で16.59時間、65歳以上で4.36時間と推計した。性別及び就業状況(正規、非正規)を考慮し加重平均した1時間あたりの賃金は55~64歳で1,624円、65歳以上が1,358円となり(表28)、これらをシナリオ分析の社会の立場での分析に用いた。

表 26. 24 週間の観察期間におけるゲーファピキサント群とプラセボ群の労働生産性の差に関する解析結果<sup>60)</sup>

COUGH-1 及び COUGH-2	N <sup>a</sup>	N <sup>b</sup>	ベースラインからの 平均変化量 (SE) <sup>c</sup>	ゲーファピキサント 45mg (対プラセボ)	
				平均変化量 <sup>c</sup> [95 %-CI]	p 値 <sup>c</sup>
ゲーファピキサント群	682	■	■	■	■
プラセボ群	678	■	■	■	■

a: Full-analysis set  
b: WPAI 分析の対象例数  
c: ベースライン時から 24 週までの各来院時までの変化量からなる Mixed Model Repeated Measures (MMRM) に基づく。モデルの共変数は治療、継続期間、性別、地域やベースライン時の値など  
CI: Confidence Interval; SE: Standard Error; WPAI=Work Productivity and Activity Impairment

表 27. 正規雇用者の割合(性別、年齢、雇用状況での加重平均値)

	男性 (10,000)	%	女性 (10,000)	%	正規雇用者 (加重平均値)
人口 (55~64 歳)	754	100%	764	100%	—
正規雇用者 (55~64 歳)	475	62.97%	186.6	24.42%	51.85%
非正規雇用者 (55~64 歳)	162.8	21.59%	305.6	40.00%	
人口 (≥65歳)	1580	100%	2053	100%	—
正規雇用者 (≥65 歳)	229	14.49%	102.6	5.00%	13.62%
非正規雇用者 (≥65 歳)	266	16.84%	224.6	10.94%	

表 28. 1 時間あたりの賃金

年齢	男性		女性	
	正規雇用	非正規雇用	正規雇用	非正規雇用
55~59 歳	¥2,585	¥2,229	¥1,708	¥1,338
60~64 歳	¥1,988	¥1,900	¥1,465	¥1,295
65~69 歳	¥1,718	¥1,654	¥1,389	¥1,299
70 歳以上	¥1,603	¥1,669	¥1,313	¥1,250
55~64 歳	¥2,229.82		¥1,418.86	
65 歳以上	¥1,536.26		¥1,298.49	
全体	¥1,624.03		¥1,358.64	



## 5 分析結果

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

2022年7月22日開催の費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みに対して、増分費用効果を算出する費用効果分析を実施した。

・実施した分析

- 費用効果分析(増分費用効果比を算出する)
- 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する)

#### 5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比

表29に基本分析の結果を示す。ゲーファピキサント45mgの増分費用効果比(ICER)は1QALYあたり17,563,719円であった。

表29. 基本分析の結果

介入	費用	QALY*	増分費用	増分効果(QALY)	ICER <sup>+</sup>
プラセボ群	■	■			
ゲーファピキサント群	■	■	■	■	■

\*: quality-adjusted life year

+: incremental cost-effectiveness ratio

#### 5.1.2 感度分析

分析における不確実性を評価するため一元感度分析(DSA)及び確率的感度分析(PSA)を行った。パラメータの変動範囲は95%信頼区間あるいは+/-20%と設定し、効用値及び医療資源関連のパラメータについて検討を行った(表30)。

表 30.感度分析での設定一覧

パラメータ	基本分析	一元感度分析	確率的感度分析
<b>健康アウトカム(効用値)</b>			
ゲーファピキサント 45mg による効用値改善(対プラセボ)	■	95%CI (■)	Beta
<b>投与状況</b>			
1 サイクル目の投与中止率(ゲーファピキサント群)	■	+/-20%	Beta
2 サイクル目の投与中止率(ゲーファピキサント群)	■	+/-20%	Beta
3 サイクル以降の投与中止率(ゲーファピキサント群)	■	+/-20%	Beta
1 サイクル目において投与中止までの日数(ゲーファピキサント群)	■	95%CI (■)	Gamma
2 サイクル目以降の投与中止までの日数(ゲーファピキサント群)	■	95%CI (■)	Gamma

\$: 95%信頼区間下限を-0.0045 から 0.00001 へ調整

### 5.1.2.1 シナリオ分析

シナリオ分析として社会の立場での分析、及び全生存期間での分析を行った。

表 31 に社会の立場での分析の結果を示す。尚、この分析では分析期間を 1 年とした。表 32 に全生存期間を分析期間とした公的医療の立場での結果を示す。ICER は基本分析より若干、増加した。

表 31. 社会の立場での分析結果(分析期間:1 年)

		プラセボ群	ゲーファピキサント群
費用	薬剤費		
	定期受診にかかる費用		
	有害事象治療費		
	労働生産性損失費用		
	合計		
増分費用			
QALY			
増分 QALY			
ICER			

表 32. 全生存期間を分析期間とし公的医療の立場での分析

		プラセボ群	ゲーファピキサント群
費用	薬剤費		
	定期受診にかかる費用		
	有害事象治療費		
	合計		
増分費用			
QALY			
増分 QALY			
ICER			

### 5.1.2.2 一元感度分析

モデルの各パラメータを各々の妥当な範囲で変化させ分析結果における不確実性を検討した。

図 5 にゲーファピキサント群の対プラセボ群の一元感度分析の結果を示す。結果が示すようにゲーファピキサントの投与による効用値の対プラセボの改善度合いが最も結果に影響を与え、その他のパラメータによる結果の不確実性への影響はごく僅かであった。

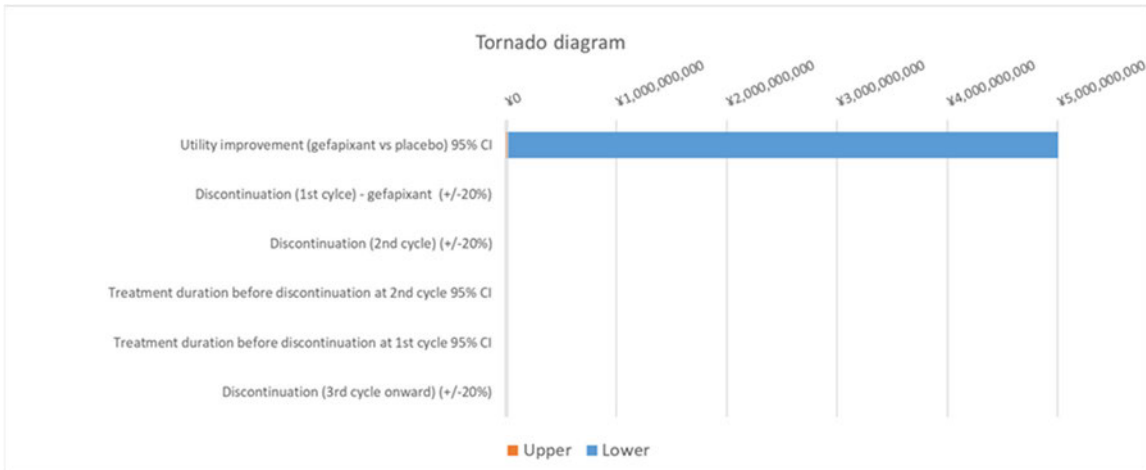


図 4.一元感度分析の結果

### 5.1.2.3 確率的感度分析(PSA)

モデルパラメータに用いた全ての値を同時に変化させ 1,000 回のモンテカルロシミュレーションにより確率的感度分析を実施し、分析結果の不確実性を評価した。図 6 に確率感度分析結果の散布図、及び図 7 に費用効果受容曲線を示す。ゲーファピキサントが費用対効果の基準値である 500 万円を下回り費用対効果良好と判断される確率は ■■■ %であった。

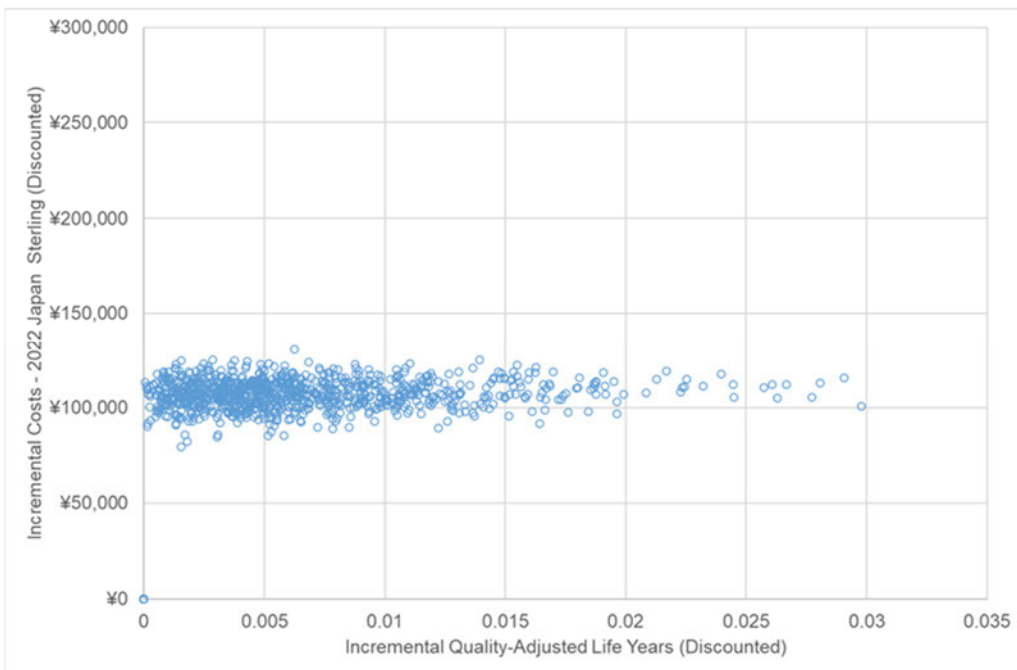


図 6.確率感度分析結果の散布図

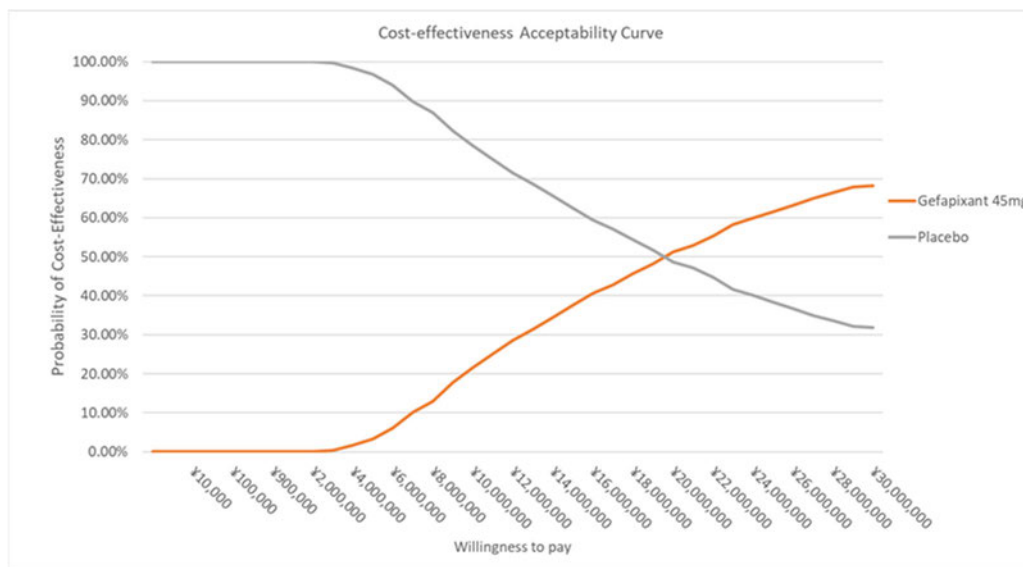


図 5. ゲーファピキサントの費用効果受容曲線

### 5.1.3 分析の妥当性の検討

ゲーファピキサント 45mg は難治性の慢性咳嗽の治療において比較対照技術をプラセボ(無治療・経過観察)とし公的医療の立場で 1 年を分析期間とした場合、ICER の基準値 500 万円を上回り費用対効果は良好ではなかった。一方、社会の立場で労働生産性損失を考慮した分析では、ゲーファピキサント 45mg は比較対照技術のプラセボ(無治療・経過観察)に対し費用対効果は良好であった。一元感度分析によりゲーファピキサントの効用値の改善度合い(対プラセボ)が分析結果に最も影響を及ぼすことが示された。

第Ⅲ相試験(COUGH-1、COUGH-2)で得られたゲーファピキサント群のプラセボ群に対する効用値は、慢性咳嗽において EQ-5D 質問票の感度が低いため十分に捉えられていない可能性が考えられる。

EQ-5D 質問票のような非疾患特異的な質問票は慢性咳嗽患者の QOL の評価には感度が低い可能性があることが以前から示唆されている。Cho(2017)らは専門医を受診する慢性咳嗽の患者において EQ-5D、咳重症度を評価する Visual Analogue Scale (VAS)、及び LCQ を用いそれぞれの結果を比較検討する前向きの研究を行った。その結果、非疾患特異的な EQ-5D は慢性咳嗽の健康状態の評価に適さず、LCQ と多少の関連性は見られたが咳 VAS とは関連性が無いことを報告している<sup>67)</sup>。

社会の立場の分析結果は、慢性咳嗽は QOL 等に影響を及ぼし、疾病負担があるとのこれまでの報告と一致している。Melzer(2021)らは米国で行った National Health and Wellbeing

Survey の結果の報告で慢性咳嗽患者は、背景を調整した咳嗽無しの集団より約 2 倍多く統計的有意差をもって重度のうつ及び不安を訴えていることが示されている<sup>68)</sup>。また、より多くの慢性咳嗽患者が睡眠の問題を有し、咳嗽無しの集団より多くの睡眠時無呼吸(慢性咳嗽患者 15.8%、咳嗽無し集団 10.4%; $p<0.01$ )、不眠症、さらにナルコレプシー((慢性咳嗽患者 12.8%、咳嗽無し集団 6.3%; $p<0.01$ )と診断されていた<sup>68)</sup>。労働生産性においては、咳嗽無しの集団より 20%以上の損失が報告されている<sup>67)</sup>。久保(2021)らの日本人に関する報告でも Melzer(2021)らと同様の結果が示されている<sup>68),69)</sup>。さらに咳嗽無しの集団と比べ、3 倍以上の慢性咳嗽患者が不安を、1.5 倍の患者が睡眠の問題を抱えていることが報告されている<sup>68)</sup>。

また慢性咳嗽患者においては咳嗽無し集団より 10%以上の労働生産性損失が見られた<sup>68)</sup>。以上より、慢性咳嗽は健康面のみでなく、より広い側面に影響を与える問題と言える。

本分析の限界点は難治性の慢性咳嗽に対する治療介入固有の医療資源の利用や疾病管理費用に関するエビデンスが限られていることである。また慢性咳嗽に感度が不十分な EQ-5D を用いた効用値を使用した点などの不確実性を増大させる要因があり、これはゲーファピキサントによりもたらされるベネフィットの過小評価となる可能性がある。また、シナリオ分析として実施した社会の立場での分析の結果も、日常生活全体の活動ではなく労働に伴う生産性損失のみを考慮したため保守的であると考える。

#### 5.1.4 分析結果の解釈

対象集団における分析結果の解釈について表 33 に示す。

表 33. 分析結果の解釈

対象集団	難治性の慢性咳嗽患者
比較対照	無治療・経過観察(原疾患に対する標準治療*を含む) * 標準治療: 咳嗽の原疾患の治療や治療的診断に使用されるステロイド/ $\beta$ 刺激薬合剤、ヒスタミン H1 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬及び中枢性鎮咳薬
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	分析の結果、本対象集団における ICER は [ ] 円/QALY であった。また、確率的感度分析(PSA)の結果は、費用対効果の基準値を

	500 万円とした場合にゲーファピキサント 45mg の費用対効果が良好となる確率は ■■■ %であった。 以上により、「1000 万円超(1500 万円超)」が ICER の所属する区間として妥当と判断する。
--	--

#### 5.1.5 価格調整率の重み[該当する場合のみ]

該当せず

#### 5.1.6 価格の引き上げ[該当する場合のみ]

該当せず

#### 5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析[該当する場合のみ]

難治性の慢性咳嗽による患者の労働生産性への影響は大きいため、労働生産性損失を考慮した社会の立場によるシナリオ分析を実施した。分析期間 1 年間で分析した場合、ゲーファピキサント 45mg は費用対効果が良好であることが示された。労働生産性損失を考慮した分析の詳細を 4.2.3.5 の項に、結果を 5.1.2.1 の表 31 に示した。

#### 5.3 その他の分析[該当する場合のみ]

該当せず

## 6. 再分析用のデータ

使用したソフトウェア	バージョン	ファイル名	提出メディア
Microsoft® Excel® for Office 365 MSO 32bit	2002	Gefapixant_CE_Model_MK7264_v3_Japan .xlsm	電子メール にて送付





## 8. 参考文献

- 1) Ford AP, Dillon MP, Kitt MM, Gever JR. The discovery and development of gefapixant: Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical.2021;235:1-12.
- 2) 日本呼吸器学会咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019 作成委員会編集. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン 2019. 2019.
- 3) Fujimura M. Frequency of Persistent Cough and Trends in Seeking Medical Care and Treatment-Results of an Internet Survey: Allergol Int. 2012 ;61(4) :573-581
- 4) Kanemitsu Y, Kurokawa R, Takeda N, Takemura M, Fukumitsu K, Asano T, et al. Clinical impact of gastroesophageal reflux disease in patients with subacute/chronic cough: Allergol Int 2019; 68: 478-85.
- 5) Morice AH, Jakes AD, Faruqi S, Birring SS, McGarvey L, Canning B, et al. A worldwide survey of chronic cough: a manifestation of enhanced somatosensory response: Eur Respir J 2014; 44: 1149-55.
- 6) リン酸コデイン添付文書  
[https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/730869\\_2242001F1063\\_1\\_01](https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/730869_2242001F1063_1_01)
- 7) Gibson P, Wang G, McGarvey L, Vertigan AE, Altman KW, Birring SS; CHEST Expert Cough Panel. Treatment of Unexplained Chronic Cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report: Chest.2016; 149:27-44.
- 8) McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, Diczpinigaitis PV, Pavord ID, Schelfhout J, et al; COUGH-1 and COUGH-2 Investigators. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X<sub>3</sub> receptor antagonist, in refractory chronic cough and unexplained chronic cough (COUGH-1 and COUGH-2): results from two double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled, phase 3 trials: Lancet. 2022 Mar 5;399(10328):909-923.
- 9) リフヌア®錠 45mg 添付文書 [https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/medicine/details/products002783/?kp\\_prod\\_confirm=yes](https://www.kyorin-pharm.co.jp/prodinfo/medicine/details/products002783/?kp_prod_confirm=yes)

- 10) 福田 敬他. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第3版 2022. [https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline\\_ja.pdf](https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf)
- 11) Song WJ, Chang YS, Faruqi S, Kim JY, Kang MG, Kim S, et al. The global epidemiology of chronic cough in adults: a systematic review and meta-analysis. *European Respiratory Journal*. 2015;45(5):1479-1481.
- 12) Gibson PG, Vertigan AE. Management of chronic refractory cough. *BMJ* (Clinical research ed). 2015;351:h5590.
- 13) Perotin JM, Launois C, Dewolf M, Dumazet A, Dury S, Lebagry F, et al. Managing patients with chronic cough: challenges and solutions. *Therapeutics and clinical risk management*. 2018;14:1041.
- 14) Chamberlain SA, Garrod R, Douiri A, Masefield S, Powell P, Bücher C, et al. The impact of chronic cough: a cross-sectional European survey. *Lung*. 2015;193(3):401-408.
- 15) Irwin RS, French CT, Lewis SZ, Diekemper RL, Gold PM. Overview of the management of cough: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2014;146(4):885-889.
- 16) Wells GS, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013; [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).
- 17) Merck S, Dohme C. Phase 3 Study of Gefapixant (MK-7264) in Adult Participants with Chronic Cough (MK-7264-027). 2020; <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449134>
- 18) McGarvey L, Birring S, Morice A, Dicpinigaitis P, Pavord I, Schelfhout J, et al. Late Breaking Abstract - Two Phase 3 Randomized Clinical Trials of Gefapixant, a P2X3 Receptor Antagonist, in Refractory or Unexplained Chronic Cough (COUGH-1 and COUGH-2). *European Respiratory Journal*. 2020;56(suppl 64):3800.

- 19) Merck S, Dohme C. A Study of Gefapixant (MK-7264) in Adult Participants With Chronic Cough (MK-7264-030). 2020; <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449147>.
- 20) Merck S, Dohme C. Study of Gefapixant (MK-7264) in Adult Japanese Participants With Unexplained or Refractory Chronic Cough (MK-7264-033). 2018; <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03482713>.
- 21) Afferent Pharmaceuticals I. An 8-Week Refractory Chronic Cough Study (MK-7264-021). 2016; <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02612623>.
- 22) Afferent Pharmaceuticals I. A Dose Escalation Study of Gefapixant (AF-219/MK-7264) in Refractory Chronic Cough (MK-7264-010). 2016; <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349425>.
- 23) Smith JA, Kitt MM, Butera P, Smith SA, Li Y, Xu ZJ, et al. Gefapixant in two randomised dose-escalation studies in chronic cough. *The European respiratory journal*. 2020;55(3).
- 24) Morice AH, Kitt MM, Ford AP, Tershakovec AM, Wu WC, Brindle K, et al. The effect of gefapixant, a P2X3 antagonist, on cough reflex sensitivity: A randomised placebo-controlled study. *European Respiratory Journal*. 2019;54 (1) (no pagination)(1900439).
- 25) Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 2015;385(9974):1198-1205.
- 26) Smith JA, Kitt MM, Morice AH, Birring SS, McGarvey LP, Sher MR, et al. Gefapixant, a P2X3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: a randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(8):775-785.
- 27) Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson LJ, MacLeod KJ, McSharry CP, Livingston E, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2004;113(6):1063-1070.

- 28) Evald T, Munch EP, Kok-Jensen A. Chronic non-asthmatic cough is not affected by inhaled beclomethasone dipropionate: A controlled double blind clinical trial. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 1989;44(7):510-514.
- 29) Ribeiro M, Pereira CAD, Nery LE, Beppu OS, Silva COS. High-dose inhaled beclomethasone treatment in patients with chronic cough: A randomized placebo-controlled study. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2007;99(1):61-68
- 30) Pizzichini MMM, Pizzichini E, Parameswaran K, Clelland L, Efthimiadis A, Dolovich J, et al. Nonasthmatic chronic cough: No effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia. *Canadian Respiratory Journal*. 1999;6(4):323-330.
- 31) Sadeghi MH, Wright CE, Hart S, Crooks M, Morice A. Phenotyping patients with chronic cough: Evaluating the ability to predict the response to anti-inflammatory therapy. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2018;120(3):285-291.
- 32) Ellul Micallef R. Effect of terbutaline sulfate in chronic 'allergic' cough. *British Medical Journal*. 1983;287(6397):940-943.
- 33) Hodgson D, Anderson J, Reynolds C, Osborne J, Meakin G, Bailey H, et al. The effects of azithromycin in treatment-resistant cough: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Chest*. 2016;149(4):1052-1060.
- 34) Yousaf N, Monteiro W, Parker D, Matos S, Birring S, Pavord ID. Long-term low-dose erythromycin in patients with unexplained chronic cough: A double-blind placebo controlled trial. *Thorax*. 2010;65(12):1107-1110.
- 35) Birring SS, Wijsenbeek MS, Agrawal S, van den Berg JWK, Stone H, Maher TM, et al. A novel formulation of inhaled sodium cromoglicate (PA101) in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic cough: a randomised, double-blind, proof-of-concept, phase 2 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017;5(10):806-815.

- 36) Dong R, Xu X, Yu L, Ding H, Pan J, Yu Y, et al. Randomised clinical trial: gabapentin vs baclofen in the treatment of suspected refractory gastro-oesophageal reflux-induced chronic cough. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2019;49(6):714-722
- 37) Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, et al. Opiate therapy in chronic cough. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(4):312-315.
- 38) Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2012;380(9853):1583-1589.
- 39) Vertigan AE, Kapela SL, Ryan NM, Birring SS, McElduff P, Gibson PG. Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough a randomized controlled trial. *Chest*. 2016;149(3):639-648
- 40) Institute SPR. Study of the Efficacy and Safety of SCH619734 in Subjects with Chronic Idiopathic Cough. 2006.
- 41) Xu XH, Yang ZM, Chen Q, Yu L, Liang SW, Lv HJ, Qiu ZM. Therapeutic efficacy of baclofen in refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(27):4386-4392.
- 42) Manchester Uo. Open-label Pilot Study of Memantine in Chronic Cough Patients Attending a Specialist Clinic. 2011.
- 43) Morice AH, Birring SS, Smith JA, McGarvey LP, Schelfhout J, Martin Nguyen A, et al. Characterization of Patients With Refractory or Unexplained Chronic Cough Participating in a Phase 2 Clinical Trial of the P2X3-Receptor Antagonist Gefapixant. *Lung*. 2021 Apr;199(2):121-129.
- 44) Abu-Zaid A, Aljaili AK, Althaqib A, Adem F, Alhalal DA, Almubarak AF, et al. Safety and efficacy of gefapixant, a novel drug for the treatment of chronic cough: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Thorac Med*. 2021 Apr-Jun;16(2):127-140.

- 45) Martinez FJ, Afzal AS, Smith JA, Ford AP, Li JJ, Li Y, Kitt MM; Chronic Cough in IPF Study Group. Treatment of Persistent Cough in Subjects with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) with Gefapixant, a P2X3 Antagonist, in a Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Pulm Ther*. 2021 Dec;7(2):471-486.
- 46) Dicipinigaitis PV, Birring SS, Blaiss M, McGarvey LP, Morice AH, Pavord ID, et al. Demographic, clinical, and patient-reported outcome data from 2 global, phase 3 trials of chronic cough. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022 May 13:S1081-1206(22)00406-9.
- 47) Niimi A, Saito J, Kamei T, Shinkai M, Ishihara H, Machida M, et al. Randomised trial of the P2X<sub>3</sub> receptor antagonist sivopixant for refractory chronic cough. *Eur Respir J*. 2022 Jun 2;59(6):2100725.
- 48) Abdulqawi R, Satia I, Kanemitsu Y, Khalid S, Holt K, Dockry R, et al. A Randomized Controlled Trial to Assess the Effect of Lidocaine Administered via Throat Spray and Nebulization in Patients with Refractory Chronic Cough. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Apr;9(4):1640-1647.
- 49) Nguyen AM, Schelfhout J, Muccino D, Bacci ED, La Rosa C, Vernon M, Birring SS. Leicester Cough Questionnaire validation and clinically important thresholds for change in refractory or unexplained chronic cough. *Ther Adv Respir Dis*. 2022 Jan-Dec; 16:17534666221099737.
- 50) Muccino D, Philip G, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, et al. Rationale and Design of Two, Phase 3, Randomized Controlled Trials (COUGH-1 and COUGH-2) of Gefapixant, A P2x3 Receptor Antagonist, in Refractory and Unexplained Chronic Cough. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020: A4700-A4700.
- 51) Merck Sharp & Dohme Corp. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, 12-Month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7264 in Adult Participants with Chronic Cough (PN030) (24 weeks). NJ, USA: Merck Sharp & Dohme Corp.;2020.
- 52) Merck Sharp & Dohme Corp. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo

- controlled, 12-month Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MK-7264 in Adult Participants with Chronic Cough (PN027) (12 weeks). NJ, USA: Merck Sharp & Dohme Corp.;2020.
- 53) Office for National Statistics(ONS). National life tables: UK In. London: Office for National Statistics(ONS); 2020.
- 54) Ministry of Health LaWoJ. Lifetable of Japan In: Ministry of Health LaWoJ, ed. Tokyo, Japan: Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan; 2022.
- 55) Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health NIOPHCH. Guideline for Preparing Cost-Effectiveness Evaluation to the Central Social Insurance Medical Council In: Health NIOPH, ed. Tokyo, Japan National Institute of Public Health; 2022.
- 56) Weinstein MC, O'brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M et al. Principles of good practice for decision analytic modeling in health - care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices— Modeling Studies. *Value in health*. 2003;6(1):9-17.
- 57) Merck Sharp & Dohme LLC. *Additional PN27 and PN30 week 52 analysis. Data on file.* . PA, US: Merck Sharp & Dohme Corp.;2021.
- 58) The EuroQol Group. Valuation of EQ-5D. The EuroQol Group.,. <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/>. Accessed 29/09, 2021.
- 59) Ikeda S, Shiroiwa T, Igarashi A, Noto S, Fukuda T et al. Developing a Japanese version of the EQ-5D-5L value set. *Journal of the National Institute of Public Health*. 2015;64:47-55.
- 60) Merck Sharp & Dohme LLC. *Additional PN27 and PN30 week 24 analysis. Data on file.* PA, US: Merck Sharp & Dohme Corp.;2021.
- 61) Wang T, Glendinning J, Grushka M, Hummel T, Mansfield K. From the Cover: Drug-Induced Taste Disorders in Clinical Practice and Preclinical Safety Evaluation. *Toxicol Sci*. 2017;156(2):315-324.
- 62) Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB Ohrn KEO et al. A



systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1081-1087.

- 63) Schiffman SS. Influence of medications on taste and smell. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2018;4(1):84-91.
- 64) Reilly Associates Health Outcomes Research.  
[http://www.reillyassociates.net/wpai\\_general.html](http://www.reillyassociates.net/wpai_general.html). Accessed 28/09, 2021.
- 65) Statistics of Japan. Labour force survey Statistics of Japan. [https://www.e-stat.go.jp/statsearch/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200531&tstat=000000110001&cycle=7&year=20210&month=0&tclass1=000001040286&tclass2=000001040292&tclass3=000001040293&result\\_back=1&tclass4val=0](https://www.e-stat.go.jp/statsearch/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200531&tstat=000000110001&cycle=7&year=20210&month=0&tclass1=000001040286&tclass2=000001040292&tclass3=000001040293&result_back=1&tclass4val=0). Published 2022. Accessed 3rd Nov., 2022.
- 66) Ministry of Health LaW. Basic Survey on Wage Structure 2021.  
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&toukei=00450091>
- 67) Cho PSP, Fletcher H, Yi D, Turner RD, Birring SS, Higginson I. Chronic cough: health status assessment with EQ-5D-5L questionnaire. *European Respiratory Journal*. 2017;50(suppl 61): **DOI:** 10.1183/1393003.congress-2017.PA637.
- 68) Meltzer EO, Zeiger RS, Dicipinigaitis P, Bernstein JA, Oppenheimer JJ, et al. Prevalence and Burden of Chronic Cough in the United States. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021.
- 69) Kubo T, Tobe K, Okuyama K, Kikuchi M, Chen Y, et al. Disease burden and quality of life of patients with chronic cough in Japan: a population-based cross-sectional survey. *BMJ Open Respiratory Research*. 2021;8(1):e000764.

## 9. 補足資料

### Appendix A: Literature search strategies

Embase 1974 to 2020 October 02; Search executed: October 5, 2020

Table A1: Search strategy for Embase

No.	Terms	Hits
1	exp chronic cough/	4177
2	((chronic adj3 cough) or (unexplained adj3 cough) or (idiopathic adj3 cough) or (refractory adj3 cough) or (unexplained adj3 cough) or (intractable adj3 cough) or (persistent adj3 cough) or (cough adj3 syndrome)).mp.	11598
3	1 or 2	11598
4	Clinical Trial/	985208
5	Randomized Controlled Trial/	622762
6	controlled clinical trial/	464765
7	multicenter study/	263591
8	Phase 3 clinical trial/	48824
9	Phase 4 clinical trial/	4006
10	exp RANDOMIZATION/	88562
11	Single Blind Procedure/	40363
12	Double Blind Procedure/	176401
13	Crossover Procedure/	64535
14	PLACEBO/	355465
15	randomi?ed controlled trial\$.tw.	238786
16	rct.tw.	38680
17	(random\$ adj2 allocat\$).tw.	44304
18	single blind\$.tw.	25654
19	double blind\$.tw.	212846
20	((treble or triple) adj blind\$).tw.	1226
21	placebo\$.tw.	313636
22	Prospective Study/	630435
23	or/4-22	2379719
24	Case Study/	72196
25	case report.tw.	424398
26	abstract report/ or letter/	1166493
27	Conference proceeding.pt.	0
28	Conference abstract.pt.	3873805
29	Editorial.pt.	667420
30	Letter.pt.	1139580
31	Note.pt.	816327
32	or/24-31	6955001
33	23 not 32	1763773

<b>No.</b>	<b>Terms</b>	<b>Hits</b>
34	3 and 33	908
35	Limit 34 to English language	839

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to 2020 October 01; Search executed: October 5, 2020

Table A2: Search strategy for MEDLINE

No.	Terms	Hits
1	((chronic adj3 cough) or (unexplained adj3 cough) or (idiopathic adj3 cough) or (refractory adj3 cough) or (unexplained adj3 cough) or (intractable adj3 cough) or (persistent adj3 cough) or (cough adj3 syndrome)).mp.	6513
2	exp cough/	16042
3	(chronic or unexplained or idiopathic or refractory or unexplained or intractable).mp.	1662858
4	1 or (2 and 3)	8169
5	Randomized Controlled Trials as Topic/	136604
6	randomized controlled trial/	514078
7	Random Allocation/	103665
8	Double Blind Method/	160040
9	Single Blind Method/	29092
10	clinical trial/	525019
11	clinical trial, phase i.pt	20851
12	clinical trial, phase ii.pt	33495
13	clinical trial, phase iii.pt	17273
14	clinical trial, phase iv.pt	1959
15	controlled clinical trial.pt	93863
16	randomized controlled trial.pt	514078
17	multicenter study.pt	279895
18	clinical trial.pt	525019
19	exp Clinical Trials as topic/	346466
20	or/5-19	1383470
21	(clinical adj trial\$).tw	381142
22	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw	176538
23	PLACEBOS/	35106
24	placebo\$.tw	220440
25	randomly allocated.tw	29800
26	(allocated adj2 random\$).tw	33167
27	or/21-26	655625
28	20 or 27	1665941
29	case report.tw	328358
30	letter/	1101323
31	historical article/	360360
32	or/29-31	1773852
33	28 not 32	1628281

<b>No.</b>	<b>Terms</b>	<b>Hits</b>
34	4 and 33	833
35	Limit 34 to English language	760

EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials August 2020;  
 Search executed: October 5, 2020

Table A3: Search strategy for Cochrane Register of Controlled Trials

No.	Terms	Hits
1	((chronic adj3 cough) or (unexplained adj3 cough) or (idiopathic adj3 cough) or (refractory adj3 cough) or (unexplained adj3 cough) or (intractable adj3 cough) or (persistent adj3 cough) or (cough adj3 syndrome)).mp.	930
2	exp cough/	1296
3	(chronic or unexplained or idiopathic or refractory or unexplained or intractable).mp.	178283
4	1 or (2 and 3)	1038
5	Limit 4 to English	552

## Appendix B: Risk of Bias

Table B1: Cochrane risk of bias 2 assessment tool<sup>41</sup>

Bias domain and Signalling questions*	Response options*		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
<b>Bias arising from the randomization process</b>			
1.1 Was the allocation sequence random?	Y/PY	N/PN	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y/PY	N/PN	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgement (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias arising from the randomization process?			
<b>Bias due to deviations from intended interventions</b>			
2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N/PN	Y/PY	NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	N/PN	Y/PY	NA/NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Y/PY	N/PN	NA/NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Y/PY	N/PN	NI
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgement (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias due to deviations from intended interventions?			
<b>Bias due to missing outcome data</b>			
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Y/PY	N/PN	NI
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Y/PY	N/PN	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgement (low/high/some concerns)			

Bias domain and Signalling questions*	Response options*		
	Lower risk of bias	Higher risk of bias	Other
Optional: What is the predicted direction of bias due to missing outcome data?			
<b>Bias in measurement of the outcome</b>			
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N/PN	Y/PY	NI
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N/PN	Y/PY	NI
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N/PN	Y/PY	NI
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	N/PN	Y/PY	NA/NI
Risk-of-bias judgement (low/high/some concerns)			
Optional: What is the predicted direction of bias in measurement of the outcome?			
<b>Bias in selection of the reported result</b>			
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Y/PY	N/PN	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from... 5.2 ... outcome measurements (e.g., scales, definitions, time points) within the outcome domain? 5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N/PN	Y/PY	NI
Risk-of-bias judgement			
Optional: What is the predicted direction of bias due to selection of the reported result?			
<b>Overall bias</b>			
Risk-of-bias judgement (low/high/some concerns)			
Optional: What is the overall predicted direction of bias for this outcome?			

Table B2: Newcastle-Ottawa quality scale – cohort studies<sup>14</sup>

Domain	Response
<b>Selection</b>	
1. Representativeness of the exposed cohort	a. Truly representative of the average _____ (describe) in the community* b. Somewhat representative of the average _____ in the community* c. Selected group of users (e.g., nurses, volunteers) d. No description of the derivation of the cohort
2. Selection of the non-exposed cohort	a. Drawn from the same community as the exposed cohort* b. Drawn from a different source



	c. No description of the derivation of the non-exposed cohort
3. Ascertainment of exposure	a. Secure record (e.g., surgical records)* b. Structured interview* c. Written self-report d. No description
4. Demonstration that outcome of interest was not present at start of study	a. Yes* b. No
<b>Comparability</b>	
1. Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis	a. Study controls for _____ (select the most important factor)* b. Study controls for any additional factor (this criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor)*
<b>Outcomes</b>	
1. Assessment of outcome	a. Independent blind assessment* b. Record linkage* c. Self-report d. No description
2. Was follow-up long enough for outcomes to occur	a. Yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)* b. No
3. Adequacy of follow up of cohorts	a. Complete follow up - all subjects accounted for* b. Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - >____% (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)* c. Follow up rate <____% (select an adequate %) and no description of those lost d. No statement

Table B3: Cochrane risk of bias 2 assessment for randomized controlled trials evaluating regulatory approved interventions

Trial	Treatment	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Outcome measurement	Selective outcome reporting	Overall risk
<b>RCTs of P2X3 antagonists</b>							
COUGH-1 & COUGH-2	Gefapixant vs. Placebo	Some concerns	Low risk	Some concerns	Low risk	Some concerns	Some concerns
MK-7264-033	Gefapixant vs. Placebo	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
<b>RCTs of corticosteroids</b>							
Chaudhuri 2004	Fluticasone vs. Placebo	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
Evald 1989	Beclomethasone dipropionate vs. Placebo	Some concerns	High risk	High risk	High risk	Some concerns	High risk
Ribeiro 2007	Beclomethasone dipropionate vs Placebo	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
Pizzichini 1999	Budesonide vs. Placebo	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Some concerns	High risk
Sadeghi 2018	Montelukast vs. Prednisolone	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
<b>RCTs of <math>\beta</math>2-adrenergic agonists</b>							
Ellul Micallef 1983	Terbutaline sulfate vs. Placebo	Some concerns	High risk	High risk	Low risk	Some concerns	High risk
<b>RCTs of antibiotics</b>							
Hodgson 2016	Azithromycin vs. Placebo	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
Yousaf 2010	Erythromycin vs. Placebo	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
<b>RCTs of mast cell stabilizers</b>							
Birring 2017	Sodium cromoglicate vs. Placebo	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
<b>RCTs of neuromodulators</b>							
Dong 2019	Gabapentin vs. Baclofen	Some concerns	Some concerns	Low risk	High risk	Some concerns	High risk
Morice 2007	Morphine sulfate vs. Placebo	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
Ryan 2012	Gabapentin vs. Placebo	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	High risk
Vertigan 2016	Pregabalin + SPT vs. SPT	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns

RCTs of NK-1 antagonists							
EudraCT 2006-002164-26 2007	Rolapitant vs. placebo	Some concerns	High risk	High risk	Low risk	Some concerns	High risk

Table B4: Newcastle Ottawa scale assessment for non-randomized controlled and single-arm trials in studies evaluating regulatory approved interventions

Trial ID (NCT code)	Treatment	Selection				Comparability	Outcome		
		Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Outcome was not present at start of study	Comparability on basis of design or analysis	Assessment of outcome	F/U duration	Adequacy of F/U of cohorts
<b>Single-arm trials of neuromodulators</b>									
Xu 2013	Baclofen	-	-	*	*	NA	-	*	-
<b>Single-arm trials of NMDA antagonists</b>									
MEM-COUGH-01	Memantine	-	-	*	*	NA	*	*	-

**Abbreviations:** F/U, follow-up; IV, intravenous; NA, not applicable; NMDA, N-Methyl-D-aspartate.

## Appendix C: Summary of study characteristics for included studies evaluating interventions that do not have regulatory approval for any indication

Table C1: Study characteristics for included studies evaluating interventions that do not have regulatory approval for any indication

Trial ID (NCT code)	Intervention		N	Study design		Study location		Study dates	Crossover permitted
	Treatment class	Treatment		Phase	Masking	Country	Multi-center		
<b>Belvisi 2017</b> (NCT02233699/EudraCT 2014-000306-36)	TRPV1 Antagonist	XEN-D0501 vs. placebo	19	II	Double-blind	UK	Yes	2014-2015	Yes
<b>EudraCT 2006-002165-39</b>	NOP1 agonist	SCH486757 vs. placebo	31	II	Double-blind	UK	No	2007-2007	Yes
<b>EudraCT 2013-002728-17</b>	NR	GRC 17536 potassium vs. placebo	52	IIa	Double-blind	UK	Yes	2013-2014	No
<b>EudraCT 2014-005074-11</b>	GABA-B agonist	Lesogaberan vs. placebo	22	II	Double-blind	UK	No	2015-2017	Yes
<b>EudraCT 2017-002265-21/ NCT03372603</b>	NR	GSK2798745	17	I/II	Double-blind	UK	Yes	2018-2018	Yes
<b>EudraCT 2017-003108-27</b>	NR	AX-8	12	NR	NR	UK	NR	2017-2018	No
<b>Khalid 2014</b> (EudraCT 2010-021642-22)	TRPV1 antagonist	SB-705498	21	NR	Double-blind	UK	No	2011-2012 <sup>a</sup>	Yes
<b>Morice 2020</b> (NCT03310645)	P2X3 Antagonist	BAY1817080 vs. placebo	40	I/II	Double-blind	UK	Yes	2017-2019	Yes
<b>NCT03282591</b>	NK1-R antagonist	Serlopitant vs. placebo	185	II	Quadruple	UK	NR	2017-2018	No
<b>Niimi 2020</b> (JapicCTI-184027)	P2X3 Antagonist	S-600918 vs. placebo	31	II	Double-blind	Japan	Yes	2018-2019 <sup>a</sup>	Yes

Trial ID (NCT code)	Intervention		N	Study design		Study location		Study dates	Crossover permitted
	Treatment class	Treatment		Phase	Masking	Country	Multi-center		
<b>Smith 2017</b> (NCT01899768/EudraCT 2012-004891-20)	Sodium channel blocker	GSK2339345 vs. placebo	16	II	Double-blind	UK	Yes	2014-2014	Yes
<b>VOLCANO-1</b> (Eudra CT 2014-003947-36)	NK-1 antagonist	Orvepitant	13	II	Open-label	UK	No	2015-2015	No
<b>VOLCANO-2</b> (NCT02993822)	NK-1 antagonist	Orvepitant	315	IIb	Quadruple	UK	Yes	2017-2019	No
<b>Wei 2010</b> (ChiCTR-TRC-00000152)	NR	Methoxyphenamine	240	NR	Open-label	China	No	2008-2009 <sup>a</sup>	No
<b>Yu 2008</b> (ChiCTR-ONC-13003067)	NR	Step 1: Asmeton + Cetirizine Step 2: Prednisone + Budesonide Step 3: Omeprazole + Domperidone	102	NR	NR	China	No	2005-2006 <sup>a</sup>	No

**Abbreviations:** NK-1, Neurokinin-1 receptor; RCT, randomized controlled trial; UK, United Kingdom

**Notes: a)** First and last date of patient enrollment

## Appendix D: Additional literature review by PubMed 2020 October to 2022 July

Table D1: Search strategy for PubMed in additional systematic review

#	Query	Filters	Results
1	(chronic cough) or (unexplained cough) or (idiopathic cough) or (refractory cough) or (unexplained cough) or (intractable cough) or (persistent cough) or (cough syndrome)		22,319
2	cough/		71,376
3	chronic or unexplained or idiopathic or refractory or unexplained or intractable		1,913,597
4	(#1) OR ((#2) AND (#3))		22,319
5	Randomized Controlled Trials as Topic/		190,605
6	randomized controlled trial/		763,054
7	Random Allocation/		111,355
8	Double Blind Method/		175,625
9	Single Blind Method/		47,682
10	clinical trial/		1,325,523
11	clinical trial, phase i		31,693
12	clinical trial, phase ii		48,346
13	clinical trial, phase iii		32,722
14	clinical trial, phase iv		2,762
15	randomized controlled trial		763,054
16	multicenter study		352,662
17	clinical trial		1,325,523
18	Clinical Trials as topic/		393,350
19	controlled clinical trial		826,559
20	((#5) OR (#6) OR (#7) OR (#8) OR (#9) OR (#10) OR (#11) OR (#12) OR (#13) OR (#14) OR (#15) OR (#16) OR (#17) OR (#18) OR (#19))		1,668,456
21	clinical trial\$		1,325,523
22	(singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) OR (blind\$3 or mask\$3)		176,722
23	PLACEBOS/		255,759
24	placebo\$		255,759
25	randomly allocated		63,659
26	allocated OR random\$		1,480,898
27	((#21) OR (#22) OR (#23) OR (#24) OR (#25) OR (#26))		2,119,434
28	(#20) OR (#27)		2,325,454
29	case report		2,340,894
30	letter/		1,262,887
31	historical article/		408,647
32	(#29) OR (#30) OR (#31)		3,772,517
33	(#28) NOT (#32)		2,252,119
34	((#1) OR ((#2) AND (#3))) AND (#33)		2,679

35	#34	English	2,450
36	#35	English, from 2020/10/1 - 2022/7/1	402
37	#36 NOT COVID	English, from 2020/10/1 - 2022/7/1	232

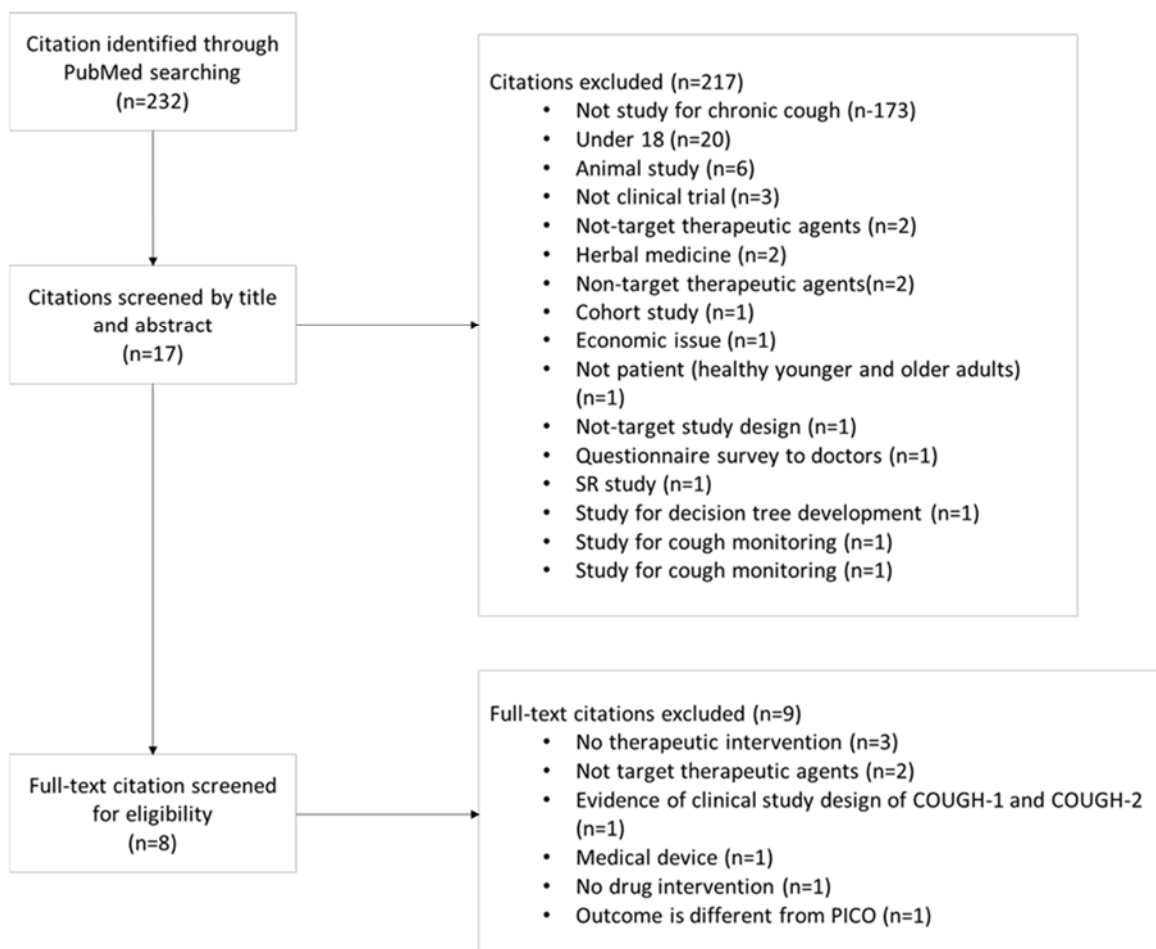


Figure D1: Selection flow chart for the additional literature review from 2020 October 1 to 2022 July 1



## Appendix E: Included and excluded publications

Table E1: Final list of citations included in the systematic review

Trial ID	First Author, Year	Title	Publication type
<b>RCTs of P2X3 antagonists</b>			
<b>COUGH-1</b> (NCT03449134) <sup>17,18</sup>	McGarvey, 2020	Two Phase 3 Randomized Clinical Trials of Gefapixant, a P2X3 Receptor Antagonist, in Refractory or Unexplained Chronic Cough (COUGH-1 and COUGH-2)	Conference abstract/Slides
	Dicpinigaitis 2021	Comorbid Conditions and Medical History Among Patients with Refractory or Unexplained Chronic Cough in Two Phase 3 Clinical Trials (COUGH-1 and COUGH-2)	Conference abstract
	Muccino 2020	Baseline Characteristics from Phase 3, Randomized Controlled Trials (COUGH-1 and COUGH-2) of Gefapixant, a P2X3 Receptor Antagonist, in Refractory or Unexplained Chronic Cough	Conference abstract
<b>COUGH-2</b> (NCT03449147) <sup>16,17</sup>	McGarvey, 2020	Two Phase 3 Randomized Clinical Trials of Gefapixant, a P2X3 Receptor Antagonist, in Refractory or Unexplained Chronic Cough (COUGH-1 and COUGH-2)	Conference abstract/Slides
	Dicpinigaitis 2021	Comorbid Conditions and Medical History Among Patients with Refractory or Unexplained Chronic Cough in Two Phase 3 Clinical Trials (COUGH-1 and COUGH-2)	Conference abstract
	Muccino 2020	Baseline Characteristics from Phase 3, Randomized Controlled Trials (COUGH-1 and COUGH-2) of Gefapixant, a P2X3 Receptor Antagonist, in Refractory or Unexplained Chronic Cough	Conference abstract
<b>EPICC</b> (NCT01432730) <sup>18,19</sup>	Abdulqawi, 2015	P2x3 receptor antagonist (af-219) in refractory chronic cough: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study	Full-text
	Afferent Pharmaceutical 2013 (Clinicaltrials.gov)	A Study to Assess the Efficacy of AF-219, a P2X3 Receptor Antagonist, in Subjects with Chronic Cough	Registry
<b>MK-7264-033</b> (NCT03482713) <sup>20</sup>	Merck 2018	Study of Gefapixant (MK-7264) in Adult Japanese Participants with Unexplained or Refractory Chronic Cough (MK-7264-033)	Registry
<b>MK-7264-021</b> (NCT02612623) <sup>21</sup>	Afferent Pharmaceutical 2016 (Clinicaltrials.gov)	An 8-Week Refractory Chronic Cough Study (MK-7264-021)	Registry
<b>MK-7264-010</b> (NCT02349425/EudraCT 2015-000474-35) <sup>22,23</sup>	Smith 2020	Gefapixant in two randomised dose-escalation studies in chronic cough	Full-text
	Afferent Pharmaceutical 2016 (Clinicaltrials.gov/ Clinicaltrialsregister.eu)	A Dose Escalation Study of Gefapixant (AF-219/MK-7264) in Refractory Chronic Cough	Registry
<b>Morice 2019</b> (NCT02476890/ EudraCT 2015-002034-47) <sup>24</sup>	Morice 2019	The effect of gefapixant, a p2x3 antagonist, on cough reflex sensitivity: A randomised placebo-controlled study	Full-text
	Afferent Pharmaceutical 2016 (Clinicaltrials.gov/ Clinicaltrialsregister.eu)	A Study to Assess the Effect of AF-219 on Cough Reflex Sensitivity in Both Healthy and Chronic Cough Subjects	Registry
<b>Smith 2020</b> (NCT02612610) <sup>50</sup>	Smith 2020	Gefapixant, a p2x3 receptor antagonist, for the treatment of refractory or unexplained chronic cough: A randomised, double-blind, controlled, parallel-group, phase 2b trial	Full-text
	Martin Nguyen 2020	Quantitative measurement properties and score interpretation of the cough severity diary in	Full-text

<b>Trial ID</b>	<b>First Author, Year</b>	<b>Title</b>	<b>Publication type</b>
		patients with chronic cough	
	Birring 2019	Baseline patient burden in chronic cough from a Phase 2b clinical trial of gefapixant, a P2X3 receptor antagonist	Conference abstract
	Afferent Pharmaceutical 2016 (Clinicaltrials.gov)	A 12-Week Study in Participants with Refractory Chronic Cough (MK-7264-012)	Registry
<b>RCTs of corticosteroids</b>			
<b>Chaudhuri 2004</b> <sup>27</sup>	Chaudhuri 2004	Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough	Full-text
<b>Evald 1989</b> <sup>28</sup>	Evald 1989	Chronic non-asthmatic cough is not affected by inhaled beclomethasone dipropionate: A controlled double blind clinical trial	Full-text
<b>Ribeiro 2007</b> <sup>29</sup>	Ribeiro 2007	High-dose inhaled beclomethasone treatment in patients with chronic cough: A randomized placebo-controlled study	Full-text
<b>Pizzichini 1999</b> <sup>26</sup>	Pizzichini 1999	Nonasthmatic chronic cough: No effect of treatment with an inhaled corticosteroid in patients without sputum eosinophilia	Full-text
<b>Sadeghi 2018</b> (NCT02479074/EudraCT 2015-001736-38) <sup>31</sup>	Sadeghi 2018	Phenotyping patients with chronic cough: Evaluating the ability to predict the response to anti-inflammatory therapy	Full-text
<b>RCTs of <math>\beta</math>-adrenergic agonists</b>			
<b>Ellul Micallef 1983</b> <sup>32</sup>	Ellul Micallef 1983	Effect of terbutaline sulfate in chronic 'allergic' cough	Full-text
<b>RCTs of antibiotics</b>			
<b>Hodgson 2016</b> <sup>33</sup>	Hodgson 2016	The effects of azithromycin in treatment-resistant cough: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Full-text
<b>Yousaf 2010</b> <sup>34</sup>	Yousaf 2010	Long-term low-dose erythromycin in patients with unexplained chronic cough: A double-blind placebo controlled trial	Full-text
<b>RCTs of mast cell stabilizers</b>			
<b>Birring 2017</b> (NCT02412020/EudraCT 2014-004025-40) <sup>35</sup>	Birring 2017	A novel formulation of inhaled sodium cromoglicate (pa101) in idiopathic pulmonary fibrosis and chronic cough: A randomised, double-blind, proof-of-concept, phase 2 trial	Full-text
<b>RCTs of neuromodulators</b>			
<b>Dong 2019</b> <sup>36</sup>	Dong 2019	Randomised clinical trial: Gabapentin vs baclofen in the treatment of suspected refractory gastro-oesophageal reflux-induced chronic cough	Full-text
<b>Morice 2007</b> <sup>37</sup>	Morice 2007	Opiate therapy in chronic cough	Full-text
<b>Ryan 2012</b> <sup>38</sup>	Ryan 2012	Gabapentin for refractory chronic cough: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Full-text
<b>Vertigan 2016</b> <sup>39</sup>	Vertigan 2016	Pregabalin and speech pathology combination therapy for refractory chronic cough a randomized controlled trial	Full-text
<b>RCTs of NK-1 antagonists</b>			
<b>EudraCT 2006-002164-26</b> <sup>40</sup>	Schering Plough 2007 (Clinicaltrialsregister.eu)	Study of the Efficacy and Safety of SCH619734 in Subjects with Chronic Idiopathic Cough	Registry
<b>Single-arm trials of neuromodulators</b>			
<b>Xu 2013</b> <sup>41</sup>	Xu 2013	Therapeutic efficacy of baclofen in refractory gastroesophageal reflux-induced chronic cough	Full-text
<b>Single-arm trials of NMDA antagonists</b>			
<b>MEM-COUGH-01</b>	University of	Open-label Pilot Study of Memantine in Chronic Cough Patients Attending a Specialist Clinic	Registry

Trial ID	First Author, Year	Title	Publication type
(EudraCT 2011-005151-13 <sup>42</sup> )	Manchester 2011 (Clinicaltrialsregister.eu)		

Table E2: List of citations excluded during full-text screening

First author, year	Title	Journal	Exclusion reason	Exclusion subreason
Aubier 1991	Protective effect of theophylline on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis	American Review of Respiratory Disease	Outcomes	Not of interest
Baldi I2006	Proton pump inhibitor treatment of patients with gastroesophageal reflux-related chronic cough: A comparison between two different daily doses of lansoprazole	World Journal of Gastroenterology	Population	GERD not under treatment
Bucca 1095	Effect of iron supplementation in women with chronic cough and iron deficiency	International Journal of Clinical Practice	Intervention	Iron
Chamberlain Mitchell 2017	Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: A multicentre randomised control trial	Thorax	Intervention	Speech pathology
Charpin and Weibel 1990	Comparative evaluation of the antitussive activity of butamirate citrate linctus versus clobutinol syrup	Respiration	Population	Cough of any etiology
Chausow and Banner 1983	Comparison of the tussive effects of histamine and methacholine in humans	Journal of Applied Physiology Respiratory Environmental and Exercise Physiology	Outcomes	Cough count based on cough provocation
Chellini 2015	Effect of an anti-reflux medical device in the control of deflation cough: A placebo-controlled comparative study with an antacid drug in chronic coughers	Pulmonary Pharmacology and Therapeutics	Outcomes	Cough count based on cough provocation
Dierckx 1981	Double-blind study of glaucine in chronic cough	International Journal of Clinical Pharmacology Therapy and Toxicology	Population	Cough of any etiology
Faruqi 2011	Chronic cough and esomeprazole: A double-blind placebo-controlled parallel study	Respirology	Population	GERD not under treatment
Fontana G 2014	A randomized clinical study of levodropropizine effect on respiratory center output in healthy volunteers and patients with chronic cough	Chest	Other	Conference Abstract
Fujimura 1994	Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic nonproductive cough: In view of effect of bronchodilator therapy	Journal of Asthma	Outcomes	Not of interest
Gastpar 1984	Efficacy and tolerability of glaucine as an antitussive agent	Current Medical Research and Opinion	Population	Acute cough and chronic cough caused by chronic bronchitis
Gebbie I5840	Multicentre, short-term therapeutic trial of disodium cromoglycate, with and without prednisone, in adults with asthma	British Medical Journal	Population	Asthma not under treatment
Ghaemi 2020	The effectiveness of a traditional persian medicine preparation in the treatment of chronic cough: A randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial	Complementary Therapies in Medicine	Intervention	Herbal
Gibson and	Speech pathology for chronic cough: A new approach	Pulmonary Pharmacology and	Intervention	Speech pathology

First author, year	Title	Journal	Exclusion reason	Exclusion subreason
Vertigan 2009		Therapeutics		
Irwin 1993	Chronic cough due to gastroesophageal reflux: Clinical, diagnostic, and pathogenetic aspects	Chest	Outcomes	Not of interest
Irwin 1997	Interpretation of positive results of a methacholine inhalation challenge and 1 week of inhaled bronchodilator use in diagnosing and treating cough-variant asthma	Archives of Internal Medicine	Intervention	Metacholine inhalation Challenge for Diagnosis
Ishiura 2008	Effect of an orally active th2 cytokine inhibitor, suplatast tosilate, on atopic cough	Arzneimittel-Forschung/Drug Research	Outcomes	Cough response to inhaled capsaicin
Jeyakumar 2006	Effectiveness of amitriptyline versus cough suppressants in the treatment of chronic cough resulting from postviral vagal neuropathy	Laryngoscope	Population	Postviral vagal neuropathy
Kapela 2020	Speech pathology intervention for chronic refractory cough: A pilot study examining the benefit of using prerecorded videos as an adjunct to therapy	Journal of Voice	Intervention	Speech pathology
Kiljander 2000	Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: A double-blind placebo-controlled study with omeprazole	European Respiratory Journal	Population	GERD not under treatment
Kim 2016	Efficacy and safety of maekmoondong-tang for chronic dry cough: A study protocol for a randomized controlled trial	BMC Complementary and Alternative Medicine	Other	Protocol
Kita 2010	Antitussive effects of the leukotriene receptor antagonist montelukast in patients with cough variant asthma and atopic cough	Allergology International	Population	CVA not under treatment
Koskela and Purokivi 2013	Capability of hypertonic saline cough provocation test to predict the response to inhaled corticosteroids in chronic cough: A prospective, open-label study	Cough	Outcomes	Hypertonic saline to predict the responsiveness to steroid treatment in chronic cough
Krug 2015	Allergen-induced asthmatic responses modified by a gata3-specific dnzyme	New England Journal of Medicine	Population	Not chronic cough
Lin 2017	Normal saline solution nasal-pharyngeal irrigation improves chronic cough associated with allergic rhinitis	American Journal of Rhinology and Allergy	Intervention	Normal saline nasal irrigation
Louly 2009	N-of-1 double-blind, randomized controlled trial of tramadol to treat chronic cough	Clinical Therapeutics	Study design	Case report
Macedo 2009	Postnasal drip and chronic cough: An open interventional study	Respiratory Medicine	Population	Postnasal drip (too specific)
Mannini 2017	A randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough	Chest	Outcomes	Not of interest
Mathys 1983	Dextromethorphan and codeine: Objective assessment of antitussive activity in patients with chronic cough	Journal of International Medical Research	Population	Tuberculosis
Miao 2013	Clinical study on treatment of cough variant asthma by chinese medicine	Chinese Journal of Integrative Medicine	Intervention	Herbal
Miwa 2018	An open-label, multi-institutional, randomized study to evaluate the additive effect of a leukotriene receptor antagonist on cough score in patients with cough-variant asthma being treated with inhaled corticosteroids	Kobe Journal of Medical Sciences	Population	CVA not under treatment
Morice 2017	Theobromine for the treatment of persistent cough: A randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled clinical trial	Journal of Thoracic Disease	Intervention	Theobromine

First author, year	Title	Journal	Exclusion reason	Exclusion subreason
Morrone 1993	Pilot study on efficacy and safety of a new antitussive drug, moguisteine: A double blind, placebo-controlled trial	Advances in Therapy	Population	Chronic respiratory diseases
Ours 1999	A prospective evaluation of esophageal testing and a double-blind, randomized study of omeprazole in a diagnostic and therapeutic algorithm for chronic cough	American Journal of Gastroenterology	Outcomes	Not of interest
Park 2017	Effectiveness of proton pump inhibitor in unexplained chronic cough	PLoS ONE	Intervention	PPI
Park Y 2013	The effect of acid suppression for chronic cough: A prospective randomized study, preliminary results	United European Gastroenterology Journal	Other	Conference Abstract
Ponsioen 2005	Efficacy of fluticasone on cough: A randomised controlled trial	European Respiratory Journal	Population	Acute, sub-acute and chronic cough population
Ribolsi 2014	Reflux pattern and role of impedance-ph variables in predicting ppi response in patients with suspected gerd-related chronic cough	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	Outcomes	Not of interest
Ruhle 1984	Objective evaluation of dextromethorphan and glaucine as antitussive agents	British Journal of Clinical Pharmacology	Population	COPD
Ryan 2010	Cough reflex sensitivity improves with speech language pathology management of refractory chronic cough	Cough	Intervention	Speech pathology
Sabot 1977	Controlled evaluation of the antitussive activity of viminol p hydroxybenzoate	International Journal of Clinical Pharmacology Therapy and Toxicology	Population	Chronic pulmonary disease
Sevelius 1971	Dose response to codeine in patients with chronic cough	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Population	COPD
Shaheen 2011	Randomised clinical trial: High-dose acid suppression for chronic cough - a double-blind, placebo-controlled study	Alimentary Pharmacology and Therapeutics	Intervention	PPI
Sher M 2013	An exploratory, randomized, placebo-controlled double-blind, crossover study of fp01 lozenges in subjects with chronic refractory cough	Annals of Allergy, Asthma & Immunology	Other	Conference abstract
Spector and Tan 2004	Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma	Annals of Allergy, Asthma and Immunology	Population	CVA not under treatment
Sugawara 2019	Comparison of therapeutic effects of inhaled corticosteroids on three subtypes of cough variant asthma as classified by the impulse oscillometry system	Respiratory Research	Study design	Observational
Tagaya 2015	Effects of regular treatment with combination of salmeterol/fluticasone propionate and salmeterol alone in cough variant asthma	Journal of Asthma	Population	CVA not under treatment
Tamaoki 2010	Comparable effect of a leukotriene receptor antagonist and long-acting beta <sub>2</sub> -adrenergic agonist in cough variant asthma	Allergy and Asthma Proceedings	Population	CVA not under treatment
Tanaka 1996	Effect of loratadine, an h <sub>1</sub> antihistamine, on induced cough in non- asthmatic patients with chronic cough	Thorax	Population	Inhalation-induced cough
Ternesten-Hasseus E 2014	Cough reduction using capsaicin	Respiratory medicine	Intervention	Capsaicin
Thompson and Reeve 1972	A clinical trial of bromhexine	New Zealand Medical Journal	Population	Respiratory disease
Vertigan 2006	Efficacy of speech pathology management for chronic cough: A randomised placebo controlled trial of treatment efficacy	Thorax	Intervention	Speech pathology

<b>First author, year</b>	<b>Title</b>	<b>Journal</b>	<b>Exclusion reason</b>	<b>Exclusion subreason</b>
Vertigan 2008	A comparison of two approaches to the treatment of chronic cough: Perceptual, acoustic, and electroglottographic outcomes	Journal of Voice	Intervention	Non-pharmacological
Yi 2016	Validity of fractional exhaled nitric oxide in diagnosis of corticosteroid-responsive cough	Chest	Outcomes	Not of interest
Yu 2017	Efficacy of sequential three-step empirical therapy for chronic cough	Therapeutic Advances in Respiratory Disease	Study design	Observational study
Ziora 2005	Citric acid cough threshold in patients with gastroesophageal reflux disease rises after laparoscopic fundoplication	Chest	Intervention	Fundoplication
Zolghadrasli 2009	The effect of orally administered gelatin on symptom resolution in chronic persistent cough: A randomized clinical trial study	Iranian Red Crescent Medical Journal	Intervention	Gelatin (Iranian traditional medicine)

Table B3: Cochrane risk of bias 2 assessment for randomized controlled trials evaluating regulatory approved interventions

Trial	Treatment	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Outcome measurement	Selective outcome reporting	Overall risk
<b>RCTs of P2X3 antagonists</b>							
COUGH-1 & COUGH-2	Gefapixant vs. Placebo	Some concerns	Low risk	Some concerns	Low risk	Some concerns	Some concerns
MK-7264-033	Gefapixant vs. Placebo	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns
<b>RCTs of corticosteroids</b>							
Chaudhuri 2004	Fluticasone vs. Placebo	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
Evald 1989	Beclomethasone dipropionate vs. Placebo	Some concerns	High risk	High risk	High risk	Some concerns	High risk
Ribeiro 2007	Beclomethasone dipropionate vs. Placebo	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
Pizzichini 1999	Budesonide vs. Placebo	Low risk	High risk	Low risk	Low risk	Some concerns	High risk
Sadeghi 2018	Montelukast vs. Prednisolone	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
<b>RCTs of <math>\beta</math>2-adrenergic agonists</b>							
Ellul Micallef 1983	Terbutaline sulfate vs. Placebo	Some concerns	High risk	High risk	Low risk	Some concerns	High risk
<b>RCTs of antibiotics</b>							
Hodgson 2016	Azithromycin vs. Placebo	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
Yousaf 2010	Erythromycin vs. Placebo	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
<b>RCTs of mast cell stabilizers</b>							
Birring 2017	Sodium cromoglicate vs. Placebo	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
<b>RCTs of neuromodulators</b>							
Dong 2019	Gabapentin vs. Baclofen	Some concerns	Some concerns	Low risk	High risk	Some concerns	High risk
Morice 2007	Morphine sulfate vs. Placebo	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
Ryan 2012	Gabapentin vs. Placebo	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	High risk	High risk
Vertigan 2016	Pregabalin + SPT vs. SPT	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Some concerns	Some concerns
<b>RCTs of NK-1 antagonists</b>							
EudraCT 2006-002164-26 2007	Rolapitant vs. placebo	Some concerns	High risk	High risk	Low risk	Some concerns	High risk

Table B4: Newcastle Ottawa scale assessment for non-randomized controlled and single-arm trials in studies evaluating regulatory approved interventions

Trial ID (NCT code)	Treatment	Selection				Comparability	Outcome		
		Representativeness of the exposed cohort	Selection of the non-exposed cohort	Ascertainment of exposure	Outcome was not present at start of study	Comparability on basis of design or analysis	Assessment of outcome	F/U duration	Adequacy of F/U of cohorts
<b>Single-arm trials of neuromodulators</b>									
Xu 2013	Baclofen	-	-	*	*	NA	-	*	-
<b>Single-arm trials of NMDA antagonists</b>									
MEM-COUGH-01	Memantine	-	-	*	*	NA	*	*	-