

Cost-effectiveness evaluation of gefapixant for refractory or unexplained chronic cough

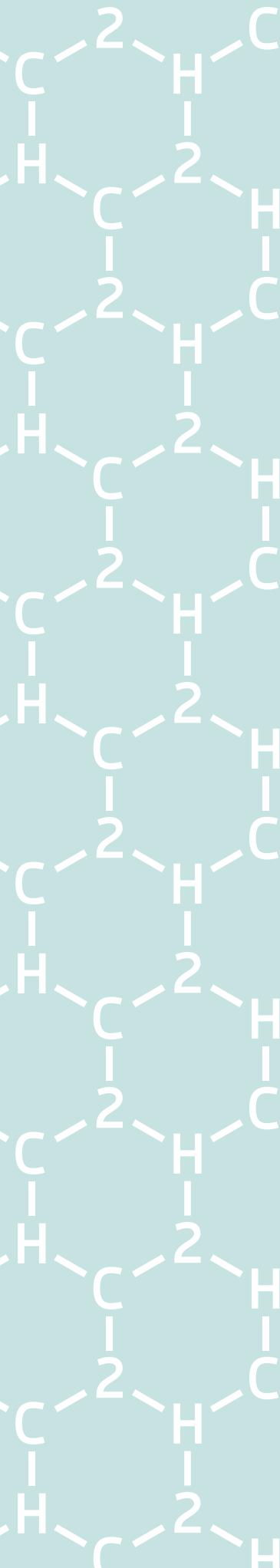
Takashi Yoshioka¹⁾, Tetsuya Iwamoto²⁾, Yoko Akune³⁾,
Takeru Shiroiwa²⁾, Rei Goto^{3,4)}, Takashi Fukuda²⁾

¹⁾ Health Technology Assessment Unit, Department of Preventive Medicine and Public Health, Keio University School of Medicine

²⁾ Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health

³⁾ Graduate School of Health Management, Keio University

⁴⁾ Graduate School of Business Administration, Keio University



難治性の慢性咳嗽に対するゲーファピキサントの費用対効果評価

吉岡 貴史¹⁾, 岩本 哲哉²⁾, 阿久根 陽子³⁾, 白岩 健²⁾,
後藤 励^{3,4)}, 福田 敬²⁾

¹⁾ 慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室 HTA 公的分析研究室

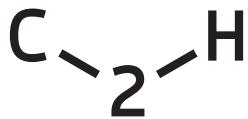
²⁾ 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

³⁾ 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

⁴⁾ 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科

目次

| | |
|---|----|
| Abstract | 5 |
| 抄録 | 6 |
| 略語表 | 7 |
| 0. 分析枠組み | 8 |
| 1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果 | 8 |
| 1.1 評価結果の概要 | 8 |
| 1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー | 9 |
| 1.3 公的分析における参考事項 | 9 |
| 2. 追加的有用性の評価 | 9 |
| 2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー | 9 |
| 2.1.1 公的分析が設定したリサーチエスチョン | 9 |
| 2.1.2 実施の流れ | 10 |
| 2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準 | 10 |
| 2.1.4 使用したデータベース | 10 |
| 2.1.5 使用した検索式 | 11 |
| 2.1.6 検索結果 | 12 |
| 2.1.7 臨床試験の概要 | 13 |
| 2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要 | 18 |
| 【製造販売業者の提出資料（システムティックレビュー）に対するレビュー結果】 | 18 |
| 2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 | 19 |
| 2.4 追加的有用性の有無に関する評価 | 21 |
| 【製造販売業者の提出資料（追加的有用性）に対するレビュー結果】 | 21 |
| 3. 費用対効果の評価 | 21 |
| 3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要 | 21 |
| 3.1.1 無治療・経過観察と比較した費用効果分析の概要 | 21 |
| 3.1.2 無治療・経過観察と比較した費用効果分析に対する見解 | 23 |
| 3.1.2.1 費用について | 23 |
| 3.1.2.2 モデルについて | 23 |
| 3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無 | 24 |
| 【「特になし」と判断した場合、その根拠となるレビュー結果】 | 24 |

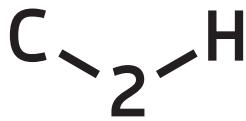


| | |
|--|----|
| 3.2.1 費用について | 24 |
| 3.2.2 モデルについて | 24 |
| 3.3 実施が必要な再分析の概要 | 25 |
| 3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど（主要な【結果への影響が大きい】もの） | 25 |
| 3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど（3.3.1 以外のもの） | 25 |
| 3.4 主要な点（結果に与える影響が大きい点）についての再分析の内容 | 25 |
| 3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容 | 25 |
| 4. 分析結果 | 25 |
| 4.1 再分析における基本分析の結果 | 25 |
| 4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比（費用効果分析） | 25 |
| 4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移 | 25 |
| 4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与える要因 | 26 |
| 4.2 再分析における感度分析の結果 | 26 |
| 4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果 | 26 |
| 4.4 分析結果の解釈 | 26 |
| 5. 参考文献 | 27 |

Abstract

The academic technology assessment group (ATAG) reviewed a report on gefapixant's additional benefits and cost-effectiveness compared to non-treatment or watchful waiting in patients with refractory or unexplained chronic cough (RCC/UCC) submitted by the manufacturer of gefapixant (MSD K.K.). This report summarizes the results of the review by the ATAG. In evaluating the additional benefits of gefapixant over non-treatment or watchful waiting, the manufacturer submitted data from COUGH-1 and COUGH-2 trials, as the only clinical trials that evaluated gefapixant were the COUGH-1 and COUGH-2 trials. The primary endpoint was the mean change in 24-hour cough frequency at 12 weeks in COUGH-1 and 24 weeks in COUGH-2. The safety and tolerability of gefapixant, including adverse events (AEs) and discontinuations due to AEs, were also evaluated. Gefapixant significantly reduced objective 24-hour cough frequency with an acceptable safety profile in these trials; thereafter, the manufacturer insisted on the additional benefits of gefapixant over the comparator. The randomized COUGH-1 and COUGH-2 trials were also detected in the ATAG's systematic review. The ATAG judged that the manufacturer's method for evaluating the additional benefits of gefapixant based on the COUGH-1 and COUGH-2 trials was appropriate. Thus, as the cost-effectiveness analysis was appropriate, the ATAG examined the manufacturer's analysis. The manufacturer performed a cost-effectiveness analysis for each population using three-state (on-treatment, off-treatment, and death) Markov models. The base-case analysis showed that gefapixant incurred an additional cost of JPY 107,160 and conferred an additional 0.006 quality-adjusted life years (QALYs) compared to the non-treatment or watchful waiting scenario. This resulted in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of JPY 17,569,051 per QALY gained. The ATAG judged that the overall analysis by the manufacturer was considered appropriate. However, the ATAG identified the following limitations of the manufacturer's analysis: the health states of the Markov model were not based on cough frequency or severity, and the difference between the mean quality of life scores of the gefapixant groups and placebo groups was not statistically significant in the COUGH-1 and COUGH-2 trials. In conclusion, for patients with RCC/UCC, the results by the ATAG suggested that the ICER for gefapixant compared to non-treatment or watchful waiting is likely to belong to over 10 million per QALY from the perspective of public healthcare payers in Japan.

keywords: gefapixant; refractory chronic cough; unexplained chronic cough; cost-effectiveness analysis; health technology assessment



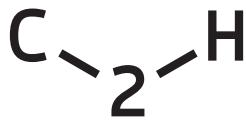
抄録

公的分析は、ゲーファピキサントの製造販売業者（MSD 株式会社）より提出された、難治性の慢性咳嗽に対するゲーファピキサントの追加的有用性及び経済評価に関する報告についてレビューを行った。本報告書ではその結果を要約している。追加的有用性の評価に際して、製造販売業者はゲーファピキサントを評価した臨床試験が COUGH-1 試験及び COUGH-2 試験のみであったことから、COUGH-1 試験及び COUGH-2 試験が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適切であると判断した。評価項目には、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）及び有害事象発現割合及び投与中止割合を用いた。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、製造販売業者がゲーファピキサントは比較対照群に対して追加的有用性を有すると判断した。公的分析は、独自に実施したシステムティックレビューの結果、COUGH-1 試験及び COUGH-2 試験の 2 試験を同時に報告した 1 文献を特定したことから、COUGH-1 試験及び COUGH-2 試験に基づき追加的有用性を評価する製造販売業者の主張は妥当であると判断した。したがって、費用効用分析を実施することが妥当であり、公的分析は製造販売業者から提出された分析内容について精査した。製造販売業者は、治療状態に基づき、ゲーファピキサント群、無治療・経過観察群のそれぞれについて治療実施 (on-treatment)、治療終了 (off-treatment)、死亡の 3 つの健康状態から構成されるマルコフモデルによるコホートシミュレーション分析を行った。製造販売業者による基本分析は、無治療・経過観察に比較して、ゲーファピキサントは 107,160 円の増分費用と 0.006QALY の増分効果が生じ、その増分費用効果比 (ICER) は 17,569,051 円 /QALY であった。公的分析は、マルコフモデルにおける健康状態が咳嗽頻度の追加的有用性を正確に反映していない可能性があること、臨床試験における QOL 値についてゲーファピキサント群とプラセボ群の間に統計的有意な差を認めていないことを指摘したが、修正に必要なデータが限られており、結果に与える影響も大きくないことから、製造販売業者の分析結果は受け入れ可能と考えた。以上より、本邦における公的医療の立場において、無治療・経過観察に対するゲーファピキサントの ICER が 1000 万円 /QALY 以上の区間に所属する可能性が高いことを示唆した。

キーワード：ゲーファピキサント、難治性の慢性咳嗽、費用効果分析、医療技術評価

略語表

| 略語 | 正式表記 |
|-------|---|
| CI | Confidence Interval |
| CADTH | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health |
| eGFR | estimated Glomerular Filtration Rate |
| FEV1 | Forced Expiratory Volume in 1 second |
| FVC | Forced Vital Capacity |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| HRQOL | Health-Related Quality Of Life |
| ICER | Incremental Cost-Effectiveness Ratio |
| IQWiG | Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| LCQ | Leicester Cough Questionnaire |
| MMRM | Mixed-effects Models for Repeated Measure |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| PBAC | Pharmaceutical Benefits Advisory Committee |
| QALY | Quality-Adjusted Life Year |
| RCC | Refractory Chronic Cough |
| RCT | Randomized Controlled Trial |
| SMC | Scottish Medicines Agency |
| UCC | Unexplained Chronic Cough |
| VAS | Visual Analogue Scale |



0. 分析枠組み

対象品目名は「ゲーファピキサント(リフヌア錠45mg)」で、製造販売業者名はMSD株式会社である。ゲーファピキサントは難治性の慢性咳嗽患者を対象とした治療薬であり、2022年4月13日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に選定された。市場規模予測は160億円で、費用対効果評価の区分はH1(市場規模が100億円以上)に該当する。分析枠組みは、2022年7月22日の費用対効果評価専門組織を経て、表0-1の通り設定された。

表0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

| | |
|------------------------------|---|
| 分析対象集団 | 難治性の慢性咳嗽患者 |
| 分析対象集団を設定した理由(適宜記載) | |
| 比較対照技術名 | 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/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 |
| 比較対照技術を選定した理由 | •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る。 |
| 「公的医療の立場」以外の分析の有無 | 有(その詳細:) <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> |
| 効果指標としてQALY以外を使用する場合、その指標と理由 | (該当せず) |
| その他 | (該当せず) |

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、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おけるゲーファピキサントの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関およびドイツIQWiGにおける当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表1-1-1、1-1-2に要約した。

次に、公的分析は、諸外国の医療技術評価機関における当該医療技術の費用対効果評価の詳細を要約し、製造販売業者の報告内容との比較を行った。

表1-1-1 主要国における評価の一覧表

| 国名 | 機関名 | 評価結果 | |
|---------|-------|-------------|---|
| | | 製造販売業者 | 公的分析 |
| イギリス | NICE | ・その他(存在しない) | ・評価ステータス:その他(製造販売業者がエビデンスの提出を行わなかったため、評価一時停止) |
| | SMC | ・その他(存在しない) | ・左記に同じ |
| フランス | HAS | ・その他(存在しない) | ・左記に同じ |
| ドイツ | IQWiG | ・記載なし | ・その他(存在しない) |
| カナダ | CADTH | ・その他(存在しない) | ・左記に同じ |
| オーストラリア | PBAC | ・その他(存在しない) | ・左記に同じ |

表1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

| 国名 | 機関名 | 評価結果の有無 | |
|---------|-------|---------|-------|
| | | 製造販売業者 | 公的分析 |
| イギリス | NICE | なし | 左記に同じ |
| | SMC | なし | 左記に同じ |
| フランス | HAS | なし | 左記に同じ |
| ドイツ | IQWiG | 記載なし | なし |
| カナダ | CADTH | なし | 左記に同じ |
| オーストラリア | PBAC | なし | 左記に同じ |

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

諸外国の医療技術評価機関における分析対象技術の評価についてのレビューの結果、製造販売業者の報告内容に概ね相違はなかった。

1.3 公的分析における参考事項

該当なし。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン

公的分析は、ゲーファピキサントの追加的有用性を検討するために、表2-1-1に示すリサーチクエスチョンに基づくシステムティックレビューを実施した。

対象集団は難治性の慢性咳嗽患者、介入はゲーファピキサント、比較対照はプラセボ、アウトカムは咳嗽頻度の減少および咳に関連するHRQOLとした。研究デザインはRCT、文献検索期間は2023年1月16日までの全期間とした。

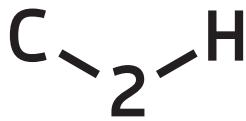


表2-1-1 公的分析によるシステムティックレビューのリサーチクエスチョン

| 項目 | 内容 |
|--------|------------------|
| 対象集団 | 難治性の慢性咳嗽患者 |
| 介入 | ゲーファピキサント |
| 比較対照 | プラセボ |
| アウトカム | 咳嗽頻度の減少、HRQOL |
| 研究デザイン | RCT |
| 文献検索期間 | 2023年1月16日までの全期間 |

2.1.2 実施の流れ

ゲーファピキサントの追加的有用性の評価にあたり、医学情報サービス・文献検索の専門家がリサーチクエスチョンに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献を特定する適格性評価から成り、2名の独立したレビューイターにより盲検下で実施された。文献の採否は事前に設定した適格基準(表2-1-3)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューイター間の判定結果の不一致等は、両者の協議により解消された。特定された文献の概要を要約し、表2-1-7-1及び表2-1-7-2に結果をまとめた。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

システムティックレビューの主な適格基準を以下に示す。

表2-1-3 適格基準

| | 組み入れ基準 | 除外基準 |
|--------|---|--------------------------------|
| 対象集団 | 難治性の慢性咳嗽 治療抵抗性の難治性の慢性咳嗽 原因不明の難治性の慢性咳嗽 | 18歳未満の小児を対象とする研究 人を対象としない研究 |
| 介入 | ゲーファピキサント | — |
| 比較対照 | プラセボ | — |
| アウトカム | 咳嗽頻度の減少 HRQOL | — |
| 研究デザイン | RCT | RCTの系統的レビュー・メタ解析 |
| 文献の種類 | 原著論文 | — |
| 言語 | 日本語又は英語で記述された研究 | — |

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

● MEDLINE

● Embase

- Cochrane Library: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- 医中誌web

2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施したシステムティックレビューにおいて、各データベースの検索で使用した検索式を表2-1-5-1から表2-1-5-4に示す。

表2-1-5-1 MEDLINEに対して用いた検索式

検索実施日:2023年1月16日

| | | |
|----|--|--------|
| #1 | ("Chronic Disease"[MH] OR chronic*[TIAB] OR unexplain*[TIAB] OR idiopathic*[TIAB] OR refractor*[TIAB] OR intractab*[TIAB] OR persist*[TIAB] OR syndrom*[TIAB]) AND ("Cough"[MH] OR cough*[TIAB]) | 22,134 |
| #2 | gefapixant[TW] | 53 |
| #3 | #1 AND #2 | 47 |
| #4 | #5 AND (English[LA] OR Japanese[LA]) | 46 |

表2-1-5-2 Embaseに対して用いた検索式

検索実施日:2023年1月16日

| | | |
|----|--|-----------|
| #1 | chronic disease'/exp OR chronic*:ti,ab,kw OR unexplain*:ti,ab,kw OR idiopathic*:ti,ab,kw OR refractor*:ti,ab,kw OR intractab*:ti,ab,kw OR persist*:ti,ab,kw OR syndrom*:ti,ab,kw | 4,555,598 |
| #2 | coughing'/exp OR cough*:ti,ab,kw | 193,316 |
| #3 | #1 AND #2 | 59,331 |
| #4 | gefapixant'/exp OR 'gefapixant':ti,ab,kw | 178 |
| #5 | #3 AND #4 | 126 |
| #6 | #3 AND 'gefapixant'/dd | 118 |
| #7 | #5 OR #6 | 126 |
| #8 | #7 AND ([english]/lim OR [japanese]/lim) | 125 |
| #9 | #8 NOT ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim) | 78 |

表2-1-5-3 CENTRALに対して用いた検索式

検索実施日:2023年1月16日

| | | |
|----|--|---------|
| #1 | [mh "Chronic Disease"] OR (chronic* OR unexplain* OR idiopathic* OR refractor* OR intractab* OR persist* OR syndrom*):ti,ab,kw in Trials | 325,222 |
| #2 | (cough*):ti,ab,kw in Trials | 16,719 |
| #3 | (gefapixant*):ti,ab,kw in Trials | 76 |
| #4 | #1 AND #2 AND #3 | 69 |

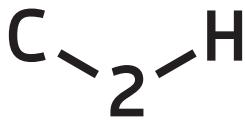


表2-1-5-1 医中誌webに対して用いた検索式

検索実施日:2023年1月16日

| | | |
|----|--|-------|
| #1 | (慢性疾患/TH or 慢性/TA or 持続/TA or 難治/TA or 特発/TA or 治療抵抗/TA or 原因不明/TA) and (咳嗽/TH or 咳/TA or せき/TA) | 6,047 |
| #2 | Gefapixant/TH or Gefapixant/TA or ゲーファピキサント/TA | 31 |
| #3 | #1 and #2 | 24 |
| #4 | #3 and PT=会議録除く | 22 |

2.1.6 検索結果

システムティックレビューの結果は、PRISMAフローチャートを参考に図2-1-6の通り要約された。

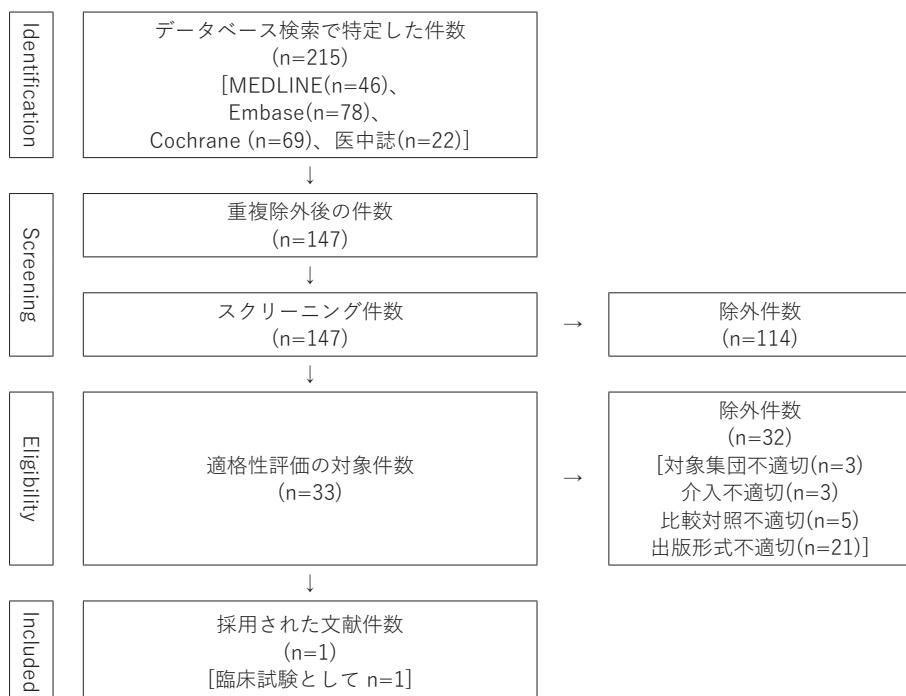


図2-1-6 フローチャート

ゲーファピキサントとプラセボを比較したRCT1件を特定した。公的分析のシステムティックレビューで特定した1件の文献について下記に示す。

1. McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 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;399(10328):909-923.

ゲーファピキサントとプラセボを比較した試験である海外第II相RCT[1-3]は、下記の理由により適

格性評価で除外した。

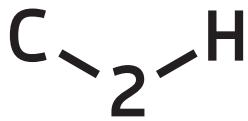
- 介入群に本対象品目であるゲーファピキサントの用量45mgを含まないこと
- 難治性の慢性咳嗽患者のうち原因不明の難治性慢性咳嗽(UCC)を含まず、分析対象集団と異なる限定的な集団を対象としていること

2.1.7 臨床試験の概要

公的分析のシステムティックレビューで特定された臨床試験および観察研究の概要を表2-1-7-1、表2-1-7-2に示す。

表2-1-7-1 臨床試験の概要

| | |
|-----------|---|
| 試験名 | COUGH-1 |
| 書誌情報 | • McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 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;399(10328):909-923.[4] |
| 臨床試験登録情報 | NCT03449134 |
| 試験を実施した場所 | 日本を含む17か国156施設 |
| 試験の登録期間 | 2018年3月14日～2020年8月17日 |
| 対象集団 | 難治性、または原因不明の慢性咳嗽患者 |
| 適格基準 | <ul style="list-style-type: none">胸部レントゲン写真又は胸部CT(スクリーニングまたは初回受診から5年以内かつ慢性咳嗽発症後に撮影されたもの)により、慢性咳嗽に強く寄与すると考えられる異常または試験責任者や試験分担者の見解による他の臨床的に重要な肺疾患が認められないこと難治性慢性咳嗽または原因不明の慢性咳嗽と診断された慢性咳嗽を少なくとも1年以上有していること女性の場合、妊娠していない/授乳中ではない/現在妊娠の可能性がない/避妊の指導に従うこととに同意することインフォームドコンセントを受け、試験プロトコル(デジタル咳嗽記録装置の使用、試験アンケートの記入を含む)の遵守を行う意思と能力があること |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none">現在喫煙している、またはスクリーニングから12ヶ月以内に禁煙している1秒量(FEV1)/努力性肺活量(FVC)比が60%未満である呼吸器感染症の既往がある、または最近肺の状態に臨床的に重大な変化があった慢性気管支炎の既往歴がある現在、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)を服用している、またはスクリーニングの3ヶ月以内にACEIを使用したことがあるスクリーニング時の推定糸球体濾過量(eGFR)が30mL/min/1.73m²未満、またはスクリーニング時のeGFRが30mL/min/1.73m²以上、50mL/min/1.73m²未満で腎機能が不安定である5年以内に悪性腫瘍の既往歴がある嗜好用薬物や違法薬物の使用、薬物やアルコールの乱用、または薬物依存症やアルコール依存症の既往歴があるスルホンアミド系抗生物質または他のスルホンアミド系薬剤に対するアナフィラキシーまたは皮膚副作用(全身症状の有無は問わない)の既往歴があるスクリーニング時に収縮期血圧が160mmHgより高い、または拡張期血圧が90mmHgより高いゲーファピキサントに対する既知のアレルギーや過敏症がある、またはゲーファピキサントが禁忌薬とされているゲーファピキサントの初回投与8週間以内に1単位以上の献血を行った、または出血した過去にゲーファピキサントの投与を受けたことがある、または現在介入を伴う臨床試験に参加している、もしくは過去に参加したことがあるスクリーニング時に臨床検査に大きな異常があった |

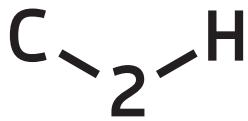


| | |
|-----------|---|
| 介入方法の詳細 | 1.ゲーファピキサント 45mg錠 1日2回を12週間経口投与(延長の場合期間を40週間まで) 2.ゲーファピキサント 15mg錠 1日2回を12週間経口投与(延長の場合期間を40週間まで) |
| 比較対照の詳細 | プラセボ錠 1日2回を12週間経口投与(延長の場合期間を40週間まで) |
| 試験デザイン | RCT |
| 盲検化法 | 二重盲検(試験実施者、患者) |
| 主要評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> モデルによる1時間あたりの24時間客観的咳嗽の幾何平均比(12週目/ベースライン) 治療期間中およびフォローアップ期間中に少なくとも1つの有害事象を経験した参加者数 有害事象により投与を中止した参加者数 |
| 主な副次的評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> モデルによる覚醒時客観的咳嗽の幾何平均比(12週目/ベースライン) モデルによる12週目の1時間あたりの24時間客観的咳嗽のベースラインからの変化が-30%以下であった参加者の割合 モデルによる平均週間咳重症状度日誌の12週目合計スコアにおいてベースラインから-1.3ポイント以下の変化を示した参加者の割合 モデルによる平均週間咳重症状度日誌の12週目合計スコアがベースラインから-2.7ポイント以下の変化を示した参加者の割合 モデルによる12週目の咳の重症度VASスコアのベースラインからの変化が-30mm以下であった参加者の割合 モデルによる12週目のLeicester Cough Questionnaire(LCQ)の総スコアがベースラインから1.3ポイント以上変化した参加者の割合 |
| 有効性 | <p><u>投与後12週目の24時間咳嗽頻度(幾何平均)</u> プラセボ(n=222): 10.3回/時(ベースライン 22.8) ゲーファピキサント 15mg(n=227): 9.7回/時(ベースライン 19.9) ゲーファピキサント 45mg(n=217): 7.1回/時(ベースライン 18.2) 相対リスク減少(ゲーファピキサント 15mg vs プラセボ) -1.56%(95%CI -22.99 to 16.13) 相対リスク減少(ゲーファピキサント 45mg vs プラセボ) 18.45%(95%CI 0.86 to 32.92, $p=0.041$)</p> <p><u>投与後12週目の覚醒時の咳嗽頻度(幾何平均)</u> プラセボ(n=222): 13.4回/時(ベースライン 30.4) ゲーファピキサント 15mg(n=227): 12.6回/時(ベースライン 25.8) ゲーファピキサント 45mg(n=217): 9.1回/時(ベースライン 24.1) 相対リスク減少(ゲーファピキサント 15mg vs プラセボ) -2.95%(95%CI -25.19 to 15.33) 相対リスク減少(ゲーファピキサント 45mg vs プラセボ) 17.68%(95%CI -0.50 to 32.57, $p=0.056$)</p> <p><u>投与後12週目に24時間咳嗽頻度がベースラインから30%以上低下した患者の割合</u> プラセボ(n=222): 65.9% ゲーファピキサント 15mg(n=227): 66.2% ゲーファピキサント 45mg(n=217): 69.9% オッズ比(ゲーファピキサント 15mg vs プラセボ) 1.01 (95%CI 0.66 to 1.55) オッズ比(ゲーファピキサント 45mg vs プラセボ) 1.2 (95%CI 0.77 to 1.86, $p=0.42$)</p> <p><u>投与後12週目のLCQ総スコアがベースラインから1.3ポイント以上増加した患者の割合</u> プラセボ(n=217): 61.3% ゲーファピキサント 15mg(n=226): 68.8% ゲーファピキサント 45mg(n=214): 67.3% オッズ比(ゲーファピキサント 15mg vs プラセボ) 1.39 (95%CI 0.92 to 2.12) オッズ比(ゲーファピキサント 45mg vs プラセボ) 1.30 (95%CI 0.85 to 1.98)</p> <p><u>投与後12週目の咳嗽重症度VASがベースラインから30mm以上改善した患者の割合</u> プラセボ(n=237): 31.3% ゲーファピキサント 15mg(n=241): 36.7% ゲーファピキサント 45mg(n=234): 41.2% オッズ比(ゲーファピキサント 15mg vs プラセボ) 1.27 (95%CI 0.86 to 1.89) オッズ比(ゲーファピキサント 45mg vs プラセボ) 1.54 (95%CI 1.03 to 2.30)</p> |

| | |
|--------------|---|
| 有効性 | <p><u>投与後12週目の咳嗽重症度日記が1.3ポイント以上またはベースラインから2.7ポイント以上低下した患者の割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>1.3ポイント以上</u> プラセボ(n=237): 52.4% ゲーファピキサント15mg(n=241): 62.1% ゲーファピキサント45mg(n=234): 60.5% オッズ比(ゲーファピキサント15mg vs プラセボ) 1.48 (95%CI 1.01 to 2.18) オッズ比(ゲーファピキサント45mg vs プラセボ) 1.39 (95%CI 0.94 to 2.05) • <u>2.7ポイント以上</u> プラセボ(n=237): 28.6% ゲーファピキサント15mg(n=241): 37.9% ゲーファピキサント45mg(n=234): 40.1% オッズ比(ゲーファピキサント15mg vs プラセボ) 1.53 (95%CI 1.01 to 2.30) オッズ比(ゲーファピキサント45mg vs プラセボ) 1.68 (95%CI 1.11 to 2.54) |
| | <p><u>投与後12週目の全有害事象の発生割合</u> プラセボ(n=243): 52.7% ゲーファピキサント15mg(n=244): 55.7% ゲーファピキサント45mg(n=243): 75.3%</p> <p><u>投与後12週目の深刻な有害事象の発生割合</u> プラセボ(n=243): 2.1% ゲーファピキサント15mg(n=244): 2.9% ゲーファピキサント45mg(n=243): 2.9%</p> <p><u>投与後12週目の治療に関連する有害事象の発生割合</u> プラセボ(n=243): 13.2% ゲーファピキサント15mg(n=244): 18.9% ゲーファピキサント45mg(n=243): 62.6%</p> <p><u>投与後12週目の味覚に関連する有害事象の発生割合</u> プラセボ(n=243): 3.3% ゲーファピキサント15mg(n=244): 10.7% ゲーファピキサント45mg(n=243): 58.0%</p> <p><u>投与後12週目までの有害事象による治療中断の発生割合</u> プラセボ(n=243): 2.9% ゲーファピキサント15mg(n=244): 3.3% ゲーファピキサント45mg(n=243): 16.9%</p> |
| 日本人集団における有効性 | 該当なし |
| 日本人集団における安全性 | 該当なし |

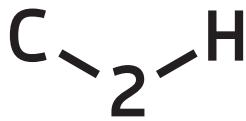
表2-1-7-2 臨床試験の概要

| | |
|-----------|---|
| 試験名 | COUGH-2 |
| 書誌情報 | • McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 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;399(10328):909-923.[4] |
| 臨床試験登録情報 | NCT03449147 |
| 試験を実施した場所 | 20か国171施設 |
| 試験の登録期間 | 2018年3月15日～2020年10月30日 |
| 対象集団 | 難治性または原因不明の慢性咳嗽患者 |



| | |
|-----------|---|
| 適格基準 | <ul style="list-style-type: none"> 胸部レントゲン写真又は胸部CT(スクリーニングまたは初回受診から5年以内かつ慢性咳嗽発症後に撮影されたもの)により、慢性咳嗽に強く寄与すると考えられる異常または試験責任者や試験分担者の見解による他の臨床的に重要な肺疾患が認められないこと 難治性慢性咳嗽または原因不明の慢性咳嗽と診断された慢性咳嗽を少なくとも1年以上有していること 女性の場合、妊娠していない/授乳中ではない/現在妊娠の可能性がない/避妊の指導に従うこととに同意すること インフォームドコンセントを受け、試験プロトコル(デジタル咳嗽記録装置の使用、試験アンケートの記入を含む)の遵守を行う意思と能力があること |
| 主な除外基準 | <ul style="list-style-type: none"> 現在喫煙している、スクリーニングから12ヶ月以内に禁煙した、または過去に2 pack-yearsよりも多く喫煙していた 呼吸器感染症の既往がある、または最近肺の状態に臨床的に重大な変化があった 慢性気管支炎の既往歴がある 現在、アンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)を服用している、またはスクリーニングの3ヶ月以内にACEIを使用したことがある スクリーニング時の推定糸球体濾過量(eGFR)が30mL/min/1.73m²未満、またはスクリーニング時のeGFRが30mL/min/1.73m²以上、50mL/min/1.73m²未満で腎機能が不安定である 5年以内に悪性腫瘍の既往歴がある 嗜好用薬物や違法薬物の使用、薬物やアルコールの乱用、または薬物依存症やアルコール依存症の既往歴がある スルホンアミド系抗生物質または他のスルホンアミド系薬剤に対するアナフィラキシーまたは皮膚副作用(全身症状の有無は問わない)の既往歴がある ゲーファビキサントに対する既知のアレルギーや過敏症がある、またはゲーファビキサントが禁忌薬とされている ゲーファビキサントの初回投与8週間以内に1単位以上の献血を行った、または出血した 過去にゲーファビキサントの投与を受けたことがある 現在介入を伴う臨床試験に参加している、またはスクリーニングを行う30日以内に参加したことがある |
| 介入方法の詳細 | 1.ゲーファビキサント 45mg錠 1日2回を24週間経口投与(延長の場合期間を28週間まで) 2.ゲーファビキサント 15mg錠 1日2回を24週間傾向投与(延長の場合期間を28週間まで) |
| 比較対照の詳細 | プラセボ錠1日2回を24週間経口投与(延長の場合期間を28週間まで) |
| 試験デザイン | RCT |
| 盲検化法 | 二重盲検(試験実施者、患者) |
| 主要評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> モデルによる1時間あたりの24時間客観的咳嗽の幾何平均比(24週目/ベースライン) 治療期間中およびフォローアップ期間中に少なくとも1つの有害事象を経験した参加者数 有害事象により投与を中止した参加者数 |
| 主な副次的評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> モデルによる覚醒時客観的咳嗽の幾何平均比(24週目/ベースライン) モデルによる24週目の1時間あたりの24時間客観的咳嗽のベースラインからの変化が-30%以下であった参加者の割合 モデルによる平均週間咳重程度日誌の24週目合計スコアにおいてベースラインから-1.3ポイント以下の変化を示した参加者の割合 モデルによる平均週間咳重程度日誌の24週目合計スコアがベースラインから-2.7ポイント以下の変化を示した参加者の割合 モデルによる24週目の咳の重症度VASスコアのベースラインからの変化が-30mm以下であった参加者の割合 モデルによる24週目のLeicester Cough Questionnaire(LCQ)の総スコアがベースラインから1.3ポイント以上変化した参加者の割合 |

| | |
|-----|---|
| 有効性 | <p><u>投与後24週目の24時間咳嗽頻度(幾何平均)</u></p> <p>プラセボ(n=419): 8.3回/時(ベースライン 19.5) ゲーファピキサント 15mg(n=415): 8.1回/時(ベースライン 19.4) ゲーファピキサント 45mg(n=409): 6.8回/時(ベースライン 18.6) 相対リスク減少(ゲーファピキサント 15mg vs プラセボ) -1.14%(95%CI -14.02 to 14.27) 相対リスク減少(ゲーファピキサント 45mg vs プラセボ) 14.64%(95%CI 1.43 to 26.07, p=0.031)</p> <p><u>投与後24週目の覚醒時の咳嗽頻度(幾何平均)</u></p> <p>プラセボ(n=419): 10.82回/時(ベースライン 25.8) ゲーファピキサント 15mg(n=415): 10.30回/時(ベースライン 25.6) ゲーファピキサント 45mg(n=409): 8.63回/時(ベースライン 24.3) 相対リスク減少(ゲーファピキサント 15mg vs プラセボ) 3.03%(95%CI -12.12 to 16.14) 相対リスク減少(ゲーファピキサント 45mg vs プラセボ) 15.79%(95%CI 2.50 to 27.27, p=0.022)</p> <p><u>投与後24週目に24時間咳嗽頻度がベースラインから30%以上低下した患者の割合</u></p> <p>プラセボ(n=419): 66.9% ゲーファピキサント 15mg(n=415): 67.4% ゲーファピキサント 45mg(n=409): 72.9% オッズ比(ゲーファピキサント 15mg vs プラセボ) 1.03 (95%CI 0.75 to 1.40) オッズ比(ゲーファピキサント 45mg vs プラセボ) 1.33 (95%CI 0.96 to 1.83, p=0.082)</p> <p><u>投与後24週目のLCQ総スコアがベースラインから1.3ポイント以上増加した患者の割合</u></p> <p>プラセボ(n=406): 70.1% ゲーファピキサント 15mg(n=404): 75.9% ゲーファピキサント 45mg(n=399): 76.8% オッズ比(ゲーファピキサント 15mg vs プラセボ) 1.34 (95%CI 0.97 to 1.85) オッズ比(ゲーファピキサント 45mg vs プラセボ) 1.41 (95%CI 1.02 to 1.96, p=0.040)</p> <p><u>投与後24週目の咳嗽重症度VASがベースラインから30mm以上改善した患者の割合</u></p> <p>プラセボ(n=428): 40.9% ゲーファピキサント 15mg(n=426): 51.4% ゲーファピキサント 45mg(n=425): 53.3% オッズ比(ゲーファピキサント 15mg vs プラセボ) 1.53 (95%CI 1.14 to 2.05) オッズ比(ゲーファピキサント 45mg vs プラセボ) 1.65 (95%CI 1.23 to 2.22)</p> <p><u>投与後24週目の咳嗽重症度日記が1.3ポイント以上またはベースラインから2.7ポイント以上低下した患者の割合</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>1.3ポイント以上</u> <p>プラセボ(n=428): 69.1% ゲーファピキサント 15mg(n=426): 74.8% ゲーファピキサント 45mg(n=425): 77.1% オッズ比(ゲーファピキサント 15mg vs プラセボ) 1.33 (95%CI 0.96 to 1.83) オッズ比(ゲーファピキサント 45mg vs プラセボ) 1.50 (95%CI 1.08 to 2.09) <ul style="list-style-type: none"> • <u>2.7ポイント以上</u> <p>プラセボ(n=428): 41.0% ゲーファピキサント 15mg(n=426): 46.6% ゲーファピキサント 45mg(n=425): 55.2% オッズ比(ゲーファピキサント 15mg vs プラセボ) 1.25 (95%CI 0.93 to 1.69) オッズ比(ゲーファピキサント 45mg vs プラセボ) 1.77 (95%CI 1.31 to 2.39)</p> </p> |
| | |



| | |
|--------------|---|
| 安全性 | <u>投与後24週目の全有害事象の発生割合</u> プラセボ(n=432): 72.5% ゲーファピキサント 15mg(n=442): 78.7% ゲーファピキサント 45mg(n=440): 87.0% |
| | <u>投与後24週目の深刻な有害事象の発生割合</u> プラセボ(n=432): 3.7% ゲーファピキサント 15mg(n=442): 2.9% ゲーファピキサント 45mg(n=440): 3.2% |
| | <u>投与後24週目の治療に関連する有害事象の発生割合</u> プラセボ(n=432): 20.3% ゲーファピキサント 15mg(n=442): 31.3% ゲーファピキサント 45mg(n=440): 70.7% |
| | <u>投与後24週目の味覚に関連する有害事象の発生割合</u> プラセボ(n=432): 8.3% ゲーファピキサント 15mg(n=442): 19.5% ゲーファピキサント 45mg(n=440): 68.6% |
| | <u>投与後24週目までの有害事象による治療中断の発生割合</u> プラセボ(n=435): 4.8% ゲーファピキサント 15mg(n=440): 7.7% ゲーファピキサント 45mg(n=439): 20.0% |
| 日本人集団における有効性 | 該当なし |
| 日本人集団における安全性 | 該当なし |

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

ゲーファピキサントの追加的有用性を検討するために製造販売業者が実施したシステムティックレビューでは、COUGH-1、COUGH-2試験の2試験を同時に報告した1文献が特定された。公的分析が行ったシステムティックレビューの検索対象期間は2023年1月16日までであり、製造販売業者が行った期間（システムティックレビューは2020年10月5日まで、PubMedハンドサーチは2022年7月1日まで）と異なるが、製造販売業者のシステムティックレビューの結果と完全に一致した。

【製造販売業者の提出資料（システムティックレビュー）に対するレビュー結果】

システムティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

- 完全に一致している。
- おおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれている。
- 結果に解離があり、追加的有用性評価に重要な文献が欠けている。
- その他()

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

表2-3 製造販売業者による報告書の該当部分

| 製造販売業者の提出した報告書等における | | |
|---------------------|-------|-----------------|
| セクション | ページ数 | 開始行番号(あるいは図表番号) |
| 3.8 | 44-45 | 表14 |

【報告書等の記述】

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45mg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45mg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。

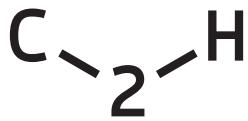
有害事象は、ゲーファピキサント45mg群90.7%(399/440例)、プラセボ群80.8%(349/432例)に認められ、中止に至った有害事象は、ゲーファピキサント45mg群 22.7%(100/440例)、プラセボ群5.8%(25/432 例)に認められた。

上記の結果を踏まえ、ゲーファピキサント45mg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。

<公的分析におけるレビュー結果>

製造販売業者と同様に、ゲーファピキサントとプラセボを比較したRCTは、COUGH-1、COUGH-2試験[4]のみであった。そのため、COUGH-1、COUGH-2試験の結果を報告した文献を用いて追加的有用性の検討を行った。

COUGH-1、COUGH-2試験では、いずれもゲーファピキサント15mg、45mg錠をそれぞれプラセボと比較した。有効性を評価する主要評価項目はそれぞれ投与後12週目、24週目の1時間あたりの24時間咳



嗽頻度(幾何平均)と設定した。各臨床試験の24時間咳嗽頻度は、COUGH-1の投与後12週目でゲーファピキサント45mg群7.1回/時(ベースライン18.2回/時)、プラセボ群10.3回/時(ベースライン22.8回/時)、COUGH-2の投与後24週目でゲーファピキサント群6.8回/時(ベースライン18.6回/時)、プラセボ群8.1回/時(ベースライン19.5回/時)であった。ゲーファピキサント群はプラセボ群と比較して、COUGH-1では相対リスク減少18.45%(95%CI 0.86 to 32.92, $p=0.041$)、COUGH-2では投与後24週目の相対リスク減少14.64%(95%CI 1.43 to 26.07, $p=0.031$)と、いずれもゲーファピキサント群で統計的有意に低い結果が示された。

COUGH-1、COUGH-2試験では、安全性の主要評価項目として治療期間およびフォローアップ期間中の有害事象の発生および有害事象による治療中断と設定した。臨床試験の観察期間中の有害事象の発生は、COUGH-1ではゲーファピキサント群183/243例(75.3%)、プラセボ群128/243例(52.7%)、COUGH-2ではゲーファピキサント群383/440例(87.0%)、プラセボ群314/432例(72.5%)であった。中でも味覚に関連する有害事象を経験した参加者はCOUGH-1ではゲーファピキサント群141/243例(58.0%)、プラセボ群8/243例(3.3%)、COUGH-2ではゲーファピキサント群303/440例(68.6%)、プラセボ群36/432例(8.3%)であった。また、味覚障害に続いて観察された有害事象は消化器症状(口渴、嘔気、下痢)で、COUGH-1ではゲーファピキサント群27/243例(11.1%)、プラセボ群12/243例(4.9%)、COUGH-2ではゲーファピキサント群92/440例(20.9%)、プラセボ群で51/432例(11.8%)であった。臨床試験の観察期間中の有害事象による治療中断は、COUGH-1ではゲーファピキサント群41/243例(16.9%)、プラセボ群7/243例(2.9%)、COUGH-2ではゲーファピキサント群88/439例(20.0%)、プラセボ群21/435例(4.8%)であった。味覚に関連する有害事象の発生および有害事象による治療中断がプラセボと比較して多く、安全性について許容可能なプロファイルを有している、あるいは忍容性があるとする明確な根拠は示されなかった。

2.4 追加的有用性の有無に関する評価

表2-4 ゲーファピキサントの追加的有用性に関する評価

| | |
|------------------|---|
| 対象集団 | 難治性の慢性咳嗽患者 |
| 介入 | ゲーファピキサント |
| 比較対照 | 無治療・経過観察 |
| アウトカム | 1時間あたりの24時間咳嗽頻度 |
| 追加的有用性の有無 | <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」 <input type="checkbox"/> その他() |
| 判断の根拠となったデータ | <input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きの比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他() |
| 追加的有用性の有無を判断した理由 | ゲーファピキサントとプラセボの有効性を比較したRCTであるCOUGH-1、COUGH-2試験では、主要評価項目である1時間あたりの24時間咳嗽頻度は、ゲーファピキサント群はプラセボ群と比較して統計的有意に低い結果が示された。[COUGH-1(投与後12週目):相対リスク減少18.45%(95%CI 0.86 to 32.92, $p=0.041$)、COUGH-2(投与後24週目):相対リスク減少14.64%(95%CI 1.43 to 26.07, $p=0.031$)] |

【製造販売業者の提出資料（追加的有用性）に対するレビュー結果】

得られたデータに基づくと、ゲーファピキサントは無治療・経過観察に対し

- 追加的有用性を有すると考えられたため、費用効果分析が妥当である。
- 追加的有用性を有すると判断できないため、費用最小化分析が妥当である。
- その他()

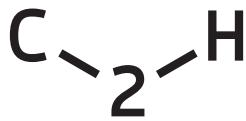
3. 費用対効果の評価

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

3.1.1 無治療・経過観察と比較した費用効果分析の概要

製造販売業者が行った費用効果分析は治療状態に基づき、ゲーファピキサント群、無治療・経過観察群のそれぞれについて治療実施(on-treatment)、治療終了(off-treatment)、死亡の3つの健康状態から構成されるマルコフモデルによるコホートシミュレーション分析が行われた。各状態間の遷移確率の設定には、COUGH-1、COUGH-2試験を報告した文献データ[4] および製造販売業者が保有するデータが用いられ、分析期間は52週間(1年間)と設定された。

費用には、直接医療費として来院時にかかる再診料、臨床検査費用、薬剤費、疾病管理費用が含まれていた。疾病管理費用については、難治性の慢性咳嗽に対する標準的な治療体系が確立されていないことから、製造販売業者より臨床専門家(呼吸器内科専門医)へ聴取を行い、仮定に基づき再診料、



薬剤情報提供料、6ヶ月ごとの肺機能検査、尿検査、生化学検査、X線撮影が項目として採用された。有害事象の治療費用は、治療中止により改善するとの仮定に基づき0円と推計された。費用は全て医科診療報酬点数表から推計された。

ゲーファピキサント群と無治療・経過観察群のQOL値は、COUGH-1、COUGH-2試験で製造販売業者が収集した文献未発表のEQ-5D-5Lから推定された。EQ-5D-5Lはベースライン、介入後12週間、24週間の3時点で収集され、日本人の換算式[5]を用いてQOL値が計算された。ゲーファピキサント群の治療による無治療・経過観察と比較したときのQOL値改善は、反復測定の線形混合モデル(MMRM)を用いて性別、居住地域、ベースラインのQOL値などの共変量を調整し計算された。ゲーファピキサント群の治療終了(off-treatment)、プラセボ群の治療実施(on-treatment)、プラセボ群の治療終了(off-treatment)の3つの状態では治療によるQOL値の増分は0の仮定を置いた。また有害事象の発生によるQOL値の低下は、EQ-5D-5Lに反映されているという仮定に基づき考慮されなかった。

製造販売業者が行った費用効果分析の手法を表3-1-1-1に示す。

表3-1-1-1 製造販売業者の費用対効果評価の手法

| 項目 | 内容 | 製造販売業者の報告書におけるページ |
|------------------------|--|-------------------|
| 分析対象とする集団 | 難治性の慢性咳嗽患者 | 5 |
| シミュレーション開始時点での患者の年齢と性別 | COUGH-1、COUGH-2 試験に基づき、開始年齢は58.4歳、女性比率が74.7%となるよう仮定された。 | 47 |
| 比較対照 | 無治療・経過観察 | 5 |
| 分析の立場と費用の範囲 | 公的医療の立場で、費用は公的医療費のみ | 5 |
| 効果指標 | QALY | 5 |
| モデルサイクル | 3ヶ月 | 48 |
| 分析期間 | 52週間(1年間・4サイクル) | 5 |
| 割引 | 費用及び効果ともに年率2% | 5 |
| 使用ソフトウェア | エクセルで作成 | 72 |
| シミュレーションの種類 | マルコフモデルによるコホートシミュレーション | 46 |
| モデルで検討した健康状態 | 治療実施(on-treatment)、治療終了(off-treatment)、死亡の3つの健康状態 | 46、47 |
| 介入効果 | COUGH-1、COUGH-2 試験の主要評価項目である24時間咳嗽回数の改善はQOL値の改善で表されるという仮定を置いた | 50 |
| 有害事象 | COUGH-1、COUGH-2 試験において発生割合が5%以上かつプラセボと比較したとき発生割合の差が10%以上であった味覚障害と胃腸障害について、発生割合とともに設定した | 50、54-58 |
| 治療中断 | COUGH-1、COUGH-2 試験において観測されたデータより1サイクル目、2サイクル目、3サイクル目以降の治療中止割合を設定した | 50 |
| 死亡率 | 厚生労働省が発表する令和3年簡易生命表による性・年齢別死亡率 | 46 |
| 費用 | <ul style="list-style-type: none"> ・ゲーファピキサントの薬剤費 ・製造販売業者による臨床専門家(呼吸器内科専門医)への意見聴取に基づいた医療機関定期受診に関わる費用(再診料、薬剤情報提供料、6ヶ月ごとの呼吸機能検査、尿検査、生化学検査、X線撮影) ・有害事象による費用は、治中止で改善されるとの仮定のもと0円と推計した | 50、51、61、62 |

| | | |
|------|---|-------|
| QOL値 | <ul style="list-style-type: none"> COUGH-1、COUGH-2 試験で製造販売業者が収集した文献未発表のEQ-5D-5Lを使用 ベースライン、介入後12週間、24週間の3時点のEQ-5D-5Lを日本人の換算式[5]を用いてQOL値を算出 ゲーファピキサント群の治療によるQOL値の増分は、MMRMにより共変量を調整した上で算出 ゲーファピキサント群のoff-treatment、プラセボ群のon-treatment、プラセボ群のoff-treatmentの3つの状態では治療によるQOL値の増分は0の仮定を置いた 有害事象によるQOL値低下は0の仮定を置いた | 50、59 |
|------|---|-------|

分析結果

ゲーファピキサントは無治療・経過観察と比較して、増分費用と増分効果が正の値であり、増分費用効果比(ICER)は17,569,051円/QALYであった。一元感度分析の結果、ICERに最も大きな影響を及ぼすパラメータは、ゲーファピキサント投与による対無治療・経過観察のQOL値の改善であった。確率的感度分析では、費用対効果評価の基準値が500万円、750万円、1000万円の場合、ゲーファピキサントの費用対効果が良好と判断される確率は、0.9%、7.0%、15.4%であった。

製造販売業者が行った基本分析の結果を表3-1-1-2に示した。

表3-1-1-2 製造販売業者による費用効果分析の基本分析の結果

| | 効果(QALY) | 増分効果(QALY) | 費用(円) | 増分費用(円) | ICER(円/QALY) |
|------------|----------|------------|------------|------------|--------------|
| ゲーファピキサント群 | 0.740 | 0.006 | 146,051.98 | 107,160.18 | 17,569,051 |
| 無治療・経過観察群 | 0.734 | | 38,891.80 | | |

3.1.2 無治療・経過観察と比較した費用効果分析に対する見解

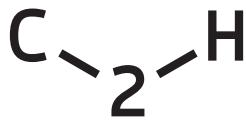
3.1.2.1 費用について

製造販売業者の分析では、難治性の慢性咳嗽治療に対する確立した診療ガイドラインがないことを理由に疾病管理費用の推計に臨床専門家(呼吸器内科専門医)による意見聴取を参考の上、再診料、薬剤情報提供料、呼吸機能検査、尿検査、生化学検査、胸部X線検査を採用した。しかし、臨床専門家の意見に基づく費用の推計は、実臨床を正確に反映していない可能性がある点で課題があると考えられる。

3.1.2.2 モデルについて

製造販売業者のモデルでは、ゲーファピキサント群、無治療・経過観察群のそれぞれについてon-treatment、off-treatment、死亡の3つの健康状態から構成されるマルコフモデルにより分析が行われた。しかし、公的分析では以下の理由から、製造販売業者のモデルには以下の課題があると考えられる。

- 本モデルの健康状態は咳嗽の頻度/重症度をもとにしておらず、システムティックレビューの結



果明らかになった咳嗽頻度の追加的有用性を正確に反映していない可能性がある

- Off-treatmentからon-treatmentの状態移行が定義されておらず、難治性の慢性咳嗽再発や、それに伴うゲーファピキサントの再使用が考慮されていない
- 分析モデルの効果指標であるQOL値について、ゲーファピキサント群と無治療・経過観察群の間に統計的有意な差を認めていない(製造販売業者による報告書 60ページ, 表24)
- 分析期間が52週間(1年間)と短く、費用対効果評価の分析ガイドライン(以下、分析ガイドライン)[6]7.1 「評価対象技術の費用や効果によばず影響を評価するのに十分に長い期間」に該当しない可能性がある

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

特になし → 本節で終了
 あり → 以下に続く
 その他()

【「特になし」と判断した場合、その根拠となるレビュー結果】

3.2.1 費用について

難治性の慢性咳嗽は原因の明らかな治療抵抗性慢性咳嗽(RCC)と原因不明の難治性慢性咳嗽(UCC)に分類され、RCCとUCCのいずれもが疾病ではなく症候群である。現在日本の標準病名マスターに当該病名マスターが存在しない[7]。さらにRCC/UCCについてレセプト病名の信頼性と妥当性を検証した研究を特定することができなかった。以上から、分析ガイドライン[6]10.4「レセプト上の健康状態の定義が困難である」場合に該当すると考える。また、製造販売業者の費用の推計は、咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019[8] zW急性咳嗽および遷延性・慢性咳嗽の診療フローチャートに記載された検査に概ね一致し、点数自体も妥当であった。以上から、製造販売業者の費用推計は受け入れ可能であると考えた。

3.2.2 モデルについて

製造販売業者は咳の疾患特異的QOLを測定する質問表であるLeicester Cough Questionnaire(LCQ)をもとに咳嗽の重症度を定義し、治療の反応有無による状態移行を行うマルコフモデルを構築したことを報告書に明記している。当該モデルはLCQのデータ欠損による不確実性を理由に挙げ、採用が見送られている。

また、RCCのうち好酸球性気管支炎は治療終了後に約60%の再発が報告されているなど[9]、難治性の慢性咳嗽の治療後再発は、診療における課題とされており、難治性の慢性咳嗽の長期経過のエビデンスが十分ではないことも指摘されている[10]。さらにCOUGH-1、COUGH-2試験はいずれも52週までしか観察されていない[4]ことから、難治性の慢性咳嗽再発、ゲーファピキサントの再使用を考慮したモデル、並びにCOUGH-1、COUGH-2試験の観察期間である52週間を超える長期の分析期間は不確実性が高い。そのため、製造販売業者の基本分析に使用されたモデルおよび分析期間は受け入れ可能であると考えた。

3.3 実施が必要な再分析の概要

該当なし

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)

該当なし

3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)

該当なし

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

該当なし

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

該当なし

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

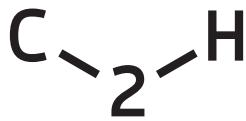
該当なし

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比(費用効果分析)

該当なし

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

該当なし



4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与える要因

該当なし

4.2 再分析における感度分析の結果

該当なし

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

該当なし

4.4 分析結果の解釈

表4-4 分析結果の解釈

| | |
|------------------------|---|
| 分析対象集団 | 難治性の慢性咳嗽患者 |
| 比較対照技術 | 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/β 刺激薬合剤、ヒスタミン H 1 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 | <input checked="" type="checkbox"/> 通常の品目 <input type="checkbox"/> 配慮が必要な品目 |
| ICERの所属する確率が最も高いと考える区間 | <input type="checkbox"/> ドミナント(比較対照技術に対し効果が増加し、かつ費用が削減) <input type="checkbox"/> 比較対照技術に対し効果が同等であり、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 200万未満 <input type="checkbox"/> 200万以上(200万円以上)かつ500万円未満(750万円未満) <input type="checkbox"/> 500万円以上(750万円以上)かつ750万円未満(1125万円未満) <input type="checkbox"/> 750万円以上(1125万円以上)かつ1000万円以下(1500万円未満) <input checked="" type="checkbox"/> 1000万円以上(1500万円以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が高い <input type="checkbox"/> その他() |
| そのように判断した理由 | 製造販売業者による費用対効果評価のレビューを実施した結果、ゲーファピキサントは無治療・経過観察と比較して ICER が 17,569,051円/QALY であった。 |

5. 参考文献

- [1] 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. *Lancet*. 2015;385(9974):1198–205.
- [2] 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. *Lancet Respir Med*. 2020;8(8):775–85.
- [3] Smith JA, Kitt MM, Butera P, Smith SA, Li Y, Xu ZJ, et al. Gefapixant in two randomised dose-escalation studies in chronic cough. *Eur Respir J*. 2020;55(3):1901615.
- [4] McGarvey LP, Birring SS, Morice AH, Dicpinigaitis PV, Pavord ID, Schelfhout J, et al. Efficacy and safety of gefapixant, a P2X3 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;399(10328):909–23.
- [5] 池田俊也, 白岩健, 五十嵐中, 能登真一, 福田敬, 斎藤信也, et al. 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. *保健医療科学*. 2015;64(1):47–55.
- [6] 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター (C2H). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第3版 2022.
- [7] ICD10対応標準病名マスター [Internet]. [cited 2023 Mar 5]. Available from: http://www.byomei.org/Scripts/ICD10Categories/default2_ICD.asp?CategoryID=R05
- [8] 日本呼吸器学会. 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019.
- [9] Perotin J-M, Launois C, Dewolf M, Dumazet A, Dury S, Lebargy F, et al. Managing patients with chronic cough: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Jun 6;14:1041–51.
- [10] Cohen SM, Misono S. Use of specific neuromodulators in the treatment of chronic, idiopathic cough: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(3):374–82.

