

11. 不確実性 (Uncertainty)	X. 記載なし —
12. 財政的影響 (Financial impact)	記載なし

[1] Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MPMH, Monz BU et al. Probabilistic Markov model to assess the costeffectivenessof bronchodilator therapy in COPD patients indifferent countries. Value Health 2005;8(1):32-46.

[2] 桂秀樹. COPD の急性増悪と医療経済. 呼吸器科 2004;5(4):324-329.

[3] Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M et al. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. Respirology 2004;9(4):458-465.

イ) Oostenbrink, J.B(2005)

書誌情報	Oostenbrink, J.B., Rutten-van Mo'iken, M.P.M.H., Monz, B.U., FitzGerald, J.M.: Probabilistic Markov model to assess the costeffectivenessof bronchodilator therapy in COPD patients indifferent countries. Value Health 8, 32-46 (2005)
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 オランダ
3. 比較対象 (Comparator)	B. 臨床試験の比較対照 チオトロビウムとイプラトロビウム、サルメテロールの比較
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析 -
5. 分析期間 (Time Horizon)	B. 2年、5年、10年等の時間を区切った期間 1年間
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	B. RCT チオトロビウムの6つの臨床試験の結果を用いた[1]~[3]
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンス の出所	C. 両方 ベルギー [1]、アメリカ [2]、イタリア [3]
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY -
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	B. 間接法 EQ-5Dにより Moderate~Very severe の効用値を測定 [4]、増悪時の効用値は [5]・[6] から得た。[5]はSGRQを用いている。[6]は論文がないため不明。
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	A. 患者 -
6.2.2.1. 効用値データの出所	B. 他国研究 スウェーデン [4]、イギリス [5]・[6]
7.1. 費用測定単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格 -
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	B. 臨床試験等における症例報告書 -
7.2.1. 医療資源消費データの出所	A. 自国の研究や診療経過等 B. 他国の研究や診療経過等 -
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	A. 非関連医療費を含めない -
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	-該当なし
- 人的資本法の場合	-
8. 分析モデル (Modeling)	B. Markov Model ステージ: Moderate, Severe, Very severe 増悪: 増悪は咳、唾液、呼吸困難あるいは喘鳴のような症状が3日以上続いた場合と定義。Severe(仕事や日常生活ができなくなる)と Non-severe(日常生活を妨げるような不快感)に分類 サイクル: 1回目は8日、それ以降は1ヶ月
9. 割引 (Discount)	C: 割引を行わない(0%) -
11. 不確実性 (Uncertainty)	C.確率的感度分析 モンテカルロシミュレーションを行った
12. 財政的影響 (Financial impact)	記載なし

- [1] 1年間の無作為化二重盲検試験。チオトロピウム(18 μ g)とイプラトロピウム(40 μ g)の比較。
Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002;19:209-216.
- [2] 1年間の無作為化二重盲検試験。チオトロピウム(18 μ g)とプラセボの比較。
Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;19:217-224.
- [3] 6ヶ月間の無作為化二重盲検試験。チオトロピウム(18 μ g)とサルメテロール(50 μ g)、プラセボの比較。
Brusasco V, Hodder R, et al. Health outcome following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404
- [4] COPDの経済的影響をマルコフモデルを用いて評価した論文。患者にEQ-5Dを用いている。
Borg S, Ericsson A, Wedzicha JA, et al. A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Value Health* 2004;7:153-67.
- [5] グラクソ・スミスクライン社によって行われた臨床試験。SGRQスコアを用いて、慢性気管支炎増悪後の健康状態の経時的変化を評価。
Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58:589-93.
- [6] 慢性気管支炎増悪後の患者の予後を評価した論文。
Paterson C, Langan CE, McKaig GA, et al. Assessing patient outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis: the measure your medical outcome profile (MYMOP), medical outcomes study 6-item general health survey (MOS-6A) and Euro-QOL (EQ-5D). *Qual Life Res* 2000;9:521-7.

ウ) Rutten-van Molken M P(2007)

書誌情報	Rutten-van Molken M P, Oostenbrink J B, Miravittles M, Monz B U. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. European Journal of Health Economics 2007; 8: 123-135
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 D. 社会の立場 スペイン保険者 : Spanish National Health System (NHS)
3. 比較対象 (Comparator)	A. 最も代替される医療技術等 チオトロピウムとイプラトロピウム、サルメテロールの比較
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析 —
5. 分析期間 (Time Horizon)	B. 2年、5年、10年等の時間を区切った期間 5年間
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	B. RCT チオトロピウムをプラセボ (1年間)、イプラトロピウム (1年間)、サルメテロール (6ヶ月) と比較した 6つの臨床試験結果 [1] ~ [3] をプールして、チオトロピウム治療におけるステージ間の移行確率並びに急性増悪発現リスクを計算した [4]。死亡率はスペイン人のデータを使用 [5]
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所	C. 両方 Boehringer Ingelheim 社実施の多国籍試験
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY —
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	B. 間接法 EQ-5D により測定
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	A. 患者 —
6.2.2.1. 効用値データの出所	C. 両方 大規模な国際共同臨床試験 (4年間) である UPLIFT のデータを使用 [6]。タリフ値はスペインのもの [7] を使用。
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格 薬剤費は工場出荷価格に 1.596 を掛けて公的価格を算出 それ以外の費用は SOIKOS healthcare database より
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	B. 臨床試験等における症例報告書 スペインでの 2つの試験 [8-9] の結果をもとにステージ毎、急性増悪の有無で計算
7.2.1. 医療資源消費データの出所	A. 自国の研究や診療経過等 自らが行ったスペインの 2つの試験結果からステージ毎、急性増悪の有無で計算
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	記載なし —
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	A. 人的資本法 B. 全平均賃金を用いる
- 人的資本法の場合	B. Markov Model
8. 分析モデル (Modeling)	ステージ : Moderate, Severe, Very severe, Death 増悪は Severe (仕事ができない) と Non-severe (それ以外) に分類 サイクル : 1ヶ月
9. 割引 (Discount)	A. 費用、アウトカムを同率で割引く 6%(スペインの基準)
11. 不確実性 (Uncertainty)	A. 1次元感度分析 C. 確率的感度分析 3つのシナリオによる感度分析とモンテカルロシミュレーションの両方実施

12. 財政的影響 (Financial impact)	記載なし
その他のコメント.	Boehringer Ingelheim 社並びに Pfizer 社のスポンサーにより実施された経済評価

[1] 1年間の無作為化二重盲検試験。チオトロピウム(18 μ g)とプラセボの比較。

Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;19:217-224.

[2] 1年間の無作為化二重盲検試験。チオトロピウム(18 μ g)とイプラトロピウム(40 μ g)の比較。

Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J*. 2002;19:209-216.

[3] 6ヶ月間の無作為化二重盲検試験。チオトロピウム(18 μ g)とサルメテロール(50 μ g)、プラセボの比較。

Brusasco V, Hodder R, et al. Health outcome following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily

salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58:399-404

[4] マルコフモデルを用いたチオトロピウムとイプラトロピウム、サルメテロールの経済評価論文。

Oostenbrink, J.B., Rutten-van Mólken, M.P.M.H., Monz, B.U., FitzGerald, J.M.: Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value Health* 8(1), 32–46 (2005)

[5] Miravittles, M., Ferrer, M., Pont, A., Zalacain, R., Alvarez-Sala, J.L., Masa, F., Vereá, H., Murio, C., Ros, F., Vidal, R.: Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 59(5), 387–395 (2004)

[6] UPLIFT study : 4年間の無作為化二重盲検試験。チオトロピウムとプラセボを比較。

Decramer, M., Celli, B.R., Tashkin, D.P., Pauwels, R.A., Burkhart, D., Cassino, C., Kesten, S.: Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the Uplift trial. *J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 1(2), 303-312 (2004)

[7] Badia, X., Roset, M., Herdman, M., Kind, P.: A comparison of United Kingdom and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. *Med. Decis. Making* 21(1), 7–16 (2001)

[8] Miravittles, M., Murio, C., Guerrero, T., Gisbert, R.: Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 121(5), 1449–1455 (2002)

[9] Miravittles, M., Murio, C., Guerrero, T., Gisbert, R.: Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest* 123(3), 784–791 (2003)

エ) Chuck A(2008)

書誌情報	Chuck A, Jacobs P, Mayers I, Marciniuk D. Cost-effectiveness of combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Canadian Respiratory Journal 2008; 15(8): 437-443
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 アメリカ health system perspective
3. 比較対象 (Comparator)	A. 最も代替される医療技術等 全ステージで LABA 単剤療法とステージ 3 のみ CT 療法、ステージ 2 と 3 で CT 療法、全ステージで CT 療法の比較 ※CT 療法：LABA とステロイドの併用療法
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析 -
5. 分析期間 (Time Horizon)	A. 当該医療医療技術等に関連する影響を十分に捉えられる期間 B. 2 年、5 年、10 年等の時間を区切った期間 3 年間の短期分析、生涯にわたる長期分析
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	A. システマティックレビュー 4 つの臨床試験の結果をシステマティックレビューした [1] ~ [4]
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンス の出所	B. 他国研究 イギリス [1] ~ [3]、ポーランド [4]
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY -
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	B. 間接法 EQ-5D により測定。Mild~Severe の効用値は [5]・[6]、Mild Exacerbation の効用値 [7] Moderate Exacerbation, Severe Exacerbation の効用値 [8]
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	A. 患者 -
6.2.2.1. 効用値データの出所	B. 他国研究 オランダ [5]、スウェーデン [6]、イギリス [7]・[8]
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格 -
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	B. 臨床試験等における症例報告書 公開論文 [5]・[9] より引用
7.2.1. 医療資源消費データの出所	A. 自国の研究や診療経過等 B. 他国の研究や診療経過等 オランダ [5]、カナダ [9]
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	A. 非関連医療費を含めない -
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	-該当なし
- 人的資本法の場合	-
8. 分析モデル (Modeling)	B. Markov Model ステージ：1 Mild, Moderate, Severe, Death サイクル：3 ヶ月 増悪は Mild, Moderate, Severe の 3 つに分類
9. 割引 (Discount)	A. 費用、アウトカムを同率で割引く 3%
11. 不確実性 (Uncertainty)	B. 2 次元(or 多次元)感度分析 C. 確率的感度分析 モンテカルロシミュレーションと行った
12. 財政的影響 (Financial impact)	記載なし

[1] 12 ヶ月間の無作為化二重盲検試験。サルメテロール(50 μ g)単剤療法、フルチカゾン(500 μ g)単剤療法、サルメテロール(50 μ g)とフルチカゾン(500 μ g)の併用療法、プラセボでの比較。

Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.

[2] 3 年間の無作為化二重盲検試験。サルメテロール(50 μ g)単剤療法、フルチカゾン(500 μ g)単剤療法、プラセボでの比較。

Calverley PM, Anderson J, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.

[3] 12 ヶ月間の無作為化二重盲検試験。ブデゾニド(320 μ g)とホルモテロール(9 μ g)の併用療法、ブデゾニド(400 μ g)、ホルモテロール(9 μ g)、プラセボでの比較。

Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:912-9.

[4] 12 ヶ月間の無作為化二重盲検試験。ブデゾニド(160 μ g)とホルモテロール(4.5 μ g)の併用療法、ブデゾニド(200 μ g)、ホルモテロール(4.5 μ g)、プラセボでの比較。

Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.

[5] チオトロピウムがサルメテロール、イプラトロピウムと比較して費用対効果が良いかを評価した論文。マルコフモデルを用いている。

Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP, Monz BU, Fitzgerald JM. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value Health* 2005;8:32-46.

[6] Borg S, Ericsson A, Wedzicha J, et al. A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Value Health* 2004;7:153-67.

[7] 慢性気管支炎増悪後の患者の予後を評価した論文。EQ-5D を用いている。

Paterson C, Langan CE, McKaig GA, et al. Assessing patient outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis: The measure your medical outcome profile (MYMOP), medical outcomes study 6-item general health survey (MOS-6A) and EuroQol (EQ-5D). *Qual Life Res* 2000;9:521-7.

[8] COPD 患者の健康状態を評価した論文。ISOLDE) trial のデータを用いている。

Spencer S, Calverley PM, Burge PS, et al. Inhaled salmeterol in obstructive lung disease. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:122-8.

※ISOLDE trial : フルチカゾンとプラセボの無作為化試験。SGRQ スコアを用いている。

[9] ステロイドをどのステージで使うのが一番費用対効果が良いかを評価した論文。マルコフモデルを用いている。

Sin DD, Golmohammadi K, Jacobs P. Cost-effectiveness of inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease according to disease severity.

Am J Med 2004;116:325-31.

オ) Earnshaw SR (2009)

書誌情報	Earnshaw SR, Wilson MR, Dalal AA, Chambers MG, Jhingran P, Stanford R, Mapel DW. Cost-effectiveness of fluticasone propionate/salmeterol (500/50 microg) in the treatment of COPD. <i>Respir Med.</i> 2009 Jan;103(1):12-21.
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 Third party US payer
3. 比較対象 (Comparator)	B. 臨床試験の比較対照 フルチカゾンとサルメテロールの配合剤 (FSC) の費用対効果をそれぞれの単独治療 (FP もしくは SAL) と維持治療なしの 4 群間で比較
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析 アウトカム指標に QALY を用いるため費用効用分析
5. 分析期間 (Time Horizon)	A. 当該医療技術等に関連する影響を十分に捉えられる期間 分析期間は生涯
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	B. RCT 3年間の長期臨床試験結果 (TORCH 試験) [1]を反映してモデル構築
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所	A. 本国研究 -
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY B. QALY 以外の指標 QALY 以外の指標として Life year, exacerbation
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	B. 間接法 EQ-5D により測定。モデル研究[2]の結果を利用
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	A. 患者 [2]の結果を利用
6.2.2.1. 効用値データの出所	B. 他国研究 [2]の結果を利用。イギリスのタリフ値を利用と記載有り
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格 サービス単価: Resource Based Relative Value Scale (RBRVS) 急性増悪費用: NDCHealth Hospital Patient Level Database を用いて推定。米国で行われた観察研究[3]より引用 薬剤: Red Book
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	F. 専門家の意見 2008年2月14日に実施
7.2.1. 医療資源消費データの出所	A. 本国の研究や診療経過等 -
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	X. 記載なし -
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	Y. 該当しない
- 人的資本法の場合	-
8. 分析モデル (Modeling)	B. Markov Model American Thoracic Society (ATS) guideline によるステージ分類 (GOLD 分類と同様)。サイクルは1年間
9. 割引 (Discount)	A. 費用、アウトカムを同率で割引く 3%
11. 不確実性 (Uncertainty)	A. 1次元感度分析 C. 確率的感度分析 Tornado Diagram, Cost-effectiveness Plane 有り
12. 財政的影響 (Financial impact)	記載なし

- [1] Calverley P, Anderson J, Celli B et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-789.
- [2] Borg S, Ericsson A, Wedzicha J et al. A computer simulation model of the natural history and economic impact of chronic obstructive pulmonary disease. *Value Health* 2004;7(2):153-167.
- [3] Stanford RH, Yingjia S, McLaughlin T. Cost of chronic obstructive pulmonary disease in the emergency department and hospital: an analysis of administrative data from 218 US hospitals. *Treat Respir Med* 2006;(5):343-349.

カ) Gani R (2010)

書誌情報	Gani R, Griffin J, Kelly S, Rutten-van Molken M. Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. Primary Care Respiratory Journal 2010;19(1):68-74.
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 英国国民保健サービス(National Health Service : NHS)の立場
3. 比較対象 (Comparator)	A. 最も代替される医療技術等 チオトロピウム (18µg, od) をイプラトロピウム (40µg, qid)、サルメテロール (50µg, bid)、プラセボと比較
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析 アウトカム指標に QALY を用いるため費用効用分析
5. 分析期間 (Time Horizon)	B. 2年、5年、10年等の時間を区切った期間 1年間 (13 サイクル)
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	B. RCT 多国籍間で行われた臨床試験[1-3]を基に Oostenbrink のモデルを作成[4]。それを利用
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所	C. 両方 Boehringer Ingelheim 社実施の多国籍試験 実施国は[1]が北アメリカ、ヨーロッパ、オーストラリア、南アフリカ、[2]がオランダとベルギー、[3]がアメリカ
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY -
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	B. 間接法 EQ-5D により測定。先行研究[5]の結果を利用
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	A. 患者 [5]の結果を利用
6.2.2.1. 効用値データの出所	C. 両方 [5]の結果を利用。13 カ国、1235 人の患者サンプルのデータを使用
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格 National tariffs (UK NHS Trusts)
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	A. レセプト・DPC 等のデータベース F. 専門家の意見 A : Clinical Hospital Knowledge System (CHKS) F : 8 人の臨床医によるデルファイ法
7.2.1. 医療資源消費データの出所	A. 自国の研究や診療経過等 -
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	X. 記載なし -
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	Y. 該当しない
- 人的資本法の場合	-
8. 分析モデル (Modeling)	B. Markov Model 各ステージの重症度は NICE COPD guideline に従う (GOLD 分類と同様)。急性増悪は重度 (仕事もしくはは日常活動不可) と軽度 (日常活動制限あり) に分け、臨床試験では死亡例に限られているため、死亡は考慮されなかった。サイクルは 8 日、22 日、その後は 1 ヶ月毎
9. 割引 (Discount)	C: 割引を行わない(0%) 1 年間という短い分析期間のため、割引は行われなかった
11. 不確実性 (Uncertainty)	C. 確率的感度分析 -
12. 財政的影響 (Financial impact)	イングランドの Primary Care Trust 利用者は 34 万人 イプラトロピウム又はサルメテロールによる治療を受けている患者がチオトロピウムの治療に切り替わった場合、イングランドとその他の地域に分けて計算を行う

- [1] Brusasco V, Hodder R, Miravittles M et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003;58(5):399-404.
- [2] Vincken W, van Noord JA, Greefhorst A et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19(2):209-216.
- [3] Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner, A et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19(2):217-224.
- [4] Oostenbrink JB, Rutten-van Mólken MPMH, Monz BU et al. Probabilistic Markov model to assess the cost-effectiveness of bronchodilator therapy in COPD patients in different countries. *Value Health* 2005;8(1):32-46.
- [5] Rutten-van Mólken MPMH, Oostenbrink JB, Tashkin D et al. Does quality of life of COPD patients as measured by the generic EuroQol five dimension questionnaire differentiate between COPD severity stages?. *Chest* 2006;130(4):1117-28.

キ) Naik S(2010)

書誌情報	Naik S, Kamal KM, Keys PA, Mattei TJ. Evaluating the cost-effectiveness of tiotropium versus salmeterol in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. ClinicoEconomics and Outcomes Research 2010; 2(1): 25-36
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 アメリカ
3. 比較対象 (Comparator)	B. 臨床試験の比較対照 チオトロピウムとサルメテロール、無治療の比較
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析 -
5. 分析期間 (Time Horizon)	B. 2年、5年、10年等の時間を区切った期間 1年間
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	A. システマティックレビュー 4つの臨床試験の結果からシステマティックレビューを行った[1]~[4]
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所	C. 両方 アメリカ[1]・[3]、ベルギー・オランダ[2]、イギリス[4]
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	B. QALY以外の指標 ICER(Exacerbation/patient/year)
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	該当なし -
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	記載なし -
6.2.2.1. 効用値データの出所	該当なし -
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格 -
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	A. レセプト・DPC等のデータベース 薬剤費[5]、薬剤費以外[6]
7.2.1. 医療資源消費データの出所	A. 自国の研究や診療経過等 -
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	A. 非関連医療費を含めない -
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	該当なし
- 人的資本法の場合	-
8. 分析モデル (Modeling)	B. Markov Model 分析期間が短いため、ステージは Moderate から変化しないと仮定 サイクル: 6ヶ月 増悪は Severe と Non-severe に分類
9. 割引 (Discount)	C: 割引を行わない(0%) -
11. 不確実性 (Uncertainty)	A. 1次元感度分析 -
12. 財政的影響 (Financial impact)	-

[1] 1年間の無作為化二重盲検試験。チオトロピウム(18 μ g)とプラセボの比較。

Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in

chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19:217-224.

[2] 1年間の無作為化二重盲検試験。チオトロピウム(18 μ g)とイプラトロピウム(40 μ g)比較。

Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1year' s treatment with tiotropium. *Eur Respir J.* 2002;19:209-216.

[3] 6ヶ月間の無作為化二重盲検試験。チオトロピウム(18 μ g)とサルメテロール(50 μ g)、プラセボの比較。

Donohue JF, van Noord A, Bateman ED, et al. A 6-month, placebocontrolled study comparing lung function and health status changes in COPD Patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest.* 2002;122:47-55.

[4] 3ヶ月間の無作為化二重盲検試験。サルメテロール(42 μ g)とイプラトロピウム(36 μ g)、プラセボの比較。

Rennard SI, Anderson W, Zuwallack R, et al. Use of a Long-acting Inhaled β -2 Adrenergic Agonist, Salmeterol Xinafoate, in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Crit Care.* 2001;163:1087-1092.

[5] Fleming T, editor. *Drug Topics Red Book.* Montvale, NJ: Thompson PDR; 2006

[6] Maximum Allowable Charges. An equal access/equal opportunity university. (<http://www.purdue.edu/HR/Benefits/mac.htm>)

ク) Neyt M (2010)

書誌情報	Neyt M, Devriese S, Thiry N, Van den Bruel A. Tiotropium's cost-effectiveness for the treatment of COPD: a cost-utility analysis under real-world conditions. BMC Pulmonary Medicine 2010;10:47.
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 医療支払者の立場から行われ、標準的な健康保険と患者自己負担の拠出金の両方で支払われた費用を含める 分析はベルギーで行われた
3. 比較対象 (Comparator)	B. 臨床試験の比較対照 チオトロピウムの費用対効果をプラセボと比較
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析 アウトカム指標に QALY を用いるため費用効用分析
5. 分析期間 (Time Horizon)	B. 2年、5年、10年等の時間を区切った期間 1年間
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	B. RCT 56,321名の COPD 患者によって行われた大規模な縦断研究により、増悪と入院に関連する増悪のリスクを推定 また、これらのリスクに対して、チオトロピウムを用いた大規模臨床試験 (UPLIFT 試験) [1]での治療効果を反映した
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所	C. 両方 -
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY -
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	B. 間接法 EQ-5D により測定。公表されている観察研究[2]の結果を利用
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	A. 患者 [2]の結果を利用。149名の患者が研究への参加に同意
6.2.2.1. 効用値データの出所	B. 他国研究 [2]の結果を利用
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	Y. 該当しない -
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	A. レセプト・DPC等のデータベース IMA claims database と Minimal Clinical Data – Hospital Billing Data (MCD-HBD) pathology and claims database の2つのデータソースから抽出
7.2.1. 医療資源消費データの出所	A. 自国の研究や診療経過等 -
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	A. 非関連医療費を含めない -
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	Y. 該当しない
- 人的資本法の場合	-
8. 分析モデル (Modeling)	A. Decision Tree チオトロピウムを投与した場合と投与しなかった場合と分岐点を作り (decision node)、分析を行った。 また、チオトロピウムを投与した場合の chance node は exacerbation-related hospitalisation, exacerbation, no event の3つに分けられ、死亡は考慮されなかった。
9. 割引 (Discount)	C: 割引を行わない(0%) 1年間という短い分析期間のため、割引は行われなかった
11. 不確実性 (Uncertainty)	X. 記載なし -
12. 財政的影響 (Financial impact)	記載なし

- [1] Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2008;359:1543-1554.
- [2] O'Reilly JF, Williams AE, Rice L. Health states impairment and costs associated with COPD exacerbation managed in hospital. *International journal of clinical practice* 2007;61:1112-1120.

ケ) Mittmann N(2011)

書誌情報	Mittmann N, Hernandez P, Mellstrm C, Brannman L, Welte T. Cost effectiveness of budesonide/formoterol added to tiotropium bromide versus placebo added to tiotropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: Australian, Canadian and Swedish healthcare perspectives. <i>Pharmacoeconomics</i> 2011; 29(5): 403-414
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 Australian, Canadian, and Swedish healthcare system / payer perspectives
3. 比較対象 (Comparator)	B. 臨床試験の比較対照 ブデゾニド/ホルモテロール+チオトロピウムとプラセボ+チオトロピウムを比較
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析 —
5. 分析期間 (Time Horizon)	B. 2年、5年、10年等の時間を区切った期間 3ヶ月間
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	B. RCT 12週間の無作為化二重盲検臨床試験(CLIMB study) [1] の結果を用いた
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所	C. 両方 —
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	B. QALY 以外の指標 ICER(Exacerbation/patient/year, Medication use/patient/year, Healthcare visit/patient/year)
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	該当なし CLIMB study [1] において、疾病特異的調査票である St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) により測定
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	該当なし —
6.2.2.1. 効用値データの出所	該当なし —
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格 —
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	B. 臨床試験等における症例報告書 CLIMB study [1] の結果を用いた
7.2.1. 医療資源消費データの出所	A. 自国の研究や診療経過等 B. 他国の研究や診療経過等 —
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	A. 非関連医療費を含めない —
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	該当なし
- 人的資本法の場合	—
8. 分析モデル (Modeling)	C. その他 CLIMB study [1] の結果を用いて費用効果分析を行った
9. 割引 (Discount)	該当なし —
11. 不確実性 (Uncertainty)	A. 1次元感度分析 —
12. 財政的影響 (Financial impact)	—

[1] 12週間の無作為化二重盲検臨床試験：CLIMB study。9カ国(102施設で行われた)ブデゾニド/

ホルモテロール+チオトロピウムとプラセボ+チオトロピウムでの比較。

Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180 (8): 741-50

コ) Price D(2011)

書誌情報	Price D, Gray A, Gale R, Asukai Y, Mungapen L, Lloyd A, Peters L, Neidhardt K, Gantner T. Cost-utility analysis of indacaterol in Germany: a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD. <i>Respiratory Medicine</i> 2011; 105(11): 1635-1647
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 German healthcare context (statutory health insurance (SHI) perspective)
3. 比較対象 (Comparator)	A. 最も代替される医療技術等 インダカテロールとチオトロピウム、サルメテロールの比較
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析 -
5. 分析期間 (Time Horizon)	B. 2年、5年、10年等の時間を区切った期間 3年間
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	B. RCT インダカテロールに2つの臨床試験の結果を用いた [1]・[2]
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所	C. 両方 いずれも Novartis 社実施の多国試験
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY -
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	B. 間接法 EQ-5D により測定
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	A. 患者 Phase III 試験の患者に EQ-5D で測定。
6.2.2.1. 効用値データの出所	C. 両方 -
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格 -
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	B. 臨床試験等における症例報告書 公開論文 [3]・[4] から得られた。
7.2.1. 医療資源消費データの出所	C. その他 公開論文より入手。[3] はスペイン、[4] はスウェーデン
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	A. 非関連医療費を含めない -
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	-記載なし
- 人的資本法の場合	-
8. 分析モデル (Modeling)	B. Markov Model ステージ: Mild, Moderate, Severe, Very severe, Death サイクル: 3ヶ月 増悪は Severet(入院が必要)と Non-severe(薬剤変更のみ)に分類
9. 割引 (Discount)	A. 費用、アウトカムを同率で割引く 3%(ドイツの基準)
11. 不確実性 (Uncertainty)	A. 1次元感度分析 C. 確率的感度分析 Tornado Diagram、Cost-effectiveness Plane、Cost-effectiveness acceptable curve あり
12. 財政的影響 (Financial impact)	記載なし
その他のコメント、	Novartis 社のスポンサーにより IMS Health が実施した経済分析

- [1] 4 群比較の open 試験 (Placebo, Indacaterol 150 μ g, Indacaterol 300 μ g, Tiotropium 18 μ g)
Donohue J, Fogarty C, Lotvall J, Mahler D, Worth H, Yorgancioglu A: Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol vs.tiotropium . Am J Respir Crit Care Med 155-162, 2010.
- [2] 3 群比較の二重盲検試験 (Placebo, Indacaterol 150 μ g, Salmeterol 50 μ g, bid)
Kornmann O, Dahl R, Centanni S: Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo controlled comparison .Eur Respir J 2010.
- [3] チオトロピウムとサルメテロール、イプラトロピウムの費用対効果を評価した論文。
Rutten-van Molken MP, Oostenbrink JB, Miravitlles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. Eur J Health Econ. 2007 Jun;8(2):123–135
- [4]COPD の重症度とコストを評価した論文。
Jansson SA, Andersson F, Borg S, Ericsson A, Jonsson E, Lundback B. Costs of COPD in Sweden according to disease severity. Chest. 2002 Dec;122(6):1994–2002