

エンハーツ点滴静注用 100mg
(トラスツズマブ デルクステカン(遺伝子組換え))
に関する費用対効果評価 (胃癌) [第 1.1 版]

【第一三共株式会社】

【2021 年 6 月 25 日】
【2021 年 6 月 14 日 (第 1.0 版提出)】

【目次】

略語一覧	4
0. 要旨	6
1. 対象となる医薬品・医療機器の性質	12
1.1 名称	12
1.2 保険償還にかかる算定価格	12
1.3 治療効果のメカニズム	12
1.4 対象疾患	12
1.4.1 分析対象とする疾患	12
1.4.2 分析対象とする疾患の疫学的性質	13
1.4.3 本剤が使用されると見込まれる患者数（使用見込み者数 ^{*1} ）	13
1.4.4 本剤が使用される患者の主な年齢及び性別	14
1.5 使用方法等	14
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	15
1.7 主な有害事象	17
1.7.1 ILD	19
1.7.2 骨髓抑制	20
1.7.3 Infusion reaction	21
1.8 他国の医療技術評価機関における評価結果	21
2. 費用効果分析における分析条件の設定	22
2.1 分析対象とする集団	22
2.2 比較対照	22
2.3 分析の立場と費用の範囲	22
2.4 効果指標	23
2.5 分析期間	23
2.6 割引率	23
2.7 分析条件の設定の要約	23
3. 追加的有用性	25
3.1 クリニカルクエスチョン	25
3.2 システマティックレビュー（SR）	26
3.4 SR（異なる比較対照あるいは単群試験）[該当する場合のみ]	47
3.5 既存データの再解析	47
3.6 メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]	56
3.7 間接比較やネットワークメタアナリシスの結果 [該当する場合のみ]	56
3.8 追加的有用性の有無に関する評価	81

4. 分析方法の詳細	83
4.1 分析方法	83
4.1.1 費用対効果の算出方法	83
4.1.2 分析モデルで使用した仮定	108
4.2 分析で使用したパラメータ	108
4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細	114
4.2.2 QOL 値の詳細	116
4.2.3 費用のパラメータの詳細	117
5. 分析結果	129
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	129
5.1.1 基本分析の増分費用、増分効果、増分費用効果比	129
5.1.2 感度分析	131
5.1.3 分析方法および結果の妥当性に関する考察	148
5.1.4 分析結果の解釈	148
5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]	149
5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]	150
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]	150
5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]	150
6. 再分析用のデータ	151
7. 実施体制	152
8. 参考文献	153
9. Appendix	158
9.1 システマティックレビューにおける検索式	158
9.2 MAIC の頑健性の評価	165
9.3 分析対象技術のカプランマイヤー法による経時的生存率	174
9.4 基本分析に用いた外挿モデルのパラメータ推定値	184
9.5 確率的感度分析の設定	185

略語一覧

略語	正式名（英語）
5-FU	5-Fluorouracil
ADC	Antibody-drug conjugate
AE	Adverse event
AIC	Akaike information criterion
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
BIC	Bayesian information criterion
BSA	Body surface area
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence interval
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards Of Reporting Trials
CQ	Clinical question
CT	Computed tomography
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DB	Database
DCR	Disease control rate
DOOR	Duration of response
DPC	Diagnosis procedure combination
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	EuroQol 5 dimension
EQ-5D-5L	EuroQol 5 dimension 5 level
EQ-VAS	EuroQol visual analogue scale
ESS	Effective sample size
FACT-Ga	Functional assessment of cancer therapy-for patients with gastric cancer
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
HR	Hazard ratio
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IHC	Immunohistochemistry
ILD	Interstitial lung disease
IPD	Individual patient data
ISH	In situ hybridization
ITT	Intention-to-treat

略語	正式名（英語）
MAIC	Matching Adjusted Indirect Comparison
MEDLINE	MEDical Literature Analysis and Retrieval System Online
MSI-High	Microsatellite instability-high
NA	Not applicable
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Objective response rate
OS	Overall survival
PD	Progressive disease
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progression free survival
PK	Pharmacokinetics
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PS	Performance status
PT	Preferred term
QALY	Quality-adjusted life year
QOL	Quality of life
RCT	Randomized controlled trial
S-1	Tegafur/Gimeracil/Oteracil
SA	Survival analysis
SCCRE	The Supporting Center for Clinical Research and Education
SE	Standard error
SR	Systematic review
STROBE	Strengthen the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TEAE	Treatment-emergent adverse event
Tmab-	Without prior trastuzumab use
Tmab+	With prior trastuzumab use
TTD	Time to treatment discontinuation
TTF	Time to treatment failure

0. 要旨

分析対象技術名 [1.1 節]	エンハーツ点滴静注用 100mg (トラスツズマブ デルクステカン (遺伝子組換え))
他国の医療技術評価機関における評価結果 [1.8 節]	2021 年 6 月 10 日現在、他国における本剤の胃癌における費用対効果評価は実施されていない。
対象とする疾患・集団 [2.1 節]	三次治療の化学療法を実施する、以下に示す (a) 及び (b) の集団 (a) HER2 陽性 (IHC 3+) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者 (b) HER2 陽性 (IHC 2+かつISH +) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者
比較対照技術名 [2.2 節]	ニボルマブ
分析の立場と費用の範囲 [2.3 節]	分析の立場: 公的医療の立場 費用の範囲: 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]	生涯
割引率 [2.6 節]	費用・効果ともに年率 2%
システムティックレビューのクリニカルエスチョン [3.1/3.3 節]	P: 三次治療の化学療法を実施する、(a) HER2 陽性 (IHC 3+) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者、(b) HER2 陽性 (IHC 2+かつISH +) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者 I: トラスツズマブ デルクステカン C: ニボルマブ O: <ul style="list-style-type: none">OS (期間、率、HR)PFS (期間、率、HR)TTD もしくは TTFAE 発現割合
システムティックレビュー結果の概要 [3.2/3.4 節]	3.1 節で定めた CQ 項目に該当する文献を収集した。 (1) 組み入れ基準及び除外基準 <ul style="list-style-type: none">疾患対象: 三次治療の化学療法を実施する HER2 陽性の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者

	<p>特に、(a) HER2 陽性 (IHC 3+)、(b) HER2 陽性 (IHC 2+かつISH+) のサブグループに着目して収集を実施した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 研究デザイン・論文タイプ: RCT、RCT の SR 及びメタアリシス、非 RCT、単群試験、コホート研究（前向きあるいは後ろ向き）、リアルワールドデータ研究 対象技術: トラスツズマブ デルクステカン、ニボルマブ アウトカム: OS (期間、率、HR)、PFS (期間、率、HR)、TTD もしくは TTF、AE 発現割合 <p>(2) 使用した DB</p> <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE EMBASE CENTRAL 医中誌 Web <p>(3) 検索式</p> <p>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。</p> <p>(4) システマティックレビューのフローチャート</p> <p>検索結果: 計 225 件 (重複を除く)</p> <ul style="list-style-type: none"> MEDLINE 132 件 EMBASE 78 件 CENTRAL 59 件 医中誌 Web 11 件 <p>定性的な評価 (質的統合) に組み入れた全文文献 3 件 (試験数 3 試験)</p> <p>(5) バイアスリスクの評価</p> <p>RCT は NICE checklist、RCT 以外は Downs and Black checklist に則ってバイアスリスクを評価した。質的統合に組み入れた 3 試験 (RCT 2 試験、非 RCT 1 試験) を評価対象とした。</p>
--	--

間接比較の結果 [3.7 節]	<ul style="list-style-type: none"> 分析手法: MAIC により共変量の分布を調整した上で Cox 比例ハザードモデルにより HR を推定 分析条件: 対象集団及び臨床エビデンスにより以下の分析を実施した 			
	分析対象技術	比較対照技術		
	臨床エビデンス	対象集団	臨床エビデンス	対象集団
	J202 試験	IHC 3+	SCCRE 研究	HER2 陽性全体
	J202 試験	IHC 2+かつ ISH +	SCCRE 研究	HER2 陽性全体
	J202 試験	HER2 陽性全体	SCCRE 研究	HER2 陽性全体
		J202 試験	ATTRACTION-2 試験	HER2 陽性全体
		J202 試験	ATTRACTION-2 試験	HER2 陽性全体
<ul style="list-style-type: none"> アウトカム: OS、PFS、TTF 分析結果: 分析対象技術の比較対照技術に対する HR 及びその 95% CI を以下に示す。 				
<ul style="list-style-type: none"> -SCCRE 研究 (IHC 3+) <ul style="list-style-type: none"> OS: PFS: TTF: 				
<ul style="list-style-type: none"> -SCCRE 研究 (IHC 2+かつ ISH +) <ul style="list-style-type: none"> OS: PFS: TTF: 				
<ul style="list-style-type: none"> -SCCRE 研究 (HER2 陽性全体) <ul style="list-style-type: none"> OS: PFS: TTF: 				
<ul style="list-style-type: none"> -ATTRACTION-2 試験 (IHC 3+) 				

	<ul style="list-style-type: none"> · OS: [REDACTED] · PFS: [REDACTED] · TTF: [REDACTED] <p>-ATTRACTION-2 試験 (IHC 2+かつ ISH +)</p> <ul style="list-style-type: none"> · [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] · [REDACTED] <p>統合 HR</p> <p>(a) IHC 3+</p> <ul style="list-style-type: none"> - OS: [REDACTED] - PFS: [REDACTED] - TTF: [REDACTED] <p>(b) IHC 2+かつ ISH +</p> <ul style="list-style-type: none"> - [REDACTED] [REDACTED] <p>· 結果のまとめ:</p> <p>(a) IHC 3+</p> <p>分析対象技術の比較対照技術に対する OS、PFS 及び TTF の HR はいずれのエビデンスにおいても統計的に有意に予後が良好である結果であった。</p> <p>(b) IHC 2+かつ ISH +</p> <p>分析対象技術の比較対照技術に対する OS、PFS 及び TTF の HR は点推定値では予後を良好にする結果であったが統計的な有意差はみられなかった。</p>
追加的有用性の有無 [3.8 節]	<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「あるとは判断できない」
費用対効果の分析方法の概要 [4.1.1 項、4.2 節等]	<p>Progression-free on treatment、Progression-free off treatment、Progressed、Death の 4 つの健康状態からなる Partitioned SA モデルにより分析した。</p> <p>各健康状態の移行は OS、PFS、TTF より設定した。分析対象技術については J202 試験データにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめて、その統計モデルで長期生存曲線をそれぞれ推定した。比較対照技術については、MAIC により推定した分析対象技術の比較対照技術に対する HR 及び J202 試験の長期生存曲線をもとに設定した。</p>
結果の概要 [5.1 節]	<ul style="list-style-type: none"> · 基本分析

	<p>(a) IHC 3+</p> <p>分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.542 QALY、増分費用は 5,053,944 円であり、ICER は 9,332,921 円/QALY となった。</p> <p>(b) IHC 2+かつISH +</p> <p>分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.135 QALY、増分費用は 1,711,459 円であり、ICER は 12,634,662 円/QALY となった。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ シナリオ分析 1: HER2 陽性全体を対象集団とした分析 分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.462 QALY、増分費用は 4,349,788 円であり、ICER は 9,420,760 円/QALY となった。 ・ シナリオ分析 2: 比較対照技術の臨床エビデンスを ATTRACTION-2 試験とした分析 <ul style="list-style-type: none"> (a) IHC 3+ 分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.489 QALY、増分費用は 5,206,834 円であり、ICER は 10,644,404 円/QALY となった。 (b) IHC 2+かつISH + MAIC による調整後の HR の推定ができなかつたため、分析不能と判断した。 ・ シナリオ分析 3: 分析期間を 60 カ月とした分析 <ul style="list-style-type: none"> (a) IHC 3+ 分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.502 QALY、増分費用は 4,903,873 円であり、ICER は 9,764,769 円/QALY となった。 (b) IHC 2+かつISH + 分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.127 QALY、増分費用は 1,659,821 円であり、ICER は 13,106,542 円/QALY となった。
--	---

ICER の所属する確率が最も高い と考える区間	(a) IHC 3+ <input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超) かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超) かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等 (あるいは劣り)、かつ費用が高い (b) IHC 2+かつ ISH + <input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超) かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input checked="" type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超) かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等 (あるいは劣り)、かつ費用が高い
-----------------------------	--

1. 対象となる医薬品・医療機器の性質

1.1 名称

本費用対効果評価の評価対象となる医薬品の名称は以下のとおりである。

【販売名】 エンハーツ[®]点滴静注用 100mg

【一般名】 トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）

1.2 保険償還にかかる算定価格

トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（以下、本剤）の保険償還にかかる算定薬価、算定方式及び補正加算の情報を表 1-1 に示す。

表 1-1. 本剤の保険償還にかかる算定薬価、算定方式及び補正加算の情報（2021年 6 月 10 日時点）

算定方式	類似薬効比較方式（I）
比較薬	成分名：トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え） 会社名：中外製薬（株）
補正加算	有用性加算（II）（A=5%）
外国平均価格調整	なし
保険償還にかかる算定薬価	100mg 1 瓶 165,074 円

1.3 治療効果のメカニズム

本剤は、第一三共株式会社が創製したヒト上皮細胞増殖因子受容体 2（HER2）を標的とする抗体にトポイソメラーゼ I 阻害作用を有する薬物が結合する抗体薬物複合体（ADC）である。本剤は、HER2 を発現する腫瘍細胞に特異的に結合して細胞内に取り込まれた後、薬物が遊離し、トポイソメラーゼ I 阻害作用により抗腫瘍効果を発揮する。また、抗 HER2 抗体による抗体依存性細胞傷害活性を有する [1]。

1.4 対象疾患

1.4.1 分析対象とする疾患

本剤は以下の効能・効果について保険適用されている。

- ・ 化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌（標準的な治療が困難な場合に限る）
- ・ がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌

本分析では上記の効能・効果から「がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を分析対象の疾患とした。

1.4.2 分析対象とする疾患の疫学的性質

胃癌は世界で年間約 95 万人が新たに診断され、死亡者数は年間約 72 万人に達し、癌による死亡者数では 3 番目に多い癌種であると報告されている [2]。特に東アジア地域の胃癌患者が世界の胃癌患者の過半数を占めており [2]、「がんの統計'19」によれば、日本国内での罹患者数は第 2 位、かつ死亡数は第 3 位で約 5 万人に達する最も治療ニーズの高い癌種の 1 つである [3]。

胃癌は早期では無症状であるため、手術不能な進行期に診断されることが多く、進行胃癌で認められる疾患関連症状としては、疲労、恶心、嘔吐、食欲減退、腹痛、体重減少や貧血などがある。また、原発腫瘍の進行により経口摂取できない患者もおり Quality of life (QOL) の低下が認められる。

HER2 は、胃癌患者全体の約 10%～16% に過剰発現や遺伝子増幅が認められることが報告されており、腫瘍増殖の一因であるため、重要な治療標的の 1 つとされている [4, 5, 6, 7]。しかし、胃癌における HER2 発現には、転移臓器間及び腫瘍内での不均一性が認められており [8, 9, 10]、HER2 陽性胃癌患者で抗 HER2 治療後に HER2 発現の低下が起こる割合は約 30%～60% であると報告されている [11, 12]。HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対して、一次治療の標準治療として抗 HER2 抗体であるトラスツズマブの有効性が示されているにもかかわらず、トラスツズマブを含む一次治療が無効となった後に、二次治療以降の HER2 特異的な治療選択肢が存在しない。HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌における HER2 を標的とした治療にはアンメットニーズが存在する。

1.4.3 本剤が使用されると見込まれる患者数（使用見込み者数*1）

分析対象とする疾患である、がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対する本国における本剤の使用見込み者数は、■ 年度に ■ 人*2 である [13]。

*1) ある月における本剤が使用されると見込まれる患者数を次のように算出した。「当該月に新規に本剤を使用する見込みの患者数」、及び「その前月における本剤を使用する見込みの患者数」を用い、J202 試験から得られた無増悪生存期間（PFS）及び治療中止までの時間（TTF）のカプランマイヤー法による推定曲線を適用することにより予測値として算出した。次に、各月ごとに得られる上記予測値について、ある年度区間（4 月から翌年 3 月まで）の平均値を求め、こ

れを当該年度における「使用見込み者数」とした。

*2) 2020 年度から [] 年度までにおける使用見込み者数を予測した結果、使用見込み者数は経時的に漸増した。この期間内で使用見込み者数が最大となる [] 年度における胃癌に対する使用見込み者数をここに示す。

1.4.4 本剤が使用される患者の主な年齢及び性別

トラスツズマブを含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性の進行性胃腺癌または胃食道接合部腺癌を有する患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（DS8201-A-J202 試験、以降 J202 試験）の主要コホート（トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフッ化ビリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌または胃食道接合部腺癌を有する患者集団）のうち日本人集団 149 名において、年齢の中央値（範囲）は 64.5（28～82）歳であり、日本人集団のうち 112 名（75.2%）が男性であった [データカットオフ日：2019 年 11 月 08 日]。

1.5 使用方法等

本剤の使用方法を表 1-2 に示す。1 クールを 3 週間とし、1 回 6.4 mg/kg（体重）を点滴静注する。J202 試験の主要コホートの DS-8201a 群における投与期間及び用量強度の結果を記載した [データカットオフ日：2019 年 11 月 08 日] [1]。分析対象とする疾患における用量は 6.4 mg/kg（体重）であるが、本剤投与により副作用が発現した場合には、休薬・減量・中止することが添付文書上求められている。

表 1-2. 本剤の使用方法

投与経路	静脈内
投与方法	90 分かけて 3 週間間隔で点滴静注する。なお、初回投与の忍容性が良好であれば 2 回目以降の投与時間は 30 分間まで短縮できる。
投与量	6.4 mg/kg（体重）
投与間隔	3 週間間隔
投与期間 ^{*1} 、中央値（最小値～最大値）	4.6（0.7～22.3）カ月
用量強度 ^{*2} 、中央値（最小値～最大値）	5.9（3.7～6.8）mg/kg/3 週

*1) 投与期間 [月] = ((初回投与日から最終投与日までの日数 - 1) + 21) [日] × 12 [月/年] / 365.25 [日/年]

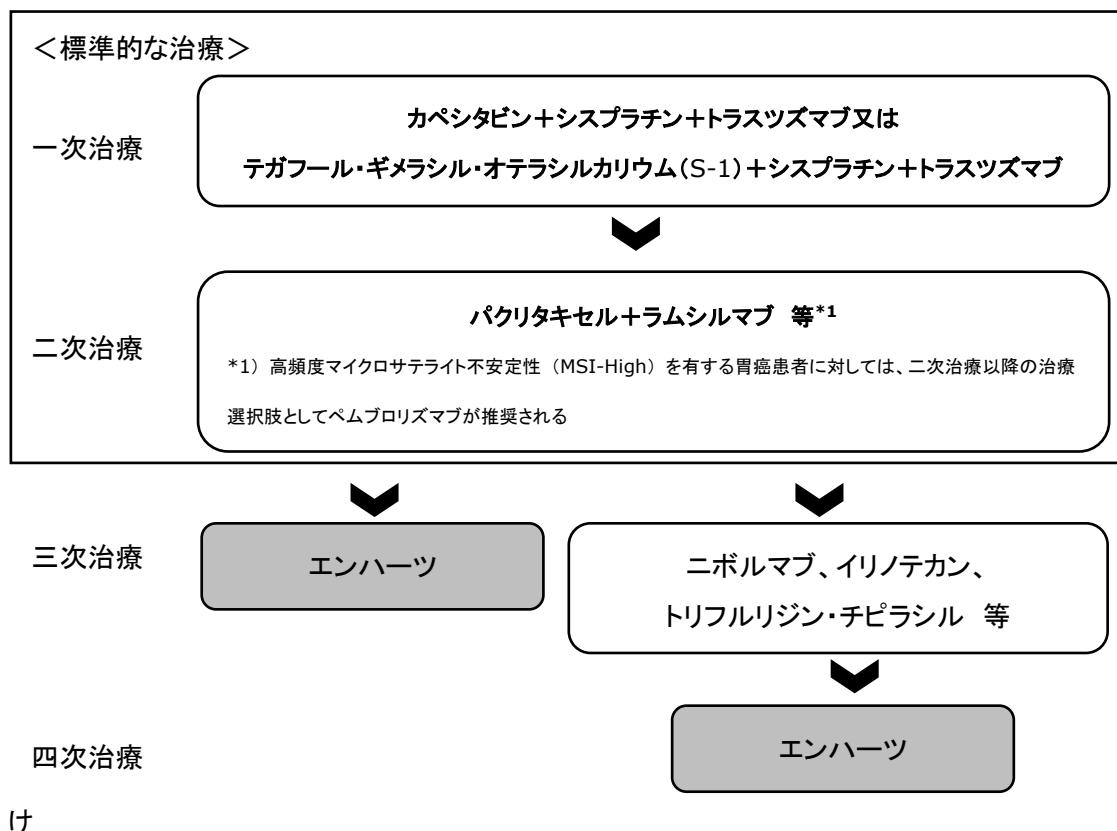
*2) 用量強度 [mg/kg/3 週] = 累積投与量 [mg/kg] / (投与期間 [日] / 21 [日/3 週])

本剤を用いた国内外の臨床試験において、重篤な間質性肺疾患（ILD）の発現が認められており、死亡に至った症例も報告されている。そのため、本剤の添付文書において、投与中は初期症状（呼吸困難、咳嗽、発熱等）の確認、動脈血酸素飽和度検査、胸部X線検査及び胸部コンピュータ断層診断装置（CT）検査の定期的な実施等、観察を十分に行なうことが警告されている。

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

HER2 陽性（免疫組織染色[immunohistochemistry: IHC]法 3+または IHC 法 2+かつ *in situ* ハイブリダイゼーション（ISH）法陽性）の治癒切除不能な進行・再発の胃癌の治療における本剤の位置づけは図 1-1 に示すとおりである [14, 15, 16]。以下、IHC 法 3+を「IHC 3+」、及び、IHC 法 2+かつ ISH 法陽性を「IHC 2+かつ ISH +」と表記する。

図 1-1. HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌の治療における本剤の位置づけ



日本の胃癌治療ガイドライン（第5版）[14]では、HER2陽性胃癌に対する一次治療として、カペシタビン + シスプラチン + ト拉斯ツズマブ（エビデンスレベル*A）もしくはS-1 + シスプラチン + ト拉斯ツズマブ（エビデンスレベル*B）の三剤併用療法が推奨されており、二次治療として、パクリタキセル + ラムシルマブの二剤併用療法が推奨されている（エビデンスレベル*A）。三次治療として、Attraction-2試験の結果からニボルマブが推奨され（エビデンスレベル*A）、エビデンスレベル*Bでイリノテカンが推奨されている。また、TAGS試験の結果から、三次治療以降の選択肢の1つとしてトリフルリジン・チピラシルを推奨するとのガイドライン委員会コメントが発出されている（エビデンスレベル*A）[15]。なお、切除不能進行・再発のMSI-High胃癌患者に対しては、二次治療以降におけるペムブロリズマブ単剤療法が推奨されている（エビデンスレベル*B）[16]。

HER2を標的とした治療薬の開発としては、ToGA試験で一次治療でのト拉斯ツズマブの有用性が検証され[17]、IHC3+またはIHC2+かつISH+で規定されたHER2陽性患者の一次治療として他の抗悪性腫瘍剤との併用治療として承認されているのみである。HER2陽性の治療切除不能な進行・再発胃癌に対して一次治療の標準治療として抗HER2抗体であるト拉斯ツズマブの有効性が示されているにもかかわらず、一次治療のト拉斯ツズマブが無効となった後に、二次治療以降のHER2特異的な治療選択肢は存在しない。このため、HER2陽性の治療切除不能な進行・再発の胃癌におけるHER2を標的とした治療にはアンメットニーズが存在する。

本剤のHER2陽性の進行再発胃癌に対する有効性及び安全性を評価したJ202試験の結果から、HER2陽性例に対する三次治療としてト拉斯ツズマブ・デルクステカンを推奨するとのガイドライン委員会コメントが発出された（エビデンスレベル*A）[18]。主に以下の観点から、ト拉斯ツズマブ・デルクステカンは、ニボルマブやトリフルリジン・チピラシルとの直接比較はないものの、HER2陽性胃癌に対する三次治療において優先的に推奨されるレジメンであると考えられる[18]。

- J202試験において、医師選択治療群（イリノテカンまたはパクリタキセル）と比較してト拉斯ツズマブ・デルクステカンの統計学的に有意に高い奏効割合と延命効果が示されたこと。
- J202試験は、対象の約80%が日本人であり、日本人患者に対するト拉斯ツズマブ・デルクステカンの有効性及び安全性が確認されていること。

* エビデンスレベル A: 効果の推定値に強く確信がある、B: 効果の推定値に中程度の確信がある

J202試験の主要コホートでの奏効率（ORR）（95%信頼区間（CI））は、DS-8201a群で51.3（41.9～60.5）%、医師選択治療群で14.3（6.4～26.2）%であり、DS-8201a群で医師選択治療群（イリノテカンまたはパクリタキセル）と比較して有意に高いORRが認められた（コクラン=マンテル=ヘンツェル（CMH）検定：P = 0.0001）。さらに、カプランマイヤー法

で推定した生存期間（OS）中央値（95% CI）は、DS-8201a 群で 12.5（9.6～14.3）カ月、医師選択治療群で 8.4（6.9～10.7）カ月であり、DS-8201a 群で医師選択治療群と比較して有意なOSの延長が認められた（調整ハザード比（HR）：0.59、95% CI: 0.39～0.88、層別 log-rank 検定: $P = 0.0097$ 、O'Brien Fleming boundary = 0.0202）。PFS 及び奏効期間（DOR）も、DS-8201a 群で医師選択治療群より長かった（PFS[中央値]：5.6 カ月 vs. 3.5 カ月、DOR[中央値]：8.4 カ月 vs. 3.9 カ月）。このように、DS-8201a 投与により、既存治療と比較して極めて高い抗腫瘍効果が認められ、その効果が持続的であることが示された。さらに、OS の延長も認められた。以上より、三次治療以降の HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発胃癌患者に対する、本薬による治療の高い臨床的有用性が示されたと考える [1]。

1.7 主な有害事象

当該医薬品・医療機器に関連する主な有害事象（AE）（特に当該品目に特有なもの）と、その AE が発現した際の治療方法について示す。

J202 試験の主要コホートのうち、本剤 6.4 mg/kg が投与された HER2 陽性の胃癌患者において、125/125 例（100%）に AE が発現した [データカットオフ日：2019 年 11 月 08 日] [19]。発現割合が 10%以上の AE を表 1-3 に示す。なお、本報告書における AE の発現割合は、発現被験者数の解析対象被験者数に対する割合とした。

表 1-3. J202 試験の主要コホート*1 のうち、本剤を 6.4 mg/kg で投与された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における発現割合が 10%以上の AE の発現被験者数と発現割合

事象名*2	N=125	
	AE (全Grade*3)	Grade 3*3以上のAE
好中球数減少*4	79 (63.2)	64 (51.2)
悪心	79 (63.2)	6 (4.8)
食欲減退	75 (60.0)	21 (16.8)
貧血*4	72 (57.6)	47 (37.6)
血小板数減少*4	49 (39.2)	14 (11.2)
白血球数減少*4	47 (37.6)	26 (20.8)
倦怠感	43 (34.4)	1 (0.8)
下痢	40 (32.0)	3 (2.4)
嘔吐	33 (26.4)	0 (0.0)
便秘	30 (24.0)	0 (0.0)
発熱	30 (24.0)	0 (0.0)
疲労	28 (22.4)	10 (8.0)
脱毛症	28 (22.4)	0 (0.0)
リンパ球数減少*4	27 (21.6)	14 (11.2)
低アルブミン血症	18 (14.4)	4 (3.2)
腹痛*4	17 (13.6)	1 (0.8)
体重減少	17 (13.6)	1 (0.8)
口内炎*4	14 (11.2)	2 (1.6)
末梢性浮腫	13 (10.4)	0 (0.0)

n (%)

*1) ト拉斯ツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフル化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌または胃食道接合部腺癌患者。

*2) 医薬品規制調和国際会議 (ICH) 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.20.1) に基づきグループ名及び基本語 (PT) を記載した。

*3) 有害事象共通用語規準 (CTCAE) Grade ver.4.03 に基づく。

*4) グループ化した AE として集計した。グループ名は、それぞれ関連する事象名を、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J Ver.20.1) に基づく PT を用いて以下の通り定義した。

好中球数減少：好中球数減少、好中球減少症

貧血：ヘモグロビン減少、赤血球数減少、貧血、ヘマトクリット減少

血小板数減少：血小板数減少、血小板減少症
白血球数減少：白血球数減少、白血球減少症
リンパ球数減少：リンパ球数減少、リンパ球減少症
腹痛：腹部不快感、腹痛、下腹部痛、上腹部痛
口内炎：口内炎、アフタ性潰瘍、口腔内潰瘍形成、口腔粘膜びらん、口腔粘膜、水疱形成
データカットオフ日：2019年11月08日

本剤の添付文書において、十分な観察及び適切な処置を促すために、ILD、骨髄抑制、及び infusion reaction が、重大な副作用に設定されている。

1.7.1 ILD

J202 試験を含む本剤の臨床試験では、ILD が疑われる AE を網羅的に評価するために、報告された AE のうち、MedDRA 標準検索式の「間質性肺疾患（狭域用語及び一部の広域用語）」、MedDRA PT の呼吸不全、及び急性呼吸不全のいずれかに該当する AE を「ILD が疑われる事象」として取り扱った。「ILD が疑われる事象」は、ILD 独立判定委員会にて判定された。ILD 独立判定委員会は、日本及び米国の胸部腫瘍専門医、呼吸器専門医及び放射線専門医によって構成され、「ILD が疑われる事象」について、ILD か否かを診断し、ILD と診断される場合には、その発現日、重症度、本剤との因果関係、死亡に至る AE が発現した場合には本剤と死亡との因果関係について治験責任医師とは独立して判定した [20]。

J202 試験の主要コホートのうち、本剤 6.4 mg/kg が投与された 125 例の患者において、ILD の発現状況を表 1-4 に示す [19]。

表 1-4. J202 試験の主要コホート^{*1} のうち、本剤 6.4 mg/kg が投与された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における ILD の発現被験者数及び発現割合

	CTCAE Grade ^{*2}					
	1	2	3	4	5	計
全体集団 N=125	3 (2.4)	6 (4.8)	2 (1.6)	1 (0.8)	0	12 (9.6)
日本人集団 N=99	3 (3.0)	5 (5.1)	2 (2.0)	1 (1.0)	0	11 (11.1)

n (%)

*1) トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフル化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療で
増悪が認められた HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌または胃食道接合部腺癌患者。

*2) CTCAE Grade ver.5.0 に基づく。

データカットオフ日：2019年11月08日

ILD が疑われるような異常が認められた場合は、本剤の投与を中止し、呼吸器疾患に精通した医師と連携の上、必要に応じて胸部 CT 検査、血清マーカー等の検査を実施するとともに、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うことが添付文書上求められている。

1.7.2 骨髓抑制

J202 試験の主要コホートのうち、本剤 6.4 mg/kg が投与された 125 例の患者において、骨髓抑制の発現状況を表 1-5 に示す [19]。

表 1-5. J202 試験の主要コホート^{*1} のうち、本剤を 6.4 mg/kg で投与された治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者における骨髓抑制発現被験者数及び発現割合

事象グループ名 ^{*2}	N=125		
	AE (全Grade ^{*3})	Grade 3 ^{*3} 以上の AE	死亡に至った AE
骨髓抑制	105 (84.0)	91 (72.8)	0 (0.0)
発熱性好中球減少症	6 (4.8)	6 (4.8)	0 (0.0)
貧血	72 (57.6)	47 (37.6)	0 (0.0)
好中球数減少	79 (63.2)	64 (51.2)	0 (0.0)
血小板数減少	49 (39.2)	14 (11.2)	0 (0.0)
白血球数減少	47 (37.6)	26 (20.8)	0 (0.0)
リンパ球数減少	27 (21.6)	14 (11.2)	0 (0.0)
汎血球減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)

*1) トラスツズマブ、白金系抗悪性腫瘍剤、及びフル化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤を含む 2 レジメン以上の治療で増悪が認められた HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃腺癌または胃食道接合部腺癌患者。

*2) 事象グループ名については、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J Ver.20.1）に基づく PT を用いて、強く関連する事象名を分類グループ化し、以下の通り定義した。

発熱性好中球減少症：汎血球減少症（単一の PT）

貧血：ヘモグロビン減少、赤血球数減少、貧血、ヘマトクリット減少

好中球数減少：好中球数減少、好中球減少症

血小板数減少：血小板数減少、血小板減少症

白血球数減少：白血球数減少、白血球減少症

リンパ球数減少：リンパ球数減少、リンパ球減少症

汎血球減少症：汎血球減少症（単一の PT）

*3) CTCAE Grade ver.4.03 に基づく。

データカットオフ日：2019年11月08日

骨髓抑制の発現時には、本剤の休薬、減量、または中止が添付文書上求められている。また、必要に応じて、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）製剤や抗生物質の使用、輸血等の適切な処置を行うよう適正使用ガイドで勧告している [19]。

1.7.3 Infusion reaction

J202 試験を含む本剤の臨床試験では、infusion reaction として、本薬投与日に発現した、MedDRA PT の注入に伴う反応、潮紅、アナフィラキシー反応、呼吸困難、低血圧、喘鳴、過敏症、気管支痙攣、そう痒症、血管浮腫、蕁麻疹、皮膚剥脱、浮腫、及び発疹に該当する事象を集計した [20]。

J202 試験の主要コホートのうち、本剤 6.4 mg/kg が投与された 125 例の患者において、infusion reaction と考えられる事象が 2 例に発現した。これらの事象の内訳は、注入に伴う反応が 2 例（1.6%、重症度 Grade 1*、及び Grade 2* が 1 例ずつ）であった [データカットオフ日：2019年11月08日] [19]。

重度の infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察することが添付文書上求められている。

* CTCAE Grade ver.4.03 に基づく。

1.8 他の医療技術評価機関における評価結果

2021年6月10日現在、他国における本剤の胃癌における費用対効果評価は実施されていない。

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

三次治療の化学療法を実施する、以下に示す（a）及び（b）の集団それぞれについて分析を実施する。

- （a）HER2 陽性（IHC 3+）の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者
- （b）HER2 陽性（IHC 2+かつISH +）の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者

また、三次治療の化学療法を実施する HER2 陽性（[IHC 3+] または[IHC 2+かつISH +]）の治療切除可能な進行または再発の胃癌患者を対象としたシナリオ分析を実施する。

2.2 比較対照

2020 年 12 月 25 日に開催された費用対効果評価専門組織の決定事項に基づき、各分析対象集団について、ニボルマブを比較対照技術とする。

選定理由：

本邦における胃癌治療ガイドライン [14] に基づくと、三次治療としてトラスツズマブデルクステカン、ニボルマブ、トリフルリジン・チピラシル、及びイリノテカンの 4 つの薬剤の使用が推奨されており、推奨エビデンスレベル（A あるいは B）*は、トラスツズマブデルクステカン、ニボルマブ及びトリフルリジン・チピラシルで A、イリノテカンで B とされている。

███████████ を用いた三次治療における薬剤の使用割合調査ではニボルマブの使用割合が █% を占めていた。また、パクリタキセル+ラムシルマブ治療直後の治療を三次治療と定義した、███████████ の ██████████ を用いた薬剤の使用割合調査においても、三次治療におけるニボルマブの使用割合が █% を占めていた。

以上のことから、三次治療として推奨される薬剤の中で、推奨エビデンスレベルが高く、かつ使用割合が最も高いニボルマブを比較対照技術とした。

* 推奨エビデンスレベル： A、効果の推定値に強く確信がある； B、効果の推定値に中程度の確信がある

2.3 分析の立場と費用の範囲

分析の立場：公的医療の立場

費用の範囲：公的医療費のみ

2.4 効果指標

Quality-adjusted life year (QALY)

分析ガイドライン 8.1 章 [21] に従い、QALY を用いた。

2.5 分析期間

生涯

2.6 割引率

費用と効果をそれぞれ年率 2%で割り引いた。

2.7 分析条件の設定の要約

項目	要約
分析対象とする集団	三次治療の化学療法を実施する、以下に示す (a) 及び (b) の集団それぞれについて分析を実施する。 (a) HER2 陽性 (IHC 3+) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者 (b) HER2 陽性 (IHC 2+かつISH+) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者 また、三次治療の化学療法を実施する HER2 陽性 ([IHC 3+] または[IHC 2+かつISH+]) の治療切除可能な進行または再発の胃癌患者を対象としたシナリオ分析を実施する。
比較対照	各分析対象集団について、ニボルマブを比較対照技術として分析を実施する。
比較対照を選定した理由	本邦における胃癌治療ガイドライン [14] に基づくと、三次治療としてトラスツズマブ デルクステカン、ニボルマブ、トリフルリジン・チピラシル、及びイリノテカンの 4 つの薬剤の使用が推奨されており、推奨エビデンスレベル (A あるいは B) *は、トラスツズマブ デルクステカン、ニボルマブ及びトリフルリジン・チピラシルで A、イリノテカンで B とされている。 ■ を用いた三次治療における薬剤の使用割合調査ではニボルマブの使用割合が ■ %を占めていた。また、パクリタキセル+ラ

	<p>ムシルマブ治療直後の治療を三次治療と定義した、■■■■■を用いた薬剤の使用割合調査においても、三次治療におけるニボルマブの使用割合が■%を占めていた。</p> <p>以上のことから、三次治療として推奨される薬剤の中で、推奨エビデンスレベルが高く、かつ使用割合が最も高いニボルマブを比較対照技術とした。</p> <p>* 推奨エビデンスレベル: A, 効果の推定値に強く確信がある; B, 効果の推定値に中程度の確信がある</p>
分析の立場と費用の範囲	分析の立場: 公的医療の立場 費用の範囲: 公的医療費のみ
効果指標	QALY
分析期間	生涯
割引率	費用・効果ともに年率 2%

3. 追加的有用性

トラスツズマブ デルクステカンの追加的有用性評価のためのシステムティックレビュー (SR) は、本分析対象集団である、三次治療の化学療法を実施する、(a) HER2 陽性 (IHC 3+) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者、(b) HER2 陽性 (IHC 2+かつISH+) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者を対象に実施した。

3.1 クリニカルクエスチョン

三次治療の化学療法を実施する、HER2 陽性の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者におけるトラスツズマブ デルクステカンの追加的有用性に関するクリニカルクエスチョン (CQ) を表 3-1 に示す。比較対照技術はニボルマブである。評価対象アウトカムは、OS、PFS、治療中止までの時間 (TTD) もしくは TTF、及び AE 発現割合とした。エビデンスの収集対象とする AE の種類は、下記の 2 つの観点から食欲不振、呼吸困難、発熱性好中球減少症、左室駆出率低下、ILD、貧血、悪心、倦怠感、肺炎、及び肝機能障害とした。

- J202 試験の 2019 年 11 月 8 日カットオフのデータにおいて Grade 3*以上で、かつ 5% 以上の患者に発現した AE
- 分析対象技術または比較対照技術において臨床的に関心のある AE

* CTCAE ver.4.03 に準じる

表 3-1. 追加的有用性に関する CQ

項目	内容
対象集団	三次治療の化学療法を実施する、以下の胃癌患者 (a) HER2 陽性 (IHC 3+) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者 (b) HER2 陽性 (IHC 2+かつISH+) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者
介入	トラスツズマブ デルクステカン
比較対照技術	ニボルマブ
アウトカム	<ul style="list-style-type: none">• OS (期間、率、HR)• PFS (期間、率、HR)• TTD もしくは TTF• AE 発現割合*
研究デザイン	<ul style="list-style-type: none">• 無作為化比較試験 (RCT)• RCT の SR 及びメタアナリシス• 非 RCT

	<ul style="list-style-type: none"> ・ 単群試験 ・ コホート研究（前向きあるいは後ろ向き） ・ リアルワールドデータ研究
文献検索期間	所蔵開始～2021年1月

* エビデンスを収集するAEの種類は、食欲不振、呼吸困難、発熱性好中球減少症、左室駆出率低下、ILD、貧血、恶心、倦怠感、肺炎、及び肝機能障害とした

3.2 システマティックレビュー（SR）

3.2.1 文献検索における文献の組み入れ基準及び除外基準

表 3-2 の文献検索における文献の組み入れ基準のすべてに合致し、かつ、除外基準のいずれにも合致しない文献を収集し、当該文献をスクリーニング対象とした。対象言語は英語もしくは日本語とした。対象患者は三次治療の化学療法を実施する HER2 陽性の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者とした。特に、(a) HER2 陽性 (IHC 3+)、(b) HER2 陽性 (IHC 2+かつ ISH +) のサブグループに着目して文献検索を実施した。研究デザインは、RCT、RCT の SR 及びメタアナリシス、非 RCT、単群試験、コホート研究（前向きあるいは後ろ向き）、リアルワールドデータ研究を対象とした。対象技術は、CQ で示したとおり、トラスツズマブ デルクステカン及びニボルマブである。

表 3-2. 文献検索における文献の組み入れ基準及び除外基準

項目	組み入れ基準	除外基準
言語	英語及び日本語	-
疾患対象患者	<p>三次治療の化学療法を実施する、HER2 陽性の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者</p> <p>特に、下記のサブグループに着目して収集を実施する</p> <p>(a) HER2 陽性 (IHC 3+)</p> <p>(b) HER2 陽性 (IHC 2+かつ ISH +)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳未満 ・ HER2 陰性患者 ・ M0 の胃癌患者 ・ 一次、二次治療歴のない患者
研究デザイン・論文タイプ	<ul style="list-style-type: none"> ・ RCT ・ RCT の SR 及びメタアナリシス ・ 非 RCT ・ 単群試験 ・ コホート研究（前向きあるいは後ろ向き） ・ リアルワールドデータ研究 	<ul style="list-style-type: none"> ・ In vitro 研究 ・ 前臨床試験 ・ 症例報告、ケースシリーズ研究 ・ 抄録 ・ エディトリアル ・ レビュー

治療	<ul style="list-style-type: none"> トラスツズマブ デルクステカン ニボルマブ 	-
アウトカム	<ul style="list-style-type: none"> OS (期間、率、HR) PFS (期間、率、HR) TTD もしくは TTF AE 発現割合* 	-

* エビデンスを収集する AE の種類は、食欲不振、呼吸困難、発熱性好中球減少症、左室駆出率低下、ILD、貧血、恶心、倦怠感、肺炎、肝機能障害とした

3.2.2 使用した医学文献のデータベース

以下の医学文献のデータベース（DB）に登録された文献のうち、登録日が所蔵開始から2021年1月までの期間内である文献を対象に、文献検索を実施した。

- MEDical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) ®
- Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) ®
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- 医中誌 Web

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 DB で使用した検索式を Appendix「9.1 システマティックレビューにおける検索式」に示す。

3.2.4 SR の実施

SR の手順は図 3-1 に示すとおりである。スクリーニング、全文文献からのデータ抽出、及び、バイアスリスクの評価の手順の詳細を以下に示す。

図 3-1. SR の手順 (CQ の決定から 2nd スクリーニングまで)

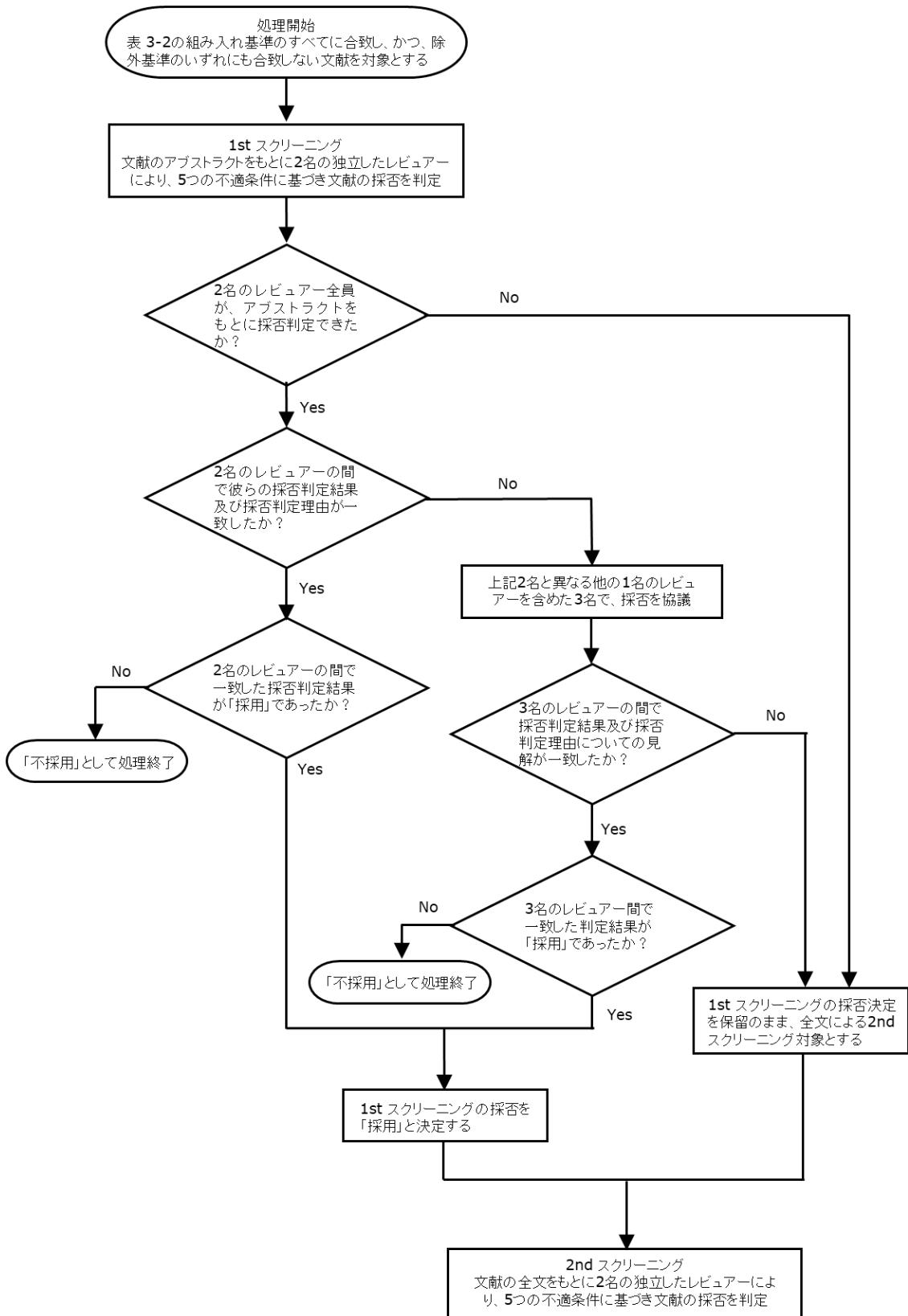
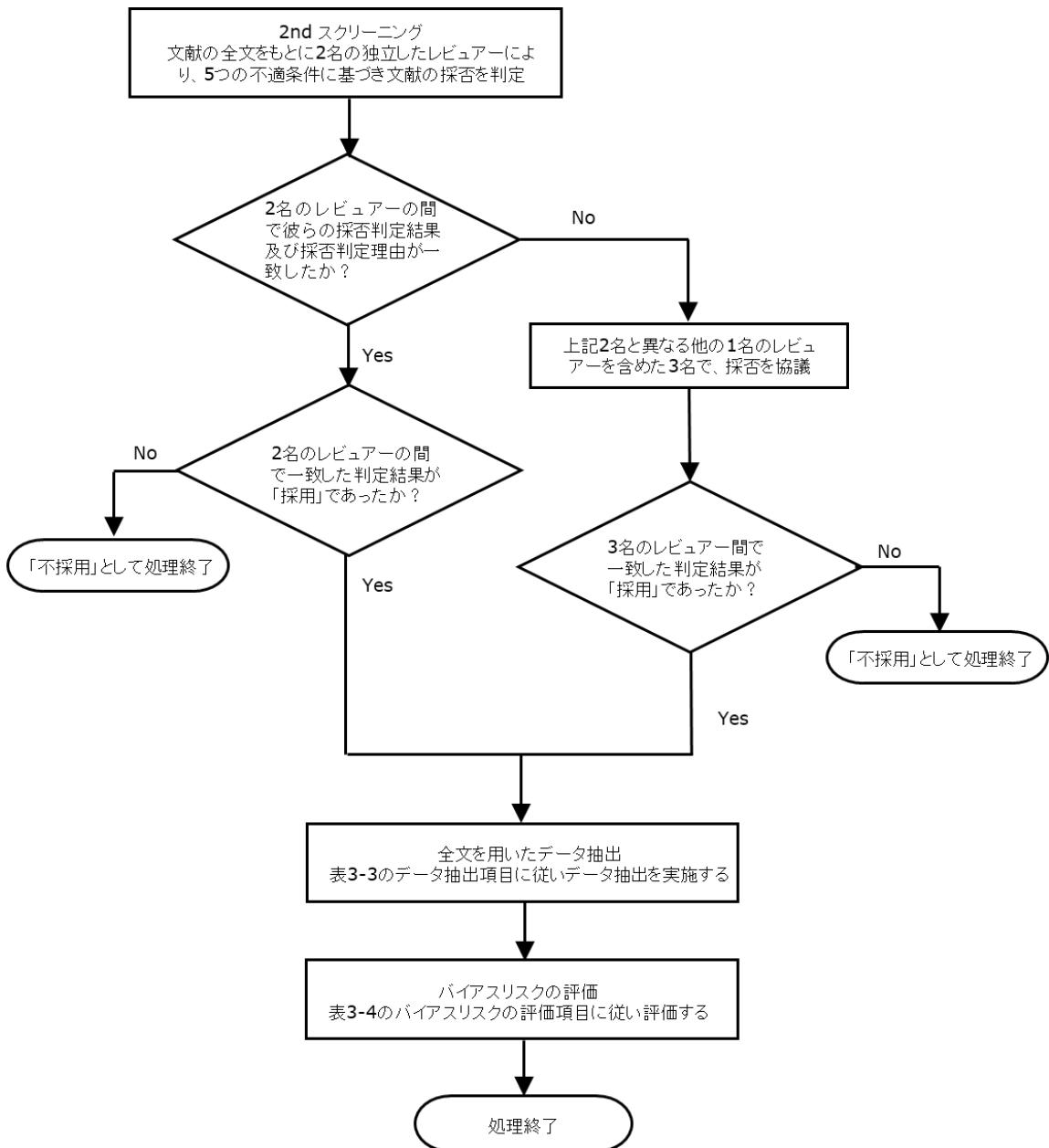


図 3-1. SR の手順 (2nd スクリーニングからバイアスリスクの評価まで)



(1) スクリーニング

2名の独立したレビューにより、アブストラクトレビューを実施した。各レビューは、以下の5つの不適条件に基づき文献の採否を判定した（1stスクリーニング）。アブストラクトの内容がいずれかの不適条件に合致した場合、その文献を不採用と判定した。アブストラクトから採否判定ができなかった文献については、1stスクリーニングの採否決定を保留とした。同一の文献について、アブストラクトから採否判定ができる、かつ、2名のレビューの間で採否判定結果及び採否判定理由が一致した場合、その判定結果に従い採否を決定した。これら2名のレビューの採否判定結果もしくは採否判定理由に乖離が認められた場合は、これら2名及びこれら2名と異なる他の1名のレビューを含めた3名による協議により、採否を決定した。3名による協議の結果、アブストラクトのみでは上記不適条件に基づく採否が決定できなかった文献については、1stスクリーニングの採否決定を保留とした。不適条件を以下に示す。

不適条件：

- ① 言語不適
- ② 疾患対象不適
- ③ 研究デザイン不適
- ④ 論文タイプ不適
- ⑤ アウトカム不適

1stスクリーニングにて採用と決定、もしくは1stスクリーニングの採否決定を保留とされた文献を、適格性の評価対象（2ndスクリーニングの対象）とした。2ndスクリーニングにおいては、該当文献の全文をもとに、2名の独立したレビュー^{*1}が1stスクリーニングの採否判定及び採否決定と同様の手順に則り文献の適格性を評価した。2ndスクリーニングにて採用と採否決定された文献を、質的統合への組み入れ対象とした。

*1) 1stスクリーニングを実施したレビューと同一人物とは限らない

(2) 全文文献からのデータ抽出

「(1)スクリーニング」にて質的統合への組み入れ対象として採用された文献について、文献の全文をもとに、あらかじめ定めたデータ抽出項目についてデータ抽出を行った。データ抽出項目は、対象技術、試験デザイン、対象集団、及びアウトカムとした。データ抽出項目の詳細を表3-3に示す。

表 3-3. データ抽出項目

対象技術	トラスツズマブ デルクステカン、ニボルマブ
試験デザイン	試験名、試験デザイン、研究実施国、参加者の募集期間、除外基準、盲検化法、主要評価項目、副次評価項目、統計解析手法、サンプルサイズ、フォローアップ期

	間、介入方法または比較対照の詳細、試験の限界
対象集団	平均年齢、性別、ECOG PS 別の患者割合、対象患者の治療ライン数、HER2 ステータス (HER2 陽性の IHC 3+、IHC 2+かつ ISH +の患者割合)
アウトカム	OS (期間、率、HR)、PFS (期間、率、HR)、TTD、TTF、AE 発現割合*

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PS, パフォーマンスステータス.

* エビデンスを収集する AE の種類は、食欲不振、呼吸困難、発熱性好中球減少症、左室駆出率低下、ILD、貧血、悪心、倦怠感、肺炎、肝機能障害とした

(3) バイアスリスクの評価

質的統合への組み入れ対象とされた個々の文献について、量的統合に組み入れた場合の推定結果へのバイアス混入のリスクの有無やその程度を事前に評価するため、RCT は National Institute for Health and Care Excellence (NICE) checklist [22]、及び RCT 以外は Downs and Black checklist [23] にそれぞれ則ってバイアスリスクを評価した。バイアスリスクの評価項目を以下の表 3-4 に示す。

表 3-4. バイアスリスクの評価項目

A) RCT の評価項目 (NICE checklist [22] を和訳)

質問
ランダム化の手法が適切であるか
ランダム割り付けの隠ぺいが十分であるか
予後因子の観点から、研究開始時点での治療群は同一であるか
医療者、参加者及びアウトカム評価者は、治療の割り付けについて盲検化されているか
治療中断について、治療群間での予期しない不均衡はあるか
著者が、論文で報告されたアウトカム以外のアウトカムを測定したと考えられる根拠はあるか
ITT 解析が実施されているか、もし実施されているなら、ITT 解析が適切に実施され、欠落データの処理が適切な手法でなされているか
Note: 質問に対する回答は、はい/いいえ/不明/非該当

ITT, Intention-to-treat.

B) 非 RCT の評価項目 (Downs and Black checklist [23] を和訳)

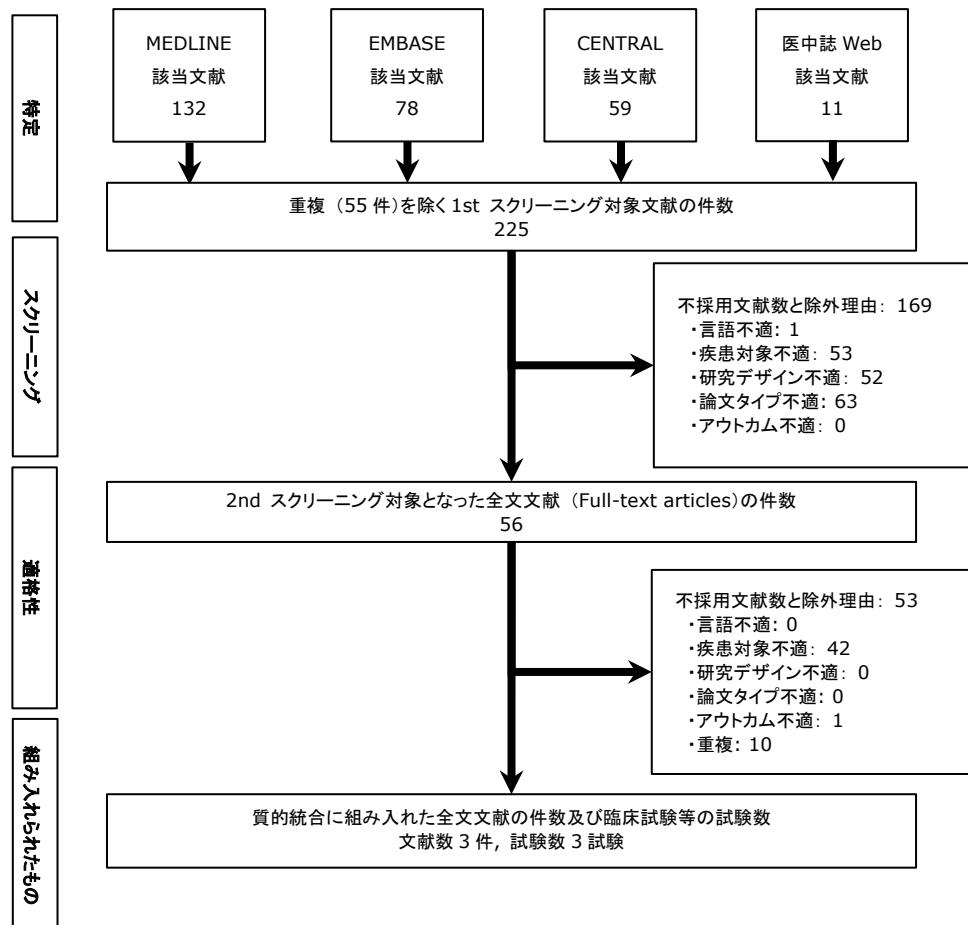
質問 No.	質問
1	研究の仮説/目的は明確に記載されているか
2	背景又は方法のセクションで、測定される主要アウトカムが明確に記載されているか
3	研究の患者背景は明確に記載されているか
4	研究対象の治療内容は明確に記載されているか
5	主要な交絡因子の各治療群における分布が比較できるように明確に記載されているか
6	研究の主要な結果が明確に記載されているか
7	主要アウトカムに対するデータの偶然変動 (random variability) の推定値が示されているか
8	治療の結果として生じる重要な AE がすべて報告されているか
9	治療を中断した患者の患者背景が記載されているか
10	主要アウトカムについて実際の p 値 ($P < 0.05$ ではなく 0.035 など) が報告されているか (0.001 未満の場合を除く)
11	研究への参加を依頼された被験者は募集された集団全体を代表しているか
12	研究への参加準備ができていた被験者は募集された集団全体を代表しているか
13	患者が治療を受けたスタッフ、場所及び施設は大部分の患者が受ける治療を代表しているか
14	研究参加者に対して治療の盲検化の試みがなされているか
15	主要なアウトカムの測定者に対して治療の盲検化の試みがなされているか
16	研究結果が「データの浚渫 (data dredging)」に基づいている場合、それが明確になっているか
17	介入試験又は観察研究において、患者のフォローアップ期間の差異を調整するための分析が行われているか、また症例対照研究において、介入からアウトカムまでの期間は症例群と対照群で同一であるか
18	主要なアウトカムを評価するための統計的検定は適切か
19	治療の遵守は信頼できるか
20	主要なアウトカムの測定は正確か (妥当かつ信頼できるか)
21	異なる治療群 (介入試験又は観察研究の場合)、又は症例群と対照群 (症例対照研究の場合) の患者は、同一集団から募集されているか
22	異なる治療群 (介入試験又は観察研究の場合)、又は症例群と対照群 (症例対照研究の場合) の患者は、同一期間において募集されているか

質問 No.	質問
23	研究参加者は各治療群にランダムに割り付けられているか
24	患者の募集が完了し取消不可となるまで、患者及び医療スタッフに対する治療のランダム割り付けの盲検化がなされているか
25	主要な結果を導く分析において、交絡因子の十分な調整はなされているか
26	追跡不能患者が考慮されているか
Note: 質問に対する回答は、はい/いいえ/不明/非該当/判定不能	

(4) スクリーニング結果

Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)
声明の推奨 [24] に準じて、スクリーニング結果のフローチャートを図 3-2 に示す。

図 3-2. スクリーニング結果のフローチャート



文献検索の結果、MEDLINE 132 件、EMBASE 78 件、CENTRAL 59 件、医中誌 Web 11 件の文献が収集された。重複する文献を除いた結果、1st スクリーニング対象文献は 225 件であった。このうち、適格性の評価対象文献（2nd スクリーニング対象文献）は、56 件であった。このうち、文献 3 件（RCT 2 試験、非 RCT 1 試験を含む 3 試験）が定性的な評価（質的統合）に組み入れられ、全文文献からのデータ抽出を行った。

（5）バイアスリスクの評価結果

質的統合に組み入れた 3 試験（RCT 2 試験、非 RCT 1 試験）についてのバイアスリスクの評価結果を表 3-5 に示す。バイアスリスクの評価結果をふまえ、当該 3 試験について、量的統合に組み入れた場合の推定結果へのバイアス混入のリスクは低く、量的統合に組み入れることに問題がないと判断した。

表 3-5. バイアスリスクの評価結果

A) RCT の評価結果 (NICE checklist [22] に基づく)

質問	NCT02267343 (ATTRACTION-2 試験)	NCT03329690 DESTINY-Gastric 01 試験 (J202 試験)
	Satoh2020 [25]	Shitara2020 [26]
ランダム化の手法が適切であるか	はい	はい
ランダム割り付けの隠ぺいが十分であるか	不明	不明
予後因子の観点から、研究開始時点で治療群は同一であるか	はい	はい
医療者、参加者及びアウトカム評価者は、治療の割り付けについて盲検化されているか	はい	いいえ
治療中断について、治療群間での予期しない不均衡はあるか	いいえ	いいえ
著者が、論文で報告されたアウトカム以外のアウトカムを測定したと考えられる根拠はあるか	いいえ	いいえ
ITT 解析が実施されているか、もし実施されているなら、ITT 解析が適切に実施され、欠落データの処理が適切な手法でなされているか	はい	はい

B) 非 RCT の評価結果 (Downs and Black checklist [23]に基づく)

質問 No.	質問	NCT02564900 JapicCTI-152978 (J101 試験) Part 1, 2b
		Shitara2019 [27]
1	研究の仮説/目的は明確に記載されているか	はい
2	背景又は方法のセクションで、測定される主要アウトカムが明確に記載されているか	はい
3	研究の患者背景は明確に記載されているか	はい
4	研究対象の治療内容は明確に記載されているか	はい
5	主要な交絡因子の各治療群における分布が比較できるように明確に記載されているか	非該当
6	研究の主要な結果が明確に記載されているか	はい
7	主要アウトカムに対するデータの偶然変動 (random variability) の推定値が示されているか	はい
8	治療の結果として生じる重要な有害事象が全て報告されているか	はい
9	治療を中断した患者の患者背景が記載されているか	はい
10	主要アウトカムについて実際の p 値 ($P < 0.05$ ではなく 0.035 など) が報告されているか (0.001 未満の場合を除く)	はい
11	研究への参加を依頼された被験者は募集された集団全体を代表しているか	判定不能
12	研究への参加準備ができていた被験者は募集された集団全体を代表しているか	判定不能
13	患者が治療を受けたスタッフ、場所及び施設は大部分の患者が受ける治療を代表しているか	判定不能
14	研究参加者に対して治療の盲検化の試みがなされているか	いいえ
15	主要なアウトカムの測定者に対して治療の盲検化の試みがなされているか	いいえ

16	研究結果が「データの浚渫 (data dredging)」に基づいている場合、それが明確になっているか	判定不能
17	介入試験又は観察研究において、患者のフォローアップ期間の差異を調整するための分析が行われているか、また症例対照研究において、介入からアウトカムまでの期間は症例群と対照群で同一であるか	はい
18	主要なアウトカムを評価するための統計的検定は適切か	はい
19	治療の遵守は信頼できるか	はい
20	主要なアウトカムの測定は正確か（妥当かつ信頼できるか）	はい
21	異なった治療群（介入試験又は観察研究の場合）、又は症例群と対照群（症例対照研究の場合）の患者は、同一集団から募集されているか	非該当
22	異なった治療群（介入試験又は観察研究の場合）、又は症例群と対照群（症例対照研究の場合）の患者は、同一期間において募集されているか	非該当
23	研究参加者は各治療群にランダムに割り付けられているか	非該当
24	患者の募集が完了し取消不可となるまで、患者及び医療スタッフに対する治療のランダム割り付けの盲検化がなされているか	非該当
25	主要な結果を導く分析において、交絡因子の十分な調整はなされているか	いいえ
26	追跡不能患者が考慮されているか	はい

(6) 質的統合に組み入れた臨床試験等の詳細

質的統合に組み入れた 3 試験について、一覧及び詳細をそれぞれ、表 3-6, 及び 3-7 に示す。

さらに、質的統合に組み入れた臨床試験等 3 試験のうち、RCT については、Consolidated Standards Of Reporting Trials (CONSORT) 声明の推奨するフローチャート [29]、及び非 RCT については Strengthen the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) 声明の推奨するフローチャート [30] にそれぞれ則り、各試験の対象患者の組み入れから解析までの人数 (n) をそれぞれフローチャートに示す。さらに、主な情報として、対象患者のベースライン時の背景情報、OS、PFS、TTD もしくは TTF、対象の AE 発現割合 (%) についても、それぞれ図 3-3 に示す。表記及び値の桁数は各文献に則り、記載がないものに関しては、「-」と記した。数値は特記がない限り平均値で示した。ただし、対象患者数及び発現患者数 (n/N) より算出した割合の値 (%) については小数第一位までの表記とした。

表 3-6. 質的統合に組み入れた臨床試験等の一覧

著者発表年	臨床試験名	研究 デザイン	介入または比較対照	サンプルサイズ	アウトカム	Ref
Satoh2020*	NCT02267343 (Attraction-2 試験)	Phase III, 多施設, RCT	①ニボルマブ 3 mg/kg ②プラセボ	①Tmab+: n=59, Tmab-: n=271 ②Tmab+: n=22, Tmab-: n=141	OS, PFS, ORR, DCR, DOR, AE 発現割合等	[25]
Shitara2020	NCT03329690, DESTINY- Gastric 01 試験 (J202 試験)	Phase II, 多施設, RCT	①トラスツズマブ デルクステカン 6.4 mg/kg ②医師選択治療 (イリノテカン、パクリタキセル)	①n=125 ②n=62	ORR, OS, DOR, PFS, DCR, AE 発現割合等	[26]
Shitara2019	NCT02564900, JapicCTI-152978 (J101 試験) Part 1, 2b	Phase I, 多施設, 非 RCT	①トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg ②トラスツズマブ デルクステカン 6.4 mg/kg	①n=19 ②n=25	TEAE 発現割合, 中断を伴う TEAE 発現割合, ORR, DCR, OS, PFS 等	[27]

Tmab+, トラスツズマブ治療歴あり; Tmab-, トラスツズマブ治療歴なし; DCR, 病勢コントロール率; TEAE, 治療中に発現したAE.

* Satoh2020 は Attraktion-2 試験のサブグループ解析であり、Tmab+の患者を対象としているため採用とした。Attraktion-2 試験の主論文 [28] は Tmab-も含む集団全体の結果しか報告がなかったため、②疾患対象不適として、不採用とした。

表 3-7. 質的統合に組み入れた臨床試験等の詳細

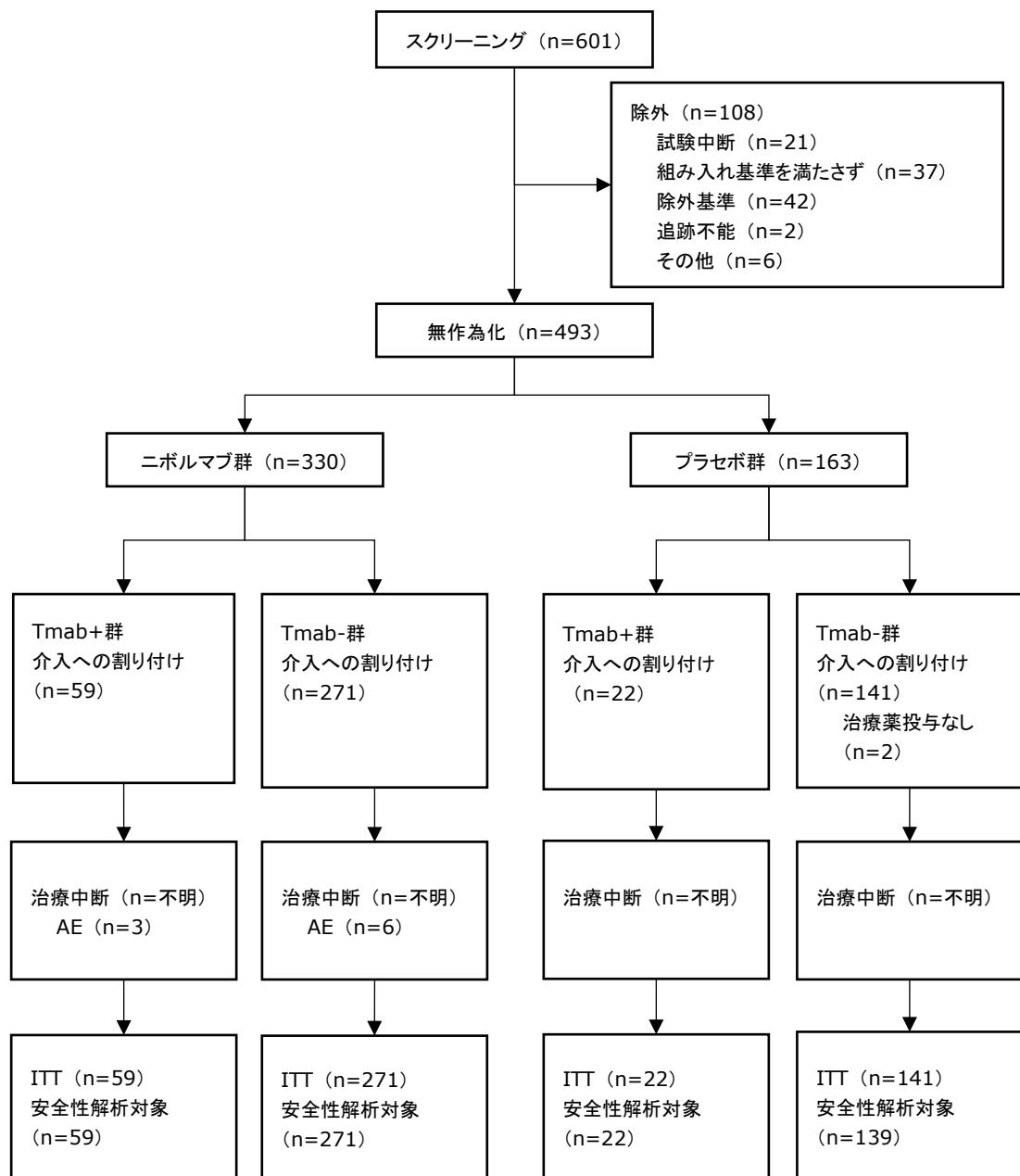
臨床試験名	NCT02267343 (ATTRACTON-2 試験)	NCT03329690 DESTINY-Gastric 01 試験 (J202 試験)	NCT02564900 JapicCTI-152978 (J101 試験) Part 1, 2b
試験を実施した場所	日本, 韓国, 台湾	日本, 韓国	US, 日本
参加者の募集期間	実施期間: 2014.10~2016.8	実施期間: 2017.11~2019.5	実施期間: 2015.8~2018.8
対象集団	三次治療以降の切除不能/転移性の胃/胃食道接合部癌患者	Tmab+ (主要コホート)/三次治療以降の HER2 陽性局所進行性/転移性の胃/胃食道接合部癌患者	トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性進行性/切除不能/転移性の胃/胃食道接合部癌患者
主な除外基準	進行中の自己免疫疾患/ILD、自己免疫疾患/ILD の既往歴あり、活動性憩室炎または胃腸潰瘍性疾患、脳転移、等	症候性うつ血性心不全、治療を要する重篤な不整脈、登録前 6 カ月以内の心筋梗塞の既往歴、等	症候性うつ血性心不全、治療を要する重篤な不整脈、登録前 6 カ月以内の心筋梗塞または不安定狭心症、等
介入方法または比較対照の詳細	・ニボルマブ 3 mg/kg (2 週間に 1 回) ・プラセボ	・トラスツズマブ デルクステカン 6.4 mg/kg (3 週間に 1 回) ・医師選択治療 (イリノテカン 150 mg/m ² (2 週間に 1 回)、パクリタキセル 80 mg/m ² (1, 8, 15 日/4 週間))	・トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg (3 週間に 1 回) ・トラスツズマブ デルクステカン 6.4 mg/kg (3 週間に 1 回)
試験デザイン	Phase III, 多施設, RCT	Phase II, 多施設, RCT	Phase I, 多施設, 非 RCT
盲検化法	二重盲検	オープンラベル	オープンラベル
主要評価項目	OS	ORR	TEAE, 中断を伴う TEAE, ORR 等
主な副次評価項目	PFS, ORR, DCR, DOR 等	OS, DOR, PFS, DCR 等	PK
統計解析手法	カプランマイヤー法, Cox 比例ハザードモデル, 記述統計	CMH 検定, カプランマイヤー法, Brookmeyer-Crowley 法等	カプランマイヤー法, Brookmeyer-Crowley 法, 記述統計等
サンプルサイズ	①ニボルマブ (Tmab+) 群: n=59 ②プラセボ (Tmab+) 群: n=22 ③ニボルマブ (Tmab-) 群: n=271 ④プラセボ (Tmab-) 群: n=141	①トラスツズマブ デルクステカン群: n=125 ②医師選択治療群: n=62	①5.4 mg/kg 群: n=19 ②6.4 mg/kg 群: n=25
フォローアップ期間	記載なし	治療期間中央値: ①4.6 カ月, ②2.8 カ月 (カットオフ: 2019.11)	①中央値 4.4 カ月, ②中央値 6.3 カ月 (カットオフ: 2018.8)
対象者の主な背景要因	年齢中央値: ①62 歳, ②62.5 歳, ③62 歳, ④61 歳 性別 (男性) : ①79.7%, ②90.9%, ③67.2%, ④70.2%	年齢中央値: ①65 歳, ②66 歳 性別 (男性) : ①76%, ②76% HER2 IHC 3+: ①77%, ②76% HER2 IHC 2+またはISH +: ①23%, ②24%	年齢中央値: 全体 68.0 歳 性別 (男性) : 全体 73% HER2 IHC 3+: 82%, IHC 2+かつISH +: 18%
主要評価項目の結果	OS 中央値: ①8.3 カ月, ②3.1 カ月, ③4.8 カ月, ④4.2 カ月	ORR: ①51% [95% CI 42, 61], ②14% [95% CI 6, 26]	TEAE 全体: ①100%, ②100% Grade 3 以上の TEAE: ①47%, ②76%
主な副次評価項目の結果	PFS 中央値: ①1.6 カ月, ②1.5 カ月, ③1.6 カ月, ④1.5 カ月	OS 中央値: ①12.5 カ月, ②8.4 カ月 トラスツズマブ デルクステカンの医師選択治療に対する OS の HR: IHC 3+: 0.47, IHC 2+またはISH +: 1.14 PFS 中央値: ①5.6 カ月, ②3.5 カ月	PFS 中央値: ①4.3 カ月, ②6.4 カ月 OS 中央値: 全体 12.8 カ月
試験の限界	・HER2 陽性の患者数が少ないと ・PD-L1 を評価した患者の数が限られており、トラスツズマブ治療による PD-L1 発現への影響が明らかでないこと、等	・民族の多様性が限られていること ・サンプルサイズが小さいこと	・不均一な患者集団を対象としたサンプルサイズの小さい非 RCT であること ・登録時の HER2 の評価が各施設で実施されていること、等

PK, 薬物動態; PD-L1, Programmed death-ligand 1.

図 3-3. CONSORT または STROBE フローチャートとその主要情報

1. Satoh2020 (ATTRACTION-2 試験) [25]

① CONSORT フローチャート

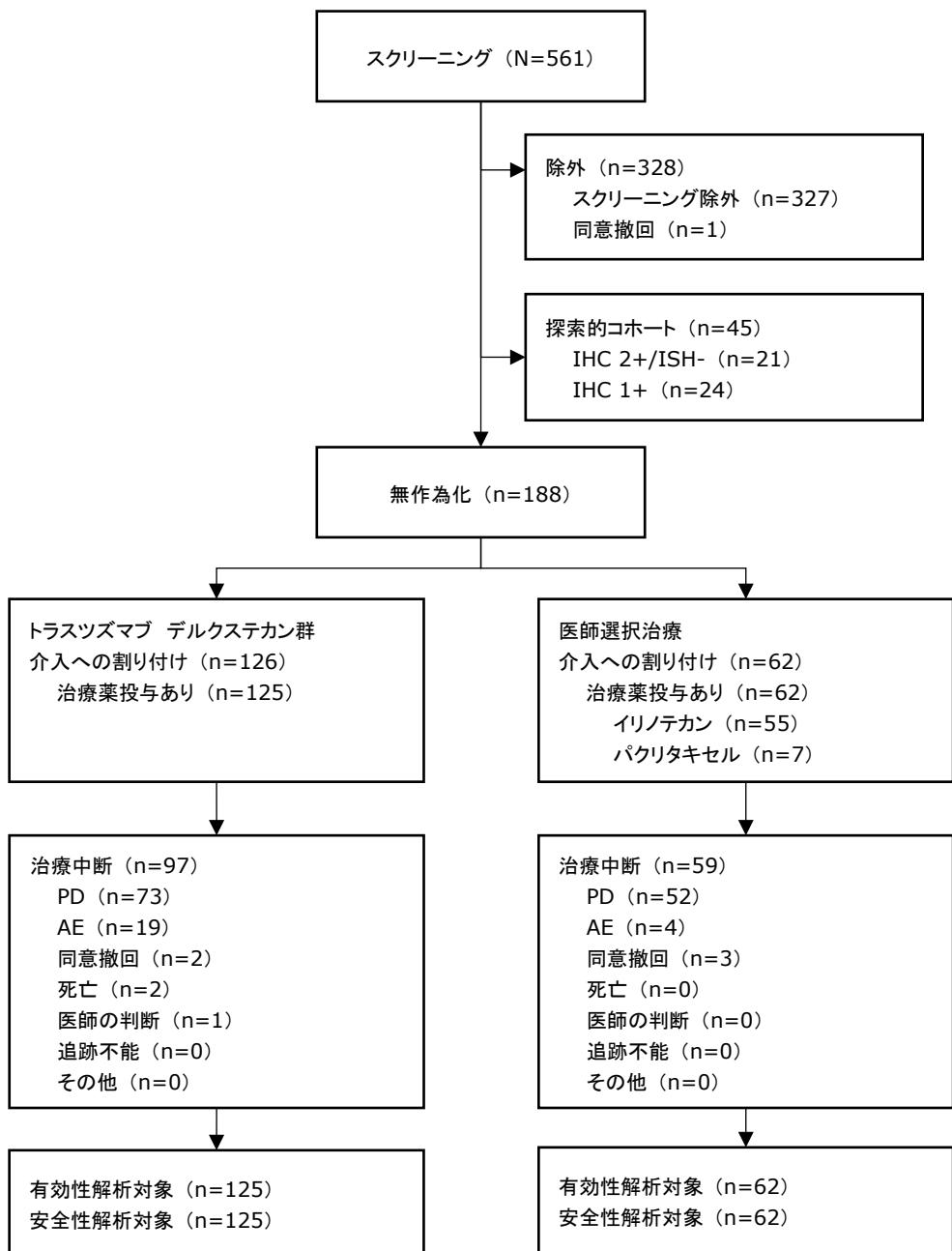


② 主要情報

	治療群			
	Tmab+ ニボルマブ	Tmab+ プラセボ	Tmab- ニボルマブ	Tmab- プラセボ
N	59	22	271	141
年齢（歳）	中央値 62	中央値 62.5	中央値 62	中央値 61
性別（男性%）	79.7	90.9	67.2	70.2
ECOG PS, n (%)				
0	19 (32.2)	9 (40.9)	69 (25.5)	38 (27.0)
1	40 (67.8)	13 (59.1)	202 (74.5)	103 (73.0)
前治療ライン数, n (%)				
2	14 (23.7)	2 (9.1)	55 (20.3)	27 (19.1)
3	15 (25.4)	7 (31.8)	122 (45.0)	55 (39.0)
≥4	30 (50.8)	13 (59.1)	94 (34.7)	59 (41.8)
HER2 発現, n (%)				
IHC 3+	-	-	-	-
IHC 2+かつISH +	-	-	-	-
アウトカム				
OS（月）	中央値 8.3	中央値 3.1	中央値 4.8	中央値 4.2
PFS（月）	中央値 1.6	中央値 1.5	中央値 1.6	中央値 1.5
TTD もしくは TTF（月）	-	-	-	-
AE 発現割合（%）（安全性解析対象）				
食欲不振	0	0	5.9	5.0
発熱性好中球減少症	-	-	-	-
貧血	-	-	-	-
悪心	5.1	0	4.4	2.9
倦怠感	1.7	9.1	6.3	5.0
呼吸困難	-	-	-	-
肺炎	0	0	0.4	0
ILD	3.4	0	1.5	0
左室駆出率低下	-	-	-	-
肝機能障害	-	-	-	-

2. Shitara2020 (DESTINY-Gastric01 試験 (J202 試験)) [26]

① CONSORT フローチャート



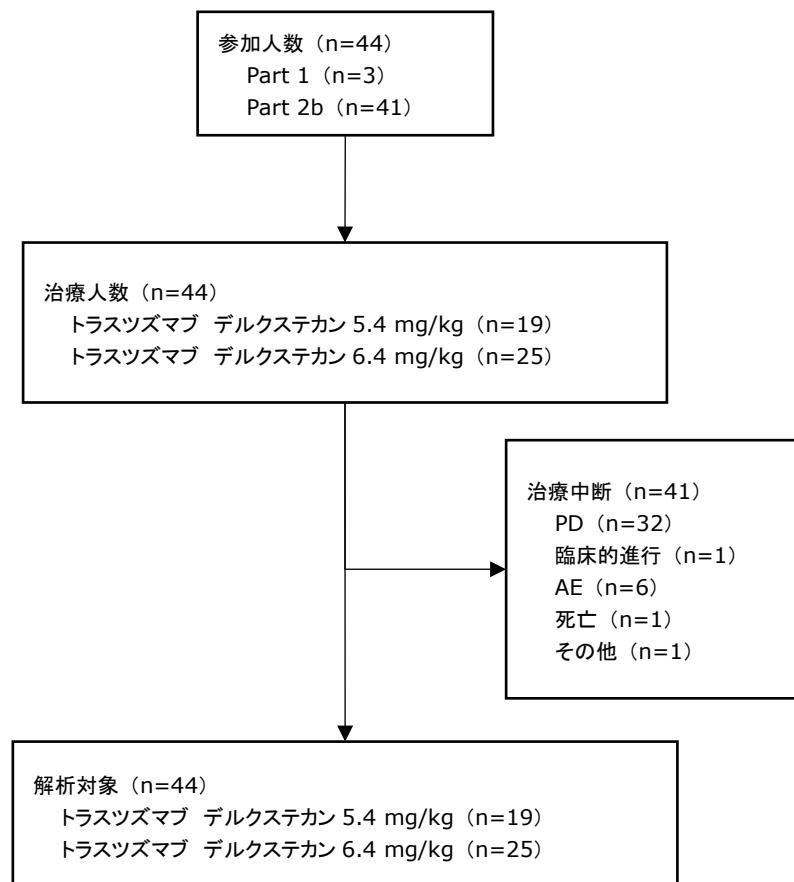
PD, 病勢進行.

② 主要情報

	治療群	
	トラスツズマブ デルクステカン 6.4 mg/kg	医師選択治療 (イリノテカン、パクリタキセル)
N	125	62
年齢（歳）	中央値 65	中央値 66
性別（男性%）	76	76
ECOG PS, n (%)		
0	62 (50)	30 (48)
1	63 (50)	32 (52)
前治療ライン数, n (%)		
2	66 (53)	38 (61)
3	34 (27)	18 (29)
≥4	25 (20)	6 (10)
HER2 発現, n (%)		
IHC 3+	96 (77)	47 (76)
IHC 2+またはISH +	29 (23)	15 (24)
アウトカム		
OS（月）	中央値 12.5	中央値 8.4
PFS（月）	中央値 5.6	中央値 3.5
TTD もしくは TTF（月）	-	-
AE 発現割合 (%)		
食欲不振	全体, 60; Grade 3, 17; Grade 4, 0	全体, 45; Grade 3, 13; Grade 4, 0
発熱性好中球減少症	-	-
貧血	全体, 58; Grade 3, 38; Grade 4, 0	全体, 31; Grade 3, 21; Grade 4, 2
悪心	全体, 63; Grade 3, 5; Grade 4, 0	全体, 47; Grade 3, 2; Grade 4, 0
倦怠感	全体, 22; Grade 3, 7; Grade 4, 0	全体, 24; Grade 3, 3; Grade 4, 0
呼吸困難	-	-
肺炎	-	-
ILD	-	-
左室駆出率低下	-	-
肝機能障害	-	-

3. Shitara2019 (J101 試験) Part1, 2b [27]

① STROBE フローチャート



② 主要情報

	治療群	
	トラスツズマブ デルクステカン 5.4 mg/kg	トラスツズマブ デルクステカン 6.4 mg/kg
N	19	25
年齢（歳）		中央値 68.0
性別（男性%）		73
ECOG PS, n (%)		
0		32 (73)
1		12 (27)
前治療ライン数, 中央値±四分位範囲		3.0 (2.0-5.0)
前治療ライン数≥5, n (%)		12 (27)
HER2 発現, n (%)		
IHC 3+		36 (82)
IHC 2+かつISH +		8 (18)
アウトカム		
OS（月）		中央値 12.8
PFS（月）	中央値 4.3	中央値 6.4
TTD もしくは TTF（月）		-
AE 発現割合 (%)		
食欲不振	Grade 1 及び 2, 61; Grade 3, 7; Grade 4, 0; Grade 5, 0	
発熱性好中球減少症		-
貧血	Grade 1 及び 2, 11; Grade 3, 30; Grade 4, 0; Grade 5, 0	
悪心	Grade 1 及び 2, 68; Grade 3, 2; Grade 4, 0; Grade 5, 0	
倦怠感	Grade 1 及び 2, 16; Grade 3, 0; Grade 4, 0; Grade 5, 0	
呼吸困難		-
肺炎	Grade 1 及び 2, 7; Grade 3, 2; Grade 4, 0; Grade 5, 0	
ILD	Grade 1 及び 2, 0; Grade 3, 0; Grade 4, 0; Grade 5, 0	
左室駆出率低下	Grade 1 及び 2, 2; Grade 3, 0; Grade 4, 0; Grade 5, 0	
肝機能障害		-

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

該当なし

3.4 SR（異なる比較対照あるいは単群試験）【該当する場合のみ】

該当なし

3.5 既存データの再解析

3.2 節の SR の結果から、分析対象技術（トラスツズマブ デルクステカン）の臨床エビデンスには DESTINY-Gastric01 試験（J202 試験）の成績を採用することとした。質的統合に組み入れられた 3 試験のうち、トラスツズマブ デルクステカンを評価した試験は 2 試験 [26, 27] である。J101 試験 [27] は Phase I の非 RCT であるため、Phase II の RCT であり被験者数も多い J202 試験 [26] の成績を臨床エビデンスとして採用することが妥当であると判断した。J202 試験は三次治療以降の HER2 陽性局所進行性/転移性の胃/胃食道接合部癌患者を対象とした Phase II の RCT である。対象患者はトラスツズマブ デルクステカン群または医師選択治療群（イリノテカンまたはパクリタキセル単剤治療）にランダムに割り付けられた。Shitara2020 は J202 試験における HER2 発現レベルが「IHC 3+」または「IHC 2+かつ ISH +」である主要コホートの結果を報告している。J202 試験の主要評価項目は ORR であり、副次評価項目として OS、PFS 等が報告されている。

3.2 節の SR の結果、分析対象技術と比較対照技術（ニボルマブ）を直接比較した試験は見つからなかった。しかし質的統合に組み入れられた 3 試験のうち、1 試験はニボルマブとプラセボ比較の RCT（Attraction-2 試験）であった。Satoh2020 [25] は Attraktion-2 試験におけるトラスツズマブ治療歴ありのサブグループ群の結果を報告している。トラスツズマブ治療歴ありのサブグループの被験者を HER2 陽性患者とみなし、Satoh2020 [25] のニボルマブ群の成績を比較対照技術のエビデンス候補と考えた。

SR により収集された上記の 2 つの試験成績によるエビデンスのほか、第一三共株式会社が資金提供した国内レジストリ研究である、特定非営利活動法人 臨床研究・教育支援センターによる「トラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性切除不能進行・再発胃癌患者に対する三次治療以降の単剤治療成績に関する後向き観察研究」（以降 SCCRE 研究）[31] の成績を比較対照技術のエビデンスとして追加した。

J202 試験は医師選択治療群（イリノテカンまたはパクリタキセル単剤）との比較試験であり、SCCRE 研究及び Attraktion-2 試験と共に比較対照をもたないため、Matching adjusted indirect comparison (MAIC) の手法を用いて J202 試験の成績と比較対照技術

の間接比較を実施し、分析対象技術の比較対照技術に対する追加的有用性を評価した。ATTRACTION-2 試験は Phase III の二重盲検 RCT でありエビデンスレベルが高いと考える。しかし Satoh2020 [25] にて報告されたトラスツズマブ治療歴ありのサブグループの被験者は ATTRACTION-2 試験の被験者全体のうち約 16% (81/493) と少なく、また、HER2 発現レベルの報告もなかった。そのため本費用効果分析では、国内レジストリ研究であり対象患者集団が J202 試験と類似している SCCRE 研究の成績（詳細は（3） MAIC に用いたデータ 参照）を用いた比較を基本分析として取り扱い、ATTRACTION-2 試験の成績を用いた分析をシナリオ分析として取り扱った。

（1）研究概要

A) SCCRE 研究

SCCRE 研究はトラスツズマブ治療歴のある HER2 陽性胃癌患者に対する三次以降の単剤治療（ニボルマブ、イリノテカン、トリフルリジン・チピラシル）の治療実態を明らかにすることを目的とし、国内 25 施設で実施された後方視的観察研究である。切除不能進行・再発胃癌の診断があり、HER2 陽性でトラスツズマブ治療歴のある患者のうち、2017 年 9 月 22 日（本邦でのニボルマブの胃癌における効能または効果の追加年月日）から 2020 年 3 月 31 日までの間にニボルマブ、イリノテカン、及びトリフルリジン・チピラシルのいずれかを三次以降の治療として単剤で投与開始した患者を対象としている。主な評価項目は OS、PFS、TTF、及び ORR 等である。

HER2 陽性胃癌と診断され、トラスツズマブ治療歴のある患者 ■ 例のうち、選択基準を満たした ■ 例が登録され、■ 例が解析対象となった [31]。

B) ATTRACTION-2 試験

SR により収集された Satoh2020 [25] は ATTRACTION-2 試験のサブグループ解析の報告である。ATTRACTION-2 試験は切除不能進行・再発胃癌または胃食道接合部癌の患者の三次治療以降においてニボルマブの有効性及び安全性評価を目的とした Phase III 二重盲検 RCT である。比較対照はプラセボであり、主要評価項目は OS、副次評価項目は PFS、ORR、及び DCR 等であった。

2014 年 11 月から 2016 年 2 月の期間に日本、韓国、台湾の 49 施設において 601 例の患者がスクリーニングされ、適格となった 493 例の被験者がニボルマブまたはプラセボがランダムに割り付けられ（ニボルマブ群、330 例； プラセボ群、163 例）、ITT 解析対象集団

とされた [28]。Satoh2020 ではこの ITT 解析対象集団をトラスツズマブ治療歴の有無によるサブグループに分けて解析した結果を報告している。

上記 SCCRE 研究の解析対象集団、Attraction-2 試験の ITT 解析対象集団 [28]、及び J202 試験主要コホートの被験者の背景を表 3-8 に示す。

表 3-8. J202 試験、SCCRE 研究及び ATTRACTION-2 試験の解析対象症例の背景

	J202 試験主要コホート 解析対象集団		SCCRE 研究 解析対象集団			ATTRACTION-2 試験 ITT 解析対象集団	
	トラスツズマブ デルクステカン 群	医師選択 治療群	ニボルマブ群	イリノテカン群	トリフルリジン・ チピラシル群	ニボルマブ 群	プラセボ群
N	125	62	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	330	163
性別 (女性)	30 (24)	15 (24)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	101 (31)	44 (27)
年齢 (歳, 平均値 (標準偏差))	65 (中央値)	66 (中央値)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	62 (中央値)	61 (中央値)
ECOG PS							
0	62 (50)	30 (48)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95 (29)	48 (29)
1	63 (50)	32 (52)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	235 (71)	115 (71)
≥2	0 (0)	0 (0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0 (0)	0 (0)
不明	0 (0)	0 (0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0 (0)	0 (0)
HER2 発現							
IHC 3+	96 (77)	47 (76)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-
IHC 2+かつISH +	29 (23)	15 (24)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-
不明	0 (0)	0 (0)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-	-
前治療数							
2	66 (53)	38 (61)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	69 (21)	29 (18)
3	34 (27)	18 (29)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	137 (42)	62 (38)
≥4	25 (20)	6 (10)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	124 (38)	72 (44)
治療歴 (あり)							
トラスツズマブを 含むレジメン	125 (100)	62 (100)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	59 (17.9)	22 (13.5)

タキサン系抗がん剤を含むレジメン	105 (84)	55 (89)				284 (86)	140 (86)
ラムシルマブを含むレジメン	94 (75)	41 (66)				35 (11)	22 (13)
イリノテカン、トポイソメラーゼI阻害剤	8 (6)	5 (8)				247 (75)	123 (75)
免疫チェックポイント阻害剤	44 (35)	17 (27)				329 (100)	163 (100)
ピリミジン系代謝拮抗薬	-	-			311 (94)	157 (96)	
転移臓器数							
<2	24 (19)	10 (16)				84 (25)	44 (27)
≥2	101 (81)	52 (84)				246 (75)	119 (73)
胃切除術治療歴(あり)	22 (18)	9 (15)				197 (60)	105 (64)

※ 特に断りのない限り n (%) で表記、 5-FU, 5-フルオロウラシル.

(2) 統計解析手法

いずれの比較対照技術の研究または試験においても個票データ（IPD）は入手不可能であるため、MAIC の手法により J202 試験と間接比較を実施した [32]。MAIC とは、比較したい治療のうち一部の治療でのみ IPD が利用可能であり、他の治療については集団の平均値（文献からの引用値など）の情報しかない状況において、対象集団の共変量の分布を考慮した間接比較を実施する手法である。NICE の Technical Support Document においても集団の共変量の分布を調整した間接比較の手法の一つとして紹介されている [32]。

MAIC の手法の詳細を手順に沿って以下に示す。

① 共変量の選択

マッチングには治療の予後因子または効果の修飾因子を共変量として用いる。本解析においては J202 試験のベースラインで収集しており、比較対照技術のエビデンスからもデータが収集可能である因子を共変量の候補（前治療ライン数、胃切除手術治療歴、ラムシルマブ治療歴、イリノテカン治療歴、タキサン治療歴、転移数、肝臓転移の有無、性別、年齢、ECOG PS）とした。これらのうち、臨床的知見を参考に OS、PFS、TTF の予後因子または効果の修飾因子と考えられる因子を共変量としてマッチングに用いた。MAIC で考慮した共変量を以下に示す。

- ・前治療ライン数（2/≥3）
- ・胃切除手術の治療歴（なし/あり）
- ・転移数（<2/≥2）
- ・ECOG PS（0/1）

さらに、HER2 陽性全体を対象集団とした解析では HER2 発現レベル（IHC 3+、IHC 2+かつ ISH +）も共変量として考慮した。

② Weight の推定

本解析ではバイアスを最小限とした比較を実施するため、①で選択した共変量について、MAIC の手法を用いて IPD のある J202 試験の被験者において統計的 weight を推定し、その weight を用いた共変量の重みづけ平均値が比較対照技術の共変量の要約統計量とバランスがとれるようにすることで、共変量を調整した。

MAIC で用いる統計的 weight は分析対象技術に割り付けられる確率をロジスティックモデルにより推定し、算出した。ただし比較対照技術の IPD がないため、モーメント法によるパラメータ推定を行い、推定されたパラメータより統計的 weight を計算した。

J202 試験の被験者のデータより推定した統計的 weight を用いて共変量の重みづけ平均値を算出し、比較対照技術の共変量の要約統計量とバランスがとれていることを確認した。また以下の式により Rescaled weight 及び Effective sample size (ESS) を算出し、頑健性を評価した。Rescaled weight は MAIC で考慮した共変量等に基づくサブグループの一部に重みの大きい被験者が偏って分布していないことの確認に用いる指標である。Rescaled weight が 1 より大きい被験者は、元の解析に比べて統計的 weight が大きくなっていることを意味する。ESS は値が小さい場合、J202 試験及び比較対照技術の試験の 2 集団の重なりが少なく統計的 weight の推定が不安定であることを示す。

$$\text{Rescaled weight}_i = \frac{\text{weight}_i}{\sum_{i=1}^n \text{weight}_i} \times N$$

$$\text{Effective sample size (ESS)} = \frac{(\sum_{i=1}^n \text{weight}_i)^2}{\sum_{i=1}^n \text{weight}_i^2}$$

③ HR の推定

比較対照技術の IPD は入手不可能であるため、報告されている文献中のカプランマイヤー法による生存曲線を GetData Graph Digitizer により読み取ることで数値化し、疑似データセットを作成した [33]。J202 試験及び比較対照技術の疑似データセット、②で推定した統計的 weight を用いて Cox 比例ハザードモデルにより OS、PFS、及び TTF における治療間の HR 及び Wald 法に基づく 95% CI をそれぞれ推定した。

④ 不確実性の考慮

③で推定した HR の不確実性を考慮するため、ブートストラップ法により HR の 95% CI を推定した。以下の手順でブートストラップ法を実施した。

- 1) J202 試験の患者をランダムサンプリング（復元抽出）
- 2) 1) でサンプリングされた集団において②で示した方法による統計的 weight の推定を実施（ただし weight の推定が収束しない場合は 1) に戻る）
- 3) 1) の集団及び 2) で推定した統計的 weight を用いて Cox 比例ハザードモデルにより、比較対照技術に対する分析対象技術の HR を推定
- 4) 1) ~3) を繰り返し実施

得られた HR の 2.5% 点及び 97.5% 点の区間を HR の 95% CI と考え、統計的 weight 推定値の不確実性を考慮した。

⑤ HR の統合

比較対照技術のエビデンス収集対象として採用された研究及び試験についてそれぞれ推定された HR を漸近分散法によって統合した。統合 HR を以下の式により算出した [34, 35]。

$$\widehat{HR} = \exp\left(\frac{\sum_{i=1}^k w_i \log HR_i}{\sum_{i=1}^k w_i}\right)$$

$$w_i = \frac{1}{Var(\log HR_i)}$$

(3) MAIC に用いたデータ

J202 試験に組み入れられた被験者のうち、トラスツズマブ デルクステカンの投与量が 6.4 mg/kg の群に割り当てられ、かつ IHC 2+以上の被験者 125 例を MAIC の解析対象とし、IPD を分析に用いた。費用効果分析の対象集団に基づき、(a) IHC 3+、(b) IHC 2+かつ ISH + のサブグループ、及び (a) と (b) をあわせた HER2 陽性全体の 3 集団についてそれぞれ MAIC を実施した。

比較対照技術の SCCRE 研究については、J202 試験の選択基準を考慮し、ニボルマブ群の解析対象症例 ■ 例のうち測定可能病変があり ECOG PS 0 または 1 の ■ 例を MAIC の解析対象とした。SCCRE 研究の報告では HER2 発現レベルによるサブグループの報告もあるが、IHC 2+かつ ISH + の集団は ■ 例と少なかった。また、ニボルマブ治療症例 ■ 例に対する HER2 status 別の治療効果に差は認められなかった (OS: P=■, PFS: P=■、いずれもログランク検定) ため、サブグループ (a), (b), いずれの対象集団においても MAIC の解析対象とした ■ 例全例の成績を比較対照技術のエビデンスとした。

Attraction-2 試験については ITT 解析対象集団 439 例のうち、トラスツズマブ治療歴があるニボルマブ群 59 例を MAIC の解析対象とした [25]。Attraction-2 試験の報告において HER2 発現レベルによるサブグループの報告はなかったため、MAIC の解析対象とした 59 例全例の成績をサブグループ (a), (b), いずれの対象集団においても比較対照技術のエビデンスとした。

分析対象技術の対象集団及び比較対照技術のエビデンスについて分析条件を表 3-9 に整理した。また、J202 試験、SCCRE 研究及び Attraction-2 試験の MAIC 解析対象症例の背景を表 3-10 に示す。

表 3-9. MAIC の分析条件一覧

分析対象技術		比較対照技術	
臨床エビデンス	対象集団	臨床エビデンス	対象集団
J202 試験	IHC 3+	SCCRE 研究	HER2 陽性全体
J202 試験	IHC 2+かつISH +	SCCRE 研究	HER2 陽性全体
J202 試験	HER2 陽性全体	SCCRE 研究	HER2 陽性全体
J202 試験	IHC 3+	ATTRACTION-2 試験	HER2 陽性全体
J202 試験	IHC 2+かつISH +	ATTRACTION-2 試験	HER2 陽性全体

表 3-10. J202 試験、SCCRE 研究及び ATTRACTION-2 試験の MAIC 解析対象症例の背景

	J202 試験			SCCRE 研究			ATTRAC TION-2 試験
	IHC 3+ ^{*1}	IHC 2+ かつ ISH + ^{*1}	全体 ^{*1}	IHC 3+	IHC 2+ かつ ISH +	全体 ^{*1}	
N	[REDACTED]	[REDACTED]	125	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	59
前治療数 ≥ 3 の割合 ^{*2}	[REDACTED]	[REDACTED]	0.472	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0.763
胃切除手術ありの割合 ^{*2}	[REDACTED]	[REDACTED]	0.176	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0.610
転移数 ≥ 2 の割合 ^{*2}	[REDACTED]	[REDACTED]	0.808	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0.729
ECOG PS 1 の割合 ^{*2}	[REDACTED]	[REDACTED]	0.504	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	0.678

*1) MAIC に用いた集団

*2) 各集団の N に対する該当患者数 n の占める割合を示す

(4) アウトカム

追加的有用性の評価は OS、PFS 及び TTF についてサブグループごとに実施した。ATTRACTION-2 試験の TTF の結果が文献より得られなかつたため、OS、及び PFS について

のみ比較を実施した。

3.6 メタアナリシスの詳細 [該当する場合のみ]

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 [該当する場合のみ]

3.5 節で示したデータ及び解析手法により J202 試験と比較対照技術の 2 試験との間接比較を実施した。

(1) MAIC の結果

A) SCCRE 研究

a) IHC 3+のサブグループ

分析対象技術は J202 試験のトラスツズマブ デルクステカン群 (T-DXd 群) のうち IHC 3+のサブグループ 96 例、比較対照技術は SCCRE 研究の解析対象 [] 例のうち測定可能病変があり ECOG PS 0 または 1 のニボルマブ治療集団 [] 例のデータを用いて MAIC による間接比較を実施した。共変量として前治療数、胃切除手術治療歴、転移数、ECOG PS を用いた。J202 試験（統計的 weight による調整前及び調整後）及び SCCRE 研究の MAIC 解析対象症例の背景を表 3-11 に示す。J202 試験の解析対象集団における統計的 weight による調整後の ESS=[] であり、調整前の J202 試験対象集団数 (n=96) に対してやや小さい値となった。調整前の J202 試験の被験者の前治療数 ≥ 3 の割合は SCCRE 研究のそれと等しく、胃切除手術あり、及び ECOG PS1 の割合は低く、転移数 ≥ 2 の割合は高かった。調整後の J202 試験解析対象集団ではこれらの変数の要約統計量は SCCRE 研究のそれらと類似していることを確認した。Rescaled weight の分布を Appendix 図 9-1 に示す。

表 3-11. J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループと SCCRE 研究ニボルマブ群の MAIC 解析対象症例の背景

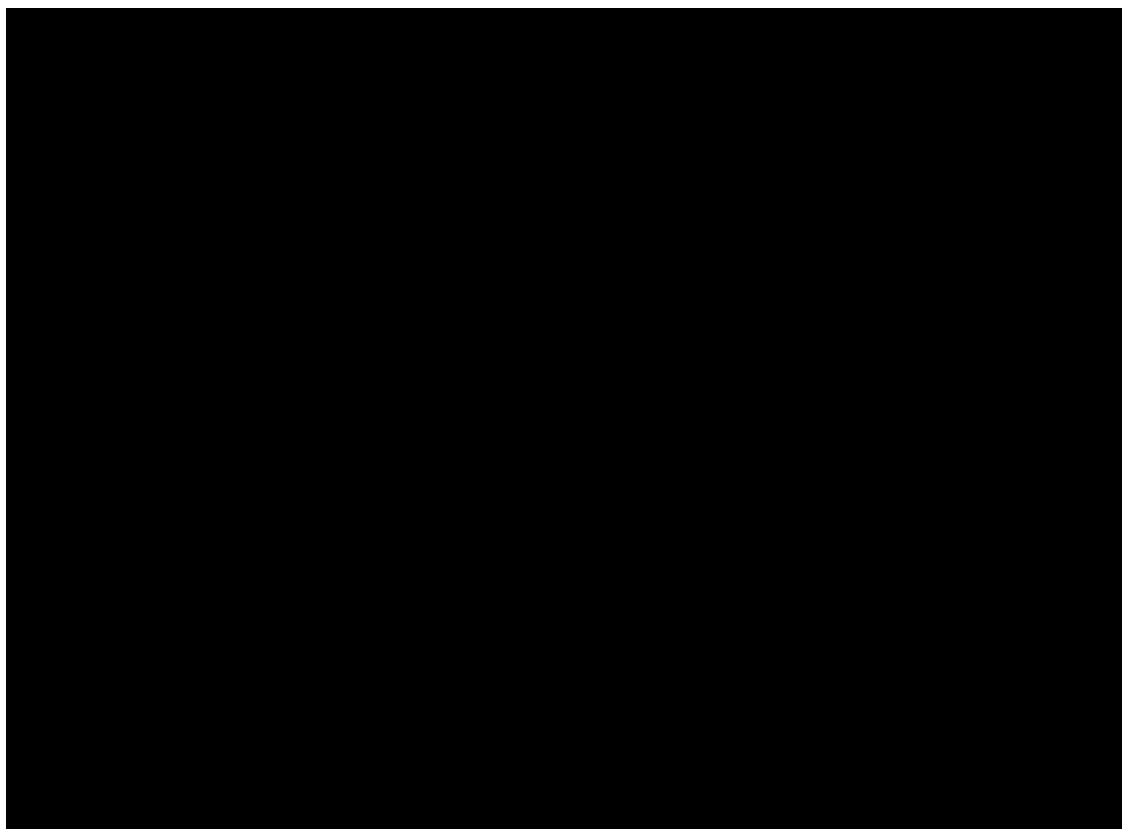
	J202 試験 (IHC 3+)		SCCRE 研究
	調整前	調整後	
N or ESS	N=96	ESS=[]	N=[]
前治療数 ≥ 3 の割合*	[]	[]	[]
胃切除手術ありの割合*	[]	[]	[]
転移数 ≥ 2 の割合*	[]	[]	[]
ECOG PS 1 の割合*	[]	[]	[]

* 各集団の N or ESS に対する該当患者数 n の占める割合を示す

J202 試験（調整前（T-DXd Unadjusted）及び調整後（T-DXd Adjusted））及び SCCRE 研究の解析対象集団の OS 生存曲線を図 3-4 に示す。分析対象技術の OS の中央値は調整前が [REDACTED]、及び調整後は [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] であり、調整後のほうがやや長かった（表 3-12）。SCCRE 研究の OS の中央値は [REDACTED] [REDACTED] であった（表 3-12）。

Cox 比例ハザードモデルでの解析結果を表 3-13 に示す。分析対象技術（調整前（T-DXd Unadjusted）及び調整後（T-DXd Adjusted））の比較対照技術（SCCRE 研究）に対する OS の HR は調整前の比較では [REDACTED] [REDACTED]、及び調整後の比較では [REDACTED] であり、分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して統計的に有意に良好である結果であった。ブートストラップ法による調整後の HR の推定値は [REDACTED] であった。ブートストラップ法により推定された調整後 HR の分布を Appendix 図 9-2 に示す。

図 3-4. OS 生存曲線（J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群）



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術（調整前）；T-DXd Adjusted, 分析対象技術（調整後）。

表 3-12. OS の要約統計量 (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

試験名	N or ESS	イベント数	OS (月, 中央値[95% CI])
J202 (MAIC による調整前)	N=96	■	■
J202 (MAIC による調整後)	■	■	■
SCCRE	■	■	■

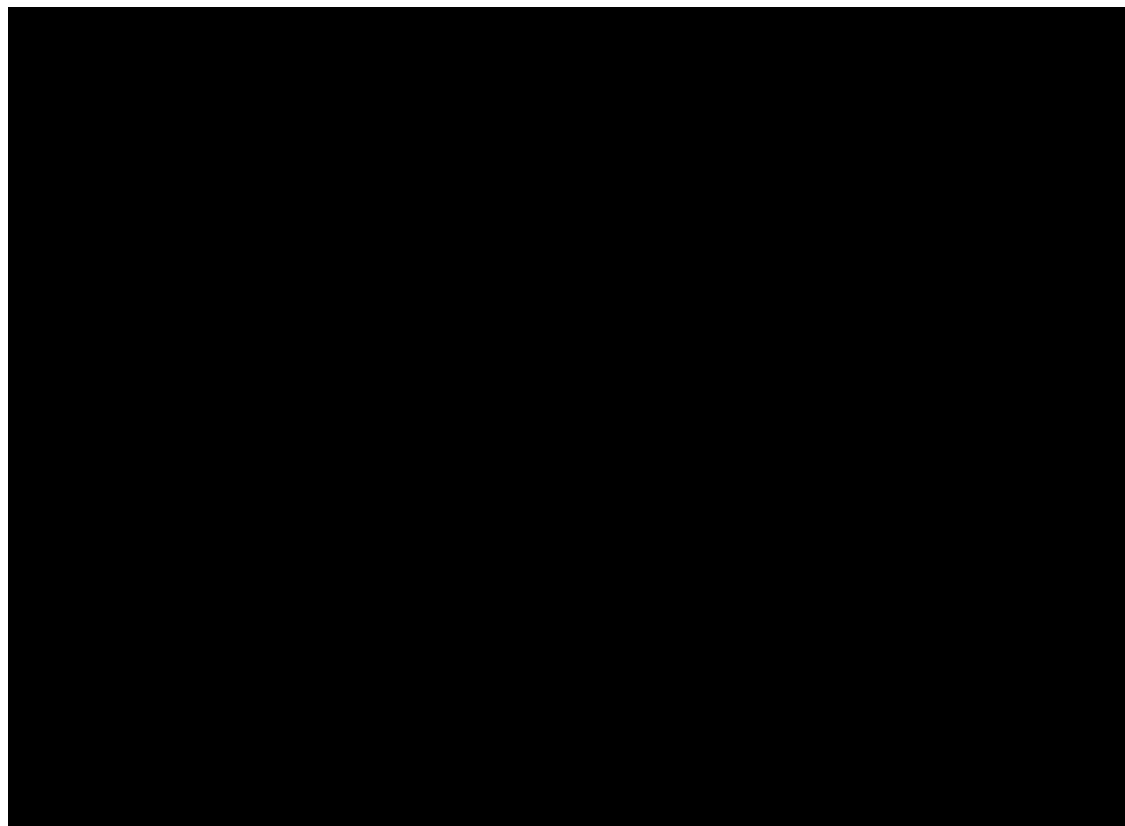
表 3-13. OS の HR (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

推定条件	J202 試験の SCCRE 研究に対する OS の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
MAIC による調整前	■	■	■
MAIC による調整後	■	■	■
MAIC による調整後 (ブートストラップ法)	■	■	■

J202 試験 (調整前 (T-DXd Unadjusted) 及び調整後 (T-DXd Adjusted)) 及び SCCRE 研究の解析対象集団の PFS 生存曲線を図 3-5 に示す。J202 試験の PFS の中央値は調整前が ■ [] 、及び調整後は ■ [] であり、調整後のほうがやや長かった (表 3-14)。SCCRE 研究の PFS の中央値は ■ [] であった (表 3-14)。

Cox 比例ハザードモデルでの解析結果を表 3-15 に示す。分析対象技術 (調整前 (T-DXd Unadjusted) 及び調整後 (T-DXd Adjusted)) の比較対照技術 (SCCRE 研究) に対する PFS の HR は MAIC による調整前の比較では ■ [] 、及び MAIC による調整後の比較では ■ [] であり、分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して統計的に有意に良好である結果であった。ブートストラップ法による調整後の HR の推定値は ■ [] であった。ブートストラップ法により推定された調整後 HR の分布を Appendix 図 9-2 に示す。

図 3-5. PFS 生存曲線 (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術 (調整前); T-DXd Adjusted, 分析対象技術 (調整後)

表 3-14. PFS の要約統計量 (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

試験名	N or ESS	イベント数	PFS (月, 中央値[95% CI])
J202 (MAIC による調整前)	N=96	■	■
J202 (MAIC による調整後)	ESS=■	■	■
SCCRE	N=■	■	■

表 3-15. PFS の HR (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

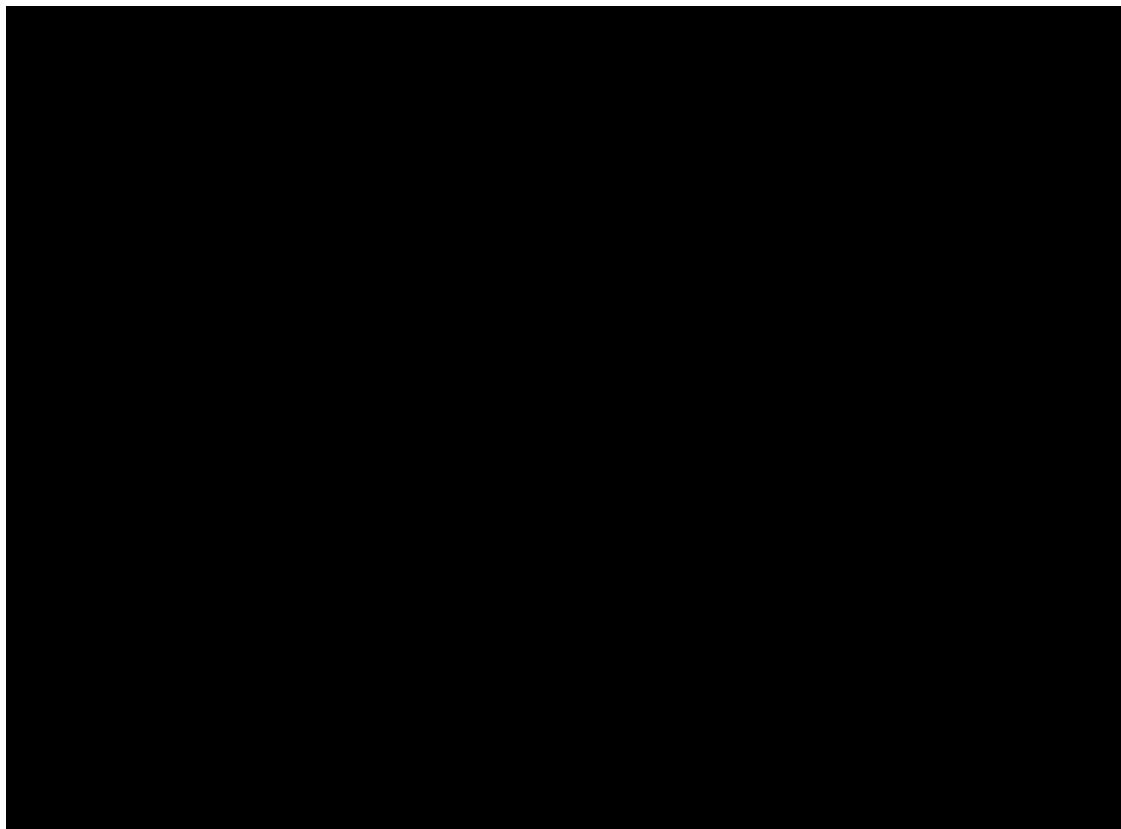
推定条件	J202 試験の SCCRE 研究に対する PFS の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
MAIC による調整前	■	■	■
MAIC による調整後	■	■	■

MAIC による調整後（ブートストラップ法）	■■■	■■■	■■■
------------------------	-----	-----	-----

J202 試験（調整前（T-DXd Unadjusted）及び調整後（T-DXd Adjusted））及び SCCRE 研究の解析対象集団の TTF 生存曲線を図 3-6 に示す。分析対象技術の TTF 中央値は調整前が ■■■、及び調整後が ■■■ ■■■ ■■■ であり、調整前と大きく変わらなかった（表 3-16）。SCCRE 研究の TTF の中央値は ■■■ であった（表 3-16）。

Cox 比例ハザードモデルでの分析結果を表 3-17 に示す。分析対象技術（調整前（T-DXd Unadjusted）及び調整後（T-DXd Adjusted））の比較対照技術（SCCRE 研究）に対する TTF の HR は調整前の比較では ■■■、及び MAIC による調整後の比較では ■■■ であり、分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して統計的に有意に良好である結果であった。ブートストラップ法による調整後の HR の推定値は ■■■ であった。ブートストラップ法により推定された調整後 HR の分布を Appendix 図 9-2 に示す。

図 3-6. TTF 生存曲線 (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術（調整前）；T-DXd Adjusted, 分析対象技術（調整後）。

表 3-16. TTF の要約統計量 (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

試験名	N or ESS	イベント数	TTF (月, 中央値[95% CI])
J202 (MAIC による調整前)	N=96	■	■
J202 (MAIC による調整後)	ESS=■	■	■
SCCRE	N=■	■	■

表 3-17. TTF の HR (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

推定条件	J202 試験の SCCRE 研究に対する TTF の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
MAIC による調整前	■	■	■
MAIC による調整後	■	■	■
MAIC による調整後 (ブートストラップ法)	■	■	■

b) IHC 2+かつ ISH +

分析対象技術はJ202試験のトラスツズマブ デルクステカン群のうちIHC 2+かつISH +のサブグループ 29 例、比較対照技術はSCCRE 研究の解析対象 [REDACTED] 例のうち測定可能な病変がありECOG PS 0 または 1 のニボルマブ治療集団 [REDACTED] 例のデータを用いて MAIC による間接比較を実施した。共変量として前治療数、胃切除手術治療歴、転移数、ECOG PS を用いた。J202 試験（統計的 weight による調整前及び調整後）及び SCCRE 研究の MAIC 解析対象症例の背景を表 3-18 に示す。J202 試験の解析対象集団における統計的 weight による調整後の ESS=[REDACTED] であり、元の J202 試験対象集団数 (n=29) に対してやや小さい値となった。調整前の J202 試験の被験者の前治療数 ≥ 3 及び転移数 ≥ 2 の割合は SCCRE 研究のそれより高く、胃切除手術あり、ECOG PS1 の割合は低かった。調整後の J202 試験解析対象集団ではこれらの変数の要約統計量は SCCRE 研究のそれらと類似していることを確認した。Rescaled weight の分布を Appendix 図 9-1 に示す。

表 3-18. J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH + のサブグループと SCCRE 研究ニボルマブ群の MAIC 解析対象症例の背景

	J202 試験 (IHC 2+かつ ISH +)		SCCRE 研究
	調整前	調整後	
N or ESS	N=29	ESS=[REDACTED]	N=[REDACTED]
前治療数 ≥ 3 の割合*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
胃切除手術ありの割合*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
転移数 ≥ 2 の割合*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ECOG PS 1 の割合*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

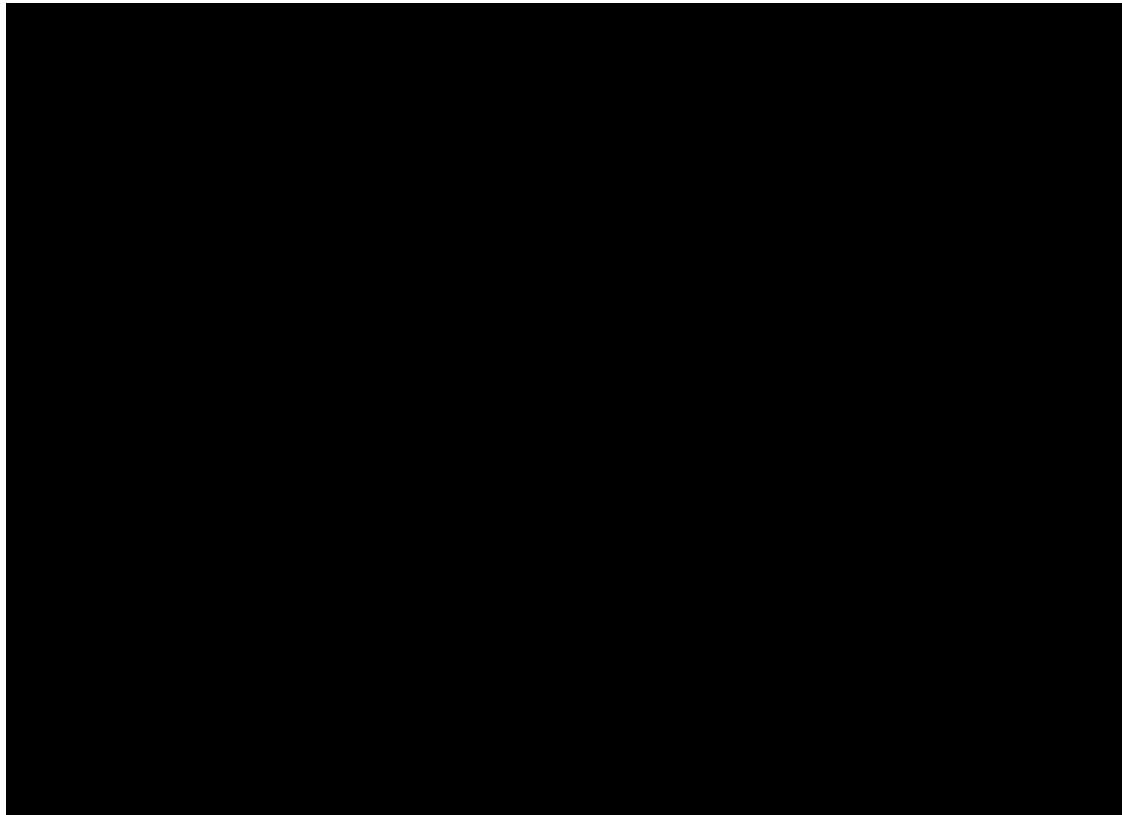
* 各集団の N or ESS に対する該当患者数 n の占める割合を示す

J202 試験（調整前（T-DXd Unadjusted）及び調整後（T-DXd Adjusted））及び SCCRE 研究の解析対象集団の OS 生存曲線を図 3-7 に示す。J202 試験の OS の中央値は調整前が [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 、調整後は [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] であり、調整後のほうがやや長かった（表 3-19）。SCCRE 研究の OS の中央値は [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] であった（表 3-19）。

Cox 比例ハザードモデルでの解析結果を表 3-20 に示す。分析対象技術（調整前（T-DXd Unadjusted）及び調整後（T-DXd Adjusted））の比較対照技術（SCCRE 研究）に対する OS の HR は調整前の比較では [REDACTED] 、

及び調整後の比較では [REDACTED] であり、点推定値は分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して良好である結果であったが、統計的な有意差はみられなかった。ブートストラップ法による HR は [REDACTED] であった。ブートストラップ法により推定された調整後 HR の分布を Appendix 図 9-2 に示す。

図 3-7. OS 生存曲線 (J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH +のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術 (調整前) ; T-DXd Adjusted, 分析対象技術 (調整後).

表 3-19. OS の要約統計量 (J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH +のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

試験名	N or ESS	イベント数	OS (月, 中央値[95% CI])
J202 (MAIC による調整前)	N=29	[REDACTED]	[REDACTED]
J202 (MAIC による調整後)	ESS=[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SCCRE 研究	N=[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

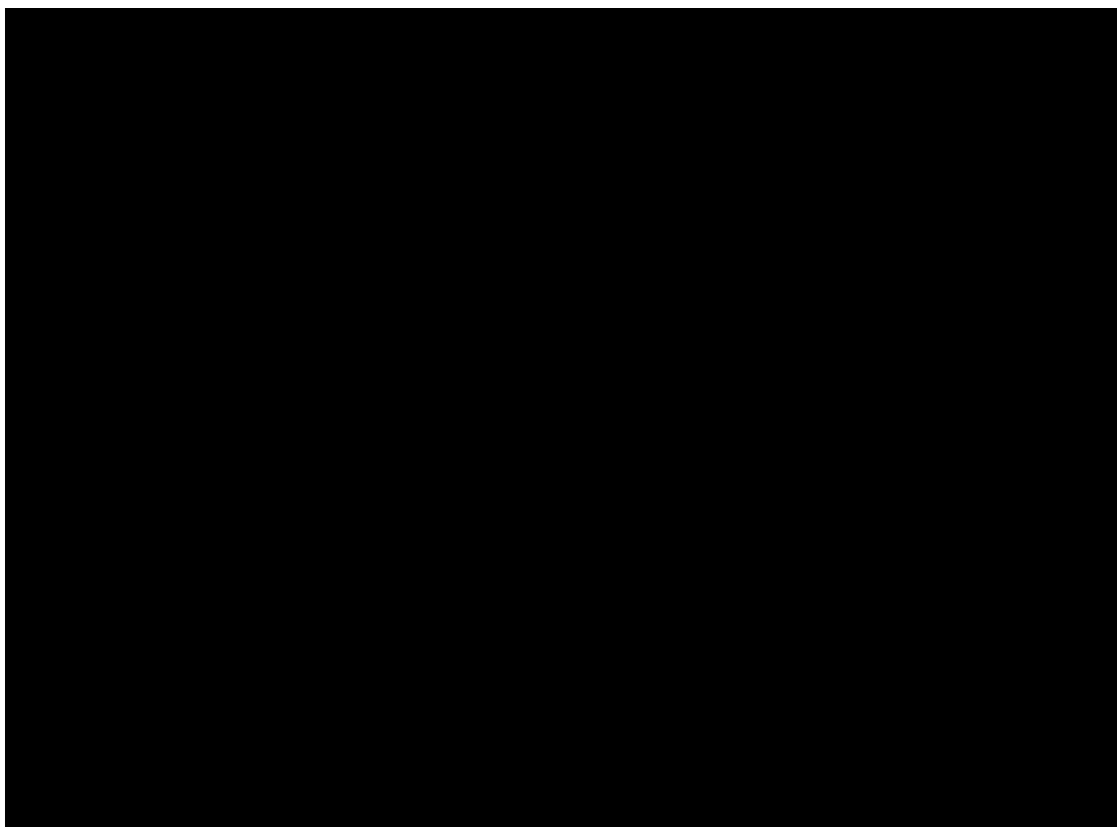
表 3-20. OS の HR (J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH +のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

推定条件	J202 試験の SCCRE 研究に対する OS の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
MAIC による調整前	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MAIC による調整後	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MAIC による調整後 (ブートストラップ法)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

J202 試験 (調整前 (T-DXd Unadjusted) 及び調整後 (T-DXd Adjusted)) と SCCRE 研究の解析対象集団の PFS 生存曲線を図 3-8 に示す。J202 試験の PFS の中央値は調整前が [REDACTED] [REDACTED]、及び調整後は [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] であり、調整前と大きく変わらなかった (表 3-21)。SCCRE 研究の PFS の中央値は [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] であった (表 3-21)。

Cox 比例ハザードモデルでの解析結果を表 3-22 に示す。分析対象技術 (調整前 (T-DXd Unadjusted) 及び調整後 (T-DXd Adjusted)) の比較対照技術 (SCCRE 研究) に対する PFS の HR は MAIC による調整前の比較では [REDACTED] [REDACTED] 、及び MAIC による調整後の比較では [REDACTED] であり、点推定値は分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して良好である結果であったが、統計的な有意差はみられなかった。ブートストラップ法による調整後の HR の推定値は [REDACTED] であった。ブートストラップ法により推定された調整後 HR の分布を Appendix 図 9-2 に示す。

図 3-8. PFS 生存曲線 (J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH +のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術（調整前）；T-DXd Adjusted, 分析対象技術（調整後）。

表 3-21. PFS の要約統計量 J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH +のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

試験名	N or ESS	イベント数	PFS (月, 中央値[95% CI])
J202 (MAIC による調整前)	N=29	■	■
J202 (MAIC による調整後)	ESS=■	■	■
SCCRE	N=■	■	■

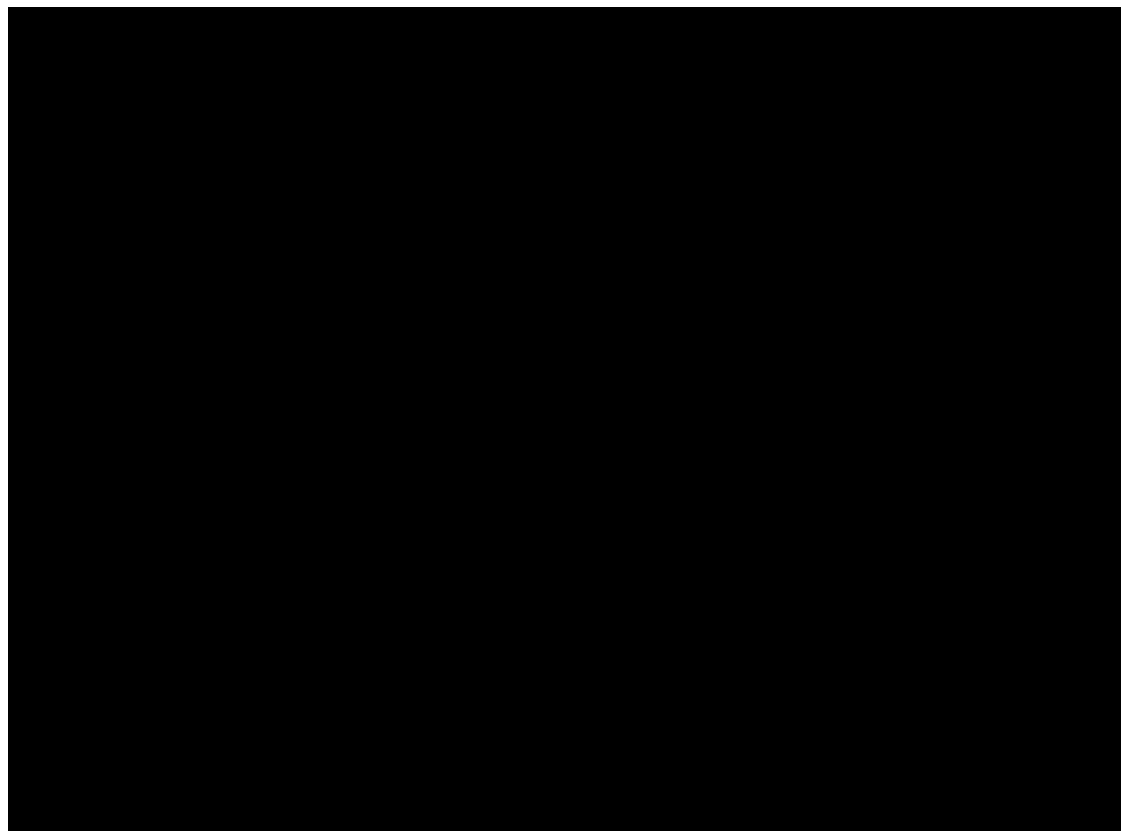
表 3-22. PFS の HR (J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH +のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

推定条件	J202 試験の SCCRE 研究に対する PFS の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
MAIC による調整前	■	■	■
MAIC による調整後	■	■	■
MAIC による調整後 (ブートストラップ法)	■	■	■

J202 試験（調整前（T-DXd Unadjusted）及び調整後（T-DXd Adjusted））及び SCCRE 研究の解析対象集団の TTF 生存曲線を図 3-9 に示す。分析対象技術の TTF の中央値は調整前が [REDACTED]、及び調整後が [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] であり、調整前と大きく変わらなかった（表 3-23）。SCCRE 研究の TTF の中央値は [REDACTED] [REDACTED] であった（表 3-23）。

Cox 比例ハザードモデルでの分析結果を表 3-24 に示す。分析対象技術（調整前（T-DXd Unadjusted）及び調整後（T-DXd Adjusted））の比較対照技術（SCCRE 研究）に対する TTF の HR は調整前の比較では [REDACTED]、MAIC による調整後の比較では [REDACTED] [REDACTED] であり、点推定値は分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して良好である結果であったが、統計的な有意差はみられなかった。ブートストラップ法による調整後の HR の推定値は [REDACTED] [REDACTED] であった。ブートストラップ法により推定された調整後 HR の分布を Appendix 図 9-2 に示す。

図 3-9. TTF 生存曲線（J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH + のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群）



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術（調整前）；T-DXd Adjusted, 分析対象技術（調整後）。

表 3-23. TTF の要約統計量 (J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH + のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

試験名	N or ESS	イベント数	TTF (月, 中央値[95% CI])
J202 (MAIC による調整前)	N=29	■	■
J202 (MAIC による調整後)	ESS=■	■	■
SCCRE	N=■	■	■

表 3-24. TTF の HR (J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH + のサブグループ vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

推定条件	J202 試験の SCCRE 研究に対する TTF の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
MAIC による調整前	■	■	■
MAIC による調整後	■	■	■
MAIC による調整後 (ブートストラップ法)	■	■	■

c) HER2 陽性全体

分析対象技術は J202 試験のトラスツズマブ デルクステカン群 125 例、比較対照技術は SCCRE 研究の解析対象 ■ 例のうち測定可能病変があり ECOG PS 0 または 1 のニボルマブ治療集団 ■ 例のデータを用いて MAIC による間接比較を実施した。共変量として前治療数、胃切除手術治療歴、転移数、ECOG PS、HER2 発現レベルを用いた。J202 試験 (統計的 weight による調整前及び調整後) 及び SCCRE 研究の MAIC 解析対象症例の背景を表 3-25 に示す。J202 試験の解析対象集団における統計的 weight による調整後の ESS=■ であり、調整前の J202 試験対象集団数 (n=125) に対してやや小さい値となった。調整前の J202 試験の被験者の前治療数 ≥ 3 及び IHC 3+ の割合は SCCRE 研究のそれとほぼ等しく、胃切除手術あり及び ECOG PS1 の割合は低く、転移数 ≥ 2 の割合は高かった。調整後の J202 試験解析対象集団ではこれらの変数の要約統計量は SCCRE 研究のそれらと類似していることを確認した。Rescaled weight の分布を Appendix 図 9-1 に示す。

表 3-25. J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体集団と SCCRE 研究ニボルマブ群の MAIC 解析対象症例の背景

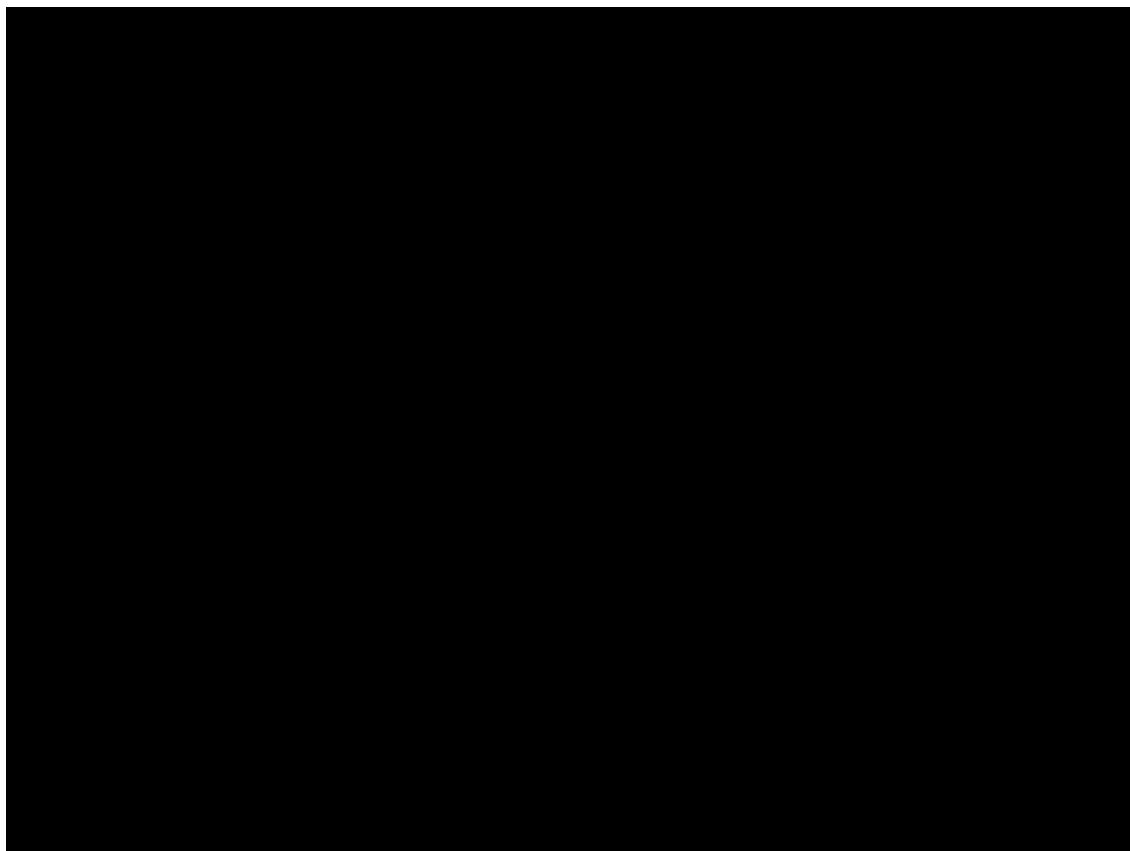
	J202 試験 (HER2 陽性全体)		SCCRE 研究
	調整前	調整後	
N or ESS	N=125	ESS= [REDACTED]	N= [REDACTED]
前治療数 ≥ 3 の割合*	0.472	[REDACTED]	[REDACTED]
胃切除手術ありの割合*	0.176	[REDACTED]	[REDACTED]
転移数 ≥ 2 の割合*	0.808	[REDACTED]	[REDACTED]
ECOG PS 1 の割合*	0.504	[REDACTED]	[REDACTED]
IHC 3+の割合*	0.768	[REDACTED]	[REDACTED]

* 各集団の N or ESS に対する該当患者数 n の占める割合を示す

J202 試験 (調整前 (T-DXd Unadjusted) 及び調整後 (T-DXd Adjusted)) 及び SCCRE 研究の解析対象集団の OS 生存曲線を図 3-10 に示す。J202 試験の OS の中央値は調整前が 12.48 カ月 (95% CI: 9.56~14.29)、及び調整後は [REDACTED] [REDACTED] であり、調整後のほうがやや長かった (表 3-26)。SCCRE の OS の中央値は [REDACTED] [REDACTED] であった (表 3-26)。

Cox 比例ハザードモデルでの解析結果を表 3-27 に示す。分析対象技術 (調整前 (T-DXd Unadjusted) 及び調整後 (T-DXd Adjusted)) の比較対照技術 (SCCRE 研究) に対する OS の HR は調整前の比較では [REDACTED] 、及び調整後の比較では [REDACTED] であり、分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して統計的に有意に良好である結果であった。ブートストラップ法による調整後の HR の推定値は [REDACTED] であった。ブートストラップ法により推定された調整後 HR の分布を Appendix 図 9-2 に示す。

図 3-10. OS 生存曲線 (J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体集団 vs SCCRE 研究ニボルマブ群)



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術 (調整前) ; T-DXd Adjusted, 分析対象技術 (調整後).

表 3-26. OS の要約統計量 (J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体集団 vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

試験名	N or ESS	イベント数	OS (月, 中央値[95% CI])
J202 (MAIC による調整前)	N=125	62	12.48 [9.56, 14.29]
J202 (MAIC による調整後)	ESS=■	■	■
SCCRE	N=■	■	■

表 3-27. OS の HR (J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体集団 vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

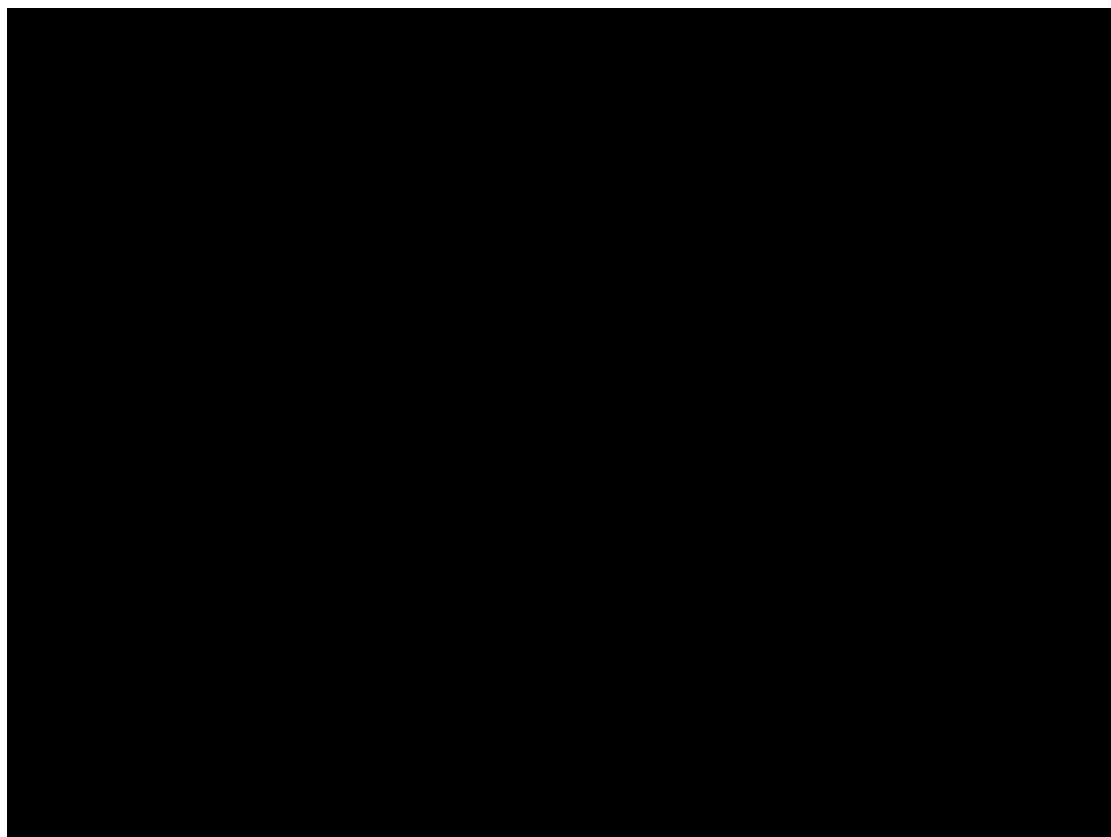
推定条件	J202 試験の SCCRE 研究に対する OS の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
MAIC による調整前	■	■	■
MAIC による調整後	■	■	■
MAIC による調整後 (ブート	■	■	■

ストラップ法)			
---------	--	--	--

J202 試験（調整前（T-DXd Unadjusted）及び調整後（T-DXd Adjusted））及び SCCRE 研究の解析対象集団の PFS 生存曲線を図 3-11 に示す。J202 試験の PFS の中央値は調整前が 5.55 カ月（95% CI: 4.30～6.93）、及び調整後は [REDACTED] [REDACTED] であり、調整後のほうがやや長かった（表 3-28）。SCCRE 研究の PFS の中央値は [REDACTED] [REDACTED] であった（表 3-28）。

Cox 比例ハザードモデルでの解析結果を表 3-29 に示す。分析対象技術（調整前（T-DXd Unadjusted）及び調整後（T-DXd Adjusted））の比較対照技術（SCCRE 研究）に対する PFS の HR は調整前の比較では [REDACTED]、及び MAIC による調整後の比較では [REDACTED] であり、分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して統計的に有意に良好である結果であった。ブートストラップ法による調整後の HR の推定値は [REDACTED] であった。ブートストラップ法により推定された調整後 HR の分布を Appendix 図 9-2 に示す。

図 3-11. PFS 生存曲線 (J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体集団 vs SCCRE 研究ニボルマブ群)



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術（調整前）；T-DXd Adjusted, 分析対象技術（調整後）。

表 3-28. PFS の要約統計量 (J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体集団 vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

試験名	N or ESS	イベント数	PFS (月, 中央値[95% CI])
J202 (MAIC による調整前)	N=125	73	5.55 [4.3, 6.93]
J202 (MAIC による調整後)	ESS=■	■	■
SCCRE	N=■	■	■

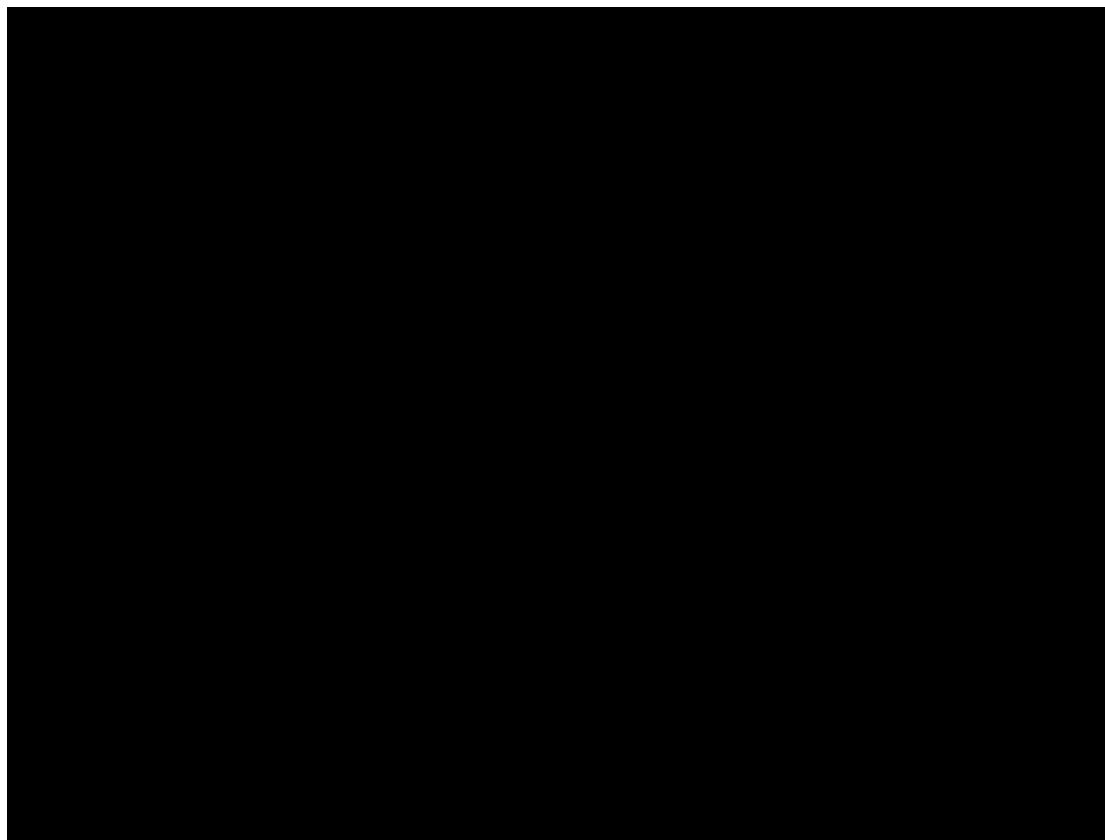
表 3-29. PFS の HR (J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体集団 vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

推定条件	J202 試験の SCCRE 研究に対する PFS の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
MAIC による調整前	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MAIC による調整後	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MAIC による調整後 (ブートストラップ法)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

J202 試験 (調整前 (T-DXd Unadjusted) 及び調整後 (T-DXd Adjusted)) 及び SCCRE 研究の解析対象集団の TTF 生存曲線を図 3-12 に示す。J202 試験の TTF の中央値は調整前が [REDACTED] [REDACTED] 、及び調整後が [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] であり、調整前と大きく変わらなかった (表 3-30)。SCCRE 研究の TTF 中央値は [REDACTED] [REDACTED] であった (表 3-30)。

Cox 比例ハザードモデルでの分析結果を表 3-31 に示す。分析対象技術 (調整前 (T-DXd Unadjusted) 及び調整後 (T-DXd Adjusted)) の比較対照技術 (SCCRE 研究) に対する TTF の HR は MAIC による調整前の比較では [REDACTED] [REDACTED] 、MAIC による調整後の比較では [REDACTED] であり、分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して統計的に有意に良好であった。ブートストラップ法による調整後の HR の推定値は [REDACTED] であった。ブートストラップ法により推定された調整後 HR の分布を Appendix 図 9-2 に示す。

図 3-12. TTF 生存曲線 (J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体集団 vs SCCRE 研究ニボルマブ群)



T-DXd Unadjusted, 分析対象技術（調整前）；T-DXd Adjusted, 分析対象技術（調整後）。

表 3-30. TTF の要約統計量 (J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体集団 vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

試験名	N or ESS	イベント数	TTF (月, 中央値[95% CI])
J202 (MAIC による調整前)	N=125	■	■
J202 (MAIC による調整後)	ESS=■	■	■
SCCRE	N=■	■	■

表 3-31. TTF の HR (J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体集団 vs SCCRE 研究ニボルマブ群)

推定条件	J202 試験の SCCRE 研究に対する TTF の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
MAIC による調整前	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MAIC による調整後	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MAIC による調整後 (ブートストラップ法)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

B) ATTRACTION-2 試験

a) IHC 3+のサブグループ

分析対象技術は J202 試験のトラスツズマブ デルクステカン群のうち IHC 3+のサブグループ 96 例、比較対照技術は ATTRACTION-2 試験の ITT 解析対象集団のうちトラスツズマブ治療歴のあるニボルマブ群 59 例のデータを用いて MAIC による調整後の間接比較を実施した。共変量として前治療数、胃切除手術治療歴、転移数、ECOG PS を用いた。J202 試験の解析対象集団における統計的 weight による調整後の [REDACTED] であり、調整前 J202 対象集団被験者数 (n=96) に対してやや小さい値となった。J202 試験 (統計的 weight による調整前及び調整後) 及び ATTRACTION-2 試験の MAIC 解析対象症例の背景を表 3-32 に示す。調整前の J202 試験の IHC 3+のサブグループの解析対象集団は ATTRACTION-2 試験のそれより前治療数 ≥ 3 、胃切除手術あり、ECOG PS 1 の割合が低く、転移数 ≥ 2 の割合は高かった。調整後の J202 試験ではこれらの変数の要約統計量は ATTRACTION-2 試験のそれらと類似していることを確認した。また Rescaled weight の分布を Appendix 図 9-3 に示す。

表 3-32. J202 試験の IHC 3+のサブグループと ATTRACTION-2 試験ニボルマブ群の MAIC 解析対象症例の背景

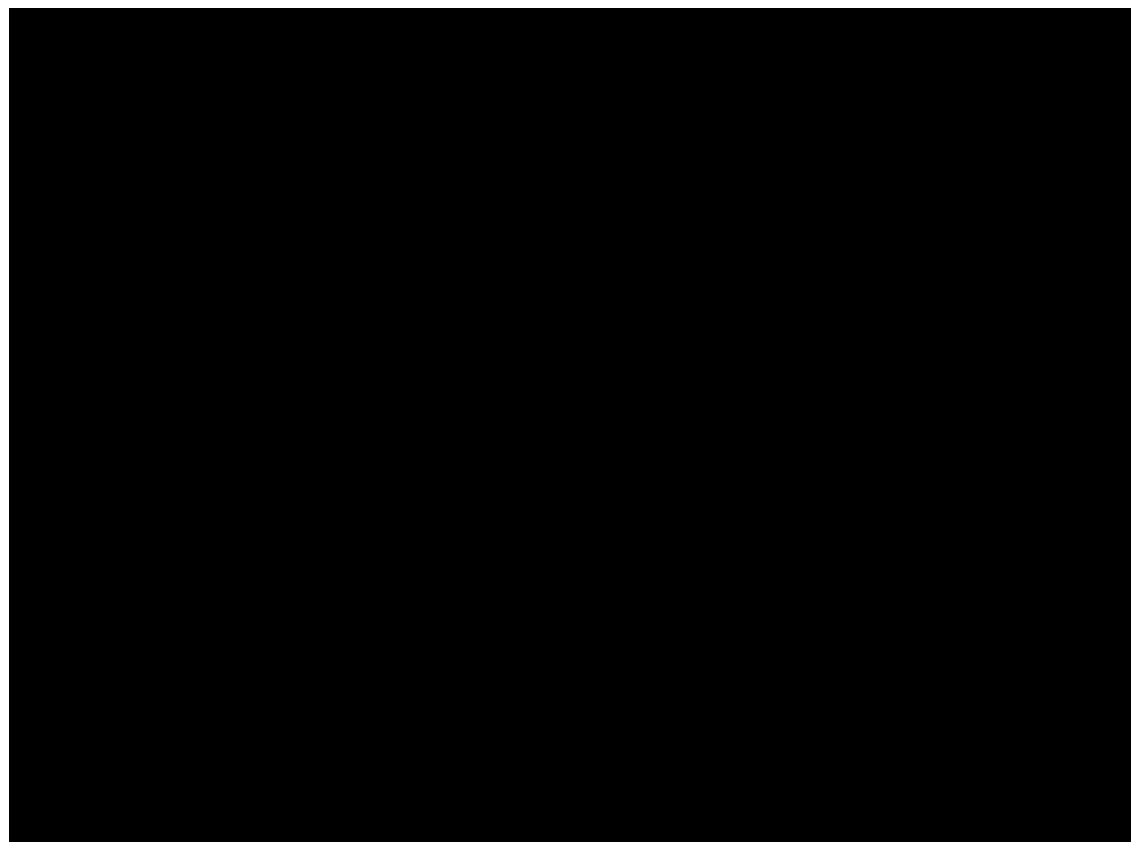
	J202 試験 (IHC 3+)		ATTRACTION-2 試験
	調整前	調整後	
N or ESS	N=96	ESS=[REDACTED]	N=59
前治療数 ≥ 3 の割合*	[REDACTED]	[REDACTED]	0.763
胃切除手術ありの割合*	[REDACTED]	[REDACTED]	0.610
転移数 ≥ 2 の割合*	[REDACTED]	[REDACTED]	0.729
ECOG PS 1 の割合*	[REDACTED]	[REDACTED]	0.678

* 各集団の N or ESS に対する該当患者数 n の占める割合を示す

J202 試験（調整前（T-DXd Unadjusted）及び調整後（T-DXd Adjusted））及び ATTRACTION-2 試験の解析対象集団の OS 生存曲線を図 3-13 に示す。J202 試験の OS の中央値は調整前が [REDACTED]、及び調整後は [REDACTED] であった（表 3-33）。ATTRACTION-2 試験の OS 中央値は 8.28 カ月（95% CI: 5.28～12.8）であった（表 3-33）。

Cox 比例ハザードモデルでの分析結果を表 3-34 に示す。分析対象技術（調整前（T-DXd Unadjusted）及び調整後（T-DXd Adjusted））の比較対照技術（ATTRACTION-2 試験）に対する OS の HR は MAIC による調整前の比較では [REDACTED]、及び MAIC による調整後の比較では [REDACTED] であり分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して統計的に有意に良好である結果であった。ブートストラップ法による調整後の HR の推定値は [REDACTED] であった。ブートストラップ法により推定された調整後 HR の分布を Appendix 図 9-4 に示す。

図 3-13. OS 生存曲線（J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+ のサブグループ vs ATTRACTION-2 試験ニボルマブ群）



T-DXd unadjusted, 分析対象技術（調整前）；T-DXd Adjusted, 分析対象技術（調整後）。

表 3-33. OS の要約統計量 (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs ATTRACTION-2 試験ニボルマブ群)

試験名	N or ESS	イベント数	OS (月, 中央値[95% CI])
J202 (MAIC による調整前)	N=96	■	■
J202 (MAIC による調整後)	ESS=■	■	■
ATTRACTION-2	N=59	42	8.28 [5.28, 12.8]

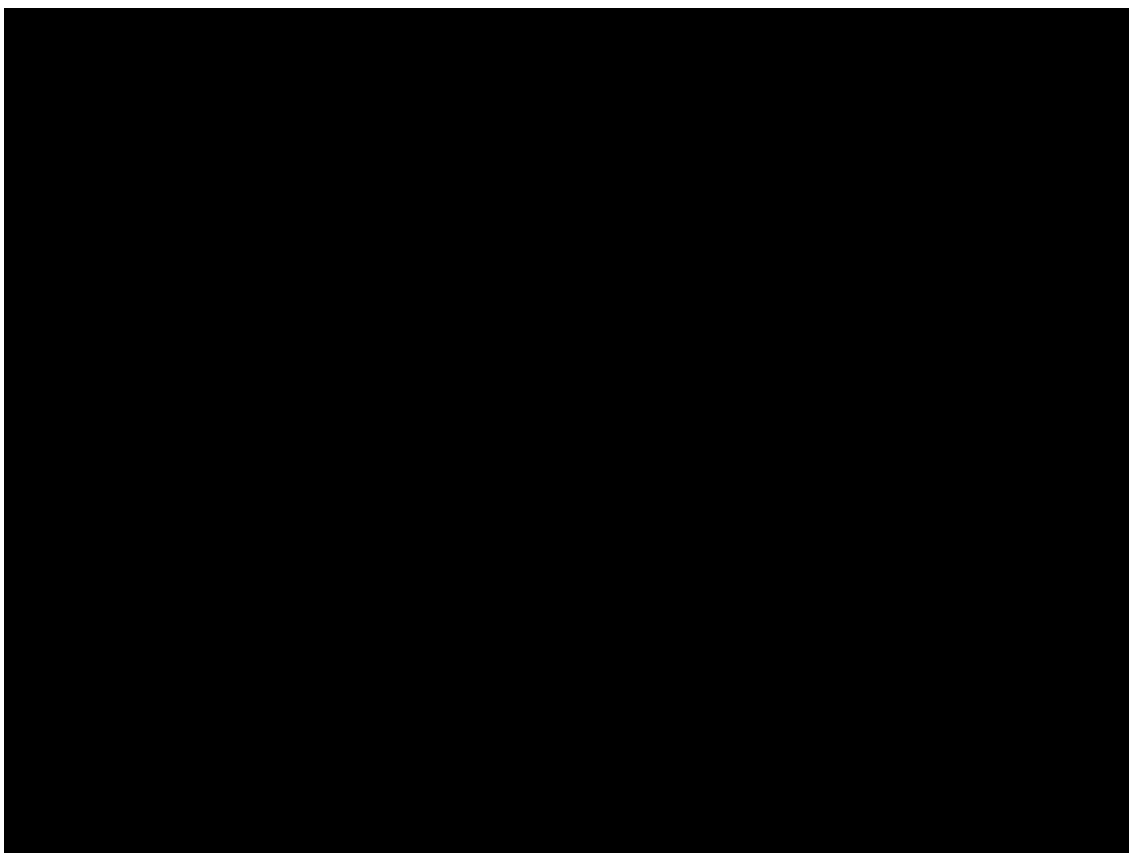
表 3-34. OS の HR (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs ATTRACTION-2 試験ニボルマブ群)

推定条件	分析対象技術の ATTRACTION-2 試験 に対する OS の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
MAIC による調整前	■	■	■
MAIC による調整後	■	■	■
MAIC による調整後 (ブートス トラップ法)	■	■	■

J202 試験 (調整前 (T-DXd Unadjusted) 及び調整後 (T-DXd Adjusted)) と ATTRACTION-2 試験の解析対象集団の PFS 生存曲線を図 3-14 に示す。J202 試験の PFS の中央値は調整前が ■ 、及び調整後は ■ であった (表 3-35)。ATTRACTION-2 試験の PFS 中央値は 1.67 カ月 (95% CI: 1.55~4.06) であった (表 3-35)。

Cox 比例ハザードモデルでの分析結果を表 3-36 に示す。分析対象技術 (調整前 (T-DXd Unadjusted) 及び調整後 (T-DXd Adjusted)) の比較対照技術 (ATTRACTION-2 試験) に対する PFS の HR は MAIC による調整前の比較では ■ 、及び MAIC により調整した比較では ■ 、及び MAIC により調整した比較では ■ であり分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して統計的に有意に良好である結果であった。ブートストラップ法による調整後の HR の推定値は ■ であった。ブートストラップ法により推定された調整後 HR の分布を Appendix 図 9-4 に示す。

図 3-14. PFS 生存曲線 (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs ATTRACTION-2 試験ニボルマブ群)



T-DXd unadjusted, 分析対象技術（調整前）；T-DXd Adjusted, 分析対象技術（調整後）。

表 3-35. PFS の要約統計量 (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs ATTRACTION-2 試験ニボルマブ群)

試験名	N or ESS	イベント数	PFS (月, 中央値[95% CI])
J202 (MAIC による調整前)	N=96	■	■
J202 (MAIC による調整後)	ESS=■	■	■
ATTRACTION-2	N=59	50	1.67 [1.55, 4.06]

表 3-36. PFS の HR (J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ vs ATTRACTION-2 試験ニボルマブ群)

推定条件	分析対象技術の ATTRACTION-2 試験に対する PFS の HR	HR の 95% CI	
		下限	上限
MAIC による調整前	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MAIC による調整後	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MAIC による調整後 (ブーストス トランプ法)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ATTRACTION-2 試験の文献中には TTF の結果が報告されていないため、TTF について MAIC は実施しなかった。

b) IHC 2+かつ ISH +のサブグループ

分析対象技術は J202 試験のトラスツズマブ デルクステカン群のうち IHC 2+かつ ISH +のサブグループ 29 例、比較対照技術は ATTRACTION-2 試験の ITT 解析対象集団のうちトラスツズマブ治療歴のあるニボルマブ群 59 例のデータを用いて MAIC による間接比較を実施した。共変量として前治療数、胃切除手術治療歴、転移数、ECOG PS を用いたが、MAIC の統計的 weight の推定値が一定の値をとらなかったため、OS 及び PFS における HR の推定を実施しなかった。

(2) HR の統合結果

a) IHC 3+のサブグループ

SCCRE 研究及び ATTRACTION-2 試験のデータを用いて MAIC により推定した OS の調整後 HR はそれぞれ [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] であった。これらの HR を統合した結果、分析対象技術の比較対照技術に対する OS の統合 HR は [REDACTED] であった。

SCCRE 研究及び ATTRACTION-2 試験のデータを用いて MAIC により推定した PFS の調整後 HR はそれぞれ [REDACTED] 及び [REDACTED] [REDACTED] であった。これらの HR を統合した結果、分析対象技術の比較対照技術に対する PFS の統合 HR は [REDACTED] であった。

ATTRACTION-2 試験では TTF の報告がなかったため HR の統合を実施しなかった。

b) IHC 2+かつ ISH +のサブグループ

ATTRACTION-2 試験では MAIC の統計的 weight の推定が収束しなかつたため、調整後 HR の推定結果が得られたのは SCCRE 研究のみであり、統合を実施しなかつた。

各サブグループで MAIC により推定した調整後 HR の結果及び統合 HR の結果を表 3-37 に示す。

表 3-37. MAIC による HR 推定結果

a) IHC 3+

比較対照エビデンス	OS			PFS			TTF		
	HR	HR の 95% CI		HR	HR の 95% CI		HR	HR の 95% CI	
		下限	上限		下限	上限		下限	上限
SCCRE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Attraction-2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-*1	-*1	-*1
統合	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	-*2	-*2	-*2

*1) ATTRACTION-2 試験では TTF の報告がないため分析を実施していない

*2) SCCRE 研究の結果のみであるため統合は実施していない

b) IHC 2+かつISH +

比較対照エビデンス	OS			PFS			TTF		
	HR	HR の 95% CI		HR	HR の 95% CI		HR	HR の 95% CI	
		下限	上限		下限	上限		下限	上限
SCCRE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Attraction-2	NA*1	NA*1	NA*1	NA*1	NA*1	NA*1	-*2	-*2	-*2
統合	-*3	-*3	-*3	-*3	-*3	-*3	-*3	-*3	-*3

*1) MAIC に用いる統計的 weight の推定が収束しなかつたため HR の推定を実施していない

*2) ATTRACTION-2 試験では TTF の報告がないため分析を実施していない

*3) SCCRE 研究の結果のみであるため統合は実施していない

c) HER2 陽性全体

比較対照	OS			PFS			TTF		
	HR	HR の 95% CI		HR	HR の 95% CI		HR	HR の 95% CI	
		下限	上限		下限	上限		下限	上限
SCCRE	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ATTRACTION-2	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*
統合	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*	-*

* HER2 陽性全体を対象とした ATTRACTION-2 試験の分析及び統合は実施していない

(3) 考察

分析対象技術の J202 試験の成績と比較対照技術の SCCRE 研究の成績との間の比較において、IHC 3+のサブグループでは MAIC による調整後の OS、PFS 及び TTF のいずれについても分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して統計的に有意に良好である結果であった。分析対象技術の J202 試験の成績と比較対照技術の ATTRACTION-2 試験の成績との間の比較においても同様に、分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して統計的に有意に良好である結果であった。

分析対象技術の J202 試験の成績と比較対照技術の SCCRE 研究の成績との間の比較において、IHC 2+かつ ISH +のサブグループでは MAIC による調整後の OS、PFS 及び TTF のいずれについても分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して統計的に有意に良好である傾向はみられたが、統計的有意差は確認されなかった。分析対象技術の J202 試験の成績と比較対照技術の ATTRACTION-2 試験との比較においては、統計的 weight の推定が収束しなかったため MAIC による調整後の HR の推定は実施できなかった。

分析対象技術の J202 試験の成績と比較対照技術の SCCRE 研究の成績との間の比較において、HER2 陽性全体集団では、MAIC による調整後の OS、PFS 及び TTF のいずれについても分析対象技術の予後が比較対照技術の予後に対して統計的に有意に良好である結果であった。

IHC 3+のサブグループにおいては、MAIC による調整後 HR とブートストラップ法による調整後 HR の推定値との間に大きな乖離はみられなかつたため、MAIC による調整後 HR の推定結果の頑健性が確認された。IHC 2+かつ ISH +のサブグループにおいては、共変量の数に対して解析対象被験者数が少ないため、ブートストラップ法の適用が妥当なサンプルサイズに達して

いない可能性がある。そのため信頼区間は慎重に解釈すべきである。

MAICによる調整では、治療の予後因子と効果修飾因子から個々の被験者の試験結果を予測できるという前提をおいている。本解析では比較対照技術の報告から得られた共変量しか調整できていないという限界があるため、結果の解釈には注意が必要である。また J202 試験の IHC 2+かつ ISH +のサブグループの解析対象被験者数は 29 例と少なく、結果の精確性は低い。ESS=■ であるように、重みづけによって解析対象となるサンプルサイズが小さくなってしまうことも結果の解釈に対する限界である。

比較対照技術のエビデンスの一つである ATTRACTION-2 試験の成績中には TTF の結果が報告されていなかったため、TTF に関する解析を実施できなかった。

以上より、IHC 3+の集団において分析対象技術は比較対照技術と比べて被験者の予後が良好であるため、追加的有用性ありと判断した。

IHC 2+かつ ISH +のサブグループの解析対象被験者数が限られるため、比較結果の解釈は限定的であるものの、分析対象技術が比較対照技術と比べて被験者の予後が良好であることが示唆されたため、追加的有用性ありと判断した。

3.8 追加的有用性の有無に関する評価

対象集団	三次治療の化学療法を実施する、以下に示す (a) 及び (b) の集団 (a) HER2 陽性 (IHC 3+) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者 (b) HER2 陽性 (IHC 2+かつ ISH +) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者
介入	トラスツズマブ デルクステカン
比較対照	ニボルマブ
アウトカム	OS、PFS、TTF
追加的有用性の有無	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性あり <input type="checkbox"/> 「追加的有用性なし」あるいは「ありとは判断できない」
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCT のメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一の RCT <input type="checkbox"/> 前向きの比較観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> RCT の間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> 臨床データなし

追加的有用性の有無を判断した理由	J202 試験と SCCRE 研究及び ATTRACTION-2 試験を MAIC により比較した結果、分析対象技術の比較対照技術に対する OS、PFS 及び TTF の HR は (a) IHC 3+の集団ではいずれのエビデンスにおいても統計的に有意に予後が良好であったため、追加的有用性ありと判断した。(b) IHC 2+かつ ISH +の集団では対象被験者数が少ないため統計的有意差は確認されなかつたが、分析対象技術は比較対照技術より予後が良好である傾向はみられた。
------------------	--

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

(1) 分析モデルの構造

分析対象技術（トラスツズマブ デルクステカン）の費用対効果を Partitioned survival analysis (Partitioned SA) 分析モデル（以下、本分析モデル）によって算出した。NICE Technical Support Document でも紹介されているように、本分析モデルでは各健康状態に存在する患者割合の経時的な変化を生存曲線の曲線化面積により計算する [36]。本分析モデルではがん領域の費用効果分析で考慮されることの多い健康状態として、「無増悪（治療継続）（以下、Progression-free on treatment）」、「無増悪（治療中断）（以下、Progression-free off treatment）」、「増悪（以下、Progressed）」、及び「死亡（以下、Death）」の 4 つの健康状態を含め、OS、PFS、及び TTF の生存曲線の曲線化面積より各健康状態に存在する患者割合を計算した。

患者は、Progression-free on treatment の健康状態にエントリーし、分析対象技術または比較対照技術の治療を受ける。Progression-free off treatment、Progressed または Death の健康状態に移行した場合は治療を中断する。Progression-free off treatment の患者は Progressed または Death にのみ移行、Progressed の患者は Death にのみ移行し、これらの移行過程はいずれも不可逆的とした。

本分析モデルの構造を図 4-1、図 4-2 に示す。

図 4-1. 分析モデルの構造

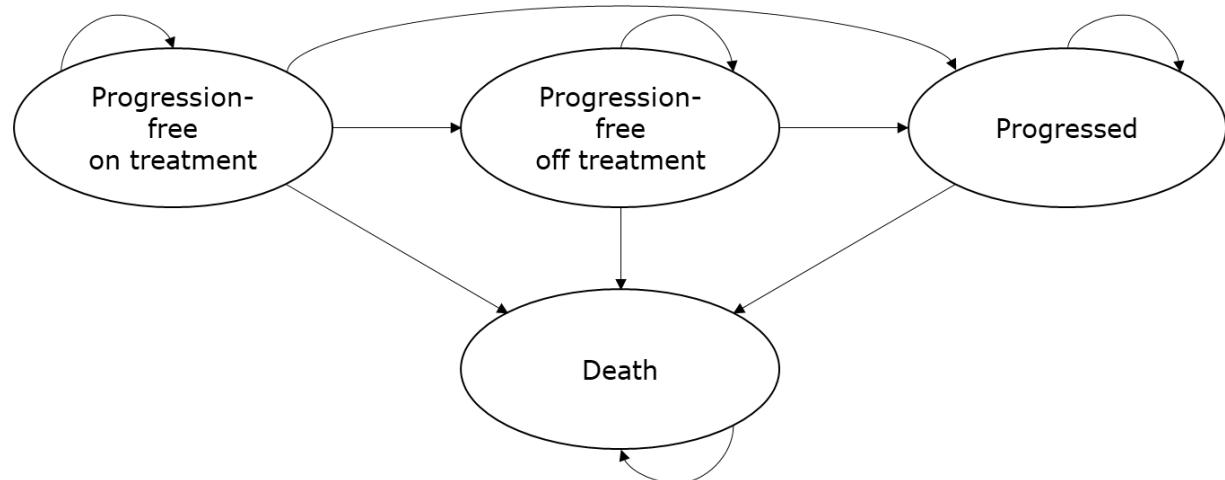
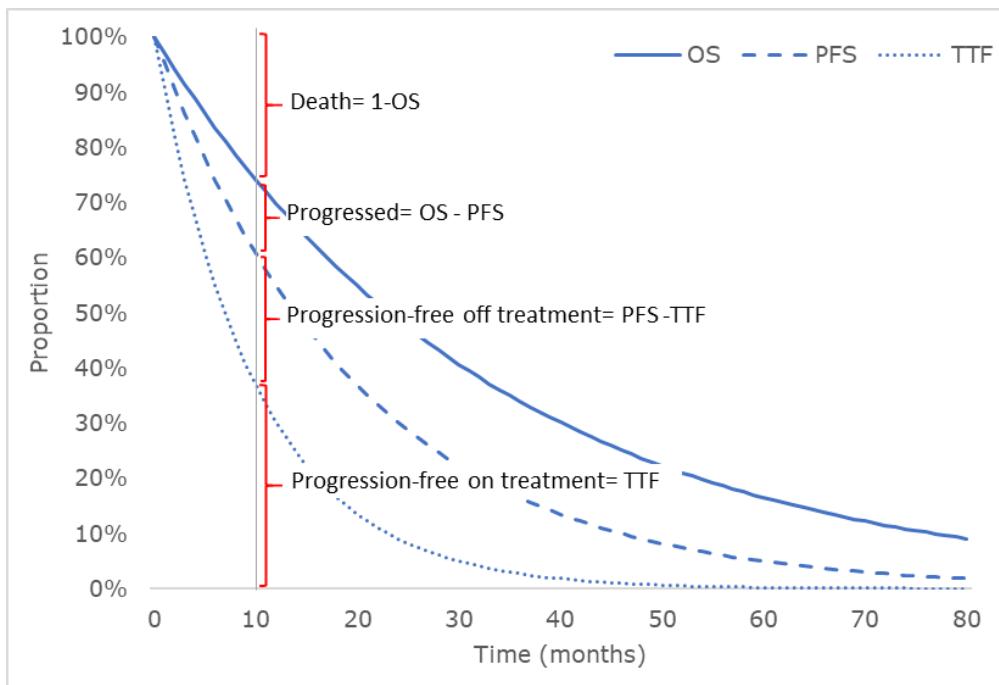


図 4-2. 各健康状態の患者割合



Progression-free on treatment の健康状態では、治療による AE の発現を考慮し、発現割合に基づき治療費用を計算した。J202 試験において重篤度が Grade 3 以上で、かつ 5% 以上の患者に発現した AE 及び分析対象技術または比較対照技術において臨床的に関心のある AE を治療費用計算の対象とした。貧血、食欲不振、恶心、倦怠感、呼吸困難、発熱性好中球減少症、肝機能障害、ILD/肺臓炎、左室駆出率低下、及び肺炎を本分析モデルにおける AE として選定した（詳細を 4.2.1 項に記載する）。

Progressed の健康状態では、患者は四次治療または緩和ケアを受けるとし、その実施割合は胃癌治療を専門とする医師 █ 名を対象に行った調査から得た（四次治療へ移行、█；緩和ケアへ移行、█）（詳細を 4.2.3 項に記載する）。四次治療は分析対象技術、比較対照技術のいずれにおいてもトリフルリジン・チピラシルを設定した。本邦の胃癌治療ガイドラインに基づくと三次治療として分析対象技術、比較対照技術の他、トリフルリジン・チピラシル、イリノテカンが推奨されているが、推奨エビデンスレベルはトリフルリジン・チピラシルが A、イリノテカンが B であること、また █ 及び █ を用いた三次治療における薬剤の使用割合調査ではいずれもトリフルリジン・チピラシルとイリノテカンの使用割合はほぼ同等であることから、トリフルリジン・チピラシルを四次治療レジメンとして設定した。

患者が Death の健康状態に移行する場合には、Death の健康状態前 3 カ月間の治療費用を終末期費用として考慮した。

分析開始年齢は J202 試験の主要コホートのトラスツズマブ デルクステカン群 (n=125) の平均年齢 (64.2 歳) とし、1 週間のサイクルで生涯における費用対効果評価を行った。本分析では半サイクル補正を実施した。

(2) 主な分析条件と臨床エビデンス

2.1 節で示した分析対象とする集団の定義に基づき、

(a) HER2 陽性 (IHC 3+) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者

(b) HER2 陽性 (IHC 2+ かつ ISH +) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者

のそれぞれの集団において費用効果分析を実施した。またシナリオ分析として HER2 陽性の治癒切除不能な進行または再発胃癌患者全体 ((a)+(b)) を対象とした分析を実施した。

3.5 節で述べたように、分析対象技術のエビデンスは J202 試験を用いた。比較対照技術のエビデンスを SCCRE 研究及び ATTRACTION-2 試験の成績とした。これらうち国内研究であり、J202 試験と対象集団の患者背景が類似している SCCRE 研究の成績を基本分析のエビデンスとして取り扱った。ATTRACTION-2 試験の成績についてはシナリオ分析のエビデンスとして取り扱った。

また、基本分析は分析期間が長期にわたり不確実性の大きい状況であると判断したため、シナリオ分析 3 として、分析期間を 60 カ月間とした分析を実施した。

主な分析条件を表 4-1 に要約して示す。

表 4-1. 主な分析条件

分析	分析対象集団	分析対象技術の臨床エビデンス	比較対照技術の臨床エビデンス*	分析期間
基本分析 (a)	IHC 3+	J202 試験	SCCRE 研究	生涯
基本分析 (b)	IHC 2+かつ ISH +	J202 試験	SCCRE 研究	生涯
シナリオ分析 1	HER2 陽性全体	J202 試験	SCCRE 研究	生涯
シナリオ分析 2 (a)	IHC 3+	J202 試験	ATTRACTION-2 試験	生涯
シナリオ分析 2 (b)	IHC 2+かつ ISH +	J202 試験	ATTRACTION-2 試験	生涯
シナリオ分析 3 (a)	IHC 3+	J202 試験	SCCRE 研究	60 カ月間

シナリオ分析 3 (b)	IHC 2+かつ ISH +	J202 試験	SCCRE 研究	60 カ月間
-----------------	-------------------	---------	----------	--------

* 比較対照技術には HER2 陽性の患者全体を分析対象集団とした臨床エビデンスを用いた

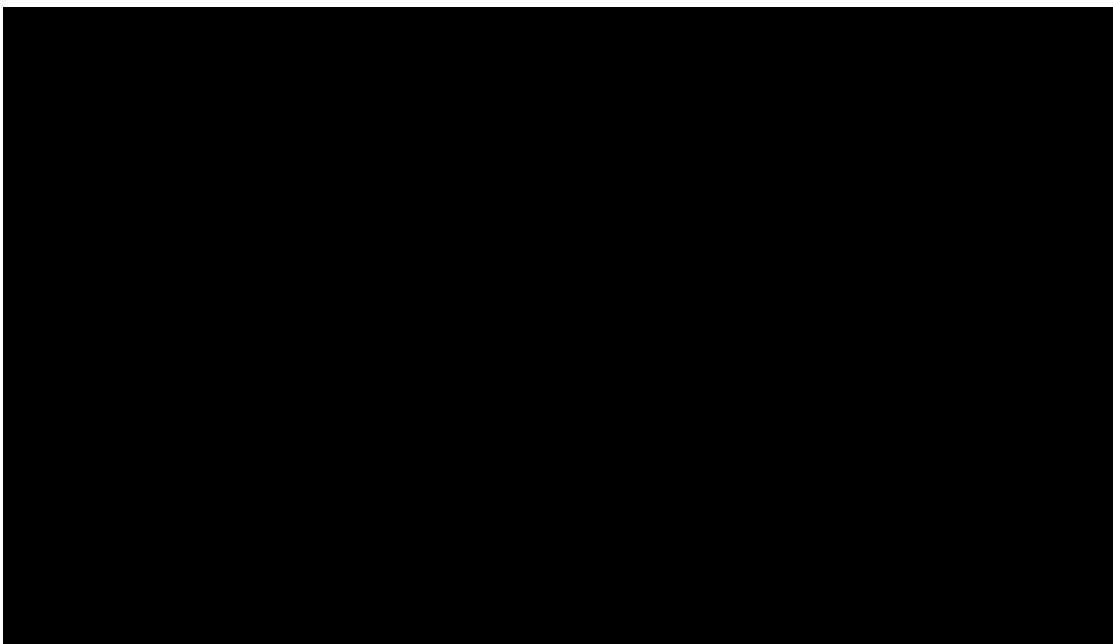
(3) 生存曲線の推定

A) 分析対象技術

分析対象技術における生存曲線は、3.5 節で述べたように J202 試験の成績をエビデンスとし、OS、PFS、及び TTF について試験データにパラメトリックな確率分布を用いた統計モデルをあてはめて、その統計モデルで外挿して長期生存曲線をそれぞれ推定した [37]。

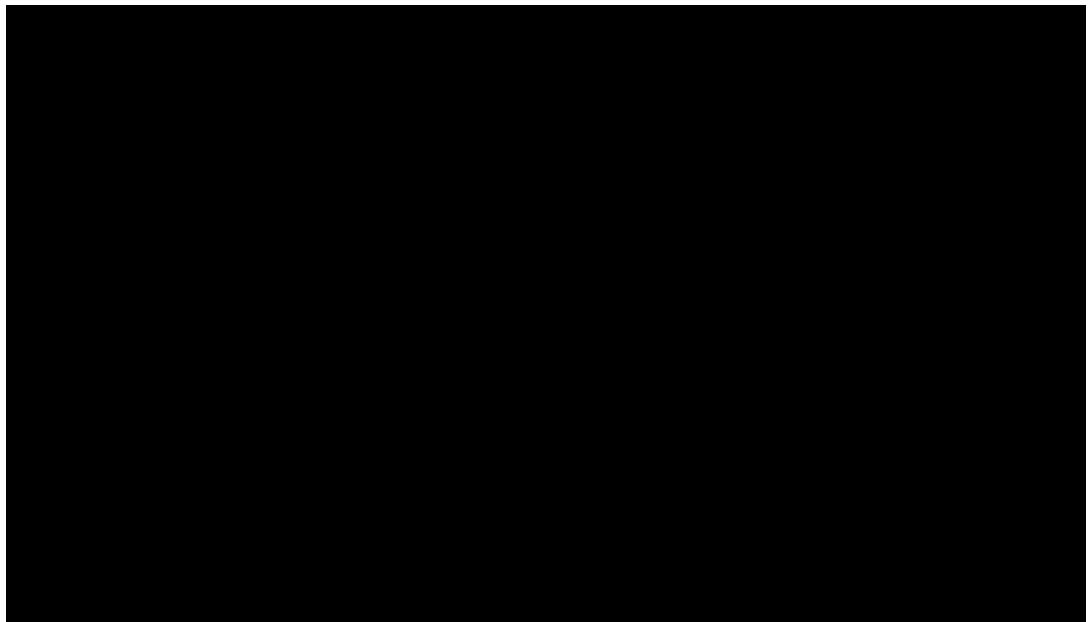
J202 試験の OS、PFS、及び TTF の生存曲線を図 4-3-1-1 から図 4-3-3-3 に示す。またカプランマイヤー法によって推定した経時的な生存率及び at risk 数を Appendix 表 9-1 に示す。基本分析に用いたすべての統計モデルの結果を Appendix 表 9-2 に示す。

図 4-3-1-1. J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ*における OS データによる生存曲線



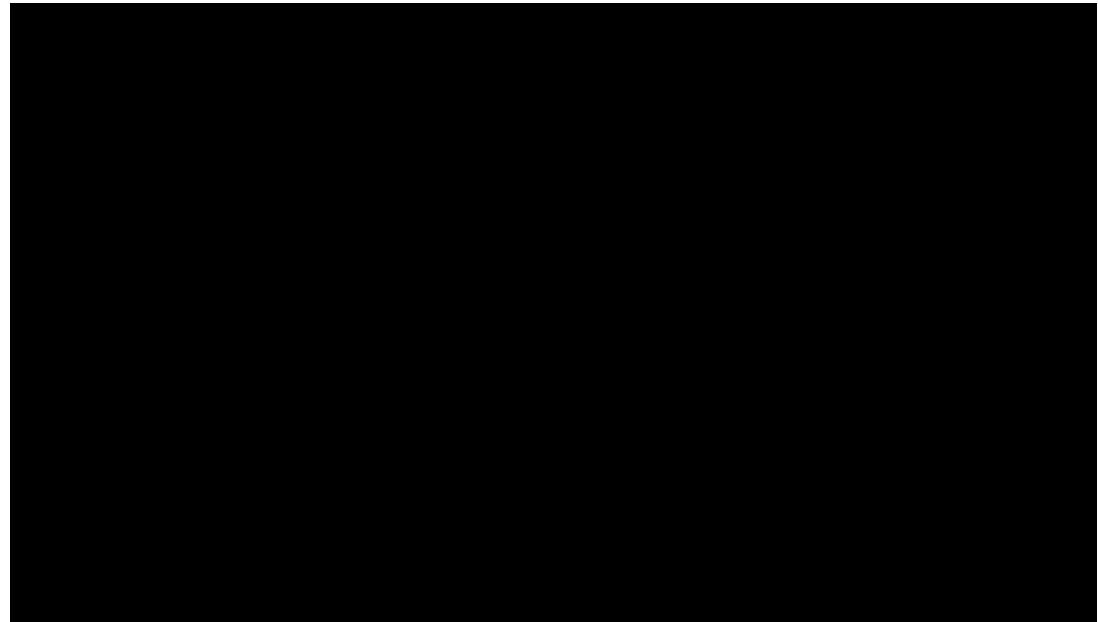
* 図中の青線が T-DXd 群を示す

図 4-3-1-2. J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH +のサブグループ*における OS データによる生存曲線



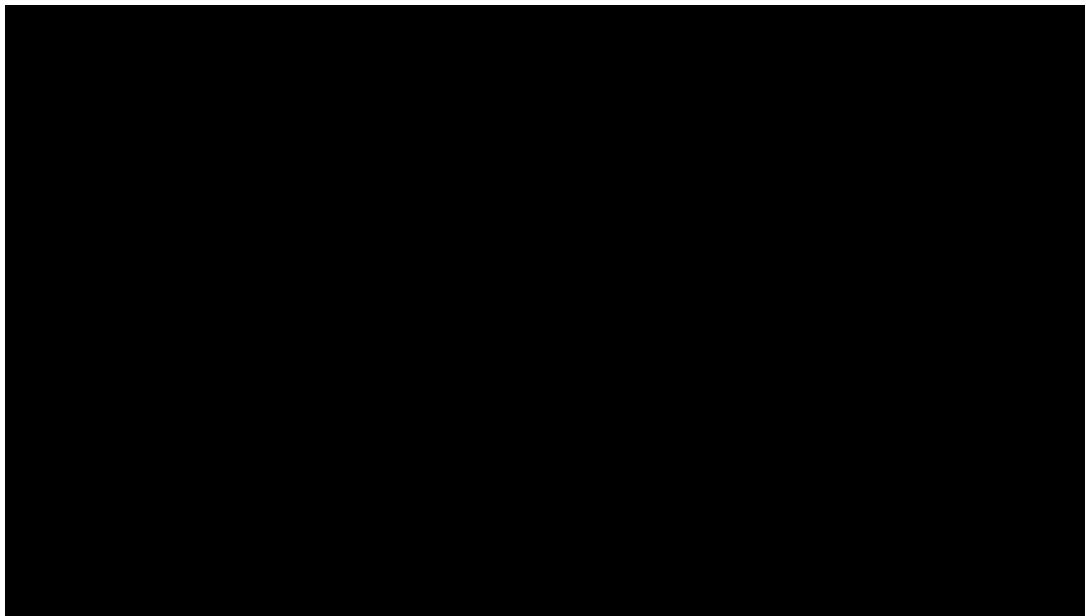
* 図中の青線が T-DXd 群を示す

図 4-3-1-3. J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体*における OS データによる生存曲線



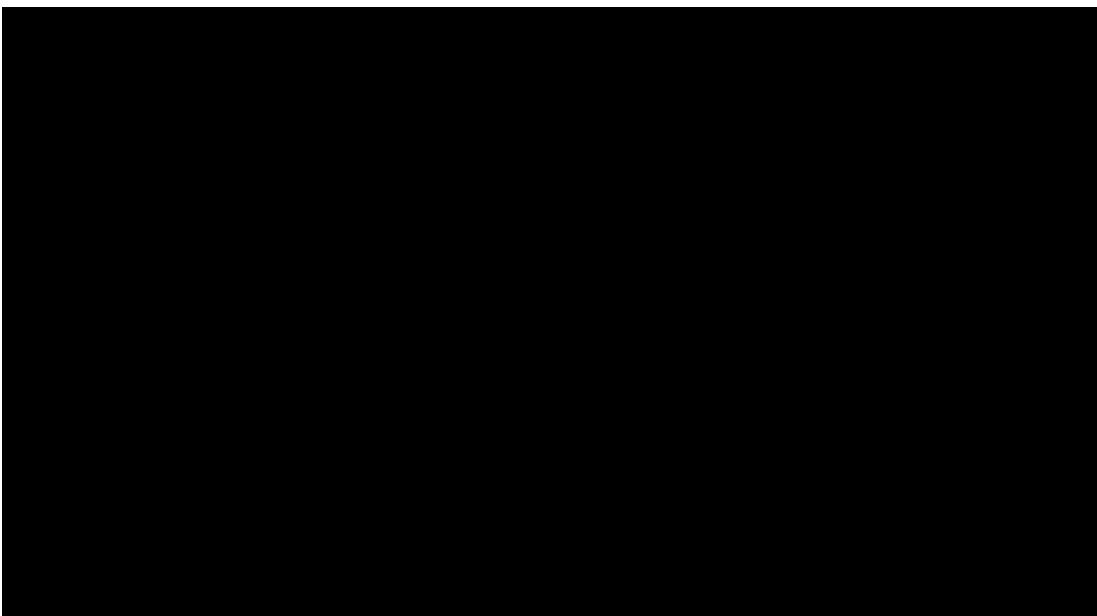
* 図中の青線が T-DXd 群を示す

図 4-3-2-1. J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ*における PFS データによる生存曲線



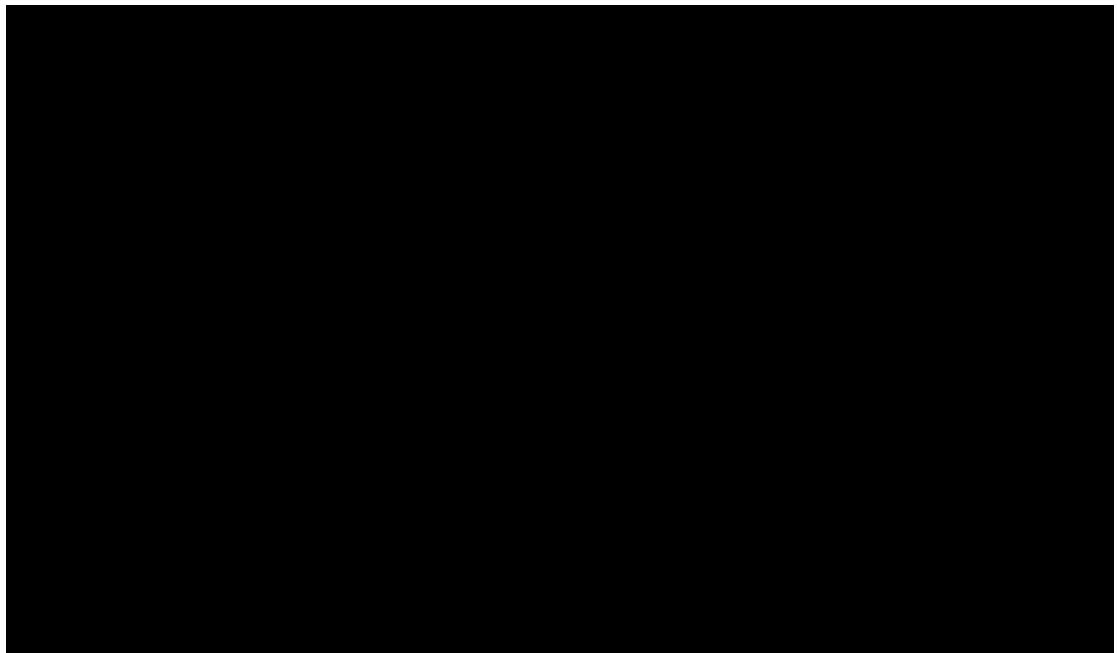
* 図中の青線が T-DXd 群を示す

図 4-3-2-2. J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH +のサブグループ*における PFS データによる生存曲線



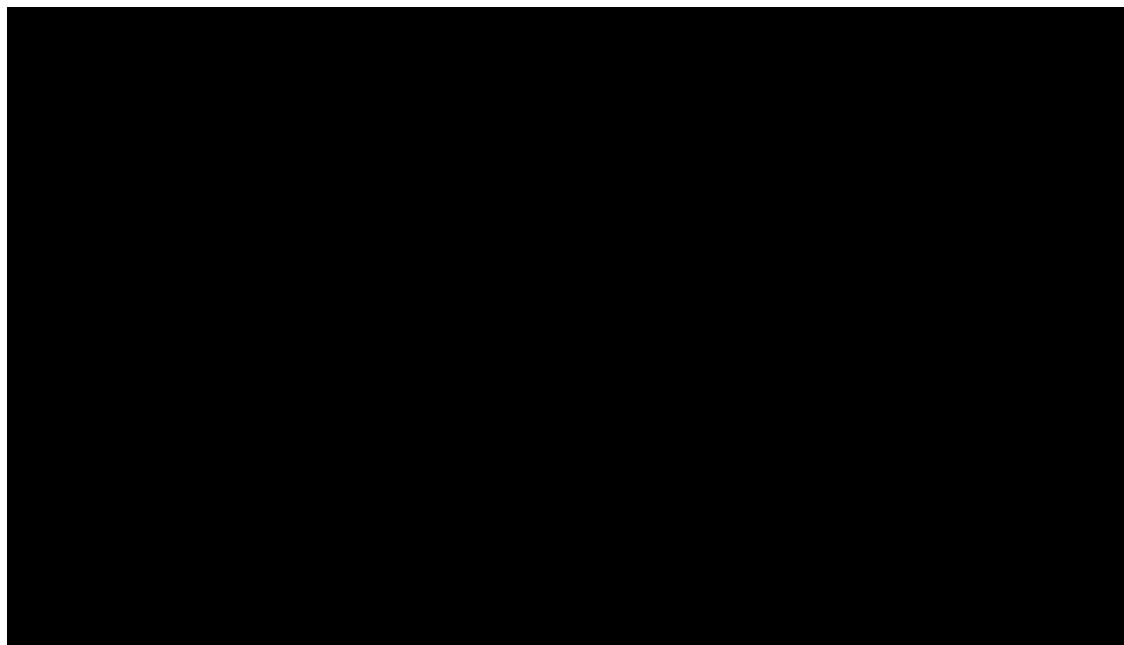
* 図中の青線が T-DXd 群を示す

図 4-3-2-3. J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体*における PFS データによる生存曲線



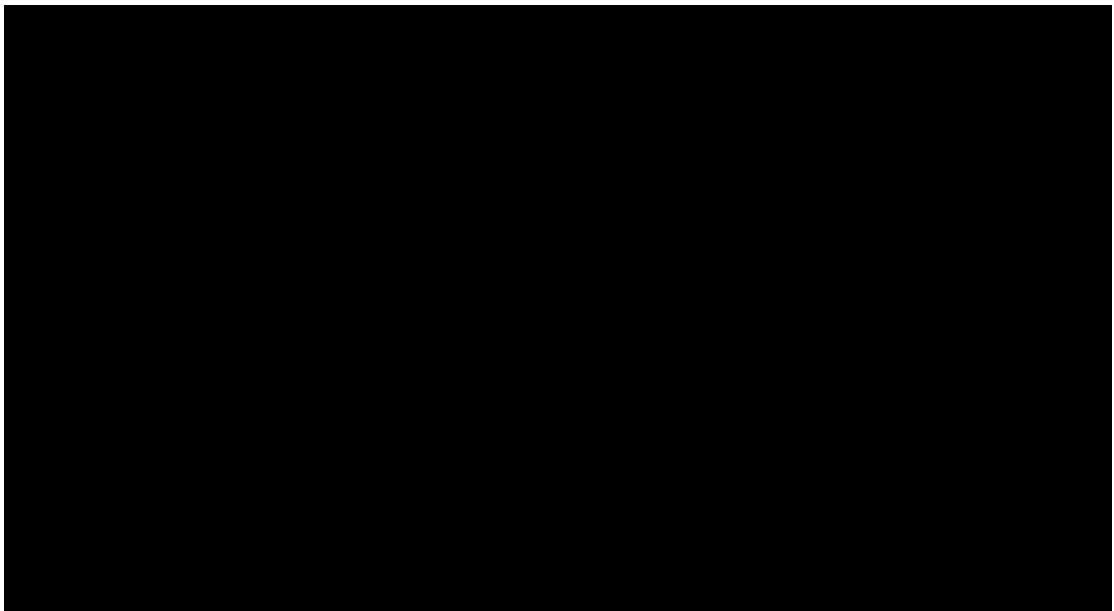
* 図中の青線が T-DXd 群を示す

図 4-3-3-1. J202 試験 T-DXd 群の IHC 3+のサブグループ*における TTF データによる生存曲線



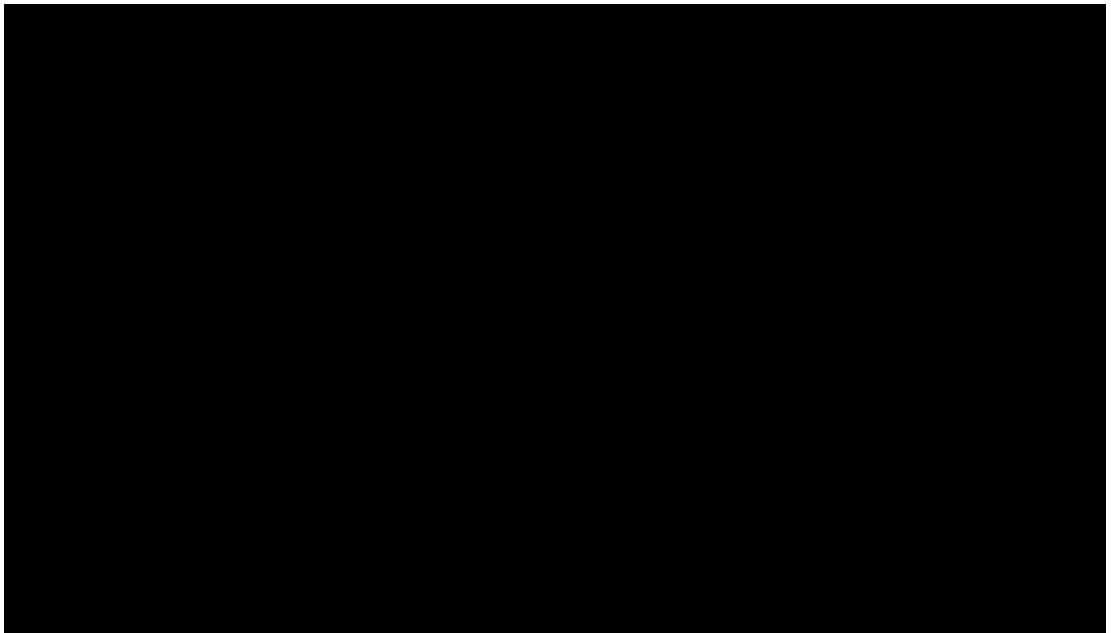
* 図中の青線が T-DXd 群を示す

図 4-3-3-2. J202 試験 T-DXd 群の IHC 2+かつ ISH +のサブグループ*における TTF データによる生存曲線



* 図中の青線が T-DXd 群を示す

図 4-3-3-3. J202 試験 T-DXd 群の HER2 陽性全体*における TTF データによる生存曲線



* 図中の青線が T-DXd 群を示す

a) 分析対象技術の OS の推定

分析対象技術の OS 中央値は、IHC 3+、IHC 2+かつISH +、及び HER2 陽性全体の集団においてそれぞれ、██████████、及び 12.48 カ月であった。パラメトリックな確率分布を用いた統計モデルにおいて選択する確率分布として指数分布、ワイブル分布、対数正規分布、対数ロジスティック分布、ゴンペルツ分布、及び一般化ガンマ分布を選択し、J202 試験の各分析対象集団における OS データに当該統計モデルをあてはめた場合の赤池情報量規準 (AIC)、及びベイズ情報量規準 (BIC) の値を表 4-2 に示す。IHC 2+かつISH + の分析対象集団における一般化ガンマ分布を選択した場合の当該統計モデルのあてはめにおいては、パラメータの推定が収束しなかったため、外挿モデルの候補から除外した。

表 4-2. 分析対象技術の各分析対象集団における OS データに対する統計モデルのあてはまり

分析対象集団	統計モデルで選択する確率分布	AIC	BIC
IHC 3+	指数分布	336.85	339.41
	ワイブル分布	323.77	328.89
	対数正規分布	320.12	325.25
	対数ロジスティック分布	321.80	326.93
	ゴンペルツ分布	330.17	335.30
	一般化ガンマ分布	321.98	329.67
IHC 2+かつISH +	指数分布	145.32	146.69
	ワイブル分布	140.45	143.18
	対数正規分布	144.50	147.23
	対数ロジスティック分布	144.70	147.43
	ゴンペルツ分布	137.99	140.72
	一般化ガンマ分布	NA*	NA*
HER2 陽性全体	指数分布	485.91	488.74
	ワイブル分布	467.29	472.94
	対数正規分布	468.08	473.74
	対数ロジスティック分布	467.78	473.43
	ゴンペルツ分布	473.24	478.90
	一般化ガンマ分布	468.56	477.04

* Not Applicable

各確率分布を選択して J202 試験データに統計モデルをあてはめた場合の AIC 及び BIC の値と描出した OS の長期生存曲線の臨床的妥当性について、第一三共株式会社は医学専門家から意見を聴取した。

医学専門家からの意見聴取の結果、臨床的には IHC 3+の集団の三次治療開始から 30 カ月時点での生存率は [REDACTED] % 程度と考えられた。したがって、30 カ月時点の OS の点推定値が [REDACTED] % 程度の範囲に存在し、AIC 及び BIC が最も小さい値である対数正規分布が臨床的にも妥当であると判断され、この分布を基本分析の統計モデルにおける確率分布に採用した。

医学専門家からの意見聴取の結果、臨床的には IHC 2+かつ ISH +の集団の三次治療開始から 20 カ月時点での生存率は [REDACTED] % 程度と考えられた。AIC 及び BIC が最も小さい値であるゴンペルツ分布では 20 カ月時点での生存率が 0% に近い。したがって、20 カ月時点の OS の点推定値が [REDACTED] % 程度の範囲に存在し、AIC 及び BIC の値が小さい対数正規分布が臨床的にも妥当であると判断され、この分布を基本分析の統計モデルにおける確率分布に採用した。

医学専門家からの意見聴取の結果、臨床的には HER2 陽性全体の集団の三次治療開始から 30 カ月時点での生存率は [REDACTED] % 程度と考えられた。30 カ月時点の OS の点推定値が [REDACTED] % 程度の範囲に存在し、AIC 及び BIC の値が小さい対数正規分布が臨床的にも妥当と判断され、この分布をシナリオ分析 1 の統計モデルにおける確率分布に採用した（図 4-4-1 ～ 図 4-4-3）。

図 4-4-1. 分析対象技術の IHC 3+のサブグループにおける OS データによる生存曲線、及び統計モデルで選択する各確率分布を当該 OS データにあてはめて外挿し、描出した OS の長期生存曲線

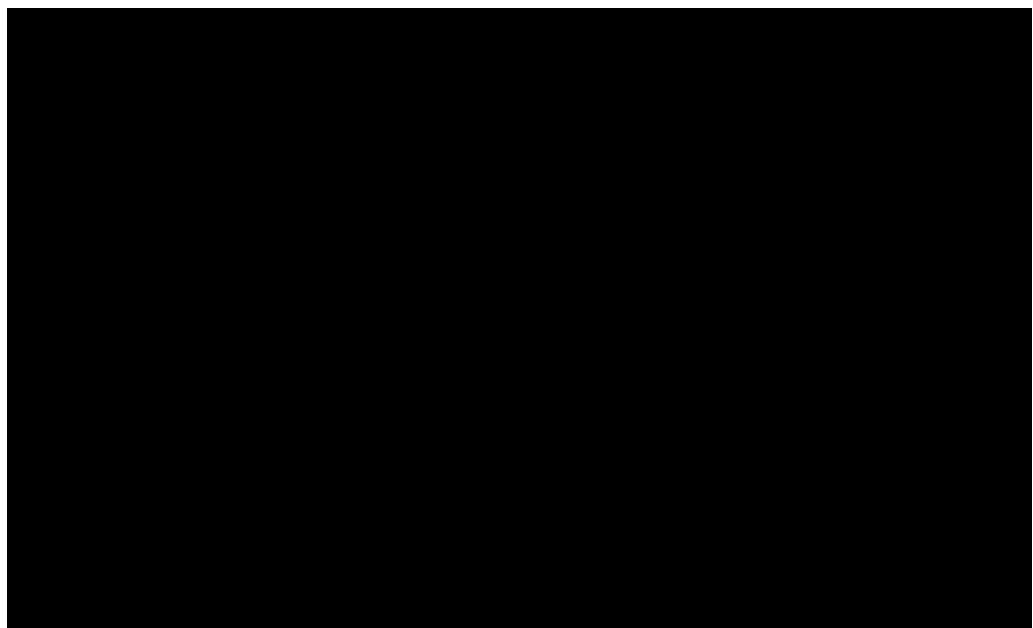


図 4-4-2. 分析対象技術の IHC 2+ かつ ISH +のサブグループにおける OS データによる生存曲線、及び統計モデルで選択する各確率分布を当該 OS データにあてはめて外挿し、描出した OS の長期生存曲線

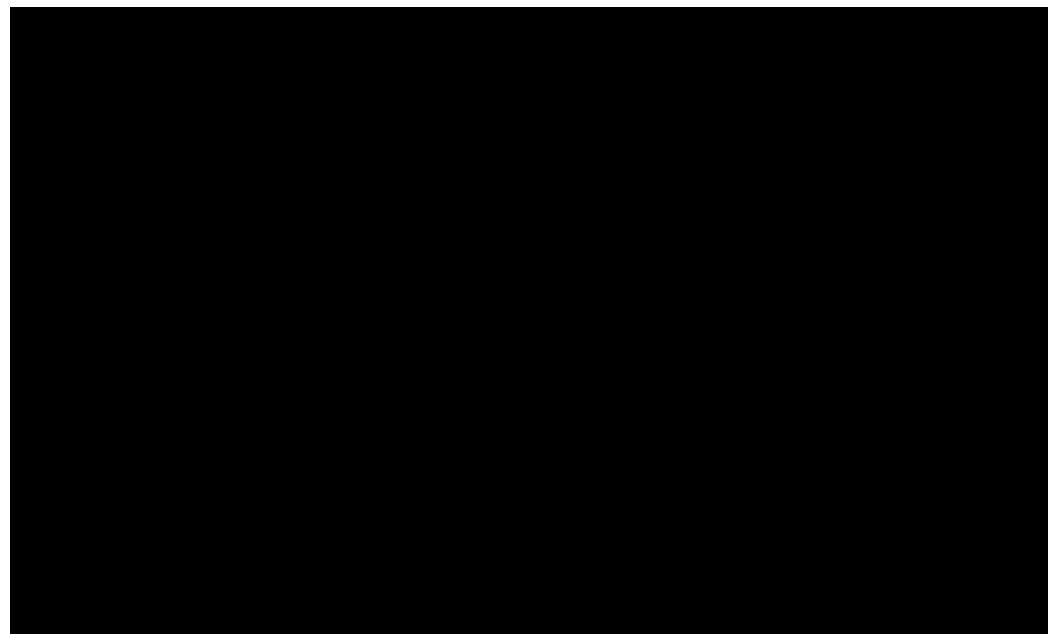
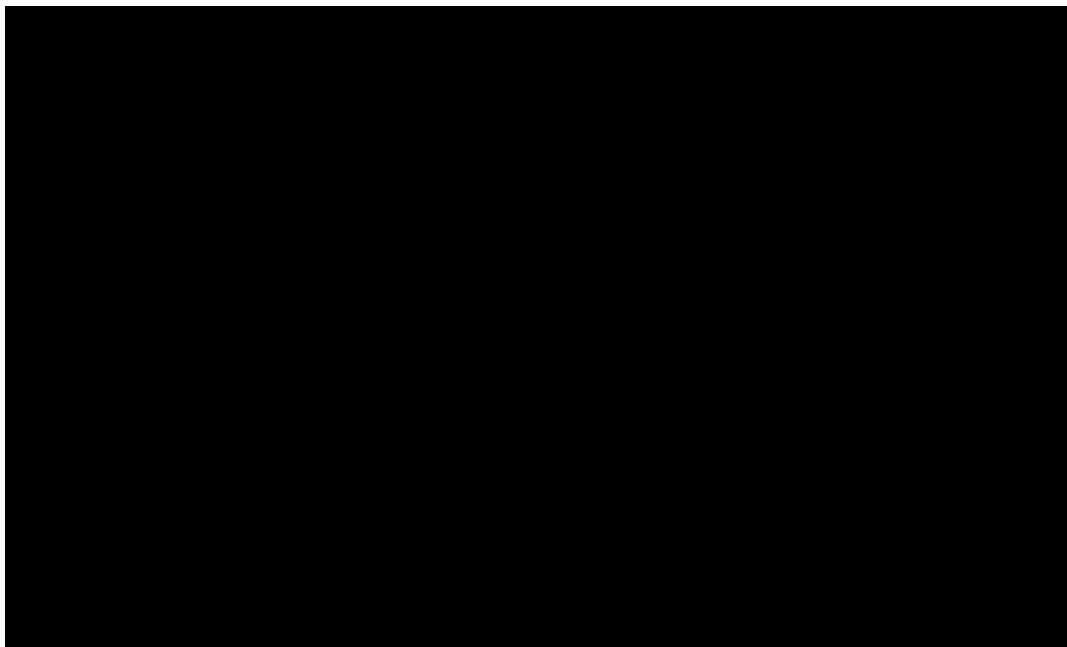


図 4-4-3. 分析対象技術の HER2 陽性全体における OS データによる生存曲線、及び統計モデルで選択する各確率分布を当該 OS データにあてはめて外挿し、描出した OS の長期生存曲線



b) 分析対象技術の PFS の推定

分析対象技術の PFS 中央値は IHC 3+、IHC 2+かつISH +、及び HER2 陽性全体の集団においてそれぞれ、██████████、及び 5.55 カ月であった。パラメトリックな確率分布を用いた統計モデルにおいて選択する確率分布として指数分布、ワイブル分布、対数正規分布、対数ロジスティック分布、ゴンペルツ分布、及び一般化ガンマ分布を選択し、J202 試験の各分析対象集団における PFS データに当該統計モデルをあてはめた場合の AIC、及び BIC の値を表 4-3 に示す。

表 4-3. 分析対象技術の各分析対象集団における PFS データに対する統計モデルのあてはまり

分析対象集団	統計モデルで選択する確率分布	AIC	BIC
IHC 3+	指数分布	349.74	352.31
	ワイブル分布	349.97	355.10
	対数正規分布	337.62	342.75
	対数ロジスティック分布	340.78	345.90
	ゴンペルツ分布	351.23	356.36

分析対象集団	統計モデルで選択する確率分布	AIC	BIC
	一般化ガンマ分布	333.15	340.84
IHC 2+かつISH +	指数分布	119.27	120.63
	ワイブル分布	113.98	116.72
	対数正規分布	113.14	115.88
	対数ロジスティック分布	114.28	117.01
	ゴンペルツ分布	116.30	119.03
	一般化ガンマ分布	115.11	119.21
HER2 陽性全体	指数分布	474.61	477.44
	ワイブル分布	472.97	478.63
	対数正規分布	455.71	461.37
	対数ロジスティック分布	459.03	464.69
	ゴンペルツ分布	476.33	481.99
	一般化ガンマ分布	450.58	459.06

各確率分布を選択して J202 試験データに統計モデルをあてはめた場合の AIC 及び BIC の値と描出した PFS の長期生存曲線の臨床的妥当性について、第一三共株式会社は医学専門家から意見を聴取した。

医学専門家からの意見聴取の結果、臨床的には IHC 3+の集団の 30 カ月時点での未進行例は █% 程度と考えられる。AIC 及び BIC が最も小さい値である一般化ガンマ分布は 30 カ月時点の PFS 点推定値は先述の OS の統計モデルで推定した 30 カ月時点の OS の点推定値を上回るため、適切でないと考えた。30 カ月時点の PFS の点推定値が █% 程度であり、AIC 及び BIC の値が小さい対数正規分布が臨床的にも妥当であると判断され、この分布を基本分析の統計モデルにおける確率分布に採用した。

医学専門家からの意見聴取の結果、臨床的には IHC 2+かつISH +の集団の 15 カ月時点での未進行例は █% 程度と考えられる。したがって、15 カ月時点の PFS の点推定値が █% 程度であり、AIC 及び BIC が最も小さい値である対数正規分布が臨床的にも妥当と判断され、この分布を基本分析の統計モデルにおける確率分布に採用した。

医学専門家からの意見聴取の結果、臨床的には HER2 陽性全体の集団については 30 カ月時点での未進行例は █% 程度と考えられる。したがって、30 カ月時点の PFS の点推定値が █% 程度であり、AIC 及び BIC の値が小さい対数正規分布が臨床的にも妥当と判断され、この

分布をシナリオ分析 1 の統計モデルにおける確率分布に採用した（図 4-5-1 ～ 図 4-5-3）。

図 4-5-1. 分析対象技術の IHC 3+のサブグループにおける PFS データによる生存曲線、及び統計モデルで選択する各確率分布を当該 PFS データにあてはめて外挿し、描出した PFS の長期生存曲線

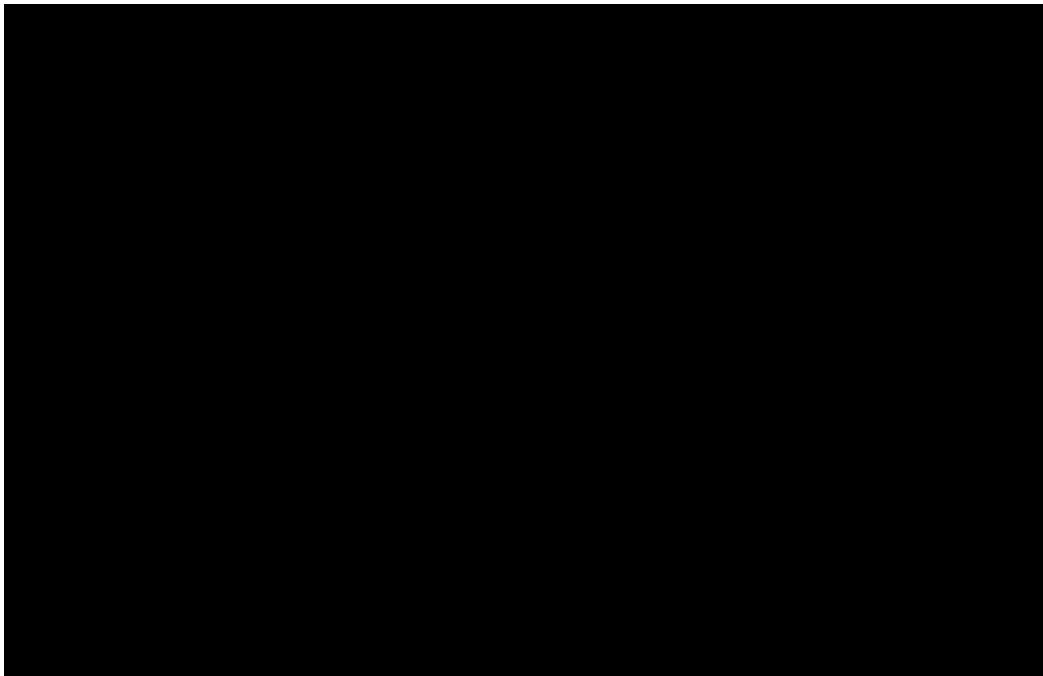


図 4-5-2. 分析対象技術の IHC 2+かつISH +のサブグループにおけるPFSデータによる生存曲線、及び統計モデルで選択する各確率分布を当該PFSデータにあてはめて外挿し、描出したPFSの長期生存曲線

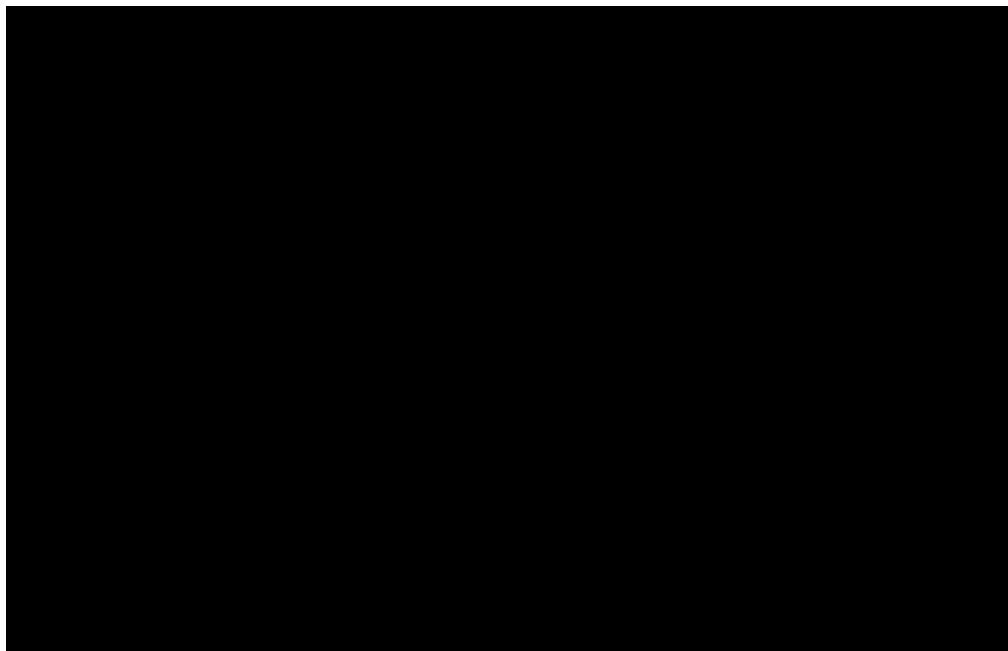
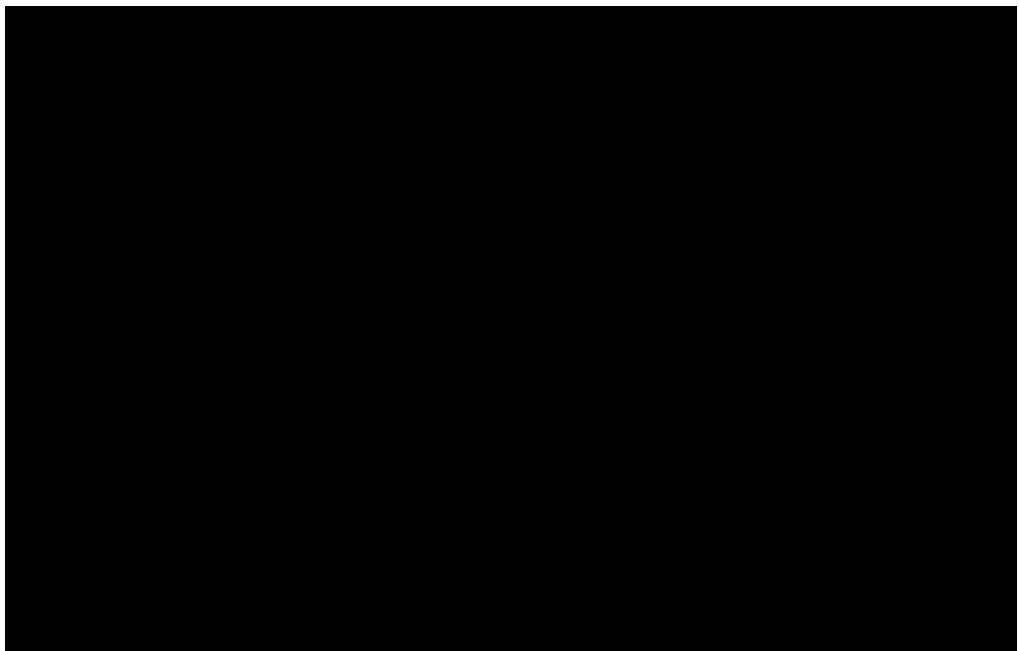


図 4-5-3. 分析対象技術の HER2 陽性全体における PFS データによる生存曲線、及び統計モデルで選択する各確率分布を当該 PFS データにあてはめて外挿し、描出した PFS の長期生存曲線



c) 分析対象技術の TTF の推定

分析対象技術の TTF 中央値は IHC 3+、IHC 2+かつISH +、及び HER2 陽性全体の集団においてそれぞれ [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] 、及び [REDACTED] [REDACTED] であった。パラメトリックな確率分布を用いた統計モデルにおいて選択する確率分布として指数分布、ワイブル分布、対数正規分布、対数ロジスティック分布、ゴンペルツ分布、及び一般化ガンマ分布を選択し、J202 試験の各分析対象集団における TTF データに当該統計モデルをあてはめた場合の AIC、及び BIC の値を表 4-4 に示す。

表 4-4. 分析対象技術の各分析対象集団における TTF データに対する統計モデルのあてはまり

分析対象集団	統計モデルで選択する確率分布	AIC	BIC
IHC 3+	指数分布	440.72	443.28
	ワイブル分布	437.83	442.96
	対数正規分布	421.20	426.33
	対数ロジスティック分布	422.67	427.80
	ゴンペルツ分布	442.72	447.84
	一般化ガンマ分布	419.12	426.81
IHC 2+ かつ ISH +	指数分布	135.83	137.20
	ワイブル分布	127.24	129.98
	対数正規分布	127.25	129.99
	対数ロジスティック分布	129.67	132.41
	ゴンペルツ分布	129.38	132.11
	一般化ガンマ分布	128.85	132.96
HER2 陽性全体	指数分布	581.47	584.30
	ワイブル分布	574.87	580.53
	対数正規分布	552.84	558.50
	対数ロジスティック分布	554.62	560.28
	ゴンペルツ分布	583.39	589.04
	一般化ガンマ分布	550.63	559.12

各確率分布を選択して J202 試験データに統計モデルをあてはめた場合の AIC 及び BIC の値と描出した TTF の長期生存曲線の臨床的妥当性について、第一三共株式会社

は医学専門家から意見を聴取した。

医学専門家からの意見聴取の結果、臨床的には IHC 3+の集団の 30 カ月時点での治療継続例は █%未満程度と考えられる。AIC 及び BIC が最も小さい値である一般化ガンマ分布は 30 カ月時点の TTF の点推定値は先述の OS の統計モデルで推定された OS の点推定値を上回るため、適切でないと考えた。30 カ月時点の TTF の点推定値が █%未満程度であり、AIC 及び BIC の値が小さい対数正規分布が臨床的にも妥当であると判断され、この分布を基本分析の統計モデルにおける確率分布に採用した。

医学専門家からの意見聴取の結果、臨床的には IHC 2+かつ ISH +の集団については 10 カ月時点の治療継続例は █%程度と考えられる。したがって、10 カ月時点の TTF の点推定値が █%程度であり、AIC 及び BIC が最も小さい値であるワイブル分布が臨床的にも妥当であると判断され、この分布を基本分析の統計モデルにおける確率分布に採用した。

医学専門家からの意見聴取の結果、臨床的には HER2 陽性全体の集団については 20 カ月時点の治療継続例は █%未満程度と考えられる。したがって、20 カ月時点の TTF の点推定値が █%未満程度であり、AIC 及び BIC の値が小さい対数正規分布が臨床的にも妥当と判断され、この分布をシナリオ分析 1 の統計モデルにおける確率分布に採用した（図 4-6-1 ～ 図 4-6-3）。

図 4-6-1. 分析対象技術の IHC 3+のサブグループにおける TTF データによる生存曲線、及び統計モデルで選択する各確率分布を当該 TTF データにあてはめて外挿し、描出した TTF の長期生存曲線

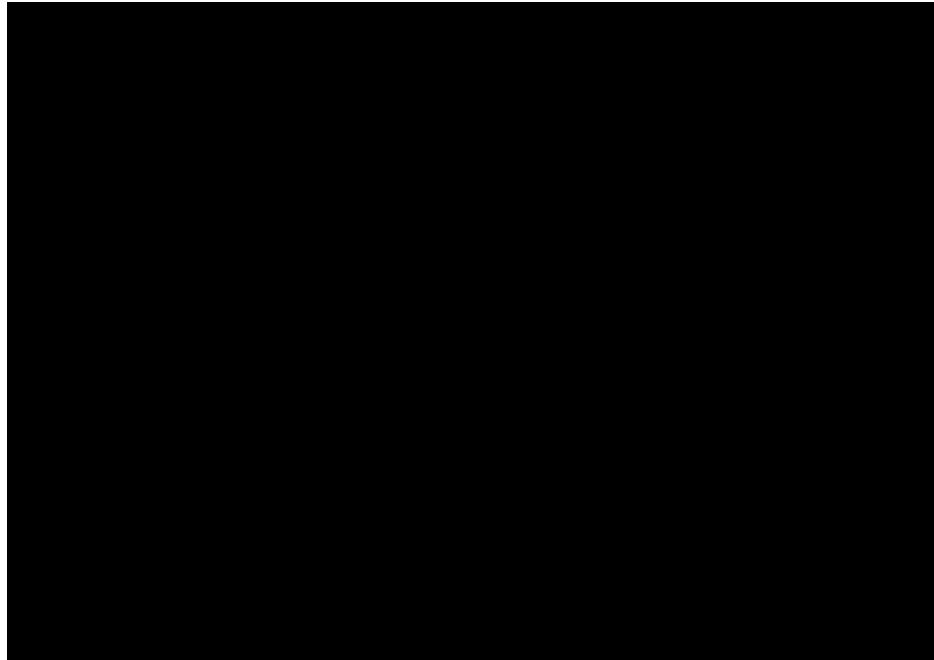


図 4-6-2. 分析対象技術の IHC 2+かつ ISH +のサブグループにおける TTF データによる生存曲線、及び統計モデルで選択する各確率分布を当該 TTF データにあてはめて外挿し、描出した TTF の長期生存曲線

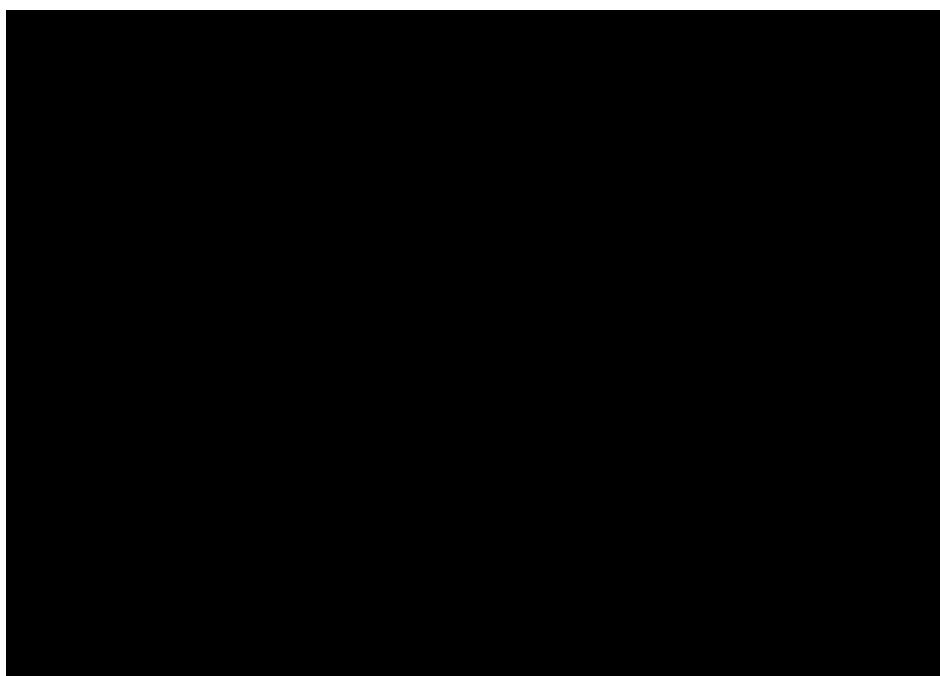
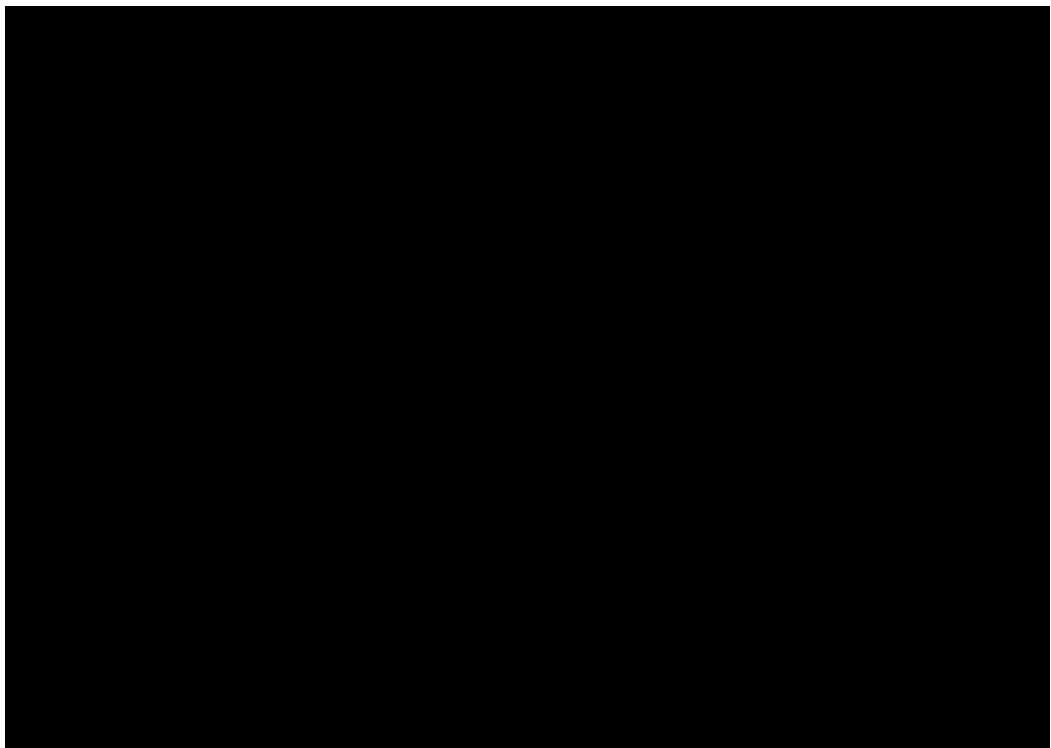


図 4-6-3. 分析対象技術の HER2 陽性全体における TTF データによる生存曲線、及び統計モデルで選択する各確率分布を当該 TTF データにあてはめて外挿し、描出した TTF の長期生存曲線



B) 比較対照技術

比較対照技術の OS、PFS、及び TTF の長期生存曲線は、分析対象技術の OS、PFS、及び TTF の長期生存曲線を推定するためにそれぞれ用いた統計モデルをもとに 3.7 節で示す MAIC による調整後に推定した HR を用いて変換した統計モデルでそれぞれ推定した。

a) 比較対照技術の OS の長期生存曲線の推定

比較対照技術の OS の長期生存曲線は、分析対象技術の各分析対象集団における OS の長期生存曲線を推定する統計モデルをもとに、3.7 節で示した MAIC による調整後の HR の推定値を用いて変換した統計モデルを用いて推定した。表 4-5 に MAIC による調整後に推定した分析対象技術の比較対照技術に対する OS の HR を示す。

表 4-5. MAIC による調整後に推定した OS の HR (J202 試験の各分析対象集団 vs 比較対照技術の各試験)

比較対照技術の試験名	分析対象技術の分析対象集団	分析対象技術の比較対照技術に対する OS の HR	HR の 95% CI	
			下限	上限
SCCRE	IHC 3+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	IHC 2+かつ ISH +	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	HER2 陽性全体	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Attraction-2	IHC 3+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	IHC 2+かつ ISH +	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

図 4-7 にトラスツズマブ デルクステカン群の統計モデルに比較対照技術との HR を用いて変換した統計モデルで推定した比較対照技術の OS の長期生存曲線を示す。このとき、分析対象技術の OS の長期生存曲線を推定するための統計モデルにおける確率分布を基本分析で用いる対数正規分布 (IHC 3+、IHC 2+かつ ISH +) とし、これに表 4-5 の MAIC で推定した HR を用いて変換した統計モデルを用いて推定した。

b) 比較対照技術の PFS の長期生存曲線の推定

比較対照技術の PFS の長期生存曲線は、分析対象技術の各分析対象集団における PFS の長期生存曲線を推定する統計モデルをもとに、3.7 節で示した MAIC による調整後の HR の推定値を用いて変換した統計モデルを用いて推定した。表 4-6 に MAIC による調整後に推定した分析対象技術の比較対照技術に対する PFS の HR を示す。

表 4-6. MAIC による調整後に推定した PFS の HR (J202 試験の各分析対象集団 vs 比較対照技術の各試験)

比較対照技術の試験名	分析対象技術の分析対象集団	分析対象技術の比較対照技術に対する PFS の HR	HR の 95% CI	
			下限	上限
SCCRE	IHC 3+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	IHC 2+かつ ISH +	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	HER2 陽性全体	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Attraction-2	IHC 3+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	IHC 2+かつ ISH +	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

図 4-7 にトラスツズマブ デルクステカン群の統計モデルに比較対照技術との HR を用いて変換した統計モデルで推定した比較対照技術の PFS の長期生存曲線を示す。このとき、分析対象技術の PFS の長期生存曲線を推定するための統計モデルにおける確率分布を、基本分析で用いる対数正規分布 (IHC 3+, IHC 2+かつ ISH +) とし、これに表 4-6 の MAIC で推定した HR を用いて変換した統計モデルを用いて推定した。

c) 比較対照技術の TTF の長期生存曲線の推定

比較対照技術の TTF の長期生存曲線は、分析対象技術の各分析対象集団における TTF の長期生存曲線を推定する統計モデルをもとに、3.7 節で示した MAIC による調整後の HR の推定値を用いて変換した統計モデルを用いて推定した。ただし ATTRACTION-2 試験では TTF の報告がなかったため TTF の HR は PFS のそれと同等であると仮定した。表 4-7 に各試験について MAIC による調整後に推定した分析対象技術の比較対照技術に対する HR を示す。

表 4-7. MAIC による調整後に推定した TTF の HR (J202 試験の各分析対象集団 vs 比較対照技術の各試験)

比較対照技術の試験名	分析対象技術の分析対象集団	分析対象技術の比較対照技術に対する TTF の HR	HR の 95% CI	
			下限	上限
SCCRE	IHC 3+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	IHC 2+かつ ISH +	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	HER2 陽性全体	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Attraction-2*	IHC 3+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	IHC 2+かつ ISH +	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* ATTRACTION-2 試験の文献では TTF の報告がなく、MAIC は実施していないため、TTF の HR は PFS のそれと同じであると仮定した。

[REDACTED]

図 4-7-1-1 から図 4-7-2 にトラスツズマブ デルクステカン群の比較対照技術の外挿した統計モデルに比較対照技術との HR を用いて変換した統計モデルで推定した比較対照技術の TTF の長期生存曲線を示す。このとき、分析対象技術の TTF の長期生存曲線を推定するための統計モデルにおける確率分布は、基本分析で用いる対数正規分布 (IHC 3+)、ワイブル分布 (IHC 2+かつ ISH +) とし、これに表 4-7 の MAIC で推定した HR を用いて変換した統計モデルを用いて推定した。

図 4-7-1-1. SCCRE 研究の試験成績をもとに推定した比較対照技術の IHC 3+のサブグループにおける OS、PFS、及び TTF の長期生存曲線

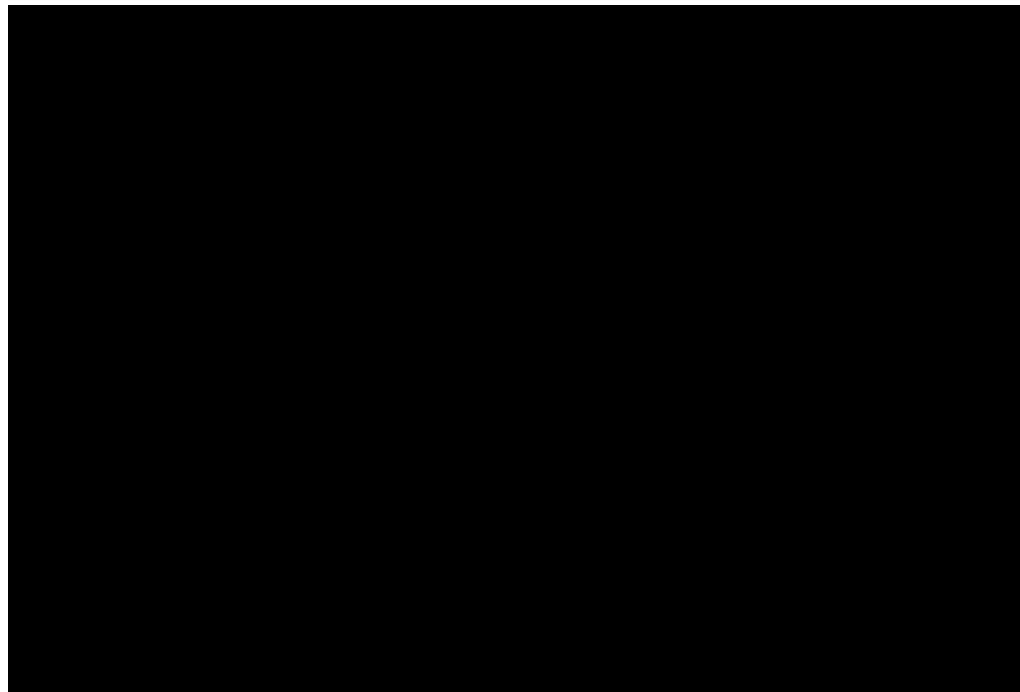


図 4-7-1-2. SCCRE 研究の試験成績をもとに推定した比較対照技術の IHC 2+かつ ISH +のサブグループにおける OS、PFS、及び TTF の長期生存曲線

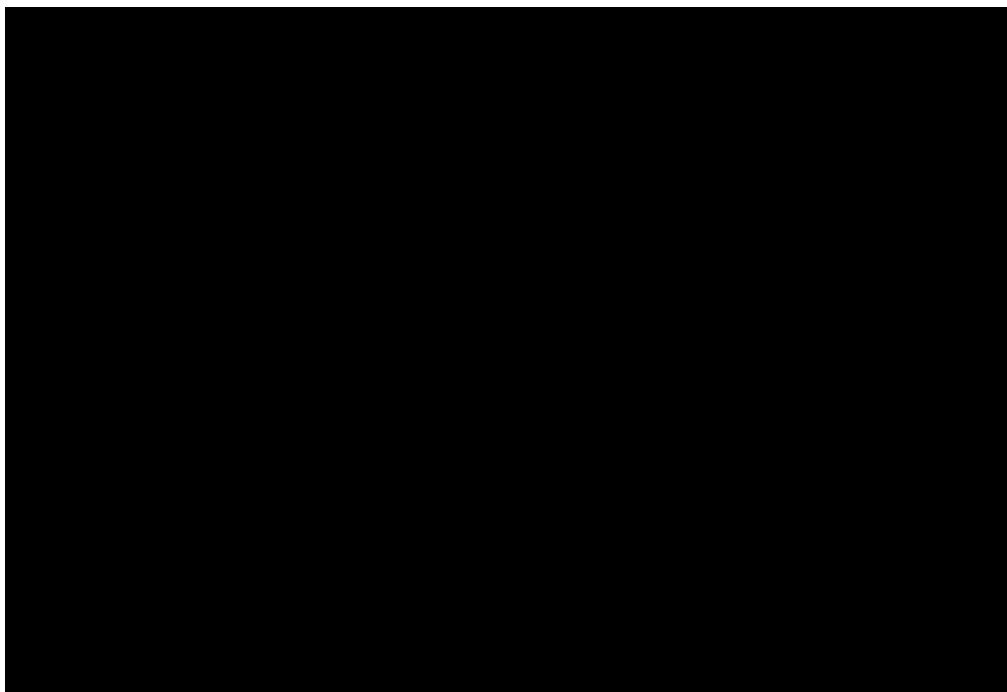


図 4-7-1-3. SCCRE 研究の試験成績をもとに推定した比較対照技術の HER2 陽性全
体における OS、PFS、及び TTF の長期生存曲線

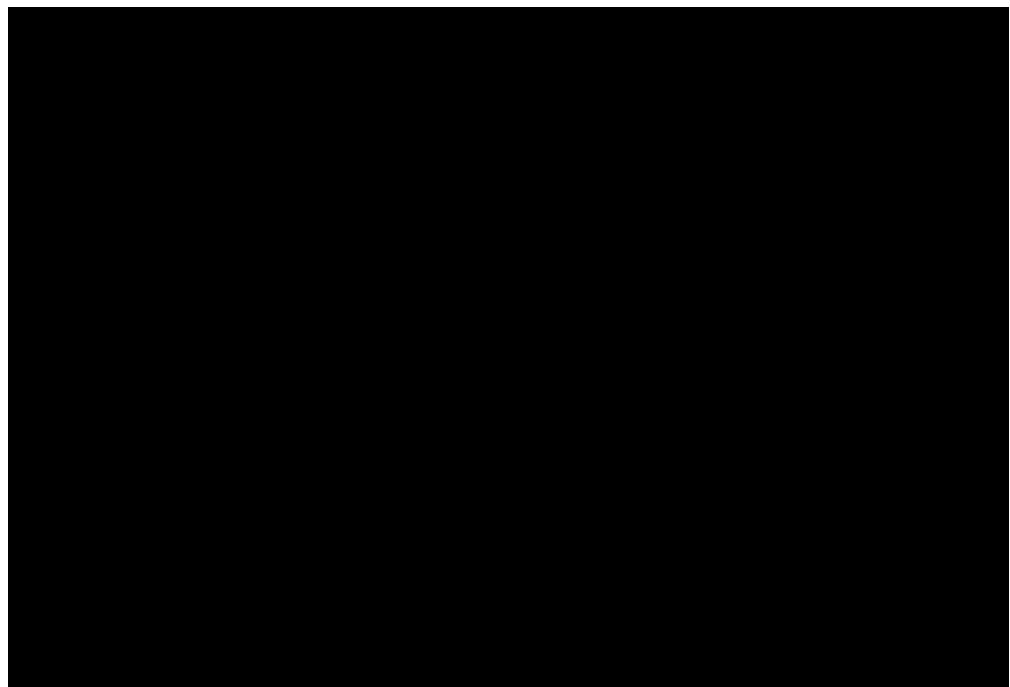
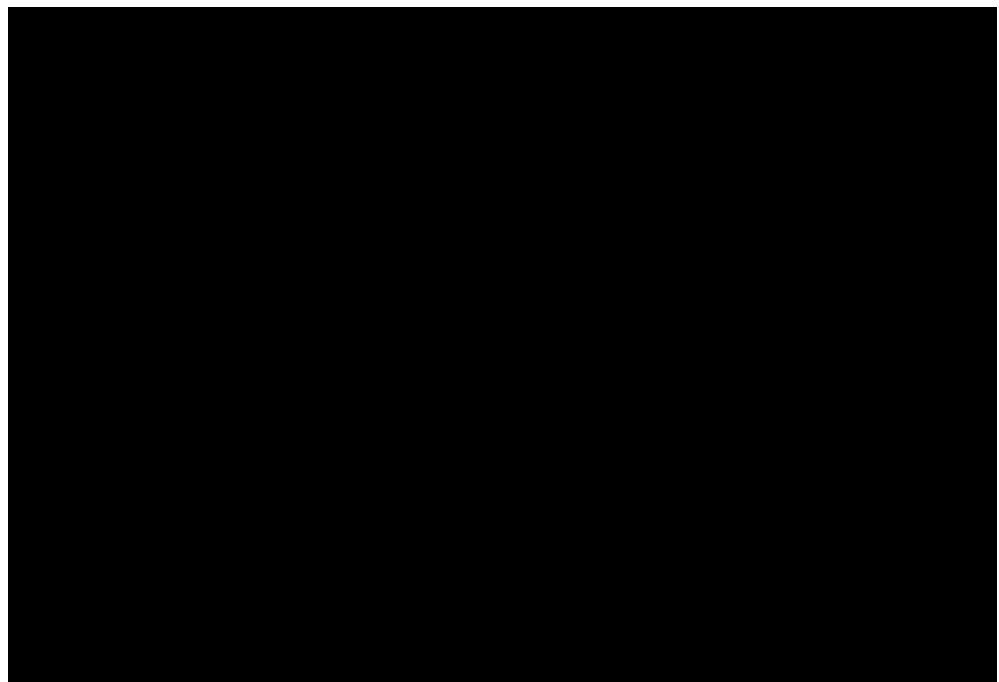


図 4-7-2. ATTRACTION-2 試験の試験成績をもとに推定した比較対照技術の IHC 3+のサブグループにおける OS、PFS、及び TTF の長期生存曲線



4.1.2 分析モデルで使用した仮定

- 比較対照技術のエビデンスを ATTRACTION-2 試験の成績としたシナリオ分析では、文献に TTF の報告がなかったため、分析対象技術の比較対照技術に対する TTF の HR は PFS のそれと同等であるとした。
- 「Progressed」の健康状態では患者は四次治療か緩和ケアに移行するとし、四次治療のレジメンは三次治療で分析対象技術、比較対照技術のいずれの治療を受けた場合でも共通のレジメン（トリフルリジン・チピラシル）とした（詳細は 4.1.1 項参照）。
- AE による QOL 値の減少はないものとした。また比較対照技術について AE 発現割合のデータが収集できなかった場合は保守的にこの値を 0%とした。
- 比較対照技術の Progression-free on treatment の健康状態 QOL 値は分析対象技術と同等と仮定した。

4.2 分析で使用したパラメータ

基本分析及びシナリオ分析で使用したパラメータ及びその設定値をそれぞれ、表 4-8、及び 4-9 に示す。感度分析で使用したパラメータについては、「5.1.2 感度分析」の項に記載する。

表 4-8. 基本分析で使用したパラメータと設定値

分類	パラメータ名	設定値	設定根拠
患者背景	年齢	64.2 歳	J202 試験の主要コホート ト拉斯ツズマブ デルクステカン群 (n=125) の平均値を設定 [38]
	女性割合	24.0%	
	体重	58.1 kg	
有効性・安全性	OS の HR_分析対象技術 vs SCCRE_IHC 3+	[REDACTED]	MAIC の手法を用いて Cox 比例ハザードモデルより推定 (3.7 節参照)
	PFS の HR_分析対象技術 vs SCCRE_IHC 3+	[REDACTED]	
	TTF の HR_分析対象技術 vs SCCRE_IHC 3+	[REDACTED]	
	OS の HR_分析対象技術 vs SCCRE_IHC 2+かつISH +	[REDACTED]	
	PFS の HR_分析対象技術 vs SCCRE_IHC 2+かつISH +	[REDACTED]	
	TTF の HR_分析対象技術 vs SCCRE_IHC 2+かつISH +	[REDACTED]	
分析対象技術における AE 発現患者数 (%)	AE 発現例数_分析対象技術_貧血	[REDACTED]	J202 試験における重症度 Grade 3 以上の AE 発現割合を設定 (4.2.1 項参照)
	AE 発現例数_分析対象技術_食欲不振	[REDACTED]	
	AE 発現例数_分析対象技術_悪心	[REDACTED]	
	AE 発現例数_分析対象技術_倦怠感	[REDACTED]	
	AE 発現例数_分析対象技術_呼吸困難	[REDACTED]	
	AE 発現例数_分析対象技術_発熱性好中球減少症	[REDACTED]	
	AE 発現例数_分析対象技術_肝機能障害	[REDACTED]	

	AE 発現例数_分析対象技術 _ILD/肺臓炎	[REDACTED]	
	AE 発現例数_分析対象技術 _左室駆出率低下	[REDACTED]	
	AE 発現例数_分析対象技術 _肺炎	[REDACTED]	
比較対照技術におけるAE発現患者数 (%)	AE 発現例数_比較対照技術 _貧血	38 (11.5)	ATTRACTION-2 試験のニボルマブ群 における Grade 3 以上の AE 発現割合 を設定。報告がない AE は 0%と仮定 [28]
	AE 発現例数_比較対照技術 _食欲不振	9 (2.7)	
	AE 発現例数_比較対照技術 _悪心	1 (0.3)	
	AE 発現例数_比較対照技術 _倦怠感	3 (0.9)	
	AE 発現例数_比較対照技術 _呼吸困難	2 (0.6)	
	AE 発現例数_比較対照技術 _発熱性好中球減少症	0 (0.0)	
	AE 発現例数_比較対照技術 _肝機能障害	14 (4.2)	
	AE 発現例数_比較対照技術 _ILD/肺臓炎	0 (0.0)	
	AE 発現例数_比較対照技術 _左室駆出率低下	0 (0.0)	
	AE 発現例数_比較対照技術 _肺炎	0 (0.0)	
レジメン費用 (円)	レジメン費用_分析対象技術 (/3 週)	696,350	薬価及び平均処方 量より計算 [39]
	レジメン費用_比較対照技術 (/2 週)	413,990	
	レジメン費用_注射手技料 (/回)	5,840	診療報酬点数 [40]
	レジメン費用_四次治療 (/週)	46,350	薬価及び平均処方 量より計算 [39]

健康状態費用 (円)	健康状態における治療費用 _Progression-free on treatment_分析対象技術 (/週)	[REDACTED]	
	健康状態における治療費用 _Progression-free on treatment_比較対照技術 (/週)	[REDACTED]	
	健康状態における治療費用 _Progression-free off treatment (/週)	[REDACTED]	
	健康状態における治療費用 _Progressed_四次治療へ移行 (/週)	[REDACTED]	
	健康状態における治療費用 _Progressed_緩和ケアへ移行 (/週)	[REDACTED]	医師を対象とした治療実態調査より集計 (4.2.3 項参照)
	四次治療移行割合	[REDACTED]	
	緩和ケア移行割合	[REDACTED]	
	終末期費用 (3カ月、1回のみ算定)	[REDACTED]	
	放射線治療費用 _Progression-free (1回のみ算定)	[REDACTED]	
	放射線治療費用 _Progressed_四次治療へ移行) (1回のみ算定)	[REDACTED]	
AE 治療費用 (重 症度 Grade 3 以 上) (円/回)	放射線治療費用 _Progressed_緩和ケアへ移行) (1回のみ算定)	[REDACTED]	
	AE 治療費用_貧血	[REDACTED]	
	AE 治療費用_食欲不振	[REDACTED]	医師を対象とした治療実態調査より集計 (4.2.3 項参照)
	AE 治療費用_悪心	[REDACTED]	
	AE 治療費用_倦怠感	[REDACTED]	

	AE 治療費用_呼吸困難	[REDACTED]	
	AE 治療費用_発熱性好中球減少症	[REDACTED]	
	AE 治療費用_肝機能障害	[REDACTED]	
	AE 治療費用_ILD/肺臓炎	[REDACTED]	
	AE 治療費用_左室駆出率低下	[REDACTED]	
	AE 治療費用_肺炎	[REDACTED]	
QOL 値	QOL 値_Progression-free_分析対象技術	[REDACTED]	J202 試験で測定された EQ-5D の値より設定 (4.2.2 項参照)
	QOL 値_Progression-free_比較対照技術	[REDACTED]	分析対象技術と同等と仮定
	QOL 値_Progressed	[REDACTED]	J202 試験で測定された EQ-5D の値より設定 (4.2.2 項参照)
	QOL 値_一般集団_女性 20-29 歳	0.950	Shiroiwa2016 より引用 [41]
	QOL 値_一般集団_女性 30-39 歳	0.937	
	QOL 値_一般集団_女性 40-49 歳	0.914	
	QOL 値_一般集団_女性 50-59 歳	0.928	
	QOL 値_一般集団_女性 60-69 歳	0.899	
	QOL 値_一般集団_女性 70 歳以上	0.828	
	QOL 値_一般集団_男性 20-29 歳	0.945	
	QOL 値_一般集団_男性 30-39 歳	0.950	

QOL 値_一般集団_男性 40-49 歳	0.941	
QOL 値_一般集団_男性 50-59 歳	0.936	
QOL 値_一般集団_男性 60-69 歳	0.911	
QOL 値_一般集団_男性 70 歳以上	0.866	

EQ-5D, EuroQol 5 Dimension.

表 4-9. シナリオ分析で使用したパラメータと設定値

分析名	パラメータ名	設定値	設定根拠
シナリオ分析 1	OS の HR (分析対象技術 vs SCCRE)	■	MAIC の手法を用いて Cox 比例ハザードモデルより推定 (3.7 節参照)
	PFS の HR (分析対象技術 vs SCCRE)	■	
	TTF の HR (分析対象技術 vs SCCRE)	■	
シナリオ分析 2(a)	OS の HR (分析対象技術 vs ATTRACTION-2) _IHC 3+	■	MAIC の手法を用いて Cox 比例ハザードモデルより推定 (3.7 節参照)
	PFS の HR (分析対象技術 vs ATTRACTION-2) _IHC 3+	■	
	TTF の HR (分析対象技術 vs ATTRACTION-2) _IHC 3+	■	
シナリオ分析 2(b)	OS の HR (分析対象技術 vs ATTRACTION-2) _IHC 2+かつ ISH +	■	PFS の HR と同等と仮定 MAIC による調整後 HR の推定が収束しなかつたため
	PFS の HR (分析対象技術 vs ATTRACTION-2)	■	

	_IHC 2+かつISH +		
	TTF の HR (分析対象技術 vs ATTRACTION-2)		
	_IHC 2+かつISH +		

* Not Applicable

4.2.1 有効性・安全性等のパラメータの詳細

(1) OS、PFS、TTF の HR

「3.8 追加的有用性の有無に関する評価」に記載のとおり、分析対象技術には比較対照技術に対して追加的有用性があると判断したため、OS、PFS、及び TTF は分析対象技術と比較対照技術との間で異なるものと設定した。3.7 節で示すように、基本分析における分析対象技術の比較対照技術に対する OS、PFS、及び TTF の HR を、(a) IHC 3+のサブグループにおいてそれぞれ、[REDACTED]、(b) IHC 2+かつISH +のサブグループにおいてそれぞれ、[REDACTED] と設定した。HR の設定値についての詳細を 3.7 節及び 4.1.1 項に記載する。

(2) AE 発現割合

分析対象技術における AE 発現割合として、J202 試験における重症度 Grade 3 (CTCAE ver 4.03) 以上の TEAE の発現割合を用いた (表 4-10)。J202 試験において、J202 試験において治験薬投与開始日から最終投与日以降のフォローアップ来院までの治療期間中に発現した AE のうち、治験薬投与開始前に存在しなかった、治療期間中に再発した、ベースライン時に発現していたが治療開始前に発現しなくなった、または前治療に関連する治療を開始した後に重症度が悪化した AE を TEAE と定義した。肝機能障害としては、ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加、及びアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加が報告されており、このうち最も発現被験者数の多い AST 増加の発現割合を用いた。

表 4-10. 分析対象技術の臨床試験のトラスツズマブ デルクステカン群における重症度 Grade 3 以上の TEAE 及びその発現割合

TEAE	J202 試験 トラスツズマブ デルクステカン群 (N=125) における発現被験者 数 n	割合 (%)
貧血	[REDACTED]	[REDACTED]

食欲不振	■	■
恶心	■	■
倦怠感	■	■
呼吸困難	■	■
発熱性好中球減少症	■	■
肝機能障害	■	■
ILD/肺臓炎	■	■
左室駆出率低下	■	■
肺炎	■	■

SCCRE 研究の報告では AE の発現患者数に関する報告がないこと、また ATTRACTION-2 試験の報告ではトラスツズマブ治療歴を有する被験者における重症度 Grade 3 以上の AE の発現被験者数の報告がなかったことから、トラスツズマブ治療歴の有無による AE 発現割合の差は無いと仮定し、ATTRACTION-2 試験のニボルマブ群全体 (n=330) における重症度 Grade 3 (CTCAE ver 4.03) 以上の AE 及びその被験者数を用いた（表 4-11）[28]。肝機能における障害としては、ビリルビン増加、AST 増加、及び ALT 増加が報告されており、このうち最も発現被験者数の多いビリルビン増加の発現割合を用いた。報告のない AE については、保守的にその発現割合を 0%とした。

表 4-11. 比較対照技術の臨床試験のニボルマブ群における重症度 Grade 3 以上の AE 及びその発現割合

TEAE	ATTRACTION-2 試験 ニボルマブ群 (N=330) に おける発現被験者数 n	割合 (%)
貧血	38	11.52
食欲不振	9	2.73
恶心	1	0.30
倦怠感	3	0.91
呼吸困難	2	0.61
発熱性好中球減少症	0	0.00
肝機能障害	14	4.24
ILD/肺臓炎	0	0.00
左室駆出率低下	0	0.00

肺炎	0	0.00
----	---	------

4.2.2 QOL 値の詳細

分析モデルでは「Progression-free on treatment (分析対象技術)」「Progression-free off treatment (分析対象技術)」、「Progression-free on treatment (比較対照技術)」、「Progression-free off treatment (比較対照技術)」、及び「Progressed」の健康状態の QOL 値をそれぞれ考慮した。

分析対象技術における QOL 値の算出には J202 試験で収集した EuroQol 5 Dimension 5 Level (EQ-5D-5L) の集計結果を用いた。J202 試験では患者報告アウトカムの評価として、EQ-5D-5L、EuroQol Visual analogue scale (EQ-VAS) 及び Functional assessment of cancer therapy-for patients with gastric cancer (FACT-Ga) による調査を、治験開始日、Day15、治験開始から 6 週ごとの応当日、及び治療終了日に実施した。本費用効果分析では主要コホートのトラスツズマブ デルクステカン治療群 (n=125) の EQ-5D-5L による調査の集計結果を用いた。「Progression-free on treatment (分析対象技術)」の健康状態の QOL 値として、疾患の進行に至る前までの観測時点において最も低い QOL 値を集計した。ただし、重症度 Grade 2-4 の AE が発現した症例については、AE 発現日より前の観測時点において最も低い QOL 値を集計した。EQ-5D-5L による調査は治療終了時点までしか実施されなかつたため、「Progression-free off treatment (分析対象技術)」の健康状態の QOL 値は得られなかつた。そのため「Progression-free off treatment (分析対象技術)」の健康状態の QOL 値は、「Progression-free on treatment (分析対象技術)」の健康状態の QOL 値と同等であると仮定した。「Progressed」の健康状態の QOL 値は疾患の進行が原因で治療を中止した患者の治療終了時点の QOL 値を集計した。これらの集計結果を表 4-12 に示す。

表 4-12. J202 試験の主要コホートのトラスツズマブ デルクステカン群における QOL 値の集計結果

健康状態	n	平均値	標準偏差
Progression-free on treatment (分析対象技術)	■■■	■■■■■	■■■■■
Progressed	■■	■■■■■	■■■■■

胃癌患者における比較対照技術における QOL 値について文献検索を実施したが、文献を収集できなかつた。それゆえ、比較対照技術における「Progression-free on treatment (比較対照技術)」、「Progression-free off treatment (比較対照技術)」、及び「Progressed」の健康状態の QOL 値はそれぞれ、分析対象技術における「Progression-free on treatment

（分析対象技術）」、「Progression-free off treatment（分析対象技術）」、及び「Progressed」の健康状態のそれらと同等であると仮定した。

分析モデルでは、加齢による QOL 値の減少を考慮した。分析対象とする期間の開始時ではある健康状態における QOL 値に対して 100% の QOL 値が獲得するが、獲得する QOL 値が経時に割り引かれる設定とした。獲得する QOL 値の割合（割引率）については、分析対象集団における分析対象期間の開始時の年齢（64.2 歳）から、この年齢の一般集団の QOL 値と同集団の経時後のある年齢の QOL 値との比に基づいて設定した。これらの年齢の間の任意の年齢の QOL 値は、この比を用いて線形補完することで算出した。例えば、年齢 64.2 歳の一般集団の QOL 値は 0.911 であり、同集団の 70 歳の QOL 値は 0.882 であるため、70 歳の時点では各健康状態の 64.2 歳の QOL 値の 96.88% ($0.882/0.911 \times 100\%$) の QOL 値を獲得する。なお、本設定で用いる一般集団の QOL 値については、Shiroiwa らの報告の男女集団別の値から[41]、分析対象集団の男女割合によりこれら男女別の QOL 値を加重平均して用いた

なお、本分析では AE による QOL 値の減少が分析結果に与える影響は小さいとし、AE による QOL 値の減少を考慮しなかった。

分析で用いた QOL 値のパラメータ及びその評価尺度を表 4-13 にまとめて示す。

表 4-13. 分析で用いた QOL 値のパラメータ名及びその評価尺度

QOL 値の パラメータ名	測定国	測定した集団の詳細	使用した 尺度	測定者数	Ref
Progression-free	日本・ 韓国	三次治療以降の HER2 陽性局所進行性/転移性の胃/胃食道接合部癌患者 トラスツズマブ デルクステカン治療群	EQ-5D- 5L	n=■	[42]
Progressed					

4.2.3 費用のパラメータの詳細

(1) 分析対象技術及び比較対照技術の薬剤費

分析対象技術及び比較対照技術の薬剤費はこれらの技術の薬剤の添付文書 [43, 44] の用法に従った処方量と薬価を乗算することによりそれぞれ設定した。注射薬については、残薬廃棄を考慮し、分析対象集団の体重から計算された処方量をもとに使用されるバイアル数を設定した。分析対象集団の体重の分布は、J202 試験のトラスツズマブ デルクステカン群の体重の平均値 ± 標準偏差 ($58.1 \pm 12.3 \text{ kg}$) の正規分布に従うと設定した（表 4-14）。

表 4-14. J202 試験対象集団の平均身長、体重及び体表面積 (BSA)

項目	平均値 (標準偏差)
身長 (cm)	164.0 (9.2)
体重 (kg)	58.1 (12.3)
BSA* (m ²)	1.63

* Mosteller の式より算出 ; BSA [m²] = (身長 [cm] × 体重 [kg]/3600)^{1/2}

基本分析ではすべての薬剤について先発品の薬価を設定した。分析対象技術及び比較対照技術のいずれの薬剤についてもそれらの後発品はないため、後発品の薬価を用いた分析を実施しなかった。各薬剤の規格単位ごとの薬価一覧を表 4-15 に示す。

表 4-15. 薬剤の薬価一覧 [39]

薬剤	規格単位	先発品 品名	先発品 薬価 (円)	後発品 薬価 (円)
トラスツズマブ デルクステカン	100mg 1 瓶 (バイアル)	エンハーツ点滴静注 用 100mg	165,074	NA*
ニボルマブ	240mg 24mL 1 瓶 (バイアル)	オプジー点滴静注 240mg	413,990	NA*

* Not Applicable

分析対象技術のレジメンについては、臨床エビデンスである J202 試験の用法に基づき、6.4 mg/kg の用量を 3 週に 1 回投与とした。分析対象技術の薬剤の規格単位は 100mg 1 瓶のみであり、100 [mg]/6.4 [mg/kg] = 15.63 kg までの体重の患者は 1 日 1 バイアルを使用することになり、分析対象集団の平均体重の正規分布のもとでは患者の体重が 15.63 kg 以下である確率は 0.03% であるので、1 日に 1 バイアルが使用される確率を 0.03% と計算した。同様に体重が 15.63-31.25 kg の患者では 1 日に 2 バイアルが使用されることになり、その確率は 1.42% と計算された。同様に、他の体重範囲の確率から 1 日に 3 バイアル以上が使用される場合についても確率を算出し、使用バイアル数とのその使用確率の加重平均値である「1 日に 4.22 バイアル」を 1 日処方数として設定した。

比較対照技術のレジメンについては、ニボルマブの添付文書に基づき、1 回 240mg を 2 週間に 1 回点滴静注投与とした。比較対照技術の規格単位は 20mg、100mg、120mg、及び 240mg の 4 種類である。そのうち最も安価な処方の組み合わせとして「1 日に 240mg を 1 バイアル」を 1 日処方数として設定した。

上述の各薬剤の 1 日処方数に使用されるバイアルあたりの薬価を乗じ、五捨五入の計算方

法に従い 1 日薬価を算出した。各レジメン、投与経路、1 日処方数、及び 1 日薬価を表 4-16 に示す。

表 4-16. 各レジメン、投与経路、1 日処方数、及び 1 日薬価

薬剤	1 回用量	投与経路	用法	1 日処方数	1 日薬価 (円)*
トラスツズマブ デルクステカン	6.4mg/kg	静注	3 週に 1 回	4.22 バイアル	696,350
ニボルマブ	240mg	静注	2 週に 1 回	240mg 1 バイアル	413,990

* 注射薬に関しては用法・用量に従った投与 1 回あたりに発生する費用

注射に伴う手技料及び加算の診療報酬を表 4-17 のように設定した。点滴注射及び外来化学療法加算は、1 日につき算定されるため、表 4-16 のレジメンに従い、分析対象技術では 3 週に 1 回、比較対照技術では 2 週に 1 回として算定した。

表 4-17. 注射に伴う手技料及び加算診療報酬 [40]

診療行為名	診療報酬区分コード	診療点数 (点)
点滴注射	G004 3	49
外来化学療法加算 A 15 歳以上	G	535*

* 外来化学療法加算 1 及び 2 の平均値を設定

(2) 四次治療の抗がん剤薬剤費

「Progressed」の健康状態においては四次治療への移行と緩和ケアへの移行を考慮した。基本分析において、分析対象技術、及び比較対照技術による治療後の四次治療の薬剤はいずれもトリフルリジン・チピラシルと設定した（詳細は 4.1.1 項に記載）。規格単位ごとの薬価（規格薬価）一覧を表 4-18 に示す。

表 4-18. 四次治療の薬剤の規格薬価一覧 [39]

薬剤	規格単位	先発品名	先発品薬価 (円)	後発品薬価 (円)
トリフルリジン・チピラシル	15mg 1錠	ロンサーフ配合錠T15	2516.9	NA*
ラシル塩酸塩	20mg 1錠	ロンサーフ配合錠T20	3377	NA*

*

1 回処方量については、添付文書に基づき、分析対象集団の BSA に応じて設定した。J202 試験における分析対象集団の平均身長及び平均体重より、Mosteller の式を用いて BSA を算出

した（表 4-14）。BSA 1.53 -1.69 m² ではトリフルリジン・チピラシル塩酸塩の 1 回処方量は 55 mg であるため、最も安価な処方の組み合わせとなる 15mg 1 錠及び 20mg 2 錠を 1 回処方数とした。用法が 1 日 2 回投与であり、1 日処方数に表 4-18 に示す各規格薬価を乗じ、五捨五入の計算方法に従い 1 日薬価を算出した（表 4-19）。

表 4-19 四次治療の薬剤のレジメン、1 日処方数、及び 1 日薬価 [45]

薬剤	1 回用量	投与 経路	用法	1 日処方数	1 日 薬価（円）
トリフルリジン・チピラシル塩酸塩	55mg	経口	1 日 2 回、5 日間連続投与 後、2 日間休薬を 2 回繰り返 したのち、14 日間休薬する	15mg 2 錠 20mg 4 錠	18,540

表 4-19 に示す薬剤のレジメンに従い、1 コース（4 週）あたりのレジメン費用は

$$18,540 \text{ (円)} \times 10 \text{ (日)} = 185,400 \text{ (円/4 週)}$$

と計算され、46,350 (円/週) として 1 週薬価を算定した。なお、トリフルリジン・チピラシル塩酸塩は経口投与の薬剤であるため、表 4-17 に示すような注射に伴う手技料を考慮しない。

（3）分析対象技術及び比較対照技術の抗がん剤薬剤費以外の治療内容にかかる費用

「Progression-free」及び「Progressed」の健康状態における抗がん剤以外の費用、及び「重症度 Grade 3 以上の AE」の治療費用については、レセプトにおいて健康状態の定義が困難であるため、胃癌治療を専門とする ■ 名の医師を対象とした治療実態調査の結果をもとにそれぞれの健康状態におけるこれらの治療費用を算出し、設定した。被調査医師については、本治療領域に造詣が深いこと、及び豊富な経験を有していることを条件に、本調査への参加の承諾を得た医師を選定した。

本治療実態調査では、「HER2 陽性の再発・転移性胃癌で 2 レジメンの前治療がある患者」に対する以下の項目について調査を行った。

① 三次治療中の治療内容

- 受診・入院頻度
- 抗がん剤以外の薬剤の使用
- 検査、画像診断及び腫瘍マーカーの実施頻度
- がんの症状に対する処置
- 疼痛管理のための放射線治療

- ② 三次治療進行後の治療方針
 - 三次治療進行後に四次治療へ移行する患者と緩和的治療へ移行する患者の割合
- ③ 三次治療進行後の四次治療の治療内容
 - 受診・入院頻度
 - 抗がん剤以外の薬剤の使用
 - 検査、画像診断及び腫瘍マーカーの実施頻度
 - がんの症状に対する処置
 - 疼痛管理のための放射線治療
- ④ 三次治療進行後の緩和的治療の治療内容
 - 受診・入院頻度
 - 疼痛管理のための薬剤の使用
 - 検査、画像診断及び腫瘍マーカーの実施頻度
 - がんの症状に対する処置
 - 疼痛管理のための放射線治療
- ⑤ 終末期（死亡前3ヵ月）の治療内容
 - 受診・入院頻度
 - 疼痛管理のための薬剤の使用
 - 輸血頻度
- ⑥ 三次治療中の重症度Grade3以上の下記AE発現に対する治療内容
 - 食欲不振、貧血、恶心・嘔吐、倦怠感、呼吸困難、発熱性好中球減少症、ILD、左室駆出率低下、肺炎、肝機能障害発現時の治療内容

分析対象集団と合致した集団の治療方針を調査するため、三次治療においてニボルマブによる治療を行う患者を想定し、被調査医師より回答を得た。四次治療については、想定される治療が多岐にわたり、個別の抗がん剤の薬剤レジメンについて回答を得るのは困難であるため、実臨床において前述の想定患者が「Progressed」の健康状態になった場合に、四次治療として一般的に用いられる抗がん剤の薬剤レジメンを想定した上での回答を得た。

調査票は診療ガイドライン等 [14] から想定され得る治療内容を抽出し作成した。調査は2021年1月及び2月に実施し、回答を寄せた医師に対して各治療内容の実施割合及び頻度を尋ねた。なお、本調査で用いた調査票については、別添の「治療実態調査_調査票」、「治療実態調査_別紙_CTCAE」、及び「治療実態調査_別紙_検査項目リスト」に示す。

抗がん剤以外の治療内容にかかる費用の算出には、治療実態調査で得られた治療内容の各項目の実施割合及び頻度に当該項目に対して算定される診療報酬を積算し、各項目の治療費用を算出した。被調査医師ごとに抗がん剤以外の治療内容にかかる費用を算出した後、全被調査

医師■名の治療内容にかかる費用の算出値の平均値を設定した。

上記費用の算出には、2020年度診療報酬及び2020年12月11日適用薬価基準[40, 46]を用い、以下の方針に基づき実施した。

① 薬剤費

薬剤費の算出にはすべて先発品の薬剤を利用することを想定した。剤型ごとに下記方法で薬剤ごとの単位期間（三次、及び四次治療では3週間、緩和的治療、及び終末期では1ヵ月（30日））あたりの薬剤費を算出した後、診療報酬の算定ルールに則り、これらの薬剤費を診療報酬点数に変換して得られる診療報酬点数を10倍した値を薬剤費とした。

A) 錠剤

1日薬価に単位期間あたりの投与日数を乗算し、単位期間あたりの薬剤費とした。1日薬価の算出にあたっては薬剤ごとに1mgあたり薬価を算出後、1日投与量[mg]を乗算し、1日薬価を算出した。なお、複数規格のある錠剤については各規格の1mgあたり薬価を算出後、単純平均した値を1mgあたり薬価とした。

B) 注射薬

1バイアルあたり薬価、1回処方数及び単位期間あたりの処方回数を乗算することにより、単位期間あたりの薬剤費を計算した。1回処方数の算出については1回投与量を上回るバイアル数を選択し、残薬廃棄されることを前提とした。

C) 貼付剤（フェンタニル）

1日薬価に単位期間あたりの投与日数を乗算し、単位期間あたりの薬剤費とした。1日薬価の算出にあたっては1mgあたり薬価に1日投与量[mg]を乗算した。なお、1mgあたり薬価については、各規格の1mgあたり薬価を算出後、単純平均した値を用いた。

② 入院費用

入院費用については、調査で得られた入院日数に診断群分類に基づく点数または「診療報酬点数 第1章基本診療料 第2部入院料等」で規定された点数を乗算することにより算出した。集計に用いた診断群分類及び診療報酬点数は集計項目ごとに以下のように定義した。

（ア）三次治療、四次治療中の入院費用

三次治療、四次治療中の入院は胃癌治療の管理目的のための入院であるとし、診断群分類「胃の悪性腫瘍 手術：なし 手術処置等 2：なし」（診断群分類番号：060020xx99x0xx）を用いた。

（イ）三次治療後の緩和的治療及び死亡3ヵ月前の緩和的治療の入院費用

緩和ケア病棟による入院を想定し、「A310 緩和ケア病棟入院料」を用いた。

(ウ) 重症度 Grade 3 以上の AE 発現時の入院費用

AE のうち肺炎、ILD、呼吸困難、左室駆出率低下、及び肝機能障害については、調査実施時に医学専門家から他科への紹介となると回答を得たため、各 AE に最も近いと考えられる包括医療費支払い制度（DPC）診断群分類の点数として、それぞれ「肺炎等（市中肺炎以外かつ 15 歳以上 65 歳未満）手術:なし 手術処置等 2:なし 定義副傷病:なし」（診断群分類番号:0400800299x00x）、「間質性肺炎 手術処置等 2:なし」（診断群分類番号:040110xxxxx0xx）、「心不全 手術:なし 手術処置等 1:なし 手術処置等 2:なし 定義副傷病:なし」（診断群分類番号:050130xx99000x）（呼吸困難、左室駆出率低下で同じものを想定）、「劇症肝炎、急性肝不全、急性肝炎 手術:なし 手術処置等 2:なし」（診断群分類番号:060270xx99x0xx）を用いた。肺臓炎の入院費用は ILD と同じと仮定した。

その他の AE については、胃癌治療に付随するものと考え、診断群分類「胃の悪性腫瘍 手術:なし 手術処置等 2:なし」（診断群分類番号:060020xx99x0xx）を用いた。

③ データの補完

回答が得られなかつた治療内容に関する調査項目の値については、他の回答者の当該調査項目に対する回答から算出した平均値によりこれを補完した。

被調査医師別の調査回答の集計結果を表 4-20 に示す。ある回答者の集計結果が、他の回答者の集計結果と比較して乖離が大きい場合には、その医師の調査回答を確認し、誤回答（数字の書き間違い、桁間違い）と思われるような回答がないかを確認した。他の回答者の集計結果との乖離が大きかった回答すべてについて、誤回答と思われる回答はないと判断し、全回答者の回答を集計に含めることとした。なお、恶心と嘔吐の AE の事象は同時に発生し、かつその治療内容は「恶心・嘔吐」で共通であると考え、分析モデルでは恶心の発生事象のみを考慮し、治療実態調査においては「恶心・嘔吐」が起きた場合の治療内容について回答を収集した。また、肺臓炎が起きた場合の治療内容は ILD が起きた場合のそれと同等であると考え、分析モデルでは ILD または肺臓炎の発生事象を考慮し、治療実態調査においては ILD が起きた場合の治療内容について回答を収集した。

表 4-20. 回答医師別の費用集計結果

医師 No.	Progression-free の健康状態における治療費用 (円)	Progression-free の健康状態における放射線治療費用 (円)	三次治療後の治療方針の割合 (%)		増悪後の四次治療 (円)	増悪後の緩和ケア (円)	四次治療放射線治療 (円)	緩和ケアでの放射線治療費用 (円)	終末期の治療費用 (円)
			四次治療	緩和ケア					
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

表 4-20. 回答医師別の費用集計結果（続き）

* 平均値との比較、及び、箱ひげ図を目視にて確認した結果、他の回答者と集計結果が乖離していたが、誤回答（数字の書き間違い、桁間違い）ではないと思われる内容であったため、外れ値の処理は行っていない

治療実態調査をもとに算出した費用を表 4-21 に示す。

分析モデルでは比較対照技術における「Progression-free on treatment (比較対照技術)」及び「Progression-free off treatment (比較対照技術)」の健康状態における抗がん剤以外の治療費用は同等と考え、両健康状態間で同じ「Progression-free」の健康状態の治療費用を用いた。

分析対象技術においては臨床試験において重篤な ILD が発現していることから、実臨床下において ILD に対する慎重な対応が必要と考えられるため、胸部 X 線検査及び胸部 CT 検査による定期的なモニタリングを別途考慮した。胃癌医師 ■ 名 (トラスツズマブ デルクステカン処方経験なし ■ 名、経験あり ■ 名) を対象とした Web 調査では、トラスツズマブ デルクステカン処方経験ありの胃癌医師において、「胸部 CT 検査」、及び「胸部 X 線検査」の検査について、胸部 CT 検査で ■ 、胸部 X 線検査で ■ の医師が投与期間中に「定期的に実施する」と回答し、その実施頻度は胸部 CT 検査で ■ に 1 回、胸部 X 線検査で ■ に 1 回と答えた割合が最も高かった*1 [47]。したがって、本分析ではトラスツズマブ デルクステカンによる治療期間中は全例で胸部 CT 検査を ■ おきに、胸部 X 線検査を ■ 間隔でそれぞれ 1 回実施するものとした。ただし、CT 検査については、治療実態調査において回答した医師全 ■ 名で実施割合*2 が ■ 、三次治療開始後 6 カ月間における実施頻度が全 ■ 名で ■ に 1 回以上であったことから、トラスツズマブ デルクステカン治療期間中の胸部 CT 費用は、治療実態調査で得られた「Progression-free」の健康状態の CT 検査費用に包含される想定して、別途の費用加算を実施しなかった。X 線検査については、治療実態調査において回答した医師 ■ 名中 ■ 名で実施割合*2 が ■ であった一方、■ 名で実施割合*2 が ■ % であり、回答に差がみられ、さらに三次治療開始後 6 カ月間における実施頻度も ■ に 1 回を下回る回答がみられた (実施割合*2 ■ と回答した ■ 名中 ■ 名で実施頻度が ■ に 1 回未満)。このため、治療実態調査で得られた X 線検査費用に加え、■ ■ に 1 回の胸部 X 線撮影費用を別途加算した。

*2) 被調査医師が主治医として診療する患者を 100%とした場合の検査実施割合を示す

「Progressed」の健康状態における治療費用については、四次治療へ移行する場合と緩和ケアへ移行する場合を想定した。放射線治療は、対象患者に対して永続的に継続されるとは考えにくいため、「Progression-free」、及び「Progressed」の各健康状態において 1 回のみとしてその費用を算定した。

また、終末期費用として、治療実態調査で得た死亡前 3 カ月間の治療費用を分析モデルにおいて患者が「Death」の健康状態に移行する際に 1 回その費用を算定した。

表 4-21. 分析対象技術及び比較対照技術における抗がん剤の薬剤費以外の治療にかかる費用

		単位	集計結果			
			N	平均値	標準偏差	中央値
Progression-free on treatment の 健康状態における 治療費用	分析対象技術	円/週	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	比較対照技術	円/週	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progression-free off treatment の健康状 態における治療費用		円/週	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progression-free での放射線治療費用 (1 回のみ適用)		円/回	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
三次治療後の 治療方針	四次治療を実施	%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	緩和的治療に移行	%	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progressed の健康状態における治療費用						
四次治療の費用		円/週	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
緩和的治療の費用		円/週	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Progressed の放射線治療費用 (1 回のみ適用)						
四次治療での放射線治療費用		円/回	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
緩和的治療での放射線治療費用		円/回	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
終末期の治療費用		円 (3 カ月)	[REDACTED]			
AE 費用 (重症度 Grade 3 以上)	食欲不振	円/イベント	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	貧血	円/イベント	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	悪心	円/イベント	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	倦怠感	円/イベント	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	呼吸困難	円/イベント	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	発熱性好中球減少症	円/イベント	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	ILD/肺臓炎	円/イベント	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	左室駆出率低下	円/イベント	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	肺炎	円/イベント	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

	肝機能障害	円/イベント	■	■	■
--	-------	--------	---	---	---

* 発現頻度が低いことを理由に治療内容について回答が得られなかった回答者がいたため ■ 名とならない

5. 分析結果

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

実施した分析

- | |
|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> 費用効果分析（増分費用効果比（ICER）を算出する） |
| <input type="checkbox"/> 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

4.1.1 項に示す基本分析条件での分析結果を示す。

(a) IHC 3+の分析対象集団

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.542 QALY、増分費用は 5,053,944 円であり、ICER は 9,332,921 円/QALY であった。分析結果の要約及び費用の内訳を表 5-1、5-2 に示す。

表 5-1. 基本分析結果の要約

技術	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
分析対象技術	1.077	0.542	11,632,567	5,053,944	9,332,921
比較対照技術	0.536		6,578,623		

表 5-2. 費用の内訳

A) 健康状態別

健康状態	分析対象技術 (円)	比較対照技術 (円)
Progression-free on treatment	8,286,345	3,538,329
Progression-free off treatment	212,751	0
Progressed	1,632,993	1,517,620
Death	1,500,478*	1,522,674*

* 「Death」の健康状態前 3 カ月間の治療費用を終末期費用として考慮した

B) 費用項目別

項目	分析対象技術 (円)	比較対照技術 (円)
薬剤費（分析対象技術、比較対照技術、四次治療）	8,399,100	3,882,140
手技料 ^{*1}	64,981	46,237
健康状態費用 ^{*2}	1,583,294	1,101,235
AE 治療費用	84,715	26,337
終末期費用	1,500,478	1,522,674

*1) 「Progression-free on treatment」の健康状態において注射に伴う手技料及び加算

*2) 抗がん剤以外の薬剤、検査、画像診断、処置、手術及び放射線治療費用

(b) IHC 2+かつISH +の分析対象集団

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.135 QALY、増分費用は 1,711,459 円であり、ICER は 12,634,662 円/QALY であった。分析結果の要約及び費用の内訳を表 5-3、5-4 に示す。

表 5-3. 基本分析結果の要約

技術	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
分析対象技術	0.686	0.135	7,983,898	1,711,459	12,634,662
比較対照技術	0.550		6,272,439		

表 5-4. 費用の内訳

A) 健康状態別

健康状態	分析対象技術 (円)	比較対照技術 (円)
Progression-free on treatment	4,664,605	3,010,952
Progression-free off treatment	52,794	1,592
Progressed	1,750,104	1,737,965
Death	1,516,396*	1,521,931*

* 「Death」の健康状態前 3 カ月間の治療費用を終末期費用として考慮した

B) 費用項目別

項目	分析対象技術（円）	比較対照技術（円）
薬剤費（分析対象技術、比較対照技術、四次治療）	5,022,791	3,477,177
手技料 ^{*1}	36,270	39,273
健康状態費用 ^{*2}	1,323,727	1,207,721
AE 治療費用	84,715	26,337
終末期費用	1,516,396	1,521,931

*1) 「Progression-free on treatment」の健康状態において注射に伴う手技料及び加算

*2) 抗がん剤以外の薬剤、検査、画像診断、処置、手術及び放射線治療費用

5.1.2 感度分析

主要な分析パラメータ（割引率、患者背景、OS, PFS, TTF の HR、健康状態における費用、AE 発現患者数、AE 治療費用、QOL 値 等）に関する一次元感度分析、確率的感度分析のほか、4.1.1 項に示すシナリオ、1、2 (2(a)、2(b))、及び 3 (3(a)、3(b)) に関する分析（シナリオ分析）を実施した。

1) 一次元感度分析

A) 設定範囲

主要なパラメータについて基本分析設定値（基準値）の 95% CI を用いて一次元感度分析の範囲を設定した。95% CI が報告されていないまたは推定できない変数については基準値±20%の範囲を設定した。費用及び効果の割引率については 0%～4% の範囲を設定した。

B) 結果

(a) IHC 3+の分析対象集団

設定した範囲において一次元感度分析をした結果、ICER への影響が最も大きかったパラメータは「OS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術_IHC 3+」であった。次いで「PFS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術_IHC 3+」、及び「QOL 値_Progression-free_分析対象技術」の順で影響が大きかった。パラメータの範囲と分析結果の一覧を表 5-5 に、ICER への影響が大きかった上位 10 パラメータに対する ICER のトルネード図を図 5-1 に示す。

表 5-5. パラメータの範囲と分析結果 (IHC 3+)

パラメータ名	基準値	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲 (円)	
		下限	上限		下限 ^{*1}	上限 ^{*1}
割引率 (費用)	2%	0%	4%	費用対効果評価ガイドライン	9,611,580	9,075,020
割引率 (効果)	2%	0%	4%	費用対効果評価ガイドライン	8,926,100	9,735,606
年齢	64.2 歳	62.38 歳	66.02 歳	95% CI	9,319,753	9,346,205
体重	58.1 kg	55.94 kg	60.26 kg	95% CI	8,864,848	9,800,994
女性割合	24%	16.5%	31.5%	95% CI	9,330,463	9,335,351
OS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術 _IHC 3+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	8,303,969	13,987,908
PFS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術 _IHC 3+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	10,582,540 ^{*3}	9,470,608 ^{*3}
TTF の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術 _IHC 3+	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	10,195,597	9,332,921
四次治療移行割合	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	9,335,747	9,330,095
四次治療費用	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	±20%	9,315,772	9,350,070
健康状態における治療費用 ^{*2} _Progression-free_比較対照技術、 Progression-free off treatment_分析対象技術	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	9,320,394	9,345,447
健康状態における治療費用 ^{*2} _Progression-free on treatment_分析対象技術	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	9,202,409	9,463,433

AE 発現例数_比較対照技術_倦怠感	3	2.4	3.6	±20%	9,333,033	9,332,808
AE 発現例数_比較対照技術_呼吸困難	2	1.6	2.4	±20%	9,333,391	9,332,450
AE 発現例数_比較対照技術_肝機能障害	14	11.2	16.8	±20%	9,337,225	9,328,617
AE 治療費用_貧血	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	95% CI	9,312,432	9,353,409
AE 治療費用_食欲減退	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	95% CI	9,313,028	9,352,813
AE 治療費用_恶心	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	95% CI	9,330,897	9,334,945
AE 治療費用_倦怠感	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	95% CI	9,330,092	9,335,749
AE 治療費用_呼吸困難	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	95% CI	9,333,794	9,332,048
AE 治療費用_発熱性好中球減少	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	95% CI	9,328,682	9,337,160
AE 治療費用_肝機能障害	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	95% CI	9,337,167	9,328,675
AE 治療費用_ILD/肺臓炎	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	95% CI	9,329,791	9,336,050
AE 治療費用_肺炎	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	[REDACTED] ■	95% CI	9,331,011	9,334,830
QOL 値 _Progression-free_分析対象技術	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	9,829,007	8,884,505
QOL 値 _Progression-free_比較対照技術	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	9,196,882	9,473,045
QOL 値_Progressed	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	9,362,282	9,303,743
QOL 値_一般集団_女性 50-59 歳	0.928	0.910	0.946	95% CI	9,329,229	9,336,612
QOL 値_一般集団_女性 60-69 歳	0.899	0.879	0.919	95% CI	9,332,540	9,333,298

QOL 値_一般集団_女性 70 歳以上	0.828	0.789	0.867	95% CI	9,343,636	9,322,230
QOL 値_一般集団_男性 50-59 歳	0.936	0.915	0.957	95% CI	9,319,102	9,346,732
QOL 値_一般集団_男性 60-69 歳	0.911	0.880	0.942	95% CI	9,328,767	9,336,890
QOL 値_一般集団_男性 70 歳以上	0.866	0.836	0.896	95% CI	9,357,587	9,308,384

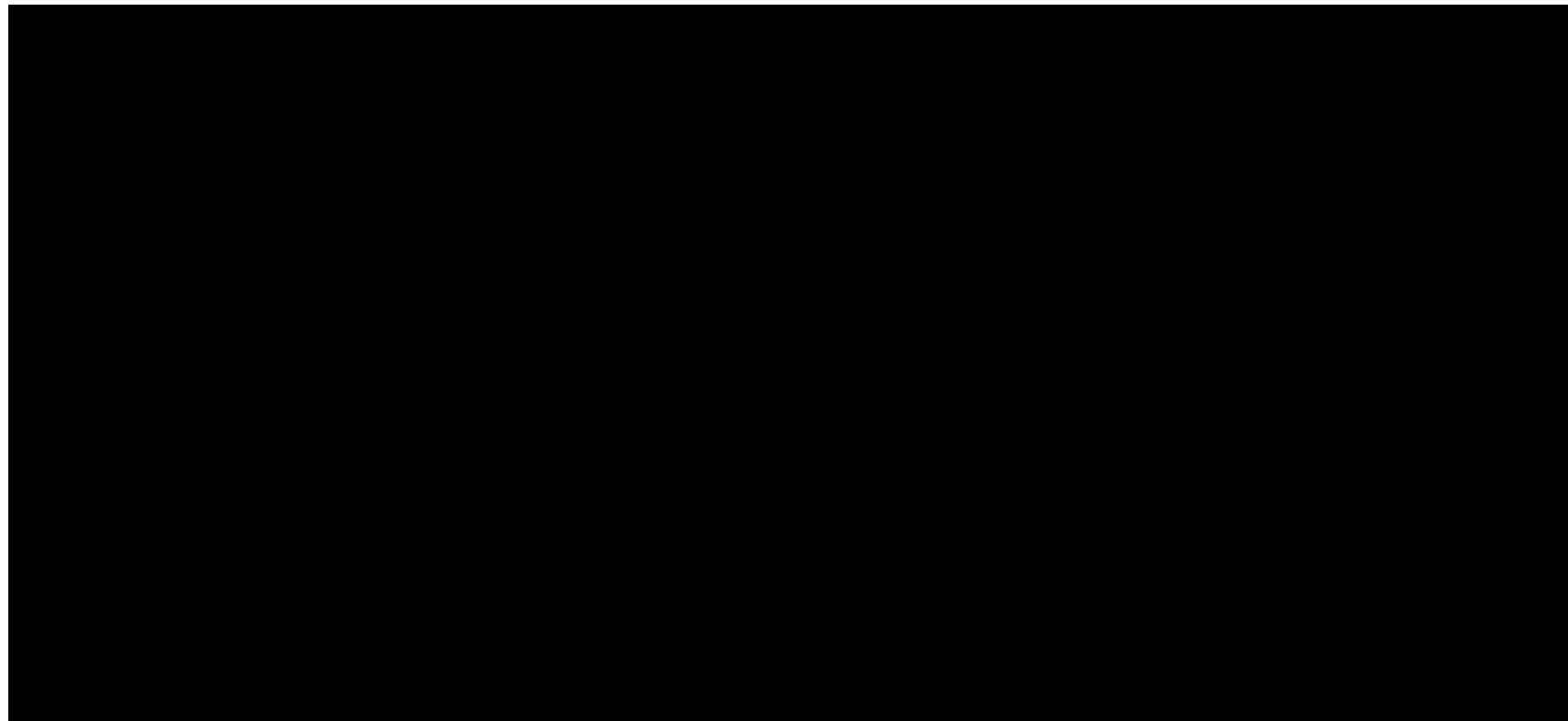
*1) ICER の下限及び上限の値については、それぞれ、パラメータの下限及び上限の値に対応する ICER を示す

*2) 検査、診断費用等を含み、抗がん剤費用は含まない

*3) ICER が最小となる HR に対し、HR を大きくした場合、小さくした場合いずれにおいても ICER は高くなるため、パラメータの下限、上限に対応した ICER の下限、上限値はいずれも基本分析結果より高くなっている

*4) ICER の変動は 1 円未満である

図 5-1. ICER への影響が大きかった上位 10 パラメータに対する ICER のトルネード図 (IHC 3+) *



†: 95% CI の範囲を設定、なし: 基準値±20%の範囲を設定、割引率は 0%~4% の範囲を設定

* ICER の下限及び上限の値については、それぞれ、パラメータの下限及び上限の値に対応する ICER を示す

** ICER が最小となる HR に対し、HR を低くした(下側)及び高くした(上側)場合、いずれの場合においても ICER は高くなるため、識別し易いように HR の上側、下側に対応したそれぞれの ICER の高帯域を分けて表示する

(b) IHC 2+かつISH +の分析対象集団

設定した範囲において一次元感度分析をした結果、ICERへの影響が最も大きかったパラメータは「OS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術_IHC 2+かつISH +」であった。次いで「TTF の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術_IHC 2+かつISH +」、及び「QOL 値_Progression-free_分析対象技術」の順で影響が大きかった。パラメータの範囲と分析結果の一覧を表 5-6 に、ICERへの影響が大きかった上位 10 変数に対する ICER のトルネード図を図 5-2 に示す。

表 5-6. パラメータの範囲と分析結果 (IHC 2+かつISH +)

変数名	基準値	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲 (円)	
		下限	上限		下限 ^{*1}	上限 ^{*1}
割引率 (費用)	2%	0%	4%	費用対効果評価ガイドライン	12,890,310	12,401,164
割引率 (効果)	2%	0%	4%	費用対効果評価ガイドライン	12,133,301	13,127,452
年齢	64.2 歳	62.38 歳	66.02 歳	95% CI	12,620,286	12,649,754
体重	58.1 kg	55.94 kg	60.26 kg	95% CI	11,590,221	13,679,103
女性割合	24%	16.5%	31.5%	95% CI	12,631,621	12,637,666
OS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術_IHC 2+かつISH +	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	7,355,229 ^{*3}	3,153,317 ^{*3}
PFS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術_IHC 2+かつISH +	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	17,763,375 ^{*4}	16,158,479 ^{*4}
TTF の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術_IHC 2+かつISH +	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	15,350,091	12,449,503

四次治療移行割合	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	12,635,851	12,633,473
四次治療費用	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	±20%	12,627,449	12,641,875
健康状態における治療費用 * ² _Progression-free_比較対照技術、Progression-free off treatment_分析対象技術	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	95% CI	12,777,042	12,492,281
健康状態における治療費用 * ² _Progression-free on treatment_分析対象技術	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	95% CI	12,346,965	12,922,359
健康状態における治療費用 * ² _Progressed_四次治療へ移行	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	95% CI	12,631,240	12,638,084
健康状態における治療費用 * ² _Progressed_緩和ケアへ移行	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	95% CI	12,617,637	12,651,687
終末期費用	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	95% CI	12,646,777	12,622,547
AE 発現例数_分析対象技術_貧血	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	±20%	12,594,391	12,674,933
AE 発現例数_分析対象技術_食欲減退	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	±20%	12,592,699	12,676,625
AE 発現例数_分析対象技術_恶心	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	±20%	12,631,452	12,637,872
AE 発現例数_分析対象技術_倦怠感	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	±20%	12,631,093	12,638,231

AE 発現例数_分析 対象技術_発熱性好 中球減少	■	■	■	±20%	12,624,875	12,644,449
AE 発現例数_分析 対象技術_肝機能障 害	■	■	■	±20%	12,624,928	12,644,396
AE 発現例数_分析 対象技術_ILD/肺 臓炎	■	■	■	±20%	12,625,234	12,644,090
AE 発現例数_分析 対象技術_肺炎	■	■	■	±20%	12,627,544	12,641,780
AE 発現例数_比較 対照技術_貧血	38	30.4	45.6	±20%	12,646,995	12,622,329
AE 発現例数_比較 対照技術_食欲減退	9	7.2	10.8	±20%	12,641,474	12,627,850
AE 発現例数_比較 対照技術_恶心	1	0.8	1.2	±20%	12,634,865	12,634,459
AE 発現例数_比較 対照技術_倦怠感	3	2.4	3.6	±20%	12,635,113	12,634,211
AE 発現例数_比較 対照技術_呼吸困難	2	1.6	2.4	±20%	12,636,543	12,632,781
AE 発現例数_比較 対照技術_肝機能障 害	14	11.2	16.8	±20%	12,651,869	12,617,455
AE 治療費用_貧血	■■■■■	■■■■■	■■■■■	95% CI	12,552,755	12,716,569
AE 治療費用_食欲 減退	■■■■■	■■■■■	■■■■■	95% CI	12,555,138	12,714,186
AE 治療費用_恶心	■■■■■	■■■■■	■■■■■	95% CI	12,626,571	12,642,752
AE 治療費用_倦怠 感	■■■■■	■■■■■	■■■■■	95% CI	12,623,354	12,645,970
AE 治療費用_呼吸 困難	■■■■■	■■■■■	■■■■■	95% CI	12,638,152	12,631,172
AE 治療費用_発熱 性好中球減少	■■■■■	■■■■■	■■■■■	95% CI	12,617,715	12,651,609

AE 治療費用_肝機能障害	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	12,651,636	12,617,688
AE 治療費用_ILD/肺臓炎	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	12,622,152	12,647,172
AE 治療費用_肺炎	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	12,627,028	12,642,295
QOL 値 _Progression-free_分析対象技術	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	13,838,792	11,623,304
QOL 値 _Progression-free_比較対照技術	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	12,030,807	13,302,338
QOL 値 _Progressed	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	95% CI	12,646,228	12,623,117
QOL 値_一般集団_女性 50-59 歳	0.928	0.910	0.946	95% CI	12,630,173	12,639,150
QOL 値_一般集団_女性 60-69 歳	0.899	0.879	0.919	95% CI	12,634,327	12,634,994
QOL 値_一般集団_女性 70 歳以上	0.828	0.789	0.867	95% CI	12,647,421	12,621,928
QOL 値_一般集団_男性 50-59 歳	0.936	0.915	0.957	95% CI	12,617,856	12,651,453
QOL 値_一般集団_男性 60-69 歳	0.911	0.880	0.942	95% CI	12,630,269	12,638,859
QOL 値_一般集団_男性 70 歳以上	0.866	0.836	0.896	95% CI	12,663,994	12,605,466

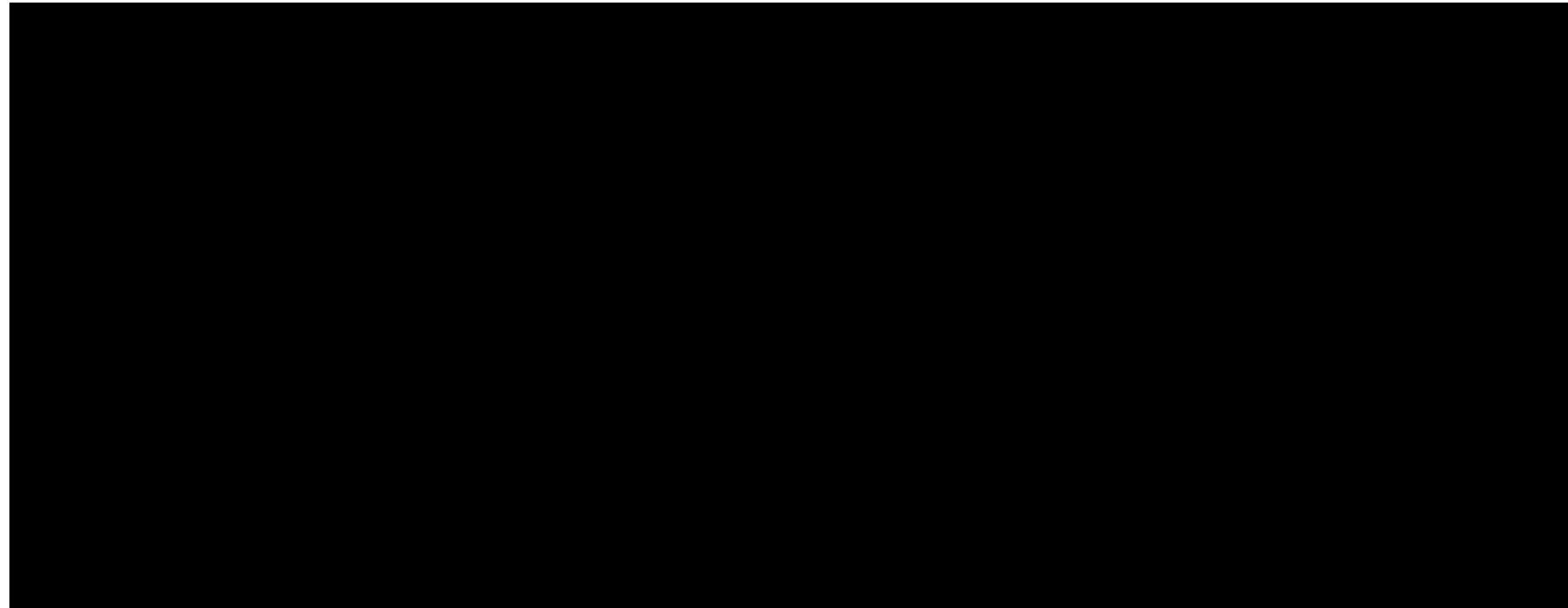
*1) ICER の下限及び上限の値については、それぞれ、パラメータの下限及び上限の値に対応する ICER を示す

*2) 検査、診断費用等を含み、抗がん剤費用は含まない

*3) ICER が最大となる HR に対し、HR を大きくした場合、小さくした場合いずれにおいても ICER は低くなるため、パラメータの下限、上限に対応した ICER の下限、上限値はいずれも基本分析結果のそれらの値より低値を示す

*4) ICER が最小となる HR に対し、HR を大きくした場合、小さくした場合いずれにおいても ICER は高くなるため、パラメータの下限、上限に対応した ICER の下限、上限値はいずれも基本分析結果のそれらの値より高値を示す

図 5-2. ICER への影響が大きかった上位 10 パラメータに対する ICER のトルネード図 (IHC 2+かつ ISH +) *



†: 95% CI の範囲を設定、なし: 基準値±20%の範囲を設定、割引率は 0%~4%の範囲を設定

* ICER の下限及び上限の値については、それぞれ、パラメータの下限及び上限の値に対応する ICER を示す

** ICER が最大となる HR に対し、HR を低くした(下側)及び高くした(上側)場合、いずれの場合においても ICER は低くなるため、識別し易いように HR の下側、上側に対応したそれぞれの ICER の低帯域を分けて表示する

*** ICER が最小となる HR に対し、HR を低くした(下側)及び高くした(上側)場合、いずれの場合においても ICER は高くなるため、識別し易いように HR の上側、下側に対応したそれぞれの ICER の高帯域を分けて表示する

2) 確率的感度分析

- 設定範囲

確率（割合）及び QOL 値についてはベータ分布、費用及びイベント数についてはガンマ分布、及び HR については対数正規分布、患者背景（年齢、体重）については正規分布をそれぞれ仮定した。これらのパラメータの分布の範囲については、いずれも基準値の標準誤差（SE）をもとに設定したが、SE が報告されていない、または推定できないパラメータの分布の範囲については、一律に基準値の±10%と設定した。各パラメータの分布の設定の詳細を Appendix 表 9-3 に示す。

- 結果

- (a) IHC 3+の分析対象集団

確率的感度分析の結果、分析対象技術の比較対照技術に対する ICER の閾値を 750 万円/QALY、1125 万円/QALY、及び 1500 万円/QALY とした場合の分析対象技術の費用対効果が良好となる確率はそれぞれ、13.48%、69.30%、及び 93.10% であった。増分費用と増分効果の散布図を図 5-3 に、及び費用対効果受容曲線を図 5-4 に示す。

図 5-3. 増分費用と増分効果の散布図 (IHC 3+)

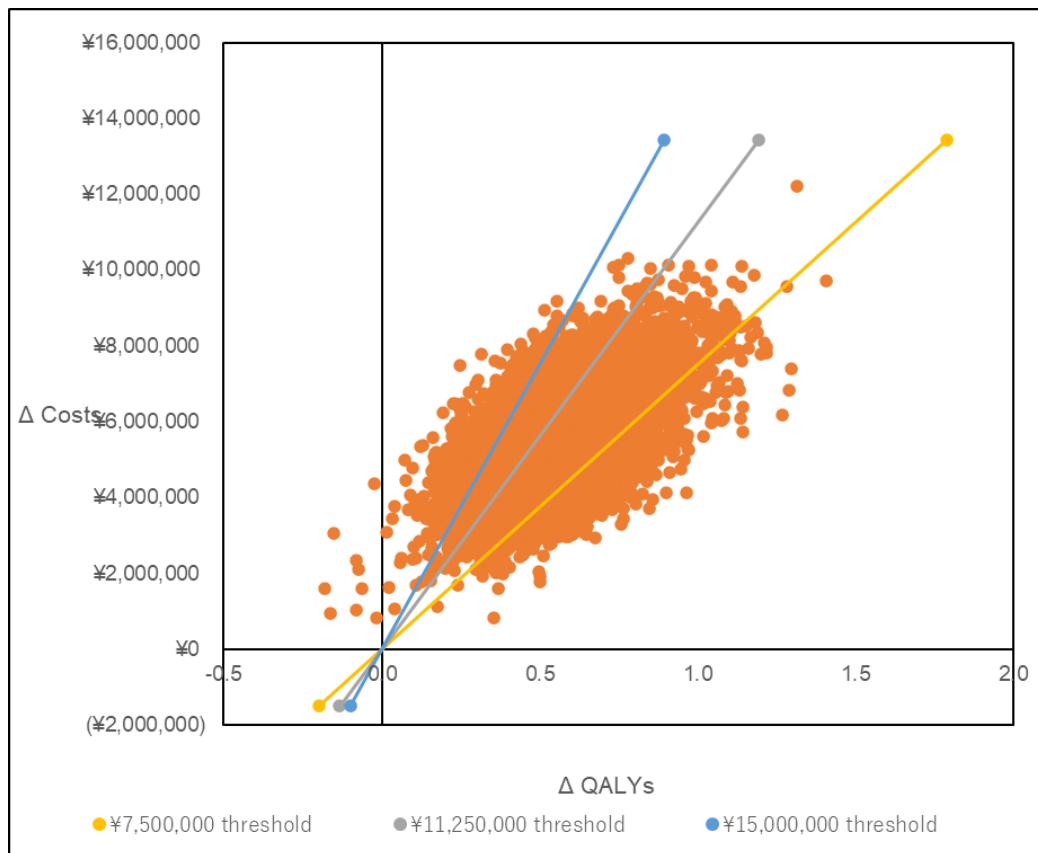
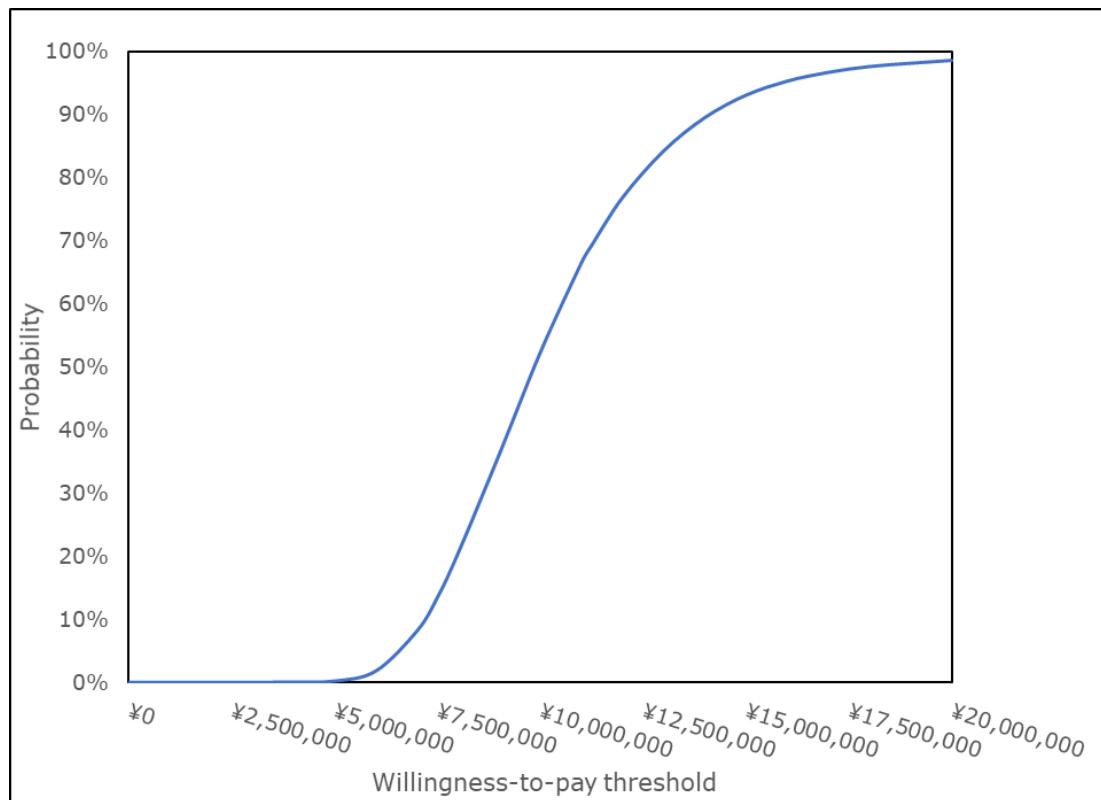


図 5-4. 費用対効果受容曲線 (IHC 3+)



(b) IHC 2+かつISH +の分析対象集団

確率的感度分析の結果、分析対象技術の比較対照技術に対する ICER の閾値を 750 万円/QALY、1125 万円/QALY、及び 1500 万円/QALY とした場合の分析対象技術の費用対効果が良好となる確率はそれぞれ、15.20%、45.52%、及び 59.48% であった。増分費用と増分効果の散布図を図 5-5 に、及び費用対効果受容曲線を図 5-6 に示す。

図 5-5. 増分費用と増分効果の散布図 (IHC 2+かつISH +)

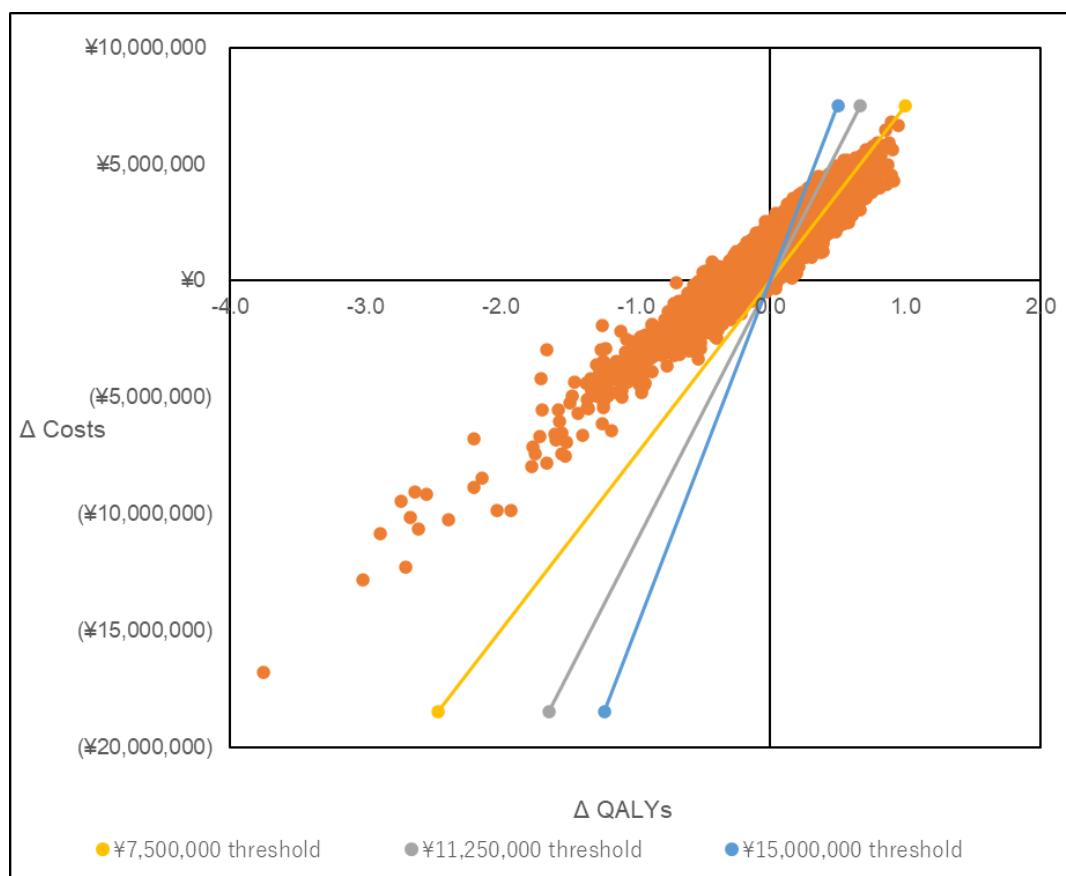
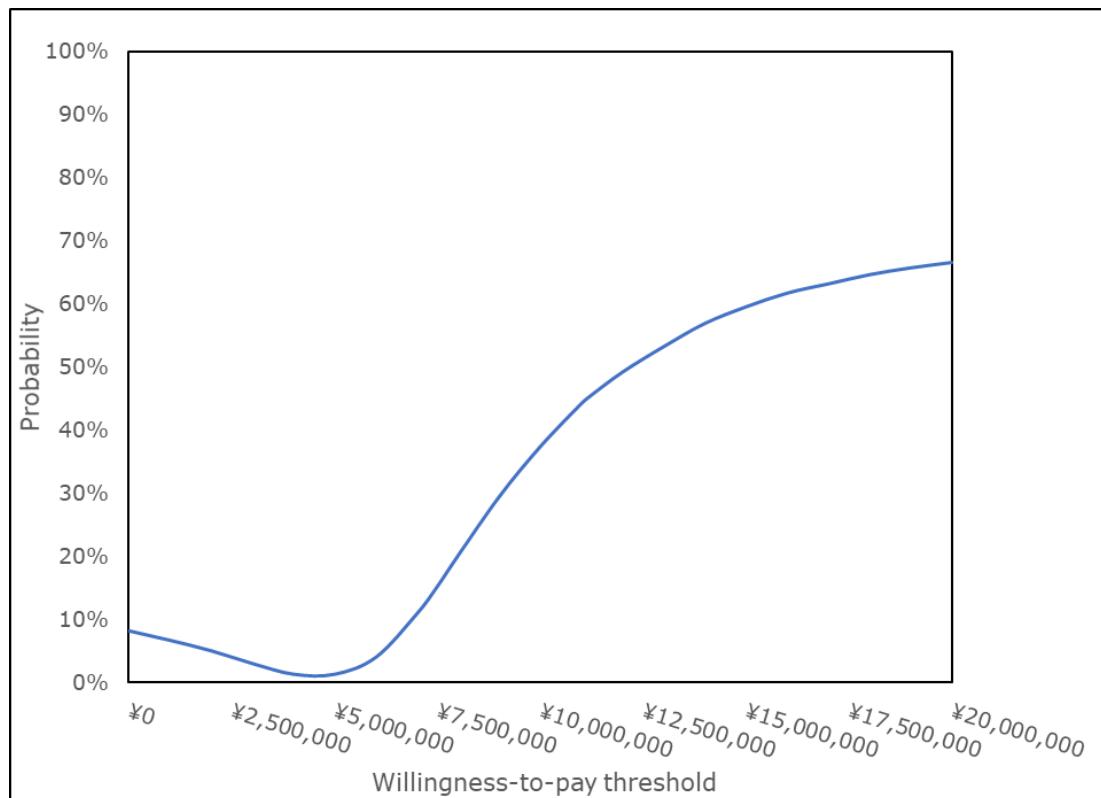


図 5-6. 費用対効果受容曲線 (IHC 2+かつISH +)



3) シナリオ分析 1: HER2 陽性全体を分析対象集団とした分析

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.462 QALY、及び増分費用は 4,349,788 円であり、ICER は 9,420,760 円/QALY であった。分析結果の要約を表 5-7 に示す。

表 5-7. シナリオ分析 1 の結果の要約

技術	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
分析対象技術	0.995	0.462	10,787,444	4,349,788	9,420,760
比較対照技術	0.533		6,437,655		

4) シナリオ分析 2: 比較対照技術の臨床エビデンスを ATTRACTION-2 試験の成績とした分析

(a) IHC 3+の分析対象集団

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.489 QALY、及び増分費用は

5,206,834 円であり、ICER は 10,644,404 円/QALY であった。分析結果の要約を表 5-8 に示す。

表 5-8. シナリオ分析 2(a) の結果の要約

技術	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
分析対象技術	1.077	0.489	11,632,567	5,206,834	10,644,404
比較対照技術	0.588		6,425,733		

(b) IHC 2+かつ ISH +の分析対象集団

IHC 2+かつ ISH +の分析対象集団における比較対照技術の臨床エビデンスとして ATTRACTION-2 試験の成績を用いた分析では、MAIC による調整後の HR の推定ができないため分析不能と判断した。

5) シナリオ分析 3: 分析期間を 60 カ月間とした分析

(a) IHC 3+の分析対象集団

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.502 QALY、及び増分費用は 4,903,873 円であり、ICER は 9,764,769 円/QALY であった。分析結果の要約を表 5-9 に示す。

表 5-9. シナリオ分析 3(a) の結果の要約

技術	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
分析対象技術	1.038	0.502	11,481,779	4,903,873	9,764,769
比較対照技術	0.536		6,577,906		

(b) IHC 2+かつ ISH +の分析対象集団

分析対象技術の比較対照技術に対する増分効果は 0.127 QALY、及び増分費用は 1,659,821 円であり、ICER は 13,106,542 円/QALY であった。分析結果の要約を表 5-10 に示す。

表 5-10. シナリオ分析 3(b) の結果の要約

技術	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用 (円)	増分費用 (円)	ICER (円/QALY)
分析対象技術	0.674	0.127	7,913,780	1,659,821	13,106,542
比較対照技術	0.547		6,253,959		

5.1.3 分析方法および結果の妥当性に関する考察

本分析では Partitioned SA により分析対象技術の比較対照技術に対する費用対効果を生涯において分析した。

分析対象技術の薬剤費は対象患者の体重に依存する。しかし J202 試験日本人集団の体重の平均値の分布を正規分布と仮定したもとで分析対象技術の処方量を算出することで不確実性を考慮し、日本人に適した処方量を設定したものと考える。各健康状態における治療の費用、及び AE の治療の費用については、治療実態調査の結果をもとに算出しているため、日本の実臨床の実態を反映しているものと考える。

分析対象集団のエビデンスとして、J202 試験の主要コホートのうち IHC 3+、及び IHC 2+かつ ISH + それぞれのサブグループの試験成績を用いた。分析対象集団として IHC 2+かつ ISH + のサブグループの被験者数が少ないため、結果の不確実性が高いと考えられた。そこで感度分析のほかにシナリオ分析として HER2 陽性全体を分析対象集団とした分析を実施した。その結果は IHC 3+ の基本分析の ICER の値と大差なかった。

分析対象技術の OS、PFS、及び TTF の長期生存曲線については、いずれもこれらの値の J202 試験のカプランマイヤー法によって推定した生存曲線をもとに、パラメトリックな統計モデルと確率分布を選択して用いて外挿したが、これらの値の長期予後について臨床専門家の意見を聴取し、実臨床を反映した統計モデルと確率分布を選択した。さらに、統計モデルを用いた長期予後推移に関する不確実性を考慮し、短期（分析期間を 60 カ月とした）の分析をシナリオ分析として実施した。その結果は基本分析のそれらと大差なかった。

5.1.4 分析結果の解釈

対象集団	三次治療の化学療法を実施する、以下に示す (a) 及び (b) の集団 (a) HER2 陽性 (IHC 3+) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者 (b) HER2 陽性 (IHC 2+かつ ISH +) の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者
------	---

比較対照	ニボルマブ
ICER の基準値	<input type="checkbox"/> 通常の品目 <input checked="" 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	(a) IHC 3+の集団 <input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input checked="" type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超) かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超) かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等 (あるいは劣り)、かつ費用が高い (b) IHC 2+かつISH +の集団 <input type="checkbox"/> 費用削減あるいはドミナント <input type="checkbox"/> 500 万円以下 (750 万円以下) <input type="checkbox"/> 500 万円超 (750 万円超) かつ 750 万円以下 (1125 万円以下) <input checked="" type="checkbox"/> 750 万円超 (1125 万円超) かつ 1000 万円以下 (1500 万円以下) <input type="checkbox"/> 1000 万円超 (1500 万円超) <input type="checkbox"/> 効果が同等 (あるいは劣り)、かつ費用が高い
そのように判断した理由	基本分析の結果、分析対象技術の比較対照技術に対する ICER は (a) IHC 3+の集団において約 933 万円、(b) IHC 2+かつISH +の集団において約 1263 万円であった。また、分析不能と判断したシナリオ分析以外において ICER の所属する区間に変わりはなかったため、上記のように判断した。

5.1.5 価格調整率の重み [該当する場合のみ]

██████████に、100 床以上の病床を有する病院に勤務する胃癌診療医 █ 名を対象に、本剤の受容性を把握することを目的として Web 定量調査を行った。調査の結果、本剤発売から 1 年後における HER2 陽性の治癒切除不能な進行または再発の胃癌患者に対する処方治療ライン別のトラスツズマブ デルクステカンの処方割合は、三次治療及び四次治療でそれぞれ、████ であると予想された [48]。1 年後に達するまではトラスツズマブ デルクステカンの処方割合は線形に上昇すると仮定し、本剤発売後 1 年間の処方割合は、三次治療及び四次治療でそれぞれ、1 年後の予想割合の半分の █████ であると仮定した。また、2020 年度にステージ IV の一次治療の薬物治療を受ける推定胃癌患者数は █████ 人であった* [49]。Web 定量調査から得られた治療ライン移行率* [50] を一次治療の推定患者数に乗じることにより、治療ライン別の患者数を三次治療 █████ 人、及び四次治療 █████ 人と推定した (表 5-11)。これらの推定患者数に治療ライン別のトラスツズマブ デルクステカンの処方割合を乗じることにより、トラスツズマブ デルクステカン発売後 1 年間の患者数を三次治療 █████ 人、四次治療 █████ 人、及び全体 █████ 人と推定した。

表 5-11. トラスツズマブ デルクステカン発売後 1 年間の治療ライン別予測患者数

治療ライン	前治療からの移行率	推定患者数①	レジメンごとのトラスツズマブ デルクステカンの処方割合②	発売後 1 年間の予測患者数①×②
一次治療	*	■	**	-**
二次治療	■	■	**	-**
三次治療	■	■	■	■
四次治療	■	■	■	■

* 前治療からの移行率であるため、「-」と表記した

** 本分析対象集団は三次治療以降の集団であるため、「-」と表記した

J202 試験の主要コホート 125 人のうち、HER2 status ごとの患者割合は (a) IHC 3+ が 76.8% (96/125)、(b) IHC 2+かつISH + が 23.2% (29/125) であった。トラスツズマブ デルクステカン発売後 1 年間の治療ライン別予測患者数全体の ■ 人に対して、J202 試験 HER2 status ごとの患者割合を乗じることにより、本分析における分析対象集団の使用患者数は以下のとおりと判断した。

5.1.6 価格の引き上げ [該当する場合のみ]

該当なし

5.2 公的介護費用や生産性損失を含めた分析 [該当する場合のみ]

該当なし

5.3 その他の分析 [該当する場合のみ]

該当なし

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
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]

7. 実施体制



8. 参考文献

1. 第一三共株式会社. エンハーツ点滴静注用 100mg 申請資料概要 2.5(2020 年 8 月 21 日承認).
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
3. 公益財団法人がん研究振興財団. がんの統計'19 Cancer statistics in Japan-2019 [cited 2021 April 5]. Available from: https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2019/cancer_statistics_2019.pdf.
4. Terashima M, Kitada K, Ochiai A, Ichikawa W, Kurahashi I, Sakuramoto S, et al. Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer. *Clin Cancer Res*. 2012;18(21):5992-6000.
5. Matsusaka S, Nashimoto A, Nishikawa K, Miki A, Miwa H, Yamaguchi K, et al. Clinicopathological factors associated with HER2 status in gastric cancer: results from a prospective multicenter observational cohort study in a Japanese population (JFMC44-1101). *Gastric Cancer*. 2016;19(3):839-51.
6. Seo KW, Jeon T, Kim S, Kim SS, Kim K, Suh BJ, et al. Epidemiologic Study of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Expression in Advanced/Metastatic Gastric Cancer: an Assessment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Status in Tumor Tissue Samples of Gastric and Gastro-Esophageal Junction Cancer. *J Gastric Cancer*. 2017;17(1):52-62.
7. Son HS, Shin YM, Park KK, Seo KW, Yoon KY, Jang HK, et al. Correlation between HER2 Overexpression and Clinicopathological Characteristics in Gastric Cancer Patients Who Have Undergone Curative Resection. *J Gastric Cancer*. 2014;14(3):180-6.
8. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. *Mod Pathol*. 2012;25(5):637-50.
9. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(5):640-53.

10. Lee HE, Park KU, Yoo SB, Nam SK, Park DJ, Kim HH, et al. Clinical significance of intratumoral HER2 heterogeneity in gastric cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1448-57.
11. Pietrantonio F, Caporale M, Morano F, Scartozzi M, Gloghini A, De Vita F, et al. HER2 loss in HER2-positive gastric or gastroesophageal cancer after trastuzumab therapy: Implication for further clinical research. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2859-64.
12. Saeki H, Oki E, Kashiwada T, Arigami T, Makiyama A, Iwatsuki M, et al. Re-evaluation of HER2 status in patients with HER2-positive advanced or recurrent gastric cancer refractory to trastuzumab (KSCC1604). *Eur J Cancer*. 2018;105:41-9.
13. 第一三共株式会社. 社内資料.
14. 日本胃癌学会編. 胃癌治療ガイドライン医師用 2018年1月改定. 5th ed. [cited 2020 Mar]. Available from: <http://www.jgca.jp/guideline/fifth/>.
15. 日本胃癌学会ガイドライン委員会. 進行・再発胃癌／胃食道接合部癌治療に対する三次治療以後におけるTrifluridine/tipiracil (TAS-102) のプラセボ対象二重盲検ランダム化第III相試験 (TAGS) に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント [cited 2019 Sep].
16. 日本胃癌学会ガイドライン委員会. 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する進行・再発胃癌／胃食道接合部癌治療に対するペムブロリズマブ単剤療法に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント [cited 2019 Mar].
17. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
18. 日本胃癌学会ガイドライン委員会. HER2 陽性の進行・再発胃癌／胃食道接合部癌治療に対する三次治療以後としての Trastuzumab deruxtecan (トラスツズマブ デルクステカン) のランダム化第II相試験 (DESTINY-Gastric01) に関する日本胃癌学会ガイドライン委員会のコメント [cited 2020 Oct].
19. 第一三共株式会社. エンハーツ適正使用ガイド.(2020年9月改定).
20. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. エンハーツ点滴静注用（胃癌）第一三共株式会社審査報告書.
21. 政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業）. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第2版 2019 [cited 2020 December]. Available from: https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf.

22. National Institute for Health and Care Excellence. Single technology appraisal: User guide for company evidence submission template [cited 2020 October 28]. Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg24/chapter/clinical-effectiveness#quality-assessment-of-the-relevant-clinical-effectiveness-evidence>.
23. Downs SH BN. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377-84.
24. PRISMA. PRISMA Statement [cited 2020 July 15]. Available from: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Default.aspx>.
25. Satoh T, Kang YK, Chao Y, Ryu MH, Kato K, Cheol Chung H, et al. Exploratory subgroup analysis of patients with prior trastuzumab use in the ATTRACTION-2 trial: a randomized phase III clinical trial investigating the efficacy and safety of nivolumab in patients with advanced gastric/gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer*. 2020;23(1):143-53.
26. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, Ryu MH, Sakai D, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2419-30.
27. Shitara K, Iwata H, Takahashi S, Tamura K, Park H, Modi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive gastric cancer: a dose-expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):827-36.
28. Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10111):2461-71.
29. CONSORT Group. CONSORT 2010. 2010 [cited 2020 Jan 14]. Available from: <http://www.consort-statement.org/>.
30. ISPM - University of Bern. Strengthen the Reporting of Observational Studies in Epidemiology [cited 2020 October 28]. Available from: <http://stroke-statement.org/>.
31. ト拉斯ツズマブ治療歴のある HER2 陽性切除不能進行・再発胃癌患者に対する 3 次治療以降の単剤治療成績に関する後向き観察研究 研究計画書第 1.0 版. 2020.
32. Phillippe DM, Ades, A.E., Dias, S., Palmer, S., Abrams, K.R., Welton, N.J. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect

comparisons in submission to NICE. 2016 Available from:

<http://www.nicedsu.org.uk>.

33. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol.* 2012;12:9.
34. 丹後俊郎. メタ・アナリシス入門 エビデンスの統合をめざす統計手法. 東京:朝倉書店; 2002.
35. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1 (updated September 2020). 2020 Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
36. Woods B SE, Palmer S, Latimer N, Soares M. NICE DSU Technical Support Document 19. Partitioned Survival Analysis for Decision Modelling in Health Care: A Critical Review. 2017 Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>.
37. Latimer N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011 Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>.
38. Daiichi Sankyo Co. L. Clinical Study Report DS-8201-A-J202 Version 1.0. 2020.
39. 厚生労働省. 薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について（令和3年4月1日適用） [cited 2021 19 March]. Available from:
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2021/04/tp20210401-01.html>.
40. 診療点数早見表 2020年4月版. 医学通信社.
41. Shiroiwa T, Fukuda T, Ikeda S, Igarashi A, Noto S, Saito S, et al. Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. *Qual Life Res.* 2016;25(3):707-19.
42. 第一三共株式会社. 社内資料 (J202 試験 QOL 集計結果).
43. 第一三共株式会社. エンハーツ®点滴静注用 100mg. 2020年5月改訂 (第2版).
44. 小野薬品工業株式会社. オプジー®点滴静注 20mg オプジー®点滴静注 100mg オプジー®点滴静注 240mg. 2020年2月改訂 (第1版).
45. 大鵬薬品工業株式会社. ロンサーフ®配合錠 T15 ロンサーフ®配合錠 T20. 2019年8月改訂 (第5版).
46. 厚生労働省. 薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について（令和2年12月11日適用） Available from:
<https://www.mhlw.go.jp/topics/2020/04/tp20200401-01.html>.
47. 第一三共株式会社. 社内資料.
48. 第一三共株式会社. 社内資料.
49. [REDACTED]

50. [REDACTED]

9.Appendix

9.1 システマティックレビューにおける検索式

(1) MEDLINE

最終検索日:2021年1月15日

S.No.	Query	Results
1	stomach cancer	119,141
2	"Stomach Neoplasms"[Mesh]	97,869
3	"stomach cancer" or "gastric cancer"	71,055
4	"stomach neoplasms" or "gastric neoplasms"	98,765
5	"stomach carcinoma" or "gastric carcinoma"	13,295
6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	136,968
7	((("stage 3" OR "stage 3c" OR "stage iiic" OR "stage 3b" OR "stage iiib" OR "stage 4" OR "stage iv" OR metasta* OR advanc* OR unresect* OR ((late* OR last) AND stag*)) OR nonresect* OR ((non NEXT/1 resect*)) OR inoperable OR "un resect*" OR "un-resect*" OR "non resect*" OR "non-resect*" OR ((not AND (amenabl* OR suit*)) AND (surg* OR opera*))))))	1,937,550
8	((("third line chemotherapy" OR "fourth line chemotherapy" OR "third-line" OR "third line" OR "fourth-line" OR "fourth line" OR "3rd line" OR "3rd-line" OR "4th line" OR "4th-line" OR "third or later" OR "fourth or later" OR "3 l" OR "previously treated" OR "previously-treated" OR "pre-treated" OR pretreated OR failed OR "prior treatment" OR "prior-treatment" OR "prior treated" OR "prior-treated" OR "prior therap*" OR "prior-therap*" OR "third-" OR "fourth-" OR prior OR failure OR relaps* OR refrac* OR resist* OR recur* OR progress* OR reocur* OR "re occur" OR "re occur" OR ((post* AND (chemo* OR line OR therap* OR treat*))) OR (((pre* OR prio* OR prev* OR post* OR heav*) AND (treat* OR therap* OR regim* OR progress* OR fail* OR	8,240,533

	relaps* OR resis* OR refract* OR line* OR chemo*))))))	
9	("trastuzumab deruxtecan" or nivolumab)	6,035
10	#6 and #7 and #8 and #9	132

(2) EMBASE

最終検索日:2021年1月15日

S.No.	Query	Results
1	'stomach cancer'/exp	125,583
2	(stomach NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tum?r* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti	12,362
3	(gastric NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tum?r* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti	117,067
4	#1 OR #2 OR #3	162,620
5	'stage 3':ab,ti OR 'stage 3c':ab,ti OR 'stage iiic':ab,ti OR 'stage 3b':ab,ti OR 'stage iiib':ab,ti OR 'stage 4':ab,ti OR 'stage iv':ab,ti OR metasta*:ab,ti OR advanc*:ab,ti OR unresect*:ab,ti OR ((late* OR last) NEAR/2 stag*):ab,ti) OR nonresect*:ab,ti OR ((non NEXT/1 resect*):ab,ti) OR inoperable:ab,ti OR 'un resect*':ab,ti OR 'un-resect*':ab,ti OR 'non resect*':ab,ti OR 'non-resect*':ab,ti OR (('not' NEAR/2 (amenabl* OR suit*)) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ab,ti)	1,959,318
6	'third line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'fourth line chemotherapy':ab,ti,kw OR 'third-line':ab,ti,kw OR 'third line':ab,ti,kw OR 'fourth-line':ab,ti,kw OR '3rd line':ab,ti,kw OR '3rd-line':ab,ti,kw OR '4th line':ab,ti,kw OR '4th-line':ab,ti,kw OR 'third or later':ab,ti,kw OR 'fourth or later':ab,ti,kw OR 'previously treated':ab,ti,kw OR 'previously-treated':ab,ti,kw OR 'pre-	6,563,355

	treated':ab,ti,kw OR 'pretreated':ab,ti,kw OR 'failed':ab,ti,kw OR 'prior treatment':ab,ti,kw OR 'prior-treatment':ab,ti,kw OR 'prior treated':ab,ti,kw OR 'prior-treated':ab,ti,kw OR 'third-':ab,ti,kw OR 'fourth-':ab,ti,kw OR 'prior':ab,ti,kw OR 'failure':ab,ti,kw OR relaps*:ab,ti,kw OR refrac*:ab,ti,kw OR resist*:ab,ti,kw OR recur*:ab,ti,kw OR progress*:ab,ti,kw OR reocur*:ab,ti,kw OR 're occur':ab,ti,kw OR 'post chemo*':ab,ti,kw OR 'post-chemo*':ab,ti,kw OR 're ocur':ab,ti,kw OR '3I':ab,ti,kw OR '4I':ab,ti,kw OR 'cancer recurrence'/exp OR 'relapse'/exp OR 'cancer resistance'/exp	
7	'randomization'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'controlled clinical trial (topic)'/exp OR 'placebo effect'/exp OR 'placebo'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'control group'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial':ab,ti OR 'controlled clinical trials':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial':ab,ti OR 'randomised controlled trials':ab,ti OR 'randomized controlled trials':ab,ti OR 'randomi?ed controlled trial*' OR rct:ab,ti OR ((random NEAR/2 (alloca* OR assign*)):ab,ti) OR (((single OR double OR triple OR treble) NEAR/2 (blind* OR mask*)):ab,ti) OR placebo*:ab,ti OR 'single blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'triple blind procedure'/exp	2,330,618
8	'clinical study'/de OR 'clinical article'/mj OR 'clinical trial'/exp OR 'case control study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'cohort analysis'/exp OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies OR	8,703,719

	trial*):ab,ti) OR (('case control' NEAR/1 (study OR studies OR trial*):ab,ti) OR (('follow up' NEAR/1 (study OR studies OR trial*):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies OR trial*):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies OR trial*):ab,ti) OR 'comparative study'/exp OR 'follow up'/exp OR retrospectiv*:ab,ti OR 'medical record review'/exp OR 'intervention study'/exp OR 'major clinical study'/de OR 'open study'/exp OR registry:ab,ti OR (((hospital OR medical OR electronic) NEAR/2 (record OR chart)):ab,ti) OR 'cross-sectional study'/exp OR 'non-random*':ab,ti OR 'non random*':ab,ti OR 'single arm*':ab,ti OR 'observational study'/exp OR 'cancer registry'/exp OR 'real world*':ab,ti OR 'real-world*':ab,ti OR 'real life*':ab,ti OR 'real-life*':ab,ti OR 'community trial'/exp OR 'family study'/exp	
9	#7 OR #8	9,214,124
10	'trastuzumab deruxtecan'/exp OR 'nivolumab'/exp	20,640
11	'trastuzumab deruxtecan'/syn OR 'nivolumab'/syn	21,595
12	'trastuzumab deruxtecan':ab,ti OR nivolumab:ab,ti	12,108
13	opdivo:ab,ti	126
14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	21,595
15	#4 AND #5 AND #6 AND #9 AND #14	297
16	'case study':it OR 'case report':it OR 'abstract report':it OR editorial:it OR letter:it OR comment:it OR note:it OR 'case report'/exp OR 'case study'/exp OR 'editorial'/exp	5,099,314
17	'animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp)	5,553,108
18	(review:it OR 'literature review':it) NOT ('meta-analysis':it OR 'meta-analysis as topic'/mj OR 'systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'meta-analysis':ab,ti OR 'meta-analysis':ab,ti)	2,593,917

19	#16 OR #17 OR #18	12,951,410
20	#15 NOT #19	195
21	#15 NOT #19 AND [conference abstract]/lim	115
22	#20 NOT #21	80
23	#22 AND [embase]/lim	78

(3) CENTRAL

最終検索日:2021年1月15日

S.No.	Query	Results
1	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	2,599
2	(stomach NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti,kw	5,576
3	(gastric NEAR/2 (cancer* OR neoplas* OR tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR sarcoma* OR adenocarcinoma* OR malignan*)):ab,ti,kw	6,755
4	#1 or #2 or #3	8,180
5	stage 3:ab,ti,kw OR "stage 3c":ab,ti,kw OR "stage iiic":ab,ti,kw OR "stage 3b":ab,ti,kw OR "stage iiib":ab,ti,kw OR "stage 4":ab,ti,kw OR "stage iv":ab,ti,kw OR metasta*:ab,ti,kw OR advanc*:ab,ti,kw OR unresect*:ab,ti,kw OR (((late* OR last) NEAR/2 stag*):ab,ti,kw) OR nonresect*:ab,ti,kw OR ((non NEXT/1 resect*):ab,ti,kw) OR inoperable:ab,ti,kw OR "unresect*":ab,ti,kw OR "un-resect*":ab,ti,kw OR "nonresect*":ab,ti,kw OR "non-resect*":ab,ti,kw OR (((not) NEAR/2 (amenabl* OR suit*)) NEAR/2 (surg* OR opera*)):ab,ti,kw)	135,754
6	('third line chemotherapy' OR 'fourth line chemotherapy' OR 'third line' OR 'fourth line' OR '3rd line' OR '4th line' OR 'third or later' OR 'fourth or later' OR 'previously treated' OR 'pretreated' OR	481,986

	'failed' OR 'prior treatment' OR 'prior treated' OR 'third' OR 'fourth' OR 'prior' OR 'failure' OR relaps* OR refrac* OR resist* OR recur* OR progress* OR reocur* OR 're occur' OR 'post chemo*' OR 'post-chemo*' OR 're occur' OR '3I' OR '4I') :ab,ti,kw	
7	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	446
8	trastuzumab deruxtecan:ab,ti,kw OR nivolumab:ab,ti,kw	1,835
9	Opdivo:ab,ti,kw	97
10	#7 OR #8 OR #9	1,836
11	#4 and #5 and #6 and #10	60
12	#11 in Trials	59

(4) 医中誌 Web

最終検索日:2021年1月15日

S.No.	Query	Results
1	(胃腫瘍/TH or 胃がん/AL)	217,570
2	胃癌/AL	154,137
3	胃ガン/AL	154,137
4	#1 or #2 or #3	217,570
5	III期/AL or IIIC期/AL or IIIB期/AL or IV期/AL	5,103
6	Ⅲ期/AL or ⅢC期/AL or ⅢB期/AL or Ⅳ期/AL	5,103
7	3期/AL or 3C期/AL or 3B期/AL or 4期/AL	5,673
8	ステージIII/AL or ステージIIIC/AL or ステージIIIB/AL or ステージIV/AL	1,601
9	ステージⅢ/AL or ステージⅢC/AL or ステージⅢB/AL or ステージⅣ/AL	1,601
10	ステージ3/AL or ステージ3C/AL or ステージ3B/AL or ステージ4/AL	832
11	末期/AL	43,607
12	(腫瘍転移/TH or 転移/AL)	281,253
13	進行性/AL or 切除不能/AL or 手術不能/AL	58,586
14	#5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	385,855

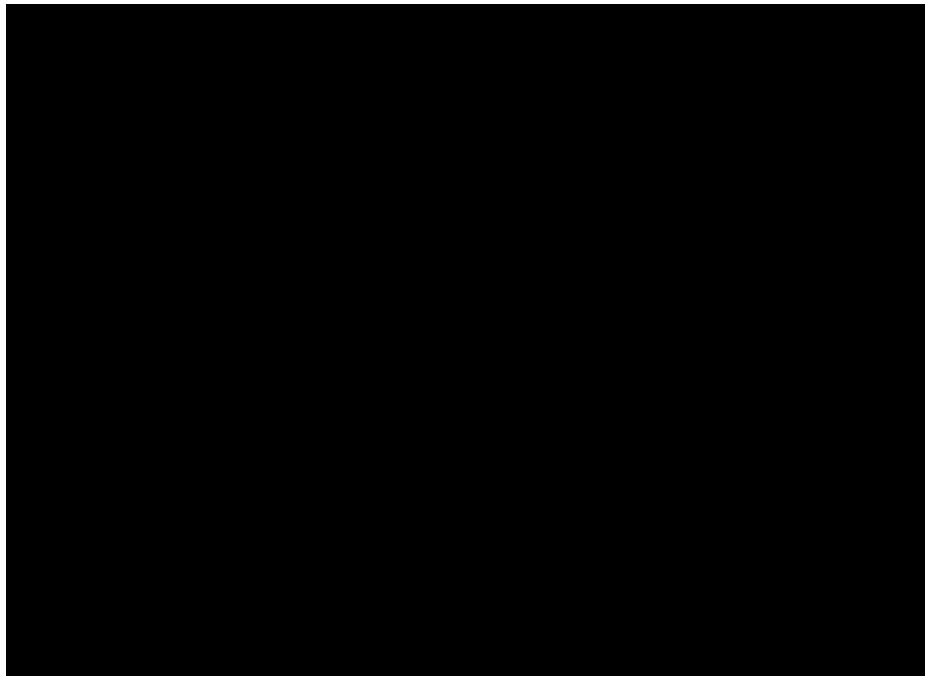
15	三次治療/AL or 四次治療/AL	291
16	3 次治療/AL or 4 次治療/AL	228
17	三次/AL or 四次/AL	85,336
18	3 次/AL or 4 次/AL	14,951
19	三次化学療法/AL or 四次化学療法/AL	43
20	3 次化学療法/AL or 4 次化学療法/AL	39
21	三次以降/AL or 四次以降/AL	22
22	3 次以降/AL or 4 次以降/AL	14
23	前治療/AL or 既治療/AL	5,079
24	再発/TH or 再発/AL	241,749
25	腫瘍再発/TH or 肿瘍再発/AL	73,435
26	化学療法後/AL	8,450
27	#15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26	342,963
28	"トラスツズマブ デルクステカン"/AL or ("Trastuzumab Deruxtecan"/TH or "trastuzumab deruxtecan"/AL) or (Nivolumab/TH or ニボルマブ/AL) or Nivolumab/AL	6,096
29	#4 and #14 and #27 and #28	141
30	(#29) and ((PT=症例報告・事例除く) and (PT=原著論文,総説))	11

9.2 MAIC の頑健性の評価

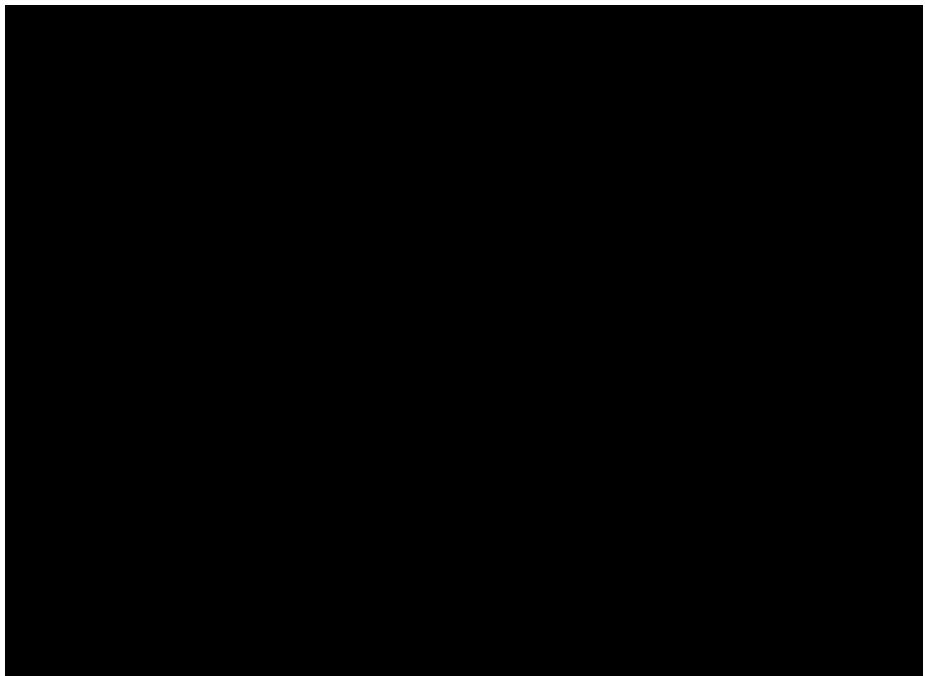
A) SCCRE

図 9-1. Rescaled weight の分布

(a) IHC 3+



(b) IHC 2+ かつ ISH +



(c) All

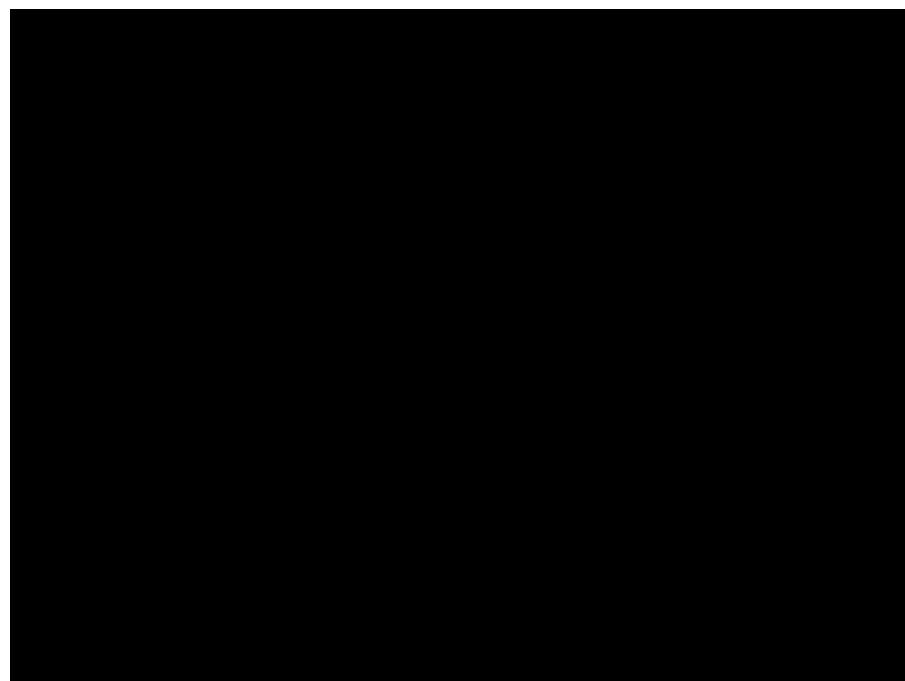
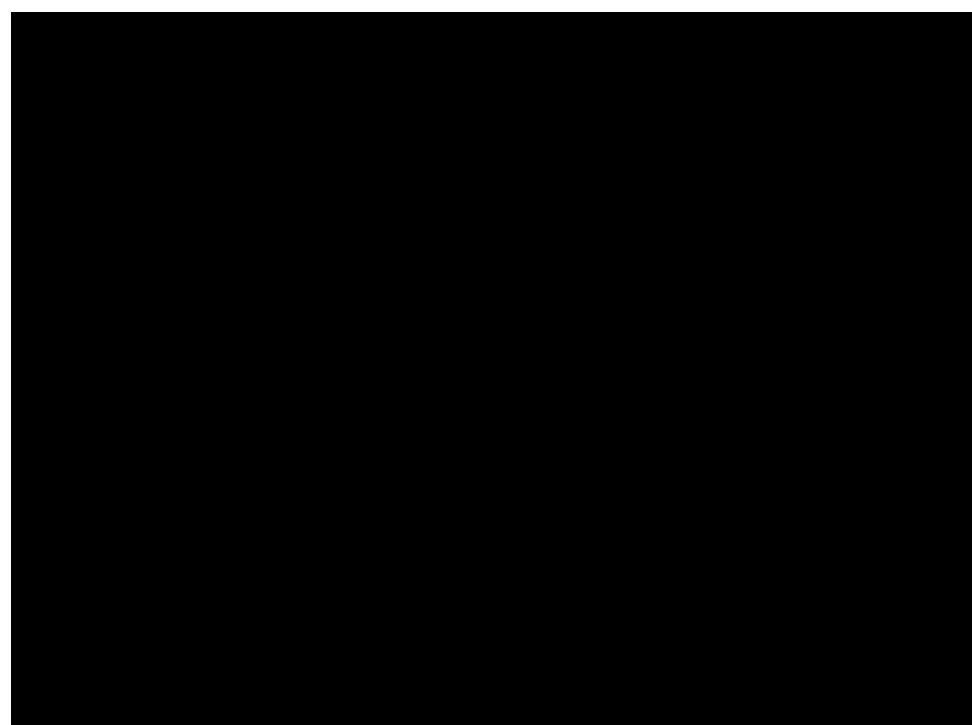


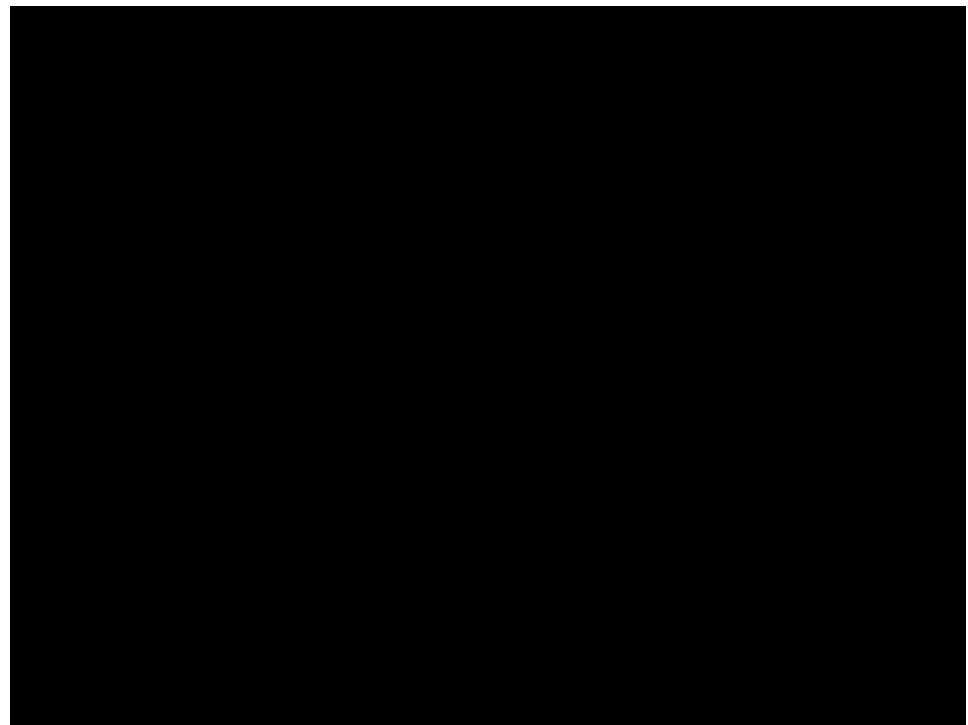
図 9-2. ブートストラップ法により推定された HR の分布

(a) IHC 3+

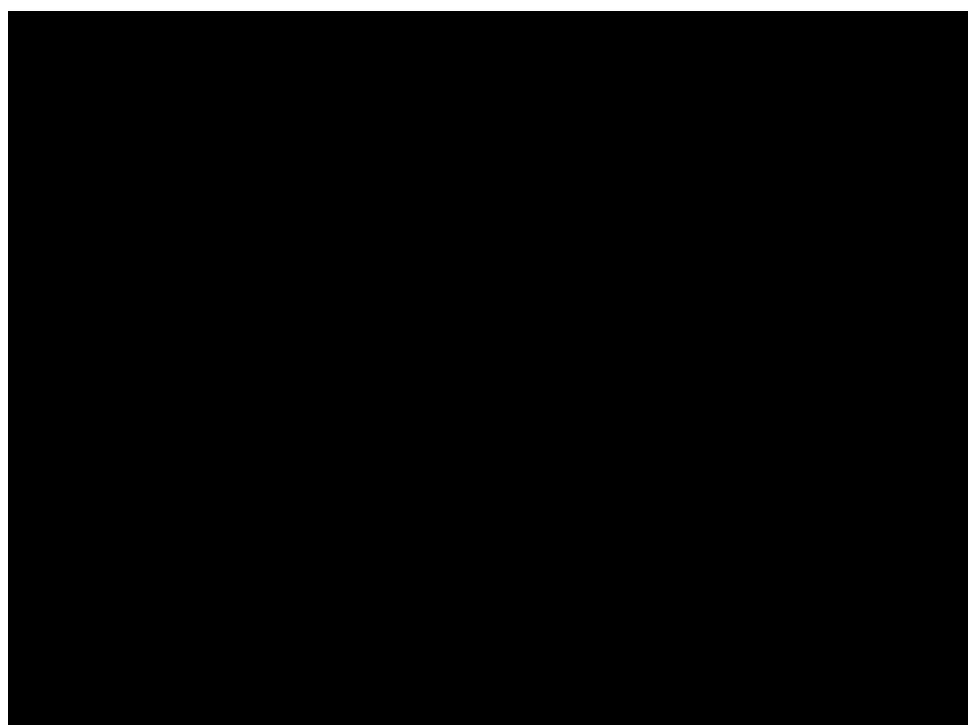
i) OS



ii) PFS

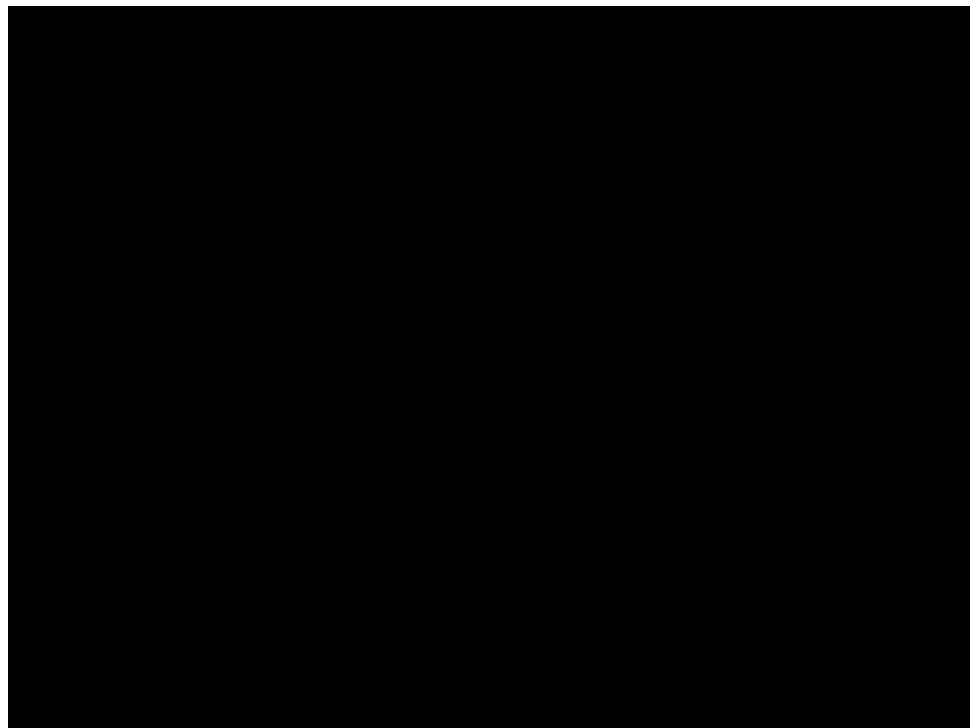


iii) TTF

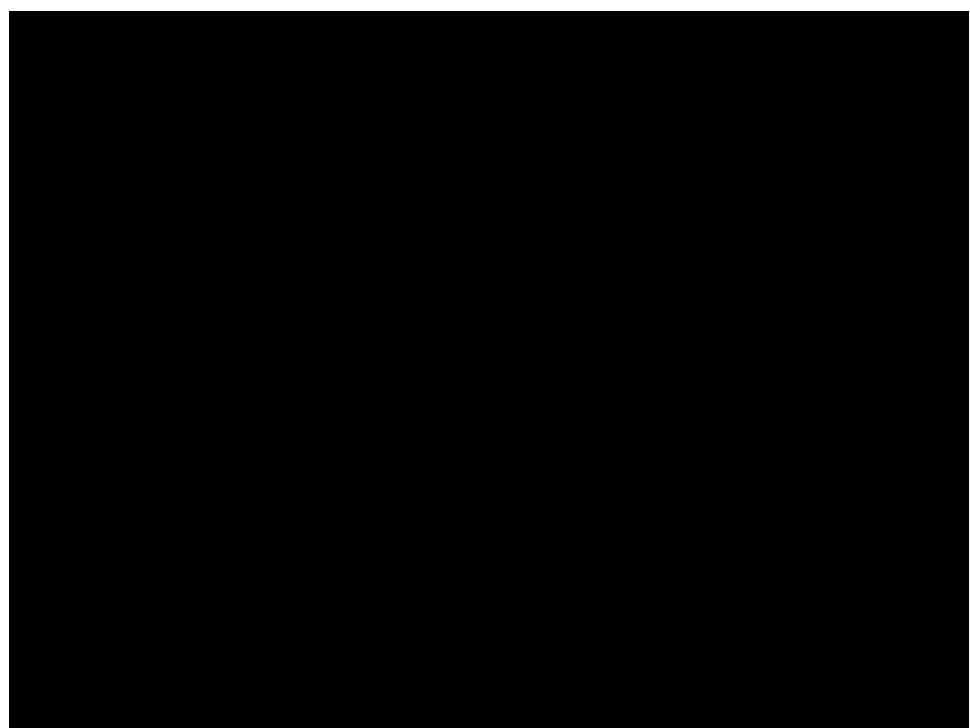


(b) IHC 2+かつISH+

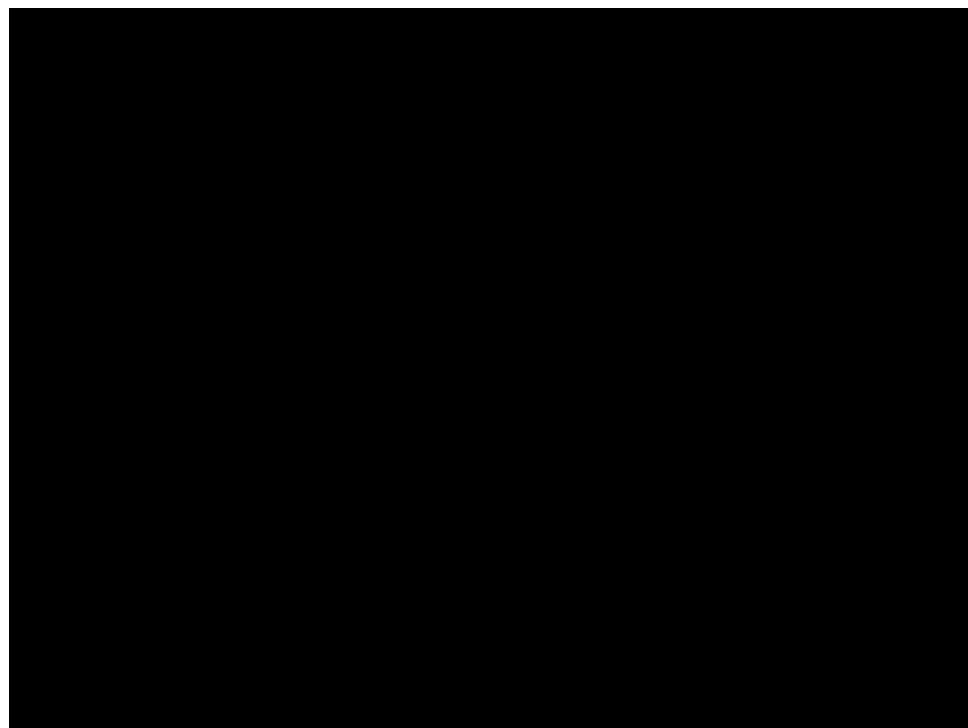
i) OS



ii) PFS

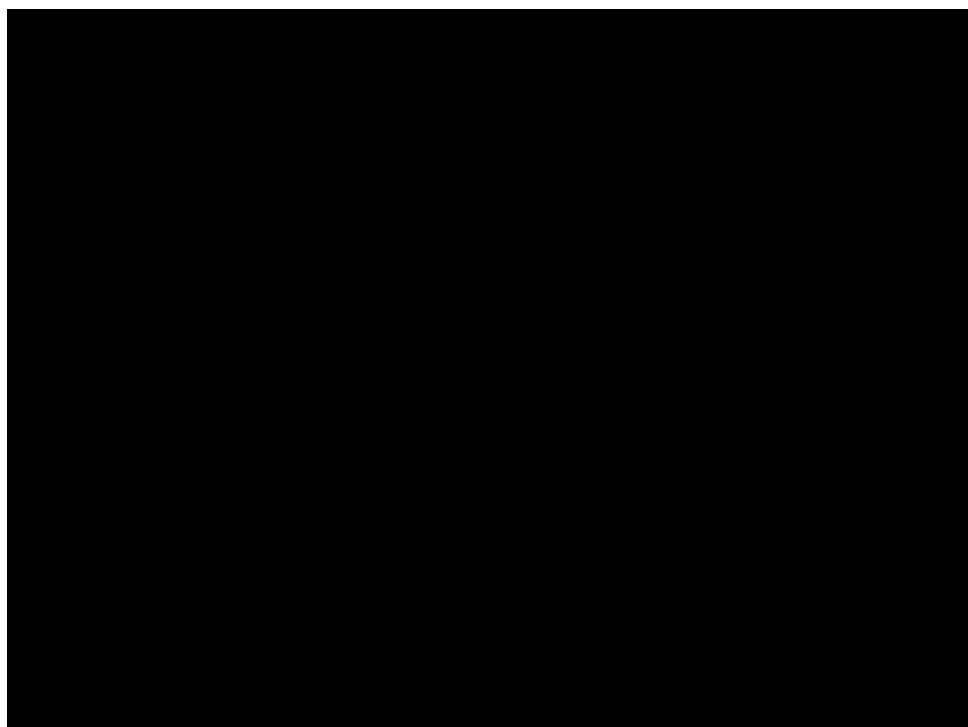


iii) TTF

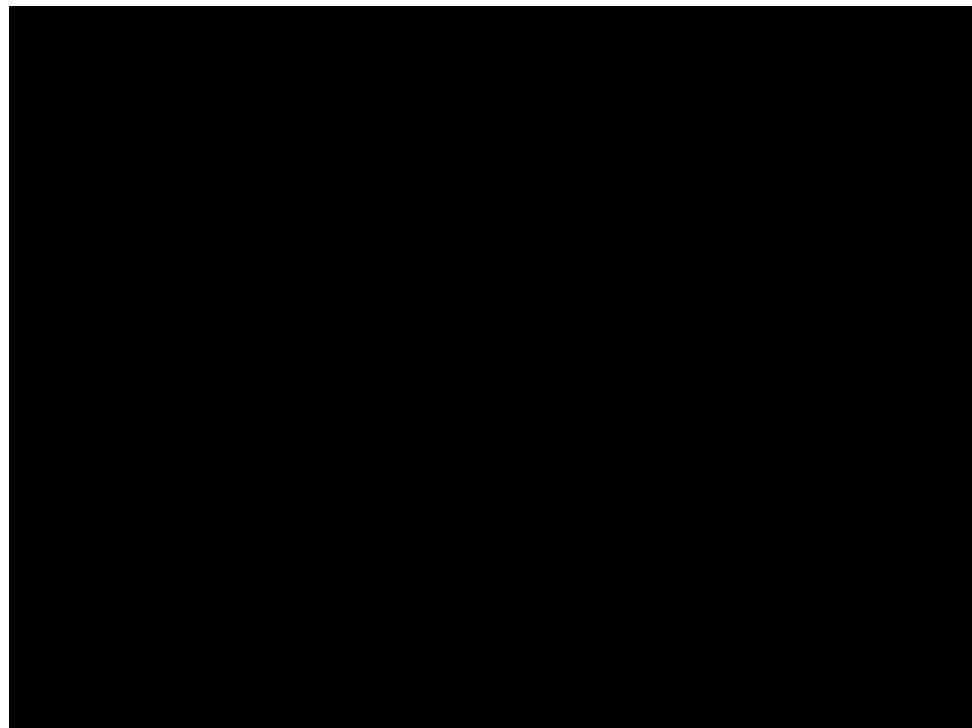


(c) All

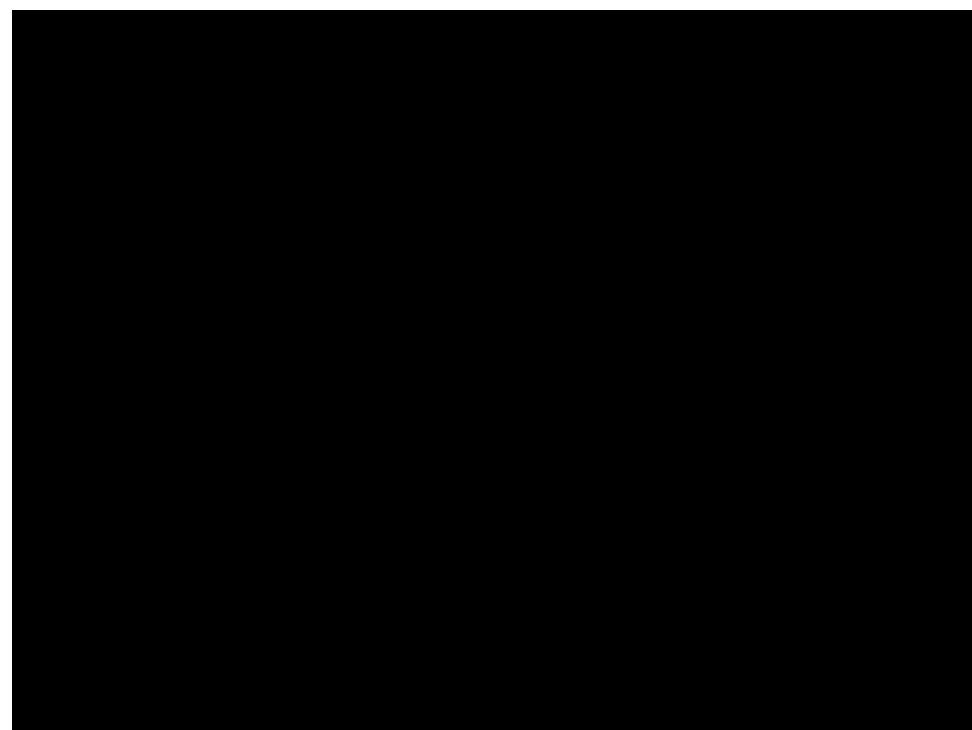
i) OS



ii) PFS



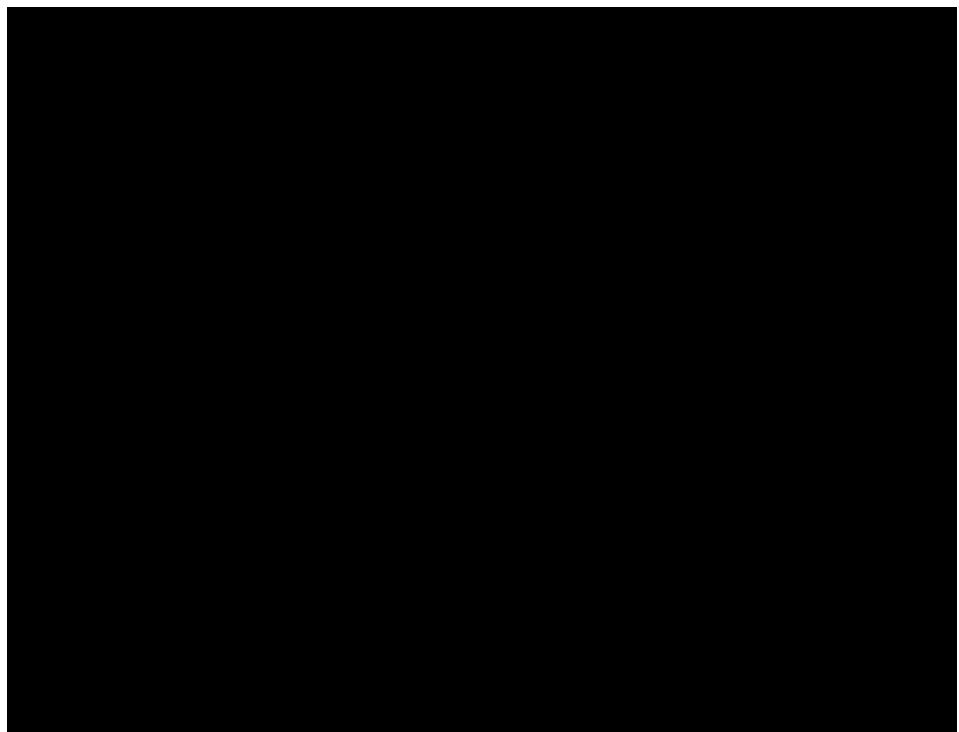
iii) TTF



B) ATTRACTION-2 試験

図 9-3. Rescaled weight の分布

(a) IHC 3+



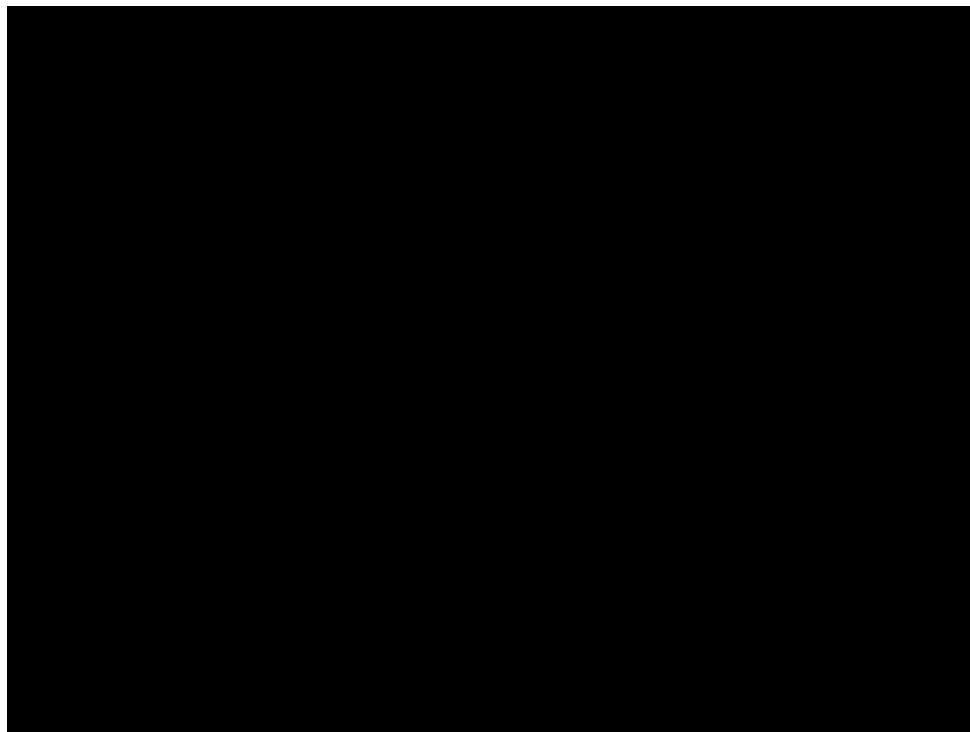
(b) IHC 2+かつ ISH +



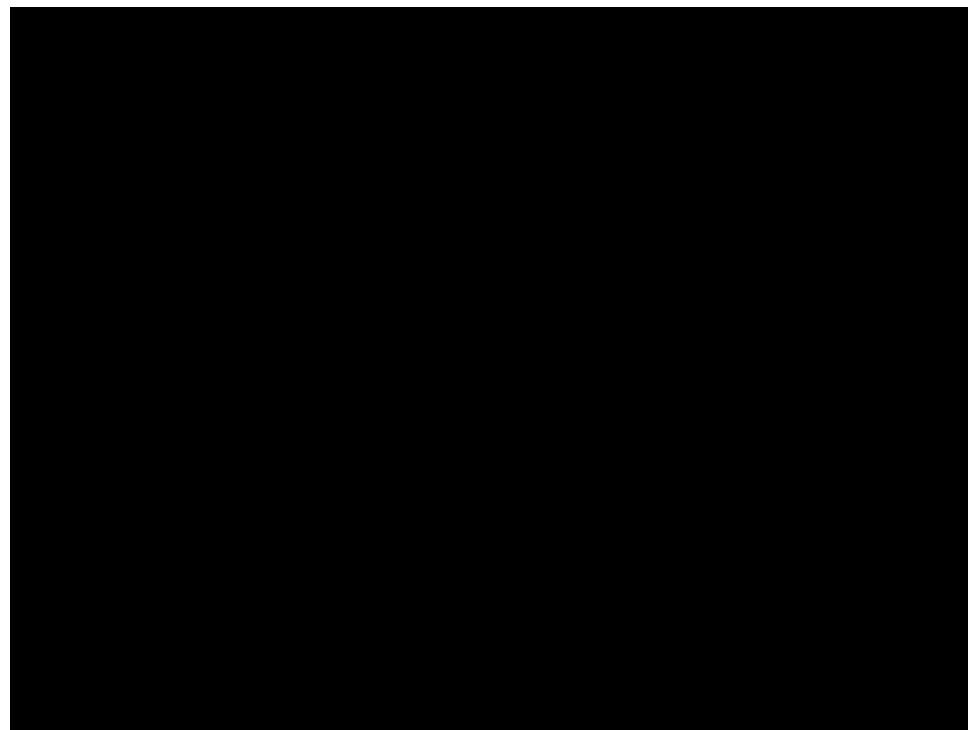
図 9-4. ブートストラップ法により推定された HR の分布

i) IHC 3+

(a) OS



(a) PFS



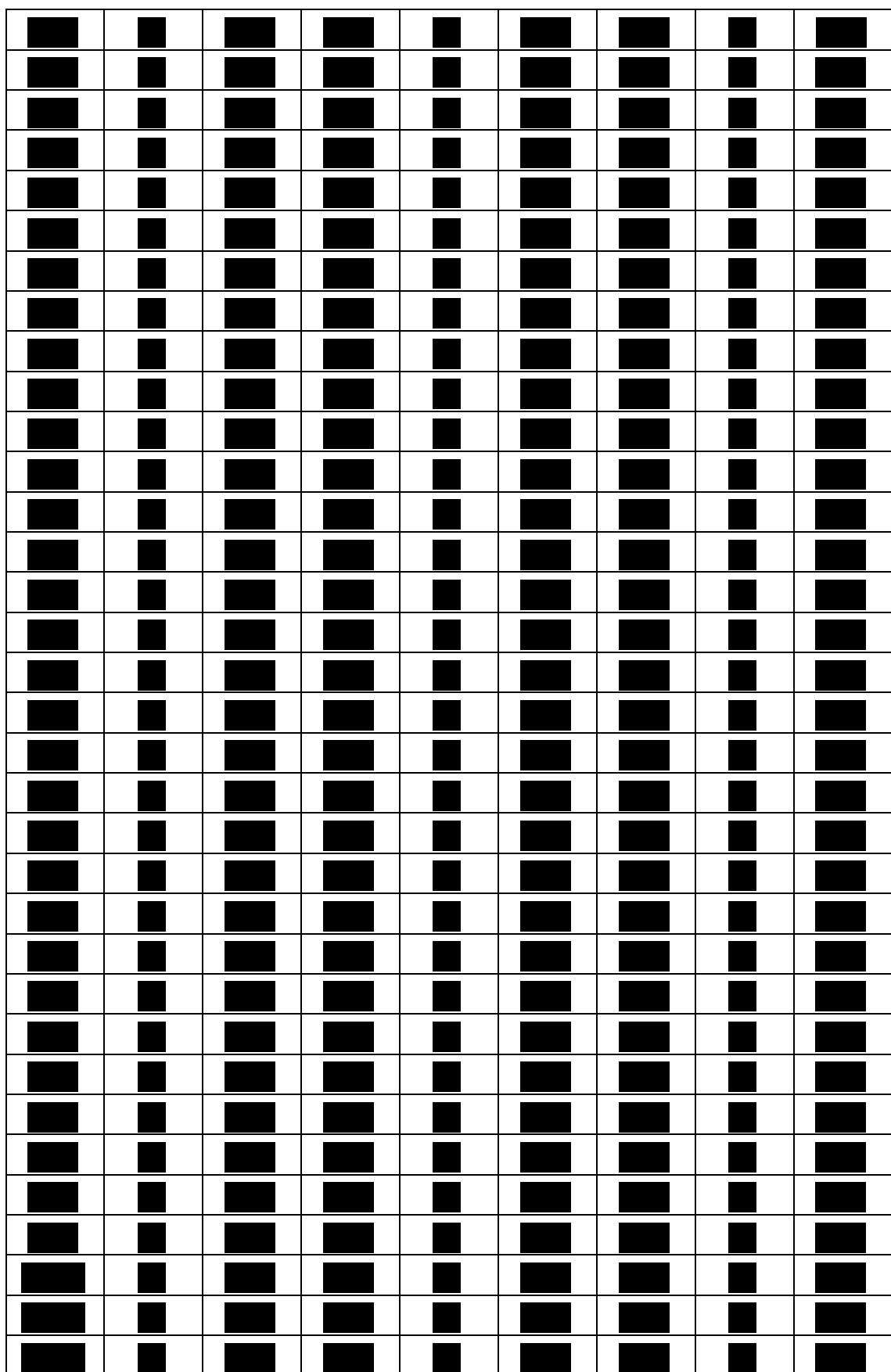
ii) IHC 2+ かつ ISH +

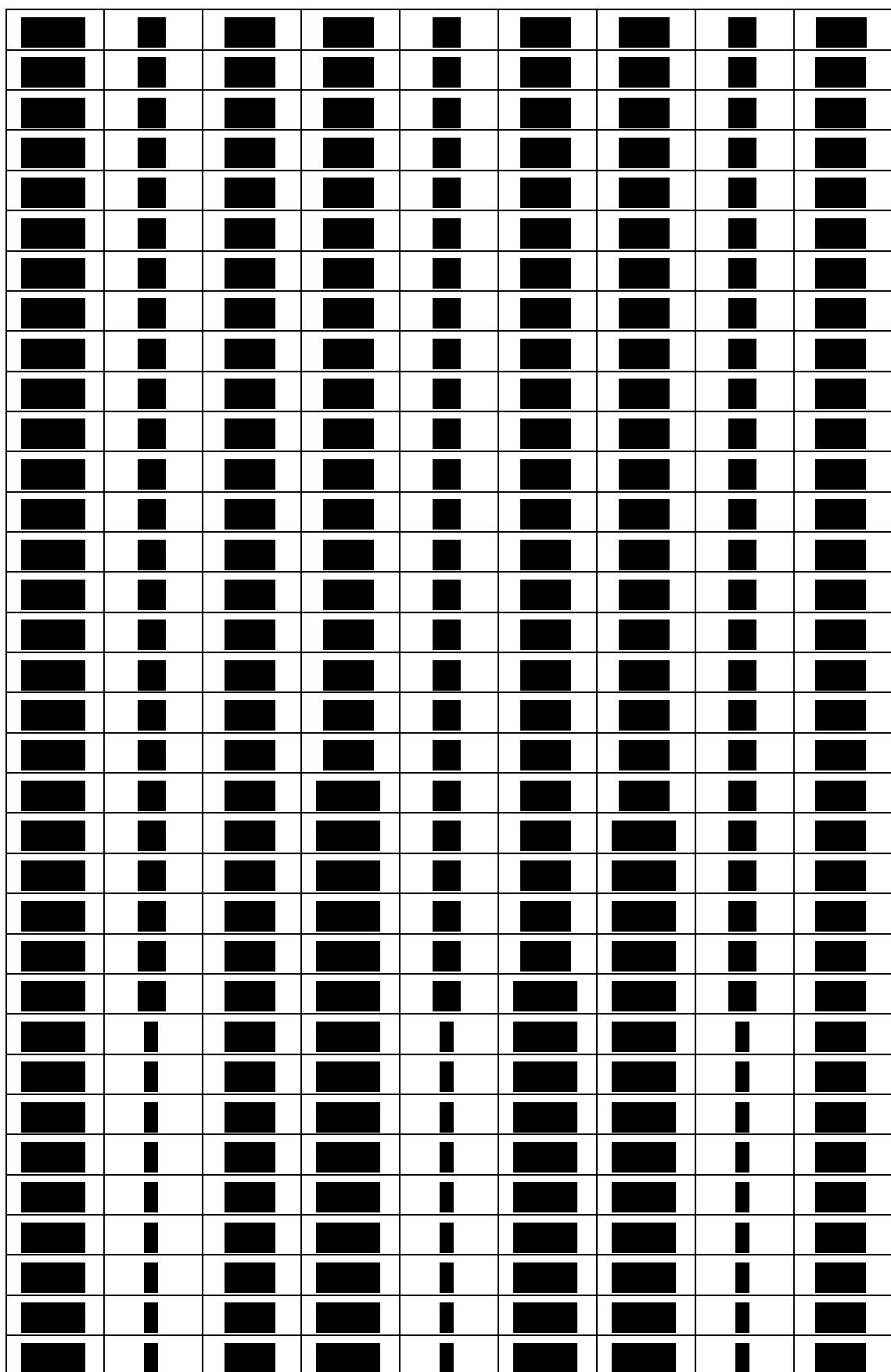


9.3 分析対象技術のカプランマイヤー法による経時的生存率

表 9-1. 分析対象技術のカプランマイヤー法による経時的生存率

(a) IHC 3+



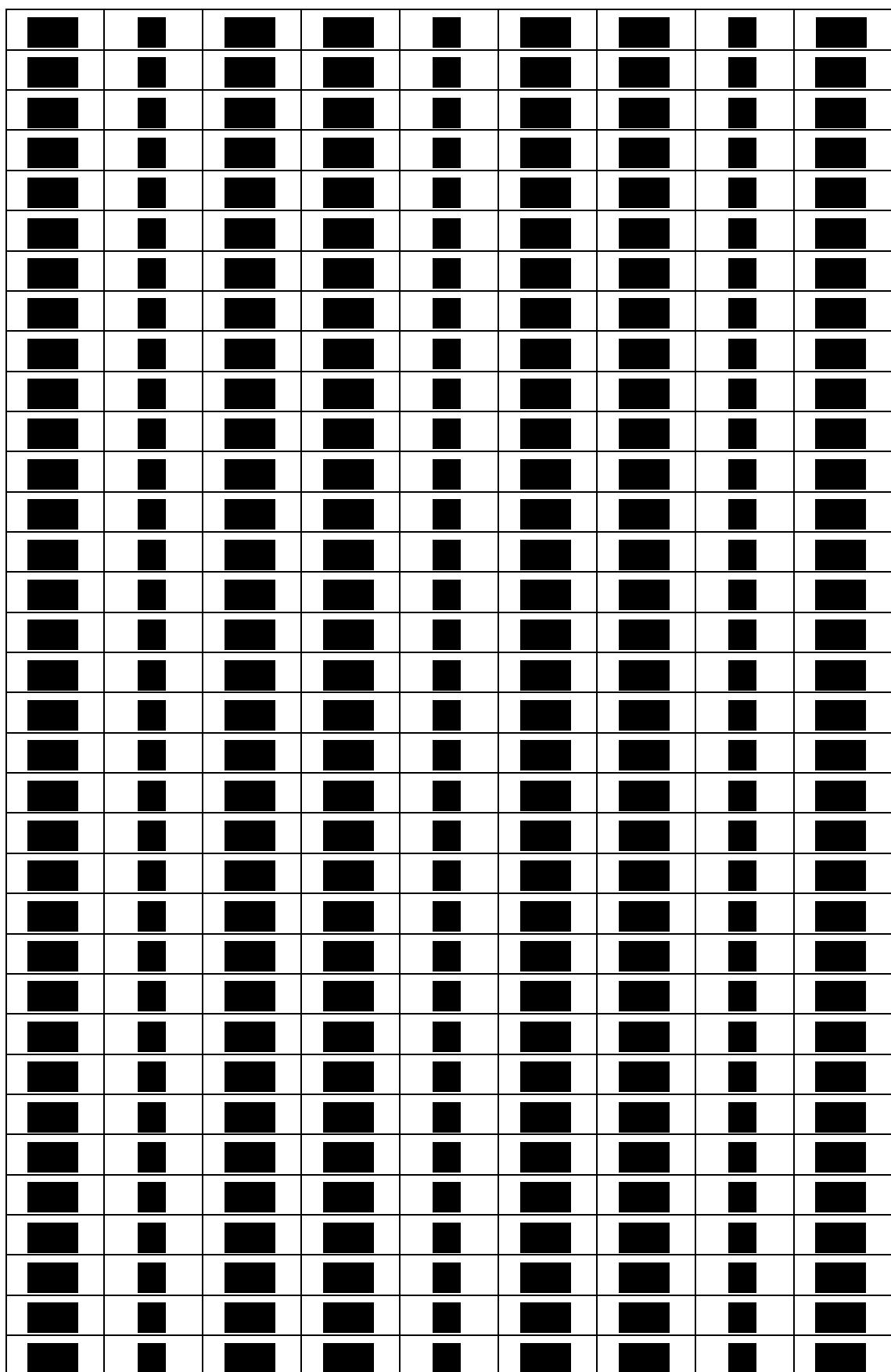


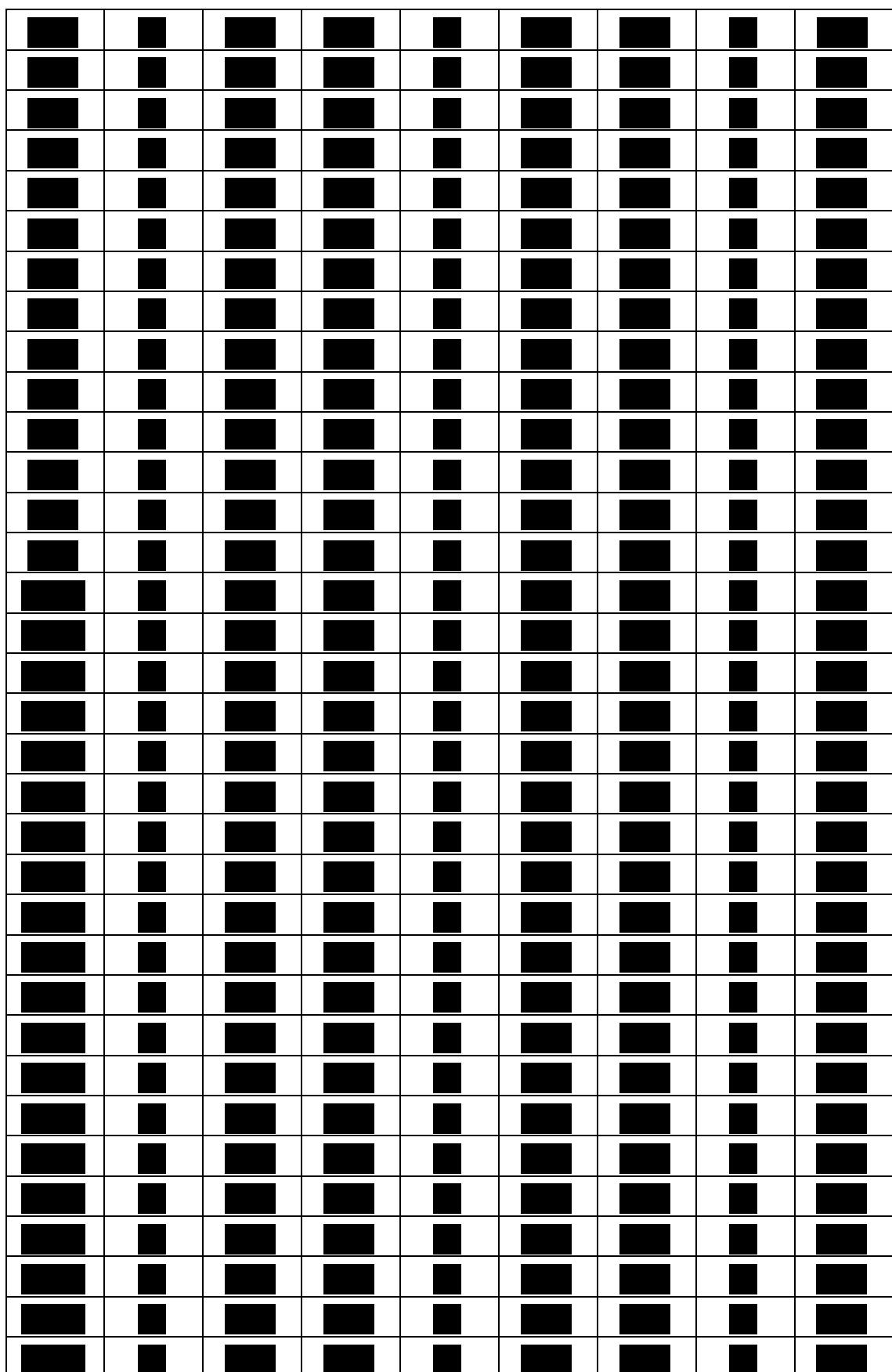


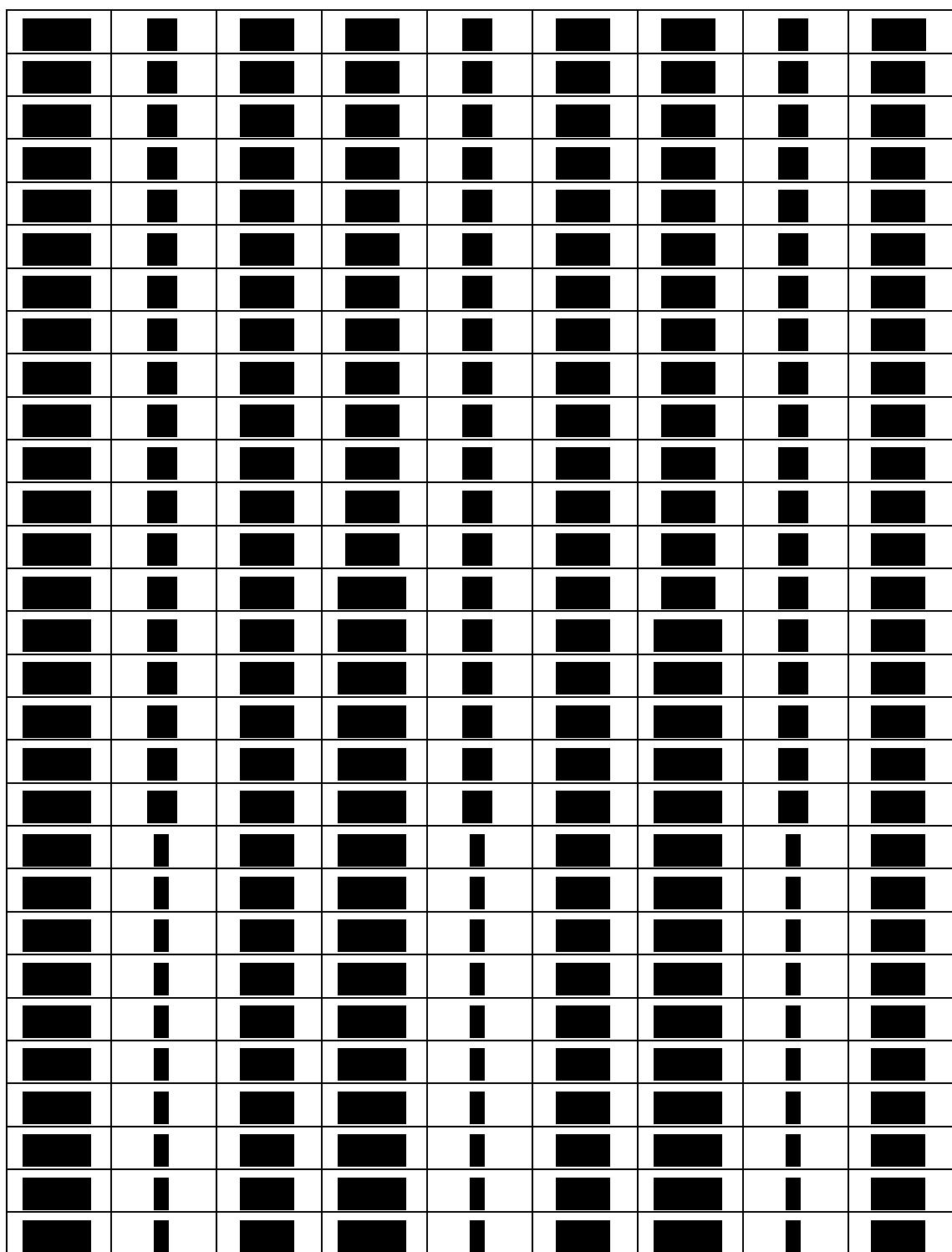
(b) IHC 2+かつISH +



(c) HER2 陽性全体







9.4 基本分析に用いた外挿モデルのパラメータ推定値

分析対象技術（J202 試験）の各分布のパラメータは R により推計した。

表 9-2. 基本分析に用いた外挿モデルのパラメータ推定値

(a) IHC 3+

アウトカム	パラメータ	推定値	SE	95% CI	
OS (対数正規分布)	meanlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	sdlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS (対数正規分布)	meanlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	sdlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TTF (対数正規分布)	meanlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	sdlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

(b) IHC 2+かつISH +

アウトカム	パラメータ	推定値	SE	95% CI	
OS (対数正規分布)	meanlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	sdlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS (対数正規分布)	meanlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	sdlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TTF (ワイブル分布)	shape	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	scale	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

(c) HER2 陽性全体

アウトカム	パラメータ	推定値	SE	95% CI	
OS (対数正規分布)	meanlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	sdlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS (対数正規分布)	meanlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	sdlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
TTF (対数正規分布)	meanlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	sdlog	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

9.5 確率的感度分析の設定

表 9-3. 確率的感度分析の設定

変数名	基準値	分布
年齢	64.2 歳	Normal(64.2, 0.9)
体重	58.1 kg	Normal(58.1, 1.1)
女性割合	24%	Beta(29.8, 94.2)
OS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術 _IHC 3+	[REDACTED]	[REDACTED]
OS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術 _IHC 2+かつ ISH +	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術 _IHC 3+	[REDACTED]	[REDACTED]
PFS の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術 _IHC 2+かつ ISH +	[REDACTED]	[REDACTED]
TTF の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術 _IHC 3+	[REDACTED]	[REDACTED]
TTF の HR_分析対象技術 vs 比較対照技術 _IHC 2+かつ ISH +	[REDACTED]	[REDACTED]
四次治療移行割合	[REDACTED]	[REDACTED]
四次治療費用	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
健康状態における治療費用_Progression-free_比較対照技術、Progression-free off treatment_分析対象技術	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
健康状態における治療費用_Progression-free on treatment_分析対象技術	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
健康状態における治療費用_Progressed_四次治療へ移行	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
健康状態における治療費用_Progressed_緩和ケアへ移行	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
放射線治療費用_Progressed_緩和ケアへ移行	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
終末期費用	[REDACTED] [REDACTED]	[REDACTED]
AE 発現例数_分析対象技術_貧血	[REDACTED]	[REDACTED]
AE 発現例数_分析対象技術_食欲減退	[REDACTED]	[REDACTED]

AE 発現例数_分析対象技術_悪心	■	■■■■■
AE 発現例数_分析対象技術_倦怠感	■	■■■■■
AE 発現例数_分析対象技術_発熱性好中球減少	■	■■■■■
AE 発現例数_分析対象技術_肝機能障害	■	■■■■■
AE 発現例数_分析対象技術_ILD/肺臓炎	2	Gamma(100.0, 0.0)
AE 発現例数_分析対象技術_肺炎	2	Gamma(100.0, 0.0)
AE 発現例数_比較対照技術_貧血	38	Gamma(100.0, 0.4)
AE 発現例数_比較対照技術_食欲減退	9	Gamma(100.0, 0.1)
AE 発現例数_比較対照技術_悪心	1	Gamma(100.0, 0.0)
AE 発現例数_比較対照技術_倦怠感	3	Gamma(100.0, 0.0)
AE 発現例数_比較対照技術_呼吸困難	2	Gamma(100.0, 0.0)
AE 発現例数_比較対照技術_肝機能障害	14	Gamma(100.0, 0.1)
AE 治療費用_貧血	■■■■■	■■■■■
AE 治療費用_食欲減退	■■■■■	■■■■■
AE 治療費用_悪心	■■■■■	■■■■■
AE 治療費用_倦怠感	■■■■■	■■■■■
AE 治療費用_呼吸困難	■■■■■	■■■■■
AE 治療費用_発熱性好中球減少	■■■■■	■■■■■
AE 治療費用_肝機能障害	■■■■■	■■■■■
AE 治療費用_ILD/肺臓炎	■■■■■	■■■■■
AE 治療費用_肺炎	■■■■■	■■■■■
QOL 値_Progression-free_分析対象技術	■■■■■	■■■■■
QOL 値_Progression-free_比較対照技術	■■■■■	■■■■■
QOL 値_Progressed	■■■■■	■■■■■
QOL 値_一般集団_女性 50-59 歳	0.928	Beta(746.3, 57.9)
QOL 値_一般集団_女性 60-69 歳	0.899	Beta(746.9, 83.9)
QOL 値_一般集団_女性 70 歳以上	0.828	Beta(293.9, 61.1)
QOL 値_一般集団_男性 50-59 歳	0.936	Beta(482.8, 33.0)
QOL 値_一般集団_男性 60-69 歳	0.911	Beta(297.9, 29.1)
QOL 値_一般集団_男性 70 歳以上	0.866	Beta(434.2, 67.2)