

ゾルベツキシマブ(ビロイ)に関する公的分析の結果

[第 1.0 版 提出日 2025 年 8 月 8 日]

【目次】

[略語表]	4
0. 分析枠組み	6
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	8
1.1 評価結果の概要	8
1.2 製造販売業者による諸外国の医療技術評価機関における評価報告のレビュー	15
1.3 公的分析における参考事項	15
2. 追加的有用性の評価	17
2.1 公的分析におけるシステムティックレビュー	17
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスチョン	17
2.1.2 実施の流れ	17
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	18
2.1.4 使用したデータベース	18
2.1.5 使用した検索式	18
2.1.6 検索結果	27
2.1.7 臨床試験の概要	29
2.2 製造販売業者によるシステムティックレビューと公的分析におけるレビュー結果の概要	46
【製造販売業者の提出資料(システムティックレビュー)に対するレビュー結果】	47
2.3 製造販売業者による追加的有用性評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	48
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価の概要	48
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果の概要	49
2.4 追加的有用性に関する評価	51
【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】	53
3. 費用対効果の評価	54
3.1 製造販売業者による費用対効果評価と公的分析におけるレビュー結果の概要	54
3.1.1 分析対象集団(a)におけるニボルマブ+CAPOX と比較した費用最小化分析の概要	54
3.1.2 分析対象集団(b)における CAPOX と比較した費用効果分析の概要	58
3.1.3 分析対象集団(a)におけるニボルマブ+CAPOX と比較した費用最小化分析に対する見解	60
3.1.4 分析対象集団(b)における CAPOX と比較した費用効果分析に対する見解	61
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	65
3.3 実施が必要な再分析の概要	66

3.3.1 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(主要な[結果への影響が大きい]もの)	66
3.3.2 再検討が必要な分析手法やパラメータなど(3.3.1 以外のもの)	66
3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容	67
3.4.1 薬価について	67
【具体的な再分析の内容】	67
3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容	69
3.5.1 検査費用について	69
【具体的な再分析の内容】	69
4. 分析結果	70
4.1 再分析における基本分析の結果	70
4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比	70
4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移	71
4.1.3 再分析には反映していないが、定性的に増分費用効果比に影響を与えうる要因	72
4.2 再分析における感度分析の結果	73
4.2.1 分析対象集団(a) PD-L1 CPS 5 以上の患者	73
4.2.2 分析対象集団(b) PD-L1 CPS 5 未満の患者	75
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	77
4.3.1 比較対照技術の OS の確率分布を変動させた場合(分析対象集団(b))	77
4.3.2 費用対効果評価専門組織で決定されたシナリオ分析	78
4.4 分析結果の解釈	83
4.5 価格調整率の重み	84
5. 参考文献	85

【略語表】

略語	正式表記
AE	Adverse Event
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ASMR	Amelioration du Service Médical Rendu
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDA-AMC	Canada's Drug Agency
CD137	Cluster of Differentiation 137
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CI	Confidence Interval
CLDN18.2	Claudin-18 isoform 2
CPS	Combined Positive Score
CrI	Credible Interval
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4
DoT	Duration of Treatment
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
HAS	Haute Autorité de Santé
HBs Ag	Hepatitis B surface Antigen
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IPD	Individual Patient Data
IQWiG	Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network Meta-Analysis
NYHA	New York Heart Association
OS	Overall survival
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD-1	Programmed cell Death-1

PD-L1	Programmed cell Death-Ligand 1
PFS	Progression-free survival
QALY	Quality-Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial
RDI	Relative Dose Intensity
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	Service médical rendu
SR	Systematic Review

0. 分析枠組み

対象品目名は「ゾルベツキシマブ(ビロイ点滴静注用 100mg)」で、製造販売業者名はアステラス製薬株式会社である。ゾルベツキシマブは CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者を対象とした治療薬であり、2024 年 5 月 15 日の中央社会保険医療協議会総会において、費用対効果評価の対象品目に指定された。市場規模予測(ピーク時)は 145 億円で、費用対効果評価の区分は H1(市場規模が 100 億円以上)に該当する。分析枠組みは、2024 年 8 月 23 日の費用対効果評価専門組織を経て、表 0-1 の通り設定された。

表 0-1 評価対象技術に関する分析枠組みの概要

分析対象集団 (複数可)	化学療法歴のない HER2 陰性かつ CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者のうち、以下の患者を分析対象集団とする。 (a) PD-L1 CPS5 以上の患者 (b) PD-L1 CPS5 未満の患者 ※CPS: combined positive score
分析対象集団を設定した理由(適宜記載)	CPS5 以上の患者と CPS5 未満の患者では比較対照技術が異なるので、それぞれ分析対象集団を設定することが適当である。
比較対照技術名	分析対象集団(a): ニボルマブ+オキサリプラチン併用療法(CAPOX) (評価対象技術:ゾルベツキシマブ+オキサリプラチン併用療法(CAPOX)) 分析対象集団(b): オキサリプラチン併用療法(CAPOX) (評価対象技術:ゾルベツキシマブ+オキサリプラチン併用療法(CAPOX)) ※CAPOX:カペシタビン+オキサリプラチン併用療法
比較対照技術を選定した理由	分析対象集団(a): ニボルマブは、分析対象集団のうち CPS5 以上の患者に対してオキサリプラチン併用療法と比較して有効性が示されており、胃癌に対する一次治療の選択肢の中で最も有効性が高いと考えられる。日本胃癌学会の速報(2021 年 12 月)では、CPS5 以上の場合に、一次化学療法においてオキサリプラチン併用療法(CAPOX, FOLFOX, SOX*)にニボルマブを併用することを明確に推奨している。併用される化学療法レジメンについては、ニボルマブやゾルベツキシマブとの併用が想定されるオキサリプラチン併用療法では有効性や安全性について明確な違いは示されていないため、最も安価な CAPOX 療法とすることが適切である。

	分析対象集団(b): 「胃癌治療ガイドライン 2021 年 7 月改訂 第 6 版」および日本胃癌学会の速報(2021 年 12 月)によると、分析対象集団のうち、CPS5 未満の場合にはニボルマブ+オキサリプラチン併用療法または化学療法単独による治療が推奨されている。ニボルマブ+オキサリプラチン併用療法およびオキサリプラチン併用療法については、有効性や安全性について明確な違いは示されていない。そのため、これらのうち最も安価な CAPOX 療法を比較対照技術とすることが適切である。 * FOLFOX:5-フルオロウラシル+レボホリナートカルシウム+オキサリプラチン併用療法、SOX:テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム+オキサリプラチン併用療法
「公的医療の立場」以外の分析の有無	有(その詳細:) ☐ 無 ☒
効果指標として QALY 以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	以下の感度分析を行う。 分析対象集団:化学療法歴のない HER2 陰性かつ CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌 比較対照技術名:ニボルマブ+オキサリプラチン併用療法(CAPOX) ・本薬剤を用いるために実施される検査費用も考慮すること

1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果

1.1 評価結果の概要

製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリア、米国の医療技術評価機関におけるゾルベツキシマブの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表 1-1-1～1-1-4 に要約した。

表 1-1-1 主要国における評価の一覧表

国名	機関名	評価結果	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	・ その他(評価中) ・ 評価ステータス: ドラフト	・ 非推奨 ・ 評価ステータス: 最終ガイダンス
	SMC	・ その他(未実施)	・ その他(評価中)
フランス	HAS	・ その他(評価中)	ゾルベツキシマブ 100mg を化学療法(フルオロピリミジン製剤+プラチナ製剤)と比較した場合 ・ SMR: Important ・ ASMR: IV ・ 効率性評価:未実施 ゾルベツキシマブ 300mg をゾルベツキシマブ 100mg と比較した場合 ・ SMR: Important ・ ASMR: V ・ 効率性評価:未実施
ドイツ	IQWiG	・ その他(評価中) ※G-BA における評価	・ 法令のよるところのオーファンドラッグのため、承認をもって追加的有用性を有するものとして扱う ※G-BA による評価では Minor additional benefit

カナダ	CDA-AMC (旧 CADTH)	・ その他(評価中) ・ 評価ステータス: ドラフト	・ 条件付き推奨(具体的に:ゾルベツキシマブ+化学療法の価格がニボルマブ+化学療法およびペムブロリズマブ+化学療法の価格を超えない)
オーストラリア	PBAC	・ その他(評価中)	・ 左記に同じ
米国	Institute for Clinical and Economic Review	・ その他(未実施)	・ 左記に同じ

表 1-1-2 各国における費用対効果評価実施の有無

国名	機関名	評価結果の有無	
		製造販売業者	公的分析
イギリス	NICE	評価中(ドラフトあり)	あり
	SMC	未実施	評価中
フランス	HAS	評価中	なし
ドイツ	IQWiG	評価中 ※G-BA における評価	なし
カナダ	CDA-AMC (旧 CADTH)	評価中(ドラフトあり)	あり
オーストラリア	PBAC	評価中	左記に同じ
米国	Institute for Clinical and Economic Review	なし	左記に同じ

表 1-1-3 イギリス(NICE)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	イギリス	
機関名	NICE	
評価結果の URL など	https://www.nice.org.uk/guidance/ta1046	
評価対象技術	ゾルベツキシマブ	ゾルベツキシマブ
評価結果	評価中 (ドラフトあり)	非推奨
条件付き推奨の場合は、その条件の詳細	報告なし	該当なし
評価対象疾患	未治療の CLDN 18.2 陽性 かつ HER2 陰性で切除不能の進行性胃癌または食道胃接合部腺癌	左記に同じ
使用方法	初回: ・ 800mg/m ² (体表面積) 2 回目以降: ・ 600mg/m ² (体表面積) を 3 週間間隔 又は ・ 400mg/m ² (体表面積) を 2 週間間隔	左記に同じ
比較対照	・化学療法 (フルオロウラシルまたはカペシタビンとシスプラチンまたはオキサリプラチンの併用療法を含む) ・PD-L1 CPS が 5 以上の場合、ニボルマブと化学療法の併用 ・PD-L1 CPS が 10 以上、かつ胃食道接合部腺癌のみの場合、ペムブロリズマブと化学療法の併用	左記に同じ

	・胃または胃食道接合部腺癌で、PD-L1 CPS が 1 以上の場合、ペムブロリズマブと化学療法の併用（NICE 評価の対象）。	
主要な増分費用効果比の値	・報告なし	- PD-L1 を発現し、ニボルマブまたはペムブロリズマブの投与対象となる患者において、ゾルベツキシマブ＋化学療法は、ニボルマブ＋化学療法またはペムブロリズマブ＋化学療法と比較して費用は低いものの、有効性も低い。ICER の値は報告されていなかった。 - ゾルベツキシマブ＋化学療法は化学療法と比較して追加的有用性を認めたが、ICER は保険償還を認めるための閾値を上回った。

表 1-1-4 カナダ(CDA-AMC)における費用対効果評価結果の詳細

	製造販売業者	公的分析
国名	カナダ	
機関名	CDA-AMC	
評価結果の URL など	https://www.cda-amc.ca/zolbetuximab	
評価対象技術	ゾルベツキシマブ	ゾルベツキシマブ
評価結果	評価中（ドラフトあり）	条件付き推奨
条件付き推奨の場合 は、その条件の詳細	報告なし	1. フルオロピリミジン系およびプラチナ系化学療法との併用で、以下のすべてを満たす患者に開始する： 1.1. 18 歳以上

		1.2. 局所進行切除不能または転移性の胃腺癌・食道胃接合部腺癌の未治療患者 1.3. HER2 陰性で CLDN18.2 陽性の腫瘍を有する患者 2. 活動性の中樞神経系転移がない 3. 良好な全身状態を有する 4. 以下のいずれかが発生した場合は治療を中止する: 4.1. 臨床的な疾患の進行 4.2. 許容できない毒性 5. 胃癌または食道胃接合部癌の治療に専門知識と経験を有する臨床医が処方する 6. フルオロピリミジン系およびプラチナ系化学療法と併用する 7. 局所進行切除不能または転移性の胃腺癌・食道胃接合部腺癌の治療において、ゾルベツキシマブ+化学療法の費用が最も低コストの免疫療法+化学療法の薬剤プログラム費用を超えないよう価格交渉されるべきである 8. 予算への影響に対する不確実性の観点から、ゾルベツキシマブ+化学療法の導入の実現可能性について対処されなければならない 9. 組織的実現可能性について
--	--	---

		9.1. ゾルベツキシマブによる治療の適格性を有する可能性のある患者を特定するために、CLDN18.2 検査へのアクセスが必要となる
評価対象疾患	・局所進行性切除不能または転移性の HER2 陰性かつ CLDN18.2 陽性の胃癌又は食道胃接合部腺癌	左記に同じ
使用方法	初回： ・ 800mg/m ² (体表面積) 2 回目以降： ・ 600mg/m ² (体表面積) を 3 週間間隔 又は ・ 400mg/m ² (体表面積) を 2 週間間隔	左記に同じ
比較対照	・mFOLFOX ・ニボルマブと mFOLFOX の併用	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	・報告なし	\$1,611,078/QALY (比較対照：ニボルマブ +mFOLFOX)

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

諸外国の医療技術評価機関における評価対象技術の評価についてレビューを行った結果、製造販売業者の報告内容はおおむね妥当なものであった。以下の点において公的分析のレビュー結果と差異があったものの、いずれも製造販売業者の費用対効果評価報告書の提出後に公開された情報であった。

- NICE(イギリス)の評価において、2025 年 3 月 12 日に最終ガイダンスが公開された
- HAS(フランス)の評価において、ゾルベツキシマブ 100mg および 300mg の評価結果が 2025 年 3 月 5 日、6 月 18 日にそれぞれ公開された。いずれに対しても費用対効果評価は行われていない
- G-BA (ドイツ)の評価において、3 月 28 日に追加的有用性評価の結果が公開された
- CDA-AMC(カナダ)では、2025 年 2 月 14 日と 3 月 27 日に推奨と報告書がそれぞれ公開された

1.3 公的分析における参考事項

諸外国の医療技術評価機関における指摘事項等を検討し、公的分析の参考となりうるものを以下に整理した。

<NICE>[1]

- 製造販売業者はゾルベツキシマブ+化学療法、ニボルマブ+化学療法などを含むネットワークメタアナリシス(NMA)を実施した。ゾルベツキシマブ+化学療法群の評価に SPOTLIGHT 試験、GLOW 試験の intention-to-treat(ITT)集団が、ニボルマブ+化学療法群の評価に Checkmate 649 試験の CPS 5 以上のサブグループが組み入れられた。
- External assessment group(EAG)は製造販売業者の NMA に対し、試験間でベースラインの PD-L1 CPS の値が異なることや、試験デザイン、使用された化学療法の種類の相違による異質性を指摘した。この指摘に対し、製造販売業者は PD-L1 CPS はゾルベツキシマブ+化学療法と化学療法のアウトカムに影響しないと主張した。一連の議論に対し、technology appraisal committee は製造販売業者の NMA には方法論的問題が存在するものの、現在利用可能な最良のエビデンスであると結論付けた。
- 化学療法群の OS 曲線の推計において、製造販売業者は当初パラメトリックモデルと、より柔軟なスプラインモデルを考慮し、基本分析として 3-knot hazard spline-based model を、シナリオ分析ではガンマモデルを採用した。その後、EAG および製造販売業者により SPOTLIGHT 試験、GLOW 試験のデータや、外部のコホートに対する長期の

生存率の当てはまり等が検討され、最終的に technology appraisal committee により対数ロジスティックモデルが選択された。

<CDA-AMC>[2]

- 製造販売業者はゾルベツキシマブ+化学療法、ニボルマブ+化学療法などを含むランダム化比較試験(RCT)の NMA を実施した。その結果、ゾルベツキシマブ+化学療法、ニボルマブ+化学療法には OS、PFS とも差がないか、あっても僅かな差であった。分析においては CLDN18.2 陽性患者以外も含まれていたが、the pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee は、ゾルベツキシマブ+化学療法はニボルマブ+化学療法と同等の臨床効果があるとする製造販売業者の主張に同意した。

2. 追加的有用性の評価

2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー

2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション

ゾルベツキシマブ+CAPOX の追加的有用性を検討するために、表 2-1-1 に示すリサーチクエスションに基づくシステマティックレビュー(SR)を実施した。

表 2-1-1 公的分析によるシステマティックレビューのリサーチクエスション

項目	内容
対象集団	化学療法歴のない HER2 陰性で治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者
介入	ゾルベツキシマブ+化学療法(FOLFOX、CAPOX[XELOX]、SOX) ニボルマブ+化学療法
比較対照	化学療法
アウトカム	OS、PFS
研究デザイン	RCT
文献検索期間	2025 年 3 月 6 日までの全期間

2.1.2 実施の流れ

ゾルベツキシマブ+CAPOX の追加的有用性の評価にあたり、医学情報サービス・文献検索の専門家が、リサーチクエスションに基づいて検索式を構築し、所定のデータベースを用いた検索を実施した。検索は論文のアブストラクトに基づくスクリーニングと、それに続く追加的有用性評価のための文献および RCT を特定する作業から成り、2 名の独立したレビューアーにより盲検下で実施された。文献の採否は、事前に設定した適格基準(表 2-1-3)にしたがって判定した。文献の採否において生じたレビューアー間の判定結果の不一致等は、両者の協議により解消された。

特定された RCT の概要を要約し、表 2-1-7-1~2-1-7-4 に結果をまとめた。

2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準

表 2-1-3 適格基準

	組み入れ基準	除外基準
患者	化学療法歴のない HER2 陰性で治癒 切除不能な進行・再発の胃癌患者	HER2 status 不明 Adjuvant/neoadjuvant 化学療法
介入	ゾルベツキシマブ+化学療法* ニボルマブ+化学療法* *化学療法: FOLFOX、 CAPOX(XELOX)、SOX	なし
比較対照	FOLFOX CAPOX(XELOX) SOX	なし
アウトカム	OS PFS	なし
研究デザイン	RCT	なし
文献の種類	原著論文、リサーチレター	なし
言語	日本語、英語	なし

2.1.4 使用したデータベース

対象研究の収集には、下記のデータベースを使用した。

- MEDLINE(Ovid)
- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)
- 医中誌 Web

2.1.5 使用した検索式

公的分析が実施した SR において、各データベースの検索で使用了検索式を表 2-1-5-1~2-1-5-4 に示す。

表 2-1-5-1 MEDLINE(Ovid)に対して用いた検索式

検索日: 2025 年 3 月 6 日

通番	検索式	結果数
#1	exp Stomach Neoplasms/	117,181
#2	((gastric or stomach or gastro oesophageal junction or gastro esophageal junction or oesophago gastric junction or esophagogastric junction or GE junction or GEJ or GOJ or OJG or EGJ) adj8 (cancer* or carcin* or malig* or tumor* or tumour* or neoplas* or adenocarcinoma)).tw,kf.	149,649
#3	Esophagogastric Junction/	9,080
#4	or/1-3	178,180
#5	(VYLOY or zolbetuximab).af,mp,tw. or claudiximab.ti,ab,kf. or (IMAB362 or IMAB-362).ti,ab,kf. or (TF5MPQ8WGY or 1496553-00-4).rn.	113
#6	4 and 5	99
#7	Nivolumab.af,mp,tw. or (BMS-936558 or BMS936558 or Opdivo).ti,ab,kf. or (31YO63LBSN or 946414-94-4).rn.	11,817
#8	4 and 7	633
#9	6 or 8	723
#10	exp randomized controlled trial/	634,748
#11	controlled clinical trial.pt.	95,671
#12	randomized.ab.	682,283
#13	placebo.ab.	256,519
#14	clinical trials as topic.sh.	204,507
#15	randomly.ab.	454,589
#16	trial.ti.	330,373
#17	Randomized Controlled Trials as Topic/ or ("Clinical Trials, Phase III as Topic"/ or "Clinical Trials, Phase IV as Topic"/)	185,879
#18	or/10-17	1,744,572
#19	exp animals/ not humans.sh	5,314,018
#20	18 not 19	1,614,391
#21	9 and 20	131

#22	(Congress or Systematic Review or Review).pt. or case report/	3,650,651
#23	21 not 22	90

表 2-1-5-2 Embase に対して用いた検索式

検索日: 2025 年 3 月 6 日

通番	検索式	結果数
#1	'stomach tumor'/exp	216,772
#2	(gastric NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,tt,ab,oa,kw,ok	172,937
#3	(stomach NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,tt,ab,oa,kw,ok	43,682
#4	('gastro oesophageal junction' NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,tt,ab,oa,kw,ok	590
#5	('gastro esophageal junction' NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,tt,ab,oa,kw,ok	554
#6	('oesophago gastric junction' NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,tt,ab,oa,kw,ok	72
#7	('esophagogastric junction' NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,tt,ab,oa,kw,ok	2,490
#8	('ge junction' NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,tt,ab,oa,kw,ok	333
#9	'gastroesophageal junction'/exp AND (cancer*:ti,ab,kw OR carcin*:ti,ab,kw OR malig*:ti,ab,kw OR tumor*:ti,ab,kw OR tumour*:ti,ab,kw OR neoplas*:ti,ab,kw OR adenocarcinoma:ti,ab,kw)	6,274

#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	260,553
#11	'tumor recurrence'/exp	77,395
#12	untreated:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR capecitabine:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR unresectable:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR advanced:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR inoperable:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR unopera*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR nonresect*:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR ((non NEXT/2 resect*):ti,tt,ab,oa,kw,ok)	1,289,609
#13	'advanced cancer'/exp	169,597
#14	metastatic:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR metastasis:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR metastases:ti,tt,ab,oa,kw,ok	989,585
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	2,171,241
#16	#10 AND #15	78,169
#17	'zolbetuximab'/exp OR vyloy:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR zolbetuximab:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR claudiximab:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR imab362:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR 'imab- 362':ti,tt,ab,oa,kw,ok OR tf5mpq8wgy:ti,tt,ab,oa,kw,ok OR '1496553-00-4':ti,tt,ab,oa,kw,rn	309
#18	#16 AND #17	190
#19	'nivolumab'/exp OR nivolumab:ti,ab,kw OR 'bms- 936558':ti,ab,kw OR bms936558:ti,ab,kw OR opdivo:ti,ab,kw OR 31yo63lbsn OR '946414-94-4'	48,074
#20	#16 AND #19	1,982
#21	#18 OR #20	2,120
#22	'randomized controlled trial'/exp	873,378
#23	'controlled clinical trial'/de	445,149
#24	random*:ti,ab,tt	2,178,320
#25	'randomization'/de	100,385
#26	'intermethod comparison'/de	312,929

#27	placebo:ti,ab,tt	390,858
#28	compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt	669,068
#29	(evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)	3,090,057
#30	(open NEXT/1 label):ti,ab,tt	122,160
#31	((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt	294,092
#32	'double blind procedure'/de	229,699
#33	(parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt	35,158
#34	crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt	133,223
#35	((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt	500,277
#36	assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt	536,686
#37	(controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt	507,288
#38	volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt	29,929
#39	'human experiment'/de	685,242
#40	trial:ti,tt	457,338
#41	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40	6,958,921
#42	((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt)	3,599
#43	'cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)	455,312

#44	'case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)	23,290
#45	'systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)	315,539
#46	nonrandom*':ti,ab,tt NOT random*':ti,ab,tt	20,066
#47	'random field*':ti,ab,tt	3,123
#48	('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt	1,739
#49	review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt	1,264,374
#50	'we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)	56,883
#51	'update review':ab	153
#52	(databases NEAR/5 searched):ab	79,754
#53	(rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND 'animal experiment'/de	1,291,057
#54	'animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)	2,719,635
#55	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54	4,776,557
#56	#41 NOT #55	6,118,996
#57	#21 AND #56	531
#58	#21 AND #56 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [data papers]/lim OR [erratum]/lim OR [review]/lim OR [short survey]/lim)	312
#59	#57 NOT #58	219

表 2-1-5-3 CENTRAL に対して用いた検索式

検索日: 2025 年 3 月 6 日

通番	検索式	結果数
#1	MeSH descriptor: [Stomach Neoplasms] explode all trees	4,128
#2	MeSH descriptor: [Esophagogastric Junction] this term only	625
#3	(gastric NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,ab,kw	9,781
#4	(stomach NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,ab,kw	7,880
#5	("gastro oesophageal junction" NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,ab,kw	136
#6	("gastro esophageal junction" NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,ab,kw	136
#7	("oesophago gastric junction" NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,ab,kw	18
#8	("esophagogastric junction" NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,ab,kw	271
#9	("ge junction" NEAR/7 (cancer* OR carcin* OR malig* OR tumor* OR tumour* OR neoplas* OR adenocarcinoma)):ti,ab,kw	0
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	12,112
#11	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	7,602
#12	(metastatic or metastasis or metastases):ti,ab,kw	56,714
#13	MeSH descriptor: [Neoplasm Recurrence, Local] explode all trees	7,437

#14	(untreated or capecitabine or unresectable or advanced or inoperable or unopera* or nonresect* or (non NEXT/2 resect*)):ti,ab,kw	100,958
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	139,219
#16	#10 AND #15	5,676
#17	(VYLOY or zolbetuximab) OR (claudiximab or IMAB362 or "IMAB-362" OR "IMAB 362"):ti,ab,kw	57
#18	#16 AND #17	51
#19	Nivolumab OR ("BMS-936558" or "BMS 936558" OR BMS936558 or Opdivo):ti,ab,kw	3,464
#20	#16 AND #19	191
#21	#18 OR #20 in Trials	240
#22	Journal article:pt	1,643,038
#23	#21 AND #22	168
#24	Conference proceeding:pt	255,516
#25	#23 NOT #24 in Trials	55

表 2-1-5-4 医中誌に対して用いた検索式

検索日: 2025 年 3 月 6 日

通番	検索式	結果数
#1	"胃腫瘍"/TH	209,505
#2	胃腫瘍/TA or 胃癌/TA or 胃がん/TA or 胃ガン/TA or 胃新生物/TA or "Stomach Cancer"/TA or "Gastric Cancer"/TA or "Stomach Neoplasm"/TA or "Stomach Tumor"/TA	165,994
#3	"食道胃接合部"/TH	7,017
#4	食道胃接合部/TA or 胃食道接合部/TA or "胃・食道接合部"/TA or "食道 胃接合部"/TA and 食道の胃接合部/TA or 食道括約筋/TA or "食道・胃接合部"/TA	873
#5	#1 or #2 or #3 or #4	245,342
#6	"腫瘍再発"/TH	86,188
#7	再発/TA or 再燃/TA or 難治性/TA or 進行/TA or 治療抵抗性/TA or 抵抗/TA or 切除不能/TA	584,170
#8	#6 or #7	599,957
#9	#5 and #8	36,614

#10	Zolbetuximab/TH	36
#11	VYLOY/TA or zolbetuximab/TA or claudiximab/TA or IMAB362/TA or "IMAB-362"/TA or "IMAB 362"/TA or ゾルベツキシマブ/TA or ビロイ/TA	22
#12	#10 or #11	44
#13	#9 and #12	21
#14	Nivolumab/TH	11,288
#15	Nivolumab/TA or "BMS-936558"/TA or BMS936558/TA or Opdivo/TA or ニボルマブ/TA or オプジーボ/TA	7,117
#16	#14 or #15	11,697
#17	#9 and #16	984
#18	#13 or #17	995
#19	(RD=ランダム化比較試験 or ランダム化比較試験/TH or RCT/TA or random/TA or 無作為/TA or ランダム/TA or プラセボ/TA or プラシーボ/TA or placebo/TA or 盲検/TA or blind/TA or 対照/TA or 並行群間/TA or 第 II 相試験/TH or 第 III 相試験/TH or 第 IV 相試験/TH) not (動物/TH not CK=ヒト)	175,414
#20	#18 and #19	40
#21	(PT=総説,図説,症例報告,事例,会議録,Q&A,講義,座談会,症例検討会,コメント,一般)	10,496,658
#22	#20 not #21	27

2.1.6 検索結果

SR の結果は、PRISMA フローチャートを参考に図 2-1-6 の通り要約された。

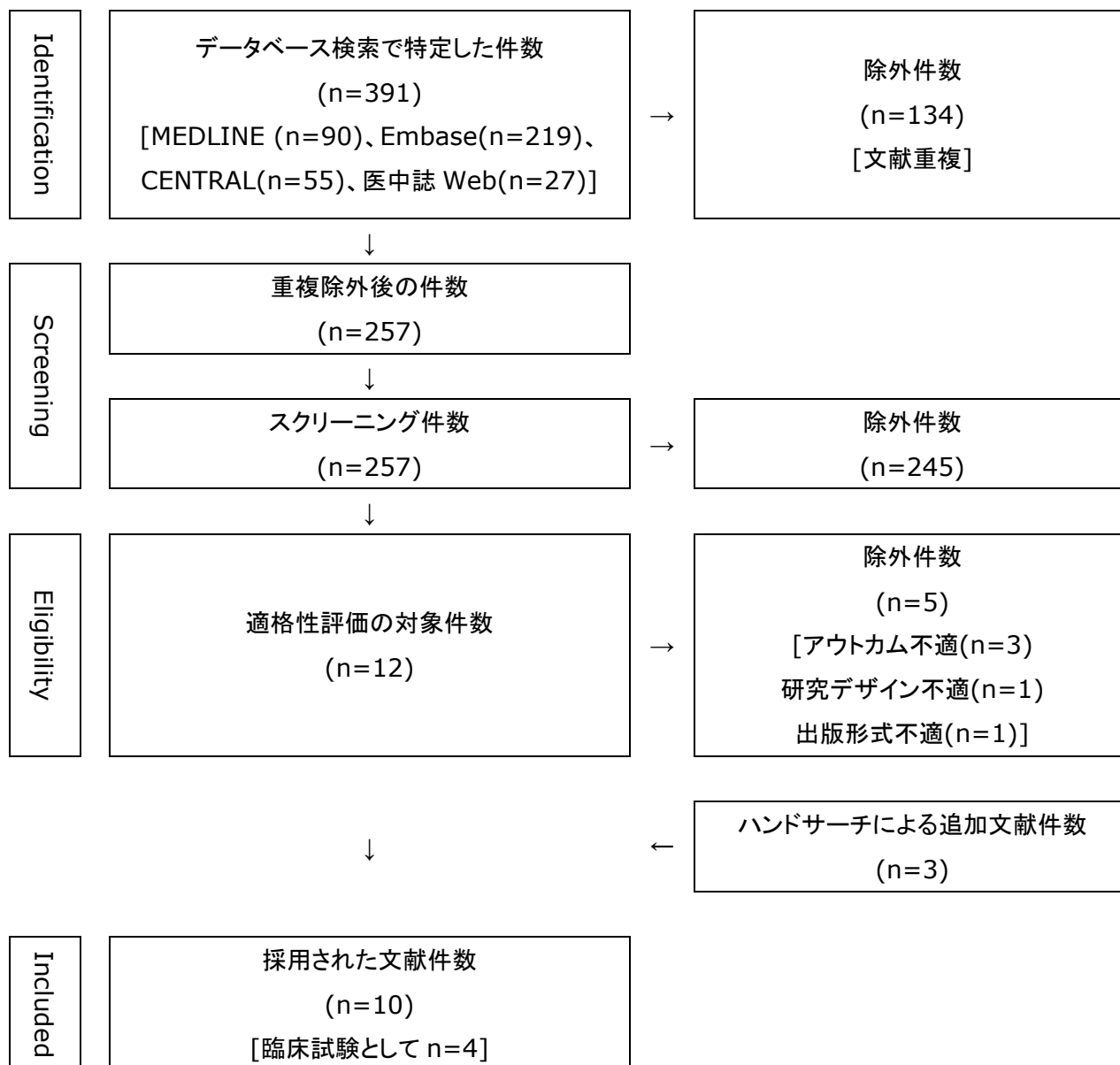


図 2-1-6 フローチャート

SR ではゾルベツキシマブ+化学療法(FOLFOX、CAPOX[XELOX]、SOX)とニボルマブ+化学療法を直接比較した RCT は特定されなかった。しかし、ゾルベツキシマブ+化学療法と化学療法を比較した RCT を 2 件(3 文献)、ニボルマブ+化学療法と化学療法を比較した RCT を 2 件(4 文献)特定した。また、論文未出版である、これらの RCT の長期結果についての学会抄録 3 件をハンドサーチにより追加した。公的分析の SR で特定した 10 件の文献について下記に示す。

ゾルベツキシマブと化学療法を比較した RCT

1. Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 20;401(10389):1655-1668.[3]
2. Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023 Aug;29(8):2133-2141.[4]
3. Shitara K, Shah MA, Lordick F, Van Cutsem E, Ilson DH, Klempner SJ, et al. Zolbetuximab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2024 Sep 26;391(12):1159-1162.[5]
4. Shitara K, Van Cutsem E, Lordick F, Enzinger PC, Ilson DH, Shah MA, et al. Final overall survival results from phase 3 SPOTLIGHT study evaluating zolbetuximab + mFOLFOX6 as first-line (1L) treatment for patients (pts) with claudin 18 isoform 2 (CLDN18.2)+, HER2-, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2024;42:4036-4036.[6]

ニボルマブと化学療法を比較した RCT

5. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.[7]
6. Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol*. 2024 Jun 10;42(17):2012-2020.[8]
7. Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with

- HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Feb;23(2):234-247.[9]
8. Boku N, Omori T, Shitara K, Sakuramoto S, Yamaguchi K, Kato K, et al. Nivolumab plus chemotherapy in patients with HER2-negative, previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: 3-year follow-up of the ATTRACTION-4 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Gastric Cancer*. 2024 Nov;27(6):1287-1301.[10]
 9. Shitara K, Moehler MH, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2024;42:306–306.[11]
 10. Janjigian YY, Moehler MH, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 5-year (y) follow-up results from CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2025;43:398–398.[12]

2.1.7 臨床試験の概要

公的分析の SR およびハンドサーチで特定された RCT の概要を表 2-1-7-1~2-1-7-4 に示す。

表 2-1-7-1 SPOTLIGHT 試験の概要

試験名	SPOTLIGHT 試験
書誌情報	Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma

	(SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2023 May 20;401(10389):1655-1668.[3] - Shitara K, Shah MA, Lordick F, Van Cutsem E, Ilson DH, Klemmner SJ, et al. Zolbetuximab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. N Engl J Med. 2024 Sep 26;391(12):1159-1162. [5] - Shitara K, Van Cutsem E, Lordick F, Enzinger PC, Ilson DH, Shah MA, et al. Final overall survival results from phase 3 SPOTLIGHT study evaluating zolbetuximab + mFOLFOX6 as first-line (1L) treatment for patients (pts) with claudin 18 isoform 2 (CLDN18.2)+, HER2-, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma. J Clin Oncol 2024;42:4036-4036.[6]
臨床試験登録情報	NCT03504397
試験を実施した場所	日本を含む 20 か国 215 施設
試験の登録期間	2018 年 6 月 21 日～2022 年 4 月 1 日
対象集団	CLDN18.2 陽性、HER2 陰性で未治療の局所進行切除不能又は転移性の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者
適格基準	18 歳以上 - 組織学的に胃腺癌又は食道胃接合部腺癌が確認されている - ランダム化前 28 日以内に放射線学的に確認された局所進行切除不能又は転移性の疾患がある - ランダム化前 28 日以内の評価で、RECIST version 1.1 に基づく放射線学的に評価可能な病変(測定可能又は測定不能)がある - 中央検査機関の免疫組織化学染色において、75%以上の腫瘍細胞の細胞膜で中程度から強度の染色により CLDN18.2 の発現が確認されている

	• HER2 陰性(各施設又は中央検査機関による) • ECOG performance status が 0 又は 1 • 十分な臓器機能
主な除外基準	• 局所進行切除不能又は転移性の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌に対する全身化学療法歴がある(ただし、術前・術後補助化学療法、免疫療法、その他の全身抗がん剤治療はランダム化の 6 か月以上前に完了していれば適格) • ランダム化前 14 日以内に放射線療法を受け、関連毒性から回復していない • ランダム化前 28 日以内に他の治験薬又は治験用医療機器の使用されている • ゾルベツキシマブの既知の成分や他のモノクローナル抗体に対する重篤なアレルギー反応又は不耐性の既往 • mFOLFOX6 のいずれかの成分に対する重篤なアレルギー反応又は不耐性の既往 • ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ欠損症の既往 • HIV 感染陽性、活動性 B 型肝炎(HBs Ag 陽性)又は C 型肝炎への感染 • ランダム化前 3 か月以内に全身治療を要した活動性自己免疫疾患 • ランダム化前 6 か月以内のうっ血性心不全(NYHA Class III/IV)、心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管障害など • 胃腺癌又は食道胃接合部腺癌からの中枢神経系転移又はがん性髄膜炎の既往 • Grade 1 を超える末梢感覚神経障害 • 治療を要する他の悪性腫瘍
介入方法の詳細	ゾルベツキシマブ+mFOLFOX6(ゾルベツキシマブ群) ゾルベツキシマブ: 800mg/m² 点滴静注(サイクル 1 の 1 日目)、その後 600mg/m² 点滴静注(サイクル 1 の 22 日目、以降の各サイクルの 1 日目と 22 日目) mFOLFOX6: ホリナート 400mg/m² 点滴静注(日本ではレボホリナート 200mg/m² も可)、オキサリプラチン 85mg/m² 点滴静注、フルオロウラシル 400mg/m² 急速静注後、

	2,400mg/m² 46–48 時間持続点滴静注 (いずれも 1、15、29 日目) 42 日間を 1 サイクルとして 4 サイクル実施。疾患進行が認められなかった患者は、4 サイクルを超えてゾルベツキシマブ又はプラセボの投与を継続し、さらに治験担当医師の判断によりホリナート及びフルオロウラシルを継続した。
比較対照の詳細	プラセボ+mFOLFOX6(プラセボ群)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	独立評価委員会の評価による RECIST version 1.1 に基づく無増悪生存期間
主な副次的評価項目	- 全生存期間 - 主要な患者報告アウトカムの悪化が確認されるまでの期間 - 独立評価委員会の評価による RECIST version 1.1 に基づく客観的奏効率及び奏効期間 - 安全性及び忍容性 - 薬物動態及び免疫原性
有効性	<u>無増悪生存期間(データカットオフ日: 2023 年 9 月 8 日)</u> - ゾルベツキシマブ群(n=283): 中央値 11.0 か月 (95%CI: 9.7–12.5) - プラセボ群(n=282): 中央値 8.9 か月(95%CI: 8.2–10.4) - HR 0.73(95%CI: 0.59–0.91) <u>全生存期間(データカットオフ日: 2023 年 9 月 8 日)</u> - ゾルベツキシマブ群(n=283): 中央値 18.2 か月 (95%CI: 16.1–20.6) - プラセボ群(n=282): 中央値 15.6 か月(95%CI: 13.7–16.9) - HR 0.78(95%CI: 0.64–0.95) <u>客観的奏効率</u> - ゾルベツキシマブ群(n=283): 48.1%(95%CI: 42.1–54.1) - プラセボ群(n=282): 47.5%(95%CI: 41.6–53.5)

	<u>奏効期間</u> - ゾルベツキシマブ群(n=283): 中央値 9.0 か月(95%CI: 7.5–10.4) - プラセボ群(n=282): 中央値 8.1 か月(95%CI: 6.5–11.4)
安全性	<u>治療中に発現した有害事象(すべての Grade)</u> - ゾルベツキシマブ群(n=279): 278 例(99.6%) - プラセボ群(n=278): 277 例(99.6%) <u>治療中に発現した有害事象(Grade 3 以上)</u> - ゾルベツキシマブ群(n=279): 244 例(87.5%) - プラセボ群(n=278): 219 例(78.8%) <u>治療中に発現した重篤な有害事象</u> - ゾルベツキシマブ群(n=279): 133 例(47.7%) - プラセボ群(n=278): 129 例(46.4%) <u>治療関連の死亡</u> - ゾルベツキシマブ群(n=279): 5 例(1.8%) - プラセボ群(n=278): 5 例(1.8%)
日本人集団における有効性	<u>無増悪生存期間(データカットオフ日: 2022 年 9 月 9 日)</u> - ゾルベツキシマブ群(n=32): 中央値 18.1 か月 - プラセボ群(n=33): 中央値 8.3 か月 - HR 0.48(95%CI: 0.23–1.01) <u>全生存期間(データカットオフ日: 2022 年 9 月 9 日)</u> - ゾルベツキシマブ群(n=32): 中央値 23.1 か月 - プラセボ群(n=33): 中央値 17.7 か月 - HR 0.71(95%CI: 0.41–1.25)
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-2 GLOW 試験の概要

試験名	GLOW 試験
書誌情報	Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase

	3 GLOW trial. Nat Med. 2023 Aug;29(8):2133-2141.[4] Shitara K, Shah MA, Lordick F, Van Cutsem E, Ilson DH, Klemptner SJ, et al. Zolbetuximab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. N Engl J Med. 2024 Sep 26;391(12):1159-1162.[5]
臨床試験登録情報	NCT03653507
試験を実施した場所	日本を含む 18 か国 131 施設
試験の登録期間	2019 年 1 月 21 日～2022 年 2 月 18 日
対象集団	CLDN18.2 陽性、HER2 陰性で未治療の局所進行切除不能又は転移性の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌患者
適格基準	- 成人患者(各地域の規制に従う) - 組織学的に胃腺癌又は食道胃接合部腺癌が確認されている - ランダム化前 28 日以内に放射線学的に確認された局所進行切除不能又は転移性疾患 - ランダム化前 28 日以内の評価で、RECIST version 1.1 に基づく放射線学的に評価可能な病変(測定可能及び/又は測定不可能)がある - 中央検査機関の免疫組織化学染色において、75%以上の腫瘍細胞の細胞膜で中程度から強度の染色により CLDN18.2 の発現が確認されている - HER2 陰性(各施設又は中央検査機関による) - ECOG performance status が 0 又は 1 - 十分な臓器機能
主な除外基準	- 局所進行切除不能又は転移性の胃腺癌又は食道胃接合部腺癌に対する全身化学療法歴がある(ただし、術前・術後補助化学療法、免疫療法、その他の全身抗がん剤治療はランダム化の 6 か月以上前に完了していれば適格) - ランダム化前 14 日以内に放射線療法を受け、関連毒性から回復していない - ランダム化前 28 日以内に抗腫瘍活性が知られている植物薬又はその他の治療歴がある

	・ ゾルベツキシマブの既知の成分や他のモノクローナル抗体に対する重篤なアレルギー反応又は不耐性の既往 ・ CAPOX のいずれかの成分に対する重篤なアレルギー反応又は不耐性の既往 ・ HIV 感染陽性、活動性 B 型肝炎(HBs Ag 陽性)又は C 型肝炎への感染 ・ ランダム化前 6 か月以内のうっ血性心不全(NYHA Class III/IV)、心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管障害など ・ 胃腺癌又は食道胃接合部腺癌からの中枢神経系転移又はがん性髄膜炎の既往
介入方法の詳細	ゾルベツキシマブ+CAPOX (ゾルベツキシマブ群) ゾルベツキシマブ: 800mg/m² 点滴静注(サイクル 1 の 1 日目)、その後 600mg/m² 点滴静注(以降の各サイクルの 1 日目) CAPOX: カペシタビン 1,000mg/m²を 1 日 2 回経口投与(1-14 日目)、オキサリプラチン 130mg/m² 点滴静注(1 日目) 21 日間を 1 サイクルとして 8 サイクル実施。患者は 8 サイクルを超えてゾルベツキシマブ又はプラセボの投与を継続し、さらに治験担当医師の判断によりカペシタビンを継続した。投与は、疾患進行、許容できない毒性、他の抗がん剤による治療開始、又はプロトコル規定の投与中止基準に合致するまで継続した。
比較対照の詳細	プラセボ+CAPOX (プラセボ群)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、第 III 相試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	独立評価委員会の評価による RECIST version 1.1 に基づく無増悪生存期間
主な副次的評価項目	・ 全生存期間 ・ EORTC の質問票を用いて測定した全般的健康状態/QOL、身体機能、腹痛及び不快感に関する評価スコアの悪化が確認されるまでの期間 ・ 独立評価委員会の評価による RECIST version 1.1 に基づく客観的奏効率及び奏効期間 ・ 安全性及び忍容性 ・ 薬物動態及び免疫原性

有効性	<u>無増悪生存期間(データカットオフ日: 2024 年 1 月 12 日)</u> • ゾルベツキシマブ群(n=254): 中央値 8.2 か月(95%CI: 7.3-8.8) • プラセボ群(n=253): 中央値 6.8 か月(95%CI: 6.1-8.1) • HR 0.69(95%CI: 0.55-0.86) <u>全生存期間(データカットオフ日: 2024 年 1 月 12 日)</u> • ゾルベツキシマブ群(n=254): 中央値 14.3 か月(95%CI: 12.1-16.4) • プラセボ群(n=253): 中央値 12.2 か月(95%CI: 10.3-13.7) • HR 0.76(95%CI: 0.62-0.94) <u>客観的奏効率</u> • ゾルベツキシマブ群(n=254): 42.5%(95%CI: 36.4-48.9) • プラセボ群(n=253): 39.1%(95%CI: 33.1-45.4) <u>奏効期間</u> • ゾルベツキシマブ群(n=254): 中央値 6.3 か月(95%CI: 5.4-8.3) • プラセボ群(n=253): 中央値 6.1 か月(95%CI: 4.4-6.3)
安全性	<u>治療中に発現した有害事象(すべての Grade)</u> • ゾルベツキシマブ群(n=254): 251 例(98.8%) • プラセボ群(n=249): 244 例(98.0%) <u>治療中に発現した有害事象(Grade 3 以上)</u> • ゾルベツキシマブ群(n=254): 186 例(73.2%) • プラセボ群(n=249): 175 例(70.3%) <u>治療中に発現した重篤な有害事象</u> • ゾルベツキシマブ群(n=254): 123 例(48.4%) • プラセボ群(n=249): 126 例(50.6%) <u>治療関連の死亡</u> • ゾルベツキシマブ群(n=254): 6 例(2.4%) • プラセボ群(n=249): 7 例(2.8%)

日本人集団における有効性	<u>無増悪生存期間(データカットオフ日: 2022 年 10 月 7 日)</u> ・ ゾルベツキシマブ群(n=24): 中央値 20.8 か月 ・ プラセボ群(n=27): 中央値 8.3 か月 ・ HR 0.25(95%CI: 0.10-0.67) <u>全生存期間(データカットオフ日: 2022 年 10 月 7 日)</u> ・ ゾルベツキシマブ群(n=24): 中央値 24.2 か月 ・ プラセボ群(n=27): 中央値 14.7 か月 ・ HR 0.43(95%CI: 0.20-0.92)
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-3 CheckMate 649 試験の概要

試験名	CheckMate 649 試験
書誌情報	・ Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 3;398(10294):27-40.[7] ・ Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. J Clin Oncol. 2024 Jun 10;42(17):2012-2020.[8] ・ Shitara K, Moehler MH, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of

	CheckMate 649. J Clin Oncol 2024;42:306–306.[11] Janjigian YY, Moehler MH, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 5-year (y) follow-up results from CheckMate 649. J Clin Oncol 2025;43:398–398.[12]
臨床試験登録情報	NCT02872116
試験を実施した場所	日本を含む 29 か国 175 施設
試験の登録期間	2017 年 3 月 27 日～2019 年 4 月 24 日
対象集団	HER2 陽性を除く、未治療の切除不能な進行又は転移性の胃腺癌、食道胃接合部腺癌、又は食道腺癌患者
適格基準	18 歳以上 - 化学療法歴のない切除不能な進行又は転移性の胃癌、食道胃接合部癌、又は食道腺癌(PD-L1 発現状況は問わない) - RECIST version 1.1 に基づく測定可能(少なくとも 1 つの病変)又は評価可能な病変がある - ECOG performance status が 0 又は 1 - 十分な臓器機能 - PD-L1 評価用の新鮮な腫瘍検体又は保存腫瘍検体の提供が可能 - 術前・術後補助化学療法、放射線療法、又は化学放射線療法がランダム化の 6 か月以上前に完了している
主な除外基準	- HER2 陽性であることが確認されている患者 - 未治療の中枢神経系転移がある - Grade 1 を超える末梢神経障害 - 活動性の自己免疫疾患患者、または自己免疫疾患であることが確認されているか、疑いのある患者 - B 型又は C 型肝炎ウイルス検査陽性

	HIV 検査陽性の既往歴又は AIDS であることが確認されている患者
介入方法の詳細	ニボルマブ+化学療法(XELOX 又は FOLFOX) ニボルマブ: 360mg 点滴静注(3 週間ごと)又は 240mg 点滴静注(2 週間ごと) XELOX(3 週間ごと): カペシタビン 1,000mg/m²を 1 日 2 回経口投与(1-14 日目)、オキサリプラチン 130mg/m² 点滴静注(1 日目) FOLFOX(2 週間ごと): ロイコボリン 400mg/m² 点滴静注(1 日目)、フルオロウラシル 400mg/m² 急速静注後、1,200mg/m² 持続点滴静注(1-2 日目)、オキサリプラチン 85mg/m² 点滴静注(1 日目) 疾患進行、許容できない毒性、同意撤回、又は試験が終了するまで継続した。ニボルマブは、最長 2 年間投与した。
比較対照の詳細	化学療法(XELOX 又は FOLFOX)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、第 III 相試験
盲検化法	非盲検
主要評価項目	独立評価委員会の評価による RECIST version 1.1 に基づく、PD-L1 CPS 5 以上の患者における全生存期間および無増悪生存期間
主な副次的評価項目	- PD-L1 CPS 1 以上の患者及び無作為に割り付けられたすべての患者における全生存期間 - 異なる PD-L1 CPS カットオフ値及び無作為に割り付けられたすべての患者における無増悪生存期間及び客観的奏効率
有効性	<u>全生存期間(PD-L1 CPS 5 以上)</u> - ニボルマブ+化学療法群(n=473): 中央値 14.4 か月(95%CI: 13.1-16.2) - 化学療法群(n=482): 中央値 11.1 か月(95%CI: 10.1-12.1) - HR 0.71(95%CI: 0.61-0.81) 60 か月全生存率: 16%(95%CI: 12-19) vs 6%(95%CI: 4-9)

	<u>無増悪生存期間(PD-L1 CPS 5 以上)</u> - ニボルマブ+化学療法群(n=473): 中央値 8.3 か月 (95%CI: 7.0-9.4) - 化学療法群(n=482): 中央値 6.1 か月(95%CI: 5.6-6.9) - HR 0.71(95%CI: 0.61-0.82) <u>客観的奏効率(PD-L1 CPS 5 以上)</u> - ニボルマブ+化学療法群(n=473): 60%(95%CI: 55-65) - 化学療法群(n=482): 45%(95%CI: 40-50) <u>奏効期間(PD-L1 CPS 5 以上)</u> - ニボルマブ+化学療法群(n=473): 中央値 9.6 か月 (95%CI: 8.3-12.4) - 化学療法群(n=482): 中央値 7.0 か月(95%CI: 5.7-8.0) 無作為化されたすべての患者においても、ニボルマブ+化学療法群は化学療法群と比較して全生存期間(HR 0.79, 95%CI: 0.71-0.88)及び無増悪生存期間(HR 0.79, 95%CI: 0.71-0.89)の持続的な改善を示した。
安全性	<u>治療期間</u> - ニボルマブ+化学療法群: 中央値 6.8 か月(範囲 0.1-57.7) - 化学療法群: 中央値 4.9 か月(範囲 0.0-55.2) <u>治療関連有害事象(いずれかの Grade)</u> - ニボルマブ+化学療法群(n=782): 739 例(95%) - 化学療法群(n=767): 682 例(89%) <u>治療関連有害事象(Grade 3-4)</u> - ニボルマブ+化学療法群(n=782): 473 例(60%) - 化学療法群(n=767): 346 例(45%) 両群において最も高頻度の治療関連有害事象(いずれかの Grade)は悪心、下痢、末梢神経障害であった。免疫学的病因の可能性のある治療関連有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であり、Grade 3 又は 4 の事象は臓器カテゴリー全体で患者の

	5%以下に発現した。治療関連の死亡は、ニボルマブ+化学療法群において 16 例(2%)、化学療法群では 4 例(1%)であった。
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表 2-1-7-4 ATTRACTION-4 試験の概要

試験名	ATTRACTION-4 試験 (Phase 3 part)
書誌情報	・ Kang YK, Chen LT, Ryu MH, Oh DY, Oh SC, Chung HC, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Feb;23(2):234-247.[9] ・ Boku N, Omori T, Shitara K, Sakuramoto S, Yamaguchi K, Kato K, et al. Nivolumab plus chemotherapy in patients with HER2-negative, previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: 3-year follow-up of the ATTRACTION-4 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Gastric Cancer. 2024 Nov;27(6):1287-1301.[10]
臨床試験登録情報	NCT02746796
試験を実施した場所	日本、韓国、台湾の 3 か国 130 施設
試験の登録期間	2017 年 3 月 23 日～2018 年 5 月 10 日
対象集団	HER2 陰性、未治療の切除不能進行又は再発の胃癌又は食道胃接合部癌患者
適格基準	・ 20 歳以上 ・ 組織学的に切除不能進行又は再発の胃癌又は食道胃接合部癌が確認されている(PD-L1 発現状況は問わない)

	- ランダム化前 28 日以内に評価された RECIST version 1.1 に基づく測定可能病変(少なくとも 1 つ)がある - ECOG performance status が 0 又は 1 - 十分な臓器機能 - PD-L1 発現解析用の腫瘍組織標本(保存又は新鮮生検標本)の利用が可能 - 未治療(術前・術後補助化学療法は再発の 180 日以上前に完了している場合を除く) 3 か月以上の生存が期待される患者
主な除外基準	- HER2 陽性又は判定不能な胃癌 - 著明な栄養失調 - 重複がん - 間質性肺疾患又は肺線維症 - 併発する憩室炎又は症候性消化管潰瘍性疾患 - 併発する自己免疫疾患の既往 - 経口薬服用に問題がある - 抗 PD-1、抗 PD-L1、抗 PD-L2、抗 CD137、又は抗 CTLA-4 抗体の治療歴がある
介入方法の詳細	ニボルマブ+化学療法(SOX 又は CAPOX) ニボルマブ: 360mg 点滴静注(3 週間ごと) SOX(3 週間ごと): S-1 40mg/m²を 1 日 2 回経口投与(1-14 日目)*、オキサリプラチン 130mg/m² 点滴静注(1 日目) CAPOX(3 週間ごと): カペシタビン 1,000mg/m²を 1 日 2 回経口投与(1-14 日目)、オキサリプラチン 130mg/m² 点滴静注(1 日目) * S-1 は体表面積が 1.25m² 未満の場合は 40mg/回、1.25m² 以上 1.5m² 未満の場合は 50mg/回、1.5m² 以上の場合は 60mg/回を投与した。
比較対照の詳細	プラセボ+化学療法(SOX 又は CAPOX)
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、第 II/III 相試験
盲検化法	二重盲検
主要評価項目	独立評価委員会の評価(中央判定)による RECIST version 1.1 に基づく無増悪生存期間及び全生存期間

主な副次的評価項目	・ 治験担当医師の判定による無増悪生存期間 ・ 中央判定及び治験担当医師の判定による客観的奏効率、病勢制御率、及び最良総合効果 ・ 中央判定による奏効期間及び奏効に至るまでの期間 ・ 治験担当医師の判定による標的病変径和の最大変化率
有効性	<u>無増悪生存期間</u> ・ ニボルマブ+化学療法群(n=362): 中央値 10.9 か月 (95%CI: 8.4-14.0) ・ プラセボ+化学療法群(n=362): 中央値 8.5 か月 (95%CI: 7.1-9.7) ・ HR 0.67(95%CI: 0.55-0.82) ・ 3 年無増悪生存率: 27.4% vs 12.3% <u>全生存期間</u> ・ ニボルマブ+化学療法群(n=362): 中央値 17.5 か月 (95%CI: 15.7-20.8) ・ プラセボ+化学療法群(n=362): 中央値 17.2 か月 (95%CI: 15.2-19.7) ・ HR 0.89(95%CI: 0.75-1.05) ・ 3 年全生存率: 23.9% vs 19.4% <u>客観的奏効率</u> ・ ニボルマブ+化学療法群(n=362): 57.5%(95%CI: 52.2-62.6) ・ プラセボ+化学療法群(n=362): 47.8%(95%CI: 42.5-53.1) ・ 完全奏効の割合: 20.7% vs 13.8% <u>奏効期間</u> ・ ニボルマブ+化学療法群(n=208): 中央値 13.8 か月 (95%CI: 9.9-16.7) ・ プラセボ+化学療法群(n=173): 中央値 8.7 か月 (95%CI: 7.2-11.4) ランドマーク解析では 1 年、2 年、3 年時点でのプラセボ+化学療法群に対するニボルマブ+化学療法群の全生存期間の HR がそれぞれ 0.88、0.76、0.55 であり、ニボルマブ+化学療法群において時間とともに生存率の改善傾向が示された。

安全性	<u>治療関連有害事象</u> - ニボルマブ+化学療法群(n=359):Grade 1-2=141 例(39.3%)、Grade 3=192 例(53.5%)、Grade 4=15 例(4.2%)、Grade 5=3 例(0.8%) - プラセボ+化学療法群(n=358): Grade 1-2=173 例(48.3%)、Grade 3=160 例(44.7%)、Grade 4=14 例(3.9%)、Grade 5=2 例(0.6%) <u>重篤な治療関連有害事象</u> - ニボルマブ+化学療法群(n=359):Grade 1-2=19 例(5.3%)、Grade 3=60 例(16.7%)、Grade 4=8 例(2.2%)、Grade 5=3 例(0.8%) - プラセボ+化学療法群(n=358): Grade 1-2=16 例(4.5%)、Grade 3=28 例(7.8%)、Grade 4=5 例(1.4%)、Grade 5=2 例(0.6%) <u>治療中止に至った治療関連有害事象</u> - ニボルマブ+化学療法群(n=359):Grade 1-2=10 例(2.8%)、Grade 3=8 例(2.2%)、Grade 4=3 例(0.8%)、Grade 5=3 例(0.8%) - プラセボ+化学療法群(n=358): Grade 1-2=7 例(2.0%)、Grade 3=5 例(1.4%)、Grade 4=3 例(0.8%)、Grade 5=2 例(0.6%) <u>休薬または減薬に至った治療関連有害事象</u> - ニボルマブ+化学療法群(n=359):Grade 1-2=137 例(38.2%)、Grade 3=160 例(44.6%)、Grade 4=10 例(2.8%)、Grade 5=0 例 - プラセボ+化学療法群(n=358): Grade 1-2=151 例(42.2%)、Grade 3=128 例(35.8%)、Grade 4=12 例(3.4%)、Grade 5=0 例
日本人集団における有効性	<u>無増悪生存期間</u> - ニボルマブ群(n=198): 中央値 8.8 か月(95%CI: 7.2–12.4) - プラセボ群(n=197): 中央値 8.6 か月(95%CI: 7.1–9.9) - HR 0.80(95%CI: 0.62–1.05)

	<u>全生存期間</u> - ニボルマブ群(n=198): 中央値 16.5 か月(95%CI: 14.7–20.4) - プラセボ群(n=197): 中央値 19.1 か月(95%CI: 16.8–22.5) - HR 0.95(95%CI: 0.77–1.19)
日本人集団における安全性	該当なし

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

ゾルベツキシマブの追加的有用性を検討するため、製造販売業者は SR を実施した。対象集団を成人の治癒切除不能な進行・再発の HER2 陰性胃癌または食道胃接合部癌患者、介入をゾルベツキシマブ+CAPOX、CAPOX、ニボルマブ+CAPOX とし、比較対照を設定しなかった。またアウトカムを有効性、安全性、健康関連 QoL(HRQoL)、研究デザインを RCT に設定した。その結果、全体で 153 件の文献を特定した。このうち分析対象集団(a)ではゾルベツキシマブ+CAPOX とニボルマブ+CAPOX を直接比較した RCT は特定できなかったが、ゾルベツキシマブ+CAPOX とプラセボ+CAPOX を比較した RCT(GLOW 試験)に関する 2 文献(1 件の社内資料を含む)と、ニボルマブ+化学療法(FOLFOX、CAPOX)とプラセボ+化学療法(FOLFOX、CAPOX)を比較した RCT(CheckMate 649 試験)に関する 3 文献を特定した(1 件の学会抄録を含む)。分析対象集団(b)では GLOW 試験に関する 2 文献を特定した。また、専門組織で規定された CPS を問わない患者集団のシナリオ分析に使用可能であるため、CPS 5 をカットオフとした分析は行われていないものの、ニボルマブ+化学療法(CAPOX、SOX)とプラセボ+化学療法(CAPOX、SOX)を比較した ATTRACTION-4 試験に関する 2 文献が存在した。

公的分析は製造販売業者と同様の対象集団に対して SR を実施した。介入はゾルベツキシマブ+化学療法(CAPOX、FOLFOX、SOX)、ニボルマブ+化学療法(CAPOX、FOLFOX、SOX)とし、比較対照は化学療法(CAPOX、FOLFOX、SOX)、アウトカムは OS、PFS とした。その結果、公的分析の SR では、ゾルベツキシマブ+化学療法に関する RCT として、製造販売業者と同じ GLOW 試験に関する 1 文献に加えて、SPOTLIGHT 試験に関する 1 文献、そして GLOW 試験と SPOTLIGHT 試験の最終結果の統合解析に関する 1 文献を得た。またニボルマブ+化学療法に関する RCT として CheckMate 649 試験に関する 2 文献と ATTRACTION-4 に関する 2 文献があった。

さらに公的分析はハンドサーチで論文未発表のデータを含む学会抄録を検索した。その結果ゾルベツキシマブ+化学療法に関する RCT として、SPOTLIGHT 試験に関する学会抄録を 1 文献、ニボルマブ+化学療法に関する RCT として、CheckMate 649 試験に関する学会抄録の 2 文献を特定した。

製造販売業者の SR で特定されなかった文献のうち、GLOW 試験と SPOTLIGHT 試験の最終報告に関する文献[5]、および CheckMate 649 試験の 5-year follow-up に関する学会抄録[12] は、製造販売業者の SR の検索期間以降に発表されたものであった。製造販売業者の SR で特定されたその他の文献は、FOLFOX を比較対照とした SPOTLIGHT 試験に関する文献、社内資料を除き、公的分析の特定した RCT に関する文献 7 件および学会抄録に関する文献 1 件と一致した。

以上から、製造販売業者が提出した SR の結果は公的分析の SR の結果とおおむね一致し、追加的有用性の評価に重要な論文はすべて含まれていると判断した。

【製造販売業者の提出資料(システマティックレビュー)に対するレビュー結果】

システマティックレビューの結果は、製造販売業者の提出したものと

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

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

2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価の概要

分析対象集団(a) PD-L1 CPS 5 以上の患者について

製造販売業者は SR の結果、CPS 5 以上の患者に対してゾルベツキシマブ+CAPOX とニボルマブ+CAPOX を直接比較した RCT が特定されなかったため、当該集団の追加的有用性評価として CAPOX をアンカーとした NMA による間接比較を行った。

製造販売業者が実施した NMA では、OS および PFS について、ゾルベツキシマブ+CAPOX は GLOW 試験の CPS 5 以上のサブグループの HR を、ニボルマブ+CAPOX は CheckMate 649 試験の文献に示された CPS 5 以上のサブグループの HR を使用した。ただし、CheckMate649 試験の PFS に関しては、CAPOX/FOLFOX 群に対するニボルマブ+CAPOX/FOLFOX 群の結果は報告されているものの、CAPOX 群に対するニボルマブ+CAPOX 群の結果が報告されていない。製造販売業者は、本邦の臨床ガイドライン等で CAPOX および FOLFOX の効果が明確に差別化されていないことから、2 剤を“化学療法”としてまとめて考慮し、CAPOX/FOLFOX 群に対するニボルマブ+CAPOX/FOLFOX 群の PFS を使用した。

分析においては、対数 HR をアウトカム変数としたベイズ流のアプローチが適用され、固定効果モデルによる HR と 95%信用区間(CrI)を推定した。その結果、ニボルマブ+CAPOX に対するゾルベツキシマブ+CAPOX の HR は、OS で ■■■(95%CrI: ■■■)、PFS で ■■■(95%CrI: ■■■)であった。

製造販売業者は、本結果についての限界点を指摘している。その 1 つは、GLOW 試験において CPS を測定した症例数が限定的であるため、臨床試験の母集団を必ずしも反映していない可能性があることである。また、CheckMate 649 試験で分析対象集団に該当しない食道腺がんの患者が 13-14%程度含まれていること、CLDN18.2 の発現の有無が確認されていないことを指摘した。これらの限界を踏まえ、製造販売業者はゾルベツキシマブ+CAPOX のニボルマブ+CAPOX に対する追加的有用性は評価困難と結論づけた。

分析対象集団(b) PD-L1 CPS 5 未満の患者について

製造販売業者は、SR の結果、CPS 5 未満の患者に対してゾルベツキシマブ+CAPOX とプラセボ+CAPOX を直接比較した RCT を 1 件(GLOW 試験)特定したため、当該 RCT をもとに追加的有用性の評価を行った。

製造販売業者は、GLOW 試験の CPS 5 未満のサブグループ解析でゾルベツキシマブ+CAPOX のプラセボ+CAPOX に対する OS と PFS の HR および 95% CI を評価した。その結果、OS の HR は ■■■(95%CI: ■■■)、PFS の HR は ■■■(95%CI: ■■■)であった。製造販売業者は、GLOW 試験の ITT 集団の結果と同様の傾向が得られていることから、ゾルベツキシマブ+CAPOX はプラセボ+CAPOX に対し OS、PFS で臨床的有用性が示され

ていると判断した。本結果を踏まえ、製造販売業者はゾルベツキシマブ+CAPOX はプラセボ+CAPOX と比較して追加的有用性を有すると結論づけた。

2.3.2 公的分析におけるレビュー結果の概要

分析対象集団(a) PD-L1 CPS 5 以上の患者について

製造販売業者が実施した NMA は可能な限り分析枠組みに沿ったデータを使用しており、分析は一定程度妥当であると考えられた。その一方で、2.3.1 に記載した通り、実施した NMA にはいくつかの懸念点があることから、製造販売業者は NMA の結果を用いた追加的有用性の評価は困難であるとした。公的分析ではこれらの点について検討を行った。

まず、製造販売業者が懸念点として指摘したように、GLOW 試験の CPS 5 以上のサブグループの結果を用いることにより、サンプルサイズが小さくなる。この点について、CPS 5 以上/未満それぞれの場合のゾルベツキシマブ+CAPOX の CAPOX に対する OS、PFS の HR を表 2-3-2-1 に示した。表に示す値からは、CPS 5 以上/未満でゾルベツキシマブ+CAPOX の有効性に明確な違いがあるとの結果は得られなかった。NICE(イギリス)の評価においても、製造販売業者は PD-L1 CPS はゾルベツキシマブ+化学療法および化学療法のアウトカムに影響しないと主張している[1]。

表 2-3-2-1 製造販売業者が提示した GLOW 試験における CAPOX に対するゾルベツキシマブ+CAPOX の OS、PFS の HR(95%CI)

	全体	CPS 5 以上	CPS 5 未満
OS	0.76 (0.62, 0.94)		
PFS	0.69 (0.55, 0.86)		

したがって、公的分析では感度分析として、ゾルベツキシマブ+CAPOX の有効性が CPS の値により異ならないという前提のもとで、分析結果の頑健性を検討するために、GLOW 試験の ITT 集団の結果を用いた分析を行い、その結果を表 2-3-2-2 に示した。なお、NMA の分析方法は、製造販売業者に準じた。

表 2-3-2-2 製造販売業者および公的分析が感度分析として実施した NMA の概要と結果

	治療	臨床試験	集団	OS HR(95%CrI)	PFS HR(95%CrI)
製造販売業者	ゾルベツキシマブ +CAPOX	GLOW	CPS>=5	■	■
	ニボルマブ +CAPOX	CheckMate 649	CPS>=5	■	■
公的分析 (感度分析)	ゾルベツキシマブ +CAPOX	GLOW	ITT 集団	1.10 (0.83, 1.47)	0.97 (0.74, 1.27)
	ニボルマブ +CAPOX	CheckMate 649	CPS>=5		

公的分析による感度分析の結果は、製造販売業者の分析と同様の傾向を示しており、OS および PFS のいずれについても信用区間は 1 をまたいでいた。

また、製造販売業者は、CheckMate 649 試験には食道腺がん患者が 13-14%含まれていることを指摘している。同試験の OS のサブグループ解析の結果では、化学療法群に対するニボルマブ+化学療法群の HR (95%CI)は、原発部位が胃で 0.64 (0.54-0.76)、食道胃接合部で 0.81 (0.58-1.12)、食道で 0.80 (0.54-1.19)となっている[8]。したがって、CheckMate649 試験に食道腺がんの患者が含まれていても、食道癌の治療効果は胃癌より劣る傾向があることから、ニボルマブ+CAPOX に不利となる。

以上より、現状のエビデンスでは OS と PFS に関し、一定の不確実性がある可能性はあるものの、ゾルベツキシマブ+CAPOX の治療効果はニボルマブ+CAPOX の治療効果と同等程度である。したがって、ゾルベツキシマブ+CAPOX のニボルマブ+CAPOX に対する追加的有用性は示されていないと判断した。

分析対象集団(b) PD-L1 CPS 5 未満の患者について

製造販売業者は、社内データを用いて GLOW 試験の CPS 5 未満の集団におけるサブグループ解析を実施し、ゾルベツキシマブ+CAPOX のプラセボ+CAPOX に対する OS と PFS の HR および 95% CI を評価した。その結果、OS の HR は ■(95%CI: ■)、PFS の HR は ■(95%CI ■)であった。本結果が GLOW 試験の ITT 集団の結果と同様の傾向が得られていることも踏まえ、製造販売業者はゾルベツキシマブ+CAPOX はプラセボ+CAPOX と比較して追加的有用性を有すると結論づけた。

公的分析では製造販売業者による追加的有用性の評価はおおむね妥当であると判断し、ゾルベツキシマブ+CAPOX はプラセボ+CAPOX に対する追加的有用性が示されていると評価した。

2.4 追加的有用性に関する評価

公的分析は、製造販売業者の報告書及び公的分析の SR に基づいて、ゾルベツキシマブの追加的有用性を評価した。結果を表 2-4-1~2-4-2 に要約する。

表 2-4-1 分析対象集団(a)に対するゾルベツキシマブの追加的有用性に関する評価

対象集団	化学療法歴のない HER2 陰性かつ CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者のうち、PD-L1 CPS 5 以上の患者
介入	ゾルベツキシマブ+CAPOX
比較対照	ニボルマブ+CAPOX
アウトカム	OS、PFS
追加的有用性	☐ 追加的有用性が示されている ☒ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☐ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☒ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	製造販売業者は、SR の結果、ゾルベツキシマブ+CAPOX とニボルマブ+CAPOX を直接比較した RCT が特定されなかったため、当該集団において NMA を実施した。これによると、ゾルベツキシマブ+CAPOX のニボルマブ+CAPOX と比較した OS の HR は (95%CrI:)、PFS の HR は (95%CrI:)であった。製造販売業者は本 NMA の不確実性を理由に追加的有用性の評価は困難であるとした。 公的分析の SR においても、ゾルベツキシマブ+CAPOX とニボルマブ+CAPOX を直接比較した RCT は特定されなかった。そのため製造販売業者と同様に NMA を実施した。公的分析では、ゾルベツキシマブ+CAPOX の有効性が CPS の値により異ならないという前提の下で、ゾルベツキシマブのエビデンスとして GLOW 試験の ITT 集団の結果を用いた分析を行った。その結果、ニボルマブ+CAPOX に対するゾルベツキシマブ+CAPOX の OS の HR(95%CrI)は 1.10(0.83, 1.47)、PFS の HR(95%CrI)は 0.97(0.74, 1.27)と製造販売業者の分析と同様の傾向であった。

	現状のエビデンスでは、OS と PFS に関し、ゾルベツキシマブ+CAPOX の治療効果がニボルマブ+CAPOX の治療効果と比べて同等程度である。したがって、ゾルベツキシマブ+CAPOX のニボルマブ+CAPOX に対する追加的有用性は示されていないと判断した。
--	--

表 2-4-2 分析対象集団(b)に対するゾルベツキシマブの追加的有用性に関する評価

対象集団	化学療法歴のない HER2 陰性かつ CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者のうち、PD-L1 CPS 5 未満の患者
介入	ゾルベツキシマブ+CAPOX
比較対照	CAPOX
アウトカム	OS、PFS
追加的有用性	☒ 追加的有用性が示されている ☐ 追加的有用性が示されていない ☐ 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 ☐ その他()
判断の根拠となったデータ	☐ RCT のメタアナリシス ☒ 単一の RCT ☐ 前向きと比較観察研究 ☐ RCT の間接比較 ☐ 単群試験の比較 ☐ その他()
追加的有用性を判断した理由	製造販売業者は、SR の結果、ゾルベツキシマブ+CAPOX とプラセボ+CAPOX を直接比較した RCT(GLOW 試験)を 1 件特定したため、当該試験を用いて追加的有用性評価を行った。GLOW 試験の CPS 5 未満のサブグループ解析でゾルベツキシマブ+CAPOX はプラセボ+CAPOX と比較し優れた OS と PFS であり、統計学的有意差を認めた。本結果は ITT 集団の結果と同様の傾向であった。このことから、製造販売業者はゾルベツキシマブ+CAPOX の追加的有用性が示されていると判断した。 公的分析では、製造販売業者の分析が概ね妥当であると判断し、その結果を受け入れた。

【製造販売業者の提出資料(追加的有用性)に対するレビュー結果】

分析対象集団(a) PD-L1 CPS 5 以上の患者

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- ☐ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☒ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☐ その他()

分析対象集団(b) PD-L1 CPS 5 未満の患者

得られたデータに基づくと、評価対象技術は比較対照技術に対し

- ☒ 追加的有用性が示されているため、費用効果分析が妥当である。
- ☐ 追加的有用性が示されていないため、費用最小化分析が妥当である。
- ☐ 効果が劣ると考えられたため、費用対効果の分析は実施しない。
- ☐ その他()

3. 費用対効果の評価

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

3.1.1 分析対象集団(a)におけるニボルマブ+CAPOX と比較した費用最小化分析の概要

製造販売業者が実施した分析対象集団(a)についての費用最小化分析は、分割生存時間モデル[14]によるシミュレーションを用いて行われた。相互に排他的な3つの健康状態(増悪前の健康状態[pre-progression state]、増悪後の健康状態[post-progression state]、死亡[death])を定義した(図 3-1-1-1)。

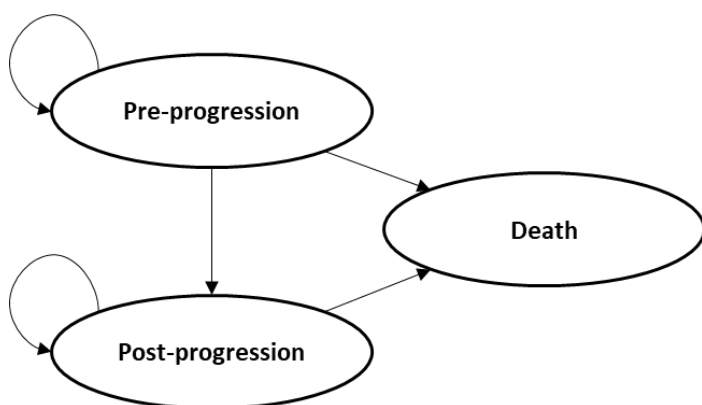


図 3-1-1-1 モデル構造(製造販売業者報告書の図を引用)

本分析では、GLOW 試験の CPS 5 以上のサブグループにおける患者個別データ(IPD)を使用し、OS、PFS、duration of treatment (DoT)の Kaplan-Meier 曲線から評価対象技術の全生存期間、無増悪生存期間、治療中止までの期間の生存曲線の推定がそれぞれ行われた。比較対照技術における OS、PFS の生存曲線は評価対象技術と同一の生存曲線を使用した。DoT は CheckMate 649 試験の文献に記載された中央値から指数分布に基づく生存曲線を推定した。

また、本分析では GLOW 試験及び CheckMate 649 試験で確認された治療関連の有害事象(AE)のうちグレード 3 以上かつ発現率が 5%以上のものを考慮した。

費用は増悪前後の治療費、疾病管理費、終末期医療費、AE 関連費、検査費が考慮された。増悪前治療費では、用量、薬価、相対的用量強度(RDI)から推定した薬剤コスト、および、投与コスト、投与回数、治療継続患者の割合に基づいて算出した。RDI はゾルベツキシマブ+CAPOX については GLOW 試験で得られた RDI が考慮され、ニボルマブ+CAPOX では RDI に関する報告がないため 100%と仮定した。増悪後治療費(薬剤費)において、二次治療以降の使用薬剤は胃癌治療ガイドライン、臨床専門家への意見聴取、及び Medical Data Vision 社のレセプト

データ解析に基づき定義された。疾病管理費、終末期医療費、AE 関連費、検査費は文献値や臨床専門家からの意見に基づき設定され、2024 年の診療報酬点数により計算された。

1 サイクルは 1 週間とし、分析期間を 15 年とした。

製造販売業者が行った費用最小化分析の手法を表 3-1-1-2 に示した。

表 3-1-1-2 分析対象集団(a)における製造販売業者による費用最小化分析の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書 におけるページ
分析対象とする集団	化学療法歴のない HER2 陰性、CLDN18.2 陽性、CPS 5 以上の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者	11、21-22
シミュレーション開始 時点での患者の年齢と性別	GLOW 試験の日本人患者データに基づき、年齢 ■■■■ 歳、女性割合 ■■■■ %と設定	77
比較対照	ニボルマブ+CAPOX	11、21-22、75-76
分析の立場と費用の 範囲	公的医療の立場 公的医療費のみ	11、21-22
分析期間	15 年	11、21-22、75
モデルサイクル	1 週間 1 サイクル(計 780 サイクル)	75
割引	費用、効果ともに年率 2%で現在価値に割引換算して計算	11、21-22、75
使用ソフトウェア	Microsoft® Excel® for Microsoft 365 MSO	145
シミュレーションの種類	分割生存時間モデルを適用したコホートシミュレーション	13、74-75
モデルで検討した健康状態	「増悪前の健康状態」、「増悪後の健康状態」、「死亡」合計 3 つの健康状態	13、74-75
PFS	ゾルベツキシマブ+CAPOX: GLOW 試験の IPD から導出したパラメトリック生存関数のうち最も当てはまりの良い ■■■■ 分布を適用した。 ニボルマブ+CAPOX:	78、81-83

	ゾルベツキシマブ+CAPOX と同一の生存関数を適用した。	
OS	ゾルベツキシマブ+CAPOX: GLOW 試験の IPD から導出したパラメトリック生存関数のうち最も当てはまりの良い [REDACTED] 分布を適用した。 ニボルマブ+CAPOX: ゾルベツキシマブ+CAPOX と同一の生存関数を適用した。	78、83-85
DoT	ゾルベツキシマブ+CAPOX については、各薬剤・レジメンの DoT の生存関数を推定し、最も当てはまりの良い分布を適用した。 ゾルベツキシマブ+CAPOX(ゾルベツキシマブ): [REDACTED] 分布 ゾルベツキシマブ+CAPOX(CAPOX): [REDACTED] 分布 ニボルマブ+CAPOX については、各薬剤・レジメンの DoT 中央値に基づく指数分布を適用した。 ニボルマブ+CAPOX(ニボルマブ): 中央値 23.9 週 ニボルマブ+CAPOX(CAPOX): 中央値 24.4 週	78、85-87
費用	臨床専門家の意見、診療ガイドラインなどをもとに診療パターンを設定し積み上げで算定した。 薬剤費、検査費、及び各種管理費は 2024 年の診療報酬点数を使用した。 ゾルベツキシマブ+CAPOX: 増悪前疾病管理費 [REDACTED] 円/週 増悪後疾病管理費 [REDACTED] 円/週 終末期医療費 [REDACTED] 円	78-79、106-117

	AE 関連費 ■■■■■ 円 検査費 ■■■■■ 円 薬剤投与費 経口 ■■■■■ 円/回、経静脈 ■■■■■ 円/回 RDI ゾルベツキシマブ ■■■■■ % オキサリプラチン ■■■■■ % カペシタビン ■■■■■ % ニボルマブ+CAPOX: 増悪前疾病管理費 ■■■■■ 円/週 増悪後疾病管理費 ■■■■■ 円/週 終末期医療費 ■■■■■ 円 AE 関連費 ■■■■■ 円 検査費 ■■■■■ 円 薬剤投与費 経口 ■■■■■ 円/回、経静脈 ■■■■■ 円/回 RDI ニボルマブ 100% オキサリプラチン 100% カペシタビン 100%	
--	--	--

製造販売業者による分析対象集団(a)における基本分析の結果は、以下の表 3-1-1-3 の通りである。

表 3-1-1-3 製造販売業者による分析対象集団(a)における費用最小化分析の基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
ゾルベツキシマブ+CAPOX	14,685,681	4,659,928
ニボルマブ+CAPOX	10,025,753	

3.1.2 分析対象集団(b)における CAPOX と比較した費用効果分析の概要

分析モデルの構造や基本的な各パラメータは、分析対象集団(a)と同じ設定となっている。分析対象集団(a)における分析との相違は以下のとおりである。

- ・ ギルベツキシマブ+CAPOX 群、CAPOX 群のそれぞれについて GLOW 試験の IPD を使用し、独立して OS、PFS、DoT の生存曲線を推定し、最も当てはまりの良い関数を選択した。
- ・ ギルベツキシマブ+CAPOX 群の DoT はギルベツキシマブ、CAPOX のそれぞれで生存曲線を推定した。
- ・ 各健康状態の QOL 値は GLOW 試験で収集した EQ-5D-5L の IPD、AE による QOL 値の低下は NICE の TA857[15]と文献に基づき定義した。

製造販売業者が実施した分析のうち、分析対象集団(b)に関連する情報を表 3-1-2-1 に要約する。

表 3-1-2-1 分析対象集団(b)における製造販売業者による費用効果分析の手法

項目	内容	製造販売業者の報告書 におけるページ
比較対照	CAPOX	11、21-22、76
PFS	GLOW 試験の IPD から導出したパラメトリック生存関数のうち最も当てはまりの良い以下の分布を適用した。 ギルベツキシマブ+CAPOX: ■■■■■分布 CAPOX: ■■■■■分布	79、87-93
OS	GLOW 試験の IPD から導出したパラメトリック生存関数のうち最も当てはまりの良い以下の分布を適用した。 ギルベツキシマブ+CAPOX: ■■■■■ ■■■■■分布 CAPOX: ガンマ分布	79、94-101
DoT	GLOW 試験の IPD から導出したパラメトリック生存関数のうち最も当てはまりの良い以下の分布を適用した。	79、101-104

	ゾルベツキシマブ+CAPOX(ゾルベツキシマブ): ■■■分布 ゾルベツキシマブ+CAPOX(CAPOX): ■■■分布 CAPOX: ■■■分布	
費用	ゾルベツキシマブ+CAPOX は分析対象集団(a)と同じ値を使用した。 CAPOX の増悪前疾病管理費、増悪後疾病管理費、終末期医療費、検査費、薬剤投与費はゾルベツキシマブ+CAPOX と同じ値を使用した。 その他の費用に関するパラメータを以下に記す。 AE 関連費 ■■■円 RDI オキサリプラチン ■■■% カペシタビン ■■■%	79-80、106-117
QOL 値	ゾルベツキシマブ+CAPOX、CAPOX とも: 増悪前の健康状態 ■■■ 増悪後の健康状態 ■■■ AE 出現による QOL 値低下: ゾルベツキシマブ+CAPOX ■■■ CAPOX ■■■	80、104-106

製造販売業者による分析対象集団(b)における基本分析の結果は、以下の表 3-1-2-2 の通りである。

表 3-1-2-2 製造販売業者による分析対象集団(b)における費用効果分析の基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ゾルベツキシマブ+CAPOX	1.51	0.47	13,076,485	6,959,571	14,679,657
CAPOX	1.03		6,116,913		

3.1.3 分析対象集団(a)におけるニボルマブ+CAPOXと比較した費用最小化分析に対する見解

公的分析のレビューの結果、製造販売業者が用いたモデルの構造や有効性、費用パラメータの設定はおおむね妥当と考えられた。一方で、以下の論点が挙げられた。

3.1.3.1 検査費用について

製造販売業者は、評価対象技術、比較対照技術の双方で HER2 および CLDN18.2 の検査が実施されることを想定し、それぞれの検査費用を含めた。

公的分析の検討の結果、現段階でのコンパニオン診断の検査費用の取り扱いとして、分析対象集団としてコンパニオン診断による検査結果が確定した患者、つまり本剤では HER2 陰性かつ CLDN18.2 陽性が確定した患者、に治療が行われるという前提の下で、当該費用を含めないこととした。なお、本評価において、HER2 および CLDN18.2 の検査費用を含めない場合でも、両群から同額の費用が差し引かれるため、ゾルベツキシマブの比較対照技術群に対する ICER に影響は及ぼさない。

3.1.3.2 薬価について

製造販売業者は、費用を 2024 年の診療報酬をもとに推計したが、2025 年 4 月 1 日に令和 7 年度薬価改定が実施された[16]。分析ガイドライン 10.8 [17]に基づき、最新の薬価を使用することが妥当である。

3.1.3.3 増悪後の後治療における薬剤費用について

製造販売業者は、増悪後治療費として、増悪後の後治療における薬剤費用を商用レセプトデータ()社のデータベース)を用いて解析した。解析対象は、一次治療および二次治療以降で調査対象とした化学療法レジメンを受けた患者である。ゾルベツキシマブ+CAPOX の後治療については十分なデータを得られていないことから、一次治療で CAPOX を投与された患者のデータを使用した。また、胃癌治療ガイドラインで切除不能進行・再発の胃癌の一次化学療法として推奨されているオキサリプラチン併用のレジメンに優劣を示したエビデンスが特定できなかったことを理由に、ニボルマブに併用する化学療法として CAPOX だけではなく FOLFOX と SOX を含めた。二次治療以降は、胃癌治療ガイドラインおよび日本の専門家の臨床的見解に基づき、表 3-1-3-3 に示す化学療法レジメンを想定した。以上の一次治療および二次治療以降の化学療法を受けた患者のデータから、それぞれの治療パターンの割合と平均サイクル数を求め、1 サイクル当たりの薬剤費と掛け合わせることで、増悪後治療費を推定した。製造販売業者の設定した増悪後の健康状態における治療パターンの割合と治療サイクル数を表 3-1-3-3 に示す。

表 3-1-3-3 増悪後の健康状態における治療パターンの割合と治療サイクル(製造販売業者報告の表を改変)

増悪前治療	増悪後治療の順序	割合 (%)	治療サイクル数 (2L)	治療サイクル数 (3L)
ゾルベツキシマブ+CAPOX 又は CAPOX	wPTX+RAM (2L)	■%	■	■
	wPTX+RAM (2L) -> FTD/TPI (3L)	■%	■	■
	wPTX+RAM (2L) -> イリノテカン(3L)	■%	■	■
	wPTX+RAM (2L) -> ニボルマブ(3L)	■%	■	■
	ペムブロリズマブ(2L)	■%	■	■
ニボルマブ+化学療法	wPTX+RAM (2L)	■%	■	■
	wPTX+RAM (2L) -> FTD/TPI (3L)	■%	■	■
	wPTX+RAM (2L) -> イリノテカン(3L)	■%	■	■
	wPTX+RAM (2L) -> ニボルマブ(3L)	■%	■	■
	ペムブロリズマブ(2L)	■%	■	■

注 2L: 二次治療(Second-Line)、3L: 三次治療(Third-Line)、CAPOX: カペシタビン+オキサリプラチン、FTD/TPI: トリフルリジン・チピラシル、RAM: ラムシルマブ、wPTX: パクリタキセル毎週投与法

しかし、胃癌治療ガイドラインを参照すると、ニボルマブまたはペムブロリズマブが前治療に使用されている場合、後治療においてニボルマブ、ペムブロリズマブのいずれかを使用することは推奨されていない[18]。そのため、製造販売業者の推計には、ニボルマブ+化学療法の二次治療としてペムブロリズマブ、三次治療としてニボルマブが考慮されている点で課題がある。

その一方で、ニボルマブの後治療としてのニボルマブ、ペムブロリズマブの使用割合はそれぞれ ■%、■%であり、結果への影響が小さい。公的分析は製造販売業者が設定した増悪後治療費は、受け入れ可能と判断した。

3.1.4 分析対象集団(b)における CAPOX と比較した費用効果分析に対する見解

公的分析のレビューの結果、分析対象集団(a)同様、製造販売業者が用いたモデルの構造や有効性、費用、QOL 値のパラメータ設定はおおむね妥当と考えられた。一方で、以下の論点が挙げられた。

3.1.4.1 CLDN18.2 の検査費用について

3.1.4.2 薬価について

分析対象集団(a)において挙げられた論点のうち検査費用及び薬価は、分析対象集団(b)においても同様の設定であった。そのため、分析対象集団(b)においても評価対象技術、比較対照技術の双方において検査費用を考慮しないこと、最新の薬価を適用することが妥当であると考えた。

3.1.4.3 比較対照技術の OS の関数について

製造販売業者は CPS 5 未満の集団について、製造販売業者が所持する GLOW 試験の IPD をもとにゾルベツキシマブ+CAPOX 群、CAPOX 群それぞれで独立して OS、PFS、DoT の生存曲線を推定し、AIC、BIC に基づく最も当てはまりの良い関数を選択した。その結果、CAPOX 群の OS はガンマ分布が適用された。

しかし、製造販売業者が選択したガンマ分布は、比較対照技術について長期生存率が過小推計されている懸念がある。製造販売業者の分析モデルを参照すると、比較対照技術群における 260 週(5 年)生存率は 1.4%である。これはニボルマブの CheckMate 649 試験の化学療法群の 5 年生存率(6%)[12]や Chau らにより報告された胃癌の化学療法に関する RCT の pooled cohort の 5 年生存率(3.2%)[19]と比較すると低い値である。また本邦および海外のコホート研究により示された、化学療法を受けた胃癌患者の 5 年生存率は 1.5~8.7%(表 3-1-4-3、図 3-1-4-3)[20-24]であった。コホート研究のうち、最も生存率の低い Hu ら[21]における化学療法のみ集団の 5 年生存率は 1.5%であったものの、化学療法+手術と比べて化学療法のみ 5 年生存率が低くなっている(化学療法のみ:1.5%、化学療法+手術:8.7%)。GLOW 試験では手術歴のある患者が 3 割程度いることから、Hu らの文献における化学療法のみ群の値を参照することは、比較対照技術群における生存率を過小推計することになる可能性がある。よって、その他のコホート研究の結果を参照するとおおむね製造販売業者の推計値よりも高い 5 年生存率を示している。

表 3-1-4-3 本邦及び海外のコホート研究の概要

	Nakao ら[20]	Hu ら[21]	Davidson ら[22]	Shankaran ら[23]	SEER database[24]
設定国	日本	台湾	英国	米国	米国
研究セッティング	神奈川県がん登録	National registry	Royal Marsden Hospital	Flatiron Health 電子カルテ database	National database
観察期間	1995-2018 年	2008-2015 年	2009-2015 年	2011-2018 年	2015-2021 年
サンプルサイズ	n=8,214	n=5,599	n=511	n=2,083	人口の 41.9%をカバー
年齢	70.8 (平均値)	55 歳未満: 23.8% 55-64 歳: 21.6% 65-74 歳: 21.7% 75 歳以上: 32.9%	66 (中央値)	66 (中央値)	68 (中央値)
男性(%)	69.8	61.2	75	66.9	報告なし
原発部位	胃	胃	食道: 29% 胃: 37% 食道胃接合部: 34%	胃、食道胃接合部	胃
進行度	進行、転移性(Stage IV): 100%	転移性: 100%	進行、再発、転移性: 100%	進行、転移性 そのうち、Stage IV は 64.2%	限局性: 31% リンパ節転移: 24% 転移性: 36% 不明: 10%
治療	化学療法: 42.2% 手術: 12.9% 化学療法+手術: 17.1% その他: 27.9%	化学療法: 52.9% 手術: 6.9% 化学療法+手術: 18.2% 緩和ケア: 22.0%	一次化学療法: 100%	一次化学療法: 75.5%	報告なし
HER2	報告なし	報告なし	陽性: 14% 陰性: 58% 報告なし: 28%	陰性: 100%	報告なし
ECOG PS	報告なし	報告なし	0/1: 13%/54% 2/3: 17%/0.2% 報告なし: 16%	0-1: 42.2% 2 以上: 8.6% 報告なし: 49.2%	報告なし
5 年生存率	幽門側: 5.3% 噴門側: 6.1%	化学療法: 1.5% 化学療法+手術: 8.7%	3.4%	胃がん/食道胃接合部がん: 3.7%	転移性: 7.5%

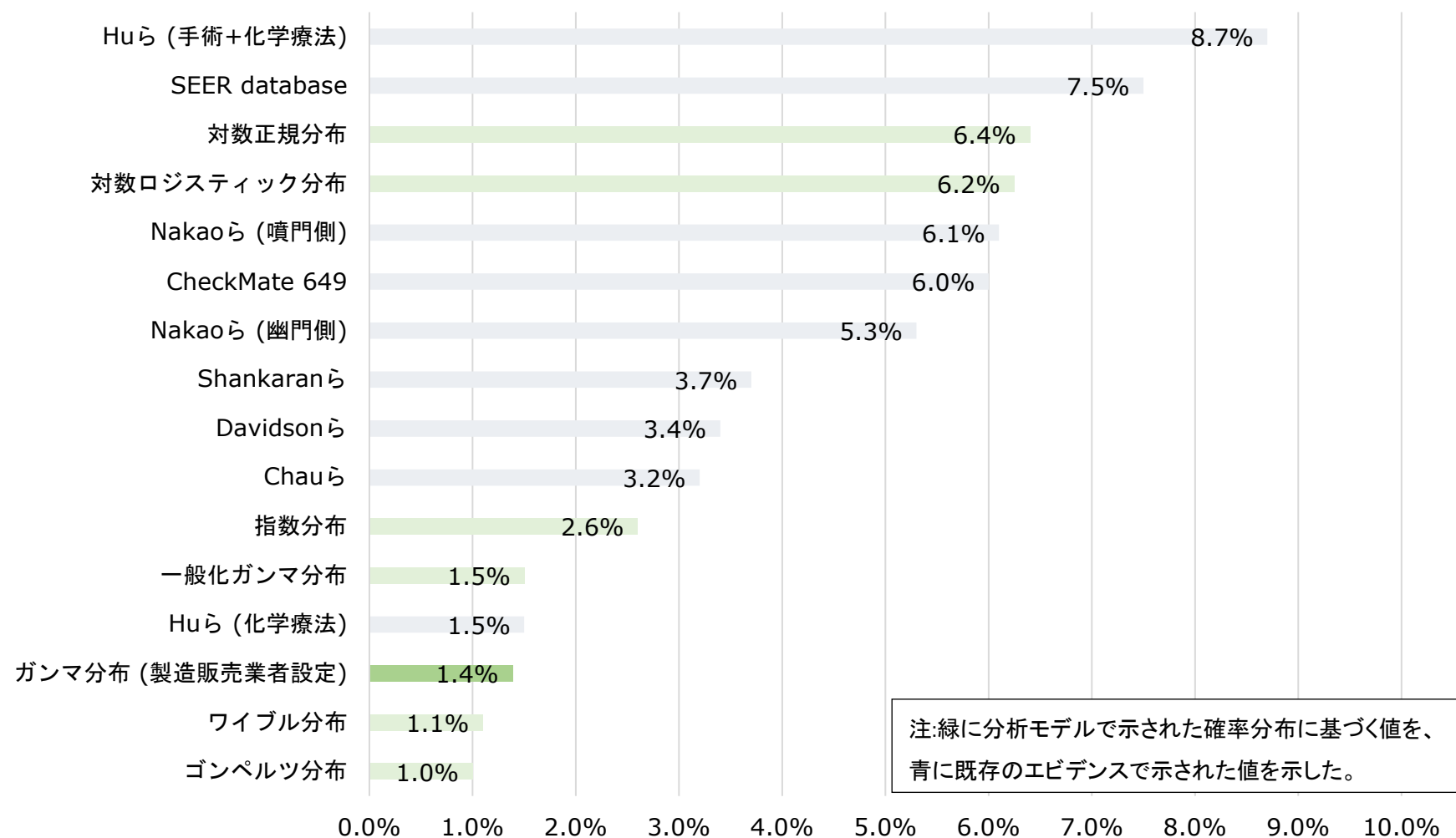


図 3-1-4-3 製造販売業者による比較対照技術の確率分布と既存のエビデンスで示された化学療法群の 5 年生存率

公的分析では、製造販売業者が比較対照技術群の OS 曲線として選択したガンマ分布は長期の生存率を過小評価する可能性があるものの、特定したコホート研究における 5 年生存率には幅があること、および、これらのコホート研究における対象集団が分析対象集団とは完全には一致しないことから、最も適切な関数型について検討することは困難であると考えた。そこで、比較対照技術群の OS の生存曲線について、製造販売業者が基本分析としたガンマ分布、および、推計された 5 年(260 週)時点の生存率がコホート研究から得られた 5 年生存率 1.5~8.7% の範囲にある分布(一般化ガンマ分布、指数分布、対数ロジスティック分布、対数正規分布)を用いてシナリオ分析を行った。その結果は、4.3.1 に示すとおりである。いずれの分布を用いても ICER が 1,500 万円/QALY 以上であった。

3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無

☐ 特になし → 本節で終了

☒ あり → 以下に続く

☐ その他()

3.3 実施が必要な再分析の概要

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

a) 薬価について

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

b) 検査費用について

3.4 主要な点(結果に与える影響が大きい点)についての再分析の内容

3.4.1 薬価について

表 3-4-1-1 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	106-113	表 61、表 65

【報告書等の記述】

4.2.3 費用パラメータの詳細

本モデルでは、増悪前治療費、増悪後治療費（薬剤費）、有害事象関連費、疾患管理費、検査費、終末期医療費を考慮した。すべての費用は日本円かつ 2024 年時点のものとし、必要に応じて診療報酬改定率によって調整した。

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は 2024 年時点の薬価に基づき増悪前治療費、増悪後治療費を推計した。しかし、3.1.3.2 および 3.1.4.2 で指摘した通り、製造販売業者の報告書提出後の 2025 年 4 月 1 日に改定薬価が行われた。

公的分析では、最新の薬価を使用し再分析を行った。製造販売業者が使用した 2024 年度薬価と再分析で使用した 2025 年薬価度を表 3-4-1-2 に示す。

表 3-4-1-2 製造販売業者の分析と公的分析で使用した薬価

薬剤(用量)	2024 年度薬価	2025 年度薬価	差
増悪前治療費			
ゾルベツキシマブ(100 mg)	54,502	65,190	10,688
ニボルマブ(20 mg)	27,130	27,130	0
ニボルマブ(100 mg)	131,811	131,811	0
ニボルマブ(120 mg)	157,660	157,660	0
ニボルマブ(240 mg)	311,444	311,444	0
カペシタビン(300mg)	135.1	124.3	-10.8
オキサリプラチン(50 mg)	12,419	10,949	-1,470
オキサリプラチン(100 mg)	21,988	19,356	-2,632
オキサリプラチン(200 mg)	38,693	34,182	-4,511

増悪後治療費			
パクリタキセル(30 mg)	1,652	1,496	-156
パクリタキセル(100 mg)	5,241	5,032	-209
ペムブロリズマブ(100mg)	214,498	214,498	0
ラムシルマブ(100 mg)	76,659	76,659	0
ラムシルマブ(500 mg)	362,032	362,032	0
トリフルリジン/チピラシル(15 mg)	2,511	2,511	0
トリフルリジン/チピラシル(20 mg)	3,369.2	3,369.2	0
イリノテカン(40 mg)(※)	1,968	1,171	-797
イリノテカン(100 mg)(※)	4,453	2,731	-1,722

(※) 製造販売業者が薬価として適用したイリノテカンの先発医薬品カンプト®(ヤクルト)は 2025 年 3 月末で販売終了となったため、2025 年度の薬価表上先発医薬品に分類されるトポテシン®(アルフレッサファーマ)の薬価を適用した。

3.5 3.4 以外に検討が必要な点における再分析の内容

3.5.1 検査費用について

表 3-5 製造販売業者による報告書の該当部分

製造販売業者の提出した報告書等における		
セクション	ページ数	開始行番号(あるいは図表番号)
4.2.3	117	表 73

【報告書等の記述】

「切除不能進行・再発胃癌バイオマーカー検査の手引き」第 1.1 版に基づき、すべての患者は増悪前の治療内容に関わらず、HER2 と CLDN18.2 の検査を実施することを想定した。(49) 下記の通り、HER2 と CLDN18.2 の検査費および検体評価の点数を併せて 55,300 円とした。(40)

表 1 検査費

項目	単位あたり費用 (2024 年、円)	詳細	引用文献
HER2 遺伝子標本作製	27,000 円	N005 HER2 遺伝子標本作製 1 単独の場合 2700 点	MHLW 令和 6 年度診療報酬改定について (40)
CLDN18 タンパク免疫染色(免疫抗体法)病理組織標本作製	27,000 円	準用保険点数: N005-3 PD-L1 タンパク免疫染色(免疫抗体法)病理組織標本作製 2700 点	
検体評価	1,300 円	N007 病理判断料 130 点	
合計	55,300 円	-	-

略語

CLDN: Claudin、HER2: ヒト上皮成長因子受容体 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)、MHLW: 厚生労働省 (Ministry of Health, Labour and Welfare)、PD-L1: Programmed cell Death ligand 1

【具体的な再分析の内容】

製造販売業者は評価対象技術、比較対照技術の双方に HER2 と CLDN18.2 の検査を実施する仮定を置いた。公的分析では、分析対象集団として HER2 陰性かつ CLDN18.2 陽性が確定した患者に治療が行われるという前提の下で、評価対象技術、比較対照技術とも HER2、CLDN18.2 検査費用を含まないこととした。

4. 分析結果

4.1 再分析における基本分析の結果

- ・ 分析対象集団(a)に対して実施した分析

- | |
|--|
| ☐ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する) |
| ☒ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する) |
| ☐ 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない |
| ☐ その他() |

- ・ 分析対象集団(b)に対して実施した分析

- | |
|--|
| ☒ 費用効果分析(増分費用効果比を算出する) |
| ☐ 費用最小化分析(効果は同等として費用を比較する) |
| ☐ 比較対照技術に対し効果が劣ることから費用効果分析は実施しない |
| ☐ その他() |

4.1.1 再分析における基本分析の増分効果、増分費用、増分費用効果比

分析対象集団ごとの基本分析の結果を示す。

4.1.1.1 分析対象集団(a) PD-L1 CPS 5 以上の患者

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-1-1、表 4-1-1-1-2 に示す。再分析の結果、ゾルベツキシマブ+CAPOX はニボルマブ+CAPOX 比較して 6,371,780 円の費用増加となった。

表 4-1-1-1-1 製造販売業者による基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
ゾルベツキシマブ+CAPOX	14,685,681	4,659,928
ニボルマブ+CAPOX	10,025,753	

表 4-1-1-1-2 再分析における基本分析の結果

	費用(円)	増分費用(円)
ゾルベツキシマブ+CAPOX	16,236,754	6,371,780
ニボルマブ+CAPOX	9,864,974	

4.1.1.2 分析対象集団(b) PD-L1 CPS 5 未満の患者

製造販売業者と再分析の基本分析の結果を表 4-1-1-2-1、表 4-1-1-2-2 に示す。再分析の結果、ゾルベツキシマブ+CAPOX の ICER は 17,614,324 円/QALY であり、1500 万円/QALY を上回った。

表 4-1-1-2-1 製造販売業者による基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ゾルベツキシマ ブ+CAPOX	1.51	0.47	13,076,485	6,959,571	14,679,657
CAPOX	1.03		6,116,913		

表 4-1-1-2-2 再分析における基本分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ゾルベツキシマ ブ+CAPOX	1.51	0.47	14,342,666	8,350,886	17,614,324
CAPOX	1.03		5,991,780		

4.1.2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

4.1.2.1 分析対象集団(a) PD-L1 CPS 5 以上の患者

表 4-1-2-1 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分費用(円)
	製造販売業者の基本分析の結果	4,659,928
a	薬価の変更	6,371,780
b	検査費用の変更	4,659,928
a+b	再分析における基本分析の結果	6,371,780

4.1.2.2 分析対象集団(b) PD-L1 CPS 5 未満の患者

表 4-1-2-2 再分析における増分効果、増分費用、増分費用効果比の推移

再分析の内容		増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER(円/QALY)
	製造販売業者の 基本分析の結果	0.47	6,959,571	14,679,657
a	薬価の変更	0.47	8,350,886	17,614,324
b	検査費用の変更	0.47	6,959,571	14,679,657
a+b	再分析における 基本分析の結果	0.47	8,350,886	17,614,324

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

4.2 再分析における感度分析の結果

4.2.1 分析対象集団(a) PD-L1 CPS 5 以上の患者

再分析のモデルを用いて、製造販売業者が設定した変動範囲のもとで、一元感度分析を実施した。製造販売業者の感度分析において影響の大きかった上位 10 項目のパラメータ、および割引率に関する結果を表 4-2-1 に示す。

表 4-2-1 分析対象集団(a)の一元論的感度分析の結果

パラメータ (基本分析の値)	パラメータの範囲		設定の根拠	増分費用(円)の範囲	
	下限	上限		下限	上限
体表面積 (m ²)	 m ²	 m ²	95% CI (製造販売業者設定)	5,460,028.37	6,506,242.68
RDI: ゾルベツキシマブ +CAPOX ゾルベツキシマブ(2 回目以降) (%)	 %	 %	95% CI (製造販売業者設定)	5,415,811.83	6,371,780.23
割引率 (2.0%)	0.0%	4.0%	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 4 版 (製造販売業者設定)	6,050,444.29	6,734,641.40
増悪後治療費(薬剤費) (ゾルベツキシマブ+CAPOX) (円)	 円	 円	±10% (製造販売業者設定)	6,062,917.97	6,680,642.49

OS の HR (参照群: ゾルベツキシマブ +CAPOX) (■■■■)	■■■■	■■■■	95% CrI (製造販売業者設定)	6,074,144.01	6,481,126.86
増悪後治療費(薬剤費) (ニボルマブ+CAPOX) (■■■■円)	■■■■ 円	■■■■ 円	±10% (製造販売業者設定)	6,228,560.23	6,515,000.23
ニボルマブ+CAPOX(ニボルマ ブ): DoT の中央値 (23.92 週)	23.42 週	24.41 週	95% CI (製造販売業者設定)	6,263,032.56	6,480,352.99
PFS の HR (参照群: ゾルベツキシマブ +CAPOX) (■■■■)	■■■■	■■■■	95% CrI (製造販売業者設定)	6,402,529.81	6,556,190.62
RDI: ニボルマブ+CAPOX オキサリプラチン (100%)	90.0%	100.0%	±10% (製造販売業者設定)	6,371,780.23	6,505,601.24
RDI: ゾルベツキシマブ+CAPOX ゾルベツキシマブ(初回投与) (■■■■%)	■■■■%	■■■■%	95% CI (製造販売業者設定)	6,306,590.23	6,371,780.23

4.2.2 分析対象集団(b) PD-L1 CPS 5 未満の患者

再分析のモデルを用いて、製造販売業者が設定した変動範囲のもとで、一元感度分析を実施した。製造販売業者の感度分析において影響の大きかった上位 10 項目のパラメータ、および割引率に関する結果を表 4-2-2 に示す。

表 4-2-2 分析対象集団(b)の一元論的感度分析の結果

パラメータ (基本分析の値)	パラメータの範囲		設定の根拠	ICER の範囲	
	下限	上限		下限	上限
OS の HR (参照群: ゾルベツキシマブ +CAPOX) (████)	████	████	95% CrI (製造販売業者設定)	12,602,678.51	116,259,626.82
効果に対する割引率 (2.0%)	0.0%	4.0%	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 4 版 (製造販売業者設定)	16,049,530.05	19,208,352.10
体表面積 (████m ²)	████	████	95% CI (製造販売業者設定)	15,796,571.08	17,682,905.19
RDI: ゾルベツキシマブ +CAPOX ゾルベツキシマブ(2 回目以降) (████%)	████%	████%	95% CI (製造販売業者設定)	15,979,202.99	17,614,324.32
増悪後治療費(薬剤費)	████████	████████	±10%	16,844,443.44	18,384,205.20

(CAPOX) (円)			(製造販売業者設定)		
増悪後治療費(薬剤費) (ゾルベツキシマブ+CAPOX) (円)	 円	 円	±10% (製造販売業者設定)	16,959,963.63	18,268,685.01
PFS の HR (参照群:ゾルベツキシマブ +CAPOX) ()	 	 	95% CrI (製造販売業者設定)	17,240,383.08	18,491,131.04
費用に対する割引率 (2.0%)	0.0%	4.0%	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4版 (製造販売業者設定)	17,219,385.24	18,043,894.21
増悪前の QOL 値 ()	 	 	95% CI (製造販売業者設定)	17,438,143.52	17,794,101.43
増悪後の QOL 値 ()	 	 	95% CI (製造販売業者設定)	17,452,920.74	17,778,741.07

4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果

4.3.1 比較対照技術の OS の確率分布を変動させた場合(分析対象集団(b))

3.1.4.3 で説明した通り、再分析モデルの CAPOX 群における OS の確率分布を変動させるシナリオ分析を実施した。結果を表 4-3-1 に示す。

表 4-3-1 CAPOX 群の確率分布を変動させるシナリオ分析の結果

項目	製造販売業者の基本分析	シナリオ分析の設定	基本分析	シナリオ分析		
			ICER (円/QALY)	増分効果 (QALY)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
CAPOX における OS の確率分布	ガンマ分布	一般化ガンマ分布	17,614,324	0.47	8,349,970	17,747,540
		指数分布		0.45	8,342,414	18,687,493
		対数正規分布		0.26	8,303,159	31,386,944
		対数ロジスティック分布		0.24	8,299,946	35,250,365

再分析のシナリオ分析において、OS の確率分布を一般化ガンマ分布、指数分布、対数正規分布、対数ロジスティック分布のいずれに変更しても、ICER は 1,500 万円/QALY 以上の値を示した。

4.3.2 費用対効果評価専門組織で決定されたシナリオ分析

費用対効果評価専門組織で決定された分析枠組みである、分析対象集団を化学療法歴のない HER2 陰性かつ CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者、比較対照技術をニボルマブ+CAPOX とした場合の費用効果分析をシナリオ分析として実施した。

製造販売業者は、シナリオ分析において、2.3 で実施した NMA とは別に、当該分析枠組みに沿った NMA を行い、ゾルベツキシマブ+CAPOX に対するニボルマブ+CAPOX の OS、PFS の HR と 95% CrI を推定し、表 4-3-2-1 に記載する費用対効果分析を行った。公的分析は、3.3 で指摘した論点(a)に基づき令和 7 年度薬価改定を反映し、論点(c)に基づき HER2 および CLDN18.2 の検査費用を分析に含めないこととして再分析を行った。シナリオ分析による製造販売業者と公的分析による費用効果分析の手法を表 4-3-2-1 に、製造販売業者のシナリオ分析の結果を表 4-3-2-2 に、公的分析のシナリオ分析の結果を表 4-3-2-3 に示す。

表 4-3-2-1 シナリオ分析における製造販売業者と公的分析の費用効果分析の手法

項目	製造販売業者の手法	公的分析の手法	製造販売業者の報告書におけるページ
比較対照	ニボルマブ+CAPOX	左記に同じ	136, 144
PFS	ゾルベツキシマブ+CAPOX: GLOW 試験の IPD から導出したパラメトリック生存関数のうち最も当てはまりの良い XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX 分布を適用した。 ニボルマブ+CAPOX: GLOW 試験および CheckMate 649 試験の ITT 集団、ATTRACTION-4 試験において化	左記に同じ。	138-139

	学療法が CAPOX であった集団による NMA から推定した、ゾルベツキシマブ+CAPOX を比較対照としたときのニボルマブ+CAPOX の HR()を適用した。		
OS	ゾルベツキシマブ+CAPOX: GLOW 試験の IPD から導出したパラメトリック生存関数のうち最も当てはまりの良い 分布を適用した。 ニボルマブ+CAPOX: GLOW 試験の ITT 集団、CheckMate 649 試験および ATTRACTION-4 試験で化学療法が CAPOX であった集団による NMA から推定した、ゾルベツキシマブ+CAPOX を比較対照としたときのニボルマブ+CAPOX の HR()を適用した。	左記に同じ。	139-140
DoT	ゾルベツキシマブ+CAPOX については、各薬剤、レジメンの DoT の生存関数を推定し、最も当てはまりの良い分布を適用した。 ゾルベツキシマブ+CAPOX(ゾルベツキシマブ): 分布	左記に同じ。	140-143

	ゾルベツキシマブ+CAPOX(CAPOX): 分布 ニボルマブ+CAPOX については、 CheckMate649 試験の ITT 集団における各 薬剤・レジメンの DoT 中央値に基づく指数分布 を適用した。 ニボルマブ+CAPOX:中央値 23.9 週 CAPOX: 中央値 24.4 週		
費用	臨床専門家の意見、診療ガイドラインなどをもと に診療パターンを設定し積み上げで算定した。 薬剤費、検査費、および各種管理費は 2024 年 の診療報酬点数を使用した。 ゾルベツキシマブ+CAPOX: 増悪前疾病管理費 円/週 増悪後疾病管理費 円/週 終末期医療費 円 有害事象関連費 円 検査費 円 薬剤投与費 経口 円/回、経静脈	製造販売業者と同様の手法で、増悪前治療費 および増悪後治療費(薬剤費)については、令 和 7 年度の診療報酬点数をもとに積み上げで 算定した。 その他に製造販売業者の分析と異なる点は以 下の通りである。 ゾルベツキシマブ+CAPOX: 検査費 0 円 ニボルマブ+CAPOX: 検査費 0 円	106-117

	■■■■円/回 RDI ゾルベツキシマブ ■■■■% オキサリプラチン ■■■■% カペシタビン ■■■■% ニボルマブ+CAPOX: 増悪前疾病管理費 ■■■■円/週 増悪後疾病管理費 ■■■■円/週 終末期医療費 ■■■■円 有害事象関連費 ■■■■円 検査費 ■■■■円 薬剤投与費 経口 ■■■■円/回、経静脈 ■■■■円/回 RDI ゾルベツキシマブ 100% オキサリプラチン 100% カペシタビン 100%		
QOL 値	ゾルベツキシマブ +CAPOX、ニボルマブ +CAPOX とも: 増悪前の健康状態 ■■■■ 増悪後の健康状態: ■■■■	左記に同じ	105-106, 144

	有害事象出現による QOL 値低下 ゾルベツキシマブ+CAPOX: ■■■■■■ CAPOX: ■■■■■■ ニボルマブ+CAPOX: ■■■■■■		
--	---	--	--

表 4-3-2-2 製造販売業者のシナリオ分析における費用効果分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ゾルベツキシマブ+CAPOX	1.51	0.07	12,356,863	2,308,384	31,658,418
ニボルマブ+CAPOX	1.44		10,048,479		

表 4-3-2-3 公的分析のシナリオ分析における費用効果分析の結果

	効果 (QALY)	増分効果 (QALY)	費用(円)	増分費用(円)	ICER (円/QALY)
ゾルベツキシマブ+CAPOX	1.51	0.07	13,503,606	3,615,927	49,590,763
ニボルマブ+CAPOX	1.44		9,887,680		

本シナリオ分析の再分析における ICER は 49,590,763 円/QALY であり、1,500 万円/QALY 以上の値を示した。

4.4 分析結果の解釈

ゾルベツキシマブの費用対効果評価に関するレビューおよび再分析の結果の解釈を、表 4-4-1 および 4-4-2 の通り要約する。

表 4-4-1 分析結果の解釈(分析対象集団(a))

分析対象集団	化学療法歴のない HER2 陰性かつ CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者のうち、PD-L1 CPS5 以上の患者
比較対照技術	ニボルマブ+オキサリプラチン併用療法(CAPOX) (評価対象技術:ゾルベツキシマブ+オキサリプラチン併用療法(CAPOX)) ※CAPOX:カペシタビン+オキサリプラチン併用療法
ICER の基準値	☐ 通常の品目 ☒ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☐ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☐ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☒ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	費用最小化分析による再分析の結果、ゾルベツキシマブ+CAPOX はニボルマブ+CAPOX と比較して 6,371,780 円の費用増加であることが示されたため。

表 4-4-2 分析結果の解釈(分析対象集団(b))

分析対象集団	化学療法歴のない HER2 陰性かつ CLDN18.2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者のうち、PD-L1 CPS5 未満の患者
比較対照技術	オキサリプラチン併用療法(CAPOX) (評価対象技術:ゾルベツキシマブ+オキサリプラチン併用療法(CAPOX)) ※CAPOX:カペシタビン+オキサリプラチン併用療法
ICER の基準値	☐ 通常の品目 ☒ 配慮が必要な品目
ICER の所属する確率が最も高いと考える区間	☐ ドミナント ☐ 効果が同等、かつ費用が削減 ☐ 効果が同等、かつ費用が同等 ☐ 200 万円/QALY 未満 ☐ 200 万円/QALY 以上 500 万円/QALY 未満 (200 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満) ☐ 500 万円/QALY 以上 750 万円/QALY 未満 (750 万円/QALY 以上 1,125 万円/QALY 未満) ☐ 750 万円/QALY 以上 1,000 万円/QALY 未満 (1,125 万円/QALY 以上 1,500 万円/QALY 未満) ☒ 1,000 万円/QALY 以上 (1,500 万円/QALY 以上) ☐ 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 ☐ その他()
そのように判断した理由	費用効果分析による再分析の結果、ゾルベツキシマブ+CAPOX は CAPOX と比較して ICER が 17,614,324 円/QALY であることが示されたため。

4.5 価格調整率の重み

製造販売業者は、日本胃癌学会認定の 306 施設を対象にした胃癌の HER2 及び PD-L1 の検査に対する全国的横断調査から、集団(a)を 47%、集団(b)を 53%とした。公的分析はこの設定を受け入れた。

5. 参考文献

- [1] Zolbetuximab with chemotherapy for untreated claudin-18.2-positive HER2-negative unresectable advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. NICE n.d. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1046> (accessed July 21, 2025).
- [2] Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Zolbetuximab n.d. <https://www.cda-amc.ca/zolbetuximab> (accessed July 21, 2025).
- [3] Shitara K, Lordick F, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:1655–68. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00620-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00620-7).
- [4] Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang Y-J, Enzinger P, Ilson D, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med* 2023;29:2133–41. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02465-7>.
- [5] Shitara K, Shah MA, Lordick F, Van Cutsem E, Ilson DH, Klemptner SJ, et al. Zolbetuximab in gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2024;391:1159–62. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2409512>.
- [6] Shitara K, Van Cutsem E, Lordick F, Enzinger PC, Ilson DH, Shah MA, et al. Final overall survival results from phase 3 SPOTLIGHT study evaluating zolbetuximab + mFOLFOX6 as first-line (1L) treatment for patients (pts) with claudin 18 isoform 2 (CLDN18.2)+, HER2–, locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction (mG/GEJ) adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2024;42:4036–4036. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.16_suppl.4036.
- [7] Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:27–40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00797-2).
- [8] Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy for advanced gastric,

- gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: 3-year follow-up of the phase III CheckMate 649 trial. *J Clin Oncol* 2024;42:2012–20. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01601>.
- [9] Kang Y-K, Chen L-T, Ryu M-H, Oh D-Y, Oh SC, Chung HC, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:234–47. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00692-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00692-6).
- [10] Boku N, Omori T, Shitara K, Sakuramoto S, Yamaguchi K, Kato K, et al. Nivolumab plus chemotherapy in patients with HER2-negative, previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: 3-year follow-up of the ATTRACTION-4 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Gastric Cancer* 2024;27:1287–301. <https://doi.org/10.1007/s10120-024-01535-0>.
- [11] Shitara K, Moehler MH, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 4 year (yr) follow-up of CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2024;42:306–306. https://doi.org/10.1200/jco.2024.42.3_suppl.306.
- [12] Janjigian YY, Moehler MH, Ajani JA, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. Nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 5-year (y) follow-up results from CheckMate 649. *J Clin Oncol* 2025;43:398–398. https://doi.org/10.1200/jco.2025.43.4_suppl.398.
- [13] Béliveau A, Boyne DJ, Slater J, Brenner D, Arora P. BUGSnet: an R package to facilitate the conduct and reporting of Bayesian network Meta-analyses. *BMC Med Res Methodol* 2019;19:196. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0829-2>.
- [14] Woods BS, Sideris E, Palmer S, Latimer N, Soares M. Partitioned survival and state transition models for healthcare decision making in oncology: Where are we now? *Value Health* 2020;23:1613–21. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.2094>.

- [15] Nivolumab with platinum- and fluoropyrimidine-based chemotherapy for untreated HER2-negative advanced gastric, gastro-oesophageal junction or oesophageal adenocarcinoma. NICE n.d.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta857> (accessed July 7, 2025).
- [16] 令和7年度薬価改定について. 厚生労働省 2025.
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000188411_00063.html (accessed July 26, 2025).
- [17] 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター(C2H). 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 2024 年度版 n.d.
- [18] 日本胃癌学会, editor. 胃がん治療ガイドライン 医師用 2025 年 3 月改訂 第 7 版. 金原出版; 2025.
- [19] Chau I, Norman AR, Cunningham D, Oates J, Hawkins R, Iveson T, et al. The impact of primary tumour origins in patients with advanced oesophageal, oesophago-gastric junction and gastric adenocarcinoma--individual patient data from 1775 patients in four randomised controlled trials. *Ann Oncol* 2009;20:885–91.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdn716>.
- [20] Nakao T, Kaneko R, Tanaka H, Kobayashi S, Omori R, Yano Y, et al. Contribution of chemotherapy to improved prognosis in stage 4 gastric cancer: trend analysis of a regional population-based cancer registry in Japan. *Int J Clin Oncol* 2021;26:378–86. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01820-9>.
- [21] Hu H-M, Tsai H-J, Ku H-Y, Lo S-S, Shan Y-S, Chang H-C, et al. Survival outcomes of management in metastatic gastric adenocarcinoma patients. *Sci Rep* 2021;11:23142. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02391-z>.
- [22] Davidson M, Cafferkey C, Goode EF, Kouvelakis K, Hughes D, Reguera P, et al. Survival in advanced esophagogastric adenocarcinoma improves with use of multiple lines of therapy: Results from an analysis of more than 500 patients. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:223–30.
<https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.05.014>.
- [23] Shankaran V, Xiao H, Bertwistle D, Zhang Y, You M, Abraham P, et al. A comparison of real-world treatment patterns and clinical outcomes in patients receiving first-line therapy for unresectable advanced gastric or gastroesophageal junction cancer versus esophageal adenocarcinomas. *Adv Ther* 2021;38:707–20. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01567-9>.

- [24] Cancer of the stomach - cancer stat facts. SEER n.d.
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html> (accessed July 7, 2025).