

# Cost-effectiveness evaluation of zolbetuximab for untreated claudin-18.2-positive HER2-negative unresectable advanced or recurrent gastric cancer

Takashi Yoshioka<sup>1,2)</sup>, Honoka Tamori<sup>3)</sup>, Mari Makishi<sup>1)</sup>,  
Yasuhiro Morii<sup>3)</sup>, Yoko Akune<sup>4)</sup>, Takeru Shirowa<sup>3)</sup>, Rei Goto<sup>4,5)</sup>,  
Takashi Fukuda<sup>3)</sup>

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

<sup>2)</sup> Institute of Clinical Epidemiology, Showa Medical University

<sup>3)</sup> Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health, National Institute of Public Health

<sup>4)</sup> Graduate School of Health Management, Keio University

<sup>5)</sup> Graduate School of Business Administration, Keio University

National Institute of Public Health (NIPH)

Center for Outcomes Research and Economic Evaluation for Health (C2H)

# 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・再発の胃癌に対するゾルベツキ シマブの費用対効果評価

吉岡 貴史<sup>1,2)</sup>, 田森 帆乃夏<sup>3)</sup>, 眞喜志 まり<sup>1)</sup>, 森井 康博<sup>3)</sup>,  
阿久根 陽子<sup>4)</sup>, 白岩 健<sup>3)</sup>, 後藤 励<sup>4,5)</sup>, 福田 敬<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室 HTA公的分析研究室

<sup>2)</sup> 昭和医科大学 臨床疫学研究科

<sup>3)</sup> 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター

<sup>4)</sup> 慶應義塾大学大学院 健康マネジメント研究科

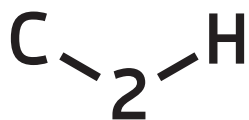
<sup>5)</sup> 慶應義塾大学大学院 経営管理研究科

国立保健医療科学院 (NIPH)  
保健医療経済評価研究センター (C2H)

---

## 目次

0. 分析枠組み	8
1. 諸外国の医療技術評価機関における評価結果	9
1.1 評価結果の概要	9
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	11
1.3 公的分析における参考事項	12
2. 追加的有用性の評価	13
2.1 公的分析におけるシステマティックレビュー	13
2.1.1 公的分析が設定したリサーチクエスション	13
2.1.2 実施の流れ	13
2.1.3 臨床研究の組み入れ基準や除外基準	13
2.1.4 使用したデータベース	14
2.1.5 使用した検索式	14
2.1.6 検索結果	18
2.1.7 臨床試験の概要	20
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	27
【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】	29
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	29
2.3.1 製造販売業者による追加的有用性評価の概要	29
2.3.2 公的分析におけるレビュー結果の概要	30
2.4 追加的有用性に関する評価	31
【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】	33
3. 費用対効果の評価	34
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	34
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	34
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	36
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	37
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	39
3.2 レビュー結果による再分析の必要な箇所の有無	42
3.3 実施が必要な再分析の概要	42
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)	42




---

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)	42
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	42
3.4.1 薬価について	42
【具体的な再分析の内容】	42
3.5 3.4以外に検討が必要な点における再分析の内容	44
3.5.1 検査費用について	44
【具体的な再分析の内容】	44
4. 分析結果	45
4.1 再分析における基本分析の結果	45
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	45
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	46
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	46
4.2 再分析における感度分析の結果	47
4.2.1 分析対象集団(a) PD-L1 CPS 5以上の患者	47
4.2.2 分析対象集団(b) PD-L1 CPS 5未満の患者	47
4.3 再分析におけるシナリオ分析の結果	48
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))	48
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	49
4.4 分析結果の解釈	51
4.5 価格調整率の重み	52
5. 参考文献	53

---

## Abstract

The academic technology assessment group (ATAG) reviewed a report on the additional benefits and cost-effectiveness of zolbetuximab in untreated claudin-18.2 (*CLDN18.2*)-positive human epidermal growth factor receptor 2 (*HER2*)-negative unresectable advanced or recurrent gastric cancer, submitted by Astellas Pharma Inc. This report summarizes the results of the review and re-analysis by the ATAG. The target population was divided into two groups: (a) patients with Programmed cell Death Ligand 1 (PD-L1) Combined Positive Score (CPS)  $\geq 5$ , and (b) those with PD-L1 CPS  $<5$ . The intervention for each target population was zolbetuximab with chemotherapy (CAPOX), and the comparators were nivolumab with chemotherapy (CAPOX) for target population (a) and chemotherapy (CAPOX) for target population (b).

For target population (a), the manufacturer identified no randomized controlled trials (RCTs) that directly compared zolbetuximab with chemotherapy (CAPOX) *with* nivolumab with chemotherapy (CAPOX) via the manufacturer's systematic review (SR). Instead, they identified literature on GLOW comparing zolbetuximab with chemotherapy (CAPOX) *with* placebo with chemotherapy (CAPOX) and CheckMate 649 comparing nivolumab with chemotherapy (FOLFOX or CAPOX) with chemotherapy (FOLFOX or CAPOX). Using the identified literature, the manufacturer conducted a network meta-analysis (NMA) with chemotherapy as a common comparator. The analysis showed no statistically significant differences in hazard ratios (HRs) for overall survival (OS) or progression-free survival (PFS). Given that indirect comparison data may not fully represent the target population, the manufacturer concluded that the additional benefits of zolbetuximab with CAPOX over nivolumab with CAPOX could not be determined. For target population (b), the manufacturer identified literature on GLOW. Based on statistically significant differences in OS and PFS in the PD-L1 CPS  $<5$  subgroup, they concluded that zolbetuximab *with* CAPOX demonstrated additional benefits over CAPOX.

The ATAG independently conducted an SR to comprehensively assess the additional benefits in both populations. Our review included zolbetuximab with chemotherapy and nivolumab with chemotherapy as interventions; chemotherapy as the comparator; and OS and PFS as outcomes. The ATAG identified literature on SPOTLIGHT, GLOW, and a pooled analysis of SPOTLIGHT and GLOW final results for zolbetuximab with chemotherapy. Additionally, the ATAG identified CheckMate 649 and ATTRACTION-4 as RCTs for nivolumab with chemotherapy. For target population (a), the ATAG performed sensitivity analyses to examine the robustness of the NMA performed by the manufacturer, assuming that treatment effects did not differ according to PD-L1 CPS status. The results obtained by the ATAG aligned with the manufacturer's findings. While acknowledging this uncertainty, the ATAG determined that zolbetuximab with CAPOX showed efficacy comparable to that of nivolumab with CAPOX. For target population (b), the ATAG concluded that the manufacturer's assessment was appropriate and that zolbetuximab with CAPOX demonstrated additional benefits over CAPOX.

The ATAG examined the manufacturer's economic evaluations of both populations. The analysis employed a partitioned survival model with three mutually exclusive health states: pre-progression, post-progression, and death. We identified two major issues: (1) the revised drug prices effective on April 1, 2025, were not applied, and (2) the handling of *HER2* and *CLDN18.2* testing costs. In our reanalysis, we applied the revised prices and excluded testing costs from both intervention and comparator arms. For target population (a), zolbetuximab with CAPOX incurred an incremental cost of 6,371,780 yen compared with nivolumab with CAPOX. For population (b), zolbetuximab with CAPOX resulted in incremental costs of 8,350,886 yen and incremental effects of 0.47 quality-adjusted life years (QALYs), yielding an incremental cost-effectiveness ratio of 17,614,324 yen/QALY. From the perspective of the Japanese public healthcare payer, zolbetuximab and CAPOX is likely to be "equivalent or inferior in effectiveness with increased costs" for target population (a) and " $\geq 15$  million yen/QALY" for target population (b).

**Keywords:** zolbetuximab, stomach neoplasms, cost-effectiveness analysis, health technology assessment

## 抄録

公的分析は、ゾルベツキシマブの製造販売業者(アステラス製薬株式会社)より提出された、化学療法歴のない human epidermal growth factor receptor 2(*HER2*)陰性かつ claudin-18.2(*CLDN18.2*)陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者におけるゾルベツキシマブの追加的有用性及び経済評価に関する報告についてレビューを行った。本報告書では、その結果と公的分析が実施した再分析の内容を要約している。分析対象集団は以下の2集団に分けられた：(a)Programmed cell Death Ligand 1(PD-L1) Combined Positive Score(CPS) 5以上の患者、(b)PD-L1 CPS5未満の患者。いずれの分析対象集団も評価対象技術はゾルベツキシマブ+オキサリプラチン併用療法(CAPOX)であったが、比較対照技術は分析対象集団(a)ではニボルマブ+オキサリプラチン併用療法(CAPOX)、分析対象集団(b)ではオキサリプラチン併用療法(CAPOX)であった。

分析対象集団(a)の追加的有用性評価に際して、製造販売業者は、ゾルベツキシマブ+オキサリプラチン併用療法(CAPOX)とニボルマブ+CAPOXを直接比較したランダム化比較試験(RCT)は同定されず、ゾルベツキシマブ+CAPOXとプラセボ+CAPOXを比較したGLOW試験に関する文献と、ニボルマブ+化学療法(FOLFOX、CAPOX)と化学療法(FOLFOX、CAPOX)を比較したCheckMate 649試験に関する文献を特定した。これらの文献をもとに、製造販売業者はCAPOXをアンカーとしたネットワークメタアナリシス(NMA)を実施し、間接比較を行った。その結果、OS、PFSともハザード比(HR)に統計学的有意差を認めなかった。間接比較に使用したデータが必ずしも分析対象集団を反映していないという限界を踏まえ、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)の追加的有用性評価ではGLOW試験に関する文献を特定した。この臨床試験のPD-L1 CPS 5未満のサブグループにおけるOS、PFSでいずれも統計学的有意差を認めたことから、ゾルベツキシマブ+CAPOXはCAPOXと比較して追加的有用性を有すると結論づけた。

公的分析は、分析対象集団(a)、(b)の追加的有用性を包括的に評価するシステムティックレビュー(SR)を独自に実施した。当該SRにおいて、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、GLOW試験に関する文献、SPOTLIGHT試験に関する文献、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試験に関する文献とATTRACTION-4に関する文献を同定した。これらの文献をもとに、公的分析は追加的有用性評価を行った。分析対象集団(a)について、公的分析では製造販売業者が実施したNMAの感度分析を独自に実施し、ゾルベツキシマブ+CAPOXのOS、PFSをニボルマブ+CAPOXと比較した。当該分析では、OS、PFSのいずれもCPSの値により異ならないという仮定を置いた。その結果、製造販売業者の分析と同様の傾向を示した。公的分析では、製造販売業者が指摘する通り不確実性の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り、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)については、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CAPOXに対する追加的有用性が示されていると評価した。

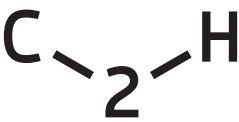
公的分析は、分析対象集団(a)、(b)とも製造販売業者から提出された分析内容について精査した。製造販売業者の分析は、相互に排他的な3つの健康状態(増悪前の健康状態[pre-progression state]、増悪後の健康状態[post-progression state]、死亡[death])に基づく分割生存時間モデルにより行われた。製造販売業者が実施した分析には、分析対象集団(a)、(b)に共通して、主要な課題として以下の2つが認められた：(1)2025年4月1日に改定された薬価が適用されていないこと、(2)*HER2*と*CLDN18.2*の検査費用の取り扱い。そのため、公的分析では再分析を実施した。公的分析の再分析では、上記(1)については改訂後の薬価を適用し、(2)については評価対象技術、比較対象技術とも検査費用を含まないこととした。その結果、分析対象集団(a)における基本分析では、ニボルマブ+CAPOXと比較してゾルベツキシマブ+CAPOXは6,371,780円の増分費用が生じた。また、分析対象集団(b)における基本分析では、CAPOXと比較してゾルベツキシマブ+CAPOXは8,350,886円の増分費用と0.47質調整生存年(QALYs)の増分効果が生じた。増分費用効果比(ICER)は、17,614,324円/QALYであった。以上より、本邦における公的医療の立場において比較対照技術に対するゾルベツキシマブ+CAPOXは、分析対象集団(a)では「効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加」、分析対象集団(b)では「1,500万円/QALY以上」の区間に所属する可能性が高いことを示唆した。

**キーワード：**ゾルベツキシマブ, 胃腫瘍, 費用効果分析, 医療技術評価

## 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(ピロイ点滴静注用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：カペシタピン+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: ) <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/>
効果指標としてQALY以外を使用する場合、その指標と理由	(該当せず)
その他	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

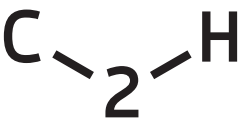
製造販売業者は、イギリス、フランス、ドイツ、カナダ、オーストラリア、米国の医療技術評価機関におけるゾルベツキシマブの評価結果を報告した。公的分析では、これらの医療技術評価機関における当該医療技術の評価結果についての調査を行い、製造販売業者の報告内容との比較を行った。諸外国の評価の概要と費用対効果評価の結果の有無は、表1-1-1~1-1-4に要約した。

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 (IHCADTH)	• 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 (IHCADTH)	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	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta1046">https://www.nice.org.uk/guidance/ta1046</a>	
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 <sup>2</sup> (体表面積) 2回目以降： • 600mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を3週間間隔 又は • 400mg/m <sup>2</sup> (体表面積) を2週間間隔	左記に同じ
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>PD-L1 CPSが5以上の場合、ニボルマブと化学療法の併用</li> <li>PD-L1 CPSが10以上、かつ胃食道接合部腺癌のみの場合、ペムプロリズマブと化学療法の併用</li> <li>胃または胃食道接合部腺癌で、PD-L1 CPSが1以上の場合、ペムプロリズマブと化学療法の併用（NICE評価の対象）。</li> </ul>	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	<ul style="list-style-type: none"> <li>報告なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PD-L1を発現し、ニボルマブまたはペムプ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プロリズマブ+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。</li> <li>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。</li> </ul>

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	<a href="https://www.cda-amc.ca/zolbetuximab">https://www.cda-amc.ca/zolbetuximab</a>	
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	<ol style="list-style-type: none"> <li>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： <ol style="list-style-type: none"> <li>18歳以上</li> <li>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</li> <li>HER2陰性でCLDN18.2陽性の腫瘍を有する患者</li> </ol> </li> <li>活動性の中枢神経系転移がない</li> <li>良好な全身状態を有する</li> <li>以下のいずれかが発生した場合は治療を中止する： <ol style="list-style-type: none"> <li>臨床的な疾患の進行</li> <li>許容できない毒性</li> </ol> </li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>組織的実現可能性について <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ol> </li> </ol>
評価対象疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>	左記に同じ
使用方法	初回： <ul style="list-style-type: none"> <li>800mg/m<sup>2</sup> (体表面積)</li> </ul> 2回目以降： <ul style="list-style-type: none"> <li>600mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を3週間間隔 又は</li> <li>400mg/m<sup>2</sup> (体表面積) を2週間間隔</li> </ul>	左記に同じ
比較対照	<ul style="list-style-type: none"> <li>mFOLFOX</li> <li>ニボルマブとmFOLFOXの併用</li> </ul>	左記に同じ
主要な増分費用効果比の値	<ul style="list-style-type: none"> <li>報告なし</li> </ul>	\$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った検索式を表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

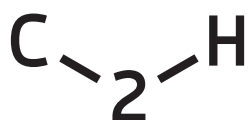
#19	exp animals/ not humans.sh	5,314,018
#20	18 not 19	1,614,391
#21	9 and 20	131
#22	(Congress or Systematic Review or Review).pt. or case report/	3,650,651
#23	21 not 22	90

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

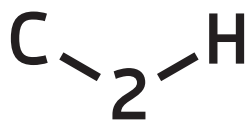
検索日: 2025年3月6日

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。

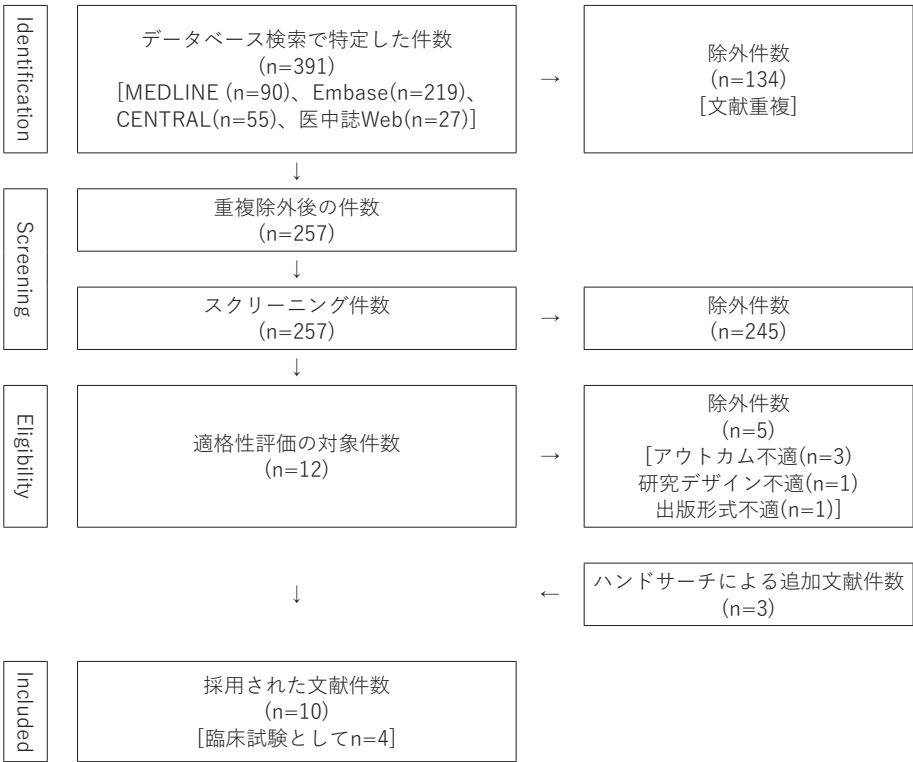


図2-1-6 フローチャート

---

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 mFOLF-  
OX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unre-  
sectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOT-  
LIGHT): 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 sur-  
vival 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 Ade-  
nocarcinoma: 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]

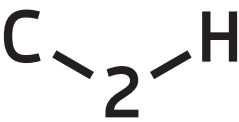
2.1.7 臨床試験の概要

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	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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]</li><li>• 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]</li><li>• 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]</li></ul>

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18歳以上</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• HER2陰性(各施設又は中央検査機関による)</li> <li>• ECOG performance statusが0又は1</li> <li>• 十分な臓器機能</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ欠損症の既往</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• Grade 1を超える末梢感覚神経障害</li> <li>• 治療を要する他の悪性腫瘍</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>ゾルベツキシマブ+mFOLFOX6(ゾルベツキシマブ群)</p> <p>ゾルベツキシマブ: 800mg/m<sup>2</sup>点滴静注(サイクル1の1日目)、その後600mg/m<sup>2</sup>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)</p> <p>mFOLFOX6: ホリナート400mg/m<sup>2</sup>点滴静注(日本ではレボホリナート200mg/m<sup>2</sup>も可)、オキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>点滴静注、フルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>急速静注後、2,400mg/m<sup>2</sup> 46–48時間持続点滴静注(いずれも1、15、29日目)</p> <p>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。</p>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 全生存期間</li> <li>• 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</li> <li>• 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</li> <li>• 安全性及び忍容性</li> <li>• 薬物動態及び免疫原性</li> </ul>



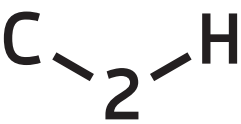
有効性	<p>無増悪生存期間(データカットオフ日: 2023年9月8日)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ゾルベツキシマブ群(n=283): 中央値11.0か月(95%CI: 9.7–12.5)</li><li>プラセボ群(n=282): 中央値8.9か月(95%CI: 8.2–10.4)</li><li>HR 0.73(95%CI: 0.59–0.91)</li></ul> <p>全生存期間(データカットオフ日: 2023年9月8日)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ゾルベツキシマブ群(n=283): 中央値18.2か月(95%CI: 16.1–20.6)</li><li>プラセボ群(n=282): 中央値15.6か月(95%CI: 13.7–16.9)</li><li>HR 0.78(95%CI: 0.64–0.95)</li></ul> <p>客観的奏効率</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ゾルベツキシマブ群(n=283): 48.1%(95%CI: 42.1–54.1)</li><li>プラセボ群(n=282): 47.5%(95%CI: 41.6–53.5)</li></ul> <p>奏効期間</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ゾルベツキシマブ群(n=283): 中央値9.0か月(95%CI: 7.5–10.4)</li><li>プラセボ群(n=282): 中央値8.1か月(95%CI: 6.5–11.4)</li></ul>
安全性	<p>治療中に発現した有害事象(すべてのGrade)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ゾルベツキシマブ群(n=279): 278例(99.6%)</li><li>プラセボ群(n=278): 277例(99.6%)</li></ul> <p>治療中に発現した有害事象(Grade 3以上)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ゾルベツキシマブ群(n=279): 244例(87.5%)</li><li>プラセボ群(n=278): 219例(78.8%)</li></ul> <p>治療中に発現した重篤な有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ゾルベツキシマブ群(n=279): 133例(47.7%)</li><li>プラセボ群(n=278): 129例(46.4%)</li></ul> <p>治療関連の死亡</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ゾルベツキシマブ群(n=279): 5例(1.8%)</li><li>プラセボ群(n=278): 5例(1.8%)</li></ul>
日本人集団における有効性	<p>無増悪生存期間(データカットオフ日: 2022年9月9日)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ゾルベツキシマブ群(n=32): 中央値18.1か月</li><li>プラセボ群(n=33): 中央値8.3か月</li><li>HR 0.48(95%CI: 0.23–1.01)</li></ul> <p>全生存期間(データカットオフ日: 2022年9月9日)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>ゾルベツキシマブ群(n=32): 中央値23.1か月</li><li>プラセボ群(n=33): 中央値17.7か月</li><li>HR 0.71(95%CI: 0.41–1.25)</li></ul>
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	<ul style="list-style-type: none"><li>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]</li><li>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]</li></ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>成人患者(各地域の規制に従う)</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>HER2陰性(各施設又は中央検査機関による)</li> <li>ECOG performance statusが0又は1</li> <li>十分な臓器機能</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>ゾルベツキシマブ+CAPOX (ゾルベツキシマブ群)</p> <p>ゾルベツキシマブ: 800mg/m<sup>2</sup>点滴静注(サイクル1の1日目)、その後600mg/m<sup>2</sup>点滴静注(以降の各サイクルの1日目)</p> <p>CAPOX: カペシタビン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回経口投与(1-14日目)、オキサリプラチン130mg/m<sup>2</sup>点滴静注(1日目)</p> <p>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。</p>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>全生存期間</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>安全性及び忍容性</li> <li>薬物動態及び免疫原性</li> </ul>
有効性	<p>無増悪生存期間(データカットオフ日: 2024年1月12日)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ゾルベツキシマブ群(n=254): 中央値8.2か月(95%CI: 7.3-8.8)</li> <li>プラセボ群(n=253): 中央値6.8か月(95%CI: 6.1-8.1)</li> <li>HR 0.69(95%CI: 0.55-0.86)</li> </ul> <p>全生存期間(データカットオフ日: 2024年1月12日)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ゾルベツキシマブ群(n=254): 中央値14.3か月(95%CI: 12.1-16.4)</li> <li>プラセボ群(n=253): 中央値12.2か月(95%CI: 10.3-13.7)</li> <li>HR 0.76(95%CI: 0.62-0.94)</li> </ul> <p>客観的奏効率</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ゾルベツキシマブ群(n=254): 42.5%(95%CI: 36.4-48.9)</li> <li>プラセボ群(n=253): 39.1%(95%CI: 33.1-45.4)</li> </ul> <p>奏効期間</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ゾルベツキシマブ群(n=254): 中央値6.3か月(95%CI: 5.4-8.3)</li> <li>プラセボ群(n=253): 中央値6.1か月(95%CI: 4.4-6.3)</li> </ul>



安全性	<p>治療中に発現した有害事象(すべてのGrade)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ゾルベツキシマブ群(n=254): 251例(98.8%)</li><li>• プラセボ群(n=249): 244例(98.0%)</li></ul> <p>治療中に発現した有害事象(Grade 3以上)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ゾルベツキシマブ群(n=254): 186例(73.2%)</li><li>• プラセボ群(n=249): 175例(70.3%)</li></ul> <p>治療中に発現した重篤な有害事象</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ゾルベツキシマブ群(n=254): 123例(48.4%)</li><li>• プラセボ群(n=249): 126例(50.6%)</li></ul> <p>治療関連の死亡</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ゾルベツキシマブ群(n=254): 6例(2.4%)</li><li>• プラセボ群(n=249): 7例(2.8%)</li></ul>
日本人集団における有効性	<p>無増悪生存期間(データカットオフ日: 2022年10月7日)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ゾルベツキシマブ群(n=24): 中央値20.8か月</li><li>• プラセボ群(n=27): 中央値8.3か月</li><li>• HR 0.25(95%CI: 0.10-0.67)</li></ul> <p>全生存期間(データカットオフ日: 2022年10月7日)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• ゾルベツキシマブ群(n=24): 中央値24.2か月</li><li>• プラセボ群(n=27): 中央値14.7か月</li><li>• HR 0.43(95%CI: 0.20-0.92)</li></ul>
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	<ul style="list-style-type: none"><li>• 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]</li><li>• 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]</li><li>• 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]</li><li>• 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]</li></ul>
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	<ul style="list-style-type: none"><li>• 18歳以上</li><li>• 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)</li><li>• 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</li><li>• ECOG performance statusが0又は1</li><li>• 十分な臓器機能</li><li>• 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</li><li>• 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</li></ul>

主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2陽性であることが確認されている患者</li> <li>• 未治療の中枢神経系転移がある</li> <li>• Grade 1を超える末梢神経障害</li> <li>• 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</li> <li>• B型又はC型肝炎ウイルス検査陽性</li> <li>• 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</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>ニボルマブ+化学療法(XELOX又はFOLFOX)</p> <p>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)</p> <p>XELOX(3週間ごと): カペシタビン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回経口投与(1-14日目)、オキサリプラチン130mg/m<sup>2</sup>点滴静注(1日目)</p> <p>FOLFOX(2週間ごと): ロイコポリン400mg/m<sup>2</sup>点滴静注(1日目)、フルオロウラシル400mg/m<sup>2</sup>急速静注後、1,200mg/m<sup>2</sup>持続点滴静注(1-2日目)、オキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>点滴静注(1日目)</p> <p>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。</p>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 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</li> </ul>
有効性	<p><u>全生存期間(PD-L1 CPS 5以上)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• 化学療法群(n=482): 中央値11.1か月(95%CI: 10.1-12.1)</li> <li>• HR 0.71(95%CI: 0.61-0.81)</li> <li>• 60か月全生存率: 16%(95%CI: 12-19) vs 6%(95%CI: 4-9)</li> </ul> <p><u>無増悪生存期間(PD-L1 CPS 5以上)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• 化学療法群(n=482): 中央値6.1か月(95%CI: 5.6-6.9)</li> <li>• HR 0.71(95%CI: 0.61-0.82)</li> </ul> <p><u>客観的奏効率(PD-L1 CPS 5以上)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ニボルマブ+化学療法群(n=473): 60%(95%CI: 55-65)</li> <li>• 化学療法群(n=482): 45%(95%CI: 40-50)</li> </ul> <p><u>奏効期間(PD-L1 CPS 5以上)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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)</li> <li>• 化学療法群(n=482): 中央値7.0か月(95%CI: 5.7-8.0)</li> </ul> <p>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。</p>
安全性	<p><u>治療期間</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ニボルマブ+化学療法群: 中央値6.8か月(範囲0.1-57.7)</li> <li>• 化学療法群: 中央値4.9か月(範囲0.0-55.2)</li> </ul> <p><u>治療関連有害事象(いずれかのGrade)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ニボルマブ+化学療法群(n=782): 739例(95%)</li> <li>• 化学療法群(n=767): 682例(89%)</li> </ul> <p><u>治療関連有害事象(Grade 3-4)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ニボルマブ+化学療法群(n=782): 473例(60%)</li> <li>• 化学療法群(n=767): 346例(45%)</li> </ul> <p>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が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。</p>
日本人集団における有効性	該当なし
日本人集団における安全性	該当なし

表2-1-7-4 ATTRACTION-4試験の概要

試験名	ATTRACTION-4試験 (Phase 3 part)
書誌情報	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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]</li> <li>• 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/gastro-oesophageal 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]</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20歳以上</li> <li>• 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)</li> <li>• 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</li> <li>• ECOG performance statusが0又は1</li> <li>• 十分な臓器機能</li> <li>• 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</li> <li>• 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)</li> <li>• 3か月以上の生存が期待される患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2陽性又は判定不能な胃癌</li> <li>• 著明な栄養失調</li> <li>• 重複がん</li> <li>• 間質性肺疾患又は肺線維症</li> <li>• 併発する憩室炎又は症候性消化管潰瘍性疾患</li> <li>• 併発する自己免疫疾患の既往</li> <li>• 経口薬服用に問題がある</li> <li>• 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</li> </ul>
介入方法の詳細	<p>ニボルマブ+化学療法(SOX又はCAPOX)</p> <p>ニボルマブ: 360mg点滴静注(3週間ごと)</p> <p>SOX(3週間ごと): S-1 40mg/m<sup>2</sup>を1日2回経口投与(1-14日目)*、オキサリプラチン130mg/m<sup>2</sup>点滴静注(1日目)</p> <p>CAPOX(3週間ごと): カペシタビン1,000mg/m<sup>2</sup>を1日2回経口投与(1-14日目)、オキサリプラチン130mg/m<sup>2</sup>点滴静注(1日目)</p> <p>* S-1は体表面積が1.25m<sup>2</sup>未満の場合は40mg/回、1.25m<sup>2</sup>以上1.5m<sup>2</sup>未満の場合は50mg/回、1.5m<sup>2</sup>以上の場合は60mg/回を投与した。</p>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治験担当医師の判定による無増悪生存期間</li> <li>• 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</li> <li>• 中央判定による奏効期間及び奏効に至るまでの期間</li> <li>• 治験担当医師の判定による標的病変径和の最大変化率</li> </ul>

有効性	<p><u>無増悪生存期間</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>プラセボ+化学療法群(n=362): 中央値8.5か月(95%CI: 7.1–9.7)</li> <li>HR 0.67(95%CI: 0.55–0.82)</li> <li>3年無増悪生存率: 27.4% vs 12.3%</li> </ul> <p><u>全生存期間</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>プラセボ+化学療法群(n=362): 中央値17.2か月(95%CI: 15.2–19.7)</li> <li>HR 0.89(95%CI: 0.75–1.05)</li> <li>3年全生存率: 23.9% vs 19.4%</li> </ul> <p><u>客観的奏効率</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ニボルマブ+化学療法群(n=362): 57.5%(95%CI: 52.2–62.6)</li> <li>プラセボ+化学療法群(n=362): 47.8%(95%CI: 42.5–53.1)</li> <li>完全奏効の割合: 20.7% vs 13.8%</li> </ul> <p><u>奏効期間</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>プラセボ+化学療法群(n=173): 中央値8.7か月(95%CI: 7.2–11.4)</li> </ul> <p>ランダム化解析では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。</p>
安全性	<p><u>治療関連有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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%)</li> <li>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%)</li> </ul> <p><u>重篤な治療関連有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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%)</li> <li>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%)</li> </ul> <p><u>治療中止に至った治療関連有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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%)</li> <li>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%)</li> </ul> <p><u>休薬または減薬に至った治療関連有害事象</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>
日本人集団における有効性	<p><u>無増悪生存期間</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ニボルマブ群(n=198): 中央値8.8か月(95%CI: 7.2–12.4)</li> <li>プラセボ群(n=197): 中央値8.6か月(95%CI: 7.1–9.9)</li> <li>HR 0.80(95%CI: 0.62–1.05)</li> </ul> <p><u>全生存期間</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ニボルマブ群(n=198): 中央値16.5か月(95%CI: 14.7–20.4)</li> <li>プラセボ群(n=197): 中央値19.1か月(95%CI: 16.8–22.5)</li> <li>HR 0.95(95%CI: 0.77–1.19)</li> </ul>
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	<input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input checked="" type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性を判断した理由	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>

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	<input checked="" type="checkbox"/> 追加的有用性が示されている <input type="checkbox"/> 追加的有用性が示されていない <input type="checkbox"/> 「効果が劣る」あるいは「同等とはみなせない」 <input type="checkbox"/> その他( )
判断の根拠となったデータ	<input type="checkbox"/> RCTのメタアナリシス <input checked="" type="checkbox"/> 単一のRCT <input type="checkbox"/> 前向きと比較観察研究 <input type="checkbox"/> RCTの間接比較 <input type="checkbox"/> 単群試験の比較 <input type="checkbox"/> その他( )
追加的有用性を判断した理由	<p>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。</p> <p>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。</p>

---

**【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)。

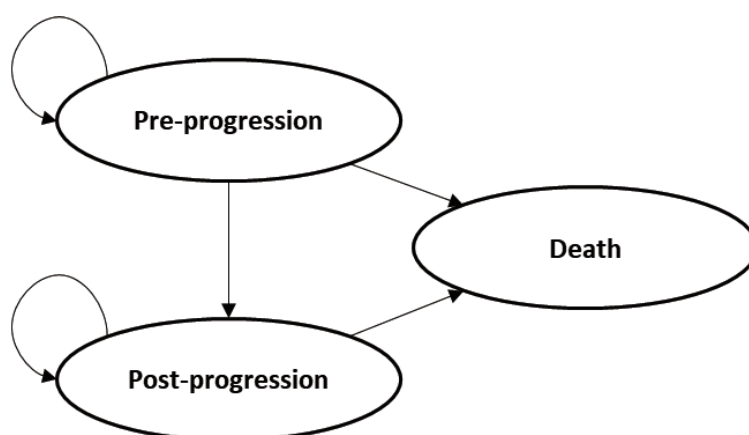


図3-1-1-1 モデル構造(製造販売業者報告書の図を引用)

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、

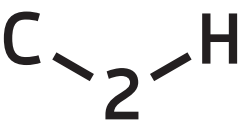
2024年の診療報酬点数により計算された。

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: ゾルベツキシマブ+CAPOXと同一の生存関数を適用した。	78、81-83
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: 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): ■■■分布 ゾルベツキシマブ+CAPOX(CAPOX): ■■■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	<p>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。</p> <p>ゾルベツキシマブ+CAPOX: 増悪前疾病管理費 〇〇〇円/週 増悪後疾病管理費 〇〇〇円/週 終末期医療費 〇〇〇〇円 AE関連費 〇〇〇〇円 検査費 〇〇〇〇円 薬剤投与費 経口 〇〇〇〇円/回、経静脈 〇〇〇〇円/回 RDI ゾルベツキシマブ 〇〇〇% オキサリプラチン 〇〇〇% カペシタビン 〇〇〇%</p> <p>ニボルマブ+CAPOX: 増悪前疾病管理費 〇〇〇円/週 増悪後疾病管理費 〇〇〇円/週 終末期医療費 〇〇〇〇円 AE関連費 〇〇〇〇円 検査費 〇〇〇〇円 薬剤投与費 経口 〇〇〇〇円/回、経静脈 〇〇〇〇円/回 RDI ニボルマブ 100% オキサリプラチン 100% カペシタビン 100%</p>	78-79、106-117
----	--	---------------

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。

- ゾルベツキシマブ+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。
- ゾルベツキシマブ+CAPOX群のDoTはゾルベツキシマブ、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。 ゾルベツキシマブ+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。 ゾルベツキシマブ+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。 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	79、101-104
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に影響は及ばさない。

### 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・再発の胃がん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方法

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。

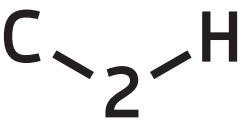
### 3.1.4 分析対象集団(b)におけるCAPOXと比較した費用効果分析に対する見解

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ための集団の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ための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%

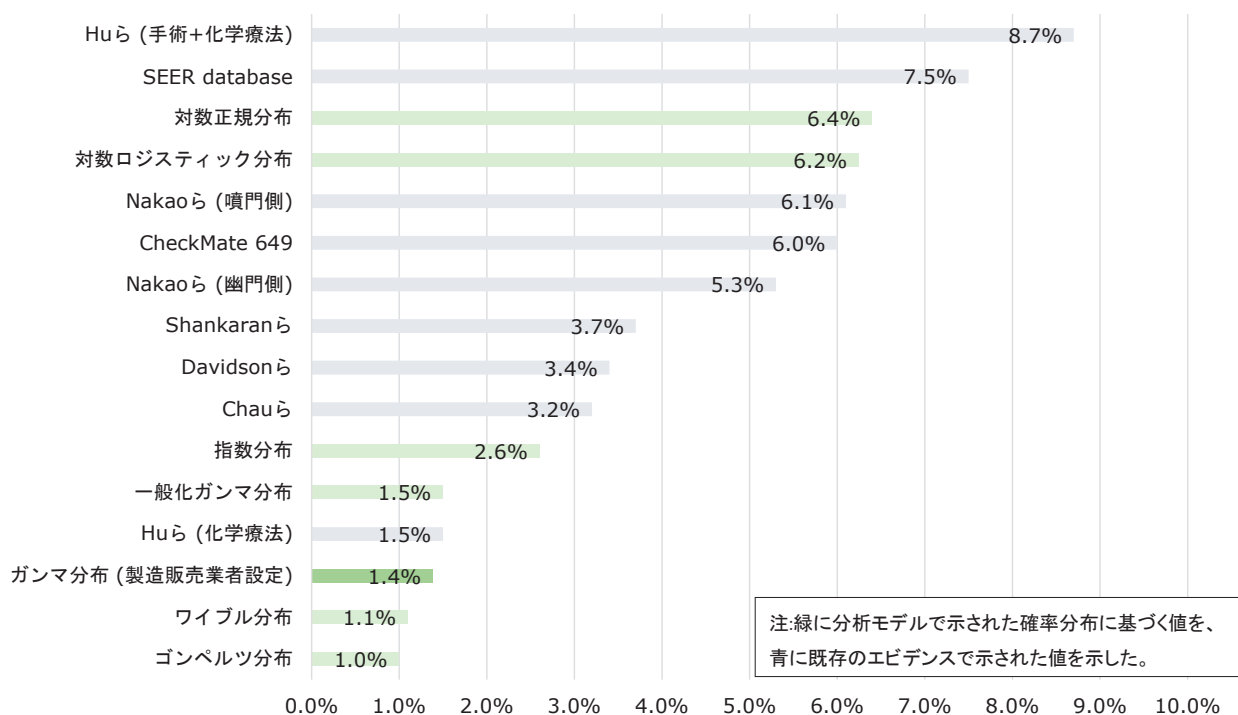


図3-1-4-3 製造販売業者による比較対照技術の確率分布と既存のエビデンスで示された化学療法群の5年生存率

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。

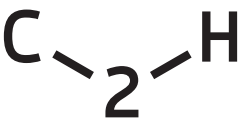
公的分析では、最新の薬価を使用し再分析を行った。製造販売業者が使用した2024年度薬価と再分析で使用した2025年薬価度を表3-4-1-2に示す。

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
カベシタピン(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
ペムプロリズマブ(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うる要因

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 ( $\text{m}^2$ )	$\text{m}^2$	$\text{m}^2$	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	$\pm 10\%$ (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	$\pm 10\%$ (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%	$\pm 10\%$ (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 分析対照集団(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 <sup>2</sup> )	■	■	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) (CAPOX) (■円)	■	■	±10% (製造販売業者設定)	16,844,443.44	18,384,205.20
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。

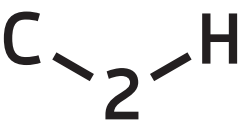
#### 4.3.2 費用対効果評価専門組織で決定されたシナリオ分析

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[ ]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。	138-139
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	<p>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。</p> <p>ゾルベツキシマブ+CAPOX(ゾルベツキシマブ) 分布</p> <p>ゾルベツキシマブ+CAPOX(CAPOX): 分布</p> <p>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。</p> <p>ニボルマブ+CAPOX:中央値 23.9週</p> <p>CAPOX: 中央値 24.4週</p>	左記に同じ。	140-143
費用	<p>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。</p> <p>ゾルベツキシマブ+CAPOX:</p> <p>増悪前疾病管理費 円/週</p> <p>増悪後疾病管理費 円/週</p> <p>終末期医療費 円</p> <p>有害事象関連費 円</p> <p>検査費 円</p> <p>薬剤投与費 経口 円/回、経静脈 円/回</p> <p>RDI</p> <p>ゾルベツキシマブ %</p> <p>オキサリプラチン %</p> <p>カペシタビン %</p> <p>ニボルマブ+CAPOX:</p> <p>増悪前疾病管理費 円/週</p> <p>増悪後疾病管理費 円/週</p> <p>終末期医療費 円</p> <p>有害事象関連費 円</p> <p>検査費 円</p> <p>薬剤投与費 経口 円/回、経静脈 円/回</p> <p>RDI</p> <p>ゾルベツキシマブ 100%</p> <p>オキサリプラチン100%</p> <p>カペシタビン 100%</p>	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>ゾルベツキシマブ+CAPOX:</p> <p>検査費 0円</p> <p>ニボルマブ+CAPOX:</p> <p>検査費 0円</p>	106-117
QOL値	<p>ゾルベツキシマブ+CAPOX、ニボルマブ+CAPOXとも:</p> <p>増悪前の健康状態</p> <p>増悪後の健康状態:</p> <p>有害事象出現によるQOL値低下</p> <p>ゾルベツキシマブ+CAPOX:</p> <p>CAPOX:</p> <p>ニボルマブ+CAPOX:</p>	左記に同じ	105-106, 144

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	<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	<input type="checkbox"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input type="checkbox"/> 200万円/QALY未満 <input type="checkbox"/> 200万円/QALY以上500万円/QALY未満 (200万円/QALY以上750万円/QALY未満) <input type="checkbox"/> 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) <input type="checkbox"/> 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) <input type="checkbox"/> 1,000万円/QALY以上 (1,500万円/QALY以上) <input checked="" type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 <input type="checkbox"/> 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。

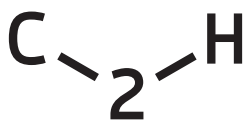


表4-4-2 分析結果の解釈(分析対象集団(b))

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：ゾルベツキシマプ+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	<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	<input type="checkbox"/> ドミナント <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が削減 <input type="checkbox"/> 効果が同等、かつ費用が同等 <input type="checkbox"/> 200万円/QALY未満 <input type="checkbox"/> 200万円/QALY以上500万円/QALY未満 (200万円/QALY以上750万円/QALY未満) <input type="checkbox"/> 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) <input type="checkbox"/> 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) <input checked="" type="checkbox"/> 1,000万円/QALY以上 (1,500万円/QALY以上) <input type="checkbox"/> 効果が同等(あるいは劣り)、かつ費用が増加 <input type="checkbox"/> 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、ゾルベツキシマプ+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 mFOLF-  
OX6 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, Klempner 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](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](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](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](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).

本著作物は著者や出版社がその著作権等を主張せずパブリックドメイン  
(CC0, <https://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/deed.ja>)に提供します。



本稿は当該評価対象技術の費用対効果評価において、製造販売業者が提出した分析データ等の科学的妥当性を公的分析班がレビューした結果、および製造販売業者が提出した分析データ等が科学的に妥当でないと判断された場合に公的分析班が再分析した結果を取りまとめたものです。

本稿には、国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センターのウェブサイトに掲載されている日本の費用対効果評価制度における報告書を転載したものであり、製造販売業者が別途調査・分析した内容が含まれています。

