

切除不能 Intermediate stage up-to-seven 基準外肝細胞癌における
アテゾリズマブ+ベバシズマブ療法の有効性、安全性を検討する
多施設共同第 II 相臨床研究

Combination Therapy with Atezolizumab plus Bevacizumab for TACE
Unsuitable Patients in Intermediate Stage Up-to-Seven Out Hepatocellular
Carcinoma
- a phase II study -

REPLACEMENT

研究計画書

研究代表医師

工藤 正俊

近畿大学医学部 消化器内科学教室 主任教授

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL: 072-366-0221 (代表)

E-Mail: m-kudo@med.kindai.ac.jp

研究事務局(医学的判断)

上嶋 一臣

近畿大学医学部 消化器内科学教室 特命准教授

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL: 072-366-0221 (代表)

E-Mail: kaz-ues@med.kindai.ac.jp

支援事務局

一般社団法人 九州消化器癌化学療法研究会(KSCC)

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1


九州大学先端医療イノベーションセンター研究室 504

TEL: 092-419-7260

E-Mail: sanae.sakamoto@ks-cc.or.jp

プロトコール ver.1.0 作成: 2020 年 9 月 7 日
ver.1.1 作成: 2020 年 11 月 13 日
ver.1.2 作成: 2021 年 1 月 12 日
ver.1.3 作成: 2021 年 4 月 1 日
ver.1.4 作成: 2021 年 10 月 15 日
ver.1.5 作成: 2022 年 4 月 25 日
ver.1.6 作成: 2022 年 8 月 5 日
ver.1.7 作成: 2022 年 11 月 1 日
ver.1.8 作成: 2023 年 4 月 20 日
ver.1.9 作成: 2023 年 11 月 20 日
ver.2.0 作成: 2024 年 1 月 23 日
ver.2.1 作成: 2024 年 3 月 11 日
ver.2.2 作成: 2024 年 9 月 8 日
ver.2.3 作成: 2024 年 11 月 20 日
ver.2.4 作成: 2025 年 4 月 7 日
ver.2.5 作成: 2025 年 6 月 4 日

0. 概要

法令、省令	本研究は、臨床研究法(平成 29 年法律第 16 号)に基づく「特定臨床研究」として行い、ヘルシンキ宣言を遵守して実施する。
研究計画書 タイトル	切除不能 Intermediate stage up-to-seven 基準外肝細胞癌におけるアテゾリズマブ+ベバシズマブ療法の有効性、安全性を検討する多施設共同第 II 相臨床研究
シエーマ	<p>本研究は、切除不能 Intermediate stage up-to-seven 基準外肝細胞癌患者におけるアテゾリズマブ+ベバシズマブ療法 (Atezo+Bev 療法) の有効性および安全性を検討することを目的とする。</p> <p>【Atezo+Bev 療法】 切除不能 Intermediate stage up-to-seven 基準外^{*1} 肝細胞癌患者に対して、アテゾリズマブ 1200mg/body+ベバシズマブ 15mg/kg を 3 週間ごとに投与する。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>切除不能 Intermediate stage 肝細胞癌</p> <ul style="list-style-type: none"> - Up-to-seven 基準外^{*1} - Child-Pugh 分類 A - TACE による治療歴がない[※] (※根治目的の局所療法[RFA など]の前に実施する TACE は含まない) </div>  <p>^{*1} 肝内の腫瘍個数と最大腫瘍径(cm)の和が 7 を上回る集団 ^{*2} 担当医師が、ベネフィット・リスク比を好ましいと判断した場合には画像上の病勢進行後も投与継続を許容する。詳細は「6.2.1. 画像所見上の初期病勢進行以後のプロトコル治療継続の設定根拠」を参照のこと。</p> <p>OS: overall survival, PD: progressive disease, Q3W: once every 3 weeks, RFA: radiofrequency ablation, TACE: transarterial chemoembolization</p> <p>なお、本研究の Atezo+Bev 療法で得られた結果を、肝動脈塞栓化学療法(TACE)レトロのヒストリカルデータと propensity score matching 法を用いて比較検討することにより、Atezo+Bev 療法の代替可能性を探索的に検討する。</p>
研究の種類	多施設共同特定臨床研究、第 II 相研究
目的	<p>切除不能 Intermediate stage up-to-seven 基準外肝細胞癌患者における Atezo+Bev 療法の有効性および安全性を検討する。</p> <p>主要評価項目: 無増悪生存期間(PFS) (mRECIST; INV^{*1})</p> <p>副次評価項目: 奏効率(ORR) (mRECIST, RECIST ver. 1.1; INV^{*1})</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS(RECIST ver. 1.1; INV^{*1}) • 奏効期間(DoR) • 全生存期間(OS) • 安全性評価(有害事象の種類、Grade 別発現頻度、Albumin-bilirubin [ALBI] / Modified ALBI[mALBI]スコア推移、Child-Pugh score の推移、等) <p>探索的評価項目: Up-to-seven 基準外における TACE(ヒストリカルデータ)との PSM^{*2} を用いた有効性および安全性の比較検討</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atezo+Bev 療法後の根治的治療(肝切除、ラジオ波焼灼療法[RFA])への移行率 • Atezo+Bev 療法後の TACE への conversion rate^{*3}

	<p>*1 INV: Investigator assessment</p> <p>*2 PSM: Propensity score matching</p> <p>*3 Tumor burden がベースラインに比して減少し、Atezo+Bev 療法終了後 TACE が施行可能となった場合を示す(いわゆる根治的 TACE)。</p>
対象	<p>以下の選択規準をすべて満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しない患者を登録する。なお登録日を Day 1 とする。</p> <p>【選択規準】</p> <p>(1) 本研究内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている。</p> <p>(2) 切除不能な肝細胞癌である。</p> <p>(3) 同意取得日の年齢が満 20 歳以上である。</p> <p>(4) 脈管侵襲・肝外転移を有さない。</p> <p>(5) 肝癌診療マニュアル第 4 版に基づいて、up-to-seven 基準外の集団である。</p> <p>(6) Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) が 0~1 である。</p> <p>(7) 肝細胞癌に対する薬物療法(ソラフェニブ、レンバチニブおよび免疫療法)の前治療歴がない。</p> <p>(8) mRECIST に基づく、少なくとも 1 個以上の標的病変を肝内に有する。 なお、造影剤に対するアレルギー等の理由により、造影 3 相 CT もしくは造影 3 相 MRI による腫瘍病変の評価が実施できない場合には不適格とする。</p> <p>(9) TACE による治療歴がない*。 * 根治目的の局所療法(RFA など)の前に実施する TACE は含まない。</p> <p>(10) 登録前 14 日以内の Child-Pugh 分類がクラス A である。</p> <p>(11) 登録前 14 日以内の血液および主要臓器機能について、以下の基準を満たしている。 なお、当該期間内に検査結果が複数存在する場合は登録直近のものを採用し、登録前の測定にあたっては検査日前 30 日以内に輸血、造血因子製剤の投与は行っていないこと。</p> <p>i. 好中球数: 1,500/mm³ 以上</p> <p>ii. 血小板数: 6.0×10⁴/mm³ 以上</p> <p>iii. Aspartate aminotransferase (AST): 施設基準上限値の 5 倍以下</p> <p>iv. Alanine aminotransferase (ALT): 施設基準上限値の 5 倍以下</p> <p>v. 総ビリルビン: 3.0mg/dL 以下</p> <p>vi. 血清アルブミン: 2.8g/dL 以上</p> <p>vii. 血清クレアチニン: 施設基準上限値の 1.5 倍以下</p> <p>viii. 尿蛋白: 2+以下 なお、3+以上の場合、随時尿での尿中蛋白 / クレアチニン比: 2.0 未満(24 時間蓄尿の場合は尿蛋白が 2.0g 未満)</p> <p>【除外規準】</p> <p>(1) 治療を目的とした(予防的投与でない)経口的もしくは非経口的な抗凝固薬または血栓溶解薬の全量投与を受けている、または最近(登録前 10 日以内)受けたことがある*。 * 具体例: アスピリン(>325mg/日)、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル、またはシロスタゾールを現在使用している、または最近(登録前 10 日以内)使用した等</p> <p>(2) 出血を伴うまたはそのリスクが高い、未治療または十分に治療されていない食道静脈瘤および / または静脈瘤を有するか、登録前 180 日以内に食道静脈瘤および / または静脈瘤による出血歴がある。 なお、登録前に食道胃十二指腸内視鏡検査(EGD)を実施し、実施医療機関の標準療法に従って、大小を問わずすべての静脈瘤について検査および予防的治療を行うこと。登録</p>

	<p>前 180 日以内に EGD を受けており静脈瘤の存在が否定されている場合、再度の実施は不要とする。</p> <p>(3) 登録前 180 日以内に血栓症・塞栓症を発症している。</p> <p>(4) 登録前 28 日以内に大きな外科的手術(開胸、開腹手術、胸腔鏡下手術、腹腔鏡下手術等)を受けている。開創生検、または重大な外傷に対する縫合処置を受けている、あるいは研究期間中に大きな外科的手術(開胸、開腹手術)が予定されている。</p> <p>(5) 登録前 180 日以内に免疫賦活剤(インターフェロン、インターロイキン 2[IL-2]等)の全身投与を受けている。</p> <p>(6) 登録前 14 日以内に免疫抑制剤(副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、サリドマイド、腫瘍壊死因子[TNF]-α 阻害剤等)の全身投与を受けている、または研究期間中に免疫抑制剤の全身投与が必要になることが予想される場合。ただし、慢性閉塞性肺疾患(COPD)または喘息に対するミネラルコルチコイド(フルドロコルチゾン等)もしくは副腎皮質ステロイドの投与を受けた場合などを除く。</p> <p>(7) 登録前 180 日以内に自己免疫性疾患の既往歴および合併症がある。</p> <p>(8) 活動性の重複癌または悪性腫瘍の既往歴がある*(同時性重複癌および無病期間が 3 年以内の異時性重複癌)。 * 適切に根治的治療を施された上皮内子宮頸癌、基底細胞癌、表在性膀胱腫瘍、早期食道癌、早期胃癌・早期大腸癌等根治的治療を施行された再発のリスクの低い早期癌は除く。</p> <p>(9) 未承認薬の研究、あるいはその他介入を要する研究に参加している(フォローアップ期間中も含む)。</p> <p>(10) 登録前 90 日以内の重大な心血管系疾患(ニューヨーク心臓協会[NYHA] Class II 以上の心疾患、心筋梗塞)、不安定不整脈または不安定狭心症を有する。</p> <p>(11) 妊婦、授乳婦、妊娠検査陽性(妊娠検査は過去 1 年以内に月経を有する女性を対象に実施)、本研究期間中に避妊する意思のない女性および男性。</p> <p>(12) 肝性脳症の既往歴がある。</p> <p>(13) 以下のいずれかの併存疾患を有する。</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 降圧剤使用の有無にかかわらず、コントロール不能な高血圧 ii. 臨床的にコントロール不能な胸水、心嚢液貯留、または腹水*がみられる。 * 臨床的にコントロール不能な腹水とはエコーもしくは CT において、肝表面から 2cm を超える腹水を指す。 iii. 登録前 28 日以内に重度の感染症(例: 感染の合併症による入院、菌血症、重度の肺炎)がみられていた。ただし、B 型肝炎ウイルス(HBV)、C 型肝炎ウイルス(HCV)は除く。 iv. ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症 v. 腎不全により血液透析を受けている <p>(14) キメラ抗体、ヒト化抗体、または融合蛋白質に対する高度のアレルギー反応またはアナフィラキシー反応の既往歴がある。</p> <p>(15) チャイニーズハムスター卵巣細胞由来製品またはアテゾリズマブもしくはベバシズマブ製剤の成分のいずれかに対する過敏症が既知である。</p> <p>(16) その他、担当医師により本研究の対象として不相当と判断される。</p>
治療	アテゾリズマブ 1200mg およびベバシズマブ 15mg/kg を 3 週間ごとに中止規準に該当するまで静脈内投与する(3 週間サイクルで投与)。

予定登録数 および 研究期間	予定登録数: 70 例 登録期間: 2020 年 12 月～2022 年 5 月(1.5 年間) 追跡期間: 登録終了後 2.5 年 総研究期間: 2020 年 12 月～2025 年 11 月(約 5 年間)
問合せ先	<p>【医学的判断を伴う問い合わせ先】 研究事務局</p> <p>上嶋 一臣 近畿大学医学部 消化器内科学教室 特命准教授 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2 TEL: 072-366-0221(代表) E-Mail: kaz-ues@med.kindai.ac.jp</p> <p>【医学的判断以外の問い合わせ先】 支援事務局</p> <p>一般社団法人 九州消化器癌化学療法研究会(KSCC) 〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学先端医療イノベーションセンター研究室 504 TEL: 092-419-7260 E-Mail: sanae.sakamoto@ks-cc.or.jp</p>

目次

0. 概要	1
1. 目的	13
2. 背景と研究計画の根拠	13
2.1. 疫学	13
2.2. 対象に対する標準療法	13
2.2.1. 肝細胞癌の病期分類と標準療法	13
2.2.2. 肝細胞癌における塞栓療法	15
2.2.3. Intermediate stage における TACE 有効性別のセグメントと TACE 不適な集団	16
2.2.4. 肝細胞癌における薬物療法	16
2.3. 研究計画設定の根拠	17
2.3.1. 本研究の治療レジメン (Atezo+Bev 療法)	17
2.3.2. 本研究実施の妥当性	19
2.4. 研究デザイン	19
2.4.1. 計画されている研究デザイン	19
2.4.2. エンドポイントの設定	20
2.4.3. エンドポイント設定の根拠	20
2.4.4. 予定登録数および設定の根拠	21
2.4.5. 患者登録見込み	21
2.5. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約	21
2.5.1. 予想される利益	21
2.5.2. 予想される不利益	21
2.6. 本研究の意義	22
3. 本研究で用いる規準・定義	23
3.1. 病期分類規準	23
3.2. ECOG PS	23
3.3. 有害事象の評価規準	23
3.4. Child-Pugh 分類	23
3.5. ALBI スコア	23
3.6. Up-to-Seven 基準	23
3.7. 肝細胞癌の治療効果判定のための基準	24
4. 患者選択規準	25
4.1. 選択規準	25
4.2. 除外規準	25
5. 登録・割付	27
5.1. 登録の手順	27
5.1.1. ユーザーID とパスワードの事前入手	27
5.1.2. 患者登録	27
5.1.3. 登録結果の発行と通知	27
5.1.4. 登録に際しての注意事項	28
5.2. 登録終了の手続き	28
6. 治療計画と治療変更規準	29
6.1. Atezo+Bev 療法	30
6.2. プロトコール治療中止規準	31

6.2.1.	画像所見上の初期病勢進行以後のプロトコル治療継続の設定根拠	31
6.3.	プロトコル治療の治療変更規準	32
6.3.1.	薬剤用量レベル	32
6.3.2.	プロトコル治療の次サイクル開始規準・投与変更規準	32
6.4.	治療変更に関する相談	35
6.5.	併用療法(禁止される飲食物、その他の制限事項)	36
6.5.1.	許容される併用療法	36
6.5.2.	併用禁止療法	36
6.5.3.	後治療	36
7.	予期される有害事象	37
7.1.	Atezo+Bev 療法において予期される薬物有害事象	37
7.2.	ベバズマブにおいて予期される薬物有害事象	37
7.3.	有害事象の定義	37
7.4.	有害反応の定義	38
7.5.	有害事象 / 有害反応の評価	38
7.6.	有害事象と治療との因果関係の判定	38
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	39
8.1.	登録前評価項目	39
8.2.	試験薬投与期間中評価項目	39
8.2.1.	臨床検査・評価項目	39
8.2.2.	肝予備能の評価	40
8.2.3.	腫瘍評価	40
8.2.4.	投与状況	40
8.2.5.	有害事象の評価	40
8.3.	研究期間中の試験薬投与終了後検査と評価項目	41
8.4.	生存状況の確認	41
8.5.	スタディカレンダー	41
9.	データ収集	44
9.1.	EDC システム	44
9.2.	CRF の入力	44
10.	疾病等(有害事象)報告	45
10.1.	重篤な有害事象と緊急報告の対象	45
10.2.	研究責任医師の報告義務と報告手順	46
10.2.1.	緊急報告	46
10.2.2.	実施医療機関の管理者に対する報告	48
10.3.	研究代表医師 / 研究事務局の責務	48
10.3.1.	登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断	48
10.3.2.	効果・安全性評価委員会、CRB への報告	48
10.3.3.	施設の研究者への通知	49
10.4.	効果・安全性評価委員会の対応	49
11.	効果判定とエンドポイントの定義	50
11.1.	効果判定	50
11.1.1.	測定可能病変の定義	50
11.1.2.	測定不能病変の定義	50
11.1.3.	標的病変の選択とベースライン記録	51

11.1.4.	非標的病変のベースライン記録	51
11.2.	解析対象集団の定義	55
11.2.1.	全登録例	55
11.2.2.	最大の解析対象集団	55
11.2.3.	安全性解析対象集団	55
11.3.	エンドポイントの定義	55
11.3.1.	PFS	55
11.3.2.	ORR	56
11.3.3.	OS	56
11.3.4.	安全性評価	56
11.3.5.	探索的評価項目	56
12.	原データの特定・原資料の直接閲覧	57
12.1.	原データの特定	57
12.2.	原資料の直接閲覧	57
13.	統計解析に関する事項	57
13.1.	主要評価項目の解析	57
13.2.	研究計画書逸脱・違反の取り扱い	57
13.3.	予定登録数・登録期間・追跡期間	57
13.4.	中間解析	58
13.5.	副次評価項目の解析	58
13.6.	探索的評価項目の解析	58
13.7.	サブグループ評価項目	58
13.8.	最終解析	58
13.9.	研究早期中止	58
13.9.1.	有害事象による研究早期中止	59
13.9.2.	登録不良による研究早期中止	59
13.9.3.	その他の理由による研究早期中止	59
13.9.4.	研究早期中止後の手続き	59
14.	TACE レトロのヒストリカルデータを用いた探索的検討	60
14.1.	患者選択規準	60
14.2.	予定登録数	60
14.3.	登録の手順	60
14.3.1.	TACE 実態調査(EDC)	61
14.3.2.	収集項目	61
14.4.	倫理的事項	61
14.4.1.	患者の保護	61
14.4.2.	インフォームドコンセント	61
15.	倫理的事項	62
15.1.	患者の保護	62
15.2.	インフォームドコンセント	62
15.2.1.	患者への説明	62
15.2.2.	同意	63
15.2.3.	同意後の問い合わせ、相談等に対する対応	63
15.2.4.	同意撤回	63
15.3.	個人情報の保護と患者識別	64

15.3.1.	個人情報の利用目的と利用する項目および利用方法	64
15.3.2.	実施医療機関における試料・情報等の提供の記録の作成	64
15.3.3.	臨床研究で用いる原資料等	64
15.3.4.	試料・情報等の保管および破棄方法	64
15.3.5.	データの二次利用について	65
15.3.6.	安全性管理責任体制	65
15.3.7.	患者情報開示等に関する対応	65
15.4.	研究計画書の遵守	65
15.5.	CRB への申請および実施計画の届出	65
15.5.1.	新規申請時の手続き	65
15.5.2.	研究開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き	66
15.5.3.	研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認(定期報告)	67
15.6.	臨床研究の進捗状況等報告	67
15.7.	研究計画書の内容変更について	68
15.7.1.	研究計画書の内容変更の区分	68
15.7.2.	研究計画書改正 / 改訂時の患者説明・再同意	68
16.	利益相反(COI)と資金源	69
16.1.	利益相反	69
16.2.	本研究に関わる COI について	69
16.2.1.	本研究に関わる COI 管理について	69
16.3.	資金源および財政上の関係	69
17.	研究治療の費用負担と補償	70
17.1.	研究治療に関する費用	70
17.2.	健康被害に関する補償	70
18.	研究成果の帰属	70
19.	研究の品質管理	70
19.1.	施設における原則: 品質管理	70
19.2.	モニタリング	71
19.2.1.	モニタリングの項目	71
19.2.2.	適格性(適格・不適格)	71
19.3.	研究計画書逸脱・違反	72
20.	研究の品質保証	72
20.1.	品質保証	72
20.1.1.	施設訪問監査	72
20.2.	不適合の管理	73
20.2.1.	不適合	73
20.2.2.	重大な不適合	73
21.	データの取り扱いと記録の保存	73
21.1.	CRF の作成、変更・修正	73
21.2.	電子データの保管管理	74
21.3.	記録の保存	74
21.3.1.	研究責任医師	74
21.3.2.	支援事務局・データセンター	74
22.	研究計画の事前登録および研究計画書論文	74
23.	研究組織	74

23.1.	研究代表医師	74
23.2.	Steering Committee	75
23.3.	Study advisor (TACE)	75
23.4.	効果・安全性評価委員会	75
23.5.	統計解析責任者	75
23.6.	支援事務局	75
23.7.	データセンター	75
23.8.	統計解析	75
23.9.	監査	76
23.10.	モニタリング担当機関	76
23.11.	調整・管理実務担当機関	76
23.12.	研究事務局 (医学的判断)	74
23.13.	共同研究者・資金提供者	76
23.14.	実施医療機関	76
23.15.	認定臨床研究審査委員会 (CRB)	77
24.	研究結果の発表	77
24.1.	学会発表および論文発表における Authorship	77
24.2.	研究の発表先	77
25.	主要評価項目報告書・総括報告書	77
25.1.	主要評価項目報告書	77
25.2.	総括報告書	77
25.3.	研究終了	77
26.	本研究に関する情報公開	78
27.	参考文献	79
28.	付録	81
29.	別紙	118
別紙 1	実施医療機関	118

略号(用語)	内容(定義)
AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone(副腎皮質刺激ホルモン)
AE	Adverse event(有害事象)
AFP	Alpha-fetoprotein(アルファ・フェトプロテイン)
AFP-L3	Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein(アルファ・フェトプロテインレクチン分画)
ALBI	Albumin-bilirubin
ALP	Alkaline phosphatase(アルカリホスファターゼ)
ALT	Alanine aminotransferase(アラニンアミノ基転移酵素)
ANC	Absolute neutrophil count(絶対好中球数)
ASH	Alcoholic steatohepatitis(アルコール性脂肪肝炎)
AST	Aspartate aminotransferase(アスパラギン酸アミノ基転移酵素)
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer
BNP	Brain natriuretic peptide(脳性ナトリウム利尿ペプチド)
BSC	Best supportive care
CD	Cluster of differentiation
CI	Confidence interval(信頼区間)
Cl	Chlorine(塩素)
CNS	Central nervous system(中枢神経系)
COI	Conflict of interest(利益相反)
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease(慢性閉塞性肺疾患)
COVID-19	Coronavirus disease 2019(新型コロナウイルス感染症)
CR	Complete response(完全奏効)
CRB	Certified Review Board(認定臨床研究審査委員会)
CRF	Case report form(症例報告書)
CRP	C-reactive protein(C反応蛋白)
CT	Computed tomography(コンピューター断層撮影)
cTACE	Conventional transarterial chemoembolization(従来のリポドール・ゼラチンスポンジを用いた肝動脈化学塞栓療法)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events(有害事象共通用語規準)
CTCAE v5.0 - JCOG	Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0(有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版)
DEB-TACE	Drug-eluting beads transarterial chemoembolization(薬剤溶出性球状塞栓物質を用いた肝動脈化学塞栓療法)
DoR	Duration of response(奏効期間)
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation(体外式膜型人工肺)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EDC	Electronic data capture(電子的臨床検査情報収集)
EGD	Esophagogastroduodenoscopy(食道胃十二指腸内視鏡検査)
F	Fluorine(フッ素)
FDA	Food and Drug Administration (米国食品医薬品局)
FDG-PET	¹⁸ F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography
GGT	γ -glutamyltransferase(γ -グルタミルトランスフェラーゼ)

略号(用語)	内容(定義)
HBs	Hepatitis B surface (B型肝炎ウイルス表面)
HBV	Hepatitis B virus(B型肝炎ウイルス)
HCV	Hepatitis C virus(C型肝炎ウイルス)
HIV	Human immunodeficiency virus(ヒト免疫不全ウイルス)
HR	Hazard ratio(ハザード比)
ICMJE	International Committee of Medical Journal Editors
ID	Identification(身分 / 同一証明)
IL-2	Interleukin-2(インターロイキン 2)
INR	International normalized ratio(国際標準比)
IR	Incomplete response(不完全奏効)
IRB	Institutional Review Board(倫理審査委員会)
ITT	Intention-To-Treat
IVIG	Intravenous immunoglobulin(静注免疫グロブリン)
IVR	Interventional radiology(インターベンショナルラジオロジー)
JCOG	Japan Clinical Oncology Group
JNCI	Journal of the National Cancer Institute
JRCT	Japan Registry of Clinical Trials(臨床研究実施計画・研究概要公開システム)
K	Potassium(カリウム)
LLN	Lower limit of normal(基準値下限)
L-T4	Levothyroxine(L-チロキシン)
mALBI	Modified albumin-bilirubin
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities(ICH 国際医薬用語集)
mRECIST	modified response evaluation criteria in solid tumours
MRI	Magnetic resonance imaging(核磁気共鳴画像法)
Na	Sodium(ナトリウム)
NASH	Nonalcoholic steatohepatitis(非アルコール性脂肪肝炎)
NE	Not evaluated(評価不能) / Not estimable
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs(非ステロイド性抗炎症薬)
NYHA	New York Heart Association(ニューヨーク心臓協会)
ORR	Objective response rate(奏効率)
OS	Overall survival(全生存期間)
PD	Progressive disease(進行)
PET	Positron emission tomography(陽電子放出断層撮影)
PFS	Progression-free survival(無増悪生存期間)
PIVKA-II	Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II(ビタミン K により誘導されるタンパク質欠損またはアンタゴニスト II)
PR	Partial response(部分奏効)
pRBC	Packed red blood cells(濃厚赤血球)
PS	Performance status(全身状態)
PSM	Propensity score matching
PT-INR	International normalized ratio of prothrombin time(プロトロンビン時間国際標準比)
Q3W	Once every 3 weeks(3週間ごとに投与)
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumours(固形がんの治療効果判定)

略号(用語)	内容(定義)
RECIST ver. 1.1	「固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン(RECIST ガイドライン)改訂版 version 1.1-日本語訳 Japan Clinical Oncology Group 版-: Revised RECIST guideline(version 1.1)」
RFA	Radiofrequency ablation(ラジオ波焼灼療法)
SC	Steering Committee
SD	Stable disease(安定)
T3	Triiodothyronine(遊離トリヨードサイロニン)
T4	Thyroxin(遊離サイロキシン)
TACE	Transarterial chemoembolization(肝動脈化学塞栓療法)
TAE	Transarterial embolization(肝動脈塞栓療法)
TNF	Tumor necrosis factor(腫瘍壊死因子)
TSH	Thyroid stimulating hormone(甲状腺刺激ホルモン)
TTUP	Time to unTACEable progression(TACE 不応・不能までの期間)
ULN	Upper limit of normal(基準値上限)
VAD	Ventricular Assist device(補助人工心臓)
VEGFR-2	Vascular endothelial growth factor receptor-2(血管内皮細胞増殖因子受容体-2)

1. 目的

切除不能 Intermediate stage up-to-seven 基準外肝細胞癌患者におけるアテゾリズマブ+ベバシズマブ療法 (Atezo+Bev 療法)の有効性及び安全性を検討する。

2. 背景と研究計画の根拠

2.1. 疫学

財団法人 がん研究振興財団(国立がん研究センターホームページ)「がんの統計'19」によると、本邦において肝細胞癌の罹患患者数(2016年)は、42,754人(男性 28,480人、女性 14,274人)と8番目に多い癌として報告されている¹⁾。

国立がん研究センターがん対策情報センター「がん登録・統計」によると、2006年～2008年に肝臓癌と診断された患者の10年生存率は膵臓癌に次いで2番目に低く(男性 9.6%、女性 9.1%)²⁾、予後不良であることが大きな問題となっており、新たな治療法の開発が求められている。

肝細胞癌の発症には背景肝疾患が大きく影響しており、全患者の70%～90%は慢性肝炎、肝硬変などの慢性肝疾患を背景としている。2003年のLlovetらの報告では日本においては約10%～20%がB型肝炎ウイルス(HBV)由来、約70%がC型肝炎ウイルス(HCV)由来、約10%がアルコール性肝疾患由来で肝細胞癌を発症しているとされている³⁾。しかしながら昨今ではHCV治療の進歩により、HCV由来の肝癌が漸減し、非アルコール性脂肪肝炎(NASH)、アルコール性脂肪肝炎(ASH)といった非ウイルス性の慢性肝疾患を背景とした肝癌が漸増している傾向にある⁴⁾。

2.2. 対象に対する標準療法

2.2.1. 肝細胞癌の病期分類と標準療法

本邦の一般社団法人 日本肝臓学会が策定した肝癌診療ガイドラインでは、肝細胞癌の治療は肝予備能・肝外転移・脈管侵襲・腫瘍数・腫瘍径の5因子を基に決定されており、後述するBarcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)ガイドラインにも準拠して策定されている(図 2-1)^{5),6)}。腫瘍径・個数が3cm / 3個以内であれば肝切除、腫瘍数が4個以上の肝細胞癌(脈管侵襲、肝外転移なし)に対しては、塞栓療法(肝動脈塞栓化学療法[TACE] / 肝動脈塞栓療法[TAE])などが推奨されている。塞栓療法不適・不応例、および肝外転移または脈管侵襲を有し、かつ肝予備能が良好なChild-Pugh分類A(付録2参照)に対しては、分子標的薬が推奨されている(2.2.4項参照)。

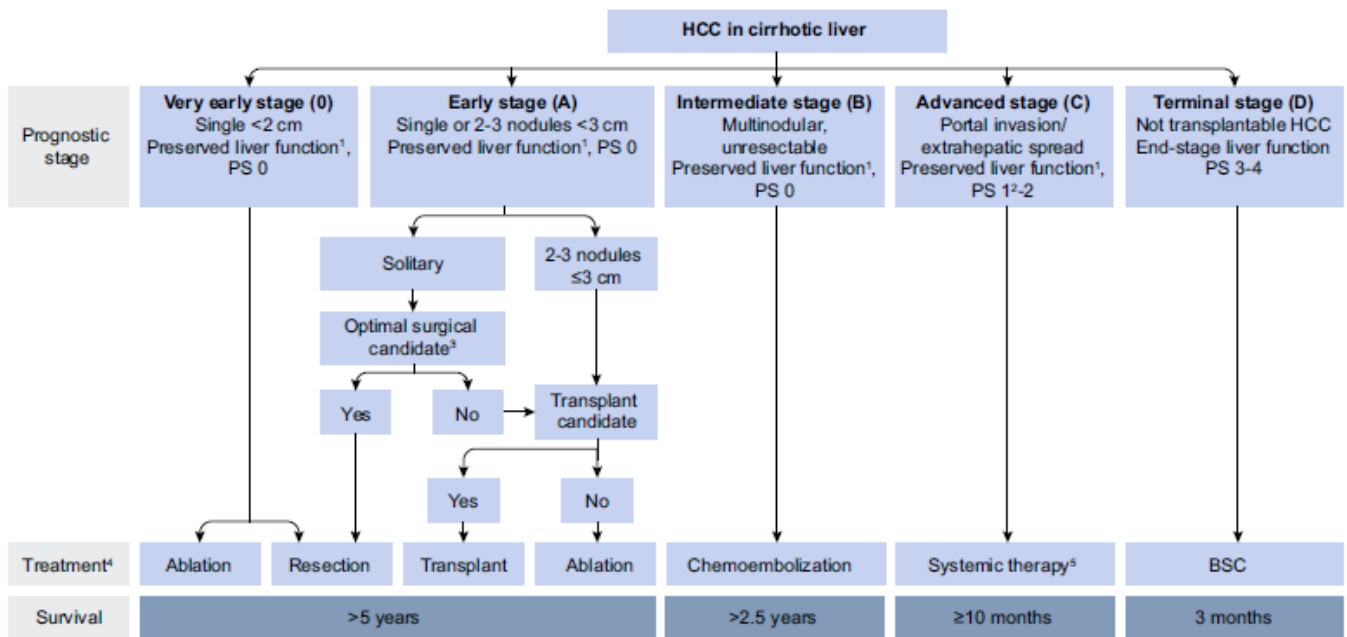


Fig. 3. Modified BCLC staging system and treatment strategy. ¹"Preserved liver function" refers to Child-Pugh A without any ascites, considered conditions to obtain optimal outcomes. This prerequisite applies to all treatment options apart from transplantation, that is instead addressed primarily to patients with decompensated or end-stage liver function. ²PS 1 refers to tumour induced (as per physician opinion) modification of performance capacity. ³Optimal surgical candidacy is based on a multiparametric evaluation including compensated Child-Pugh class A liver function with MELD score <10, to be matched with grade of portal hypertension, acceptable amount of remaining parenchyma and possibility to adopt a laparoscopic/minimally invasive approach. The combination of the previous factors should lead to an expected perioperative mortality <3% and morbidity <20% including a postsurgical severe liver failure incidence <5%. ⁴The stage migration strategy is a therapeutic choice by which a treatment theoretically recommended for a different stage is selected as best 1st line treatment option. Usually it is applied with a left to right direction in the scheme (i.e. offering the effective treatment option recommended for the subsequent more advanced tumour stage rather than that forecasted for that specific stage). This occurs when patients are not suitable for their first line therapy. However, in highly selected patients, with parameters close to the thresholds defining the previous stage, a right to left migration strategy (i.e. a therapy recommended for earlier stages) could be anyhow the best opportunity, pending multidisciplinary decision. ⁵As of 2017 sorafenib has been shown to be effective in first line, while regorafenib is effective in second line in case of radiological progression under sorafenib. Lenvatinib has been shown to be non-inferior to sorafenib in first line, but no effective second line option after lenvatinib has been explored. Cabozantinib has been demonstrated to be superior to placebo in 2nd or 3rd line with an improvement of OS from eight months (placebo) to 10.2 months (ASCO GI 2018). Nivolumab has been approved in second line by FDA but not EMA based on uncontrolled phase II data. ASCO, American Society of Clinical Oncology; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; MELD, model for end-stage liver disease; PS, performance status; OS, overall survival. Modified with permission from^{8,7}.

図 2-2: European Association for the Study of the Liver (EASL) が提唱する BCLC 分類とそれぞれの治療法および生存期間⁷⁾

上述の通り、肝細胞癌では、他癌腫と異なり、肝予備能が予後を決定づける重要な因子であり、肝予備能を維持しながら治療継続できるのかを検討することが、治療開発で重要なポイントとなる。肝予備能を示す代表的な指標としては Child-Pugh 分類や Albumin-bilirubin (ALBI) grade が挙げられる。Child-Pugh 分類は血清ビリルビン値、血清アルブミン値、プロトロンビン活性値、腹水、脳症の 5 つの因子をスコア化した合計スコアを基に肝予備能を評価する指標であり、ALBI grade は血清アルブミン値と血清ビリルビン値の 2 因子を基に肝予備能を評価する指標である。いずれの指標においてもスコアの絶対値が大きくなるほど、予後が不良になるスコアである⁸⁾。一般に塞栓療法やマルチキナーゼ阻害剤と呼ばれる分子標的薬では、肝予備能を悪化させることが報告されており、また Child-Pugh 分類 B の患者には分子標的薬の推奨はされていないことから、肝癌増悪後も良好な肝予備能を維持しつつ、後治療へ移行していく治療法の開発が急務である。

2.2.2. 肝細胞癌における塞栓療法

肝細胞癌治療において TACE は Intermediate stage の患者に対する標準療法として位置付けられている。TACE の手技としては、リポドールと多孔性ゼラチン粒、アントラサイクリン系薬剤やプラチナ系薬剤などの抗がん剤を使用した Conventional TACE (cTACE) と薬剤溶出性の球状塞栓物質とアントラサイクリン系薬剤やプラチナ系薬剤などの抗がん剤を用いた TACE (DEB-TACE) が推奨されている⁵⁾。Llovet らは Child-Pugh 分類 C を除く多発肝細胞癌患者 112 例を TAE 37 例、TACE 40 例、対症療法 35 例に群分けし予後を比較したところ、TACE 群は対症療法群と比較して有意に全生存期間 (OS) の延長が認められたことを報告しており⁹⁾、

本邦のガイドラインにおいて、TACE は 4 個以上の肝細胞癌(脈管侵襲は Vp2 まで、肝外転移なし)の患者に推奨されている。

TACE は、腫瘍に対する局所療法であり、通常、肝内新規病変の出現は TACE で治療を実施していない領域であり、また既存病変の再増殖については、再度の TACE により効果が期待できると認識されているため、再度 TACE が試みられる。したがって、TACE はガイドラインで推奨されている TACE 不応の定義(①2 回の TACE を行っても標的病変の治療効果が不十分か、新たな肝内病変の出現、②脈管侵襲、肝外転移の出現、③腫瘍マーカーの持続的な上昇)に合致するまで繰り返される。その際、TACE を繰り返し施行することによって、肝予備能が悪化することが近年指摘されており、単施設での報告ではあるものの、Arizumi らや Ogasawara らの報告では、Child-Pugh 分類 A であった患者の 20%~25%が TACE 不応時には Child-Pugh 分類 B に移行していた^{10),11)}。また初回 TACE 不応後 TACE 継続群とソラフェニブへ治療変更した群において Child-Pugh score と OS を比較した結果、TACE 継続群では Child-Pugh score と OS ともに有意に悪化していたことから、TACE 不応後には早期に薬物療法に切り替えるべきとも報告されている¹⁰⁾。

2.2.3. Intermediate stage における TACE 有効性別のセグメントと TACE 不適な集団

さらに近年、Intermediate stage においては TACE が奏効しにくいセグメントが存在することが報告されている。Kudo らは TACE が奏効しやすい集団 / 奏効しにくい集団を定義する up-to-seven 基準を提唱した¹²⁾。本基準では肝細胞癌患者の腫瘍の最大径(cm)と肝内腫瘍の数を合計し、その和が 7 を超えるかどうかで TACE の奏効しやすさが判断できる。和が 7 以下の場合には TACE が奏効しやすい集団“up-to-seven 基準内”、7 を超える場合には TACE が奏効しにくい集団“up-to-seven 基準外”と定義した。Arizumi らは up-to-seven 基準内と up-to-seven 基準外において TACE 治療後の TACE 不応・不能までの期間(TTUP)を比較した結果を報告しており、up-to-seven 基準内の集団では 25.7 カ月であったのに対して、up-to-seven 基準外の集団では 16.4 カ月と有意差が認められた(P=0.005)¹³⁾。また、up-to-seven 基準外の集団に対して、レンバチニブと TACE の治療成績を propensity score matching によって比較検討した proof-of-concept study では、TACE 群の OS が 21.3 カ月であったのに対し、レンバチニブ投与群では 37.9 カ月と有意に高い結果が報告されており、up-to-seven 基準外の集団は TACE が奏効しづらく肝予備能も低下しやすく結果として survival benefit も低いという結果が示された¹⁴⁾。これらのことから、本邦において 2020 年 5 月に発刊された肝癌診療マニュアル第 4 版では TACE 不適な集団*という新しい定義が設定されたが、本対象における TACE と代替治療候補である薬物療法とを比較した臨床研究は存在しない¹⁵⁾。

【*TACE 不適な集団¹⁵⁾】

- ① TACE 不応になりやすい病態
 - ・ up-to-seven 基準外
- ② TACE 施行により Child-Pugh 分類 B になりやすい病態
 - ・ up-to-seven 基準外(特に両葉多発結節)
 - ・ ALBI grade 2(特に Modified ALBI[mALBI] grade 2b)
- ③ TACE の効果が期待できない病態(TACE 抵抗性腫瘍)
 - ・ 多結節癒合型~塊状型(浸潤型、びまん型)
 - ・ 単純結節周囲増殖型
 - ・ 低分化型
 - ・ 肝内多発播種結節
 - ・ TACE 後肉腫様変化

2.2.4. 肝細胞癌における薬物療法

本邦において、現在、主に薬物療法が中心となる肝細胞癌 advanced stage の治療として用いられている分子標的薬は、一次治療としてはマルチキナーゼ阻害剤であるソラフェニブ、レンバチニブの 2 種類、二次治療としてはマルチキナーゼ阻害剤のレゴラフェニブ、抗血管内皮細胞増殖因子受容体-2(VEGFR-2)抗体のラムシ

ルマブの2種類が使用可能である(表 2-1)。ソラフェニブは、2008年に公表された SHARP 試験においてプラセボと比較して OS の有意な延長を示した¹⁶⁾。レンバチニブは、2017年に公表された REFLECT 試験において、ソラフェニブに対して OS の非劣性が検証された¹⁷⁾。

また、2020年に公表された IMbrave150 試験において、Atezo+Bev 療法が標準療法であるソラフェニブに対して OS および無増悪生存期間(PFS)において有意な延長が認められたことが報告され¹⁸⁾、本治療法は肝癌診療マニュアル第4版において、一次治療として推奨された¹⁵⁾。

二次治療としては、レゴラフェニブが RESORCE 試験においてソラフェニブ治療後の二次化学療法としてプラセボと比較して OS の延長が示された¹⁹⁾。その後 REACH-2 試験においてソラフェニブ不耐容、またはソラフェニブによる治療中もしくは治療後に増悪したベースライン時の血清 AFP 値が 400ng/mL 以上の肝細胞癌の二次治療として OS の延長が示された^{20),21)}。

表 2-1: 切除不能な肝細胞癌に対する分子標的薬の主な第 III 相臨床試験の結果

		n	OS (months)	Hazard ratio	PFS (months)	Hazard ratio
一次治療						
SHARP ¹⁶⁾ ※1	Sorafenib	299	10.7	HR: 0.69 (95% CI: 0.55-0.87) P<0.001	5.5	HR: 0.58 (95% CI: 0.45-0.74) P<0.001
	Placebo	303	7.9		2.8	
REFLECT ¹⁷⁾ ※2	Lenvatinib	478	13.6	HR: 0.92 (95% CI: 0.79-1.06)	7.4	HR: 0.66 (95% CI: 0.57-0.77) P<0.0001
	Sorafenib	476	12.3		3.7	
IMbrave150 ¹⁸⁾	Atezolizumab Bevacizumab	336	NE	HR: 0.58 (95% CI: 0.42-0.79) P=0.0006	6.8	HR: 0.59 (95% CI: 0.47-0.76) P<0.0001
	Sorafenib	165	13.2		4.3	
二次治療						
RESORCE ¹⁹⁾ ※2	Regorafenib	379	10.6	HR: 0.63 (95% CI: 0.50-0.79) P<0.0001*	3.1	HR: 0.46 (95% CI: 0.37-0.56) P<0.0001*
	Placebo	194	7.8		1.5	
REACH-2 ^{20),21)} §	Ramucirumab	197	8.5	HR: 0.710 (95% CI: 0.53-0.95) P=0.0199	2.8	HR: 0.452 (95% CI: 0.34-0.60) P<0.0001
	Placebo	95	7.3		1.6	

AFP: alpha-fetoprotein, CI: confidence interval, HR: hazard ratio, mRECIST: modified response evaluation criteria in solid tumours, NE: not estimable, OS: overall survival, PFS: progression-free survival

※1 PFS の欄には Time to radiologic progression を記載

※2 mRECIST に基づく評価

* one sided, § AFP ≥400ng/mL

Intermediate stage (up-to-seven 基準内および基準外のどちらも含む)においては、TACE が標準療法であるが、さらなる OS の延長を目指して、TACE とソラフェニブを併用した集学的治療に関する臨床試験(研究)が複数実施されている。中でも本邦で実施されたランダム化第 II 相臨床研究である TACTICS 試験では、主要評価項目である PFS において、TACE 単独での治療群が 13.5 カ月であったのに対し、TACE+ソラフェニブ治療群では 25.2 カ月であり、有意に PFS を延長したことが報告されている(P=0.006)²²⁾。

2.3. 研究計画設定の根拠

2.3.1. 本研究の治療レジメン(Atezo+Bev 療法)

【国際共同第 I 相臨床試験: GO30410 試験²³⁾】

固形癌患者を対象として、アテゾリズマブとベバシズマブおよびその他の薬剤と併用した際の安全性、有効性、および薬物動態を評価することを目的に実施された。肝細胞癌患者を対象にしたのは試験群のうち A 群(Atezo+Bev 療法の有効性・安全性を検討コホート; n=104)と F 群(Atezo 療法単独群と Atezo+Bev 療法群に

における有効性・安全性をランダム化比較コホート; n=119)であり、A 群ではアテゾリズマブ 1200mg とベバシズマブ 15mg/kg を 3 週間ごとに静脈内投与した際の有効性と安全性を、F 群ではアテゾリズマブを単独投与した群とベバシズマブと併用投与した群での有効性と安全性についての比較検討を行った。

A 群においては、主要評価項目である RECIST ver. 1.1 に基づく中央判定による奏効率(ORR)は 36%であった。Atezo+Bev 療法の有害事象は、主な grade 3-4 の副作用として高血圧(13 例[13%])および蛋白尿(7 例[7%])が報告され、重篤な副作用は 25 例(24%)、死亡に至った副作用は 3 例(3%) (肝機能異常、肝硬変、肺臓炎)に発現した(表 7-1)。

F 群においては主要評価項目である PFS 中央値はアテゾリズマブ単独投与群が 3.4 カ月であったのに対し、ベバシズマブ併用群では 5.6 カ月と有意に長い結果であった(ハザード比[HR]=0.55; 80%信頼区間: 0.40-0.74, P=0.0108)。Atezo+Bev 療法の有害事象は、主な grade 3-4 の副作用として高血圧(3 例[5%])および蛋白尿(2 例[3%])が報告され、重篤な副作用は 7 例(12%)に発現し、死亡に至った副作用は報告されていない(表 7-1)。

【国際共同第 III 相臨床試験 非盲検無作為化比較試験: IMbrave150 試験¹⁸⁾】

局所進行性または転移性肝細胞癌 Child-Pugh 分類 A の患者 501 例を対象に、Atezo+Bev 療法の有効性および安全性をソラフェニブと比較した。本試験では、試験群においてはアテゾリズマブ 1200mg とベバシズマブ 15mg/kg を 3 週間ごとに静脈内投与、対照群ではソラフェニブ 400mg を 1 日 2 回継続的に経口投与した。

主要評価項目は OS および RECIST ver. 1.1 に基づく中央判定による PFS であり、両項目とも Atezo+Bev 療法投与群(336 例)はソラフェニブ投与群(165 例)と比較して有意な延長が確認された(表 2-2)。Atezo+Bev 療法の主な grade 3-4 の有害事象として高血圧 15.2%、Alanine aminotransferase(ALT)上昇 3.6%、蛋白尿 3.0%、下痢 1.8%、発熱 1.2%、食欲不振 1.2%が報告された(表 7-1)。また、本試験における両薬剤の主な有害事象を表 2-3 に示す。

表 2-2: IMbrave150 試験 co-primary endpoints¹⁸⁾

	OS(month)	Hazard ratio	PFS(month)	Hazard ratio
Atezolizumab Bevacizumab	NE	HR: 0.58 (95% CI: 0.42-0.79)	6.8 (5.7-8.3)	HR: 0.59 (95% CI: 0.47-0.76)
Sorafenib	13.2 (10.4-NE)	P=0.0006	4.3 (4.0-5.6)	P<0.0001

CI: confidence interval, HR: hazard ratio, NE: not estimable, OS: overall survival, PFS: progression-free survival

表 2-3: IMbrave150 試験において報告された主な有害事象¹⁸⁾

	Atezolizumab Bevacizumab (n = 329)		Sorafenib (n = 156)			Atezolizumab Bevacizumab (n = 329)		Sorafenib (n = 156)	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4		Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
高血圧	98 (29.8)	50 (15.2)	38 (24.4)	19 (12.2)	皮膚障害	41 (12.5)	0	27 (17.3)	4 (2.6)
疲労	67 (20.4)	8 (2.4)	29 (18.6)	5 (3.2)	腹痛	40 (12.2)	4 (1.2)	27 (17.3)	4 (2.6)
蛋白尿	66 (20.1)	10 (3.0)	11 (7.1)	1 (0.6)	悪心	40 (12.2)	1 (0.3)	25 (16.0)	1 (0.6)
AST 上昇	64 (19.5)	23 (7.0)	26 (16.7)	8 (5.1)	咳嗽	39 (11.9)	0	15 (9.6)	1 (0.6)
下痢	62 (18.8)	6 (1.8)	77 (49.4)	8 (5.1)	体重減少	37 (11.2)	0	15 (9.6)	1 (0.6)
食欲不振	58 (17.6)	4 (1.2)	38 (24.4)	6 (3.8)	血小板数 減少	35 (10.6)	11 (3.3)	18 (11.5)	2 (1.3)
発熱	59 (17.9)	4 (1.2)	15 (9.6)	2 (1.3)	鼻出血	34 (10.3)	0	7 (4.5)	1 (0.6)
ALT 上昇	46 (14.0)	12 (3.6)	14 (9.0)	2 (1.3)	無力症	22 (6.7)	1 (0.3)	21 (13.5)	4 (2.6)
便秘	44 (13.4)	0	22 (14.1)	0	脱毛	4 (1.2)	0	22 (14.1)	0

【Intermediate stage における Atezo+Bev 療法】

Intermediate stage の Atezo+Bev 療法の有効性については、各臨床試験のサブ解析で報告されている。GO301040 試験では ORR は 70% (7/10 例) [95%信頼区間: 32%-86%]、IMbrave150 においては、観察期間中央値 8.6 ヶ月時点で、Atezo+Bev 療法とソラフェニブの PFS および OS 中央値はそれぞれ、Not estimable (NE) vs. 8.6 ヶ月 (HR=0.65, 95%信頼区間: 0.33-1.30)、NE vs. 14.9 ヶ月 (HR=1.09, 95%信頼区間: 0.33-3.53)であった。

以上の第 I 相臨床試験および第 III 相臨床試験の結果より、Intermediate stage において、Atezo+Bev 療法は、有用である可能性があることが示唆された。

2.3.2. 本研究実施の妥当性

本研究実施の妥当性について以下のように考える。

切除不能 Intermediate stage 肝細胞癌では、TACE が標準療法として位置付けられている^{5),7)}。しかしこのエビデンスはあくまで TACE と BSC との比較試験により確立されたものであり、TACE と薬物療法との比較試験は存在しないことに留意する必要がある。Intermediate stage には TACE が奏効しにくい集団 (up-to-seven 基準外) が存在し、これは本邦の肝癌診療マニュアルにおいて「TACE 不適な集団」として定義されている¹⁵⁾。一方、この定義はコンセンサスに基づき策定がなされているため、本対象における TACE と代替治療候補である薬物療法とを比較した臨床研究は存在しない。

Atezo+Bev 療法の Intermediate stage に対する有効性および安全性については、GO30410 試験 (第 I 相試験) および IMbrave150 試験 (第 III 相試験) の Intention-To-Treat (ITT) 集団同様の結果が報告されているが¹⁸⁾、両試験の適格規準は TACE を含む局所療法が不適または病勢進行した患者であり、Intermediate stage TACE naïve における Atezo+Bev 療法の有効性および安全性については明らかではない。以上のことから、Intermediate stage up-to-seven 基準外、TACE naïve 患者における Atezo+Bev 療法の有効性・安全性を検討すること、探索的検討として、実臨床下における TACE レトロのヒストリカルデータと探索的に比較検討を行う、本研究の実施は妥当と考える。

2.4. 研究デザイン

2.4.1. 計画されている研究デザイン

本研究は、切除不能 Intermediate stage up-to-seven 基準外肝細胞癌患者における Atezo+Bev 療法の有効性および安全性を検討することを目的とする多施設共同第 II 相臨床研究である。(ただし、TACE レトロのヒストリカルデータとの比較検討を探索的に行う)

【Atezo+Bev 療法】

切除不能 Intermediate stage up-to-seven 基準外^{*1} 肝細胞癌患者に対して、アテゾリズマブ 1200mg/body+ベバシズマブ 15mg/kg を 3 週間ごとに投与する。



*1 肝内の腫瘍個数と最大腫瘍径 (cm) の和が 7 を上回る集団

*2 担当医師が、ベネフィット・リスク比を好ましいと判断した場合には画像上の病勢進行後も投与継続を許容する。詳細は「6.2.1. 画像所見上の初期病勢進行以後のプロトコール治療継続の設定根拠」を参照のこと。

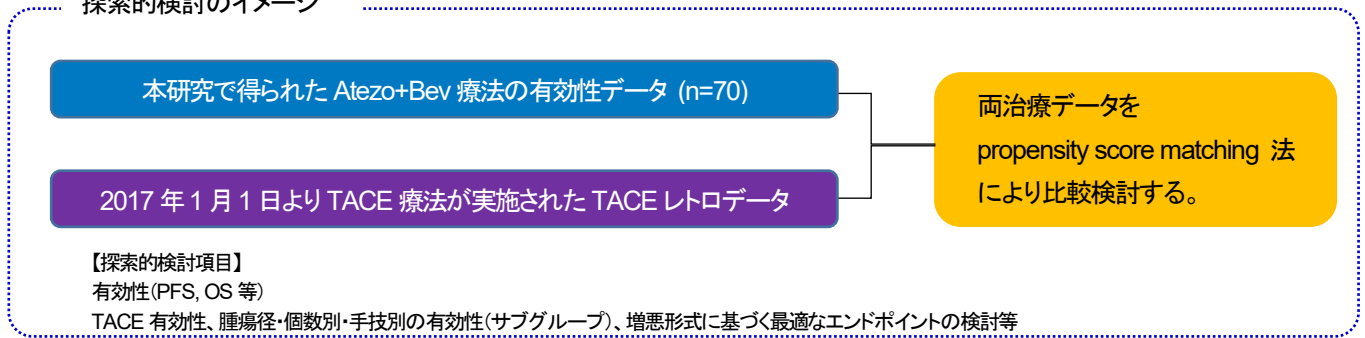
図 2-3: 研究シエーマ

OS: overall survival, PD: progressive disease, Q3W: once every 3 weeks, RFA: radiofrequency ablation, TACE: transarterial chemoembolization

【探索的項目について】

なお、本研究の Atezo+Bev 療法で得られた結果を、TACE レトロのヒストリカルデータ(14 章参照)と propensity score matching 法を用いて比較検討することにより、Atezo+Bev 療法の代替可能性を探索的に検討する。

探索的検討のイメージ



OS: overall survival, PFS: progression-free survival, TACE: transarterial chemoembolization

2.4.2. エンドポイントの設定

本研究のエンドポイントは以下の通りとする。

- | | |
|----------|--|
| 主要評価項目: | <ul style="list-style-type: none"> • PFS(mRECIST; INV*1) |
| 副次評価項目: | <ul style="list-style-type: none"> • ORR(mRECIST, RECIST ver. 1.1; INV*1) • PFS(RECIST ver. 1.1; INV*1) • 奏効期間(DoR) • OS • 安全性評価(有害事象の種類、Grade 別発現頻度、ALBI / mALBI スコア推移、Child-Pugh score の推移、等) |
| 探索的評価項目: | <ul style="list-style-type: none"> • Up-to-seven 基準外における TACE(ヒストリカルデータ)との PSM*2 を用いた有効性および安全性の比較検討 • Atezo+Bev 療法後の根治的治療(肝切除、ラジオ波焼灼療法[RFA])への移行率 • Atezo+Bev 療法後の TACE への conversion rate*3 |

*1 INV: Investigator assessment

*2 PSM: Propensity score matching

*3 Tumor burden がベースラインに比して減少し、Atezo+Bev 療法終了後 TACE が施行可能となった場合を示す(いわゆる根治的 TACE)。

2.4.3. エンドポイント設定の根拠

肝細胞癌治療において、OS は重要なエンドポイントである。一方、肝細胞癌の初診から死亡までの期間中央値は約 50 カ月を超えることが報告されていることから、臨床研究を実施する上で早期に有用性を評価するためのエンドポイントが必要となる。Llovet ら²⁴⁾は、OS に代わるエンドポイントとして、PFS がサロゲートマーカーとして妥当であると報告している。このことから、OS を主要評価項目とした場合よりも早期に有用性の評価検討が可能である PFS を本研究の主要評価項目とした。また、本研究で検討する TACE は肝内腫瘍の壊死を誘導する治療法であり、肝癌診療ガイドラインにおいて推奨されている「腫瘍内血流を評価できる mRECIST」⁵⁾を

使用することとした。

2.4.4. 予定登録数および設定の根拠

IMbrave150(Atezo+Bev vs. ソラフェニブ)試験での切除不能 Intermediate stage 肝細胞癌における PFS の結果は、Atezo+Bev vs. ソラフェニブ = NE vs. 8.6 カ月(HR:0.65, 95%信頼区間: 0.33-1.30)であった。ソラフェニブ群の成績に指数分布を仮定すると、ソラフェニブ群の 6 カ月 PFS 率は 61.7%と推定される。本研究治療の Atezo+Bev 群の 6 カ月 PFS 率は未報告であるが、HR=0.65、ソラフェニブ群の 6 カ月 PFS 率=61.7%、指数分布の下で、73%と推定される。

上記 Intermediate stage における Atezo+Bev 療法の 6 カ月 PFS 率を本研究の Intermediate stage up-to-seven 基準外へ外挿し、本集団における Atezo+Bev 療法の 6 カ月時点 PFS 割合を 73%となることを期待する。

本対象集団における現在までの標準治療は TACE であり、既報から TACE の PFS 中央値については、OPTIMIS 研究(一部 up-to-seven 基準内含む)で 6.0 カ月^{*1}、TACTICS 研究(ソラフェニブ+TACE vs. TACE のランダム化第 II 相研究; 一部 up-to-seven 基準内を含む)で 6.9 カ月^{*2}であった。これら推定値を考慮して、本研究における閾値 6 カ月 PFS 率を 55%と仮定する。

閾値 55%、期待値 73%、有意水準を片側 0.05、検出力 90%の下で、二項検定の必要症例数は 60 例である。本研究では、標準値的な生存時間解析に基づく解析方法を用いるが、打ち切り例の存在、ならびに若干の解析除外例の存在を加味して、70 例を予定登録数とする。

*1 OPTIMIS 試験日本人集団における median time from TACE treatment to initiation of other treatment より抜粋²⁵⁾

*2 TACTICS 試験の PFS は肝内新病変をイベントとして取り扱わない定義であり、肝内増悪後も再度 TACE を実施できる設定であるため、肝外転移、脈管侵襲の出現をイベントとする Median time to stage progression の中央値を採用した²²⁾。

2.4.5. 患者登録見込み

Atezo+Bev 療法については 70 例の登録を予定している。研究実施施設としては、約 35 施設を予定しており、当該参加予定施設における TACE 実施年間患者数は年間 650 例と推定している。そのうち、本研究の適格規準(Child-Pugh 分類 A、up-to-seven 基準外等)に該当する患者は TACTICS 試験の患者背景を参照すると 50%、すなわち 325 例と推定している。以上のことから、目標症例数 70 例を登録期間 1.5 年(2020 年 12 月～2022 年 5 月)で登録完遂可能と判断した。

2.5. 研究参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.5.1. 予想される利益

本研究で用いられている薬剤はいずれも本邦で保険償還が認められているものである。また、研究参加患者の研究期間中の診療費はすべて保険償還および患者の自己負担によって支払われる。従って日常診療と比べ、患者が本研究に参加することで得られる診療上、経済上の特別な利益は生じない。本研究において薬物療法を行った場合、TACE を行うよりも生存期間の延長が期待できる可能性がある。

2.5.2. 予想される不利益

「7. 予期される有害事象」の項に記載された有害事象が発現する可能性があり、場合によっては治療関連死に至る可能性も排除できない。しかし実臨床下ではこの対象集団では TACE あるいは薬物療法のどちらでも選択が可能な集団であるため、仮に実臨床で薬物療法を選択した場合には本研究と同等の有害事象の発生の可能性はあるため本研究に参加したという理由で変わるものではない。一方で TACE を実臨床下で使用すると仮定した場合にはこのような薬物による有害事象は当然発生しないため、この点では本研究により不利益を与える可能性はある。

これらの有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4. 患者選択規準」、「6. 治療計画と治療変更規

準」を設け、有害事象が予期された範囲内かどうかを効果・安全性評価委員会がモニタリングするとともに、重篤な有害事象や予期されない有害事象が生じた場合には、必要な対策が講じられる体制が取られている。有害事象の発現リスクを下げることや有害事象の重篤化を防ぐことが可能と考えられる。

2.6. 本研究の意義

Intermediate stage の肝細胞癌では TACE が標準療法となっているものの、先に述べた如く TACE のエビデンスは無治療との比較で確立されたものであり薬物療法との優劣には結論がまだ得られていない。さらには、この集団は不均一の集団であり TACE の有効性についても、up-to-seven 基準外は TACE の効果が期待できないという「TACE 不適な集団」も近年提唱されている。そして、本対象における TACE と代替治療候補である薬物療法とを比較した臨床研究は存在しない。すなわち、Atezo+Bev 療法の有効性が示されることにより、TACE 不適な集団に対して TACE に代わる有効な治療となることが期待される。また、TACE を繰り返し施行することは、肝予備能の悪化につながり、ひいては予後延長に悪影響を引き起こすことが判明しているため、本研究において Atezo+Bev 療法の肝予備能を含む安全性が確認された場合、患者の予後延長に寄与できることが予想される。

以上のことより、本研究において Atezo+Bev 療法の有効性および安全性が確認された場合、本治療法の新たなエビデンスの創出および TACE に代わる治療オプションが肝癌診療医へ提示されると考えられる。

3. 本研究で用いる規準・定義

3.1. 病期分類規準

本邦では、一般社団法人 日本肝臓学会が策定した肝臓診療ガイドラインにおいて、肝細胞癌の治療は肝予備能・肝外転移・脈管侵襲・腫瘍数・腫瘍径の 5 因子を基に決定されており、BCLC ガイドラインに準拠している (図 2-2 参照)。

3.2. ECOG PS

(付録 1 参照)

3.3. 有害事象の評価規準

有害事象の事象名および Grade は、「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 版 (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v5.0-JCOG)」²⁶⁾を用いる。本研究では、JCOG の運用に準ずる。なお、CTCAE v5.0 抜粋版については付録 5 参照。

3.4. Child-Pugh 分類

(付録 2 参照)

3.5. ALBI スコア

アルブミン、ビリルビンの測定値を基に肝予備能を評価する客観的な指標であり、肝予備能を評価する指標として ALBI スコアを測定する。計算式および評価は以下の通り²⁷⁾。

計算式: $(\log_{10} \text{bilirubin} [\mu\text{mol/L}] \times 0.66) + (\text{albumin} [\text{g/L}] \times -0.085)$

ALBI スコア:

- ALBI Grade 1: -2.60 以下
- ALBI Grade 2: -2.60 超かつ-1.39 以下
- ALBI Grade 3: -1.39 超

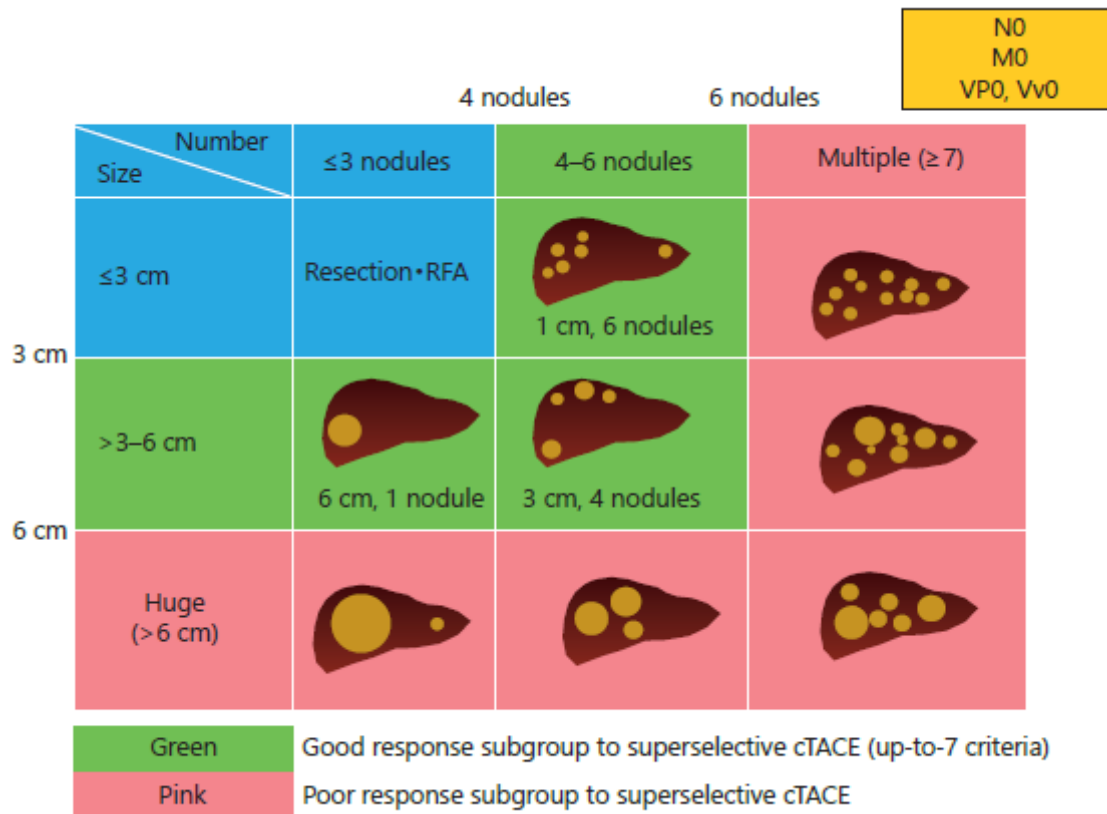
また、Grade 2 の細分化を試みた mALBI Grade についても報告されており、Hiraoka らの報告では-2.27 を境に-2.27 未満を Grade 2a、-2.27 以上かつ-1.39 以下を Grade 2b としている²⁸⁾。

mALBI Grade:

- mALBI Grade 1: -2.60 以下
- mALBI Grade 2a: -2.60 超かつ-2.27 未満
- mALBI Grade 2b: -2.27 以上かつ-1.39 以下
- mALBI Grade 3: -1.39 超

3.6. Up-to-Seven 基準

Intermediate stage 肝細胞癌の不均一性を示す概念図を図 3-1 に示す。Kudo らは TACE が奏効しやすい集団 / 奏効しにくい集団を定義する up-to-seven 基準を提唱した¹²⁾。本基準では肝細胞癌患者の腫瘍の最大径 (cm) と腫瘍の数を合計し、その和が 7 を超えるかどうかで TACE の奏効しやすさが判断できる。和が 7 以下の場合には TACE が奏効しやすい集団“up-to-seven 基準内”、7 を超える場合には TACE が奏効しにくい集団“up-to-seven 基準外”と定義した。

図 3-1: Intermediate stage 肝細胞癌の不均一性を示す概念図¹²⁾

3.7. 肝細胞癌の治療効果判定のための基準

肝細胞癌の治療効果判定は、表 3-1 に示したとおり、mRECIST(付録 3 参照)および RECIST ver. 1.1(付録 4 参照)を用いる。

表 3-1: 肝細胞癌の治療効果判定

評価項目		基準
主要評価項目	PFS	mRECIST
副次評価項目	ORR	mRECIST および RECIST ver. 1.1
	PFS	RECIST ver. 1.1

mRECIST: modified response evaluation criteria in solid tumours, ORR: objective response rate, PFS: progression-free survival, RECIST: response evaluation criteria in solid tumours

4. 患者選択規準

以下の選択規準をすべて満たし、かつ除外規準のいずれにも該当しない患者を登録する。なお登録日を Day 1 とする。

4.1. 選択規準

- (1) 本研究内容について十分な説明を受け、本人の文書による同意が得られている。
- (2) 切除不能な肝細胞癌である。
- (3) 同意取得日の年齢が満 20 歳以上である。
- (4) 脈管侵襲・肝外転移を有さない。
- (5) 肝癌診療マニュアル第 4 版に基づいて、up-to-seven 基準外の集団である。
- (6) ECOG PS が 0~1 である。
- (7) 肝細胞癌に対する薬物療法(ソラフェニブ、レンバチニブおよび免疫療法)の前治療歴がない。
- (8) mRECIST に基づく、少なくとも 1 個以上の標的病変を肝内に有する。
 なお、造影剤に対するアレルギー等の理由により、造影 3 相 CT もしくは造影 3 相 MRI による腫瘍病変の評価が実施できない場合には不適格とする。
- (9) TACE による治療歴がない*。
 * 根治目的の局所療法(RFA など)の前に実施する TACE は含まない。
- (10) 登録前 14 日以内の Child-Pugh 分類がクラス A である(付録 2 参照)。
- (11) 登録前 14 日以内の血液および主要臓器機能について、以下の基準を満たしている。
 なお、当該期間内に検査結果が複数存在する場合は登録直近のものを採用し、登録前の測定にあたっては検査日前 30 日以内に輸血、造血因子製剤の投与は行っていないこと。
 - i. 好中球数: 1,500/mm³ 以上
 - ii. 血小板数: 6.0×10⁴/mm³ 以上
 - iii. Aspartate aminotransferase (AST): 施設基準上限値の 5 倍以下
 - iv. ALT: 施設基準上限値の 5 倍以下
 - v. 総ビリルビン: 3.0mg/dL 以下
 - vi. 血清アルブミン: 2.8g/dL 以上
 - vii. 血清クレアチニン: 施設基準上限値の 1.5 倍以下
 - viii. 尿蛋白: 2+以下
 なお、3+以上の場合、随時尿での尿中蛋白 / クレアチニン比: 2.0 未満(24 時間蓄尿の場合は尿蛋白が 2.0g 未満)

4.2. 除外規準

- (1) 治療を目的とした(予防的投与でない)経口的もしくは非経口的な抗凝固薬または血栓溶解薬の全量投与を受けている、または最近(登録前 10 日以内)受けたことがある*。
 * 具体例: アスピリン(>325mg/日)、ジピリダモール、チクロピジン、クロピドグレル、またはシロスタゾールを現在使用している、または最近(登録前 10 日以内)使用した等
- (2) 出血を伴うまたはそのリスクが高い、未治療または十分に治療されていない食道静脈瘤および / または静脈瘤を有するか、登録前 180 日以内に食道静脈瘤および / または静脈瘤による出血歴がある。
 なお、登録前に食道胃十二指腸内視鏡検査(EGD)を実施し、実施医療機関の標準療法に従って、大小を問わずすべての静脈瘤について検査および予防的治療を行うこと。登録前 180 日以内に EGD を受けており静脈瘤の存在が否定されている場合、再度の実施は不要とする。
- (3) 登録前 180 日以内に血栓症・塞栓症を発症している。
- (4) 登録前 28 日以内に大きな外科的手術(開胸、開腹手術、胸腔鏡下手術、腹腔鏡下手術等)を受けている。開創生検、または重大な外傷に対する縫合処置を受けている、あるいは研究期間中に大きな外科的手術(開胸、開腹手術)が予定されている。
- (5) 登録前 180 日以内に免疫賦活剤(インターフェロン、インターロイキン 2 [IL-2] 等)の全身投与を受けてい

- る。
- (6) 登録前 14 日以内に免疫抑制剤(副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、サリドマイド、腫瘍壊死因子[TNF]- α 阻害剤等)の全身投与を受けている、または研究期間中に免疫抑制剤の全身投与が必要になることが予想される場合。ただし、慢性閉塞性肺疾患(COPD)または喘息に対するミネラルコルチコイド(フルドロコルチゾン等)もしくは副腎皮質ステロイドの投与を受けた場合などを除く。
- (7) 登録前 180 日以内に自己免疫性疾患の既往歴および合併症がある。
- (8) 活動性の重複癌または悪性腫瘍の既往歴がある*(同時性重複癌および無病期間が 3 年以内の異時性重複癌)。
- * 適切に根治的治療を施された上皮内子宮頸癌、基底細胞癌、表在性膀胱腫瘍、早期食道癌、早期胃癌・早期大腸癌等根治的治癒を施行された再発のリスクの低い早期癌は除く。
- (9) 未承認薬の研究、あるいはその他介入を要する研究に参加している(フォローアップ期間中も含む)。
- (10) 登録前 90 日以内の重大な心血管系疾患(ニューヨーク心臓協会[NYHA] Class II 以上の心疾患、心筋梗塞)、不安定不整脈または不安定狭心症を有する。
- (11) 妊婦、授乳婦、妊娠検査陽性(妊娠検査は過去 1 年以内に月経を有する女性を対象に実施)、本研究期間中に避妊する意思のない女性および男性。
- (12) 肝性脳症の既往歴がある。
- (13) 以下のいずれかの併存疾患を有する。
- 降圧剤使用の有無にかかわらず、コントロール不能な高血圧
 - 臨床的にコントロール不能な胸水、心嚢液貯留、または腹水*がみられる。
* 臨床的にコントロール不能な腹水とはエコーもしくは CT において、肝表面から 2cm を超える腹水を指す。
 - 登録前 28 日以内に重度の感染症(例: 感染の合併症による入院、菌血症、重度の肺炎)がみられていた。ただし、HBV、HCV は除く。
 - ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症
 - 腎不全により血液透析を受けている
- (14) キメラ抗体、ヒト化抗体、または融合蛋白質に対する高度のアレルギー反応またはアナフィラキシー反応の既往歴がある。
- (15) チャイニーズハムスター卵巣細胞由来製品またはアテゾリズマブもしくはベバシズマブ製剤の成分のいずれかに対する過敏症が既知である。
- (16) その他、担当医師により本研究の対象として不相当と判断される。

5. 登録・割付

5.1. 登録の手順

本研究での患者登録は、Electronic Data Capture (EDC) システムを用いた登録とする。

5.1.1. ユーザーID とパスワードの事前入手

患者の主たる担当医師は、研究責任医師または研究分担医師として、認定臨床研究審査委員会 (CRB) の承認を受けることを必須とする。研究責任医師または研究分担医師等の名前は支援事務局・データセンターに報告される。

研究責任医師、研究分担医師は CRB 承認および研究契約締結の完了後に、支援事務局・データセンターより患者登録を行うための個人のユーザーID とパスワードを入手する。

5.1.2. 患者登録

対象患者が選択規準をすべて満たし、除外規準のいずれにも該当しないことを確認し、インターネット経由で EDC システムにアクセスする。患者登録は、システムの点検やトラブル対処のメンテナンスを除いて、24 時間可能である。EDC システムの指示に従って、必要項目を入力し患者を登録する。

EDC システム

Gravity

URL: https://edc.gravity-sys.net/replacement_ksccl/

(24 時間登録可能[保守・点検を除く])

データセンター

エイツーヘルスケア株式会社

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後樂園ビル

登録・データセンター責任者 梨本 真広

TEL: 03-3830-1124

E-Mail: sme.info_dm@a2healthcare.com

支援事務局(医学的判断以外の問い合わせ先)

一般社団法人 九州消化器癌化学療法研究会 (KSCC)

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

九州大学先端医療イノベーションセンター研究室 504

TEL: 092-419-7260

E-Mail: sanae.sakamoto@ks-cc.or.jp

研究事務局(医学的判断)

上嶋 一臣

近畿大学医学部 消化器内科学教室 特命准教授

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL: 072-366-0221(代表)

E-Mail: kaz-ues@med.kindai.ac.jp

5.1.3. 登録結果の発行と通知

- (1) 登録結果として、患者登録番号が表示される。
- (2) 登録完了後は、被験者識別コード、患者登録番号等を診療録等に記録する。

5.1.4. 登録に際しての注意事項

- (1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- (2) 登録時に必要とされるデータはすべて必須であり、真正でなければならない。登録後、虚偽登録が判明した場合には重大違反として対処する(プロトロンビン時間国際標準比[PT-INR]、尿蛋白検査、総ビリルビン、血清アルブミン、EGD は特に注意)。当該患者のその後の取扱いに関しては、Steering Committee(SC)、効果・安全性評価委員会にて判定する。
- (3) 登録完了後は14日以内にプロトコル治療を開始する。14日以内に開始できなかった場合は、速やかにEDC にその理由を入力する。また、登録時に報告された治療予定日を延期された場合も速やかにEDC にその理由を入力する。
- (4) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに支援事務局・データセンターに連絡すること。重複登録の場合は、初回の登録情報(患者登録番号)を採用する。
- (5) データの研究利用の拒否を含む同意撤回(同意撤回書必須)を除いて、一度登録された患者は登録取り消しはなされない。
- (6) 「登録日」は、登録結果(患者登録番号)が得られた日(Day 1)とする。万一、不適格と判定された場合は「登録日」ではなく、「適格性判定日」となる。登録後、不適格とすべき事項が判明した場合も登録例からは除外されない。なお、登録前、登録後の規定日数を判断する場合は登録日を含まない。

5.2. 登録終了の手続き

本研究で予定した登録数の達成が見込まれる場合(残り 5 例未満となった場合)、支援事務局・データセンターは、研究代表医師および研究事務局にその旨を伝え、各実施医療機関に登録状況を知らせるメールを配信する。

登録終了日について支援事務局・データセンターは、登録数が達成される旨と、今後の患者登録の注意点(予定登録数に達した以降は、実施医療機関では新規患者への説明は行わない等)について実施医療機関に周知する。

6. 治療計画と治療変更規準

研究シエーマを図 6-1 に示す。

本研究では、切除不能 Intermediate stage up-to-seven 基準外肝細胞癌における治療として、Atezo+Bev 療法をプロトコール治療と定義する。本研究では、Atezo+Bev 療法の有効性及び安全性を検討する。

- (1) 登録日を Day 1 として、登録後 14 日以内にプロトコール治療を開始する。14 日以内に開始できなかった場合は、速やかに EDC にその理由を入力する。
- (2) 治療開始不可能と判断した場合は「プロトコール治療中止」として「治療終了報告」に詳細を記録する。
- (3) 「6.3.2. プロトコール治療の次サイクル開始規準」は第 1 サイクル開始時には適用しない。
- (4) 試験薬は以下の通りとする。

一般名称	販売名	剤型	承認番号
アテゾリズマブ	テセントリク点滴静注 1200mg	注射剤	23000AMX00014
ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL	注射剤	21900AMX00910
ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用 400mg/16mL	注射剤	21900AMX00921

(2020 年 9 月 7 日現在)

- (5) ベバシズマブの用量は、ベースライン(試験薬投与開始)前 14 日以内に計測した患者の体重(キログラム単位)に基づいて決定する。患者の状態により体重減少または増加が疑われ、かつ体重がベースライン時から 15% を超えて変化した場合は、ベースラインの再設定が必要となる。
- (6) プロトコール治療により完全奏効(CR)が得られた場合においても原則としてプロトコール治療を継続すること。ただし、患者の利益を優先するためにプロトコール治療を中止とする場合にはこの限りではない。

※ 本研究に用いる個々の薬剤の詳細および取り扱いについては、最新の添付文書を参照すること。

(参考: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 http://www.info.pmda.go.jp/info/iyaku_index.html)

※ 当該薬剤を製造または販売する、もしくは製造または販売をしようとする企業等は、本研究との関わりのある企業等として臨床研究法上の利益相反管理を要する(「16.2.1. 本研究に関わる COI 管理について」参照)。

【Atezo+Bev 療法】

切除不能 Intermediate stage up-to-seven 基準外^{*1}肝細胞癌患者に対して、アテゾリズマブ 1200mg/body+ベバシズマブ 15mg/kg を 3 週間ごとに投与する。



図 6-1: 研究シエーマ

*1 肝内の腫瘍個数と最大腫瘍径(cm)の和が 7 を上回る集団

*2 担当医師が、ベネフィット・リスク比を好ましいと判断した場合には画像上の病勢進行後も投与継続を許容する。詳細は「6.2.1. 画像所見上の初期病勢進行以後のプロトコール治療継続の設定根拠」を参照のこと。

OS: overall survival, PD: progressive disease, Q3W: once every 3 weeks, RFA: radiofrequency ablation, TACE: transarterial chemoembolization

6.1. Atezo+Bev 療法

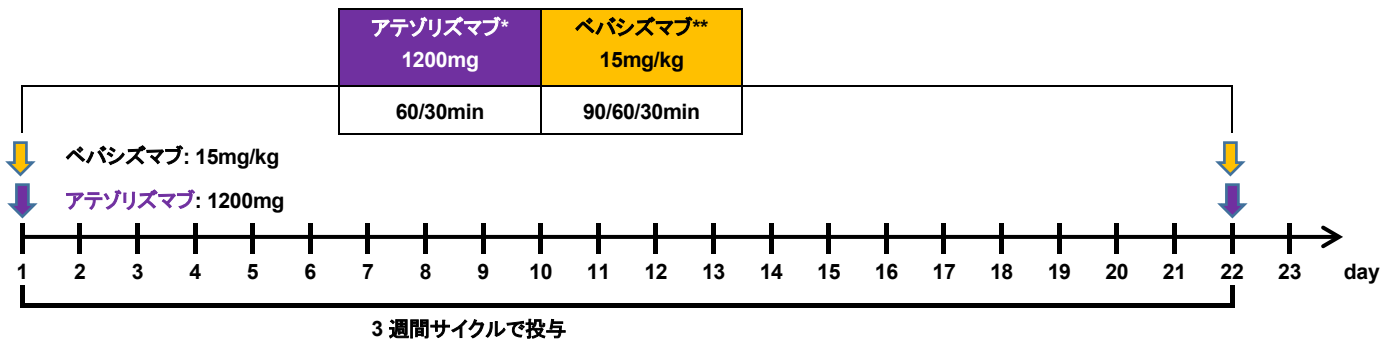
表 6-1 の Atezo+Bev 療法を 3 週間ごとに「6.2. プロトコール治療中止規準」に該当するまで繰り返す(3 週間サイクルで投与)。

表 6-1: Atezo+Bev 療法(3 週間サイクルで投与)

試験薬	投与量	投与方法	注入速度	投与日
アテゾリズマブ	1200mg	静脈内投与	60(±15)分間(初回投与) 忍容されれば以後は 30(±10)分間	Day 1
ベバシズマブ	15mg/kg	静脈内投与	90(±15)分間(初回投与) 忍容されれば以後は 60(±10)分間、 次いで 30(±10)分間に短縮	Day 1

※1 各サイクルの Day 1に、先にアテゾリズマブを投与し、5分以上空けて、次にベバシズマブを投与する。

※2 重度の Infusion reaction があらわれた場合には本剤の投与を直ちに中止し、薬物治療等(抗ヒスタミン薬、解熱薬、副腎皮質ホルモン剤、アドレナリン、気管支拡張薬、酸素等の投与)の適切な処置を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。Infusion reaction 発現時の対処方法を表 6-2に示す。



* アテゾリズマブ: 60(±15)分間(初回投与); 忍容されれば以後は 30(±10)分間

** ベバシズマブ: 90(±15)分間(初回投与); 忍容されれば以後は 60(±10)分間、次いで 30(±10)分間に短縮
各サイクルの Day 1 に、先にアテゾリズマブを投与し、5 分以上空けて、次にベバシズマブを投与する。

表 6-2: Infusion reaction 発現時の対処方法<参考>

	事象	対処方法
アテゾリズマブ	Infusion reaction Grade 1	アテゾリズマブの点滴速度を事象発現時の半分に落とし、事象が消失した後、減速下での投与を30分続けて経過観察を実施する。なお、忍容性が確認された場合は、元の速度に戻すことを可能とする。
	Infusion reaction Grade 2	アテゾリズマブの投与を中断し、積極的対症療法を実施する(例: 抗ヒスタミン薬、解熱薬、副腎皮質ホルモン剤、アドレナリン、気管支拡張薬、酸素等の投与)。症状がベースライン時の状態まで回復したら、点滴を事象発現時の半分の速度で再開する。次回以降の投与時には抗ヒスタミン薬や解熱鎮痛剤を経口で前投与し、注意深くモニタリングを行う。
	Infusion reaction Grade 3-4	アテゾリズマブの投与を中断し、積極的対症療法を実施する(例: 抗ヒスタミン薬、解熱薬、副腎皮質ホルモン剤、アドレナリン、気管支拡張薬、酸素等の投与)。この場合は、アテゾリズマブの投与を中止する。
	Infusion reaction Grade 1-2	ベバシズマブの注入速度を50%以下にまで低下させる、またはベバシズマブの投与を中断する。ベバシズマブの投与を中断した場合は、症状が回復した後、反応が起こる前の50%以下の速度で投与を再開し、忍容性が良好であれば元の投与速度まで50%ずつ速度を上げてゆくことができる。次のサイクルでは所定の速度で投与を再開することができる。

	事象	対処方法
ベバシズマブ	Infusion reaction Grade 3-4	ベバシズマブの投与を中止する。

付録 5 参照。事象の Grade 判定基準は表 28-参照 (CTCAE v5.0)。

6.2. プロトコール治療中止規準

以下のいずれかに該当する場合は、プロトコール治療中止とする。なお、診療録に中止の理由を記録する。

(1) プロトコール治療開始後に原病の増悪^{*1}が認められた場合^{*2}

^{*1} 画像上の病勢進行または臨床的増悪

^{*2} 担当医師が、ベネフィット・リスク比を好ましいと判断した場合には画像上の病勢進行後も投与継続を許容する。詳細は「6.2.1. 画像所見上の初期病勢進行以後のプロトコール治療継続の設定根拠」を参照のこと。

(2) 有害事象によりプロトコール治療が継続できない場合

- i. 6.3.2 項の投与変更規準表に記載のプロトコール治療中止の規定に該当した場合
- ii. 回復の見込みがなく、治療に関連がある Grade 4 の非血液毒性が認められた場合
- iii. ベバシズマブに関する有害事象により次サイクル開始が 2 回以上、42 日を超えて遅延した場合
- iv. アテゾリズマブに関する有害事象により次サイクル開始が、84 日を超えて遅延した場合^{*}
- v. 投与継続が困難な有害事象が認められた場合

^{*} 副腎皮質ステロイド(開始した場合)を経ロプレドニゾンまたは同等薬で 10mg/日以下に減量するためであれば、より長期にわたり(事象発現後 84 日間を超えて)アテゾリズマブ投与を中断することができる。

(3) 患者からプロトコール治療中止の申し出があった場合

(4) 患者が妊娠した場合

(5) プロトコール治療中の死亡(他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡)

(6) その他、担当医師がプロトコール治療の中止を必要と判断した場合(研究計画書に規定されていない他の抗癌剤治療、手術または放射線療法を評価対象病変に対して実施する必要性が認められた場合を含む)、登録後治療開始前の増悪(急速な増悪によりプロトコール治療が開始できなかった)、基礎疾患の変化が認められた場合、研究計画書違反が判明、登録後の病理診断変更などにより不適格性が判明して治療を変更、社会的理由や安全管理上の問題によりプロトコール治療の継続が困難と判断された場合など。

プロトコール治療中止日は、(1) は増悪確認日(画像における増悪の場合は画像検査実施日、臨床症状により増悪と判断した場合は担当医師がプロトコール治療中止と判断した日)、(2) は該当日、(3) (4) は申し出があった日、(5) は死亡日、(6) の場合手術を実施しプロトコール治療が中止される場合には手術日、それ以外の場合は担当医師がプロトコール治療中止と判断した日とする。

6.2.1. 画像所見上の初期病勢進行以後のプロトコール治療継続の設定根拠

免疫療法薬の評価を目的とした試験では、画像所見上で腫瘍組織量の見かけの増大が認められた後に、CR、部分奏効(PR)、または安定(SD)が得られることが示されている。このような、T 細胞応答による免疫細胞浸潤に起因する初期の腫瘍組織量の増加は、偽増悪(pseudo progression)と呼ばれている²⁹⁾。PCD4989g 試験では、数種類の腫瘍において、腫瘍が増大した後に退縮するという所見が得られている。また、画像上で進行

を示唆する所見が認められた奏効例の一部で、新たに出現した病変または増大した既知の病変を生検により検査したところ、評価可能な腫瘍細胞は得られず、免疫細胞が存在していた。したがって、本研究では、研究責任医師、研究分担医師がベネフィット・リスク比を好ましいと判断する限りにおいて(以下を参照)、mRECIST の定義による明白な画像所見上の進行後も Atezo+Bev 療法を継続することを許容する。

- (1) 研究責任医師、研究分担医師が、臨床的利益があると判断した場合
- (2) 明らかな病勢進行を示す症状・徴候(高カルシウム血症の発現 / 悪化などの臨床検査値を含む)がない。
- (3) 進行(PD)に起因すると考えられる ECOG PS の低下がない。
- (4) 研究計画書で許容される医学的介入では管理不能な、重要な解剖学的部位における腫瘍の進行(例: 軟膜髄膜病変)がない。

6.3. プロトコール治療の治療変更規準

以下、変更規準については次の用語を用いる。

中止	一部またはすべての治療終了
休薬	試験薬の 1 剤以上を一旦休み、再開する条件が揃うのを待つこと
延期	投与間隔の延長、投与を規定より遅らせること

6.3.1. 薬剤用量レベル

本研究ではアテゾリズマブおよびベバシズマブの減量を行わない(表 6-3)。

表 6-3: 薬剤用量レベル(Atezo+Bev 療法)

1 回投与量	開始用量	減量時の用量
アテゾリズマブ	1200mg	減量を行わない
ベバシズマブ	15mg/kg	減量を行わない

6.3.2. プロトコール治療の次サイクル開始規準・投与変更規準

6.3.2.1. 次サイクル開始規準

プロトコール治療における次サイクル開始規準を、アテゾリズマブは表 6-4 に、ベバシズマブは表 6-5 に示す。

- (1) 投与予定日もしくはその前日に、開始規準を満たすことを確認した後、プロトコール治療を開始する。
- (2) サイクル開始規準を満たさない場合は、規準を満たすまで延期する。
 - i. ベバシズマブのプロトコール治療開始が、有害事象等により 42 日を超えた遅延が 2 回以上、発生した場合、ベバシズマブの治療を中止する。
 - ii. アテゾリズマブの治療開始が有害事象等により 84 日間を超えて遅延した場合、アテゾリズマブの治療を中止する*。

なお、6.3.2.2 項および 6.3.2.3 項で記載されている有害事象以外で休薬する場合については、担当医師の判断に基づき因果関係が疑われる薬剤を休薬または両剤の治療を延期する。

* 副腎皮質ステロイド(開始した場合)を経ロプレドニゾンまたは同等薬で 10mg/日以下に減量するためであれば、より長期にわたり(事象発現後 84 日間を超えて)アテゾリズマブ投与を中断することができる。

(ただし、祝祭日、本人来院都合などによる短縮および延期は可とする。)

- (3) アテゾリズマブまたはベバシズマブのどちらかが有害事象等により治療中止となった場合においては、もう一方の薬剤を中止規準に該当するまで、可能な限り継続すること。
- (4) アテゾリズマブの開始規準を満たさなくとも、ベバシズマブの開始規準を満たしている場合はアテゾリズマブのみを休薬して次サイクルを開始する。次サイクル以降に開始規準を満たしたうえで、アテゾリズマブ

ブを再開する際は、各サイクルの Day 1 に合わせる。

- (5) ベバシズマブの開始規準を満たさなくとも、アテゾリズマブの開始規準を満たしている場合はベバシズマブのみを休薬して次サイクルを開始する。次サイクル以降に開始規準を満たしたうえで、ベバシズマブを再開する際は、各サイクルの Day 1 に合わせる。

6.3.2.2. アテゾリズマブ投与の次サイクル開始規準・変更規準

プロトコール治療におけるアテゾリズマブ関連の毒性によるアテゾリズマブ投与の変更規準を表 6-4 に示す。なお、表 6-4 に記載以外の免疫関連と考えられる有害事象の当該薬剤の次サイクル開始基準、次サイクル投与量については、研究事務局へ相談すること。

アテゾリズマブの免疫反応による主な有害事象が発生した場合のステロイド等の対処方法については、付録 5 を参照すること。

表 6-4: アテゾリズマブ関連の毒性によるアテゾリズマブ投与の次サイクル開始規準・変更規準

前サイクル中の有害事象	Grade	アテゾリズマブ次サイクル開始規準	アテゾリズマブ次サイクル投与量
呼吸器障害 (間質肺炎等)	Grade 2	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし
	Grade 3 以上または再発性の場合	中止	中止
肝障害	ベースライン時 AST または ALT: 正常範囲内	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし
	肝障害発現時 AST または ALT: >ULN×3~≤ULN×10 の場合		
	ベースライン時 AST または ALT: >ULN×1~≤ULN×3		
	肝障害発現時 AST または ALT: >ULN×5~≤ULN×10 の場合		
	ベースライン時 AST または ALT: >ULN×3~≤ULN×5		
	肝障害発現時 AST または ALT: >ULN×8~≤ULN×10 の場合		
	AST もしくは ALT が ULN の 10 倍超に増加、または総ビリルビン ULN の 3 倍超に増加した場合	中止	中止
大腸炎 重度の下痢	Grade 2 または 3	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし
	Grade 4	中止	中止
膵炎 アミラーゼ / リパーゼ	血清アミラーゼ増加またはリパーゼ増加 Grade 3 以上	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし
膵炎 免疫関連	Grade 2 または 3	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし
	Grade 4 または再発	中止	中止
高血糖	Grade 3 以上	血糖値が安定するまで休薬	減量なし
甲状腺 機能障害	症候性の甲状腺機能低下症	甲状腺ホルモン剤で症状がコントロールできるまで休薬	減量なし
	症候性の甲状腺機能亢進症、 TSH 0.1μU/mL 未満の無症候性の甲状腺機能亢進症	抗甲状腺薬で症状がコントロールできるまで休薬	減量なし
副腎機能不全	Grade 2 以上	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし
下垂体炎	Grade 2 または 3	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし

前サイクル中の有害事象	Grade	アテゾリズマブ 次サイクル開始規準	アテゾリズマブ 次サイクル投与量
	Grade 4 または再発	中止	中止
脳炎、 脊髄炎	全 Grade	中止	中止
神経障害	Grade 2	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし
	Grade 3 以上	中止	中止
ギラン・バレー 症候群	全 Grade	中止	中止
眼障害	Grade 2	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし
	Grade 3 以上	中止	中止
皮膚障害	Grade 3	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし
	Grade 4	中止	中止
腎炎	Grade 2	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし
	Grade 3 以上	中止	中止
筋炎	Grade 2 または 3	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし
	Grade 3 の再発または Grade 4	中止	中止
重症筋無力症	全 Grade	中止	中止
心筋炎	Grade 2	Grade 1 以下まで休薬*	減量なし
	Grade 3 以上	中止	中止

* 84 日間以内に Grade 1 以下までに回復しない場合は中止とする。なお、副腎皮質ステロイド(開始した場合)を経口プレドニゾンまたは同等薬で 10mg/日以下に減量するためであれば、より長期にわたり(事象発現後 84 日間を超えて)アテゾリズマブ投与を中断することができる。

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, TSH: thyroid stimulating hormone, ULN: upper limit of normal
Grade は、「有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 Japan Clinical Oncology Group(JCOG)版(Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE] v5.0-JCOG)」に準じる。

※ 担当医師が必要と判断した場合にはアテゾリズマブの投与を休薬できる。

6.3.2.3. ベバシズマブ投与の次サイクル開始規準・変更規準

プロトコール治療におけるベバシズマブ関連の毒性によるベバシズマブ投与の変更規準を表 6-5 に示す。

ベバシズマブによる主な有害事象が発生した場合の対処方法については、付録5を参照すること。

表 6-5: ベバシズマブ関連の毒性によるベバシズマブ投与の次サイクル開始規準・変更規準

前サイクル中の有害事象	Grade	ベバシズマブ 次サイクル開始規準	次サイクルにおける ベバシズマブ投与量
高血圧	Grade 3	内科的治療薬を3剤用いてもコントロールできない場合は中止する	減量なし*
	Grade 4	中止	中止
出血	Grade 2	Grade 0 に回復するまで休薬する。投与再開後、再度 Grade 2 以上の出血が認められた場合は中止する	減量なし*
	Grade 3 以上	中止	中止
静脈血栓症	Grade 3 以上	中止	中止
動脈血栓症	全 Grade	中止	中止
可逆性後白質脳症 症候群	全 Grade	中止	中止
うっ血性心不全・ 心筋虚血	Grade 3 以上	中止	中止
蛋白尿	3+以上、または 尿中蛋白 / クレアチ ニン比: 2.0 以上	2+以下 (3+以上の場合、尿中蛋白 / クレアチニン比: 2.0 未満) に回復するまで休薬	減量なし
消化管穿孔	全 Grade	中止	中止
創合併症	Grade 3 以上	中止	中止
本剤に起因する 過敏性反応	Grade 3 以上	中止	中止
その他(上記以外の有 害事象など)	Grade 3	Grade 1 以下に回復するまで休薬	減量なし
	Grade 4	中止	中止

* 中止規準に合致した場合には中止

※ 担当医師が必要と判断した場合にはベバシズマブの投与を休薬できる。

6.4. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点は、下記に問い合わせること。

研究事務局(医学的判断)

上嶋 一臣

近畿大学医学部 消化器内科学教室 特命准教授

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL: 072-366-0221(代表)

E-Mail: kaz-ues@med.kindai.ac.jp

6.5. 併用療法（禁止される飲食物、その他の制限事項）

6.5.1. 許容される併用療法

有害事象に対する治療に使用する薬剤については、担当医師の判断で併用可能とする。また、本研究開始前から継続して行っている対症療法は許容する。

6.5.2. 併用禁止療法

プロトコル治療中は、以下のいずれの治療も許容されない。また、試験薬の安全性、薬物動態に影響を及ぼすと考えられる薬剤・治療法については、添付文書を参照すること。

- (1) 癌治療を目的とした併用療法（化学療法、ホルモン療法、免疫療法、放射線療法、漢方薬療法等）
- (2) プロトコル治療に用いる抗悪性腫瘍剤とは併用禁忌とされる薬剤および治療法
- (3) TACE、RFA などの局所療法
- (4) 肝切除
- (5) 治験薬、未承認薬

なお、その他（抗ウイルス薬*等）薬剤の併用については研究事務局と相談の上決定することとする。

* 活動性 B 型肝炎ウイルス (HBV) 感染患者の場合：

試験薬投与の開始前 28 日以内に得られた HBV DNA 値が 500 IU/mL 未満であり、かつ本研究への登録前の 14 日間以上にわたり抗 HBV 治療（実施医療機関の標準治療に従う；エンテカビルなど）を受けていて、本研究期間中、治療を継続する意志があること。

6.5.3. 後治療

後治療については規定を設けない。

7. 予期される有害事象

7.1. Atezo+Bev 療法において予期される薬物有害事象

本研究に用いる個々の薬剤の詳細については、最新の添付文書を参照すること。

(参考: 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 http://www.info.pmda.go.jp/info/iyaku_index.html)

GO30140試験およびIMbrave150試験における有害事象の発現頻度を表 7-1に示す。

表 7-1: GO30140 試験および IMbrave150 試験における Atezo+Bev 療法の有害事象の発現頻度

研究	GO30140 試験 ²³⁾		IMbrave150 試験 ¹⁸⁾
	A 群 (Atezo+Bev 療法)	F 群 (Atezo+Bev 療法)	Atezo+Bev 療法
Phase	1		3
例数	104	60	336 (安全性解析対象集団: 329)
アテゾリズマブ [mg]	1200		1200
ベバシズマブ [mg/kg]	15		15
有害事象	主な grade 3-4 の副作用: 高血圧(13 例 [13%])、蛋白尿(7 例 [7%]) 重篤な副作用: 25 (24%) 死亡に至った副作用: 3 例 (3%) (肝機能異常、 肝硬変、肺臓炎)	主な grade 3-4 の副作用: 高血圧(3 例 [5%])、蛋白尿(2 例 [3%]) 重篤な副作用: 7 例(12%) 死亡に至った副作用: なし	grade 3-4 の有害事象: 56.5% 主な grade 3-4 の有害事象: 高血圧 15.2%、 ALT 増加 3.6%、 蛋白尿 3.0%、 下痢 1.8%、 発熱 1.2%、 食欲不振 1.2%

GO30140試験: ICH国際医薬用語集 (MedDRA) version 23.0

IMbrave150試験: 有害事象共通用語基準 (CTCAE) v4.0

Atezo+Bev 療法の注意を要する有害事象とその対策については付録 5 を参照すること。

7.2. ベバシズマブにおいて予期される薬物有害事象

ベバシズマブは、以下のようなリスクに関連するとされている。

ベバシズマブについて予想される安全性リスクの詳細な説明は、ベバシズマブの添付文書を参照のこと。

- 出血
- うっ血性心不全
- 瘻孔 / 膿瘍 (消化管以外)
- 消化管穿孔
- 高血圧
- 創傷治癒合併症
- 可逆性後白質脳症症候群
- 蛋白尿
- 動脈血栓塞栓症
- 静脈血栓塞栓症

7.3. 有害事象の定義

研究治療を開始した患者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを指す。必ずしも当該プロトコル治療との因果関係が明らかなもののみを示すものではない。すなわち、有害事象とは、プロトコル治療を実施した際に起こる、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査の異常値を含む)、症状または病気のことであり、当該プロトコル治療との因果関係の有無は問わない。

7.4. 有害反応の定義

有害事象のうち、プロトコール治療との因果関係が否定できないものを指す。

7.5. 有害事象 / 有害反応の評価

有害事象 / 有害反応の評価には「CTCAE v5.0-JCOG」を用いる。

有害事象の grading に際しては、それぞれ Grade 1~4 の定義内容にもっとも近いものに grading する。また、Grade に具体的な処置が記載されている場合は、その臨床的な必要性から grading する。

治療関連死の場合、original CTCAE では原因となった有害事象を「Grade 5」とすることとされているが、本研究の場合においては、「Grade 5」とせず、「Grade 4」とする。Grade 5 とするかどうかの決定は、研究代表医師 / 研究事務局から送付された有害事象報告書等をもとに効果・安全性評価委員会が判断する。

7.6. 有害事象と治療との因果関係の判定

有害事象と治療との因果関係の判定に際しては、“definite、probable、possible、unlikely、not related”の5カテゴリーに分類する。それぞれ“definite、probable、possible”のいずれかと判断された場合は「因果関係あり」とし、“unlikely、not related”のいずれかと判断された場合は「因果関係なし」と定義する(表 7-2 参照)。

有害事象の Grade により、「10.1. 重篤な有害事象」に該当する場合には、「10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順」に従い、研究代表医師に報告する。

表 7-2: 有害事象と治療との因果関係の判定規準

	判定	判定の考え方
因果関係あり	Definite (certain): 明確に	The AE is clearly related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた / 重症化したことが明らかで、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性がほとんどないと判断される
	Probable: おそらく	The AE is likely related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた / 重症化した可能性はありそうになく、プロトコール治療による可能性が高いと判断される
	Possible: ありうる	The AE may be related to the intervention 有害事象が、どちらかと言えばプロトコール治療により生じた / 重症化したと考える方がもっともらしく(plausible)、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)による可能性は低いと判断される
因果関係なし	Unlikely: ありそうにない	The AE is doubtfully related to the intervention 有害事象が、プロトコール治療により生じた / 重症化したと考えるよりも、どちらかと言えば原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)によると考える方がもっともらしい(plausible)と判断される
	not related (unrelated): 関係ない	The AE is clearly NOT related to the intervention 有害事象が、原病の増悪や他の要因(併存症、他の薬剤・治療、偶発症)により生じた / 重症化したことが明らかで、プロトコール治療による可能性がほとんどないと判断される

AE: adverse event

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

本研究のスタディカレンダーを「8.5. スタディカレンダー」の表 8-1 に示す。

8.1. 登録前評価項目

以下の項目について、登録前(登録日を Day 1)に調査・検査を実施する。

(1) 登録前 28 日以内(登録日の 4 週前の同じ曜日まで)

- ① 患者からの文書同意取得および取得日
- ② 選択 / 除外規準調査
- ③ 患者背景:
被験者識別コード、性別、年齢(登録時)、身長、生年月、既往歴、合併症、自他覚症状、重複癌の有無、肝内病変に対する手術歴(手術日)
- ④ 理学的検査
- ⑤ 腫瘍評価(病巣所見: 標的 / 非標的)
登録前 14 日以内の評価が望ましい。画像評価においては、胸部 CT、腹部造影 CT、骨盤部造影 CTを腫瘍評価の基本とする。
- ⑥ バイタルサイン: 体温、収縮期 / 拡張期血圧
- ⑦ 12 誘導心電図
- ⑧ EGD: 登録前 180 日以内に EGD を受けている場合、再度の実施は不要とする。
- ⑨ HIV、HBV、HCV 血清学的検査(HBV 検査: HBs 抗原および HBc 抗体、HCV 検査: HCV 抗体および HCV-RNA(HCV 抗体が陽性の場合))
- ⑩ 甲状腺機能検査: 甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離トリヨードサイロニン(T3)(又は遊離 T3 を測定しない実施医療機関では総 T3)、遊離サイロキシン(別称 T4)
- ⑪ 腫瘍マーカー(AFP、Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II[PIVKA-II]、Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP[AFP-L3]分画)
- ⑫ 併用薬

(2) 登録前 14 日以内(登録日の 2 週前の同じ曜日まで)

下記項目について評価・検査(必須)を行う。登録前最新のデータを採用する。

- ① ECOG PS
- ② 腹水・脳症
- ③ 体重(ベバシズマブの用量について、「6. 治療計画と治療変更規準」(5)参照)
- ④ 血液学的検査: 白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度
- ⑤ 血清生化学検査: AST、ALT、Alkaline phosphatase (ALP)、クレアチニン、血清アルブミン、総ビリルビン、C 反応蛋白(CRP)、ナトリウム(Na)、カリウム(K)、塩素(Cl)
- ⑥ 凝固検査(PT-INR)
- ⑦ 尿検査: 尿蛋白定性(尿蛋白定性 3+以上の場合、尿中蛋白 / クレアチニン比)
- ⑧ 妊娠検査(閉経前の女性)

8.2. 試験薬投与期間中評価項目

8.2.1. 臨床検査・評価項目

サイクルごと(投与前日または当日)に測定を行う。なお、プロトコール治療を延期後の再開についても、再開

時データを EDC に入力する。

- (1) 理学的検査
- (2) ECOG PS
- (3) 腹水・脳症
- (4) バイタルサイン: 体温、収縮期 / 拡張期血圧
- (5) 身長、体重(臨床上の必要性に応じて実施)
- (6) 血液学的検査: 白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度
- (7) 血清生化学検査: AST、ALT、ALP、クレアチニン、血清アルブミン、総ビリルビン、CRP、Na、K、Cl
- (8) 甲状腺機能検査*: TSH、遊離 T3(又は遊離 T3 を測定しない実施医療機関では総 T3)、遊離 T4
- (9) 腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II、AFP-L3 分画)
- (10) 凝固検査(PT-INR)
- (11) 尿検査: 尿蛋白定性(尿蛋白定性 3+以上の場合、尿中蛋白 / クレアチニン比)
- (12) 12 誘導心電図(臨床上の必要性に応じて実施)

*: サイクルごとの測定は必須ではないが、定期的な(3ヵ月おきを目安)検査が推奨される

8.2.2. 肝予備能の評価

サイクルごと(投与前日または当日)に肝予備能を評価する指標として、Child-Pugh score(3.4 項参照)および ALBI / mALBI スコア(3.5 項参照)を算出する。

8.2.3. 腫瘍評価

画像による腫瘍評価は、ベースライン時、試験薬投与開始日を起算日として 24 週間は 6 週毎(±2 週)に、その後は 9 週毎(±2 週)に実施する。腫瘍評価判定のための画像検査は、登録前に採用した画像診断方法にて行う。

原則、胸部造影 CT、腹部造影 CT、骨盤造影 CT(体幹部造影 CT)(スライス厚 5mm 以下)とする。

ただし、治療経過中に造影剤アレルギー等、造影 CT が困難である場合、単純全 CT で経過観察することを許容する。

画像による原病の増悪以外の理由で投与を中止した場合には、増悪が確認されるまで、評価を行う。

必要に応じて、脳 MRI / CT、頸部 CT を実施する。なお、FDG-PET は CT の補助的な手法として行うことを許容する。

8.2.4. 投与状況

アテゾリズマブおよびベバシズマブの投与日、投与量、変更の有無、回数および理由、併用薬(薬剤名、投与経路、投与開始日、投与終了日、併用理由)

8.2.5. 有害事象の評価

サイクルごと(投与前日または当日)およびプロトコール治療中止時に評価する。なお、プロトコール治療を延期後の再開についても、再開時データを EDC に入力する。

有害事象については、CTCAE v5.0-JCOG の有害事象項目を用いて評価し、研究期間中は投与サイクルに準じて(投与前日または当日)実施する。各治療サイクル内最悪 Grade と次サイクル治療開始直前 Grade を評価する。有害事象が認められた場合は、最善の処置を行なうと共に、診療録および症例報告書(CRF)に詳細を記載する。ただし、原疾患の悪化に伴う場合はこの限りではない。

8.3. 研究期間中の試験薬投与終了後検査と評価項目

- (1) プロトコール治療中止日
- (2) プロトコール治療中止理由
- (3) 理学的検査、ECOG PS、腹水・脳症、バイタルサイン、体重、血液学的検査、血清生化学検査、腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II、AFP-L3 分画)、凝固検査、尿検査
プロトコール治療中止後 30 日以内にプロトコール治療に関連した有害事象が確認された場合は回復を確認するまで評価する。
- (4) 妊娠検査
- (5) 腫瘍評価: 増悪が確認されていない場合、試験薬投与開始日を起算日として 24 週間は 6 週毎(±2 週)に、その後は 9 週毎(±2 週)に登録前に採用した画像診断方法により効果判定を実施する(起算日は登録日とする)。
- (6) 増悪の有無: mRECIST または RECIST ver. 1.1 による PD、臨床的増悪
- (7) 増悪確認日
- (8) 死亡・生存の転帰
- (9) 死亡・生存確認日
- (10) 死亡の場合、死亡の理由、プロトコール治療との因果関係
- (11) 併用薬
- (12) 有害事象

注意事項:

- (1) プロトコール治療中止後の転帰確認

生存確認は患者本人の外来受診の他、患者への電話連絡による生存確認も可。ただし電話連絡による生存確認を行った場合は、そのことを診療録に記録すること。OS のイベントの取り扱いについての詳細は「11.3.3. OS」参照。

- (2) プロトコール治療中止後の増悪の確認

増悪の有無の確認のみであり、画像検査や検体検査による増悪の有無の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な確認でよい。ただし、患者本人への電話連絡による生存確認のみは不可とする。転院先または紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管、もしくはメール等で確認し、診療録に記録すること。この場合も電話連絡のみは不可とする。PFS のイベントの取り扱いについての詳細は「11.3.1. PFS」を参照。

生存時間 (time-to-event)	無イベント生存の確認	備考
OS	最終生存確認日	電話連絡のみも可
PFS	臨床的に増悪がないことが確認された最終日	電話連絡のみは不可

8.4. 生存状況の確認

生存状況確認情報および後治療の収集は、約 3 ヶ月(±21 日)ごとに電話、患者の診療録および / または来院を通じて行い、死亡、追跡調査からの脱落、または研究実施責任組織 / 共同研究者による研究終了のいずれかが発生するまで継続する。OS のイベントの取り扱いについての詳細は「11.3.3. OS」参照。

8.5. スタディカレンダー

表 8-1: スタディカレンダー (Atezo+Bev 療法)

評価時期(日)	スクリーニング			試験薬投与期間(3週間ごと)	試験薬投与中止	生存状況 の確認
	-180~-1	-28~-1	-14~-1	各サイクルの Day 1	投与終了日を Day 1として、投与終了後30日以内	
同意文書への署名		x				
選択 / 除外規準調査		x				
患者背景		x				
理学的検査		x		x	x	
ECOG PS			x	x	x	
脳症、腹水の有無			x	x	x	
腫瘍評価: CT, MRI ^a		x		x	x	
バイタルサイン		x		x	x	
体重 ^b			x	臨床上の必要性に応じて実施		
身長		x		臨床上の必要性に応じて実施		
12誘導心電図		x		臨床上の必要性に応じて実施		
EGD	x					
血液学的検査			x	x	x	
血清生化学検査			x	x	x	
HIV、HBV、HCV 血清学的検査		x				
腫瘍マーカー (AFP、PIVKA-II、AFP-L3分画)		x		x	x	
凝固検査 (PT-INR)			x	x	x	
尿検査			x	x	x	
TSH、遊離 T3、遊離 T4		x		定期的な(3ヵ月おきを目安)検査を推奨		
妊娠検査 (閉経前の女性)			x		x	
併用薬 ^c		x		x	x	
有害事象 ^d				x	x	
試験薬の投与 ^f				x		
投与状況				x		
患者の生存状況					x	x

AFP: alpha-fetoprotein, AFP-L3: Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of alpha-fetoprotein, CT: computed tomography, ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status, EGD: esophagogastroduodenoscopy, HBV: hepatitis B virus, HCV: hepatitis C virus, HIV: human immunodeficiency virus, MRI: magnetic resonance imaging, PIVKA-II: protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PT-INR: international normalized ratio of prothrombin time, T3: Triiodothyronine, T4: Thyroxin, TSH: Thyroid stimulating hormone

注: 試験薬投与日における観察 / 検査は、規定されていない限り試験薬投与前に実施する。1サイクルは21日間である。各評価の詳細は、8.1~8.4項参照。

^a スクリーニング時の腫瘍評価の実施は、登録日を Day 1として、登録前14日以内の評価が望ましい(8.1項参照)。試験薬投与期間中の画像による腫瘍評価は、ベースライン時、試験薬投与開始日を起算日として24週間は6週毎(±2週)に、その後は9週毎(±2週)に実施する。腫瘍評価については、試験薬投与期間中は8.2.3項、試験薬投与中止時は8.3項参照。

^b ベバシズマブの用量について、「6. 治療計画と治療変更規準」(5)参照。

^c 併用療法については6.5項参照。

^d プロトコル治療中止後30日以内にプロトコル治療に関連した有害事象が確認された場合は回復を確認するまで評価する。有害事象の報告については、8.2.5項および10項参照。

- ° アテゾリズマブおよびペバシズマブの投与方法は表 6-1参照。
- f 生存状況確認については、8.4項参照。

9. データ収集

9.1. EDC システム

本研究では、CRF の作成および提出は、EDC システムを採用する。

EDC システムの使用に先立ち、データセンターは医療機関の研究者(研究責任医師・研究分担医師)へ個人のユーザーID とパスワードを発行する。

9.2. CRF の入力

CRF の作成、提出、修正および閲覧は EDC システムを介して行う。ただし、紙媒体の CRF を必要に応じて使用することがある。研究責任医師または研究分担医師は入力マニュアルに従ってデータを入力する。

- ③ 最終治療日から 31 日以降の死亡で、プロトコル治療との因果関係が否定できないもの (definite、probable、possible)
- (2) 死亡につながるおそれのある疾病等^{*1}
- ① プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade 4 の有害事象 (表 10-1 の事象を除く)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 4 の有害事象 (表 10-1 の事象を除く) で、プロトコル治療との因果関係が否定できないもの (definite、probable、possible)
- (3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長^{*2}が必要とされる疾病等のうち予期されないもの^{*1,3}
- ① プロトコル治療中または最終治療日から 30 日以内に発生した Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長^{*2}が必要となるもの (表 10-1 の事象を除く)
- ② 最終治療日から 31 日以降に発生した Grade 3/2/1 の有害事象かつ有害事象の治療のために 24 時間以上の入院または入院期間の延長^{*2}が必要となるもので、プロトコル治療との因果関係が否定できないもの (definite、probable、possible) (表 10-1 の事象を除く)
- ※1 表 10-1 に記載の有害事象については、原則報告対象外とするが、重篤性、緊急性が高いと担当医師が判断した場合はその限りではない。
- ※2 「入院または入院期間の延長」については、有害事象の治療のために 24 時間以上の入院 / 入院期間の延長が医学的に必要となるもののみを指し、次のような場合は報告対象外とする。
- ・ 有害事象が消失または軽快しているものの経過観察のために行われた入院 / 入院期間の延長
 - ・ 遠隔地から受診する場合等、患者の負担を軽減する目的の入院 / 入院期間の延長
 - ・ その他、医学的には必要のない入院 / 入院期間の延長
- ※3 「予期されない」とは「7. 予期される有害事象」に記載されていないものを指す。
- (4) 障害または(5) 障害につながるおそれのある疾病等のうち予期されないもの
永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの、あるいは、そのおそれのあるもの
- (6) (1) から(5) に準じて重篤である疾病等のうち予期されないもの
- (7) 後世代における先天性の疾患または異常のうち予期されないもの

表 10-1: 報告対象外とする有害事象

器官別大分類 (CTCAE v5.0)	AE Term
血液およびリンパ系障害	骨髄細胞減少
胃腸障害	便秘
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱
臨床検査	アルカリホスファターゼ増加、CD4 リンパ球減少、コレステロール高値、GGT 増加、リパーゼ増加、リンパ球数減少、好中球数減少、血小板数減少、血清アミラーゼ増加、白血球減少
代謝および栄養障害	食欲不振

AE: adverse event, CD: cluster of differentiation, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, GGT: γ -glutamyltransferase

10.2. 研究責任医師の報告義務と報告手順

10.2.1. 緊急報告

10.1 項で規定した緊急報告義務のある重篤な有害事象が発生した場合は、研究分担医師は速やかに研究責任医師に伝える。研究責任医師に連絡が取れない場合は、研究分担医師が研究責任医師の責務を代行しなければならない。研究責任医師は以下の手順に従い、報告を行う。送付に際しては患者氏名や診療録番号等が含まれないよう留意する。なお、プロトコル治療開始以降 (死亡の場合は登録日以降) 最終追跡調査発送

日までに発生した重篤な有害事象が対象となる。

(1) 10.1. (1) 死亡および(2) 死亡につながるおそれのある疾病等の場合における報告手順

一次報告:

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に「医薬品の疾病等報告書(統一書式 8)」に所定事項を可能な範囲で記入し、研究代表医師 / 研究事務局および支援事務局に電子メールにて連絡する。速やかに EDC に有害事象の情報を入力する。

二次報告(詳細報告):

研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 7 日以内に有害事象の詳細な情報を「医薬品の疾病等報告書(統一書式 8)」や「詳細記載用書式」に追記し、研究代表医師 / 研究事務局および支援事務局に電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。速やかに一次報告にて EDC に入力した情報を確認し、二次報告で対応する事項があれば EDC への入力を行う。

(2) 10.1. (3) 治療のために医療機関への入院または入院期間の延長が必要とされる疾病等、または、その他の医学的に重要な状態(10.1. (4)~(7))と判断される疾病等のうち予期されないものの場合における報告手順

有害事象の発生を知った研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。報告を受けた研究責任医師は有害事象の発生を知ってから 10 日以内に「医薬品の疾病等報告書(統一書式 8)」と、必要に応じて「詳細記載用書式」に記入し、研究代表医師 / 研究事務局および支援事務局に電子メールにて送付する。必要な場合は検査データ、画像、剖検結果報告書等のコピーを添付すること。速やかに EDC に有害事象の情報を入力する。

(3) 追加報告

上記(1)、(2) の報告を行った後に新たな情報が得られた場合は、研究責任医師は「医薬品の疾病等報告書(統一書式 8)」や「詳細記載用書式」に情報を追記し、随時研究代表医師 / 研究事務局および支援事務局に報告する。速やかに EDC に入力した情報を確認し、必要に応じて EDC への入力を行う。

表 10-2: 緊急報告の対象となる有害事象と研究代表医師 / 研究事務局および支援事務局への報告期限のまとめ

因果関係	Grade 1-3(入院あり) その他医学的に重要な状態*		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	初回報告: 10 日以内 追加報告: 随時		初回報告: 10 日以内 追加報告: 随時		一次報告: 72 時間以内 二次報告: 7 日以内 追加報告: 随時	
	<登録 - 治療中または最終プロトコール治療日から 30 日以内のみ>					
なし	初回報告: 10 日以内 追加報告: 随時		初回報告: 10 日以内 追加報告: 随時		一次報告: 72 時間以内 二次報告: 7 日以内 追加報告: 随時	

* 10.1 項に定める(4) 障害、(5) 障害につながるおそれのある疾病等、(6) (1) から(5) に準じて重篤である疾病等、(7) 後世代における先天性の疾患または異常

※ 「予期されない」とは、「7. 予期される有害事象」に記載されていないものを指す。

10.2.2. 実施医療機関の管理者に対する報告

緊急報告の対象となる有害事象が発生した場合、実施医療機関の管理者に報告した上で、研究代表医師 / 研究事務局および支援事務局に通知する。研究代表医師 / 研究事務局の指示に従って、当該有害事象が CRB への疾病等報告の対象となる有害事象である場合は、当該実施医療機関の規定に従い当該実施医療機関の管理者に報告する。

10.3. 研究代表医師 / 研究事務局の責務

10.3.1. 登録停止と施設への緊急通知の必要性の有無の判断

研究責任医師から報告を受けた研究代表医師 / 研究事務局は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度などを判断し、必要に応じて登録の一時停止(全参加施設に連絡)や参加施設への周知事項の緊急連絡などの対策を講ずる。施設への連絡においては、緊急度に応じて電話連絡も可能であるが、追って速やかに文書(電子メール)による連絡も行う。

10.3.2. 効果・安全性評価委員会、CRB への報告

(1) 研究代表医師 / 研究事務局から効果・安全性評価委員会への審議

研究代表医師 / 研究事務局および支援事務局は、施設から緊急報告された有害事象が、10.2.1 項 (1)および(2)に定めた有害事象に該当するか否かの判断を効果・安全性評価委員会へ依頼することがある。この場合、有害事象の発生を知ってから 72 時間以内に効果・安全性評価委員会に電子メールで連絡する。その際、可能な範囲で、研究代表医師 / 研究事務局としての見解(因果関係と予期性の判断、研究の続行 / 中止の判断を含む)などを記載した「有害事象報告書」と「医薬品の疾病等報告書(統一書式 8)」を添える。10.2.1 項 (1)および(2)の有害事象のうち予期されるものについては、個々の患者の経過のみならず、出現頻度が予期された範囲内か否かについての考察を含める。

(2) CRB への報告

研究代表医師 / 研究事務局は、因果関係ありで以下の表で報告対象に該当すると判断された有害事象について、CRB に報告を行う。併せて、当該試験薬の医薬品等製造販売業者へ速やかに報告を行う。なお、効果・安全性評価委員会に審議を依頼し、研究代表医師 / 研究事務局の意見に相違のある場合には、効果・安全性評価委員会の合議で最終判断を行うが、報告期限に間に合わない場合には暫定的に「因果関係あり」として CRB への報告を行う。

報告対象と報告期限

研究代表医師 / 研究事務局は、有害事象の発生を知ってから以下の期間内に、CRB に報告する。

因果関係	Grade 1-3(入院あり) その他医学的に重要な状態		Grade 4		死亡	
	予期される	予期されない	予期される	予期されない	予期される	予期されない
あり	30 日以内	15 日以内	30 日以内	15 日以内	15 日以内	15 日以内
なし	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要	報告不要

※「予期されない」とは、「7. 予期される有害事象」に記載されていないものを指す。

(3) 追加報告

研究代表医師 / 研究事務局は、研究責任医師から二次報告や追加報告の受領後、一次報告からの追加情

報とそれを踏まえた見解を「医薬品の疾病等報告書(統一書式8)」に追記する。一次報告の際、効果・安全性評価委員会およびCRBに報告を行った場合には、同様に二次報告や追加報告を行う。

10.3.3. 施設の研究者への通知

研究代表医師 / 研究事務局がCRBに報告を行った場合、審査・勧告内容を研究参加全施設の研究責任医師に文書(電子メール可)にて通知する。また、緊急に周知すべき内容がある場合には、CRBによる審査を待たずに研究代表医師 / 研究事務局は全実施医療機関の研究責任医師に通知する。

なお、CRBへの報告を行わなかった場合も、研究代表医師 / 研究事務局は、報告を行った施設の研究責任医師に研究代表医師 / 研究事務局の判断を文書(電子メール可)にて速やかに通知する。

10.4. 効果・安全性評価委員会の対応

効果・安全性評価委員会は、研究代表医師 / 研究事務局より報告を受けた有害事象報告について内容を確認し、研究代表医師および研究事務局 / 支援事務局に審議した内容や見解を文書(電子メール)にて速やかに伝える。

研究代表医師などの求めに応じて、効果・安全性評価委員会として有害事象に関する施設での対応の妥当性や研究継続の可否などについて合議あるいは書面での審査を行うことがあり得る。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 効果判定

腫瘍縮小効果判定は mRECIST(付録 3 参照)および RECIST ver. 1.1³⁰⁾(付録 4 参照)に従い、以下の手順により行う(表 3-1 参照)。

[注意事項]

RECIST ガイドラインに基づく効果判定によって決定される「総合効果」は、「薬剤あるいはレジメンが開発研究を続けるに値する有望な結果を示すかどうかの判断に用いられる」べきであり、個々の患者における治療継続の是非の判断は、総合効果の CR / PR / SD / PD に基づいて行うのではなく、画像所見に加えて、症状や身体所見、各種検査値等を総合的に加味して行う「臨床的判断」に基づくこと。

なお、RECIST ver. 1.1 の原著論文では、非標的病変の PD 規準の中に、「明らかな増悪(unequivocal progression)」とは「全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度 of 非標的病変の著しい増悪」と記載されていることから、非標的病変の PD 判定には一部「個々の患者における治療継続の是非の判断」が含まれることになり、混乱を招く記載となっている。この“unequivocal progression”はあくまでも「非標的病変の PD」に限った判断規準であることに注意すること。

11.1.1. 測定可能病変の定義

以下のいずれかに該当する病変を測定可能病変(measurable lesion)とする。

- (1) 以下のいずれかを満たす、リンパ節病変以外の病変(非リンパ節病変)
 - ① スライス厚 5mm 以下の CT / MRI にて最大径 10mm 以上
 - ② スライス厚 5mm を超える CT / MRI では最大径がスライス厚の 2 倍以上
 - ③ ①または②を満たす軟部組織成分を有する、溶骨性骨転移病変
 - ④ 他に測定可能な非嚢胞性病変を有さない場合の、①または②を満たす嚢胞性病変
- (2) スライス厚 5mm 以下の CT / MRI にて短径 15mm 以上のリンパ節病変
(短径が 10mm 以上 15mm 未満のリンパ節病変は非標的病変とし、短径が 10mm 未満のリンパ節は病変としない。)
- (3) 胸部 X 線写真で最大径 20mm 以上、かつ周囲が肺野で囲まれている(縦隔や胸壁に接していない)。
- (4) メジャーとともにカラー写真撮影ができる最大径 10mm 以上の臨床的病変(表在性の皮膚病変など)

(測定可能病変計測における注意点)

- (1) mRECIST による効果判定は、生存腫瘍部分の最長径の測定に基づいて行う。
- (2) RECIST ver. 1.1 による効果判定は、腫瘍全体(腫瘍壊死部分を含む)の最長径の測定に基づいて行う。

11.1.2. 測定不能病変の定義

11.1.1 項に記載した病変以外のすべての病変を測定不能病変(non-measurable lesion)とする。

以下の病変は検査法や病変の大きさによらず測定不能病変とするので注意すること。

- (1) 骨病変(測定可能な軟部組織成分を有する溶骨性病変を除く)
- (2) 嚢胞性病変(11.1.1 項 (1) ③を除く)
- (3) 放射線治療等の局所治療の既往のある病変
- (4) 軟膜髄膜病変
- (5) 腹水・胸水・心膜水
- (6) 皮膚や肺のリンパ管症

(7) 触知可能だが画像検査法では測定可能でない腹部腫瘍や腹部臓器の腫大

11.1.3. 標的病変の選択とベースライン記録

登録前に認められた測定可能病変のうち、径(非リンパ節病変は長径、リンパ節病変は短径)の大きい順に 5 つまで、1 臓器あたり最大 2 個までを選択して標的病変(target lesion)とする。選択の際には、測定可能病変を有する臓器ができるだけ満遍なく含まれることと、繰り返し計測の際の再現性すなわち測りやすさを考慮して選択する(径が大きくても測りにくい病変は避ける)。選択した標的病変の部位(コード)、検査法、検査日、非リンパ節標的病変の長径、リンパ節標的病変の短径およびすべての標的病変の径の和(以下、径和)を「治療開始前記録」および「治療効果判定記録」に記録する。

11.1.4. 非標的病変のベースライン記録

標的病変として選択されなかった病変は、測定可能か否かを問わずすべて非標的病変(non-target lesion)として部位(コード)、検査方法、検査日のみを「治療開始前記録」および「治療効果判定記録」に記録する。

同一臓器内の複数の非標的病変は 1 病変として記録してよい(例: 複数の腫大骨盤リンパ節、多発性肝転移)。

11.1.4.1. 腫瘍縮小効果の判定

mRECIST による効果判定は、生存腫瘍部分の最長径の測定に基づいて行う。RECIST ver. 1.1 による効果判定は、腫瘍全体の最長径の測定に基づいて行う。

標的病変および非標的病変の評価を登録前と同じ検査法にて行い、標的病変の径、非標的病変の消失または増悪の有無を「治療効果判定記録」に記録する。

11.1.4.2. 標的病変の効果判定規準(mRECIST・RECIST ver. 1.1 共通)

(1) 完全奏効(CR)

すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が 10mm 未満となった場合。ベースラインでリンパ節標的病変が選択された場合、径和が 0mm にならない場合でも標的病変の効果が CR となることもある。

(2) 部分奏効(PR)

ベースライン径和に比して、標的病変の径和が 30%以上減少。

(3) 進行(PD)

経過中の最小の径和(ベースラインが経過中の最小値である場合、これを最小の径和とする)に比して、標的病変の径和が、20%以上増加、かつ、径和が絶対値でも 5mm 以上増加。

(4) 安定(SD)

経過中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく、PD に該当する増大がない。

(5) 評価不能(NE)

なんらかの理由で検査が行えない場合、または CR、PR、PD、SD いずれとも判定できない場合。

$$\text{径和の縮小割合} = \frac{\text{治療前の径和} - \text{評価時の径和}}{\text{治療前の径和}} \times 100\%$$

$$\text{径和の増大割合} = \frac{\text{評価時の径和} - \text{最小の径和}}{\text{最小の径和}} \times 100\%$$

標的病変の径は測定可能な限り(例えば 5mm 未満であっても)実測値を記録するが、標的病変の径が「小さすぎて測定できない(too small to measure)」と判断された場合には、CTのスライス厚によらず、腫瘍病変が残存していないと判断される時は径を 0mm とし、腫瘍病変が残存していると判断される時は径を 5mm とする。

縮小割合が PR の条件を満たし、同時に増大割合が PD の条件を満たす場合には PD とする。

治療中に 1 つの病変が分離した場合は、それぞれの径を径和に加算する。

治療中に複数の病変が癒合して境界が識別できなくなった場合は、癒合した病変の径を径和に加算する。病変どうしが接していても、病変の境界が識別可能な場合は各病変の径を径和に加算する。

なお、肝細胞癌の mRECIST では、標的病変における腫瘍縮小効果の判定について、RECIST ver. 1.1 から以下の変更を行った(表 11-1)。

- CR: すべての標的病変の腫瘍濃染の消失
- PR: ベースラインの径和に比して、生存(動脈相における濃染)標的病変の径和が 30%以上減少
- PD: ベースラインを含む研究中の生存(濃染)標的病変の最小の径和に比して、生存(濃染)標的病変の径和が 20%以上増加
- SD: PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大もない

表 11-1: 標的病変における腫瘍縮小効果の判定: RECIST および AASLD-JNCI ガイドラインに基づく肝細胞癌の治療効果判定用の mRECIST

RECIST	肝細胞癌の治療効果判定用の mRECIST
CR: すべての標的病変の消失	CR: すべての標的病変の腫瘍濃染の消失
PR: ベースラインの径和に比して、すべての標的病変の径和が 30%以上減少	PR: ベースラインの径和に比して、生存(動脈相における濃染)標的病変の径和が 30%以上減少
SD: PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大もない	SD: PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大もない
PD: ベースラインを含む研究中の最小の径和に比して、標的病変の径和が 20%以上増加	PD: ベースラインを含む研究中の生存(濃染)標的病変の最小の径和に比して、生存(濃染)標的病変の径和が 20%以上増加

AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases; JNCI = Journal of the National Cancer Institute; mRECIST = modified response evaluation criteria in solid tumors; CR = complete response; PR = partial response; SD = stable disease; PD = progressive disease; RECIST = response evaluation criteria in solid tumours

11.1.4.3. 非標的病変の効果判定規準(mRECIST・RECIST ver. 1.1 共通)

(1) CR

すべての非リンパ節標的病変が消失し、すべてのリンパ節標的病変の短径が 10mm 未満となり、腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II、AFP-L3 分画)がすべて施設規準上限値以下となった場合。

(2) Non-CR / non-PD: 非 CR / 非 PD

1 つ以上の非標的病変が残存(リンパ節非標的病変の短径が 10mm 以上の残存も含む)、かつ / または腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II、AFP-L3 分画)のいずれかが施設規準上限値を越える場合。

(3) PD

既存の非標的病変の「明らかな増悪」(再発を含む)。

測定可能病変を有する場合: 標的病変の効果が SD や PR であったとしても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな増悪」と判定されるには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分に値する程度 of 非標

的病変の著しい増悪が観察されなければならない。標的病変の効果がSDやPRの場合に、腫瘍量の減少を遙かに上回る程度の非標的病変の腫瘍量の増加を「明らかな増悪」とし、そうでない場合 Non-CR / non-PD とする。

(4) NE

なんらかの理由で検査が行えなかった場合、または CR、Non-CR / non-PD、PD いずれとも判定できない場合。

11.1.4.4. 新病変出現の有無

ベースラインでは存在しなかった病変が治療開始後に認められた場合、「新病変」の出現ありとする。

ただし、「新病変」とするには、ベースライン評価時の検査との撮影方法の相違や画像モダリティの変更による画像上の変化ではないことや、腫瘍以外の病態による画像上の変化ではないことが必要である。例えば、肝転移巣の壊死により病巣内に生じた嚢胞性病変は新病変とはしない。ベースライン(登録前評価)にて必須としていなかった部位の検査により新たに認められた病変は新病変とする。

ある病変が消失し、後に再出現した場合には、測定を継続する。ただし、病変が再出現した時点での効果は、他の病変の状態により異なる。CR後に病変が再出現した場合は、再出現の時点でPDと判定される。一方、PRまたはSDの場合には、一度消失した病変が再出現した場合、その病変の径が効果を算出するために残りの病変の径和に加えられることになる。すなわち、多くの病変が残存する状態では、1つの病変が見かけ上「消失」した後に再出現したとしても、そのみでPDとは判定せず、全病変の径和がPDの規準を満たした場合にPDと判定する。これは、大半の病変は真に「消失」するわけではなく、使用した画像モダリティの分解能の限界によって描出されないだけであるという認識があるためである。新病変である可能性があるが確定できない場合は新病変とはせず、臨床的に適切な時期を空けて画像検査を再検する。再検した画像検査にて新病変であると確定した場合、新病変と確定した時点の画像検査日をもって新病変出現とする。

ただし、mRECISTでの評価については、以下を参照すること。

- 新規に検出された肝結節は、最長径が1cm以上で、結節がダイナミック画像で肝細胞癌の典型的な造影パターン(すなわち、門脈相または平衡相でのウォッシュアウトを伴う動脈相での動脈増強)を示した場合に、肝細胞癌と分類され、進行と判定される。
- 肝病変の大きさが1cmを超え、典型的な造影パターンを示さない場合は、その後の画像検査で1cm以上の増大が認められる場合に肝細胞癌と診断することが可能となる。
- 個々の放射線学的事象は、厳格な基準が満たされたのが後の放射線学的検査であっても、それが画像上で最初に検出された時点に遡って進行と判定される。

11.1.4.5. 総合効果(Overall Response)(mRECIST・RECIST ver. 1.1 共通)

RECIST ver. 1.1

総合効果(Overall response)は標的病変の効果、非標的病変の効果、新病変出現の有無の組み合わせから以下の「表 11-2」に従って決定され、評価はベースライン時、試験薬投与開始日を起算日として24週間は6週毎(±2週)に、その後は9週毎(±2週)に判定する。ベースラインで非標的病変が存在しない場合の総合効果は、標的病変の効果と新病変出現の有無により判定する。

表 11-2: 各時点での総合効果: 標的病変を有する場合(非標的病変の有無問わず)

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR / non-PD	なし	PR
CR	NE	なし	PR
PR	Non-PD or NE	なし	PR
SD	Non-PD or NE	なし	SD
NE	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	問わない	PD
問わない	PD	問わない	PD
問わない	問わない	あり	PD

CR: complete response, NE: not evaluated, PD: progressive disease, PR: partial response, SD: stable disease

mRECIST

肝細胞癌の治療効果判定用の mRECIST において、患者の総合効果の判定は、RECIST と同様に、標的病変、非標的病変および新病変の腫瘍縮小効果の組み合わせに基づき行う(表 11-3)。1 つ以上の新病変が出現した場合は、標的病変および非標的病変の腫瘍縮小効果がいずれであっても PD と判定されることに注意すること。そのため、不明瞭な病変を新規の肝細胞癌と過度に評価してしまうことにより、放射線画像による評価項目(腫瘍の治療効果または疾患進行までの期間等)を有する研究の結果に重大な影響を及ぼす。したがって、新規に検出された限局性肝病変が、上記の規準を満たさない場合は、不明瞭とみなし、疾患進行と結論づけるべきではない。

表 11-3: mRECIST における総合効果判定規準: 標的病変および非標的病変を有する患者
(新病変の有無は問わない)

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR / SD	なし	PR
PR	Non-PD	なし	PR
SD	Non-PD	なし	SD
PD	問わない	あり または なし	PD
問わない	PD	あり または なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

CR: complete response, IR: incomplete response, mRECIST: modified response evaluation criteria in solid tumors, PD: progressive disease, PR: partial response, SD: stable disease

11.1.4.6. 最良総合効果 (mRECIST・RECIST ver. 1.1 共通)

CR>PR>SD>PD>NE の順に「良好」とし、全サイクルを通じてもっとも良好な総合効果をもって最良総合効果とする。ただし、最良総合効果を SD とするには、治療開始時から 6 週後の判定まで総合効果が SD 以上である必要がある。最初の判定で SD だった後に追跡不能となった場合には、最良総合効果は NE となる。最初の効果判定以前の明らかな病状の増悪や死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とする。また、最初の効果判定以前の毒性中止や患者拒否による中止により画像による判定ができなかった場合は NE とする。

11.2. 解析対象集団の定義

登録例は以下のように扱い、有効性の主たる解析対象集団を「11.2.2. 最大の解析対象集団」とし、安全性の解析対象集団を「11.2.3. 安全性解析対象集団」とする。

11.2.1. 全登録例

「4. 患者選択規準」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

11.2.2. 最大の解析対象集団

「全登録例」のうち、登録前の客観的データが本研究の適格規準を満たしていなかった患者および登録後プロトコル治療前に同意が撤回された患者、登録後に何らかの理由によりプロトコル治療がなされなかった患者を除いた集団を「最大の解析対象集団」とする。登録前検査情報がなく、登録された患者などは詳細を SC が評価、その取扱いを決定し、研究代表医師に報告し、効果・安全性評価委員会に報告される。

11.2.3. 安全性解析対象集団

登録例のうち、プロトコル治療を開始し、何らかのデータが得られているすべての患者を「安全性解析対象集団」とする。ただし、登録前の客観的データが本研究の適格規準を満たしていなかった患者のうち、全身症状が原疾患によるものは除外することができる（その決定は SC で決定し、効果・安全性評価委員会へ報告される）。

11.3. エンドポイントの定義

11.3.1. PFS

「11.2.2. 最大の解析対象集団」を母集団とする。登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間とする。

- (1) 「増悪 progression」は、mRECIST または RECIST ver. 1.1 による「11.1.4.5. 総合効果 (Overall Response) (mRECIST・RECIST ver. 1.1 共通)」における画像診断に基づく PD (進行) と画像検査で確認できない原病の増悪 (臨床的増悪) の両者を含む。画像診断に基づいて増悪と判断した場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする（この場合にプロトコル治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する）。また、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- (2) 増悪と判断されていない生存例では臨床的に増悪がないことが確認された最終日 (最終無増悪生存確認日) をもって打ち切りとする (画像検査や検体検査による増悪の有無の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な確認でよい。電話連絡のみは不可とする。転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管、もしくはメール等で確認し、診療録に記録すること。この場合も電話連絡のみは不可とする)。
- (3) 毒性や患者拒否などの理由による治療中止例で、後治療として他の治療が加えられた場合も、イベントと打ち切りは同様に扱う。すなわち、治療中止時点や後治療開始日で打ち切りとしない。
- (4) 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- (5) 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は、臨床診断日を臨床上再発と診断し得ず、生検病理診断によって再発と診断した場合は生検日をもってイベントとする。
- (6) 二次がん (異時性重複がん、異時性多発がんを含む) の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベント

が観察されるまで PFS とする。

11.3.2. ORR

測定可能病変を有する全登録例のうち、「11.1.4.6. 最良総合効果」が CR または PR のいずれかである患者の割合を ORR とする。

11.3.3. OS

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。

生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可とする。ただし生存確認を行ったことを診療録等に記録すること）。

追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。転院先が判明している場合などは、施設の責任において可能な限り、追跡することを義務付ける。個人情報関係から、研究事務局等からは調査は行わない。

11.3.4. 安全性評価

「11.2.3. 安全性解析対象集団」を母集団とする。有害事象名ごとに、CTCAE v5.0 - JCOG による施行されたサイクル中の最悪の Grade ごとに、発現例数および発現割合として定義する。また、肝予備能の評価として ALBI / mALBI スコア推移、Child-Pugh score 推移等を集計する。詳細な項目については別途統計解析計画書に記載する。

11.3.5. 探索的評価項目

有効性の探索的検討については「11.2.2. 最大の解析対象集団」を、安全性の探索的検討については「11.2.3. 安全性解析対象集団」を用いる。詳細は別途統計解析計画書に記載する。

(1) Atezo+Bev 療法後の根治的治療（肝切除、RFA）への移行率

最大の解析対象集団を分母に根治的治療ができた患者の割合を算出する。また、それら集団における有効性を検討する。

(2) Atezo+Bev 療法後の TACE への conversion rate

最大の解析対象集団を分母に tumor burden がベースラインに比して減少し、Atezo+Bev 療法終了後 TACE が施行可能となった割合を算出する。また、それら集団における有効性を検討する。

12. 原データの特定・原資料の直接閲覧

12.1. 原データの特定

EDC のみに記入されている以下の項目については、EDC を原データとする。

- (1) 研究責任医師および研究分担医師コメント
- (2) 投与状況: 投与中断理由、休薬または投与量変更(総投与量の再計算)理由、プロトコール治療開始予定日延期理由、各試験薬剤開始予定日延期理由
- (3) 採血記録の特記事項
- (4) 病変の観察: 標的病変(病変の詳細部位、長径[リンパ節転移は短径])、非標的病変(病変の有無、病変の詳細部位)、新病変(病変の有無、病変の詳細部位)、腫瘍縮小効果判定、最良総合効果
- (5) 心電図検査(安静時 12 誘導): 異常所見の有無およびその内容
- (6) 胸部 X 線検査: 増悪所見の有無およびその内容
- (7) CT / MRI: 増悪所見の有無およびその内容
- (8) 有害事象: 臨床検査値の異常変動、重篤性、有害事象等の重症度判定、因果関係の判定、転帰、回復 / 軽快日
- (9) 研究の終了: 投与中止理由、研究中止理由、死亡報告(薬剤との因果関係)

12.2. 原資料の直接閲覧

実施医療機関の管理者および研究責任医師は、モニタリングおよび監査ならびに CRB および規制当局による調査が実施される際には、モニター、監査担当者、研究者等の求めに応じ、原資料等のすべての研究関連記録を閲覧に供しなければならない。

原資料等の直接閲覧については、患者の秘密の保全が担保されるよう必要な措置を講ずる。

13. 統計解析に関する事項

詳細は別途統計解析計画書に規定する。統計解析計画書には実施医療機関の登録数、有意水準、統計解析手順変更手続き等が含まれる。また、本章に規定する解析は統計解析責任者の責任において実施される。

13.1. 主要評価項目の解析

主要評価項目である PFS の解析について、登録終了後 6 ヶ月時点に実施し、結果を報告する。Kaplan-Meier 法により、PFS 中央値や 6 ヶ月 PFS 率とその信頼区間を算出する。Atezo+Bev 療法の 6 ヶ月 PFS 率と Greenwood 分散から得られる両側 90%信頼区間の下限が閾値を上回った場合に、本研究における統計学的有意を結論する。サブグループ解析を実施する場合は、Cox 比例ハザードモデル等の適切な生存時間解析手法を用いてサブグループ間の治療効果を要約する。

13.2. 研究計画書逸脱・違反の取り扱い

統計解析は、「19.3. 研究計画書逸脱・違反」の定義に従い、SC 内で協議し、効果・安全性評価委員会の承認の上、データ固定までに最終化する統計解析計画書に則り実施する。

13.3. 予定登録数・登録期間・追跡期間

本研究の予定登録数は、「2.4.4. 予定登録数および設定の根拠」で示した背景に基づき、70 例と設定した。

予定登録数:	70 例
登録期間:	2020 年 12 月～2022 年 5 月(1.5 年間)
追跡期間:	登録終了後 2.5 年
解析期間:	追跡期間後 1 年
総研究期間:	2020 年 12 月～2025 年 11 月(約 5 年間)

13.4. 中間解析

中間解析は実施しない。

13.5. 副次評価項目の解析

研究の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で副次評価項目の解析を行う。

副次評価項目の解析は探索的であるため、多重性の調整は行わない。

有効性の副次評価項目の解析を以下のように定める。有効性の解析対象集団は「11.2.2. 最大の解析対象集団」とする。

(1) mRECIST または RECIST ver. 1.1 に基づく ORR

分母を「11.2.2. 最大の解析対象集団」の測定可能病変を有する例数、分子を奏効例数とした割合およびその 95%信頼区間を推定する。信頼区間の推定には Clopper-Pearson 法を用いる。

(2) RECIST ver. 1.1 に基づく PFS(施設の判定に基づく)

Kaplan-Meier 法を用いて、PFS 中央値およびその 95%信頼区間、月次 PFS 割合とその 95%信頼区間を構成する。

(3) OS

Kaplan-Meier 法を用いて生存関数を推定し、OS 中央値およびその 95%信頼区間、月次生存割合とその 95%信頼区間を構成する。

(4) 安全性解析

安全性の解析対象集団は「11.2.3. 安全性解析対象集団」とする。

有害事象の種類、Grade 別発現頻度、有害事象の事象名ごとに発現例数および発現割合を集計する。

肝予備能を評価する指標として Child-Pugh score(3.4 項参照)および ALBI / mALBI スコア(3.5 項参照)を測定し、クラス別(Child-Pugh score) / Grade 別(ALBI / mALBI スコア)頻度を集計する。

13.6. 探索的評価項目の解析

詳細は別途統計解析計画書に記載する。

13.7. サブグループ評価項目

サブグループ解析を実施する場合は、ログランク検定や Cox 比例ハザードモデル等の適切な生存時間解析手法を用いてサブグループ間の治療効果を要約する。詳細は別途統計解析計画書に記載する。

13.8. 最終解析

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定後、すべてのエンドポイントに対する最終解析を実施する。最終解析結果は統計解析責任者が「最終解析レポート」としてまとめ、研究代表医師に提出する。

13.9. 研究早期中止

本研究では以下の場合に研究早期中止を行うことがあり得る。

- 1) 有害事象による研究早期中止
- 2) 登録不良による研究早期中止
- 3) その他の理由による研究早期中止

13.9.1. 有害事象による研究早期中止

本研究で予想される有害事象の中で、臨床的に問題となる可能性が高いものは、アテゾリズマブにおいては間質性肺疾患および肝機能障害、ベバシズマブにおいては消化管穿孔および血栓塞栓症である。IMbrave150試験において Atezo+Bev 療法に起因するとされる Grade 3 以上の間質性肺疾患の発現頻度は 0%、Grade 3 以上の肝障害の発現頻度は 22%、消化管穿孔および血栓塞栓症の発現頻度はそれぞれ 1%、2~3%であった。これらの治療関連死亡率は 3.6%であり、本研究においてはその治療関連死亡率が 5%を超えないことを期待する。

設定した範囲を超えて重篤な有害事象(Atezo+Bev 療法の注意を要する有害事象[付録 5]およびベバシズマブにおいて予期される薬物有害事象[7.2 項])が発生した場合、または当初想定していない同一の重篤な有害事象が一定期間内に多発した場合には、即刻患者登録を一時停止して、研究早期中止の是非を効果・安全性評価委員会に諮る。効果・安全性評価委員会より研究早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師は、SC 内で勧告内容を検討し、研究の中止を行うか決定する。

13.9.2. 登録不良による研究早期中止

患者登録のペースが計画時より著しく不良な場合には、効果・安全性評価委員会から研究早期中止勧告が出されることがあり得る。登録不良により効果・安全性評価委員会より研究早期中止勧告が出された場合には、研究代表医師は、SC 内で勧告内容を検討し、研究の中止を行うか決定する。

13.9.3. その他の理由による研究早期中止

13.9.1 項および 13.9.2 項以外の理由により、研究の継続が困難と判断された場合、研究代表医師は、効果・安全性評価委員会に研究早期中止に関する諮問を行い、研究早期中止勧告が出された場合には、研究早期中止の手続きに入る。

13.9.4. 研究早期中止後の手続き

研究代表医師は、効果・安全性評価委員会による研究中止勧告を受け入れる場合には、研究早期中止を決定した日から 10 日以内に CRB へ中止通知書の提出、特定臨床研究中止届を厚生労働大臣に提出する。

併せて、研究代表医師は、研究早期中止と決定した旨を速やかに研究責任医師に文書で伝える。研究早期中止となった場合、支援事務局・データセンターは速やかに主たる解析レポートもしくは最終解析レポートの作成を開始する。その後の追跡調査は最終登録から 2.5 年間とする。

14. TACE レトロのヒストリカルデータを用いた探索的検討

Intermediate stage において標準療法である TACE の治療成績をレトロスペクティブに収集し、本調査によって得られたデータ(ヒストリカルデータ)と Atezo+Bev 療法で得られた結果とを propensity score matching 法を用いて比較検討することにより、探索的に Atezo+Bev 療法の代替可能性を探索的に検討する。なお、傾向スコアに基づく比較方法の詳細については統計解析計画書に記載するものとし、その統計解析計画書は、Atezo+Bev 療法の主要評価項目解析実施前までに固定する。

本調査では 2017 年以降に初回 TACE を開始した患者について 2021 年 4Q~2022 年 2Q に患者登録および初回調査を、2022 年 1Q~2022 年 2Q に 2 回目調査を、2023 年 1Q~2023 年 2Q に 3 回目の調査を行う。本調査では治療への介入はなく、選択規準に合致する連続登録された患者の診療データを収集する。

本調査の概要を図 14-1 に示す。

探索的検討のイメージ

Atezo+Bev 療法と TACE レトロデータのマッチングに基づく有効性の検討

本研究で得られた Atezo+Bev 療法の有効性データ (n=70)

2017 年 1 月 1 日より TACE 療法が実施された TACE レトロデータ

両治療データを propensity score matching 法により比較検討する。

【探索的検討項目】

有効性(PFS, OS 等)

TACE 有効性、腫瘍径・個数別・手技別の有効性(サブグループ)、増悪形式に基づく最適なエンドポイントの検討等

図 14-1: TACE 実態調査の概要

OS: overall survival, PFS: progression-free survival, TACE: transarterial chemoembolization

14.1. 患者選択規準

登録前に以下の選択規準をすべて満たす患者を可能な限り連続登録する。ただし、担当医師により TACE 実態調査の対象として不適当と判断される患者は除く。

- (1) 切除不能な肝細胞癌である。
- (2) 脈管侵襲・肝外転移を有さない。
- (3) 2017 年以降に初回の TACE を実施している。
- (4) 初回の TACE 実施時の肝予備能が Child-Pugh 分類でクラス A である。
- (5) 初回の TACE 実施前に肝細胞癌に対する薬物療法(ソラフェニブ、レンバチニブおよび免疫療法)を受けていない。
- (6) TACE 実施後、次回 TACE までの期間に分子標的薬を投与していない。

* 上記患者選択規準が一般化したい集団を適切に代表していることを保証するプロセスの詳細は統計解析計画書に明記する。

14.2. 予定登録数

目標集積数約 600 例とし、各施設(参加予定施設数: 約 35 施設)より 30 例前後のデータを収集予定。

14.3. 登録の手順

本調査での患者登録は EDC システムを用いた登録とする。なお、2021 年 4Q~2022 年 2Q の初回調査において、一斉に患者登録を行い、選択規準に合致する患者を連続登録する。

EDC システム

Gravity

URL: https://edc.gravity-sys.net/replacement_kscsc/

(24 時間登録可能[保守・点検を除く])

14.3.1. TACE 実態調査(EDC)

初回調査

2021年4Q～2022年2Q に初回の調査を実施する。2017年以降に TACE を開始した患者をこの時に登録する。なお、患者は各医療機関とも原則、連続登録とする。14.3.2項の各項目について EDC に転記する。

2回目調査

2022 年 1Q～2022 年 2Q に 2 回目の調査を実施する。1 回目に登録した患者についてその経過を追加調査する。各種評価項目についての情報を集積する。

3 回目調査

2023 年 1Q～2023 年 2Q に 3 回目の調査を実施する。1 回目に登録した患者についてその経過を追加調査する。各種評価項目についての情報を集積する。

14.3.2. 収集項目

患者背景(性別、生年月、体重、身長、重複癌の有無、合併症、前治療歴、B 型肝炎ウイルス表面(HBs)抗原検査、HCV 抗体検査、背景肝疾患、HIV 抗体検査等)、各 TACE 実施時の評価(最大腫瘍径、腫瘍個数、TACE の手技[cTACE、DEB-TACE、選択性、使用薬剤、カテーテルサイズ、等]、臨床検査値[好中球数、白血球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、AST、ALT、血清ビリルビン、血清クレアチニン、血清アルブミン、AFP、PIVKA-II、ECOG PS、PT-INR、脳症、腹水])、TACE 実施後の評価(腫瘍評価、増悪日、増悪理由)、次治療への移行理由、後治療、生存確認情報について、取得可能なデータについて調査を実施する。なお、すべての項目について測定日あるいは評価日を入力する。詳細については別途統計解析計画書に記載する。

14.4. 倫理的事項

14.4.1. 患者の保護

「15.1.患者の保護」の記載に準ずる。

14.4.2. インフォームドコンセント

TACE 実態調査については、以下の観点から、実施医療機関において患者等に対し、診療情報等の研究への使用について通知または公開し、拒否できる機会の保障を担保した上で、オプトアウト(記載順序など、内容に変更がない限りで変更可能)を実施する。

1) 介入を伴わないこと、2) 得られる情報は匿名化された状態で取り扱われること、3) すでに TACE を実施した患者のデータを取り扱うために同意説明文書を用いた同意の取得が困難であること

15. 倫理的事項

15.1. 患者の保護

本研究に関係するすべての研究者は「ヘルシンキ宣言」(日本医師会記)¹⁾ および「臨床研究法」(平成 29 年法律第 16 号)²⁾「臨床研究法施行規則」(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)ならびに関連通知に従って本研究を実施する。

- 1) <http://dl.med.or.jp/dl-med/wma/helsinki2013j.pdf>
- 2) <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

本研究の開始に先立ち、研究責任医師は、本研究実施について、CRB(※1)の意見を聴いた上で実施医療機関の管理者の承認を受け、厚生労働大臣に実施計画(※2)を提出しなければならない。

※1 本研究は、以下の CRB へ申請する。

国立大学法人 熊本大学臨床研究審査委員会

ただし、国立大学法人熊本大学臨床研究審査委員会の廃止に伴い、審査意見業務を行う CRB を九州大学病院臨床研究審査委員会に変更している。

※2 実施計画「臨床研究法施行規則 第 39 条に定める様式第一による計画(省令様式第一)」を指す。

15.2. インフォームドコンセント

同意説明文書を用いた本研究への同意説明を実施した上で、患者登録を実施する。

15.2.1. 患者への説明

患者登録に先立って、研究責任医師、研究分担医師は、CRB の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

- (1) 本研究が臨床研究であること
- (2) 病名、病期、推測される予後に関する説明
- (3) 本研究のデザインおよび根拠
- (4) プロトコール治療の内容
- (5) 予想される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死亡を含む予想される有害事象の程度と頻度、それらが生じた際の対処法に関する説明
- (6) 本研究の適格規準および登録から治療までの流れ
- (7) プロトコール治療の中止について
- (8) 予想される利益と可能性のある不利益について
研究に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
プロトコール治療終了後の後治療も適切に行われること
- (9) 同意拒否と同意撤回
研究参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと
- (10) 代替治療法
本研究に参加しなかった場合に受け得る治療の説明
- (11) 費用負担
治療にかかる費用の説明
- (12) 補償
健康被害が発生した場合に受けとることができる補償(一般診療での対処に準ずることなど)についての説明
- (13) 本研究の実施体制と研究費
- (14) 利益相反について

(15) 研究に関する情報公開の方法

当該臨床研究は臨床研究実施計画・研究概要公開システム(JRCT)に記録され、公表されていること。また、臨床研究の結果についても同機関において公表されること

(16) 人権保護と診療録の直接閲覧について

氏名などの個人情報等は守秘されるための最大限の努力が払われること

(17) 情報の保管と廃棄

(18) データの二次利用

本研究で得られたデータを国内や海外で二次利用(メタアナリシスなど)する可能性があること

(19) 臨床研究期間中の患者の遵守事項

定期的な来院依頼、他の薬を使用する時や連絡先が変更となる場合の相談など

(20) 質問の自由

研究責任医師、研究内容に関する相談窓口、研究の研究代表医師・研究事務局の連絡先を文書で知らせ、研究や治療内容について自由に質問できることの説明および CRB の名称ならびに当該委員会の苦情および問合せを受け付けるための窓口の連絡先

(21) 担当医師、研究代表医師、研究事務局および苦情相談窓口の連絡先

15.2.2. 同意

研究についての説明を行い、十分に考える時間を与え、患者が研究の内容をよく理解したことを確認した上で、研究への参加について依頼する。患者本人が研究参加に同意した場合、同意書を用いて患者本人による署名を得る。研究責任医師または研究分担医師は同意書に、説明を行った医師名と説明日、説明を受け同意した患者名、同意日の記載があることを確認する。

なお、四肢障害などで署名することができない場合には、本人の同意の下で立会人(代筆者)※1からの署名を得ることを可とする。

同意書は「本人控え」と「診療録保存用」の2部が存在し、1部(本人控え)は患者本人に手渡し、1部(診療録保存用)は施設が保管する。原本は診療録もしくは実施医療機関で定められた保管場所に保管する。

※1 立会人は、本研究から独立しており、本研究に関与している人から不当な影響を受けない人であるという条件を満たすこととする。

15.2.3. 同意後の問い合わせ、相談等に対する対応

登録後に患者やその家族から本研究に関する相談があった場合には、当該患者の実施医療機関の研究者(研究責任医師または研究分担医師)、「23.1. 研究代表医師」、「23.7. 支援事務局」および「23.2. 研究事務局(医学的判断)」が対応にあたる。

15.2.4. 同意撤回

研究参加の同意を得た後、患者本人から研究参加への同意を取り消す申し出があった場合、同意撤回とする。同意撤回とは、研究参加への同意の撤回を意味し、プロトコール治療継続の拒否(下記①)とは区別する。同意の撤回が表明された場合には、下記②か③のいずれであるかを明確にし、速やかに支援事務局・データセンターに連絡すること。

支援事務局・データセンターは②同意撤回の場合は、以降の研究計画書に従ったフォローアップの依頼を中止する。③の場合は、全同意撤回であることが確認された時点で、当該患者のデータをデータベースから削除する。

- ① 患者拒否: 以降のプロトコール治療継続の拒否(フォローアップは続ける)。
- ② 同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、以後の研究計画書に従った治療、フォローアップのすべてを不可とすること。同意撤回以前のデータの研究利用は可。
- ③ 全同意撤回: 研究参加への同意を撤回し、登録前の情報を含む研究参加時点からのすべてのデータの研究利用を不可とすること。

15.3. 個人情報の保護と患者識別

登録患者の氏名は実施医療機関から支援事務局・データセンターへ知らされることはない。

登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号、生年月、被験者識別コードを用いて行われる。患者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接患者を識別できる情報が、支援事務局・データセンターのデータベースに登録されることはない。施設、支援事務局・データセンター、患者データのやりとりは、EDC を原則とする。紙ベースの場合は郵送を主とし、電子メールを利用しない。

15.3.1. 個人情報の利用目的と利用する項目および利用方法

(1) 利用目的

本研究ではモニタリングなどを適切に行うことを目的として、患者の個人情報を利用する。

(2) 利用する項目

患者の同定や照会のために最低限必要と考え、利用する項目は下記のとおりとする。

- 被験者識別コード(実施医療機関にて付与)、生年月

すなわち、患者氏名など、上記以外の個人情報が実施医療機関から支援事務局・データセンターおよび研究の SC へ知らされることはなく、もし誤って知らされた場合には、記録媒体によらず破棄するか、もしくはマスキングなど判読不能とする適切な処理を行った上で保管する。

(3) 利用方法

患者の個人情報および診療情報は、各種 CRF に実施医療機関の研究者が記載あるいは EDC 入力することにより収集する。なお、電子メールによる個人情報のやりとりは行わない。

15.3.2. 実施医療機関における試料・情報等の提供の記録の作成

実施医療機関の研究責任医師は、登録患者の本研究に関する記録の作成を行う。「臨床研究法施行規則(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)第 53 条」で定める事項は以下のとおりとする。

- 臨床研究の対象者を特定する事項
- 臨床研究の対象者に対する診療および検査に関する事項
- 臨床研究への参加に関する事項
- 上記のほか、臨床研究を実施するために必要な事項

15.3.3. 臨床研究で用いる原資料等

本研究で利用する臨床研究に関する原資料は、本研究の登録患者の、診療録(ワークシートなどを含む)、検査記録、診断に用いた画像、病理診断書、効果判定に用いた画像、同意文書を含む診断・治療に用いたすべての記録を指す(医療機関の規程で電子化した紙文書を原本とすることが認められている場合は電子化文書を原資料と扱う)。これらは、支援事務局・データセンターが実施するモニタリング(19.2 項)・監査(20.1.1 項)、ならびに CRB および規制当局の調査の際に、直接閲覧に供する。

15.3.4. 試料・情報等の保管および破棄方法

本研究に関する登録患者の試料および情報等は、「臨床研究法施行規則(平成 30 年厚生労働省令第 17 号)第 53 条」に従って保管すること。実施医療機関における本研究に関する記録の保管期限および原資料の保管期限は臨床研究が終了した日から 5 年間とし、その後各実施医療機関の規定に従い適切に廃棄する。期限を過ぎた後もできるだけ長期に保管することが推奨される。

15.3.5. データの二次利用について

本研究で得られたデータについては、SC が承認した場合に限り、個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用(メタアナリシスなど)することがあり得る。

15.3.6. 安全性管理責任体制

支援事務局・データセンターは、個人情報の利用に当たっては情報流出のリスクを最小化すべく、各種安全管理対策を講じる。

15.3.7. 患者情報開示等に関する対応

患者本人より支援事務局・データセンターが保有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として当該患者の実施医療機関の研究者(研究責任医師・研究分担医師)とする。

15.4. 研究計画書の遵守

本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究計画書を遵守する。

15.5. CRB への申請および実施計画の届出

本研究の実施に際しては、本研究計画書および患者への説明文書を用いて研究を実施することについて、CRB の承認および各実施医療機関の管理者の研究実施許可を得なければならない。また、研究の開始に先立って、厚生労働大臣への実施計画※1 の提出、jRCT※2 への研究情報の公表を行わなければならない。研究代表医師は、CRB への申請、実施計画の厚生労働大臣への提出、jRCT への登録に対して責任を負い、支援事務局はこれらの各申請手続きを支援する。

※1 臨床研究法施行規則第 39 条第 1 項に規定する省令様式第一

※2 臨床研究法施行規則第 24 条第 1 項に規定する厚生労働省が整備するデータベース(jRCT)
<https://jrct.niph.go.jp/>

15.5.1. 新規申請時の手続き

(1) 研究代表医師が行う手続き

＜初回申請から研究開始までの手続き＞

- ① 研究代表医師は、本研究について、CRB の求める書類を作成し、CRB へ提出し、審査を依頼する。
- ② CRB より提出された審査意見に対して必要に応じて研究計画書、説明文書等の修正を行う。
- ③ 研究代表医師は、CRB の審査結果通知書および①で提出した書類を用いて、自らが所属する医療機関の管理者の研究実施許可を得るとともに、実施計画に記載された実施医療機関の研究責任医師へそれらを送付し、各実施医療機関の管理者の研究実施許可申請を依頼する。
- ④ 支援事務局は、実施計画に記載された実施医療機関の管理者の許可が得られた段階で、jRCT への登録申請を行う。登録事項の「研究の進捗状況」は「募集中」として登録する。
- ⑤ 支援事務局による jRCT への登録が完了した後、研究代表医師は jRCT より実施計画を出力し、捺印の上で厚生労働大臣(CRB の所在地を管轄する地方厚生局。以下、同じ)へ実施計画、説明同意文書、CRB の審査結果通知書を提出する。
- ⑥ jRCT のステータスが「登録申請中」から「登録公開」へ更新されたことを確認の後、支援事務局・データセンターは、登録システムをオープンし、当該研究の参加施設に対して研究開始のアナウンスを行う。jRCT の登録公開日が本研究開始日となる。

初回申請後に実施医療機関を追加する場合の手続きは、研究事務局に問い合わせること。

「23.14. 実施医療機関」の変更(実施医療機関の追加、入れ替え)は、研究計画書の内容の変更に該当するため、「15.7. 研究計画書の内容変更について」に従って変更手続きを行う。

(2) 各実施医療機関の研究責任医師が行う手続き

各実施医療機関の研究責任医師は、CRB の承認が得られた後、所属する実施医療機関の管理者の研究実施許可を得る。研究責任医師は、管理者の研究実施許可が得られた後、速やかに当該実施医療機関の研究実施許可書のコピーを支援事務局へ送付する。

(3) 各実施医療機関での研究実施許可について

所属する実施医療機関の管理者の研究実施許可を得る手順については、各実施医療機関の規定に従う。研究実施許可書の原本は施設が保管し、コピーは支援事務局が保管する。

なお、CRB にて承認された研究計画書、患者への説明同意文書は施設の連絡先やあらかじめ指定された選択項目以外の変更は認められない。研究計画書や説明同意文書の内容の変更が必要であり、実施医療機関の管理者からの修正依頼があった場合は、研究代表医師、研究事務局に相談すること。

15.5.2. 研究開始後に研究計画の変更が生じる場合の手続き

(1) 研究代表医師が行う手続き

本研究の実施に際して、「15.5.1. 新規申請時の手続き」の〈初回申請から研究開始までの手続き〉より下記(1)、(2)、(3) いずれかの変更が生じる場合は、研究代表医師は CRB への変更申請により、CRB の意見を聴くこと。

CRB への変更申請手続きは、「15.5.1. 新規申請時の手続き」の〈初回申請から研究開始までの手続き〉②、③に準ずる。研究代表医師は実施計画の変更を必要と判断した場合、速やかに支援事務局へ連絡すること。支援事務局は、CRB への変更申請手続きおよび jRCT への変更登録を支援する。

(1) 研究計画書または説明同意文書の内容を変更する場合(15.7 項の改正・改訂にあたる場合)

(2) 研究計画書または説明同意文書に変更は生じないが、実施計画(jRCT 登録内容)を変更する場合

(3) 利益相反管理基準または利益相反管理計画を変更する場合

研究の進捗状況の変更以外の jRCT 登録内容変更は、変更前に厚生労働大臣へ届出を行う必要があるため、研究代表医師は、各実施医療機関での研究責任医師に、必ず事前に変更の連絡を行うよう周知を行う。

研究代表医師は、CRB から意見を述べられた場合には、速やかに、その意見の内容について、自らが所属する実施医療機関の管理者に対し報告を行うとともに、これを他の研究責任医師に対し情報提供する。

〈変更前に CRB、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合の手続き〉

1. 実施計画の変更

(1)、(2)、(3) いずれかの変更について、CRB の意見を聴いた後、実施計画(jRCT 登録内容)に変更が生じる場合、支援事務局は jRCT に変更内容を入力する。また、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

- 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの)
- CRB の審査結果通知書

〈変更後に CRB、厚生労働大臣への変更届出が必要な場合の手続き〉

1. 進捗状況の変更

(2)実施計画(jRCT 登録内容)の変更のうち、「3 特定臨床研究の実施状況の確認に関する事項 (2)特定臨床研究の進捗状況」について変更が生じる場合、研究事務局は速やかに jRCT の「研究の進捗状況」を変更入

力し、登録する。その後、研究代表医師は速やかに CRB へ変更申請を行い、承認が得られた後、研究代表医師は以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

- 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの)
- CRB の審査結果通知書

2. 第 1 症例登録後の実施計画の変更

初回申請時は、実施計画の「第 1 症例登録日」を空欄で提出しているため、第 1 症例登録後は遅滞なく、jRCT の「第 1 症例登録日」を入力し、速やかに CRB へ変更申請を行う。CRB の承認が得られた後、以下の届書を厚生労働大臣へ提出する。

- 実施計画事項変更届書(省令様式第二)
- 変更後の実施計画(jRCT の変更内容を出力したもの)
- CRB の審査結果通知書

3. 厚生労働省令で定める軽微な変更(CRB への変更申請は不要)

研究代表医師は、実施計画および jRCT の登録について以下の軽微な変更をしたときは、CRB の意見を聴く必要はなく、その変更の日から 10 日以内に、変更内容を CRB に通知する。また、厚生労働大臣へ届書(省令様式第三)を提出する。

臨床研究法施行規則第 42 条 実施計画の軽微な変更の範囲

- 特定臨床研究に従事する者の氏名の変更であり、従事する者の変更を伴わないもの
- 地域 of 名称の変更または地番の変更に伴う変更

(2) 各実施医療機関の研究責任医師が行う手続き

実施計画の「(4)多施設共同研究における研究責任医師に関する事項等」の自身が所属する実施医療機関に該当する部分について変更が生じる場合、研究責任医師は変更内容に応じて、実施医療機関要件を確認し、利益相反に関する書類、研究分担医師リスト等の CRB 提出書類を作成した上で、研究代表医師 / 研究事務局および支援事務局に連絡する。

15.5.3. 研究の進捗状況や研究継続に関する審査・承認(定期報告)

研究代表医師は、本研究の実施状況について、研究の進捗状況や有害事象の発生状況、利益相反管理等に関する定期報告を、自らの所属する医療機関の管理者に報告した上で、CRB に報告する。実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、1 年ごとに、当該期間満了後 2 ヶ月以内に行う。

CRB に報告を行ったときは、研究代表医師はその旨を、速やかに他の実施医療機関の研究責任医師に情報提供するように依頼する。

なお、当該研究が臨床研究法上の特定臨床研究に該当する場合には、研究代表医師は特定臨床研究の実施状況について、別紙様式 3 を用いて、厚生労働大臣に報告する。CRB への定期報告より、当該特定臨床研究の継続の適否についての結果を得た日から起算して 1 ヶ月以内に報告を行う。

15.6. 臨床研究の進捗状況等報告

本研究の進捗状況ならびに有害事象および不適合等の発生状況に関する実施医療機関の管理者への報告は、それぞれの医療機関の規定に従い、実施医療機関研究責任医師(担当医師)の責任において毎年 1 回適切に行うこと。

15.7. 研究計画書の内容変更について

15.7.1. 研究計画書の内容変更の区分

研究計画書内容変更の際には、臨床研究法に従い、変更内容の発効(activation)に先だつてSCは研究計画書改訂の諮問を効果・安全性評価委員会へ行い、承認を得なければならない。

研究計画書内容の変更を、「改正」または「改訂」の2種類に分けて取り扱うものとし、研究計画書内容の変更に該当しない補足説明の追加をメモランダムとして区別する。「改正」、「改訂」に該当する場合は、CRB への変更に関する審議依頼を行いCRBの承認が得られた後、JRCT への登録および厚生労働大臣へ届出する。

(1) 改正 (Amendment)

研究に参加する患者の危険を増大させる可能性のある、または研究の primary endpoint に実質的な影響を及ぼす研究計画書の部分的変更。効果・安全性評価委員会の承認後、CRB 申請を行う。

CRB の承認が得られた後、所属する実施医療機関の管理者の許可を得る。研究責任医師は、管理者の許可が得られた後、速やかに当該実施医療機関の研究実施許可書のコピーを支援事務局へ送付する。

(2) 改訂 (Revision)

研究に参加する患者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の primary endpoint に実質的な影響を及ぼさない研究計画書の変更。CRB 申請後、速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

CRB の承認が得られた後、所属する実施医療機関の管理者の許可を得る。研究責任医師は、管理者の許可が得られた後、速やかに当該実施医療機関の研究実施許可書のコピーを支援事務局へ送付する。

(3) メモランダム / 覚書 (Memorandum)

研究計画書内容の変更ではなく、文面の解釈上のバラツキを減らし、特に注意を喚起する等の目的で、SC から研究の関係者に配布する研究計画書の補足説明。書式は問わない。

配布前もしくは配布後速やかに効果・安全性評価委員会への報告を要する。

15.7.2. 研究計画書改正 / 改訂時の患者説明・再同意

研究の内容に変更があった場合には、研究責任医師、研究分担医師は登録患者に対し適切な説明(改訂によるプロトコル治療やフォローアップ等の対応について)を行うこと。また、CRB から、文書での登録患者の再同意が必要との意見が出された場合には、あらためて文書で同意を得ること。

16. 利益相反(COI)と資金源

16.1. 利益相反

本研究の計画、実施、発表に関する意思決定および本研究で得られた結果の解釈は研究代表医師を含む SC が行う。また、共同研究者である中外製薬株式会社は本研究の計画、研究計画書作成支援、実施医療機関への研究周知活動を行う。

各研究者は、各所属学会および各所属施設の利益相反マネジメントポリシーに従うなど適切にこれを管理し、研究成果の発表を予定する学会や医学雑誌の求めに応じて適切に開示することとする。

16.2. 本研究に関わる COI について

16.2.1. 本研究に関わる COI 管理について

本研究に関わる COI は、「臨床研究法における利益相反管理ガイドンス」(平成 30 年 11 月 30 日医政研発 1130 第 17 号厚生労働省医政局研究開発振興課長通知)※1(以下、ガイドンス)に従い以下のように管理する。

なお、本研究の研究責任医師、研究分担医師において、利益相反管理基準(様式 A)の「基準 1: ②ア、ウ※2」または「基準 4: ②※3」に該当する研究者については、研究結果の公表時にその旨開示する。また、「基準 4: ②※3」に該当する研究責任医師は、研究期間中に監査を受けること。ただし、この場合であってもデータ管理、効果・安全性評価委員会への参画、モニタリングおよび統計・解析に関与する業務には従事しないこと。

※1 <http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

※2 基準 1: ②ア 研究責任医師、研究分担医師、統計解析担当責任者及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者(以下「利益相反申告者」という。)に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計 200 万円を超える寄附金(実質的に用途を決定し得るものに限り、間接経費を含む受入総額をいう。以下同じ。)

基準 1: ②ウ 利益相反申告者又は利益相反申告者と生計を同じにする配偶者及びその一親等の親族(親・子)(以下「利益相反申告者等」という。)に対する対象薬剤製薬企業等からの年間合計 100 万円以上の個人的利益(給与・講演・原稿執筆・コンサルティング・知的所有権・贈答・接遇等による収入をいう。以下同じ。)

※3 基準 4: ② 対象薬剤製薬企業等から、年間合計 250 万円以上の個人的利益を得ている。

COI 管理に用いる書式は、ガイドンスの最新版の書式を用いること。

- 利益相反管理基準: 様式 A
- 関係企業等報告書: 様式 B
- 研究者利益相反自己申告書: 様式 C
- 利益相反状況確認報告書: 様式 D
- 利益相反管理計画: 様式 E

16.3. 資金源および財政上の関係

本研究は研究実施責任組織である近畿大学医学部附属病院と中外製薬株式会社の特定臨床研究である。研究代表医師が所属している近畿大学と中外製薬株式会社との契約に基づき、中外製薬株式会社から本研究に関する資金提供が行われる。一般社団法人 九州消化器癌化学療法研究会(KSCC)は契約に基づき、近畿大学から業務の一部を委託されている。実施医療機関には、一般社団法人 九州消化器癌化学療法研究会(KSCC)との契約の上、実施医療機関(法人)へ登録数等、臨床研究の業務に応じた研究費が支給される。登録推進のために支給されるものではなく、あくまで臨床研究に係る業務負担に対する対価である。なお、本研究では中外製薬株式会社が製造・販売する製剤を用いて行なわれるが、このことが研究結果に影響を与える状況にはない。

17. 研究治療の費用負担と補償

17.1. 研究治療に関する費用

本研究による治療は通常健康保険の範囲内で行なわれ、研究期間中の観察・検査、使用薬剤等はすべて患者の健康保険が適応され、法規定による患者自己負担が生じる。

17.2. 健康被害に関する補償

本研究は臨床研究法に従うため、本研究に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。また、本研究は臨床研究保険に加入し、保険約款に基づき、補償を行う。

本研究のプロトコル治療と健康被害の因果関係については、研究代表医師 / 研究事務局の判断に基づくものとする。

本研究に参加することで生じた健康被害については、通常の診療と同様に病状に応じた適切な治療を保険診療として提供する。また、本研究は臨床研究保険に加入し、保険約款に基づき以下を補償することとし、この点を研究対象者に説明し、理解を得ることとする。

本保険では、臨床研究に起因して患者に健康被害が発生した場合に、以下の補償を行う。

①補償金

死亡または国民年金・厚生年金保険障害認定基準に定める後遺障害等級 1 級、2 級、3 級の後遺障害が発生した場合に、所定の金額を支払う。

②医療費

未知の副作用(説明文書およびそれに付帯する医薬品等の添付文書等に記載がなく、医師等が予測できない作用)により健康被害が発生した場合に、その治療に要した費用のうち、健康保険等からの給付(高額療養費制度の適用を含む)を除く自己負担額を支払う。

③医療手当

未知の副作用(説明文書およびそれに付帯する医薬品等の添付文書等に記載がなく、医師等が予測できない作用)により健康被害が発生した場合に、その治療に伴って発生する医療費以外の諸費用を充当することを目的として、一定の金額を支払う。なお、治療の対象となる症状が入院治療を必要とする程度の場合に限る。

なお、被保険者の研究行為上の過失により、患者に対して法律上の賠償責任を負担する場合には、研究対象者に支払うべき損害賠償金が支払われる。ただし、医療行為に起因する賠償責任については、医師または医療機関が加入する賠償責任保険より損害賠償金が支払われる。

18. 研究成果の帰属

本研究により生じた研究成果は、中外製薬株式会社および研究組織(研究代表医師、SC、Study advisor [TACE]、統計解析責任者、支援事務局)に帰属する。ただし、中外製薬株式会社が製造・販売する製剤に関する知的財産権は、中外製薬株式会社に帰属する。

19. 研究の品質管理

19.1. 施設における原則: 品質管理

研究責任医師は、データの正確性、一貫性、完全性および信頼性を確保するため、下記の管理を行う(ALCOAの原則[付録6]参照)。

- (1) 研究計画書の正確な理解、判定・評価の標準化を目的とし、研究責任医師は研究開始にあたって施設スタッフ等を対象に十分に研究計画書等の説明を行う。

- (2) 研究責任医師、または担当医師は、患者の状況を正確に把握し、CRF を本研究計画書に従って作成する。なお、本研究計画書から逸脱した行為があった場合には、その内容と理由を診療録等に記録する。研究計画書は最新版を使用する。
- (3) CRF 中のデータのうち原資料に基づくもの(別途指定あり)は、原資料と矛盾しないものでなければならない。原資料と何らかの矛盾がある場合には、その理由を診療録等に記録する。
- (4) 選択規準違反、除外規準違反を排除するため、研究責任医師、または担当医師は、登録患者の背景を十分確認した後、登録を行う。また支援事務局・データセンターにおいて登録患者の適格性の確認を行う。

19.2. モニタリング

本研究では、研究が安全に、かつ本研究計画書に従って実施されていること、データが正確に収集されていることを確保する目的としたモニタリングを行う。モニタリングは支援事務局・データセンターに収集される CRF の入力データに基づきリモートモニタリングとし、定期的実施する。モニタリングの具体的な手順は、別途手順書に示す。

モニタリング報告書は、実施計画が公開された日から起算して 1 年ごとに実施する定期報告の資料となる。

モニタリング報告書は、SC による評価の他、定期的または教育的説明会における問題点のフィードバックおよび検討に用いることができる。

19.2.1. モニタリングの項目

- ① 登録状況: 登録数一累積 / 期間別、施設別
- ② 適格性: 不適格例 / 不適格の可能性のある患者: 施設
- ③ 治療前背景因子
- ④ プロトコール治療中 / 治療終了、中止理由: 施設
- ⑤ プロトコール治療の逸脱: 施設
- ⑥ 重篤な有害事象: 施設
- ⑦ 有害反応 / 有害事象
- ⑧ その他、研究の進捗や安全性に関する問題点

19.2.2. 適格性(適格・不適格)

全登録例について、以下の定義に従って適格性を以下のいずれかに分類する。モニタリングに際しては、支援事務局・データセンターが不適格の可能性のある例をモニタリング報告書の「適格性の検討」欄に列記し、研究事務局による CRF review での検討を経て、最終的には SC の承認をもって 1)、2)、9)、99)のいずれかを主たる解析実施前に確定する。

1) 適格のみを「適格例」とし、2) 事後不適格、9) 登録時不適格、99) 違反登録を「不適格例」とする。これは、解析対象集団設定の観点から設定した区分である。

なお、臨床研究法に従う本研究においては、「99) 違反登録」を臨床研究法における「重大な不適合」と扱い、研究代表医師が状況を把握次第速やかに CRB に報告する。

9) 登録時不適格は臨床研究法上の「不適合」に相当するため、それらが記載されたモニタリング報告書の提出(年 1 回)をもって実施医療機関の管理者に報告される。2) 事後不適格は、後述するように研究計画書の不遵守には該当しないことから、臨床研究法上の「不適合」と扱わない。

1) 適格

研究計画書で規定された方法と規準により、登録前に発生した情報が患者選択規準をすべて満たす。

2) 事後不適格

登録後に発生した情報により患者選択規準のいずれかを満たさない、もしくは登録前に発生した情報だが研究計画書で規定された以外の方法や規準により患者選択規準のいずれかを満たさない。

9) 登録時不適格

研究計画書で規定された方法(全例で実施)と規準により登録前に発生した情報が患者選択規準のいずれかを満たしていない。登録前に発生した情報が誤っていたことが登録後に判明した場合も含む。

99) 違反登録

患者選択規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した場合。虚偽報告に相当し、重大な問題として扱う。

19.3. 研究計画書逸脱・違反

薬剤投与、放射線治療、外科的切除などの治療、臨床検査や毒性・有効性の評価などが研究計画書の規定に従って行われなかったものを「研究計画書逸脱」とする。

上記「研究計画書逸脱」は、モニタリング報告書に「逸脱の可能性」として列記される。「逸脱の可能性」のある事象については、SC の検討を経て以下のいずれかに分類される。

(1) 違反 violation

担当医師 / 施設に原因があつて臨床的に不適切であり、かつ以下の複数項目に該当する研究計画書規定からの逸脱を「違反」とする。本研究においては「重大な不適合」と扱い、研究代表医師が状況を把握次第、速やかに CRB に報告する。

- 研究のエンドポイントの評価に実質的な影響を及ぼす。
- 故意または系統的
- 危険または逸脱の程度が著しい。

(2) 逸脱 deviation

(1) の違反にも、(3) の許容範囲にも該当しない逸脱

特定の逸脱が多く見られた場合は論文公表の際に記載することが望ましい。

モニタリング報告書検討時に以下のいずれかに分類する。

臨床研究法における「不適合」に相当するため、それらが記載されたモニタリング報告書の提出をもって実施医療機関の管理者に(年 1 回)報告される。「重大な不適合」とはしない。

- | | | | |
|-----|------------|---|------------------------|
| i | 逸脱 | : | 望ましくないもので減らすべきもの |
| ii | 逸脱(やむを得ない) | : | 積極的に減らすほどではないもの |
| iii | 逸脱(臨床的に妥当) | : | 担当医師 / 施設判断を積極的に肯定するもの |

(3) 許容範囲 acceptable deviation

研究終了後に最終的に許容範囲の設定を行う(研究代表医師 / 研究事務局と支援事務局・データセンター間)。臨床研究法における「不適合」とはしない。事前に設定された許容範囲内の逸脱はモニタリング報告書に掲載しない。

20. 研究の品質保証

20.1. 品質保証

20.1.1. 施設訪問監査

本研究では、臨床研究における信頼性の確保および臨床研究の対象者の保護の観点から臨床研究により収集された資料・情報の信頼性を確保するために施設訪問監査を行う。なお、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)等の影響で施設訪問監査ができない場合にはリモート監査にて実施することができる。

施設訪問監査は、研究代表医師が指名する監査担当者が実施医療機関を訪問し、原資料の直接閲覧などを行う。施設訪問監査の具体的な手順は別途手順書に定める。

監査担当者は、監査結果をまとめた「監査報告書」を、研究代表医師 / 研究事務局、研究責任医師に報告する。

20.2. 不適合の管理

20.2.1. 不適合

臨床研究法における不適合とは「臨床研究が臨床研究法施行規則または研究計画書に適合していない状態」を指す。

研究責任医師は、本研究が不適合であると知った場合には、実施医療機関の管理者に報告するとともに、速やかに研究代表医師 / 研究事務局および支援事務局・データセンターに通知する。

研究責任医師の異動に伴う研究計画書および実施計画の変更には、CRBの審査が必要であるため、一連の手続きが完了するまでには一定期間を要する。また、異動直前まで異動が公表されない場合もあるため、異動前に変更手続きを完了することは困難な場合も多い。そのため、異動によって研究責任医師が一定期間不在となったとしても、研究分担医師によって研究管理体制が維持されており、生存中の登録患者の診療体制が確保されている場合には、本研究では「不適合」には該当しない。

また、登録期間に予定登録数を超える場合があるが、本研究では「不適合」には該当しない。

20.2.2. 重大な不適合

重大な不適合とは、本研究の対象者の人権や安全性および研究の進捗や結果の信頼性に影響を及ぼすものをいう。重大な不適合に相当する可能性がある場合には、研究代表医師 / 研究事務局は状況を把握次第直ちにCRBに報告する。

(1) 適格性に関する重大な不適合

違反登録

- 適格規準を満たさないと知りながら故意に(偽って)登録した。
- 必要なインフォームドコンセントを行わずに患者登録をし、プロトコル治療を実施した。
- 適格性を判断するための原資料が確認できない(同意書の紛失も含む)。

(2) 研究計画書違反

登録患者のリスク増大に影響がある違反、または研究結果の信頼性に影響を及ぼす違反

- 重大な選択規準・除外規準違反
- 患者の安全性を脅かす中止規準違反
- 重大な併用禁止薬違反・禁止併用療法等の不遵守
- 故意または系統的な研究計画書規定の不遵守など

(3) その他の重大な不適合

- CRBの承認前または実施医療機関の管理者の承認前に研究を実施した。
- 研究継続意思に影響を及ぼす可能性がある情報を提供せずに研究を継続した。
- 研究不正(データの捏造、データの改竄等)と判断されるもの
- 個人情報の漏洩または人権侵害により登録患者への重大な影響が認められるもの

21. データの取り扱いと記録の保存

21.1. CRFの作成、変更・修正

全登録例についてCRFを作成する。

研究責任医師、または担当医師は支援事務局・データセンターが定める「入力マニュアル」に従って、CRFの作成および記載内容の変更または修正を行う。

21.2. 電子データの保管管理

支援事務局・データセンターは、電子データ処理システムを用いて CRF の入力内容を電子データとして保有するとともに以下の事項を実施する。支援事務局・データセンターは、電子データ処理システム(EDC システム)は、ER / ES 指針および FDA の 21 CFR Part 11、Guidance for Industry に準拠することを保証する。

- (1) 電子データを修正する場合、データ修正(修正日、修正者)の記録を残す。
- (2) システムのセキュリティを管理する。
- (3) 適切にデータのバックアップを行う。
- (4) 保存期間について取り決め

21.3. 記録の保存

21.3.1. 研究責任医師

患者の同意に関する記録、報告書作成のための基礎データ(診療録、検査データ等を含む、原資料)、施設が本研究の実施を承認すると証明したもの、実施医療機関において作成された記録文書については、研究責任医師・研究分担医師が保管する。保管期間は、研究終了後 5 年を経過した日までの期間とする。

21.3.2. 支援事務局・データセンター

支援事務局・データセンターは、「標準業務手順書」に従い研究代表医師 / 研究事務局が保存すべき研究に係る文書または記録を保存する。保管期間は、研究終了後 5 年を経過した日までの期間とする。

22. 研究計画の事前登録および研究計画書論文

研究実施に先立ち、事前に jRCT に登録する。研究計画書論文をしかるべき雑誌に投稿する。

23. 研究組織

23.1. 研究代表医師

工藤 正俊(研究代表医師)

近畿大学医学部 消化器内科学教室 主任教授
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
TEL: 072-366-0221(代表)
E-Mail: m-kudo@med.kindai.ac.jp

23.2. 研究事務局 (医学的判断)

上嶋 一臣

近畿大学医学部 消化器内科学教室 特命准教授
〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
TEL: 072-366-0221(代表)
E-Mail: kaz-ues@med.kindai.ac.jp

23.3. Steering Committee

相方	浩	県立広島病院
池田	公史	国立がん研究センター東病院
上嶋	一臣	近畿大学医学部
小笠原	定久	千葉大学大学院医学研究院
建石	良介	東京大学大学院医学系研究科
土谷	薫	武蔵野赤十字病院
平岡	淳	愛媛県立中央病院
森口	理久	京都府立医科大学大学院医学研究科
山下	竜也	金沢大学大学院

23.4. Study advisor(TACE)

持田	智	埼玉医科大学	医学部消化器内科・肝臓内科 教授
宮山	士朗	福井県済生会病院	中央放射線診断部長・放射線科主任部長

23.5. 効果・安全性評価委員会

竹原	徹郎	大阪大学大学院医学系研究科	内科学講座 消化器内科学教室 教授
長谷川	潔	東京大学大学院医学系研究科	外科学専攻臓器病態外科学講座 教授
吉村	健一	名古屋市立大学	医学研究科医療統計学 教授

23.6. 統計解析責任者

山本	紘司	横浜市立大学	医学部 医学科 臨床統計学 主任教授
----	----	--------	--------------------

23.7. 支援事務局

一般社団法人 九州消化器癌化学療法研究会(KSCC)
〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1 九州大学先端医療イノベーションセンター研究室 504
TEL: 092-419-7260
E-Mail: sanae.sakamoto@ks-cc.or.jp

23.8. データセンター

エイソーヘルスケア株式会社 データサイエンス本部
責任者 梨本 真広
〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル
TEL: 03-3830-1124
E-Mail: sme.info_dm@a2healthcare.com

23.9. 統計解析

P4 統計株式会社
〒158-0082 東京都世田谷区等々力 5-11-14
TEL: 03-6326-1958
E-Mail: hamano@p4st.jp

※本研究の解析は、統計解析責任者の指示・承認の下、統計解析計画書の作成および解析業務を P4 統計株式会社が担当する。なお、P4 統計株式会社は、一般社団法人 九州消化器癌化学療法研究会(KSCC)との契約に基づく委託業務として実施する。

23.10.監査

エイソーヘルズケア株式会社 信頼性保証部 薬事監査室
 責任者 永松 純一
 〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後樂園ビル
 TEL: 03-3830-1127
 E-Mail: nagamatsu-j@a2healthcare.com

23.11.モニタリング担当機関

エイソーヘルズケア株式会社 データサイエンス本部
 責任者 梨本 真広
 〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後樂園ビル
 TEL: 03-3830-1124
 E-Mail: sme.info_dm@a2healthcare.com

23.12.調整・管理実務担当機関

近畿大学医学部 消化器内科学教室
 工藤 正俊
 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2
 TEL: 072-366-0221(代表)
 E-Mail: m-kudo@med.kindai.ac.jp

23.13.共同研究者・資金提供者

中外製薬株式会社 メディカルアフェアーズ本部 西 和彦
 〒103 - 8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
 TEL: 03-3273-0866

【参考】各役職の役割

研究代表医師:	研究事務局からの提言に基づき、研究の最終判断を行う。
Steering Committee (SC):	プロトコルの作成および研究事務局からの提言に基づき、研究運営に関する方針案を検討し、研究事務局、研究代表医師と協議を行う。
Study advisor (TACE):	TACE レトロのヒストリカルデータ収集にあたり、専門的知見からのアドバイスをを行う。
効果・安全性評価委員会:	研究の中止、プロトコル改訂、重篤な有害事象の評価を行う。
統計解析責任者:	本研究の症例数設計、評価項目の解析結果について最終承認を行う。
統計解析	統計解析責任者の指示の下、本研究の評価項目の解析等の実務を行う。
支援事務局:	各種手続き支援・モニタリング・監査データマネジメント(一部)・公表支援・研究費支払等を行う。
研究事務局(医学的判断):	研究実施に関する医学的判断、研究運営に関する取り決めの策定を行い、SC へ提言を行う。

23.14.実施医療機関

実施医療機関については SC が選定する。選定された施設は、研究実施可否について検討を行う。決定した実施医療機関は別紙 1 で定める。

23.15. 認定臨床研究審査委員会(CRB)

九州大学病院臨床研究審査委員会
 〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出三丁目 1 番 1 号
 TEL: 092-642-5082
 担当: 九州大学病院 事務部研究支援課

24. 研究結果の発表

24.1. 学会発表および論文発表における Authorship

研究結果の学会発表および論文発表の発表者 / 共著者については、研究への貢献度等を考慮し、最終的に SC で決定する。すべての共著者は International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) の著者資格に合致した者のみとする。

24.2. 研究の発表先

有力な国内、国際学会において研究成果を発表する。学会報告の内容は最終的に論文としてまとめ、専門雑誌に投稿する。

25. 主要評価項目報告書・総括報告書

主要評価項目報告書、総括報告書の作成から公表について規定する。なお、主たる解析が最終解析となる場合には、主要評価項目報告書は作成せず、総括報告書を作成する。

25.1. 主要評価項目報告書

研究代表医師は主たる解析レポートをもとに、主たる解析レポート発行日から 6 ヶ月以内に、primary endpoint に関する解析結果とその解釈を含めた「主要評価項目報告書」を作成する。

主要評価項目報告書は、SC の承認を得た後、主たる解析レポートとともに CRB に提出する。

研究代表医師は、CRB 承認から 1 ヶ月以内に主要評価項目報告書の概要を jRCT に公開するとともに厚生労働大臣へ提出する(論文未公表の場合には、jRCT での概要の公開は行わず、論文公表後速やかに行う)。承認された主要評価項目報告書は実施医療機関の研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者へ提出する。

25.2. 総括報告書

研究代表医師は、最終解析レポートをもとに最終解析レポート発行日から 1 年以内に、本研究の対象の背景情報(年齢、性別等)、研究デザインと研究進捗状況、各エンドポイントに関する解析結果、研究全体の結論、結果の解釈と考察などを含む「総括報告書」を作成する。

総括報告書は、SC の承認を得た後、最終解析レポートとともに CRB 審査へ提出する。

研究代表医師 / 研究事務局は、CRB の承認が得られてから 1 ヶ月以内に、総括報告書の概要(規則第 24 条別紙様式 1 終了届出書)を jRCT に公開する(論文未公表の場合には、jRCT での概要の公開は行わず、論文公表後速やかに行う)。jRCT への公表とあわせて、総括報告書の概要に研究計画書と説明同意文書を添えて厚生労働大臣へ提出する。

承認された総括報告書は各実施医療機関の研究責任医師を通じて各実施医療機関の管理者へ提出する。

25.3. 研究終了

総括報告書の概要が jRCT に公開された日をもって、「研究終了」とする。なお、患者登録がなかった施設においては、研究代表医師が実施医療機関から当該施設を取り下げる旨を記載した変更申請依頼書(臨床研究に係る統一書式 3)および実施計画事項変更届書(省令様式第二)を CRB に提出し、承認を得た後に、厚生労働大臣へ届け出ることにより、当該施設を実施医療機関から取り下げることができる。実施計画事項変更届書が地方厚

生局により受理されたら、当該施設の研究責任医師は、実施医療機関の管理者へ取り下げを報告する。

26. 本研究に関する情報公開

本研究の概要、進捗状況、主な結果は jRCT (<https://jrct.niph.go.jp/>) で公開する。

27. 参考文献

1. 国立がん研究センターがん情報サービス「がんの統計'19」(国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターがホームページに最新版を更新):
https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2019/cancer_statistics_2019_data_J.pdf
2. 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センターがホームページに最新版を更新): https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html
3. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003;362(9399):1907-17.
4. Tateishi R, Uchino K, Fujiwara N, et al. A nationwide survey on non-B, non-C hepatocellular carcinoma in Japan: 2011-2015 update. *J Gastroenterol*. 2019;54(4):367-76.
5. 一般社団法人 日本肝臓学会編. 肝癌診療ガイドライン 2017 年版. 金原出版株式会社. 2017.
6. 一般社団法人 日本肝臓学会編. 肝癌診療ガイドライン 2017 年版(補訂版):
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/examination_jp_2017_Correct
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
8. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):550-8.
9. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9319):1734-9.
10. Arizumi T, Ueshima K, Minami T, et al. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2015;4(4):253-62.
11. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization. *Oncology*. 2014;87(6):330-41.
12. Kudo M, Arizumi T, Ueshima K, et al. Subclassification of BCLC B Stage Hepatocellular Carcinoma and Treatment Strategies: Proposal of Modified Bolondi's Subclassification (Kinki Criteria). *Dig Dis*. 2015;33(6):751-8.
13. Arizumi T, Minami T, Chishina H, et al. Time to Transcatheter Arterial Chemoembolization Refractoriness in Patients with Hepatocellular Carcinoma in Kinki Criteria Stages B1 and B2. *Dig Dis*. 2017;35(6):589-97.
14. Kimura H, Ohkawa K, Miyazaki M, et al. Subclassification of patients with intermediate-stage (Barcelona Clinic Liver Cancer stage-B) hepatocellular carcinoma using the up-to-seven criteria and serum tumor markers. *Hepatol Int*. 2017;11(1):105-14.
15. 一般社団法人 日本肝臓学会編. 肝癌診療マニュアル第 4 版. 医学書院. 2020.
16. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359(4):378-90.
17. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391(10126):1163-73.
18. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-905.
19. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
20. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):859-70.

21. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(2):282-96.
22. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, et al. Randomised, multicentre prospective trial of transarterial chemoembolisation (TACE) plus sorafenib as compared with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma: TACTICS trial. *Gut.* 2020;69(8):1492-501.
23. Lee MS, Ryoo BY, Hsu CH, et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (GO30140): an open-label, multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):808-20. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020;21(7):e341.
24. Llovet JM, Montal R, Villanueva A. Randomized trials and endpoints in advanced HCC: Role of PFS as a surrogate of survival. *J Hepatol.* 2019;70(6):1262-77.
25. Cheng AL, Raoul JL, Lee HC, et al. An international observational study to assess the use of sorafenib after transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: OPTIMIS interim analysis. Poster session presented at: World Conference on Interventional Oncology (WCIO) 2017; 2017 Jun 8–11; Boston, Massachusetts.
26. 日本臨床腫瘍研究グループ (Japan Clinical Oncology Group: JCOG). 有害事象共通用語規準 v5.0 日本語訳 JCOG 版: http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv5J_20181106_v21_1.pdf
27. 平岡淳、熊田卓、糸林詠、他. 新しい肝予備能評価・albumin-bilirubin (ALBI)-grade を用いた肝癌ラジオ波治療における予後予測～JIS スコア変法・ALBI-T スコアの有用性～. *肝臓.* 2016 年 57 巻 7 号 312-9.
28. Hiraoka A, Kumada T, Tsuji K, et al. Validation of Modified ALBI Grade for More Detailed Assessment of Hepatic Function in Hepatocellular Carcinoma Patients: A Multicenter Analysis. *Liver Cancer.* 2019;8(2):121-9.
29. Hales RK, Banchereau J, Ribas A, et al. Assessing oncologic benefit in clinical trials of immunotherapy agents. *Ann Oncol.* 2010;21(10):1944-51.
30. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.

28. 付録

付録1 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)

PS	内容
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例: 軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことはすべて可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

付録2 Child-Pugh 分類

採点法

測定項目	観測所見による点数		
	1点	2点	3点
ビリルビン(mg/dL)	< 2.0	2.0~3.0	> 3.0
アルブミン(g/dL)	> 3.5	2.8~3.5	< 2.8
プロトロンビン時間 ^a 、 凝固時間(秒)	1.0~3.0	4.0~6.0	> 6.0
INR(国際標準比)	< 1.7	1.7~2.3	> 2.3
腹水	なし	軽度~中等度 (利尿剤反応性)	重度 (利尿剤不応性)
脳症(グレード)	なし	軽度~中等度 (Grade 1または2)	重度 (Grade 3または4)

INR: international normalized ratio

^a 延長時間

分類

点数	クラス
5~6	A
7~9	B
10~15	C

参考文献

Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: The liver and portal hypertension. Edited by Child CG. Philadelphia, Saunders. 1964:50-64.

Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. Br J Surg. 1973;60:646-9.

付録3 Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (mRECIST)

以下は、Lencioni Rらの文献¹からの抜粋であり、一部 Llovet JMらの文献⁷による改変を加えた。

mRECISTによる奏効と進行の評価の要約

以下に American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)-Journal of the National Cancer Institute (JNCI) ガイドラインポジションペーパー²による主要な勧奨事項のいくつかについて敷衍し、詳述する。

奏効評価の標準化

1. 画像取得

mRECIST の適切な適用において、画像取得プロトコールを最適化し、追跡調査を通して同一のプロトコールを一貫して使用することが重要である。患者の追跡調査は、造影スパイラル CT(マルチスキャナーの使用が望ましい)または造影ダイナミック MRI のいずれかを用いて行うことができる。医学的に禁忌でない場合は、すべての CT または MRI 検査において造影剤静注が推奨される。造影検査では、肝臓の 2 相の画像を取得することが必須である。初回撮像時に全肝で高品質の動脈相画像を取得し、2 回目撮像時に全肝で高品質の門脈相画像を取得できるように、造影剤注入のタイミングを図ることが必要である。平衡相で取得された遅延像は有用であるが、必須ではなく、臨床実践での一貫として行う場合にのみ行うべきである。非常に薄いスライス厚でのスキャンが可能なマルチスライス CT スキャナーでは、小病変の見逃しを防ぐため、画像読影および解釈に隣接スライスを用いることが必須であることに留意する必要がある。例えば、従来のスライス厚 5mm で再構成スライス厚 5mm の隣接スライスでの解析は許容されるが、スライス厚 2.5mm で再構成スライス厚 5mm での解析は許容されない。

2. 画像解釈

試験間での比較可能性を確保するために、肝細胞癌の臨床試験において、肝細胞癌の治療効果判定用の mRECIST を適切に使用して、奏効率および進行までの期間を評価するためには、統一された画像取得パラメータ、厳格な品質管理、および複数の第三者による盲検下読影評価が必須である。そのため、専門家パネルは、画像解釈について、実施医療機関の医師による読影ではなく、中央判定を採用することを推奨した。第三者である放射線医師が画像データの質的および量的評価を実施する責任を担うことになる。第三者である放射線医師は、ベースライン時の画像を評価して全体的な腫瘍量を判定し、これをその後の計測での対照として用いる。その後、画像の各追跡調査時に腫瘍の治療効果を判定する。総合効果判定には、RECIST によれば、標的病変での治療効果、非標的病変での治療効果、および新病変の評価が含まれる。

3. ベースラインにおける腫瘍病変の評価

RECIST によれば、ベースラインにおける腫瘍病変は以下の通りに分類される: 測定可能(スパイラル CT スキャンで少なくとも 1 方向で 1cm 以上であり、正確な測定が可能な病変)または測定不能(小病変[スパイラル CT スキャンで最長径が 1cm 未満]および真に測定不能な病変を含む、その他の病変)。最初の RECIST ガイドラインでは、浸潤のあるすべての臓器を反映するように、測定可能病変を、臓器ごとに 5 個まで、および全体で 10 個まで、標的病変として特定して、ベースラインとして記録して測定することが必要としていた。最新の RECIST ver. 1.1 では、標的病変として選択する病変数を減らし、臓器ごとに 2 個まで、および全体で 5 個までとしている³。実際、大規模なプロスペクティブデータベースの解析では、患者当たりの評価病変数が 5 病変と 10 病変とで、全奏効率に影響を及ぼさず、無増悪生存期間に対する影響はわずかであった⁴。標的病変はサイズ(最長径を有するもの)および正確に繰り返し測定することに適していることに基づき選択しなければならない。その他のすべての病変(または、病変部位)は非標的病変として特定され、また、ベースラインに記録しなければならない。これらの病変の測定は必要ではないが、各病変の有無は、追跡調査を通じて注意しておかなければならない。

mRECIST に基づく治療効果の評価において、生存腫瘍の長径の測定は、典型的な病変の場合にのみ適用さ

れると理解している。逆に、造影効果のない非典型的な病変、および肝外の腫瘍ニッチでは、従来の RECIST による腫瘍全体の最長径の測定が適用されるべきである。

肝細胞癌での mRECIST によるベースラインにおける評価の基本概念および主要ポイントを以下に示す(注: 原文 1 の記載を文献 7 の Box 1 の記載に差し替えた)。

標的病変

標的病変の選択:

- 動脈相において濃染し、正確に繰り返し測定することに適しているように見える最長径が 1cm 以上の肝内腫瘍病変を特定する。これらの特性を有する病変を 2 個まで、典型的な肝内腫瘍病変として選択する。
- 典型的な肝内腫瘍病変が 2 個特定されたら、次のポイントに移動する。さもなければ、正確に繰り返し測定することに適しているように見えるが、動脈相において濃染を示さない、最長径が 1cm 以上の肝内腫瘍病変を特定する。これらの特性を有する病変は、肝内腫瘍病変の合計数(典型的病変+非典型的病変)が 2 個を超えないように、非典型的な肝内腫瘍病変として選択することができる。
- 正確に繰り返し測定することに適しているように見える、最長径が 1cm 以上の肝外腫瘍病変を特定する。これらの特性を有する病変は、標的病変の合計数(肝内病変+肝外病変)が 5 個を超えないように、臓器ごとに 2 個まで選択することができる。
- リンパ節を肝外標的病変として選択する場合は、短径が 1.5cm 以上(ただし、肝門リンパ節では 2cm 以上)のものとする。

標的病変の測定:

- 典型的な肝内腫瘍病変である生存腫瘍の最長径を、広範囲にわたる内部壊死部位を避けて、測定する。
- 非典型的な肝内標的病変およびリンパ節以外の肝外標的病変である腫瘍全体の最長径を測定する。
- リンパ節の標的病変の短径を測定する。
- ベースラインにおける標的病変の径の合計を計算する。

治療による奏効と腫瘍の進行の定義

1. 標的病変における腫瘍縮小効果の判定

RECIST ガイドラインでの標的病変における腫瘍縮小効果の判定定義を以下に示す。

- 完全奏効(CR): すべての標的病変の消失
- 部分奏効(PR): ベースラインの径和に比して、すべての標的病変の径和が30%以上減少
- 進行(PD): ベースラインを含む研究中の最小の径和に比して、標的病変の径和が20%以上増加、または1つ以上の新病変が出現
- 安定(SD): ベースラインを含む研究中の最小の径和に比して、PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大もない。

肝細胞癌の治療効果判定用の mRECIST では、標的病変における腫瘍縮小効果の判定について、RECIST から以下の変更を行った(表 28-1)。

- CR: すべての標的病変の腫瘍濃染の消失
- PR: ベースラインの径和に比して、生存(動脈相における濃染)標的病変の径和が 30%以上減少
- PD: ベースラインを含む研究中の生存(濃染)標的病変の最小の径和に比して、生存(濃染)標的病変の径和が 20%以上増加
- SD: PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大もない。

表 28-1: 標的病変における腫瘍縮小効果の判定: RECIST および AASLD-JNCI ガイドラインに基づく肝細胞癌の
治療効果判定用の mRECIST

RECIST	肝細胞癌の治療効果判定用の mRECIST
CR: すべての標的病変の消失	CR: すべての標的病変の腫瘍濃染の消失
PR: ベースラインの径和に比して、すべての標的病変の径和が 30%以上減少	PR: ベースラインの径和に比して、生存(動脈相における濃染)標的病変の径和が 30%以上減少
SD: PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大もない	SD: PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大もない
PD: ベースラインを含む研究中の最小の径和に比して、標的病変の径和が 20%以上増加	PD: ベースラインを含む研究中の生存(濃染)標的病変の最小の径和に比して、生存(濃染)標的病変の径和が 20%以上増加

AASLD = American Association for the Study of Liver Diseases; JNCI = Journal of the National Cancer Institute;

mRECIST = modified response evaluation criteria in solid tumors; CR = complete response; PR = partial response;

SD = stable disease; PD = progressive disease; RECIST = response evaluation criteria in solid tumours

生存腫瘍の最長径の測定は、部分的な内部壊死を示す病変部では困難なことがある(図 28-1.)。その場合は、以下の点を考慮すること。

- 生存腫瘍の最長径の測定は、CT または MRI の動脈相で、生存する血管新生を伴う腫瘍組織と濃染しない壊死組織の造影効果が最大の時に行う。
- 生存腫瘍の最長径は、必ずしも、ベースライン時の長径を測定したのと同じ断面で探す必要はなく、CT または MRI スキャンの十分に慎重な検索が必要である。
- 生存腫瘍の長径の測定では、壊死が多く介在する部位を含めてはならない。

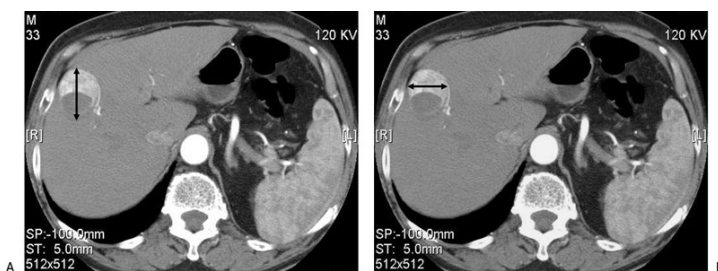


図 28-1: 肝細胞癌への mRECIST による評価の適用。CT スキャンの動脈相での標的病変における腫瘍縮小効果の判定。(A) RECIST に基づく腫瘍全体の最長径の測定および (B) 肝細胞癌の治療効果判定用の mRECIST に基づく生存腫瘍の最長径の測定。

生存腫瘍の径和が 30%以上減少すること(mRECIST に基づき PR と判定するための閾値)は、生存腫瘍の体積の 65%の減少に相当することに注意すること。一方、生存腫瘍の径和が 20%以上増加すること(mRECIST に基づき PD と判定するための閾値)は、生存腫瘍の体積の 73%以上の増加に相当する。専門家パネルは、将来の臨床試験・研究において、PR および PD を判定するために体積を直接に測定することが優先事項であると認めている。

2. 非標的病変における腫瘍縮小効果の判定

RECIST ガイドラインでの非標的病変群における腫瘍縮小効果の判定に使用する規準の定義を以下に示す。

- CR: すべての非標的病変が消失
- 不完全奏効(IR) / SD: 1つ以上の非標的病変が残存
- PD: 1つ以上の新病変が出現および / または既存の非標的病変が明らかに病勢進行

肝細胞癌の治療効果判定用の mRECIST では、非標的病変における腫瘍縮小効果の判定において腫瘍壊死を考慮することが必要とされる。非標的病変における腫瘍濃染の消失は非標的病変の消失と同等であるとみなされ、非標的病変の CR と判定される。1 つ以上の非標的病変における腫瘍濃染の残存は 1 つ以上の非標的病変の残存と同等であるとみなされ、IR / SD と判定される。1 つ以上の新病変が出現および / または既存の非標的病変が明らかに病勢進行は PD と判定される。

肝細胞癌および肝硬変を有する患者の非標的病変の腫瘍縮小効果の判定に関する特別の注意点を以下に示す。

1. 門脈血栓症: 悪性の門脈血栓症は、治療中に悪性の血栓症を一貫して測定することが困難であるため、測定不能病変とみなす。悪性の血栓症の範囲を測定することは、腫瘍以外の血栓症の要素が存在する可能性があるため、妨げられる可能性がある。
2. 肝門部リンパ節: 肝門部で検出されるリンパ節は、リンパ節の短軸が 20mm 以上の場合は悪性と考えられる。実際、肝門部の反応性リンパ節が認められることは、肝細胞癌の有無にかかわらず、肝硬変の患者で通常認められる所見である。リンパ節の短径は、固形がんによる浸潤の有無を判定するために、画像診断医が通常用いている径である。
3. 胸水および腹水: RECIST 初版では、測定可能病変が奏効または SD の規準に該当するかを判定する際に、治療中に出現または悪化した滲出液が癌性のものであるかの細胞学的確認が必要と規定されていた。その場合、採取液の細胞学的検査により、奏効または SD (滲出液は治療による副作用である可能性がある) と PD (滲出液が癌性のものであることが確認された場合) とを判別することが許容される。肝細胞癌の治療効果判定用の mRECIST の専門家パネルは、この問題を肝硬変の患者での肝細胞癌における重要度の高い問題と考えた。腹水の出現または増量は、肝硬変の患者での治療中に通常認められる事象であり、それは基礎疾患である慢性肝疾患の悪化によるもので、癌の進行とは関連がない可能性がある⁵。その他の滲出液(胸水等)も癌の進行とは関連がなく、肝機能不全によるものである可能性がある。したがって、肝細胞癌の治療効果判定用の mRECIST では、治療中に出現または悪化した滲出液(特に腹水)が癌性のものであるかの細胞学的確認は、測定可能病変が奏効または SD の規準に該当した場合に必要なことを強調している。肝細胞癌患者において腹膜癌腫症は非常にまれな事象であることは強調しておきたい。

3. 新病変

新規に検出された限局性肝病変が真の肝細胞癌であるかを判断することは、肝硬変の患者では困難である。その理由は、肝硬変と関連する病理学的異常の変化(大再生結節または異形成結節等)が小さな癌と区別できないためである。さらに、最新の CT または MRI による通常行われる肝濃染の肝臓の時相の明確な区分により、肝硬変の患者の肝臓において、多くは異常な肝濃染の部位に生じる滲出液の異常の存在と関連して、新たな問題が生じている。多くの場合、それらの滲出液の異常は、門脈系の選択的障害により生じる動脈の高度濃染部位として検出される。それらの滲出液の異常は、結局、限局性肝病変に類似し、またはそれを隠す可能性があり、解釈の誤りにつながる新たな重要な原因となる。

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) の肝細胞癌の臨床的管理に関する診療ガイドラインでは、肝硬変患者における画像診断について厳格な規準を勧奨している⁶。組織学的診断によらない非侵襲的な肝細胞癌の診断は、長径が 1cm 以上の病変について、ダイナミック画像診断試験で肝細胞癌の典型的な造影パターン(すなわち、門脈相または平衡相でのウォッシュアウトを伴う動脈相での動脈増強)を示した場合に可能となる。肝硬変患者における診断目的では、確定診断には、長径が 1~2cm の腫瘍では 2 種類の方法(CT および

MRI)が必要となり、長径が2cmを超える腫瘍では1種類の方法が必要となる。

腫瘍の進行の評価について、これらの概念は、進行の様式の枠組みにおける特殊性を考慮して、mRECISTによる評価案で採用された(図 28-2)。

- 新規に検出された肝結節は、最長径が1cm以上で、結節がダイナミック画像で肝細胞癌の典型的な造影パターン(すなわち、門脈相または平衡相でのウォッシュアウトを伴う動脈相での動脈増強)を示した場合に、肝細胞癌と分類され、進行と判定される。
- 肝病変の大きさが1cmを超え、典型的な造影パターンを示さない場合は、その後の画像検査で1cm以上の増大が認められる場合に肝細胞癌と診断することが可能となる。
- 個々の放射線学的事象は、厳格な規準が満たされたのが後の放射線学的検査であっても、それが画像上で最初に検出された時点に遡って進行と判定される。



図 28-2: 肝細胞癌へのmRECISTによる評価の適用。新病変。肝細胞癌の患者の治療後の追跡調査で得られたCTスキャン(主な腫瘍は非表示)。測定時点1のスキャン(A: 動脈相、B: 静脈相)では、新病変が確認される(→)。小病変は1cm未満であり、不明瞭(equivocal)と判断される。測定時点2のスキャン(C: 動脈相、D: 静脈相)では、腫瘍は1cm以上となり、肝細胞癌の特徴的な造影パターン(静脈ウォッシュアウトを伴う動脈増強)を示す。病変を肝細胞癌と診断する規準は測定時点2でのみ満たされたが、進行は測定時点1(該当病変が最初に検出された時点)に遡って判定されなければならない。

総合効果判定規準

肝細胞癌の治療効果判定用のmRECISTにおいて、患者の総合効果の判定は、RECISTと同様に、標的病変、非標的病変および新病変の腫瘍縮小効果の組み合わせに基づき行う(表 28-2)。1つ以上の新病変が出現した場合は、標的病変および非標的病変の腫瘍縮小効果がいずれであってもPDと判定されることに注意すること。そのため、不明瞭な病変を新規の肝細胞癌と過度に評価してしまうことにより、放射線画像による評価項目(腫瘍の治療効果または疾患進行までの期間等)を有する研究の結果に重大な影響を及ぼす。したがって、新規に検出された限局性肝病変が、上記の規準を満たさない場合は、不明瞭とみなし、疾患進行と結論づけるべきではない。

表 28-2: mRECISTにおける総合効果判定規準: 標的病変および非標的病変を有する患者

(新病変の有無は問わない)

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	IR / SD	なし	PR
PR	Non-PD	なし	PR
SD	Non-PD	なし	SD
PD	問わない	あり または なし	PD
問わない	PD	あり または なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

CR: complete response, IR: incomplete response, mRECIST: modified response evaluation criteria in solid tumors, PD: progressive disease, PR: partial response, SD: stable disease

参考文献

<原文>

1. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis. 2010;30(1):52-60.

<原文に記載された参考文献>

2. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2008;100(10):698-711.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.
4. Bogaerts J, Ford R, Sargent D, et al; RECIST Working Party. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. Eur J Cancer. 2009;45(2):248-60.
5. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol. 2006;44(1):217-31.
6. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005;42(5):1208-36.

<その他参考文献>

7. Llovet JM, Lencioni R. mRECIST for HCC: Performance and novel refinements. J Hepatol. 2020;72(2):288-306.

付録4 固形癌の治療効果判定のための規準、第1.1版 (RECIST ver. 1.1)

以下は「固形癌の治療効果判定のための規準」第 1.1 版 (RECIST ver. 1.1) (Eisenhauer et al. 2009) からの抜粋である。意味を明確にするために、原本に多少の修正と説明を付け加えた¹。

腫瘍の測定可能性

ベースライン時に、腫瘍病変およびリンパ節を、以下の規準に基づいて「測定可能 (measurable)」、「測定不能 (non-measurable)」のいずれかに分類する。すべての測定可能および測定不能病変を、スクリーニング時、および研究計画書に規定する腫瘍評価時点において評価する。病勢進行が疑われる場合、临床上の必要に応じて追加の評価を実施することができる。

測定可能病変の定義

腫瘍病変

少なくとも 1 方向で正確な測定が可能であり (測定断面における最大径 (長径) を記録する)、かつ以下のいずれかのサイズ以上のもの。

- CT または MRI で 10mm (CT / MRI スキャンのスライス厚 / 間隔は 5mm 以下)
- 臨床的評価としての測径器 (caliper) による測定で 10mm (測径器により正確に測定できない病変は測定不能として記録する)
- 胸部 X 線写真で 20mm

リンパ節病変

病的な腫大と判断され、かつ測定可能なリンパ節は、CT で評価した短軸の径 (短径) が 15mm 以上のものとする (CT のスライス厚は 5mm 以下を推奨)。ベースライン時およびフォローアップ中は、短径のみを測定および追跡する。リンパ節測定の詳細を以下に記載する (「標的病変および非標的病変の識別」および「径和の算出」参照)。

測定不能病変の定義

測定不能な腫瘍病変には、小病変 (長径が 10mm 未満の腫瘍病変または短径が 10mm 以上 15mm 未満であるリンパ節病変)、および真の測定不能病変が含まれる。真の測定不能病変とみなされる病変には次のものがある。軟膜髄膜病変、腹水、胸水または心嚢水、炎症性乳がん、皮膚や肺のリンパ管症、腹膜播種、視触診では認識できるが再現性のある画像検査法では測定可能ではない腹部腫瘍や腹部臓器の腫大。

病変の測定可能性に関して特に考慮すべき点

骨病変、嚢胞性病変、局所療法の治療歴のある病変に関しては、以下に示すコメントを参照のこと。

骨病変:

- 骨病変測定の画像検査法として、T-99m 骨シンチグラフィ、フッ化ナトリウムを用いた陽電子放出断層撮影 (NaF-PET)、単純 X 線撮影は適切ではないと考えられる。しかしこれらの手法は、骨病変の存在または消失を確認することには使用可能である。
- 同定可能な軟部組織成分を含み、CT や MRI などの横断画像により評価できる溶骨性骨病変や溶骨性造骨性混合骨病変は、軟部組織成分が上述した測定可能の定義を満たす場合には、測定可能病変とすることができる。
- 造骨性骨病変は測定不能である。

嚢胞性病変:

¹ 本文書内での明確性および整合性維持のため、原著内にあった項番号および他項への参照指示は削除し、軽微な変更を行った。

- 画像診断所見により定義される単純嚢胞の規準を満たす病変は、その定義上、当然単純嚢胞であることから、腫瘍病変とみなすべきではない(測定可能病変・測定不能病変のいずれでもない)。
- 嚢胞性転移によると思われる「嚢胞性病変」が、上述の測定可能な定義を満たす場合には、測定可能病変とすることができる。ただし、同一患者で他に非嚢胞性病変が認められる場合は、非嚢胞性病変を標的病変に選択することが望ましい。

局所療法の治療歴のある病変:

- 過去の放射線治療の照射野内や、その他の局所療法が影響する範囲に存在する腫瘍病変は、病変が病勢進行を示さない限り、通常、測定可能とはしない。

病変評価法

すべての測定値はメートル法で記録する。臨床的評価(視触診)の場合は測径器を用いて測定する。すべてのベースライン評価は、治療開始前で、可能な限り治療開始に近い時期に行う。早くとも治療開始前 4 週以内に実施されなければならない。

標的病変や非標的病変として報告される各病変を記録するにあたっては、ベースラインおよび研究期間を通じて、同一の評価法かつ同一の技術を用いなければならない。常に、画像診断に基づく評価を優先して選択するものとする。

臨床的病変:

臨床的病変(皮膚の小結節など)は、表在性で、かつ測径器により測定した直径が 10mm 以上の場合にのみ測定可能とする。皮膚病変の場合、病変のサイズの測定ができるように、定規を写し込んだカラー写真により記録することが推奨される。

胸部 X 線写真

特に新病変を発見するという点において、CT は単純 X 線よりも感度が高いため、病勢進行が重要な評価項目である場合は胸部 CT が胸部 X 線写真より望ましい。ただし、病変の輪郭が明瞭で空気を含む肺で囲まれている場合には、胸部 X 線写真でその病変を測定可能とみなすことができる。

CT および MRI スキャン

効果判定のために選択された病変を測定する方法として、現時点では CT が最も広く利用可能で、最も再現性に優れた方法である。本ガイドラインでは、CT スライス厚が 5mm 以下であるとの仮定に基づいて、CT で描出された病変の測定可能性を定義した。CT のスライス厚が 5mm を超える場合、測定可能病変のサイズの最小値はスライス厚の 2 倍とする。MRI も許容される。

登録前に患者がアレルギーや腎不全のために経静脈性造影剤を用いた CT 撮影を実施できないことがあらかじめ明らかな場合、ベースライン評価および研究中に、単純 CT と MRI(経静脈性造影剤なし)のいずれを用いるかは、研究対象の腫瘍の種類や疾患の解剖学的部位を考慮して決定する。また、ベースライン評価時の造影 CT 実施後に造影剤が禁忌となった場合も同様に、単純 CT、造影 MRI、単純 MRI のいずれを用いるかは、研究対象の腫瘍の種類や疾患の解剖学的部位に基づいて決定し、もし可能であればその時点までの検査との比較ができる最適なものを選択すべきである。このように他の方法での代替が可能か否かは、患者ごとに画像診断医と相談して判断する。代替が不可能な場合にはその患者でのその時点以降の効果は評価不能(NE)とすべきである。以上のように、異なるモダリティを用いた標的病変の測定、および非標的病変や新病変の解釈においては、新しいモダリティを用いた場合と同じ病変のサイズが異なって描出されることがあるため注意が必要である。

内視鏡検査、腹腔鏡検査、超音波検査、腫瘍マーカー、細胞診、組織診

内視鏡検査、腹腔鏡検査、超音波検査、腫瘍マーカー、細胞診、および組織診は、客観的腫瘍評価に使用する

ことができない。

腫瘍組織量の評価

客観的奏効または将来の病勢進行を評価するためには、ベースライン評価における全体的な腫瘍量(overall tumor burden)を評価し、それを経過中の測定値の対照として使用することが必要である。

標的病変および非標的病変の識別

ベースライン評価において 2 個以上の測定可能病変を認める場合、すべての浸潤臓器を代表する、合計が最大 5 個(各臓器につき最大 2 病変)までの病変を標的病変として選択し、これらについてベースライン評価での測定値を記録する。すなわち、浸潤臓器が 1 臓器の場合は最大で 2 病変(1 部位)、2 臓器の場合は最大で 4 病変(2 部位)を記録する。それらの臓器のその他の病変は(たとえ測定可能でも)非標的病変とみなす。

標的病変は、病変のサイズ(最大径が測定可能な病変)に基づいて選択され、すべての浸潤臓器を代表するものであるべきである。更にこれに加えて、再現性をもった繰り返し測定が可能な病変でなければならない。時には、最大の病変が再現性のある測定に適さない場合もあるが、その場合は、再現性のある測定が可能な、次に大きな病変を選択すべきである。

リンパ節は、腫瘍の浸潤がない場合でも画像により描出され得る正常な解剖学的構造物であるため、特に言及しておく必要がある。上述したように、測定可能と定義され、標的病変に選択され得る病的なリンパ節腫大(pathological nodes)とは、CT での短径が 15mm 以上であるものでなければならない。これらのリンパ節は短径のみをベースライン評価の径の和に加える。リンパ節の短径は、固形がんによる浸潤の有無を判定するために、画像診断医が通常用いている径である。リンパ節のサイズは通常、撮影面上の 2 方向で報告される(CT の場合、これはほぼ常に横断面である。MRI では、横断面、矢状断面、冠状断面のいずれもあり得る)。これらの測定値のうち小さい方の値が短径である。たとえば、腹部リンパ節の測定値が 20mm × 30mm の場合、短径は 20mm であり、測定可能なリンパ節病変とされる。この例では、リンパ節のサイズの測定値として 20mm を記録すべきである。他の病的リンパ節腫大(短径が 10mm 以上 15mm 未満)はすべて、非標的病変とされる。ベースライン評価にて短径が 10mm 未満のリンパ節は病的ではない(病変ではない)とみなされるため、記録または追跡すべきではない。

標的病変以外の、リンパ節病変を含む他のすべての(測定可能または測定不能)病変(または病変部位)は非標的病変とし、これもベースライン評価時に記録する。測定の必要はない。同一臓器内の複数の非標的病変は、1 項目として症例報告書(CRF)に記録することができる(「複数の腫大骨盤リンパ節」や「多発肝転移」など)。

径和の算出

すべての標的病変の径(非リンパ節病変では長径、リンパ節病変では短径)の和は、腫瘍組織量の測定値として、ベースライン時および以後の毎回の腫瘍評価時に算出する。

リンパ節の測定

ベースライン評価時に、標的病変として選択したリンパ節病変は、研究中に 10mm 未満に縮小した場合でも、短径の実測値(ベースライン評価時と解剖学的に同一の断面において測定)を常に記録する。したがって、正常リンパ節は短径が 10mm 未満のものと定義されていることから、リンパ節を標的病変に含めた場合、完全奏効の規準が満たされていても、径和がゼロではないことがある。

小さすぎて測定不能となった病変の測定

ベースライン時に記録された標的病変(リンパ節および非リンパ節)は、研究期間中の以後の評価時に、たとえ非常に小さくとも(たとえば 2mm)、そのすべての実測値を記録する。ただし、ベースラインで標的病変として記録された病変やリンパ節が、CT できわめてかすかにしか描出されなくなることもあるため、そのような場合、正確な測定値を出せない画像診断医は、それらを「小さすぎて測定不能(too small to measure)」と報告することができる。この場合でも、以下に従って数値を CRF に記録しなければならない。

- おそらく病変は消失したであろうと画像診断医が判断する場合は、測定値を0mmとして記録する。
- かすかに視認でき、病変が残存していると判断されるが小さすぎて測定不能な場合には、5mmのデフォルト値を割り当て、「小さすぎて測定不能(too small to measure)」にチェックを付ける。(注: リンパ節: 正常の場合でも通常認識可能なサイズがあり、また後腹膜腔のように病変が脂肪で囲まれていることも多いため、実際に画像診断医が「小さすぎて測定不能(too small to measure)」と報告する可能性は低いと思われる。しかし、リンパ節においても、非リンパ節病変と同様に、かすかに視認でき、病変として残存していると判断されるが小さすぎて測定不能な場合には、5mmのデフォルト値を割り当て、「小さすぎて測定不能(too small to measure)」にチェックを付ける。)

ただし、繰り返しとなるが、画像診断医が実測値を示せる場合には、径が 5mm 未満であってもその値を記録すべきであり、「小さすぎて測定不能(too small to measure)」にチェックを付けてはならない。

治療中に分裂または融合した病変の測定

非リンパ節病変が分裂して「断片」になった場合、標的病変の径和の算出に際しては、断片化した部分の長径を合わせて加算する。同様に、病変が融合しているが、病変間の境界面が同定可能な場合には、個々の病変の長径を径和に加える。一方、病変が真に融合して境界面の同定が不可能となった場合には、融合病変としての最大径となる径を長径として径和に加える。

非標的病変の評価

非標的病変については測定の必要はないが、悪性リンパ節の非標的病変については、短径の 10mm 未満への縮小を確認する。非標的病変は、ベースライン時に確認して、「あり」または「なし」で記録し、場合(まれ)によって以後の評価時に「病勢進行の徴候あり」と記録する。また、リンパ節病変が非悪性サイズ(短径 <10mm)にまで縮小した場合は、非標的病変の評価の一環として、これを CRF に記録する。

効果判定規準

標的病変の規準

標的病変における客観的な腫瘍縮小効果の判定に使用する規準の定義を以下に示す。

- 完全奏効(CR): すべての標的病変が消失。
すべてのリンパ節病変(病的リンパ節腫大)が、短径で10mm 未満に縮小していなければならない。
- 部分奏効(PR): CRではないが、ベースラインの径和に比して、すべての標的病変の径和が30%以上減少。
- 進行(PD): ベースラインを含む研究中の最小の径和に比して、標的病変の径和が20%以上増加。
径和が、20%以上の相対的増加に加えて、5mm 以上の絶対値増加を示していなければならない。
- 安定(SD): CR または PR に相当する縮小がなく、PD に相当する増大もない。

非標的病変の規準

非標的病変群における腫瘍縮小効果の判定に使用する規準の定義を以下に示す。非標的病変の中には実際には測定可能なものもあるが、それらを測定する必要はなく、研究実施スケジュールで規定されている時期に定性的な評価のみを行う。

- CR: すべての非標的病変が消失、かつ(該当する場合)腫瘍マーカー値が基準上限値以下。
すべてのリンパ節は病的腫大とみなされないサイズ(短径が10mm 未満)とならなければならない。
- Non-CR / Non-PD: 1つ以上の非標的病変が残存、かつ / または(該当する場合)腫瘍マーカー値が基準上限値超を維持。
- PD: 既存の非標的病変が明らかに病勢進行。

非標的病変の病勢進行の評価に関する特別の注意点

測定可能および測定不能病変を有する患者

測定可能病変と測定不能病変をともに有する患者の場合、標的病変の効果が SD や PR であっても、非標的病変の変化に基づいて「明らかな病勢進行」と判定されるためには、全体の腫瘍量の増加として治療を中止するに十分値する程度の、非標的病変の著しい病勢進行が観察されなければならない。1 つ以上の非標的病変のサイズが若干増大しても、通常は明らかな病勢進行とは判定しない。したがって、標的病変の効果が SD や PR の場合に、非標的病変の変化のみに基づいて全体の効果として病勢進行と判定することは、きわめてまれである。

新病変

新しい腫瘍性病変の出現は疾患の病勢進行を示すことから、新病変の検出に関して言及しておくことは重要である。放射線画像での新病変の同定に関する特別な定義はないが、新病変の所見は明らかな(unequivocal)ものでなければならない。すなわち、撮影方法の相違や画像モダリティの変更による変化や、腫瘍以外の何かを示すと考えられる所見(たとえば「新しい」骨病変の中には、既存の病変の治癒の過程や一過性の見かけ上の病勢進行を見ているに過ぎないものがあり得る)であってはならない。このことは、ベースライン評価で指定した病変が PR または CR を示している場合に、特に注意しなければならない。たとえば、肝病変の壊死が、実際には新病変ではないのに CT 読影報告書で「新しい」嚢胞性病変として報告されることもあり得る。

ベースライン評価では撮影されなかった臓器や部位において、試験中の検査で病変が同定された場合、それは新病変とみなされ、病勢進行と判定される。

新病変が明確ではない場合(例: サイズが小さい)、治療を続けて再評価を行うことで真に新病変であることが明らかになることがある。撮影を反復した後に新病変と判定された場合、最初の撮影の日付をもって病勢進行とすべきである。

単一評価時点における総合効果判定規準

表 28-3 は、ベースラインで測定可能病変を有する患者について、各効果判定時点での総合効果の決め方をまとめたものである。

表 28-3: 単一評価時点における総合効果判定規準: 標的病変を有する患者
(非標的病変の有無は問わない)

標的病変	非標的病変	新病変	総合効果
CR	CR	なし	CR
CR	Non-CR / Non-PD	なし	PR
CR	評価の欠損あり	なし	PR
PR	Non-PD または評価の欠損あり	なし	PR
SD	Non-PD または評価の欠損あり	なし	SD
評価の欠損あり	Non-PD	なし	NE
PD	問わない	あり または なし	PD
問わない	PD	あり または なし	PD
問わない	問わない	あり	PD

CR = 完全奏効; NE = 評価不能; PD = 進行; PR = 部分奏効; SD = 安定; RECIST = 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン

評価の欠損および評価不能の規定

ある時点において画像検査 / 測定が全く行われなかった場合、その時点の効果は「評価不能」となる。一部の標的病変の評価しか行われなかった場合にも、その時点の効果は通常評価不能とする。ただし、評価されなかった病変を考慮しても、その時点の判定された効果が変わらないことが、論理的に明らかな場合はこの限りではない。これは PD の場合に生じる可能性が高いと考えられる。たとえば、ベースラインにおいて 3 病変が測定されて径和が 50mm であった場合に、研究中には 2 病変のみが評価されたが径和が 80mm であった場合、評価されなかった病変が仮に評価されていたとしても総合効果が PD であることには変わりがない。

効果判定に関する特別の注意点

健康状態の全体的な悪化(病状悪化)により、その時点での客観的な病勢進行の証拠が得られないまま、試験薬投与中止が必要となった場合は「病状悪化(symptomatic deterioration)」として報告する。試験薬投与中止後においても、病勢進行の客観的な証拠を得るためのあらゆる努力を払うべきである。「病状悪化」は客観的な効果の1 カテゴリーではなく、試験薬の中止理由である。このような患者における客観的な効果は、表 28-3 に記載のとおり標的病変と非標的病変の評価により判定される。

病勢進行の所見が不明確な場合(きわめて小さく不明瞭な新病変、既存病変の嚢胞性変化や壊死など)、次に予定された評価時点まで試験薬投与を継続してもよい。予定された次の評価において病勢進行が確定した場合、病勢進行判定日は先に病勢進行が疑われた日とする。

参考文献

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45(2):228-47.

付録5 注意を要する有害事象とその対策

1. 間質性肺疾患: アテゾリズマブ(テセントリク)、ペバシズマブ(アバステン)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
肺事象 Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を継続し、入念なモニタリングを行う。 再度画像検査を行う。 呼吸器専門医への紹介を検討する。 Grade 1の肺臓炎の場合、本剤の休薬を検討する。
肺事象 Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 呼吸器専門医および感染症専門医に紹介し、気管支鏡検査または気管支肺胞洗浄の実施を検討する。 経口プレドニゾン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善しなければ、テセントリクの投与を中止する。 再発した場合又は副腎皮質ホルモン剤の投与48~72時間後に改善しなければ、Grade 3-4の事象として対処する。
肺事象 Grade 3-4	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を中止する。 気管支鏡検査または気管支肺胞洗浄の実施が推奨される。 静注メチルプレドニゾン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始する。 副腎皮質ホルモン剤投与開始後48時間以内に事象が改善しなければ、免疫抑制剤の追加を検討する。 事象がGrade 1以下に改善したら、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する。
間質性肺炎	<ul style="list-style-type: none"> アバステンの投与を中止する。 薬剤の中止によっても症状や肺陰影の改善が認められない場合、または症状の発現・進行が急激な場合には、ステロイド剤(ステロイド漸減法、ステロイドパルス療法)を投与する。 また、重篤な呼吸困難がみられる場合には、ステロイド剤投与に加えて、酸素投与や人工呼吸管理を行う。
<p>注意事項: 副腎皮質ホルモン剤の投与を開始した場合は、テセントリクの投与を再開する前に、1ヵ月以上かけて経口プレドニゾン10mg/日または相当量以下まで漸減しなければならない。</p>	

事象の Grade 判定基準は表 28-4 をご参照ください。

※1 がん免疫療法ガイドライン第2版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、免疫関連肺障害発現時の免疫チェックポイント阻害薬の投与について Grade 1 では休止、Grade 2 では休止もしくは中止することが記載されています。

※2 がん免疫療法ガイドライン第2版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、免疫チェックポイント阻害薬による肺障害の重篤例には、ステロイドパルス療法や免疫抑制薬(インフリキシマブ、シクロホスファミド、静注免疫グロブリン[IVIg]、ミコフェノール酸モフェチルなど)の追加投与を検討することが記載されていますが、現時点で臨床的意義は未確立であり、呼吸器専門医と協議の上、判断することが望ましいとされています。なお、テセントリク投与後に発現した間質性肺疾患に対するインフリキシマブ、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチルの有効性は確立されておりません。各薬剤の効能または効果では保険適用外であり、本研究で使用した場合の費用負担は行いません。

注)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第2版」2019 金原出版

2. 肝機能障害、肝炎: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
ベースライン時AST / ALT: 正常範囲内 発現時AST / ALT: >ULN×3~≤ULN×10の場合 ベースライン時AST / ALT: >ULN×1~≤ULN×3 発現時AST / ALT: >ULN×5~≤ULN×10の場合 ベースライン時AST / ALT: >ULN×3~≤ULN×5 発現時AST / ALT: >ULN×8~≤ULN×10の場合	全事象: <ul style="list-style-type: none"> ベースライン値またはGrade 1以下に戻るまで、より高頻度に肝機能検査値をモニタリングする。 テセントリクを休薬する。 持続期間が5日超の事象: <ul style="list-style-type: none"> 経口プレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始する。 84日間以内に事象がベースライン値またはGrade 1以下に改善したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がベースライン値またはGrade 1以下に改善しなければ、テセントリクの投与を中止する。
AST若しくはALTがULNの10倍超に増加、または総ビリルビンがULNの3倍超に増加した場合	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを中止する。 肝障害の原因特定を目的とした肝生検と評価のため、消化器専門医への紹介を検討する。 経口プレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始する。 副腎皮質ホルモン剤投与開始後48時間以内に事象が改善しなければ、免疫抑制剤の追加を検討する。 事象がベースライン時の状態まで改善したら、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する。
注意事項: 副腎皮質ホルモン剤の投与を開始した場合は、テセントリクの投与を再開する前に、1ヵ月以上かけて経口プレドニゾロン10mg/日または相当量以下まで漸減しなければならない。	

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ULN: upper limit of normal

事象の Grade 判定基準は表 28-4 をご参照ください。

※ がん免疫療法ガイドライン第2版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連肝障害発現時に、副腎皮質ホルモン剤の投与により改善が見られない場合、ミコフェノール酸モフェチルの追加投与が考慮されることが記載されています。なお、テセントリク投与後に発現した肝炎に対するミコフェノール酸モフェチルの有効性は確立されておりません。ミコフェノール酸モフェチルの効能または効果では、保険適用外であり、本研究で使用した場合の費用負担は行いません。

注)公益社団法人日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第2版」2019 金原出版

3. 大腸炎、重度の下痢: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を継続する。 対症療法を開始する。 症状が7日を超えて持続する場合は内視鏡検査が推奨される。 入念なモニタリングを行う。
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 対症療法を開始する。 消化器専門医への紹介が推奨される。 事象が再発または5日を超えて持続する場合、経口プレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善しなければ、テセントリクの投与を中止する。
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 評価と確認生検のため、消化器専門医に紹介する。 静注メチルプレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始し、改善したら経口プレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量に切り替える。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善しなければ、テセントリクの投与を中止する。
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を中止する。 評価と確認生検のため、消化器専門医に紹介する。 静注メチルプレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始し、改善したら経口プレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量に切り替える。 副腎皮質ホルモン剤投与開始後48時間以内に事象が改善しなければ、免疫抑制剤の追加を検討する。 事象がGrade 1以下に改善したら、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する。
<p>注意事項: 副腎皮質ホルモン剤の投与を開始した場合は、テセントリクの投与を再開する前に、1ヵ月以上かけて経口プレドニゾロン10mg/日または相当量以下まで漸減しなければならない。</p>	

事象の Grade 判定基準は表 28-4 をご参照ください。

※1 がん免疫療法ガイドライン第2版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、免疫チェックポイント阻害薬による免疫関連胃腸障害発現時に、副腎皮質ホルモン剤の投与により改善が見られない場合、抗腫瘍壊死因子(TNF)- α 抗体製剤: インフリキシマブの追加投与を検討することが記載されています。またインフリキシマブ抵抗性の大腸炎に対しては抗 $\alpha 4\beta 7$ インテグリン抗体製剤: ベドリズマブの有効性が報告されたことと記載されていますが、症例ごとに適応を判断する必要がありますとされています。テセントリク投与後に発現した大腸炎に対するインフリキシマブ、ベドリズマブの有効性は確立されておりません。各薬剤の効能または効果では保険適用外であり、本研究で使用した場合の費用負担は行いません。

※2 がん免疫療法ガイドライン第2版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、ロペラミド塩酸塩のような止痢薬で対処をすると、適切な治療開始が遅れ重症化することがあり、止痢薬の投与には注意することとされています。

注)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第2版」2019 金原出版

4. 肺炎: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
アミラーゼ および / または リパーゼ増加 Grade 2	アミラーゼ及び／又はリパーゼ $>1.5\sim 2.0\times\text{ULN}$: <ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を継続する。 1週ごとにアミラーゼおよびリパーゼをモニタリングする。 継続する検査値の増加(例: 21日間を超える)には、経口プレドニゾロン10mg/日または相当量の投与を検討する。 無症状かつアミラーゼ及び／又はリパーゼ $>2.0\sim 5.0\times\text{ULN}$: <ul style="list-style-type: none"> Grade 3の事象として対処する。
アミラーゼ および / または リパーゼ増加 Grade 3-4	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 消化器専門医に紹介する。 隔日でアミラーゼおよびリパーゼをモニタリングする。 改善が見られなければ、経口プレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量の投与を検討する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善しなければ、テセントリクの投与を中止する。 事象が再発した場合、テセントリクの投与を中止する。
免疫関連の肺炎 Grade 2-3	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 消化器専門医に紹介する。 静注メチルプレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始し、改善したら経口プレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量に切り替える。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善しなければ、テセントリクの投与を中止する。 事象が再発した場合、テセントリクの投与を中止する。
免疫関連の肺炎 Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を中止する。 消化器専門医に紹介する。 静注メチルプレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始し、改善したら経口プレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量に切り替える。 副腎皮質ホルモン剤投与開始後48時間以内に事象が改善しなければ、免疫抑制剤の追加を検討する。 事象がGrade 1以下に改善したら、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する。
注意事項: 副腎皮質ホルモン剤の投与を開始した場合は、テセントリクの投与を再開する前に、1ヵ月以上かけて経口プレドニゾロン10mg/日または相当量以下まで漸減しなければならない。	

事象の Grade 判定基準は表 28-4 をご参照ください。

5. 1型糖尿病: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
高血糖 Grade 1-2	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を継続する。 糖尿病の検査を行う。1型糖尿病に対しては、Grade 3の事象として対処する。1型糖尿病でない場合は、各施設のガイドラインに準じて治療する。 血糖値のモニタリングを行う。
高血糖 Grade 3-4	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 インスリン療法を開始する。 血糖値のモニタリングを行う。 症状が回復し血糖値が安定したら、テセントリクの投与を開始する。 糖尿病性ケトアシドーシスについて評価し、各施設のガイドラインに準じて治療する。

事象の Grade 判定基準は表 28-4 をご参照ください。

※ がん免疫療法ガイドライン第2版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、特にケトーシス、ケトアシドーシス合併例では一般のケトーシス、ケトアシドーシスに準じた治療を行うとされています。すなわち、生理食塩水の輸液および速効型インスリン少量持続静脈内投与、電解質管理などを行います。ケトーシス、ケトアシドーシス改善後は皮下注射による強化インスリン療法に移行します。

薬理量のグルココルチコイドは、免疫チェックポイント阻害薬による1型糖尿病・劇症1型糖尿病の改善に効果があるというエビデンスはなく、血糖値を著しく上昇させる危険があるため1型糖尿病・劇症1型糖尿病重症化予防に対しては現時点では推奨されません。また、他の副作用抑制のために薬理量のグルココルチコイドを投与する場合は、血糖値をさらに著しく上昇させる危険性があるため、最大限の注意を払うこととされています。

注)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第2版」2019 金原出版

6. 甲状腺機能障害: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
無症候性 甲状腺機能低下症	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を継続する。 甲状腺機能を綿密にモニタリングし[※]、甲状腺ホルモン剤の投与を検討する。
症候性 甲状腺機能低下症	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 内分泌医への紹介を検討する。 甲状腺機能を綿密にモニタリングし[※]、甲状腺ホルモン剤の投与を検討する。 甲状腺ホルモン剤の投与により症状を抑えることが可能になり甲状腺機能が改善したら、テセントリクの投与を再開する。
無症候性 甲状腺中毒症	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を継続し、甲状腺機能をモニタリングする。 (甲状腺中毒症に対する治療法については以下のガイドラインの記載を参照すること。) 内分泌代謝科専門医への紹介を検討する。
症候性 甲状腺中毒症	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 内分泌医への紹介を検討する。 必要に応じ、抗甲状腺薬の投与を開始する。 症状を抑えることが可能になり甲状腺機能が改善したら、テセントリクの投与を再開する。 生命を脅かす免疫関連の甲状腺中毒症の場合はテセントリクの投与を中止する。 (甲状腺中毒症に対する治療法については以下のガイドラインの記載を参照す

事象	対処方法
	ること。)

事象の Grade 判定基準は表 28-5 をご参照ください。

※ 厚生労働省の重篤副作用疾患別対応マニュアル^{注1)}では、原発性甲状腺機能低下症を示す場合には明確な基準はありませんが、甲状腺刺激ホルモン(TSH)が 10~20 μ U/mL を超えるようであれば、慎重にレボチロキシンナトリウム補充を考慮することが記載されています。

注1)厚生労働省 重篤副作用疾患別対応マニュアル 甲状腺機能低下症 2009年5月

注: 治験時は、無症候性甲状腺中毒症は、TSH \geq 0.1 μ U/mL かつ $<$ 0.5 μ U/mL の場合はテセントリクの投与を継続し4週ごとに TSH をモニタリングし、TSH $<$ 0.1 μ U/mL の場合は症候性甲状腺中毒症の対処方法に従うことが規定されていました。

なお、がん免疫療法ガイドライン第2版(日本臨床腫瘍学会)^{注2)}および免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン(日本内分泌学会)^{注3)}では、以下の通り記載されています。

甲状腺機能異常症は、破壊性甲状腺炎に伴って甲状腺中毒症を経由して甲状腺機能低下症に至る症例や、発症当初から甲状腺機能低下症を呈する症例がある。

<甲状腺中毒症の場合>

Grade 2 以上で、動悸や手指振戦といった症状がある場合には、 β 遮断薬(例: プロプラノロール 30mg/日)が、症状の緩和に有効である。バセドウ病の鑑別を行い、バセドウ病の場合は、抗甲状腺薬等による加療を考慮する。甲状腺機能低下症へと移行すれば、後述の治療を行う。

<甲状腺機能低下症の場合>

続発性ないしは原発性副腎皮質機能低下症を合併している場合があるので、L-チロキシン(L-T4)補充療法開始前に副腎皮質機能低下症の合併の有無の鑑別を行う(鑑別診断の方法としては、血中副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)およびコルチゾール測定等がある: 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン参照)。副腎不全が存在する場合には、ヒドロコルチゾンの投与を先に行い、2~3 日後から甲状腺ホルモン補充療法を開始する。

注2)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第2版」2019 金原出版

注3)一般社団法人 日本内分泌学会編: 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン、日本内分泌学会雑誌; 94 Suppl. November, 2018

7. 副腎機能障害: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
症候性 副腎機能不全 Grade 2-4	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 内分泌医に紹介する。 適切な画像検査を行う。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善し、補充療法にて容態が安定したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善しないか、補充療法で安定しない場合は、テセントリクの投与を中止する。

事象の Grade 判定基準は表 28-5 をご参照ください。

注: 治験時は、Grade 2~4 の症候性副腎機能不全の場合、静注メチルプレドニゾン 1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始し、改善したら経口プレドニゾン 1~2mg/kg/日または相当量に切り替えること、副腎皮質ホルモン剤

の投与を開始した場合は、テセントリクの投与を再開する前に、1 ヶ月以上かけて経口プレドニゾン 10mg/日または相当量以下まで漸減しなければならないことが規定されていました。

なお、がん免疫療法ガイドライン第2版(日本臨床腫瘍学会)^{注1)}および免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン(日本内分泌学会)^{注2)}では、以下の通り記載されています。

Grade 2 以上の副腎皮質機能低下症の診断が確定した場合、もしくは強く疑われた場合、ヒドロコルチゾン 10~20mg を2~3回に分割して服用する。Grade 3 で低血圧、低血糖、低ナトリウム血症などの副腎不全症状が存在する場合や副腎皮質機能検査で副腎不全が疑われた場合は、ヒドロコルチゾン 15~30mg を分割して服用する。Grade 4 で副腎クリーゼが疑われた場合は、緊急入院とし、敗血症を除外の上、全身管理の上、ACTH およびコルチゾールの採血の後、ステロイドを躊躇なく投与する。投与するステロイドはヒドロコルチゾンが推奨されており、100~200mg/日のヒドロコルチゾンを持続静注あるいは4分割し6時間毎に投与する。なお、薬理量のグルココルチコイド投与は免疫チェックポイント阻害薬関連副腎皮質機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないため推奨されない。症状改善後は経口薬に切り替え1ヵ月かけて維持量まで漸減する。副腎皮質機能低下症が完成すると不可逆になることが多いため、長期間にわたる補充療法が必要になることが多い。副腎皮質機能低下症後の投与再開はステロイド補充の有無を問わない。

注1)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第2版」2019 金原出版

注2)一般社団法人 日本内分泌学会編: 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診療ガイドライン、日本内分泌学会雑誌; 94 Suppl. November, 2018

8. 下垂体機能障害: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
下垂体炎 (汎下垂体機能低下症) Grade 2-3	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 内分泌科医に紹介する。 頭部MRI検査を行う。 静注メチルプレドニゾン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始し、改善したら経口プレドニゾン1~2mg/kg/日または相当量に切り替える。 臨床的に必要であれば、ホルモン補充療法を開始する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善しなければ、テセントリクの投与を中止する。 下垂体炎が再発した場合は、Grade 4の事象として対処する。
下垂体炎 (汎下垂体機能低下症) Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを中止する。 内分泌科医に紹介する。 頭部MRI検査を行う。 静注メチルプレドニゾン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始し、改善したら経口プレドニゾン1~2mg/kg/日または相当量に切り替える。 臨床的に必要であれば、ホルモン補充療法を開始する。

事象の Grade 判定基準は表 28-5 をご参照ください。

なお、がん免疫療法ガイドライン第2版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、以下の通り記載されています。

ACTH 分泌低下症に対してはヒドロコルチゾン 10~20mg/日を投与する。

薬理量のグルココルチコイド投与は免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能低下症の予後改善効果に対するエビデンスがないため推奨されない。ただし、下垂体の腫大が著明で圧迫症状(視力や視野の障害、頭痛)を早期に改善する必要がある場合は、薬理量のグルココルチコイド投与を検討する。

ホルモン補充に際して甲状腺・副腎機能がともに障害されている場合に甲状腺ホルモンの補充のみを行うとかえって副腎不全が悪化するため、ステロイドを5～7日先行投与する。

注)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第2版」2019 金原出版

9. 脳炎、髄膜炎: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
全Grade	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を中止する。 神経科医に紹介する。 静注メチルプレドニゾン1～2mg/kg/日または相当量の投与を開始し、改善したら経口プレドニゾン1～2mg/kg/日または相当量に切り替える。 副腎皮質ホルモン剤投与開始後48時間以内に事象が改善しなければ、免疫抑制剤の追加を検討する。 事象がGrade 1以下に改善したら、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する。

事象の Grade 判定基準は表 28-5 をご参照ください。

※ がん免疫療法ガイドライン第2版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、免疫抑制療法について、標準的な免疫抑制療法は疾患により異なり、以下の治療が選択され、また経過により複数の免疫抑制療法を併用するとされています。

- 全身性ステロイド(プレドニゾン 1～2mg/kg またはそれに相当する静注用製剤)
- 免疫グロブリン静注(0.4g/kg、5日間)
- ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1g/日、3日間)
- 血液浄化療法
- カルシニューリン阻害薬

注)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第2版」2019 金原出版

10. 神経障害: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
免疫関連の神経障害 Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を継続する。 病因を調べる。
免疫関連の神経障害 Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を休薬する。 病因を調べ、神経内科専門医に紹介する。 各施設のガイドラインに準じて治療を開始する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善しなければ、テセントリクの投与を中止する。
免疫関連の神経障害 Grade 3-4	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を中止する。 各施設のガイドラインに準じて治療を開始する。 神経内科専門医に紹介する。
ギラン・バレー症候群 全Grade	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を中止する。 神経科医に紹介する。 各施設のガイドラインに準じて治療を開始する。 経口または静注プレドニゾン1～2mg/kg/日または相当量の投与を開始する。

事象	対処方法
注意事項: 副腎皮質ホルモン剤の投与を開始した場合は、テセントリクの投与を再開する前に、1ヵ月以上かけて経口プレドニゾロン10mg/日または相当量以下まで漸減しなければならない。	

事象の Grade 判定基準は表 28-表 28-5 をご参照ください。

※ がん免疫療法ガイドライン第 2 版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、全身性ステロイドに追加する免疫抑制療法として、以下の治療が選択され、また経過により複数の免疫抑制療法を併用するとされています。

- 免疫グロブリン静注(0.4g/kg、5日間)
- ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1g/日、3日間)
- 血液浄化療法
- カルシニューリン阻害薬

注)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第 2 版」2019 金原出版

11. 重症筋無力症: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
重症筋無力症 全Grade	<ul style="list-style-type: none"> • テセントリクの投与を中止する。 • 神経科医に紹介する。 • 各施設のガイドラインに準じて治療を開始する。 • 経口または静注プレドニゾロン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始する。

事象の Grade 判定基準は表 28-5 をご参照ください。

※ がん免疫療法ガイドライン第 2 版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、免疫抑制療法について、標準的な治療抑制療法は疾患により異なり、以下の治療が選択され、また経過により複数の免疫抑制療法を併用するとされています。

- 全身性ステロイド(プレドニゾロン 1~2mg/kg またはそれに相当する静注用製剤)
- 免疫グロブリン静注(0.4g/kg、5日間)
- ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 1g/日、3日間)
- 血液浄化療法
- カルシニューリン阻害薬

注)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第 2 版」2019 金原出版

12. 重度の皮膚障害: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を継続する。 局所の副腎皮質ホルモン剤および / または抗ヒスタミン薬等の他の対症療法による治療を検討する。
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を継続する。 評価と生検のために皮膚科専門医への紹介を検討する。 局所の副腎皮質ホルモン剤を開始する。 事象が改善しなければ、より強力な局所の副腎皮質ホルモン剤による治療を検討する。 局所の副腎皮質ホルモン剤に反応しない場合は経口プレドニゾン0.5mg/kg/ 日を検討する。
Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 評価と生検のために皮膚科専門医に紹介する。 経口プレドニゾン10mg/日または相当量の投与を開始し、48～72時間以内に事象が改善しなければ、1～2mg/kg/日まで増量する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善しなければ、テセントリクの投与を中止する。
Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を中止する。
StevensJohnson症候群 又は 中毒性表皮壊死融解症 全Grade	<ul style="list-style-type: none"> Stevens-Johnson症候群又は中毒性表皮壊死融解症が疑われる場合、本剤を休薬する。 評価及び必要に応じて生検を行うために、専門医(皮膚科専門医、眼科専門医又は泌尿器科専門医等)に患者を紹介し、診断を確定する。 上記の適用される治療及び管理ガイドラインに従う。 Stevens-Johnson症候群又は中毒性表皮壊死融解症が確認された場合は、本剤の投与を中止する。
<p>注意事項: 副腎皮質ホルモン剤の投与を開始した場合は、テセントリクの投与を再開する前に、1ヵ月以上かけて経口プレドニゾン10mg/日または相当量以下まで漸減しなければならない。</p>	

事象の Grade 判定基準は表 28-5、表 28-6 をご参照ください。

※ がん免疫療法ガイドライン第 2 版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、Grade 4 の場合には、必要に応じてステロイドパルス療法やその他の治療法(免疫グロブリン製剤の大量投与[IVIg 療法]、血漿交換療法、抗菌薬、補液など)を検討するとされています。

注)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第 2 版」2019 金原出版

13. 腎機能障害: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を継続する。 クレアチニン及び尿蛋白を含む腎機能検査値が正常値またはベースライン値に至るまで入念なモニタリングを行う。
Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 腎専門医へ紹介する。 経口プレドニゾン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善しなければ、テセントリクの投与を中止する。
Grade 3-4	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を中止する。 腎専門医に紹介し、生検を検討する。 経口プレドニゾン1~2mg/kg/日または相当量の投与を開始する。 副腎皮質ホルモン剤投与開始後48時間以内に事象が改善しなければ、免疫抑制剤の追加を検討する。 事象がGrade 1以下に改善したら、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する。
<p>注意事項: 副腎皮質ホルモン剤の投与を開始した場合は、テセントリクの投与を再開する前に、1ヵ月以上かけて経口プレドニゾン10mg/日または相当量以下まで漸減しなければならない。</p>	

事象の Grade 判定基準は表 28-6 をご参照ください。

14. 筋炎、横紋筋融解症: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
免疫関連の筋炎 Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を継続する。 リウマチ専門医または神経科医に紹介する。 各施設のガイドラインに準じて治療を開始する。
免疫関連の筋炎 Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 リウマチ専門医または神経科医に紹介する。 各施設のガイドラインに準じて治療を開始する。 静注メチルプレドニゾン1~2mg/kg/日または相当量の投与を検討し、改善したら経口プレドニゾン1~2mg/kg/日または相当量に切り替える。 副腎皮質ホルモン剤投与開始後48時間以内に事象が改善しなければ、免疫抑制剤の追加を検討する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善しなければ、テセントリクの投与を中止する。
免疫関連の筋炎 Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクを休薬する。 リウマチ専門医または神経科医に紹介する。 各施設のガイドラインに準じて治療を開始する。 より重症の症例では呼吸補助が必要なことがある。 メチルプレドニゾン静注1~2mg/kg/日相当量、又は重度の症状(心臓又は呼吸器の症状、嚥下障害、運動が大幅に制限される脱力等)が見られる場合は急速静注でそれ以上の用量の副腎皮質ホルモン剤投与を開始し、改善したら経口プレドニゾン

事象	対処方法
	<p>1～2mg/kg/日又は相当量に切り替える。</p> <ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質ホルモン剤投与開始後48時間以内に事象が改善しなければ、免疫抑制剤の追加を検討する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善したら、テセントリクの投与を再開する。 84日間以内に事象がGrade 1以下に改善しなければ、テセントリクの投与を中止する。 事象が再発した場合、Grade 4の事象として対処する。
免疫関連の筋炎 Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を中止する。 リウマチ専門医または神経科医に紹介する。 各施設のガイドラインに準じて治療を開始する。 より重症の症例では呼吸補助が必要なことがある。 メチルプレドニゾン静注1～2mg/kg/日相当量、又は重度の症状(心臓又は呼吸器の症状、嚥下障害、運動が大幅に制限される脱力等)が見られる場合は急速静注でそれ以上の用量の副腎皮質ホルモン剤投与を開始し、改善したら経口プレドニゾン1～2mg/kg/日又は相当量に切り替える。 副腎皮質ホルモン剤投与開始後48時間以内に事象が改善しなければ、免疫抑制剤の追加を検討する。 事象がGrade 1以下に改善したら、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する。
<p>注意事項: 副腎皮質ホルモン剤の投与を開始した場合は、テセントリクの投与を再開する前に、1ヵ月以上かけて経口プレドニゾン10mg/日または相当量以下まで漸減しなければならない。</p>	

事象の Grade 判定基準は表 28-6 表 28-5 をご参照ください。

- ※ 筋炎の可能性のある患者は、リウマチ専門医または神経内科専門医に紹介する。筋炎の可能性のある患者では、心筋炎の徴候がないかモニタリングする。
- ※ がん免疫療法ガイドライン第 2 版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、免疫抑制療法について、標準的な治療抑制療法は疾患により異なり、以下の治療が選択され、また経過により複数の免疫抑制療法を併用するとされています。
- 全身性ステロイド(プレドニゾン 1～2mg/kg またはそれに相当する静注用製剤)
 - 免疫グロブリン静注(0.4g/kg、5日間)
 - ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1g/日、3日間)
 - 血液浄化療法
 - カルシニューリン阻害薬

注)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第 2 版」2019 金原出版

15. 心筋炎: アテゾリズマブ(テセントリク)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
免疫関連の 心筋炎 Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> 循環器専門医に紹介する。 各施設のガイドラインに準じて治療を開始する。

事象	対処方法
免疫関連の 心筋炎 Grade 2-4	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を中止する。 循環器専門医に紹介する。 各施設のガイドラインに準じて治療を開始し、抗不整脈薬、一時的ペースメーカー、ECMOまたはVADを必要に応じて検討する。 静注メチルプレドニゾン1～2mg/kg/日または相当量の投与を検討し、改善したら経口プレドニゾン1～2mg/kg/日または相当量に切り替える。 副腎皮質ホルモン剤投与開始後48時間以内に事象が改善しなければ、免疫抑制剤の追加を検討する。 事象がGrade 1以下に改善したら、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する。
<p>注意事項: 副腎皮質ホルモン剤の投与を開始した場合は、テセントリクの投与を再開する前に、1ヵ月以上かけて経口プレドニゾン10mg/日または相当量以下まで漸減しなければならない。</p>	

事象の Grade 判定基準は表 28-6 をご参照ください。

※心筋炎は筋炎の臨床症状である可能性があり、適宜対処すべきである。

※ がん免疫療法ガイドライン第2版(日本臨床腫瘍学会)^{注)}では、改善しない場合、インフリキシマブ*、ミコフェノール酸モフェチルの投与、免疫グロブリン(大量)療法を考慮するとされています。

テセントリク投与後に発現した心筋炎に対するインフリキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、免疫グロブリン(大量)療法の有効性は確立されておりません。各薬剤の効能または効果では保険適用外であり、本研究で使用した場合の費用負担は行いません。

* インフリキシマブは、中等度から重度のうっ血性心不全症例(左室駆出率 35%以下またはニューヨーク心臓協会 [NYHA] III / IV)では禁忌とされているため(症状を悪化させる可能性がある)、投与には注意を要する。

注)公益社団法人 日本臨床腫瘍学会編「がん免疫療法ガイドライン第2版」2019 金原出版

16. 血球貪食症候群: アテゾリズマブ(テセントリク)

免疫チェックポイント阻害薬の投与後に、持続する高熱に加えて急速な血小板数の減少が認められた場合は、ただちに血液塗抹標本で血球貪食像や血清フェリチン値や可溶性 IL-2 受容体値の上昇を確認し、血球貪食症候群の診断を行い、速やかにステロイドの全身投与を行う必要があるとされています^{注 1)}。その他の治療法として、デキサメタゾン、エトポシドおよびシクロスポリンの併用療法やグロブリン療法、その他免疫抑制剤による治療等があります^{注 2)}。

事象	対処方法
全Grade	<ul style="list-style-type: none"> テセントリクの投与を中止する。 血液専門医に紹介する。 各施設のガイドラインに準じて治療を開始する。 静注副腎皮質ホルモン剤、及び免疫抑制剤の投与を検討する。 24時間以内に事象が改善しない場合、各種ガイドライン注3-5)に準じて適切な治療を開始する。 事象がGrade 1以下に改善したら、1ヵ月以上かけて副腎皮質ホルモン剤の用量を漸減する。

事象の Grade 判定基準は表 28-5 をご参照ください。

注 1) 北野滋久: 呼吸器内科 2019;35(6):467-70

注 2) Henter JI, et al.: Pediatr Blood Cancer 2007;48:124-31

注 3) La Rosée P: Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2015; 190-6

注 4) Schram AM, et al.: Blood 2015; 125(19): 2908-14

注 5) La Rosée P, et al.: Blood 2019; 133(23): 2465-77

17. 出血: ベバシズマブ(アバスチン)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
喀血 Grade 2以上 (1回の事象で2.5mL以上の鮮血)	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を中止する。
出血 Grade 3および4	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を中止する。
抗凝固薬の全量投与を受けている患者における出血	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を中止する。
CNS出血 全Grade	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を中止する。

CNS: central nervous system

事象の Grade 判定基準は表 28-6、表 28-7 をご参照ください。

18. 消化管穿孔: ベバシズマブ(アバスチン)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
消化管穿孔 全Grade	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を中止する。 各施設のガイドラインに従って治療を開始する。

事象の Grade 判定基準は表 28-7 をご参照ください。

19. 瘻孔: ベバシズマブ(アバスチン)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
気管食道瘻 全Grade	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を中止する。
瘻孔(気管食道瘻以外) Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を中止する。

事象の Grade 判定基準は表 28-7 をご参照ください。

20. 創傷治癒遅延: ベバシズマブ(アバスチン)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
創離開、内科的または外科的治療を要する全Grade	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を中止する。

事象の Grade 判定基準は表 28-7 をご参照ください。

21. 血栓塞栓症: ベバシズマブ(アバスチン)

1) 動脈血栓塞栓症

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
動脈血栓塞栓症 全Grade	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を中止する。

事象の Grade 判定基準は表 28-7 をご参照ください。

2) 静脈血栓塞栓症

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
静脈血栓塞栓症 Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> 21日間を超えてアバスチンを休薬する。 抗凝固療法の用量が安定したら、治療用量での抗凝固療法中にアバスチンの投与を再開することができる。 抗凝固療法薬は、各施設のガイドラインに準じて投与する。 アバスチンの投与再開後、新たにGrade 3以上の静脈血栓塞栓症を発現した場合は、アバスチンの投与を中止する。
静脈血栓塞栓症 Grade 4	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を中止する。

事象の Grade 判定基準は表 28-7 をご参照ください。

22. 高血圧性脳症、高血圧性クリーゼ(高血圧): ベバシズマブ(アバスチン)

事象	対処方法
高血圧 Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を休薬し、抗高血圧療法を開始する。 血圧が150/100mmHg未満になれば、アバスチンの投与を継続することができる。
高血圧 Grade 3	<ul style="list-style-type: none"> 抗高血圧療法を行っても、血圧を150/100mmHgにコントロールできない場合は、アバスチンの投与を中止する。
高血圧 Grade 4 (高血圧性脳症を含む)	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を中止する。

事象の Grade 判定基準は表 28-7 をご参照ください。

23. 可逆性後白質脳症症候群: ベバシズマブ(アバスチン)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
可逆性後頭葉白質脳症症候群 / 可逆性後白質脳症症候群 全 Grade	<ul style="list-style-type: none"> アバスチンの投与を中止する。

事象の Grade 判定基準は表 28-7 をご参照ください。

24. ネフローゼ症候群(蛋白尿): ベバシズマブ(アバステン)

臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
蛋白尿Grade 1 (蛋白尿1+;尿蛋白<1.0g/24時間)	<ul style="list-style-type: none"> アバステンの投与を継続する。
蛋白尿Grade 2 (蛋白尿2+;尿蛋白1.0-3.4g/24時間)	<ul style="list-style-type: none"> ディップスティック検査で蛋白尿2+の場合は、アバステンを投与してもよい。その後のアバステンの投与前に24時間蓄尿を実施する。 ディップスティック検査で尿蛋白3+の場合は、アバステンの投与前に24時間蓄尿を実施する。 尿蛋白が2g/24時間以上の場合はアバステンを休薬する。尿蛋白が2g/24時間未満の場合はアバステンの投与を再開する。
蛋白尿Grade 3 (尿蛋白 \geq 3.5g/24時間)	<ul style="list-style-type: none"> アバステンの投与を休薬する。 尿蛋白が2g/24時間未満の場合はアバステンの投与を再開する。
ネフローゼ症候群の診断を伴った蛋白尿	<ul style="list-style-type: none"> アバステンの投与を中止する。

事象の Grade 判定基準は表 28-8 をご参照ください。

25. 骨髄抑制: ベバシズマブ(アバステン)

臨床試験における規定はありませんでした。

異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

事象の Grade 判定基準は表 28-8 をご参照ください。

26. 感染症: ベバシズマブ(アバステン)

臨床試験における規定はありませんでした。

異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

事象の Grade 判定基準は表 28-8 をご参照ください。

27. うっ血性心不全: ベバシズマブ(アバステン)

臨床試験における規定はありませんでした。

異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

事象の Grade 判定基準は表 28-8 をご参照ください。

28. 血栓性微小血管症: ベバシズマブ(アバステン)

臨床試験における規定はありませんでした。

異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

事象の Grade 判定基準は表 28-8 をご参照ください。

29. Infusion reaction / ショック、アナフィラキシー: アテゾリズマブ(テセントリク)、ペバシズマブ(アバスチン)
臨床試験において規定されていた対処方法(一部改変)を以下に示します。

事象	対処方法
テセントリクに対する Infusion reaction Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> • テセントリクの点滴速度を事象発現時の半分に落とす。 • 事象が消失した後、減速下での投与を30分続けて様子を見る。 • 事象消失後30分間の減速投与で忍容性が確認されたら、元の速度に戻してよい。
テセントリクに対する Infusion reaction Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • テセントリクの投与を中断する。 • 積極的対症療法を実施する(例: 抗ヒスタミン薬、解熱薬、副腎皮質ホルモン剤、アドレナリン、気管支拡張薬、酸素等の投与)。 • 症状がベースライン時の状態まで回復したら、点滴を事象発現時の半分の速度で再開する。 • 次回以降の投与時には抗ヒスタミン薬や解熱鎮痛剤を経口で前投与し、注意深くモニタリングする。
テセントリクに対する Infusion reaction Grade 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • テセントリクの投与を中断する。 • 積極的対症療法を実施する(例: 抗ヒスタミン薬、解熱薬、副腎皮質ホルモン剤、アドレナリン、気管支拡張薬、酸素等の投与)。 • テセントリクの投与を中止する。
アバスチンに対する Infusion reaction Grade 1	<ul style="list-style-type: none"> • アバスチンの注入速度を50%以下にまで低下させる、またはアバスチンの投与を中断する。 • アバスチンの投与を中断した場合は、症状が十分に回復した後、反応が起こる前の50%以下の速度で投与を再開することができ、忍容性が良好であれば元の投与速度まで50%ずつ速度を上げてゆくことができる。次のサイクルでは所定の速度で投与を再開することができる。
アバスチンに対する Infusion reaction Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • アバスチンの注入速度を50%以下にまで低下させる、またはアバスチンの投与を中断する。 • アバスチンの投与を中断した場合は、症状が十分に回復した後、反応が起こる前の50%以下の速度で投与を再開することができ、忍容性が良好であれば元の投与速度まで50%ずつ速度を上げてゆくことができる。次のサイクルでは所定の速度で投与を再開することができる。
アバスチンに対する Infusion reaction Grade 3-4	<ul style="list-style-type: none"> • アバスチンの投与を中止する。

事象の Grade 判定基準は表 28-9 をご参照ください。

表 28-4: 各事象および臨床検査値の判定基準(1)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
肺臓炎	症状がない; 臨床所見又は検査所見のみ; 治療を要さない	症状がある; 内科的治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限; 酸素投与を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する(例: 気管切開 / や気管内挿管)	死亡
注釈: 肺実質の局所性又はびまん性の炎症					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合 > ULN-3.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 1.5-3.0 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 3.0-5.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 3.0-5.0 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 5.0 – 20.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 5.0-20.0 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 20.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 20.0 × ベースライン	–
注釈: 臨床検査にて血中アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALTまたはsGPT)レベルが上昇					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合 > ULN-3.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 1.5-3.0 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 3.0-5.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 3.0-5.0 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 5.0-20.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 5.0-20.0 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 20.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 20.0 × ベースライン	–
臨床検査にて血中アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ASTまたはsGOT)レベルが上昇					
アルカリホスファターゼ増加	ベースラインが基準範囲内の場合 > ULN-2.5 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 2.0-2.5 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 2.5-5.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 2.5-5.0 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 5.0-20.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 5.0-20.0 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 20.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 20.0 × ベースライン	–
注釈: 臨床検査にて血中アルカリホスファターゼレベルが上昇					
GGT増加	ベースラインが基準範囲内の場合 > ULN-2.5 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 2.0-2.5 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 2.5-5.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 2.5-5.0 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 5.0-20.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 5.0-20.0 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 20.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 20.0 × ベースライン	–
注釈: 臨床検査にて血中γ-グルタミルトランスフェラーゼレベルが上昇。GGT(γ-グルタミルトランスフェラーゼ)はγ-グルタミンペプチドを他のペプチドやアミノ酸、水に変換するγ-グルタミルグループに対する酵素					
血中ビリルビン増加	ベースラインが基準範囲内の場合 > ULN-1.5 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 1.0-1.5 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 1.5-3.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 1.5-3.0 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 3.0-10.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 3.0-10.0 × ベースライン	ベースラインが基準範囲内の場合 > 10.0 × ULN; ベースラインが異常値の場合 > 10.0 × ベースライン	–
注釈: 臨床検査にて血中ビリルビンレベルが上昇。ビリルビン過剰は黄疸と関連					
大腸炎	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	腹痛; 粘液または血液が便に混じる	高度の腹痛; 腹膜刺激症状	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
注釈: 大腸の炎症					
下痢	ベースラインと比べて < 4回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加	ベースラインと比べて 4-6回/日の排便回数増加; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加; 身の回り以外の日常生活動作の制限	ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加; 入院を要する; ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
注釈: 排便頻度の増加や軟便または水様便の排便					

GGT: γ-glutamyltransferase, ULN: upper limit of normal

有害事象共通用語基準(CTCAE) v5.0 より抜粋

表 28-5: 各事象および臨床検査値の判定基準(2)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
膵炎	-	酵素の上昇; 画像所見のみ	高度の疼痛; 嘔吐; 内科的治療を要する(例: 除痛や栄養の支持)	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
	注釈: 膵感染を伴わないと判断される膵臓の炎症				
血清アミラーゼ増加	>ULN-1.5×ULN	> 1.5-2.0×ULN; 2.5-5.0×ULNで症状がない	>2.0-5.0×ULNで徴候や症状がある; >5.0×ULNで症状がない	> 5.0×ULNで徴候や症状がある	-
	注釈: 臨床検査にて血清アミラーゼレベルが上昇				
リパーゼ増加	>ULN-1.5×ULN	> 1.5-2.0×ULN; 2.5-5.0×ULNで症状がない	>2.0-5.0×ULNで徴候や症状がある; >5.0×ULNで症状がない	> 5.0×ULNで徴候や症状がある	-
	注釈: 臨床検査にて血中リパーゼレベルが上昇				
高血糖	血糖値がベースラインを超える, 内科的治療を要さない	糖尿病に対する日常管理の変更を要する; 経口血糖降下薬を要する; 糖尿病の精密検査を要する	インスリン療法を要する; 入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
	注釈: 臨床検査にて血糖値が上昇。通常、糖尿病やブドウ糖不耐性による				
甲状腺機能低下症	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等度の症状; 内科的治療を要する	高度の症状; 内科的治療または入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
	注釈: 甲状腺の甲状腺ホルモン産生の低下				
甲状腺機能亢進症	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	症状がある; 甲状腺抑制治療を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限; 入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
	注釈: 体内の甲状腺ホルモンの過剰。よくある原因は甲状腺の機能亢進や甲状腺ホルモン薬の過量投与				
副腎機能不全	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	中等度の症状; 内科的治療を要する	高度の症状; 入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない
	注釈: 副腎皮質がコルチゾールや時にはアルドステロンを十分に産生しない状態。Addison病や原発性副腎不全症等の副腎皮質の異常を原因とする				
脳症	軽度の症状	中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
	注釈: 脳の病的変化				
末梢性感覚ニューロパチー	症状がない	中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	-
	注釈: 末梢知覚神経の損傷または機能障害				
末梢性運動ニューロパチー	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ	中等度の症状; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の症状; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
	注釈: 末梢運動神経の損傷または機能障害				
中毒性表皮壊死融解症	-	-	-	表皮壊死が体表面積の $\geq 30\%$ を占め, 症状を伴う(例: 紅斑, 紫斑, 表皮の剥離)	死亡
	注釈: 体表面積の30%を超える体皮の真皮からの剥離。この症候群は皮膚と粘膜における複合的な過敏症と考えられている				

ULN: upper limit of normal

有害事象共通用語基準(CTCAE) v5.0 より抜粋

表 28-6: 各事象および臨床検査値の判定基準(3)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
スティーヴンス・ジョンソン症候群	—	—	体表面積の<10%を占める表皮壊死による症状(例: 紅斑, 紫斑, 表皮剥離, 粘膜剥離)	体表面積の10-30%を占める表皮壊死による症状(例: 紅斑, 紫斑, 表皮剥離, 粘膜剥離)	死亡
注釈: 通常は体表面積の10%未満の体皮の真皮からの剥離。この症候群は皮膚と粘膜における複合的な過敏症と考えられている					
多形紅斑	虹彩様皮疹が体表面積の<10%を占め, 皮膚の圧痛を伴わない	虹彩様皮疹が体表面積の10-30%を占め, 皮膚の圧痛を伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め, 口腔内や陰部のびらんを伴う	虹彩様皮疹が体表面積の>30%を占め, 水分バランスの異常または電解質異常を伴う; ICUや熱傷治療ユニットでの治療を要する	死亡
注釈: 中心部は暗赤色で同心円状に辺縁は鮮紅色を呈する矢の的のような斑状病変					
急性腎障害	—	—	入院を要する	生命を脅かす; 人工透析を要する	死亡
注釈: 急性(2週間以内)の腎機能低下であり、伝統的に、腎前性(腎臓への血流減少)、腎性(腎障害)、腎後性(尿管/膀胱流出路の閉塞)に分類される。クレアチニン増加[臨床検査]も参照してgradingする					
クレアチニン増加	>ULN-1.5×ULN	>1.5-3.0×ULN	>3.0-6.0×ULN	>6.0×ULN	—
注釈: 急性(2週間以内)の腎機能低下であり、伝統的に、腎前性(腎臓への血流減少)、腎性(腎障害)、腎後性(尿管/膀胱流出路の閉塞)に分類されるクレアチニン増加[臨床検査]も参照してgradingする。					
筋炎	軽度の疼痛	筋力低下を伴う中等度の疼痛; 身の回り以外の日常生活動作の制限	高度の筋力低下を伴う疼痛; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急処置を要する	—
注釈: 骨格筋の炎症					
心筋炎	—	中等度の活動や労作で症状がある	安静時または最小限の活動や労作でも症状があり重症; 治療を要する; 症状の新規発症	生命を脅かす; 緊急処置を要する(例: 持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)	死亡
注釈: 心臓の筋組織の炎症					
上部消化管出血、下部消化管出血、胃出血	軽度の症状; 治療を要さない	中等度の症状; 治療を要する	輸血を要する; 侵襲的治療を要する; 入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
注釈: 上部消化管(口腔、咽頭、食道、胃)からの出血、下部消化管(小腸、大腸、肛門)からの出血、胃壁からの出血					
食道静脈瘤出血	—	自然軽快する; 治療を要さない	輸血を要する; 侵襲的治療を要する; 入院を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
注釈: 食道静脈瘤からの出血					
気管支肺出血	軽度の症状; 治療を要さない	中等度の症状; 侵襲的治療を要さない	輸血を要する; 侵襲的治療を要する; 入院を要する	生命を脅かす; 気管内挿管や緊急処置を要する	死亡
注釈: 気管支壁および/または肺実質からの出血					
鼻出血	軽度の症状; 治療を要さない	中等度の症状; 内科的治療を要する(例: 鼻タンポン, 焼灼術, 外用血管収縮薬)	輸血を要する; 侵襲的治療を要する(例: 出血部位の止血)	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
注釈: 鼻からの出血					
血尿	症状がない; 臨床所見または検査所見のみ; 治療を要さない	症状がある; 尿路カテーテル留置/膀胱洗浄を要する; 身の回り以外の日常生活動作の制限	肉眼的血尿; 輸血/薬剤の静脈内投与/入院を要する; 待機的侵襲的治療を要する; 身の回りの日常生活動作の制限	生命を脅かす; 緊急の侵襲的治療を要する	死亡
注釈: 臨床検査で尿中に血液が認められる状態					

ULN: upper limit of normal

有害事象共通用語基準(CTCAE) v5.0 より抜粋

表 28-7: 各事象および臨床検査値の判定基準(4)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
十二指腸穿孔、 食道穿孔、胃穿孔、 直腸穿孔等	-	侵襲的治療を要さない	侵襲的治療を要する	生命を脅かす; 緊急の 外科的処置を要する	死亡
	注釈: 十二指腸壁の破裂、食道壁の破裂、回腸壁の破裂、直腸壁の破裂等				
結腸瘻等	症状がない	症状があるが、侵襲的 治療を要さない	侵襲的治療を要する	生命を脅かす; 緊急処 置を要する	死亡
	注釈: 大腸と、他の臓器や解剖学的部位との間に生じた病的な交通				
食道瘻	症状がない	症状があるが、侵襲的 治療を要さない	侵襲的治療を要する	生命を脅かす; 緊急処 置を要する	死亡
	注釈: 食道と他の臓器や解剖学的部位との病的な交通				
術後出血	軽度の症状; 治療を要 さない	< 2単位 (小児では10 cc/kg) のpRBC輸血を 要する中等度の出血	≥ 2単位 (小児では10 cc/kg) のpRBC輸血を 要する; 侵襲的治療を 要する; 入院を要する	生命を脅かす; 緊急処 置を要する	死亡
	注釈: 手術後に生じる出血				
創離開	創離開; 治療を要さな い	創離開があり、局所的 治療 (例: 縫合) または 内科的治療 (例: 鎮痛 薬) を要する	内臓露出を伴わない筋 膜離開/裂開; 外科的 処置による再建を要す る	生命を脅かす; 絞扼の 所見があり、症状を伴 うヘルニア; 内臓露出 を伴う筋膜離開; 皮弁 による大規模な再建、 移植、切除、切断術を 要する	死亡
	注釈: 外科縫合創の離開				
血栓塞栓症	内科的治療を要さない (例: 表在性血栓症)	内科的治療を要する	緊急の内科的治療を要 する (例: 肺塞栓症また は心臓内血栓)	循環動態が不安定また は神経学的に不安定で 生命を脅かす	死亡
	注釈: 血流に乗って末梢から移動してくる血栓による血管の閉塞。一過性脳虚血発作または脳卒中[神経系障害]も参照してgradingし、動脈血栓には、動脈血栓塞栓症[血管障害]を用いる。				
高血圧	成人: 収縮期血圧120- 139 mmHgまたは拡張 期血圧80-89 mmHg	成人: ベースラインが正 常範囲の場合は収縮期血 圧140-159 mmHgまたは 拡張期血圧90-99 mmHg); ベースラインで行ってい た内科的治療の変更を要 する; 再発性または持続 性(≥24時間); 症状を伴う >20 mmHg(拡張期血圧) の上昇または以前正常で あった場合は > 140/90 mmHgへの上昇; 単剤の 薬物治療を要する。	成人: 収縮期血圧 ≥ 160 mmHgまたは拡張 期血圧 ≥ 100 mmHg); 内科的治療を要する; 2 種類以上の薬物治療 または以前よりも強い 治療を要する。	生命を脅かす (例: 悪 性高血圧、一過性また は恒久的な神経障害、 高血圧クリーゼ); 緊急 処置を要する	死亡
	注釈: 病的な血圧の上昇				
可逆性後白質 脳症症候群	-	中等度の症状; 身の回 り以外の日常生活動作 の制限	高度の症状; 身の回り の日常生活動作の制 限; 入院を要する	生命を脅かす	死亡
	注釈: 後白質脳症の画像所見を伴う頭痛、精神状態の変化、視覚障害、痙攣発作。高血圧性脳症、子癇、免疫抑制療法や細胞傷害性抗がん薬に関連して観察される。急性または亜急性で可逆性。Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)としても知られている				

pRBC: packed red blood cells

有害事象共通用語基準(CTCAE) v5.0 より抜粋

表 28-8: 各事象および臨床検査値の判定基準(5)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
蛋白尿	蛋白尿 1+; 尿蛋白 \geq ULN- <1.0 g/24時間	成人: 蛋白尿 2+~3+; 尿蛋白 1.0 - <3.5 g/24時間; 小児: 尿蛋白/クレアチニン比 0.5 - 1.9	成人: 尿蛋白 ≥ 3.5 g/24時間; 蛋白尿 4+ 小児: 尿蛋白/クレアチニン比 >1.9	-	-
	注釈: 臨床検査で尿中に過剰に蛋白が認められる状態。主にアルブミンであるが、グロブリンも含まれる				
リンパ球数減少	$< LLN$ - $800/mm^3$; $< LLN$ - $0.8 \times 10^9/L$	< 800 - $500/mm^3$; < 0.8 - $0.5 \times 10^9/L$	< 500 - $200/mm^3$; < 0.5 - $0.2 \times 10^9/L$	$< 200/mm^3$; $< 0.2 \times 10^9/L$	-
	注釈: 臨床検査にて血中リンパ球数が減少				
好中球数減少	$< LLN$ - $1,500/mm^3$; $< LLN$ - $1.5 \times 10^9/L$	$< 1,500$ - $1,000/mm^3$; < 1.5 - $1.0 \times 10^9/L$	$< 1,000$ - $500/mm^3$; < 1.0 - $0.5 \times 10^9/L$	$< 500/mm^3$; $< 0.5 \times 10^9/L$	-
	注釈: 臨床検査にて血中好中球数が減少				
血小板数減少	$< LLN$ - $75,000/mm^3$; $< LLN$ - $75.0 \times 10^9/L$	$< 75,000$ - $50,000/mm^3$; < 75.0 - $50.0 \times 10^9/L$	$< 50,000$ - $25,000/mm^3$; < 50.0 - $25.0 \times 10^9/L$	$< 25,000/mm^3$; $< 25.0 \times 10^9/L$	-
	注釈: 臨床検査にて血中血小板数が減少				
白血球減少	$< LLN$ - $3,000/mm^3$; $< LLN$ - $3.0 \times 10^9/L$	$< 3,000$ - $2,000/mm^3$; < 3.0 - $2.0 \times 10^9/L$	$< 2,000$ - $1,000/mm^3$; < 2.0 - $1.0 \times 10^9/L$	$< 1,000/mm^3$; $< 1.0 \times 10^9/L$	-
	注釈: 臨床検査で血中白血球が減少				
貧血	ヘモグロビン $< LLN$ - 10.0 g/dL; $< LLN$ - 6.2 mmol/L; $< LLN$ - 100 g/L	ヘモグロビン < 10.0 - 8.0 g/dL; < 6.2 - 4.9 mmol/L; < 100 - 80 g/L	ヘモグロビン < 8.0 g/dL; < 4.9 mmol/L; < 80 g/L; 輸血を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
	注釈: 血液100mL中のヘモグロビン量の減少。皮膚・粘膜の蒼白、息切れ、動悸、軽度の収縮期雑音、嗜眠、易疲労感の貧血徴候を含む				
発熱性好中球減少症	-	-	ANC $< 1,000/mm^3$ で、かつ、1回でも $38.3^\circ C$ ($101^\circ F$) を超える、または1時間を超えて持続する $38^\circ C$ 以上 ($100.4^\circ F$) の発熱	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
	注釈: ANC $< 1,000/mm^3$ で、かつ、1回でも $38.3^\circ C$ ($101^\circ F$) を超える、または1時間を超えて持続する $38^\circ C$ 以上 ($100.4^\circ F$) の発熱				
敗血症	-	-	血液培養陽性で徴候や症状がある; 治療を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
	注釈: 病原性微生物が血流内に存在し、ショックを引き起こし得る急速進行性の全身反応。SIRSを含む。菌血症 (Grade 2) [感染症および寄生虫症] も参照してgradingする。				
肺感染	-	中等度の症状がある; 内服治療を要する (例: 抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬)	抗菌薬/抗真菌薬/抗ウイルス薬の静脈内投与による治療を要する; IVRによる処置/内視鏡的処置/外科的処置を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する	死亡
	注釈: 肺の感染				
心不全	症状はないが、検査値 (例: BNP [脳性ナトリウム利尿ペプチド]) や画像検査にて心臓の異常がある	軽度から中等度の活動や労作で症状がある	安静時またはわずかな活動や労作でも症状があり重症; 治療を要する	生命を脅かす; 緊急処置を要する (例: 持続的静注療法や機械的な循環動態の補助)	死亡
	注釈: 組織代謝に必要な量の血液を心臓が駆出できない状態。充満圧の上昇のみにより十分な血液を駆出できない場合も含む				
血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群	臨床症状を伴わない赤血球破碎の所見 (破碎赤血球増加症)	-	臨床症状を伴う検査値異常 (例: 腎不全、点状出血)	生命を脅かす (例: CNS出血, 血栓/塞栓, 腎不全)	死亡
	注釈: 血栓性血小板減少性紫斑病: 微小血管障害性溶血性貧血、血小板減少性紫斑病、発熱、腎の異常、痙攣、片麻痺、視力異常などの CNS異常が存在する病態。急性または亜急性の経過をとる溶血性尿毒症症候群: 腎不全、溶血性貧血および高度の血小板減少を伴う血栓性微小血管障害				

ANC: absolute neutrophil count, BNP: brain natriuretic peptide, CNS: central nervous system, IVR: interventional radiology, LLN: lower limit of normal, ULN: upper limit of normal

表 28-9: 各事象および臨床検査値の判定基準(6)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
注入に伴う反応	軽度で一過性の反応; 点滴の中断を要さない; 治療を要さない	治療又は点滴の中断 が必要。ただし症状に 対する治療(例: 抗ヒス タミン薬, NSAIDs, 麻 薬性薬剤, 静脈内輸 液)には速やかに反応 する; ≤24時間の予防 的投薬を要する	遷延(例: 症状に対す る治療及び/又は短時 間の点滴中止に対して 速やかに反応しない); 一度改善しても再発す る; 続発症により入院 を要する	生命を脅かす; 緊急処 置を要する	死亡
注釈: 薬物又は生物製剤の輸注に対する有害反応					
アナフィラキシ ー	—	—	蕁麻疹の有無によらず 症状のある気管支痙 攣; 非経口的治療を要 する; アレルギーによ る浮腫/血管性浮腫; 血圧低下	命を脅かす; 緊急処置 を要する	死亡
注釈: 肥満細胞からのヒスタミンやヒスタミン様物質の放出により引き起こされる急性炎症反応を特徴とする過剰な免疫反応。臨床的には、呼吸困難、めまい、血圧低下、チアノーゼ、意識消失を呈し、死に至ることもある					

NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs

有害事象共通用語基準(CTCAE) v5.0 より抜粋

表 28-5: 下垂体機能障害、ギラン・バレー症候群、重症筋無力症、横紋筋融解症および血球貪食症候群等の
有害事象共通用語基準(CTCAE) v5.0 に個別事象として記載のない事象発現の際の、
CTCAE v5.0 共通原則に基づく評価基準

Grade 1	軽症; 症状がない、又は軽度の症状がある; 臨床所見又は検査所見のみ; 治療を要さない
Grade 2	中等症; 最小限/局所的/非侵襲的治療を要する; 年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない; 入院又は入院期間の延長を要する; 活動不能/動作不能; 身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす; 緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

付録6 原資料に求められる基本要素(ALCOA の原則)

FDA のガイダンスである「業界向け指針: 臨床研究で用いられるコンピュータシステムについて」(Guidance for Industry: Computerized Systems Used in Clinical Investigations)の中で、原資料(紙、電子など、媒体に係わらず)に求める5つの基本要素

Attributable(帰属性):	記録が帰属でき、責任の所在が明確であること
Legible(判読性):	判読可能で、各ステップの記録が理解できること
Contemporaneous(同時性):	記録は観察、作業した時点で記録されていること
Original(原本性):	オリジナルデータ、または元資料であること
Accurate(正確性):	記録が正確で真実に基づくものであり、信頼できること

29. 別紙

別紙 1 実施医療機関

医療機関名	研究責任医師	住所	電話番号
国立がん研究センター 東病院	池田 公史	千葉県柏市柏の葉 6-5-1	04-7133-1111
千葉大学医学部附属病院	小笠原 定久	千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1	043-222-7171
東京大学医学部附属病院	建石 良介	東京都文京区本郷 7-3-1	03-3815-5411
武蔵野赤十字病院	土谷 薫	東京都武蔵野市境南町 1-26-1	0422-32-3111
金沢大学附属病院	山下 竜也	石川県金沢市宝町 13-1	076-265-2000
京都府立医科大学附属病院	森口 理久	京都府上京区河原町通広小路上 る梶井町 465	075-251-5111
近畿大学病院	工藤 正俊	大阪府大阪狭山市大野東 377-2	072-366-0221
広島大学病院	河岡 友和	広島県広島市南区霞 1-2-3	082-257-5555
愛媛県立中央病院	平岡 淳	愛媛県松山市春日町 83 番地	089-947-1111
JA 北海道厚生連 札幌厚生病院	荒川 智宏	北海道札幌市中央区北 3 条東 8 丁目 5 番地	011-261-5331
埼玉医科大学病院	持田 智	埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38	049-276-1198
横浜市立大学市民総合医療センター	森本 学	神奈川県横浜市南区浦舟町 4-57	045-261-5656
地方独立行政法人 神奈川県立病院 機構 神奈川県立がんセンター	上野 誠	神奈川県横浜市旭区中尾 2-3-2	045-520-2222
名古屋市立大学病院	藤原 圭	愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字 川澄 1	052-851-5511
藤田医科大学病院	葛谷 貞二	豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1 番地 98	0562-93-2324
福井県済生会病院	平松 活志	福井県福井市和田中町舟橋 7-1	0776-23-1111
日本赤十字社 大阪赤十字病院	丸澤 宏之	大阪府大阪市天王寺区筆ヶ崎町 5-30	06-6774-5111
地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター	大川 和良	大阪府大阪市中央区大手前三丁 目 1 番 69 号	06-6945-1181
兵庫医科大学病院	西村 貴士	兵庫県西宮市武庫川町 1 番 1 号	0798-45-6472
神戸大学医学部附属病院	児玉 裕三	兵庫県神戸市中央区楠町 7 丁目 5 番 1 号	078-382-6308
川崎医科大学附属病院	仁科 惣治	岡山県倉敷市松島 577	086-462-1111
岡山市立市民病院	能祖 一裕	岡山県岡山市北区北長瀬表町 3- 20-1	086-737-3000
香川県立中央病院	高口 浩一	香川県高松市朝日町 1-2-1	087-811-3333

医療機関名	研究責任医師	住所	電話番号
久留米大学病院	下瀬 茂男	福岡県久留米市旭町 67	0942-35-3311
佐賀県医療センター好生館	吉岡 航	佐賀県佐賀市嘉瀬町大字中原 400	0952-24-2171
長崎大学病院	宮明 寿光	長崎県長崎市坂本 1-7-1	095-819-7481
熊本大学病院	田中 靖人	熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1	096-373-5150
鹿児島大学病院	井戸 章雄	鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35-1	099-275-5326
九州大学病院	伊藤 心二	福岡県福岡市東区馬出 3-1-1	092-642-5466
一般財団法人厚生会 仙台厚生病院	小岡 洋平	宮城県仙台市青葉区広瀬町 4-15	022-222-6181
岩手医科大学附属病院	黒田 英克	岩手県紫波郡矢巾町医大通 1 丁 目 1-1	019-651-5111
岡山大学病院	大西 秀樹	岡山県岡山市北区鹿田町 2-5-1	086-235-7219
北里大学病院	日高 央	神奈川県相模原市南区北里 1-15- 1	042-778-8111
北海道大学病院	須田 剛生	北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目	011-716-1161