

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

統計解析計画書

版数: 第 1.3 版

作成日: 2024 年 6 月 5 日

研究代表者:

近畿大学医学部 消化器内科学教室 主任教授

工藤 正俊

承認日: 2024 年 6 月 10 日

統計解析責任者:

横浜市立大学医学部 臨床統計学 教授

山本 純司

承認日: 2024 年 6 月 10 日

作成及び改訂履歴

版数	日付	作成者	作成又は改訂理由
1.0	2022 年 10 月 21 日	濱野鉄太郎	初版作成
1.1	2023 年 8 月 15 日	濱野鉄太郎	以下の解析計画を変更した。 ORR：Conversion 治療の定義を追加し、2 種類の解析を実施することを追記した。本研究では Conversion 治療を許容しているため。 DoR：Conversion 治療の定義に基づき、2 種類の解析を実施することを追記した。 根治的治療への移行率:Conversion治療の定義に基づき、根治的治療の定義を整理した。 TACE への conversion rate:Conversion治療の定義に基づき、TACE への conversionの定義を整理した。解析詳細の記載も併せて整備した。 TTR：解析対象を FAS のうち CR または PR が観察された症例に変更した。
1.2	2023 年 X 月 XX 日	濱野鉄太郎	以下の解析計画を変更した。 ALBI, mALBI, CP:治療サイクル毎に連続変数の要約統計量を算出することを追記した。最小値、最大値、四分位範囲を算出することを追記した。解析詳細の記載も併せて整備した。 TTR:期間の定義について追記し、記載を整備した。
1.3	2024 年 X 月 XX 日	濱野鉄太郎	以下の解析計画を変更した。 TACE:TACEヒストリカルデータの解析を追加した PFS,OS:サブグループを追加した 肝予備能:解析を追加した。 全体:誤記修正、記載整備を行った。

## 目次

目次.....	3
1. 概要.....	8
2. 研究の概要及び評価項目.....	8
2.1 研究の概要.....	8
2.2 主要評価項目.....	10
2.3 副次的評価項目.....	11
2.4 探索的評価項目.....	12
3. 評価項目の設定根拠.....	13
4. 目標患者数及び患者数設定の根拠.....	13
5. 統計解析の実施方法及び統計解析上の論点.....	14
5.1 解析方針.....	14
5.2 予定登録数・登録期間・追跡期間.....	14
6. 統計解析計画書及び図表テンプレートの作成.....	14
7. 解析上のデータの取り扱いについて.....	14
7.1 解析対象集団の定義.....	14
8. 研究計画書逸脱・違反の取り扱い.....	15
9. 患者の構成及び背景.....	16
9.1 研究実施状況の要約.....	16
9.2 人口統計学的特性及びベースライン特性の要約.....	16
9.3 患者データ一覧.....	17
10. 主要評価項目.....	17
10.1 主要解析.....	17
10.2 サブグループ解析.....	17
10.3 感度分析.....	18
11. 副次評価項目の解析.....	18
11.1 ORR(mRECIST, RECIST ver. 1.1; Investigator assessment).....	18
11.2 PFS(RECIST ver. 1.1; Investigator assessment).....	18
11.3 DoR(mRECIST, RECIST ver. 1.1; Investigator assessment).....	19
11.4 OS.....	20
11.5 有害事象.....	20
11.6 ALBI / mALBIスコアの推移.....	21
11.7 Child-Pugh分類の推移.....	22

<b>12. 探索的評価項目の解析</b> .....	<b>22</b>
12.1 Up-to-seven基準外におけるTACE(ヒストリカルデータ)とのpropensity score matchingおよび逆確率重み付け法を用いた有効性および安全性の比較検討.....	22
12.2 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.....	26
12.3 Atezo+Bev療法後のTACEへのconversion rate.....	26
12.4 Time to response(TTR, mRECIST, RECIST ver. 1.1; Investigator assessment).....	27
12.5 治療中止の集計.....	27
12.6 ベースラインからの腫瘍長径和の変化率の集計.....	28
12.7 TACE(ヒストリカルデータ)のPFS.....	28
12.8 TACE(ヒストリカルデータ)のOS.....	28
12.9 TACE(ヒストリカルデータ)のORR.....	29
12.10 TACE(ヒストリカルデータ)のTTD.....	29
12.11 TACE(ヒストリカルデータ)のTFST.....	30
12.12 TACE(ヒストリカルデータ)のDoR(mRECIST).....	30
12.13 TACE(ヒストリカルデータ)のDRR.....	30
12.14 TACE(ヒストリカルデータ)の標準治療施行困難までの時間.....	30
12.15 TACE(ヒストリカルデータ)のPFS2.....	31
12.16 TACE(ヒストリカルデータ)におけるORRの関連因子の検討.....	31
12.17 TACE(ヒストリカルデータ)におけるPFSのリスク因子の検討.....	31
12.18 TACE(ヒストリカルデータ)におけるOSのリスク因子の検討.....	31
12.19 TACE(ヒストリカルデータ)の肝予備能の推移.....	32
12.20 TACE(ヒストリカルデータ)のTACE後の治療の集計.....	32
12.21 ALBIのレスポンス別の推移.....	32
12.22 ALBIスコアのup-to-11 in/out 別の推移.....	33
12.23 ベースラインと中止時のALBI.....	33
<b>13. 追加解析</b> .....	<b>33</b>
<b>14. 共通の評価項目</b> .....	<b>33</b>
14.1 有効性の評価項目.....	33
14.1.1 評価基準.....	33
<b>15. 統計解析上の論点</b> .....	<b>34</b>
15.1 共変量による調整.....	34
15.2 欠測値及び異常値の取扱い.....	34
15.3 中間解析及びデータモニタリング.....	34
15.4 多施設共同試験.....	34
15.5 多重比較・多重性.....	34
15.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用.....	34
15.7 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験.....	34

15.8 部分集団の検討 .....	34
<b>16. データ解析における全般的事項 .....</b>	<b>34</b>
16.1 統計解析ソフトウェア .....	34
16.2 患者背景データ及びTime-to-EventデータのCSVファイルへの変換 .....	35
<b>17. 図表又は一覧表の書式に関する全般的事項 .....</b>	<b>35</b>
<b>18. データ処理上の共通ルール .....</b>	<b>35</b>
18.1 日数、期間に関するルール .....	35
18.1.1 日数の算出 .....	35
18.1.2 日数を年数、月数、週数に変換する場合 .....	35
18.1.3 日付の欠測に関するルール .....	35
18.2 小数点以下桁数及び丸めのルール .....	35
18.3 要約統計量 .....	36
18.3.1 年齢の算出 .....	36
18.3.2 測定限界データ .....	36
18.3.3 定量値の単位系 .....	36
18.3.4 割合、率の信頼区間 .....	36
18.3.5 生存曲線の推定 .....	36
18.3.6 Brookmeyer-Crowley法による生存期間中央値の信頼区間およびGreenwood法による生存割合の信頼区間 .....	37
18.3.7 モデル解析 .....	37
<b>19. 参考文献 .....</b>	<b>38</b>

## 略号及び用語の定義

略号及び用語は、原則として研究計画書の定義に従う。

用語・略語	説明又は定義
AE	Adverse Event
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)
AST	Aspartate Aminotransferase (アスパラギン酸アミノ基転移酵素)
BCLC	Barcelona-Clinic Liver Cancer
CR	Complete Response (完全奏効)
CRB	Certified Review Board (認定臨床研究審査委員会)
CRP	C-reactive Protein (C反応蛋白)
CSV	Comma-Separated Values
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)
DRR	Durable Response Rate
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGD	Esophagogastroduodenoscopy (食道胃十二指腸内視鏡検査)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EASL	European Association for the Study of the Liver
FAS	Full Analysis Set (最大の解析対象集団)
HBs	Hepatitis B Surface (B型肝炎ウイルス表面)
HBsAg	Hepatitis B Virus Antigen (B型肝炎ウイルス抗原)
HBV	Hepatitis B Virus (B型肝炎ウイルス)
HCC	Hepatocellular Carcinoma
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)
IPW	Inverse-probability-weighted

用語・略語	説明又は定義
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)
ITT	Intention-To-Treat (全登録例)
mRECIST	Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
mALBI	Modified Albumin-bilirubin
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Not Evaluated (評価不能) / Not Estimable
ORR	Objective Response Rate (奏効率)
OS	Overall Survival (全生存期間)
PD	Progressive Disease (進行)
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)
PS	Performance Status (全身状態)
PT-INR	International Normalized Ratio of Prothrombin Time (プロトロンビン時間国際標準比)
RECICL	Response Evaluation Criteria in Cancer of the Liver (肝癌治療直接効果判定基準)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (固形がんの治療効果判定)
RFA	Radiofrequency Ablation (ラジオ波焼灼療法)
RTF	Rich Text Format
SAS	Statistical Analysis System
SC	Steering Committee
SD	Stable Disease (安定)
TACE	Transarterial Chemoembolization (肝動脈化学塞栓療法)
TFST	Time to First Subsequent Therapy
TSH	Thyroid Stimulating Hormone (甲状腺刺激ホルモン)
TTD	Time to Treatment Discontinuation
TTR	Time to Response

## 1. 概要

本計画書では「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 -) の統計解析計画の詳細を示す。

## 2. 研究の概要及び評価項目

### 2.1 研究の概要

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 療法の有効性及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 療法は、切除不能 Intermediate stage up-to-seven 基準外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提案」を参照のこと。

OS: overall survival, PD: progressive disease, Q3W: once every 3 weeks, RFA: radiofrequency ablation, TACE: transarterial chemoembolization  
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と propensity score matching 法および逆確率重み付け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。



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

Intermediate stage の肝細胞癌では TACE が標準療法となっているものの、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い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。

European Association for the Study of the Liver (EASL) が提唱する BCLC 分類で、Intermediate stage は下記のように定義される<sup>1)</sup>。

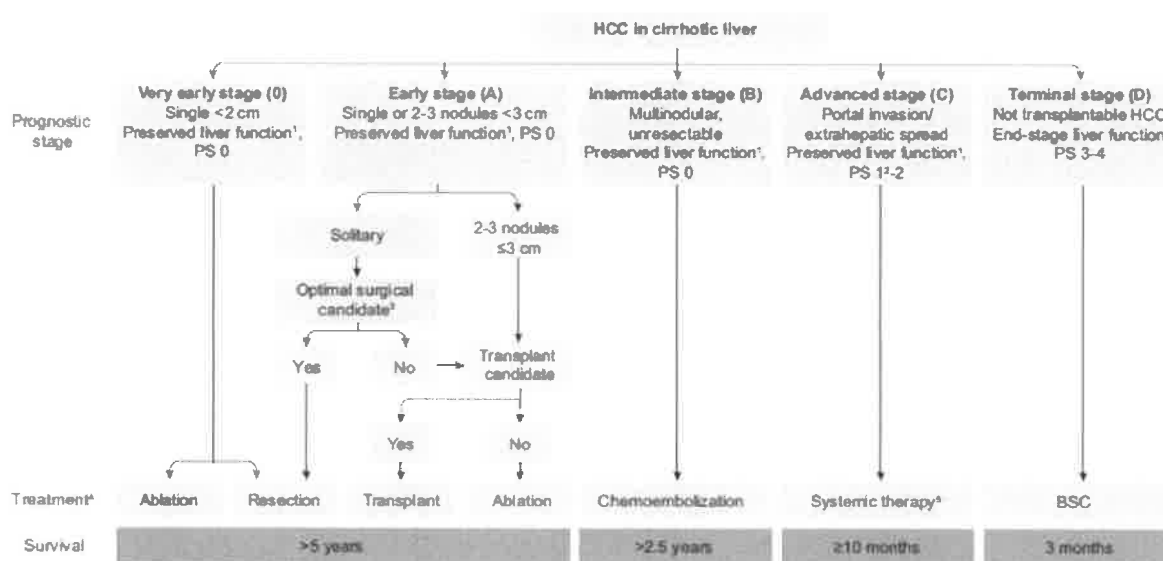
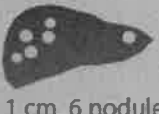









Fig. 3. Modified BCLC staging system and treatment strategy. <sup>1</sup>"Preserved liver function" refers to Child-Pugh A without any ascites, considered conditions to obtain optimal outcomes. This prerequisite applies to all treatment options apart from transplantation, that is instead addressed primarily to patients with decompensated or end-stage liver function. <sup>2</sup>PS 1 refers to tumour induced (as per physician opinion) modification of performance capacity. <sup>3</sup>Optimal 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%. <sup>4</sup>The 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. <sup>5</sup>As 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<sup>1)</sup>.

次ページの図は、最大腫瘍径と腫瘍個数からみた Intermediate stage 肝細胞癌の多様性を示している。Kudo らはこの多様性と TACE の効果に着目し、up-to-seven 基準外では TACE の恩恵を受けにくいことを提言した<sup>2)</sup>。ここで up-to-seven 基準は、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基準の内外を分けるもので、7 を超える場合 = up-to-seven 基準外では、TACE の恩恵を受けにくいとするものである。

		4 nodules		6 nodules	NO MO VPO, VVO
Size	Number	≤3 nodules	4-6 nodules	Multiple (≥7)	
3 cm	≤3 cm	Resection•RFA	 1 cm, 6 nodules		
	>3-6 cm	 6 cm, 1 nodule	 3 cm, 4 nodules		
6 cm	Huge (>6 cm)				
Green		Good response subgroup to superselective cTACE (up-to-7 criteria)			
Pink		Poor response subgroup to superselective cTACE			

## 2.2 主要評価項目

### ・PFS (mRECIST; Investigator assessment)

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。

「増悪 progression」は、mRECIST によ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ー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。

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)。

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（肝切除、RFA などを含む）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。

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。

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。

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。

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は、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。

### 2.3 副次的評価項目

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「最大の解析対象集団」とする。

- ORR (mRECIST, RECIST ver. 1.1; Investigator assessment)

測定可能病変を有する全登録例のうち、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。分母を「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。

- PFS (RECIST ver. 1.1; Investigator assessment)

主要評価項目と同様に RECIST ver. 1.1 に基づいて PFS を判定する。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。

- DoR (mRECIST, RECIST ver. 1.1; Investigator assessment)

測定可能病変を有する全登録例で、CR または PR と判断された症例のうち、CR または PR と判断された最初の日を起算日とし、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。

- 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。個人情報に関係から、研究事務局等からは調査は行わない。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。

- ・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）

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。クラス別（Child-Pugh score） / Grade 別（ALBI / mALBI スコア）頻度を集計する。

## 2.4 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 propensity score matching および逆確率重み付け法を用いた有効性および安全性の比較検討

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 法および逆確率重み付け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。

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。

### 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相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。

### 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。

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

### 3. 評価項目の設定根拠

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 ヶ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<sup>3</sup>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」を使用することとした。

### 4. 目標患者数及び患者数設定の根拠

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 ヶ月（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 ヶ月 PFS 率は 61.7%と推定される。本研究治療の Atezo+Bev 群の 6 ヶ月 PFS 率は未報告であるが、HR=0.65、ソラフェニブ群の 6 ヶ月 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 ヶ月 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 ヶ月時点 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 ヶ月、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 ヶ月であった。これら推定

値を考慮して、本研究における閾値 6 ヶ月 PFS 率を 55%と仮定する。なお、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。

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。

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。

## 5. 統計解析の実施方法及び統計解析上の論点

### 5.1 解析方針

本試験の統計解析は、研究計画書及びデータベース固定前に最終化する統計解析計画書に従う。統計解析計画書は統計解析実施機関が作成し、統計解析責任者および研究代表者が最終的に承認する。統計解析実施機関は、データセットの取得後に統計解析を実施し、解析結果をまとめた出力帳票を作成するとともに、最終的には実施した解析の内容について統計解析報告書にまとめる。統計解析計画書からの逸脱や、論文又は学会投稿等にあたり追加解析をおこなった場合は、その旨を統計解析報告書に記載する。

### 5.2 予定登録数・登録期間・追跡期間

本研究の予定登録数は、「4. 目標患者数及び患者数設定の根拠」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)

主要評価項目であるPFSの解析について、登録終了後6ヵ月時点に実施し、結果を報告する。

## 6. 統計解析計画書及び図表テンプレートの作成

実施する全ての解析項目および詳細な仕様については、統計解析計画書および図表テンプレートに示す。

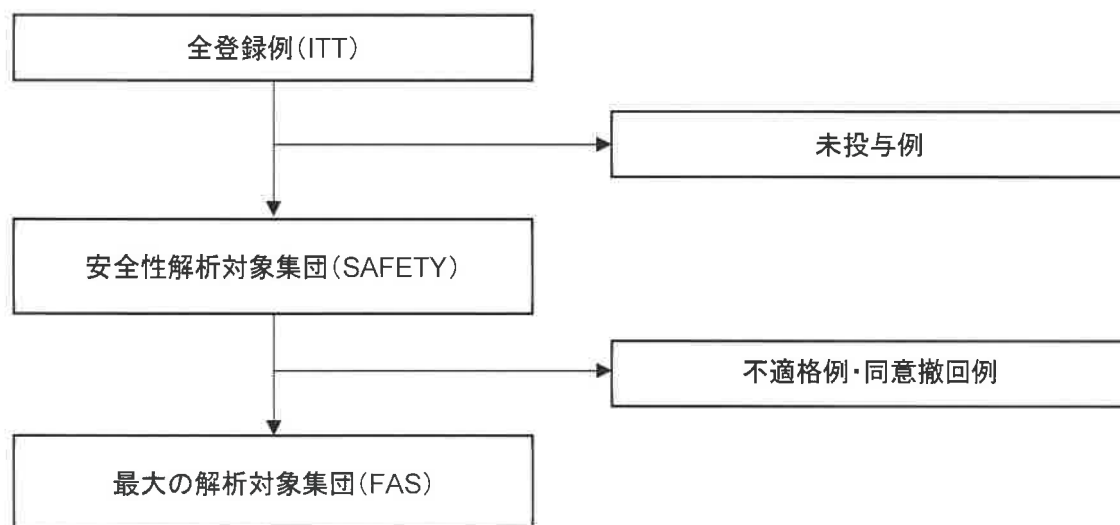
## 7. 解析上のデータの取り扱いについて

### 7.1 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「最大の解析対象集団」とし、安全性の解析対象集団を「安全性解析対象集団」とする。

- ・全登録例 (Intention to treat, ITT)  
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。
- ・最大の解析対象集団 (Full analysis set, FAS)  
「全登録例」のうち、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ー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ー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。
- ・安全性解析対象集団 (SAFETY)  
「全登録例」のうち、プロトコール治療を開始し、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。

以下の流れ図は解析対象集団を示したものである。



## 8. 研究計画書逸脱・違反の取り扱い

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、Steering Committee (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 certified review board (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。

## 9. 患者の構成及び背景

### 9.1 研究実施状況の要約

すべての登録例を対象に、重複登録例数、誤登録例数、全登録例（ITT）数、未投与例数、安全性解析対象集団（SAFETY）例数、不適格例数、同意撤回例数、最大の解析対象集団（FAS）例数を集計する。SAFETY および FAS から除外された患者の理由の要約と一覧表を作成する。また、研究計画書逸脱・違反の要約と一覧表を作成する。各解析対象集団（ITT, SAFETY, FAS）への帰属がわかる形で患者の一覧を表示する。

### 9.2 人口統計学的特性及びベースライン特性の要約

最大の解析対象集団（FAS）を対象に、以下の人口統計学的特性及びベースライン特性を集計する。連続変数では平均値、標準偏差、中央値、範囲を、カテゴリカル変数では頻度及び割合を提示する。連続変数は原則的に変数変換を行わずに取り扱う。一部の連続変数についてはカテゴリカル変数化し取り扱う。

- ・登録前 28 日以内（登録日の 4 週前の同じ曜日まで）

性別、年齢（登録時）、既往歴、合併症、自覚症状、重複癌の有無、肝内病変に対する手術歴、理学的検査、腫瘍評価（病巣所見: 標的 / 非標的）、体温、収縮期 / 拡張期血圧、12 誘導心電図、EGD、HIV、HBV、HCV 血清学的検査、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）、AFP、Protein induced by vitamin K absence or antagonist-II（PIVKA-II）、Lens culinaris agglutinin-reactive fraction of AFP（AFP-L3）分画、併用薬

- ・登録前 14 日以内（登録日の 2 週前の同じ曜日まで）

登録前最新のデータを採用する。

ECOG PS、腹水、脳症、白血球数、好中球数、血小板数、ヘモグロビン濃度、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)、PT-INR、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)、妊娠検査 (閉経前の女性)

- Child-Pugh score、ALBI / mALBI スコア
- Atezo+Bev の治療サイクル数の曝露状況

### 9.3 患者データ一覧

人口統計学的特性及びベースライン特性について、最大の解析対象集団 (FAS) を対象に一覧表を作成する。連続変数は原則的に変数変換を行わずに取り扱う。

## 10. 主要評価項目

本研究の主要評価項目は PFS (mRECIST; Investigator assessment) である。

### 10.1 主要解析

最大の解析対象集団 (FAS) を対象に、PFS (mRECIST; Investigator assessment) の解析について、登録終了後6ヵ月時点に実施し、結果を報告する。Kaplan-Meier法により、6ヵ月PFS率とGreenwood分散から得られるその90%および95%両側信頼区間を算出する。PFS中央値はKaplan-Meier法により推定したPFS率が50%あるいはそれを下回った時点と定義する。PFS中央値が存在する場合は、PFS中央値とBrookmeyer-Crowley法から得られるその95%両側信頼区間を算出する。Atezo+Bev療法の6ヵ月PFS率と90%両側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。

表 10-1 実施する解析

実施する解析	解析詳細
mRECIST による PFS の分布、6ヵ月 PFS 率と 90%CI、95%CI、PFS 中央値と 95%CI	N 数およびイベント数を集計する。mRECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6ヵ月 PFS 率とその 90%、95%両側信頼区間を推定する。PFS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。

### 10.2 サブグループ解析

以下の部分集団及びベースライン因子特性別に、10.1 と同様の解析を行う。

- 年齢 (65歳以上/未満) (75歳以上/未満)
- ECOG PS (0/1)
- 性別 (男/女)
- 肝細胞がんの病因 (HCV/HBV/Non-viral) (Viral/Non-viral)
- ベースライン時のAFP値 (400以上/未満)
- Bev休薬 (あり/なし)
- Child-Pugh (A5/A6)
- 腫瘍個数 (11個以上/未満)
- 両葉/片葉
- Up-to-11 (in/out)

表 10-2 実施する解析

実施する解析	解析詳細
mRECIST による PFS の分布、6 ヶ月 PFS 率と 90%CI、95%CI、PFS 中央値と 95%CI	部分集団及びベースライン因子特性別に以下の解析を行う。N 数およびイベント数を集計する。mRECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月 PFS 率とその 90%、95%両側信頼区間を推定する。PFS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。

### 10.3 感度分析

主要解析に対する感度分析は計画しない。

## 11. 副次評価項目の解析

### 11.1 ORR (mRECIST, RECIST ver. 1.1; Investigator assessment)

測定可能病変を有する最大の解析対象集団 (FAS) のうち、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。最良総合効果の頻度と割合を集計する。奏効例数を集計し、ORR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。

加えて、最良総合効果がCR、PR、SDのいずれかである患者を疾患制御例とし、疾患制御例数と割合およびその95%信頼区間をORRと同様の方法で推定する。

本研究では、Conversion治療を許容していたため、ORRはConversion治療の効果も含めて算出したものと、治療中止・終了時までの効果を算出する。Conversion治療とは、Atezo+Bev療法中の最良総合効果がCR、PR、SDのいずれかであり、かつtumor burdenがベースラインに比して減少していた患者に対して、Atezo+Bev中止後 (PD前) に実施した手術、RFA/MWA、TACEと定義する。

また、部分集団及びベースライン因子特性別に、上記と同様の解析を行う。

表 11-1 実施する解析

実施する解析	解析詳細
mRECIST による最良総合効果の頻度と割合、ORR の頻度と割合およびその 95%CI、疾患制御の頻度と割合およびその 95%CI	mRECIST による最良総合効果 (CR/PR/SD/PD/NE) の頻度と割合を集計する。奏効の頻度と割合及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で推定する。また、疾患制御の頻度と割合及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で推定する。
RECIST v1.1 による最良総合効果の頻度と割合、ORR の頻度と割合およびその 95%CI、疾患制御の頻度と割合およびその 95%CI	RECIST v1.1 による最良総合効果 (CR/PR/SD/PD/NE) の頻度と割合を集計する。奏効の頻度と割合及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で推定する。また、疾患制御の頻度と割合及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で推定する。

### 11.2 PFS (RECIST ver. 1.1; Investigator assessment)

最大の解析対象集団（FAS）を対象に、PFS (RECIST ver. 1.1; Investigator assessment) の解析について、登録終了後6ヵ月時点で実施し、結果を報告する。Kaplan-Meier法により、6ヵ月PFS率とGreenwood分散から得られるその90%および95%両側信頼区間を算出する。PFS中央値はKaplan-Meier法により推定したPFS率が50%あるいはそれを下回った時点と定義する。PFS中央値が存在する場合は、PFS中央値とBrookmeyer-Crowley法から得られるその95%両側信頼区間を算出する。

以下の部分集団及びベースライン因子特性別に、上記と同様の解析を行う。

- ・ 年齢（65歳以上/65歳未満）（75歳以上/未満）
- ・ ECOG PS（0/1）
- ・ 性別（男/女）
- ・ 肝細胞がんの病因（HCV/HBV/Non-viral）（Viral/Non-viral）
- ・ ベースラインのAFP値（400以上/未満）
- ・ Bev休薬（あり/なし）
- ・ Child-Pugh（A5/A6）
- ・ 腫瘍個数（11個以上/未満）
- ・ 両葉/片葉
- ・ Up-to-11（in/out）

表 11-2 実施する解析

実施する解析	解析詳細
RECIST ver. 1.1 による PFS の分布、6 ヶ月 PFS 率と 90%CI、95%CI、PFS 中央値と 95%CI	N 数およびイベント数を集計する。RECIST ver. 1.1 による PFS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月 PFS 率とその 90%、95%両側信頼区間を推定する。PFS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。
RECIST ver. 1.1 による PFS の分布、6 ヶ月 PFS 率と 90%CI、95%CI、PFS 中央値と 95%CI	部分集団及びベースライン因子特性別に以下の解析を行う。N 数およびイベント数を集計する。RECIST ver. 1.1 による PFS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月 PFS 率とその 90%、95%両側信頼区間を推定する。PFS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。

### 11.3 DoR (mRECIST, RECIST ver. 1.1; Investigator assessment)

最大の解析対象集団（FAS）のうち、CRまたはPRと判断された症例を対象に、DoRの解析について、結果を報告する。Kaplan-Meier法により、6ヵ月DoR率とGreenwood分散から得られるその95%両側信頼区間を算出する。DoR中央値はKaplan-Meier法により推定したDoR率が50%あるいはそれを下回った時点と定義する。DoR中央値が存在する場合は、DoR中央値とBrookmeyer-Crowley法から得られるその95%両側信頼区間を算出する。DoRは11.1のConversion治療の効果も含めて算出したものと、治療中止・終了時までの効果の両方を算出する。

表 11-3 実施する解析

実施する解析	解析詳細
mRECIST による DoR の分布、6 ヶ月 DoR 率と 95%CI、DoR 中央値と 95%CI	N 数およびイベント数を集計する。mRECIST による DoR の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月 DoR 率とその 95%両側信頼区間を推定する。DoR 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。
RECIST ver. 1.1 による DoR の分布、6 ヶ月 DoR 率と 95%CI、DoR 中央値と 95%CI	N 数およびイベント数を集計する。RECIST ver. 1.1 による DoR の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月 DoR 率とその 95%両側信頼区間を推定する。DoR 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。

#### 11.4 OS

最大の解析対象集団（FAS）を対象に、OSの解析を実施する。Kaplan-Meier法により、6ヵ月、12ヵ月（最終解析時には18ヵ月、24ヵ月も含む）OS率とGreenwood分散から得られるその95%両側信頼区間を算出する。OS中央値はKaplan-Meier法により推定したOS率が50%あるいはそれを下回った時点と定義する。OS中央値が存在する場合は、OS中央値とBrookmeyer-Crowley法から得られるその95%両側信頼区間を算出する。

以下の部分集団及びベースライン因子特性別に、上記と同様の解析を行う。

- ・ 年齢（65歳以上/65歳未満）（75歳以上/未満）
- ・ ECOG PS（0/1）
- ・ 性別（男/女）
- ・ 肝細胞がんの病因（HCV/HBV/Non-viral）（Viral/Non-viral）
- ・ ベースラインのAFP値（400以上/未満）
- ・ Bev休業（あり/なし）
- ・ Child-Pugh（A5/A6）
- ・ 腫瘍個数（11個以上/未満）
- ・ 両葉/片葉
- ・ Up-to-11（in/out）

表 11-4 実施する解析

実施する解析	解析詳細
OS の分布、6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月 OS 率と 95%CI、OS 中央値と 95%CI	N 数およびイベント数を集計する。OS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月 OS 率とその 95%両側信頼区間を推定する。OS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。
OS の分布、6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月 OS 率と 95%CI、OS 中央値と 95%CI	部分集団及びベースライン因子特性別に以下の解析を行う。N 数およびイベント数を集計する。OS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月 OS 率とその 95%両側信頼区間を推定する。OS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。

#### 11.5 有害事象

安全性解析対象集団を対象に、有害事象名毎に、CTCAE v5.0 - JCOG で評価された最悪 Grade 毎の発現例数を算出する。また Grade1 以上、および Grade3 以上の例数および発現割合を算出する。上記の有害事象には、血液データの有害事象も含まれる。

また、重篤な有害事象、アテゾリズマブとの因果関係が否定できない有害事象、ベバシズマブとの因果関係が否定できない有害事象、アテゾリズマブあるいはベバシズマブとの因果関係が否定できない有害事象のそれぞれについて、上記の解析を実施する。加えて、臨床検査値の異常についても例数および発現割合を集計する。有害事象毎に、有害事象発現例に限定して、治療開始日から有害事象が発現するまでの日数を算出し、中央値を計算する。

表 11-5 実施する解析

実施する解析	解析詳細
頻度、割合	有害事象名毎に、CTCAE v5.0 - JCOG で評価された最悪 Grade 毎の発現例数を算出する。また Grade1 以上、および Grade3 以上の例数および発現割合を算出する。
頻度、割合	重篤な有害事象について、有害事象名毎に、CTCAE v5.0 - JCOG で評価された最悪 Grade 毎の発現例数を算出する。また Grade1 以上、および Grade3 以上の例数および発現割合を算出する。
頻度、割合	アテゾリズマブとの因果関係が否定できない有害事象について、有害事象名毎に、CTCAE v5.0 - JCOG で評価された最悪 Grade 毎の発現例数を算出する。また Grade1 以上、および Grade3 以上の例数および発現割合を算出する。
頻度、割合	ベバシズマブとの因果関係が否定できない有害事象について、有害事象名毎に、CTCAE v5.0 - JCOG で評価された最悪 Grade 毎の発現例数を算出する。また Grade1 以上、および Grade3 以上の例数および発現割合を算出する。
頻度、割合	アテゾリズマブあるいはベバシズマブとの因果関係が否定できない有害事象について、有害事象名毎に、CTCAE v5.0 - JCOG で評価された最悪 Grade 毎の発現例数を算出する。また Grade1 以上、および Grade3 以上の例数および発現割合を算出する。
頻度、割合	臨床検査値毎に、臨床検査値の異常が認められた例数および発現割合を算出する。
頻度、中央値	有害事象毎に、有害事象発現例に限定して、治療開始日から有害事象が発現するまでの日数を算出し、中央値を計算する。

#### 11.6 ALBI / mALBIスコアの推移

安全性解析対象集団を対象に、ALBIスコアについては、治療サイクル毎の平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲を算出する。ALBIスコア、及びmALBIスコアのグレードについては頻度及び割合を算出する。

表 11-6 実施する解析

実施する解析	解析詳細
平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲	治療サイクル毎に ALBI スコアの平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲を算出する。
頻度、割合	治療サイクル毎に ALBI スコアのグレードの頻度及び割合を算出する。

頻度、割合	治療サイクル毎に mALBI スコアのグレードの頻度及び割合を算出する。
-------	--------------------------------------

### 11.7 Child-Pugh分類の推移

安全性解析対象集団を対象に、Child-Pugh分類について、治療サイクル毎の点数については平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲、およびクラスについては頻度及び割合を算出する。

表 11-7 実施する解析

実施する解析	解析詳細
平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲	治療サイクル毎に Child-Pugh 分類の点数の平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲を算出する。
頻度、割合	治療サイクル毎に Child-Pugh 分類のクラスの頻度及び割合を算出する。

## 12. 探索的評価項目の解析

### 12.1 Up-to-seven基準外におけるTACE（ヒストリカルデータ）とのpropensity score matchingおよび逆確率重み付け法を用いた有効性および安全性の比較検討

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傾向スコア（propensity score）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。

傾向スコアを用いた解析における Atezo+Bev 群の対象例は、有害事象の解析も含めて、本研究における FAS 症例とする。一方、TACE 群の対象例は、TACE 調査に登録された症例のうち、少なくとも以下の基準を満たす者とする。

1. 本研究で評価する初回 TACE 実施時に肝癌診療マニュアル第 4 版に基づく up-to-seven 基準外の集団である。
2. 本研究で評価する初回 TACE 実施時の ECOG PS が 0-1 である。
3. 本研究で評価する初回 TACE の実施前に、TACE による治療歴がない。ただし、根治目的の局所療法（RFA など）の前に実施する TACE はこれに含まない。
4. 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。

治療比較における交絡因子を調整するために、傾向スコアマッチング法および逆確率重み付け法（inverse-probability-weighted (IPW) analysis）を使用する。ロジスティック回帰モデルを用いて、患者に Atezo+Bev が投与される確率として傾向スコアを算出する。傾向スコアの算出に用いる説明変数の候補は以下とするが、説明変数が多く傾向スコアおよびデータ解析の安定性が損なわれる恐れがある場合には、より重要な説明変数を選択して解析を実施する。

- ・ 年齢
- ・ ECOG PS (0/1)
- ・ 性別 (男/女)
- ・ Child-Pugh (A5/A6)
- ・ AFP値
- ・ 血小板数
- ・ PIVKA-II
- ・ HBsAg
- ・ HCV抗体
- ・ 総ビリルビン
- ・ 血清アルブミン
- ・ 肝内病変のサイズ
- ・ 肝内病変の個数

説明変数に欠測が生じた症例のデータは解析から除外する。連続変数に対しては線形性を検討し、必要に応じて変数変換あるいはカテゴリ化等の処理を行うことがある。

傾向スコアマッチング法では非復元最近傍マッチング法を使用し、傾向スコアが最も近い症例のマッチングを行う。Atezo+Bev 群と TACE 群のマッチングの比率は可能な範囲で大きくし、TACE 群でマッチング可能な症例数を大きくする。

逆確率重み付け法では、個々の患者に傾向スコアに基づく重みを算出し、比較を行う。解析には安定化された逆確率重み (Stabilized IPW) を使用する。原則として、Cox 回帰モデルを用いる多変量解析では、傾向スコアの算出に用いた変数の全部あるいは一部を説明変数に含める。

傾向スコアマッチング前とマッチング後、逆確率重み付け前と後の患者背景をそれぞれ集計する。この集計には標準化差を含める。また、マッチングおよび逆確率重み付け時の傾向スコアの分布を比較するために密度推定を実施するとともに、群毎に箱ひげ図を描画し、平均値、標準偏差、中央値、四分位範囲、最小値、最大値を算出する。さらに、傾向スコアを算出したときのロジスティック回帰分析における回帰係数およびその標準誤差の推定値、c-index を算出する。

傾向スコアマッチング解析と逆確率重み付け解析を適用して、解析結果をそれぞれ出力する。本解析では以下の評価項目を検討する予定である。

- ・ PFS per mRECIST

治療開始日を起算日とし、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。

- ・ PFS per RECICL (TACE 群のみ)

治療開始日を起算日とし、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。

• Time to treatment discontinuation (TTD)

治療開始日を起算日とし、治療中止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。

• Time to first subsequent therapy (TFST)

治療開始日を起算日とし、次治療開始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。

• OS

治療開始日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間とする。

• DoR per mRECIST

mRECIST で CR あるいは PR を達成した日を起算日とし、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。

• Durable Response rate (DRR) at 3 months, 6 months per mRECIST

mRECIST で CR あるいは PR を達成した日を起算日とし、3 カ月および6 ヶ月時点における CR あるいは PR 達成例の割合を算出する。

• 肝予備能 ([m]ALBI スコア / Child-Pugh スコア推移)

• 有害事象

• 標準治療施行困難までの時間

治療開始日を起算日とし、Child-Pugh B7 かつ mRECIST に基づく増悪をいずれも満たした日、Child-Pugh C10 を満たした日、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。

• PFS2 per mRECIST

治療開始日を起算日とし、次治療開始後に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。

予定している解析の内容は下表を含む。また、必要に応じて感度分析を実施する予定である。

表 12-1 実施する解析

実施する解析	解析詳細
mRECIST による PFS の分布、6 カ月 PFS 率と 90%CI、95%CI、PFS 中央値と 95%CI、ハザード比と 95%CI、P 値	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、N数およびイベント数を集計する。mRECISTによるPFSのKaplan-Meier曲線を描画する。6ヵ月PFS率とその90%、95%両側信頼区間を推定する。PFS中央値のKaplan-Meier推定量とその95%両側信頼区間を推定する。多変量Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比とその95%両側信頼区間を推定し、P値を算出する。
RECICL による TACE 群の PFS の分	TACE 群で、N数およびイベント数を集計する。RECICLによるPFSのKaplan-Meier曲線を描画する。6ヵ月PFS率とその90%、95%両側信頼区間を推定する。PFS中央値のKaplan-Meier推定

布、6 ヶ月 PFS 率と 90%CI、95%CI、PFS 中央値と 95%CI	量とその95%両側信頼区間を推定する。
TTD の分布、6 ヶ月 TTD 率と 95%CI、TTD 中央値と 95%CI、ハザード比と 95%CI、P 値	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、N数およびイベント数を集計する。TTDのKaplan-Meier曲線を描画する。6ヵ月TTD率とその95%両側信頼区間を推定する。TTD中央値のKaplan-Meier推定量とその95%両側信頼区間を推定する。多変量Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比とその95%両側信頼区間を推定し、P値を算出する。
TFST の分布、6 ヶ月 TFST 率と 95%CI、TFST 中央値と 95%CI、ハザード比と 95%CI、P 値	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、N数およびイベント数を集計する。TFSTのKaplan-Meier曲線を描画する。6ヵ月TFST率とその95%両側信頼区間を推定する。TFST中央値のKaplan-Meier推定量とその95%両側信頼区間を推定する。多変量Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比とその95%両側信頼区間を推定し、P値を算出する。
OS の分布、6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月 OS 率と 95%CI、OS 中央値と 95%CI、ハザード比と 95%CI、P 値	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、N数およびイベント数を集計する。OSのKaplan-Meier曲線を描画する。6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月OS率とその95%両側信頼区間を推定する。OS中央値のKaplan-Meier推定量とその95%両側信頼区間を推定する。多変量Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比とその95%両側信頼区間を推定し、P値を算出する。
mRECIST による DoR の分布、6 ヶ月 DoR 率と 95%CI、DoR 中央値と 95%CI	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、N数およびイベント数を集計する。mRECISTによるDoRのKaplan-Meier曲線を描画する。6ヵ月DoR率とその95%両側信頼区間を推定する。DoR中央値のKaplan-Meier推定量とその95%両側信頼区間を推定する。
mRECIST による 3 ヶ月 DRR の頻度と割合、およびその 95%CI、6 ヶ月 DRR の頻度と割合、およびその 95%CI	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、mRECISTによる3ヶ月DRRの頻度と割合及びその95%信頼区間をClopper-Pearson法で推定する。また、6ヶ月DRRの頻度と割合及びその95%信頼区間をClopper-Pearson法で推定する。
平均値、標準偏差、中央値、四分位範囲	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、治療サイクル毎にALBIスコアの平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲を算出する。
頻度、割合	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、治療サイクル毎にALBIスコアのグレードの頻度及び割合を算出する。
頻度、割合	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、治療サイクル毎にmALBIスコアのグレードの頻度及び割合を算出する。
平均値、標準偏差、中央値、四分位範囲	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、治療サイクル毎にChild-Pugh分類の点数の平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲を算出する。
頻度、割合	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、治療サイクル毎にChild-Pugh分類のクラスの頻度及び割合を算出する。
頻度、割合	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、有害事象毎に、CTCAE v5.0 - JCOGで評価された最悪Grade毎の発現例数を算出する。またGrade1以上、およびGrade3以上の例数および発現割合を算出する。
標準治療施行(導入)困難までの時間の分	Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、N数およびイベント数を集計する。標準治療施行(導入)困難までの時間のKaplan-Meier曲線を描画する。6ヵ月標準治療施行(導入)困難率と

<p>布、6 ヶ月標準治療施行(導入)困難率と95%CI、標準治療施行(導入)困難までの時間中央値と95%CI、ハザード比と95%CI、P 値</p>	<p>その95%両側信頼区間を推定する。標準治療施行(導入)困難までの時間中央値のKaplan-Meier推定量とその95%両側信頼区間を推定する。多変量Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比とその95%両側信頼区間を推定し、P値を算出する。</p>
<p>mRECIST によるPFS2 の分布、6 ヶ月PFS2 率と90%CI、95%CI、PFS2 中央値と95%CI、ハザード比と95%CI、P 値</p>	<p>Atezo+Bev群およびTACE 群のそれぞれで、N数およびイベント数を集計する。mRECISTによるPFS2のKaplan-Meier曲線を描画する。6ヵ月PFS2率とその90%、95%両側信頼区間を推定する。PFS2中央値のKaplan-Meier推定量とその95%両側信頼区間を推定する。多変量Cox比例ハザードモデルを用いて、ハザード比とその95%両側信頼区間を推定し、P値を算出する。</p>

### 12.2 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

最大の解析対象集団を分母に、根治的治療ができた症例の頻度と割合を算出する。また、それら集団における有効性を検討する。ここで根治的治療は、11.1 で定義した conversion に該当する手術およびRFA(MWA)とする。

表 12-2 実施する解析

実施する解析	解析詳細
頻度、割合	根治的治療ができた症例の頻度と割合を算出する。
mRECIST によるPFS の分布、6 ヶ月PFS 率と90%CI、95%CI、PFS 中央値と95%CI	根治的治療ができた症例に対して、N数およびイベント数を集計する。mRECIST によるPFS のKaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月PFS 率とその90%、95%両側信頼区間を推定する。PFS 中央値のKaplan-Meier 推定量とその95%両側信頼区間を推定する。
RECIST ver. 1.1 によるPFS の分布、6 ヶ月PFS 率と90%CI、95%CI、PFS 中央値と95%CI	根治的治療ができた症例に対して、N数およびイベント数を集計する。RECIST ver. 1.1 によるPFS のKaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月PFS 率とその90%、95%両側信頼区間を推定する。PFS 中央値のKaplan-Meier 推定量とその95%両側信頼区間を推定する。
OS の分布、6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月OS 率と95%CI、OS 中央値と95%CI	根治的治療ができた症例に対して、N数およびイベント数を集計する。OS のKaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月OS 率とその95%両側信頼区間を推定する。OS 中央値のKaplan-Meier 推定量とその95%両側信頼区間を推定する。

### 12.3 Atezo+Bev療法後のTACEへのconversion rate

最大の解析対象集団を分母に、11.1 で定義した conversion に該当するTACEが施行された症例の頻度と割合を算出する。また、それらの集団における有効性を検討する。

表 12-3 実施する解析

実施する解析	解析詳細
頻度、割合	11.1 で定義した conversion に該当する TACE が施行された症例の頻度と割合を算出する。
mRECIST による PFS の分布、6 ヶ月 PFS 率と 90%CI、95%CI、PFS 中央値と 95%CI	11.1 で定義した conversion に該当する TACE が施行された症例に対して、N 数およびイベント数を集計する。mRECIST による PFS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月 PFS 率とその 90%、95%両側信頼区間を推定する。PFS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。
RECIST ver. 1.1 による PFS の分布、6 ヶ月 PFS 率と 90%CI、95%CI、PFS 中央値と 95%CI	11.1 で定義した conversion に該当する TACE が施行された症例に対して、N 数およびイベント数を集計する。RECIST ver. 1.1 による PFS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月 PFS 率とその 90%、95%両側信頼区間を推定する。PFS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。
OS の分布、6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月 OS 率と 95%CI、OS 中央値と 95%CI	11.1 で定義した conversion に該当する TACE が施行された症例に対して、N 数およびイベント数を集計する。OS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月、24 ヶ月 OS 率とその 95%両側信頼区間を推定する。OS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。

#### 12.4 Time to response (TTR, mRECIST, RECIST ver. 1.1; Investigator assessment)

最大の解析対象集団 (FAS) のうち、CRまたはPRが観察された症例を対象に、Time to response (mRECIST, RECIST ver. 1.1; Investigator assessment) の解析を実施する。登録日を起算日とし、CRまたはPRをイベントとし、PR以上の奏効が最初に確認された日までの期間を算出する。Kaplan-Meier法により、6 ヶ月 TTR 率と Greenwood 分散から得られるその 95%両側信頼区間を算出する。TTR 中央値は Kaplan-Meier 法により推定した TTR 率が 50%あるいはそれを上回った時点と定義する。TTR 中央値と Brookmeyer-Crowley 法から得られるその 95%両側信頼区間を算出する。TTR は 11.1 の Conversion 治療の効果も含めて算出したものと、治療中止・終了時までの効果の両方を算出する。

表 12-4 実施する解析

実施する解析	解析詳細
mRECIST による TTR の分布、6 ヶ月 TTR 率と 95%CI、TTR 中央値と 95%CI	N 数およびイベント数を集計する。mRECIST による TTR の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月 TTR 率とその 95%両側信頼区間を推定する。TTR 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。
RECIST ver. 1.1 による TTR の分布、6 ヶ月 TTR 率と 95%CI、TTR 中央値と 95%CI	N 数およびイベント数を集計する。RECIST ver. 1.1 による TTR の Kaplan-Meier 曲線を描画する。6 ヶ月 TTR 率とその 95%両側信頼区間を推定する。TTR 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。

#### 12.5 治療中止の集計

最大の解析対象集団 (FAS) を対象に、治療中止例数とその割合を、全体、サイクル毎、治療中止理由毎、およびサイクルと治療中止理由毎で集計する。

表 12-5 実施する解析

実施する解析	解析詳細
--------	------

頻度、割合	治療中止例数とその割合を、全体、サイクル毎、治療中止理由毎、およびサイクルと治療中止理由毎で集計する。
-------	---

### 12.6 ベースラインからの腫瘍長径和の変化率の集計

最大の解析対象集団（FAS）を対象に、ベースラインからの腫瘍長径和の最良の変化率(mRECIST; Investigator assessment)について、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を算出するとともに、Waterfall plotを作図する。

表 12-6 実施する解析

実施する解析	解析詳細
要約統計量、Waterfall plot	ベースラインからの腫瘍長径和の最良の変化率(mRECIST; Investigator assessment)について、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を算出するとともに、Waterfall plotを作図する。

### 12.7 TACE（ヒストリカルデータ）のPFS

TACE（ヒストリカルデータ）を対象に、PFS（mRECIST, RECICL）の解析を実施する。Kaplan-Meier法により、PFS率とGreenwood分散から得られるその95%両側信頼区間を算出する。PFS中央値はKaplan-Meier法により推定したPFS率が50%あるいはそれを下回った時点と定義する。PFS中央値が存在する場合は、PFS中央値とBrookmeyer-Crowley法から得られるその95%両側信頼区間を算出する。また、部分集団及びベースライン因子特性別に、上記と同様の解析を行う。

表 12-7 実施する解析

実施する解析	解析詳細
PFS の分布、PFS 率と 95%CI、PFS 中央値と 95%CI	N 数およびイベント数を集計する。PFS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。PFS 率とその 95% 両側信頼区間を推定する。PFS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。
PFS の分布、PFS 率と 95%CI、PFS 中央値と 95%CI	部分集団及びベースライン因子特性別に以下の解析を行う。N 数およびイベント数を集計する。PFS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。PFS 率とその 95%両側信頼区間を推定する。PFS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。

### 12.8 TACE（ヒストリカルデータ）のOS

TACE（ヒストリカルデータ）を対象に、OSの解析を実施する。Kaplan-Meier法によりOS率とGreenwood分散から得られるその95%両側信頼区間を算出する。OS中央値はKaplan-Meier法により推定したOS率が50%あるいはそれを下回った時点と定義する。OS中央値が存在する場合は、OS中央値とBrookmeyer-Crowley法から得られるその95%両側信頼区間を算出する。また、部分集団及びベースライン因子特性別に、上記と同様の解析を行う。

表 12-8 実施する解析

実施する解析	解析詳細
--------	------

OS の分布、OS 率と 95%CI、OS 中央値と 95%CI	N 数およびイベント数を集計する。OS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。OS 率とその 95%両側信頼区間を推定する。OS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。
OS の分布、OS 率と 95%CI、OS 中央値と 95%CI	部分集団及びベースライン因子特性別に以下の解析を行う。N 数およびイベント数を集計する。OS の Kaplan-Meier 曲線を描画する。OS 率とその 95%両側信頼区間を推定する。OS 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。

### 12.9 TACE（ヒストリカルデータ）のORR

測定可能病変を有するTACE症例（ヒストリカルデータ）を対象に、mRECIST、RECICLによる最良総合効果がCRまたはPRのいずれかである患者の割合をORRとする。最良総合効果の頻度と割合を集計する。奏効例数を集計し、ORR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。

加えて、最良総合効果がCR、PR、SDのいずれかである患者を疾患制御例とし、疾患制御例数と割合およびその95%信頼区間をORRと同様の方法で推定する。また、部分集団及びベースライン因子特性別に、上記と同様の解析を行う。

Initial TACEおよびすべてのセッションでの最良総合効果について上記の解析を実施する。

表 12-9 実施する解析

実施する解析	解析詳細
最良総合効果の頻度と割合、ORR の頻度と割合およびその 95%CI、疾患制御の頻度と割合およびその 95%CI	mRECIST、RECICL による最良総合効果（CR/PR/SD/PD/NE）の頻度と割合を集計する。奏効の頻度と割合及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で推定する。また、疾患制御の頻度と割合及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で推定する。
最良総合効果の頻度と割合、ORR の頻度と割合およびその 95%CI、疾患制御の頻度と割合およびその 95%CI	部分集団及びベースライン因子特性別に以下の解析を行う。mRECIST、RECICL による最良総合効果（CR/PR/SD/PD/NE）の頻度と割合を集計する。奏効の頻度と割合及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で推定する。また、疾患制御の頻度と割合及びその 95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で推定する。

### 12.10 TACE（ヒストリカルデータ）のTTD

TACE（ヒストリカルデータ）を対象に、TACE（ヒストリカルデータ）のOSの解析と同様の手法でTTDの解析を実施する。

表 12-10 実施する解析

実施する解析	解析詳細
TTD の分布、TTD 率と 95%CI、TTD 中央値と 95%CI	N 数およびイベント数を集計する。TTD の Kaplan-Meier 曲線を描画する。TTD 率とその 95%両側信頼区間を推定する。TTD 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。

### 12.11 TACE（ヒストリカルデータ）のTFST

TACE（ヒストリカルデータ）を対象に、TACE（ヒストリカルデータ）のOSの解析と同様の手法でTFSTの解析を実施する。

表 12-11 実施する解析

実施する解析	解析詳細
TFST の分布、TFST 率と95%CI、TFST 中央値と95%CI	N 数およびイベント数を集計する。TFST の Kaplan-Meier 曲線を描画する。TFST 率とその95%両側信頼区間を推定する。TFST 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその95%両側信頼区間を推定する。

### 12.12 TACE（ヒストリカルデータ）のDoR（mRECIST）

TACE（ヒストリカルデータ）を対象に、CRまたはPRと判断された症例を対象に、DoRの解析について、結果を報告する。Kaplan-Meier法により、DoR率とGreenwood分散から得られるその95%両側信頼区間を算出する。DoR中央値はKaplan-Meier法により推定したDoR率が50%あるいはそれを下回った時点と定義する。DoR中央値が存在する場合は、DoR中央値とBrookmeyer-Crowley法から得られるその95%両側信頼区間を算出する。

表 12-12 実施する解析

実施する解析	解析詳細
mRECIST による DoR の分布、6 ヶ月 DoR 率と95%CI、DoR 中央値と95%CI	N 数およびイベント数を集計する。mRECIST による DoR の Kaplan-Meier 曲線を描画する。DoR 率とその95%両側信頼区間を推定する。DoR 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその95%両側信頼区間を推定する。

### 12.13 TACE（ヒストリカルデータ）のDRR

測定可能病変を有するTACE症例（ヒストリカルデータ）を対象に、TACE（ヒストリカルデータ）のORRの解析と同様の手法でDRRの解析を実施する。

表 12-13 実施する解析

実施する解析	解析詳細
DRR の頻度と割合 およびその95%CI	mRECIST による3 か月 DRR および6 か月 DRR について、頻度と割合及びその95%信頼区間を Clopper-Pearson 法で推定する。

### 12.14 TACE（ヒストリカルデータ）の標準治療施行困難までの時間

TACE（ヒストリカルデータ）を対象に、TACE（ヒストリカルデータ）のOSの解析と同様の手法で標準治療施行困難までの時間の解析を実施する。

表 12-14 実施する解析

実施する解析	解析詳細
--------	------

<p>標準治療施行困難までの時間の分布、標準治療施行困難までの時間に対する率と 95%CI、中央値と 95%CI</p>	<p>N 数およびイベント数を集計する。標準治療施行困難までの時間の Kaplan-Meier 曲線を描画する。標準治療施行困難までの時間に対する率とその 95%両側信頼区間を推定する。また中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。</p>
--	---

### 12.15 TACE（ヒストリカルデータ）のPFS2

TACE（ヒストリカルデータ）を対象に、TACE（ヒストリカルデータ）のOSの解析と同様の手法でPFS2の解析を実施する。

表 12-15 実施する解析

実施する解析	解析詳細
<p>PFS2 の分布、PFS2 率と 95%CI、PFS2 中央値と 95%CI</p>	<p>N 数およびイベント数を集計する。PFS2 の Kaplan-Meier 曲線を描画する。PFS2 率とその 95%両側信頼区間を推定する。PFS2 中央値の Kaplan-Meier 推定量とその 95%両側信頼区間を推定する。</p>

### 12.16 TACE（ヒストリカルデータ）におけるORRの関連因子の検討

TACE（ヒストリカルデータ）を対象に、ORR（mRECIST, RECICL）の関連因子を探索的に検討する。ロジスティック回帰モデルを用いて、関連因子の単変量解析および多変量解析を実施する。

表 12-16 実施する解析

実施する解析	解析詳細
<p>ORR に対するロジスティック回帰モデルを用いた単変量および多変量回帰</p>	<p>客観的奏効を目的変数としたロジスティック回帰モデルを用いて、関連因子の単変量解析および多変量解析を探索的に実施する。オッズ比およびその 95%信頼区間、p 値を算出する。</p>

### 12.17 TACE（ヒストリカルデータ）におけるPFSのリスク因子の検討

TACE（ヒストリカルデータ）を対象に、PFS（mRECIST, RECICL）のリスク因子を探索的に検討する。Cox回帰モデルを用いて、リスク因子の単変量解析および多変量解析を実施する。

表 12-17 実施する解析

実施する解析	解析詳細
<p>PFS に対する Cox 回帰モデルを用いた単変量および多変量回帰</p>	<p>PFS を目的変数とした Cox 回帰モデルを用いて、リスク因子の単変量解析および多変量解析を探索的に実施する。ハザード比およびその 95%信頼区間、p 値を算出する。</p>

### 12.18 TACE（ヒストリカルデータ）におけるOSのリスク因子の検討

TACE（ヒストリカルデータ）を対象に、OSのリスク因子を探索的に検討する。Cox回帰モデルを

用いて、リスク因子の単変量解析および多変量解析を実施する。

表 12-18 実施する解析

実施する解析	解析詳細
OS に対する Cox 回帰モデルを用いた単変量および多変量回帰	OS を目的変数とした Cox 回帰モデルを用いて、リスク因子の単変量解析および多変量解析を探索的に実施する。ハザード比およびその 95%信頼区間、p 値を算出する。

#### 12.19 TACE（ヒストリカルデータ）の肝予備能の推移

TACE症例（ヒストリカルデータ）のうち、初回TACE1ヵ月後から3ヵ月後の間にTACEを実施した症例を除いた患者集団を対象に、肝予備能（ALBIスコア、Child-Pugh分類の点数）の初回TACE前後（初回TACE前、TACE1ヵ月後、TACE3ヵ月後）での変化について、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲を算出する。また、部分集団及びベースライン因子特性別に、上記と同様の解析を行うことを検討する。また、肝予備能の改善、悪化に寄与した患者背景因子を、線形回帰モデルを用いて探索的に検討する。

表 12-19 実施する解析

実施する解析	解析詳細
平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲	初回 TACE 前後での変化について、肝予備能の平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲を算出する。
線形回帰モデルを用いた単変量および多変量回帰	線形回帰モデルを用いて、肝予備能の改善、悪化に寄与した患者背景因子の単変量解析および多変量解析を探索的に実施する。回帰係数の推定値およびその 95%信頼区間、p 値を算出する。

#### 12.20 TACE（ヒストリカルデータ）のTACE後の治療の集計

TACE症例（ヒストリカルデータ）を対象に、TACE後の治療を集計する。

表 12-20 実施する解析

実施する解析	解析詳細
頻度、割合	TACE 後に実施された後治療について、全体および項目別の頻度と割合を集計する。

#### 12.21 ALBIのレスポンス別の推移

安全性解析対象集団を対象に、Atezo+Bev投与期間中における、ベースラインからのALBIスコアの変化量を算出し、横軸を時点、縦軸を当該変化量とするスパイダープロットを描画する。当該プロットはmRECISTのレスポンス別に色分けを行う。

表 12-21 実施する解析

実施する解析	解析詳細
スパイダープロット	Atezo+Bev 投与期間中における、ベースラインからの ALBI スコアの変化量を算出し、横軸を時点、縦軸を当該変化量とするスパイダープロットを描画する。当該プロットは mRECIST のレスポンス別に色分けを行う。

### 12.22 ALBIスコアのup-to-11 in/out 別の推移

安全性解析対象集団を対象に、ALBIスコアについて、治療サイクル毎の平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲を up-to-11 in/out 別に算出し、別々に図示する。

表 12-22 実施する解析

実施する解析	解析詳細
平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲	治療サイクル毎に ALBI スコアの平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲を算出し、別々に図示する。

### 12.23 ベースラインと中止時のALBI

安全性解析対象集団およびTACE症例（ヒストリカルデータ）を対象に、ALBIスコアについて、ベースライン時と中止時の平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲を up-to-11 in/out 別に算出する。また、変化量に対しても同様の解析を実施する。さらにALBIグレードのベースライン時と中止時のクロス表を作成し、頻度と割合を算出する。

表 12-23 実施する解析

実施する解析	解析詳細
平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲	ベースライン時と中止時の ALBI スコアおよびその変化量の平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値、四分位範囲を算出し、別々に図示する。
頻度、割合	ALBI グレードのベースライン時と中止時のクロス表を作成し、頻度と割合を算出する。

## 13. 追加解析

主解析の結果を確認後、必要に応じて追加する。追加した解析は本章に記載する。

## 14. 共通の評価項目

### 14.1 有効性の評価項目

#### 14.1.1 評価基準

- ・全生存期間 (OS)

全生存期間のイベントの定義の一覧を表 14-1 に示す。

生存している場合は、最後に生存が確認された時点で打ち切りとする。

登録日時点で死亡していない被験者は、生存が確認されている最新の日付で打ち切りとする。なお、起算日以降で生存の有無が確認できない場合は起算日+1 日で打ち切られたとして扱う。

表 14-1 全生存期間(OS)のイベントの定義

イベントの採 否	内容	日付
イベント	死亡した症例	死亡日
打ち切り	生存例	最終生存確認日
打ち切り	追跡不能例	追跡不能になる以前で生存が確認されていた 最終日
打ち切り	ベースライン後の情報がない患者	最終受診日の翌日

## 15. 統計解析上の論点

ICH-E3 総括報告書ガイドラインにおける統計的論点に対する考慮は次のとおりである。

### 15.1 共変量による調整

主要解析に対する共変量による調整は行わない。

### 15.2 欠測値及び異常値の取扱い

各時点で採用されたデータを用いて解析を行う。欠測の補完は行わない。

患者の割合の推定などは、解析対象集団を分母とした解析を実施する。評価不能についても分母に含めた割合を算出する。明らかな根拠がある異常値以外は、測定した全データを用いて解析を行う。なお、解析から除外する異常値があった場合には、その値を特定し、除外した根拠を示すこととする。日付に欠測があった場合、18.1.3 に示すルールにて置き換える。

### 15.3 中間解析及びデータモニタリング

本研究において過誤確率の調整を伴う中間解析の実施予定はないが、中間時点における安全性及び有効性に関する中間解析を行う際には、詳細について本節に記載する。

### 15.4 多施設共同治験

実施医療機関は全国から満遍なく選定することとし、施設の質のレベルのばらつきは少なくまた施設内患者数も少数なことが想定されるため、原則、施設間差は考慮しない。

研究実施後、上述の仮定が成立しない状況が生じた場合、必要に応じて施設毎の共変量の基本統計量を算出することにより確認する。

### 15.5 多重比較・多重性

本研究では、該当しない。

### 15.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用

本研究では特に計画していない。ただし必要に応じて、研究開始時点で未知だったが、その後、研究結果の解釈に疑義を与える要因が判明した場合に、該当データを含む症例を除いて感度分析として解析を実施することを想定する。

### 15.7 同等性を示すことを意図した実対照薬を用いた試験

本研究では該当しない。

### 15.8 部分集団の検討

本研究では部分集団による解析を実施する。部分集団に対しては、10.1 の主要解析と同様の解析を実施する。その他、11.2、11.4 でも部分集団解析を実施する。

主要解析実施後に部分集団を定義するときは、統計解析報告書にその旨を記載する。

## 16. データ解析における全般的事項

### 16.1 統計解析ソフトウェア

本計画書にて計画した図表又は一覧表の作成作業は、SAS Version 9.4 で実施し、結果は Microsoft Word のファイル (RTF) で出力する。上記以外の統計解析ソフトウェア又は自作のソフトウェアを使用した場合には、統計解析報告書にその旨明示する。

## 16.2 患者背景データ及びTime-to-EventデータのCSVファイルへの変換

本研究では予定していない。

## 17. 図表又は一覧表の書式に関する全般的事項

個別図表の出力形式は統計解析計画書および図表テンプレートにて詳細を定める。用紙のサイズはA4とし、図及び要約表については縦方向、一覧表及びデータリストについては横方向を標準とするが個別図表の特性に応じて定める。各ページの左上に研究名を、右上に出力日時及びページ番号を、左下に出力プログラム名を出力する。

## 18. データ処理上の共通ルール

### 18.1 日数、期間に関するルール

#### 18.1.1 日数の算出

終了日から開始日を引いたものに1を加える。

#### 18.1.2 日数を年数、月数、週数に変換する場合

1年は365.25日、1ヶ月は30.4375日、1週間は7日として変換する。

#### 18.1.3 日付の欠測に関するルール

日付の欠測値が適切に補完できる周辺情報が存在する場合には、その情報に基づいて補完を実施する。そのような情報がない全くない場合、表 18-1 に想定される日付の欠測に関するルールを示す。

年月日はYYYYMMDD（例：20180928）、不明の場合はNN（例：201809NN）の形式で表現している。

表 18-1 以外の欠測パターンが発生した際には、都度対応を行う。

表 18-1 日付の欠測に関するルール

想定する欠損パターン	欠測パターンの表現	欠測パターンの補間
日付が不明の場合	20YYMMNN	20YY年MM月15日
月日付が欠測の場合	20YYNNNN	20YY年7月15日
月が欠損の場合	20YYNNDD	20YY年7月DD日

### 18.2 小数点以下桁数及び丸めのルール

1. 平均値、標準偏差、標準誤差、中央値については生データより一桁下まで表示する（2桁下を四捨五入する）。
2. パーセントの表示は小数第1位までとする（例 12.3%）。小数第2位を四捨五入する。
3. 平均値、標準偏差、標準誤差、中央値等の統計量を算出する場合は、計算途中での丸めは行わず、最終の計算結果について四捨五入する。
4. P値の表記法

表 18-2 P値の表記法

P値	表示方法
$P \geq 0.0100$	小数点第4位を四捨五入し小数点第3位まで表示 (例：0.125、0.012、0.010)
$0.0100 > P \geq 0.0001$	小数点第5位を四捨五入し小数点第4位まで表示 (例：0.0095、0.0015、0.0001)

P < 0.0001	< 0.0001 と表示
------------	--------------

### 18.3 要約統計量

要約統計量を表示する場合には、特に理由のない限り、「例数」、「中央値」、「平均値」、「標準偏差」、「最小値」、「最大値」をセットで表示することとする。

#### 18.3.1 年齢の算出

年齢算出日(年、月、日)と生年月日(年、月、日)より算出した満年齢(年)とする。

満年齢(年)については、以下の定義式より算出する。

- I. 年齢算出日(月、日) < 生年月日(月、日)の場合  
満年齢(年) = 年齢算出日(年) - 生年月日(年) - 1
- II. 年齢算出日(月、日) ≥ 生年月日(月、日)の場合  
満年齢(年) = 年齢算出日(年) - 生年月日(年)

年齢算出日は一時治療開始日をベースラインとする。

#### 18.3.2 測定限界データ

臨床検査値における以下の測定値について、測定限界時のデータの扱いを以下の通りとする。  
測定限界値、「< xxx」、「< =xxx」、「xxx 未満」、「xxx 以下」である場合、要約統計量の算出時は、不等号やそれを意味する語句を外した値から、測定値、有効桁の最小 1 単位を引いた値に読み替えて集計を行う。例えば、測定限界値、「<0.03」である場合、要約統計量の算出時は、0.03-0.01=0.02 に読み替えて集計を行う。一覧の表示には、CRF に記載された通りの表示とする。

#### 18.3.3 定量値の単位系

定量値については、SI 単位系を用いず、測定時の単位系を用いて集計を行う。

#### 18.3.4 割合、率の信頼区間

割合、率の信頼区間は F 分布に基づく正確な方法により求める。  
解析対象集団の症例数を  $N$ 、発現症例数を  $X$  とし、発現割合  $P$  及び発現割合の正確な両側  $100(1-\alpha)\%$  信頼区間の上限  $P_U$  及び下限  $P_L$  をそれぞれ次式で推定する。  
95% 信頼区間の場合には  $\alpha = 0.05$  となる。

$$P = \frac{X}{N}$$

$$P_U = \frac{v_1 F_{\alpha/2}(v_1, v_2)}{v_2 + v_1 F_{\alpha/2}(v_1, v_2)}, \quad v_1 = 2(X + 1), \quad v_2 = 2(N - X)$$

$$P_L = \frac{v_2}{v_2 + v_1 F_{\alpha/2}(v_1, v_2)}, \quad v_1 = 2(N - X + 1), \quad v_2 = 2X$$

#### 18.3.5 生存曲線の推定

生存時間関数  $S(t_i)$  の推定には Kaplan-Meier 法を用いる。  
イベントの発生時点ごとにリスク集合に対する生存数の割合を計算し、積算する。

$$\hat{S}(t_i) = \prod_{j=1}^i (1 - d_j/n_j)$$

- $t_i$  : イベントの発生時点
- $d_i$  : 時点  $t_i$  でのイベント数
- $n_i$  : 時点  $t_i$  の直前のリスク集合の大きさ

ここでのリスク集合とは、イベントが発生する直前のイベントが発生していない症例数を示す。  
打ち切りとイベントが同時点で発生した場合には、イベントが先で打ち切りを後に発生したものとし、打ち切りをリスク集合に含めることとする。

### 18.3.6 Brookmeyer-Crowley法による生存期間中央値の信頼区間およびGreenwood法による生存割合の信頼区間

本研究では、Brookmeyer-Crowley 法を用いて、生存期間中央値の信頼区間を算出する。SAS において SAS 9.2 以降、生存時間関数  $\hat{S}(t_i)$  の信頼区間の構成方法は、以下の Brookmeyer-Crowley 法が標準となっている。

時点ごとのそれぞれの推定値  $\hat{S}(t_i)$  に対する信頼区間は、推定値  $\hat{S}(t_i)$  を二重対数(LOGLOG)変換した  $g(\hat{S}(t_i))$  について、正規近似にて信頼区間を算出し、その結果について逆変換を行う。

$$\hat{S}(t_i) \xrightarrow{\text{二重対数変換}} \log(-\log \hat{S}(t_i)) = g(\hat{S}(t_i))$$

$$g(\hat{S}(t_i)) \text{ の信頼区間 : } g(\hat{S}(t_i)) \pm 1.96 \sqrt{\text{Var}[g(\hat{S}(t_i))]}$$

ここで中央値の場合に限定すると、95%信頼区間内の  $\hat{S}(t_i)$  は下式(1)を満たす:

$$\left| \frac{g(\hat{S}(t_i)) - g(0.5)}{\sqrt{\text{Var}[g(\hat{S}(t_i))]} \right| < 1.96 \quad (1)$$

観測されたイベント発現時点  $t_i$  で推定した  $\hat{S}(t_i)$  に関して、以下の対応付けを行う。

- ・ (1)式を満たす  $\hat{S}(t_i)$  の最小値に対応する  $t_i$  を 95%信頼上限値とする。
- ・ (1)式を満たす  $\hat{S}(t_i)$  の最大値に対応する  $t_i$  を 95%信頼下限値とする。

また、本研究では、Greenwood 法を用いて、生存割合の信頼区間を算出する。生存割合の信頼区間の算出に用いる標準偏差は以下の Greenwood の公式を用いて推定する。

$$\sigma(\hat{S}(t_i)) = \hat{S}(t_i) \sqrt{\sum_{j=1}^i \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}}$$

### 18.3.7 モデル解析

#### 18.3.7.1 使用するモデルの種類

本研究で使用するモデルを示す。

- ・ Cox 比例ハザードモデル

ハザード比の推定には Cox 比例ハザードモデルを用いる。時間  $t$  についてのハザード関数を以下のように定義する。

$$\lambda(t, \mathbf{X}) = \lambda_0(t) \exp(\mathbf{X}\boldsymbol{\beta})$$

ここで  $\lambda_0(t)$  は基準ハザード関数、 $\mathbf{X}$  は共変量、 $\boldsymbol{\beta}$  は回帰係数である。

#### 1) ハザード比の信頼区間

回帰係数の推定値  $\hat{\boldsymbol{\beta}}$  の共分散行列は、以下の式を用いる。  $l(\hat{\boldsymbol{\beta}})$  は対数部分尤度関数である。

$$\hat{\mathbf{V}}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = - \left[ \frac{\partial^2 l(\hat{\boldsymbol{\beta}})}{\partial \boldsymbol{\beta} \partial \boldsymbol{\beta}'} \right]^{-1}$$

生存時間にタイデータがある場合には、タイの処理に EFRON 法を用いる。

$p$  番目の共変量のハザード比の推定値  $\exp(\hat{\boldsymbol{\beta}}_p)$  の信頼区間の推定には以下を用いる。

$\alpha$  は両側有意水準、 $\hat{\mathbf{V}}_p(\hat{\boldsymbol{\beta}})$  は共分散行列  $\hat{\mathbf{V}}(\hat{\boldsymbol{\beta}})$  の  $p$  番目の対角要素である。

$$\exp(\hat{\beta}_p \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{V}_p(\hat{\beta})})$$

## 2) Wald 検定統計量

帰無仮説を  $H_{0L}: \mathbf{L}\beta = \mathbf{0}$  とする。ここで  $\mathbf{L}$  は既知の定数ベクトルとする。このとき Wald 検定統計量を以下のように定義する。

$$(\mathbf{L}\hat{\beta})' [\mathbf{L}\hat{V}(\hat{\beta})\mathbf{L}]^{-1} (\mathbf{L}\hat{\beta})$$

## ・ロジスティック回帰モデル

オッズ比の推定にはロジスティック回帰モデルを用いる。対数オッズ関数を以下のように定義する。

$$\text{logit}(\mathbf{X}) = \alpha + \mathbf{X}\beta$$

ここで  $\mathbf{X}$  は共変量、 $\alpha, \beta$  は回帰係数である。  $p$  番目の共変量のオッズ比の推定値  $\exp(\hat{\beta}_p)$  の信頼区間の推定には以下を用いる。

$$\exp(\hat{\beta}_p \pm Z_{\alpha/2} \sqrt{\hat{V}_p(\hat{\beta})})$$

ここで  $\alpha$  は両側有意水準、 $\hat{V}_p(\hat{\beta})$  は共分散行列  $\hat{V}(\hat{\beta})$  の  $p$  番目の対角要素である。

回帰係数に対する検定は Wald 検定を実施する。帰無仮説を  $H_{0L}: \mathbf{L}\beta = \mathbf{0}$  とする。ここで  $\mathbf{L}$  は既知の定数ベクトルとする。このとき Wald 検定統計量を以下のように定義する。

$$(\mathbf{L}\hat{\beta})' [\mathbf{L}\hat{V}(\hat{\beta})\mathbf{L}]^{-1} (\mathbf{L}\hat{\beta})$$

## 19. 参考文献

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182-236.
2. 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.
3. 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.