

進行肝細胞癌を対象とした
レンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法の併用療法
多施設共同第 II 相試験
Phase II study of lenvatinib plus hepatic intra-arterial
infusion chemotherapy with cisplatin for
advanced hepatocellular carcinoma: LEOPARD trial

臨床試験実施計画書

研究代表医師：

池田 公史

国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科

〒 277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL:

FAX:

E-mail:

機密情報に関する注意

本研究計画書は機密情報であり、本研究を実施する研究代表医師、研究責任医師、研究分担医師、研究協力者(SMOなど外部委託業者を含む)、本研究に参加する実施医療機関、本研究を審査する認定臨床研究審査委員会及び効果・安全性評価委員会に対して提供されるものです。

本研究計画書は、患者に対して本研究内容を説明する場合を除き、研究代表医師及び医薬品(医療機器)提供者の文書による同意なしに、いかなる第三者にも開示し、又は本研究の目的以外に利用することはできません。

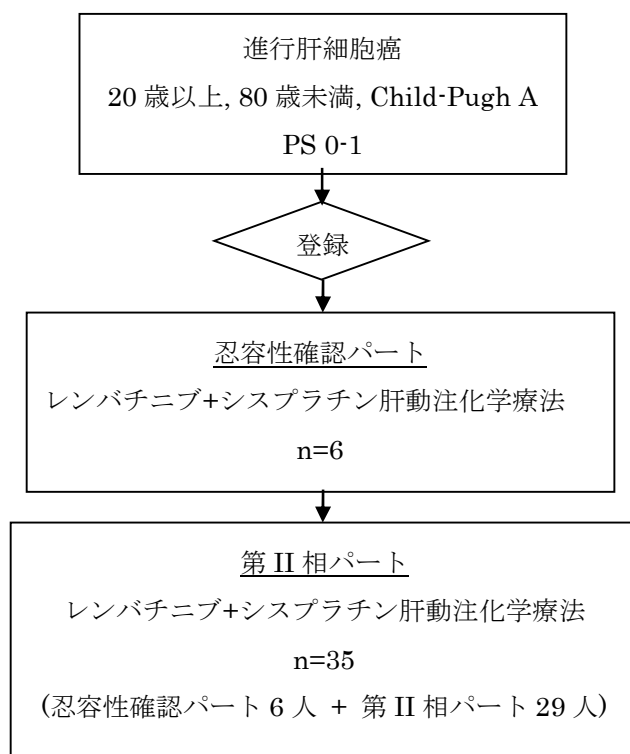
改訂履歴：

2017年04月16日	プロトコールコンセプト ver 0.1
2017年05月06日	プロトコールコンセプト ver 0.2
2017年08月27日	プロトコールコンセプト ver 0.3
2017年11月01日	プロトコールコンセプト ver 0.3 承認
2017年12月24日	プロトコール ver 1.0 作成
2018年05月31日	プロトコール ver 1.1 改訂
2018年07月01日	プロトコール ver 1.2 改訂
2018年07月20日	プロトコール ver 1.3 改訂
2018年08月14日	プロトコール ver 1.3 CRB 承認
2018年10月30日	プロトコール ver 1.4 改訂
2018年12月06日	プロトコール ver 1.4 CRB 承認
2019年02月12日	プロトコール ver 1.5 改訂
2019年03月14日	プロトコール ver 1.5 CRB 承認
2019年09月05日	プロトコール ver 1.6 改訂
2019年10月11日	プロトコール ver 1.6 CRB 承認
2021年05月01日	プロトコール ver 1.7 改訂
2021年06月12日	プロトコール ver 1.71 改訂

0. 概要

進行肝細胞癌を対象としたレンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法の併用療法 -多施設共同第II相試験-

0.1. シェーマ



0.2. 目的

化学療法施行歴のない進行肝細胞癌患者を対象として、レンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法の併用療法の忍容性を最初の6人で確認し、第II相パートで有効性と安全性を検討する。

Primary endpoint : 奏効割合 (中央判定: modified RECIST)

Secondary endpoints : 無増悪生存期間、無増悪期間、全生存期間、
有害事象発生割合、奏効割合 (中央判定: RECIST1.1)、
奏効割合 (担当医: modified RECIST)、
重篤な有害事象発生割合

0.3. 対象

肝切除術や穿刺局所療法、TACEによる治療の適応がない進行肝細胞癌症例を対象とする。

1) 組織学的もしくは臨床的に肝細胞癌(ただし混合型を除く)であることが確認されて

いる。

- 2) 肝切除術、局所壊死療法(RFA など)および TACE による治療の適応がない。
- 3) 全身化学療法未施行である。
- 4) 20 歳以上、80 歳未満。
- 5) 肝内病変を有し、肝病巣が予後決定因子と判断される。
- 6) 測定可能病変を有する。
- 7) ECOG Performance Status (付録 A)が 0 または 1 である。
- 8) 主要臓器機能が十分に保持されている。

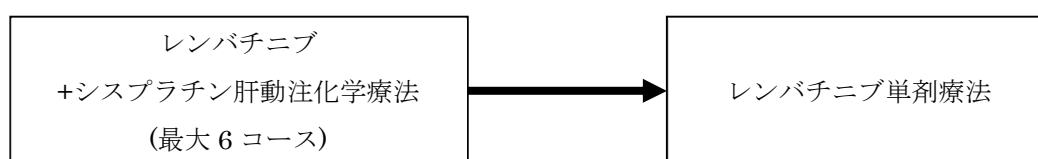
骨髄	好中球数	$\geq 1,500 /\text{mm}^3$
	ヘモグロビン	$\geq 8.5 \text{ g/dL}$
	血小板数	$\geq 75,000 /\text{mm}^3$
肝	総ビリルビン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
	アルブミン	$\geq 2.8 \text{ g/dL}$
	AST	$\leq 200 \text{ U/L}$
	ALT	$\leq 200 \text{ U/L}$
膵	アミラーゼ	$\leq 250 \text{ U/L}$
腎	クレアチニン	$\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
	またはクレアチニンクリアランス	$\geq 60 \text{ ml/min}$
血液凝固能	国際標準比(INR)	≤ 2.3

- 9) Child-Pugh score は 5-6 点である。
- 10) 3 薬剤以内の降圧剤の使用により血圧が十分にコントロール可能である。
- 11) 手技的にシスプラチン肝動注化学療法を行うことが可能であると予測される。
- 12) 前治療終了から少なくとも 4 週間以上が経過している。
- 13) 少なくとも 12 週間以上の生存が期待できる。
- 14) 患者本人から文書による同意が得られている。

※患者登録の際には、「4.1. 選択規準」、「4.2. 除外規準」を参照すること。

0.4. 治療

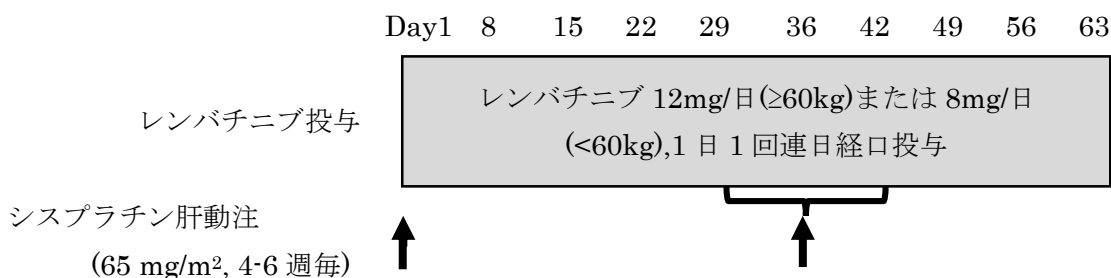
プロトコール治療は、レンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法の併用療法(最大 6 コース)と、引き続き行われるレンバチニブ単剤療法からなる。プロトコール治療中止規準に該当するまで治療を継続する。



<レンバチニブ+シスプラチン肝動注化学療法の併用療法>

__レンバチニブの内服と動注用シスプラチンの肝動注化学療法は、同日より治療を開始

する。治療は4-6週毎に最大6コースまで繰り返し施行する。



<レンバチニブ (商品名：レンビマ®)>

レンバチニブは1日1回、連日経口投与する。

1回投与量

体重 60 kg 以上の患者: 12 mg/日

体重 60 kg 未満の患者: 8 mg/日

なお、単剤療法に移行する場合の投与量は、併用療法での投与量をそのまま維持することとする。

<動注用シスプラチン (商品名：アイエーコール®)>

血管造影を行い、腫瘍の栄養血管である肝動脈内に挿入されたカテーテルより、動注用シスプラチン 65 mg/m² を 20-40 分間かけて投与する。原則として固有肝動脈内より投与する。ただし、腫瘍の栄養血管が下横隔動脈、左胃動脈など肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管からも投与してもよいこととする。なお、いくつかの血管に分けて投与する場合も、総投与時間が 20-40 分間になるように投与する。リピオドールを併用することは許容しない。

0.5. 予定登録数と研究期間

予定登録患者数：35 人

登録期間：1.5 年

追跡期間：最終登録終了後 1 年

解析期間：9 ヶ月

総研究期間：3.5 年

研究終了予定：2021 年 12 月

参加施設数：15 施設

0.6. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの：研究代表医師（表紙、19.1.）

登録手順、CRF 記入など：LEOPARD データセンター（19.7.）

重篤な有害事象報告：研究代表医師（表紙、19.1.）

目次

0. 概要	3
1. 目的	9
2. 背景と臨床計画の根拠	10
2.1. 対象	10
2.2. 対象に対する治療方針	15
2.3. 治療計画設定の根拠.....	20
2.4. 試験デザイン.....	20
3. 本試験で用いる規準・定義	23
3.1. 組織学的分類（原発性肝癌取扱い規約(第6版)）.....	24
3.2. 解剖学的事項（原発性肝癌取扱い規約 第6版）	24
3.3. 画像診断所見（原発性肝癌取扱い規約 第6版）	26
3.4. PERFORMANCE STATUS (ECOG 分類).....	27
3.5. 有害事象の評価規準	27
3.6. 奏効割合の評価規準	27
4. 適格規準	27
4.1. 選択規準	28
4.2. 除外規準	29
5. 登録	30
5.1. 登録の手順.....	30
5.2. 問い合わせ先.....	30
5.3. 登録に際しての注意事項.....	31
6. 治療計画と治療変更規準	31
6.1. プロトコール治療.....	31
6.2. 忍容性確認パート.....	33
6.3. プロトコール治療中止・完了規準	34
6.4. プロトコール治療変更規準.....	35
6.5. 減量規準と減量時の投与量	37
6.6. 治療変更に関する相談	38
6.7. 併用療法・支持療法	38
6.8. 後治療.....	41
7. 予期される有害反応	42

7.1. レンパチニブにおいて予期される有害反応.....	42
7.2. 動注用シスプラチンにおいて予期される有害反応.....	43
7.3. その他、カテーテルの操作に起因する有害反応	44
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	45
8.1. 登録前評価項目	45
8.2. 治療期間、追跡期間の定義	46
8.3. 治療期間中の検査と評価.....	46
8.4. 患者追跡期間中の検査と評価	48
8.5. スタディーカレンダー	48
9. データ収集.....	50
9.1. 症例報告書 (CASE REPORT FORM : CRF)	50
9.2. 原資料の特定	51
10. 有害事象の報告.....	51
10.1. 有害事象の評価	51
10.2. 有害事象の報告	54
11. 効果判定とエンドポイントの定義.....	57
11.1. 解析対象集団の定義	57
11.2. エンドポイントの定義	57
12. 統計学的考察.....	60
12.1. 試験結果の主たる判断規準	60
12.2. SECONDARY ENDPOINTS、その他の解析.....	61
12.3. 割付調整因子.....	61
12.4. 中間解析	61
12.5. 予定登録数・登録期間・追跡期間	61
13. 倫理的事項.....	61
13.1. 倫理的な配慮.....	61
13.2. 本試験で従うポリシー、法令、規範	62
13.3. インフォームドコンセント	62
13.4. 個人情報の保護と患者識別	65
14. 認定臨床研究審査委員会(INSTITUTIONAL REVIEW BOARD:IRB)の承認および厚生労働大臣への届出.....	67
14.1. 認定臨床研究審査委員会の意見への対応	67
14.2. 臨床研究開始時の認定臨床研究審査委員会の承認.....	67

14.3. 厚生労働大臣への実施計画の提出	68
14.4. 認定臨床研究審査委員会への定期報告	68
14.5. 厚生労働大臣への定期報告	69
14.6. 実施計画等の変更	69
15. 本研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について	70
16. 補償について	70
17. モニタリングと監査	71
17.1. モニタリング	71
17.2. プロトコール逸脱・違反 (不適合)	71
17.3. 監査	71
17.4. 直接閲覧	72
18. 臨床研究の終了、中断または中止	72
18.1. 臨床研究の終了	72
18.2. 実施医療機関での中止	72
18.3. 臨床研究の中断・臨床研究全体の中止	72
19. 研究組織	73
19.1. 研究代表医師	73
19.2. 研究運営委員会	73
19.3. 統計解析責任者	74
19.4. 参加施設/研究責任医師/施設コーディネーターと各施設の目標症例数	74
19.5. 効果・安全性評価委員会	74
19.6. 画像中央判定委員会	75
19.7. LEOPARD データセンター	75
19.8. 監査	75
19.9. 本臨床研究の資金源	75
20. 研究成果の帰属および研究結果の発表	75
21. 情報の公表	76
22. 特記事項	76
22.1. 腫瘍縮小効果の中央判定	76
23. 参考文献	76
付録 A. PERFORMANCE STATUS (ECOG 分類)	79
付録 B. MODIFIED RECIST の判定基準	80

1. 目的

化学療法施行歴のない進行肝細胞癌患者を対象として、レンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法の併用療法の忍容性を最初の6例で確認し、第II相パートで有効性と安全性を検討する。

Primary endpoint : 奏効割合 (中央判定: modified RECIST)

Secondary endpoints : 無増悪生存期間、無増悪期間、全生存期間、
有害事象発生割合、奏効割合 (中央判定: RECIST1.1)、
奏効割合 (担当医: modified RECIST)、
重篤な有害事象発生割合

2. 背景と臨床計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. 疫学

全世界の肝癌の患者数は、全癌腫の中で第6位であり、癌関連死亡者数では第2位である。特に、東アジア、東南アジアなどのアジアで多く認められている¹⁾。日本における原発性肝癌は2016年の死亡数が年間28,523人であり、肺癌、胃癌、大腸癌、膵癌に次ぐ第5位の癌死因となっている²⁾。また、2013年の罹患数は40,938人であり、男性27,335人、女性13,603人と男性が2倍ほど多い³⁾。この原発性肝癌のうち、肝細胞癌は約94%を占めている。本邦における肝細胞癌の特徴は、その大部分がC型肝炎ウイルス(HCV)またはB型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染による慢性肝炎や肝硬変などを背景に発生することであり、患者の64.7%がHCV抗体陽性、15.1%がHBs抗原陽性である⁴⁾。また、近年、C型肝炎やB型肝炎に対する治療も向上し、輸血を介しての伝播もなくなってきたことから、日本における肝細胞癌の患者数は減少傾向である。

2.1.2. 臨床病理

「原発性肝癌取扱い規約(第6版)」⁵⁾によると、肝原発の上皮性悪性腫瘍は、組織学的に肝細胞癌、肝内胆管癌、細胆管細胞癌、粘液嚢胞腺癌、混合型肝癌(肝細胞癌と肝内胆管癌の混合型)、肝芽腫、未分化癌、その他に分類される。本試験では、原発性肝癌のうち、肝細胞癌を対象とする。

肝細胞癌症例は約80%がウイルス感染に由来するとされており、ウイルス肝炎由来の肝細胞癌は、根治的治療を行っても、高い頻度で新たな肝細胞癌の再発が生じやすいため、非ウイルス性肝炎由来の肝細胞癌よりも予後が不良である⁶⁾。肝細胞癌に対する外科的切除後5年間で、肝細胞癌が再発する割合は約70%とされている⁷⁾。

2.1.3. 病期別の標準治療と予後の概略

2.1.3.1. 肝細胞癌の臨床病期分類

肝細胞癌の臨床病期分類は、国際的に汎用されるUICCによるTNM分類(UICC第8版)(表1)⁸⁾と日本で汎用される日本肝癌研究会による原発性肝癌取扱い規約第6版(表2)⁵⁾があり、両者を下記に示す。

表1. TNM分類 (UICC 第8版)

T-原発腫瘍

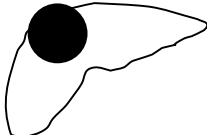
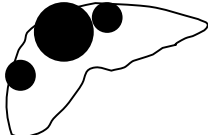
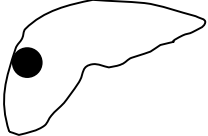
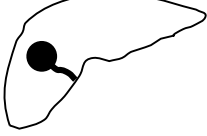
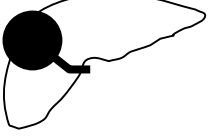

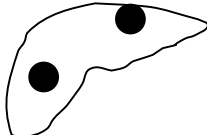

T1a	単発、最大径が2cm以下、脈管浸潤の有無に関係なし。
T1b	単発、最大径が2cm超、脈管浸潤なし。
T2	単発、最大径が2cm超、脈管浸潤あり または多発だが最大径が5cmを超えない。
T3	最大径が5cmを超えるものを含む多発腫瘍。
T4	門脈あるいは肝静脈の一次分枝に浸潤と胆嚢以外の隣接臓器

(横隔膜を含む)への直接浸潤がある腫瘍
または臓側腹膜の破裂を伴う腫瘍

N-リンパ節	
NX	領域リンパ節転移の評価が不可能
N0	領域リンパ節の転移なし
N1	領域リンパ節の転移あり
M-遠隔転移	
M0	遠隔転移なし
M1	遠隔転移あり

	T	N	M
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
II	T2	N0	M0
IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IVA	Any T	N1	M0
IVB	Any T	Any N	M1

表 2. 原発性肝癌取扱い規約第 6 版(日本肝癌研究会)

	T1	T2	T3	T4
① 腫瘍个数、単発	①②③	2 項目合致	1 項目合致	すべて合致せ ず
② 腫瘍径 2cm 以下	すべて合致			
③ 脈管侵襲なし (Vp0, Vv0, B0)				
				

T 因子：癌腫の「个数」、「大きさ」、「脈管侵襲（血管・胆管）」の 3 項目によって規定される。複数の癌腫は多中心性癌腫であっても肝内転移癌腫であってもよい。肝細胞癌破裂 S3 と明記するが T 因子は変更しない。

N 因子

N0：リンパ節転移を認めない

N1：リンパ節転移を認める

M 因子

M0：遠隔転移を認めない

M1：遠隔転移を認める

Stage	T 因子	N 因子	M 因子
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV-A	T4	N0	M0
	T1-4	N1	M0
IV-B	T1-4	N0-1	M1

UICC による TNM 分類は国際的汎用性が高いが、原発性肝癌取扱規約は過去の国内の肝細胞癌の治療成績が比較しやすいという利点がある。本試験の対象は、切除や局所療法、肝動脈化学塞栓術(TACE)による治療の適応がない進行肝細胞癌であり、TNM 分類(UICC 第 8 版)では、Stage II から IVb、原発性肝癌取扱規約(日本肝癌研究会)では Stage II から IVb に相当する。

2.1.3.2. 肝機能を考慮した病期分類と治療選択

肝細胞癌患者の治療方法、治療成績は、合併する肝炎、肝硬変の有無や程度に大きく左右される。そのため、治療法の選択には、病巣の進展程度による病期分類のみではなく、肝障害の程度が組み込まれている。肝障害の評価には、国際的に Child-Pugh 分類(表 3)⁵⁾が汎用されている。

表 3. Child-Pugh 分類

項目	ポイント		
	1 点	2 点	3 点
脳症	ない	軽度	ときどき昏睡
腹水	ない	少量	中等量
血清ビリルビン値 (mg/dL)	< 2.0	2.0-3.0	> 3.0
血清アルブミン値 (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
プロトロンビン活性値 (INR)	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3

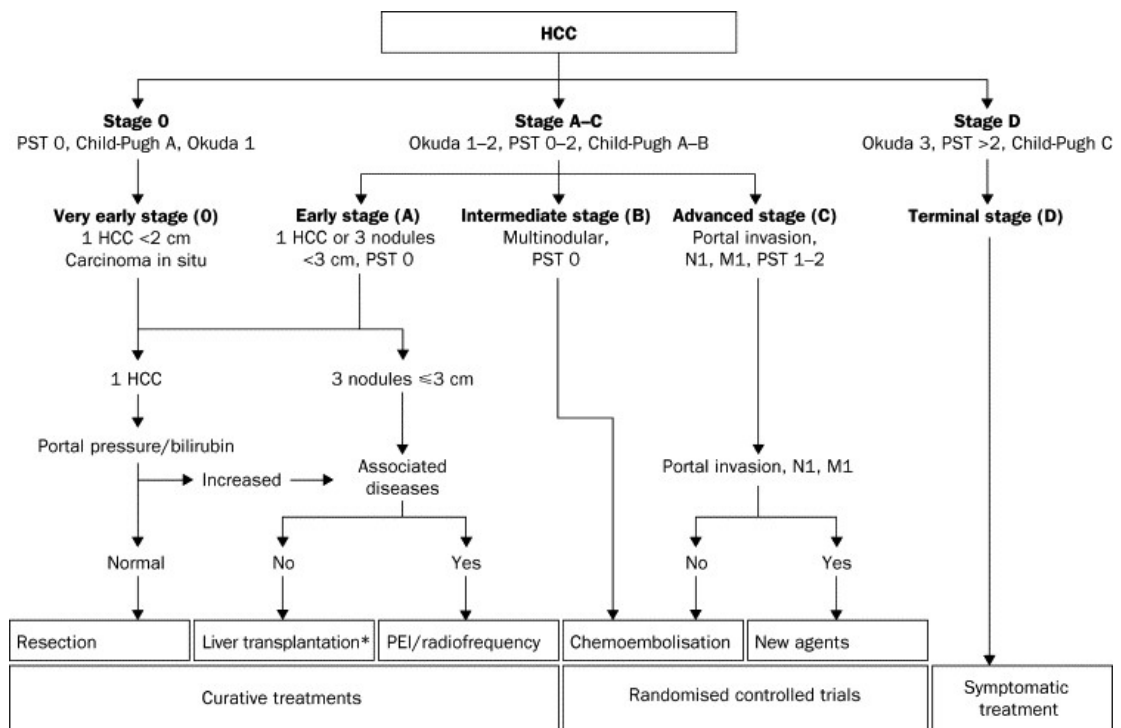
各項目のポイントを加算しその合計点で分類する。

Child-Pugh A	5-6 点
Child-Pugh B	7-9 点
Child-Pugh C	10-15 点

また、癌の進行度と肝機能を考慮した Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system⁹⁾(図 1)や本邦での科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン 2017 年度版¹⁰⁾の肝細胞癌治療アルゴリズムは、治療法を選択する上で有用である。

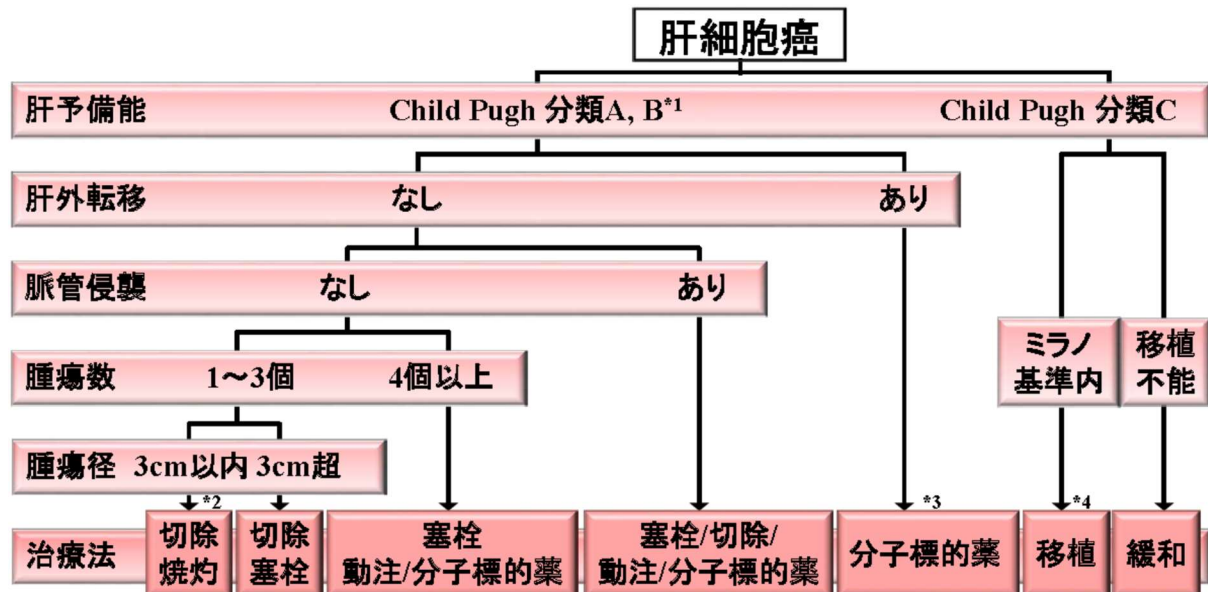
BCLC staging system⁹⁾ では、単発または癌結節が 3cm, 3 個以下であれば肝切除か肝移植、ラジオ波焼灼術(RFA)などの局所療法、多発する場合は TACE、脈管侵襲や肝外転移がある場合は化学療法が推奨されている。また、肝動脈化学塞栓術に不応の症例や脈管浸潤例、肝外転移例なども化学療法の適応と考えられている。

図 1. BCLC staging system



科学的根拠に基づく肝臓診療ガイドライン2017年度版¹⁰⁾には図2のように記載されている。肝予備能がChild Pugh AまたはBの症例において、肝外病変を有する場合には分子標的薬が推奨され、脈管侵襲を有する場合にはTACE、切除、肝動注化学療法と並んで分子標的薬が推奨され、脈管侵襲がなくてもTACEが奏効しない場合の次の候補として、分子標的薬が推奨されている。

図 2. 肝細胞癌治療アルゴリズム (肝臓診療ガイドライン 2017 年度版)



*1: 肝切除の場合は肝障害度による評価を推奨

*2: 腫瘍数 1 個なら①切除、②焼灼

*3: Child-Pugh 分類 A のみ

*4: 患者年齢は 65 歳以下

2.1.3.3. 臨床病期毎の治療成績

治療法によって治療成績が異なるため、臨床病期ごとの治療成績はあまり有用ではない。したがって、第 19 回全国原発性肝臓追跡調査報告⁴⁾による治療法別の遠隔成績を表 4 に示す。

表 4. 治療法別の遠隔成績

	1 年生存率	3 年生存率	5 年生存率
肝切除	90.2%	72.3%	56.8%
肝移植	82.6%	74.5%	69.4%
RFA	96.2%	78.9%	57.7%
エタノール注入療法	91.9%	64.5%	40.8%
マイクロ波凝固療法	94.3%	73.7%	50.8%
TACE	79.7%	46.1%	25.6%

第 19 回全国原発性肝臓追跡調査報告は 2006-2007 年の報告がベースであり、化学療法がほとんど行われていない時期であり、化学療法の治療成績は記載されていない。これまで標準治療として位置づけられているソラフェニブの治療成績は、欧米で行われた SHARP 試験¹¹⁾における生存期間の中央値は 10.7 ヶ月、Asia-Pacific 試験¹²⁾では 6.5 ヶ月であった(2.2. 対象に対する治療方針、参照)。

2.1.4. 再発/増悪形式

肝細胞癌は切除や局所壊死療法などの根治治療後も再発率が高く、5年で約70%の再発が認められる^{7,13)}。再発の多くは肝内再発である。一方で、肝外(遠隔)転移は他の癌腫に比べて少なく、診断から2年以内の経過観察中に3-4%程度認めるのみである。頻度の多い肝外転移部位は、肺、骨、リンパ節、副腎、腹膜などである⁴⁾。

2.1.5. 予後因子/予測因子

予後因子として、腫瘍の進展度、肝機能(Child-Pugh分類)、全身状態(PS)、AFP値などが挙げられている。特に、腫瘍の進展度の中でも、肝外病変の有無と門脈腫瘍栓の有無は強い予後因子となっている¹⁴⁻¹⁷⁾。

2.1.6. 対象集団選択の根拠

化学療法の良い適応である Child-Pugh score A で、肝内病変を有し、肝切除術、局所療法、TACE の適応がない肝細胞癌患者を対象とする。

1) 組織型を肝細胞癌とした根拠

原発性肝癌の94%と多くを占めている肝細胞癌を対象とした。肝内胆管癌は胆管上皮から発生し腺癌を主体とする病理組織学的特徴やリンパ節転移や遠隔転移を起こしやすいといった臨床的性質より化学療法の臨床試験では胆道癌に含まれることが多く、除外した。その他の細胆管細胞癌、粘液嚢胞腺癌、混合型肝癌(肝細胞癌と肝内胆管癌の混合型)、肝芽腫、未分化癌も、肝細胞癌とは治療方針が異なるため、除外した。

2) 肝切除術、局所療法、TACE による治療の適応がない症例とした根拠

肝細胞癌は Staging では完全に治療方針が決定されないため、Staging だけでは規定は困難である。ソラフェニブとプラセボを比較した第 III 相試験(SHARP 試験や Asia-Pacific 試験)、ソラフェニブとレンバチニブを比較した第 III 相試験(REFLECT 試験)でも、肝切除術、局所療法、TACE による治療の適応がない症例が化学療法の対象となるため、上記のように設定した。

3) Child-Pugh Score を 6 点以下とした根拠

レンバチニブは Child-Pugh A と B で推奨用量が異なる(Child Pugh A, 12mg/日; B, 8 mg/日)²⁹⁾。また、レンバチニブとソラフェニブを比較した第 III 相試験¹⁸⁾でも、Child-Pugh A のみを対象としており、本試験も Child-Pugh A を対象とした。

4) 肝内病変を有することを必須とした根拠

肝動注化学療法は肝内病変を主として標的とする治療法であるので、今回のプロトコール治療の対象として必須とした。

2.2. 対象に対する治療方針

肝切除術や局所療法、TACE による治療の適応がない進行肝細胞癌症例に対して、一

般に化学療法が行われている。化学療法は、経口または経静脈的に抗癌剤を投与する全身化学療法と肝動脈にカテーテルを挿入して抗癌剤を肝動脈内から直接投与する肝動注化学療法の2つに分類される。全身化学療法は、プラセボと比較した大規模な第III相試験が行われ、標準治療として確立しているが、その生存期間(中央値)も10-13ヵ月前後と限られており、十分なものではない。更なる治療効果を期待して、その他の薬剤の開発や既存治療の併用療法での開発が必要である。一方、肝動注化学療法は、大規模なランダム化比較試験で延命効果が示されておらず、標準治療として位置付けられていない。しかし、本邦の日常診療ではよく行われており、肝細胞癌診療ガイドライン⁹⁾でも推奨度は高くはないが、取り上げられている。

2.2.1. 全身化学療法

進行肝細胞癌に対してソラフェニブとプラセボを比較した第III相試験(SHARP 試験)が欧米を中心に行われ、無増悪期間と生存期間を有意に延長させることが示された¹¹⁾。また、中国、台湾、韓国のアジアを中心として、ソラフェニブとプラセボを比較した第III相試験(Asia-Pacific 試験)が行われ、同様に無増悪期間と生存期間の有意な延長が示された¹²⁾。現在、ソラフェニブは進行肝細胞癌の標準治療として位置づけられている。

また、レンバチニブは、切除不能肝細胞癌の初回化学療法例を対象として、ソラフェニブと比較した第III相試験で生存期間における非劣性と奏効割合、無増悪生存期間、無増悪期間に対する優越性が示され¹⁸⁾、ソラフェニブとともに、進行肝細胞癌に対する標準化学療法として位置づけられた。

ソラフェニブ

ソラフェニブは、腫瘍増殖に関連したシグナル伝達物質である RAF と癌周囲の血管新生に関与する血管内皮細胞増殖因子受容体(VEGFR)や血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)などに対するマルチキナーゼ阻害剤^{11,12)}である。

切除不能の進行肝細胞癌を対象として、ソラフェニブとプラセボと比較したランダム化比較第III相試験(SHARP 試験)が欧米を中心として行われた¹¹⁾。ソラフェニブ群 299 人とプラセボ群 303 人がランダムに割り付けられ、ソラフェニブは1回 400mg、1日2回(800 mg/日)、癌の増悪を認めるまで、または忍容性がある限り、連日経口投与された。ソラフェニブ群の奏効割合は2%と低値であり、良好な腫瘍縮小効果は得られなかったが、病勢制御割合は、ソラフェニブ群で43%、プラセボ群で32%であり、ソラフェニブ群で有意に良好($p=0.002$)であった。また、無増悪期間(中央値)も、プラセボ群 2.8ヵ月、ソラフェニブ群 5.5ヵ月と、有意な延長(ハザード比(HR), 0.58; 95%信頼区間(CI): 0.45-0.74; $p<0.001$)を認め、生存期間(中央値)も、プラセボ群 7.9ヵ月に対して、ソラフェニブ群 10.7ヵ月と有意な延長が示された(HR, 0.69; 95%CI: 0.55-0.87; $p<0.001$)。

また、中国、韓国、台湾諸国でも同様のソラフェニブとプラセボを比較するランダム

化比較試験(Asia-Pacific 試験)が行われた¹²⁾。ソラフェニブ群(150人)とプラセボ群(76人)は2:1に割り付けられた。ソラフェニブ群の奏効割合は3.3%であり、良好な腫瘍縮小効果は得られなかった。しかし、ソラフェニブ群とプラセボ群の病勢制御割合、無増悪期間(中央値)、生存期間(中央値)は、それぞれ35.3%, 15.8% (p=0.0019)、2.8, 1.4ヵ月(HR, 0.57; 95%CI: 0.42-0.79; p=0.0005)、6.5, 4.2ヵ月(HR, 0.68; 95%CI: 0.50-0.93; p=0.014)であり、有意な差が示された。この2試験の結果から、ソラフェニブは切除不能進行肝細胞癌に対する標準治療として位置付けられた。

レンバチニブ

レンバチニブは血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)1-3、線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)1-4、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR) α 等の受容体チロシンキナーゼを阻害することで腫瘍血管新生等を阻害する経口のマルチキナーゼ阻害剤である。切除不能肝細胞癌の一次治療、二次治療の患者を含めて第II相試験が行われた¹⁹⁾。進行肝細胞癌患者46人が登録され、奏効割合(modified RECIST)は37%、無増悪期間(中央値)は9.4ヵ月、生存期間(中央値)で18.7ヵ月と良好な治療成績が報告された。

第II相試験の結果を受けて、切除不能の進行肝細胞癌を対象として、レンバチニブとソラフェニブと比較したランダム化比較第III相試験(REFLECT 試験)が全世界規模で行われた¹⁸⁾。主な適格規準は、切除不能肝細胞癌の初回化学療法例、BCLC stageがBまたはC、modified RECISTにて測定可能な病変を有する、Child Pugh A、ECOG-PSが0または1の患者であった。レンバチニブ群478人とソラフェニブ群476人がランダムに割り付けられた。レンバチニブは、体重が60kg以上の患者では12mg, 1日1回、60kg未満の患者では8mg, 1日1回を概ね同じ時間に連日経口投与され、ソラフェニブは、1回400mg、1日2回(800mg/日)、癌の増悪を認めるまで、または忍容性がある限り、連日経口投与された。奏効割合は、レンバチニブ群で24.1%、ソラフェニブ群で9.2%と、レンバチニブ群で有意に良好な腫瘍縮小効果であった(p<0.00001)。無増悪期間(中央値)は、レンバチニブ群で8.9ヵ月、ソラフェニブ群で3.7ヵ月であり、レンバチニブ群で有意に良好(HR, 0.63; 95%CI: 0.53-0.73; p<0.00001)であった。また、無増悪生存期間(中央値)も、レンバチニブ群が7.4ヵ月、ソラフェニブ群は3.7ヵ月と、有意な延長(HR, 0.66; 95%CI, 0.57-0.77; p<0.00001)を認めた。生存期間(中央値)は、レンバチニブ群が13.6ヵ月に対して、ソラフェニブ群は12.3ヵ月とソラフェニブに対する非劣性が示された(HR, 0.92; 95%CI, 0.79-1.06, Boundary <1.08)。主なレンバチニブ群の有害事象として高血圧(42%)、下痢(39%)、食欲減退(34%)、体重減少(31%)、疲労(30%)、血小板減少(18%)が挙げられた。その他、重篤な有害事象に関しては、「7. 予期される有害反応」参照。

このように、ソラフェニブに対するレンバチニブの非劣性が示され、今後、レンバチニブが治療選択肢の一つとして位置づけられた。なお、レンバチニブは根治切除不能な甲状腺癌にも適応が得られている。

2.2.2. 肝動注化学療法

肝臓は、通常肝動脈および門脈の2種の血管より血液が供給されているが、ほとんどの進行肝細胞癌は肝動脈から栄養されている。このような肝細胞癌の血流支配における特徴を考慮して、高濃度の抗癌剤を肝動脈内に直接投与することで、腫瘍局所の抗癌剤濃度を高め、より良好な抗腫瘍効果を期待する治療法が肝動注化学療法である。また、肝動脈より直接投与することで、全身性の副作用を軽減することも期待できる。

これまでに、シスプラチン²⁰⁻²²、5-fluorouracil(5-FU)+シスプラチン^{23,24}、5-FU+インターフェロン^{25,26}などのレジメンにおいて、高い奏効割合や良好な遠隔成績が報告されており、本邦ではしばしば行われている。肝癌診療ガイドライン2017年度版⁹)でも弱い推奨ながら、切除不能肝細胞癌に対して肝動注化学療法は行ってもよいと記載されている。しかし、大規模な前向き研究やランダム化比較試験などが行われておらず、肝動注化学療法の延命効果が示されていないため、標準治療としてのコンセンサスは得られていない¹⁰。

肝動注化学療法としては、上記の3レジメンであるが、なかでもシスプラチン単剤による治療は、他の治療と異なり肝動注リザーバーシステムの留置が不要で管理しやすいため、汎用されている治療法であり、本試験でも動注用シスプラチンを用いた肝動注化学療法を選択した。

動注用シスプラチン

動注用シスプラチンは、シスプラチンを肝動脈内投与に適した微粉末にした新規剤型抗癌剤である。通常の静注用シスプラチンと同様に、癌細胞内のDNA鎖と結合し、DNA合成とそれに引き続く癌細胞分裂を阻害することで、殺細胞効果を示している。この製剤の特徴は、溶解度が1.4 mg/mlと、通常の静注用のシスプラチン(0.5 mg/ml)と比較して高いことである。これにより、シスプラチンの濃度依存性の殺細胞効果は高まることが期待され、また製剤の総量が減量したことで、肝動注に要する治療時間の短縮を可能とした²⁰。国内で行われた第I-II相試験²⁰)では、肝動注化学療法におけるシスプラチンの用量制限毒性は好中球減少で、最大耐量は80 mg/m²であり、至適用量65 mg/m²と判断された。また至適用量において26.7%の奏効割合が得られ、安全性も臨床的に管理可能と判断されたため、後期第II相試験が行われた。後期第II相試験では、至適用量65 mg/m²を70 ml生理食塩水に溶解、20-40分投与を4-6週毎に繰り返す方法で行われ、奏効割合33.8%と単剤では従来の承認薬剤を上回る良好な成績が示され、2004年7月12日に保険診療として承認された。

また、門脈腫瘍栓を有する肝細胞癌患者25人に対して本療法4-6週ごとに最大6コースまで繰り返すという治療方法で第II相試験が行われ²¹)、奏効割合28%、無増悪期間(中央値)3.6ヵ月、生存期間(中央値)7.4ヵ月と単剤としては良好な治療成績が報告されている。主な有害事象としては、白血球減少、血小板減少、好中球減少などの骨髄抑制や食欲不振、嘔吐、疲労、肝機能障害などが挙げられる。その他、重篤な有害事象に関しては、「7.予期される有害反応」参照。

表 5. シスプラチン肝動注化学療法の報告(抜粋)

報告者	報告年	症例数	奏効割合	無増悪生存期間 (中央値)	生存期間 (中央値)
Yoshikawa M ²⁰⁾	2008	80	34%	ND	ND
Ikeda M ²¹⁾	2013	25	28%	3.6 ヶ月	7.4 ヶ月
Kim BK ²²⁾	2011	47	12%	4.6 ヶ月	7.5 ヶ月

ND, no data.

2.2.3. ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法の治療成績

進行肝細胞癌に対して、ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法とソラフェニブ単剤のランダム化第 II 相試験が行われた²⁷⁾。対象は、化学療法歴がなく、Child-Pugh A または B の 7 点までの進行肝細胞癌症例で、ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法群とソラフェニブ単剤療法群を 2 : 1 にランダム割り付けされた。ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法は、ソラフェニブ 1 回 400 mg で 1 日 2 回、連日、経口投与に、動注用シスプラチンを 65 mg/m² を 20-40 分間かけて、4-6 週毎に繰り返し投与(最大で 6 コースまで)を併用した。ソラフェニブ単剤療法は、1 回 400 mg で 1 日 2 回、連日、経口投与した。

ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法群に 66 人、ソラフェニブ単剤群に 42 人、計 108 人がランダム割り付けされた。患者背景は両群に有意な差は認めなかったが、門脈浸潤例はソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法群に、C 型肝炎感染例はソラフェニブ単剤療法群に多い傾向が認められた。生存期間(中央値)は、ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法群 10.6 ヶ月、ソラフェニブ単剤療法群 8.7 ヶ月、層別因子で調整した HR(95%CI)は 0.60 (0.38-0.96)と有意に良好(p=0.031)であった。無増悪期間(中央値)は、ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法群 3.1 ヶ月、ソラフェニブ単剤療法群 2.8 ヶ月、HR (95%CI)は 0.78 (0.52-1.16)であり、有意差は認めず(p=0.212)、層別因子で調整した HR (95%CI)も 0.78 (0.59-1.21)であった。中央判定による奏効割合はソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法群 21.7%、ソラフェニブ単剤療法群 7.3%であり、ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法群で有意に良好であった(p=0.009)。ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法群で多く認めた有害事象(Grade1 以上)は、好中球減少 (60.0%)、白血球減少 (75.4%)、貧血 (89.2%)、血小板減少 (89.2%)、低ナトリウム血症 (81.5%)、悪心 (41.4%)、吃逆 (9.2%)であったが、忍容性は十分と判断された。ランダム化第 II 相試験であるが、進行肝細胞癌に対して、ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法の有効性を示唆する結果が報告されている。

2.3. 治療計画設定の根拠

2.3.1. 本試験のプロトコール治療

レンバチニブ+シスプラチン肝動注化学療法

レンバチニブは、ソラフェニブと比べて、奏効割合、無増悪期間、無増悪生存期間における優越性が示され、また生存期間における非劣性が示された薬剤¹⁷⁾であり、今後の肝細胞癌の化学療法の開発において有望な薬剤である。動注用シスプラチンは、延命効果は示されていないが、抗腫瘍効果も高く、また、第II相試験ではあるが、ソラフェニブとの併用において、生存期間の延長効果が示されており、期待できる肝動注化学療法レジメンである。この両者を併用することでより治療効果が高まることが期待される。したがって、レンバチニブ+シスプラチン肝動注化学療法の併用治療の有効性を評価するための第II相試験を計画した。ソラフェニブとシスプラチン肝動注化学療法の併用療法において、ソラフェニブは単剤での推奨投与量と同様の量であり、シスプラチン肝動注化学療法も単独で使用する時と同様の投与量であったことや(65 mg/m², 4-6週毎に肝動注)、レンバチニブはソラフェニブと同様のマルチキナーゼ阻害剤であることを考慮すると、本併用療法も、ともに単剤での投与量と同量の投与量(体重60 kg以上の患者12mg/日; 体重60 kg未満の患者8 mg/日)でも可能と思われる。しかし、本併用療法の忍容性は確認されていないため、第II相試験の最初の6人で忍容性を確認し、投与量規制毒性(DLT)に相当する有害事象を認めず、忍容性が確認された後、残りの29人を登録し、本併用療法の有効性と安全性を検討することとした。

2.3.2. 標準治療とプロトコール治療のリスク・ベネフィットバランスのまとめ

レンバチニブ+シスプラチン肝動注化学療法はレンバチニブ単剤より腫瘍縮小効果が高まり、生存期間の延長も期待される。しかし、併用することで、骨髄毒性や消化器毒性などの有害事象が増強する可能性がある。また、シスプラチン肝動注化学療法は、1回の薬剤費は約9万円必要で、これに血管造影検査費、入院費も必要となり、1ヵ月で約9~15万円が必要となり、費用においても高額になる。

2.4. 試験デザイン

化学療法施行歴のない進行肝細胞癌患者を対象として、レンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法の併用療法の忍容性を最初の6人で確認し(忍容性確認パート)、第II相パートで有効性と安全性を検討する第II相試験である。

2.4.1. エンドポイントの設定根拠

本試験は、レンバチニブにシスプラチン肝動注化学療法を併用することによる有効性を検討する第II相試験である。肝動注化学療法は肝動脈内から直接抗癌剤を投与するために、腫瘍縮小効果が高まることが期待される治療法である。良好な腫瘍縮小効果が得られれば、生存期間の延長にも寄与する可能性がある。したがって、Primary endpointとしては奏効割合(中央判定: modified RECIST)とし、Secondary endpointsは、無増

悪生存期間、無増悪期間、全生存期間、奏効割合（中央判定:RECIST1.1）、奏効割合（担当医: modified RECIST）、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合とした。しかし、レンバチニブ+シスプラチン肝動注併用療法の忍容性が確認されていないため、最初の6人で忍容性を確認した後、第II相試験として有効性ならびに安全性を評価することとした。

奏効割合は modified RECIST²⁷⁾を用いて判定し、抗腫瘍評価の指標として設定した。Modified RECIST は American Association for the Study of Liver Disease (AASLD、米国肝臓病学会)のガイドラインに肝細胞癌の臨床試験で抗腫瘍効果を判定するツールとするよう記載されており²⁸⁾、RECIST を肝細胞癌の効果判定のため改変されたものである。Modified RECIST では動脈相で腫瘍濃染が認められ、かつ、長径1cm以上の反復測定に適した病変が、肝内においては標的病変と定義され、抗腫瘍効果の判定に用いられている。

また、本研究では、骨や肺、リンパ節などに転移を認める場合でも、肝病巣が予後決定因子と判断される症例は対象として含めることとした。転移を有する肝細胞癌においても、肝病巣のコントロールが予後を改善する可能性があることを考慮した。

なお、担当医とは、研究責任医師と研究分担医師をあわせて担当医と定義する。

2.4.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法併用群とソラフェニブ単剤群のランダム化第II相試験の結果から、併用群の奏効割合は21.7%、単剤群の奏効割合は7.3%であった。これより、シスプラチン肝動注化学療法はソラフェニブに上乗せすることで、奏効割合を15%程度改善すると想定する。

また、REFLECT試験の結果からレンバチニブ群の奏効割合は24.1%であり、レンバチニブにシスプラチン肝動注化学療法を併用することで奏効割合は15%上乗せされ40%となることを期待する。閾値奏効割合20%、期待奏効割合40%、検出力80%、 α を片側5%(両側10%)として再計算したところ、35人の試験参加者が必要であった。その際の正確な α レベルは片側3.4%、正確な検出力は80.5%となる。しかし、本試験の症例数は限られているため、無増悪生存期間、全生存期間、有害事象発生割合なども考慮し、研究代表医師、研究運営委員会、効果・安全性評価委員会とも協議の上、本併用レジメンの有効性を評価することとする。

2.4.3. 患者登録の見込み

各施設に本試験への年間目標症例数についてアンケート調査を行い、本試験へ総年間症例数を算出したところ、年間29-32例の登録が期待できる回答であった。登録期間が1.5年間であり、35例の登録は終了することが可能と考える。なお、研究終了の予定は2021年12月である。

2.4.4. 臨床研究の一部および全体の中止規定または中止規準の説明

本試験において予期される治療関連死割合は、点推定値が8%以下と考えられる。治療関連死が3人となった時点で、最終的な点推定値が8%以上となることが明らかなため、即刻登録を一時中止して試験中止の是非を検討する。この時点で治療中の患者の、その後の治療に関しては、その時点で検討する。治療関連死が発生する毎に効果・安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐ。効果・安全性評価委員会の判断結果が得られるまで、必ずしも試験の休止を必要としないが、有害事象の内容に応じて、適宜、研究運営委員会にて、登録の休止も検討する。その他、本臨床研究の進行中に重篤な副作用または試験薬の新たな情報等により患者の安全を著しく損ない、本臨床研究全体を中止せざるを得ないと研究代表医師および研究運営委員会が判断した場合、研究責任医師は速やかに認定臨床研究審査委員会にその旨および中止理由を文書で通知する。また、研究責任医師は臨床研究を中止した旨を厚生労働大臣に文書で通知する。研究責任医師または研究分担医師は速やかに患者に伝達し、適切な医療の提供やその他必要な措置を講ずる。

2.4.5. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.4.5.1. 予想される利益

本試験で用いる薬剤は、本試験の対象に対して適応が承認され保険適用されているものであり、日常保険診療として行われ得る治療法である。本臨床試験に参加されることにより、より良好な腫瘍縮小効果や生存期間の延長効果が期待される。ただし、試験参加患者の試験期間中の薬剤費を含む診療費はすべて患者の保険および患者自己負担により支払われるため、日常診療に比して、患者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上、経済上の利益はない。

2.4.5.2. 予想される危険と不利益

併用することで、有害事象が増強する可能性が見込まれる。また、薬剤費などの診療費が上乘せられることも見込まれる。ただし、本試験治療は通常の日常診療として行われ得るものである。「2.3.2. 標準治療とプロトコール治療のリスク・ベネフィットバランスのまとめ」に記載された事項が、予想される危険と不利益である。

また、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. 適格規準」、「6.4. プロトコール治療変更規準」、「6.7 併用療法・支持療法」などが慎重に検討されている。また、有害事象が予期された範囲内かどうかをLEOPARDデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターすると共に、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「臨床研究法」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

レンバチニブとシスプラチン肝動注中療法併用における保険査定に関する注意事項

レンバチニブとシスプラチン肝動注療法は、それぞれの薬剤の効能・効果と用法・用

量に従った投与方法であるが、レンバチニブの使用上の注意の項に、「本剤と他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。」と記載されているため、保険査定を受ける可能性がある。しかし、施設に損失が発生した場合には本研究グループとして補填する仕組みを持たないため、その場合は当該施設(医療機関)の損失となる。実際に施設の損失が発生した場合には、試験の継続参加の可否を各施設の研究責任医師と研究代表医師の間で慎重に協議する。各施設の研究責任医師はこの点も含めて、当該医療機関における当該特定臨床研究の実施の可否について、当該管理者の承認を受けなければならない。

2.4.6. 本試験の意義

レンバチニブは進行肝細胞癌に対する治療法の一つとして位置づけられる見込みであるが、その奏効割合や生存期間は十分ではなく、より有用な治療法が求められている。また、肝動注化学療法は高い奏効割合や良好な遠隔成績が報告されているものの、大規模な前向き研究やランダム化比較試験などが行われておらず、その延命効果は示されていない。

本試験では、肝動注化学療法の中で、通常診療として汎用されているシスプラチン肝動注化学療法をレンバチニブと併用することで腫瘍縮小効果、無増悪生存期間の延長、全生存期間の延長を期待している。本試験において「レンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法の併用療法」が有効であると判断され、本試験の後に予定している「レンバチニブ単剤療法」との第 III 相試験において、生存への上乗せ効果を示すことが可能となれば、新たな標準治療となる可能性がある。また、そのことは、肝動注化学療法が肝細胞癌患者に対して生存期間の延長を示す初めての結果となり臨床的意義の大きい研究と考えられる。

2.4.7. 計画されている第 III 相試験デザイン

本試験の結果、「レンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法の併用療法」の有効性と安全性が示された場合、同治療方法をプロトコール治療とした第 III 相試験(優越性試験)を計画する。その際の標準治療は「レンバチニブ単剤療法」を検討している。

2.4.8. 附随研究 (試料解析研究を含む)

プロトコール作成時点では計画されていない。

3. 本試験で用いる規準・定義

本試験における肝細胞癌の臨床診断、組織診断、解剖学的事項または画像診断所見は「原発性肝癌取扱い規約(第 6 版)」に基づいて行う。病期分類は 2.1.3.2. に記したように「BCLC 分類」を用いるが、データとして、「UICC TNM 分類(第 8 版)」(表 1)、「原発性肝癌取扱い規約(第 6 版)」(表 2)も収集することとする。また、肝機能の評価とし

て、Child-Pugh 分類 (表 3)を用いる。

3.1. 組織学的分類 (原発性肝癌取扱い規約(第 6 版))

本試験の対象を網かけアンダーラインで示す。

肝臓に原発する悪性腫瘍の分類

1. 肝細胞癌

高分化型肝細胞癌

中分化型肝細胞癌

低分化型肝細胞癌

2. 肝内胆管癌 (胆管細胞癌)

3. 細胆管細胞癌 (細胆管癌)

4. 粘液嚢胞腺癌

5. 混合型肝癌

6. 肝芽腫

7. 未分化癌

8. その他

なお、本試験では下記の所見を認める場合には、臨床的に肝細胞癌と診断し、組織診断は必須としないこととする。「肝癌診療ガイドライン 2017 年版」においても、造影 CT もしくは造影 MRI で典型的な所見を認める場合は、生検を行わずに肝細胞癌と診断することが可能と記載されている。典型的な所見とは、造影 CT または造影 MRI 上、早期相で腫瘍濃染かつ後期相で wash out を認めることと記載されている。

3.2. 解剖学的事項 (原発性肝癌取扱い規約 第 6 版)

3.2.1. 肝葉と肝区域

肝臓は胆嚢窩と肝上部の下大静脈を結ぶ線(Rex 線)によりその左側を左葉、右側を右葉とし、さらにそれぞれを 2 区域に分けたのち、尾状葉とあわせて 5 区域に大別する。

1. 外側区域 L : lateral segment : 肝鎌状間膜から左側の区域
2. 内側区域 M : medial segment : 肝鎌状間膜と Rex-Cantlie 線との間の区域
3. 前区域 A : anterior segment : Rex-Cantlie 線と右肝静脈主幹との間の区域
4. 後区域 P : posterior segment : 右肝静脈主幹より後側の区域
5. 尾状葉 C : caudate lobe : 肝門部背側に位置し下大静脈に接する葉

3.2.2. 亜区域 (Couinaud の区域分類)

肝区域をさらに小さな領域に分類する。

Segment 1 : 尾状葉

Segment 2 : 外側区域で左肝静脈主幹より背側の領域

Segment 3 : 外側区域で左肝静脈主幹より腹側の領域

Segment 4 : 内側区域

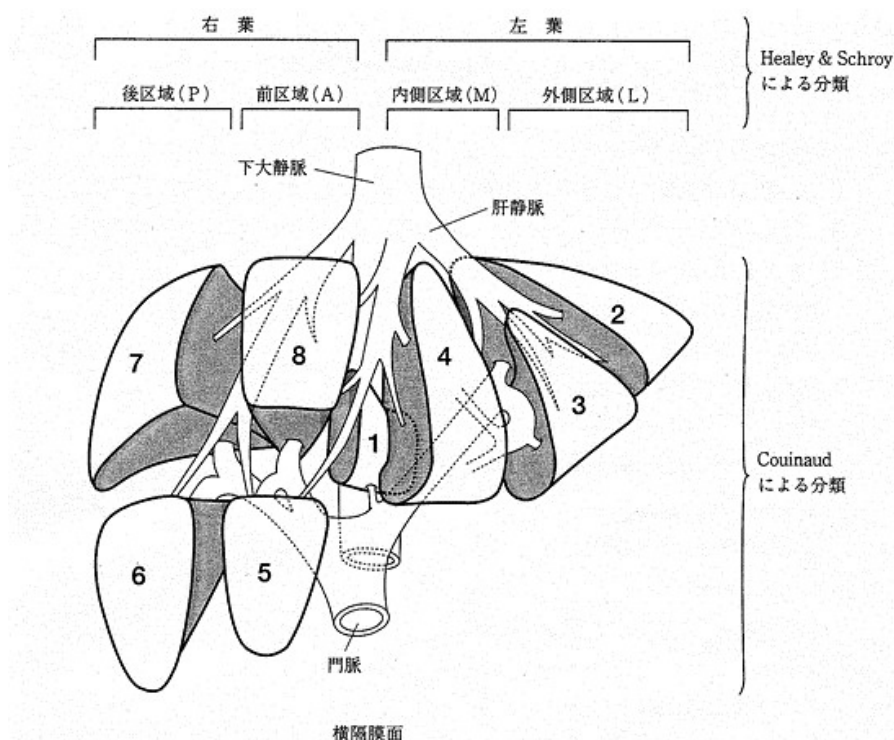
Segment 5 : 前区域で前区域 Glisson 主分岐より尾側の領域

Segment 6 : 後区域で後区域 Glisson 主分岐より尾側の領域

Segment 7 : 後区域で後区域 Glisson 主分岐より頭側の領域

Segment 8 : 前区域で前区域 Glisson 主分岐より頭側の領域

図 3. 区域、亜区域の分類



3.2.3. リンパ節番号とリンパ節

- 1 右噴門リンパ節
- 2 左噴門リンパ節
- 3 小彎リンパ節
- 7 左胃動脈幹リンパ節
- 8 総肝動脈幹リンパ節
- 9 腹腔動脈周囲リンパ節
- 10 脾門リンパ節
- 11 脾動脈幹リンパ節
- 12 肝十二指腸間膜内リンパ節
- 13 膵頭後部リンパ節
- 14 腸間膜根部リンパ節
- 15 中結腸動脈周囲リンパ節

- 16 大動脈周囲リンパ節
- 17 膈頭前部リンパ節
- 18 下膈リンパ節
- 19 横隔下リンパ節
- 20 食道裂孔部リンパ節
- 110 胸部下部傍食道リンパ節
- 111横隔上リンパ節

3.3. 画像診断所見 (原発性肝癌取扱い規約 第6版)

1. 占居部位 (Image-Lo)

- 後区域 P : posterior segment : 右肝静脈主幹より後側の区域
- 前区域 A : anterior segment : Rex-Cantlie 線と右肝静脈主幹の間の区域
- 内側区域 M : medial segment : 肝鎌状間膜と Rex-Cantlie 線の間の区域
- 外側区域 L : lateral segment : 肝鎌状間膜から左側の区域
- 尾状葉 C : caudate lobe : 肝門部背側に位置し下大静脈に接する葉

2. 腫瘍個数 (Image-Number)

単発 : St, 多発 : Mt, びまん性 : Dt

3. 大きさ (Image-Size)

腫瘍径は最大径(cm)を記載する

4. 辺縁 (Image-Border)

- a. 不明瞭
- b. 明瞭
 - i 被膜形成を認めない Image-Fc (-)
 - ii 被膜形成を認める Image-Fc (+)

5. 腫瘍内部 (Image-Inside)

- a. 充実性 (solid)
 - i 壊死を伴わない Nc (-)
 - ii 壊死を伴う Nc (+) : 壊死率 (Nc%)および診断法を記載する
- b. 嚢胞性 (cystic)

6. 血管侵襲 (Image-V)・胆管侵襲 (Image-B)

Image-Vp0 : 門脈に侵襲・腫瘍栓を認めない

Image-Vp1 : 門脈二次分枝より末梢 (二次分枝を含まない)に侵襲・腫瘍栓を認める

Image-Vp2 : 門脈二次分枝に侵襲・腫瘍栓を認める

Image-Vp3 : 門脈一次分枝に侵襲・腫瘍栓を認める

Image-Vp4 : 門脈本幹、対側の門脈枝に侵襲・腫瘍栓を認める

Image-Vv0 : 肝静脈に侵襲・腫瘍栓を認めない

Image-Vv₁ : 肝静脈末梢枝に侵襲・腫瘍栓を認める

Image-Vv₂ : 右・中・左肝静脈本幹、下右肝静脈および短肝静脈のいずれかに侵襲・腫瘍栓を認める

Image-Vv₃ : 下大静脈に侵襲・腫瘍栓を認める

Image-Va₀ : 肝動脈に侵襲を認めない

Image-Va₁ : 肝動脈二次分枝より末梢（二次分枝を含まない）に腫瘍栓を認める

Image-Va₂ : 肝動脈二次分枝に腫瘍栓を認める

Image-Va₃ : 左右肝動脈、固有肝動脈に腫瘍栓を認める

Image-B₀ : 肝内胆管に侵襲・腫瘍栓を認めない

Image-B₁ : 胆管二次分枝より肝側（二次分枝を含まない）に侵襲・腫瘍栓を認める

Image-B₂ : 胆管二次分枝に侵襲・腫瘍栓を認める

Image-B₃ : 胆管一次分枝に侵襲・腫瘍栓を認める

Image-B₄ : 総胆管に侵襲・腫瘍栓を認める

7. 遠隔臓器転移 (Image-M)

Image-M (-) : 遠隔転移を認めない

Image-M (+) : 遠隔転移を認める

3.4. Performance status (ECOG 分類)

付録 A を参照。

3.5. 有害事象の評価規準

有害事象の事象名及び Grade は、「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版 [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 - JCOG] (CTCAE v4.03/MedDRA v12.0 対応)」を用いる。本臨床研究では、JCOG の運用に準ずる。

3.6. 奏効割合の評価規準

腫瘍縮小効果判定は、modified RECIST を用いる。(付録 B を参照)

中央判定では、RECIST1.1 での評価も行う。(付録 B を参照)

4. 適格規準

肝切除術や穿刺局所療法、TACE による治療の適応がない進行肝細胞癌症例を対象とする。

4.1. 選択規準

- 1) 組織学的もしくは臨床的^{注1)}に肝細胞癌(ただし混合型を除く)であることが確認されている。
- 2) 肝切除術、局所療法(RFA など)およびTACEによる治療の適応がない。
- 3) 全身化学療法未施行である。
- 4) 20歳以上、80歳未満。
- 5) 肝内病変を有し、肝病巣が予後決定因子^{注2)}と判断される。
- 6) 測定可能病変を有する。
- 7) ECOG Performance Status (付録A)が0または1である。
- 8) 主要臓器機能が十分に保持されている。

骨髄	好中球数	$\geq 1,500 /\text{mm}^3$
	ヘモグロビン	$\geq 8.5 \text{ g/dL}$
	血小板	$\geq 75,000 /\text{mm}^3$
肝	総ビリルビン	$\leq 2.0 \text{ mg/dL}$
	アルブミン	$\geq 2.8 \text{ g/dL}$
	AST	$\leq 200 \text{ U/L}$
	ALT	$\leq 200 \text{ U/L}$
膵	アミラーゼ	$\leq 250 \text{ U/L}$
腎	クレアチニン	$\leq 1.2 \text{ mg/dL}$
	またはクレアチニンクリアランス ^{注3)}	$\geq 60 \text{ ml/min}$
血液凝固能	国際標準比(INR)	≤ 2.3

- 9) Child-Pugh score は 5-6 点である。
- 10) 3薬剤以内の降圧剤の使用により血圧が十分にコントロール可能である^{注4)}。
- 11) 手技的にシスプラチン肝動注化学療法を行うことが可能であると予測される。
- 12) 前治療終了から少なくとも4週間以上が経過している。
- 13) 少なくとも12週間以上の生存が期待できる。
- 14) 患者本人から文書による同意が得られている。

^{注1)}臨床的な肝細胞癌とは、「造影CTまたは造影MRI上、早期相で腫瘍濃染かつ後期相でwash outを認めること」と定義する。

^{注2)}肝病巣が予後決定因子であるかどうかは各施設担当医の判断によることとするが、参考所見として以下のような例をあげる。

- ・ 肝内のみに腫瘍が認められる症例。
- ・ 門脈本幹または1次分枝に門脈腫瘍栓を有する症例。
- ・ 肝の50%以上を腫瘍が占める症例。

^{注3)}クレアチニンクリアランスは実測値またはCockcroft-Gault法の推定値のいずれでも可とする。

男性の推定値=体重(kg)×(140-年齢) / 72×血清 Cr (mg/dL)

女性の推定値=0.85×体重(kg)×(140-年齢) / 72×血清 Cr (mg/dL)

注4)スクリーニング時に収縮期血圧が 150 mmHg 以下かつ拡張期血圧が 90 mmHg 以下を目安とする。

4.2. 除外規準

- 1) 肝細胞癌に対するソラフェニブ、レンバチニブまたはシスプラチン(TACE での使用も含む)による治療歴を有する。ただし、ミリプラチンの治療歴は許容する。
- 2) 治療に反応しない中等量以上の腹水^{注1)}あるいは胸水^{注2)}を有する。
- 3) 尿蛋白定性検査において蛋白尿が 2+以上の場合、24 時間蓄尿を実施し、尿中蛋白が 1 g 以上を認める。(ただし、尿蛋白/クレアチニン比 (1 以上)での代用を可とする。)
- 4) 肝性脳症を認める。
- 5) 下記に示す重篤な合併症を有する。
 - ・治療にもかかわらずコントロール不良な高血圧 (拡張期圧が 100mmHg を超える)
 - ・治療にもかかわらずコントロール困難な心不全、狭心症、不整脈
 - ・発症後 6 ヶ月以内の心筋梗塞
 - ・活動性の重複癌 (早期癌など、予後を規定せず、積極的な抗癌治療を必要としない重複癌は許容する)
 - ・重度の精神障害
 - ・ヨードを含む薬剤や造影剤に対する過敏症の既往歴がある
 - ・重篤な薬物アレルギーがある
- 6) 出血性または血栓性疾患を合併している、または登録前 28 日以内に消化管出血または活動性の咯血の既往を有する。
- 7) 妊婦・授乳中および妊娠の可能性または意思がある症例、または挙児を希望する。
- 8) 経口摂取が困難である。
- 9) 脳転移または硬膜下転移を合併している。
- 10) HIV 陽性
- 11) 治療が必要な活動性の感染症を合併している(肝炎ウイルスは除く)。
- 12) 肺線維症または間質性肺炎を合併している。
- 13) 登録前 14 日以内に血液に対する治療(輸血, 血液製剤または G-CSF などの造血因子製剤を含む)を受けた。
- 14) その他、医師が本試験を安全に実施するのに不相当と判断する。

注1)中等量以上の腹水とは、CTまたはMRI所見で以下のいずれかに該当する腹水と定義する。

①骨盤腔のみに限局する場合

- ②上腹部のみに限局する場合
 - ③連続してはいないが骨盤腔と上腹部に認める場合
- 注2) 中等量以上の胸水とは、CTまたはMRI所見で以下に該当する胸水と定義する。
- ①中等度以上の胸水とは立位単純胸部X線における胸水量が左右いずれかの肺野の3分の1を越える場合

5. 登録

5.1. 登録の手順

- 1) 担当医は試験実施計画書に定められた規準に合致しており、本試験の対象となると判断した患者について、文書による同意を取得する。
- 2) 担当医は、症例登録票に必要事項をすべて記入の上、LEOPARD データセンターにFAXで送付し、症例の登録を申請する。申請の受付時間は平日の午前10時から午後5時までとする。
- 3) LEOPARD データセンターは受信した症例登録票について適格性を確認したうえで患者の登録を行う。内容に不備がある場合、LEOPARD データセンターは直ちに担当医に連絡し、内容を確認する。
- 4) LEOPARD データセンターは登録結果として「症例登録確認通知」を発行し、担当医にFAXで送信する。「症例登録確認通知」の発行をもって登録完了とする。
- 5) 担当医は登録後に「症例登録確認通知」の内容を確認後、診療記録等に保管する。

LEOPARD データセンター
EP クルーズ株式会社 臨床研究事業本部

5.2. 問い合わせ先

登録手続き、適格規準に関する問い合わせは下記のとおり。

【適格規準に関する問い合わせ先】

研究代表医師：

国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

TEL:

FAX:

E-mail :

【登録手続き】 【CRFの送付など】

LEOPARDデータセンター
EPクルーズ株式会社 臨床研究事業本部
TEL :
FAX :
E-mail :
受付時間: 月～金 (祝日・年末年始は除く) 10:00～17:00

5.3. 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコール治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) 適格規準に抵触する場合、記入もれがある場合、登録は行われない。
- 3) 一度登録された患者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。重複登録の場合は、いかなる場合も初回の登録情報(登録番号)を採用する。
- 4) 誤登録・重複登録の場合が判明した際にはすみやかにLEOPARDデータセンターに連絡する。
- 5) 体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時にLEOPARDデータセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのためのものである。必ず施設でも計算して確認する。施設の病院情報システムで採用している体表面積計算式が本試験で採用の計算式(Dubois 式: 体表面積(m²) = 体重(kg)^{0.425} x 身長(cm)^{0.725} x 0.007184)と異なる場合には、施設の病院情報システムによる投与量と相違が生じるが、その場合にどちらの投与量を採用するかは施設研究責任医師または担当医が決定する。

6. 治療計画と治療変更規準

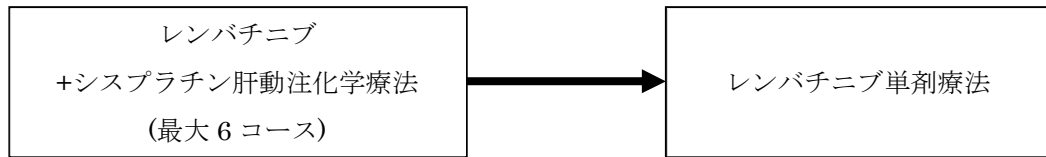
患者の安全が脅かされない限りにおいて、治療および治療変更は本章の記述に従って行う。プロトコールに従えば医学的に危険と判断される場合は、担当医の医学的判断に従って治療変更を行う。その場合は、「プロトコール逸脱」となるが、医学的に妥当と判断された場合は「臨床的に妥当な逸脱」とされる(「17.2. プロトコール逸脱・違反」参照)。有効性を高めるなど、安全性以外の意図で行われた逸脱は「臨床的に妥当な逸脱」とはしない。

6.1. プロトコール治療

担当医は、原則として症例登録後 14 日以内にプロトコール治療を開始する。症例登録日より 14 日以内にプロトコール治療が始められない場合は、研究代表医師と相談の上、15 日以降にプロトコール治療を開始するかどうか協議する。投与開始することになった場合はその理由を治療経過記録用紙に記載すること。

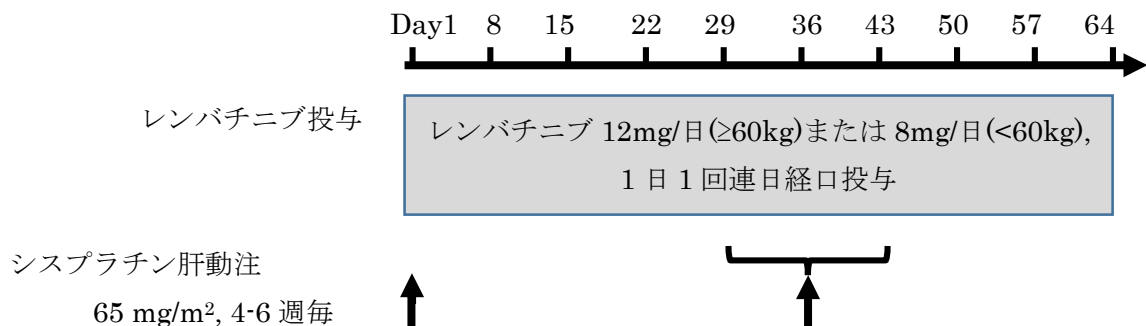
プロトコール治療は、レンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法併用療法(最大 6 コース)と、引き続き行われるレンバチニブ単剤療法からなる。プロトコール治療中止

規準に該当するまで治療を継続する。



<レンバチニブ+シスプラチン肝動注化学療法の併用療法>

レンバチニブの内服とシスプラチン肝動注化学療法は、同日より治療を開始する。治療は4-6週毎に最大6コースまで繰り返し施行する。



<レンバチニブ (商品名: レンビマ®)>

レンバチニブは1日1回、連日経口投与する。

1回投与量

体重 60 kg 以上の患者: 12 mg/日

体重 60 kg 未満の患者: 8 mg/日

なお、単剤療法に移行する場合の投与量は、併用療法での投与量をそのまま維持することとする。

<動注用シスプラチン (商品名: アイエーコール®)>

血管造影を行い、腫瘍の栄養血管である肝動脈内に挿入されたカテーテルより、動注用シスプラチン 65 mg/m² を 20-40 分間かけて投与する。原則として固有肝動脈内より投与する。ただし、腫瘍の栄養血管が下横隔動脈、左胃動脈など肝動脈以外である場合は、それらの栄養血管からも投与してもよいこととする。なお、いくつかの血管に分けて投与する場合も、総投与時間が 20-40 分間になるように投与する。リピオドールを併用することは許容しない。上記治療は 4-6 週毎に最大 6 コースまで繰り返し施行する。

体表面積から計算されたシスプラチンの投与量は、±10%を許容範囲とする。体表面積と薬剤投与量の計算は施設の責任であり、登録時に LEOPARD データセンターから伝えられる体表面積と薬剤投与量は、あくまでも担当医の計算とのダブルチェックのた

めのものである。必ず施設でも計算して確認する。

治療開始後の体重変動については、登録時の体重に比して ± 5 kg 以内の場合は投与量の補正は行わないが、 ± 5 kg を超える体重変動がみられた場合は、体表面積を再計算して投与量を再度、検討する(増量または減量するかどうかは、担当医の判断とする。)。また、再計算を行った以降、さらに再計算時の体重に比して ± 5 kg を超える体重変動がみられた場合、体表面積を再計算して投与量を検討する。

併用療法のコースの定義

併用療法の第1コースは、シスプラチン肝動注化学療法の第1コース施行日からシスプラチン肝動注化学療法の第2コース施行の直前まで、または第2コースのシスプラチン肝動注化学療法を開始できず投与中止が決定された日までと定義し、以下、併用療法第5コースまでも同様に定義する。第6コースはシスプラチン肝動注第6コース施行日から、その治療評価のために評価病変の測定(CT または MRI)を行った日までと定義する。

レンバチニブ単剤療法の開始日定義

レンバチニブ単剤療法は、レンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法の併用終了後に施行されるレンバチニブ単剤療法のことである。レンバチニブ単剤療法の開始日は、レンバチニブとシスプラチン肝動注化学療法の併用療法の終了日の翌日と定義する。

6.2. 忍容性確認パート

最初の6人が登録され、全例のDLT評価期間が終了した後に忍容性を評価する。DLT評価対象の3人以上が体重60kg以上のレンバチニブ12mg/日投与群であることとする。高用量の12mg/日を3人以上含む対象で忍容性が確認できれば、レンバチニブ8mg/12mgのレジメンとして忍容性ありと判断可能と考えているためである。6.2.1.のDLT規準に該当する有害事象を認める症例が2人以下であれば、本併用療法は忍容性があると判断し、第II相パートに移行することとする。3人以上である場合は、研究運営委員会と効果・安全性評価委員会と協議の上、本臨床試験の中止も含めて検討する。DLTを評価した後、第II相パートに移行するかどうかは、研究代表医師が研究運営委員会に諮った上で決定し、効果・安全性評価委員会の承認を得ることとする。忍容性評価期間(6人が登録され、DLTの評価が終わるまで)は、一旦登録を休止して忍容性があることを確認した後に、組み入れを再開する。登録例数が6人に満たない場合であっても、DLTの発現が3人となった時点で登録を一旦、休止し、評価することとする。DLT評価期間中の退院は、自他覚所見、血液検査結果などを踏まえ、慎重に判断する。また、適切な間隔で外来診察・検査等による有害事象の評価を行うとともに、在宅中の体調悪化に対して迅速に対応できるように、連絡・緊急時対応等の体制を整えた上で試験を実施する。なお、原則としてDLTの評価に影響を及ぼすと考えられる有害

事象に対する支持療法は、DLTを確認後に施行する。

6.2.1. DLT 規準

本併用療法の投与開始日から第2コース投与開始直前、または第2コース開始できず第1コースにおいて投与中止が決定された日までに発現した有害事象の重症度をCTCAE v4.0に準じて判定し、治療との因果関係が否定できないと判断された以下の事象をDLTとする。なお、臨床検査値のGradingにおいては、JCOG共用基準値を用いて判断する。

DLTの規準

- 1) 発熱性好中球減少症(薬剤熱を除く)
- 2) 7日以上持続するGrade 4の白血球数減少または好中球数減少
- 3) Grade 4の血小板減少
- 4) G-CSF製剤の投与や血小板輸血が施行された場合
- 5) Grade 3以上の非血液毒性(ただし、高血圧、蛋白尿、手掌足底感覚異常症候群、 γ GTP、3日以内の持続する食欲低下/悪心/電解質異常は除き、AST/ALTは400 U/L、Crは2.0mg/dLを超えた場合をDLTとする。)
- 6) 最大限の治療を行ってもコントロール不能な高血圧
- 7) 有害事象のために休薬したレンバチニブの内服が4週を越えて再開ができない場合
- 8) 動注用シスプラチンのコース開始規準を満たせず、1コース目開始日から10週を超えても、次コースの治療を開始できない場合

なお、上記DLTの規準に当てはまる有害事象が発生した場合には、当該コースでの投与を終了し、遅延することなくDLT報告用紙をLEOPARDデータセンターにFAX(E-mail)で提出する。DLTに相当する有害事象が発現した症例の継続投与については、「6.4.プロトコール治療変更規準」を参照の上、再開する。

6.3. プロトコール治療中止・完了規準

6.3.1. プロトコール治療完了の定義

本試験では、中止規準に該当しなければプロトコール治療は継続され、プロトコール治療完了はないため、プロトコール治療中止規準のみ存在する。

6.3.2. プロトコール治療中止規準

下記のような状況が出現した場合には、本試験を中止し、診療録に速やかにその旨を記載する。

- 1) 病態の明らかな増悪を認めた場合。
 - a) 画像上、明らかな標的病変の増大、非標的病変の増悪、または新病変の出現。
ただし、担当医がレンバチニブ+シスプラチン肝動注化学療法継続が患者にとって利益があると判断する場合には、プロトコール治療として投与することを許容する。したがって、modified RECISTによる増悪日と本プロトコール

治療の中止日は必ずしも一致しなくともよいこととする。

- b) 全身状態の悪化により臨床的に治療無効と判断できる場合。
- 2) 有害事象により本試験が継続できない場合。
 - a) レンバチニブ+シスプラチン肝動注化学療法の投与中または投与終了後のレンバチニブの投与中に、レンバチニブの投与ができなくなった場合。
 - ・ 有害事象のために休薬したレンバチニブの内服が4週を越えて再開できない場合。
 - ・ レンバチニブ単剤療法中において、レンバチニブを1回量4mg、隔日投与まで減量したにもかかわらず、更に減量を必要とする有害事象が出現した場合。
 - b) レンバチニブ+シスプラチン肝動注化学療法の投与中に、シスプラチン肝動注化学療法の再開ができなくなった場合。
 - ・ 動注用シスプラチンが35mg/m²よりさらに減量を必要とする場合
 - ・ シスプラチン肝動注化学療法が手技的に施行困難で、シスプラチン肝動注化学療法が施行できない場合
 - ・ コース開始規準を満たさず、前コースのシスプラチン投与より10週以内にシスプラチン肝動注化学療法が行えない場合
- 3) 患者から中止の申し出があった場合。
- 4) 転居、転医などにより継続的な診察が困難になった場合。
- 5) その他、担当医が中止を必要と判断した場合。

6.3.3. プロトコール治療中止後の経過観察

プロトコール治療の最終投与日(中止後ではない)の30日後までを治療期間として、経過観察する。ただし、それ以前に後治療が開始された場合は後治療開始前日までとする。

6.4. プロトコール治療変更規準

6.4.1. レンバチニブの休薬・減量規準

以下の休止規準のいずれかに該当することを確認した場合は、レンバチニブの内服を休止する。なお、臨床検査値のGradingにおいては、JCOG 共用基準値を用いて判断する。

レンバチニブの休薬規準

- 1) Grade 3-4 の白血球減少、好中球数減少、血小板数減少
- 2) 忍容できない Grade 2 または Grade 3-4 の非血液毒性 (蛋白尿、高血圧、 γ GTP、AST、ALT を除く。)
- 3) AST または ALT が 200 U/L を超えた場合
- 4) Grade 3 の蛋白尿 (尿試験紙による検査にて、尿蛋白が 3+ 以上であった場合、蓄尿あるいは随時尿による尿蛋白/クレアチニン比の測定を実施する。尿蛋白 \geq 3.5g/24 時間または尿蛋白/クレアチニン比 $>$ 3.5 であれば休薬とする。)

- 5) 最大限の降圧治療にも関わらず、収縮期血圧 160 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 100 mmHg 以上となる高血圧
- 6) 患者が治療の休止を希望した場合
- 7) その他、担当医が休薬を必要と判断した場合

上記の休薬規準を満たした患者は、レンバチニブを一旦、休薬し、回復を待ってから、レンバチニブの投与を再開する。再開する際に、下記の減量規準を満たした症例は、有害事象が回復し、治療の継続が患者に利益をもたらすと担当医が判断し、患者も継続を希望した場合は、レンバチニブの投与量を減量した上でプロトコール治療を再開することができる。なお、有害事象の原因がレンバチニブとの因果関係が否定できる場合は、減量せずに再開してよい。

レンバチニブの減量規準

- 1) Grade 3 の白血球減少、好中球数減少、血小板数減少を同一投与量で 2 回、認めた場合
- 2) Grade 4 の白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、血小板輸血を要する血小板減少
- 3) 忍容できない Grade 2 または Grade 3-4 の非血液毒性（蛋白尿、高血圧、 γ GTP、AST、ALT を除く）
- 4) AST または ALT が 200 U/L を超えた場合
- 5) 最大限の降圧治療にも関わらず、収縮期血圧 160 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 100 mmHg 以上となる高血圧を認めた場合
- 6) Grade 3 の蛋白尿を 2 回、認めた場合
- 7) 担当医が減量を必要と判断した場合。

レンバチニブとは関連のない有害事象で休薬した場合には、休薬後の再開時に減量する必要はない。

6.4.2. 動注用シスプラチンのコース開始規準と減量規準

投与前 1 週以内に以下の開始規準をすべて満たすことを確認の上、投与を開始する。いずれか 1 つでも満たさない場合は、コース開始を延期し、該当する項目が開始規準を満たしたことを確認してから、投与を開始する。なお、レンバチニブの内服を休薬している間も、シスプラチン肝動注化学療法は投与は可能とする。

動注用シスプラチンのコース開始規準

好中球数	≥	1,000 /mm ³
血小板数	≥	50,000 /mm ³
総ビリルビン	≤	2.5 mg/dL
AST	≤	200 U/L

ALT	≦	200 U/L
クレアチニン	≦	1.5 mg/dL

動注用シスプラチンの減量規準

次コースまでの間に以下の規準のいずれかに該当した症例は、有害事象が回復し、治療の継続が患者に利益をもたらすと担当医が判断し、患者も継続を希望した場合は、シスプラチンの投与量を減量した上でプロトコール治療を再開することができる。なお、有害事象の原因としてシスプラチンとの因果関係が否定できる場合は、減量せずに再開してよい。

- 1) Grade 4 の白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、または輸血が必要な血小板減少
- 2) 忍容できない Grade 2 または Grade 3-4 の非血液毒性 (γGTP、AST、ALT を除く)
- 3) AST, ALT は 400 U/L を超えた場合
- 4) クレアチニンが 2.0 mg/dL を超えた場合
- 5) その他、担当医が減量を必要と判断した場合

6.5. 減量規準と減量時の投与量

- 1) レンバチニブの減量時の投与量

レンバチニブの減量時には、下記に従って投与を行う。

レンバチニブの減量時の投与量

減量前	減量後
1 回投与量 12 mg を 1 日 1 回、連日経口投与	→ 1 回投与量 8 mg を 1 日 1 回、連日経口投与
1 回投与量 8 mg を 1 日 1 回、連日経口投与	→ 1 回投与量 4 mg を 1 日 1 回、連日経口投与
1 回投与量 4 mg を 1 日 1 回、連日経口投与	→ 1 回投与量 4 mg を 1 日 1 回、隔日経口投与
1 回投与量 4 mg を 1 日 1 回、隔日経口投与	→ 試験治療中止

- 2) 動注用シスプラチンの減量時の投与量

動注用シスプラチンの減量時には、下記に従って投与を行う。

動注用シスプラチン 35 mg/m² よりさらに減量が必要な場合は、プロトコール治療は中止する。

動注用シスプラチンの減量時の投与量

減量前	減量後
-----	-----

65 mg/m ²	→	50 mg/m ²
50 mg/m ²	→	35 mg/m ²
35 mg/m ²	→	試験治療中止

6.6. 治療変更に関する相談

治療変更に関する疑問点がある場合は、研究代表医師に問い合わせる。

研究代表医師：

国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

TEL:

FAX:

E-mail :

6.7. 併用療法・支持療法

6.7.1. 規定とする併用療法・支持療法

6.7.1.1. HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法

化学療法による B 型肝炎ウイルス(HBV)の再活性化(Reactivation)を予防するために、B 型肝炎治療ガイドライン 第 3 版(日本肝臓学会)」に基づき、以下の検査および支持療法を行う。核酸アナログ(エンテカビル、テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩)開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

①化学療法開始前に行う検査：HBV-DNA 定量

化学療法開始前に最低 1 回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。

HBV-DNA 定量は、リアルタイム PCR 法により実施する。

②支持療法（核酸アナログ予防投与）の用法・用量

・ 使用薬剤

- エンテカビル (ブリストル・マイヤーズ：バラクルード錠 0.5 mg)
- テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩 (グラクソ・スミスクライン：テノゼット錠 300 mg)
- テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 (ギリアド：ベムリディ錠 25 mg)

下記の用法用量に従い、化学療法開始 1 週間以上前(できるだけ早い時点)から核酸アナログの投与を開始し、化学療法終了後も 12 ヶ月間以上継続する。

エンテカビル

- ・ 用法：空腹時（食後 2 時間以降かつ次の食事の 2 時間以上前)に服用する。
- ・ 用量：

クレアチニンクリアランス (ml/min)	用量
50 以上	0.5 mg を 1 日に 1 回

30 以上 50 未満	0.5 mg を 2 日に 1 回
10 以上 30 未満	0.5 mg を 3 日に 1 回
10 未満	0.5 mg を 7 日に 1 回

テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩

- 用法：1回 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- 用量：

クレアチニンクリアランス (ml/min)	用量
50 以上	300 mg を 1 日に 1 回
30 以上 50 未満	300 mg を 2 日に 1 回
10 以上 30 未満	300 mg を 3~4 日に 1 回
血液透析	300 mg を 7 日に 1 回 ^{註)} または累積約 12 時間の透析終了後に 300 mg を投与 (注) 血液透析実施後。なお、クレアチニンクリアランスが 10 mL/min 未満で、透析を行っていない患者における薬物動態は検討されていない。

テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

- 用法：1回 25 mg を 1 日 1 回経口投与する。
- 用量：

クレアチニンクリアランス (ml/min)	用量
15 以上	25 mg を 1 日に 1 回
15 未満	投与中止を考慮。

③モニタリング：HBV-DNA 定量（核酸アナログ投与中および投与終了後）

核酸アナログ投与中：

4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)の両方によるモニタリングを行う。ただし、核酸アナログ投与中で、かつ HBV-DNA 定量で 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 未満の場合は、4-12 週毎の検査とすることを許容する。

核酸アナログ投与中止後：

核酸アナログ投与中止後にも再活性化があり得ることを念頭におき、肝臓専門医にコンサルトの上、核酸アナログ投与中止後少なくとも 1 年間は 4 週毎に HBV-DNA 定量と肝機能(AST、ALT)による経過観察を行う。その後の経過観察については肝臓専門医にコンサルトの上、決定する。

6.7.1.2. HBs 抗原陰性で、HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性例に対する検査と支持療法

化学療法開始前に最低1回、必ず「HBV-DNA 定量」を行う。HBV-DNA 定量は、リアルタイム PCR 法により実施する。

化学療法開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上の場合

HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上の場合、HBs 抗原陽性例と同様に HBV 再活性化リスクが高いと判断し、核酸アナログ（エンテカビルもしくはテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）の予防投与を行う。化学療法開始前に行う検査、支持療法の用法・用量、モニタリングについては、以下を参考に「B 型肝炎治療ガイドライン 第3版(日本肝臓学会)」に従い、以下の検査と支持療法を行う。

①支持療法（核酸アナログ予防投与）の用法・用量

6.7.1.1. HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法における核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）の用法・用量に従う。核酸アナログ投与中止の条件も同じ。

②モニタリング：HBV-DNA 定量（核酸アナログ投与中および投与終了後）

核酸アナログ投与中、投与中止後のモニタリングの間隔は、6.7.1.1. HBs 抗原陽性例に対する検査と支持療法の規定に従う。

化学療法開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 未満の場合

HBV-DNA 定量かつ肝機能（AST、ALT）の両方によるモニタリングを行い、20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上になった時点で核酸アナログ（エンテカビル、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩）の投与を開始する。

①モニタリング：HBV-DNA 定量

化学療法開始から化学療法終了後少なくとも12か月後までは、4-12週毎に HBV-DNA 定量を行う。HBV-DNA 定量で 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上となった場合には、「B 型肝炎治療ガイドライン 第3版（日本肝臓学会）」に従い、直ちに核酸アナログの投与を開始する。核酸アナログ開始前の時点で、肝臓専門医にコンサルトすることが望ましい。

②再活性化した際の支持療法

化学療法開始前の HBV-DNA が 20 IU/mL (1.3 log IU/mL) 以上の場合の支持療法に準じて核酸アナログの投与を行う。いったん核酸アナログの投与を開始した後に、核酸アナログの投与を中止する場合には、必ず肝臓専門医のコンサルトを受け、肝臓専門医が適切と判断した場合にのみ中止すること。

6.7.2. 許容される/許容されない併用療法・支持療法

6.7.2.1. 許容される併用療法・支持療法

- 1) 悪心・嘔吐の軽減を目的とした制吐剤（コルチコステロイド、5-HT₃受容体拮抗薬、NK-1受容体拮抗薬）の予防的投与。
- 2) 手掌・足底発赤知覚不全症候群に対する皮膚軟化剤、尿素配合軟膏の予防投与。
- 3) 手掌・足底発赤知覚不全症候群に対するステロイド軟膏の治療。
- 4) 降圧薬の処方。

日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン 2014」(JSH2014)に準じて行う。また、家庭での定期的な血圧測定を行うことを推奨する。

- 5) 骨転移の予防または治療としてのビスホスホネート系の薬剤。
- 6) 下痢に対する止瀉薬（整腸剤、ロペラミド、アヘンチンキなど）
- 7) G-CSF 製剤の投与は、以下の場合に実施してもよい。
 - ・ Grade 4 の白血球減少
 - ・ Grade 4 の好中球減少
 - ・ 38.0℃以上の発熱をともなった Grade 3 以上の白血球減少または好中球減少
 - ・ 感染（臨床的または微生物学的に確認されたもの）をともなった Grade 3 の白血球減少または好中球減少

ただし、忍容性確認パートでは、原則として G-CSF の投与は許容せず、Grade 4 が 7 日以上継続する場合には G-CSF の投与を考慮する。

6.7.2.2. 許容されない併用療法・支持療法

- ・ 抗腫瘍効果があると考えられる他の薬剤による化学療法、放射線療法、手術、内分泌療法、免疫療法、分子標的薬治療など(ビスホスホネート系薬剤は除く)。
- ・ G-CSF 製剤の予防的投与。

6.8. 後治療

登録例に対して、癌に対する本プロトコール以外の治療は、プロトコール治療を中止するまで行わない。また、本試験を中止した患者に対する後治療は、本プロトコールでは規定しない。ただし、「プロトコール治療中止」と判断した後に「後治療」としてプロトコール治療と同一の治療を行うことは許容しない。仮に担当医判断や患者の希望によりプロトコールと同一の治療を継続した場合は「プロトコール治療中止して後治療を施行」ではなく、「中止規準を逸脱し、プロトコール治療を継続した」とみなす。

「同一の治療の継続」か否かは以下の規準に従って判断する。

同一の治療の継続と判断

- ・ 投与量/投与間隔の変更など、すべてのレンバチニブとシスプラチン肝動注併用療法
- ・ シスプラチン肝動注化学療法が 6 コース終了し、レンバチニブ単独投与継続時

にプロトコール治療を中止した場合のレンバチニブ単独療法(投与量/投与間隔の変更などを含む)。

同一の治療とはみなさず、後治療とみなす

- ・ レンバチニブやシスプラチン肝動注化学療法を含まない
- ・ レンバチニブと他剤の併用療法
- ・ シスプラチン肝動注化学療法と他剤の併用療法
- ・ レンバチニブ+シスプラチン肝動注化学療法投与中に、シスプラチン肝動注化学療法の忍容性がなく、プロトコール治療が中止となった場合のレンバチニブのみの投与継続

7. 予期される有害反応

プロトコール治療およびプロトコールで規定された検査で用いる薬剤で予期される有害反応は、薬剤添付文書の最新版を参照のこと。

7.1. レンバチニブにおいて予期される有害反応

進行肝細胞癌に対するレンバチニブの第II相試験 (n=46)の結果

有害事象	Any grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
高血圧	35 (76.1)	25 (54.3)	0 (0.0)
手掌足底感覚異常症候群	30 (65.2)	3 (6.5)	—
食欲減退	28 (60.9)	1 (2.2)	0 (0.0)
蛋白尿	28 (60.9)	9 (19.6)	0 (0.0)
疲労	25 (54.3)	0 (0.0)	—
悪心	17 (37.0)	1 (2.2)	—
血小板減少	16 (34.8)	9 (19.6)	1 (2.2)
末梢性浮腫	16 (34.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
好中球減少	13 (30.4)	2 (4.3)	0 (0.0)
発疹	13 (28.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	11 (23.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	11 (23.9)	1 (2.2)	0 (0.0)
甲状腺機能低下	10 (21.7)	0 (0.0)	0 (0.0)

進行肝細胞癌に対するレンバチニブの第III相試験 (n=476)の結果

有害事象	Any grade, n (%)	Grade 3/4, n (%)
高血圧	201 (42)	111 (23)

下痢	184 (39)	20 (4)
食欲低下	162 (34)	22 (5)
体重減少	147 (31)	36 (8)
疲労	141 (30)	18 (4)
手掌足底感覚異常症候群	128 (27)	14 (3)
蛋白尿	117 (25)	27 (6)
発声障害	113 (24)	1 (0)
悪心	93 (20)	4 (1)
血小板減少	87 (18)	26 (6)
腹痛	81 (17)	8 (2)
甲状腺機能低下症	78 (16)	0 (0)
嘔吐	77 (16)	6 (1)
便秘	76 (16)	3 (1)
AST 上昇	65 (14)	24 (5)
皮疹	46 (10)	0 (0)
脱毛	14 (3)	—

その他、レンバチニブの重大な薬物有害反応

高血圧、高血圧クリーゼ、鼻出血、血尿、喀血、肺出血、消化管出血、脳出血、腫瘍出血、心筋梗塞、脳血管発作、脾臓梗塞等の動脈血栓塞栓症、肺塞栓症、深部静脈血栓症、網膜静脈血栓症、門脈血栓症等の静脈血栓塞栓症、AST、ALT 等の上昇を伴う肝障害、アルブミン低下、肝性脳症、肝不全、無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎、蛋白尿、腎機能障害、腎不全、ネフローゼ症候群、腸管穿孔、痔瘻、腸膀胱瘻、可逆性後白質脳症症候群、心電図 QT 延長、駆出率減少、心房細動・粗動、心不全、手掌・足底発赤知覚不全症候群、気道感染、肺炎、敗血症、血小板減少、白血球減少、好中球減少、リンパ球減少、貧血、低カルシウム血症、創傷治癒不良、創離開など

7.2. 動注用シスプラチンにおいて予期される有害反応

動注用シスプラチンにおいて予期される有害反応 (シスプラチン動注の第 II 相試験(n=80)の結果)

有害事象	Any grade n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)
白血球減少	63 (78.8)	1 (1)	0 (0)
好中球減少	59 (46.6)	9 (12)	1 (1)

貧血	37 (46.3)	1 (1)	0 (0)
血小板減少	61 (76.3)	20 (25)	0 (0)
食欲不振	66 (82.5)	18 (23)	0 (0)
嘔吐	32 (40.0)	5 (6)	0 (0)
発熱	25 (31.3)	0 (0)	0 (0)
疲労	27 (33.8)	0 (0)	—
頭痛	10 (12.5)	0 (0)	—
腹痛	6 (7.5)	1 (1)	—
アルブミン減少	31 (38.8)	1 (1)	—
ビリルビン上昇	33 (41.3)	3 (4)	0 (0)
AST 上昇	50 (62.5)	23 (29)	1 (1)
ALT 上昇	39 (48.8)	8 (10)	0 (0)
ALP 上昇	9 (11.3)	1 (1)	0 (0)
γGTP 上昇	12 (15.0)	3 (4)	0 (0)
クレアチニン上昇	19 (23.8)	1 (1)	0 (0)
蛋白尿	20 (25.3)	0 (0)	0 (0)

その他、動注用シスプラチンの重大な薬物有害反応

急性腎不全等の重篤な腎障害、汎血球減少、貧血、白血球減少、好中球減少、血小板減少、ショック、アナフィラキシー、劇症肝炎、肝機能障害、黄疸、胆嚢炎、胆汁性嚢胞、肝膿瘍等の肝・胆道障害、心筋梗塞、狭心症(異型狭心症を含む)、うっ血性心不全、不整脈(心室細動、心停止、心房細動、徐脈等)、肺結核、聴覚障害、乳頭浮腫、球後視神経炎、皮質盲、脳梗塞、溶血性貧血、腎不全を主徴とする溶血性尿毒症症候群、間質性肺炎、低ナトリウム血症、低浸透圧血症、尿中ナトリウム排泄量の増加、高張尿、痙攣、意識障害等を伴う抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)、消化管出血、消化性潰瘍、消化管穿孔、急性膵炎、高血糖、糖尿病の悪化、横紋筋融解症など

7.3. その他、カテーテルの操作に起因する有害反応

動脈穿刺に伴う出血、血腫、血管内膜損傷、神経障害、動脈瘤、動静脈瘻、感染、疼痛、カテーテル・ガイドワイヤー操作による血管の穿孔・出血、攣縮・閉塞、感染・疼痛、悪心・嘔吐、迷走神経反射、ヨード造影剤によるショック、器具破損に伴う血管内異物残留、カテーテルのキンク/ねじれ/断裂/変形、チューブの断裂、先端チップの破損、抜去困難、造影剤の漏洩、本品のひび割れ/破損、併用医療機器との干渉による抵抗感、空気塞栓症など

8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール

8.1. 登録前評価項目

8.1.1. 登録までに行う検査、評価する項目（登録前であれば時期を問わない）

- 1) 肝細胞癌の診断方法、治療歴とその腫瘍評価、合併症
- 2) 身長
- 3) HBs 抗原、HBs 抗体※、HBc 抗体※、HCV 抗体

※HBs 抗原陽性の場合、HBs 抗体、HBc 抗体の測定は不要で、HBV-DNA、HBe 抗原、HBe 抗体を測定する。また、HBs 抗体、HBc 抗体の少なくとも1つ以上が陽性の場合には治療開始前に HBV-DNA も測定する。

8.1.2. 登録前 28 日以内に評価する項目

- 1) 腹部造影 CT または腹部造影 MRI
 - ・肝病変はダイナミック CT またはダイナミック MRI で撮影することを必須とする。
 - ・スライス厚は 5 mm 以下を推奨する
- 2) 胸部造影 CT または胸部 MRI (単純 CT または単純 MRI でも可。)
- 3) 安静時 12 誘導心電図
- 4) 腫瘍マーカー：AFP、PIVKA-II
- 5) 甲状腺機能：TSH, Free T3, Free T4
- 6) BCLC stage

8.1.3. 登録前 7 日以内に評価する項目

- 1) 末梢血算：白血球数、好中球数、ヘモグロビン、血小板数
- 2) 血液生化学：総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、アミラーゼ、血糖値、CRP、NH₃
- 3) 血液凝固：PT (INR)
- 4) Child-Pugh score
- 5) 随時尿：尿定性(蛋白、尿潜血)
尿蛋白定性検査において蛋白尿が 2+ 以上の場合、24 時間蓄尿を実施し、尿中蛋白を測定する。または、尿蛋白/クレアチニン比を測定する。尿中蛋白が 1 g 以上、尿蛋白/クレアチニン比にて 1 以上であれば不適格となる。
- 6) クレアチニンクリアランス

注 4) 実測値でも Cockcroft-Gault 法の推定値でもどちらでも構わない

Cockcroft-Gault 法の推定値

男性の推定値=体重(kg)×(140-年齢) / 72×血清クレアチニン(mg/dL)

女性の推定値=0.85×体重(kg)×(140-年齢) / 72×血清クレアチニン(mg/dL)

8.1.4. 登録日もしくはその前日に評価する項目

- 1) ECOG PS
- 2) 血圧
- 3) 体重
- 4) 自他覚症状（以下のものの評価は必須とする。その他は Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載する）：

・ 胃腸障害	便秘、下痢、悪心、嘔吐
・ 全身障害および投与局所様態	疲労、倦怠感
・ 代謝および栄養障害	食欲不振
・ 神経系障害	味覚異常
・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害	吃逆、嗝声
・ 皮膚および皮下組織障害	脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、 斑状丘疹状皮疹
・ 心・血管障害	高血圧、心不全
・ 耳および迷路障害	聴覚障害

8.2. 治療期間、追跡期間の定義

本試験では、原病の増悪までプロトコール治療を継続するため、原病の増悪もしくは他の理由によるプロトコール治療の最終投与までがプロトコール治療期間となる。そのため、プロトコール治療期間および中止後の全期間を以下の2つに分類し、それぞれの評価項目および評価方法を規定した。

プロトコール治療期間

プロトコール治療に関連する有害事象を評価するため、治療開始から最終投与日の30日後までとする。ただし、それ以前に後治療が開始された場合は後治療開始前日までとする。

追跡期間

治療期間終了後から死亡、もしくは本試験の最終追跡までとする。

8.3. 治療期間中の検査と評価

8.3.1. 治療期間中の安全性評価項目

以下に示す安全性評価項目の頻度は最低限のものである。担当医判断により、これより密な頻度で検査を行うことを禁じるものではない。

レンバチニブ+シスプラチン肝動注化学療法の併用療法期間中

- シスプラチン肝動注化学療法前1週間以内
- シスプラチン肝動注化学療法後4日目(±3日)
- シスプラチン肝動注化学療法後2週間毎(±7日)

レンバチニブ単剤療法期間中

単剤療法になってから2週間毎(±7日):

検査項目

- 1) 末梢血算：白血球数、好中球数(ANC)、ヘモグロビン、血小板数
- 2) 血液生化学：総ビリルビン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、アミラーゼ、血糖値、CRP
- 3) 血液生化学：NH₃ (1 ヶ月に1回測定で可)
- 4) 血液凝固：PT (INR) (1 ヶ月に1回測定で可)
- 5) 随時尿：尿定性(蛋白、尿潜血)
尿試験紙による検査にて、尿蛋白が3+以上であった場合、蓄尿あるいは随時尿による尿蛋白/クレアチニン比の測定を実施する。
- 6) 甲状腺機能：TSH, Free T₃, Free T₄ (1 ヶ月に1回測定)
- 7) ECOG PS
- 8) 血圧
- 9) 自他覚症状 (以下のものの評価は必須とする。その他は Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載する):

・ 胃腸障害	便秘、下痢、悪心、嘔吐
・ 全身障害および投与局所様態	疲労、倦怠感
・ 代謝および栄養障害	食欲不振
・ 神経系障害	味覚異常
・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害	吃逆、嗝声
・ 皮膚および皮下組織障害	脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹
・ 心・血管障害	高血圧、心不全
・ 耳および迷路障害	聴覚障害

8.3.2. 治療期間中の有効性評価項目

「11.効果判定とエンドポイントの定義」に従って腫瘍縮小効果を評価する。

レンバチニブ+シスプラチン肝動注化学療法の併用療法期間中

治療中は、登録日から6週間毎に以下の検査を行う。

コース間隔が延長した場合でも効果判定は6週間毎に行う。本来の予定日から±2週間を許容する。

レンバチニブ単剤療法期間中

12週間毎に以下の検査を行う。本来の予定日から±4週間を許容する。

- ・ 腫瘍マーカー：AFP、PIVKA-II
- ・ 腹部造影 CT または腹部造影 MRI
- ・ 胸部 CT または胸部 MRI

効果判定にあたっては、スライス厚、造影の有無などベースライン評価と同じ検査条

件で評価する。ただし、途中で造影剤アレルギーを認め、同じモダリティーでの検査を継続することができない場合に限り、単純撮影、または異なるモダリティーによる造影検査（造影 CT→造影 MRI など）を許容する。なお PET の所見は効果判定には用いない。

8.4. 患者追跡期間中の検査と評価

8.4.1. 追跡期間中の検査と評価

- ・ 後治療の有無
後治療を行った場合は、治療方法、開始日
- ・ 増悪の有無、増悪確認日
プロトコール治療中止時に増悪が確認されなかった症例は、腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II)と腹部造影 CT または腹部造影 MRI を増悪が確認されるまで 12 週間毎に行う。
- ・ 死亡日または最終生存確認日
転院などの理由により直接追跡が不可能となった場合も、転院先などに問い合わせ、可能な限り生死を確認し、問い合わせ結果を診療録に記録する。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。
- ・ 死亡の場合はその死因

8.5. スタディーカレンダー

	登録前	治療期間中†	追跡期間中
全身状態			
肝細胞癌の診断方法、治療歴、腫瘍評価、合併症	○ ^前		
身長	○ ^前		
BCLC stage	○ ²⁸		
Child-Pugh score	○ ⁷		
ECOG PS、血圧	○ ¹	①	
体重	○ ¹	△	
臨床検査			
白血球数、ヘモグロビン、血小板数、好中球数	○ ⁷	①	
総ビリルビン、AST、ALT、ALP、γ-GTP、アルブミン、尿素窒素、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、アミラーゼ、血糖値、CRP	○ ⁷	①	

プロトロンビン時間-INR、NH3	○ ⁷	②	
TSH, Free T3, Free T4	○ ²⁸	②	
尿検査 (尿蛋白、尿潜血)	○ ⁷	①	
HBs 抗原、HBs 抗体※、HBc 抗体 ※、HCV 抗体	○ ^前		
クレアチニンクリアランス	○ ⁷		
12 誘導心電図	○ ²⁸		
効果判定			
AFP、PIVKA-II	○ ²⁸	③	(③)
腹部造影 CT または腹部造影 MRI	○ ²⁸	③	(③)
胸部 CT または MRI	○ ²⁸	③	(③)
安全性評価			
自覚症状の確認☆	○ ¹	①	
他覚症状の確認☆	○ ¹	①	

○^前：登録前までに実施（登録前であればいつでも可）※HBs 抗原陽性の場合には、HBs 抗体、HBc 抗体の測定は不要で、HBV-DNA を測定する。HBs 抗体、HBc 抗体の少なくとも 1 つ以上が陽性の場合には治療開始前に HBV-DNA も測定する。

○¹：登録日もしくはその前日に実施、○⁷：登録前 7 日以内に実施、○²⁸：登録前 28 日以内に実施、△：必要に応じて実施。

- ① 併用療法中 シスプラチン肝動注化学療法前 1 週間以内(前の週の同じ曜日は許容)
シスプラチン肝動注化学療法後 4 日目(±3 日)
シスプラチン肝動注化学療法後 2 週間毎(±7 日)
- 単剤療法中 単剤療法になってから 2 週間毎(±7 日)
- ② 併用療法中 4 週毎(±2 週)
- 単剤療法中 4 週毎(±2 週)
- ③ 併用療法中 登録日から 6 週間毎(±2 週)
- 単剤療法中 12 週毎(±4 週)

(③)：無効中止以外の理由でプロトコール治療中止となった場合は、プロトコール治療中止後、増悪もしくは死亡が確認されるまで 12 週間毎に実施

☆：以下のものの評価は必須とする。その他は Grade 3 以上が観察された場合のみ治療経過記録用紙に記載する。

- ・ 胃腸障害 便秘、下痢、悪心、嘔吐
- ・ 全身障害および投与局所様態 疲労、倦怠感
- ・ 代謝および栄養障害 食欲不振
- ・ 神経系障害 味覚異常
- ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害 吃逆、嗝声
- ・ 皮膚および皮下組織障害 脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、

- | | |
|--|----------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 心・血管障害 ・ 耳および迷路障害 | 斑状丘疹状皮疹
高血圧、心不全
聴覚障害 |
|--|----------------------------|

9. データ収集

9.1. 症例報告書 (Case Report Form : CRF)

9.1.1. CRFの種類と提出期限

本試験で用いる CRF と提出期限は以下のとおり。

- | | |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) 症例登録票 2) 治療開始前報告用紙 3) DLT 報告用紙 4) 治療経過報告用紙 5) 効果判定報告用紙 6) 治療中止報告用紙 7) 追跡調査報告用紙
 頼 8) 有害事象報告用紙 | <ul style="list-style-type: none"> — 登録時 — 登録後 4 週間以内 — DLT 発現時または 1 コース終了後、1 週以内に提出。
(Part 1 のみ) — 1、3、6 コース終了後、レンバチニブ療法になって
3 ヶ月毎、治療期間終了後からそれぞれ 4 週以内 — 12 週毎(併用療法期間中は効果判定の結果 2 回分に相当)
の効果判定終了後 4 週以内 — プロトコール治療中止/治療期間終了後 4 週間以内 — 追跡調査依頼から 4 週間以内。試験終了後の追跡調査依
頼

は、モニタリングの時期に合わせて 6 ヶ月ごとに最終症
例

登録後 12 ヶ月まで継続して行う。 — 重篤な有害事象発生を知ってから土日を除いて 3 日以内
(3 労働日以内)に 1 次報告を行い、追加報告は転帰が確定
し次第、適宜報告する。 |
|--|---|

- ・ 有害事象報告用紙は「医薬品疾病等報告書(統一書式 8)10.2.2.参照」である。
- ・ 研究代表医師と LEOPARD データセンター内で検討し、データ修正が必要となる場合がある。データ修正が必要になった場合は、問い合わせのタイミングで LEOPARD データセンターから通知されるので内容を確認の上で修正する。
- ・ 患者個人情報漏洩の危険を避けるため、LEOPARD データセンターへの連絡の際には、患者登録番号を用い、施設の診療録番号は用いないこと。
- ・ 不適格例の取扱いについては、不適格が確定するまでは、CRF の提出期限に従い、提出する。不適格が確定した以降は、治療経過や効果判定などの CRF の提出は不要とする。ただし、不適格例においても、治療開始前報告は提出する。

9.1.2. CRF の送付・保管

- 症例登録票は LEOPARD データセンターに FAX 送信、DLT 報告用紙は DLT 発現時または 1 コース終了後 1 週以内に LEOPARD データセンターに E-mail/FAX 送信、報告義務のある有害事象報告用紙は LEOPARD データセンターに E-mail/FAX 送信とする。
- 上記以外の CRF は郵送にて LEOPARD データセンターに送付する。
- CRF は本試験中止または終了後 5 年間、保管することとする。

9.1.3. CRF の修正

試験開始後に、CRF に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール」で規定した収集データの範囲を超えず、かつ CRF の修正により登録患者の医学的・経済的負担を増やさないと判断される限りにおいて、研究代表医師と LEOPARD データセンターの合意の上で CRF の修正を行う。プロトコール本文の改訂を要さない CRF の修正はプロトコール改訂としない。CRF の修正に関する医療機関の長への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

9.2. 原資料の特定

原資料とは、CRF を作成する元となる文書、データおよび記録類を指す。
本試験においては、以下の記録を原資料とする。

- 1) 診療録
- 2) 説明同意文書
- 3) 臨床検査データ及び画像診断ファイル
- 4) その他、本試験の実施に関する資料及び

因果関係の判定については CRF への入力を原資料とする。

10. 有害事象の報告

10.1. 有害事象の評価

有害事象/有害反応の評価には「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG 版(NCI-Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE v4.0)の日本語訳)」(以下、CTCAE v4.0-JCOG)を用いる。また、臨床検査値の Grading は JCOG 共用基準値を用いて評価することとする。

10.1.1. 有害事象の定義

有害事象とは、プロトコール治療を施行した患者に生じた全ての好ましくないあるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常変動を含む)、症状または病気のことであり、プロトコール治療との因果関係の有無は問わないものとする。

投与開始前より(ベースライン評価時に) Grade 1以上の自他覚症状が観察された場合、当該有害事象の Grade が投与開始前値より増悪した場合にのみ有害事象と取り扱う。

10.1.2. 有害事象の記載方法

有害事象の Grading に際しては、それぞれ Grade 0～5 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。例えば、患者の胸水が増えており、酸素吸入や胸腔ドレナージが適応となる状況にもかかわらずそれを患者が拒否した場合などがある。こうした場合には、実際に治療が行われたかどうか(what was actually done)ではなく、何がなされるべきであったか(what should be done)という医学的判断に基づいて grading を行う。

徴候(臨床検査値の異常を含む)や症状が診断に含まれる場合は、可能な限り個々の徴候や症状ではなく、CTCAE に基づいた診断名を CRF に記載する。

臨床検査値のみの異常は、次のいずれかに該当すると研究責任医師または研究分担医師が判断した場合にのみ有害事象として報告する。

- ① 臨床的徴候または症状を誘発した場合
- ② 臨床的に重要と判断した場合
- ③ 治療を要する場合
- ④ 追加検査(再検査のみは除く)が必要な場合
- ⑤ 試験薬の投与中止・休薬等が必要な場合

10.1.3. 有害事象の記載項目

発現した有害事象について、CRF に以下の情報を報告する。CRF に記入した Grade は診療録にも必ず記録を残す。

- ① 有害事象名
- ② 重症度(CTCAE Grade 0～5 および重篤/非重篤)
- ③ 試験薬との因果関係
- ④ 発現日、転帰日、転帰
- ⑤ 処置の有無

10.1.4. 因果関係の判定

それぞれの試験薬との因果関係を次の 2 段階で判定する。

「definite」「probable」「possible」「unassessable」→「因果関係が否定できない」

「unlikely」「not related」→「因果関係が否定できる」

表. 因果関係の判定

	判定	判定の考え方
因果関係が否定できない	Definite：明確に	有害事象が、試験治療により生じた/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	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/可能性はありそうになく、試験治療による可能性が高いと判断される。
	Possible：ありうる	有害事象が、どちらかと言えば試験治療により生じた/重症化したと考えるほうがもっともらしく(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。
	Unassessable：分類不能	判断するデータが不十分で、評価困難なもの
因果関係が否定できる	Unlikely：ありそうにない	有害事象が、試験治療により生じた/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：関係ない	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、試験治療による可能性がほとんどないと判断される。

10.1.5. 有害事象発現時の対応

有害事象が発現した場合、研究責任医師または研究分担医師は直ちに適切な処置を実施する。

経過観察は、有害事象の評価期間終了後(「10.1.6. 有害事象の評価期間」を参照)であっても、症状(検査値)の回復または軽快を確認するまで行う。ただし、以下のいずれか1つ以上に当てはまる場合は、有害事象の経過観察を終了してよい。

※有害事象の追跡を終了する場合：

- ・重篤な有害事象(10.2.1. 参照)ではなく、かつ因果関係が否定できると判断され、最終投与日から30日以上経過している場合
- ・症状が安定し医学的に重大な問題がないと、研究責任医師または研究分担医師が判断した場合
- ・後治療を施行し、試験薬との因果関係が評価不可能となった場合
- ・他院転院等により経過観察が困難となった場合
- ・患者から経過観察を拒否された場合
- ・死亡した場合

10.1.6. 有害事象の評価期間

本臨床研究では、有害事象の評価期間を「投与開始日」から「プロトコール治療最終投与日の30日後またはそれ以前に後治療が開始された場合は後治療開始前のいずれか早い時点まで」とし、この期間に発現した有害事象について収集する。

試験薬最終投与日の30日以降であっても、試験治療との因果関係があると判断される有害事象については収集する。

原疾患の進行(PD)が確認された後に、新たに発現した原疾患進行による有害事象は収集対象としない。

10.2. 有害事象の報告

10.2.1. 重篤な有害事象の定義

「10.1. 有害事象の評価」に規定する有害事象のうち、以下のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」とする。

- ① 死亡
- ② 死亡につながるおそれのあるもの
- 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もの
- ④ 障害
- ⑤ 障害につながるおそれのあるもの
- ⑥ ①～⑤に準じて重篤なもの
- ⑦ 後世代における先天性の疾病または異常

ただし、以下のものを除く

- － 原疾患の進行(PD)による入院、死亡
- － 遠隔地から受診する患者の負担を軽減する目的の入院または入院期間の延長
- － 事前に計画された入院または入院期間の延長
- － 有害事象に関連しない入院または入院期間の延長
- － 経過観察のみを目的とした24時間以内の入院または入院期間の延長

10.2.2. 研究責任医師または研究分担医師の実施医療機関の管理者および研究代表医師への報告手順

①初回報告

重篤な有害事象(「10.2.1. 重篤な有害事象の定義」を参照)または重篤な有害事象が発生するおそれがある不具合が発生した場合、研究責任医師または研究分担医師は直ちに適切な処置を行う。研究分担医師は速やかに研究責任医師に報告する。

研究責任医師は、発生した重篤な有害事象または重篤な有害事象が発生するおそれがある不具合について、その発生を知り得てから土日を除く3日以内(3労働日以内)に実施

医療機関の管理者および LEOPARD データセンターに、文書「医薬品疾病等報告書(統一書式 8)」を用いて、E-mail*または FAX で報告する。文書を用いずに最初の報告を行った場合には、速やかに文書を作成し(E-mail または FAX)、報告する。

※ E-mail による報告を推奨する。

②追加報告

研究責任医師は、重篤な有害事象を追跡する(「10.1.5. 有害事象発現時の対応」を参照)。

重篤な有害事象の転帰が確定し次第、追加情報について文書に記載し、実施医療機関の管理者および LEOPARD データセンターに送付する。

LEOPARD データセンターの連絡先

EP クルーズ株式会社 臨床研究事業本部

E-mail :

FAX :

TEL :

研究責任医師は、実施医療機関の管理者、研究代表医師、認定臨床研究審査委員会および医薬品等製造販売業者等から更なる情報を求められた場合はこれに応じる。

LEOPARD データセンターは、受領した上記①②の文書「医薬品疾病等報告書(統一書式 8)」を速やかに研究代表医師へ送付する。

また、LEOPARD データセンターは研究代表医師が行う 10.2.3.の報告を支援する。

10.2.3. 認定臨床研究審査委員会および研究責任医師への報告義務と報告手順

研究代表医師は、初回報告および追加報告で報告された重篤な有害事象について、重篤性、因果関係および予測性を判断した上で、必要に応じて、認定臨床研究審査委員会および各研究責任医師(臨床研究法第 13 条)および医薬品等製造販売業者への報告を行う。また、報告を受けた研究責任医師は、各々の実施医療機関の管理者に報告する。

1) 認定臨床研究審査委員会への報告

①報告が必要な重篤な有害事象および報告期間

ア. 因果関係の否定されない 10.2.1.の① 15 日

イ. 因果関係の否定されないものであって予測できない*10.2.1.の②～⑦ 15 日

ウ. 因果関係の否定されない 10.2.1.の②～⑦ (イに掲げるものを除く。) 30 日

*: 当該医薬品等の使用上の注意等から予測することができるものであって、その発生傾向を予測することができないもの、もしくはその発生傾向の変化が保健衛生上の危害の発生若しくは拡大のおそれを示すものを含む。

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会への報告が必要な重篤な有害事象と判断した場合、以下の手順で定められた報告期間内に報告する。

- ・研究代表医師は、速やかに「医薬品疾病等報告書(統一書式 8)」を研究代表医師の所属する実施医療機関の管理者に報告する。
- ・研究代表医師は、速やかに「医薬品疾病等報告書(統一書式 8)」を認定臨床研究委員会に報告する。
- ・研究代表医師は、速やかに「医薬品疾病等報告書(統一書式 8)」を各実施医療機関の研究責任医師に報告する。各研究責任医師は、速やかに実施医療機関の管理者に報告する。
- ・研究代表医師は、速やかに「医薬品疾病等報告書(統一書式 8)」を医薬品等製造販売業者等に報告する。

なお、重篤な有害事象の発生の要因等が明らかではない場合であっても、期間内にそれまでに判明している範囲で第1報として報告を行う。この場合においては、その後、速やかに詳細な要因等について続報として報告を行うこととし、当該続報については必ずしも期間内でなくても差し支えない。

報告を受けた認定臨床研究審査委員会が研究代表医師に対し意見を述べたときは、当該意見を尊重して必要な措置をとらなければならない。

2) 効果・安全性評価委員会への報告

研究代表医師は、重篤な有害事象について効果・安全性評価委員会の審議が必要と判断した場合、文書で報告し、当該有害事象に関する研究責任医師および研究代表医師の見解と当該有害事象への対応(当該有害事象の重篤性、因果関係および予測性の判断ならびに研究の継続および研究計画書・説明同意文書の改訂の必要性)の妥当性について、意見を求める。

10.2.4. 定期モニタリングにおける有害事象の検討

定期モニタリングに際し、研究代表医師は、LEOPARD データセンターが作成するモニタリングレポートでの有害事象報告を慎重に検討し、施設からの報告漏れがないことを確認する。逆に報告された有害事象が定期モニタリングレポートですべてリストアップされていることも確認する。報告漏れの有無は定期モニタリングレポートのグループ検討結果報告欄等に明記する。定期モニタリングレポートは、当該企業にも報告する。

10.2.5. 定期モニタリングにおける効果・安全性評価委員会での検討

効果・安全性評価委員会は、運営委員会で承認された手順に従って、定期モニタリングレポートの報告内容を審査・検討し、登録継続の可否やプロトコール改訂の要否を含む今後の対応について研究代表医師に文書で勧告する。

11. 効果判定とエンドポイントの定義

11.1. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。

11.1.1. 全登録例

「5.1. 登録の手順」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。

11.1.2. 全適格例

全登録例から、研究運営委員会での検討によって決定された「不適格例」を除く集団を「全適格例」とする。担当医のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める。研究運営委員会による「不適格例」と決定されれば、最終解析においては研究代表医師の承認のもと、全適格例に「不適格例」を含めない。

11.1.3. 全治療例

全登録例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「全治療例」とする。プロトコール治療がまったく施行されなかった「治療非施行例」の決定と安全性の集計の解析から除くかどうかは研究代表医師が決定してよい。

11.2. エンドポイントの定義

11.2.1. 奏効割合

効果判定のための画像は、併用療法期間中は6週毎(±2週)、単剤療法期間中は12週毎(±4週)に増悪が認められるまで撮影する。抗腫瘍効果を判定するには modified RECIST²⁷⁾(付録 B)を用いる。Modified RECIST は RECIST を肝細胞癌の効果判定のため改変されたものである。効果判定にあたってはスライス幅、造影の有無などベースライン評価と同じ検査条件で評価する。ただし、途中で造影剤アレルギーを認め、同じモダリティーでの検査を継続することができない場合に限り、単純撮影、および異なるモダリティーによる造影検査を許容する。その際は、他のモダリティーでの造影撮影の場合は modified RECIST を参考に、単純撮影や他のモダリティーの単純撮影の場合は腫瘍の大きさ、新病変の出現の有無から総合的に判断することとする。

奏効割合は、測定可能病変を有する適格患者数を分母とし、最良総合効果が完全奏効(CR)もしくは部分奏効(PR)である患者数を分子とする割合とする。

なお、効果判定は、各担当医によるもののほかに、画像中央判定委員会による中央判定を行う。中央判定においては、modified RECIST と RECIST1.1²⁹⁾ による判定を行う。画像中央判定は、奏効例ならびに病勢制御が得られている症例に対して行い、奏効割合を確定する。画像中央判定委員会における判定を主要評価項目の最終結果とする。ただし、

診療の継続の判断は各担当医の modified RECIST の判断によるもので行う。各担当医は測定可能病変を有する適格患者のベースラインから最終評価の画像を試験治療終了後、または、治療継続中の場合には研究代表医師からの依頼があったときに LEOPARD データセンターに送付する。

11.2.2. 無増悪生存期間

登録日を起算日とし、増悪が最初に確認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、「11.2.1. 奏効割合」における画像診断に基づく PD (進行) と画像診断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無増悪の確認は必須とせず、外来診察等での臨床的な無増悪確認でよい。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する。)

毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、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。

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)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無増悪生存期間とする。

11.2.3. 無増悪期間

登録日を起算日とし、増悪が最初に確認された日、までの期間とする。本項目での「増悪」とは「画像上の増悪」と画像診断によらない「臨床的増悪 (Clinical PD)」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。増悪が確認されなかった患者は

打ち切りとする。

無増悪期間における打ち切りの規定

状況	最終日	打ち切り/ イベント
試験期間中に増悪が確認された	増悪と判定された日	イベント
試験期間中、増悪に至らず死亡	死亡日	打ち切り
ベースラインの評価がない	登録日	打ち切り
増悪以外の治療中止	増悪と判定された日（試験治療終了後の期間も含む）	イベント
増悪以前に新しい癌治療を開始した	後治療の評価で増悪と判定された日	イベント
カットオフ時点で増悪に至らず治療を継続	増悪がないことが確認された最終日	打ち切り

11.2.4. 生存期間

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。

生存例では最終生存確認日を持って打ち切りとする。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。

11.2.5. 有害事象(有害反応)発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象についてそれぞれ CTCAE v4.0-JCOG によるプロトコール治療期間中の最悪の grade の頻度を調査する。

<血液検査以外>

- | | |
|-----------------|---|
| ・ 胃腸障害 | 便秘、下痢、悪心、嘔吐 |
| ・ 全身障害および投与局所様態 | 疲労、倦怠感 |
| ・ 代謝および栄養障害 | 食欲不振 |
| ・ 神経系障害 | 味覚異常 |
| ・ 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 吃逆、嘔声 |
| ・ 皮膚および皮下組織障害 | 脱毛症、手掌・足底発赤知覚不全症候群、斑状丘疹状皮疹 |
| ・ 血管障害 | 高血圧 |
| ・ 耳および迷路障害 | 聴覚障害 |
| ・ 血液およびリンパ系障害 | 貧血 |
| ・ | 臨床検査 白血球減少、血小板数減少、好中球数減少、総ビリルビン増加、AST 増加、ALT 増加、ALP 増加、 γ -GTP 増加、アミラーゼ増加、クレアチニン増加 |

代謝および栄養障害 低アルブミン血症、高 Na 血症、低 Na 血症、高 K 血症、低 K 血症、高 Ca 血症、低 Ca 血症、低血糖症、高血糖
腎および尿路障害 蛋白尿

空腹時採血ではないため高血糖は Grade 1, 2 の評価は不要とする。Grade 3 以上のときのみ記載することとする。

上記以外の有害事象については、Grade 3 以上の有害事象が観察された場合のみ記録用紙に記載するため、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

11.2.6. 重篤な有害事象発生割合

重篤な有害事象発生割合

全治療例を分母として、10.2.1. 重篤な有害事象の定義に基づく重篤な有害事象が1つ以上みられた患者の数を分子とする割合。

早期死亡割合

全治療例を分母として、プロトコール治療期間中、あるいは最終プロトコール治療日から30日以内のすべての死亡の数を分子とする割合。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。ただし、全治療例から除かれた患者で早期死亡が発生した場合は、別途その内容を示す。

治療関連死亡発生割合

全治療例を分母として、すべての死亡のうちプロトコール治療との因果関係あり(definite, probable, possible のいずれか)と判断される死亡の数を分子とする割合。

12. 統計学的考察

12.1. 試験結果の主たる判断規準

本試験の Primary endpoint は modified RECIST による奏効割合である。ソラフェニブ+シスプラチン肝動注化学療法併用群とソラフェニブ単剤群のランダム化 II 相試験の結果から、併用群の奏効割合は 21.7%、単剤群の奏効割合は 7.3%であった。これより、シスプラチン肝動注化学療法はソラフェニブに上乗せすることで、奏効割合を 15%程度改善すると想定する。

また、REFLECT 試験の結果からレンバチニブ群の奏効割合は 24.1%であり、レンバチニブにシスプラチン肝動注化学療法を併用することで奏効割合は 15%上乗せされ 40%となることを期待する。(期待奏効割合)

閾値奏効割合 20%、期待奏効割合 40%、検出力 80%、 α を片側 5%(両側 10%)として再計算したところ、35 人の試験参加者が必要であった。その際の正確な α レベルは片側 3.4%、正確な検出力は 80.5%となる。また、閾値奏効割合を 24%とした場合であつ

ても35名の登録で、正確な α エラーは5.7%、正確な検出力69.4%となり、 α エラーは5%を少し上回るが、検出力はほぼ70%を保つことが可能である。しかし、本試験の症例数は限られているため、無増悪生存期間、無増悪期間、全生存期間、有害事象発生割合なども考慮し、研究代表医師、研究運営委員会、効果・安全性評価委員会とも協議の上、本併用レジメンの有効性を評価することとする。

12.2. Secondary endpoints、その他の解析

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints やその他の解析を行う。Secondary endpoints は、無増悪生存期間、無増悪期間、全生存期間、奏効割合(中央判定: RECIST1.1)、奏効割合(担当医: modified RECIST1.1)、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合である。安全性のエンドポイントである有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合は原則として定期モニタリングの項目とする。有効性のエンドポイントの、無増悪生存期間、無増悪期間、全生存期間と奏効割合(中央判定: RECIST1.1)、奏効割合(担当医: modified RECIST1.1)は、最終解析においてのみ解析する。

その他の解析として、治療例を対象に算出した dose intensity を求める。

12.3. 割付調整因子

ランダム化比較試験ではないため、調整因子はない。

12.4. 中間解析

予定登録症例数が少なく、中間解析を予定していない。

12.5. 予定登録数・登録期間・追跡期間

予定登録数は35人である。(「12.1. 試験結果の主たる判断規準」を参照。)

各施設に本試験への年間目標症例数についてアンケート調査を行い、本試験へ総年間症例数を算出したところ、年間29-32例の登録が期待できる回答であった。登録期間が1.5年間であり、35例の登録は終了することが可能と考える。なお、研究終了の予定は2021年12月である。

登録期間は、本試験の症例登録開始後1.5年とする。追跡期間は最終登録終了後1年、解析期間9ヵ月、総研究期間3.5年とする。

13. 倫理的事項

13.1. 倫理的な配慮

本試験治療による有害事象のリスクや不利益を最小化するために、「4. 適格規準」、「6.4. 治療変更規準」、「6.7 併用療法・支持療法」などが慎重に検討されている。また、有害事象が予期された範囲内かどうかをLEOPARDデータセンターと効果・安全性評価委員会がモニターすると共に、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「臨床研究法」および関連する諸規定に従って慎重に検討・審査され、必要な対策が講じられる体制が採られている。

13.2. 本試験で従うポリシー、法令、規範

本臨床研究は、研究実施計画書、ヘルシンキ宣言、臨床研究法（平成29年法律第十六号）、臨床研究法施行規則（平成30年厚生労働省令第十七号）およびその関連通知を遵守して実施する。

13.3. インフォームドコンセント

13.3.1. 患者への説明

患者登録に先立って、担当医は認定臨床研究審査委員会の承認が得られた説明文書(付表のモデル説明文書に医療機関個別の情報を記載した説明文書)を患者本人に渡し、以下の内容を口頭で詳しく説明する。

説明する内容

1. 臨床研究の目的および内容
 - 目的および意義
 - 方法および期間
2. 臨床研究に用いる医薬品等の概要
3. 当該医薬品等の製造販売をしている医薬品等製造販売業者またはその特殊関係者から研究資金等の提供を受けて実施している契約の内容
4. 実施する特定臨床研究の名称
5. 当該特定臨床研究の実施について実施医療機関の管理者の承認を受けている旨および厚生労働大臣に実施計画を提出している旨
6. 実施医療機関の名称ならびに研究責任医師の氏名および職名(研究代表医師の氏名および職名ならびに他の実施医療機関の名称ならびに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名および職名を含む。)
7. 特定臨床研究の対象者として選定された理由
 - 臨床研究の対象者の選択および除外基準
8. 特定臨床研究の実施により予期される利益および不利益
 - 予期される臨床上の利益および不利益を説明する。
 - それまでに分かっている医薬品の主な副作用等の主要なものを例示して説明するとともに、文書等においては網羅的に示す
9. 特定臨床研究への参加を拒否することは任意である旨
 - 臨床研究の参加は自由意思によるものであること
10. 同意の撤回に関する事項
 - 理由の有無にかかわらず随時拒否または撤回することができること

11. 特定臨床研究への参加を拒否することまたは同意を撤回することにより不利益な取扱いを受けない旨
 - 拒否または撤回によって、不利な扱いを受けることや、臨床研究に参加しない場合に受けるべき利益を失うことがないこと
12. 臨床研究に関する情報公開の方法
 - 本臨床研究は jRCT に記録され、公表されていること
 - 臨床研究の結果についても jRCT において公表されること
 - 本臨床研究の jRCT における掲載場所(URL 等)
 - 臨床研究の結果が公表される場合において、臨床研究の対象者の個人情報 は保 全されること
13. 臨床研究の対象者またはその代諾者の求めに応じて、研究計画書その他の特定臨床 研究の実施に関する資料を入手または閲覧できる旨およびその入手または閲覧の方 法
14. 臨床研究の対象者の個人情報の保護に関する事項
15. 試料等の保管および廃棄の方法
 - 提供を受けた試料の廃棄と保管期間を含む。
16. 医薬品等製造販売業者等の当該臨床研究に対する関与の有無とその内容
 - 臨床研究に対する医薬品等製造販売業者等による研究資金等の提供その他の関 与
 - 医薬品等製造販売業者等による寄附金、原稿執筆および講演その他の業務に対 する報酬の提供その他の関与
17. 苦情および問合せへの対応に関する体制
18. 特定臨床研究の実施に係る費用に関する事項
 - 臨床研究の対象者が負担する費用
 - 参加期間中に臨床研究の対象者に金銭等が支払われる場合の費用
19. 他の治療法の有無および内容ならびに他の治療法により予期される利益および不利 益との比較
 - 他の選択できる治療法の有無および当該治療法の内容
20. 特定臨床研究の実施による健康被害に対する補償および医療の提供に関する事項
 - 健康被害が発生した場合に受けることができる補償
 - 健康被害が発生した場合に照会または連絡すべき実施医療機関の窓口
21. 臨床研究の審査意見業務を行う認定臨床研究審査委員会における審査事項その他当 該特定臨床研究に係る認定臨床研究審査委員会に関する事項
 - 特定臨床研究に係る審査意見業務を行った認定臨床研究審査委員会の名称なら 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を含む。
22. その他特定臨床研究の実施に関し必要な事項
 - 臨床研究の参加を中止する場合の条件および理由

- 臨床研究への参加の継続について臨床研究の対象者または代諾者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られたときは、速やかに説明し、参加の継続の意思を再度確認する旨
- 規則第21条第1項第1号および第2号に定める医薬品等製造販売業者等の当該臨床研究に対する関与の有無とその内容
- モニタリング、監査等において認定臨床研究審査委員会、厚生労働省等が臨床研究に係る資料を閲覧することがある旨およびその際、個人情報に適正に利用され、同意文書に署名することで当該閲覧を認めたことになる旨
- 研究責任医師または研究分担医師の氏名と連絡先
- 臨床研究の対象者が守るべき事項

13.3.2. 同意の取得

研究責任医師または研究分担医師は、臨床研究の対象者となる者に、十分に考える時間を与え、患者が本臨床研究の内容をよく理解したことを確認した上で、参加について自由意思による同意を文書により得る。

説明した研究責任医師または研究分担医師、補助説明をした研究協力者および説明を受け同意した患者が、それぞれ説明した日付、同意した日付を記載し、署名する。研究責任医師は、署名済みの同意文書を診療録に保管するとともに、署名済みの同意文書の写しを患者に手渡す。

臨床研究への参加の継続について、患者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、研究責任医師または研究分担医師は患者に対して当該情報を速やかに伝えるとともに、臨床研究への参加の継続についての意思を確認し、その旨を文書に記録する。また、その情報に基づき、あるいは他の理由により研究責任医師が説明同意文書の改訂が必要と判断した場合、速やかに改訂し、認定臨床研究審査委員会の承認を得る。認定臨床研究審査委員会の承認後、改訂版説明同意文書を用いて再度説明を行い、文書により再同意を得る。

13.3.3. 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試験に関する相談があった場合には、原則として当該患者の医療機関の研究者（研究責任医師、研究分担医師）が対応にあたる。対応の方法が不明な場合には、相談の内容にあわせて研究代表医師、LEOPARD データセンター、研究運営委員会等と協議の上で対応する。

13.3.4. 同意撤回

研究責任医師は、患者から同意の全部または一部の撤回または拒否があった場合には、遅滞なく、当該撤回または拒否の内容に従った措置を講ずるとともに、その旨を患者に説明する。ただし、当該措置を講ずることにより、当該特定臨床研究の継続が困難となることその他の理由がある場合は、この限りでない。同意の撤回または拒否の内容

に従った措置を講じない旨の決定をした場合には、患者に対し、遅滞なく、その旨を通知する。患者から求められた措置の全部または一部について、その措置をとらない旨を通知する場合は、当該特定臨床研究の対象者等に対し、その理由を説明するよう努める。

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、すみやかに LEOPARD データセンターに連絡すること。

LEOPARD データセンターは、②同意撤回の場合は、以降のプロトコール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。

当該患者のフォローアップの依頼の中止および患者データ削除の手順は別途、手順書に定めることとし、それぞれの作業が完了したことを、研究代表医師に報告する。

- 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、以後のプロトコールに従った治療、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、登録時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。

13.4. 個人情報保護と患者識別

個人情報および診療情報等のプライバシーに関する情報は、個人の人格尊重の理念の下、厳重に保護され慎重に取り扱われるべきものと認識し、万全な管理対策を講じ、プライバシー保護に努め、個人情報の保護に関する法律（平成 15 年法律五十七号）に従う。

13.4.1. 本試験で従うポリシー、法令、規範

本臨床研究は、研究実施計画書、ヘルシンキ宣言、臨床研究法（平成 29 年法律第十六号）、臨床研究法施行規則（平成 30 年厚生労働省令第十七号）およびその関連通知を遵守して実施する。

13.4.2. 個人情報の取扱い

1) 個人を識別することができる情報

本研究では、登録番号（被験者識別番号）を「個人を識別できる情報」として利用する。

2) 匿名化と対応表の管理

実施医療機関の外に個人情報を提供する場合は、匿名化した上で提供する。患者氏名などの情報と登録番号（被験者識別番号）の対応表は、各実施医療機関の研究責任医師の責任の下で、当該実施医療機関の方針に従い適切に管理する。すなわち、診療録番号、患者氏名、生年月日、イニシャルなど、上記以外の個人を特定できる情報が参加医療機関から LEOPARD データセンター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) 個人情報の収集方法

患者の個人情報等は、各種 CRF 等に医療機関の研究者が記入し、原則として、FAX、郵送、手渡しのいずれかの方法で LEOPARD データセンター宛に提出することにより収集する。ただし、迅速な連絡が必要となる患者登録に限り、電話を利用する。

その他、収集した情報の正確性の確認のため、LEOPARD データセンターと医療機関の研究者間で個人情報等を含む各種 CRF 等に関する問い合わせのやりとりをする場合は、FAX、郵送、手渡しのいずれかに限定する。電子メールによる問い合わせのやりとりをする際にはより匿名性の高い登録番号のみを用い、診療録番号やイニシャル等は用いない。

13.4.3. 試料・情報等の記録の保存

登録患者の本試験に関する試料および情報等は各医療機関の定める手順書に従って保管すること。参加施設における本試験に関する試料・情報等の保管期限、および試料・情報等の提供に関する記録の保管期限は、当該研究の中止または研究終了日（総括報告書の概要を jRCT に記録することにより公表した日を当該臨床研究が終了した日とする。）から 5 年までとし、期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。保管期間経過後、本試験に関する試料および情報を廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄すること。

なお、LEOPARD データセンターに収集したデータの保管期限は、長期の追跡および二次的研究利用等の可能性を鑑み、研究代表医師にて半永久的とする。また、試料・情報等の提供の記録として、プロトコール・説明同意書は研究代表医師にて、半永久的に保管する。

13.4.4. データの二次利用について

本試験で得られたデータについては、研究運営委員会、効果・安全性評価委員会の審査を経て承認された場合に限り、国内や海外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。ただし、外部へのデータ提供(メタアナリシスなど)を行う場合は個人を特定できない形で行う。

データの二次利用を行った場合は、ホームページにてその旨を公開し、患者が拒否できる機会を保障する。

13.4.5. 安全管理責任体制

研究代表医師および研究責任医師は、個人情報の漏えい、滅失又は毀損の防止その他の個人情報の適切な管理のために必要な措置を講じる。

また、本試験の一部業務を委託されて実施する LEOPARD データセンターは、本試験の業務の遂行において知り得た個人情報等の利用に際しての情報流出のリスクを最小化

すべく、LEOPARD データセンターの品質方針、情報セキュリティー方針に即して個人情報を取り扱う。

13.4.6. 患者情報の開示等に対する対応

患者本人より患者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医療機関の研究医師(研究責任医師、研究分担医師)とする。

13.4.7. 一般的な問い合わせおよび苦情の受付

プライバシーポリシーに関する一般的な問い合わせや苦情は、下記にて、電話、郵便、FAX のいずれかの方法で受け付ける。

問い合わせ窓口

研究代表医師：池田 公史

国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科

〒 277-8577 千葉県柏市柏の葉 6-5-1

TEL:

FAX:

14. 認定臨床研究審査委員会(Institutional Review Board:IRB)の承認および厚生労働大臣への届出

14.1. 認定臨床研究審査委員会の意見への対応

研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会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、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。研究代表医師から情報提供を受けた他の研究責任医師は、速やかに当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会から意見を述べられた場合には、当該意見を尊重して必要な措置をとる。研究代表医師は、認定臨床研究審査委員会の承認後、認定臨床研究審査委員会の承認文書原本を保管する。

14.2. 臨床研究開始時の認定臨床研究審査委員会の承認

研究代表医師は、本臨床研究の実施に際して、実施計画(様式第一)、研究計画書(説明同意文書を含む)、医薬品等の概要を記載した書類、モニタリングの手順書、監査の手順書、利益相反管理基準および利益相反管理計画、研究責任医師および研究分担医師の氏名を記載した文書、当該統計解析計画書、その他、認定臨床研究審査委員会が求める書類を認定臨床研究審査委員会に提出し、承認されなければならない。

研究代表医師および研究責任医師は、認定臨床研究審査委員会の意見を聴いた後に、実施計画、研究計画書(説明同意文書を含む)、医薬品等の概要を記載した書類、モニタリングの手順書、監査の手順書、利益相反管理基準および利益相反管理計画、研究責任

医師および研究分担医師の氏名を記載した文書、当該統計解析計画書、認定臨床研究審査委員会が求めた書類その他実施医療機関の管理者が求める書類を提出して、当該医療機関における当該特定臨床研究の実施の可否について、当該管理者の承認を受けなければならない。

14.3. 厚生労働大臣への実施計画の提出

研究代表医師は、審査を行った認定臨床研究審査委員会の所在地を管轄する地方厚生局に実施計画(様式第一)を提出することにより、厚生労働大臣への実施計画の提出を行う。研究代表医師は、厚生労働大臣への実施計画の提出を行ったときは、速やかに、その旨を認定臨床研究審査委員会に通知する。また、研究代表医師は、実施医療機関の管理者に報告するとともに、その旨を他の研究責任医師に情報提供する。

研究代表医師から情報提供を受けた他の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。

14.4. 認定臨床研究審査委員会への定期報告

研究代表医師は、実施計画を厚生労働大臣に提出した日から起算して、一年ごとに、当該期間満了後二月以内に、特定臨床研究の実施状況(以下「定期報告」)について、実施医療機関の管理者に報告した上で、認定臨床研究審査委員会に報告する。また、研究代表医師は、その旨を、速やかに、他の研究責任医師に情報提供する。この場合において、当該他の研究責任医師は、速やかに、当該情報提供の内容を実施医療機関の管理者に報告する。報告を受けた認定臨床研究審査委員会が研究代表医師に対し意見を述べたときは、研究代表医師は、当該意見を尊重して必要な措置をとらなければならない。

定期報告の内容は、以下のとおりとする。

- 臨床研究の対象者の数(研究実施期間における実施予定症例数、同意取得症例数、実施症例数、完了症例数、中止症例数および補償を行った件数)
- 疾病等の発生状況およびその後の経過(既に報告および審査されているものも含め、臨床研究全体としての疾病等の発生状況を要約して簡潔に記載する)
- 臨床研究法施行規則(平成30年厚生労働省令第十七号)または研究計画書に対する不適合の発生状況およびその後の対応
- 当該特定臨床研究の安全性および科学的妥当性についての評価(疾病等の発生状況およびその後の経過、不適合事案の発生状況およびその後の対応等を含む臨床研究の実施状況ならびに当該期間中に発表された研究報告等における当該臨床研究に用いる医薬品等に関連する有効または無効の情報を踏まえ、当該臨床研究の安全性および科学的妥当性についての評価について記載する)
- 研究責任医師、研究分担医師および統計的な解析を行うことに責任を有する者、およ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は、以下の事項を再度確認し、利益相反管理基準およ

び利益相反管理計画を提出する。確認の結果、利益相反管理基準および利益相反管理計画に変更がない場合には、その旨を認定臨床研究審査委員会に報告する。

- 臨床研究に対する医薬品等製造販売業者等による研究資金等の提供その他の関与
- 医薬品等製造販売業者等による寄附金、原稿執筆および講演その他の業務に対する報酬の提供その他の関与

研究代表医師は、定期報告を行う場合、研究計画書(説明同意文書を含む)、医薬品等の概要を記載した書類、疾病等が発生した場合の手順書、モニタリングの手順書、監査の手順書(作成した場合)、利益相反管理基準および利益相反管理計画、研究責任医師および研究分担医師の氏名を記載した文書、統計解析計画書(作成した場合)、その他、認定臨床研究審査委員会が求める書類を添付する(認定臨床研究審査委員会が最新のものを有していないものに限る。)

14.5. 厚生労働大臣への定期報告

研究代表医師は、臨床研究の実施状況について、実施計画に記載されている認定臨床研究審査委員会の名称、当該認定臨床研究審査委員会による当該臨床研究の継続の適否および臨床研究に参加した特定臨床研究の対象者の数について、認定臨床研究審査委員会が意見を述べた日から起算して一月以内に、定期報告書(別紙様式 3)を jRCT に記録することにより厚生労働大臣に報告する。

14.6. 実施計画等の変更

研究代表医師は、実施計画、研究計画書(説明同意文書を含む。)、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には、認定臨床研究審査委員会の意見を聴き、承認を得る。

実施計画の変更を伴う場合は、変更後の実施計画を厚生労働大臣に提出する(様式第二)。

多施設共同研究の継続中に、一の実施医療機関において研究を継続しなくなった場合は、当該実施医療機関における対象者に対する観察期間が終了した後に、研究代表医師が実施計画の変更を提出する。

以下 (ア) から (オ) の「進捗状況の変更」があった場合、研究代表医師は、実施計画の変更を行う。研究代表医師は、国民の臨床研究への参加の選択に資する観点から、進捗に応じて以下 (ア) から (エ) の状況について公表する。また、(オ) の研究終了については、厚生労働省が整備するデータベースに記録することによりその状況を公表する。

- (ア) 募集前 (Pending) : どの実施医療機関でもまだ募集をしていない
- (イ) 募集中 (Recruiting) : 現在臨床研究の対象者の募集をしている
- (ウ) 募集中断 (Suspended) : 募集が一時的に中断されている
- (エ) 募集終了 (Not recruiting) : 臨床研究は実施中であるが募集が終了している
- (オ) 研究終了 (Complete)

研究代表医師は、実施計画のうち、以下の軽微な変更をしたときは、その変更の日から

十日以内に認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出る(様式第三)。

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

15. 本研究に関わる者の利益相反(COI)の管理について

本臨床研究はレンバチニブ(レンビマ®)を製造販売しているエーザイ株式会社の研究資金を提供していただき、実施する。また、データマネジメント、モニタリング、監査を担う EP クルーズ株式会社は、エーザイ株式会社の資金によって体制整備を実施している。研究責任医師、研究分担医師等、本臨床研究に関わる者の COI については、臨床研究法における臨床研究の利益相反管理について (平成 30 年 11 月 30 日、医政発 1130 第 17 号)および臨床研究法における利益相反管理に関する標準業務手順書 ver.1.0 に従い、適切に管理する。

本研究の研究責任医師・分担医師の中には、エーザイ株式会社から一定額以上の寄附金を受けている医師が含まれているが、前述の通り適切に管理している。なお、本研究には当該寄附金は用いていない。また、本研究の研究責任医師・分担医師の中には、Eisai 株式会社との間に一定額以上の個人的利益関係のある医師が含まれているが、前述の通り適切に管理している。なお、これらの医師は、データ管理、モニタリング及び統計・解析等に関与する業務に従事せず、研究期間中に監査を受け、研究の公正性に努める。

医薬品等製造販売業者等(エーザイ株式会社)は、本臨床研究の計画(プロトコル作成)、運営、結果の解釈など臨床研究の根幹に関わることについては一切関与しない。

なお、動注用シスプラチン(アイエーコール®)を製造販売している日本化薬株式会社からの研究資金の提供はない。

16. 補償について

研究代表医師および健康被害が生じた医療機関の研究責任医師は、本臨床研究に起因して患者に健康被害が生じた場合には、医療の提供をもって適切に対応する。また、当該実施医療機関に法的責任がなくとも、臨床研究賠償責任保険より以下の補償を行う。なお、補償原則は患者の損害賠償請求権の行使を妨げるものではない。

- 未知の副作用であって、入院または入院相当の処置が必要になった場合、医療費および医療手当

17. モニタリングと監査

17.1. モニタリング

本試験では、試験が安全に、かつプロトコールに従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、原則として年2回定期モニタリングを行う。定期モニタリングに関しては、EPクルーズ株式会社の手順書に従う。モニタリングはLEOPARDデータセンターに収集されるCRFに基づいて、LEOPARDデータセンター、研究代表医師が主体となって行う中央モニタリングであり、施設訪問にて原資料との照合を含めて行う施設訪問モニタリングは実施しない。

LEOPARDデータセンターは作成した定期モニタリングレポートを、研究代表医師、研究運営委員会、効果・安全性評価委員会に提出し、検討される。

定期モニタリングの目的は、問題点をフィードバックして試験の科学性倫理性を高めることであり、試験や施設の問題点の摘発を意図したものではないため、研究代表医師、研究運営委員会はレポートで指摘された問題点を参加施設の研究者と情報共有し、その改善に努める。

17.2. プロトコール逸脱・違反（不適合）

研究責任医師および研究分担医師は、臨床研究法施行規則(平成30年厚生労働省令第十七号)または研究実施計画書から逸脱した行為(以下、「不適合」)を、理由の如何によらず全て記録する。研究分担医師は、臨床研究が不適合であると知ったときは、速やかに、研究責任医師に報告する。研究責任医師は、速やかに、実施医療機関の管理者に報告するとともに、これを研究代表医師に通知する。なお、研究分担医師は、研究責任医師に報告することによって実施医療機関の管理者に報告されないことが懸念される場合においては、実施医療機関の管理者に直接報告することとして差し支えない。

研究代表医師は、不適合であって、特に重大なものが判明した場合においては、速やかに認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。「重大な不適合」とは、臨床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。例えば、選択・除外基準や中止基準、併用禁止療法等の不遵守をいい、臨床研究の対象者の緊急の危険を回避するためその他医療上やむを得ない理由により研究計画書に従わなかったものについては含まない。

研究代表医師は、不適合であることを知ったときはその旨を、速やかに他の研究責任医師に情報提供する。

17.3. 監査

監査担当者は、「監査手順書」および「監査計画書」に従い監査を行い、原資料を直接閲覧すること等により臨床研究が適切に実施されていることおよびデータの信頼性が

十分に保たれていることを確認する。監査に従事する者は、当該監査の結果を研究責任医師に報告する。研究責任医師は、必要に応じ、当該監査の結果を研究代表医師に通知する。この場合、研究代表医師は、当該通知の内容を他の研究責任医師に情報提供する。

17.4. 直接閲覧

実施医療機関は、モニタリング、監査ならびに研究代表医師および規制当局の調査に協力し、必要に応じて原資料等の全ての臨床研究関連記録を直接閲覧に供するものとする。

18. 臨床研究の終了、中断または中止

18.1. 臨床研究の終了

本臨床研究が終了した場合、研究責任医師は実施医療機関の管理者にその旨を文書で通知し、臨床研究結果の概要を文書で報告する。

18.2. 実施医療機関での中止

研究代表医師は、実施医療機関が臨床研究法施行規則(平成30年厚生労働省令第十七号)あるいは研究計画書の重大な又は継続した不遵守により、適正な臨床研究の実施に支障を及ぼすと認める場合には、当該実施医療機関での臨床研究を中止することができる。その場合、当該実施医療機関の研究責任医師は、当該実施医療機関での臨床研究を中止する旨を医療機関の管理者に文書で報告する。当該医療機関の研究責任医師又は研究分担医師は、速やかに、その旨を被験者に説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講ずる。

研究代表医師は、実施医療機関での中止に伴う実施計画変更の手続きを行う。

18.3. 臨床研究の中断・臨床研究全体の中止

18.3.1. 臨床研究の中断

本臨床研究の進行中に有害事象の発生が許容範囲を超えたと判断した場合や重篤な副作用又は試験薬の新たな情報等により被験者の安全を著しく損ない、本臨床研究を中断せざるを得ないと研究代表医師及び研究運営委員会が判断した場合、研究代表医師は、速やかに、認定臨床研究審査委員会にその旨を通知し、必要に応じて、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。

研究代表医師は、速やかに、研究代表医師が所属する医療機関の管理者及び各実施医療機関の研究責任医師にその旨を通知する。研究責任医師は、速やかに、実施医療機関の管理者にその旨を通知する。

研究責任医師又は研究分担医師は、速やかに、その旨を被験者に説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講ずる。

18.3.2. 臨床研究全体の中止

本試験において予期される治療関連死割合は、点推定値が8%以下と考えられる。治療関連死が3人となった時点で、最終的な点推定値が8%以上となることが明らかなため、即刻登録を一時中断して試験中止の是非を検討する(18.3.1 参照)。この時点で治療中の患者の、その後の治療に関しては、その時点で検討する。治療関連死が発生する毎に効果・安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐが、結果が得られるまでは原則として登録を継続する。その他、本臨床研究の進行中に重篤な副作用または試験薬の新たな情報等により患者の安全を著しく損ない、本臨床研究全体を中止せざるを得ないと研究代表医師および研究運営委員会が判断した場合、研究代表医師は、速やかに、特定臨床研究中止届書(様式第四)を認定臨床研究審査委員会に通知するとともに、厚生労働大臣に届け出る。なお、必要に応じて対象者の措置に伴う研究終了時期やその方法について、認定臨床研究審査委員会の意見を聴く。中止届を提出した場合であっても、臨床研究が終了するまでの間においては、疾病等報告、定期報告等を行う。

研究代表医師は、速やかに、研究代表医師が所属する医療機関の管理者および各実施医療機関の研究責任医師に特定臨床研究中止届書(様式第四))を通知する。研究責任医師は、速やかに、実施医療機関の管理者に特定臨床研究中止届書(様式第四)を通知する。

研究責任医師または研究分担医師は、速やかに、臨床研究の中止を被験者に説明し、適切な医療の提供その他必要な措置を講ずる。

研究代表医師は、中止届を提出し、被験者の措置を終えた場合においては、中止した日又は全ての評価項目に係るデータの収集を行うための期間が終了した日のいずれか遅い日から原則一年以内に総括報告書を提出する。

19. 研究組織

本臨床研究は、LEOPARD 研究グループにて行う。

19.1. 研究代表医師

池田 公史

国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科

19.2. 研究運営委員会

工藤 正俊

近畿大学 消化器内科

古瀬 純司	杏林大学 腫瘍内科
奥坂 拓志	国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科
稲葉 吉隆	愛知県がんセンター中央病院 放射線診断・IVR 部
森本 学	神奈川県立がんセンター 消化器内科肝胆膵
山下 竜也	金沢大学 消化器内科

19.3. 統計解析責任者

佐藤 俊哉 京都大学大学院医学研究科社会健康医学専攻 医療統計学

19.4. 参加施設/研究責任医師/施設コーディネーターと各施設の目標症例数

LEOPARD 研究グループの参加施設名と研究責任医師を下記に示す。

参加施設	研究責任医師	施設コーディネーター	年間目標症例数
愛知県がんセンター病院	稲葉 吉隆		
神奈川県立がんセンター	森本 学		
金沢大学附属病院	金子 周一		
杏林大学医学部附属病院	古瀬 純司		
近畿大学病院	工藤 正俊		
国立がん研究センター中央病院	奥坂 拓志		
国立がん研究センター東病院	池田 公史		
国立国際医療研究センター病院	小島 康志		
埼玉県立がんセンター	清水 怜		
千葉大学医学部附属病院	加藤 直也		
愛媛県立中央病院	平岡 淳		
岡山市立市民病院	能祖 一裕		
広島大学病院	相方 浩		
武蔵野赤十字病院	黒崎 雅之		
横浜市立大学附属市民総合医療センター	沼田 和司		
計			29-32 例

19.5. 効果・安全性評価委員会

効果・安全性評価委員会は、有害事象の報告内容を検討し、臨床研究継続の可否、試験実施計画書、説明同意文書等の改訂の要否などを含む対応について、研究代表医師に文書で勧告する。手順は別途規定する「効果安全性評価委員会に関する手順書」に従う。

石井 浩	千葉県がんセンター 消化器内科
松村 保広	国立がん研究センター研究所 基盤的臨床開発研究コアセンター
大須賀 慶悟	大阪医科薬科大学医学部 放射線診断科

19.6. 画像中央判定委員会

小林 達伺	国立がん研究センター東病院 放射線診断科
菅原 俊祐	国立がん研究センター中央病院 放射線診断科

19.7. LEOPARD データセンター

EP クルーズ株式会社 臨床研究事業本部
〒162-0814 東京都新宿区新小川町 6 番 29 号アクロポリス東京 3 階
TEL :
FAX :
E-mail :

19.8. 監査

EP クルーズ株式会社 品質保証室
〒162-0814 東京都新宿区新小川町 6-29 アクロポリス東京 3 階
TEL :
FAX :

19.9. 本臨床研究の資金源

本臨床研究はレンバチニブ(レンビマ®)を製造販売しているエーザイ株式会社の研究費を用いて実施する。また、データマネジメント、モニタリング、監査を担う EP クルーズ株式会社は、本研究代表医師から委託され、エーザイ株式会社の資金によって体制整備を実施している。なお、動注用シスプラチン(アイエーコール®)を製造販売している日本化薬株式会社からの研究資金の提供はない。

20. 研究成果の帰属および研究結果の発表

本臨床試験により得られた結果やデータ、知的財産権は、研究代表医師、研究運営委員会に帰属する。具体的な取扱いや配分については協議して決定するものとする。研究代表医師、研究運営委員会に関する知的財産の帰属先を個人とするか、所属医療機関とするかは、所属医療機関の取り決めに従う。

研究結果の学会・論文発表に際しては、発表時点で研究代表医師、研究運営委員会と協議し、決定する。

21. 情報の公表

「臨床研究に関する情報の公表」は、厚生労働省が整備するデータベース(以下「jRCT」(Japan Registry of Clinical Trials: <https://jrct.niph.go.jp/>)という)に記録し、公表する。

22. 特記事項

22.1. 腫瘍縮小効果の中央判定

本臨床研究では、奏効例ならびに病勢制御が得られている症例において、腫瘍縮小効果の中央判定を独立機関にて行い、奏効割合を確定する。研究責任医師は、中央判定実施に伴い、患者の画像を提出する。中央判定および中央判定機関の詳細については、「腫瘍縮小効果中央判定手順書」を作成し、実施する。なお、試験治療の継続は研究責任医師または研究分担医師による腫瘍縮小効果判定によって決定される。

23. 参考文献

- 1) Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359–86.
- 2) 国立がんセンターがん対策情報センター. 人口動態統計によるがん死亡データ. <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>
- 3) 国立がんセンターがん対策情報センター. 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ. <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html>
- 4) 日本肝臓学会追跡調査委員会. 第19回全国原発性肝臓追跡調査報告(2006-2007).
- 5) 臨床・病理 原発性肝臓取扱い規約第6版 2015年7月 日本肝臓学会編 金原出版
- 6) Ramacciato G, Mercantini P, Cautero N, et al. Prognostic evaluation of the new American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer staging system for hepatocellular carcinoma: analysis of 112 cirrhotic patients resected for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncology* 2005;12:289–97.
- 7) Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38:200-7.
- 8) TNM classification of malignant tumors. Eighth edition. Union for International Cancer Control. Wiley-Blackwell 2017.
- 9) Llovet JM, Bruix J. Molecular target therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;48(4):1312-1327.

- 10) 日本肝臓学会. 肝臓診療ガイドライン 2017年版. 2017年;金原出版.
- 11) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-90
- 12) Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10:25-34.
- 13) Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-36.
- 14) Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, et al. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. *Ann Surg.* 2007;245:909-22.
- 15) Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012;379:1245-55.
- 16) Ikeda M, Morizane C, Ueno M, et al. Chemotherapy for hepatocellular carcinoma: current status and future perspectives. *Jpn J Clin Oncol* 2018;48:103-114.
- 17) The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28:751-5.
- 18) Cheng AL, Finn RS, Qin S, et al. Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 4001)
- 19) Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 2017;52:512-519.
- 20) Yoshikawa M, Ono N, Yodono H, et al. Phase II study of hepatic arterial infusion of a fine-powder formulation of cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2008;38:474-83.
- 21) Ikeda M, Okusaka T, Furuse J, et al. A multi-institutional phase II trial of hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72:463-70.
- 22) Kim BK, Park JY, Choi HJ, et al. Long-term clinical outcomes of hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin with or without 5-fluorouracil in locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:659-67.
- 23) Ueshima K, Kudo M, Takita M, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy using low-dose 5-fluorouracil and cisplatin for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2010;78 Suppl 1:148-53.
- 24) Yamasaki T, Sakaida I. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced HCC and future treatments for the poor responders. *Hepatol Res* 2012;42:340-8.
- 25) Ota H, Nagano H, Sakon M, Eguchi H, Kondo M, Yamamoto T, et al. Treatment of HCC with major portal vein thrombosis by combined therapy with subcutaneous

-
- interferon-alpha and intra-arterial 5-fluorouracil; role of type 1 interferon receptor expression. *Br J Cancer* 2005;93:557-64.
- 26) Obi S, Yoshida H, Toune R, Unuma T, Kanda M, Sato S, et al. Combination therapy of intraarterial 5-fluorouracil and systemic interferon-alpha for advanced HCCwith portal venous invasion. *Cancer* 2006;106:1990-7.
- 27) Ikeda M, Shimizu S, Sato T, et al. Sorafenib plus hepatic arterial infusion chemotherapy with cisplatin versus sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2016;27:2090-2096.
- 28) Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60
- 29) 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;45:228-47.

付録 A. Performance Status (ECOG 分類)

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全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 B. modified RECIST の判定基準

1) 測定可能病変の定義

<リンパ節以外>

以下の2点を満たす病変を測定可能病変と定義する。

- ・ 大きさ： 最大径 10 mm 以上。
- ・ 肝内病変はダイナミック CT またはダイナミック MRI の動脈相で造影されることを必須とする。肝外病変は動脈相で造影される必要はない。

上記以外のすべての病変を測定不能病変とする。ただし、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(門脈腫瘍栓、胆管腫瘍栓、静脈腫瘍栓、骨病変、髄膜病変、腹水、胸水、心嚢液、皮膚/リンパ管症)。

<リンパ節>

- ・ 肝門部リンパ節は短径 20 mm 以上
- ・ 肝門部以外のリンパ節は長径 10 mm 以上

2) 標的病変の選択と記録

ベースラインにおける全ての測定可能な病変のうち、最大径の大きい順に 1 臓器に最大 5 病変、合計 10 病変までを選択して標的病変とする。選択した標的病変の部位、検査法、検査日、長径、すべての標的病変の和を算出し記録用紙に記載する。

3) 非標的病変の記録

標的病変以外のすべての測定可能病変、測定不能病変は非標的病変とする。非標的病変は部位、検査法、検査日を記録用紙に記載され、標的病変と同一時点で評価を行う。非標的病変の測定は必要ではないが、フォローアップ期間を通じて各病変の存在と消失を記録する。

胸水、腹水などは細胞診により悪性と診断されないかぎり非標的病変とはしない。

4) 標的病変の効果判定基準(ベースライン)

すべての標的病変の最大径の和を算出し、ベースラインの最大径和として記録する。ベースライン時における標的病変の最大径和を、腫瘍縮小効果を決定するための基準値として用いる。最初に腫瘍縮小効果が認められた以降に記録された最小和を疾患進行の決定のための基準値として用いる。

5) 標的病変の抗腫瘍効果の定義

肝内の測定可能病変はダイナミック CT またはダイナミック MRI の動脈相で造影される部位を viable tumor として評価する。

- ・ CR: Complete Response: 完全奏効
すべての標的病変の消失。
- ・ PR: Partial Response: 部分奏効
ベースラインの最大径和と比較して標的病変の最大径和を 30%以上減少する。
- ・ SD: Stable Disease: 安定

CR または PR の基準を満たさず、PD も認められない。

- PD: Progressive Disease: 進行
それまでの標的病変の最も小さい最大径和と比較して、20%以上の増加が認められた場合。
- NE: Not Evaluable: 評価不能
何らかの理由で検査が行えない場合、または、CR、PR、SD、PD いずれとも判定できない場合。

6) 非標的病変の抗腫瘍効果の定義

- CR: Complete Response: 完全奏効
すべての非標的病変が消失した場合。
- IR/SD: Incomplete Response/Stable Disease: 不完全奏効/安定
1つ以上の非標的病変の残存する場合。
- PD: Progressive Disease: 進行
非標的病変が明らかに増大した場合。
- NE: Not Evaluable: 評価不能
何らかの理由で検査が行えない場合、または、CR、IR/SD、PD いずれとも判定できない場合。

7) 新病変の出現の有無

胸水、腹水などは細胞診により悪性と診断されないかぎり新病変とはしない。

新病変の出現により規定される PD が不明確であれば、次回の評価で確認する。撮影を反復した後に新病変と判断された場合には、増悪が確定した時の PD 評価日を進行日とする。

肝内の新病変は以下のように定義する

- 最大径 10 mm 以上で、ダイナミック CT またはダイナミック MRI で典型的な造影パターンを示す病変(動脈相で造影され、門脈相または静脈相で wash out される)。
- 最大径 10 mm 以上で、ダイナミック CT またはダイナミック MRI において典型的な造影パターンを示さないが、以後の画像評価で少なくともさらに 10mm の増大が確認される新たな肝内病変。(増大が確認されて時点で PD と判断する。)

8) 総合効果 (Overall Response)

総合効果は標的病変の効果、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に従って併用療法期間中は 6 週間毎、単剤療法期間中は 12 週毎に判定する。

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	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

9) 最良総合効果 (Best Overall Response)

CR > PR > SD > PD > NE の順に良好であるとし、観察期間を通じて最も良好な総合効果をもって最良総合効果とする。6 週後の効果判定以前の明らかな病状の増悪や増悪による死亡により画像による判定ができなかった場合は PD とし、6 週後の効果判定以前の毒性中止や患者拒否により画像による判定ができなかった場合は NE とする。

jRCT 終了届書 図表

1)

	患者数	%
年齢, 歳		
中央値	68	
範囲	23-78	
性別		
男性	33	91.7
女性	3	8.3
ECOG performance status		
0	35	97.2
1	1	2.8
HBsAg (+)	8	22.2
HCVAb (+)	8	22.2
Child-Pugh score		
5	25	69.4
6	11	30.6
腹水	3	8.3
BCLC stage		
B	20	55.6
C	16	44.4
門脈腫瘍栓 (+)	16	
肝外転移 (+)	8	22.2
腫瘍の最大径, cm		
中央値	5.6	
範囲	1.2-15.2	
AFP		
中央値	131.6	
範囲	1.4-108160	

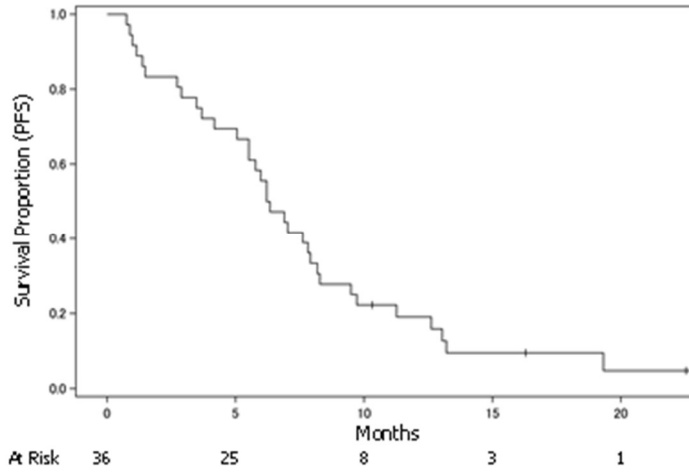
2)

	No. of Patients	%
Age, years		
Median	68	
Range	23-78	
Gender		
Male	33	91.7
Female	3	8.3
ECOG performance status		
0	35	97.2
1	1	2.8
HBsAg (+)	8	22.2
HCVAb (+)	8	22.2
Child-Pugh score		
5	25	69.4
6	11	30.6
Ascites (+)	3	8.3
BCLC stage		
B	20	55.6
C	16	44.4
Portal vein tumor thrombosis (+)	16	
Extrahepatic metastases	8	22.2
Tumor size, cm		
Median	5.6	
Range	1.2-15.2	
AFP		
Median	131.6	
Range	1.4-108160	

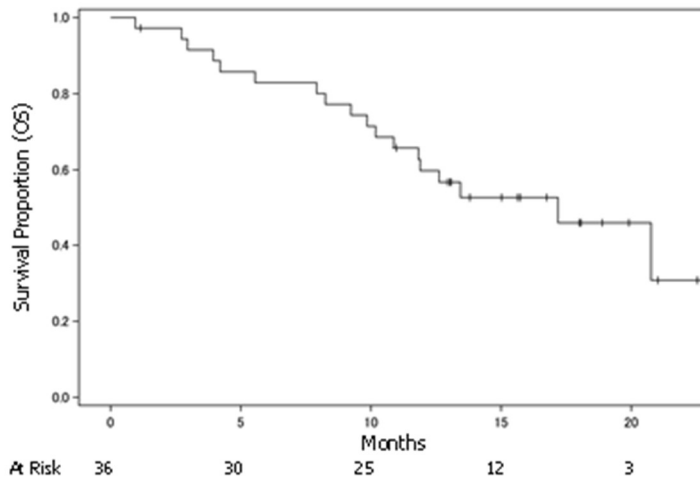
3)

登録番号	有害事象名	重症度Grade (CTCAEv4.0)	プロトコル治療と の因果関係	予期性	転帰
1	脱水	2	なし	既知	回復
2	血中ビリルビン上昇	4	なし	既知	軽快
3	骨折（骨盤）	3	なし	未知	回復
4	胆嚢炎	3	あり	既知	回復
5	十二指腸穿孔	3	あり	既知	軽快
6	急性腎障害	4	あり	既知	回復
7	上部消化管出血	5	なし	既知	死亡
8	多形紅斑→スティーブンス・ジョンソン症候群	3	あり	既知	軽快
9	肝性脳症	2	あり	既知	回復
10	下痢	3	あり	既知	回復
11	血中ビリルビン増加、閉塞性黄疸	3	なし	既知	回復
12	細菌性髄膜炎	3	なし	未知	回復
13	肝性脳症	3	あり	既知	回復
14	発熱	2	なし	既知	回復
15	血中ビリルビン上昇	3	あり	既知	回復
16	咽頭出血	4	あり	既知	後遺症あり
17	脳卒中	2	なし	既知	後遺症あり

4) 無増悪生存期間



全生存期間



5)

	PFS	OS
Events	33	18
Median (months)	6.3	17.2
95% CI	(5.1, 7.9)	(10.9, —*)

* not available, Abbreviation: CI, confidence interval