

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臨床試験 解析計画書

2021年8月12日

2021年7月15日

2021年4月22日

Ver. 1.1

作成 佐藤俊哉

修正履歴

日付	バージョン	作成理由	修正内容
2021年4月22日	Ver. 0.1	新規作成	ESMO2021用の固定データ
7月15日	Ver. 1	サブグループ解析を追加	
8月12日	Ver. 1.1	データセンターより、有害事象の集計・確認方法の連絡があり追記	2, 3.3.6, 3.3.7

1. 解析計画書の目的

本解析計画書には、「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臨床試験」臨床試験実施計画書 60-61 ページ「12.1. 試験結果の主たる判断基準」および「12.2. Secondary endpoints、その他の解析」に記載の解析を実施するための手順を述べる。

解析には SAS Ver. 9.4 および JMP Pro 15.2.1 を用いる。

2. 対象集団

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。また、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。

[研究運営委員会による不適格例はなしのため、全登録例=全適格例=全治療例]

3. 解析項目と解析方法

3.1 背景因子の記述

性別、年齢、ECOG PS、Child-Pugh スコア[ここまで登録票]、門脈腫瘍栓、肝外病変の有無・転移部位、病理診断・臨床診断、HBsAg(陽性、陰性)、HCV 抗体(陽性、陰性)、治療歴の有無・種類、原発腫瘍の占拠部位、腫瘍数、肝内腫瘍最大径、BCLC ステージ、腹水、脳症[ここまで治療開始前報告用紙]、腫瘍マーカー(AFP、PIVKA-II)[効果判定報告用紙]を集計する。連続値は平均値と標準偏差または中央値と範囲、カテゴリ値は割合を用いて記述する。

[腫瘍マーカーは Ver. 1 で追加]

3.2 主要評価項目: 奏効割合・病勢制御割合(中央判定 modified RECIST)

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。病勢制御割合は奏効に安定(SD)を加えた割合とする。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。

奏効割合、病勢制御割合と二項分布にもとづく正確な 95%信頼区間を計算する。

[主治医判定で PD は mRECIST, RECIST1.1 とも中央判定は PD]

3.3 副次評価項目

3.3.1 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、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。

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。

Kaplan-Meier 法による生存曲線から無増悪生存期間中央値と 95%信頼区間を計算する。

[LP28-04: 2020/10/27 に最終健在確認後、主治医より「数日後に警察より、吐血し自宅で倒れているところを発見された、と連絡あり」との報告。死亡日不明のため、解析では「打ち切り」として扱う。]

3.3.2 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。

Kaplan-Meier 法による生存曲線から無増悪期間中央値と 95%信頼区間を計算する。

[増悪なしで死亡した方がいなかったため、無増悪生存期間と同一の結果]

3.3.3 全生存期間

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。

Kaplan-Meier 法による生存曲線から全生存期間中央値と 95%信頼区間を計算する。

3.3.4 奏効割合(中央判定 RECIST1.1)

奏効割合、病勢制御割合と二項分布にもとづく正確な 95%信頼区間を計算する。

3.3.5 奏効割合(担当医 modified RECIST)

奏効割合、病勢制御割合と二項分布にもとづく正確な 95%信頼区間を計算する。

3.3.6 有害事象発生割合

全治療例を分母とし、実施計画書「8.3.1 治療期間中の安全性評価項目」に規定された有害事象について、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 ごとの発生患者数を分子として計算する。

3.3.7 重篤な有害事象発生割合

①重篤な有害事象発生割合

全治療例を分母とし、実施計画書「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数を分子として計算する。

②早期死亡割合

全治療例を分母とし、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患者数を分子として計算する。死因はプロトコール治療との因果関係を問わない。

③治療関連死亡発生割合

全治療例を分母とし、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)と判断される死亡患者数を分子として計算する。

3.3.6および3.3.7は、データベースから出力したRAWデータを用い、データセンターが集計し、研究代表医師が確認する。

[8/12 池田先生、データセンターより、3.3.6, 3.3.7の集計内容について連絡があり追記]

4. 追加解析

[7/11 池田先生より依頼]

以下のサブグループ解析を実施する。解析項目は奏効割合・病勢制御割合(中央判定 modified RECIST)、無増悪生存期間、全生存期間。

- 1) 門脈腫瘍栓の有無(Vp1-4, Vp0)
- 2) 前 TACE 歴の有無
- 3) Child-Pugh 5 点、6 点
- 4) AFP 値 400 未満、400 以上
- 5) BCLC Stage B, C
- 6) 肝外転移の有無