

試験実施計画書

切除不能肝細胞癌に対する肝動脈化学塞栓療法 (TACE) と レンバチニブの併用療法第 II 相臨床試験

Phase II study: Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy In Combination Strategy With Lenvatinib In Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (TACTICS-L)

研究代表医師： 工藤 正俊

近畿大学医学部消化器内科学

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL: 072-366-0221

FAX: 072-367-2880

研究実務担当者：上嶋 一臣

近畿大学医学部消化器内科学

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL: 072-366-0221

FAX: 072-367-2880

研究事務局： エイツーヘルスケア株式会社

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル

臨床開発第 4 部

TEL: XXXXXXXXXX

FAX: XXXXXXXXXX

2018 年 9 月 28 日 プロトコール委員会承認

2018 年 11 月 22 日 医療法人社団服部クリニック臨床研究審査委員会承認 (Ver1.0)

jRCT 番号 : jRCTs031180074

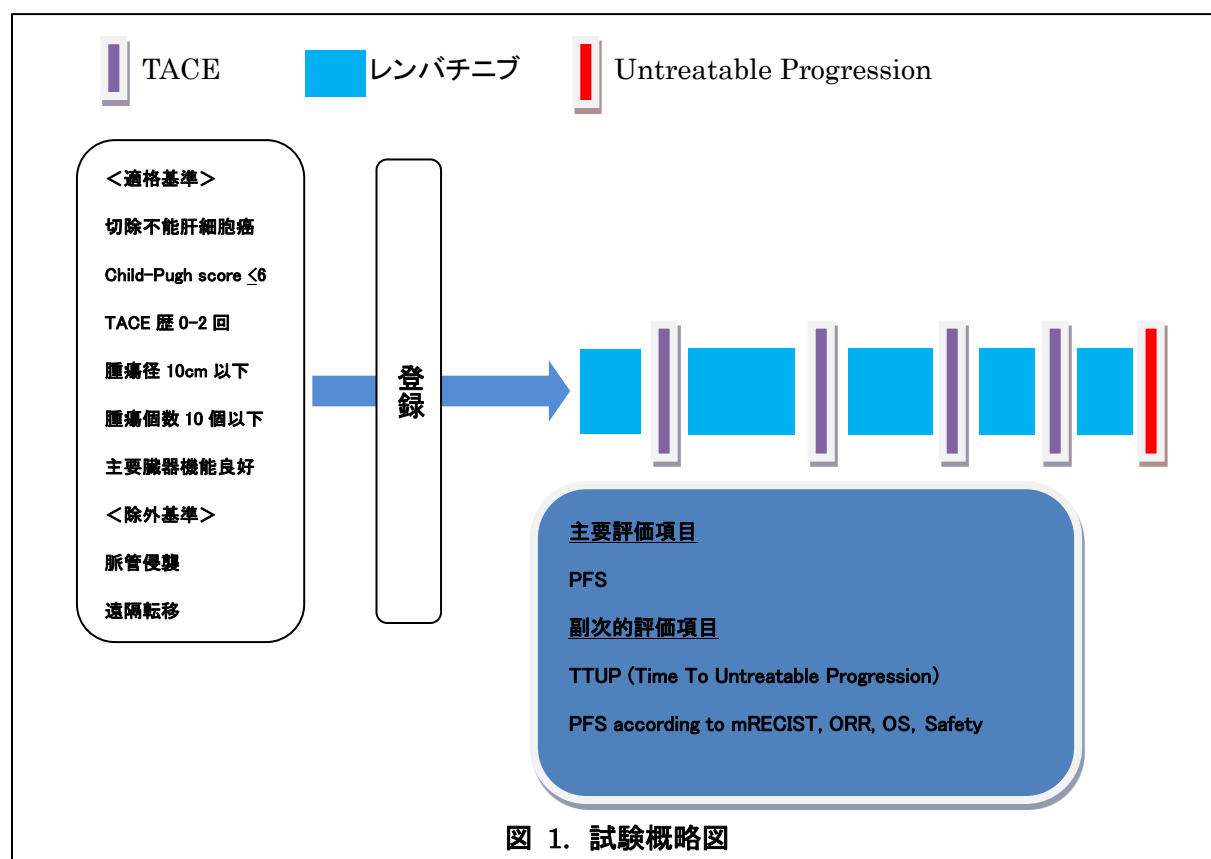
作成日 : 第 7.2 版 2022 年 9 月 13 日 作成

施行日 認定臨床研究審査委員会後、jRCT への登録日から施行する

0. 概要

0.1 試験の概要

外科的切除、経皮的凝固療法が適応とならない切除不能な肝細胞癌患者を対象とした、肝動脈化学塞栓療法(TACE)とレンバチニブの併用療法の安全性・有効性に関する前向き、多施設共同、単群、第II相、臨床試験



0.2 目的

外科的切除、経皮的凝固療法が適応とならない切除不能な肝細胞癌患者を対象として、TACE とレンバチニブの併用療法を実施した際の有効性及び安全性について検討する。

0.3 評価項目

0.3.1 主要評価項目

無増悪生存期間 (Progression-free survival; PFS)

画像評価は、主治医判定で実施する。

本試験の無増悪生存期間 (PFS) は、登録日から以下のイベントが記録された日までの期間と定義する。

- ・全ての死因による死亡
- ・Time To Untreatable Progression (TTUP) のイベント

0.3.2 副次的評価項目

Time To Untreatable Progression(TTUP)[Time to Child-Pugh C、Time to intrahepatic tumor progression、Time to vascular invasion、Time to Extrahepatic spread、Time to TACE failure]、mRECIST を用いた無増悪生存期間(Progression-free survival: PFS)、客観的奏効率(ORR)、全生存期間(Overall survival: OS)及び安全性(Safety)

なお、本試験の評価項目の定義の詳細については「評価項目の定義と評価」を参照のこと。

0.4 対象(主な被験者選択基準)

- 1) 年齢 20 歳以上(性別不問)
- 2) 本試験参加について、登録前に本人に十分な説明を行い、本人による同意文書が得られた患者
- 3) 12 週間以上の生存が期待される患者
- 4) 組織・細胞診断、もしくは Dynamic CT(MRI)等の画像診断により典型的な肝細胞癌と診断された患者
- 5) 肝切除術による完全切除、経皮的凝固療法による完全壊死が見込めない患者
- 6) 肝細胞癌に対する全身化学療法(殺細胞性抗癌剤、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤及びそれらの治療薬を含む)、局所の肝動注及び免疫療法の前治療歴のない患者
- 7) 肝内に限局した 10 個以下で、その全てが TACE による治療可能な腫瘍(最大腫瘍径は 10cm 以下とする)を持つ患者
- 8) TACE による治療歴が 2 回までの患者(ただし前回 TACE より 4 ヶ月以上経過していること。ただし、根治療法に併用した TACE は回数にカウントしない)
- 9) ECOG PS(一般状態)が 0 又は 1 の患者
- 10) 降圧剤使用の有無にかかわらず、血圧が十分にコントロールされている患者
- 11) Child-Pugh score 6 点以下の患者(PT は INR で算出)
- 12) 定められた臨床検査基準を満たす患者

0.5 治療

適格性を確認した後、登録を行い、試験治療として TACE とレンバチニブの併用療法を行う。レンバチニブは添付文書に従い、体重 60 kg 以上の被験者においては 12 mg 1 日 1 回、体重 60 kg 未満の被験者においては 8 mg 1 日 1 回経口投与する。

レンバチニブは、TACE 施行の 3 日前までの 14-21 日間前投与する。TACE の前後 2 日間はレンバチニブの投与休薬期間とする。

抗癌剤・リピオドール混合液を用いた TACE を施行し(TACE は中止基準までは続行。肝機能が悪い場合や腫瘍の血管床が少ない場合ごく少量の塞栓剤も可)、全ての濃染の消失を DSA 上確認したうえで終了する。1 回の TACE で全ての結節の治療を行えない場合は短期間に TACE を繰り返して全結節を治療する Split TACE*も許容する。TACE 施行 3 日後(21 日後ま

で延期可能)より「TACE 後のレンバチニブ投与基準」を満たすことを確認し、レンバチニブの投与を再開する(最大 8 週間まで休薬可能)。TACE に用いる抗癌剤はエピルビシンを基本とするが、ミリプラチンは許容される。実施医療機関ごとに最初に用いる抗癌剤はあらかじめ決定しておくが、効果が不十分であり、研究責任医師/研究分担医師が他の抗癌剤への変更が適切であると判断される際の変更は可とする。

壊死が不十分、病変の増悪、新規病変の出現により「TACE の再施行基準」を満たす場合には、TACE を繰り返し施行する。この時レンバチニブは TACE 施行 2 日前より休薬し、TACE 施行 3 日後より「TACE 後のレンバチニブ投与基準」を満たすことを確認し休薬前の用法・用量にて投与を再開する。

以後同様に、本試験で定義した治療の継続が困難な病状の進行(Untreatable progression)まで治療を繰り返す。

ただし、研究責任医師/研究分担医師が、被験者の臨床症状・病巣所見等より、被験者の安全性が確保できると判断され、かつベネフィットが上回ると判断される場合には、TACE 前日までレンバチニブを投与すること及び TACE 施行日翌日から 2 日目までの間に「TACE 後のレンバチニブ投与基準」を満たしていることを条件として、レンバチニブの投与を再開することを許容する。

*)Split TACE

計画的な Split TACE においては、再 TACE は原則 TACE 施行後 6 週間以内に行うものとする。この間も特に TACE による有害事象がない限り、可及的早期にレンバチニブを再開することとする。また、TACE による効果が不十分な場合で、治療時点で再治療を検討した場合も同様の扱いとする。

0.6 予定登録数と予定研究期間

登録症例数:	60 例
登録期間:	18 ヶ月(2018 年 11 月～2020 年 4 月)
観察期間:	最大 30 ヶ月(2018 年 11 月～2021 年 4 月;最終登録例の登録後 1 年) 観察期間終了後に 2021 年 10 月, 2022 年 4 月に追加追跡調査を行う
総研究期間:	2018 年 11 月～2023 年 3 月((追加追跡調査を含む))

0.7 問い合わせ先

研究事務局:

エイソーヘルズケア株式会社

臨床開発第 4 部

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル

TEL: [REDACTED]

FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

受付時間: 平日 9:00～17:00(祝祭日、年末年始は除く)

目次

0. 概要	2
0.1 試験の概要.....	2
0.2 目的	2
0.3 評価項目	2
0.3.1 主要評価項目	2
0.3.2 副次的評価項目.....	3
0.4 対象(主な被験者選択基準)	3
0.5 治療.....	3
0.6 予定登録数と予定研究期間	4
0.7 問い合わせ先	4
目次.....	5
本文中の表のリスト.....	9
本文中の図のリスト.....	10
1. 目的	11
2. 背景と試験計画の根拠.....	11
2.1 対象	11
2.2 対象に対する標準治療.....	12
2.3 本試験における試験薬	13
2.4 治療計画設定の根拠及び意義.....	13
2.4.1 TACE	13
2.4.2 レンパチニブ	14
2.4.3 本試験の治療レジメン.....	15
2.4.4 本試験の意義	16
2.5 試験デザイン	16
2.5.1 計画されている第Ⅲ相試験.....	16
2.5.2 評価項目の設定理由.....	17
2.6 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	17
2.6.1 予想される利益	17
2.6.2 予想される不利益.....	17
2.6.3 利益及び不利益に対する評価と対策	17
3. 本試験で用いられる基準・定義.....	17
3.1 肝細胞癌の診断基準.....	17

3.2 腫瘍評価	18
3.3 CHILD-PUGH SCORE	21
3.4 EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP PERFORMANCE STATUS (ECOG PS)	21
3.5 BARCELONA CLINIC LIVER CANCER (BCLC) STAGE 分類	22
3.6 原発性肝癌取扱い規約による進行度分類 (STAGE)	22
3.7 JIS (JAPAN INTEGRATED STAGING) による進行度分類 (STAGE)	23
3.8 NEWYORK HEART ASSOCIATION (NYHA) 心不全分類	24
3.9 安全性	24
4. 被験者選択基準	24
4.1 適格基準(組み入れ基準)	24
4.2 除外基準	25
5. 登録	27
5.1 登録の手順	27
5.2 登録に際しての注意事項	27
5.3 無作為割付と割付調整因子	27
6. 治療計画と治療変更基準	27
6.1 プロトコール治療	27
6.1.1 治療方法	27
6.1.2 TACE 後のレンバチニブ投与基準	30
6.1.3 TACE の再施行基準	31
6.2 プロトコール治療終了・中止基準	31
6.3 レンバチニブの用量調節	32
6.3.1 レンバチニブの休薬・減量基準	32
6.4 併用療法・支持療法	36
6.4.1 許容される併用療法・支持療法	36
6.4.2 許容されない併用療法・支持療法	36
6.4.3 注意を要する併用療法・支持療法	36
6.5 後治療	37
7. 有害事象・不具合	37
7.1 レンバチニブに起因する有害事象	37
7.2 TACE に起因する有害事象・不具合	40
7.2.1 エピルピシンによる有害事象	40
7.2.2 リピオドールによる有害事象	41
7.2.3 ミリプラチンによる有害事象	41
7.2.4 ミリプラチン懸濁液による有害事象	42

7.2.5 ジェルパートによる有害事象・不具合	42
7.3 有害事象・不具合の評価	43
8. 評価項目・臨床検査・評価スケジュール.....	44
8.1 登録前評価項目.....	44
8.2 TACE 施行時の検査と評価.....	45
8.3 治療期間中の検査と評価	45
8.4 プロトコル治療終了／中止時の検査と評価項目	46
8.5 プロトコル治療終了/中止後の検査と評価項目(追跡調査)	46
8.6 プロトコル治療終了/中止後の検査と評価項目(追加追跡調査)	47
8.7 画像判定	47
9. データ収集.....	49
9.1 症例報告書(CASE REPORT FORM: CRF)の種類と報告期限.....	49
9.2 画像データの提出	50
9.3 問い合わせ先	50
9.4 データ管理.....	50
10. 有害事象・不具合の報告.....	50
10.1 報告対象となる重篤な有害事象	51
10.2 重篤な有害事象の報告の流れ	51
10.2.1 研究責任医師による研究事務局報告.....	51
10.2.2 研究代表医師及び研究事務局の対応.....	52
10.2.3 研究責任医師による実施医療機関の管理者への報告	52
10.3 効果・安全性評価委員会での検討.....	52
10.4 効果・安全性評価委員	53
11. 効果判定と評価項目の定義.....	53
11.1 効果判定	53
11.2 評価項目の定義と評価	53
11.2.1 主要評価項目	53
11.2.2 副次的評価項目	53
11.2.3 有効性評価項目及び安全性評価項目.....	55
12. 統計的事項.....	55
12.1 主要評価項目の解析.....	55
12.2 副次的評価項目の解析	55
12.3 症例数の設定	55
12.4 登録期間及び観察期間	56

12.5	解析対象集団の定義	56
12.6	サブ解析	56
12.7	中間解析	56
12.8	最終解析	56
12.9	追加解析	56
13.	倫理的事項	57
13.1	被験者の保護	57
13.2	インフォームドコンセント	57
13.2.1	候補者への説明	57
13.2.2	同意	59
13.3	個人情報の保護と被験者識別	59
13.4	試料・情報の保管と廃棄	59
13.5	プロトコール遵守	59
13.6	利益相反	60
13.7	特許	60
13.8	認定臨床研究審査委員会の承認	60
13.9	健康被害の補償	61
13.10	試験の中止	61
14.	モニタリングと監査	61
14.1	モニタリング	61
14.2	モニタリング項目	61
14.3	原資料の特定	62
14.4	プロトコール逸脱・違反	62
14.5	監査	63
14.6	直接閲覧	63
15.	研究組織	63
16.	実施医療機関	63
17.	認定臨床研究審査委員会の承認及び厚生労働大臣への届出	64
17.1	認定臨床研究審査委員会の意見への対応	64
17.2	臨床研究開始時の認定臨床研究審査委員会の承認	65
17.3	厚生労働大臣への実施計画の提出	65
17.4	認定臨床研究審査委員会への定期報告	65
17.5	厚生労働大臣への定期報告	66
17.6	プロトコールの変更	66
18.	研究成果の発表	67

19. 臨床試験登録	67
20. プロトコール改訂履歴	67
21. 参考文献	68
22. 参考資料	72
22.1 HBV ガイドライン	72
22.2 PHASE II STUDY における評価項目	73
1. 研究運営組織	1
2. 研究代表医師	1
3. 統計解析専門家:	1
4. プロトコール検討委員会:	2
5. メディカルアドバイザー:	2
6. 効果・安全性評価委員:	2
7. 研究業務委託機関	2
7.1 研究事務局/ 調整管理実務担当者	3
7.2 データマネジメント	3
7.3 モニタリング	3
7.4 監査	3
7.5 統計解析	4

本文中の表のリスト

表 1. 標的結節治療効果度 (Treatment Effect : TE)	19
表 2. 総合評価	19
表 3. 肝治療効果の総合評価	20
表 4. Child-Pugh 分類	21
表 5. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)	21
表 6. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage 分類	22
表 7. 肝細胞癌の進行度分類 (Stage) : 原発性肝癌取り扱い規約	22
表 8. 進行度分類 (Stage) : JIS (Japan Integrated Staging)	23
表 9. 心不全分類 : New York Heart Association (NYHA)	24
表 10. レンバチニブの減量時の用量	32
表 11. 高血圧の減量・休薬基準	33
表 12. 血液毒性と蛋白尿の減量・休薬基準	34
表 13. その他の副作用の減量・休薬基準	35
表 14. 関連性の定義	43

表 15. 重篤の定義	43
表 16. 検査・観察スケジュール	48
表 17. Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials.....	73

本文中の図のリスト

図 1. 試験概略図	2
図 2. AASLD 基準.....	18
図 3. 標準的なレンバチニブの投与タイミング	29
図 4. 投与スケジュールの 1 例	30
図 5. HBV ガイドライン	72

1. 目的

外科的切除、経皮的凝固療法が適応とならない切除不能な肝細胞癌患者を対象として、TACE とレンパチニブの併用療法を実施した際の有効性及び安全性について検討する。

主要評価項目

無増悪生存期間(PFS)

画像評価は、主治医判定で実施する

本試験の無増悪生存期間(PFS)は、登録日から以下のイベントが記録された日までの期間と定義する。

- ・全ての死因による死亡
- ・Time To Untreatable Progression (TTUP)のイベント

副次的評価項目

Time To Untreatable Progression(TTUP) [Time to Child-Pugh C、Time to intrahepatic tumor progression、Time to vascular invasion、Time to Extrahepatic spread、Time to TACE failure]、mRECIST を用いた無増悪生存期間(Progression-free survival; PFS)、客観的奏効率(ORR)、全生存期間(Overall survival: OS)及び安全性(Safety)

なお、本試験の評価項目の定義の詳細については「11.2 評価項目の定義と評価」を参照のこと。

2. 背景と試験計画の根拠

2.1 対象

肝癌は世界で 6 番目に患者の多いがんであり(新規発症例 782,000 例、うち男性 554,000 例、女性 228,000 例)、がんの死因の中で 2 番目に多く、2012 年ではがんによる死亡全体の 9.1%を占める¹⁾。肝細胞癌は原発性肝癌の 90%超を占め、世界で重要な健康問題となっている。肝細胞癌はアジア又はアフリカで多数を占めるが、比較的少なかった欧州及び米国においても肝細胞癌が増加している²⁾。本邦においては原発性肝癌の死亡数は年間約 29,000 人で第 5 位の癌死因であり、2012 年の初発患者数は約 44,000 人と算出されている³⁾。本邦における肝細胞癌は C 型肝炎ウイルス(HCV)あるいは B 型肝炎ウイルス(HBV)の持続感染による慢性肝炎、及びそれに続く肝硬変が主因であるが、非ウイルス性肝癌の増加が認められたとされている⁴⁾。すなわち慢性的な肝臓損傷が主因となり炎症、肝細胞再生、肝マトリックスリモデリング、線維化、そして最終的には肝硬変が誘発され、肝細胞癌が発症すると考えられる⁵⁾。

肝細胞癌の治療法は多様であり、外科的切除、経皮的凝固療法(経皮的エタノール注入療法:PEI、経皮的ラジオ波焼灼療法:RFA 等)、肝動脈化学塞栓療法、化学療法あるいは肝移植等が施行されている。外科的切除及び経皮的凝固療法は、限局した病変に対する根治療法とみなされるが、腫瘍の進展度、大きさ、肝機能等の様々な要因により適応となる症例は限られてい

る。最近では、TACE は切除不能肝細胞癌でかつ経皮的凝固療法の対象外とされている切除不能な肝細胞癌が適応となっている⁶⁾。TACE と PEI の併用療法では繰り返す TACE よりも治療効果が良好であるとの報告はあるが⁷⁾、抗癌剤との併用療法については有用性が示された報告は得られていなかった。しかしながら、2018 年の ASCO-GI にてソラフェニブと TACE の併用療法と TACE 単独治療を比較する無作為化第 II 相比較試験である TACTICS 試験 (NCT01217034) が報告され、ソラフェニブを長期に併用することで TACE 単剤と比較して有意に PFS を延長することが示された⁸⁾。

本試験では、外科的切除、経皮的凝固療法による治療が適応とならない切除不能な肝細胞癌を対象とした。

2.2 対象に対する標準治療

肝細胞癌の治療は、肝切除、肝移植、ラジオ波凝固療法、分子標的薬治療、肝動脈化学塞栓療法 (TACE: Transcatheter Arterial Chemoembolization Therapy)、肝動注化学療法 Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy: HAIC) 等があり、進行度に応じた治療法が選択される。進行の指標としては、Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Staging を元にした治療アルゴリズム²⁾が汎用されている。切除不能肝細胞癌でかつ経皮的凝固療法の対象外とされている切除不能な肝細胞癌患者に対する治療として、PS0 かつ肝病巣が 4 個以上又は 3cm 以上の intermediate stage (stage B) の肝細胞癌に対しては肝動脈化学塞栓療法が推奨されている。また、PS1-2、門脈腫瘍栓を有する、又は肝外転移を有する advanced stage (stage C) の肝細胞癌に対しては全身化学療法が推奨されている。

TACE は、抗癌剤と腫瘍内に蓄積するリピオドールの混合液を肝動脈内に注入し、その後、塞栓物質を注入することで、抗癌剤による薬剤効果と、塞栓物質による阻血効果を利用した治療法であり、肝動注化学療法は、肝動脈から化学療法剤を注入することで抗癌剤を直接肝動脈に注入し、薬剤の局所濃度を高めることにより、その有効性を期待し、かつ副作用を低減することを目的とした治療法である。全身化学療法としては、血管新生抑制及び腫瘍増殖抑制作用を持つソラフェニブが進行肝細胞癌に対する一次治療の標準的治療法として位置づけられている。また、レンバチニブは、ソラフェニブと比較した無作為化第 III 相試験 (REFLECT 試験) において、生存期間延長における非劣性が証明された⁹⁾。現在、日米欧及び中国等の規制当局等からは承認が得られており、本邦では 1 次治療として推奨されている。

2.3 本試験における試験薬

試験薬の情報は以下の通りである。

- 一般名: レンパチニブメシル酸塩
- 商品名: レンビマ®
- 剤 型: カプセル、4mg・10mg
- 用法・用量: 通常、成人には体重にあわせてレンパチニブとして体重 60kg 以上の場合は 12mg、体重 60kg 未満の場合は 8mg を 1 日 1 回、経口投与する。
なお、患者の状態により適宜減量する。
- 貯 法: 室温保存

本試験においては、試験薬は「6.2 プロトコール治療終了・中止基準」に該当するまで投与を継続する。最終解析のための観察期間が終了した時点でプロトコール治療を継続中の患者は、観察期間終了をもって試験薬の投与を終了とする。なお、観察期間を終了した後の抗がん治療は研究責任医師/研究分担医師の判断に委ねられ、プロトコール治療と同一治療を実施する場合は非介入の実地臨床下で実施する。また、プロトコール治療と同一治療を実施している場合であっても、観察期間は終了しているため、プロトコール治療とは考えない。

本試験で使用する薬剤は試験薬を含め、市販薬を用いる。詳細については添付文書を参照する。薬剤情報は常に最新情報を把握すること。添付文書の最新版は「医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>)」で確認できる。

2.4 治療計画設定の根拠及び意義

2.4.1 TACE

TACE は、抗癌剤とリピオドールの混合液を肝動脈内に注入し、その後、塞栓物質を注入することで、抗癌剤による薬剤効果と、塞栓物質による阻血効果を利用した治療法であり、本邦において、切除不能肝細胞癌でかつ経皮的凝固療法の対象外とされている肝細胞癌に対して適用されている⁶⁾。使用薬剤としては、エピルビシン、ドキソルビシン、シスプラチン等が用いられている。

しかしながら、施行後腫瘍縮小がみられた場合でも肝内再発(再度増大、転移)することが一般的であり、肝機能が許す限り TACE の施行を繰り返す場合が多い。このような背景から、より有効性の高い施行法の開発が試みられ、その有用性が報告されている^{10,11)}。Kawai らは、エピルビシン(72 mg/body)又はドキソルビシン(48 mg/body)を使用したリピオドールエマルジョン注入後、セルフフォーム®で TACE を行い、生存率を比較するプロスペクティブランダム化試験を行った(N=415)。1,2,3 年後生存率は、エピルビシン群でそれぞれ 69%, 44%, 33%、ドキソルビシン群で 73%, 54%, 37%であった¹⁰⁾。現在、いずれの抗癌剤が最適かについては確立されていないもの^{12,13)}、国内においては、エピルビシンを用いた TACE が多くの施設で実施されている⁴⁾。最近、日本ではシスプラチン、ミリプラチンが動注用抗癌剤としての適応も取得している。

2.4.2 レンバチニブ

レンバチニブは本邦の保険適用後、進行肝細胞癌に対する標準的治療法として位置づけられている。

血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) は、血管内皮細胞等で発現し、血管内皮増殖因子 (VEGF) のリガンド刺激により生理的あるいは腫瘍組織等における病的な血管新生及びリンパ管新生に重要な役割を担っている^{14,15,16,17,18}。線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR)、血小板由来増殖因子受容体 α (PDGFR α)、RET 及び KIT もそれぞれ腫瘍血管新生、腫瘍増殖、あるいはその両者への関与が知られており^{19,20,21,22,23,24,25,26,27,28}、これらの各種受容体チロシンキナーゼ (RTK) を同時に阻害することは抗がん療法をより効果的なものにする可能性がある。

腫瘍血管新生にかかわる RTK の活性を阻害する薬剤の探索研究において、レンバチニブメシル酸塩がエーザイ筑波研究所において合成された。レンバチニブは VEGFR1~3 に対し、阻害定数 (Ki) 約 1nmol/L の強力な阻害活性を示すほか、FGFR1~4 及び KIT に対しても強力な阻害活性を示すマルチキナーゼ阻害剤である。

非臨床試験において、レンバチニブは VEGF によって誘導されるヒト血管内皮細胞 (ヒト臍帯静脈内皮細胞) における VEGFR2 リン酸化、管腔形成及び増殖に対し用量依存的に阻害活性を有した。また、ヒト癌細胞株を免疫不全マウスに移植した *in vivo* 移植モデル試験において、幅広いがん腫に対して抗腫瘍効果を示した。さらに非臨床の安全性試験の結果から主薬効濃度域における忍容性は良好であった。

肝細胞癌は進行する過程で動脈血管形成を刺激し、VEGF の高発現が確認される^{29,30}。このため、選択的に VEGF 受容体を阻害する血管新生阻害剤は、肝疾患に大きな影響を与えることなく、選択的に肝細胞癌を治療する薬剤となることが示唆された。レンバチニブは VEGF を高発現している肝細胞癌に対して、血管新生の抑制及び腫瘍への血流を遮断することで、腫瘍を壊死させ進行を抑制することが期待される。レンバチニブは血管に選択的に作用し、また血管内皮細胞は抵抗性を獲得しにくいいため、レンバチニブを長期投与しても抵抗性は誘導されにくいと考えられる。

全身化学療法歴の無い切除不能な肝細胞癌患者を対象としたレンバチニブとソラフェニブの有効性及び安全性を比較する多施設共同の無作為化、非盲検第 III 相試験 (REFLECT 試験) が実施されている。患者は「レンバチニブ群 (12 mg [体重 60 kg 以上] 又は 8 mg [体重 60 kg 未満] 1 日 1 回)」又は「ソラフェニブ群 (400 mg 1 日 2 回)」のいずれかに 1:1 で割り付けられた。主要評価項目は全生存期間 (OS) の非劣性の検証とし、OS の非劣性マージンは 1.08 と設定した。登録された 954 例のうち、478 例がレンバチニブ群に、476 例がソラフェニブ群に割り付けられた。主要評価項目である全生存期間 (OS) の中央値は、レンバチニブ群で 13.6 カ月 (95%CI 12.1, 14.9)、ソラフェニブ群で 12.3 カ月 (95%CI 10.4, 13.9)、ハザード比 0.92 (95%CI 0.79, 1.06) であり、全生存期間 (OS) の非劣性が統計学的に検証された。また、副次的評価項目である無増悪生存期間 (PFS) の中央値は、レンバチニブ群で 7.4 カ月 (95%CI 6.9, 8.8)、ソラフェニブ群で 3.7 カ月 (95%CI 3.6, 4.6)、ハザード比 0.66 (95%CI 0.57, 0.77)、 $P < 0.00001$ であった。また、副次的評価項目である主治医判定による mRECIST による奏効率はレンバチニブ群で 24.1% (95%CI 20.2, 27.9)、ソラフェニブ群で 9.2% (95%CI 6.6, 11.8)、Odd 比

3.13(95%CI2.15-4.56)、 $P < 0.001$ 、中央判定による奏効率はレンバチニブ群で 40.6%(98%CI 36.2, 45.0)、ソラフェニブ群で 12.4%(9.4, 15.4)、Odd 比 5.01(95%CI 3.59, 7.01)であった⁹⁾。バイオマーカー解析ではレンバチニブはソラフェニブと比較して VEGFR や FGFR 等の腫瘍血管新生にかかわる因子の RTK の活性を強力に阻害することが示された⁹⁾。

レンバチニブ群で発現率が 30%以上の有害事象は、高血圧(レンバチニブ群 42.2%、ソラフェニブ群 30.3%)、下痢(38.7%、46.3%)、食欲減退(34.0%、26.7%)、体重減少(30.9%、22.3%)であった。また、ソラフェニブ群で発現率が 30%以上の有害事象は手掌・足底発赤知覚不全症候群(26.9%、52.4%)、下痢、高血圧であった。ソラフェニブ群と比べレンバチニブ群で発現率が 10%以上高い有害事象は、高血圧、蛋白尿(24.6%、11.4%)、発声障害(23.7%、12.0%)、甲状腺機能低下症(16.4%、1.7%)であり、レンバチニブ群と比べソラフェニブ群で発現率が 10%以上高い有害事象は、手掌・足底発赤知覚不全症候群(26.9%、52.4%)、及び脱毛(2.9%、25.1%)であった。

切除不能な肝細胞癌の治療に対するレンバチニブ 12 mg[体重 60 kg 以上]又は 8 mg[体重 60 kg 未満]1 日 1 回)投与は、日米欧及び中国等の規制当局等から承認が得られている。

2.4.3 本試験の治療レジメン

肝組織が傷害されると、低酸素状態が引き起こされ、腫瘍血管新生が促進されることが報告されている^{31,32)}。また、TACE による虚血状態による低酸素化により、血清中の血管新生の促進因子である VEGF、FGF の濃度が上昇することが報告されている^{33,34)}。また TACE 後に VEGF 上昇が高いほど予後が悪いことが報告されており³⁵⁾、TACE と血管新生阻害薬を併用することで、それぞれを単独で使用するよりも有意に抗腫瘍効果が上昇することが報告されている³⁶⁾。TACE 後の血管新生を抑制することは TACE 後の腫瘍再発を制御する上で重要と考えられる。

進行性肝細胞癌患者に対してソラフェニブが承認された以降、TACE とソラフェニブとを併用したレジメンの開発が試みられてきた。併用レジメンにより、脈管浸潤までの期間や、肝外転移までの期間や TACE 不応になるまでの期間が延長されることが期待され、無増悪生存期間(PFS)、無増悪期間(TTP)及び全生存期間(OS)等の延長を主要評価項目とした臨床試験が実施されてきた。

ソラフェニブを用いた試験としては、欧米及びアジアで実施された二重盲検比較第 II 相試験(SPACE 試験³⁷⁾)、英国で実施された二重盲検比較第 III 相試験(TACE-2 試験³⁸⁾)、本邦と韓国で実施された二重盲検比較第 III 相試験(Post-TACE 試験³⁹⁾)が挙げられるが、TACE にソラフェニブを併用する意義が見いだされた臨床試験の報告は認められなかった。一方、ASCO-GI2018にて、本邦で実施された、腫瘍増悪の定義を新たに定めた無作為化第 II 相比較試験である TACTICS 試験(NCT01217034)が、初めて TACE にソラフェニブを併用する意義を見出した⁸⁾。

レンバチニブは、前述の通り、切除不能の進行肝細胞癌患者において、ソラフェニブに対する生存期間延長における非劣性が証明された薬剤であり、その作用機序は、血管新生抑制及び腫瘍増殖抑制作用とされている。そのため、レンバチニブは TACE に併用する意義がより高い薬剤である可能性が考えられる。

2.4.4 本試験の意義

肝動脈化学塞栓療法(TACE)は繰り返し実施されるが、腫瘍の残存や増悪を免れることは極めて難しい。また、TACE を繰り返すことにより、肝機能が低下することと増悪の期間が短くなり、TACE 不応となることが臨床的課題となっている。そのため TACE と分子標的薬の併用治療は臨床的な意義が高く、ソラフェニブの承認後、未承認薬を含め TACE 併用の臨床試験が盛んに進められたものの、治療効果を明確に改善した試験は、ソラフェニブにおける TACTICS 試験のみである。過去の試験が失敗した理由として薬剤の有効性が低いことや毒性が強いことが考察された。また TACTICS 試験が成功した要因として、ソラフェニブ投与期間が 38.7 週とこれまでの試験と比較し非常に長く、TACE と併用する薬剤の投与期間を長くすることが重要であると考察された⁸⁾。

レンバチニブは REFLECT 試験において、ソラフェニブに対して、主要評価項目である全生存期間(OS)の非劣性、副次評価項目である無増悪生存期間(PFS)、無増悪期間(TTP)、奏効率(ORR)に関して有意かつ臨床的に意義のある延長・改善を統計学的に示した。加えてバイオマーカー解析ではレンバチニブはソラフェニブと比較して VEGFR や FGFR 等の腫瘍血管新生にかかわる因子の RTK の活性を強力に阻害することが示された⁹⁾。

TACEによる虚血状態による低酸素化により、血清中の血管新生の促進因子である VEGF、FGF の濃度が上昇することが報告されており、それらをレンバチニブが強力に阻害し併用効果を示すことが期待される。新たにレンバチニブと TACE との組み合わせによる治療のエビデンスを創出することで、新たな治療アルゴリズムと治療選択肢を提供することが可能になると考えられ、TACE 治療の臨床的課題解決に向けた期待は大きい。

そこで、切除不能な肝細胞癌患者を対象にして、TACE とレンバチニブを併用する臨床第 II 相試験を計画するに至った。これらの知見に基づき、本試験の検討は科学的に妥当と判断し、無増悪生存期間(PFS)を主要評価項目と設定し、単群、多施設共同、第 II 相臨床試験を実施する。

2.5 試験デザイン

前向き、多施設共同、単群、第II相、臨床試験

2.5.1 計画されている第III相試験

本試験は、TACE とレンバチニブの併用療法の第II相試験であり、TACE 単独治療に対してレンバチニブを上乗せした際の有効性と安全性を検討する目的で実施される。したがって、本試験の終了後には TACE 単独治療を対象として外科的切除、経皮的凝固療法が適応とならない切除不能な肝細胞癌患者に対して、レンバチニブと TACE の併用療法の臨床的ベネフィットを検証することを目的とした第III相試験を計画する予定である。なお、第III相試験への移行の是非については、本試験の結果や本試験の終了時における治療環境等により総合的に検討される。

2.5.2 評価項目の設定理由

本試験では、主要評価項目を無増悪生存期間 (Progression-free survival; PFS) とした。TACE は、intermediate stage (BCLC 分類) の患者に用いられ、回数を重ねるに連れ腫瘍のコントロールが難しくなり、肝機能の悪化とともに TACE の実施が困難な advanced stage (BCLC 分類) へと移行する。PFS の延長効果が肝機能悪化を遅らせ、生存期間延長に寄与すると考えられている。

2.6 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

2.6.1 予想される利益

本試験で用いる薬剤はいずれも保険適応承認が得られており、レンバチニブによる薬物治療及び TACE による治療は日常保険診療として行われている。

レンバチニブを TACE と併用することにより、TACE 単独治療より、抗腫瘍効果が高まり、無増悪生存期間や生存期間が延長することが期待される。また、試験に参加した被験者の試験期間中の薬剤費を含む診療費、並びに発現した有害事象に対する治療費は全て被験者の保険及び自己負担により支払われるため、日常診療に比して、被験者が本試験に参加することで得られる、特別な診療上の有利性、経済的な利益はない。

2.6.2 予想される不利益

レンバチニブを TACE と併用することにより、レンバチニブ又は TACE のそれぞれの単独治療より毒性が増強する可能性は否定できない。

2.6.3 利益及び不利益に対する評価と対策

本試験では、被験者の安全性の確保のため、定期的なモニタリングにより、定期的に毒性の程度や頻度がチェックされ、予想されるレベルを超えていると判断される場合は試験中止を含む試験計画の変更が検討されることや、重篤な有害事象は安全性情報報告システムにしたがって報告、審査され、必要に応じて実施医療機関へ情報伝達がなされる。本試験においては、被験者のリスクを最小化する努力が最大限行われる。すなわち、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、慎重に検討された結果、「4 被験者選択基準」、「6.3 レンバチニブの用量調節」、「6.4 併用療法・支持療法」を規定した。

3. 本試験で用いられる基準・定義

3.1 肝細胞癌の診断基準

本試験では、肝細胞癌患者とは組織・細胞診断、もしくは Dynamic CT (MRI) 等の画像診断により典型的な肝細胞癌と診断された患者とし、肝細胞癌 (HCC) の診断には、American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) の基準を用いる。

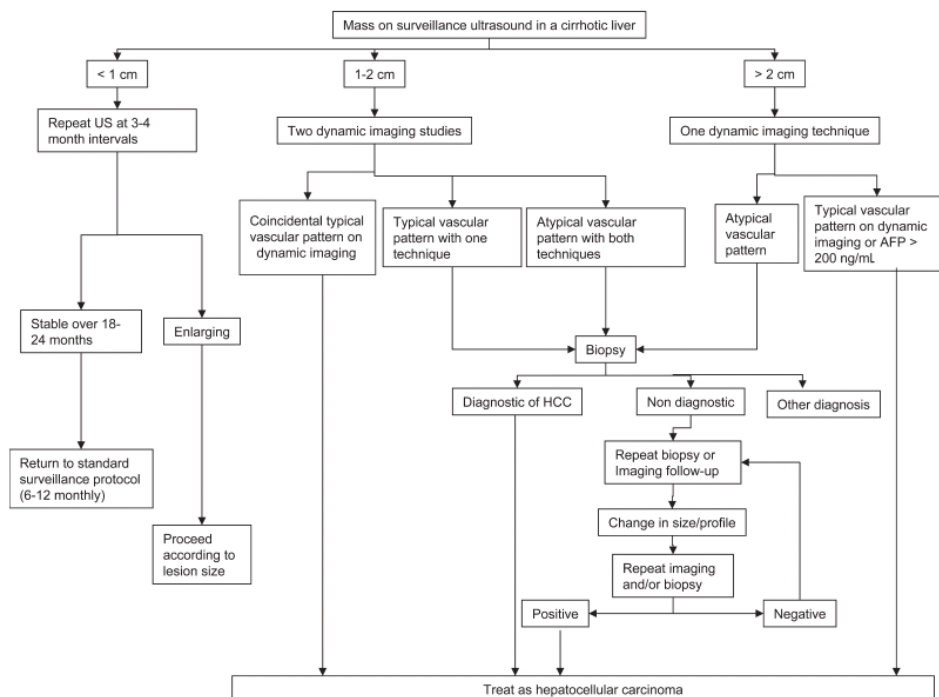


Fig. 1. A suggested algorithm for investigation of a nodule found on ultrasound during screening or surveillance. Note that nodules smaller than 1 cm initially which enlarge over time should be investigated using one of the other two algorithms shown depending on the size of the nodule. The typical vascular pattern referred to means that the lesion is hypervascular in the arterial phase, and washes out in the portal/venous phase. All other patterns are considered atypical.

図 2. AASLD 基準

肝硬変を有する患者で、造影画像診断において、動脈相で高吸収域、門脈・平衡相で低吸収域となる 2cm を超える結節を示す場合には、1 つの画像診断方法 (CT、MRI、第二世代の超音波造影診断) によって確定し、同様の画像所見を示す 1~2cm の結節の場合には、2 つの画像診断により確定する。

3.2 腫瘍評価

日本肝癌研究会の肝癌治療効果判定基準 (2009 年改訂版) 及び mRECIST に基づき腫瘍評価を行う。

ただし、肝内の新病変の出現は、一般に TACE 治療中止の条件とはならないため、本試験では PD としないこととする。

日本肝癌研究会の治療効果判定基準 (2009 年改訂版)

造影 CT における対象肝内病巣の腫瘍濃染像の縮小や消失から腫瘍壊死効果及び腫瘍縮小率を算出する。その際、造影 MRI や Doppler あるいは造影超音波検査も参考とする。

各病巣の壊死効果は画像診断に基づき判定し、腫瘍断面の面積に占める壊死所見が得られた領域の面積百分率を算出して判定する (1 つの腫瘍で多様な断面が得られる場合はそれらの総和を原則とする。ただし、最大断面積が腫瘍全体の所見を代表するとみなされる場合は、最大

断面の所見をもって判断してもよい)。

各病巣の縮小率は、腫瘍の最大断面における長径とそれに直交する最大径の積を求め、以下の式にて計算する。

$$\text{縮小率} = 100 \times [(\text{治療前の積}) - (\text{治療後の積})] / (\text{治療前の積})$$

総合評価では複数の病巣が存在するものの全病巣の判定が困難な場合、大きい病巣から 5 病巣の効果判定をもって肝全体の総合評価としてよいが、この際には CR の評価を与えてはならない。また最大断面によって腫瘍全体の所見を代表するとした場合も CR の評価を与えてはならない。したがって肝内全病巣の評価が可能で、かつ下記の表の腫瘍治療効果(腫瘍壊死効果 100%又は腫瘍縮小率 100%)が得られた場合のみ CR と記載する。なお、肝内に新病巣が出現した際は、それらを含めて判定する。また、最良総合効果の判定に確定(confirmation)は要さない。

表 1. 標的結節治療効果度(Treatment Effect:TE)

TE4	腫瘍壊死効果100%又は腫瘍縮小率100% TE4a 腫瘍影より大きな壊死巣 TE4b 腫瘍影相当の壊死巣
TE3	腫瘍壊死効果50%以上, 100%未満 又は腫瘍縮小率50%以上, 100%未満
TE2	TE3及びTE1以外の効果
TE1	壊死効果にかかわらず, 腫瘍が25%増大

表 2. 総合評価

原則 3 カ月後、放射線療法は 6 カ月後の肝内全病巣の治療効果

治療効果の総合効果		腫瘍治療効果
CR(著効)	: complete response	腫瘍壊死効果 100% または 腫瘍縮小率 100%
PR(有効)	: partial response	腫瘍壊死効果 50%以上, 100%未満 または腫瘍縮小効果 50%以上, 100%未満
SD(不変)	: stable disease	PR, PD 以外の効果
PD(進行)	: progressive disease	壊死効果に関わらず, 腫瘍が 25%以上増大, または新病変の出現 ^(註)

註: 新病変の出現については, a.肝内単発病変(治療域内あるいは治療域外), b.肝内多発病変(治療域内あるいは治療域外), c.脈管浸潤病変(門脈・肝静脈・胆管)あるいは他臓器病変の 3 種類のいずれかに該当するかも併記することとする。

表 3. 肝治療効果の総合評価
WHO,RECIST 基準と日本肝癌研究会基準との比較

評価病変	WHO 基準(4 週以後)	RECIST 基準(Ver.1.1)	日本肝癌研究会基準(3 ヶ月後)
評価病変	測定可能病変全て	標的病変(5 病変, 1 臓器あたり 最大 2 病変)	標的病変(5 個以上の場合は 5 個 まで)
評価方法	二方向計測 (最長径とそれに直交する 径の積の変化)	一方向計測 (最長径の合計の変化)	二方向計測 (最長径とそれに直交する径の積の 変化. ただし造影 CT における不染 領域や wash out のないリピオドール 沈着部位は壊死として計測する)
総合効果			
CR(著効): complete response	全病変の消失	全ての標的病変の消失 (リンパ節は短径で 10mm 以下)	腫瘍壊死効果 100%または腫瘍縮 小率 100%
PR(有効): partial response	50%以上の消失	30%以上の減少	腫瘍壊死効果 50%以上, 100%未 満または腫瘍縮小率 50%以上, 100%未満
SD(不変): stable disease	PR, PD 以外の効果	PR, PD 以外の効果	PR, PD 以外の効果
PD(進行): progressive disease	いずれかの病変の 25% 以上の増加もしくは新病 変の出現	20%以上の増加あるいは新病 変の出現	壊死効果に関わらず, 腫瘍が 25% 以上増大 新病変の出現(肝内単発, 肝内多発 (治療域内あるいは治療域外), 脈管 内・他臓器の 3 群に分けて記載)

※本試験においては、肝内の新病変の出現は PD としないこととする。

3.3 Child-Pugh Score

表 4. Child-Pugh 分類

	観察所見のポイントスコア		
	1	2	3
脳症グレード ^a	なし	1-2	3-4
腹水	なし	わずか	中等度
血清ビリルビン値 (mg/dL)	< 2	2-3	> 3.0
($\mu\text{mol/L}$)	< 34	34-50	> 50
血清アルブミン値 (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3
プロトロンビン時間 (秒 延長)	< 4	4-6	> 6
プロトロンビン時間延長 (%)	> 70	40-70	< 40

A: 5-6 点、B: 7-9 点、C: 10-15 点

以下の項目については、通常と変更して採点する。

a 脳症グレード:

グレード 0: 意識清明, 人格正常, 神経学的検査正常, 脳波正常

グレード 1: 落ち着きのなさ, 睡眠障害, 苛立ち/激越, 振戦, 書字障害, 5 c/sec の脳波

グレード 2: 嗜眠状態, 見当識障害(時間), 不穏当, 固定姿勢保持困難, 運動失調, ゆっくりとした三相波

グレード 3: 傾眠状態, 昏迷状態, 見当識障害(場所), 反射亢進, 固縮, 徐波

グレード 4: 昏睡状態, 人格/反応なし, 大脳活動停止, ゆっくりとした 2~3c/sec の δ 波

* 腹水: 腹水の既往歴のある患者で、現在利尿剤投与患者は腹水がなくても 2 点とする。

* 脳症: 肝性脳症の既往のある患者で現在、脳症治療薬の投与を行っている場合は症状がなくても 2 点とする。

3.4 Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)

表 5. Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS)

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

3.5 Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage 分類

表 6. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stage 分類

ステージ分類	PS	腫瘍の状態		肝機能の状態
		腫瘍のステージ	Okuda 分類	
Stage A: Early HCC				
A1	0	単発	I	門脈圧亢進がなし ビリルビン正常
A2	0	単発	I	門脈圧亢進あり ビリルビン正常
A3	0	単発	I	門脈圧亢進あり ビリルビン異常
A4	0	3 cm 未満の腫瘍 3 個	I-II	Child-Pugh 分類 A-B
Stage B : Intermediate HCC	0	大きな多結節	I-II	Child-Pugh 分類 A-B
Stage C: Advanced HCC	1-2*	脈管浸潤又は肝外への転移*	I-II	Child-Pugh 分類 A-B
Stage D: End stage HCC	3-4**	上記のいずれか	III**	Child-Pugh 分類 C**

A 期及び B 期: すべての基準を満たす。

C 期: 1 つ以上の基準を満たす。*: PS 1-2 / 脈管浸潤又は肝外への転移

D 期: 1 つ以上の基準を満たす。**: PS 3-4 / Okuda ステージ III / Child-Pugh 分類 C

3.6 原発性肝癌取り扱い規約による進行度分類 (Stage)



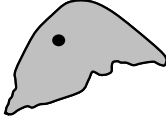



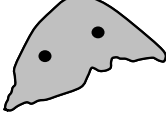

進行度 (Stage) は、各項目別にその患者の進行度を求め、そのうち最も高い数値をあてる。進行度を次の 4 つの Stage に分類する。

表 7. 肝細胞癌の進行度分類 (Stage): 原発性肝癌取り扱い規約

	T 因子	N 因子	M 因子
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
Stage IVA	T4	N0	M0
	T1, T2, T3, T4	N1	M0
Stage IVB	T1, T2, T3, T4	N0, N1	M1

T 因子: 癌腫の「個数」、「大きさ」、「脈管浸襲」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 は T4 として取り扱う。

肝細胞癌のT因子

	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)				
				

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

3.7 JIS (Japan Integrated Staging)による進行度分類(Stage)

表 8. 進行度分類(Stage):JIS (JapanIntegrated Staging)

	1	2	3	4
Chile-Pugh 分類	A	B	C	-
TNM stage*	I	II	III	IV

日本肝癌研究会の原発性肝癌取扱い規約による進行度分類による

3.8 NewYork Heart Association (NYHA) 心不全分類

表 9. 心不全分類:NewYork Heart Association (NYHA)

CLASS	Functional Capacity
I	Patients with cardiac disease but without resulting limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.
II	Patients with cardiac disease resulting in slight limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.
III	Patients with cardiac disease resulting in marked limitation of physical activity. They are comfortable at rest. Less than ordinary activity causes fatigue, palpitation, dyspnea, or anginal pain.
IV	Patients with cardiac disease resulting in inability to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of heart failure or the anginal syndrome may be present even at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort is increased.

3.9 安全性

Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE)Version 4.0 日本語訳 JCOG 版(以下 CTCAE v4.0)に基づき評価を行う。

4. 被験者選択基準

本試験に登録する患者は、外科的切除、経皮的凝固療法が適応とならない切除不能な肝細胞癌患者であることが条件である。被験者は全ての「4.1 適格基準」に合致し、いずれの「4.2 除外基準」にも抵触しないことが必要である。

4.1 適格基準(組み入れ基準)

TACE の施行予定患者で、TACE 施行予定日の 16-28 日前の登録前評価時の検査・観察において、以下の基準を全て満たす患者を登録対象とする。腫瘍の登録前評価については、TACE 施行予定日の 16-42 日前であればよい。

- 1) 登録時年齢 20 歳以上(性別不問)
- 2) 本試験参加について、登録前に本人に十分な説明を行い、本人による同意文書が得られた患者
- 3) 12 週間以上の生存が期待される患者
- 4) 組織・細胞診断、もしくは Dynamic CT(MRI)等の画像診断により典型的な肝細胞癌と診断された患者。肝細胞癌の診断には、AASLD の基準を用いる(3.1 項参照)。
- 5) 肝切除術による完全切除、経皮的凝固療法による完全壊死が見込めない患者
- 6) 肝細胞癌に対する全身化学療法(殺細胞性抗癌剤、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤及びそれらの治験薬を含む)、局所の肝動注及び免疫療法の前治療歴のな

い患者

- 7) 肝内に限局した 10 個以下で、その全てが TACE による治療可能な腫瘍（最大腫瘍径は 10cm 以下とする。局所療法にて壊死した病変や測定不能病変は含まない）を持つ患者
- 8) 日本肝癌研究会の肝癌治療効果判定基準（2009 年改訂版）に基づき、全ての濃染像の面積測定が可能な患者
- 9) TACE による治療歴が 2 回までの患者（ただし、前回 TACE より 4 ヶ月以上経過していること。ただし、根治療法に併用した TACE は回数にカウントしない）
- 10) ECOG PS（一般状態）が 0 又は 1 の患者
- 11) 降圧剤使用の有無にかかわらず、血圧が十分にコントロールされている患者（定義：登録前評価時時血圧 \leq 150/90 mmHg かつ登録前 1 週間以内に降圧剤の変更がない）
- 12) Child-Pugh Score 6 点以下の患者（PT は INR で算出）
- 13) 以下の臨床検査基準を満たす患者。なお、登録前評価期間中の臨床検査値の再検査は可能とする
 - a) ヘモグロビン: \geq 8.5 g/dl
 - b) 好中球数: \geq 1,500/mm³
 - c) 血小板数: \geq 75,000/mm³
 - d) 総ビリルビン: \leq 3 mg/dL
 - e) ALT 及び AST: \leq 施設基準の 5 倍
 - f) 血清クレアチニン: \leq 施設基準の 1.5 倍

4.2 除外基準

TACE の施行予定患者で、TACE 施行予定日の 16-28 日前の登録前評価時の検査・観察において、以下の基準に該当しないことを確認すること。腫瘍の登録前評価については、TACE 施行予定日の 16-42 日前であればよい。

- 1) 悪性腫瘍の既往及び現病歴を有する患者。ただし、以下の場合は除外しない
 - a) 適切に根治的治療を施された上皮内子宮頸癌、基底細胞癌、表在性膀胱腫瘍 [Ta、Tis 及び T1]、早期胃癌など、根治的治療を施行された再発のリスクが低い早期癌
 - b) 登録より 3 年以上前に根治的治療が施行され、その後再発していないと判断される悪性腫瘍
- 2) 下記に該当する心疾患を有する患者
 - a) NYHA クラス 2 以上の鬱血性心不全
 - b) 現在症状を有する冠動脈疾患もしくは登録前 6 ヶ月以内の心筋梗塞症の既往歴
 - c) 重篤な不整脈 (CTCAE v4.0 日本語訳 Grade 3 以上)
- 3) 重篤かつ活動性の感染症 (CTCAE v4.0 日本語訳 Grade 3 以上) を有する患者 (HBV、HCV を除く)
- 4) HIV 感染歴のある患者

- 5) 腎透析中の患者
- 6) 尿検査においてタンパク尿が 2+以上の場合、24 時間蓄尿を実施し、タンパク尿の定量的検査において尿中タンパクが ≥ 1 g/24 h である患者(ただし、早朝尿の尿蛋白/クレアチニン比での代用を可とする)
- 7) びまん性の腫瘍病変を有する患者
- 8) 肝外転移を有する患者
- 9) 脈管浸潤を有する患者
- 10) 頭蓋内腫瘍(頭蓋内転移も含む)を有する患者
- 11) 肝性脳症の現病歴及び既往を有する患者
- 12) 臨床的にコントロール不能な腹水、胸水を有する患者
- 13) 登録前 4 週間以内に臨床的に問題となる消化管出血を生じた患者
- 14) 出血リスクのある胃・食道静脈瘤を有する患者(予防的内視鏡処置を施行された後は許容する)
- 15) 登録前 6 ヶ月以内に血栓症・塞栓症(一過性脳虚血発作を含む虚血性脳血管障害、深部静脈血栓症、肺血栓症など)を発症した患者(門脈血栓症は除く)
- 16) 以下に該当する治療を受けた患者
 - a) 進行肝細胞癌治療を目的とした全身化学療法(レンバチニブによる治療も含む)
 - b) 登録前 3 ヶ月以内の局所療法(ラジオ波焼灼療法、肝動注化学療法など)
 - c) 登録前 4 週間以内の侵襲の大きい手術(開胸・開腹手術など、肝切除を含む)
 - d) 同種臓器移植の既往のある患者
 - e) 登録前 4 週間以内の骨髄移植・造血幹細胞移植の既往のある患者
- 17) 薬剤の経口投与が困難な患者
- 18) 薬剤の吸収及び薬物動態に影響を及ぼす可能性のある消化管疾患を有する患者
- 19) 薬剤の吸収及び薬物動態に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用している患者
- 20) 薬剤の影響の評価に影響を与える可能性のある疾患・障害を併発する患者
- 21) 本試験の登録前 4 週間以内に薬剤介入のある他の臨床試験に参加していた患者
- 22) 妊婦・授乳中及び妊娠の可能性又は意思がある患者(妊娠の疑いがある場合には妊娠検査を実施すること)
- 23) 本試験薬剤に対してアレルギー反応をおこす可能性のある患者
- 24) 薬物乱用や、本試験参加及び結果の評価に支障をきたす健康状態、心理状態、社会的状況を伴う患者
- 25) その他、本試験実施上、患者の安全を損なう可能性のある場合、あるいは本試験実施計画の遵守が困難と判断された場合
- 26) 造影剤に対するアレルギー等の理由により、造影 3 相 CT もしくは造影 3 相 MRI による腫瘍病変の評価が実施できない患者

5. 登録

5.1 登録の手順

対象患者の登録方法は以下の通りとする。

- 1) 研究責任医師/研究分担医師は被験者の同意を取得し、登録システム上で定められたルールに従い、被験者識別コードを登録し被験者の登録を行う。
- 2) Web 上の登録システム上の必要事項をすべて入力・確定する。
- 3) 登録システムで、対象患者が適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しないことを確認し、適格性の判断結果が適格となった被験者に対し、登録番号が付与される。
- 4) 適格と判断された被験者の被験者識別コードを EDC(Electric Data Capture システム: 電子的 CRF)へ入力し、症例報告の詳細を行う。

登録に関する問い合わせ先

研究事務局:

エイソーヘルズケア株式会社

臨床開発第 4 部

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル

TEL: [REDACTED]

FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

受付時間: 平日 9:00~17:00(祝祭日、年末年始は除く)

5.2 登録に際しての注意事項

- 1) プロトコル治療開始後の登録は例外なく許容されない。
- 2) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除いて、一度登録された被験者は登録取り消し(データベースから抹消)はなされない。
- 3) 誤登録・重複登録が判明した際には速やかに研究事務局に連絡すること。

5.3 無作為割付と割付調整因子

本試験は、非盲検・単群試験である。

6. 治療計画と治療変更基準

6.1 プロトコル治療

6.1.1 治療方法

TACE とレンバチニブの併用療法を行う。

レンバチニブを添付文書に従い、体重 60 kg 以上の被験者においては 12 mg 1 日 1 回、体重 60 kg 未満の被験者においては 8 mg 1 日 1 回にて、14-21 日間の前投与を行う。2 日間の休薬

後、初回 TACE を実施する。ただし研究責任医師/研究分担医師が、被験者の臨床症状・病巣所見等より、被験者の安全性が確保できると判断され、かつベネフィットが上回ると判断される場合には、TACE 前日までレンバチニブの投与を許容する。初回 TACE は、予定日に実施されるべきであるが、有害事象等により延期することは許容される。また、TACE 施行日の延期によるレンバチニブ前投与期間の延長は許容される。

TACE 施行においては、血管造影を行い、肝細胞癌の部位及び栄養動脈を確認後、抗癌剤・リピオドール混合液を動注する。混合液の注入を確認後、塞栓物質(ジェルパート®)を注入し、血流を遮断する。TACE 施行後、再度造影検査を行い、腫瘍への血流が遮断されていることを確認する。1 回の TACE で全ての結節の治療を行えない場合は短期間に TACE を繰り返し全結節を治療する Split TACE*)も許容する(TACE は中止基準までは続行。肝機能が悪い場合や腫瘍の血管床が少ない場合ごく少量の塞栓剤も可)。

TACE に用いる抗癌剤はエピルビシンを基本とするが、ミリプラチンは許容される。実施医療機関ごとに最初に用いる抗癌剤はあらかじめ決定しておくが、効果が不十分であり、研究責任医師/研究分担医師が他の抗癌剤への変更が適切であると判断される際の変更は可とする。TACE に用いる薬剤の用量は規定しない。

TACE 施行 3 日後より体重 60 kg 以上の被験者においては 12 mg 1 日 1 回、体重 60 kg 未満の被験者においては 8 mg 1 日 1 回にて「6.1.2 TACE 後のレンバチニブ投与基準」を満たしていることを確認し、レンバチニブの投与を再開する。ただし、研究責任医師/研究分担医師が、被験者の臨床症状・病巣所見等より、被験者の安全性が確保できると判断され、かつベネフィットが上回ると判断される場合には、TACE 施行日翌日から 2 日目までの間にレンバチニブの投与を再開することを許容する。ただし、「6.1.2 TACE 後のレンバチニブ投与基準」を満たさない場合には、投与の再開を延期する(TACE 施行後最大 8 週間後まで延期可能)。**投与の再開は可能であれば早期が望ましく、研究責任医師/研究分担医師はこのことに注意を払うこと。**

レンバチニブ投与再開後、被験者の臨床症状・腫瘍マーカー・病巣所見等より、プロトコール治療が著効しており残存病変が無いと考えられる場合で、レンバチニブを休薬することが投与を継続するよりも臨床的有用性が明らかに上回ると研究責任医師/研究分担医師が判断した場合に限り、レンバチニブの休薬を許容する。なお、研究責任医師/研究分担医師はレンバチニブを休薬している間は、被験者の臨床症状・腫瘍マーカー・病巣所見等を注意深く観察し、病勢の悪化の兆候が認められた場合は、速やかにプロトコール治療を再開する。

また、TACE 施行 4 週間後から 8 週間毎に、胸腹部 CT、頭部 CT(任意)、Dynamic CT(MRI)による画像診断及び腫瘍マーカー検査を繰り返し実施する。TACE による腫瘍の壊死が不十分、腫瘍の増悪、新規病変の出現などにより、「6.1.3 TACE の再施行基準」を満たす場合には、TACE を再施行する。

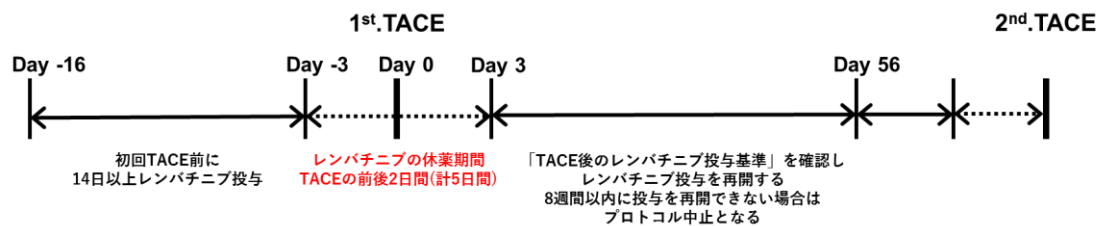
TACE の再施行時にも、TACE 施行日の前後 2 日間は休薬し、「6.1.2 TACE 後のレンバチニブ投与基準」を満たすことを確認のうえ、休薬前の用法用量にて投与を再開する。ただし、研究責任医師/研究分担医師が、被験者の臨床症状・病巣所見等より、被験者の安全性が確保できると判断され、かつベネフィットが上回ると判断される場合には、TACE 前日までレンバチニブの投与及び TACE 施行日翌日から 2 日目までの間にレンバチニブの投与を再開することを許容する。

以上のレンパチニブ投与についての標準的な投与タイミングを図3に示す。

レンパチニブに起因する有害事象が観察された場合は、「6.3.1 レンパチニブの休薬・減量基準」に従い、適切に用量調節を行う。手足症候群については、適宜、角質除去、保湿、刺激の除去等の予防措置を講じてもよい。

*)Split TACE

計画的な Split TACE においては、再 TACE は初回 TACE 施行後 6 週間以内に行うものとする。この間も特に TACE による有害事象がない限り、可及的早期にレンパチニブを再開する。また、TACE による効果が不十分な場合で、治療時点で再治療を検討した場合も同様の扱いとする。



休薬期間において、研究責任医師/研究分担医師が患者の臨床症状・病巣所見等により、患者の安全性が確保でき、かつベネフィットが上回ると判断される場合には、TACE 前日までレンパチニブを投与すること及び TACE 施行日翌日から 2 日目までの間に「TACE 後のレンパチニブ投与基準」を満たしていることを条件として、レンパチニブの投与を再開することを許容する。

図 3. 標準的なレンパチニブの投与タイミング

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
			Day-28 登録前評価期間(Day-16 to -28)			
		←				
		Day-16to-23 レンパチニブ 開始	レンパチニブ	レンパチニブ	レンパチニブ	レンパチニブ
レンパチニブ	レンパチニブ	レンパチニブ	レンパチニブ	レンパチニブ	レンパチニブ	レンパチニブ
レンパチニブ	レンパチニブ	休薬	休薬	Day0 1stTACE	休薬	休薬
← Day3	レンパチニブ開始可能期間(Day3 to 56)					
				→		

休薬期間において、研究責任医師/研究分担医師が被験者の臨床症状・病巣所見等より、被験者の安全性が確保できると判断され、かつベネフィットが上回ると判断される場合には、TACE 前日までレンパチニブを投与すること及び TACE 施行日翌日から 2 日目までの間に「6.1.2 TACE 後のレンパチニブ投与基準」を満たしていることを条件として、レンパチニブの投与を再開することを許容する。

図 4. 投与スケジュールの 1 例

6.1.2 TACE 後のレンパチニブ投与基準

TACE 後のレンパチニブの投与再開に際しては下記の基準を満たすことを確認すること。

TACE の前後 2 日間は休薬期間とし、TACE 後 3 日目より投与を再開する。ただし、研究責任医師/研究分担医師が、被験者の臨床症状・病巣所見等より、被験者の安全性が確保できると判断され、かつベネフィットが上回ると判断される場合には、TACE 前日までレンパチニブの投与及び TACE 施行日翌日から 2 日目までの間にレンパチニブの投与を再開することを許容する。全て基準を満たすまでレンパチニブ再開を延期する(最大 8 週間まで休薬可能)。**投与の再開は可能であれば早期が望ましく、研究責任医師/研究分担医師はこのことに注意を払うこと。**

レンパチニブ投与再開後、被験者の臨床症状・腫瘍マーカー・病巣所見等より、プロトコール治療が著効しており残存病変が無いと考えられる場合で、レンパチニブを休薬することが投与を継続するよりも臨床的有用性が明らかに上回ると研究責任医師/研究分担医師が判断した場合に限り、レンパチニブの休薬を許容する。なお、研究責任医師/研究分担医師はレンパチニブを休

薬している間は、被験者の臨床症状・腫瘍マーカー・病巣所見等を注意深く観察し、病勢の悪化の兆候が認められた場合は、速やかにプロトコール治療を再開する。

TACE 後のレンバチニブ投与再開基準の確認(必要な検査を含む)は、回復後速やかにレンバチニブが投与できるよう適宜実施し、基準を満たすことを確認したら、速やかに投与を再開すること。

- 1) TACE に起因する CTCAE v4.0 Grade2 以上の有害事象(39°C以上の発熱、腹痛等)により被験者の安全を損なう可能性が予測されないこと
- 2) 以下の臨床検査基準を満たす被験者
 - a) ヘモグロビン: ≥ 8.5 g/dl
 - b) 好中球数: $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - c) 血小板数: $\geq 75,000/\text{mm}^3$
 - d) 総ビリルビン: ≤ 3 mg/dL
 - e) ALT 及び AST: \leq 施設基準の 5 倍
 - f) 血清クレアチニン: \leq 施設基準の 1.5 倍

6.1.3 TACE の再施行基準

治療期間中の検査の腫瘍評価の結果により、腫瘍壊死の不十分、病変の再度増大、新規病変の出現により、ベースラインの面積の合計と比較して、残存する viable lesion の腫瘍面積が 50%を超える場合には、原則として TACE を再実施する。ただし、研究責任医師/研究分担医師により、TACE 再実施が有用と判断された場合はこの限りではない。

なお、面積の計測は日本肝癌研究会の肝癌治療効果判定基準(2009 年改訂版)に準拠するものとする。

例えば、ベースラインの面積を 100%とした場合、TACE により 40%の腫瘍壊死効果が得られ、60%が残存している場合(>50%)、再実施となる。また、TACE により 80%の腫瘍壊死効果が得られ、20%が残存している場合(< 50%)、再実施は行なわないが、その後、再増殖及び新規病変の出現により、腫瘍面積がベースラインの面積の 50%を超えた場合には再実施となる。

6.2 プロトコール治療終了・中止基準

下記のような状況が発生した場合には、プロトコール治療を終了あるいは中止し、カルテに速やかにその旨を記載し、EDC により治療終了報告を行う。

- 1) ダウンステージが得られたため、根治治療に移行した場合
- 2) Untreatable progression に達した場合(11.2 評価項目の定義と評価 参照)
(特に Child-Pugh Score 9 点以下の場合はプロトコール継続、塞栓剤はごく少量でも可とする)
- 3) 有害事象により本試験が継続できない場合
 - a) 有害事象のために休薬したレンバチニブの内服が 8 週を超えて再開できない場合
 - b) 有害事象のために TACE を施行できない場合

- c) 有害事象のために TACE 施行 8 週を超えてレンバチニブの投与が再開できない場合
- 4) 被験者又は法定代理人から中止の申し出、同意の撤回があった場合
- a) 有害事象と因果関係のある中止の申し出
- b) 有害事象と因果関係のない中止の申し出
- 5) 転居、転院などにより継続的な診察が困難になった場合
- 6) 妊娠が確認された場合
- 7) 死亡
- 8) その他、研究責任医師/研究分担医師が中止を必要と判断した場合

* プロトコール治療中止時の注意

プロトコール治療については、適切な減量・休薬により可能な限り継続する。減量・休薬中に中止を考慮した時点で、必要に応じて研究代表医師と協議する。

特に、上記のプロトコール中止基準には相当しないが、中止を考慮した場合は速やかに研究代表医師と協議する。

ただし、緊急の安全性担保が必要な場合はこの限りではない。

6.3 レンバチニブの用量調節

レンバチニブに起因すると考えられる臨床的に重大な血液学的毒性あるいは非血液学的毒性が発現した場合、用量調節(休薬及び減量)を行う。CTCAE v4.0 日本語訳によるグレード分類に際しては、各グレードの定義内容に最も近いグレードに分類する。その際、被験者に対して該当する治療が施行されたという事実だけでなく、被験者がその治療を必要とする状態であったかどうかを考慮してグレード判定を行う。ただし、検査頻度を追加することにより、継続投与の可能性を考慮する。複数の毒性が発現し、それぞれ異なる用量調節の基準に該当する場合、より低い用量レベルでの投与を行う。減量レベルに関しては、以下の基準に従う。

6.3.1 レンバチニブの休薬・減量基準

減量は前回投与していた用量を基準に 1 段階ずつ減量する(12 mg/日、8 mg/日、4 mg/日、4 mg 隔日投与)。4 mg 隔日投与よりも低い用量に減量する場合は適宜研究代表医師と相談する。一旦減量した場合は、後日増量することができない。

表 10. レンバチニブの減量時の用量

レンバチニブ開始用量(mg、1日1回)	調整した用量(mg、1日1回)		
	減量 1	減量 2	減量 3
12	8	4	4 ^a
8	4	4 ^a	

a: 4 mg 隔日投与。4 mg 隔日投与未満への減量については研究代表医師と協議すること。

※外科的処置のためのレンバチニブの休薬期間の一般的なガイドライン:

マイナーな処置に対して、レンバチニブは処置の 2 日前に休薬し、2 日後、十分な治癒が認められかつ出血のリスクが認められない場合、投与を再開する。

メジャーな処置に対して、レンバチニブはその処置の 1 週間(半減期の 5 倍)前に休薬し、明確な創傷治癒が認められかつ出血のリスクが認められず、処置後 1 週間以上経過している場合、投与を再開する。メジャーな処置かマイナーな処置かについては研究責任医師/研究分担医師の判断に基づき決定する。通常、メジャーな処置には全身麻酔を含む。

表 11. 高血圧の減量・休薬基準

副作用	程度	処置
高血圧	収縮期血圧 140mmHg 以上又は 拡張期血圧 90mmHg 以上のとき	本剤の投与を継続し、降圧剤の投与を行う。
	降圧治療にも係らず、 収縮期血圧 160mmHg 以上又は 拡張期血圧 100mmHg 以上のとき	収縮期血圧 150mmHg 以下及び 拡張期血圧 95mmHg 以下に なるまで本剤を休薬し、降圧剤による 治療を行う。 本剤の投与を再開する場合、 投与量を 1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	本剤の投与を中止する。

高血圧の管理:

高血圧は、VEGF のシグナル伝達阻害剤の投与時に、よく認められる副作用である。したがって、研究責任医師/研究分担医師は、レンバチニブの投与を受けるため登録された被験者について、登録時に血圧が 150/90 mmHg 以下であること及び高血圧の場合は、投与開始前の少なくとも 1 週間、降圧療法の用量が一定であることを確認する。高血圧を早期に診断すること及び有効な対処を施すことは、レンバチニブの休薬及び減量を最小限にするために重要である。血圧の上昇(収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上)が確認された場合、なるべく早く降圧療法を開始するべきである。降圧療法は被験者の状態に応じて個別に選択されるとともに、標準的な治療法に従う。既に降圧療法を受けている被験者については、高血圧が持続する場合には治療の変更が必要かもしれない。高血圧と蛋白尿を認める被験者については、アンジオテンシン変換酵素阻害剤又はアンジオテンシン II 受容体拮抗剤の投与などの適切な治療が推奨される。被験者が高血圧クリーゼを発現する切迫したリスクを有する場合又はコントロール不能の高血圧による重度な合併症に対する重大なリスクファクターを有する場合(例、血圧が 160/100 mmHg 以上、心疾患に対する重大なリスクファクター、脳内出血又はその他の重大な併発症を有する場合)には、レンバチニブの投与は中断する。被験者が同一の降圧療法により血圧がコントロールされていれば、レンバチニブの投与を減量して再開する。グレード 4 の高血圧(生命を脅かすもの)が認められた場合、適切な治療を開始し、レンバチニブの投与を中止する。

表 12. 血液毒性と蛋白尿の減量・休薬基準

副作用	程度	処置
血液毒性と 蛋白尿	Grade 3 の副作用が発現した場合 (臨床的に意義がない臨床検査値異常 の場合は該当しない)	本剤の投与開始前の状態又は Grade 2 以下に回復するまで 休薬する。 本剤の投与を再開する場合、 初回の副作用発現時は減量せず、 2 回目以降の副作用発現時は 1 段階減量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合	本剤の投与開始前の状態又は Grade 2 以下に回復するまで 休薬する。 本剤の投与を再開する場合、 1 段階減量する。

蛋白尿の管理:

「検査・観察スケジュール」に詳述した通りに、蛋白尿を定期的に評価する。尿試験紙による検査で 3+を認めた場合、できる限りはやくスポット尿による蛋白/クレアチニン比又は 24 時間蓄尿を実施して蛋白尿のグレードを確認する。蛋白尿のグレードに基づき、「6.3.1 レンバチニブの休薬・減量基準」に従い、レンバチニブの投与の管理を行う。グレード 3 以上(3.5 以上)であればレンバチニブの投与を中断し、グレード 2 以下に回復後に投与を再開する。

表 13. その他の副作用の減量・休薬基準

副作用	程度	処置
その他の副作用	忍容性がない Grade 2 の副作用が 発現した場合	本剤の投与を休薬の有無に関わらず 1 段階減量する。 (悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対 しては休薬、減量前に適切な処置を行 い、コントロールできない場合に本剤を 休薬又は減量すること)。
	Grade 3 の副作用が発現した場合 (臨床的に意義がない臨床検査値異常 の場合は該当しない)	本剤の投与開始前の状態又は Grade 1 以下に回復するまで休薬する。 (悪心・嘔吐・下痢・甲状腺機能低下に対 しては休薬の前に適切な処置を行い、コ ントロールできない場合に本剤を休薬す ること。肥満の被験者が体重減少を発現 した場合、Grade 1 以下に回復するま で休薬する必要はなく、少なくとも 1 週 間体重減少がないことを確認すること)。 本剤の投与を再開する場合、1 段階減 量する。
	Grade 4 の副作用が発現した場合 (生命を脅かさない臨床検査値異常の場 合は、Grade 3 の副作用と同じ処置とす る)	本剤の投与を中止する。

肝毒性の対処法:

肝機能検査(ALT、AST、ビリルビンなど)の定期的なモニタリングを「検査・観察スケジュール」通りに又は臨床的に必要な場合に実施する。ベースラインから 1 段階以上の Grade の悪化による肝機能低下が示唆された場合は、「6.3.1 レンバチニブの休薬・減量基準」に従う。緊密なモニタリングとともに適切な支持療法を実施する。肝不全が発現した場合はレンバチニブを中止する。

血栓塞栓症の対処法:

急性の呼吸困難、胸痛、咳、喀血、頻呼吸、頻脈、チアノーゼ、並びに下肢腫脹、発赤、接触による熱感又は圧痛を含む深部静脈血栓症の兆候などの、静脈血栓塞栓症を示唆する症状に注意を払うよう被験者に通知する。これらのうち何らかの症状・兆候が発現した場合は、それらの症状・兆候を直ちに研究責任医師/研究分担医師に報告するよう指導する。血栓塞栓症が確認された場合は、「6.3.1 レンバチニブの休薬・減量基準」に従う。緊密なモニタリングとともに適切な

支持療法を実施する。被験者が肺塞栓を含む生命を脅かす (Grade 4) 血栓塞栓症を発症した場合はレンバチニブを中止する。

白質脳症症候群の対処法:

レンバチニブの臨床試験において、可逆性後白質脳症症候群 (PRES) はレンバチニブ投与群の 1%未満に報告された。PRES は神経学的異常であり、頭痛、発作、嗜眠、錯乱、精神機能変化、失明及びその他の視覚又は神経障害を発現する。中等度又は高度の高血圧を伴うことがある。PRES の確定診断には MRI が必要である。血圧を管理するための適切な方法が必要である。PRES の症状・徴候を有する被験者に対して、「6.3.1 レンバチニブの休薬・減量基準」の規定に基づき、休薬、減量又は投与中止が必要となる場合がある。

6.4 併用療法・支持療法

全ての併用薬物療法はカルテに記載する (開始日、終了日、併用理由を含む)。また、研究責任医師/研究分担医師は被験者への投与状況等、本試験の遵守状況について確認を行う。

6.4.1 許容される併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行なってもよい。

- 1) 原疾患に対する非標準療法による治療 (漢方薬、灸など)、ビタミン/ミネラル補助食品は研究責任医師/研究分担医師により試験の評価に妨げとならないと判断されるのであれば併用可とする。
- 2) 使用禁止薬以外の原疾患に対する緩和的及び支持療法は併用可とする。
- 3) 合併症に対する対症療法は併用可とする。
- 4) 鎮痛薬、制吐剤、降圧剤、止瀉薬、手足皮膚反応の治療のための外用剤等の有害事象に対する対症療法は併用可とする。

6.4.2 許容されない併用療法・支持療法

プロトコル治療中は以下のいずれの治療も行なわない。

- 1) 腫瘍に対する作用があると考えられ現在承認されている抗腫瘍作用のある治療法、現在開発・試験中の治療薬及び治療法、並びに放射線療法及び手術
- 2) インターフェロンを含むサイトカイン製剤
- 3) 骨髄移植あるいは造血幹細胞移植

なお、TACE 不十分な結節 (ラジオ波焼灼療法の対象となりうる残存病変又は微小な新病変) に対するラジオ波焼灼療法の施行は許容する。

6.4.3 注意を要する併用療法・支持療法

以下の併用・支持療法は必要に応じて行なってもよいが、注意を要する。

- 1) CYP3A 誘導薬 (リファンピシン等) あるいは CYP3A を誘導する食品 (セントジョーンズ

ワート等)の摂取

2) P-gp 阻害薬(ケトコナゾール等)

6.5 後治療

癌に対する本プロトコール以外の治療は、プロトコール治療の終了又は中止までは行わない。
また、本試験を中止した被験者に対する後治療は、本プロトコールでは規定しない。

7. 有害事象・不具合

有害事象(AE)とは、当該試験薬を含むプロトコール治療が実施された被験者(医療機器の場合は、使用者、その他の者も含む)に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとをいう(ただし、原疾患の悪化を除く)。必ずしもプロトコール治療と因果関係が明らかなもののみを示すものではない。つまり有害事象とは、プロトコール治療が実施された際に起こる、あらゆる好ましくない、あるいは意図しない徴候(臨床検査値の異常を含む)、症状、又は病気のことであり、当該プロトコール治療との因果関係の有無は問わない。本試験においても、上記に従い有害事象を特定し、EDC への入力を行う。

本試験では、CTCAE v4.0 日本語訳におけるグレードが悪化した場合を有害事象として EDC 上の症例報告書に入力する。ただし、基準値内や同一グレード内の変動であっても研究責任医師/研究分担医師が、臨床的に考慮すべき事象(検査値変動を含む)と判断した場合は、これも含む。

有害事象に関しては、試験薬との関連性などについても EDC 上の症例報告書に入力する。有害事象は、CTCAE v4.0 日本語訳を用いてコード化する。

なお、医療機器の場合、被験者、使用者、その他の者に生じた全ての健康被害のうち、医療機器との因果関係が否定できないもの並びに医療機器に生じた不具合(破損、作動不良等)と定義する。

有害事象・不具合については、プロトコール治療終了 30 日後までを評価期間とする。

7.1 レンバチニブに起因する有害事象

レンバチニブに起因すると予想される有害事象の詳細を示す。本内容は、本剤の添付文書 2019 年 5 月改訂(第 9 版)によるものであるが、研究責任医師/研究分担医師は常に添付文書の最新版で確認のこと。

<根治切除不能な甲状腺癌>

放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第 III 相試験(無作為化期)において、本剤が投与された 261 例(日本人 30 例を含む)中 254 例(97.3%)に副作用が認められた。

主な副作用は、高血圧 177 例(67.8%)、下痢 159 例(60.9%)、食欲減退 135 例(51.7%)、体重減少 123 例(47.1%)、悪心 107 例(41.0%)、疲労 104 例(39.8%)、口内炎 96 例(36.8%)、

蛋白尿 85 例(32.6%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 83 例(31.8%)等であった。(甲状腺癌承認時)

<切除不能な肝細胞癌>

切除不能な肝細胞癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験において、本剤が投与された 476 例(日本人 81 例を含む)中 447 例(93.9%)に副作用が認められた。

主な副作用は、高血圧 189 例(39.7%)、下痢 143 例(30.0%)、手掌・足底発赤知覚不全症候群 126 例(26.5%)、食欲減退 122 例(25.6%)、蛋白尿 114 例(23.9%)、疲労 111 例(23.3%)、発声障害 104 例(21.8%)等であった。(肝細胞癌効能追加承認時)

重大な副作用及びその他の副作用の頻度については、放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験(無作為化期)及び切除不能な肝細胞癌を対象にした国際共同第Ⅲ相試験の集計に基づき記載した。なお、これらの臨床試験以外からの報告は頻度不明とした。

(1)重大な副作用

- 1) 高血圧:高血圧(49.7%)、高血圧クリーゼ(頻度不明)等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、コントロールできない高血圧が認められた場合には減量・休薬すること。また、高血圧クリーゼがあらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 出血:鼻出血、血尿、喀血、肺出血、消化管出血、脳出血、腫瘍出血等の出血(14.9%)があらわれることがある。また、甲状腺癌患者において、腫瘍縮小・壊死に伴う頸動脈出血、腫瘍出血があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量や休薬等の適切な処置を行うこと。重篤な出血があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 動脈血栓塞栓症:心筋梗塞、脳血管発作、脾臓梗塞等の動脈血栓塞栓症(2.0%)があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 4) 静脈血栓塞栓症: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(2.4%)があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 5) 肝障害:AST、ALT 等の上昇を伴う肝障害(16.8%)、アルブミン低下(6.5%)、肝性脳症(2.4%)、肝不全(0.8%)等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 6) 急性胆嚢炎:無石胆嚢炎を含む急性胆嚢炎(頻度不明)があらわれることがあり、胆嚢穿孔に至った例も報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬等の適切な処置を行うこと。
- 7) 腎障害:蛋白尿(27.0%)、腎機能障害(0.8%)、腎不全(0.4%)、ネフローゼ症候群(0.3%)等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。

- 8) 消化管穿孔、瘻孔形成、気胸:腸管穿孔(頻度不明)、痔瘻(0.1%)、腸膀胱瘻(0.1%)、気胸(頻度不明)等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、中止等の適切な処置を行うこと。
- 9) 可逆性後白質脳症症候群:可逆性後白質脳症症候群(0.3%)があらわれることがあるので、痙攣、頭痛、錯乱、視覚障害、皮質盲等が認められた場合には投与を中止し、血圧のコントロールを含め、適切な処置を行うこと。
- 10) 心障害 心電図 QT 延長(5.0%)、駆出率減少(1.8%)、心房細動・粗動(0.5%)、心不全(0.3%)等があらわれることがある。十二誘導心電図検査の実施等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 11) 手足症候群:手掌・足底発赤知覚不全症候群(28.4%)等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 12) 感染症:気道感染(1.6%)、肺炎(1.2%)、敗血症(0.4%)等があらわれることがある。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 13) 骨髄抑制:血小板減少(17.9%)、白血球減少(9.0%)、好中球減少(8.7%)、リンパ球減少(3.7%)、貧血(3.5%)等があらわれることがある。定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は中止等の適切な処置を行うこと。
- 14) 低カルシウム血症:低カルシウム血症(2.7%)があらわれることがあり、副甲状腺機能低下症の既往歴がある患者で高発現したことが報告されている。観察を十分に行い、異常が認められた場合には、血清カルシウム濃度を確認し、カルシウム剤やビタミン D 製剤の投与等の適切な処置を行うこと。また必要に応じて、減量、休薬又は中止を考慮すること。
- 15) 創傷治癒遅延:治癒不良(0.4%)、創離開(0.1%)があらわれることがある。創傷治癒遅延があらわれた場合には、創傷が治癒するまで本剤の投与を中止すること。
- 16) 間質性肺疾患:間質性肺疾患(頻度不明)があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	30%以上	10~30%未満	5~10%未満	5%未満 ^{注)}	頻度不明
消化器	下痢	悪心、口内炎、嘔吐、腹痛	口腔咽頭痛、口腔内乾燥、便秘、消化不良	嚥下障害、舌痛	腭炎、血中リパーゼ上昇、血中アミラーゼ上昇
全身症状		疲労、無力症、浮腫	発熱	創傷	
精神神経系		発声障害、頭痛	味覚異常、めまい	睡眠障害	
代謝	食欲減退			脱水、血中コレステロールの上昇、血中カリウムの低下	
筋骨格系			筋肉痛、関節痛、四肢痛	背部痛、筋痙縮	
呼吸器				咳嗽	
皮膚		発疹	皮膚病変、皮膚乾燥、脱毛症	皮膚炎、そう痒症	
その他		体重減少、甲状腺機能低下			CRP 上昇

注) 分化型甲状腺癌患者又は肝細胞癌患者を対象にした国際共同第 III 相試験それぞれ単独にて発現頻度 5%以上の副作用

7.2 TACE に起因する有害事象・不具合

カテーテル操作において、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(いずれも稀)、カテーテル・ガイドワイヤー操作による血管の穿孔・出血(稀)、攣縮・閉塞(稀)、感染・疼痛(稀)、悪心・嘔吐(20%)、迷走神経反射(稀)、器具破損に伴う血管内異物残留(極めて稀)が予期され、その後、観察される可能性がある。また、TACE 施行後には、発熱、食欲不振、悪心・嘔吐、腹痛などが予期される。

7.2.1 エピルピシンによる有害事象

予想される有害事象の詳細を示す。本内容は、本剤の添付文書 2014 年 9 月改訂(第 8 版)によるものであるが、研究責任医師/研究分担医師は常に添付文書の最新版で確認のこと。

- 1) 心筋障害: 心筋障害、更にうっ血性心不全等の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、休薬又は投与を中止すること。特に他のアントラサイクリン系薬剤等心毒性を有する薬剤による前治療のある症例に投与する場合には十分注意すること。
- 2) 骨髄抑制: 汎血球減少、白血球減少、好中球減少、血小板減少、貧血、出血傾向があらわれることがある。なお、高度な骨髄抑制により致命的な感染症(敗血症)や消化管出血があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) ショック: ショックがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 4) 間質性肺炎: 発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常等を伴う間質性肺炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 5) 萎縮膀胱: 膀胱腔内注入によって萎縮膀胱があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 肝・胆道障害: 肝動脈内投与において、肝内胆汁性嚢胞、胆管炎、胆管壊死、肝壊死等の肝・胆道障害があらわれることがあるので、造影剤等により薬剤の分布領域をよく確認し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 胃潰瘍、十二指腸潰瘍: 肝動脈内投与において、胃潰瘍、十二指腸潰瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

7.2.2 リピオドールによる有害事象

予想される有害事象の詳細を示す。本内容は、本剤の添付文書 2018 年 10 月改訂(第 11 版)によるものであるが、研究責任医師/研究分担医師は常に添付文書の最新版で確認のこと。

- 1) ショック: ショック(0.1%未満)を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 呼吸器: 肺炎、肺塞栓があらわれることがある。
- 3) その他脳塞栓(0.1%未満)があらわれることがある。

7.2.3 ミリプラチンによる有害事象

予想される有害事象の詳細を示す。本内容は、本剤の添付文書 2015 年 5 月改訂(第 5 版)によるものであるが、研究責任医師/研究分担医師は常に添付文書の最新版で確認のこと。

- 1) 肝機能障害(5~10%): 本剤投与直後に AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン、ALP、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2) 感染症(1%未満): 感染症が併発した場合に重症化して敗血症(1%未満)があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。本剤投与直後及び投与後 1 週間以降に発熱が認められることがあるので、経過観察を十分に行い、発熱の遷延が認められ、感染症の兆候がある場合は、感染症に対する処置も行

うこと。

- 3) 骨髄抑制(1%未満): 好中球減少(1%未満)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

7.2.4 ミリプラチン懸濁液による有害事象

予想される有害事象の詳細を示す。本内容は、本剤の添付文書 2015 年 4 月改訂(第 5 版)によるものであるが、研究責任医師/研究分担医師は常に添付文書の最新版で確認のこと。

- 1) 肝機能障害(5~10%): ミリプラチンを懸濁した液の投与直後に AST(GOT)、ALT(GPT)、ビリルビン、ALP、 γ GTP の上昇等を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。
- 2) 感染症(1%未満): ミリプラチンを懸濁した液の投与により、感染症が併発した場合に重症化して敗血症(1%未満)があらわれることがあるので、患者の全身状態を十分に観察し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。ミリプラチンを懸濁した液の投与直後及び投与後 1 週間以降に発熱が認められることがあるので、経過観察を十分に行い、発熱の遷延が認められ、感染症の兆候がある場合は、感染症に対する処置も行うこと。
- 3) 骨髄抑制(1%未満): ミリプラチンを懸濁した液の投与により、好中球減少(1%未満)等の骨髄抑制があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

7.2.5 ジェルパートによる有害事象・不具合

承認時の臨床試験において安全性を評価した 63 例のうち、有害事象(関連性の否定できない)は 45 例(71.4%)72 件に認められた。その主なものは、発熱、腹痛、嘔気、血圧上昇等であった。臨床検査値の異常変動は、62 例(98.4%)に認められた。AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、コリンエステラーゼ低下、LDH 上昇、総ビリルビン上昇、アルブミン低下、ALP 上昇、総蛋白低下、血小板減少、白血球の増加又は減少、赤血球減少等が認められた(承認時)。予想される有害事象の詳細を示す。本内容は、本剤の添付文書 2017 年 9 月改訂(第 9 版)によるものであるが、研究責任医師/研究分担医師は常に添付文書の最新版で確認のこと。

- 1) 肝性脳症(5%未満): 塞栓後に肝性脳症が発現した例があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 肝膿瘍(頻度不明): 塞栓後に肝膿瘍があらわれることがあるので、観察を十分に行い、発熱の遷延、腹痛、右季肋部痛等が認められた場合には、速やかに腹部超音波検査等を実施し、抗生物質の投与、肝膿瘍ドレナージを行うなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝内胆汁性嚢胞(5%未満): 標的血管以外へ本材が流出し、肝内胆汁性嚢胞を起こした例があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 4) 重篤な血小板減少(頻度不明): 塞栓療法により重篤な血小板減少(血小板数 10,000 以下)を起こした例があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

7.3 有害事象・不具合の評価

研究責任医師/研究分担医師は、試験時期全般にわたって有害事象の発現に注意を払う。よって、試験実施中、終了後も被験者に対して注意深く観察すること。また、医療機器の使用による不具合も評価の対象とし、有害事象の評価に準じて評価を行う。

有害事象(観察されたもの、自発報告されたもの、又は問診によるもの)は、EDC 上の有害事象サマリに詳細情報を入力しなければならない。入力が必要な事項は以下の通りである。

- 1) 発現日
- 2) グレード(CTCAE v4.0 日本語訳)
- 3) 有害事象との因果関係
- 4) 有害事象についての重篤/非重篤の判定
- 5) 有害事象の転帰(回復/未回復)

研究責任医師/研究分担医師は、発現した事象の重篤度を判定し、重篤と判定した場合は「10. 有害事象・不具合の報告」を参照し、対応を適切に行う。

研究責任医師/研究分担医師は有害事象に対し、適切な処置を実施し、プロトコール治療終了 30 日後また症状・検査値の回復又は軽快するまで経過観察を継続する。ただし、被験者の状態の悪化により早急に他の抗がん剤等の抗がん治療を開始する必要がある場合、プロトコール治療終了 30 日間を経過する前に最終観察を実施することができるが、他の抗がん剤等の抗がん治療の開始前に最終観察を実施する。

表 14. 関連性の定義

カテゴリー	定義
関連なし	プロトコール治療との因果関係はなく、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等で明らかに説明できるもの
関連あるかもしれない	プロトコール治療との因果関係が考えられるが、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等でも説明できるもの
関連あり	プロトコール治療との因果関係は明らかで、原病の増悪、合併症、他の薬剤・治療等では説明できないもの

表 15. 重篤の定義

1. 死亡
2. 死亡のおそれ
3. 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的又は顕著な障害
5. 障害のおそれ
6. 先天異常を来すもの(プロトコール治療がなされた被験者の子供の場合)
7. 上記に準じて重篤

ただし下記に例示するような入院は、入院を伴う有害事象(すなわち好ましくない医学的事象)が認められていないため、重篤な有害事象として取り扱わない。

- ・ 有害事象発現以外の理由による一時療養のための入院
- ・ プロトコールで規定した入院
- ・ 同意取得以前からあらかじめ計画していた入院(プロトコール治療開始前から入院が必要な状態であり、プロトコール治療開始後にも状態に変化が無い)
- ・ 試験薬投与のための入院もしくは TACE 施行のためのカテーテル等の挿入・管理のための入院

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

登録前評価として、TACE 施行予定日の 16-28 日前の期間に以下の評価項目についてデータを収集する。なお、「6) 胸腹部 CT(必須)、頭部 CT(任意)」および「7) 腫瘍の評価」については TACE 施行予定日の 16-42 日前であればよい。

- 1) 来院日(腫瘍評価以外の登録前評価実施日のうち、一番古い日付を記載する)
- 2) 被験者背景:性別、年齢(生年月日)、身長、病理診断、治療歴(抗ウイルス治療を含む)、既往歴、合併症の有無
- 3) Child-Pugh Score、ECOG-PS、原発性肝癌取扱い規約によるステージ分類、BCLC stage 分類
- 4) 自覚症状、血圧、体重
- 5) 心電図
- 6) 胸腹部 CT(必須)、頭部 CT(任意)
- 7) 腫瘍の評価:病変の測定(Non-enhanced 及び Dynamic CT/MRI)
ただし、Non-enhanced CT/MRI は、可能な限り撮影することとし、個々の実施医療機関の状況に応じ必須とはしない。
- 8) 血液一般検査:ヘモグロビン、白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数
- 9) 生化学検査:AST、ALT、BUN、総ビリルビン、ALP、 γ GTP、アルブミン、クレアチニン、Ca、NH₃、甲状腺機能検査(TSH、FT3、FT4)
- 10) 尿検査:尿蛋白(尿試験紙、必要に応じてスポット尿による蛋白/クレアチニン比又は 24 時間蓄尿)
- 11) 凝固系検査:プロトロンビン時間 PT(INR)
- 12) 腫瘍マーカー:AFP、AFP-L3 分画、PIVKA-II
ただし、AFP-L3 分画については、個々の実施医療機関の検査状況に応じ必須とはしない。
- 13) 肝炎ウイルス:HBs 抗原・HBs 抗体・HBc 抗体^{*1)}、HCV 抗体^{*2)}、

^{*1)} HBs 抗体陽性 and/or HBc 抗体陽性の場合は「免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン」(22.1 HBV ガイドライン参照)に従って HBV-DNA を測定し、陽性であれば適切に治療する。

^{*2)} 陽性の場合は HCVRNA を測定する。

8.2 TACE 施行時の検査と評価

TACE 施行からレンパチニブの再投与までの期間に以下のデータを収集する。レンパチニブの再投与基準の確認に必要な項目(有害事象、ヘモグロビン、好中球数、血小板数、総ビリルビン、ALT、AST、血清クレアチニン)については、回復後速やかにレンパチニブが投与できるよう適宜、検査と評価を実施すること。

- 1) 自覚症状、血圧
- 2) 血液一般検査: ヘモグロビン、白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数
- 3) 生化学検査: AST、ALT、BUN、総ビリルビン、ALP、 γ GTP、アルブミン、クレアチニン、Ca、NH₃、甲状腺機能検査(TSH、FT3、FT4)
- 4) 尿検査: 尿蛋白(尿試験紙、必要に応じてスポット尿による蛋白/クレアチニン比又は24時間蓄尿)
- 5) TACE の施行状況
- 6) 併用薬・併用治療
- 7) 有害事象(CTCAE v4.0 日本語訳に従う)・不具合(7.3 有害事象・不具合の評価 参照)

8.3 治療期間中の検査と評価

以下に定められた評価項目について初回 TACE 施行 4 週間後(前後 14 日以内)から 8 週間毎(前後 14 日以内)にデータを収集する。有害事象(臨床検査値の異常を含む)が認められた場合、随時、検査・観察を必要に応じて増やすこととする。休薬減量基準に従い、休薬が行われた場合、有害事象の回復を確認し、速やかに投与を再開することに努める。

- 1) 自覚症状、血圧、体重
- 2) Child-Pugh Score、ECOG-PS
- 3) 血液一般検査: ヘモグロビン、白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数
- 4) 生化学検査: AST、ALT、BUN、総ビリルビン、ALP、 γ GTP、アルブミン、クレアチニン、Ca、NH₃、甲状腺機能検査(TSH、FT3、FT4)
- 5) 尿検査: 尿蛋白(尿試験紙、必要に応じてスポット尿による蛋白/クレアチニン比又は24時間蓄尿)
- 6) 凝固系検査: プロトロンビン時間 PT(INR)
- 7) 腫瘍の評価: 病変の測定(Non-enhanced 及び Dynamic CT/MRI)
ただし、Non-enhanced CT/MRI は、可能な限り撮影することとし、個々の実施医療機関の状況に応じ必須とはしない。
- 8) 腫瘍マーカー: AFP、AFP-L3 分画、PIVKA-II
ただし、AFP-L3 分画については、個々の実施医療機関の検査状況に応じ必須とはしない。
- 9) レンパチニブの投与状況
- 10) 併用薬・併用治療
- 11) 有害事象(CTCAE v4.0 日本語訳に従う)・不具合(7.3 有害事象・不具合の評価)

参照)

- 12) CT(胸腹部)(必須)、頭部 CT(任意)

8.4 プロトコール治療終了/中止時の検査と評価項目

プロトコール治療終了/中止時の評価のために、以下に定められた評価項目についてデータを収集する(前後 14 日以内)。

- 1) プロトコール治療終了/中止理由
- 2) 自覚症状、血圧、体重
- 3) Child-Pugh Score、ECOG-PS、原発性肝癌取り扱い規約によるステージ分類、BCLC stage 分類
- 4) 血液一般検査: ヘモグロビン、白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数
- 5) 生化学検査: AST、ALT、BUN、総ビリルビン、ALP、 γ GTP、アルブミン、クレアチニン、Ca、NH₃、甲状腺機能検査(TSH、FT3、FT4)
- 6) 尿検査: 尿蛋白(尿試験紙、必要に応じてスポット尿による蛋白/クレアチニン比又は 24 時間蓄尿)
- 7) 凝固系検査: プロトロンビン時間 PT(INR)
- 8) CT(胸腹部)(必須)、頭部 CT(任意)
- 9) 腫瘍の評価: 病変の測定(Non-enhanced 及び Dynamic CT/MRI)
ただし、Non-enhanced CT/MRI は、可能な限り撮影することとし、個々の実施医療機関の状況に応じ必須とはしない。
- 10) 腫瘍マーカー: AFP、AFP-L3 分画、PIVKA-II
ただし、AFP-L3 分画については、個々の実施医療機関の検査状況に応じ必須とはしない。
- 11) TACE の施行状況
- 12) レンパチニブの投与状況
- 13) 併用薬・併用治療
- 14) 有害事象(CTCAE v4.0 日本語訳に従う)・不具合(7.3 有害事象・不具合の評価参照)

8.5 プロトコール治療終了/中止後の検査と評価項目(追跡調査)

プロトコール治療を中止後または終了後は、可能な限り以下の追跡調査を継続する。有害事象により中止となった場合、Untreatable progression に達したものの、PD イベントが確認されていない場合には、下記 1-3)について PD に至るまで、8 週毎(前後 14 日)にデータを収集する。PD イベントを含み Untreatable progression に達した場合で、被験者が生存している場合やプロトコール治療終了の場合には、その転帰について追跡不能となるまで 1 年毎に観察期間終了まで追跡調査で報告する。

- 1) 後治療の内容及び転帰
- 2) 腫瘍の評価: 病変の測定(Non-enhanced 及び Dynamic CT/MRI)

3) Child-Pugh Score、ECOG-PS

プロトコール治療から継続している有害事象、又はプロトコール治療終了 30 日以内の重篤な有害事象について情報収集する。

8.6 プロトコール治療終了/中止後の検査と評価項目(追加追跡調査)

観察期間終了後、6 ヶ月毎に 1 年間追加追跡調査を実施する。

- 1) 病理肉眼型分類(登録前)
- 2) 後治療の内容及び転帰
- 3) プロトコール治療終了後の TTUP、OS

8.7 画像判定

画像評価は、「胸腹部 CT」・「頭部 CT(任意)」・「DynamicCT あるいは DynamicMRI」を治療開始 4 週後(±14 日以内)に行い、以後 8 週間ごとの評価を行う。起点は初回 TACE 施行日とする。プロトコール治療期間中及びプロトコール治療終了後も PD イベントを確認するまで継続する。

表 16. 検査・観察スケジュール

項目	初回 TACE 施行 16-28 日前 (登録前評価時)	レンパチニブ [®] の初回 TACE 前投与期間	TACE 施行時	初回 TACE 施行後 4 週間後から 8 週毎	終了/ 中止 時	追跡 調査	追加 追跡 調査 6 カ月毎
文書による同意取得*	○						
適格性の確認	○						
TACE 後のレンパチニブ [®] 投与基準確認#1			○				
被験者背景	○						
自他覚症状、血圧、体重	○		○ #10	○	○		
C-P Score, ECOG PS	○			○	○	○	○
Stage 分類(BCLC, 原発性肝がん取扱い規約)	○				○		
心電図	○						
CT(胸腹部)#9	○#4			○	○		
CT(頭部)#3	○#4			○	○		
Dynamic CT/MRI #2	○#4			○	○	○#6	
臨床評価	血液一般検査	○		○	○	○	
	生化学検査	○		○	○	○	
	尿検査#7	○		○	○	○	
	凝固系検査	○			○	○	
	肝炎ウイルス	○					
腫瘍マーカー	○			○	○		
TACE の施行状況			○	○	○	○	
レンパチニブの投与状況		○		○	○	○	
併用薬/併用治療の状況		○	○	○	○		
有害事象・不具合			○#8		○	○#5	
後治療の内容、転帰					○	○	○
病理肉眼型分類 (登録前)							○
プロトコール治療終了後の TTUP、OS							○#11

被験者背景: 性別、年齢、身長、病理診断、治療歴、既往歴、合併症の有無

血液検査項目:ヘモグロビン、白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数

生化学検査:AST、ALT、BUN、総ビリルビン、ALP、 γ GTP、アルブミン、クレアチニン、Ca、NH₃、甲状腺機能検査 (TSH、FT3、FT4)

尿検査:尿蛋白

凝固系検査:プロトロンビン時間 PT(INR)

腫瘍マーカー:AFP、AFP-L3 分画、PIVKA-II、ただし、AFP-L3 分画については、個々の実施医療機関の検査状況に応じ必須とはしない

*:レンパチニブ投与開始が遅れた際の再同意は不要とする

#1: 回復後速やかにレンパチニブが投与できるよう適宜実施すること

#2: 個々の被験者における病変の測定は、試験期間中に同一の手法を用いて評価すること。評価は、日本肝癌研究会の肝癌治療効果判定基準(2009年改訂版)及び mRECIST に基づき実施すること。ただし、Non-enhanced CT/MRI は、可能な限り撮影することとし、個々の実施医療機関の状況に応じ必須とはしない。

#3: 頭部 CT は任意

#4: CT(胸腹部)・CT(頭部)・Dynamic CT/MRI による腫瘍の評価については TACE 施行予定日の 16-42 日前まで可

#5: プロトコール治療終了 30 日後までの評価を報告

#6: PD イベントに達するまで実施

#7: 尿試験紙による検査で 3+(登録前評価時は 2+)を認めた場合、できる限りはやくスポット尿による蛋白/クレアチニン比又は 24 時間蓄尿を実施して蛋白尿のグレードを確認する。

#8: 有害事象(臨床検査値の異常を含む)が認められた場合、随時、検査・観察を必要に応じて実施する。休薬減量基準に従い、休薬が行われた場合、有害事象の回復を確認し、速やかに投与を再開することに努める。

#9: DynamicCT で腹部のみを撮像する場合は、胸腹部 CT は、胸部 CT のみとしても良い。

#10: 体重を除く

#11: 観察期間終了までに TTUP 及び OS イベントが認められていない被験者に対して、プロトコール治療終了後の追加追跡調査を行う。追加追跡調査期間は、プロトコール治療終了から 6 カ月毎に 1 年間とし、TTUP、OS、後治療を調査する。追加追跡調査期間の腫瘍評価は、実地臨床下において適切な時期に実施する

9. データ収集

9.1 症例報告書(Case Report Form: CRF)の種類と報告期限

本試験では症例登録システム及び EDC を用いてデータを収集する。ただしプロトコール治療終了/中止後の検査と評価項目(追加追跡調査)においては、EDC を用いずにデータを収集する。提出期限は以下の通りとなる。重篤な有害事象の報告は「10. 有害事象・不具合の報告」を参照のこと

- 1) 登録前評価時:試験開始後速やかに EDC に入力
- 2) TACE 施行サマリ:TACE 施行後速やかに EDC に入力
- 3) TACE 施行 n 週後 :TACE 施行 4 週後から 8 週間毎の観察後 8 週間以内に EDC に入力
- 4) プロトコール治療終了/中止理由:プロトコール治療終了後 4 週間以内に EDC に入力
- 5) 追跡調査サマリ :調査依頼から 4 週間以内に EDC に入力
- 6) 有害事象・不具合サマリ:確認後速やかに EDC に入力
※重篤な有害事象、予期されない有害事象の場合は、「10有害事象・不具合の報告」にも従うこと。
- 7) 終了/中止時:プロトコール治療の中止した時点で、直ちに EDC の該当項目を入力
- 8) 追加追跡調査:指定された項目を記載し、研究事務局から指定された部門へ報告す

る。

9.2 画像データの提出

本試験の画像判定は主治医判定に基づく。試験開始時において独立画像判定を実施する予定はないが、必要に応じて実施することがある。したがって、提出の求めがあった際に提出が可能ないように、適切に画像データを保管する。

9.3 問い合わせ先

研究事務局:

エイソーヘルズケア株式会社

臨床開発第4部

〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル

TEL: [REDACTED]

FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

9.4 データ管理

EDCに入力されたデータは、各実施医療機関において匿名化されている。このデータは各実施医療機関の基準に基づき、厳重に管理することとする。症例登録システムでは登録症例毎に登録番号を付与し各実施医療機関に通知し、EDCにて収集されたデータは、被験者識別コードに基づいて厳重に管理される。

研究成果は、研究対象者を特定できないようにして、学会や学術雑誌等で公表される。(「19臨床試験登録」参照) 同意が撤回された場合には、データは廃棄されるが、既に研究結果が公表されているときは、解析結果の破棄は行われない。

本研究結果、データを2次利用する場合(メタアナリシスなど)においても、個人情報 は厳重に保護され、研究対象者を特定できないようにする。

10. 有害事象・不具合の報告

「重篤な有害事象」が生じた場合、EDCへ入力することにより速やかに発生報告をし、研究代表医師は研究事務局を通じ詳細調査を行う。ただし、最終観察のための観察期間終了をもって試験薬の投与を終了し本試験からの介入ではなくなるため、追加追跡調査中は原則として有害事象の報告は不要とする。研究代表医師は、重篤な有害事象が本試験に起因することが否定できない場合、臨床研究法及び臨床研究法施行規則に従い、認定臨床研究審査委員会に定められた期間内に報告し、エーザイ株式会社に情報提供を行う。

各実施医療機関の長への報告は、それぞれの実施医療機関の規定に従って、研究責任医師の責任において適切に行う。

研究責任医師は、EDC非稼働時に有害事象が発現した場合、EDCに代わる報告として、臨

床研究法で定める書式に有害事象の内容を記載し、メールまたは FAX で研究事務局あてに報告することとする。

EDC 稼働した際には、速やかに、メールまたは FAX で報告した内容を EDC に反映する。

10.1 報告対象となる重篤な有害事象

試験薬及びプロトコール治療との因果関係の有無は問わない。また、プロトコール治療中止例の場合、後治療が既に開始されていても、最終プロトコール治療日から 30 日以内であれば報告の対象とする。ただし、追加追跡調査中であっても、プロトコール治療と因果関係の否定できない事象（研究対象者の予後情報（死亡）を含む）の情報を入手した場合には報告の対象とする。なお、2021 年 4 月末までに実施した本研究のプロトコール治療に起因するもののみを対象とし、2021 年 5 月以降にプロトコール治療と同一の治療を継続している場合は、観察期間を終了していることからプロトコール治療とは考えず、報告対象外とする。

*:「30 日」とは、最終プロトコール治療日を day 0 とし、その翌日から数えて 30 日を指す)

**：登録後、プロトコール治療未施行で死亡した場合は、報告の対象とはしない。ただし登録時の適格性の検討など必要な評価はモニタリングにて適切に行うこと。

【重篤な有害事象の定義】

1. 死亡
2. 死亡のおそれ
3. 入院又は入院期間の延長が必要となるもの
4. 永続的又は顕著な障害
5. 障害のおそれ
6. 先天異常を来すもの（プロトコール治療がなされた被験者の子供の場合）
7. 上記に準じて重篤

ただし、下記に例示するような入院は、入院を伴う有害事象（すなわち好ましくない医学的事象）が認められていないため、重篤な有害事象として取り扱わない。

- ・有害事象発現以外の理由による一時療養のための入院
- ・プロトコールで規定した入院
- ・同意取得以前から予め計画していた入院（プロトコール治療開始前から入院が必要な状態であり、プロトコール治療開始後にも状態に変化が無い）
- ・試験薬投与のための入院もしくは TACE 施行のためのカテーテル等の挿入・管理のための入院

10.2 重篤な有害事象の報告の流れ

10.2.1 研究責任医師による研究事務局報告

重篤な有害事象が生じた場合、研究責任医師/研究分担医師は当該有害事象発生を知ってから 72 時間以内に EDC 上の「有害事象サマリ」及び「有害事象補足 (SAE 発生時入力)」及び臨

床研究法の定める「疾病等報告書 別紙様式 2-1」に必要な情報を入力し、研究事務局に報告する。EDC 非稼働時については、臨床研究法の定める様式に必要な事項を記載し、メールまたは FAX で研究事務局へ報告することとする。その場合、研究責任医師/研究分担医師は EDC 稼働後速やかに、同一内容を EDC に入力することとする。

「有害事象サマリ」は初回報告時に可能な限り完全に入力されていることが重要である。

研究責任医師/研究分担医師は、重篤な有害事象に関する追加情報を得た場合、初回報告時と内容が変わる場合にも、随時 EDC 上の該当フォームと「有害事象サマリ」に入力し、研究事務局に報告する。

研究責任医師/研究分担医師は、「重篤な有害事象報告書」の内容について研究事務局から追加情報を要求された場合には、院内の医療記録、剖検報告書及びその他の文書の写しを含む詳細な記述によって可能な限り速やかに情報を補足する。

10.2.2 研究代表医師及び研究事務局の対応

実施医療機関から重篤な有害事象に関する報告が EDC に入力された場合、または所定様式で重篤な有害事象が報告された場合、研究事務局は、EDC に入力・送信された日、または所定様式をメール/FAX にて受領した日を 0 労働日として、研究代表医師及びエーザイ株式会社に 1 労働日以内に EDC 入力内容を報告する。

研究代表医師は、報告内容の緊急性、重要性、影響の程度、効果・安全性評価委員会の審議の必要性などを判断する。

研究事務局は、研究代表医師の判断を確認し、重篤な有害事象が本試験に起因することが否定できない場合、全実施医療機関への連絡を行い、必要に応じて登録の一時停止や効果安全性評価委員会の審議の準備などの対策を講ずる。

研究代表医師は、重篤な有害事象が本試験に起因することが否定できない場合、研究事務局の支援を得て、臨床研究法及び臨床研究法施行規則に従い、認定臨床研究審査委員会に定められた期間内に報告する。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。

10.2.3 研究責任医師による実施医療機関の管理者への報告

研究責任医師は、他の実施医療機関で発生した本試験に起因することが否定できない重篤な有害事象について、研究事務局から報告を受け、実施医療機関の管理者への報告を適切に行う。

10.3 効果・安全性評価委員会での検討

研究事務局は、報告された重篤な有害事象に関して、研究代表医師が効果・安全性評価委員会の審議が必要と判断した場合、速やかに効果・安全性評価委員会宛に文書で報告し、同時に当該有害事象に対する研究代表医師の見解と有害事象に対する対応の妥当性についての審査を依頼する。

その際、実施医療機関から送付された「重篤な有害事象報告書」に研究代表医師としての検

討結果や対策(試験の続行/中止の判断を含む)などを含める。

10.4 効果・安全性評価委員

別紙 1: 研究組織参照

11. 効果判定と評価項目の定義

11.1 効果判定

腫瘍縮小効果判定は、日本肝癌研究会の肝癌治療効果判定基準(2009 年改訂版)に従い、治療開始前の濃染される全病変の面積をベースラインとして、研究責任医師/研究分担医師が判定する。

11.2 評価項目の定義と評価

11.2.1 主要評価項目

無増悪生存期間(PFS)

登録日から以下のイベントが記録された日までの期間と定義する。

- ・ 全ての死因による死亡
- ・ TTUP の 1)~5)の何れかのイベント

また PFS について、打ち切り症例はこれらのイベントが無かったことが確認できた最終確認日をもって打ちきりとする。

11.2.2 副次的評価項目

治療可能期間(TTUP):

登録日を起算日とし、TACE による治療の継続が困難な状態(Untreatable progression: UP)に至るまでの期間と定義する。UP とは下記 1-5)のいずれかに該当する場合とする。

- 1) Child-Pugh Score 10 点以上となった場合
- 2) TACE の実施が困難な腫瘍の増大: 日本肝癌研究会の肝癌治療効果判定基準(2009 年 改訂版)による PD 判定(ベースラインに比べ 25%以上の腫瘍増大をいう。新病変は PD とせず、5 結節まで評価する。)ただし、本試験においては肝内新病変は PD としない。
- 3) 脈管浸潤の発生が認められる場合(Vp3 以上)
- 4) 10mm 以上の肝外転移が認められる場合
- 5) 2 回の TACE を行っても肝内病変(新病変を含む)の治療効果が不十分(肝癌診療ガイドライン 2017 年度版に準ずる)

UP に達するまでに代替治療(肝切除、肝動注など)が実施された場合、カテーテル操作による血管損傷等で TACE の実施が手技的に困難な場合には、代替治療が実施される前にイベントに達していないことを確認した最終診察日の日付を打ち切り日として解析に用いる。なお、TACE 不十分な結節(ラジオ波焼灼療法の対象となりうる残存病変又は微小な新病変)に対する

ラジオ波焼灼療法の施行は許容するため、代替治療に該当しない。ラジオ波焼灼療法の実施は打ち切りとはしない。UP に達する前の死亡についての扱いについては、明らかな他病死については打ち切りとする。肝疾患に関連する食道・胃静脈瘤による死亡も打ち切りとして解析に用いる。(肝不全死は上記 UP 条件の1)に該当するものとする。)

Time to Child-Pugh C、Time to intrahepatic tumor progression、Time to vascular invasion、Time to Extrahepatic spread、Time to TACE Failure

登録日を起算日とし、それぞれのイベントに至るまでの期間と定義する。

mRECIST を用いた無増悪生存期間(Progression-free survival; PFS)の定義

登録日から、全ての死因による死亡又は画像上の病勢進行(PD)が記録された日までの期間と定義する。

病勢進行(PD)の判定基準は、mRECISTに従い評価を実施する。ただし肝内の新病変の出現については PD としない。増悪は画像評価による判定のみを採用する。画像評価のない診察所見(臨床的増悪)による治療の中止は、PD がないことを確認した最終診察日もしくは画像検査日の遅い方の日付を打ち切り日として解析に用いる。

最終調査の時点で増悪が認められない被験者は病態進行がないことを確認した最終診察日もしくは画像検査日の遅い方の日付を打ち切り日として解析に用いる。

PD イベントに達するまでに代替治療(肝切除、肝動注など)が実施された場合には、代替治療が実施される前に病態進行がないことを確認した最終診察日もしくは画像検査日の遅い方の日付を打ち切り日として解析に用いる。なお、TACE 不十分な結節(ラジオ波焼灼療法の対象となりうる残存病変又は微小な新病変)に対するラジオ波焼灼療法の施行は許容するため、代替治療に該当しないラジオ波焼灼療法の実施は打ち切りとはしない。

客観的奏効率(ORR):

最大治療効果時の奏効率を日本肝癌研究会の治療効果判定基準(2009年改訂版)に基づき判定する。

全生存期間(OS):

登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間と定義する。

生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとし、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して解析に用いる。

安全性(Safety):

CTCAE v4.0 日本語訳を用いて安全性対象集団について要約する。各有害事象のイベント発生率、薬剤と関連性のある有害事象及び重篤な有害事象について、群別及びCTCAEv4.0によるグレード別に要約する。血圧などその他の安全性パラメーターについても記述的に要約する。

11.2.3 有効性評価項目及び安全性評価項目

本試験の有効性評価項目は、主要評価項目である PFS 及び安全性(Safety)を除く全ての副次的評価項目が該当する。また、安全性評価項目は副次的評価項目である安全性(Safety)が該当する。

12. 統計的事項

12.1 主要評価項目の解析

有効性の主要評価項目である PFS について、Kaplan-Meier 法による生存曲線、PFS 中央値及びその 90%信頼区間を算出する。

12.2 副次的評価項目の解析

全生存期間(OS): Kaplan-Meier 法による生存曲線、OS 中央値及びその 90%信頼区間を示す。

治療可能期間(TTUP): Kaplan-Meier 法による生存曲線、TTUP 中央値及びその 90%信頼区間を示す。

Time to Child-Pugh C、Time to intrahepatic tumor progression、Time to vascular invasion、Time to Extrahepatic spread、Time to TACE failure: Kaplan-Meier 法によるそれぞれの生存曲線、中央値及びその 90%信頼区間を示す。

12.3 症例数の設定

予定症例数: 60 例

有効性の主要評価項目である PFS に基づいて、被験者数を設定した。

TACE とソラフェニブの併用療法を実施した際の安全性及び有効性について、TACE 単独療法と比較検討した TACTICS 試験において、PFS 中央値は TACE とソラフェニブの併用療法、TACE 単独療法でそれぞれ 25.2 ヵ月、13.5 ヵ月であった。

本試験における TACE とレンパチニブの併用療法の期待 PFS 中央値を 25.2 ヵ月、閾値 PFS 中央値を 13.5 ヵ月と仮定し、片側 α を 0.05、検出力 90%と設定した。Brookmeyer-Crowley の one-arm nonparametric survival に基づき登録期間 18 ヵ月及び追跡期間 12 ヵ月にて実施した場合の必要な被験者数を算出した。その結果、必要被験者数は 56 例であり、約 7%の脱落を見込み、組み入れ目標を 60 例と設定した。

なお、近畿大学病院では 1 年間に主に BCLC StageB の 100 人の患者に対し TACE を施行している。本試験に適格な患者は約 10%と想定すると、18 ヵ月で 15 人が当院から登録可能である。本試験では当院を含め、20 施設が参加予定である。予定される実施医療機関は肝細胞癌に対する TACE 治療及び抗がん剤治療に精通した施設である。60 例を全 20 施設で実施することを考えた場合、1 実施医療機関あたり 3 例の登録が必要となる。当院の登録可能な症例数と他の予定される実施医療機関の受診症例数を比較した場合、1 施設あたり 3 例以上の症例登録が見込まれる施設であり、十分に実行可能であると考えられる。なお、各実施医療機関の登録数の

上限は設定しない。

実施医療機関ごとの登録予定症例数は別紙 2 の通りである。

12.4 登録期間及び観察期間

登録期間は最大 18 ヶ月を、観察期間は最終登録例の登録後 12 ヶ月を予定し、解析を実施する。なお追加追跡踏査を 6 ヶ月毎に 1 年間実施する。

12.5 解析対象集団の定義

「14.1 モニタリング」、「12.8 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。

全登録例: 「5.1 登録の手順」に従って登録された被験者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団

不適格例: 登録された被験者のうち、患者選択基準を満たしていない(合致していないことが後から判明した)被験者

全適格例: 全登録例から、「不適格例」を除く集団(研究分担医師/研究責任医師のみの判断による「不適格例」は全適格例に含める)

全治療例: 全登録例のうち、プロトコル治療の一部又は全部が行われた被験者

最大の解析対象集団(ITT): 全適格例

安全性の評価対象: 全治療例

有効性の評価対象: 最大の解析対象集団(全適格例)

「不適格例」の決定に際して、最終の解析時に研究代表医師の承認を要する。また、欠落・不採用及び異常データの取り扱いについては、研究代表医師から、統計解析専門家に意見を求め、別途定める手順に従い解析データとする。

12.6 サブ解析

解析計画書に定めた因子において層別解析を行う。

12.7 中間解析

本試験において、中間解析は実施しない。

12.8 最終解析

最終調査によりデータを確定した後に、全ての評価項目に対する解析を行う。研究代表医師は、統計解析計画の変更が必要と判断した場合は、プロトコル及び統計解析計画書を改訂し、臨床研究の総括報告書においても変更が行われた旨を説明する。

12.9 追加解析

観察期間終了後の最終の追加追跡調査の後、PFS、TTUP、OS、後治療について、最終解

析とは別にフォローアップの解析を実施する。なお、追加追跡調査ごとに解析を実施することがある。

13. 倫理的事項

13.1 被験者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、「臨床研究法」、「臨床研究法施行規則」及びその関連通知に従って本試験を実施する。

本試験は、製薬企業等から資金提供を受けて実施される当該製薬企業等の医薬品等の臨床研究であり、臨床研究法における「特定臨床研究」に相当する。

本試験は、認定臨床研究審査委員会にて承認された後、厚生労働大臣に実施計画の届を提出し、開始される。

関連するホームページ:

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000163417.html>

13.2 インフォームドコンセント

13.2.1 候補者への説明

登録に先立って、研究責任医師/研究分担医師は認定臨床研究審査委員会の承認が得られた統一版説明文書を候補者本人に渡し、以下の 1)-14)の内容を口頭で詳しく説明する。

- 1) 試験の名称、実施医療機関の管理者の承認を受けていること及び厚生労働大臣に実施計画を提出していること
試験の内容
 - ①試験の目的及び意義
 - ②試験の方法及び期間
(薬品名、投与方法、投与量、スケジュール、プロトコール治療全体の期間等)
 - ③試験が多施設共同臨床試験であること
- 2) 研究代表医師の氏名及び職名並びに他の実施医療機関の名称並びに当該実施医療機関の研究責任医師の氏名及び職名
- 3) 被験者として選定された理由
 - ①被験者の選択基準
 - ②被験者の除外基準
- 4) 予想される利益と可能性のある不利益について
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益に関する説明
 - ①プロトコール治療により期待される効果
延命効果、腫瘍縮小効果、症状緩和効果等
 - ②予期される有害事象、合併症、後遺症とその対処法について
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれら

が生じた際の対処法に関する説明

- 5) 試験参加に先立っての同意拒否が自由であること
- 6) 同意撤回に関する事項
 - ①同意した後の撤回も自由であること
 - ②その場合に不当な診療上の不利益を受けないこと
- 7) 本試験の情報公開の方法
 - ①jRCT に記録され、公表されていること
 - ②試験の結果についても jRCT において公表されること
 - ③jRCT における掲載場所(URL 等)
 - ④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
- 8) 被験者又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又は閲覧できる旨及びその入手又は閲覧の方法
- 9) 被験者の個人情報の保護に関する事項
- 10) 試料等の保管および廃棄の方法
- 11) 試験に対する利益相反に関する状況
- 12) 苦情及び問合せへの対応に関する体制
- 13) 試験参加に対する費用に関する事項
 - ①臨床研究の対象者が負担する費用
治療にかかる費用(プロトコール治療、並びに発現した有害事象に対する治療共に) は保険制度でまかなわれること
 - ②参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には、その内容
- 14) 研究の実施に係る費用に関する内容
- 15) 他の治療法の有無及び内容並びに他の治療法により予期される利益及び不利益と の比較
 - ①他の選択できる治療法の有無
 - ②当該治療法の内容について
- 16) 健康被害に対する補償及び医療の提供に関する事項
 - ①健康被害が発生した場合に照会又は連絡すべき実施医療機関の窓口
 - ②健康被害が生じた場合の補償制度
- 17) 認定臨床研究審査委員会における審査事項、その他本試験にかかわる認定臨床研 究審査委員会に関する事項
 - ①認定臨床研究審査委員会の名称
 - ②当該委員会の苦情及び問合せを受け付けるための窓口の連絡先
- 18) その他試験の実施に関し必要な事項
 - ①試験参加を中止する場合の条件及び理由
 - ②試験参加の継続について臨床研究の対象者又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

- ③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
- ④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かかわる資料を閲覧することがある旨及びその際、個人情報適正に利用され、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
- ⑤研究責任医師又は研究分担医師の氏名と連絡先
- ⑥被験者が守るべき事項

13.2.2 同意

試験についての説明を行い、十分に考える時間を与え、候補者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。候補者本人が試験参加に同意した場合、本試験の同意説明文書を用い、説明をした医師名、説明を受け同意した被験者名、同意を得た日付の記載があることを確認する。同意書は複写とし、1部は被験者本人に手渡し、1部は研究責任者が保管する。原本は各実施医療機関にて適切に保管する。

追加追跡調査の実施に先立ち、原則として再同意を取得する。追加追跡調査の項目は侵襲や介入を伴わない、診療情報と予後の追跡であるため、オプトアウトにより、本内容を公開するものとする。

13.3 個人情報の保護と被験者識別

研究責任医師/研究分担医師は、EDC に本プロトコールに規定する情報を入力・署名することにより、研究代表医師へ研究結果の報告を行う。被験者登録患者の同定や照会は、登録時に発行される登録番号を用いて行う。したがって、被験者の氏名、カルテ番号等個人を特定できる情報は実施医療機関から研究事務局、研究代表医師に知らされることはない。各実施医療機関では、登録患者と登録番号の記録及び、報告内容の写しを個人情報保護法の規定する期間適切に保管・管理する。全ての研究者は個人情報保護のため最大限の努力を払う。

13.4 試料・情報の保管と廃棄

被験者の本試験に関する試料及び情報等は実施医療機関の定める手順書に従い、保管する。本試験に関する試料・情報等の保管期限及び資料・情報等の提供に関する記録の保管期限は試験終了日から5年、あるいは、本試験に関連したあらゆる論文の公表日から3年のいずれか遅い日までとし、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及び情報を廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄する。

なお、収集したデータの保管期限は、長期の追跡及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に保管する。また、試料・情報等の提供の記録として、プロトコール・同意説明文書は研究代表医師にて、半永久的に保管する。

13.5 プロトコール遵守

本試験に参加する研究者は、被験者の安全と人権を損なわない限り、プロトコールを遵守し、

臨床研究法、臨床研究法施行規則及び標準業務手順書等に従って実施する。

プロトコール遵守にあたっては、試験薬の適正な服薬を被験者に指導し、試験期間を通じて、被験者の服薬遵守状況を確認し、記録する。

13.6 利益相反

本試験は、エーザイ株式会社と日本肝がん臨床研究機構(JLOG)との共同研究契約に基づいて提供される研究費を資金として実施する。また、レンバチニブの販売提携会社であるMSD株式会社、エピルビシンの製造販売会社であるファイザー株式会社、ミリプラチンの製造販売会社である大日本住友製薬株式会社、リピオドールの製造販売会社であるゲルベ・ジャパン株式会社、販売元である富士製薬工業株式会社、ジェルパートの製造販売会社である日本化薬株式会社は本試験には関与しない。研究代表医師は、臨床研究法施行規則に従い、「利益相反管理基準」及び「利益相反管理計画」を定め、実施医療機関の管理者による利益相反状況の事実確認を得て、認定臨床研究審査委員会の審査を受ける。

本研究に関与する医師の利益相反に関しては、研究代表医師が、エーザイ株式会社より個人的利益を得ているが、利益相反管理計画に基づき適切に管理しており、データの公平性を担保するために監査を受けることとなっている。また、データマネジメント業務、モニタリング業務、監査業務及び解析に関する業務の実行責任は、エイツーヘルスケア株式会社へ委託している。研究責任医師・分担医師や、メディカルアドバイザーには、エーザイ株式会社との個人的利益を得ている者もいるが、利益相反管理計画に基づき適切に管理しており、データの公平性を担保するために、研究担当医師は症例の登録に関する業務以外には関与しない。メディカルアドバイザーは、データ管理、モニタリング及び統計・解析に関与する業務には関与しない。

なお、エーザイ株式会社は、日本肝がん臨床研究機構(JLOG)と共同して、本試験の実施計画(解析計画を含む)を策定し、総括報告書を承認、本研究に関する論文作成の協力をするとともに、レンバチニブの情報提供及び研究資金の拠出を担当するが、本試験の公平性を担保するため、以下の業務には関与しない。

- 1) 被験者登録
- 2) データマネジメント業務
- 3) 効果・安全性評価委員会に関連する業務
- 4) モニタリング及び監査
- 5) 統計・解析の実行

13.7 特許

本試験の研究結果によって生じる特許、その他の知的財産に関する権利は日本肝がん臨床研究機構(JLOG)又はエーザイ株式会社に帰属する。

13.8 認定臨床研究審査委員会の承認

本試験は、認定臨床研究審査委員会にて承認された後、厚生労働大臣に実施計画の届を提

出し、開始される。

13.9 健康被害の補償

本試験に関連した賠償責任を本試験にかかわる研究責任医師/研究分担医師等が負う場合に備え、臨床研究賠償責任保険に加入する。本試験中に有害事象が発現した場合、研究責任医師/研究分担医師は速やかに必要な対応（検査、治療、試験中止など）を行い、被験者の安全の確保に努める。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、補償原則は被験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、入院又は入院相当の処置が必要になった場合の医療費及び医療手当

なお、臨床研究賠償責任保険以外の補償措置はなく、補償措置に基づく補償金、医療費・医療手当以外の金銭の授受は発生しない。

13.10 試験の中止

研究代表医師は医学的な理由により本試験を中止することができる。また、時期を問わずいかなる理由によっても本試験を中止する権利を有する。

14. モニタリングと監査

14.1 モニタリング

試験が安全に、かつ臨床研究法、臨床研究法施行規則及びプロトコル及び標準業務手順書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、随時モニタリングが行われる。

詳細な手順は、モニタリング業務手順書に従うものとする。

オンサイトモニタリング: 実施医療機関訪問にて原資料との照合を含めて行うモニタリング

オフサイトモニタリング: 実施医療機関訪問は行わず EDC データをもとに行うモニタリング

中央モニタリング: EDC データをもとに、研究代表医師・モニタリング責任者にてデータの
問題点がないかが検討する KRI 検討会※を月 1 回程度実施する。

※KRI 検討会: Key Risk Indicator 検討会 (リスク抽出結果の検討会議)

14.2 モニタリング項目

- 1) 症例集積状況
- 2) 適格性: 不適格性/不適格の可能性のある症例
- 3) プロトコル治療中/治療終了の区別、中止/終了理由
- 4) 被験者背景因子
- 5) 重篤な有害事象
- 6) 有害事象

- 7) プロトコール逸脱
- 8) その他、試験の進捗や有効性・安全性に関する問題

14.3 原資料の特定

収集される全てのデータは、原資料と矛盾なく正確に記録されていなければならない。原資料とは以下のものが含まれる。ただし、原資料と記録されたデータの間で何らかの矛盾がある場合には、その理由をカルテ等に記録しなければならない。

- ・ 診察室、事務室、病院内の医療記録
- ・ 記載内容の正確性が保証されている医療従事者が記録した資料の写し又は転記された資料
- ・ 自動記録機器の記録(例えば X 線、超音波検査、CT、MRI、放射線画像、心電図、脳波、睡眠ポリグラフ、肺機能検査、あるいはマイクロフィッシュや写真のネガも含まれるが、その保存方法は問わない)
- ・ 被験者が記入した痛み、QOL、病歴に関する質問票
- ・ 電話による連絡記録
- ・ 患者日誌又は評価用チェックリスト
- ・ 臨床検査の結果及び臨床検査に関するその他の出力結果(例えば尿妊娠検査の結果)
- ・ 被験者の治療に関する医師間の通信記録

なお、症例報告書に記録された内容のうち原データと規定された項目は、以下の通りである。

- ・ ECOG-PS、Child-Pugh Score、BCLC-Stage 分類、心電図・胸部 X 線・胸腹部 CT・頭部 CT の異常所見、DynamicCT の門脈侵襲の判定、肝内病変の部位・腫瘍径・面積・縮小率・腫瘍効果・標的結節治療効果度、新病変の出現の有無・部位、休薬・減量の有無・理由、有害事象のグレード・重篤性・因果関係、プロトコール治療中止日・理由、後治療の予定

14.4 プロトコール逸脱・違反

TACE、薬剤投与などの治療、臨床検査や有害事象・有効性の評価などがプロトコールの規定に従って行われなかったものをプロトコール逸脱とする。

1) 違反 Violation

研究責任医師/研究分担医師/実施医療機関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プロトコール規定からの逸脱を「違反」とする。本試験では臨床研究法における「重大な不適合」として扱い、研究代表医師が状況を把握次第速やかに認定臨床研究審査委員会に報告する。

- ① 試験のエンドポイントの評価に実質的な影響を及ぼす
- ② 故意または系統的
- ③ 危険または逸脱の程度が著しい

「違反」は論文公表する際に原則として個々の違反の内容を記載する。

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。以下のいずれかに分類する。

本試験では臨床研究法における「不適合」に相当するため、それらの報告をもって実施医療機関の管理者に(年2回)報告される。「重大な不適合」とはしない。

- ① 逸脱……………望ましくないもので減らすべきもの
- ② 逸脱(やむを得ない)・積極的に減らすほどではないもの(例:年末年始による延期、機器故障など)
- ③ 逸脱(臨床的に妥当)・担当医/施設の判断を積極的に肯定するもの(再度同様の状況が生じた際には同様に逸脱することが望ましいと考えられるもの)

3)許容範囲(の逸脱)Acceptable deviation

研究代表医師と研究事務局(データマネジメント部門含む)の間で、試験開始前または試験開始後に試験毎に設けた許容範囲内のプロトコルからの逸脱。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レポートに掲載しない。

14.5 監査

本試験が臨床研究法、臨床研究法施行規則、プロトコル及び標準業務手順書等に従って実施されているかを確認する。

研究代表医師から指名を受けた監査担当者が、試験開始時、試験実施中、試験の終了時又は試験データの入力、解析、総括報告書作成終了時など、最も適切と判断された時期及び頻度で実施する。実施にあたっては 監査手順書に従うものとする。

14.6 直接閲覧

研究責任医師及び実施医療機関は、本試験に関するモニタリング、監査並びに認定臨床研究審査委員会及び規制当局の調査の際に、原資料等の全ての本試験に関連する記録を必要に応じて直接閲覧に供する。

15. 研究組織

別紙1の研究組織、体制にて本試験を実施する。

16. 実施医療機関

研究責任医師及び実施医療機関の参加要件を以下の通り定める。

参加要件に準拠した別紙2の実施医療機関にて本試験を実施する。

I.研究責任医師の要件	
診療科	要(消化器内科・肝臓内科・放射線科(IVR科))
資格	要(肝臓専門医/肝臓学会等 肝臓関連学会の所属)
当該診療科の経験年数	要(5年以上)
薬物療法及びTACEの経験年数	要(5年以上)
薬物療法及びTACEの経験症例数	要(薬物療法10例以上, TACE10例以上)
II.実施医療機関の要件	
診療科	要(消化器内科・肝臓内科・放射線科(IVR科))
実施診療科の医師数	要(研究責任医師を含め2名以上)
他診療科の医師数	不要
その他医療従事者の配置	要(薬剤師, 放射線技師, 臨床検査技師)
病床数	不要
看護配置	不要
当直体制	要
緊急手術の実施体制	要
院内検査(24時間実施体制)	要
他の実施医療機関との連携体制	不要 (当該医療機関で患者容体急変時対応可能のこと)
医療機器の保守管理体制	不要 (TACE関連医療機器が適切に管理されていること)
医療安全管理委員会の設置	不要
医療機関としての 薬物療法及びTACEの経験症例数	要(薬物療法5例以上, TACE5例以上)
その他(画像保管が試験終了まで可能であり、求めに応じて提出可能であること)	要
その他(CRCの補助)	不要(CRCの補助が必須であるかは問わないが、補助がなくても研究責任医師が適切にデータの収集・報告が可能であることは求められる)

役割: 認定臨床研究審査委員会の承認に基づき、各実施医療機関において、プロトコールに従い本試験を実施する。

17. 認定臨床研究審査委員会の承認及び厚生労働大臣への届出

17.1 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。

17.2 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（同意説明文書を含む）、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）、利益相反管理基準及び利益相反管理計画、研究責任医師及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（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。

研究代表医師及び研究責任医師は、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（同意説明文書を含む）、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）、利益相反管理基準及び利益相反管理計画、研究責任医師及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（作成した場合）、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。

17.3 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。

17.4 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 2 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、以下の通りとする。

- ・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、中止症例数及び補償を行った件数)
- ・疾病等の発生状況及びその後の経過(既に報告及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)又は研究計画書に対する不適合の発生状況及びその後の対応
- ・当該特定臨床研究の安全性及び科学的妥当性についての評価(疾病等の発生状況及びその後の経過、不適合事案の発生状況及びその後の対応等を含む臨床研究の実施状況並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又は無効の情報を踏まえ、当該臨床研究の安全性及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、研究分担医師及び統計的な解析を行うことに責任を有する者、及び研究計画書に記載されている者であって、当該臨床研究を実施することによって利益を得ることが明白な者は、以下の事項を再度確認し、利益相反管理基準及び利益相反管理計画を提出する。確認の結果、利益相反管理基準及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、原稿執筆及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(同意説明文書を含む)、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)、利益相反管理基準及び利益相反管理計画、研究責任医師及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)。

17.5 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及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 1 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。

17.6 プロトコールの変更

研究代表医師は、実施計画、研究計画書(同意説明文書を含む)、利益相反管理基準又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、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、その変更の日から速やか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
- ・ 地域の名称の変更又は地番の変更に伴う変更

18. 研究成果の発表

本試験終了後、解析担当者は可及的速やかにその成果をまとめる。研究代表医師は、速やかにjRCTへ結果の要約を公表し、しかるべき英文誌及び学会に発表する。共著者については、研究運営組織を含める他、登録症例数等を参考に、協議に基づいて決定する。

また、研究の実施に伴い、臨床研究の対象者の健康又は子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性は極めて低いと考えているが、得られた場合には、学会等での公表を行うが、個人への還元は行わない。

19. 臨床試験登録

「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。)に登録し、公表する。

20. プロトコール改訂履歴

第 1.0 版作成	2018 年 11 月 7 日
第 2.0 版作成	2019 年 3 月 19 日
第 3.0 版作成	2019 年 8 月 22 日

第 4.0 版作成	2019 年 11 月 20 日
第 5.0 版作成	2019 年 12 月 19 日
第 5.1 版作成	2020 年 3 月 26 日
第 6.0 版作成	2020 年 10 月 20 日
第 6.1 版作成	2021 年 8 月 17 日
第 7.0 版作成	2021 年 10 月 22 日
第 7.1 版作成	2022 年 2 月 10 日
第 7.2 版作成	2022 年 9 月 13 日

21. 参考文献

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5): E359-86.
2. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012 Apr;56(4):908-43.
3. 財団法人 がん振興財団. がんの統計 2016.
4. 日本肝癌研究会 肝癌追跡調査委員会編. 第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告(2006-2007).
5. Huang MA, Marrero JA. Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2002; 18(3):345-50.
6. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359 (9319): 1734-9.
7. Bartolozzi C, Lencioni R, Caramella D, Vignali C, Cioni R, Mazzeo S, et al. Treatment of large HCC: transcatheter arterial chemoembolization combined with percutaneous ethanol injection versus repeated transcatheter arterial chemoembolization. *Radiology* 1995; 197 (3):812-8.
8. Kudo M, Ueshima K, Ikeda M, Torimura T, Tanabe N, Aikata H, et al. Randomized, open label, multicenter, phase II trial comparing transarterial chemoembolization (TACE) plus sorafenib with TACE alone in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): TACTICS trial. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 4S; abstr 206).
9. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391(10126):1163-73.
10. Kawai S, Tani M, Okamura J, Ogawa M, Ohashi Y, Monden M, et al. Prospective and randomized trial of lipiodol-transcatheter arterial chemoembolization for treatment of hepatocellular carcinoma : a comparison of epirubicin and doxorubicin (second cooperative

- study). *Semin Oncol* 1997; 24(2 Suppl 6):S6-38-S6-45.
11. Kamada K, Nakanishi T, Kitamoto M, Aikata H, Kawakami Y, Ito K, et al. Long-term prognosis of patients undergoing transcatheter arterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: comparison of cisplatin lipiodol suspension and doxorubicin hydrochloride emulsion. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12(7):847-54.
 12. Takayasu K, Arai S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, et al. Prospective Cohort Study of Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in 8510 Patients; *Gastroenterology* 2006; 131: 461–469.
 13. Llovet JM. Updated treatment approach to hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology*. 2005; 40(3):225-235.
 14. Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity. *Nat Rev Cancer*. 2008 Aug;8(8):579-91.
 15. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun;9(6):669-76.
 16. Hattori K, Heissig B, Wu Y, Dias S, Tejada R, Ferris B, et al. Placental growth factor reconstitutes hematopoiesis by recruiting VEGFR1(+) stem cells from bone-marrow microenvironment. *Nat Med*. 2002 Aug;8(8):841-9.
 17. Laakkonen P, Waltari M, Holopainen T, Takahashi T, Pytowski B, Steiner P, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 3 is involved in tumor angiogenesis and growth. *Cancer Res*. 2007 Jan 15;67(2):593-9.
 18. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell*. 2010 Feb 19;140(4):460-76.
 19. St Bernard R, Zheng L, Liu W, Winer D, Asa SL, Ezzat S. Fibroblast growth factor receptors as molecular targets in thyroid carcinoma. *Endocrinology*. 2005 Mar;146(3):1145-53.
 20. Turner N, Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010 Feb;10(2):116-29.
 21. Matsui J, Wakabayashi T, Asada M, Yoshimatsu K, Okada M. Stem cell factor/c-kit signaling promotes the survival, migration, and capillary tube formation of human umbilical vein endothelial cells. *J Biol Chem*. 2004 Apr 30;279(18):18600-7.
 22. Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*. 1998 Jan 23;279(5350):577-80.
 23. Williams D. Cancer after nuclear fallout: lessons from the Chernobyl accident. *Nat Rev Cancer*. 2002 Jul;2(7):543-9.
 24. Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer*. 2006 Apr;6(4):292-306.
 25. Phay JE, Shah MH. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Clin*

- Cancer Res. 2010 Dec 15;16(24):5936-41.
26. Gild ML, Bullock M, Robinson BG, Clifton-Bligh R. Multikinase inhibitors: a new option for the treatment of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Aug 23;7(10):617-24.
 27. Hirota S, Ohashi A, Nishida T, Isozaki K, Kinoshita K, Shinomura Y, et al. Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology*. 2003 Sep;125(3):660-7.
 28. Oseini AM, Roberts LR. PDGFR α : a new therapeutic target in the treatment of hepatocellular carcinoma? *Expert Opin Ther Targets*. 2009 Apr;13(4):443-54.
 29. Yamaguchi R, Yano H, Iemura A, Ogasawara S, Haramaki M, Kojiro M. Expression of vascular endothelial growth factor in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1998 Jul;28(1):68-77.
 30. Poon RT, Ho JW, Tong CS, Lau C, Ng IO, Fan ST. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2004 Oct;91(10):1354-60.
 31. Rosmorduc O, Housset C. Hypoxia: a link between fibrogenesis, angiogenesis, and carcinogenesis in liver disease. *Semin Liver Dis*. 2010 Aug;30(3):258-70.
 32. Li X, Feng GS, Zheng CS, Zhuo CK, Liu X. Influence of transarterial chemoembolization on angiogenesis and expression of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in rat with Walker-256 transplanted hepatoma: An experimental study. *World J Gastroenterol*. 2003 Nov 15; 9(11): 2445–2449.
 33. Li X, Feng GS, Zheng CS, Zhuo CK, Liu X. Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level. *World J Gastroenterol*. 2004 Oct 1;10(19):2878-82.
 34. Poon RT, Ng IO, Lau C, Yu WC, Fan ST, Wong J. Correlation of serum basic fibroblast growth factor levels with clinicopathologic features and postoperative recurrence in hepatocellular carcinoma. *Am J Surg*. 2001 Sep;182(3):298-304.
 35. Sergio A, Cristofori C, Cardin R, Pivetta G, Ragazzi R, Baldan A, et al. Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am J Gastroenterol*. 2008 Apr;103(4):914-21.
 36. Jiang H, Meng Q, Tan H, Pan S, Sun B, et al. Antiangiogenic therapy enhances the efficacy of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinomas. *Int. J. Cancer*. 2007; 121:416-24.
 37. Lencioni R, Llovet JM, Han G, Tak WY, Yang J, Guglielmi A, et al. Sorafenib or placebo plus TACE with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage HCC: The SPACE trial. *J Hepatol*. 2016 May;64(5):1090-8.
 38. Meyer T, Fox R, Ma Y, Ross P, James M, Strgess R, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma

-
- (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017 Aug;2(8):565-575.
39. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak WY, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(14):2117-27.

22. 参考資料

22.1 HBV ガイドライン

坪内 博仁ほか: 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策: 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会及び「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告 . 肝臓 2009; 50: 38-42 .より抜粋

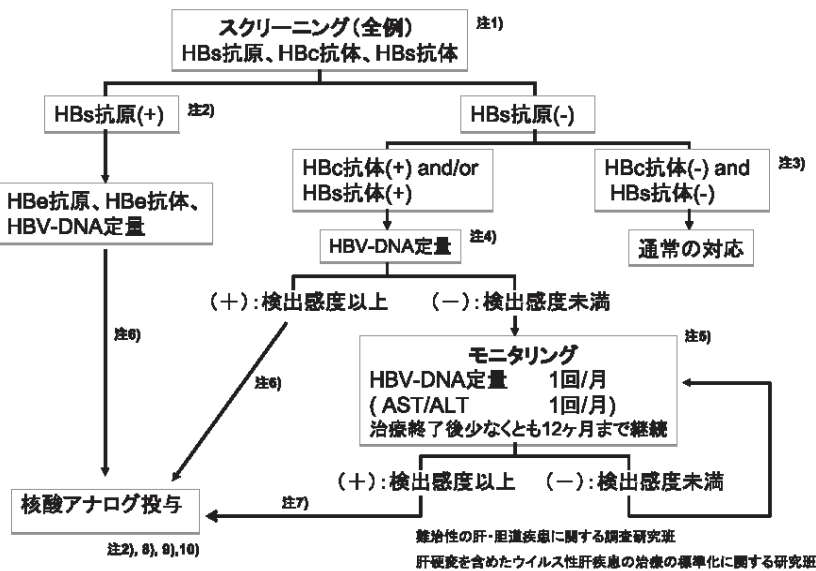


Fig. 1 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン*

補足

*血液悪性疾患に対する強力な免疫・抑制化学療法中あるいは終了後に HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部に HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。その他の疾患においても治療による HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。また、ここで推奨する核酸アナログ予防投与のエビデンスはなく、劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1) CLIA 法で測定することが望ましい。

注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注 3) 初回治療時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定の場合は抗体価が低下している場合があり、HBV-DNA 定量検査などによる精査が望ましい。

注 4) PCR 法およびリアルタイム PCR 法により実施する。より検出感度の高いリアルタイム PCR 法が望ましい。

注 5) リツキシマブ・ステロイド使用例、造血細胞移植例は HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。フルダラビンは強力な免疫抑制作用を有するが、HBV 再活性化のリスクは不明であり、今後注意が必要である。

注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

注 7) 免疫抑制・化学療法中は HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を開始する。

注 8) 核酸アナログはエンテカピルの使用を推奨する。

注 9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討して良い。

スクリーニング時に HBs 抗原 (+) 例では B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。スクリーニング時に HBc 抗体 (+) and/or HBs 抗体 (+) 例では、(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 カ月間は投与を継続すること。(2) この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること。(但し HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)(3) この継続期間中に HBV-DNA が持続陰性化していること。

注 10) 核酸アナログ投与終了後 12 カ月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV-DNA 定量検査が検出感度以上になった時点で直ちに投与を再開する。

図 5. HBV ガイドライン

22.2 Phase II study における評価項目

Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials.: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2008 May 21;100(10):698-711. より抜粋

表 17. Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials

Table 4. Conventional and proposed trial design, study population, and endpoints in hepatocellular carcinoma research*

Trial phase and component	Conventional design	New proposed design
Phase 1		
Study population	All cancers	HCC by BCLC Child-Pugh A
Study design	Phase 1	Phase 1/2
Aim	Dose defining Safety	Dose defining Safety
Endpoint	Toxic effects MTD, pharmacokinetics Dose defining	Toxic effects MTD and/or OBD
Phase 2*		
Study population	Unresectable HCC Child-Pugh A and B	HCC by BCLC Child-Pugh A
Study design	Single arm	Randomized phase 2 Single arm†
Aim	Antitumor activity Safety	Antitumor activity Safety
Endpoint	Response rate Toxicity	TTP Survival, toxicity
Phase 3†		
Study population	Unresectable HCC Child-Pugh A and B	HCC by BCLC Child-Pugh A
Study design‡	RCT	RCT Combined phase 2/3
Aim	Clinical outcome	Clinical outcome
Endpoint	Survival Response PFS, DFS	Survival TTP Recurrence§

* HCC = hepatocellular carcinoma; BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; MTD = maximum tolerated dose; OBD = optimal biological dose; TTP = time to progression; RCT = randomized controlled trial; PFS = progression-free survival; DFS = disease-free survival.

† Large single-arm phase 2 studies might only be considered when a contemporary historical control arm has been well characterized within other trials, and thus, inclusion criteria can be reproduced.

‡ Consider phase 2/3 studies for fast-track approval with strong interim analysis.

§ Time to recurrence as primary endpoint in adjuvant trials.

別紙 1: 研究組織

1. 研究運営組織

特定非営利活動法人 日本肝がん臨床研究機構 (JLOG)

住所: 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2 近畿大学医学部内科学講座

消化器内科部門内

責任者: 理事長 工藤 正俊 (研究代表者)

実務担当者: 上嶋 一臣

役割: 本試験の実施主体として、研究資金の拠出を除く研究実施の責任を負う。

エーザイ株式会社

責任者: [REDACTED]

住所: 〒112-8080 東京都文京区小石川 4-6-10

TEL: [REDACTED]

役割: 日本肝がん臨床研究機構 (JLOG) と共同して、本試験の実施計画 (解析計画を含む) を策定し、総括報告書を承認するとともに、レンバチニブの情報提供及び研究資金の拠出を担当する。

2. 研究代表医師

工藤 正俊

近畿大学医学部消化器内科学・主任教授

住所: 〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

TEL: 072-366-0221

FAX: 072-367-2880

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

役割: 実施医療機関を代表し、本試験に関する認定臨床研究審査委員会及び規制当局への対応を行い、実施計画に従い本試験を実施させる。また、本業務の一部を CRO である、エイツーヘルスケア株式会社に委託し、適切なタイミングで業務内容の検収を行い問題なく業務が実施されているかの管理監督を行う。

3. 統計解析専門家:

吉村 健一 広島大学 病院総合医療研究推進センター

役割: 統計学の専門家として、本試験の計画、実施、データの取り扱い、解析、評価に関して、統計学的な立場から助言を行う。

4. プロトコール検討委員会:

工藤 正俊	近畿大学医学部消化器内科学(委員長)
上嶋 一臣	近畿大学医学部消化器内科学
池田 公史	国立がん研究センター東病院肝胆膵内科
小林 正宏	虎の門病院肝臓内科
稲葉 吉隆	愛知県がんセンター放射線診断・IVR 部
相方 浩	広島大学病院消化器・代謝内科
森口 理久	京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学
順不同	

役割: 研究代表医師の要請に基づき、プロトコール等の作成及び改訂について検討し、助言を行う。

5. メディカルアドバイザー:

荒井 保明	国立がん研究センター中央病院放射線診断科
古瀬 純司	杏林大学医学部腫瘍内科学
順不同	

役割: 試験の実施計画、試験実施中に生じた解釈上の疑義及び試験開始時には予測できなかった事項への対応方法について、医学的な見地から指導、助言を行う。

6. 効果・安全性評価委員:

沖田 極(委員長)	周南記念病院
國土 典宏	国立国際医療研究センター
村上 卓道	神戸大学大学院医学研究科放射線診断学分野
順不同	

役割: 本試験全体の継続等に関する新たな重要な情報(安全性及び有効性)が得られた場合や有害事象の発生率が当初の予測を大幅に上回った場合、他の研究報告等からの新たな重大な情報が得られた場合等に、研究代表医師から独立した立場で提言を行う。

7. 研究業務委託機関

研究運営組織との委受託契約に基づき、研究業務委託機関は以下の業務を実施する。研究業務委託機関は委託した業務に関する手順書を作成し、研究代表医師は委託した業務が手順書通り実行されているか、適切なタイミングで業務内容の検収を行うことにより監督する。

7.1 研究事務局/ 調整管理実務担当者

エイツーヘルスケア株式会社

住所: 〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後樂園ビル
臨床開発第 4 部

責任者: [REDACTED]

TEL: [REDACTED]

FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

役割: 研究のスムーズな遂行を目的に研究責任医師/研究分担医師の支援を行う。症例管理、
問い合わせ窓口などの業務と、各実施医療機関との契約手続きを行う。

7.2 データマネジメント

エイツーヘルスケア株式会社

住所: 〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後樂園ビル
データサイエンス本部 データサイエンス第 1 部

責任者: [REDACTED]

TEL: [REDACTED]

FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

役割: eCRF の作成、EDC 構築、EDC 入力データの点検・固定を行う。

7.3 モニタリング

エイツーヘルスケア株式会社

住所: 〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後樂園ビル
臨床開発第 4 部

責任者: [REDACTED]

TEL: [REDACTED]

FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

役割: 本研究が安全に、かつ本研究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。

7.4 監査

エイツーヘルスケア株式会社

住所: 〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後樂園ビル
信頼性保証部

責任者: [REDACTED]

TEL: [REDACTED]

FAX: 03-3830-1144

E-mail: [REDACTED]

役割: 本研究が臨床研究法を遵守し、本研究プロトコールに従って実施されているかを確認する。

7.5 統計解析

エイツーヘルスケア株式会社

住所: 〒112-0002 東京都文京区小石川 1-4-1 住友不動産後楽園ビル

データサイエンス本部 データサイエンス第3部

責任者: [REDACTED]

TEL: [REDACTED]

FAX: [REDACTED]

E-mail: [REDACTED]

役割: 本研究プロトコールに従って統計解析業務を実施する

別紙 2: 実施医療機関

No.	実施医療機関 診療科	所在地 電話番号	職名	研究責任 医師	予定 症例数
1	仙台厚生病院 肝臓内科	宮城県仙台市青葉区広瀬町 4-15 022-222-6181	医師	近藤 泰輝	■
2	仙台医療センター 消化器内科	宮城県仙台市宮城野区宮城野 2-11-12 022-293-1111	医師	田邊 暢一	■
3	自治医科大学附属病院 消化器・肝臓内科	栃木県下野市薬師寺 3311-1 0285-44-2111	医師	森本 直樹	■
4	済生会新潟病院 消化器内科	新潟県新潟市西区寺地 280-7 025-233-6161	医師	石川 達	■
5	国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科	千葉県柏市柏の葉 6-5-1 04-7133-1111	医師	池田 公史	■
6	虎の門病院分院 肝臓内科	神奈川県川崎市高津区梶ヶ谷 1-3-1 044-877-5111	医師	保坂 哲也	■
7	虎の門病院 肝臓内科	東京都港区虎ノ門 2-2-2 03-3588-1111	医師	川村 祐介	■
8	愛知県がんセンター 放射線診断・IVR 部	愛知県名古屋市千種区鹿子殿 1-1 052-762-6111	医師	稲葉 吉隆	■
9	名古屋市立大学病院 肝・膵臓内科	愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄 1 052-851-5511	医師	野尻 俊輔	■
10	名古屋大学医学部附属病院 消化器内科	愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65 052-741-2111	医師	伊藤 隆徳	■
11	(削除)	—	—	—	■
12	京都府立医科大学附属病院 消化器内科	京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町 465 075-251-5111	医師	森口 理久	■
13	近畿大学病院 消化器内科	大阪府大阪狭山市大野東 377-2 072-366-0221	医師	工藤 正俊	■
14	兵庫県立がんセンター 消化器内科	兵庫県明石市北王子町 13-70 078-929-1151	医師	津田 政広	■
15	広島大学病院 消化器・代謝内科	広島市南区霞 1-2-3 082-257-5555	医師	河岡 友和	■
16	山口大学医学部附属病院 肝臓内科	山口県宇部市南小串 1-1-1 0836-22-2111	医師	佐伯 一成	■
17	川崎医科大学附属病院	岡山県倉敷市松島 577	医師	仁科 惣治	■

	消化器内科	086-462-1111			
18	久留米大学病院 消化器内科	福岡県久留米市旭町 67 0942-35-3311	医師	古賀 浩徳	■
19	九州医療センター 肝・胆・膵外科	福岡市中央区地行浜 1-8-1 092-852-0700	医師	和田 幸之	■
20	長崎大学病院 消化器内科	長崎県長崎市坂本 1-7-1 095-819-7200	医師	中尾 一彦	■
21	(削除)	—	—	—	—

※予定症例数は最低の実施可能症例数を示しており、登録症例数の上限は設定しない