

# 解析計画書

## (Ver.1.6)

試験課題名：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（TACTICS-L）

試験実施計画書番号：E7080-M081-226

統計解析業務受託者：

エイツーヘルスケア株式会社 データサイエンス本部 データサイエンス第3部

統計解析責任者：

承認者：  2022年9月12日

統計解析業務委託者：

近畿大学医学部 消化器内科学：

承認者： 工藤正学 2022年9月16日

解析計画書の作成履歴

Ver.	作成日	作成者	変更理由
Ver.1.0	2018/12/12	████████	新規作成

Ver.1.1	2021/2/9	████████	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「4.3 試験スケジュール」について、プロトコルの改訂内容を反映した。</li> <li>・「7.1.3 導出変数」について、記載を整備した。</li> <li>・「7.1.3 導出変数 1) 無増悪生存期間 (PFS)」について、プロトコルの定義に合わせて、代替治療を考慮しない導出方法に修正した。</li> <li>・「7.1.3 導出変数 2) 治療可能期間 (TTUP)」について、死亡は打ち切りのため、記載を修正した。また、それぞれのイベントに至るまでの期間についての定義に関して追記した。</li> <li>・「7.1.3 導出変数 3) mRECIST を用いた無増悪生存期間 (Progression-free survival; PFS)」について、プロトコルにおける打ち切りの定義を反映した。</li> <li>・「7.1.3 導出変数 4) 全生存期間 (OS)」について、プロトコルでは観察期間について最終登録例の登録後 12 カ月を予定しているが、厳密に 12 カ月と考えられないため、記載を修正した。</li> <li>・「7.2.6 部分集団の検討」を追加した。</li> <li>・「表 8.3.1 人口統計学的特性及び他の基準値の項目及びカテゴリー分類」について、「カテゴリー分類」を CRF に統一し、部分集団の対象となる項目を追加、修正した。</li> <li>・「8.6.3 投与量」について、TACE 実施回数ごとの投与量の集計は不要のため、累積投与量のみ集計とした。</li> <li>・「8.6.4 併用薬」及び「8.6.5 併用療法」について、誤記を修正した。</li> <li>・「9. 有効性評価」について、信頼区間の</li> </ul>
---------	----------	----------	--

			<p>算出方法を明記した。また、ITTのうち、ダウンステージが得られたため根治治療へ移行した症例を除いた集団を対象とした解析を削除した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「9.1 主要評価項目の解析」及び「9.2.1 全生存期間」について、6、12、18、24ヶ月時点の生存割合の解析を追加した。</li> <li>・「9.3 探索的解析」を追加した。</li> <li>・「全般」誤記を修正した。</li> </ul>
Ver.1.2	2021/7/15		<ul style="list-style-type: none"> <li>・「表 8.3.1 人口統計学的特性及び他の基準値の項目及びカテゴリ分類」について、TACE 治療歴のカテゴリを追加した。</li> <li>・「9.3 探索的解析」について、以下の解析を追加した。</li> </ul> <p>「9.3.2 初回 TACE 施行時の被験者毎の腫瘍面積縮小率の Waterfall plot」</p> <p>「9.3.3 被験者毎の最大の腫瘍面積縮小率の Waterfall plot」</p> <p>「9.3.4 初回 TACE 施行時の被験者毎の腫瘍壊死効果の棒グラフ」</p> <p>「9.3.5 被験者毎の最大の腫瘍壊死効果の棒グラフ」</p> <p>「9.3.6 客観的奏効率 (mRECIST)」</p> <p>「9.3.7 初回 TACE 施行時の被験者毎の腫瘍縮小率の Waterfall plot (mRECIST)」</p> <p>「9.3.8 被験者毎の最大の腫瘍縮小率の Waterfall plot (mRECIST)」</p> <p>「9.3.9 被験者毎の Swimmer plot」</p>

Ver.1.3	2021/8/27		<ul style="list-style-type: none"> <li>・「6.2.1 有害事象」の 2) 副作用について、誤記を修正した。</li> <li>・「9.3 探索的解析」について、以下の解析を追加した。</li> </ul> <p>「9.3.10 被験者毎の腫瘍面積縮小率の Spider plot」</p> <p>「9.3.11 被験者毎の最大の腫瘍縮小率の Spider plot (mRECIST)」</p> <p>「9.3.12 レンバチニブの投与期間」</p> <p>「9.3.13 TACE の施行間隔」</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「10.1 有害事象」について、グレード別の副作用の解析を追加した。</li> </ul>
---------	-----------	--	--

Ver.1.4	2021/10/18	■■■■■	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「2. 略号」について、追記した。</li> <li>・「5. 解析対象集団」について、奏効例の定義を追加した。</li> <li>・「8.1 被験者の内訳」について、表現を修正した。</li> <li>・「表 8.3.1 人口統計学的特性及び他の基準値の項目及びカテゴリ分類」について、BCLC Stage 分類 1、BCLC Stage 分類 2、Etiology 及び TACE 治療歴のカテゴリを修正した。</li> <li>・「8.4 既往歴、合併症」について、解析対象集団を修正した。</li> <li>・「8.5 治療歴」について、解析対象集団を修正した。</li> <li>・「8.6.1 服薬状況」について、解析対象集団を修正した。</li> <li>・「8.6.2 TACE 実施回数」について、一覧表作成を追加した。</li> <li>・「8.6.4 併用薬」について、解析対象集団を修正した。</li> <li>・「8.6.5 併用療法」について、解析対象集団を修正した。</li> <li>・「8.7 代替治療、後治療」について、解析対象集団を修正した。</li> <li>・「9.3.9 被験者毎の Swimmer plot」について、解析方法を修正した。</li> <li>・「9.3 探索的解析」について、以下の解析を追加した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>「9.3.14 奏効期間 (DOR)」</li> <li>「9.3.15 ALBI スコア」</li> </ul> </li> <li>・「10. 安全性評価」について、ITT を対象とする集計を追加し、ITT を対象に一覧表を作成するように修正した。また、以下の解析を追加した。</li> </ul>
---------	------------	-------	---

			<ul style="list-style-type: none"> <li>「10.7 CT」</li> <li>「10.8 造影画像診断」</li> <li>「10.9 追跡調査」</li> <li>「10.10 不具合」</li> </ul>
Ver.1.5	2021/12/15	■■■■■	<ul style="list-style-type: none"> <li>・全般的に「ヶ月」を「カ月」に統一した。</li> <li>・「4.3 試験スケジュール」について、プロトコルの改訂内容を反映した。</li> <li>・「6.2.1 有害事象」について、プロトコルの改訂内容を反映した。</li> <li>・「9.3.15 ALBI スコア」について、安全性解析対象集団に対する ALBI スコアの中央値、第 1 四分位及び第 3 四分位の集計及び推移図の作成を追加した。</li> <li>・「9.3 探索的解析」について、以下の解析を追加した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>「9.3.16 CR 維持期間」</li> <li>「9.3.17 主要評価項目 (追加追跡調査)」</li> <li>「9.3.18 全生存期間 (追加追跡調査)」</li> <li>「10.11 追加追跡調査」を追加した。</li> </ul> </li> </ul>
Ver.1.6	2022/9/5	■■■■■	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「9.3 探索的解析」について、以下の解析を追加した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>「9.3.19 Relative dose intensity (RDI)」</li> <li>「9.3.20 客観的奏効率の部分集団解析 (追加)」</li> <li>「9.3.21 CR 率の部分集団解析 (追加)」</li> <li>「9.3.22 被験者毎の Swimmer plot (投与期間)」を追加した。</li> </ul> </li> </ul>

## 目次

1. はじめに	1
2. 略号	1
3. 試験実施計画書で規定した解析からの変更	1
4. 試験実施計画の要約	1
4.1 試験の目的	1
4.2 試験デザイン	1
4.3 試験スケジュール	2
4.4 目標被験者数	3
5. 解析対象集団	3
5.1 有効性解析対象集団	3
5.2 安全性解析対象集団	4
6. 評価項目	4
6.1 有効性評価項目	4
6.2 安全性評価項目	5
7. 全般事項	6
7.1 データの取扱い	6
7.2 全般事項	9
8. 試験対象被験者の評価	12
8.1 被験者の内訳	12
8.2 解析対象集団の内訳	12
8.3 人口統計学的特性及び他の基準値	12
8.4 既往歴、合併症	15
8.5 治療歴	15
8.6 服薬状況の測定及び併用薬・併用療法の使用	16
8.7 代替治療、後治療	16
9. 有効性評価	16
9.1 主要評価項目の解析	16
9.2 副次的評価項目の解析	16
9.3 探索的解析	17
10. 安全性評価	20
10.1 有害事象	20
10.2 臨床検査	20
10.3 血圧	21
10.4 体重	21
10.5 心電図	21
10.6 自覚症状	21
10.7 CT	21
10.8 造影画像診断	22
10.9 追跡調査	22
10.10 不具合	22
10.11 追加追跡調査	22

## 1. はじめに

本解析計画書は、試験実施計画書に記載されている解析方法とその解析結果報告に用いる手順について詳述したものである。

## 2. 略号

表 2-1 略号一覧表

略号	省略していない名称（日本語名）
ALP	Alkaline phosphatase（アルカリフォスファターゼ）
ALT	Alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
BUN	Blood urea nitrogen（血液尿素窒素）
Ca	Calcium（カルシウム）
CR	Complete response（完全寛解）
CT	Computed Tomography（コンピューター断層撮影）
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events（有害事象共通用語規準）
DOR	Duration of response（奏効期間）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌臨床試験グループ）
JCOG	Japan Clinical Oncology Group（日本臨床腫瘍研究グループ）
MRI	Magnetic Resonance Imaging（磁気共鳴画像）
OS	Overall survival（全生存期間）
PD	Progressive disease（進行）
PFS	Progression free survival（無増悪生存期間）
PR	Partial response（部分寛解）
PS	Performance status（一般状態）
SD	Stable disease（安定）

## 3. 試験実施計画書で規定した解析からの変更

該当せず。

## 4. 試験実施計画の要約

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）とレンパ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、臨床試験である。

### 4.1 試験の目的

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。

### 4.2 試験デザイン

前向き、多施設共同、単群、第Ⅱ相、臨床試験

#### 4.3 試験スケジュール

表 4.3.1 に試験スケジュールを示す。

表 4.3.1 試験スケジュール

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 ヶ月毎
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、プロトコル治療終了から 6 ヶ月毎に 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

#### 4.4 目標被験者数

60 名

#### 5. 解析対象集団

全登録例：「試験実施計画書 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  
 奏効例：日本肝癌研究会の治療効果判定基準 (2009 年改訂版) に基づき奏効 (CR 又は PR) と判定された被験者

#### 5.1 有効性解析対象集団

有効性の主要な解析対象集団は、以下の全てを満たす「最大の解析対象集団 (ITT: Intention to treat): 全適格例」とする。

- 選択基準に合致する被験者

- 除外基準に該当しない被験者

## 5.2 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は、全治療例とする。

## 6. 評価項目

### 6.1 有効性評価項目

#### 6.1.1 主要評価項目

無増悪生存期間 (PFS) :

登録日を起算日とし、以下の何れかのイベントが記録された日のうち、早い日までの期間とする。

- ・ 全ての死因による死亡
- ・ 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]のイベント

#### 6.1.2 副次的評価項目

##### 1) 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)

##### 2) 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。

##### 3) mRECISTを用いた無増悪生存期間 (Progression-free survival; PFS) :

登録日を起算日とし、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。

##### 4) 客観的奏効率 (ORR) :

最大治療効果時及び初回 TACE 施行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。

##### 5) 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日までの期間と定義する。

## 6.2 安全性評価項目

### 6.2.1 有害事象

#### 1) 有害事象 :

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。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。

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。

#### 2) 副作用 :

発現した有害事象のうちプロトコール治療との因果関係が否定できないもの (「関連なし」以外のもの) を副作用とする。

#### 3) 重篤な有害事象 :

以下のものを重篤な有害事象とする。

- 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

## 6.2.2 臨床検査

- 1) 血液一般検査
- 2) 生化学的検査
- 3) 尿検査
- 4) 凝固系検査
- 5) 肝炎ウイルス

## 6.2.3 バイタルサイン

- 1) 血圧
- 2) 体重

## 6.2.4 心電図

## 7. 全般事項

### 7.1 データの取扱い

各解析対象集団における「不適格例」については、最終の解析時に研究代表医師の承認に基づき決定する。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。  
なお、各解析の項に特に記載が無い場合、以下のように取り扱う。

#### 7.1.1 解析から除外するデータ

検体の状態が溶血、凝固、乳び、その他のいずれかに該当する場合であっても、測定値のデータを集計解析に使用する。信頼性が疑われる上記以外の測定値のデータの取扱いは症例検討用資料に従うものとする。

#### 7.1.2 データの採用範囲

##### 7.1.2.1 ベースラインの定義

投与開始前をベースラインとする。

##### 7.1.2.2 集計時期ごとの採用範囲

解析評価時期の許容範囲は、試験実施計画書の試験スケジュールの記載に従う。なお、各期間内に複数の測定値がある場合は、基準日に最も近い日付の測定値を用いる。なお、最も近い日付の測定値が複数ある場合は、後の日付の測定値を用いる。また、同日に同一項目で複数の測定値がある場合は、症例報告書の記載順が早い測定値を用いる。

- 1) 臨床検査、バイタルサイン、心電図  
TACE 施行からレンパチニブの再投与までの期間、TACE 施行 4 週間後の前後 14 日以内、TACE 施行 4 週間後から 8 週間毎の前後 14 日以内を採用する。
- 2) 有害事象  
プロトコール治療終了 30 日後までを採用する。

投与前：登録前（初回 TACE 施行 16-28 日前）

##### 7.1.2.3 最終評価時の定義

投与開始日から、最終生存確認日又は死亡日のどちらか早い日までの期間で最後に実施された検査データを採用する。

## 7.1.3 導出変数

### 1) 無増悪生存期間（PFS）

イベント確認日もしくは死亡日、又は両方がある：

無増悪生存期間日数 = イベント確認日又は死亡日の早い日 - 登録日 + 1

イベントの有無：イベントあり

イベント確認日と死亡日の両方がない：

無増悪生存期間日数 = 最終確認日 - 登録日 + 1

イベントの有無：イベントなし

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。

### 2) 治療可能期間（TTUP）

Time to Child-Pugh C

Time to intrahepatic tumor progression

Time to vascular invasion

Time to Extrahepatic spread

Time to TACE failure

代替治療が実施されず、イベント確認日がある：

イベント発現までの日数 = イベント確認日 - 登録日 + 1

イベントの有無：イベントあり

代替治療が実施されず、イベント確認日がない：

イベント発現までの日数 = 最終診察日 - 登録日 + 1

イベントの有無：イベントなし

代替治療が実施され、代替治療開始日以前（同日を含む）のイベント確認日がある：

イベント発現までの日数 = 代替治療前のイベント確認日 - 登録日 + 1

イベントの有無：イベントあり

代替治療が実施され、代替治療開始日以前（同日を含む）のイベント確認日がない：

イベント発現までの日数 = 代替治療前の最終診察日 - 登録日 + 1

イベントの有無：イベントなし

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 Time to Child-Pugh C に該当するものとする。）

それぞれのイベントに至るまでの期間についても同様の定義とする。

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

代替治療が実施されず、イベント確認日もしくは死亡日、又は両方がある：

無増悪生存期間日数 = イベント確認日又は死亡日の早い日 - 登録日 + 1

イベントの有無：イベントあり

代替治療が実施されず、イベント確認日と死亡日の両方がない：

無増悪生存期間日数 = 最終診察日もしくは画像検査日の遅い日 - 登録日 + 1

イベントの有無：イベントなし

代替治療が実施され、代替治療開始日以前（同日を含む）のイベント確認日もしくは死亡日、又は両方がある：

無増悪生存期間日数 = 代替治療前のイベント確認日又は死亡日の早い日 - 登録日 + 1

イベントの有無：イベントあり

代替治療が実施され、代替治療開始日以前（同日を含む）のイベント確認日と死亡日の両方がない：

無増悪生存期間日数 = 代替治療前の最終診察日もしくは画像検査日の遅い日 - 登録日 + 1

イベントの有無：イベントなし

ただし、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 が無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。

#### 4) 全生存期間（OS）

死亡日がある：

生存期間日数 = 死亡日 - 登録日 + 1

イベントの有無：イベントあり

死亡日がない：

生存期間日数 = 最終生存確認日 - 登録日 + 1

イベントの有無：イベントなし

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。

#### 7.1.4 欠測値の取扱い

欠測値の補完は行わない。

#### 7.1.5 その他の取扱い

該当せず。

## 7.2 全般事項

### 7.2.1 使用ソフトウェア

解析は主に、統計解析ソフト SAS for Windows (release 9.4 以上) を用いて実施する。図表の表示には、MS Excel 又は MS Word を用いる。

### 7.2.2 要約統計量及び検定水準

要約統計量は、連続変数の場合は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値、カテゴリカル変数の場合は分類毎の被験者数及び割合とする。また、特に記載のない限り有意水準は両側 5% とする。

### 7.2.3 表示桁数

なお、算出した変化量に対しても、有効桁数を適用する。

- 1) p 値  
小数点以下 4 桁目を四捨五入し、小数点以下 3 桁までを表示する。
- 2) 検定統計量  
小数点以下 3 桁目を四捨五入し、小数点以下 2 桁までを表示する。
- 3) 平均値、標準偏差、中央値  
対象となるデータの有効桁の 2 桁下を四捨五入し、データの有効桁の 1 桁以下までを表示する。
- 4) 最小値、最大値  
対象となるデータの有効桁まで表示する。
- 5) 百分率、信頼区間  
小数点以下 2 桁目を四捨五入し、小数点以下 1 桁までを表示する。

### 7.2.4 用語の定義

・客観的奏効率(ORR)

最大治療効果時及び初回 TACE 施行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。

客観的奏効率 (%) = (治療効果の総合評価の CR 又は PR の被験者数 / 解析対象被験者数) × 100

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。

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

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 7.2.4.1 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 7.2.4.2 総合評価

原則3ヵ月後、放射線療法は6ヵ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 <sup>(a)</sup>

注：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 7.2.4.3 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ヵ月後)
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 のないリビ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)

7.2.5 多重性  
該当せず。

#### 7.2.6 部分集団の検討

以下の項目を対象とする。なお、必要に応じて項目を追加する場合は、解析計画書に規定して実施する。

- 1) 年齢 (歳)
- 2) 性別
- 3) ECOG-PS
- 4) AFP (ng/mL)
- 5) Etiology
- 6) BCLC Stage
- 7) Up-to-7
- 8) Milan Criteria
- 9) Child-Pugh Score
- 10) TACE 治療歴 (回)

### 8. 試験対象被験者の評価

#### 8.1 被験者の内訳

登録された被験者数、レンパチニブを投与された被験者数、レンパチニブを投与されなかった被験者数、初回の TACE が施行された被験者数、初回の TACE が施行されなかった被験者数、プロトコール治療を中止した被験者数、及び本試験終了までプロトコール治療を継続し、観察を終了した被験者数を示す。また、初回の TACE が施行されなかった被験者及びプロトコール治療を中止した被験者についてその理由を集計する。また、プロトコール治療が行われなかった被験者、及びプロトコール治療中止被験者を一覧表に示す。

#### 8.2 解析対象集団の内訳

各解析対象集団の採用、不採用について頻度集計を行う。各解析対象集団から除外された被験者についてその理由を集計する。なお、複数の除外理由に該当する被験者については、該当するカテゴリー区分でそれぞれ 1 名として集計する (重複集計)。また、有効性の解析から除外された被験者を一覧表に示す。

#### 8.3 人口統計学的特性及び他の基準値

各解析対象集団について以下の人口統計学的特性及び他の基準値 (表 8.3.1) に対し、連続変数の場合は要約統計量を算出し、カテゴリカル変数の場合は分類毎、頻度集計を行う。また、人口統計学的特性及び他の基準値 (表 8.3.1) について、被験者別一覧表を示す。

表 8.3.1 人口統計学的特性及び他の基準値の項目及びカテゴリー分類

項目	カテゴリー分類
性別	男性、女性
年齢 (歳)	要約統計量 < 65、65 =<
身長 (cm)	要約統計量
病理診断	無、有 高分化、中分化、低分化、未分化
治療歴	無、有 OP、RFA、PEI、RT、抗ウイルス治療、TACE、その他
既往歴	無、有
合併症	無、有
Child-Pugh Score	5 点、6 点
ECOG-PS	0、1
原発性肝癌取扱い規約による進行度分類	Stage I、 Stage II、 Stage III
BCLC Stage 分類 1	A1、A2、A3、A4、B、C
BCLC Stage 分類 2	A、B1、B2、C
Up-to-7	In、Out
Milan Criteria	In、Out

高血圧	0、1、2、3、4
脱毛症	0、1、2
手足皮膚症候群	0、1、2、3
多形紅斑	0、1、2、3、4
嘔声	0、1、2、3
下痢	0、1、2、3、4
口腔粘膜炎	0、1、2、3、4
悪心	0、1、2、3
嘔吐	0、1、2、3、4
疲労	0、1、2、3
倦怠感	0、1、2
食欲不振	0、1、2、3、4
発熱	0、1、2、3、4
肝不全	0、3、4
体重 (kg)	要約統計量
心電図	異常なし、異常あり

胸腹部 CT	異常なし、HCC 以外の異常あり
頭部 CT	異常なし、異常あり
AFP(ng/mL)	要約統計量 < 200、200 =<
AFP-L3 分画(%)	要約統計量
PIVKA-II(mAU/mL)	要約統計量
原発性肝癌取扱い規約による門脈侵襲	Vp0:門脈浸潤なし、Vp1:門脈二次分枝より末梢、Vp2:門脈二次分枝
HBs 抗原	+、-、保留
HBs 抗体	+、-、保留
HBc 抗体	+、-、保留
HBV-DNA 定量 (PCR 法) (Log <sub>10</sub> IU/mL)	要約統計量
HCV 抗体	+、-、保留
HCV-RNA 定量(Taq Man 法) (LogIU/mL)	要約統計量
Etiology	HBs 抗原陽性、HCV 抗体陽性、HBs 抗原陰性かつ HCV 抗体陰性、その他
TACE 治療歴	0、1-2、3

#### 8.4 既往歴、合併症

ITT を対象に、既往歴、合併症の一覧表を作成する。

#### 8.5 治療歴

ITT を対象に、治療歴の一覧表を作成する。

## 8.6 服薬状況の測定及び併用薬・併用療法の使用

### 8.6.1 服薬状況

ITTを対象に、試験薬の投与状況の一覧表を作成する。

### 8.6.2 TACE 実施回数

各解析対象集団を対象に、TACE実施回数について集計する。また、ITTを対象に、TACE施行状況の一覧表を作成する。

### 8.6.3 投与量

各解析対象集団を対象に、累積投与量について集計する。

### 8.6.4 併用薬

ITTを対象に、被験者識別コード、薬剤名、薬剤分類、投与経路、併用薬の投与開始日、プロトコル治療開始前から使用、併用薬の投与終了日、プロトコル治療終了(中止)後も使用、併用薬の投与期間、併用薬の使用理由の一覧表を作成する。

投与期間 = 投与終了日 - 投与開始日 + 1

### 8.6.5 併用療法

ITTを対象に、被験者識別コード、治療内容、併用療法の治療開始日、プロトコル治療開始前から使用、併用療法の治療終了日、プロトコル治療終了(中止)後も使用、併用療法の実施期間の一覧表を作成する。

実施期間 = 治療終了日 - 治療開始日 + 1

## 8.7 代替治療、後治療

ITTを対象に、被験者識別コード、治療法、治療開始日、代替治療に該当の一覧表を作成する。

## 9. 有効性評価

### 9.1 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、ITTを対象に、Kaplan-Meier法による生存曲線を作成し、PFS中央値及びその90%信頼区間を算出する。信頼区間の算出には、Brookmeyer-Crowley法を用いる。6、12、18、24ヵ月時点の無増悪生存割合及びその90%信頼区間を算出する。なお、信頼区間の算出にはGreenwoodの公式によるlog-log変換の漸近分散を用いる。

### 9.2 副次的評価項目の解析

#### 9.2.1 全生存期間

全生存期間(OS)について、ITTを対象に、Kaplan-Meier法による生存曲線を作成し、OS中央値及びその90%信頼区間を算出する。信頼区間の算出には、Brookmeyer-Crowley法を用いる。6、12、18、24ヵ月時点の生存割合及びその90%信頼区間を算出する。なお、信頼区間の算出にはGreenwoodの公式によるlog-log変換の漸近分散を用いる。

#### 9.2.2 治療可能期間(TTUP)

治療可能期間(TTUP)について、ITTを対象に、Kaplan-Meier法による生存曲線を作成し、TTUP中央値及びその90%信頼区間を算出する。信頼区間の算出には、Brookmeyer-Crowley法を用いる。

#### 9.2.3 Time to Child-Pugh Score、Time to intrahepatic tumor progression、Time to vascular invasion、Time to Extrahepatic spread、Time to TACE failure

Time to Child-Pugh Score、Time to intrahepatic tumor progression、Time to vascular invasion、Time to Extrahepatic spread、Time to TACE failureについて、ITTを対象に、Kaplan-Meier法によるそれぞれの生存曲線を作成し、中央値及びその90%信頼区間を算出する。信頼区間の算出には、Brookmeyer-Crowley法を用いる。

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

mRECISTを用いた無増悪生存期間(Progression-free survival; PFS) PFSについて、ITTを対象に、Kaplan-Meier法による生存曲線を作成し、PFS中央値及びその90%信頼区間を算出する。信頼区間の算出には、Brookmeyer-Crowley法を用いる。

#### 9.2.5 客観的奏効率

ITTを対象に、最大治療効果時及び初回TACE施行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)に基づき判定された客観的奏効率(ORR)及びその90%信頼区間を算出する。信頼区間の算出には、二項分布に基づく正確な方法(Clopper and Pearson法)を用いる。

#### 9.2.6 有効性評価項目

ITTを対象に、有効性評価項目の一覧表を作成する。

## 9.3 探索的解析

### 9.3.1 部分集団解析

探索的な解析として、主要評価項目及び副次評価項目について、同様の解析を「7.2.6 部分集団の検討」に定めた部分集団を対象に実施する。

### 9.3.2 初回TACE施行時の被験者毎の腫瘍面積縮小率のWaterfall plot

ITTを対象に、初回TACE施行時の被験者毎の腫瘍面積の縮小率(ベースラインに対する縮小、あるいは増大割合。縮小の場合は負の値とし、縮小がなかった場合は増大割合の最小値を正の値とする)を大きい値順にソートして棒グラフで示す。

### 9.3.3 被験者毎の最大の腫瘍面積縮小率のWaterfall plot

ITTを対象に、被験者毎の腫瘍面積の縮小率の最大値(ベースラインに対する縮小、あるいは増大割合。縮小の場合は負の値とし、縮小がなかった場合は増大割合の最小値を正の値とする)を大きい値順にソートして棒グラフで示す。

### 9.3.4 初回TACE施行時の被験者毎の腫瘍壊死効果の棒グラフ

ITTを対象に、初回TACE施行時の被験者毎の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大きい値順にソートして棒グラフで示す。

### 9.3.5 被験者毎の最大の腫瘍壊死効果の棒グラフ

ITTを対象に、被験者毎の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の最大値を大きい値順にソートして棒グラフで示す。

### 9.3.6 客観的奏効率(mRECIST)

ITTを対象に、最大治療効果時及び初回TACE施行時の奏効率をmRECISTに基づき判定された客観的奏効率(ORR)及びその90%信頼区間を算出する。信頼区間の算出には、二項分布に基づく正確な方法(Clopper and Pearson法)を用いる。同様の解析を「7.2.6 部分集団の検討」に定めた部分集団を対象に実施する。

### 9.3.7 初回TACE施行時の被験者毎の腫瘍縮小率のWaterfall plot (mRECIST)

ITTを対象に、初回TACE施行時の被験者毎の腫瘍径和の縮小率(ベースラインに対する

- 縮小、あるいは増大割合。縮小の場合は負の値とし、縮小がなかった場合は増大割合の最小値を正の値とする)を大きい値順にソートして棒グラフで示す。
- 9.3.8 被験者毎の最大の腫瘍縮小率の Waterfall plot (mRECIST)  
ITT を対象に、被験者毎の腫瘍径和の縮小率の最大値(ベースラインに対する縮小、あるいは増大割合。縮小の場合は負の値とし、縮小がなかった場合は増大割合の最小値を正の値とする)を大きい値順にソートして棒グラフで示す。
- 9.3.9 被験者毎の Swimmer plot  
ITT を対象に、被験者毎に、日本肝癌研究会の治療効果判定基準(2009年改訂版)に基づく総合効果判定日、TACE 施行日及びプロトコール治療中止日を、登録日から最終調査日までの期間とともにプロットする。
- 9.3.10 被験者毎の腫瘍面積縮小率の Spider plot  
ITT を対象に、被験者毎の腫瘍面積の縮小率(ベースラインに対する縮小、あるいは増大割合。縮小の場合は負の値とする)の時系列での変化を折れ線グラフで示す。
- 9.3.11 被験者毎の最大の腫瘍縮小率の Spider plot (mRECIST)  
ITT を対象に、被験者毎の腫瘍径和の縮小率(ベースラインに対する縮小、あるいは増大割合。縮小の場合は負の値とする)の時系列での変化を折れ線グラフで示す。
- 9.3.12 レンパチニブの投与期間  
ITT を対象に、レンパチニブの投与期間の週数及び月数の要約統計量を算出する。なお、レンパチニブの投与期間について、投与開始日を起算日とし、最終投与日までの期間と定義する。
- 9.3.13 TACE の施行間隔  
ITT を対象に、TACE 実施回数の頻度集計を行い、TACE の施行間隔の週数及び月数の要約統計量を算出する。なお、TACE の施行間隔について、被験者ごとに複数の施行間隔が生じた場合にも、被験者ごとの施行間隔としてまとめず、各施行間隔を集計に用いる。ただし、TACE の実施回数が2回未満の被験者を集計から除く。
- 9.3.14 奏効期間 (DOR)  
奏効例を対象に、全体、最大治療効果時の判定が CR 及び最大治療効果時の判定が PR の各集団に対して、Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成し、DOR 中央値及びその90%信頼区間を算出する。信頼区間の算出には、Brookmeyer-Crowley 法を用いる。奏効期間は、日本肝癌研究会の治療効果判定基準(2009年改訂版)に基づく最初の CR 又は PR の判定日を起算日とし、2回目の TACE 実施、日本肝癌研究会の治療効果判定基準(2009年改訂版)に基づく PD 又は全ての死因による死亡のうち、いずれか早い方までの期間とする。なお、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切りとする。
- 9.3.15 ALBI スコア  
安全性解析対象集団を対象に、ALBI スコアの要約統計量、第1四分位及び第3四分位を集計時期別に算出し、平均値及び中央値それぞれの経時推移図を作成し、ALBI スコア変化量の要約統計量を集計時期別に算出し、平均値の経時推移図を作成する。また、ITT を対象に、ALBI スコア及び変化量の要約統計量を集計時期別に算出し、平均値の経時推移図を作成する。なお、ALBI スコアは以下の算式に従う。  
ALBI スコア =  $(\log_{10}(\text{総ビリルビン}[\text{mg/dL}] \times 17.1) \times 0.66) + (\text{アルブミン}[\text{g/dL}] \times 10 \times -0.085)$   
集計時期: TACE 施行時、TACE 施行4週間後(前後14日以内)、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)
- 9.3.16 CR 維持期間  
ITT を対象に、TACE 施行4週後に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、CR となった症例に対して、Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成し、CR 維持

- 期間の中央値及びその90%信頼区間を算出する。信頼区間の算出には、Brookmeyer-Crowley 法を用いる。CR 維持期間は、TACE 施行4週後の CR の判定日を起算日とし、2回目の TACE 実施、日本肝癌研究会の治療効果判定基準(2009年改訂版)に基づく PD 又は全ての死因による死亡のうち、いずれか早い方までの期間とする。なお、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切りとする。
- 9.3.17 主要評価項目(追加追跡調査)  
有効性の主要評価項目である PFS について、ITT を対象に、Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成し、PFS 中央値及びその90%信頼区間を算出する。なお、追加追跡調査期間を含めて解析を実施する。信頼区間の算出には、Brookmeyer-Crowley 法を用いる。算出可能な時点において、6、12、18、24、30、36ヵ月時点の無増悪生存割合及びその90%信頼区間を算出する。なお、信頼区間の算出には Greenwood の公式による log-log 変換の漸近分散を用いる。
- 9.3.18 全生存期間(追加追跡調査)  
全生存期間(OS)について、ITT を対象に、Kaplan-Meier 法による生存曲線を作成し、OS 中央値及びその90%信頼区間を算出する。なお、追加追跡調査期間を含めて解析を実施する。信頼区間の算出には、Brookmeyer-Crowley 法を用いる。算出可能な時点において、6、12、18、24、30、36ヵ月時点の生存割合及びその90%信頼区間を算出する。なお、信頼区間の算出には Greenwood の公式による log-log 変換の漸近分散を用いる。
- 9.3.19 Relative dose intensity (RDI)  
ITT を対象に、初回 TACE 施行前、初回 TACE 施行後の全体、2、4、6、12ヵ月時点の RDI 及び初回 TACE 施行前後のレンパチニブの投与期間の日数を算出し、それぞれについて、要約統計量を算出する。なお、初回 TACE 施行後における RDI 及びレンパチニブの投与期間は初回 TACE 施行後のレンパチニブの投与再開日を起算日とし、RDI は以下の算式に従う。ただし、休薬は0(mg/日)とし、TACE 施行前後の休薬は除く。  
$$\text{各期間}j\text{の RDI}_i(\%) = \frac{\{\sum_{i=1}^{N_j} \text{レンパチニブの投与量}(\text{mg/日})_i \times \text{レンパチニブの投与期間}(\text{日})_i\}}{\{\text{レンパチニブの初回設定投与量}(\text{mg/日}) \times \sum_{i=1}^{N_j} \text{レンパチニブの投与期間}(\text{日})_i\}} \times 100, \quad i: \text{各投与状況}$$
- 9.3.20 客観的奏効率の部分集団解析(追加)  
ITT を対象に、最大治療効果時及び初回 TACE 施行時の日本肝癌研究会の治療効果判定基準(2009年改訂版)に基づき判定された客観的奏効率(ORR)及びその90%信頼区間を算出する。なお、信頼区間の算出には、二項分布に基づく正確な方法(Clopper and Pearson 法)を用いる。また、単変量ロジスティック回帰分析を行いオッズ比、信頼区間及び p 値を算出し、Forest plot を作成する。同様の解析を「7.2.6 部分集団の検討」及び以下に定めた部分集団を対象に実施する。  
・部分集団(追加)  
a) 肉眼型: 1. 単純結節型、2. それ以外(非単純結節型)  
b) ベースライン時の最大腫瘍径: 1. 5cm 未満、2. 5cm 以上  
c) ベースライン時の腫瘍個数: 1. 5個未満、2. 5個以上  
d) 体重: 1. 60kg 未満、2. 60kg 以上  
e) 初回 TACE 前 レンパチニブの投与期間: 1. 14日以下、2. 14日超  
f) レンパチニブの RDI(初回 TACE 前): 1. 100%、2. 100%未満  
g) レンパチニブの RDI(初回 TACE 後): 1. RDI 中央値未満、2. RDI 中央値以上

- 9.3.21 CR率の部分集団解析 (追加)  
CRをレスポンドとするCR率について、「9.3.20 客観的奏効率の部分集団解析(追加)」と同様に集計を実施する。
- 9.3.22 被験者毎のSwimmer plot (投与期間)  
ITTを対象に、被験者毎に、日本肝癌研究会の治療効果判定基準(2009年改訂版)に基づく総合効果判定日、TACE施行日及びプロトコル治療中止日を、登録日から最終調査日までの期間及び投与状況(投与量)とともにプロットする。

## 10. 安全性評価

### 10.1 有害事象

症例報告書に記録された有害事象は MedDRA/J 最新バージョンの基本語 (Preferred Terms:PT) 及び器官別大分類 (System Organ Class:SOC) に読み替えを行い集計する。発現率は、安全性データの解析対象集団の被験者数を分母として算出する。

被験者単位の頻度集計では、同一の被験者において、同一の事象が複数回発現した場合、その事象に1名として計上する。もし、同一の被験者において、同一のPTが複数回発現した場合、そのPTに1名として計上する。同様に、もし同一の被験者において、同一のSOC内で複数回発現した場合、そのSOCに1名として計上する。

因果関係の取扱いは、同一の被験者において、同一のPTまたは同一のSOCが複数回発現した場合、そのSOCとPTそれぞれに、最も因果関係の強いカテゴリーとして、1名を計上する。グレードの取扱いは、同一の被験者において、同一のSOCまたは同一のPTが複数回発現した場合、そのSOCとPTそれぞれに、最も重い重症度として、1名を計上する。

- 1) 安全性解析対象集団、ITTを対象に、有害事象、重篤な有害事象、死亡に至った有害事象、副作用、重篤な副作用、の発現被験者数、発現率、及び発現件数を算出する。
- 2) 安全性解析対象集団、ITTを対象に、有害事象名 (MedDRAのSOC (器官別大分類)、PT (基本語)) について有害事象、副作用、死亡に至った有害事象、死亡に至った副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用の発現被験者数、発現率を算出する。
- 3) 安全性解析対象集団、ITTを対象に、有害事象名 (MedDRAのSOC (器官別大分類)、PT (基本語)) についてグレード別に、有害事象、副作用の発現被験者数、発現率を算出する。
- 4) 安全性解析対象集団、ITTを対象に、重篤でない有害事象発現被験者数と重篤である有害事象発現被験者数を求め、重篤である有害事象発現被験者数を対象に重篤と判断された理由 [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] について要約する (重複集計)。
- 5) ITTを対象に、有害事象、副作用、重篤な有害事象、死亡被験者の有害事象の一覧表を作成する。

### 10.2 臨床検査

- 1) 安全性解析対象集団、ITTを対象に、臨床検査値及び変化量の要約統計量を集計時期別に算出する。  
項目: ヘモグロビン、白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数、AST、ALT、BUN、総ビリルビン、ALP、 $\gamma$ -GTP、アルブミン、クレアチニン、Ca、NH<sub>3</sub>、甲状腺機能検査 (TSH、FT3、FT4)、蛋白/クレアチニン比、24時間蓄尿  
集計時期: TACE施行時、TACE施行4週間後 (前後14日以内)、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)
- 2) 安全性解析対象集団、ITTを対象に、臨床検査値 (尿検査) 定性について投与前後のクロ

ス集計表を集計時期別に作成する。

項目: 尿蛋白

集計時期: TACE施行時、TACE施行4週間後 (前後14日以内)、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)

- 3) 安全性解析対象集団、ITTを対象に、臨床検査値及び変化量 (凝固系検査) について要約統計量を集計時期別に算出する。  
項目: プロトロンビン時間PT (INR)  
集計時期: TACE施行4週間後 (前後14日以内)、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)
- 4) ITTを対象に、臨床検査値の一覧表を作成する。  
項目: ヘモグロビン、白血球数、好中球数、赤血球数、血小板数、AST、ALT、BUN、総ビリルビン、ALP、 $\gamma$ -GTP、アルブミン、クレアチニン、Ca、NH<sub>3</sub>、甲状腺機能検査 (TSH、FT3、FT4)、尿蛋白、蛋白/クレアチニン比、24時間蓄尿、プロトロンビン時間PT (INR)、肝炎ウイルス (HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HBV-DNA定量 (PCR法)、HCV抗体、HCV-RNA定量 (Taq Man法))

### 10.3 血圧

- 1) 安全性解析対象集団、ITTを対象に、血圧の検査値及び変化量の要約統計量を集計時期別に算出する。

項目: 収縮期血圧、拡張期血圧

集計時期: TACE施行時、TACE施行4週間後 (前後14日以内)、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)

- 2) ITTを対象に、血圧の一覧表を作成する。  
項目: 収縮期血圧、拡張期血圧

### 10.4 体重

- 1) 安全性解析対象集団、ITTを対象に、体重の要約統計量を集計時期別に算出する。

項目: 体重

集計時期: TACE施行4週間後 (前後14日以内)、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)

- 2) ITTを対象に、体重の一覧表を作成する。  
項目: 体重

### 10.5 心電図

- 1) ITTを対象に、心電図検査値の一覧表を作成する。

項目: 心電図検査

### 10.6 自他覚症状

- 1) ITTを対象に、自他覚症状検査値の一覧表を作成する。

項目: 自他覚症状

### 10.7 CT

- 1) ITTを対象に、CTの一覧表を作成する。

項目: CT

#### 10.8 造影画像診断

- 1) ITTを対象に、造影画像診断の一覧表を作成する。  
項目：造影画像診断

#### 10.9 追跡調査

- 1) ITTを対象に、追跡調査の一覧表を作成する。  
項目：追跡調査

#### 10.10 不具合

- 1) ITTを対象に、不具合の一覧表を作成する。  
項目：不具合

#### 10.11 追加追跡調査

- 1) ITTを対象に、追加追跡調査の一覧表を作成する。  
項目：被験者背景追加調査、追加追跡調査、後治療追加調査

以上