表 2.7.3-2　有効性評価対象試験の試験デザインの概略（続き）

	国際共同 304 試験 （第 3 相試験）	国際共同 202 試験 （第 1/2 相試験［第 2 相パート］）
被験者数	無作為化：954 例 ・本薬群：478 例 ・ソラフェニブ群：476 例	登録：46 例
投与方法	本薬： ベースライン時の体重が 60 kg 以上の開始用量：12 mg QD を経口投与 ベースライン時の体重が 60 kg 未満の開始用量：8 mg QD を経口投与 ソラフェニブ： 1 回 400 mg BID を経口投与	本薬： 12 mg QD を朝に経口投与
本薬の減量方法	12 mg→ 8 mg→4 mg → 4 mg 隔日投与 [a]	12 mg→ 8 mg→4 mg
主要評価項目	OS	TTP
実施国数	21 ヵ国	2 ヵ国

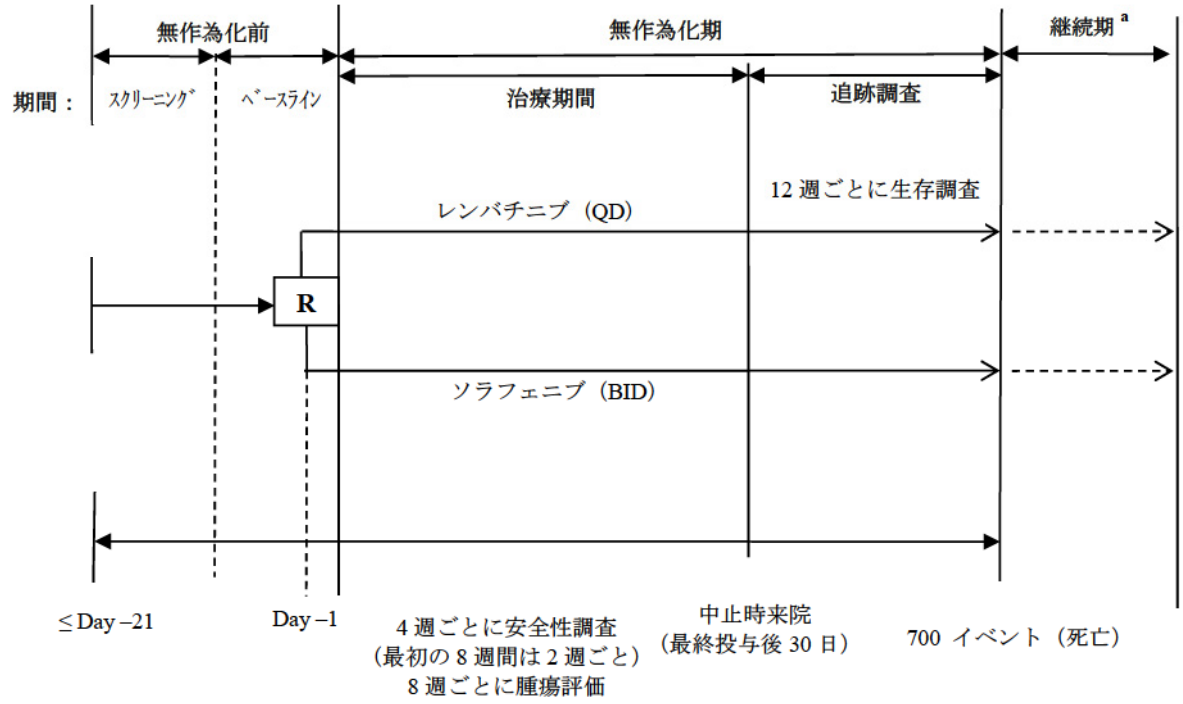
BID = twice daily，CT = computerized tomography，ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status，MRI = magnetic resonance imaging，OS = overall survival，PEI = percutaneous ethanol injection，QD = once a day，RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，RFA = radiofrequency ablation，TTP = time to progression，VEGF = vascular endothelial growth factor.
a:　さらに減量する場合には治験依頼者と協議することとした。

国際共同 304 試験

国際共同 304 試験は，全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者（Child-Pugh A［スコア 5～6］）を対象に，本薬の全生存期間（OS）をソラフェニブと比較することを主目的とした多施設共同（183 施設），無作為化，国際共同，非盲検，第 3 相試験である。本治験は，国際共同 202 試験において，切除不能な肝細胞癌に対する本薬の有用性が示唆されたため，検証を目的として実施された。

本薬 12 mg を投与した国際共同 202 試験の第 2 相パートにおいて，有害事象による試験早期の減量又は中止の一つの要因として，体重の低い被験者における本薬の高暴露の影響が考えられた。そのため，本治験では，体重で調整した本薬の開始用量（体重 60 kg 以上の被験者は 12 mg，体重 60 kg 未満の被験者は 8 mg）を設定した（2.7.2.3.1 項参照）。

本試験デザインを図 2.7.3-1 に示した。無作為割付けは，地域（地域 1：アジア太平洋地域，地域 2：欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域），肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移（あり，なし），Eastern Cooperative Oncology Group-performance status（ECOG-PS）（0，1），及び体重（60 kg 未満，60 kg 以上）を層別因子として，約 940 例（目標症例数）を本薬群とソラフェニブ群に 1：1 の割合で割り付けることとした。無作為化期では，本薬の有効性をソラフェニブと比較することを目的とし，700 のイベント（死亡）が集積された時点で主要な解析を行うこととした。その時点で治療期間中又は追跡調査期間中の全ての被験者は継続期に移行できることとした。被験者に対して引き続き，生存調査を実施し，後治療として全ての抗癌治療を記録することとした。



BID = twice daily, QD = once a day, R = randomization
a: 継続期も治療期間と追跡調査を含む。無作為化期の終了時に治療期間中の全ての被験者は，継続期に移行し，無作為化期と同じ治療を継続する。

図 2.7.3-1　試験デザイン（国際共同 304 試験）

比較対照薬であるソラフェニブは，日欧米及びアジアで標準治療として用いられている。[redacted]医薬品医療機器総合機構（PMDA），米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）と協議し，合意が得られた上で[redacted]

投与量，投与方法について，ソラフェニブ群ではソラフェニブ 400 mg を 1 日 2 回経口投与した。病勢の進行，忍容できない毒性の発現，被験者の同意撤回等，又は治験依頼者が本治験を中止した場合においては，治験薬の投与を中止することとした。

国際共同 202 試験（第 2 相パート）

国際共同 202 試験の第 2 相パートは，全身化学療法又は肝動注化学療法歴が 1 レジメン以内の切除不能な肝細胞癌患者（Child-Pugh A［スコア 5～6］）を対象に本薬の有効性及び安全性を評価することを目的として計画した。投与量，投与方法について，4 週間を 1 サイクルとして本薬 12 mg を 1 日 1 回投与した。

本治験は，無増悪期間（TTP）を用いて本薬の有効性を評価することを主目的とした，日本及び韓国で実施された多施設共同，単一群の非盲検試験である。

本試験デザインを図 2.7.3-2 に示した。本治験では，準備期（投与開始前），治療期（1 サイクル：4 週間），中止時及び最終観察を設定した。治療期の治験薬投与は，中止基準（病勢の進行

［新病変の出現を含む］，減量基準よりも更なる減量が必要な場合，被験者の同意撤回等）に該当するまで継続することとした。

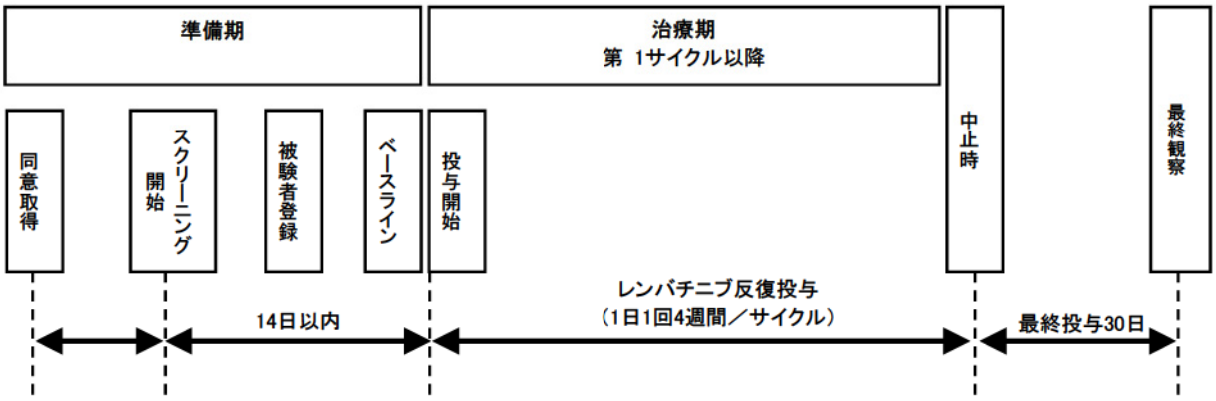


図 2.7.3-2　試験デザイン（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

2.7.3.1.2　有効性の評価方法の概略

有効性評価に用いた 2 試験（国際共同 304 試験，国際共同 202 試験）における評価方法の概略を表 2.7.3-3 に示した。国際共同 304 試験の modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors（modified RECIST），国際共同 202 試験の modified RECIST 及び RECIST 1.1 版の概要を表 2.7.3-4 に示した。

腫瘍効果判定に基づく有効性評価（PFS，TTP，客観的奏効率［ORR］等）には，いずれの試験とも modified RECIST を主要な評価方法として用いた。特に記載がない限り，本項での腫瘍効果判定では，それぞれの試験における modified RECIST を用いたものとする（表 2.7.3-3）。2 試験の modified RECIST 基準は，新病変の取扱い等の詳細や表現が異なるものの，概ね同一の評価基準である。国際共同 202 試験では modified RECIST に加え，探索的に RECIST 及び modified WHO 基準に基づく抗腫瘍効果判定を実施した。

腫瘍評価時期は，国際共同 304 試験では無作為化された日から増悪が確認されるまでは 8 週間ごととした。国際共同 202 試験では投与開始日から 8 週間ごととした。

解析対象集団について，国際共同 304 試験では「無作為に割り付けられた全ての被験者集団（FAS）」を，国際共同 202 試験では「治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）」をそれぞれ有効性の主要な解析対象集団と定義した。なお，国際共同 202 試験の有効性は国際共同 304 試験と同じ FAS の結果を中心に示した。

国際共同 304 試験については，全体集団の他に，日本人集団における成績についても評価した。日本人集団は国内の実施医療機関から登録された症例とした。また，本試験の画像評価に基づく全ての有効性評価は，治験責任医師又は治験分担医師（主治医）が実施し，その結果を主要な結果とした。

国際共同 202 試験については，第 2 相パートを本項における有効性評価の対象とした。第 1 相パートの有効性の結果は 2.7.6.2.7 項に記載した。本試験の全生存期間（OS）を除く全ての有効性評価は，第三者判定による結果を主要な結果とした。

表 2.7.3-3　有効性の評価方法の概略

	国際共同 304 試験 （第 3 相試験）	国際共同 202 試験 （第 1/2 相試験［第 2 相パート］）
主要評価項目	OS	TTP
副次評価項目	無増悪生存期間（PFS） 無増悪期間（TTP） 客観的奏効率（ORR） EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-HCC18 Generic 質問票 EQ-5D-3L による HRQoL	PFS ORR 病勢コントロール率（DCR） OS
探索的評価項目	DCR CBR	設定なし
生存調査	12 週ごとに調査	治験終了時を基点として，必要に応じて調査
腫瘍評価方法	基準：modified RECIST 判定：主治医判定（主要な判定結果） 評価時期：無作為化日から増悪が確認されるまで 8 週間ごとに modified RECIST（肝外病変は RECIST 1.1）を用いて主治医が行った。	基準：modified RECIST 判定：第三者判定（主要な判定結果），主治医判定 評価時期：投与開始日から増悪が確認されるまで 8 週間ごとに modified RECIST を用いて主治医が行った。それに加えて，modified RECIST を用いて第三者判定を行った。
主要な解析対象集団	無作為に割り付けられた全ての被験者（FAS）	FAS のうち治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）

CBR = clinical benefit rate，DCR = disease control rate，EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer，FAS = Full Analysis Set，HRQoL = health-related quality of life，ORR = objective response rate，OS = overall survival，PFS = progression-free survival，PPS = Per Protocol Set，PR = partial response，RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，TTP = time to progression.

表 2.7.3-4　腫瘍縮小効果判定のための RECIST 基準の概要

	国際共同 304 試験（第 3 相試験） modified RECIST	国際共同 202 試験（第 1/2 相試験［第 2 相パート］） modified RECIST	RECIST 1.1 版
腫瘍の評価	ベースラインで腫瘍を標的病変及び非標的病変に分類する。これらを更に典型的な肝内病変，非典型的な肝内病変及び肝外病変に分類する。	ベースラインで腫瘍を標的病変及び非標的病変に分類し，肝内の標的病変は，典型的な肝細胞癌所見を呈するものとする。	ベースラインで腫瘍を標的病変及び非標的病変に分類する。
標的病変の特定	全ての浸潤臓器において，各臓器について最大 2 病変，かつ合計 5 病変を選択する。	左記と同じ	左記と同じ
標的病変の評価方法	RECIST に viable tumor の概念を取り入れることにより，全体の腫瘍サイズの減少だけでなく，腫瘍内の壊死領域も考慮して評価される。	左記と同じ	腫瘍サイズの変化（腫瘍縮小効果の形態）に基づく測定基準により評価される
標的病変の効果判定基準	CR：全ての標的病変の消失	左記と同じ	左記と同じ
	PR：ベースライン径和に比して，標的病変の径和が 30%以上の減少	左記と同じ	左記と同じ
	PD：治療経過中の最小の径和に比して，標的病変の径和が 20%以上の増加かつ，径和が絶対値でも 5 mm 以上増加	左記と同じ	左記と同じ
	SD：経過中の最小の径和に比して，PR に相当する縮小がなく PD に相当する増大がない	左記と同じ	左記と同じ

CR = complete response，CT = computerized tomography，PD = progressive disease，PR = partial response，RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，SD = stable disease.
a:　腫瘍内濃染とは，造影 CT 若しくは造影 MRI による動脈相で血管分布過多及び門脈相での washout を示す。

表 2.7.3-4　腫瘍縮小効果判定のための RECIST 基準の概要（続き）

	国際共同 304 試験（第 3 相試験） modified RECIST	国際共同 202 試験（第 1/2 相試験［第 2 相パート］） modified RECIST	RECIST 1.1 版
非標的病変の特定	標的病変以外の全ての病変	左記と同じ	左記と同じ
非標的病変の評価方法	CR：全ての非標的病変が消失又は完全壊死した場合（リンパ節の場合は短径が 10 mm 未満となる場合）	CR：全ての非標的病変が消失又は完全壊死し，腫瘍マーカーが全て施設基準値上限以下となった場合（リンパ節の場合は短径が 10 mm 未満となる場合）	CR：全ての非標的病変が消失し，腫瘍マーカーが全て施設基準値上限以下となった場合（リンパ節の場合は短径が 10 mm 未満となる場合）
	Non-CR/Non-PD：1 つ以上の非標的病変が残存する場合	Non-CR/Non-PD：1 つ以上の非標的病変が残存するか，腫瘍マーカーが施設基準値上限を超える場合	左記と同じ
	PD：非標的病変の明らかな増大	左記と同じ	左記と同じ
	NE：何らかの理由で検査が実施できなかった場合，又は CR，Non-CR/Non-PD，PD いずれとも判定できない場合		
新病変	ベースラインの画像では抽出されず，その後の画像診断で確認された明らかな新規肝外病変	長径 10 mm 以上（リンパ節の場合は短径）の肝外病変（ただし，多発［同一臓器内 2 個以上］として認められる場合には，10 mm 未満であっても担当医の判断により新病変としてもよい）	ベースライン評価では撮影されなかった臓器や部位において，経過の検査で病変が特定された場合
	長径が 1 cm 以上の腫瘍内濃染を示す新たな典型的な肝内病変 [a]	長径 10 mm 以上，かつダイナミック CT によって画像上典型的な肝細胞癌所見を呈する肝内病変（ただし，多発［同一臓器内 2 個以上］として認められる場合には，10 mm 未満であっても担当医の判断により新病変としてもよい）	
	新たな非典型的な肝内病変で，その後の画像診断で 1 cm 以上の増大を認めた長径が 1 cm 以上の病変		

CR = complete response，CT = computerized tomography，NE = not evaluable，PD = progressive disease，RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.
a:　腫瘍内濃染とは，造影 CT 若しくは造影 MRI による動脈相で血管分布過多及び門脈相での washout を示す。

2.7.3.1.3 有効性評価の定義

国際共同 304 試験の主要評価項目は OS とし，ソラフェニブに対する非劣性を検定し，非劣性が検証された場合，優越性の検定を行うこととした。また，国際共同 202 試験の主要評価項目は，TTP とした。有効性評価項目（OS，TTP，PFS，ORR，病勢コントロール率［DCR］，臨床的有用率［CBR］）及びその定義を表 2.7.3-5 に示した。

国際共同 304 試験

本治験は検証試験であり，全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者を対象に OS を主要評価項目に設定した。副次評価項目として，PFS，TTP，ORR，quality of life（QoL）等を設定した。

国際共同 202 試験

本治験の主要評価項目は，modified RECIST に準拠した病勢の進行（PD）の判定に基づく TTP とした。副次評価項目として，PFS，ORR，DCR，OS を設定した。

表 2.7.3-5　有効性評価項目の定義

評価項目	定義
OS	無作為割付日（国際共同 304 試験）又は登録日（国際共同 202 試験）からあらゆる死亡が確認された日（死亡原因を問わない死亡日）までの期間とした。 国際共同 304 試験において，追跡不能又は同意撤回例は最後に生存が確認された日で打ち切りとし，生存中の被験者はデータカットオフ日で打ち切りとした。
TTP	無作為割付日（国際共同 304 試験）又は登録日（国際共同 202 試験）から病勢の進行（PD）を最初に確認した日までの期間とした。 PD が確認されなかった被験者は打ち切りとした。
PFS	無作為割付日（国際共同 304 試験）又は登録日（国際共同 202 試験）から最初にイベント（PD，又はあらゆる死亡のいずれか早い方）が確認された日までの期間とした。 イベントが確認されなかった被験者は打ち切りとした。
ORR	最良総合評価が CR 又は PR の被験者の割合
DCR	最良総合評価が CR，PR 又は SD の被験者の割合 国際共同 304 試験において，最良総合評価の SD は無作為割付日から 7 週以上を必要とすることとした。 国際共同 202 試験において，本評価項目中の SD は 8 週以上を必要とするもの，16 週以上を必要とするものの 2 つを定義した。
CBR	国際共同 304 試験において，最良総合評価が CR，PR 又は長期 SD（SD の持続期間が無作為割付日から 23 週以上）の被験者の割合

CBR = clinical benefit rate，CR = complete response，DCR = disease control rate，OS = overall survival，ORR = objective response rate，PD = progressive disease，PFS = progression-free survival，PR = partial response，SD = stable disease，TTP = time to progression.

2.7.3.1.4 解析手法

有効性評価に用いた 2 試験（国際共同 304 試験，国際共同 202 試験）における解析方法を以下に示した。

国際共同 304 試験

国際共同 304 試験では最終解析に必要な死亡イベント数（700 イベント）の 30%（約 210 イベント）及び 70%（約 490 イベント）が認められた後に，それぞれ第 1 回及び第 2 回中間解析を実施することを事前に計画した。最終解析は 700 イベントの死亡が認められた時点で行った。

両中間解析における早期中止基準は，非劣性検証に対する futility の検討のためのみに設定した。データモニタリング委員会（DMC）は非盲検下での有効性の中間解析及び重要な安全性項目のレビューに基づき，試験を継続するか，futility のために中止するかの勧告を行うことができることとした。

上記の中間解析における futility の境界基準の算出は，非劣性検証のための非劣性マージンを 1.08 とし，無情報事前分布を用いた Bayes の予測確率が 5% を下回ることに基づいた。中間解析における futility のための早期中止基準及び最終解析における成功基準を表 2.7.3-6 に示す。

表 2.7.3-6　中間解析における futility のための早期中止基準及び最終解析における成功基準（国際共同 304 試験）

解析	イベント数	優越性	非劣性に対する futility	非劣性
		層別log-rank検定の両側*P*値	Bayesの予測確率（%）	ハザード比（本薬／ソラフェニブ）の両側95%信頼区間の上限
第1回中間解析	210	NA	<5	NA
第2回中間解析	490	NA	<5	NA
最終解析	700	<0.05	NA	<1.08

NA= not applicable

有効性解析では，FAS を主要な解析対象集団，PPS を副次的な解析対象集団として実施した。

有効性の主要評価項目の解析

主要評価項目の OS について，以下の仮説検定を行い，本薬群とソラフェニブ群を比較した。なお，log HR（本薬/ソラフェニブ）は，対数尺度でのソラフェニブに対する本薬の真のハザード比（HR），log HR（プラセボ/ソラフェニブ）は，対数尺度でのメタアナリシスによって推定されるソラフェニブに対するプラセボの HR，δ は，本薬によって維持されるソラフェニブの治療効果の割合を示す。

帰無仮説 H_0：log HR（本薬/ソラフェニブ）≥（1–δ）log HR（プラセボ/ソラフェニブ）
対立仮説 H_1：log HR（本薬/ソラフェニブ）<（1–δ）log HR（プラセボ/ソラフェニブ）

本薬群とソラフェニブ群間の OS に対する非劣性検定は，HR（本薬/ソラフェニブ）の両側 95%信頼区間を用いて行った。投与群を因子とし，無作為化層別因子（地域［1. アジア太平洋地域，2. 欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域］，肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移［あ

り，なし］，ECOG-PS［0，1］，体重［60 kg 未満，60 kg 以上］）を層とした Cox 比例ハザードモデルにより，HR とその両側 95%信頼区間を推定した。

本試験では，2 回の中間解析を計画した（上記参照）。第 1 回又は第 2 回中間解析で試験が中止されなかった場合は，最終解析で，最初に非劣性マージン 1.08 を用いて OS に対する非劣性検定を行うこととした。この非劣性マージンは，本薬が，ソラフェニブの SHARP 試験（Llovet JM, et al., 2008）及び Asia-Pacific 試験（Cheng AL, et al., 2009）で観察されたプラセボに対するソラフェニブの治療効果の少なくとも 60%（δ=0.60 に相当）を維持することを意味する。最終解析で，HR の両側 95%信頼区間の上限が非劣性マージン 1.08 を下回る場合には，非劣性が検証されたと結論づけることとした。非劣性が検証された場合には，次に OS に対する優越性検定（δ=1 に相当）を行うこととした。層別 log-rank 検定を用いて，最終解析で両側 *P* 値が 0.05 を下回る場合には，優越性が検証されたと結論づけることとした。

非劣性マージンの選択

非劣性マージン 1.08 は，ソラフェニブの SHARP 試験及び Asia-Pacific 試験に基づき選択した。

SHARP 試験におけるプラセボに対するソラフェニブの HR の推定値（95%信頼区間）は 0.69（0.55，0.87）である。Asia-Pacific 試験におけるプラセボに対するソラフェニブの HR の推定値（95%信頼区間）は 0.68（0.50，0.93）である。メタアナリシスの方法（Parmar MK, et al., 1998; Erratum 2004）を用いると，統合した HR の推定値（95%信頼区間）は 0.6865（0.5709，0.8255）である。対数 HR における 95% confidence interval (CI) lower limit の方法（Rothmann M, et al., 2003）を用いると，ソラフェニブの効果の 60% 維持（δ=0.60）に相当する非劣性マージンは，1.08 と算出される。最終解析で，HR（本薬/ソラフェニブ）の両側 95%信頼区間の全体が 1.08 を下回る場合は，ソラフェニブに対する本薬の非劣性，すなわち本薬がソラフェニブの治療効果を 60% 以上維持することが検証されたと推論する。さらに，想定されるプラセボ効果に対する本薬の優越性も検証される。

有効性の副次評価項目の解析

有効性の主要評価項目の OS に対する非劣性が検証された場合，副次評価項目における投与群間の比較を行うこととし，主要評価項目並びに副次評価項目全体の第 1 種の過誤確率を 0.05（両側）に制御するために，閉手順を用いた。

副次評価項目の検定の順序は下記に示した順序に従った。各副次評価項目は，順序付けられた順番で，最初に有意でない結果が示されるまで，有意水準 0.05（両側）で検定することとした。最初に有意でない結果が示された場合は，後続の評価項目の推論的な解析結果は記述目的のためのみに示すこととした。

(1)PFS

本薬群とソラフェニブ群間の PFS（mRECIST に従って，治験責任医師が決定する腫瘍効果判定に基づく）の違いは，上記で定義した無作為化層別因子による層別 log-rank 検定を用いて評価し，有意水準 0.05（両側）で検定した。対応する HR の推定値は，投与群を因子とし，上記で定義した無作為化層別因子を層とした Cox 比例ハザードモデルにより算出し，両側 95%信頼区間とともに示した。PFS の中央値及び選択した時点における PFS 率を投与群ごと

に算出し，両側 95%信頼区間とともに示した。

(2)TTP

本薬群とソラフェニブ群間の TTP（mRECIST に従って，治験責任医師が決定する腫瘍効果判定に基づく）の違いは，死亡を打ち切りとすることを除き PFS に対する同様の手順を用いて評価した。

(3)ORR

ORR は，mRECIST に従って，治験責任医師が決定した腫瘍効果判定に基づいて投与群ごとに推定した。ORR の投与群間の統計学的有意差は，上記で定義した無作為化層別因子を層とした Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）の χ^2 検定を用いて評価し，有意水準 0.05（両側）で検定した。ORR におけるオッズ比及び差の両側 95%信頼区間，並びに投与群ごとの割合の両側 95%信頼区間も同様に算出した。

(4)QOL 評価（HRQoL）

スコアリングマニュアルに従って導出された機能的／症状スコア及び全般的健康状態の平均（標準偏差）は，各評価時点で投与群ごとに要約した（2.7.3.3.2.6 項参照）。FDA と EMA PRO ガイドラインに従って事前に規定した health-related quality of life（HRQoL）解析を実施し，別途，解析計画書と HRQoL 報告書（添付資料 5.3.5.1.2）に詳述した。

国際共同 202 試験

本治験では 21～23 例の第 2 サイクルまでの腫瘍病変が評価可能となった時点で中間解析を行うことを事前に計画した。登録 2 ヵ月以内の主治医判定による PD（modified RECIST）が 10 イベント以上であれば，効果安全性評価委員会と協議の上，無効と判定し試験を中止することとした。10 イベント未満であれば，試験を継続することとした。

ただし，評価可能な症例数にずれが生じた場合の判定基準は，表 2.7.3-7 を参考とした。

表 2.7.3-7　評価可能な症例数にずれが生じた場合の判定基準（国際共同 202 試験）

評価例数	2 ヵ月以内の PD 数
16～18	≥ 8
19～20	≥ 9
21～23	**≥ 10**
24～25	≥ 11
26～28	≥ 12

無効中止と判断する PD 数の算出には Bayes の方法を用い，中止と判断する PD 数を与えたときの PD 割合の事後分布において，PD 割合 35%を超える確率が 80%以上となるイベント数を中止と判断する PD 数とした。

PD 割合 35%は SHARP 試験の部分集団解析，プラセボ群の結果を参考に設定した。なお，PD 割合の事前分布には，客観的判断を行うため，Jeffreys の無情報事前分布（ベータ分布 *Be*（0.5, 0.5））を用いた。

Kaplan-Meier 法により TTP の中央値とその 90%及び 95%信頼区間，累積増悪率及びその 95%

信頼区間を算出した。

副次評価項目の ORR，DCR，PFS 及び OS は，奏効例の例数及び割合（ORR）とその正確な 95%信頼区間，病勢コントロール例の例数及び割合（DCR）とその正確な 95%信頼区間を算出した。PFS 及び OS は，Kaplan-Meier 法により中央値とその 95%信頼区間，PFS 率，OS 率及びその 95%信頼区間を算出した。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国際共同 304 試験

国際共同 304 試験は，全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌を対象に，本薬の OS をソラフェニブと比較することを主目的とした，多施設共同，無作為化の第 3 相非盲検試験である。

本治験では，無作為化期に続いて継続期を設定した（図 2.7.3-1）。有効性の主要な解析は 2016 年 11 月 13 日にカットオフしたデータに基づき実施した。

無作為化された 954 例（本薬群 478 例，ソラフェニブ群 476 例）は，全例 FAS（有効性の主要解析対象集団）として採用した。

本項では，有効性の主な結果を記述し，詳細な結果は 2.7.3.3.2 項及び 2.7.3.3.3 項に示した。

OS（主要評価項目）のハザード比（95%信頼区間）は 0.92（0.79，1.06）であり，95%信頼区間の上限が非劣性マージンの 1.08 を下回ったことから，本薬群はソラフェニブ群と比較して OS における非劣性を統計学的に検証した。優越性の統計学的基準は満たさなかったが，ハザード比の点推定値は 1 を下回っており，本薬群で数値的に良好な結果が示された（OS の中央値［95%信頼区間］：本薬群 13.6 ヵ月［12.1，14.9］，ソラフェニブ群 12.3 ヵ月［10.4，13.9］）。なお，PPS（有効性の副次解析対象集団）においても，FAS を対象とした解析結果と一貫していた。

PFS（副次評価項目）の中央値（95%信頼区間）は本薬群（478 例）で 7.4 ヵ月（6.9，8.8），ソラフェニブ群で 3.7 ヵ月（3.6，4.6）（P<0.00001；層別 log-rank 検定，ハザード比：0.66［95%信頼区間：0.57，0.77］）であり，本薬群はソラフェニブ群に対して統計学的に有意かつ臨床的意義のある PFS の延長が認められた。

TTP（副次評価項目）の中央値（95%信頼区間）は本薬群（478 例）で 8.9 ヵ月（7.4，9.2），ソラフェニブ群で 3.7 ヵ月（3.6，5.4）（P<0.00001；層別 log-rank 検定，ハザード比：0.63［95%信頼区間：0.53，0.73］）であり，本薬群はソラフェニブ群に対して統計学的に有意かつ臨床的意義のある TTP の延長が認められた。

ORR（副次評価項目）は本薬群では 24.1%（115/478 例），ソラフェニブ群では 9.2%（44/476 例）であり，本薬群でソラフェニブ群と比較して統計学的に良好な結果が示された（P<0.00001；Cochran-Mantel-Haenszel 検定，オッズ比：3.13［95%信頼区間：2.15，4.56］）。

2.7.3.2.2 国際共同 202 試験（第 2 相パート）

国際共同 202 試験の第 2 相パートは，全身化学療法又は肝動注化学療法歴が 1 レジメン以内の肝細胞癌患者を対象に TTP を用いて本薬の有効性を評価することを主目的とした，国内及び韓国で実施された多施設共同，単一群の非盲検試験である。

本薬投与例 46 例は，全例とも FAS（有効性の副次解析対象集団）として採用され，このうち，41 例が PPS（有効性の主要解析対象集団）として採用された。以下，特に記載がない限り，

FAS 及び第三者判定の結果を記述した。

TTP（主要評価項目）の中央値（95%信頼区間）は 7.40 ヵ月（5.50，9.40）であった。また，3，6，9，12，15 ヵ月の累積増悪率はそれぞれ 14.1%，45.2%，58.9%，70.6%，88.8%であった。

OS（副次評価項目）の中央値（95%信頼区間）は 18.65 ヵ月（12.70，25.10）であった。また，3，6，9，12，15，18，21，24 ヵ月の生存率はそれぞれ 97.8%，87.0%，76.1%，67.4%，58.7%，52.2%，47.8%，37.3%であった。

PFS（副次評価項目）の中央値（95%信頼区間）は 7.40 ヵ月（5.50，9.40）であった。また，3，6，9，12，15 ヵ月の PFS 率はそれぞれ 85.9%，54.8%，41.1%，29.4%，9.8%であった。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では有効性評価に用いた 2 試験（国際共同 304 試験，国際共同 202 試験）のデータを示した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

本薬の有効性は，切除不能な肝細胞癌患者を対象に評価した。

以下，国際共同 304 試験，国際共同 202 試験（第 2 相パート）における主な選択基準及び主な除外基準を示した。

国際共同 304 試験

主な選択基準

(1)以下のいずれかの基準により切除不能な肝細胞癌と確定診断されている患者

1)組織学的又は細胞学的に肝細胞癌と診断された患者

2)肝硬変（理由を問わない）若しくは慢性 B 型又は C 型肝炎の患者で American Association for the Study of Liver Diseases（AASLD）基準により，臨床的に肝細胞癌と確定診断された患者

(2)mRECIST 基準により，以下の基準を満たし，測定可能な標的病変を少なくとも 1 つ有する患者

1)肝内病変

(a)少なくとも 1 方向の径が 1.0 cm 以上と正確に測定できる病変（典型的な濃染病変又は／及び非典型的な病変の長径），及び

(b)繰返し測定するのに適した病変

2)肝外病変

(a)少なくとも 1 方向の短径が 1.5 cm 以上と測定できるリンパ節病変又は短径が 2.0 cm 以上と測定できる肝門リンパ節病変

(b)長径が 1.0 cm 以上と測定できる非リンパ節病変

過去に放射線療法又は局所療法を受けた病変の場合，標的病変とするためには，画像判定によって，病変の進行が確認されていなければならない。

(3)Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）staging system に基づき Stage B（肝動脈化学塞栓療法［TACE］が不応であること）若しくは Stage C の患者

(4)Child-Pugh A（スコア 5～6）の患者
(5)ECOG-PS が 0 若しくは 1 の患者

主な除外基準

(1)肝細胞癌の画像所見が，以下のいずれかに該当する患者
1)肝占拠率が 50%以上である
2)明らかな胆管浸潤を有する
3)門脈本幹への浸潤を有する（Vp 4）
(2)過去に進行性／切除不能な肝細胞癌に対する全身化学療法（vascular endothelial growth factor［VEGF］阻害剤を含む）又は全　身化学療法の治験薬（本薬を含む）の投与歴を有する患者。ただし，局所の肝動　注化学療法を受けている患者は適格とした。

国際共同 202 試験（第 2 相パート）

主な選択基準

(1)臨床的に進行性肝細胞癌（造影 computerized tomography［CT］／magnetic resonance imaging［MRI］によって，早期腫瘍濃染が確認され画像上典型的な肝細胞癌所見を呈したもの）と診断された患者
1)肝切除術，局所療法（経皮的エタノール注入療法［PEI］，ラジオ波焼灼法［RFA］等）又は肝動脈化学塞栓療法で完全壊死が見込めない原発性又は再発性肝細胞癌
2)適切な治療法がない肝細胞癌
(2)RECIST で少なくとも 1 ヵ所以上の測定可能病変を有し（非リンパ節においては 15 mm 以上，リンパ節においては 20 mm 以上とする），かつ以下のいずれかに該当する患者：
1)病変が 1 から 3 個の場合，直径 3 cm を超える病変を有する（単病変の場合は直径 5 cm を超える病変）
2)4 ヵ所以上の病変を有する
3)Vp1 又は Vp2 に該当する門脈浸潤を認める
4)肝外転移を認める
(3)Child-Pugh A（スコア 5～6）の患者
(4)ECOG-PS が 0 若しくは 1 の患者

主な除外基準

(1)肝細胞癌の画像所見が，以下のいずれかに該当する患者
1)肝占拠率が 50%以上である
2)明らかな胆管侵襲がみられる
3)Vp 3 以上の門脈侵襲を有する
(2)全身化学療法又は肝動注化学療法を 2 レジメン以上施行した患者（化学塞栓療法はカウントしない）
(3)本薬を含む血管新生阻害作用を有する治験薬（未承認薬を含む）の投与歴を有する患者

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

国際共同 304 試験

無作為化された被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.3-8 に示した。

無作為化された 954 例（本薬群 478 例，ソラフェニブ群 476 例）のうち，951 例（本薬群 476 例，ソラフェニブ群 475 例）に治験薬が投与された。なお，データカットオフ時に投与を継続中であった 52 例（本薬群 27 例，ソラフェニブ群 25 例）を除く 902 例（未投与例であった 3 例を含む）を投与中止例として取り扱った。

表 2.7.3-8 被験者の内訳及び投与中止理由（国際共同 304 試験）

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
無作為化された例数	478 (100.0)	476 (100.0)	81 (100.0)	87 (100.0)
未投与例	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与例	476 (99.6)	475 (99.8)	81 (100.0)	87 (100.0)
データカットオフ時点で投与継続 [a]	27 (5.6)	25 (5.3)	2 (2.5)	3 (3.4)
投与中止例	451 (94.4)	451 (94.7)	79 (97.5)	84 (96.6)
投与中止の主な理由				
病勢進行	311 (65.1)	347 (72.9)	61 (75.3)	64 (73.6)
有害事象	63 (13.2)	43 (9.0)	11 (13.6)	12 (13.8)
被験者の都合	28 (5.9)	15 (3.2)	2 (2.5)	1 (1.1)
追跡不能	3 (0.6)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
管理/その他				
同意撤回	9 (1.9)	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	37 (7.7)	40 (8.4)	5 (6.2)	7 (8.0)
投与中止したが，データカットオフ時点で生存調査を実施中	82 (17.2)	82 (17.2)	19 (23.5)	13 (14.9)

数字は例数，（ ）内は各投与群の無作為化例数に対する割合（%）

a: データカットオフ日は 2016 年 11 月 13 日

（表 2.7.6.1-4 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 1.1 を引用）

国際共同 202 試験

登録された被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.3-9 に示した。

本治験には，46 例の被験者が登録され，全例に治験薬である本薬が投与された。

表 2.7.3-9　被験者の内訳及び投与中止理由（登録例）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

登録例	46 例
投与例	46 [a]
投与完了例	29 (63.0)
病勢進行	29 (63.0)
投与中止例	17 (37.0)
投与中止の主な理由	
減量基準を超える減量が必要	2 (4.3)
有害事象	6 (13.0)
有害事象の回復に 14 日間を超える休薬期間を要する	7 (15.2)
その他（被験者本人により中止を希望）	2 (4.3)

数字は例数，（　）内は投与例数に対する割合（%）

a:　本薬 12 mg QD を経口投与

（表 2.7.6.2-5 を引用）

2.7.3.3.1.2　被験者背景

国際共同 304 試験

FAS（954 例）の被験者背景の要約を表 2.7.3-10 に，疾患特性の要約を表 2.7.3-11 に示した。また，前治療歴の要約を表 2.7.3-12 に示した。

全体集団における年齢の平均値は本薬群で 61.3 歳，ソラフェニブ群で 61.2 歳，性別の割合は本薬群で男性 84.7%（405/478 例），女性 15.3%（73/478 例），ソラフェニブ群で男性 84.2%（401/476 例），女性 15.8%（75/476 例）であり，いずれの群も男性の被験者が多かった。地域の割合は本薬群で「欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域」が 32.8%（157/478 例），「アジア太平洋地域」が 67.2%（321/478 例），ソラフェニブ群で「欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域」が 33.0%（157/476 例），「アジア太平洋地域」が 67.0%（319/476 例）であった。体重の分布は本薬群で 60 kg 未満 32.0%（153/478 例），60 kg 以上 68.0%（325/478 例），ソラフェニブ群で 60 kg 未満 30.7%（146/476 例），60 kg 以上 69.3%（330/476 例）であった（表 2.7.3-10）。

日本人集団における年齢の平均値は本薬群で 68.7 歳，ソラフェニブ群で 68.5 歳，性別の割合は本薬群で男性 80.2%（65/81 例），女性 19.8%（16/81 例），ソラフェニブ群で男性 82.8%（72/87 例），女性 17.2%（15/87 例）であり，いずれの群も男性の被験者が多かった。体重の分布は本薬群で 60 kg 未満 50.6%（41/81 例），60 kg 以上 49.4%（40/81 例），ソラフェニブ群で 60 kg 未満 52.9%（46/87 例），60 kg 以上 47.1%（41/87 例）であった（表 2.7.3-10）。

日本人集団においても，本薬群とソラフェニブ群間の傾向は全体集団と概ね同様であった。

表 2.7.3-10　被験者背景の要約（FAS）（国際共同 304 試験）

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	61.3 (11.69)	61.2 (12.01)	68.7 (9.97)	68.5 (9.85)
中央値	63.0	62.0	71.0	70.0
最小値，最大値	20, 88	22, 88	35, 86	33, 88
年齢の分布				
65 歳未満	270 (56.5)	283 (59.5)	18 (22.2)	30 (34.5)
65 歳以上 75 歳未満	150 (31.4)	126 (26.5)	42 (51.9)	31 (35.6)
75 歳以上	58 (12.1)	67 (14.1)	21 (25.9)	26 (29.9)
性別				
男性	405 (84.7)	401 (84.2)	65 (80.2)	72 (82.8)
女性	73 (15.3)	75 (15.8)	16 (19.8)	15 (17.2)
地域				
欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域 [a]	157 (32.8)	157 (33.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
アジア太平洋地域 [a]	321 (67.2)	319 (67.0)	81 (100.0)	87 (100.0)
人種				
White	135 (28.2)	141 (29.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	7 (1.5)	6 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	334 (69.9)	326 (68.5)	81 (100.0)	87 (100.0)
Japanese	80 (16.7)	86 (18.1)	80 (98.8)	86 (98.9)
Chinese	158 (33.1)	157 (33.0)	1 (1.2)	1 (1.1)
Other Asian	96 (20.1)	83 (17.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
American Indian or Alaskan Native	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other	1 (0.2)	2 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重（kg） [b]				
平均値（標準偏差）	68.6 (16.32)	68.1 (13.90)	61.2 (11.59)	60.0 (10.28)
中央値	66.2	67.0	59.9	59.3
最小値，最大値	39, 142	39, 123	39, 92	42, 88

FAS = Full Analysis Set.
分類別集計の数字は例数，（　）内は各投与群の FAS に対する割合（%）
a: 「欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域」は北米，欧州（ロシア，イスラエルを含む），「アジア太平洋地域」は中国，香港，日本，韓国，マレーシア，フィリピン，シンガポール，台湾，タイが含まれる。
b: 投与直前の値

（表 2.7.6.1-6 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.1 を引用）

表 2.7.3-10　被験者背景の要約（FAS）（国際共同 304 試験）（続き）

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
体重の分布 [b]				
60 kg 未満	153 (32.0)	146 (30.7)	41 (50.6)	46 (52.9)
60 kg 以上	325 (68.0)	330 (69.3)	40 (49.4)	41 (47.1)
身長（cm）				
被験者数	475	472	81	87
平均値（標準偏差）	167.1 (8.52)	167.2 (8.39)	161.2 (9.46)	162.6 (8.19)
中央値	167.6	168.0	162.1	163.4
最小値，最大値	140, 198	140, 196	140, 190	140, 178

FAS = Full Analysis Set.
分類別集計の数字は例数，（　）内は各投与群の FAS に対する割合（%）
a: 「欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域」は北米，欧州（ロシア，イスラエルを含む），「アジア太平洋地域」は中国，香港，日本，韓国，マレーシア，フィリピン，シンガポール，台湾，タイが含まれる。
b:　投与直前の値

（表 2.7.6.1-6 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.1 を引用）

全体集団における ECOG-PS は，本薬群で PS 0 が 63.6%（304/478 例），PS 1 が 36.4%（174/478 例），ソラフェニブ群で PS 0 が 63.2%（301/476 例），PS 1 が 36.8%（175/476 例）であった。Child-Pugh スコアは，本薬群でスコア 5 が 77.0%（368/478 例），スコア 6 が 22.4%（107/478 例），スコア 7 が 0.6%（3/478 例），ソラフェニブ群でスコア 5 が 75.0%（357/476 例），スコア 6 が 23.9%（114/476 例），スコア 7 が 0.8%（4/476 例），スコア 8 が 0.2%（1/476 例）であった。肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移の割合について，本薬群で「あり」が 68.8%（329/478 例），「なし」が 31.2%（149/478 例），ソラフェニブ群で「あり」が 70.6%（336/476 例），「なし」が 29.4%（140/476 例）であった。肝細胞癌の要因は，本薬群で B 型肝炎が 52.5%（251/478 例），C 型肝炎が 19.0%（91/478 例），アルコール性肝障害が 7.5%（36/478 例），その他が 7.9%（38/478 例），ソラフェニブ群で B 型肝炎が 47.9%（228/476 例），C 型肝炎が 26.5%（126/476 例），アルコール性肝障害が 4.4%（21/476 例），その他が 6.7%（32/476 例）であった。BCLC 分類は，本薬群で Stage B が 21.8%（104/478 例），Stage C が 78.2%（374/478 例），ソラフェニブ群で Stage B が 19.3%（92/476 例），Stage C が 80.7%（384/476 例）であった（表 2.7.3-11）。

また，ベースライン時の血清中 α-fctoprotcin（AFP）（腫瘍マーカー）値の中央値は，本薬群で 133.1 ng/mL，ソラフェニブ群で 71.2 ng/mL であった。ベースライン時の血清中 AFP 値が 200 ng/mL 未満は本薬群で 53.3%（255/478 例），ソラフェニブ群で 60.1%（286/476 例），200 ng/mL 以上は本薬群で 46.4%（222/478 例），ソラフェニブ群で 39.3%（187/476 例）であった。

本薬群とソラフェニブ群で概ね均衡が取れていたが，予後因子である AFP や，ソラフェニブの効果予測因子と考えられる C 型肝炎において，AFP 値 200 ng/mL 未満の被験者，及び肝細胞癌の要因が C 型肝炎の被験者はソラフェニブ群が多かった（表 2.7.3-11）。

日本人集団における ECOG-PS は，本薬群で PS 0 が 93.8%（76/81 例），PS 1 が 6.2%（5/81 例），ソラフェニブ群で PS 0 が 86.2%（75/87 例），PS 1 が 13.8%（12/87 例）であった。Child-Pugh スコアは，本薬群でスコア 5 が 71.6%（58/81 例），スコア 6 が 28.4%（23/81 例），ソラフェニブ群でスコア 5 が 77.0%（67/87 例），スコア 6 が 23.0%（20/87 例）であった。肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移の割合について，本薬群で「あり」が 60.5%（49/81 例），「なし」が 39.5%（32/81 例），ソラフェニブ群で「あり」が 59.8%（52/87 例），「なし」が 40.2%（35/87 例）であった。肝細胞癌の要因は，本薬群で B 型肝炎が 28.4%（23/81 例），C 型肝炎が 45.7%（37/81 例），アルコール性肝障害が 12.3%（10/81 例），その他が 6.2%（5/81 例），ソラフェニブ群で B 型肝炎が 21.8%（19/87 例），C 型肝炎が 56.3%（49/87 例），アルコール性肝障害が 6.9%（6/87 例），その他が 2.3%（2/87 例）であった。BCLC 分類は，本薬群で Stage B が 38.3%（31/81 例），Stage C が 61.7%（50/81 例），ソラフェニブ群で Stage B が 39.1%（34/87 例），Stage C が 60.9%（53/87 例）であった（表 2.7.3-11）。

また，ベースライン時の血清中 AFP（腫瘍マーカー）値の中央値は，本薬群で 57.1 ng/mL，ソラフェニブ群で 49.8 ng/mL であった。ベースライン時の血清中 AFP 値が 200 ng/mL 未満は本薬群で 61.7%（50/81 例），ソラフェニブ群で 67.8%（59/87 例），200 ng/mL 以上は本薬群で 38.3%（31/81 例），ソラフェニブ群で 32.2%（28/87 例）であった（表 2.7.3-11）。

日本人集団においても，本薬群とソラフェニブ群間の傾向は全体集団と概ね同様であった。

表 2.7.3-11　疾患特性の要約（FAS）（国際共同 304 試験）

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
ECOG-PS				
0	304 (63.6)	301 (63.2)	76 (93.8)	75 (86.2)
1	174 (36.4)	175 (36.8)	5 (6.2)	12 (13.8)
Child-Pugh スコア				
5	368 (77.0)	357 (75.0)	58 (71.6)	67 (77.0)
6	107 (22.4)	114 (23.9)	23 (28.4)	20 (23.0)
7	3 (0.6)	4 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
8	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
BCLC 分類				
Stage B	104 (21.8)	92 (19.3)	31 (38.3)	34 (39.1)
Stage C	374 (78.2)	384 (80.7)	50 (61.7)	53 (60.9)
腫瘍部位の数				
1	207 (43.3)	207 (43.5)	44 (54.3)	49 (56.3)
2	167 (34.9)	183 (38.4)	22 (27.2)	26 (29.9)
3 以上	103 (21.5)	86 (18.1)	15 (18.5)	12 (13.8)
肉眼的門脈侵襲				
あり	109 (22.8)	90 (18.9)	15 (18.5)	15 (17.2)
なし	369 (77.2)	386 (81.1)	66 (81.5)	72 (82.8)
肝外転移				
あり	291 (60.9)	295 (62.0)	41 (50.6)	45 (51.7)
なし	187 (39.1)	181 (38.0)	40 (49.4)	42 (48.3)
肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移				
あり	329 (68.8)	336 (70.6)	49 (60.5)	52 (59.8)
なし	149 (31.2)	140 (29.4)	32 (39.5)	35 (40.2)
最初の診断からの期間（月）				
平均値（標準偏差）	21.1 (30.17)	23.3 (34.66)	35.9 (40.83)	49.0 (47.40)
中央値	8.2	9.0	19.9	35.9
最小値，最大値	0, 180	0, 250	0, 180	1, 250

AFP = α-fetoprotein，BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer Stage，ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status, FAS = Full Analysis Set.
分類別集計の数字は例数，（　）内は各投与群の FAS に対する割合（%）

（表 2.7.6.1-7 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.1，Table 2.2 を引用）

表 2.7.3-11　疾患特性の要約（FAS）（国際共同 304 試験）（続き）

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
肝細胞癌の要因				
B 型肝炎	251 (52.5)	228 (47.9)	23 (28.4)	19 (21.8)
C 型肝炎	91 (19.0)	126 (26.5)	37 (45.7)	49 (56.3)
アルコール性肝障害	36 (7.5)	21 (4.4)	10 (12.3)	6 (6.9)
その他	38 (7.9)	32 (6.7)	5 (6.2)	2 (2.3)
不明	62 (13.0)	69 (14.5)	6 (7.4)	11 (12.6)
ベースライン時の血清中 AFP 値（ng/mL）				
被験者数	471	463	80	86
平均値（標準偏差）	17507.5 (105137.39)	16678.5 (94789.46)	5192.7 (18693.13)	10338.0 (60348.86)
中央値	133.1	71.2	57.1	49.8
最小値，最大値	0, 1567470	0, 1446396	2, 108846	1, 530494
ベースライン時の血清中 AFP 値				
200 ng/mL 未満	255 (53.3)	286 (60.1)	50 (61.7)	59 (67.8)
200 ng/mL 以上	222 (46.4)	187 (39.3)	31 (38.3)	28 (32.2)
不明	1 (0.2)	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
B 型肝炎又は C 型肝炎に対する併用治療の有無				
あり	163 (34.1)	149 (31.3)	16 (19.8)	14 (16.1)
前治療				
肝細胞癌に対する前治療	327 (68.4)	344 (72.3)	70 (86.4)	79 (90.8)
放射線療法	49 (10.3)	60 (12.6)	5 (6.2)	18 (20.7)

AFP = α-fetoprotein，BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer Stage，ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status, FAS = Full Analysis Set.
分類別集計の数字は例数，（　）内は各投与群の FAS に対する割合（%）

（表 2.7.6.1-7 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.1，Table 2.2 を引用）

表 2.7.3-12　前治療歴の要約（FAS）（国際共同 304 試験）

	全体集団 954 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
前治療歴 [a]	327 (68.4)	344 (72.3)	70 (86.4)	79 (90.8)
前治療の種類の数				
1	144 (30.1)	149 (31.3)	24 (29.6)	15 (17.2)
2	118 (24.7)	119 (25.0)	23 (28.4)	33 (37.9)
3	44 (9.2)	56 (11.8)	17 (21.0)	21 (24.1)
4	14 (2.9)	15 (3.2)	4 (4.9)	7 (8.0)
5 以上	7 (1.5)	5 (1.1)	2 (2.5)	3 (3.4)
前治療の種類（重複集計）				
肝動注化学療法	22 (4.6)	35 (7.4)	9 (11.1)	20 (23.0)
肝動注（化学）塞栓療法	246 (51.5)	245 (51.5)	54 (66.7)	64 (73.6)
ラジオ波焼灼法（RFA）	90 (18.8)	110 (23.1)	29 (35.8)	48 (55.2)
凍結アブレーション法	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
経皮的エタノール注入療法（PEI）	15 (3.1)	19 (4.0)	6 (7.4)	7 (8.0)
肝切除	124 (25.9)	144 (30.3)	37 (45.7)	38 (43.7)
その他	85 (17.8)	72 (15.1)	11 (13.6)	10 (11.5)
前化学療法歴	16 (3.3)	16 (3.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
前化学療法のレジメン数 [b]				
0	462 (96.7)	460 (96.6)	80 (98.8)	87 (100.0)
1	14 (2.9)	16 (3.4)	1 (1.2)	0 (0.0)
2	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3 以上	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
前化学療法の種類				
術後補助化学療法	2 (0.4)	3 (0.6)	1 (1.2)	0 (0.0)
肝細胞癌に対する治療	10 (2.1)	8 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
術前補助化学療法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
コンソリデーション療法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
維持療法	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	6 (1.3)	5 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)

FAS = Full Analysis Set, PEI = percutaneous ethanol injection, RFA = radiofrequency ablation.
分類別集計の数字は例数，（　）内は各投与群の FAS に対する割合（%）
a:　化学療法及び放射線療法を除く
b:　前化学療法レジメンの多くは中国の漢方薬であった。

（表 2.7.6.1-8 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.4.1，Table 2.4.2 を引用）

国際共同 202 試験

FAS（46 例）及び PPS（41 例）の被験者背景の要約を表 2.7.3-13 に，疾患特性の要約を表 2.7.3-14 に，前治療歴の要約を表 2.7.3-15 に示した。

FAS において，年齢の平均値は 64.9 歳，性別の割合は男性 71.7%（33/46 例），女性 28.3%（13/46 例）であった。ECOG-PS は，PS 0 が 82.6%（38/46 例），PS 1 が 17.4%（8/46 例）であった。Child-Pugh スコアは，スコア 5 が 84.8%（39/46 例），スコア 6 が 13.0%（6/46 例），スコア 7 が 2.2%（1/46 例）であった。ほとんどの被験者の肝腫瘍の数は，4 以上であった（76.1%［35/46 例］）。肝細胞癌の要因は，B 型肝炎が 32.6%（15/46 例），C 型肝炎が 58.7%（27/46 例），アルコール性肝障害が 4.3%（2/46 例），非アルコール性脂肪肝炎が 2.2%（1/46 例），その他（不明）が 4.3%（2/46 例）であった。BCLC 分類は，Stage B が 41.3%（19/46 例），Stage C が 58.7%（27/46 例）であった。

FAS において，前化学療法（全身化学療法又は肝動注化学療法）は 34.8%（16/46 例），局所療法は 91.3%（42/46 例）であった。全身化学療法のうち，ソラフェニブは 13.0%（6/46 例）であった。主な局所療法は， TACE（84.8%［39/46 例］）が最も多く，次いで RFA（69.6%［32/46 例］），PEI（26.1%［12/46 例］），肝動脈塞栓療法（TAE）（6.5%［3/46 例］）であった。また，肝細胞癌に対する手術，放射線療法はそれぞれ 41.3%（19/46 例），13.0%（6/46 例）であった。

PPS の被験者背景，前治療歴は FAS を対象とした場合とほぼ同様であった。

表 2.7.3-13　被験者背景の要約（FAS 及び PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

解析対象集団	FAS 46 例 [b]	PPS 41 例 [b]
年齢（歳）[a]		
平均値（標準偏差）	64.9 (10.63)	64.7 (11.10)
中央値	66.5	66.0
最小値，最大値	37, 80	37, 80
性別		
男性	33 (71.7)	29 (70.7)
女性	13 (28.3)	12 (29.3)
人種		
White	0 (0.0)	0 (0.0)
Black or African American	0 (0.0)	0 (0.0)
Asian	46 (100.0)	41 (100.0)
Other	0 (0.0)	0 (0.0)
体重（kg）		
平均値（標準偏差）	60.98 (11.689)	61.21 (11.672)
中央値	56.70	56.40
最小値，最大値	42.8, 85.5	42.8, 85.5
体重の分布		
60 kg 未満	26 (56.5)	23 (56.1)
60 kg 以上	20 (43.5)	18 (43.9)
身長（cm）		
平均値（標準偏差）	161.67 (9.249)	161.84 (9.235)
中央値	163.85	165.80
最小値，最大値	143.0, 177.5	143.0, 177.5

分類別集計の数字は例数，（　）内は解析対象集団に対する割合（%）
FAS = Full Analysis Set, PPS = Per Protocol Set.
a:　文書同意取得時の年齢
b:　本薬 12 mg QD を経口投与

（表 2.7.6.2-9 を引用）

表 2.7.3-14　疾患特性の要約（FAS 及び PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

解析対象集団	FAS 46 例 [a]	PPS 41 例 [a]
ECOG-PS		
0	38 (82.6)	35 (85.4)
1	8 (17.4)	6 (14.6)
Child-Pugh スコア		
5	39 (84.8)	36 (87.8)
6	6 (13.0)	5 (12.2)
7	1 (2.2) [b]	0 (0.0)
肝腫瘍の数		
0	4 (8.7)	3 (7.3)
1	4 (8.7)	2 (4.9)
2	2 (4.3)	2 (4.9)
3	1 (2.2)	1 (2.4)
4 以上	35 (76.1)	33 (80.5)
門脈浸潤		
Vp0	41 (89.1)	36 (87.8)
Vp1	2 (4.3)	2 (4.9)
Vp2	3 (6.5)	3 (7.3)
肝外転移		
なし	25 (54.3)	23 (56.1)
あり	21 (45.7)	18 (43.9)
内訳		
肺	12 (26.1)	11 (26.8)
肝	5 (10.9)	4 (9.8)
リンパ節	8 (17.4)	7 (17.1)
副腎	1 (2.2)	1 (2.4)
骨	2 (4.3)	2 (4.9)
その他	2 (4.3) [c]	1 (2.4) [c]
肝細胞癌の要因		
B 型肝炎	15 (32.6)	13 (31.7)
C 型肝炎	27 (58.7) [d]	25 (61.0) [d]
アルコール性肝障害	2 (4.3) [d]	2 (4.9) [d]
非アルコール性脂肪肝炎	1 (2.2)	0 (0.0)
その他（不明）	2 (4.3)	2 (4.9)

数字は例数，（　）内は解析対象集団に対する割合（%）
BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer, ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status, FAS = Full Analysis Set, PPS = Per Protocol Set.

a:　本薬 12 mg QD を経口投与
b:　1 例の Child-Pugh スコアは，スクリーニング時ではスコア 6 であったが，ベースライン時（第 1 サイクル Day 1）ではスコア 7 に悪化した。
c:　FAS の 2 例のうち，1 例は腹膜，1 例は胸膜，PPS の 1 例は腹膜であった。
d:　1 例は C 型肝炎とアルコール性肝障害の両方の因子を有していたため，それぞれの因子を 1 例として集計した。

（表 2.7.6.2-10 を引用）

表 2.7.3-14　疾患特性の要約（FAS 及び PPS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）（続き）

解析対象集団	FAS 46 例 [a]	PPS 41 例 [a]
BCLC 分類		
Stage A	0 (0.0)	0 (0.0)
Stage B	19 (41.3)	17 (41.5)
Stage C	27 (58.7)	24 (58.5)
Stage D	0 (0.0)	0 (0.0)

数字は例数，（　）内は解析対象集団に対する割合（%）
BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer, ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status, FAS = Full Analysis Set, PPS = Per Protocol Set.
a:　本薬 12 mg QD を経口投与
b:　1 例の Child-Pugh スコアは，スクリーニング時ではスコア 6 であったが，ベースライン時（第 1 サイクル Day 1）ではスコア 7 に悪化した。
c:　FAS の 2 例のうち，1 例は腹膜，1 例は胸膜，PPS の 1 例は腹膜であった。
d:　1 例は C 型肝炎とアルコール性肝障害の両方の因子を有していたため，それぞれの因子を 1 例として集計した。

（表 2.7.6.2-10 を引用）