表 2.7.3-15　前治療歴の要約（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]
前化学療法		
なし	30 (65.2)	28 (68.3)
あり	16 (34.8)	13 (31.7)
全身化学療法		
ソラフェニブ	6 (13.0)	4 (9.8)
その他 [b]	5 (10.9)	5 (12.2)
肝動注化学療法	5 (10.9)	4 (9.8)
局所療法		
なし	4 (8.7)	4 (9.8)
あり	42 (91.3)	37 (90.2)
PEI	12 (26.1)	10 (24.4)
MCT	0 (0.0)	0
RFA	32 (69.6)	29 (70.7)
TAE	3 (6.5)	2 (4.9)
TACE	39 (84.8)	36 (87.8)
肝細胞癌に対する手術		
なし	27 (58.7)	23 (56.1)
あり	19 (41.3)	18 (43.9)
放射線療法		
なし	40 (87.0)	37 (90.2)
あり	6 (13.0)	4 (9.8)

数字は例数，（　）内は解析対象集団に対する割合（%）

FAS = Full Analysis Set，MCT = microwave coagulation therapy, PEI = percutaneous ethanol injection, PPS = Per Protocol Set, RFA = radiofrequency ablation, TACE = transcatheter arterial chemoembolization, TAE = transcatheter arterial embolization.

a:　本薬 12 mg QD を経口投与

b:　その他には，シスプラチン，フルオロウラシル，テガフール・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤，テガフール・ウラシル配合剤を含む。

（表 2.7.6.2-11 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 2.3 を引用）

2.7.3.3.1.3 治験薬の暴露状況

国際共同 304 試験

治験薬（本薬，ソラフェニブ）の投与状況を表 2.7.3-16 に示した。

全体集団において，投与期間の中央値（最小値，最大値）は本薬群で 5.7 ヵ月（0.0，35.0），ソラフェニブ群で 3.7 ヵ月（0.1，38.7）であった。また，相対用量強度（計画開始投与量に対する実投与量の割合）の平均値（標準偏差）は本薬群で 87.5%（46.40），ソラフェニブ群で 83.0%（21.64）であった。

日本人集団において，投与期間の中央値（最小値，最大値）は本薬群で 5.7 ヵ月（0.5，35.0），ソラフェニブ群で 3.7 ヵ月（0.2，38.7）であった。また，相対用量強度の平均値（標準偏差）は本薬群で 74.9%（24.75），ソラフェニブ群で 69.8%（24.64）であった。

表 2.7.3-16　治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）

	全体集団 951 例		日本人集団 168 例	
	本薬群 476 例	ソラフェニブ群 475 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 87 例
投与期間（月）[a]				
平均値（標準偏差）	8.2 (7.04)	6.0 (6.47)	8.3 (7.14)	5.8 (7.06)
中央値	5.7	3.7	5.7	3.7
最小値，最大値	0.0, 35.0	0.1, 38.7	0.5, 35.0	0.2, 38.7
投与期間（月）の分布				
0 以上 1 未満	39 (8.2)	31 (6.5)	4 (4.9)	10 (11.5)
1 以上 2 未満	50 (10.5)	124 (26.1)	7 (8.6)	21 (24.1)
2 以上 4 未満	94 (19.7)	114 (24.0)	18 (22.2)	17 (19.5)
4 以上 6 未満	59 (12.4)	53 (11.2)	14 (17.3)	11 (12.6)
6 以上 8 未満	46 (9.7)	47 (9.9)	7 (8.6)	9 (10.3)
8 以上 12 未満	79 (16.6)	45 (9.5)	14 (17.3)	13 (14.9)
12 以上 18 未満	58 (12.2)	28 (5.9)	9 (11.1)	1 (1.1)
18 以上	51 (10.7)	33 (6.9)	8 (9.9)	5 (5.7)
相対用量強度（%）				
平均値（標準偏差）	87.5 (46.40)	83.0 (21.64)	74.9 (24.75)	69.8 (24.64)
中央値	98.2	96.4	78.6	66.4
最小値，最大値	14.4, 1000.0 [b]	15.8, 100.0	14.4, 100.9	21.4, 100.0
相対用量強度（%）の分布				
60%未満	59 (12.4)	106 (22.3)	20 (24.7)	39 (44.8)
60%以上 70%未満	42 (8.8)	24 (5.1)	13 (16.0)	9 (10.3)
70%以上 80%未満	45 (9.5)	36 (7.6)	8 (9.9)	2 (2.3)
80%以上 90%未満	41 (8.6)	30 (6.3)	9 (11.1)	5 (5.7)
90%以上 100%未満	91 (19.1)	118 (24.8)	13 (16.0)	25 (28.7)
100%	195 (41.0)	161 (33.9)	17 (21.0)	7 (8.0)
100%超	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	0 (0.0)

a:　（最終投与日–初回投与日+1）／30.4375

b:　Day 1 に 1 例の被験者が本薬 120 mg（開始用量 12 mg）を服薬した。

（表 2.7.6.1-9 及び添付資料 5.3.5.3.2 の Table 4.1.1.1 を引用）

国際共同 202 試験

FAS（46 例）及び PPS（41 例）の本薬の投与状況を表 2.7.3-17 に示した。

FAS において，被験者あたりの総投与回数の中央値（最小値，最大値）は 209.5 回（2，1015），被験者あたりの総投与量の中央値（最小値，最大値）は 1624.0 mg（24，8172），用量強度の中央値（最小値，最大値）は 7.9 mg/日（4，12），計画投与日数に対する実投与日数の割合の中央値（最小値，最大値）は 91.3%（54，100）であった。

表 2.7.3-17　本薬の投与状況（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]
被験者あたりの総投与回数		
平均値（標準偏差）	251.3 (208.99)	278.3 (205.39)
中央値	209.5	279.0
最小値，最大値	2, 1015	15, 1015
被験者あたりの総投与量（mg）		
平均値（標準偏差）	2165.1 (1973.52)	2397.0 (1967.26)
中央値	1624.0	1992.0
最小値，最大値	24, 8172	152, 8172
用量強度（mg/日）[b]		
平均値（標準偏差）	8.0 (2.75)	7.8 (2.74)
中央値	7.9	7.8
最小値，最大値	4, 12	4, 12
計画投与日数に対する実投与日数の割合（%）[c]		
平均値（標準偏差）	88.0 (11.88)	87.5 (12.12)
中央値	91.3	91.2
最小値，最大値	54, 100	54, 100

FAS = Full Analysis Set, PPS = Per Protocol Set.
a:　本薬 12 mg QD を経口投与
b: 被験者あたりの総投与量／投与期間
c: ［（計画投与日数 – 休薬した日数）／計画投与日数）］×100

（表 2.7.6.2-13 を引用）

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

本項では，以下に示す有効性データを記載した。

評価項目（記載項）	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］）
OS（2.7.3.3.2.2 項）	○	○
PFS（2.7.3.3.2.3 項）	○	○
TTP（2.7.3.3.2.4 項）	○	○
ORR（2.7.3.3.2.5.1 項）	○	○
DCR（2.7.3.3.2.5.2 項）	○	○
CBR（2.7.3.3.2.5.3 項）	○	–
QOL 評価（HRQoL） （2.7.3.3.2.6 項）	○	–

CBR = clinical benefit rate，DCR = disease control rate，HRQoL = health-related quality of life，OS = overall survival，ORR = objective response rate，PFS = progression-free survival，TTP = time to progression.

2.7.3.3.2.1 国際共同 304 試験における非劣性試験の妥当性

国際共同 304 試験（以下，本治験）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（2.7.3.1.1 項）。本治験における主要な解析では，非劣性マージン 1.08 を用いて OS に対する非劣性検定を実施した（2.7.3.1.4 項「有効性の主要評価項目の解析」）。

非劣性試験において，適切な非劣性マージンの選択及び分析感度の保証は，正しく結果を解釈し，結論を支持する上で非常に重要である。

本治験の非劣性マージン 1.08 は，ソラフェニブが有効性を検証した SHARP 試験（Llovet JM, et al., 2008）及び Asia-Pacific 試験（Cheng AL, et al., 2009）の 2 つのプラセボ対照第 3 相試験を基に，ソラフェニブの効果の 60% 以上を保持することを検証するための限界値として選択された（2.7.3.1.4 項「非劣性マージンの選択」）。[redacted]各極の規制当局との[redacted]にて合意された。

また，下記 (1)～(3) に基づく考察から，本治験は非劣性試験における分析感度を適切に有するものと考えられ，本治験の非劣性試験としての妥当性を裏付けるものであった。

(1) 薬剤効果に対する感度の既存の証拠（Historical Evidence of Sensitivity to Drug Effects）
(2) 非劣性試験と過去の対照薬の試験との類似性（Constancy Assumption）
(3) 本治験の質（Quality of Study）

(1) 薬剤効果に対する感度の既存の証拠（Historical Evidence of Sensitivity to Drug Effects）

本治験の立案時，ソラフェニブは，進行性肝細胞癌患者に対する唯一の標準的な全身化学療法であり，上記の 2 つのプラセボ対照第 3 相試験（SHARP 試験及び Asia-Pacific 試験）の結果により有効性が検証されている。このことから，ソラフェニブを本治験の対照薬として選択した。

ソラフェニブのプラセボに対する OS のハザード比（95%信頼区間）は，SHARP 試験及び Asia-Pacific 試験でそれぞれ 0.69（0.55，0.87），0.68（0.50，0.93）であり，ほぼ同様であった。また，本治験の実施前に肝細胞癌患者を対象に sunitinib，brivanib，linifanib のソラフェニブを対

照とした第 3 相試験が実施されたが，いずれの試験においても非劣性，優越性は検証されていない（Cheng AV, et al., 2013，Johnson PJ, et al., 2013，Cainap C, et al, 2015）。以上より，本治験の対照薬としてソラフェニブを設定したことは妥当であると考えた。

(2) 非劣性試験と過去の対照薬の試験との類似性（Constancy Assumption）

本考察で引用した SHARP 試験，Asia-Pacific 試験及び本治験のデータは，Study E7080-G000-304 Constancy Report（添付資料 5.3.5.1.3）に添付した。

非劣性試験と過去の対照薬の試験との類似性について評価するため，ソラフェニブの治療効果へ影響を与え得る試験の特性について，本治験，SHARP 試験，Asia-Pacific 試験を比較した。3 試験とも全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌で，Child-Pugh A，BCLC B 又は C の被験者を対象に実施され，局所療法又は全身化学療法の抗癌治療の併用は禁止されていた。主要評価項目は本治験，SHARP 試験では客観的で頑健な指標である OS であり，無作為化時の層別因子は本治験の体重を除き，3 試験で概ね同様であった。

SHARP 試験，Asia-Pacific 試験及び本治験の選択基準，除外基準はほぼ同様であった（添付資料 5.3.5.1.3 の Appendix Table 1）。ECOG-PS について，SHARP 試験，Asia-Pacific 試験では PS（0，1，2），本治験では PS（0，1）が対象であったが，SHARP 試験，Asia-Pacific 試験において PS が 2 で組み入れられた被験者の割合は少なかった（SHARP 試験；8%，Asia-Pacific 試験；5.3%）。また，Child Pugh A の割合は 3 試験ともに 95%以上，BCLC Stage C の割合は 3 試験ともに 80%以上であった（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 1）。

ソラフェニブの開始用量は 3 試験ともに 400 mg twicc daily（BID）であり，1 日平均投与量は SHARP 試験及び本治験で同様であった（SHARP 試験；平均 711 mg［標準偏差 142］，本治験；平均 663.8 mg［標準偏差 173.15］［添付資料 5.3.5.1.3 の Appendix Table 2］；Asia-Pacific 試験の 1 日平均投与量は未報告）。一方，ソラフェニブ群の投与期間の中央値について，SHARP 試験では本治験と比べて長かったが（SHARP 試験 5.3 ヵ月，本治験 3.7 ヵ月），本治験の「欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域」の投与期間の中央値（4.6 ヵ月）は欧米を中心に実施された SHARP 試験と同様であった（添付資料 5.3.5.1.3 の Appendix Table 2）。ただし，両試験の投与中止基準（SHARP 試験では放射線画像診断及び臨床症状の両方の増悪が認められた場合に中止，本治験では臨床症状の増悪の有無によらず放射線画像診断の増悪が認められた場合に中止）の違いについて留意すべきである。

ソラフェニブ群の OS の中央値は SHARP 試験，Asia-Pacific 試験，本治験でそれぞれ 10.7 ヵ月，6.5 ヵ月，12.3 ヵ月であり（添付資料 5.3.5.1.3 の Table 2），本治験で長かった。

SHARP 試験及び Asia-Pacific 試験が報告されてから，継続的に進行性肝細胞癌患者に対する新たな治療が開発されており，特に欧州において後治療（TACE 等の局所療法，他の治験薬［2nd line の全身化学療法］）の選択肢が広がるようになった。また，本治験での生存追跡期間における後治療を受けた割合は，ソラフェニブ群で 51.1%であった。これらの後治療の影響により，特に「欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域」において本治験のソラフェニブの OS の中央値が過去の 2 試験（SHARP 試験，Asia-Pacific 試験）と比べて長くなった可能性が考えられる。更に，ソラフェニブ群の 9.5%は，生存期間中に他の治験薬を後治療として受けていた。一方で，後治療の影響を受けない ORR や TTP の結果は SHARP 試験，Asia-Pacific 試験と本治験で一貫し

ていた。

以上より，ソラフェニブ群の臨床効果は SHARP 試験，Asia-Pacific 試験と本治験で一貫しており，類似していると考えた。

(3) 本治験の質（Quality of Study）

本治験の重大な逸脱は全体で 2.5%（24/954 例）でわずかであり，両群で均等な頻度で報告された（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 9）。計画投与量に対する実投与量の割合が 100%を超えた被験者が，本薬群に 3 例報告された。1 例は 12 mg に割り付けられ，初回投与日に 120 mg（過量投与）を服用したため，重大な逸脱に該当した。2 例はそれぞれ治験薬投与の約 2 ヵ月後，10 ヵ月後に 12 mg を 1 日 2 回服用した被験者であった。重大な逸脱（過量投与）に該当した被験者 1 例，及び未服薬例の被験者は PPS から除外された（添付資料 5.3.5.1.1 の Listing 16.2.3）。しかしながら，本治験における PPS の有効性は FAS の結果と一貫していた。

肝細胞癌に対する併用薬については，全身化学療法，肝動注化学療法，免疫療法（インターフェロン，インターフェロン製剤等），ホルモン療法を禁止したため，併用薬が本薬及びソラフェニブの有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また，併用薬を服用した被験者は本薬群とソラフェニブ群でそれぞれ 95.2%，96.4%と高かった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 17）。

放射線画像診断又は臨床症状による増悪，有害事象以外による中止率は，本薬群とソラフェニブ群でともに低く，均衡していた。このうち，追跡不能又は同意撤回により中止した被験者の割合は本薬群 2.5%，ソラフェニブ群 1.3%であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 7）。また，中止後の生存追跡調査期間の中央値は本薬群及びソラフェニブ群でそれぞれ 27.7 ヵ月，27.2 ヵ月であり，両群ともに十分な期間，生存が追跡された（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 21）。

以上より，本治験は質の観点からも適切に実施されていた。

2.7.3.3.2.2 全生存期間（OS）

国際共同 304 試験

(1) 主要な解析

有効性解析では，FAS を対象とした解析を主とした。OS の結果を表 2.7.3-18 に，OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-3（FAS 全体集団）及び図 2.7.3-4（FAS 日本人集団）に示した。

全体集団におけるデータカットオフ時の死亡例は本薬群で 351 例（73.4%），ソラフェニブ群で 350 例（73.5%）であった。OS 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］）。

日本人集団におけるデータカットオフ時の死亡例は本薬群で 60 例（74.1%），ソラフェニブ群で 70 例（80.5%）であった。OS のハザード比（95%信頼区間）は 0.90（0.62，1.29）であり，全体集団と同じ傾向を示した。

表 2.7.3-18　全生存期間（OS）の結果（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
イベント（死亡）例，例数（%）	351 (73.4)	350 (73.5)	60 (74.1)	70 (80.5)
打ち切り例，例数（%）	127 (26.6)	126 (26.5)	21 (25.9)	17 (19.5)
追跡不能	5 (1.0)	11 (2.3)	0 (0.0)	1 (1.1)
被験者の同意撤回	13 (2.7)	8 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
データカットオフ時の生存例	109 (22.8)	107 (22.5)	21 (25.9)	16 (18.4)
OS（月）				
中央値（95%信頼区間）[a]	13.6 (12.1, 14.9)	12.3 (10.4, 13.9)	17.6 (12.2, 23.0)	17.8 (11.9, 19.5)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	6.9 (6.1, 7.8)	6.1 (5.3, 6.9)	8.4 (5.3, 11.3)	8.8 (6.2, 11.4)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	26.9 (24.5, 30.1)	25.4 (22.0, 30.2)	33.9 (26.9, 40.1)	26.7 (22.0, 35.7)
層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比（95%信頼区間）[b, c]	0.92 (0.79, 1.06)		0.90 (0.62, 1.29)	
生存率（%）				
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	80.8 (76.9, 84.1)	75.2 (71.0, 78.8)	81.5 (71.2, 88.4)	85.0 (75.5, 91.0)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	55.0 (50.4, 59.4)	50.0 (45.4, 54.5)	63.0 (51.5, 72.4)	60.5 (49.4, 69.9)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	40.8 (36.3, 45.2)	36.6 (32.2, 41.0)	48.1 (36.9, 58.5)	48.9 (38.0, 58.9)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	29.9 (25.6, 34.2)	26.2 (22.1, 30.5)	39.4 (28.7, 49.8)	32.6 (23.0, 42.5)

FAS = Full Analysis Set, OS = overall survival.

a: 第 1 四分位値，第 3 四分位値は Kaplan-Meier 法に基づき算出した。95%信頼区間の算出には generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

b: ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比は，投与群を共変量とした Cox 回帰モデルに基づき算出した。

c: IxRS データに基づく地域（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）を層別因子とした。ただし，日本人集団における解析では，層別因子から地域を除外した。

d: 生存率（95%信頼区間）は Kaplan-Meier 法及び Greenwood 式に基づき算出した。

（表 2.7.6.1-10 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 3.1.1 を引用）

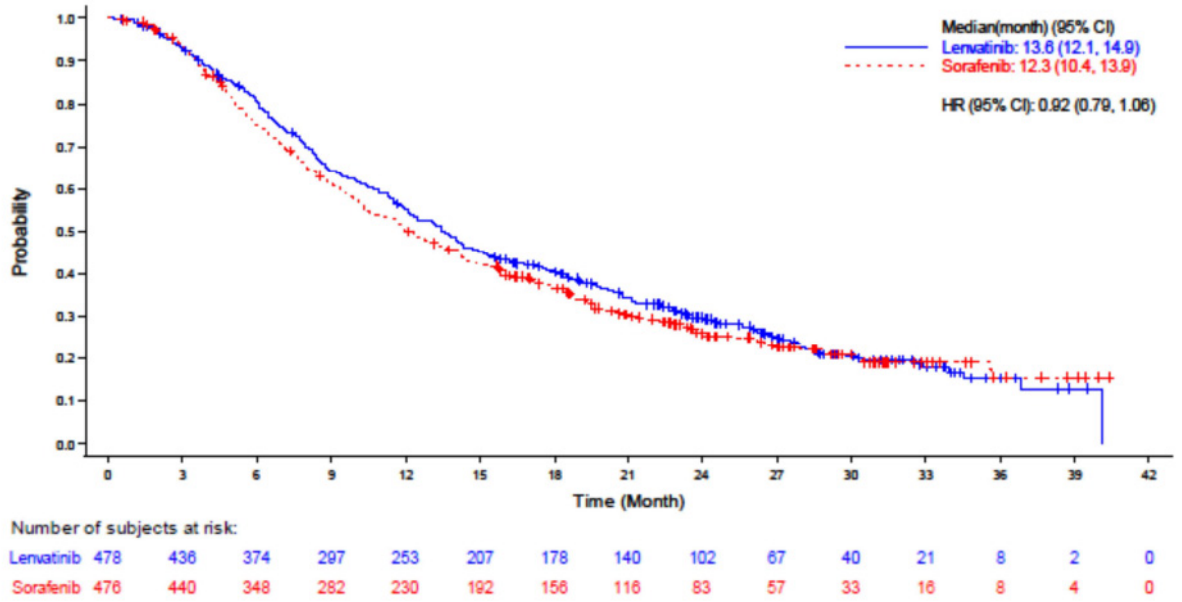


図 2.7.3-3　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set,　OS = overall survival.

（図 2.7.6.1-1 を引用）

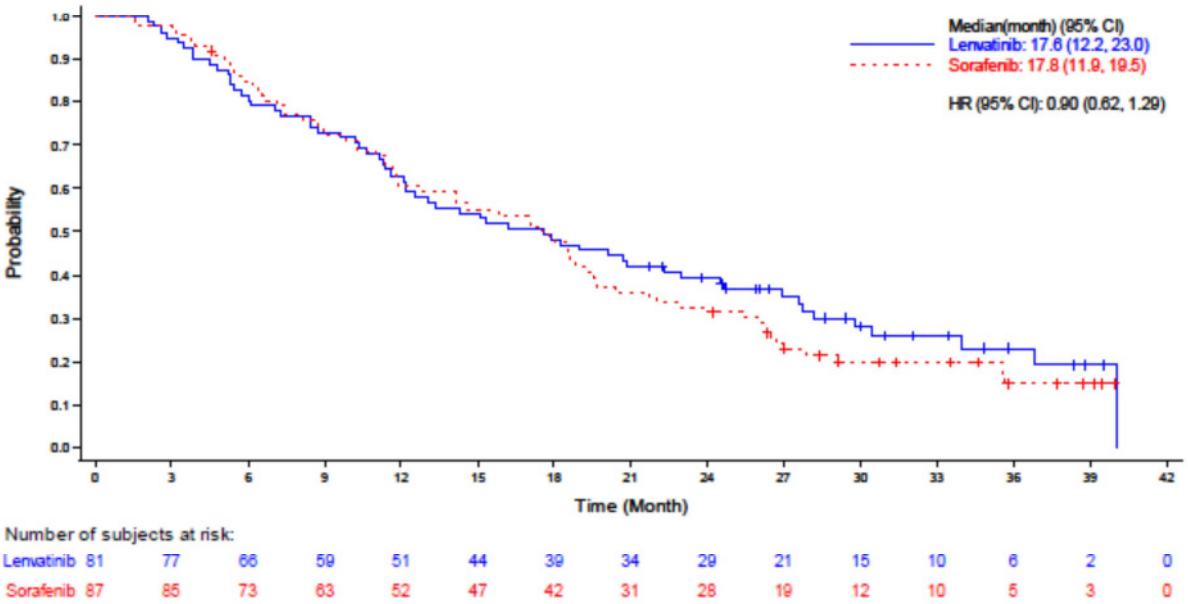


図 2.7.3-4　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（FAS 日本人集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set,　OS = overall survival.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 3.1.1 を引用）

(2) 治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を対象とした OS の解析

PPS の定義は「FAS のうち治験実施計画書に適合した解析対象集団」とした。有効性の副次解析対象集団である PPS を対象とした OS の中央値及び 95%信頼区間等の解析結果を表 2.7.3-19 に，OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-5（PPS 全体集団）及び図 2.7.3-6（PPS 日本人集団）に示した。

全体集団におけるデータカットオフ時の死亡例は本薬群で 342 例（73.2%），ソラフェニブ群で 339 例（73.4%）であった。OS のハザード比（95%信頼区間）は 0.91（0.78，1.06）であり，FAS を対象とした解析結果と一貫していた。

日本人集団におけるデータカットオフ時の死亡例は本薬群で 60 例（74.1%），ソラフェニブ群で 69 例（80.2%）であった。OS のハザード比（95%信頼区間）は 0.90（0.63，1.30）であり，全体集団の結果と同様の傾向が示された（OS の中央値［95%信頼区間］：本薬群 17.6 ヵ月［12.2，23.0］，ソラフェニブ群 17.5 ヵ月［11.9，19.5］）。

表 2.7.3-19　全生存期間（OS）の結果（PPS）（国際共同 304 試験）

	全体集団 929 例		日本人集団 167 例	
	本薬群 467 例	ソラフェニブ群 462 例	本薬群 81 例	ソラフェニブ群 86 例
イベント（死亡）を発生した被験者数，例数（%）	342 (73.2)	339 (73.4)	60 (74.1)	69 (80.2)
打ち切り例，例数（%）	125 (26.8)	123 (26.6)	21 (25.9)	17 (19.8)
追跡不能	5 (1.1)	11 (2.4)	0 (0.0)	1 (1.2)
被験者の同意撤回	12 (2.6)	7 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
データカットオフ時の生存例	108 (23.1)	105 (22.7)	21 (25.9)	16 (18.6)
OS（月）				
中央値（95%信頼区間）[a]	13.7 (12.2, 15.1)	12.3 (10.6, 14.2)	17.6 (12.2, 23.0)	17.5 (11.9, 19.5)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	7.1 (6.3, 8.0)	6.2 (5.4, 7.0)	8.4 (5.3, 11.3)	8.8 (6.2, 11.4)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	27.2 (24.5, 30.1)	25.4 (22.3, 30.2)	33.9 (26.9, 40.1)	26.5 (21.8, NE)
層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比（95%信頼区間）[b, c]	0.91 (0.78, 1.06)		0.90 (0.63, 1.30)	
生存率（%）				
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	81.4 (77.5, 84.7)	75.5 (71.3, 79.2)	81.5 (71.2, 88.4)	84.8 (75.3, 90.9)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	55.3 (50.6, 59.8)	50.3 (45.6, 54.8)	63.0 (51.5, 72.4)	60.1 (48.9, 69.6)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	41.2 (36.7, 45.7)	36.8 (32.3, 41.3)	48.1 (36.9, 58.5)	48.3 (37.3, 58.4)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	30.3 (26.0, 34.7)	26.3 (22.1, 30.7)	39.4 (28.7, 49.8)	31.8 (22.2, 41.8)

NE = not evaluable, PPS = Per Protocol Set, OS = overall survival.

a: 第 1 四分位値，第 3 四分位値は Kaplan-Meier 推定値に基づき算出した。95%信頼区間の算出には generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

b: ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比は，投与群を共変量とした Cox 回帰モデルに基づき算出した。

c: IxRS データに基づく地域（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）を層別因子とした。ただし，日本人集団における解析では，層別因子から地域を除外した。

d: 生存率（95%信頼区間）は Kaplan-Meier 法及び Greenwood 式に基づき算出した。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.3 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 3.1.2 を引用）

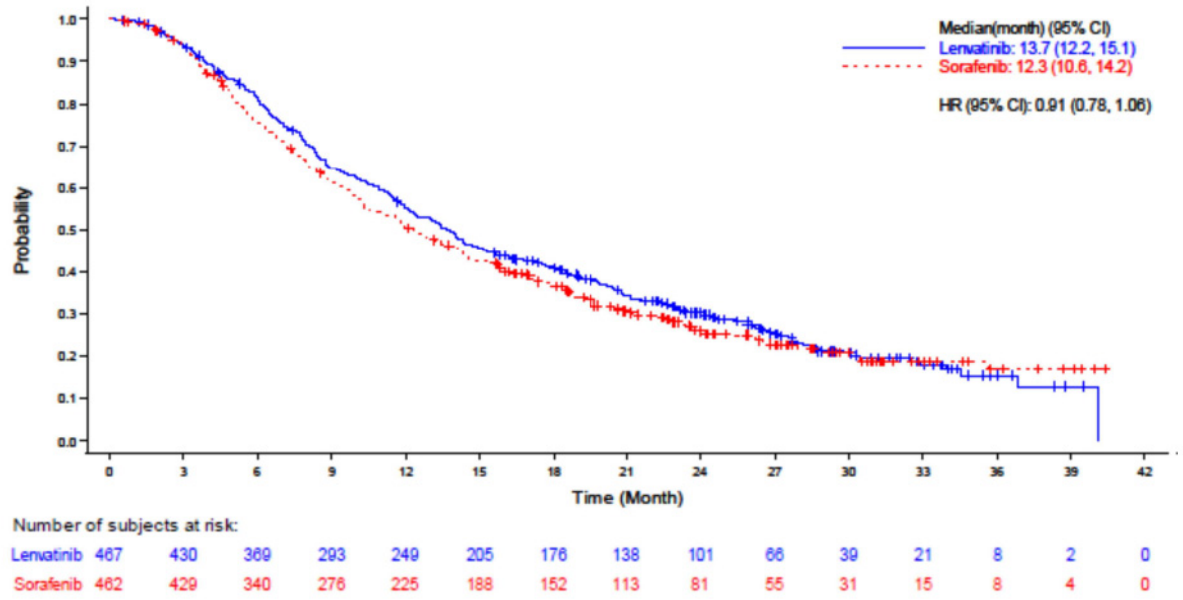


図 2.7.3-5　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（PPS 全体集団）（国際共同 304 試験）

OS = overall survival,　PPS = Per Protocol Set.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.1.3 を引用）

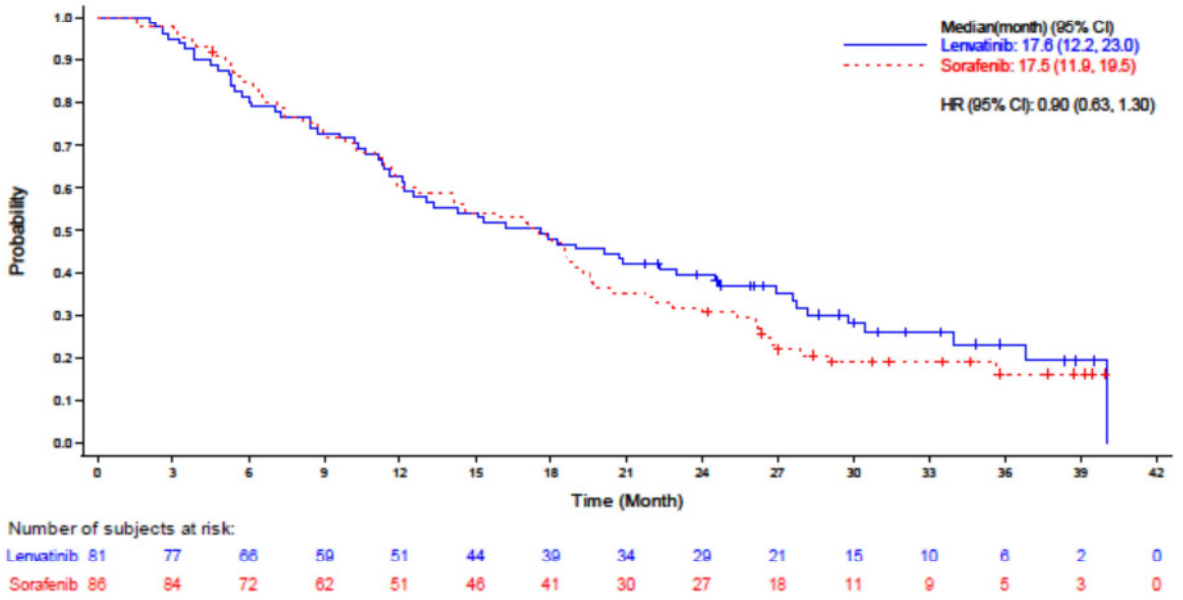


図 2.7.3-6　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（PPS 日本人集団）（国際共同 304 試験）

OS = overall survival,　PPS = Per Protocol Set.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 3.1.2 を引用）

(3) 層別因子による OS の感度分析

国際共同 304 試験では，自動音声／ウェブ応答システム（IxRS）データを層別因子として用いた解析の結果を主解析とした。本項では，感度分析として，全体集団の FAS を対象に症例報告書（CRF）に記載されたデータを層別因子として用いた解析を行った。その結果，OS のハザード比（95%信頼区間）は 0.91（0.79，1.06）であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.2）。

また，全体集団の FAS を対象に層別因子を考慮しない解析を行った。その結果，OS のハザード比（95%信頼区間）は 0.928（0.801，1.077）であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.1.5）。いずれの解析結果においても，OS の主要な解析結果と一貫していた。

(4) 被験者背景で調整した OS の解析

全体集団の FAS を対象として，被験者背景で調整した OS の解析を実施した（表 2.7.3-20）。いずれの因子においても，ハザード比の点推定値は 1 未満であり，(1) に示した OS の主要な解析結果と一貫していた。

なお，被験者背景に偏りの認められたベースラインの AFP 値及び肝細胞癌の要因について（2.7.3.3.1.2 項），それぞれの因子で調整した OS のハザード比（95%信頼区間）は 0.856（0.736，0.995），及び 0.855（0.721，1.013）であった。

表 2.7.3-20　被験者背景で調整した全生存期間（OS）の結果（FAS）（国際共同 304 試験）

被験者背景	層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比（95%信頼区間）[a]
全体	0.916 (0.789, 1.064)
年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上）	0.919 (0.791, 1.067)
性別（男性，女性）	0.916 (0.789, 1.064)
地域（「アジア太平洋地域」，「欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域」）[b]	0.915 (0.789, 1.062)
肉眼的門脈侵襲（あり，なし）	0.910 (0.784, 1.057)
肝外転移（あり，なし）	0.915 (0.788, 1.062)
肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移（あり，なし）	0.908 (0.783, 1.054)
ECOG-PS（0，1 以上）	0.923 (0.795, 1.071)
体重の分布（60 kg 未満，60 kg 以上）	0.923 (0.796, 1.071)
ベースライン時の血清中 AFP 値（200 ng/mL 未満，200 ng/mL 以上）	0.856 (0.736, 0.995)
アンモニア濃度（基準値上限以下，基準値上限超）	0.920 (0.788, 1.073)
B 型肝炎又は C 型肝炎に対する抗ウイルス療法の有無（あり，なし）	0.912 (0.785, 1.059)
Child-Pugh スコア（5，6 以上）	0.932 (0.802, 1.082)
腫瘍部位の数（1，2，3 以上）	0.878 (0.755, 1.020)
肝細胞癌の要因（B 型肝炎，C 型肝炎，アルコール性肝障害）	0.855 (0.721, 1.013)
肝硬変の合併症（あり，なし）	0.916 (0.789, 1.063)
BCLC 分類（Stage B，Stage C）	0.918 (0.791, 1.067)
前治療（あり，なし）[c]	0.902 (0.777, 1.048)

AFP =α-fetoprotein，BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer，ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group-performance status，FAS = Full Analysis Set，OS = overall survival.

a: ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比は，投与群及び対応する被験者背景（全体では被験者背景は含まれない）を共変量とした Cox 回帰モデルに基づき算出した。IxRS データに基づく層別因子を用い，それらの因子で調整した解析では，層別因子として含めなかった。

b: 「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。

c: 化学療法及び放射線療法を除く

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 24 を引用）

国際共同 202 試験

FAS を対象とした OS の結果を表 2.7.3-21 に，OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-7 に示した。データカットオフ時の死亡例は 32 例（69.6%）であった。OS 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。

表 2.7.3-21　全生存期間（OS）の結果（FAS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

	46 例 [a]
イベントを発生した被験者数，例数（%）	32 (69.6)
死亡	32 (69.6)
打ち切り例，例数（%）	14 (30.4)
データカットオフ前の打ち切り例	13 (28.3)
データカットオフ時の打ち切り例	1 (2.2)
OS（月）	
中央値（95%信頼区間）[b]	18.65 (12.70, 25.10)
イベント／打ち切り時間の範囲	1.6, 43.6+
生存率（%）	
3 ヵ月時点（95%信頼区間）[b]	97.8 (85.6, 99.7)
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[b]	87.0 (73.2, 93.9)
9 ヵ月時点（95%信頼区間）[b]	76.1 (61.0, 86.0)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[b]	67.4 (51.9, 78.9)
15 ヵ月時点（95%信頼区間）[b]	58.7 (43.2, 71.3)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[b]	52.2 (37.0, 65.4)
21 ヵ月時点（95%信頼区間）[b]	47.8 (32.9, 61.3)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）[b]	37.3 (23.2, 51.4)

FAS = Full Analysis Set，OS = overall survival.
+:　打ち切り例
a:　本薬 12 mg QD を経口投与
b:　95%信頼区間の算出は log-log 変換による generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 45 を引用）

なお，PPS を対象としたデータカットオフ時の死亡例は 28 例（68.3%）であった。OS の中央値（95%信頼区間）は 18.30 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 97.6%，87.8%，78.0%，68.3%，58.5%，51.2%，46.3%，37.8%であった（表 2.7.6.2-20）。

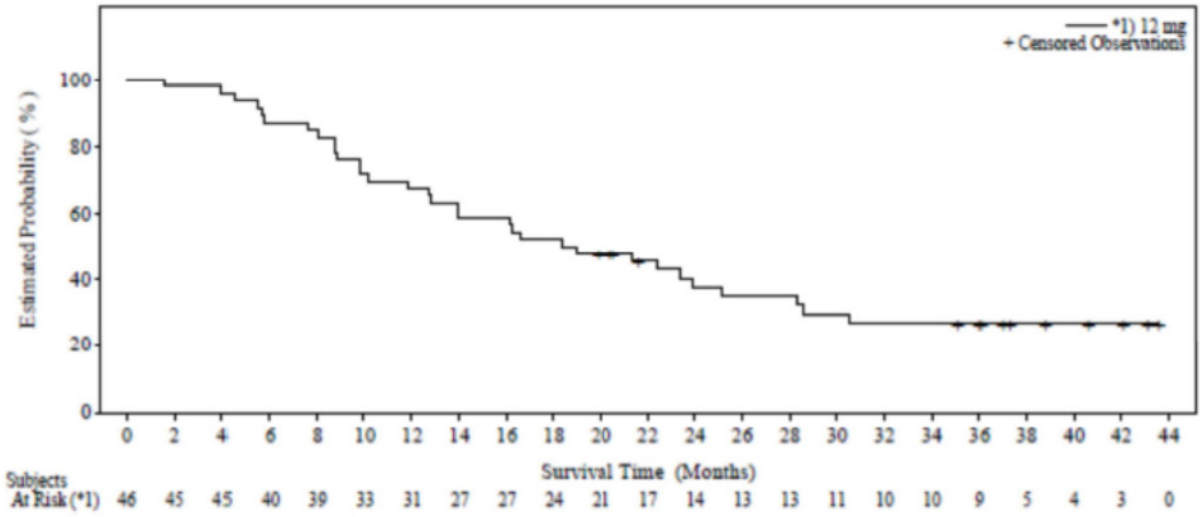


図 2.7.3-7　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（FAS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

FAS = Full Analysis Set,　OS = overall survival.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 18 を引用）

2.7.3.3.2.3　無増悪生存期間（PFS）

国際共同 304 試験

mRECIST を用いた主治医判定による PFS の結果を表 2.7.3-22 に，mRECIST を用いた主治医判定による PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-8（FAS 全体集団）及び図 2.7.3-9（FAS 日本人集団）に示した。

全体集団における PFS 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（476 例）で 3.7 ヵ月（3.6，4.6）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 の延長を示した（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］）。

日本人集団における PFS の中央値（95%信頼区間）についても，本薬群（81 例）で 7.2 ヵ月（5.4，9.1），ソラフェニブ群（87 例）で 4.6 ヵ月（3.5，5.4）であり，全体集団の結果と同様の傾向が示された（ハザード比：0.63［95%信頼区間：0.44，0.90］）。

表 2.7.3-22　無増悪生存期間（PFS）の結果（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
イベント例，例数（%）	349 (73.0)	367 (77.1)	65 (80.2)	68 (78.2)
PD	308 (64.4)	343 (72.1)	62 (76.5)	66 (75.9)
死亡	41 (8.6)	24 (5.0)	3 (3.7)	2 (2.3)
打ち切り例，例数（%）	129 (27.0)	109 (22.9)	16 (19.8)	19 (21.8)
ベースライン後の腫瘍評価がない	23 (4.8)	21 (4.4)	1 (1.2)	6 (6.9)
2 回以上の評価欠測後に死亡又は進行	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
新たな抗がん剤治療を開始	10 (2.1)	14 (2.9)	3 (3.7)	3 (3.4)
データカットオフ時で進行せずに生存	26 (5.4)	24 (5.0)	2 (2.5)	3 (3.4)
投与中止時で進行せずに生存	66 (13.8)	49 (10.3)	9 (11.1)	6 (6.9)
PFS（月）				
中央値（95%信頼区間）[a]	7.4 (6.9, 8.8)	3.7 (3.6, 4.6)	7.2 (5.4, 9.1)	4.6 (3.5, 5.4)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	3.6 (3.5, 3.7)	1.9 (1.8, 1.9)	3.5 (1.8, 3.7)	1.8 (1.7, 3.5)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	14.3 (12.8, 16.4)	9.1 (7.4, 9.4)	12.9 (9.2, 16.6)	7.4 (5.5, 9.2)
層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比（95%信頼区間）[b, c]	0.66 (0.57, 0.77)		0.63 (0.44, 0.90)	
P 値（層別 log-rank 検定）[c]	<0.00001		0.01040	
PFS 率（%）				
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	56.8 (51.9, 61.4)	35.9 (31.3, 40.5)	55.0 (43.0, 65.4)	34.7 (24.1, 45.6)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	30.8 (26.3, 35.5)	16.7 (13.2, 20.7)	27.0 (17.2, 37.8)	8.8 (3.6, 16.9)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	15.7 (12.0, 19.7)	13.1 (9.9, 16.9)	13.3 (6.3, 23.0)	8.8 (3.6, 16.9)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	8.5 (5.5, 12.2)	9.3 (6.3, 12.9)	7.6 (2.6, 16.3)	7.0 (2.5, 14.8)

FAS = Full Analysis Set, PD = progressive disease, PFS = progression-free survival.

a: 第 1 四分位値，第 3 四分位値は Kaplan-Meier 法に基づき算出した。95%信頼区間の算出には generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

b: ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比は，投与群を共変量とした Cox 回帰モデルに基づき算出した。

c: IxRS データに基づく地域（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）を層別因子とした。ただし，日本人集団における解析では，層別因子から地域を除外した。

d: PFS 率（95%信頼区間）は Kaplan-Meier 法及び Greenwood 式に基づき算出した。

（表 2.7.6.1-11 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 3.2 を引用）

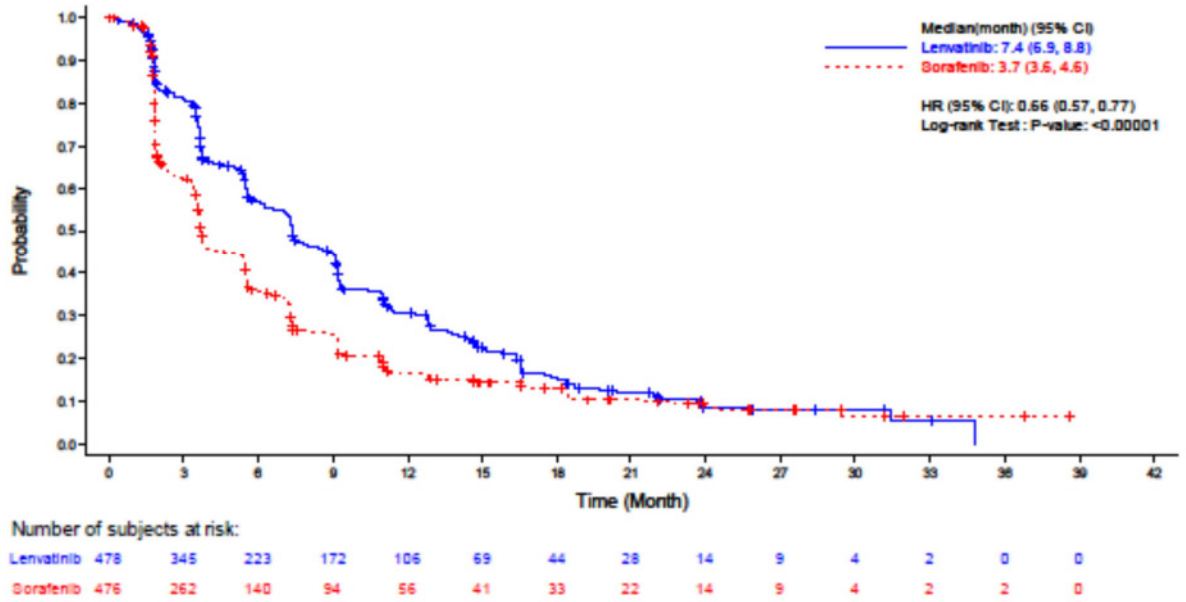


図 2.7.3-8　無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set,　PFS = progression-free survival.

（図 2.7.6.1-3 を引用）

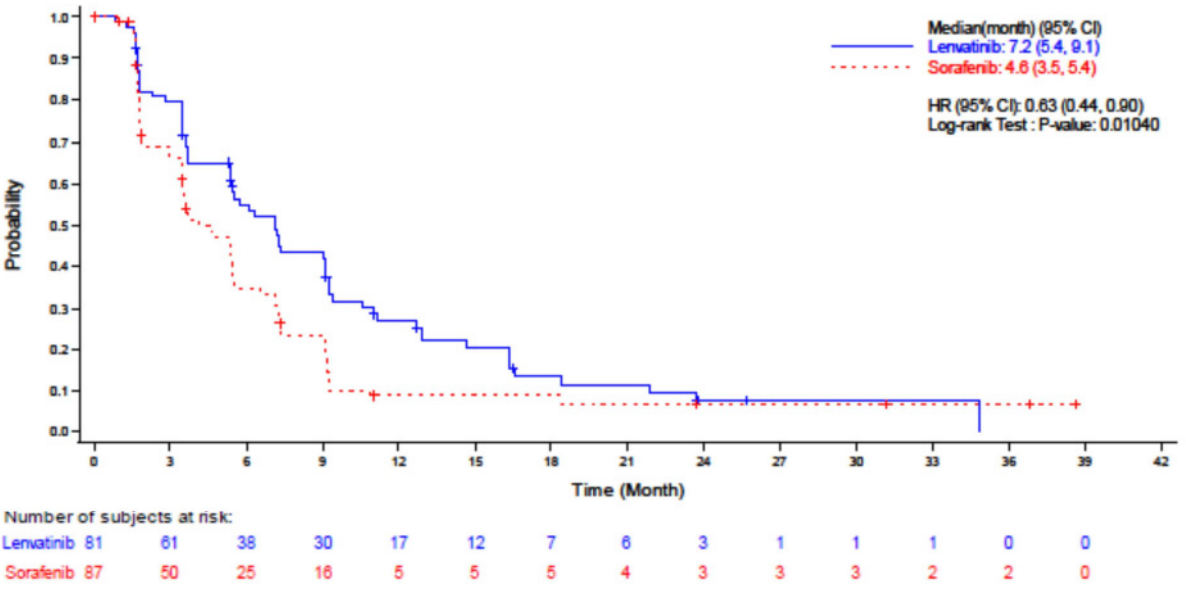


図 2.7.3-9　無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（FAS 日本人集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set,　PFS = progression-free survival.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 3.2 を引用）

国際共同 202 試験

FAS を対象とした mRECIST を用いた主治医判定及び第三者判定による PFS の結果を表 2.7.3-23 に，mRECIST を用いた第三者判定による PFS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-10 に示した。第三者判定による PFS 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。

表 2.7.3-23　無増悪生存期間（PFS）の結果（FAS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

	46 例 [a]	
	主治医判定	第三者判定
イベントを発生した被験者数，例数（%）	33 (71.7)	35 (76.1)
PD	32 (69.6)	34 (73.9)
死亡	1 (2.2)	1 (2.2)
打ち切り例，例数（%）	13 (28.3)	11 (23.9)
データカットオフ前の打ち切り例 [b]	12 (26.1)	11 (23.9)
データカットオフ時の打ち切り例	1 (2.2)	0 (0.0)
PFS（月）		
中央値（95%信頼区間）[c]	12.80 (7.20, 14.00)	7.40 (5.50, 9.40)
イベント／打ち切り時間の範囲	0.6, 34.9+	0.0+, 18.4
PFS 率（%）		
3 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	88.4 (74.4, 95.0)	85.9 (71.3, 93.4)
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	67.8 (51.0, 79.9)	54.8 (38.1, 68.7)
9 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	59.7 (42.7, 73.1)	41.1 (25.5, 56.0)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	51.1 (34.3, 65.6)	29.4 (15.7, 44.5)
15 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	26.1 (12.8, 41.5)	9.8 (2.6, 22.8)

FAS = Full Analysis Set，PD = progressive disease, PFS = progression-free survival.
+:　打ち切り例
a:　本薬 12 mg QD を経口投与
b:　ベースライン後の抗腫瘍効果が PD 及び死亡以外の理由による投与中止例又はベースラインの腫瘍評価がない被験者
c:　95%信頼区間の算出は log-log 変換による generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 44 を引用）

なお，PPS を対象とした第三者判定による PFS 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 87.8%，56.0%，42.0%，30.0%，10.0%であった（表 2.7.6.2-19）。

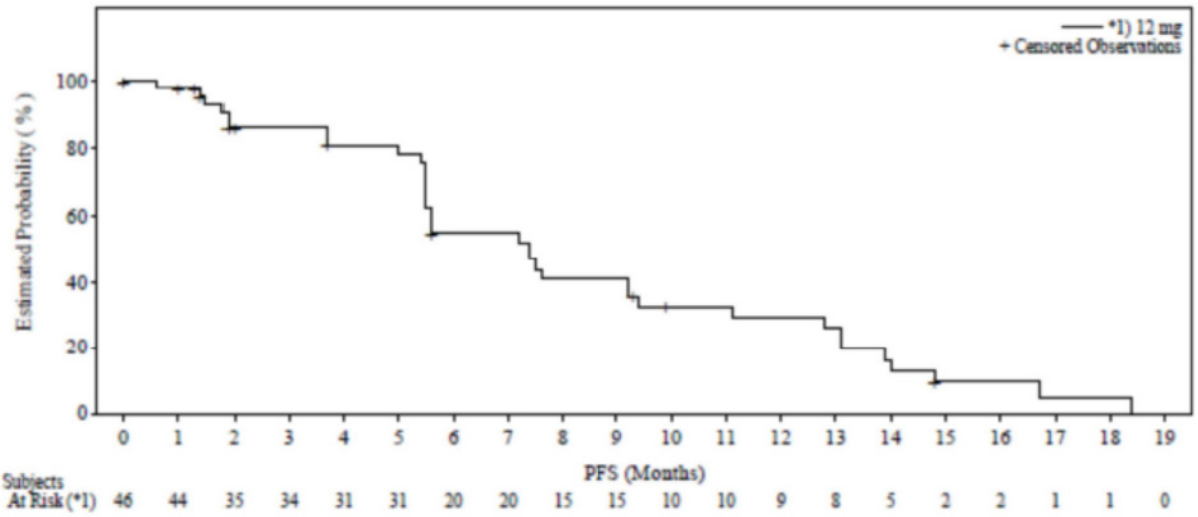


図 2.7.3-10　無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（FAS；第三者判定）（国際共同 202 試験）

FAS = Full Analysis Set,　PFS = progression free survival.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 17 を引用）

2.7.3.3.2.4　無増悪期間（TTP）

国際共同 304 試験

mRECIST を用いた主治医判定による TTP の結果を表 2.7.3-24 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-11（FAS 全体集団）及び図 2.7.3-12（FAS 日本人集団）に示した。

全体集団における TTP 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）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 の延長を示した（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］）。

日本人集団における TTP の中央値（95%信頼区間）についても，本薬群（81 例）で 7.2 ヵ月（5.4，9.2），ソラフェニブ群（87 例）で 4.6 ヵ月（3.5，5.4）であり，全体集団の結果と同様の傾向が示された（ハザード比：0.62［95%信頼区間：0.43，0.89］）。

表 2.7.3-24　無増悪期間（TTP）の結果（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
増悪例（PD），例数（%）	308 (64.4)	343 (72.1)	62 (76.5)	66 (75.9)
打ち切り例，例数（%）	170 (35.6)	133 (27.9)	19 (23.5)	21 (24.1)
ベースライン後の腫瘍評価がない	33 (6.9)	34 (7.1)	1 (1.2)	8 (9.2)
2 回以上の評価欠測後に進行	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (1.2)	1 (1.1)
新たな抗がん剤治療を開始	10 (2.1)	14 (2.9)	3 (3.7)	3 (3.4)
データカットオフ時で進行せずに生存	26 (5.4)	24 (5.0)	2 (2.5)	3 (3.4)
投与中止時で進行せずに生存	97 (20.3)	60 (12.6)	12 (14.8)	6 (6.9)
TTP（月）				
中央値（95%信頼区間）[a]	8.9 (7.4, 9.2)	3.7 (3.6, 5.4)	7.2 (5.4, 9.2)	4.6 (3.5, 5.4)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	3.7 (3.6, 3.7)	1.9 (1.8, 1.9)	3.5 (1.8, 5.4)	1.8 (1.7, 3.5)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	15.8 (13.7, 16.6)	9.2 (7.4, 11.0)	12.9 (9.2, 16.6)	7.4 (5.5, 9.2)
層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比（95%信頼区間）[b,c]	0.63 (0.53, 0.73)		0.62 (0.43, 0.89)	
P 値（層別 log-rank 検定）[c]	<0.00001		0.00871	
累積増悪率（%）				
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	39.7 (35.0, 44.7)	61.9 (57.2, 66.7)	44.2 (33.7, 56.3)	64.3 (53.4, 75.2)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	65.2 (60.2, 70.1)	82.0 (77.9, 85.8)	70.8 (59.6, 81.2)	91.0 (82.7, 96.3)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	81.6 (76.9, 85.8)	85.6 (81.6, 89.1)	85.6 (75.3, 93.1)	91.0 (82.7, 96.3)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	89.5 (85.0, 93.1)	89.9 (86.0, 93.1)	91.8 (82.5, 97.2)	92.8 (84.8, 97.4)

FAS = Full Analysis Set, PD = progressive disease, TTP = time to progression.

a: 第 1 四分位値，第 3 四分位値は Kaplan-Meier 法に基づき算出した。95%信頼区間の算出には generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

b: ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比は，投与群を共変量とした Cox 回帰モデルに基づき算出した。

c: IxRS データに基づく地域（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）を層別因子とした。ただし，日本人集団における解析では，層別因子から地域を除外した。

d: 累積増悪率（95%信頼区間）は Kaplan-Meier 法及び Greenwood 式に基づき算出した。

（表 2.7.6.1-12 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 3.3 を引用）

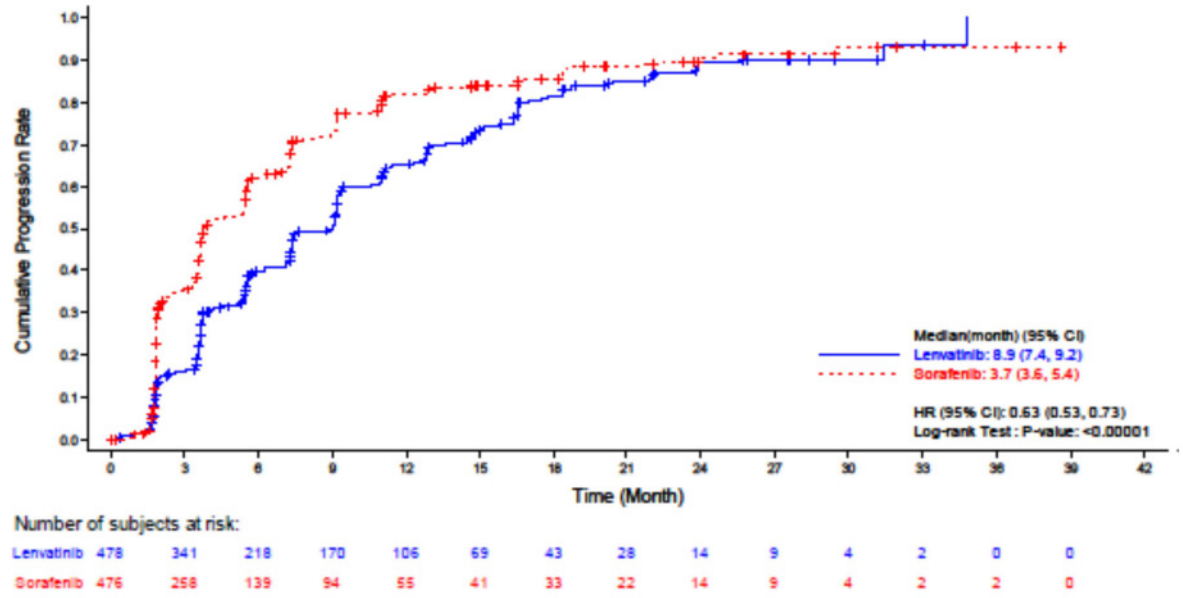


図 2.7.3-11　無増悪期間（TTP）の Kaplan-Meier プロット（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set,　TTP = time to progression.

（図 2.7.6.1-4 を引用）

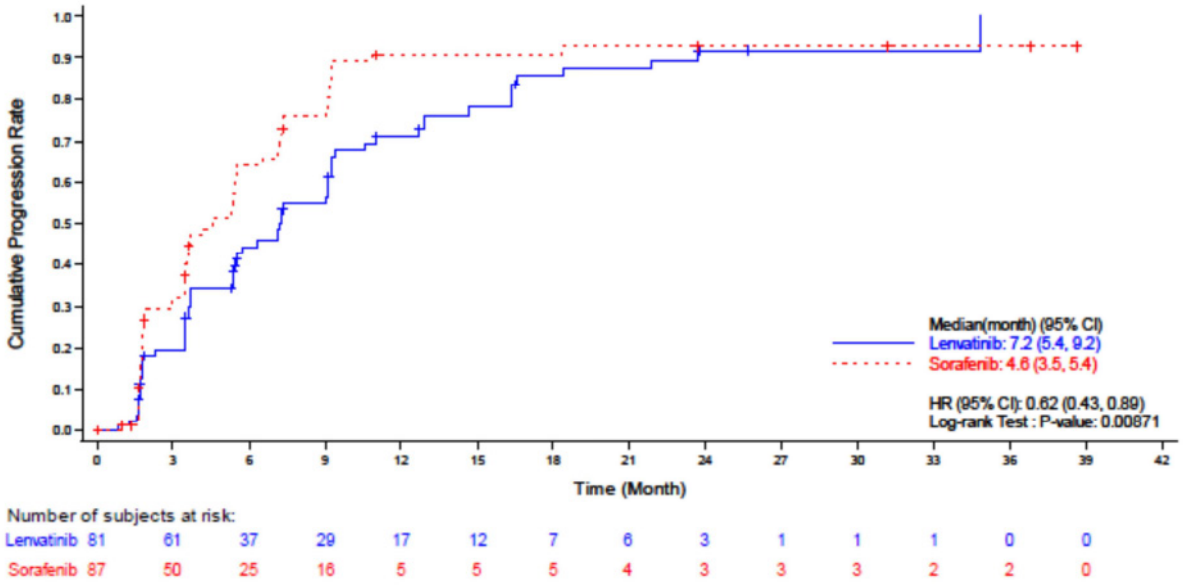


図 2.7.3-12　無増悪期間（TTP）の Kaplan-Meier プロット（FAS 日本人集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set,　TTP = time to progression.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 3.3 を引用）

国際共同 202 試験

FAS を対象とした mRECIST を用いた主治医判定及び第三者判定による TTP の結果を表 2.7.3-25 に，mRECIST を用いた第三者判定による TTP の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.3-13 に示した。第三者判定による TTP 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。

表 2.7.3-25　無増悪期間（TTP）の結果（FAS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

	46 例 [a]	
	主治医判定	第三者判定
イベントを発生した被験者数，例数（%）	32 (69.6)	34 (73.9)
PD	32 (69.6)	34 (73.9)
打ち切り例，例数（%）	14 (30.4)	12 (26.1)
データカットオフ前の打ち切り例 [b]	13 (28.3)	12 (26.1)
データカットオフ時の打ち切り例	1 (2.2)	0 (0.0)
TTP（月）		
中央値（95%信頼区間）[c]	12.80 (7.20, 14.70)	7.40 (5.50, 9.40)
イベント／打ち切り時間の範囲	0.6, 34.9+	0.0+, 18.4
累積増悪率（%）		
3 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	11.6 (5.0, 25.6)	14.1 (6.6, 28.7)
6 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	32.2 (20.1, 49.0)	45.2 (31.3, 61.9)
9 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	40.3 (26.9, 57.3)	58.9 (44.0, 74.5)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	48.9 (34.4, 65.7)	70.6 (55.5, 84.3)
15 ヵ月時点（95%信頼区間）[c]	71.6 (55.7, 85.7)	88.8 (74.7, 96.9)

FAS = Full Analysis Set，PD = progressive disease, TTP = time to progression.
+:　打ち切り例
a:　本薬 12 mg QD を経口投与
b:　ベースライン後の抗腫瘍効果が PD 以外の理由による投与中止例又はベースラインの腫瘍評価がない被験者
c:　95%信頼区間の算出は log-log 変換による generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 42 を引用）

なお，PPS を対象とした第三者判定による TTP 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 12.2%，44.0%，58.0%，70.0%，88.6%であった（表 2.7.6.2-16）。

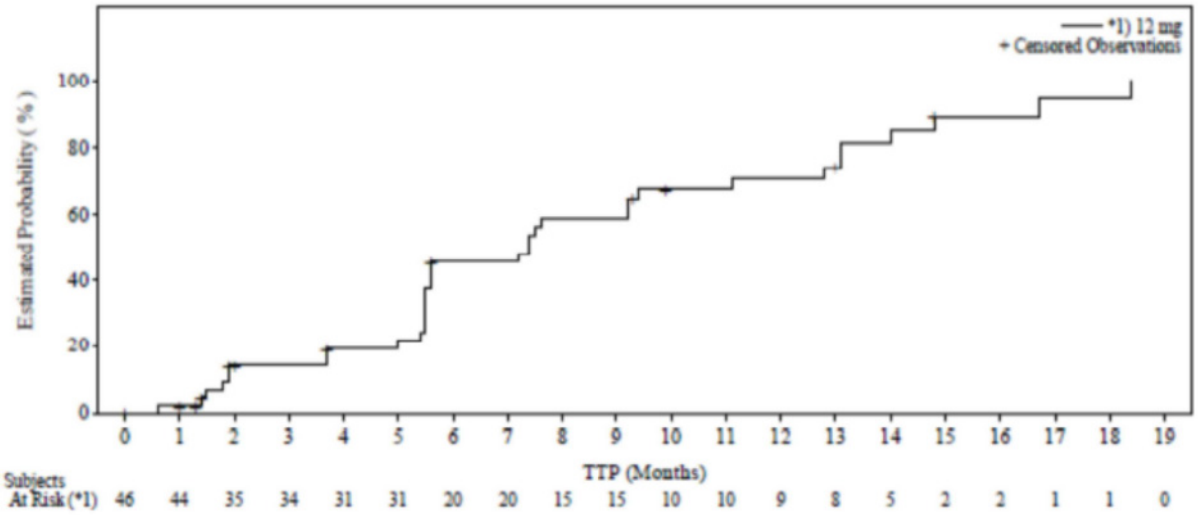


図 2.7.3-13　無増悪期間（TTP）の Kaplan-Meier プロット（FAS；第三者判定）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

FAS = Full Analysis Set,　TTP = time to progression.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure15 を引用）

2.7.3.3.2.5　抗腫瘍効果

国際共同 304 試験

mRECIST を用いた主治医判定による抗腫瘍効果の結果を表 2.7.3-26 に示した。また，mRECIST を用いた主治医判定による標的病変径和のベースラインから最小値への変化率を図 2.7.3-14（FAS 全体集団）及び図 2.7.3-15（FAS 日本人集団）に示した。

2.7.3.3.2.5.1　客観的奏効率（ORR）

国際共同 304 試験

全体集団における ORR（mRECIST を用いた主治医判定）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，本薬群がソラフェニブ群と比較して統計学的に有意かつ臨床的意義のある改善を示した（P<0.00001；Cochran-Mantel-Haenszel 検定，オッズ比［95%信頼区間］：3.13［2.15，4.56］）。CR は本薬群で 6 例（1.3%），ソラフェニブ群で 2 例（0.4%）に認められた（表 2.7.3-26）。

日本人集団における ORR（mRECIST を用いた主治医判定）についても，本薬群では 29.6%（24/81 例），ソラフェニブ群では 6.9%（6/87 例）であり，全体集団の結果と同様の傾向が示された（オッズ比［95%信頼区間］：7.03［2.46，20.09］）。CR は本薬群で 1 例（1.2%），ソラフェニブ群で 1 例（1.1%）に認められた（表 2.7.3-26）。

全体集団において，本薬群はソラフェニブ群よりも標的病変の腫瘍縮小効果を示した例数が多かった。また完全奏効又は部分奏効に至らなかった被験者においても，多くは標的病変径和が縮小した（図 2.7.3-14）。日本人集団においても同様の傾向が認められた（図 2.7.3-15）。

表 2.7.3-26　抗腫瘍効果（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
BOR，例数（%）				
CR	6 (1.3)	2 (0.4)	1 (1.2)	1 (1.1)
PR	109 (22.8)	42 (8.8)	23 (28.4)	5 (5.7)
SD	246 (51.5)	244 (51.3)	40 (49.4)	47 (54.0)
durable SD[a]	167 (34.9)	139 (29.2)	26 (32.1)	29 (33.3)
PD	71 (14.9)	147 (30.9)	15 (18.5)	23 (26.4)
Unknown/NE	46 (9.6)	41 (8.6)	2 (2.5)	11 (12.6)
ベースライン時の腫瘍評価がない	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ベースライン後の腫瘍評価がない	39 (8.2)	34 (7.1)	2 (2.5)	8 (9.2)
1 病変以上で評価不能	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
7 週未満の早期 SD	4 (0.8)	6 (1.3)	0 (0.0)	3 (3.4)
ORR，例数（%）	115 (24.1)	44 (9.2)	24 (29.6)	6 (6.9)
95%信頼区間[b]	(20.2, 27.9)	(6.6, 11.8)	(19.7, 39.6)	(1.6, 12.2)
両群間の差（%）[b]（95%信頼区間）	14.8 (10.2, 19.4)		22.7 (11.5, 34.0)	
P 値（CMH 検定）[c]	<0.00001		0.00006	
オッズ比[c]（95%信頼区間）	3.13 (2.15, 4.56)		7.03 (2.46, 20.09)	
最初の奏効までの期間（月）				
打ち切り例を含む全ての被験者				
中央値（95%信頼区間）[d]	NE (27.6, NE)	NE (25.8, NE)	NE (7.2, NE)	NE (10.8, NE)
奏効例	115	44	24	6
平均値（標準偏差）	3.6 (3.45)	4.8 (4.95)	2.8 (1.68)	4.2 (3.59)
中央値	1.9	1.9	1.8	2.7
最小値，最大値	(1, 28)	(2, 26)	(2, 7)	(2, 11)

BOR = best overall response, CBR = clinical benefit rate, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, CR = complete response, DCR = disease control rate, FAS = Full Analysis Set, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

a: 無作為化から 23 週以上の SD

b: 95%信頼区間は漸近正規近似法に基づき算出した。

c: オッズ比及び *P* 値は IxRS データに基づく層別因子を用いた Cochran-Mantel- Haenszel 法により算出した。ただし，日本人集団における解析では，層別因子から地域を除外した。

d: 中央値は Kaplan-Meier 法に基づき算出した。95%信頼区間の算出には generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

（表 2.7.6.1-13 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 3.4 を引用）

表 2.7.3-26　抗腫瘍効果（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
DCR，例数（%）	361 (75.5)	288 (60.5)	64 (79.0)	53 (60.9)
95%信頼区間 [a]	(71.7, 79.4)	(56.1, 64.9)	(70.1, 87.9)	(50.7, 71.2)
両群間の差（%）[a] (95%信頼区間)	15.0 (9.2, 20.9)		18.1 (4.5, 31.6)	
P 値（CMH 検定）[b]	<0.00001		0.01251	
オッズ比 [b]（95%信頼区間）	2.05 (1.54, 2.71)		2.42 (1.20, 4.87)	
CBR，例数（%）	282 (59.0)	183 (38.4)	50 (61.7)	35 (40.2)
95%信頼区間 [a]	(54.6, 63.4)	(34.1, 42.8)	(51.1, 72.3)	(29.9, 50.5)
両群間の差（%）[a] (95%信頼区間)	20.6 (14.3, 26.8)		21.5 (6.7, 36.3)	
P 値（CMH 検定）[b]	<0.00001		0.00623	
オッズ比 [b]（95%信頼区間）	2.34 (1.80, 3.05)		2.32 (1.25, 4.29)	
奏効期間の中央値（月）				
奏効例	115	44	24	6
中央値（95%信頼区間）[c]	7.3 (5.6, 7.7)	11.2 (5.6, 16.6)	7.4 (3.8, 12.9)	10.1 (1.9, NE)

BOR = best overall response, CBR = clinical benefit rate, CMH = Cochran-Mantel- Haenszel, CR = complete response, DCR = disease control rate, FAS = Full Analysis Set, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.

a: 無作為化から 23 週以上の SD

b: 95%信頼区間は漸近正規近似法に基づき算出した。

c: オッズ比及び *P* 値は IxRS データに基づく層別因子を用いた Cochran-Mantel- Haenszel 法により算出した。ただし，日本人集団における解析では，層別因子から地域を除外した。

d: 中央値は Kaplan-Meier 法に基づき算出した。95%信頼区間の算出には generalized Brookmeyer and Crowley 法を用いた。

（表 2.7.6.1-13 及び添付資料 5.3.5.3.1 の Table 3.4 を引用）

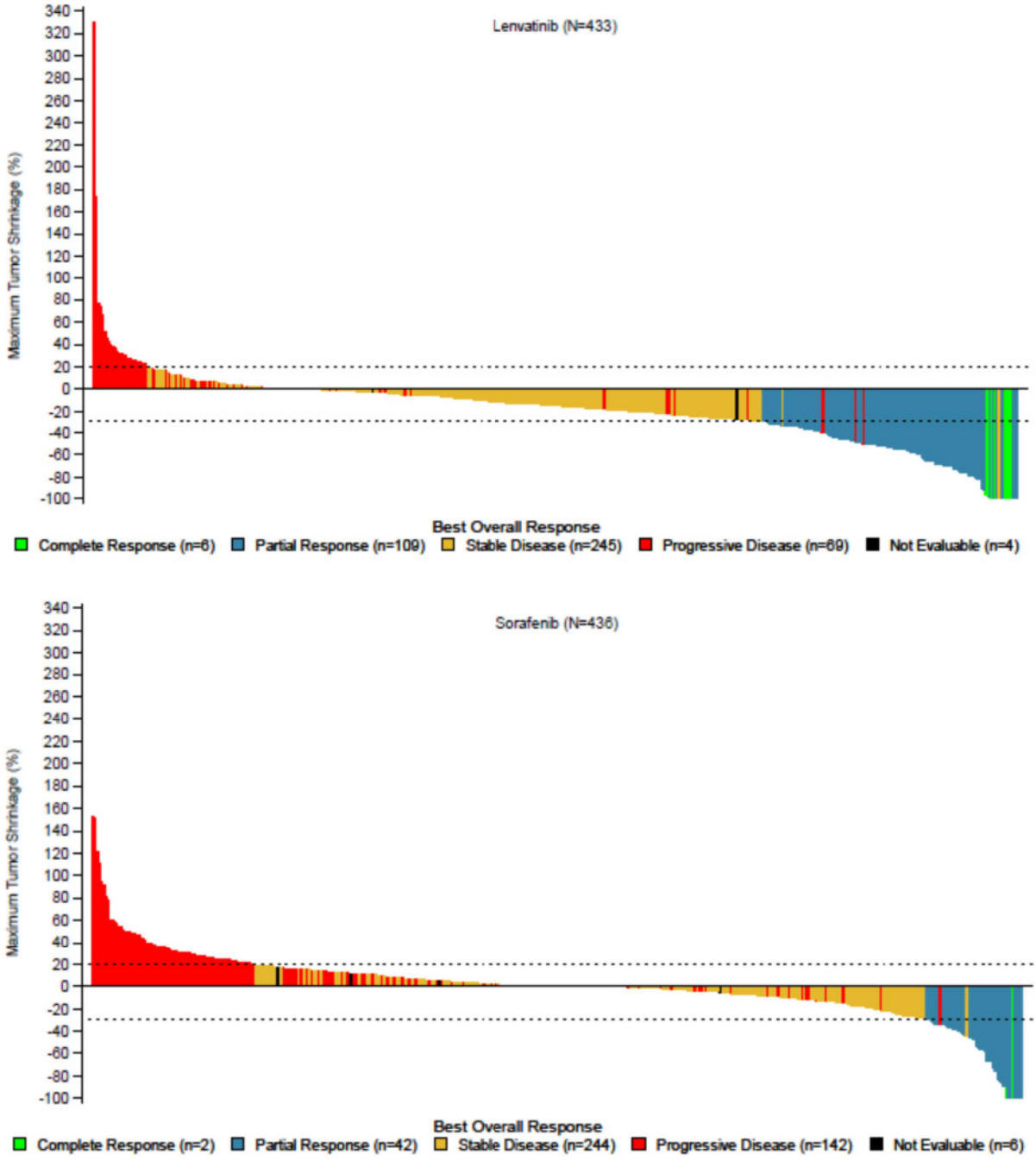


図 2.7.3-14　標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（FAS 全体集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set.

（図 2.7.6.1-5 を引用）

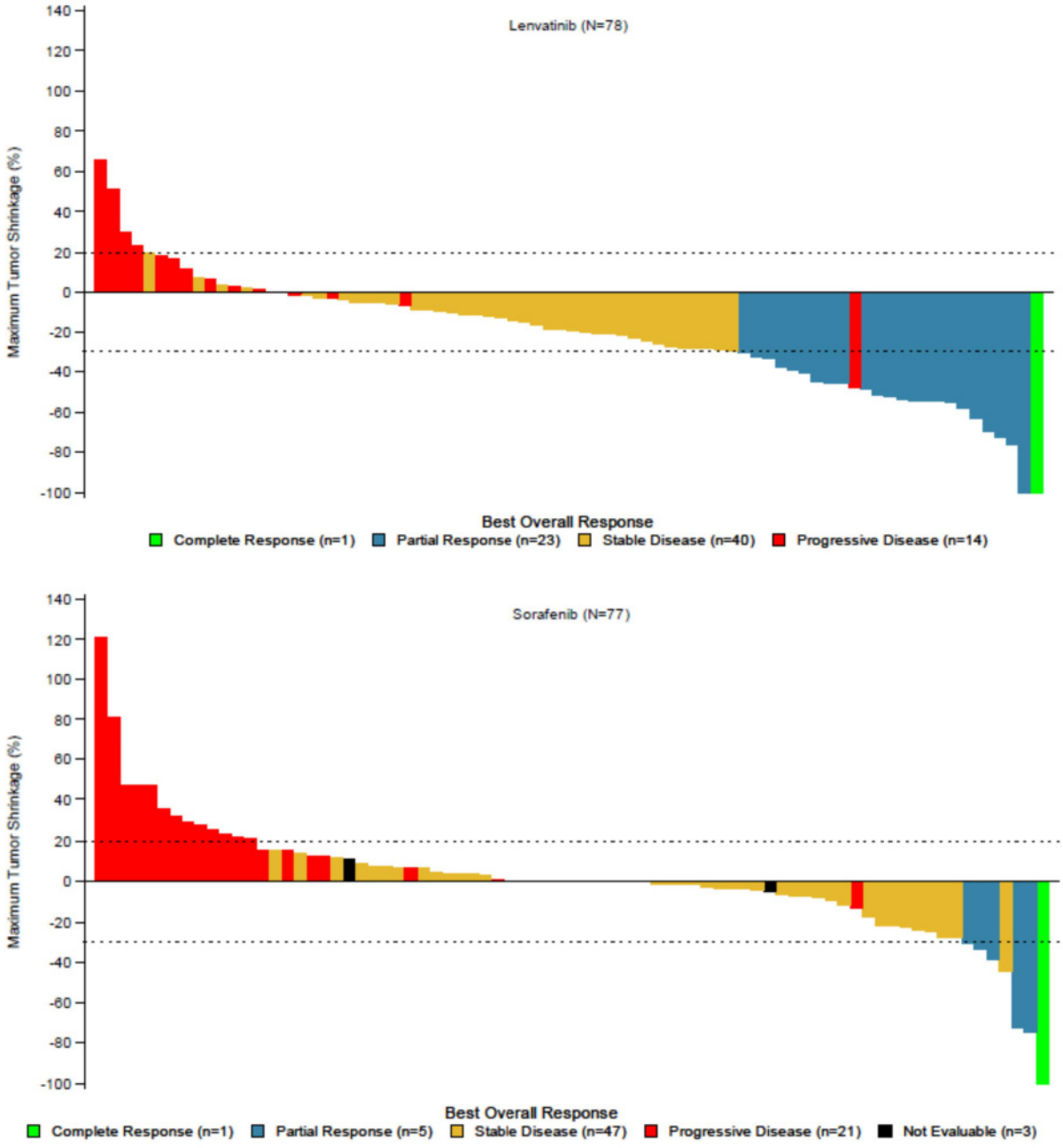


図 2.7.3-15　標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（FAS 日本人集団）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set.

（添付資料 5.3.5.3.1 の Figure 3.4 を引用）

国際共同 202 試験

FAS を対象とした mRECIST を用いた主治医判定及び第三者判定による抗腫瘍評価の結果を表 2.7.3-27 に，mRECIST を用いた第三者判定による標的病変径和のベースラインから最小値への変化率を図 2.7.3-16 に示した。本治験では完全奏効（CR）の被験者はみられなかったが，ORR（95%信頼区間）は 37.0%（23.2，52.5）であった。

表 2.7.3-27　抗腫瘍効果（FAS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

	46 例 [a]	
	主治医判定	第三者判定
BOR，例数（%）		
CR	0 (0.0)	0 (0.0)
PR	17 (37.0)	17 (37.0)
SD	21 (45.7)	19 (41.3)
PD	5 (10.9)	6 (13.0)
NE	3 (6.5)	4 (8.7)
ORR，例数（%）	17 (37.0)	17 (37.0)
95%信頼区間 [b]	(23.2, 52.5)	(23.2, 52.5)
DCR（8 週以上），例数（%）	38 (82.6)	36 (78.3)
95%信頼区間 [b]	(68.6, 92.2)	(63.6, 89.1)
DCR（16 週以上），例数（%）	32 (69.6)	32 (69.6)
95%信頼区間 [b]	(54.2, 82.3)	(54.2, 82.3)

BOR = best overall response, CR = complete response, DCR = disease control rate, NE = not evaluable, ORR = objective response rate, PD = progressive disease, PR = partial response, SD = stable disease.
a:　本薬 12 mg QD を経口投与
b:　2 項分布を用いた正確な 95%信頼区間

（添付資料 5.3.5.2.1 の Table 43 を引用）

PPS を対象とし，mRECIST を用いた第三者判定による ORR（95%信頼区間）は 41.5%（26.3, 57.9）であった（表 2.7.6.2-18）。

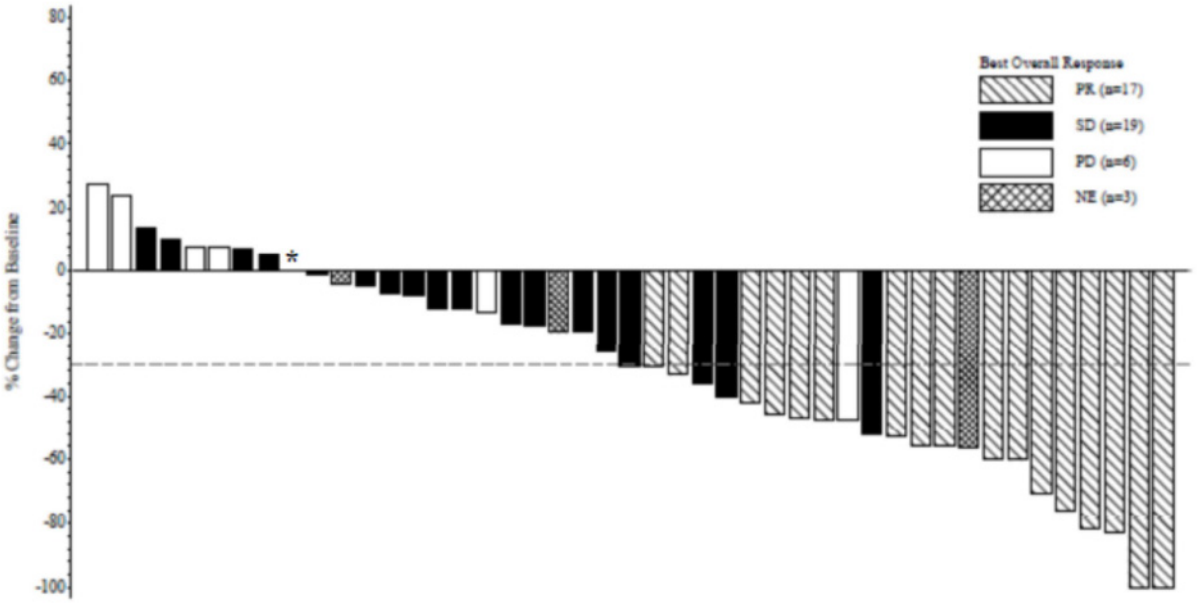


図 2.7.3-16　標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（FAS）（国際共同 202 試験；第 2 相パート）

FAS = Full Analysis Set.

（添付資料 5.3.5.2.1 の Figure 16 を引用）

2.7.3.3.2.5.2 病勢コントロール率（DCR）

国際共同 304 試験

全体集団における DCR（mRECIST を用いた主治医判定）は本薬群では 75.5%（361/478 例），ソラフェニブ群では 60.5%（288/476 例）であった（*P*<0.00001；Cochran-Mantel-Haenszel 検定，オッズ比［95%信頼区間］：2.05［1.54，2.71）。

日本人集団における DCR（mRECIST を用いた主治医判定）についても，本薬群では 79.0%（64/81 例），ソラフェニブ群では 60.9%（53/87 例）であり，全体集団の結果と同様の傾向が示された（オッズ比［95%信頼区間］：2.42［1.20，4.87］）。

国際共同 202 試験

PPS を対象とし，mRECIST を用いた第三者判定による DCR（8 週以上）は 87.8%（36/41 例），95%信頼区間（73.8，95.9）であった。

また，FAS を対象とし，mRECIST を用いた第三者判定による DCR（8 週以上）は 78.3%（36/46 例）であった（表 2.7.3-27）。

2.7.3.3.2.5.3 臨床的有用率（CBR）

国際共同 304 試験

全体集団における CBR（mRECIST を用いた主治医判定）は本薬群では 59.0%（282/478 例），ソラフェニブ群では 38.4%（183/476 例）であった（*P*<0.00001；Cochran-Mantel-Haenszel 検定，