項　　目	内　　容
	ていない場合，疼痛を伴う非標的病変の骨転移に対して，2 病変まで緩和的放射線治療を許容することとした。 (2)肝細胞癌に対する全身化学療法，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），ホルモン療法又は全ての局所療法（例；PEI，RFA，TACE 等）。抗 B 型肝炎ウイルス（HBV）治療を受けている被験者は治験責任医師又は治験分担医師の判断で治療の継続ができることとした。 (3)他の治験薬 (4)抗血小板薬及びワルファリン等の INR モニタリングを要する抗凝固薬（低分子量ヘパリンや第 X 因子阻害剤等の INR モニタリングが不要な治療は許容した） 併用制限療法及び薬剤： 合併症又は有害事象に対する治療，あるいは症状改善のための治療（血液製剤，輸血，輸液，抗生物質，ステロイド剤，止瀉薬及び精神安定剤等）の併用については禁止しなかった。これらの薬剤及び治療を併用する際には，治験責任医師又は治験分担医師の判断で使用することができることとした。
観察・検査項目及び実施スケジュール	表 2.7.6.1-2（無作為化前～無作為化期）及び表 2.7.6.1-3（継続期）参照
評価項目	有効性： 主要評価項目：OS 副次評価項目：PFS，TTP，ORR，EORTC QLQ-C30，HCC 用質問票（HCC18）及び generic 質問票 EQ-5D-3L による HRQoL 探索的評価項目：DCR，CBR なお，腫瘍評価は無作為化日から増悪が確認されるまで 8 週ごとに mRECIST（肝外病変は RECIST 1.1）を用いて主治医判定により行った。生存調査は 12 週ごとに行った。 安全性： 有害事象（CTCAE v4.0），血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見，心エコー（又は MUGA） 薬物動態： 本薬群の被験者を対象に血漿中レンバチニブ濃度を測定した。
解析方法	有効性： *中間解析*： 本治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%及び 70%が認められた後に中間解析（計 2 回）を実施することを事前に計画した。安全性及び有効性のモニタリングは，データモニタリング委員会（DMC）によって実施され，DMC の機能とメンバーは DMC 手順書に記載した。 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。第 1 回中間解析は，両投与群で約 210 例の死亡イベント（目標イベント数の 30%）が観察された時点で実施した。DMC はそのデータのレビューに基づき，必要に応じて，試験変更を勧告することができることとした（210

項　　目	内　　容

イベントを観察するには，約 16 ヵ月かかると推定した）。第 2 回中間解析は，両投与群で約 490 例の死亡イベント（目標イベント数の 70%）が観察された時点で実施した（490 イベントを観察するには，約 26 ヵ月かかると推定した）。

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以下に示す。

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

本治験チームは投与群ごとの集団での要約にアクセスしないこととした。中間解析は，独立した統計報告チームが実施した。定期的な安全性モニタリングは DMC が実施した。試験を継続するか，futility のために中止するかの勧告は，非盲検下での OS の中間解析及び重要な安全性項目のレビューに基づき DMC が行った。

有効性の主要評価項目の解析：

以下の仮説検定を行い，本薬群とソラフェニブ群の OS を比較した。

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)

ここで，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。

本薬群とソラフェニブ群間の OS に対する非劣性検定は，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。HR（本薬/ソラフェニブ）の両側 95%信頼区間を用いて，主要評価項目の OS に対する非劣性検定を行った。投与群を因子とし，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，HR とその両側 95%信頼区間を推定した。

OS に対する優越性検定は，上記で定義した層別因子による層別 log-rank 検定を用いて行うこととした。OS に対する優越性検定は，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。

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った。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

項　　目	内　　容
	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。 OS の中央値，選択した時点における生存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。選択する時点は，治験中に観察される OS によって決め，その詳細は解析計画書で規定した。OS に対する各投与群の Kaplan-Meier 推定値を経時的にプロットした。 *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% 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*： 全ての副次評価項目の解析は，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 OS に対する非劣性検定が検証された場合，副次評価項目の解析に対する第 1 種の過誤確率を α=0.05（両側）に制御するために，閉手順を用いた。副次的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 5%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。選択する時点は，治験中に観察される PFS によって決め，その詳細は解析計画書で規定した。PFS に対する各投与群の Kaplan-Meier 推定値を経時的にプロットした。 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

項　　目	内　　容
	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 と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.　HRQoL QLQ-C30 質問票（第 3.0 版）はがん患者に対する generic HRQoL 尺度であり，全般的健康状態/QoL スケール，5 項目の機能的スケール，3 項目の症状スケール，1 項目の症状及び疾患と治療の費用的影響の評価から構成される。QLQ-HCC18 は QLQ-C30 を増補したものであり，HCC 関連 HRQoL 項目の感度と特異度を強化するため開発された 18 項目の HCC 特異的な追加モジュールである。HCC18 は 6 項目の疲労，身体イメージ，黄疸，栄養状態，疼痛及び発熱に関したスケール及び 2 項目の性生活，腹部膨満から構成される。 QLQ-C30 及び HCC18 から得られるスケールの全ては 0 から 100 の範囲である。全体の HRQoL と機能的スケールは，より高いスコアがより良い HRQoL と相関している一方で，症状に対するスケールではより高いスコアがより悪い HRQoL を表している。 EQ-5D-3L generic QoL 質問票は 5 つの側面から構成されている：移動の程度，身の回りの管理，普段の活動，痛み/不快感及び不安/ふさぎ込み。各側面は，(1) 問題ない，(2) いくらか問題がある，(3) 極めて問題があるの 3 つの段階がある。したがって，最終的なスコアは 243 の可能な健康状態の組み合わせから構成される。各状態に対する効用値は，一般集団から導き出された選好ウェイトのセット（換算表）に基づいて割り当てられる。 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。FDA と EMA PRO ガイドラインに従い，別途事前に規定された HRQoL 解析を実施し，別途作成する解析計画書と HRQoL 報告書に詳述することとした。EQ-5D-3L のスコアリングと医療経済分析のための効用値の算出についても別途解析を行い，HRQoL 報告書に記載することとした。 *有効性の探索的評価項目の解析*： 有効性の探索的評価項目のための多重性の調整は行わなかった。 本薬群とソラフェニブ群間の DCR（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，ORR と同様の手順を用いて評価した。 CBR 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。CBR の投与群間の統計学的有意差は，無作為化層別因子を層とした 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。CBR 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。 安全性： 全ての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に投与群ごとに行った。安全性データは，実際に投与された薬剤に基づき要約した。治験薬投与後に認められた有

項　　目	内　　容
	害事象及び重篤な有害事象の発現率を集計した。臨床検査値，バイタルサイン，12 誘導心電図，左心室駆出分画率（LVEF）を含む心エコー（又は MUGA）の結果を，要約統計量を用いて集計した。 薬物動態： 血漿中レンバチニブ濃度データを基に，母集団薬物動態解析法により母集団薬物動態パラメータを推定した。
症例数の設定根拠	症例数設定は，OS の比較において，ソラフェニブ群に対する本薬群の非劣性及び優越性を検出するために必要な目標イベント数に主に基づく。 以下の仮定に基づき，必要な目標イベント数を推定した。 ・OS に指数分布を仮定し，ソラフェニブ群の推定される OS の中央値を約 10 ヵ月とすると，HR=0.8 を得る目的から導かれる 2.5 ヵ月の延長は，臨床的に著しく有益である ・OS に対し，対数 HR における 95%信頼区間 lower limit の方法による非劣性検定を用いて，真の HR を 0.8 と仮定し，非劣性マージンを 1.08（プラセボに対してソラフェニブが示した治療効果の 60%維持に相当）としたときの，非劣性を検証するための本試験の検出力は約 97% である ・優越性検定を用いて，真の HR を 0.8 と仮定したときの，ソラフェニブ群に対する本薬群の優越性を検証するための本試験の検出力は約 82%である。全体の有意水準を両側 0.05 と設定した。 これらの仮定に基づくと，PPS における必要イベント数は，約 666 イベント（死亡）と推定される。重大な治験実施計画書逸脱による PPS 除外例を約 5%と仮定すると，FAS において，主要な解析時に約 700 イベント（死亡）が必要である。見積もりにあたっては，2 回の中間解析（それぞれ目標イベント数の 30%及び 70%時点）を考慮した。この目標イベント数を観察するためには，症例登録を約 39 例／月と仮定すると，脱落を加味して約 940 例の無作為化（無作為化の比率を 1:1 とすると，各群で少なくとも 470 例）が必要となる。 OS の最終解析は，目標イベント数が観察された時点で実施する。この時点までにかかる期間は，約 36 ヵ月（登録期間 24 ヵ月，追跡調査期間 12 ヵ月）と推定される。治験の進行中に死亡例数を確認し，FAS において両群で目標イベント数である 700 イベント（重大な治験実施計画書逸脱の割合を約 5%と仮定すると，PPS において約 666 イベントと推定される）が観察された時点で解析を実施することとした。
目標症例数	各群 470 例，約 940 例
実施施設	21 ヵ国（米国，カナダ，英国，イタリア，スペイン，ドイツ，フランス，ベルギー，ポーランド，ロシア，イスラエル，日本，韓国，台湾，中国，シンガポール，香港，タイ，マレーシア，フィリピン，オーストラリア），183 施設
実施期間	2013 年 3 月～2016 年 11 月（データカットオフ日）

表 2.7.6.1-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国際共同 304 試験；無作為化前～無作為化期）

	無作為化前		無作為化期 各サイクル 28 日間								
	スクリーニング	ベースライン	治療期間								追跡調査
期間（日）	–21～–2	–1	第 1 サイクル			第 2 サイクル		第 3～最終サイクル		中止時来院	
			1	8	15	1	15	1	15		
調査項目											
文書同意取得	X										
選択/除外基準の確認	X	X									
無作為化			X								
人口統計学的特性	X										
ECOG-PS	X	X				X		X		X	
NYHA	X										
BCLC 分類／TNM 分類	X										
病歴／手術歴	X	X									
上部消化管内視鏡検査	X										
ウイルス検査（HIV Ab，HCV Ab，HBsAg）	X										
電話連絡又は来院				X							
バイタルサイン，体重	X	X	X		X	X	X	X	X	X	
身体所見	X	X			X	X		X		X	
12 誘導心電図	X		X			X		X		X	
MUGA 又は心エコー	X									X	
血液生化学検査及び血液学的検査	X	X			X	X	X	X		X	

表 2.7.6.1-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国際共同 304 試験；無作為化前～無作為化期）（続き）

	無作為化前		無作為化期 各サイクル 28 日間								
	スクリーニング	ベースライン	治療期間								追跡調査
期間（日）	–21～–2	–1	第 1 サイクル			第 2 サイクル		第 3～最終サイクル		中止時来院	
			1	8	15	1	15	1	15		
調査項目											
尿検査	X	X			X	X	X	X	X	X	
妊娠検査	X	X								X	
Child-Pughスコア	X	X				X		X		X	
HRQoL		X				X		X		X	
血液凝固検査（INR）	X	X				X		X		X	
特殊検査	X					X		X		X	
アンモニア検査（院内検査）	X										
PK解析用採血			X		X	X		X			
バイオマーカー（血清）解析用採血			X		X	X		X		X	
バイオマーカー（血漿）解析用採血			X		X	X		X		X	
腫瘍評価：CT／MRI	X		胸部 CT，腹部／骨盤及びスクリーニング時に病変が確認されたその他の部位，更に新たな病変が疑われる部位の CT／MRI を無作為化日から疾患の進行が認められるまで 8 週ごと又は臨床的に必要な場合はそれより短い間隔で実施する。医学的に禁忌でなければ，スクリーニングとその後の全ての評価時点で肝臓の 3 相造影 CT／MRI を実施する。							X	X
脳スキャン	X		脳スキャンは臨床的に必要と判断された場合に実施する。								

表 2.7.6.1-2　観察・検査項目及び実施スケジュール（国際共同 304 試験；無作為化前～無作為化期）（続き）

	無作為化前		無作為化期 各サイクル 28 日間								
	スクリーニング	ベースライン	治療期間								追跡調査
期間（日）	–21～–2	–1	第 1 サイクル			第 2 サイクル		第 3～最終サイクル		中止時来院	
			1	8	15	1	15	1	15		
調査項目											
保存された腫瘍又はスライド	X										
生存調査	全期間										
PG解析用採血			X								
治験薬投与			レンバチニブ 1 日 1 回投与，ソラフェニブ 1 日 2 回投与								
併用療法	全期間										
有害事象/重篤な有害事象	全期間										

表 2.7.6.1-3　観察・検査項目及び実施スケジュール（国際共同 304 試験；継続期）

	継続期			
	治療期間			追跡調査
期間（日）	第 1～最終サイクル		中止時来院	
	1	15		
調査項目				
ECOG-PS	X		X	
バイタルサイン，体重	X	X	X	
身体所見	X		X	
12誘導心電図	X		X	
MUGA又は心エコー			X	
血液学的検査及び血液生化学検査	X		X	
尿検査	X	X	X	
妊娠検査			X	
Child-Pugh スコア	X		X	
HRQoL調査	X		X	
血液凝固検査（INR）	X		X	
特殊検査	X		X	
バイオマーカー（血清）解析用採血	X		X	
バイオマーカー（血漿）解析用採血	X		X	
腫瘍評価 CT／MRI	胸部CT，腹部/骨盤及びスクリーニング時に病変が確認されたその他の部位，更に新たな病変が疑われる部位のCT／MRIを無作為化日から疾患の進行が認められるまで8週ごと又は臨床的に必要な場合はそれより短い間隔で実施する。医学的に禁忌でなければ，スクリーニングとその後の全ての評価時点で肝臓の3相造影CT／MRIを実施する。		X	X

表 2.7.6.1-3　観察・検査項目及び実施スケジュール（国際共同 304 試験；継続期）（続き）

	継続期			
	治療期間			追跡調査
期間（日）	第1～最終サイクル		中止時来院	
	1	15		
調査項目				
脳スキャン	脳スキャンは臨床的に必要と判断された場合に実施する。			
生存調査	全期間			
治験薬投与	レンバチニブ 1日1回投与，ソラフェニブ1日2回投与			
併用療法	全期間			
有害事象/重篤な有害事象	全期間			

.

2.7.6.1.2 被験者の内訳

本治験では，1492 例がスクリーニングされ，954 例の被験者が無作為化された（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.1.1）。

無作為化された被験者の内訳及び投与中止理由を表 2.7.6.1-4 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 2.7.6.1-4 被験者の内訳及び投与中止理由（国際共同 304 試験）

	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	合計 954 例
無作為化された例数	478 (100.0)	476 (100.0)	954 (100.0)
未投与例	2 (0.4)	1 (0.2)	3 (0.3)
投与例	476 (99.6)	475 (99.8)	951 (99.7)
データカットオフ時点で投与継続 [a]	27 (5.6)	25 (5.3)	52 (5.5)
投与中止例	451 (94.4)	451 (94.7)	902 (94.5)
投与中止の主な理由			
病勢進行	311 (65.1)	347 (72.9)	658 (69.0)
有害事象	63 (13.2)	43 (9.0)	106 (11.1)
被験者の都合	28 (5.9)	15 (3.2)	43 (4.5)
追跡不能	3 (0.6)	1 (0.2)	4 (0.4)
管理/その他			
同意撤回	9 (1.9)	5 (1.1)	14 (1.5)
妊娠	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
その他	37 (7.7)	40 (8.4)	77 (8.1)
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)	164 (17.2)

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

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.1.5 を引用）

2.7.6.1.3 解析対象集団

解析対象集団の内訳を表 2.7.6.1-5 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）全例を FAS とし，このうち，治験薬が投与された 951 例（本薬群 476 例，ソラフェニブ群 475 例）を安全性解析対象集団とした。

表 2.7.6.1-5　解析対象集団（無作為化例）（国際共同 304 試験）

	本薬群	ソラフェニブ群	合計
無作為化された例数	478	476	954
FAS	478 (100.0)	476 (100.0)	954 (100.0)
PPS	467 (97.7)	462 (97.1)	929 (97.4)
安全性解析対象集団	476 (99.6)	475 (99.8)	951 (99.7)
薬物動態解析対象集団	468 (97.9)	0 (0.0)	468 (49.1)

FAS = Full Analysis Set, PPS = Per Protocol Set.
数字は例数，（　）内は各投与群の無作為化例数に対する割合（%）
（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.3 を引用）

2.7.6.1.4　被験者背景

FAS（954 例）の被験者背景の要約を表 2.7.6.1-6 に，疾患特性の要約を表 2.7.6.1-7 に示した。また，前治療歴の要約を表 2.7.6.1-8 に示した。

年齢の平均値は 61.3 歳，性別の割合は男性 84.5%（806/954 例），女性 15.5%（148/954 例）であり，男性の被験者が多かった。地域の割合は「欧州などの西洋諸国，北米，その他の地域」が 32.9%（314/954 例），「アジア太平洋地域」が 67.1%（640/954 例）であった。体重の分布は 60 kg 未満 31.3%（299/954 例），60 kg 以上 68.7%（655/954 例）であった。ECOG-PS は，PS 0 が 63.4%（605/954 例），PS 1 が 36.6%（349/954 例）であった。Child-Pugh スコアは，スコア 5 が 76.0%（725/954 例），スコア 6 が 23.2%（221/954 例），スコア 7 が 0.7%（7/954 例），スコア 8 が 0.1%（1/954 例）であった。腫瘍部位の数は，1 が 43.4%（414/954 例），2 が 36.7%（350/954 例），3 以上が 19.8%（189/954 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，「あり」が 69.7%（665/954 例），「なし」が 30.3%（289/954 例）であった。最初の診断からの平均期間は，22.2 ヵ月であった。肝細胞癌の要因は，B 型肝炎が 50.2%（479/954 例），C 型肝炎が 22.7%（217/954 例），アルコール性肝障害が 6.0%（57/954 例），その他が 7.3%（70/954 例）であった。BCLC 分類は，Stage B が 20.5%（196/954 例），Stage C が 79.5%（758/954 例）であった。

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，89.0 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 56.7%（541/954 例），200 ng/mL 以上は 42.9%（409/954 例）であった。

表 2.7.6.1-6　被験者背景の要約（FAS）（国際共同 304 試験）

	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	合計 954 例
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	61.3 (11.69)	61.2 (12.01)	61.3 (11.84)
中央値	63.0	62.0	62.0
最小値，最大値	20, 88	22, 88	20, 88
年齢の分布			
65 歳未満	270 (56.5)	283 (59.5)	553 (58.0)
65 歳以上 75 歳未満	150 (31.4)	126 (26.5)	276 (28.9)
75 歳以上	58 (12.1)	67 (14.1)	125 (13.1)
性別			
男性	405 (84.7)	401 (84.2)	806 (84.5)
女性	73 (15.3)	75 (15.8)	148 (15.5)
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)	314 (32.9)
アジア太平洋地域 [a]	321 (67.2)	319 (67.0)	640 (67.1)
人種			
White	135 (28.2)	141 (29.6)	276 (28.9)
Black or African American	7 (1.5)	6 (1.3)	13 (1.4)
Asian	334 (69.9)	326 (68.5)	660 (69.2)
Japanese	80 (16.7)	86 (18.1)	166 (17.4)
Chinese	158 (33.1)	157 (33.0)	315 (33.0)
Other Asian	96 (20.1)	83 (17.4)	179 (18.8)
American Indian or Alaskan Native	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
Other	1 (0.2)	2 (0.4)	3 (0.3)
体重（kg） [b]			
平均値（標準偏差）	68.6 (16.32)	68.1 (13.90)	68.3 (15.16)
中央値	66.2	67.0	66.9
最小値，最大値	39, 142	39, 123	39, 142
体重の分布 [b]			
60 kg 未満	153 (32.0)	146 (30.7)	299 (31.3)
60 kg 以上	325 (68.0)	330 (69.3)	655 (68.7)
身長（cm）			
被験者数	475	472	947
平均値（標準偏差）	167.1 (8.52)	167.2 (8.39)	167.2 (8.45)
中央値	167.6	168.0	168.0
最小値，最大値	140, 198	140, 196	140, 198

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　　（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1 を引用）

表 2.7.6.1-7　疾患特性の要約（FAS）（国際共同 304 試験）

	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	合計 954 例
ECOG-PS			
0	304 (63.6)	301 (63.2)	605 (63.4)
1	174 (36.4)	175 (36.8)	349 (36.6)
Child-Pugh スコア			
5	368 (77.0)	357 (75.0)	725 (76.0)
6	107 (22.4)	114 (23.9)	221 (23.2)
7	3 (0.6)	4 (0.8)	7 (0.7)
8	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
BCLC 分類			
Stage B	104 (21.8)	92 (19.3)	196 (20.5)
Stage C	374 (78.2)	384 (80.7)	758 (79.5)
腫瘍部位の数			
1	207 (43.3)	207 (43.5)	414 (43.4)
2	167 (34.9)	183 (38.4)	350 (36.7)
3 以上	103 (21.5)	86 (18.1)	189 (19.8)
肉眼的門脈侵襲			
あり	109 (22.8)	90 (18.9)	199 (20.9)
なし	369 (77.2)	386 (81.1)	755 (79.1)
肝外転移			
あり	291 (60.9)	295 (62.0)	586 (61.4)
なし	187 (39.1)	181 (38.0)	368 (38.6)
肉眼的門脈侵襲及び／又は肝外転移			
あり	329 (68.8)	336 (70.6)	665 (69.7)
なし	149 (31.2)	140 (29.4)	289 (30.3)
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)	22.2 (32.49)
中央値	8.2	9.0	8.5
最小値，最大値	0, 180	0, 250	0, 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（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1，Table 14.1.4.2 を引用）

表 2.7.6.1-7　疾患特性の要約（FAS）（国際共同 304 試験）（続き）

	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例	合計 954 例
肝細胞癌の要因			
B 型肝炎	251 (52.5)	228 (47.9)	479 (50.2)
C 型肝炎	91 (19.0)	126 (26.5)	217 (22.7)
アルコール性肝障害	36 (7.5)	21 (4.4)	57 (6.0)
その他	38 (7.9)	32 (6.7)	70 (7.3)
不明	62 (13.0)	69 (14.5)	131 (13.7)
ベースライン時の血清中 AFP 値（ng/mL）			
被験者数	471	463	934
平均値（標準偏差）	17507.5 (105137.39)	16678.5 (94789.46)	17096.5 (100088.76)
中央値	133.1	71.2	89.0
最小値，最大値	0, 1567470	0, 1446396	0, 1567470
ベースライン時の血清中 AFP 値			
200 ng/mL 未満	255 (53.3)	286 (60.1)	541 (56.7)
200 ng/mL 以上	222 (46.4)	187 (39.3)	409 (42.9)
不明	1 (0.2)	3 (0.6)	4 (0.4)
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)	312 (32.7)
前治療			
肝細胞癌に対する前治療	327 (68.4)	344 (72.3)	671 (70.3)
放射線療法	49 (10.3)	60 (12.6)	109 (11.4)

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（%）

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.4.1，Table 14.1.4.2 を引用）

表 2.7.6.1-8　前治療歴の要約（FAS）（国際共同 304 試験）

	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例
前治療歴 [a]	327 (68.4)	344 (72.3)
前治療の種類の数		
1	144 (30.1)	149 (31.3)
2	118 (24.7)	119 (25.0)
3	44 (9.2)	56 (11.8)
4	14 (2.9)	15 (3.2)
5 以上	7 (1.5)	5 (1.1)
前治療の種類（重複集計）		
肝動注化学療法	22 (4.6)	35 (7.4)
肝動注（化学）塞栓療法	246 (51.5)	245 (51.5)
ラジオ波焼灼法（RFA）	90 (18.8)	110 (23.1)
凍結アブレーション法	1 (0.2)	1 (0.2)
経皮的エタノール注入療法（PEI）	15 (3.1)	19 (4.0)
肝切除	124 (25.9)	144 (30.3)
その他	85 (17.8)	72 (15.1)
前化学療法歴	16 (3.3)	16 (3.4)
前化学療法のレジメン数 [b]		
0	462 (96.7)	460 (96.6)
1	14 (2.9)	16 (3.4)
2	1 (0.2)	0 (0.0)
3 以上	1 (0.2)	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)
肝細胞癌に対する治療	10 (2.1)	8 (1.7)
術前補助化学療法	0 (0.0)	0 (0.0)
コンソリデーション療法	0 (0.0)	0 (0.0)
維持療法	0 (0.0)	0 (0.0)
不明	6 (1.3)	5 (1.1)

FAS = Full Analysis Set, PEI = percutaneous ethanol infusion, 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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.1.5.1，Table 14.1.5.2 を引用）

2.7.6.1.5 治験薬の暴露状況

治験薬（本薬，ソラフェニブ）の投与状況を表 2.7.6.1-9 に示した。

本薬群では，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。

表 2.7.6.1-9　治験薬の投与状況（安全性解析対象集団）（国際共同 304 試験）

	本薬群 476 例	ソラフェニブ群 475 例
投与期間（月）[a]		
平均値（標準偏差）	8.2 (7.04)	6.0 (6.47)
中央値	5.7	3.7
最小値，最大値	0.0, 35.0	0.1, 38.7
投与期間（月）の分布		
0 以上 1 未満	39 (8.2)	31 (6.5)
1 以上 2 未満	50 (10.5)	124 (26.1)
2 以上 4 未満	94 (19.7)	114 (24.0)
4 以上 6 未満	59 (12.4)	53 (11.2)
6 以上 8 未満	46 (9.7)	47 (9.9)
8 以上 12 未満	79 (16.6)	45 (9.5)
12 以上 18 未満	58 (12.2)	28 (5.9)
18 以上	51 (10.7)	33 (6.9)
相対用量強度（%）		
平均値（標準偏差）	87.5 (46.40)	83.0 (21.64)
中央値	98.2	96.4
最小値，最大値	14.4, 1000.0 [b]	15.8, 100.0
相対用量強度（%）の分布		
60%未満	59 (12.4)	106 (22.3)
60%以上 70%未満	42 (8.8)	24 (5.1)
70%以上 80%未満	45 (9.5)	36 (7.6)
80%以上 90%未満	41 (8.6)	30 (6.3)
90%以上 100%未満	91 (19.1)	118 (24.8)
100%	195 (41.0)	161 (33.9)
100%超	3 (0.6)	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。

（添付資料 5.3.5.3.2 の Table 4.1.1.1 を引用）

2.7.6.1.6 有効性の結果

2.7.6.1.6.1 全生存期間（OS）（主要評価項目）

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 2.7.6.1-10 に，OS の Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.1-1 に示した。

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］）。

表 2.7.6.1-10　全生存期間（OS）の結果（FAS）（国際共同 304 試験）

	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例
イベント（死亡）例，例数（%）	351 (73.4)	350 (73.5)
打ち切り例，例数（%）	127 (26.6)	126 (26.5)
追跡不能	5 (1.0)	11 (2.3)
被験者の同意撤回	13 (2.7)	8 (1.7)
データカットオフ時の生存例	109 (22.8)	107 (22.5)
OS（月）		
中央値（95%信頼区間）[a]	13.6 (12.1, 14.9)	12.3 (10.4, 13.9)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	6.9 (6.1, 7.8)	6.1 (5.3, 6.9)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	26.9 (24.5, 30.1)	25.4 (22.0, 30.2)
層別 Cox 回帰モデルに基づくハザード比（95%信頼区間）[b, c]	0.92 (0.79, 1.06)	
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)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	55.0 (50.4, 59.4)	50.0 (45.4, 54.5)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	40.8 (36.3, 45.2)	36.6 (32.2, 41.0)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	29.9 (25.6, 34.2)	26.2 (22.1, 30.5)

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。

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 14.2.1.1 を引用）

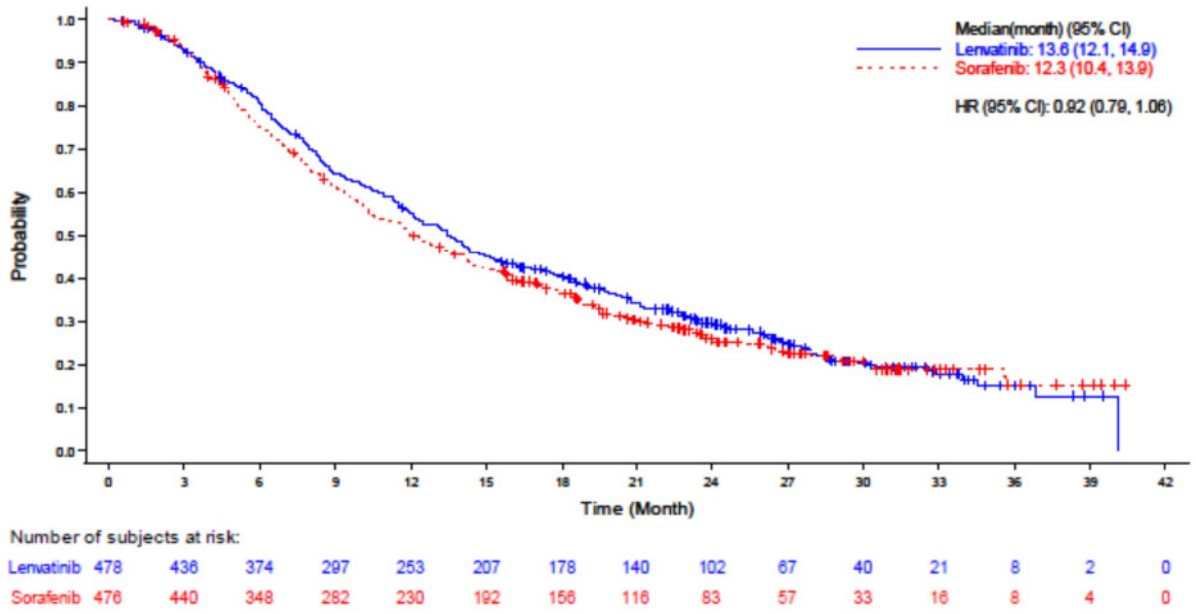


図 2.7.6.1-1　全生存期間（OS）の Kaplan-Meier プロット（FAS）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set, OS = overall survival.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.1.1 を引用）

OS について，年齢（65 歳未満，65 歳以上 75 歳未満，75 歳以上），性別（男性，女性），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」）（中国，中国以外の地域），肉眼的門脈侵襲（あり，なし），肝外転移（あり，なし），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），ベースライン時の血清中 AFP 値（200 ng/mL 未満，200 ng/mL 以上），肝細胞癌の要因（B 型肝炎，C 型肝炎，アルコール性肝障害），BCLC 分類（Stage B，Stage C），後治療（anticancer therapy，anticancer procedures，anticancer medication）別の Forest プロットを図 2.7.6.1-2 に示した。

ソラフェニブ群に対する本薬群のハザード比の点推定値は，ほとんどの部分集団で 1 未満であったことから，部分集団を通して一貫して良好な結果が示された。

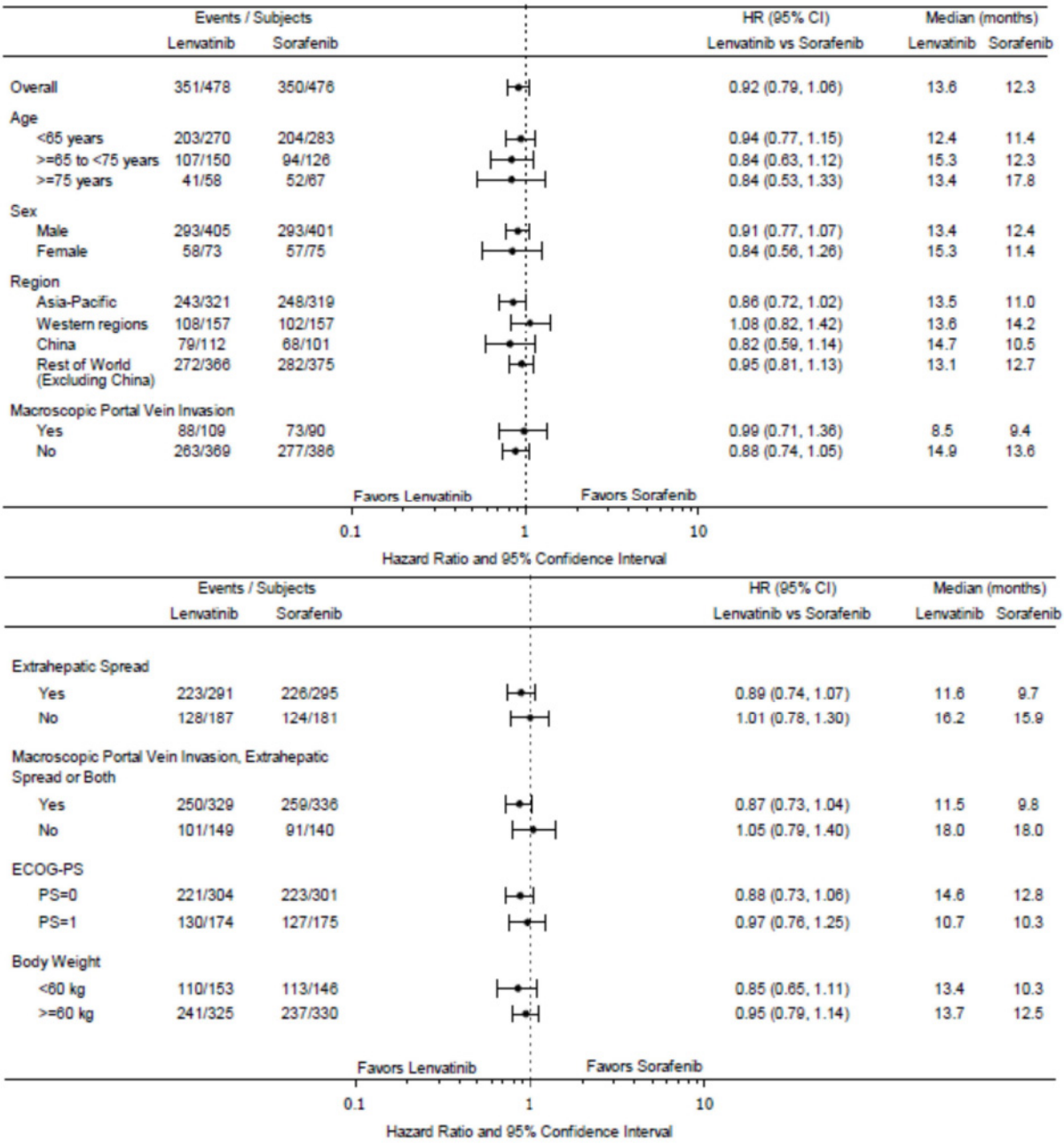


図 2.7.6.1-2　全生存期間（OS）における Forest プロット（FAS）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set,　OS = overall survival.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.4.1 を引用）

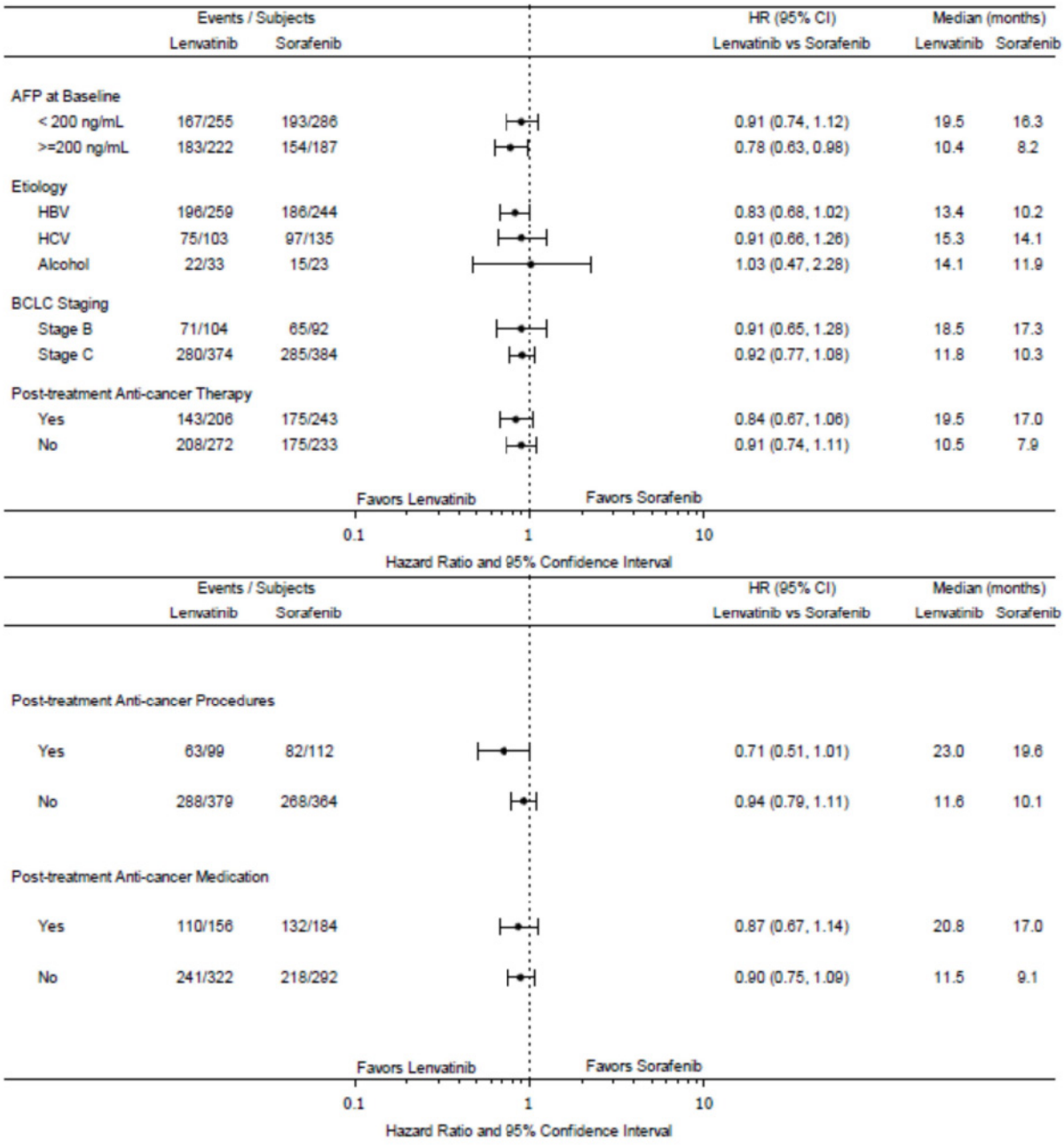


図 2.7.6.1-2　全生存期間（OS）における Forest プロット（FAS）（国際共同 304 試験）（続き）

FAS = Full Analysis Set,　OS = overall survival.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.4.1 を引用）

2.7.6.1.6.2 無増悪生存期間（PFS）（副次評価項目）

mRECIST を用いた主治医判定による PFS の結果を表 2.7.6.1-11 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.1-3 に示した。

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 の延長が認められた（*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］）。

表 2.7.6.1-11　無増悪生存期間（PFS）の結果（FAS）（国際共同 304 試験）

	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例
イベントを発生した被験者数，例数（%）	349 (73.0)	367 (77.1)
PD	308 (64.4)	343 (72.1)
死亡	41 (8.6)	24 (5.0)
打ち切り例，例数（%）	129 (27.0)	109 (22.9)
ベースライン後の腫瘍評価がない	23 (4.8)	21 (4.4)
2 回以上の評価欠測後に死亡又は進行	4 (0.8)	1 (0.2)
新たな抗がん剤治療を開始	10 (2.1)	14 (2.9)
データカットオフ時で進行せずに生存	26 (5.4)	24 (5.0)
投与中止時で進行せずに生存	66 (13.8)	49 (10.3)
PFS（月）		
中央値（95%信頼区間）[a]	7.4 (6.9, 8.8)	3.7 (3.6, 4.6)
第 1 四分位値（95%信頼区間）[a]	3.6 (3.5, 3.7)	1.9 (1.8, 1.9)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	14.3 (12.8, 16.4)	9.1 (7.4, 9.4)
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)	
P 値（層別 log-rank 検定）[c]	<0.00001	
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)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	30.8 (26.3, 35.5)	16.7 (13.2, 20.7)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	15.7 (12.0, 19.7)	13.1 (9.9, 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)

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。

d: PFS 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 14.2.2.1 を引用）

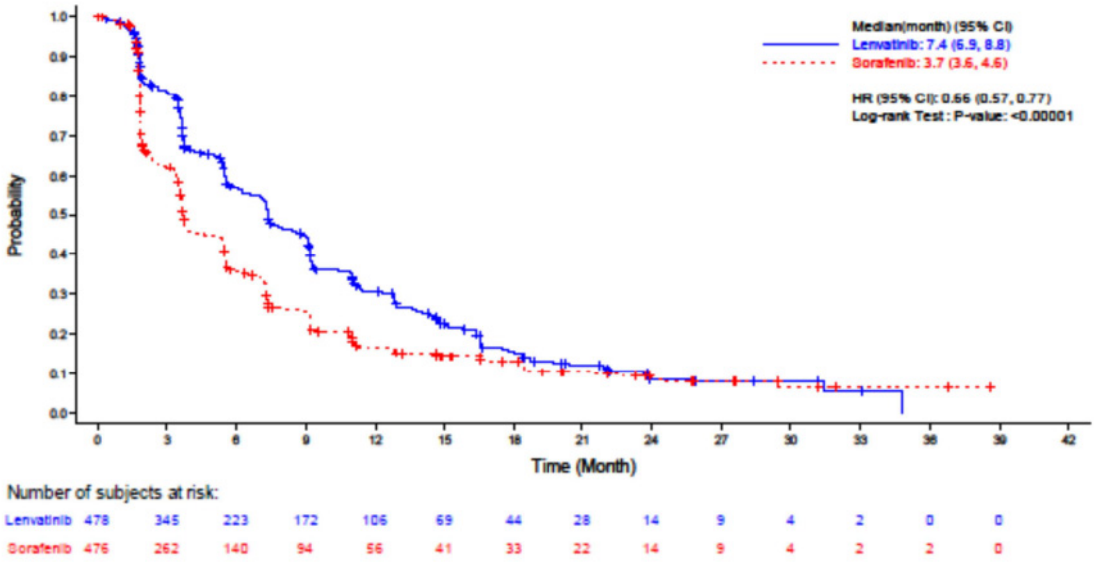


図 2.7.6.1-3　無増悪生存期間（PFS）の Kaplan-Meier プロット（FAS）（国際共同 304 試験）

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

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.2.1 を引用）

2.7.6.1.6.3　無増悪期間（TTP）（副次評価項目）

mRECIST を用いた主治医判定による TTP の結果を表 2.7.6.1-12 に，Kaplan-Meier プロットを図 2.7.6.1-4 に示した。

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 の延長が認められた（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］）。

表 2.7.6.1-12　無増悪期間（TTP）の結果（FAS）（国際共同 304 試験）

	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例
増悪例（PD），例数（%）	308 (64.4)	343 (72.1)
打ち切り例，例数（%）	170 (35.6)	133 (27.9)
ベースライン後の腫瘍評価がない	33 (6.9)	34 (7.1)
2 回以上の評価欠測後に進行	4 (0.8)	1 (0.2)
新たな抗がん剤治療を開始	10 (2.1)	14 (2.9)
データカットオフ時で進行せずに生存	26 (5.4)	24 (5.0)
投与中止時で進行せずに生存	97 (20.3)	60 (12.6)
TTP（月）		
中央値（95%信頼区間）[a]	8.9 (7.4, 9.2)	3.7 (3.6, 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)
第 3 四分位値（95%信頼区間）[a]	15.8 (13.7, 16.6)	9.2 (7.4, 11.0)
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)	
P 値（層別 log-rank 検定）[c]	<0.00001	
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)
12 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	65.2 (60.2, 70.1)	82.0 (77.9, 85.8)
18 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	81.6 (76.9, 85.8)	85.6 (81.6, 89.1)
24 ヵ月時点（95%信頼区間）[d]	89.5 (85.0, 93.1)	89.9 (86.0, 93.1)

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。

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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.3.1 を引用）

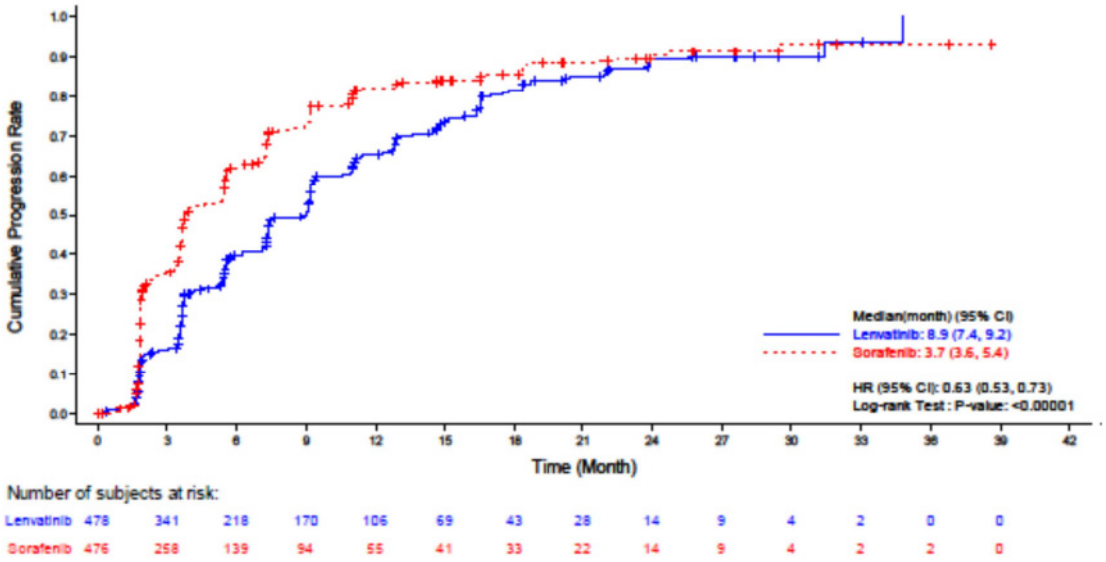


図 2.7.6.1-4　無増悪期間（TTP）の Kaplan-Meier プロット（FAS）（国際共同 304 試験）

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

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.3.1 を引用）

2.7.6.1.6.4　抗腫瘍効果

mRECIST を用いた主治医判定による抗腫瘍効果の結果を表 2.7.6.1-13 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 2.7.6.1-5 に示した。

2.7.6.1.6.4.1　客観的奏効率（ORR）（副次評価項目）

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。

2.7.6.1.6.4.2　病勢コントロール率（DCR）（探索的評価項目）

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］）。

2.7.6.1.6.4.3　臨床的有用率（CBR）（探索的評価項目）

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，オッズ比［95%信頼区間］：2.34［1.80，3.05］）。

表 2.7.6.1-13　抗腫瘍効果（FAS）（国際共同 304 試験）

	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例
BOR，例数（%）		
CR	6 (1.3)	2 (0.4)
PR	109 (22.8)	42 (8.8)
SD	246 (51.5)	244 (51.3)
durable SD[a]	167 (34.9)	139 (29.2)
PD	71 (14.9)	147 (30.9)
Unknown/NE	46 (9.6)	41 (8.6)
ベースライン時の腫瘍評価がない	1 (0.2)	0 (0.0)
ベースライン後の腫瘍評価がない	39 (8.2)	34 (7.1)
1 病変以上で評価不能	2 (0.4)	1 (0.2)
7 週未満の早期 SD	4 (0.8)	6 (1.3)
ORR，例数（%）	115 (24.1)	44 (9.2)
95%信頼区間[b]	(20.2, 27.9)	(6.6, 11.8)
両群間の差（%）[b]（95%信頼区間）	14.8 (10.2, 19.4)	
P 値（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）[c]	<0.00001	
オッズ比[b]（95%信頼区間）	3.13 (2.15, 4.56)	
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)
奏効例	115	44
平均値（標準偏差）	3.6 (3.45)	4.8 (4.95)
中央値	1.9	1.9
最小値，最大値	(1, 28)	(2, 26)
DCR，例数（%）	361 (75.5)	288 (60.5)
95%信頼区間[a]	(71.7, 79.4)	(56.1, 64.9)
両群間の差（%）[a]（95%信頼区間）	15.0 (9.2, 20.9)	
P 値（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）[c]	<0.00001	
オッズ比[c]（95%信頼区間）	2.05 (1.54, 2.71)	

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。

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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.4.1 を引用）

表 2.7.6.1-13　抗腫瘍効果（FAS）（国際共同 304 試験）（続き）

	本薬群 478 例	ソラフェニブ群 476 例
CBR，例数（%）	282 (59.0)	183 (38.4)
95%信頼区間 [a]	(54.6, 63.4)	(34.1, 42.8)
両群間の差（%）[a]（95%信頼区間）	20.6 (14.3, 26.8)	
P 値（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）[b]	<0.00001	
オッズ比 [b]（95%信頼区間）	2.34 (1.80, 3.05)	
奏効期間の中央値（月）		
奏効例	115	44
中央値（95%信頼区間）[c]	7.3 (5.6, 7.7)	11.2 (5.6, 16.6)

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:　95%信頼区間は漸近正規近似法に基づき算出した。

b:　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。

c:　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。

（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 14.2.4.1 を引用）

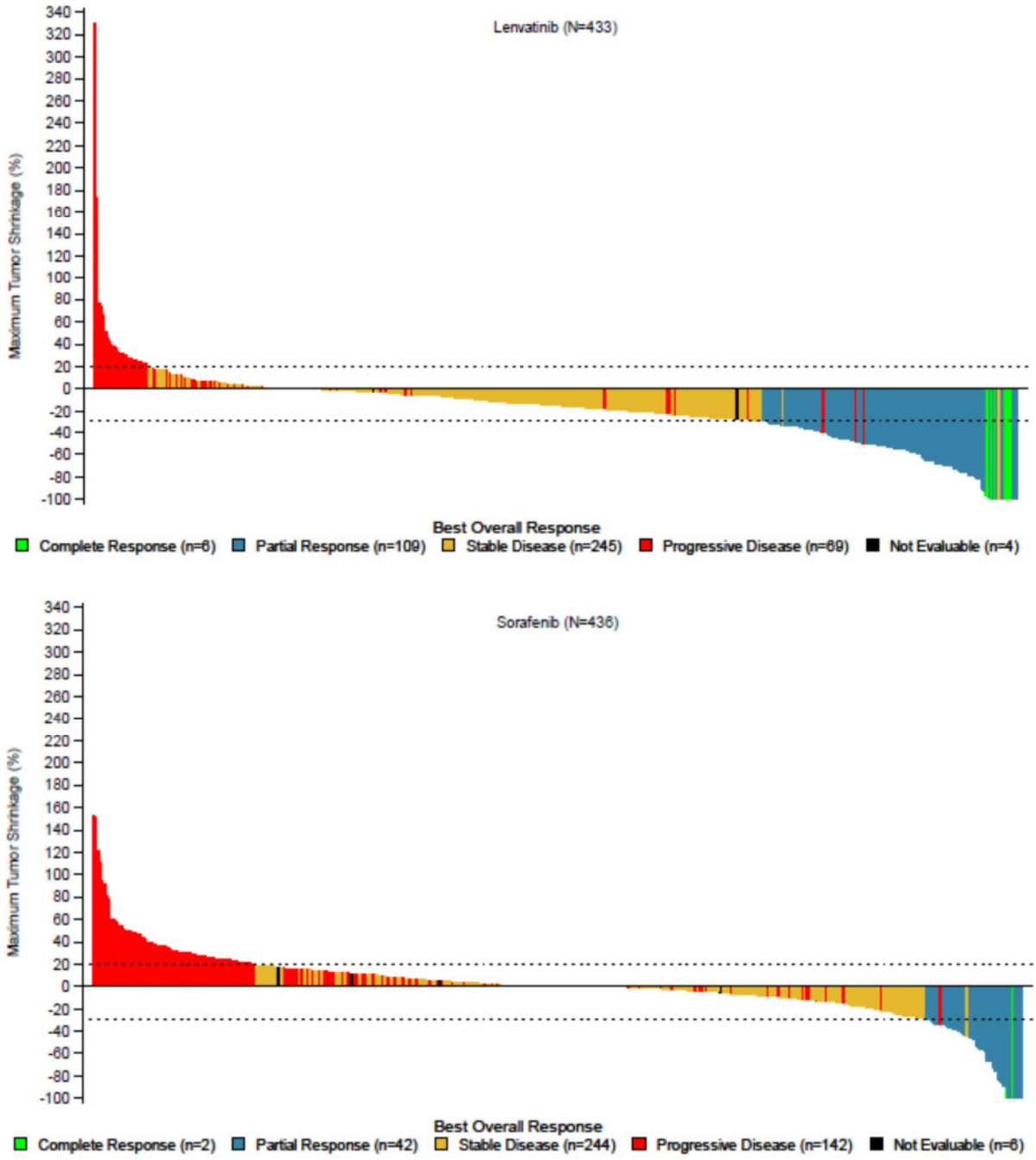


図 2.7.6.1-5　標的病変径和のベースラインから最小値への変化率（FAS）（国際共同 304 試験）

FAS = Full Analysis Set.

（添付資料 5.3.5.1.1 の Figure 14.2.5 を引用）

2.7.6.1.6.5 QoL 評価

QoL について，時点ごとに本薬群とソラフェニブ群のベースラインからの変化を比較したところ，大部分の項目において大きな差は認められなかったが，複数の項目において本薬群で良好な時点が認められた（nominal $P<0.05$）。特に下痢（QLQ-C30）及び栄養状態（QLQ-HCC18）においてソラフェニブ群と比較して本薬群の良好な結果が認められた。QLQ-C30 の役割機能，痛み，下痢，及び QLQ-HCC18 の栄養状態，身体イメージについては，本薬群はソラフェニブ群と比較して臨床的に意義のある悪化の遅延を示した（nominal $P<0.05$）（添付資料 5.3.5.1.1；11.4.1.2.4 項）。

2.7.6.1.7 安全性の結果

本治験における有害事象の概要を表 2.7.6.1-14 に示した。

有害事象は本薬群で 98.7%（470/476 例），ソラフェニブ群で 99.4%（472/475 例）に認められ，治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）は本薬群で 93.9%（447/476 例），ソラフェニブ群で 95.2%（452/475 例）に認められた。主な有害事象（いずれかの群で全 Grade の発現率が 10%以上）の有害事象を表 2.7.6.1-15 に示した。

死亡に至った有害事象は本薬群で 12.8%（61/476 例），ソラフェニブ群で 7.6%（36/475 例）に認められ，2 例以上の死亡に至った有害事象は本薬群で肝不全，悪性新生物進行（各 10 例），敗血症（5 例），脳出血，呼吸不全（各 3 例），上部消化管出血，全身健康状態低下，多臓器機能不全症候群，脳血管発作，肝性昏睡，肝性脳症，誤嚥性肺炎，門脈血栓症（各 2 例），ソラフェニブ群で呼吸不全（3 例），上部消化管出血，突然死，肝不全，腎機能障害（各 2 例）であった（添付資料 5.3.5.1.1 の Table 43）。

死亡を含む重篤な有害事象は，本薬群で 43.1%（205/476 例），ソラフェニブ群で 30.3%（144/475 例）に認められた。主な重篤な有害事象（発現率が 2%以上）は本薬群で肝性脳症（21 例［4.4%］），肝不全（14 例［2.9%］），腹水（12 例［2.5%］），食欲減退（11 例［2.3%］），悪性新生物進行（10 例［2.1%］），ソラフェニブ群で悪性新生物進行（14 例［2.9%］），腹水（11 例［2.3%］），腹痛（10 例［2.1%］）であった。

投与中止に至った有害事象は本薬群で 19.7%（94/476 例），ソラフェニブ群で 14.5%（69/475 例）に認められた。主な投与中止に至った有害事象（発現率が 1%以上）は本薬群で疲労，肝性脳症（各 7 例［1.5%］），血中ビリルビン増加（6 例［1.3%］），肝不全（5 例［1.1%］），ソラフェニブ群で腹痛，疲労（各 5 例［1.1%］）であった。

休薬又は減量に至った有害事象は，本薬群で 61.8%（294/476 例），ソラフェニブ群で 55.6%（264/475 例）に認められた。主な休薬又は減量に至った有害事象（発現率が 3%以上）は，下痢，食欲減退（各 36 例［7.6%］），蛋白尿（各 33 例［6.9%］），高血圧（29 例［6.1%］），疲労（27 例［5.7%］），手掌・足底発赤知覚不全症候群（25 例［5.3%］），血小板数減少（22 例［4.6%］），血中ビリルビン増加，体重減少，肝性脳症（各 20 例［4.2%］），悪心，無力症（各 16 例［3.4%］），ソラフェニブ群で手掌・足底発赤知覚不全症候群（88 例［18.5%］），下痢（35 例［7.4%］），高血圧，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（各 18 例［3.8%］），疲労（17 例［3.6%］），食欲減退（15 例［3.2%］）であった。