小児B前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する
多施設共同第II相および第III相臨床試験

統計解析計画書

研究計画書番号：ALL-B12

作成者:国立病院機構名古屋医療センター
臨床研究センター
嘉田　晃子

作成年月日:2023年4月27日

第1.0版

目次

1. 統計解析計画書の目的 2
2. 研究実施計画書の概要 2
2.1. 対象疾患 2
2.2. 目的 2
2.3. 試験デザイン 2
2.4. 試験群と対照群 3
2.5. 評価項目 3
2.6. 目標症例数 4
2.7. 解析対象集団 4
2.8. 無作為化の方法 5
2.9. 中間解析 5
3. 統計解析の一般的事項 6
3.1. 信頼係数、有意水準 6
3.2. 用語および変数の定義 6
3.3. 解析時期 6
4. 統計解析 7
4.1. 対象患者 7
4.2. 人口統計学的および他の基準値の特性 7
4.3. 投与状況 7
4.4. 有効性の解析 7
4.4.1 主要評価項目の解析 7
4.4.2 副次評価項目の解析 8
4.5. 安全性の解析 9

1. 統計解析計画書の目的

本計画書は，研究実施計画書「小児B前駆細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第II相および第III相臨床試験(ALL-B12)」に基づいて統計解析計画を詳細に記述したものである。

2. 研究実施計画書の概要

2.1. 対象疾患

診断時年齢1歳以上19歳以下の初発、未治療のBCP-ALL。研究参加の同意が文書で取得されている症例を対象とする。ただし、治療施行に支障をきたすと担当医が判断する場合、抗癌剤および放射線治療の既往がある症例を除く。

2.2. 目的

1)BFM(Berlin-Frankfurt-Münster)骨格に基づく全国統一研究を実施し、本邦における小児B前駆細胞性急性リンパ性白血病（BCP-ALL）の治療成績を改善する。

2)微小残存病変（MRD）の評価体制を確立する。全国レベルでの検体搬送システムを整備し、また約80 %の症例でMRDの評価が可能となることを目標とする。

3)標準危険群（SR）においては、ダウノルビシン(DNR)の投与回数を2回としたBFM95-SRの寛解導入療法を採用することによってより安全かつ有効な寛解導入療法を確立する。同時に維持療法におけるデキサメタゾン/ビンクリスチン（DEX/VCR） パルス療法の有用性を検証する。

4)中間危険群（IR）においては、強化L-アスパラギナーゼ(L-ASP)療法の有効性・安全性を検証する。

5)高危険群（HR）においては、強化L-ASP療法と髄注の強化によって予防的頭蓋照射を全廃する。さらにBFM-HR型Block治療とVCRを強化したBFM治療との比較を行う。

6)各リスクにおいてランダム化された2群において、本人と家族(代理評価)の視点から患児Quality of life(QOL)を検討し、患児のQOLに影響する臨床的な要因を探索する。

2.3. 試験デザイン

SR群、IR群、HR群の各層において、BFM-HR型Block治療（HR-block群）とVCR、L-ASPを強化したBFM治療（HR-VCR群）を比較するランダム化比較試験

2.4. 試験群と対照群

診断時の年齢、白血球数、染色体・遺伝子異常、初期治療に対する反応性、中枢神経浸潤の有無によって、SR群、IR群、HR群に層別化し、以下の治療を行う。

SR群： DNRの投与回数を2回とした寛解導入療法(IA)、早期強化療法(IB)、2 g/m2 ×4回の大量メトトレキサート(HD-MTX)療法、Protocol III ×2回の再寛解導入療法、維持療法を行う。
維持療法中DEX/VCRパルス療法の有無で第III相無作為割付比較試験を行う。1回目の再寛解導入療法後に無作為割付を行う。

IR群：寛解導入療法(IA)、早期強化療法(IB)、5 g/m2 ×4回のHD-MTX療法、Protocol III ×2回の再寛解導入療法、維持療法を行う。
標準治療群と強化L-ASP療法群で第III相無作為割付比較試験を行う。寛解導入療法終了後に無作為割付を行う。

HR群：寛解導入療法(IA)、早期強化療法(IB)、強化療法、Protocol III ×3回の再寛解導入療法、維持療法を行う。
BFM-HR型Block治療（HR-block群）と、VCR、L-ASPを強化したBFM治療（HR-VCR群）の比較を探索的なランダム化第II相デザインで行う。寛解導入療法終了後に無作為割付を行う。移植の適応群に対しては、HR-block群に割り付けられた患者には3クールの強化療法の後に、HR-VCR群に割り付けられた患者にはHD-MTX療法(8週間に4回)の後に、許容されるドナーから同種造血細胞移植を行う。

2.5. 評価項目

プライマリーエンドポイント

・SR群、IR群、HR群の5年無イベント生存期間(EFS)

セカンダリーエンドポイント

・全体の5y-EFS, 5y-全生存率(OS) ,5y-中枢神経(CNS)再発率

・各危険群の5y-OS, 5y-CNS再発率

・各危険群および全体の、寛解導入療法(IA)および早期強化療法(IB)終了後の寛解導入率

・有害事象発生割合
・TP1およびTP2のMRDを評価できた症例割合および、これらのMRDと5y-EFS,5y-OSとの相関
・本人と家族（代理評価）によるアンケート調査で得られた患児QOLの評価
・分子遺伝学的異常と予後の関連についての探索的な評価

エンドポイントの定義はプロトコール14.2に従う。ただし、CNS再発率については次のとおりとする。

CNS再発率
・寛解例（CRsを含む）を対象とする。
・競合リスクモデルにより、寛解確認日（寛解を確認した検査の検査日、検査日が複数存在する場合は直近の日）を起算日とした再発の累積発生関数を推定する。
・競合リスクは非再発死亡、CNS部位以外での再発、二次がんである。

2.6. 目標症例数

予定登録数:1560例(SR群:800例、IR群:490例、HR群:270例)

プロトコール14.5を参照

2.7. 解析対象集団

有効性評価の為の解析対象集団として「最大の解析対象集団(Full Analysis Set; FAS)」、「試験実施計画書に適合した解析対象集団(Per Protocol Set; PPS)」の2つ、安全性評価のための解析対象集団として「安全性の解析対象集団(Safety Analysis Set; SAS)」 の解析対象集団を定義する。
FASは、事後に判明した不適格症例・重複登録・誤登録例を除いた、本試験への登録適格症例と定義する。また、FASのうちプロトコール治療を開始しなかった症例や主要評価項目に重要な影響を及ぼし得るような大きな試験実施計画書違反により、ALL委員会の検討によって解析対象外とされた症例を除き、評価項目の利用可能性が妥当であると判断された全症例をPPSと定義する。本試験の特性を鑑み、有効性の評価項目に関する主たる解析対象集団はFASと規定し、主要評価項目について、PPSを対象とした解析結果についても参考値として算出する。併せて全登録例の内訳も示し、解析結果を解釈する際に考慮する。

SASは、全適格症例のうち、プロトコール治療が開始されなかった症例(未治療例)を除いた症例で構成される集団と定義する。
群間比較はランダム化した症例に限定して行う。
実際に投与された治療に基づく解析対象集団（as treated）を設定する。ただし、リスク間違いがあった場合は含まない。

2.8. 無作為化の方法

SR, IR, HRの3つのリスクごとにアームA, Bの2群にランダムに割り付ける。IR群で割り付け前にL-ASPが使用不能となった例はランダム割り付けを行わず、IR標準群（アームA）で治療を行う。ダウン症例はHR群を除いてランダム割り付けを行わない。割り付けは、最小化法を用いる。SRおよびIRではアームAを標準治療群、アームBを試験治療群とし、HRではアームAをHRブロック群、アームBをHR-VCR群とする。
割付調整因子
SR群：1）hyperdiploid（51以上)の有無、2）TEL-AML1の有無、3）BFM95MRの該当有無、4）性別、5）施設
IR群：1）day15骨髄所見がM3の有無(SR群からのrisk up症例か否か)、2）初発時WBC数(5万未満と5万以上)、3)初発時年齢(10歳未満と10歳以上)、4)性別、5）施設
HR群：1）hypodiploid(44以下), MLL-AF4, E2A-HLFのいずれかが陽性になったか否か、2)CNS3の有無、3)PPRの有無、4）BMA3/TP1での骨髄所見にてM2/M3であるか否か(HRへのrisk up症例か否か)、5)day15骨髄所見にてM3であるか否か(IRからのrisk up症例か否か)、6）性別、7)施設

2.9. 中間解析

中間解析ではプライマリーエンドポイントおよび有害事象発生率の評価を行う。プライマリーエンドポイントの解析には主たる解析に等しくログランク検定を用いる。中間解析時点の有意水準にはO’Brien-Fleming型のα消費関数を用いてイベント数に基づく情報時間を参照して多重性調整を行ったものを用いる。統計的に有意な結果が得られた場合、早期有効中止の可否を検討する。統計的有意な結果が得られなかった場合には試験を継続する。

3. 統計解析の一般的事項

3.1. 信頼係数、有意水準

主要評価項目の群間比較では、SR群、IR群において両側有意水準5%、HR群において両側有意水準10%を用いる。その他の解析については両側有意水準5%とし、信頼係数は95%とする。

・要約統計量：平均、SD、最小値、25%点、中央値、75%点、最大値

3.2. 用語および変数の定義

・年齢は初発時（診断時）年齢とする。

・Cytogeneticsの定義は、LL-B12リスク因子報告day21までに(暫定リスク登録)のシートの情報で、

・Good　（次に分類）

ETV6-RUNX1

染色体本数でhyperdiploid(51-65)、near triploid(66-79)、near tetraploid(80-95)

・Intermediate　（最後に分類）

GoodとHigh以外

・High　（最初に分類）

E2A-HLF、MLL-AF4、MLL-AF6、MLL-AF9、MLL-ENL

染色体本数44本以下

・ただし、E2A-PBX1で染色体本数が51以上の場合はintermediateとする

・キメラ遺伝子と染色体本数のいずれも欠測の場合は欠測とする

3.3. 解析時期

標準危険群（SR）、中間危険群（IR）、高危険群（HR）のそれぞれにおいて予定登録数の2/3が登録された時点を目処に中間解析を実施する。中間解析を実際に行う時期については、研究代表者、研究事務局、統計解析責任者、データセンター長の協議に基づいて決定する。この際には実施可能性の観点から、同時期に複数の危険群の中間解析が行われることを十分に考慮する。

4. 統計解析

4.1. 対象患者

対象者数の内訳を示す。中止理由別人数を集計する。

4.2. 人口統計学的および他の基準値の特性

リスク群、アーム別に要約統計量または頻度を算出する。

4.3. 投与状況

移植実施人数、TP1、TP2のMRD、プレドニゾロン(PSL)反応性、治療開始後15日目の骨髄の芽球割合を示す。

4.4. 有効性の解析

4.4.1 主要評価項目の解析

(1)主な解析手法

・標準危険群（SR）において、FASを対象とし、ダウン症例を含まずに、維持療法中にVCR/DEX パルス療法を行う群がこれを行わない群に優るかを無イベント生存期間において評価する。検定には両側有意水準5 %のログランク検定を用いる。O’Brien-Fleming型のα消費関数を用いた中間解析時の情報量を利用し、有意水準の多重性調整を行う。ハザード比の推定にはCox回帰を用いる。施設以外の割付調整因子をCox回帰モデルに含める。生存曲線の推定にはKaplan-Meier法を用いる。

・中間危険群（IR）において、FASを対象とし、ダウン症例を含まずに、強化L-ASP療法を行う群がこれを行わない群に優るかを無イベント生存期間において評価する。検定には両側有意水準5 %のログランク検定を用いる。O’Brien-Fleming型のα消費関数を用いた中間解析時の情報量を利用し、有意水準の多重性調整を行う。ハザード比の推定にはCox回帰を用いる。施設以外の割付調整因子をCox回帰モデルに含める。生存曲線の推定にはKaplan-Meier法を用いる。

・高危険群（HR）において、FASを対象とし、2つの試験治療であるBFM-HR型Block治療（HR-block群）とVCR、L-ASPを強化したBFM治療（HR-VCR群）群の何れがより有望であるかを無イベント生存期間において評価する。検定には両側有意水準10 %のログランク検定を用いる。O’Brien-Fleming型のα消費関数を用いた中間解析時の情報量を利用し、有意水準の多重性調整を行う。ハザード比の推定にはCox回帰を用いる。施設以外の割付調整因子をCox回帰モデルに含める。生存曲線の推定にはKaplan-Meier法を用いる。

起点をランダム化日とする。

(2)感度解析
・PPSを対象に、主な解析手法と同様の解析を行う。
・実際に投与された治療に基づく解析対象集団を対象に、主な解析手法と同様の解析を行う。ただし、治療群が途中で変わった場合は変わった時点で打ち切りとする。
・割付調整因子の1つであるBFM95MRについて、「BFM95MRの該当有無」を用いてCox回帰を行う。

(3)サブグループ解析
性別、NCI分類、Cytogenetics、MRD（TP1/TP2）のサブグループ別に、Cox回帰により治療群のハザード比を算出する。

(4)その他の解析
リスク群別にKaplan-Meier曲線を示し、5年EFSの95%信頼区間をGreenwoodの近似公式を用いて算出する。起点を症例登録日とする。PPSにおいても算出する。

4.4.2 副次評価項目の解析

・全体のEFSに関するKaplan-Meier曲線を示し、5年OSの95%信頼区間をGreenwoodの近似公式を用いて算出する。起点を症例登録日とする。

・全体、リスク群別にOSに関するKaplan-Meier曲線を示し、5年OSの95%信頼区間をGreenwoodの近似公式を用いて算出する。起点を症例登録日とする。

・全体、リスク群別に累積CNS再発率について、競合リスクモデルによる累積発生関数を推定する。5y-CNS再発率の95%信頼区間を算出する。起点を症例登録日とする。

・全体、リスク群別にIAおよびIB終了後の寛解導入率を示し、そのClopper-Pearson95%信頼区間を算出する。

・TP1およびTP2のMRDを評価できた症例の割合を示す。

・TP1、TP2のMRDのカットオフ別にEFS、OSのKaplan-Meier曲線を算出し、ログランク検定を行う。その際、起点はTP1、TP2の検体採取日とする。

4.5. 安全性の解析

・フローシートに示すそれぞれの有害事象項目について治療コース別のgrade3以上の最重症のgradeについて、有害事象発生率を集計する。該当する治療コースの一部以上を施行した症例数を分母とし、当該の有害事象発生症例数を分子として百分率で算出する(1症例に複数回同じ事象が発生した場合も”1”とカウントする)。
・プロトコール14.2.4.で規定する重篤な有害事象について、プロトコール治療の一部以上が遂行された症例(安全性評価可能症例)数を分母とし、それぞれについて発生率を求める。