小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加
LMB 化学療法の安全性と有効性の評価を目的とした

多施設共同臨床試験

B-NHL-14

統計解析計画書

研究実施計画書番号:B-NHL-14

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 生物統計研究室
嘉田 晃子

作成年月日:2022 年 4 月 26 日
v.3.0

目　次

1　統計解析計画書の目的.....3
2　研究実施計画書の概要.....3
2.1　対象疾患.....3
2.2　目的.....3
2.3　評価項目.....3
2.4　試験デザイン.....4
2.5 ランダム割付.....4
2.6 試験薬の投与方法.....4
2.7 目標症例数.....6
2.8 解析対象集団.....6
2.9 評価項目.....6
2.9.1 プライマリーエンドポイント.....6
2.9.2 セカンダリーエンドポイント.....6
2.9.3 その他の評価項目.....7
2.9.4 エンドポイントの設定根拠.....8
2.10 中間評価.....8
3　統計解析の一般的事項.....8
3.1　検定方法・有意水準・信頼係数.....8
3.2 用語および変数の定義.....8
3.3 データの取り扱い.....9
3.3.1　症例の分類.....9
3.3.2　測定値の取り扱い.....9
3.3.3　データのカテゴリー化.....10
3.3.4　解析に用いるソフトウエア.....10
4 統計解析.....10
4.1　対象患者.....10
4.2　人口統計学的および他の基準値の特性.....10
4.3　治療薬の投与状況、併用薬.....11
4.4　有効性の解析.....11
4.4.1 主要評価項目の解析.....11
4.4.2　副次評価項目の解析.....11
4.4.2.1.　全生存率.....11
4.4.2.2.　寛解導入率.....11
4.4.2.3.　免疫再構築.....11
4.4.2.4.　COP への反応.....12
4.4.2.5.　MDD と MRD.....12
4.4.2.6.　費用対効果.....12
4.4.2.7.　PET-CT 画像 による寛解判定.....12
4.4.2.8.　QOL 評価.....12

4.4.3　有効性の分析.....12
4.4.3.1 サブグループ解析.....12
4.5　安全性の解析.....12
4.5.1　急性毒性.....12
4.5.2　長期毒性（治療後 3 か月以降）.....13
4.5.3　重篤な有害事象.....13
図表案.....14

1　統計解析計画書の目的

本計画書は、研究実施計画書「小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性の評価を目的とした多施設共同臨床試験」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 6 か月以上 18 歳未満の初発、未治療の高リスク成熟 B 細胞性腫瘍

2.2　目的

初発、未治療の小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍*に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性を評価する。

* 高リスク成熟 B 細胞性腫瘍：St. Jude 分類病期 III かつ血清 LDH 値 > 施設基準値の 2 倍、あるいは同病期 IV の B 細胞性非ホジキンリンパ腫（B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL)、または Burkitt Leukemia あるいは L3 急性リンパ性白血病（B-cell Acute Leukemia, B-AL)。

（注）本試験治療は Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験治療と同一である。Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験は、6 か月以上、18 歳未満の高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対する標準 LMB 化学療法（対照群）とリツキシマブ追加 LMB 化学療法（試験群）の比較により、試験群の 3 年無イベント生存率の改善の検証を目的とした、欧州、米国など 12 か国による国際共同臨床試験である（EudraCT N° : 2010-019224-31、登録開始 2011 年 12 月、予定登録期間 5 年、予定登録数 600 例)。日本小児白血病リンパ腫研究グループ（Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group, JPLSG）は独自に Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験治療を用いた臨床試験を行い、本試験結果と Inter-B-NHL ritux 2010 第 III 相臨床試験結果の類似性を確認するとともに、試験治療の安全性と有効性を評価する。

2.3　評価項目

主要評価項目

無イベント生存期間（Event free survival）

副次評価項目

- 生存（Survival）
- 寛解導入率（Complete remission rate）
- 急性および長期毒性（Acute and long term toxicity）
- 免疫グロブリン値およびリンパ球数により評価される免疫再構築
  （immune reconstitution assessed by immunogloburin level and lymphocyte counts）

付随的な評価項目

- Minimal Disseminated Disease (MDD)と Minimal Residual disease (MRD)
- 費用対効果
- PET-CT 画像
- QOL 評価

2.4 試験デザイン

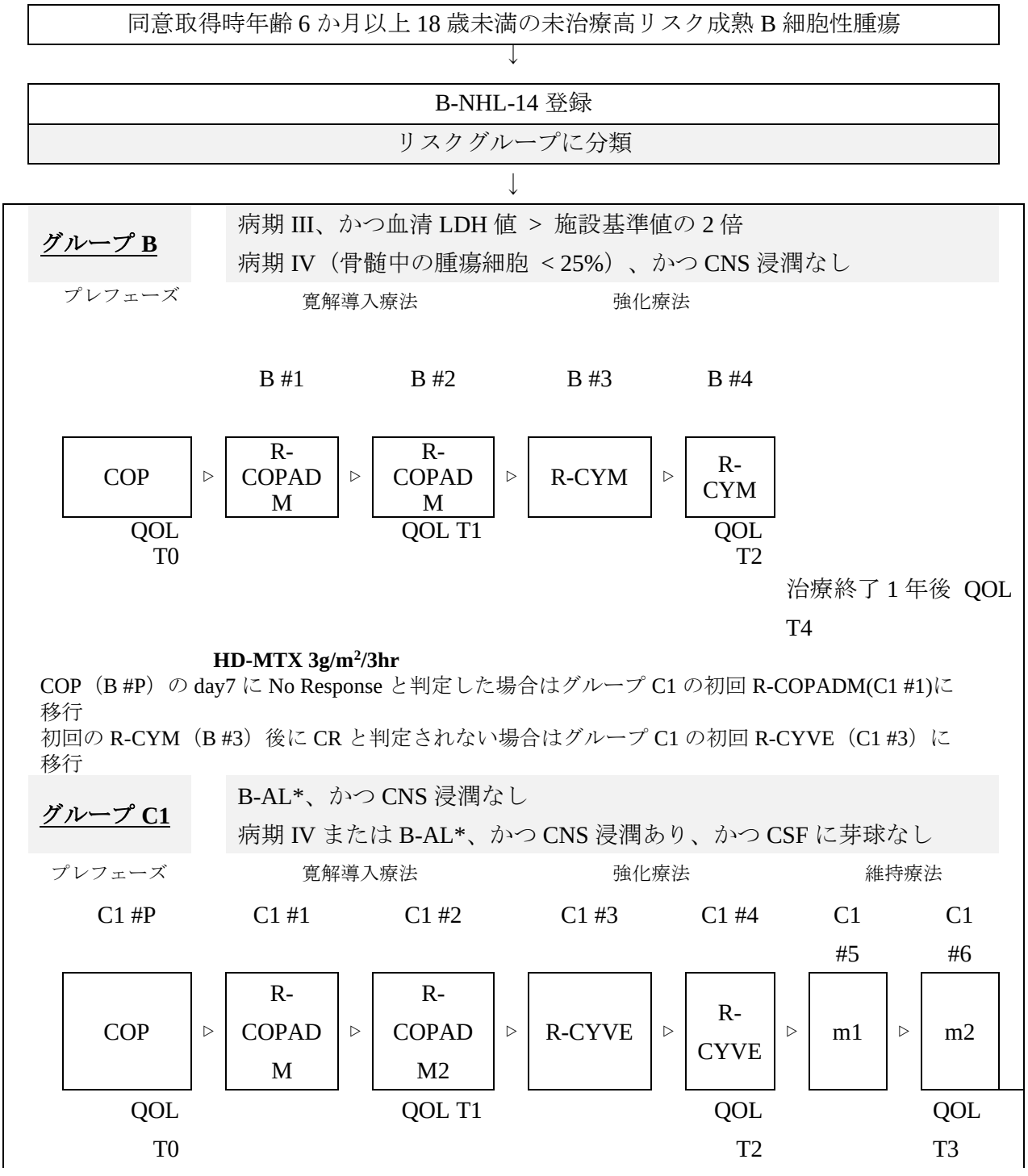
多施設共同・単一アーム・臨床試験

2.5 ランダム割付

該当しない。

2.6 試験薬の投与方法

シェーマ



治療終了 1 年後 QOL
T4

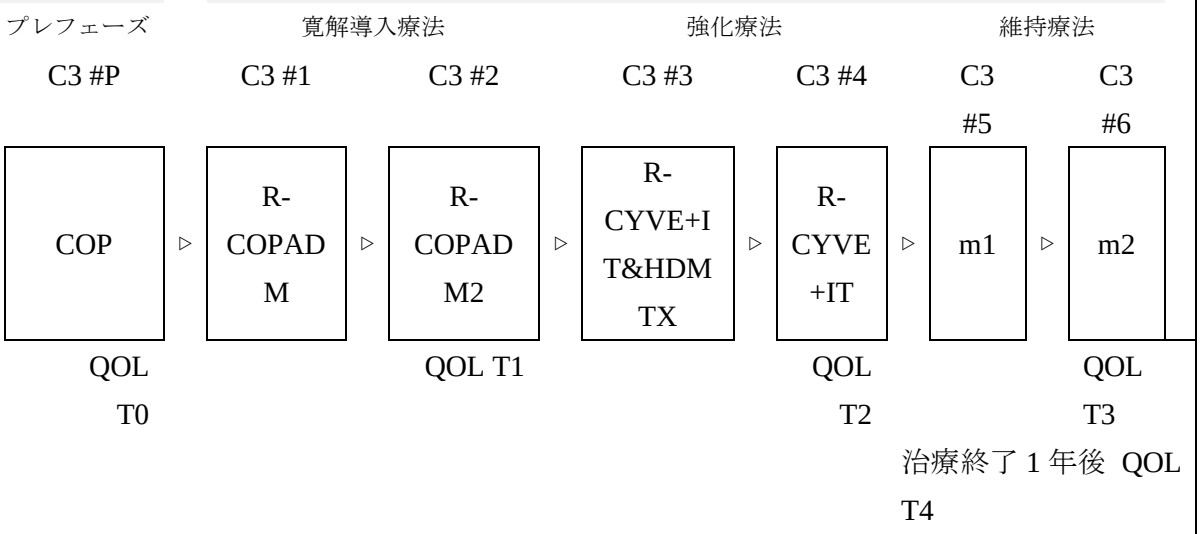
HD-MTX 8g/m^2/4hr

CNS 浸潤ありには 2 回の R-CYVE（C1 #3,4）の day1 に IT、初回 R-CYVE(C1 #3)後に HD-MTX を追加

COP（C1 #P）の day7 に No Response と判定した場合はグループ C3 の初回 R-COPADM（C3 #1）に移行

グループ C3

B-AL*、かつ CSF に芽球あり
病期 IV、かつ CSF に芽球あり



治療終了 1 年後 QOL
T4

HD-MTX 8g/m^2/24hr（初回の R-COPADM（C3 #1）を除く）

- B-AL, Burkitt leukemia または L3 急性リンパ性白血病：骨髄中の腫瘍細胞 ≧ 25%
- QOL, T0～T4（T4；治療完了後 1 年）

2.7 目標症例数

目標症例数　46 例

設定根拠

本試験の主たる研究仮説は、リツキシマブ追加療法の 3 年 EFS 率が過去の日本の成績を上回ることである。今回の対象集団と類似の B-NHL03 のグループ 4（n=90）の結果は、2 年および 3 年 EFS が 77.8% [95%CI：67.7-85.1%]であった。信頼係数 0.70 の片側信頼区間の下限値と上限値は、75.4%および 80.0%となる。閾値有効率には、保守的な推定値として信頼係数 0.70 の片側信頼区間の下限値から 75%を設定する。期待有効率については、75%から Inter-B-NHL ritux 2010 と同様に 50%のリスク減少を期待して有効率を 87.5%とする。α=0.10（片側）、β=0.20 とし、登録期間 2.5 年、観察期間 5 年でノンパラメトリックな方法を用いると 40 例必要となる。約 10%の不適格例を見込んで 46 例と設定する。

2.8 解析対象集団

B-NHL-14 登録の後 HBV 検査陽性の患者は不適格となる。これらの患者は陽性とわかるとすぐに試験から除外される。これらの患者は主たる解析には含まれず、目標症例数の 46 例には数えられない。しかし、有効性の感度解析のために、治療とフォローアップデータは集められる。

有効性の解析は、ITT 集団で実施される。ITT 集団とは、HBV 陽性の患者を除くすべての患者である。COP に反応なくグループ C1 やグループ C3 に変更されるグループ B や CSF に芽球のない患者にも、間違えて登録された患者や完全にプロトコールに従わなかった患者にも含まれる。感度解析は、間違った診断（たとえば、他のリンパ腫、病理学的レビュー後の他の悪性疾患、レビュー後の CD20 陰性の患者など）のために不適格な症例を除いて、修正された ITT 集団で実施される。

QOL を 1 回でも実施した症例を、QOL 解析対象集団とする。

免疫再構築の解析対象集団は、イベントを発症していない症例とする。

安全性の解析対象集団は、試験治療が開始された集団とする。

2.9 評価項目

2.9.1 プライマリーエンドポイント

・無イベント生存期間（Event free survival）

B-NHL-14 登録から、あらゆる原因による死亡、2 回目の（R-）CYVE 後の生腫瘍細胞の存在、再発、進行、2 次がんまでの最短の期間。これらのイベントを起こしていない場合は最終診察日をもって打ち切りとする。COP に対する no response、グループ B における初回の（R-）CYM 後の残存腫瘤の生検により生腫瘍細胞が確認された場合はイベントとしない。

2.9.2 セカンダリーエンドポイント

(1) 全生存期間（Overall Survival）：B-NHL-14 登録から、あらゆる原因による死亡までの最短の期間。生存の場合は最終診察日をもって打ち切りとする。

(2) 寛解導入率（Complete remission rate）：評価時期における寛解導入率。

グループ B においては以下の 3 群に分類する。

2-1) 評価時期（初回の（R-）CYM 後）に寛解（CR at assessment time）

2-2) 初回の（R-）CYM 後に非寛解で 2 回目の（R-）CYVE 後に寛解（slow responder）
2-3) 非寛解（no CR）
(3) 急性および長期毒性（Acute and long term toxicity）：治療関連死亡、NCI-CTC V4（National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4）により評価されるグレード 3 以上の非血液毒性、グレード 3-5 の感染症、グレード 2-5 の心毒性（left ventricular ejection fraction, LV-EF、あるいは left ventricular shortening fraction, LV-SF）、赤血球輸血回数、血小板輸血回数、集中治療室入室、リツキシマブに対する急性輸注反応。
心毒性の定義は、LV-EF < 55 %、または LV-SF <28%、またはいずれかの指標の基準値の 20%を超える低下。
(4) 1 年後および正常レベルまで毎年フォローアップされる免疫グロブリン値 Ig（G,A,M)）およびリンパ球数、予防接種後抗体（破傷風、ポリオ、ジフテリア、インフルエンザ菌、肺炎球菌）、免疫グロブリン注により評価される免疫再構築（immune reconstitution assessed by immunogloburin level and lymphocyte counts）

2.9.3 その他の評価項目

(1) MDD と MRD ：骨髄と末梢血における MDD および MRD の陽性率
(2)費用対効果
費用：当該研究の治療が行われた月の診療報酬請求点数（出来高）とのべ入院日数を調査する。診療報酬請求点数（出来高）の合計を医療費とする。のべ入院日数も医療費の代替指標として評価する。

費用は入院期間中の医療費とし、効果は EFS、OS とする。全体およびイベント有無別に平均費用を算出する。モデルに基づく増分費用効果比、すなわち、標準療法と比較したリツキシマブの 1 無イベント生存年の追加に必要なコスト、1 生存年の追加に必要なコストを推定する。

(3)PET-CT 画像 による寛解判定：評価時期における寛解判定
下記の gold standard の基準を用いた PET-CT 画像による寛解判定の感度（sensitivity）、特異度（specificity）、陽性・陰性的中率（positive and negative predictive value）
Determination of gold standard:

			Conventional imaging workup			
			Negative	Positive		
				Histology negative	Histology positive	Histology not done
PET / CT	Negative		Negative	Negative	Positive	Positive if early event / else negative
	Positive	Histology negative	Negative	Negative		
		Histology positive	Positive		Positive	

		Histology not done	Positive if early event / else negative			Positive if early event / else negative

CRF の項目との対応

	Negative	Positive	Not done or not evaluable
Conventional imaging workup	Residual mass = No 複数 site あれば positive 優先	documented clinically = Yes and/or documented by imaging=Yes Site の 1 つでもあれば	－
PET / CT	該当時期*の PET scan=Done で No metabolic evidence of disease	Metabolic evidence of disease on PET = Yes Site の 1 つでもあれば	Metabolic evidence of disease on PET = equivocal or not done
Histological	Histological result = complete necrosis 複数 site あれば positive 優先	Histological result = viable Site の 1 つでもあれば	Histological result = no examination or doubtful

*TREATMENT FORM_1st R-CYM、または TREATMENT FORM_2nd R-CYVE

(4)QOL 評価

Generic Core Scales23 項目、Cancer Module27 項目、Fatigue Scale18 項目の各ドメインの合計点数

2.9.4 エンドポイントの設定根拠

本試験の目的は、未治療の小児高リスク成熟 B 細胞性腫瘍に対するリツキシマブ追加 LMB 化学療法の安全性と有効性を評価であることから、EFS をプライマリーエンドポイントに設定した。

プライマリーエンドポイント、セカンダリーエンドポイントは、Inter-B-NHL ritux 2010 から設定した。付随的な評価項目として、Inter-B-NHL ritux 2010 で設定している MDD/MRD、費用対効果、PET-CT 画像に加え、日本では QOL 評価を加えた。

2.10 中間評価

B-NHL14 登録後の HBV 検査陽性患者を除き少なくとも 3 例 の治療が終了する時期に、効果安全性評価委員会は安全性に関する中間評価を行う。急性毒性と免疫学的再構築の状況を確認し評価する。

3 統計解析の一般的事項

3.1 検定方法・有意水準・信頼係数

1)区間推定は、両側 80、および 95%とする。

2)検定は片側検定とし、有意水準は 10%とする。

3.2 用語および変数の定義

1)用語

・要約統計量：例数、欠測値数、平均値、中央値、標準偏差、25 パーセント点、75 パーセント点、最大値、最小値
2)変数の定義
・年齢：登録時の年齢を用いる。

3.3 データの取り扱い
3.3.1 症例の分類
1)不適格症例
定義：登録後に選択基準を満たさなかった、もしくは除外基準に抵触していたことが判明した症例
取り扱い：
・HBV 陽性の患者以外はすべて ITT 集団に含める。
・少なくとも 1 回の試験薬の投与を受けた場合、安全性の解析対象集団に含める。

2)中止基準
取り扱い：同意撤回前までの有効性、安全性に関するデータすべてを採用する。観察結果、測定値が無い項目は欠測とする。

3)中止以外の処置違反、不遵守または観察不備症例
定義：中止以外の処置違反、不遵守または試験実施計画書に定められた観察/測定が記録されていない症例
取り扱い：有効性、安全性に関するデータすべてを採用する。観察結果、測定値が無い項目は欠測とする。

4)未投与症例
定義：登録後 1 回も試験薬の投与がなかった症例
取り扱い：ITT 集団には含めるが、安全性の解析対象集団には含めない。

3.3.2 **測定値の取り扱い**
1)基準日
時点の基準日を B-NHL14 登録日とする。
投与後日数＝当該日－治療開始日＋1 とする。
また、投与後日数は次のとおり算出する。
投与後日数＝当該日－治療開始日＋1　(当該日 ＞＝ 治療開始日 の場合)
投与後日数＝当該日－治療開始日　　(当該日 ＜ 治療開始日 の場合)

2)測定時期のズレ
測定時期がスケジュール表に示した範囲にあてはまらない場合、要約統計量の算出から除く。なお、1 つの測定時期における該当データが 2 つ以上存在する場合、規定来院日に最も近い測定値を採用する。規定来院日からの差が等しい測定値が 2 つ以上存在する場合には、最も新しい測定データを採用する。

3) 欠測データの扱い

18 か月以降のフォローアップが欠測のバーキットリンパ腫の患者、36 か月以降のフォローアップが欠測の DLBCL の患者は、有効性のエンドポイント（EFS、OS）に関する完全な情報があるとみなされる。なぜなら、それらの時期以降のイベント発生が非常に少ないと考えられるためである。これらの時期より前にフォローアップができなくなった患者は、不完全な有効性データとみなされる。
フォローアップ期間、不完全な有効性データの患者割合、計画された各心臓の評価時点における心エコー実施割合によりエンドポイントのデータの利用可能性が記述される。
欠測データの割合は効果安全性評価委員会に提示される。高い欠測割合が生じた場合、試験結果とその解釈は効果安全性評価委員会で協議される 。

4)外れ値
臨床検査値における溶血等の根拠のある異常値は除外する。

5)定量限界値以下または以上の値
臨床検査値において定量限界値以下および以上の値は、要約統計量の算出において定量限界値を用いる。

6)試験薬投与中止後のデータ
試験薬投与中止後に観測されるデータについても、測定時期がスケジュール表に示した範囲にある場合には、データを採用する。

3.3.3　データのカテゴリー化
年齢：6 歳未満、6 歳以上 12 歳未満、12 歳以上 15 歳未満、15 歳以上
LDH：500 (IU/L)以上、500 (IU/L)未満
リンパ球数減少：Gr 2 は 800/mm^3、Gr3 は 500/mm^3、Gr4 は 200/mm^3 未満
リンパ球数増加：Gr2 は 4,000/mm^3、Gr3 は 20,000/mm^3 以上

3.3.4　解析に用いるソフトウエア
統計解析には、SAS　Version9.3 以上を用いる。

4 統計解析
4.1　対象患者
解析対象：全登録患者
解析方法：登録患者の内訳をフローチャートで示す。適格・不適格および完了・中止をした症例数、解析対象集団例数を含める。
中止症例一覧を作成する。

4.2　人口統計学的および他の基準値の特性
解析対象：ITT 集団
解析項目：年齢、性別、PS、病理診断、病理組織、CNS 浸潤、CSF の芽球、病期、診断、免疫、病理組織診断、核型細胞、DLBCL の既往、原発病変、脳神経麻痺、脳内腫瘤、傍髄膜腫瘤、脊髄内腫瘤、PET、initial stating、Ann Arbor stage

解析方法：要約統計量の算出、または頻度集計を行う。

4.3 治療薬の投与状況、併用薬

解析対象：ITT 集団
解析項目：時期、治療法実施の有無、フォローアップ期間、リツキシマブ投与量、COP コース数、グループを移行した症例数
解析方法：要約統計量の算出、または頻度集計を行う。

4.4 有効性の解析

解析対象集団：免疫再構築の解析以外は ITT 集団を用いる。

4.4.1 主要評価項目の解析

解析項目：無イベント生存期間
解析方法：無イベント生存の生存曲線を Kaplan-Meier 法により算出する。3 年無イベント生存率の 80%信頼区間、および 95%信頼区間を算出する。
副次的な解析：修正された ITT 集団においても同様の解析を行う。

4.4.2 副次評価項目の解析

4.4.2.1. 全生存率

解析項目：全生存率
解析方法：生存曲線を Kaplan-Meier 法により算出する。また、3 年生存率の 80%信頼区間、および 95%信頼区間を算出する。

4.4.2.2. 寛解導入率

解析項目：寛解導入率
解析方法：寛解導入率と 80%信頼区間、および 95%信頼区間を算出する。
グループ別の寛解導入率も示す。

4.4.2.3. 免疫再構築

解析対象集団：免疫再構築の解析対象集団
解析項目：1 年後および正常レベルまで毎年フォローアップされる免疫グロブリン値 Ig（G,A,M)）およびリンパ球数、予防接種後抗体（破傷風、ジフテリア)、免疫グロブリン注により評価される免疫再構築
解析方法：免疫再構築について、1 年の Ig 異常低値の割合を算出する。
フォローアップ期間中のＩｇの正常レベルへの回復割合を算出する。
免疫グロブリン注の有無、回数、期間の頻度、または要約統計量を算出する。
1 年のリンパ球数の異常レベル（global and B lymphocyte subset）の割合を算出する。
リンパ球数の正常レベルへの回復割合を算出する。
1 年後の予防接種後抗体レベルを記述する。
診断時（治療開始前）、治療終了の 1 か月後、免疫グロブリン製剤投与前、試験登録の 1 年後、試験登録の 1 年後に正常化していない場合にその後 1 年毎の数値の要約統計量を算出する。

4.4.2.4.　COP への反応

解析項目：COP への反応

解析方法：反応の頻度集計を行う。

COP への反応は、7 日後、すなわちリ最初のリツキシマブ投与から 24 時間後に評価される。COP への反応（完全、不完全、反応なし）は、最初のリツキシマブ投与が修正されたり、より強い治療へ早くに切り替えられたりしても、記述される。

4.4.2.5.　MDD と MRD

解析項目：骨髄と末梢血における MDD および MRD の陽性率

解析方法：陽性率を算出する。

4.4.2.6.　**費用対効果**

解析項目：平均費用、のべ入院日数

解析方法：平均費用、のべ入院日数は要約統計量を算出する。

その他詳細は別途定める。

4.4.2.7.　PET-CT 画像 による寛解判定

解析項目：評価時期における寛解判定

解析方法：頻度を算出する。

PET-CT による判定と、gold standard による判定を比較して、感度（sensitivity）、特異度（specificity）、陽性・陰性的中率（positive and negative predictive value）を算出し、国際試験における多数例の上記指標と類似性を確認する。

4.4.2.8.　QOL 評価

別途 QOL 解析担当者が定める。

4.4.3　**有効性の分析**

4.4.3.1 **サブグループ解析**

グループ、病理組織別に無イベント生存期間を示す。

4.5　安全性の解析

4.5.1　**急性毒性**

解析項目：グレード 3 以上の非血液毒性、グレード 3-5 の感染症、治療中と治療後 3 か月までの重篤でまれな感染症、グレード 2-5 の心毒性、異常な LV-EF または異常な LV-SF、グレード 3-5 の神経毒性、死亡

解析方法：発生割合を算出する。

24 時間メトトレキセートを受けたグループ C の患者の死亡率を算出する。

リツキシマブにランダム化された患者の死亡率を算出する。

赤血球輸血回数、血小板輸血回数、集中治療室入室、リツキシマブに対する急性輸注反応の頻度分布を算出する。

4.5.2　長期毒性（治療後 3 か月以降）

解析項目：グレード 3-5 の感染症、重篤でまれな感染症、グレード 2-5 の心毒性、異常な LV-EF または異常な LV-SF

解析方法：再発または二次がんのためのその他の治療を受けた患者を除いて実施される。

グレード 3-5 の感染症、および重篤でまれな感染症の発生割合を算出する。

フォローアップ期間中のグレード 2-5 の心毒性、異常な LV-EF または異常な LV-SF の発生割合を算出する。

4.5.3　重篤な有害事象

解析項目：重篤な有害事象の種類別の発生

解析方法：発生数、発生割合を算出する。グレード別にも表示する。

図表案

図 4.1a　フローチャート

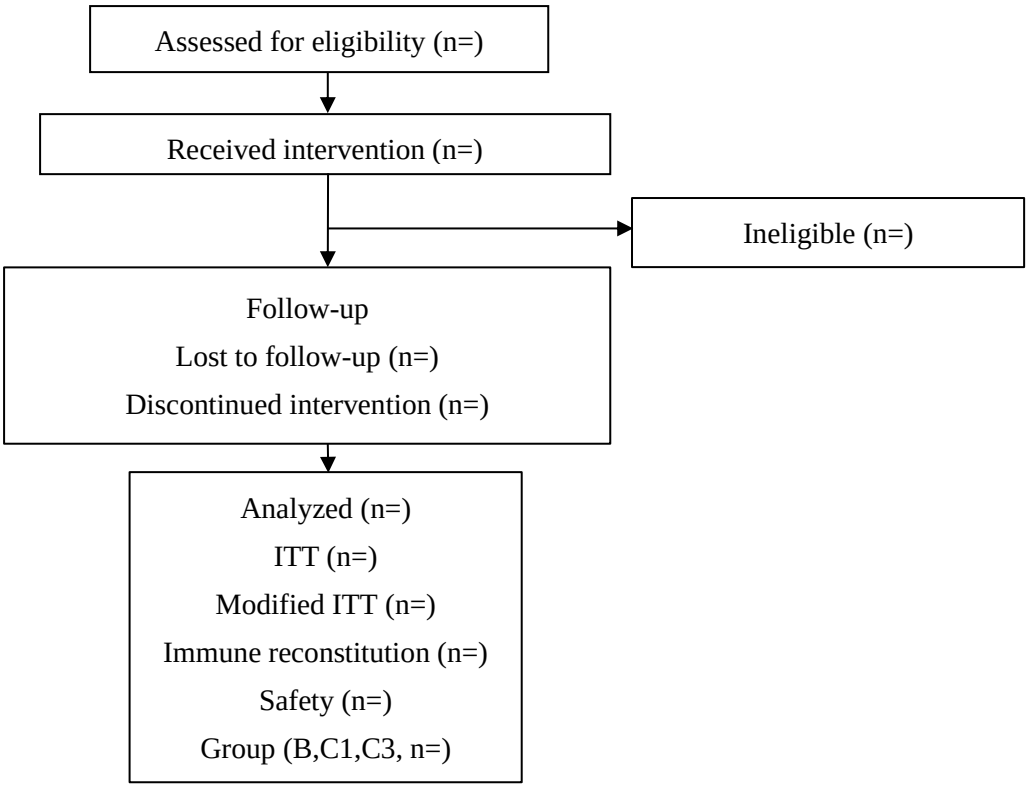


表 4.1b　中止例一覧表

症例番号	中止時期	中止理由

表 4.2a　被験者背景

	N	平均	SD	Min	25%点	Median	75%点	Max
年齢	XXX	XX.X	XX.X	XX	XX	XX	XX	XX
身長								
体重								
[診断]								
LDH 値（IU/L）								
骨髄の芽球割合（%）								
末梢血の芽球数（/mm^3）								
髄液の白血球数（/mm^3）								
髄液の芽球割合（%）								
髄液の細胞数（/mm^3）								
[免疫]								

末梢血白血球数（/mm^3）								
末梢血好中球数（/mm^3）								

表 4.2b　被験者背景

	N （%）
性別　男 　　女	
成熟 B 細胞性腫瘍の分類（病理診断）　*診断名* - Burkitte lymphoma - Diffuse large B cell lymphoma - Primary mediastinal B-cell lymphoma - B cell lymphoma, aggressive, unclassifiable	
病理組織　*割付調整因子* - DLBCL - その他の病理組織型 ・Burkitt or atypical Burkitt or B-AL ・Agressive mature B-cell NHL not yet specified or not specifiable	
リスクグループ　*割付調整因子* B C1 C3	
病期（Murphy stage）　*リスクグループの判断もと* I II III IV	
CNS 浸潤　*リスクグループの判断もと* あり なし	
CSF の芽球*リスクグループの判断もと* あり なし	
PS：Karnofski scale	
PS：Lansky scale	
[病理組織診断] 免疫組織染色	

CD20 BCL2 BCL6 Ki67 CD3 TdT BCL6 CD10 Mum1 EBER CD79a	
Fish 　MYC-break 　BCL6-break 　BCL2-break 　IGH-break	
[核型細胞] 異常の有無 　t(8;14) 　t(8;22) 　t(2;8) 　他の 8q24/MYC 異常 　その他	
DLBCL の既往 B 症状 　発熱 　体重 　盗汗	
HBV　HBsAg 　　anti-HBsAb 　　anti-HBcAb HB ワクチン	
原発病変 胸郭 腹部・後腹膜 頭頸部 末梢リンパ節 中枢神経 その他 B-AL	

特定不能 すべての病変 　胸郭　縦隔 　胸膜・胸水 　心膜・心嚢液 　肺 　その他 腹部　腸管・腹膜 　腹水 　肝臓 　脾臓 　卵巣 　骨盤腔 　その他 後腹膜　傍大動脈・腸骨動脈 LNs 　腎臓 　膵臓 　その他 頭頸部　鼻咽頭 　扁桃 　頭蓋底 　眼窩 　その他 リンパ節　頸部 　鎖骨上・下 　腋窩 　鼠径 　その他 その他　皮膚 　皮下組織 　骨 　精巣 　頭蓋内傍髄膜 　脊髄傍髄膜 　その他	
脳神経麻痺　　あり I II III	

IV V VI VII VIII IX X XI XII なし	
脳内腫瘤　あり/なし 傍髄膜腫瘤　あり/なし 脊髄内腫瘤　あり/なし	
PET　　あり 胸郭 腹部 後腹膜 頭頸部 リンパ節 骨 その他 なし	
Initial staging Murphy Stage III Stage IV, CNS- Stage IV, CNS+, CSF- Stage IV, CNS+, CSF+ B-AL, CNS- B-AL, CNS+, CSF- B-AL, CNS+, CSF+	
Ann Arbor Stage I Stage II Stage III Stage IV	
治療前の PET の実施 Thorax Abdomen Retroperitoneum Head and Neack	

Lymph nodes Bone Other	

表 4.3a　治療法

時期	プレフェーズ	寛解導入療法 1	寛解導入療法 2	強化療法 1	強化療法 2	維持療法 1	維持療法 2
投与あり	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)

	First COPADM	First CYM	Second COPADM	Second CYM
B	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)

	First COPADM	First CYVE	First M1	Second COPADM	Second CYVE	Second M2
C1	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)

	First COPADM	First IT-CYVE-MTX	First M1	Second COPADM	Second IT-CYVE-MTX	Second M2
C3	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)	N(%)

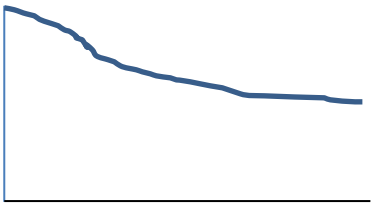
表 4.3b グループを移行した症例

移行内容	N(%)
COP（B#P）の day7 後に B → C1 初回の'R0)CYM（B#3）後に B → C1 COP（C1#P）の day7 後に C1 → C3	N(%) N(%) N(%)

表 4.3c 治療開始後の変数の要約

	N	平均	SD	Min	25%点	Median	75%点	Max
フォローアップ期間	XXX	XX.X	XX.X	XX	XX	XX	XX	XX
リツキシマブ投与量 1 回目								
リツキシマブ投与量 2 回目								
COP コース数								

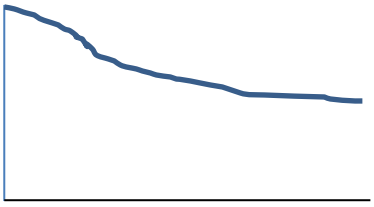
図 4.4.1a　EFS



3 年 EFS**（CI）

全体、リスク別

図 4.4.2.1a　OS



3 年 OS**（CI）

全体、リスク別

表 4.4.2.2a 寛解導入率

寛解導入率	CI
/(%)	

時期別

表 4.4.2.2b グループ別の寛解導入率

グループ	寛解導入率
C1	**/**(%)
C3	**/**(%)

グループ	2-1)寛解導入率	2-2)寛解導入率	2-3)寛解導入率
B	**/**(%)	**/**(%)	**/**(%)

表 4.4.2.3a 免疫再構築

時期別	N(%), or range,IQR
IgG 異常低値	
IgG 正常レベルへの回復	
リンパ球数の異常レベル	
リンパ球数の正常レベルへの回復	
予防接種後抗体レベル 破傷風　陽性／陰性 ジフテリア　陽性／陰性	

診断時、治療終了の 1 か月後、1 年後の時点別集計

回復は診断時と治療終了の 1 か月後、1 か月後と 1 年後から判断

期間全体

	N(%), or range,IQR
1 回以上の免疫グロブリン注 あり	
免疫グロブリン注 総回数	
Ig first infusion への反応 Infections Low IgG level Other	

表 4.4.2.3b 免疫再構築の検査値の推移

診断時（治療開始前）、治療終了の 1 か月後、免疫グロブリン製剤投与前、試験登録の 1 年後、試験登録の 1 年後に正常化していない場合にその後 1 年毎に

	N	平均	SD	Min	25%点	Median	75%点	Max
末梢血リンパ球数（/mm^3）								
CD19+/CD20+ B cell（/mm^3）								
血清 IgG（mg/dl）								
血清 IgA（mg/dl）								
血清 IgM（mg/dl）								
CD3+リンパ球（/mm^3）								
CD3+/CD4+リンパ球（/mm^3）								
CD3+/CD8+リンパ球（/mm^3）								
CD3-/CD16+ and/or CD56+リンパ球（/mm^3）								

表 4.4.2.4　COP への反応

Complete Remission	Incomplete Response	No Response	合計
N(%)	N(%)	N(%)	N

表 4.4.2.5 MDD および MRD の陽性率

	MDD	MRD いずれか*	TP1-BM_MRD	TP1-PB_MRD	TP2-BM_MRD	TP2-PB_MRD
Ig-MRD 陽性 陰性	 N (%) N (%)					
IgH-Myc_LD-PCR 陽性 陰性						

*TP1-BM、TP1-PB、TP2-BM、TP2-PB のいずれかで positive あれば positive、negative のみなら negative、いずれも欠測は含まず

表 4.4.2.6 費用対効果

	N	平均	SD	Min	25%点	Median	75%点	Max
平均費用								
のべ入院日数								

表 4.4.2.7a　PET-CT 画像 による寛解判定

寛解判定時

	Gold standard			
PET-CT	Positive	Negative	判定不能	感度 ***
Positive	**/**(%)			特異度 ***
Negative	**/**(%)			陽性的中率 ***
判定不能 / 未実施				陰性的中率 ***

表 4.5.1a　急性毒性

時期別（全体、COP、COP 後）

	N（%）
グレード 3 以上の非血液毒性 グレード 3-5 の感染症 治療中と治療後 3 か月までの重篤でまれな感染症 グレード 2-5 の血液毒性 グレード 2-5 の心毒性 異常な LV-EF または異常な LV-SF グレード 3-5 の神経毒性	XX(X.X%) …
死亡	
グループ別死亡 B C1 C3	
24 時間メトトレキセートを受けたグループ C の患者の死亡	

表 4.5.1b　急性毒性

	N（%）
リツキシマブに対する急性輸注反応	XX(X.X%) …

有の場合は時期別 grade

表 4.5.2　長期毒性

	N（%）
グレード 3-5 の感染症 重篤でまれな感染症 グレード 2-5 の心毒性 異常な LV-EF または異常な LV-SF	XX(X.X%) …

表 4.5.3　全体（重篤な有害事象）

有害事象名	N（%）
＊＊＊ …	XX …

グレード別

統計解析計画書改定履歴

統計解析計画書の変更点を以下に示した。

版	変更日	変更項目	内容	理由
1.0	2015/11/2		作成	
2.0	2016/4/13	表紙	試験名の変更	試験実施計画書変更に伴う変更
2.0	2016/4/13	1 2.2 2.4 2.5 2.6 2.7 2.8 2.9 2.10 3.3.2 4.2 4.3 4.4.1 4.4.2 4.5.1 4.5.3 図表	対照群、および対照群を用いた統計解析の削除	試験実施計画書変更に伴う変更
2.1	2016/6/14	2.9.1, 2.9.2	打ち切りの扱いを追加	取り扱いの明確化
3.0	2022/4/26	2.8 2.9.3 3.1 3.3.3 4.4.1 4.4.2.1 4.4.2.2 4.4.2.7 4.4.3 4.5.2 図表案	「割り付けられた」削除 CRF の項目との対応の追加修正 90%を削除 データのカテゴリー化追加 95%を追加、要因分析削除 95%を追加、要因分析削除 95%を追加、要因分析削除 早期 PET 削除 サブグループ解析追加 「少なくとも 5 年間」削除 記載整備	誤記修正、データ集積状況に応じた解析の詳細の明確化