

JCOG1201/TORG1528 統計解析計画書

JCOG1201「高齢者進展型小細胞肺癌に対するカルボプラチン+エトポシド併用療法(CE療法)とカルボプラチン+イリノテカン併用療法(CI療法)のランダム化比較第II/III相試験

版番号	作成年月日	作成者	参照したプロトコール version	主な改訂内容
1.0	2018/8/24	野村尚吾	v1.2, v1.3(改訂予定)	-
2.0	2021/1/28	町田龍之介	v2.3.0	最終解析レポートに追記する 事項および特記事項の追記

確認

データセンター長※ 日付
Haruhiko FUKUDA

Signature

データセンター統計部門チーフ 日付
Taro SHIBATA

Signature

統計解析担当責任者 日付
Ryunosuke MACHIDA

Signature

統計解析担当者 日付
Ryunosuke MACHIDA

Signature

統計解析担当者 日付
Masashi WAKABAYASHI

Signature

※ 第2回中間解析時(第III相部分の第1回中間解析)に真の割付群を用いた非盲検下の解析に参与する

プロトコールに基づき、JCOG1201/TORG1528 の統計解析計画書を作成する。本統計解析計画書は中間解析の内容を含むこととし、別に中間解析計画書は作成しない。

本試験は第2回中間解析(第III相部分の第1回中間解析)を2018年9月に実施したが、2018年12月を目安にプロトコール改訂(ver1.2→ver1.3)を予定していたため、第2回中間解析時は2018年9月時点で最新版のプロトコール ver1.2に基づき統計解析計画書を作成し、ver1.3に改訂が予定されていた項目(6章を参照)を改訂箇所として青字で記した。

最終解析は、プロトコール ver2.3.0に基づき実施することとし、「最終解析(2021年1月)に関する特記事項」として統計解析計画の内容を追記した。

1. 解析の指針

1.1. 臨床仮説と判断規準

<プロトコール ver2.3.0、「12.1.主たる解析と判断規準」より引用>

本試験は主たる解析が最終解析となる。本試験の主たる解析の目的は、標準治療群である A 群(カルボプラチン+エトポシド併用療法)に対し、試験治療群である B 群(カルボプラチン+イリノテカン併用療法)が、primary endpoint である全生存期間において有意に上回るかどうかを検証することである。

(略)

試験治療群が標準治療群を統計学的に有意に上回った場合、試験治療であるカルボプラチン+イリノテカン併用療法がより有用な治療法であると結論する。有意に上回らなかった場合は、標準治療であるカルボプラチン+エトポシド併用療法が引き続き有用な治療法であると結論する。

1.2. 中間解析

<プロトコール ver2.3.0、「12.3.1 中間解析の目的と時期」より引用>

試験の途中で本試験の主たる目的が達成されたかどうかを判断する目的で2回の中間解析を行う。

1回目の中間解析は、第II相部分の予定登録数が得られた後に、試験治療(CI療法)群が十分な有効性と安全性を有するかどうかを評価し、第III相試験として本試験を継続することが適切であるかどうかを判断する。2回目の中間解析は第III相部分の予定登録数の半数の登録が得られた時点で登録を続けるかどうかを判断する目的で行う。いずれの場合も試験の主たる目的が達成できない、あるいは試験の主たる目的が達成されていると判断された場合は試験を中止し、すみやかに試験結果を学会および論文にて公表する。

1回目の中間解析は、48例のデータが集積した時点でCI療法群の奏効割合について検討する(第II相部分)。2回目の中間解析は、予定登録数の半数の登録が得られた時点以降に問い合わせを行う最初の定期モニタリングのデータを用いて行う(第III相部分)。なお、試験進捗が予定どおりであった場合、12.2に示す前提の下での第2回中間解析実施時のイベント数は、中間解析が登録開始後2.5年時点で行われるとした場合、92であることが予想される。

中間解析を実施するにあたり、欠損値等の理由によりエンドポイントがプロトコールの規定通りに解析できないことがあり得る。そのような場合には、プロトコール通りの解析が不能となった理由(例えば欠損値が生じた理由、該当登録番号等)を簡潔に中間解析レポートに記載する。

1.3. 最終解析

<プロトコール ver2.3.0、「12.5 最終解析」より引用>

追跡期間終了後、最終調査によりデータを確定した後にすべてのエンドポイントに対する解析を行う。

1.4. その他の解析

<プロトコール ver2.3.0、「12.5 最終解析」より引用>

それ以外の時期は、プロトコールに記載した場合または JCOG 効果・安全性評価委員会の許可を得た場合をのぞき、primary endpoint の群間比較、有効性の secondary endpoints の群間比較を行わない。

2. 中間解析による試験の早期中止規準

<プロトコール ver2.3.0、「12.3.2 中間解析の方法」より引用>

(略)

中間解析において、B 群の生存期間が A 群のそれを上回り、層別ログランク検定の p 値が上記方法により規定された水準を下回った場合、統計的に有意と判断し、原則として試験を中止する。B 群の生存曲線が A 群のそれを下回っている場合には、検定による判断を行わず、総合的に試験中止の是非を検討することとする。

3. Primary endpoint の解析方法

3.1. Primary endpoint: 全生存期間 (OS) の解析方針

<プロトコール ver2.3.0、「12.1 主たる解析と判断規準」より引用>

主たる解析における両群の全生存期間が等しいという帰無仮説の検定は、全登録例を対象に、施設以外の割付調整因子 (PS [0 vs. 1 vs. 2]、性別 [男性 vs. 女性]) を用いた層別ログランク検定により行う。ただし、各層の被験者数・イベント数が小さい場合など、2 つの因子を用いて適切に層別ログランク検定が行えないことが想定される場合には、群間比較を伴う検証的解析を行う前に群間比較に関わる情報がない下で作成する解析計画書で割付調整因子の扱いを定める。また、感度解析として全適格例を対象とした解析も行う。

試験治療群が標準治療群に劣っている場合にそれが統計的に有意かどうかは関心事ではない (有意か否かによって「標準治療であるカルボプラチン+エトポシド併用療法が引き続き有用な治療法である」という結論は変わらない) ため検定は片側検定を行う。試験全体の有意水準は片側 5% とする。主たる解析では有意水準片側 5% に対応する両側 90% 信頼区間を算出し、その他の解析では記述目的として両側 95% 信頼区間を算出する。

(略)

累積生存曲線、生存期間中央値、年次生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて生存期間中央値の信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて年次生存割合の信頼区間を求める。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。

3.2. 多重性の調整方法

<プロトコール ver2.3.0、「12.3.2 中間解析の方法」より引用>

2 回目の中間解析 (第 III 相部分) では試験全体の α エラーを 5% に保つために、2 回目の中間解析と最終解析における検定の多重性を Lan & DeMets の α 消費関数を用いて調整し、群間の生存期間の差について統計学的有意性を調べる。 α 消費関数として、O'Brien & Fleming タイプを用いる。

上記の規定に従い、primary endpoint である OS に関する多重性の調整を行うが、具体的には以下の手順を取る。

- 観察イベント数を期待イベント数で割ったものを解析時点での information time とする。
- α 消費関数と information time から、標準正規分布に従う解析時点の検定統計量に対する片側群逐次検定の棄却限界値を求め、この棄却限界値に対応する中間解析時の片側有意水準

(以下、 α' と表記)を算出する。

- 優越性検証のための検定の片側 p 値が前項で算出した α' を下回ったとき、統計学的に有意に優越性が示されたと結論する。

3.3. 無効中止を検討するための参考情報

無効中止するか否かを判断する為の情報の一つとして、primary endpoint に関して以下を計算する。

- Primary endpoint に関する予測確率(predictive probability; Spiegelhalter ら(1992)の方法に基づき試験終了時に得られるハザード比の分布を推定し、算出する確率)
 - ◇ 最終解析時(information time=1)に統計学的有意に試験治療群の標準治療群に対する優越性が証明される予測確率
 - ◇ 最終解析時(information time=1)に試験治療群の標準治療群に対するハザード比の点推定値が 1 を超えて上回る予測確率
- Primary endpoint に関する条件付き検出力(conditional power; Halperin ら(1982)の方法に基づき算出する検出力)
 - ◇ 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が帰無仮説(HR=1)のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力
 - ◇ 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が試験計画時(HR=0.759)のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力

注: 予測確率と条件付き検出力は統計学的・臨床的な根拠としては脆弱であることから、あくまでも補助的な指標として用い、無効中止の判断は他のエンドポイントの結果もあわせて総合的に行う旨、中間解析レポートに記す。

4. Secondary endpoints の解析方法

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で secondary endpoints の解析を行う。Secondary endpoints の解析では必要に応じて群間比較を行うが多重性の調整は行わない。

4.1. 有効性の secondary endpoints: (第 II 相部分)無増悪生存期間、全生存期間、(第 III 相部分)全生存期間

<プロトコール ver2.3.0、「12.4.2 有効性の secondary endpoints の解析」より引用>

Secondary endpoints のうち、有効性のエンドポイントは、無増悪生存期間、奏効割合であり、これらは中間解析および最終解析においてのみ解析する。

Secondary endpoints の解析では多重性の調整は行わない。

無増悪生存期間は、全生存期間の surrogate endpoint と位置づけられるので、試験治療である B 群(イリノテカン+カルボプラチン併用療法)が標準治療群である A 群(エトポシド+カルボプラチン併用療法)を上回ることを期待する。全登録例を対象とするが、グループでの検討を経て決定した不適格例を除く全適格例による比較も感度解析として行う。

奏効割合は両群ともに 70~80%の奏効割合が予測される。本試験の結論は全生存期間に基づき下すことから群間比較を行う意義は低いが、同じレジメンを用いてこれまで行った試験との比較や、今後行われる新レジメンでの第 II 相試験などでの参考値として算出する。そのため、試験治療群と標準治療群の優劣については事前には想定していない。

無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、時点無増悪生存割合などの推定は Kaplan-Meier 法を用いて行い、Brookmeyer and Crowley の方法を用いて中央値の 95%信頼区間を求め、Greenwood の公式を用いて無

増悪生存割合の 95%信頼区間を求める。群間比較には施設以外の割付調整因子を層とした層別ログランク検定を用いる。治療効果の推定値として、Cox の比例ハザードモデルを用いて群間の治療効果のハザード比とその 95%信頼区間を求める。必要に応じて割付調整因子に加え、偏りが見られた背景因子で調整した Cox 回帰を行う。奏効割合の群間比較をおこなう場合には Fisher の直接確率計算法による検定を用い、区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。

4.2. 安全性の secondary endpoints: 有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合

安全性の secondary endpoint は定期モニタリングの項目であるため、定期モニタリングレポートにて提示する。群間比較の検定を行う場合は中間解析、最終解析時にのみ実施する。

<プロトコール ver2.3.0、「12.4.1 安全性の secondary endpoints の解析」より引用>

Secondary endpointsのうち、安全性のエンドポイントは、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合であり、これらは原則として定期モニタリングの項目とする(「14.1.定期モニタリング」)。

有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合については、両群の毒性の違いを検討するために評価する。割合の区間推定を行う場合は二項分布に基づく正確な信頼区間を用いる。必要に応じて Fisher の直接確率計算法による検定を用いて群間比較を行う。

5. 解析の計画と実施・解析レポートの作成

5.1. 解析の実施・解析レポートの作成手順

中間解析の実施並びに中間解析レポート作成は、肺がん内科グループ担当統計スタッフは行わない。レポート作成に対しては必要に応じて肺がん内科グループ担当以外のデータマネージャー(DM)の補助を受けてもよい。肺がん内科グループ担当の統計スタッフ並びに DM は、効果・安全性評価委員会が許可した場合を除いて、中間解析レポートを見ない。

最終解析は解析実施、レポート作成ともに肺がん内科グループ担当の統計スタッフ、DM が行う。

5.2. 中間解析レポートに記載する事項

効果・安全性評価委員会に提出する中間解析レポートには以下の事項を記載する。これら以外の結果を提示する場合には、中間解析レポートに「事前に特定していない解析(unprespecified analysis)」であることを必ず明示する。

<primary endpoint: 全生存期間>

- 中間解析における解析方法の概略及び判断規準
 - 当該中間解析における decision rule の要約、および中間解析時点での α'
- Kaplan-Meier 法による OS 曲線
 - 割付調整因子で層別を行わない群別の PFS 曲線
 - 割付調整因子のうち、PS [0 vs. 1 vs. 2]、性別 [男性 vs. 女性]で構成するサブグループ別の OS 曲線
- 要約統計量
 - 割付調整因子のうち PS [0 vs. 1 vs. 2]、性別 [男性 vs. 女性]で構成する層別の要約統計量(各層における群別の、解析対象者数、イベント数、無増悪生存期間中央値およびその 95%信頼区間、年次無増悪生存割合およびその 95%信頼区間、以下同)
 - 層を併合した群別の要約統計量

- 層・群をプールした全体での要約統計量
- 有効中止を判断するための解析結果
 - 優越性仮説に対する、割付調整因子のうち PS [0 vs. 1 vs. 2]、性別 [男性 vs. 女性]の組み合わせを層とした層別 log-rank 検定結果
 - 層別 Cox 回帰から求めた群間のハザード比、その(1-2 α')%信頼区間
 - 参考:優越性仮説に対する層別なしの log-rank 検定結果
 - 層別なしの Cox 回帰から求めた群間のハザード比、その(1-2 α')%信頼区間
 - 参考:全適格例を対象とした優越性仮説に対する、割付調整因子のうち PS [0 vs. 1 vs. 2]、性別 [男性 vs. 女性]を層とした層別 log-rank 検定結果
- 無効中止を検討するための参考情報
 - Primary endpoint に関する予測確率
 - 最終解析時(information time=1)に統計学的有意に優越性が示される確率
 - 最終解析時(information time=1)に標準治療群に対する試験治療群のハザード比の点推定値が 1 を上回る確率
 - Primary endpoint に関する条件付き検出力
 - 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が帰無仮説(HR=1)のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力
 - 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が試験計画時(HR=0.759)のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力

<secondary endpoint: 無増悪生存期間>

- Kaplan-Meier 法による割付調整因子で層別を行わない群別の PFS 曲線
- 要約統計量
 - 群別の要約統計量
 - 群をプールした全体での要約統計量
- 有効中止を判断するための解析結果
 - 層別なしの log-rank 検定結果
 - 層別なしの Cox 回帰から求めた群間のハザード比、その 95%信頼区間

<secondary endpoint: 奏効割合>

- 群別の割合と 95%CI
- Fisher の直接確率計算法に基づく両側検定の結果

注:中間解析時点では、secondary endpoints のうち、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合はモニタリングレポートに提示されている有害事象に関する情報で代用する。奏効割合は結果の提示を省略する。

6. 目標登録数・期待イベント数の設定

標準治療群の生存期間中央値:	11.0 か月
試験治療群の生存期間中央値:	14.5 か月(ハザード比 0.759 に相当)
登録期間:	5 年
追跡期間:	1.5 年
有意水準:	片側 $\alpha=0.05$
検出力:	80%
最終解析時点における期待イベント数:	両群合計 324 イベント
目標登録数:	両群合計 370 例(185 例/群)

※ ver1.3 (改訂作業中) の設定

標準治療群の生存期間中央値:	10.5 か月
試験治療群の生存期間中央値:	14.0 か月(ハザード比 0.750 に相当)
登録期間:	6 年
追跡期間:	1.5 年
有意水準:	片側 $\alpha=0.05$
検出力:	70%
最終解析時点における期待イベント数:	両群合計 227 イベント
目標登録数:	両群合計 256 例(128 例/群)

※ ver2.0 での追記事項

標準治療群の生存期間中央値:	10.5 か月
試験治療群の生存期間中央値:	14.5 か月(ハザード比 0.750 に相当)
登録期間:	6.5 年(サンプルサイズ計算は 6 年)
追跡期間:	1.5 年
有意水準:	片側 $\alpha=0.05$
検出力:	70%
最終解析時点における期待イベント数:	両群合計 227 イベント
目標登録数:	両群合計 256 例(128 例/群)

7. サンプルサイズの再計算

中間解析の時点で両群をあわせた各年次無増悪生存割合や登録ペースが予想と大きく異なる場合、中間解析に合わせ、肺がん内科グループ担当の統計部門スタッフ、データセンターの担当者が研究事務局と相談し、サンプルサイズ、登録期間、追跡期間の再設計を行うこともある。ただし、これらの再計算は、効果・安全性評価委員会が許可した場合を除いて、全て遮蔽下で行うこととする。

また、モニタリングレポート等に基づき、予定追跡期間終了時のイベント数と、試験計画時に設定した期待イベント数とが大きく異なると予想される場合には、研究事務局と肺がん内科グループ担当の統計部門スタッフ、データセンターの担当者とで相談し、適切と考えられる最終解析時期・プロトコル改訂の要否を検討する。

8. Reference

1. Spiegelhalter DJ, Freedman LS, and Parmar MKB (1993). 'Applying Bayesian ideas in drug development and clinical trials', *Statistics in Medicine*, vol.12: 1501-11
2. Halperin M, Lan KKG, Ware JH, Johnson NJ, and DeMets DL (1982). An Aid to Data Monitoring in Long-Term Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials*, vol.3: 311-323.

第 2 回中間解析(第 III 相部分の第 1 回中間解析: 2018 年 9 月)に関する特記事項

<OS の解析に用いるデータについて>

第 2 回中間解析(第 III 相部分の第 1 回中間解析)は、2018 年度前期モニタリングのデータ(JCOG 側の追跡調査日:2018 年 5 月 29 日、TORG 側の追跡調査日:2018 年 5 月 29 日)に基づいて行う。JCOG 側は 2018 年 4 月 26 日までに登録された 163 例(JCOG No.1~163:うち、不適格例は 2 例 [No. 127, 163])、TORG 側は 2018 年 4 月 4 日までに登録された 21 例(No.10001~10021:うち、不適格例は 0 例)を対象とする。

<安全性のエンドポイントに対する解析対象>

JCOG

2018 年 6 月 24 日までに登録された 176 例のうち、2018 年 6 月 30 日までに経過記録が回収された 157 例を対象とする。ただし、定期モニタリングレポートには、available case での割合が算出されていることから、安全性のエンドポイントに関する情報は 2018 年前期モニタリングレポート(JCOG 側)を参照することとする。

TORG

2018 年 2 月 2 日までに登録された 19 例のうち、2018 年 7 月 10 日までに経過記録が回収された 19 例を対象とする。ただし、定期モニタリングレポートには、available case での割合が算出されていることから、安全性のエンドポイントに関する情報は 2018 年前期モニタリングレポート(TORG 側)を参照することとする。

<有効中止を検討する上で用いる情報時間(「3.2 多重性の調整方法」参照)>

本試験の第 1 回中間解析(第 II 相部分の解析)は群間比較を伴わない、B 群を対象に奏効割合・有害事象発生割合に基づき試験継続可否(無効中止)を判定する解析であった。このため、第 2 回中間解析(第 III 相部分の第 1 回中間解析)以降における多重性の調整には第 1 回中間解析(第 II 相部分の解析)に対する考慮は不要である。

6 章に記したとおり、2018 年 12 月に予定されている ver1.3 へのプロトコール改訂事項にサンプルサイズの下方向修正が盛り込まれる予定である。これに伴い期待イベント数は ver1.2 までの 324 イベントから 227 イベントとなる。プロトコール改訂の時期は第 2 回中間解析(第 III 相部分の第 1 回中間解析)以降である点を考慮すると、有効中止を検討する上での第 2 回中間解析(第 III 相部分の第 1 回中間解析)・主たる解析の情報時間ならびに有意水準(α)の計算方法として次に挙げる 2 つの方法が考えられた。方法 1・方法 2 を比較考量した結果、主たる解析時により高い有意水準を割り当てられる方法 2 を採用することとした。

- 方法 1: 第 2 回中間解析(第 III 相部分の第 1 回中間解析)では情報時間の分母を 324 として α を算出。主たる解析では片側 5%からこの α を引いた値とする。予定外の間中間解析を追加する場合は情報時間の分母を 324 から 227 に変更する。
 - 参考までに主たる解析時の片側有意水準は 0.0485324859036358 と計算される。予定外の間中間解析を 170 イベントで実施する場合、第 3 回中間解析時の片側有意水準は 0.0226359150653148、主たる解析時の片側有意水準は 0.0419512611270485 と計算される。

- 方法2:第2回中間解析(第III相部分の第1回中間解析)では情報時間の分母を324として α を計算。主たる解析ではイベント数の目標未達(目標324イベントに対して227イベントしか集積されなかった)として、 α を算出した際に情報時間1で消費する予定であった値を用いる。予定外の中間解析を追加する場合は情報時間の分母は324を用いる。この方法にしたがって予定外の中間解析を追加する場合、本試験で用いる α 消費関数は厳密にはO'Brien & Flemingタイプを使うことにならないが、第1種の過誤率は名義有意水準以下に制御される。
 - 参考までに主たる解析時の片側有意水準は0.0495179690430921と計算される。予定外の中間解析を170イベントで実施する場合、第3回中間解析時の片側有意水準は0.0063517771134164、主たる解析時の片側有意水準は0.0478059483009527と計算される。

上記の184例の全生存期間におけるイベント数は両群合計で123であった。したがって、第2回中間解析(第III相部分の第1回中間解析)における情報時間は $123/324 (\approx 0.3796296296296200)$ である。

第2回中間解析(第III相部分の第1回中間解析)時の棄却限界値および α' は上記の方法2に基づけば以下の通りである。

- 棄却限界値 = 2.9744619859092600
- $\alpha' = 0.0014675140969930$

＜無効中止を検討する上で用いる情報時間(「3.3. 無効中止を検討するための参考情報」参照)＞

第2回中間解析(第III相部分の第1回中間解析)でB群が無効である場合、上述した方法2の情報時間で予測確率・条件付き検出力を算出すると情報時間が不当に小さい段階で無効中止を検討することになる。第2回中間解析(第III相部分の第1回中間解析)の審議では無効中止の検討が重要な位置づけとなる可能性が高いため、情報時間の分母を324とした場合、227とした場合の2通りで予測確率・条件付き検出力を計算する。

- Primary endpointに関する予測確率(predictive probability; Spiegelhalterら(1992)の方法に基づき試験終了時に得られるハザード比の分布を推定し、算出する確率)
 - ◇ 最終解析時に統計学的有意に試験治療群の標準治療群に対する優越性が証明される予測確率(期待イベント数324でinformation time=1とする)
 - ◇ 最終解析時に試験治療群の標準治療群に対するハザード比の点推定値が1を超えて上回る予測確率(期待イベント数324でinformation time=1とする)
 - ◇ 最終解析時に統計学的有意に試験治療群の標準治療群に対する優越性が証明される予測確率(期待イベント数227でinformation time=1とする)
 - ◇ 最終解析時に試験治療群の標準治療群に対するハザード比の点推定値が1を超えて上回る予測確率(期待イベント数227でinformation time=1とする)
- Primary endpointに関する条件付き検出力(conditional power; Halperinら(1982)の方法に基づき算出する検出力)
 - ◇ 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が帰無仮説(HR=1)のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力(期待イベント数324でinformation time=1とする)
 - ◇ 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が試験計画時(HR=0.759)のまま推

移すと想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力(期待イベント数 324 で information time=1 とする)

- ◇ 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比が帰無仮説(HR=1)のまま維持されると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力(期待イベント数 227 で information time=1 とする)
- ◇ 中間解析後、試験治療群と標準治療群のハザード比がプロトコル ver1.3 改訂後の値(HR=0.750)のまま推移すると想定した場合の、中間解析結果を与えた元での条件付き検出力(期待イベント数 227 で information time=1 とする)

<割付調整因子の扱い>

下表に示すとおり、各層においてイベントが生じているため、プロトコル通りに全生存期間の解析は割付調整因子のうち PS [0 vs. 1 vs. 2]、性別 [男性 vs. 女性] に基づく層別解析を行う。

群をプールした OS イベント数の集計

性別(修正前)	PS(修正前)	例数(A 群/B 群)	合計 OS イベント数
男性	0	18/17	25
	1	43/47	58
	2	10/10	17
女性	0	4/5	5
	1	13/12	16
	2	4/1	2

<Secondary endpoints の扱い>

すべての secondary endpoints のうち、無増悪生存期間と奏効割合は中間解析時に解析結果を中間解析レポートに提示する。有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合は各々の頻度が定期モニタリングレポートに掲載されているため、中間解析レポートでの提示はしない。

最終解析(2021年1月)に関する特記事項

<有効性のエンドポイントに対する解析対象>

全登録例 258 例(JCOG 側の追跡調査日:2020年12月14日、TORG 側の追跡調査日:2020年12月21日)を対象とする。

<安全性のエンドポイントに対する解析対象>

全登録例 258 例のうち、プロトコール治療施行かつ適格例を全治療例として 249 例を対象とする。研究事務局レビューよりプロトコール治療施行例であっても不適格例(事後不適格例もしくは登録時不適格例)は全治療例に含めないこととなった。適格性とプロトコール治療施行有無の内訳は以下の通り。

適格性とプロトコール治療の有無の集計(全登録例)

	プロトコール治療なし	プロトコール治療あり
適格	2	249
事後不適格	0	1
登録時不適格	0	6

<情報時間>

- 第 2 回中間解析(第 III 相部分の第 1 回中間解析: 2018 年 9 月)
 - 情報時間: 123/324 ($\approx 0.3796296296296200$)
 - 棄却限界値: $Z = 2.9744619859092600$
 - 有意水準: $\alpha = 0.0014675140969930$
 - 最終解析(2021年1月実施)
 - 情報時間: 1.00(最終解析のため、情報時間は 1 として解析する)
 - 棄却限界値: $Z = 1.6495454592518000$
 - 有意水準: $\alpha = 0.0495179690428912$
- ※ 最終解析の情報時間は、「第 2 回中間解析に関する特記事項」に記載されている[方法 2]に基づき算出した。ただし、上記最終解析時の有意水準は第 2 回中間解析時の統計解析計画書の特記事項に参考として記載されている値と異なっている(片側有意水準 0.0495179690430921 の下 5 桁部分(30921))。第 2 回中間解析時に上記有意水準を算出した際の記録を確認したところ、上記最終解析時の有意水準と一致していたことから第 2 回中間解析時の統計解析計画書作成にあたって転記ミスが生じたものと思われる。よって、最終解析では正しい値を使用する。

<割付調整因子の扱い>

第 2 回中間解析と同様に、各層においてイベントが生じているため、プロトコール通りに全生存期間の解析は割付調整因子である PS [0 vs. 1 vs. 2]、性別 [男性 vs. 女性] に基づく層別解析を行う。

群をプールした OS イベント数の集計

性別(修正前)	PS(修正前)	例数(A 群/B 群)	合計 OS イベント数
男性	0	27/21	42
	1	60/60	105
	2	13/17	29
女性	0	6/8	9
	1	17/20	32
	2	6/3	9

<サブグループ解析の項目>

有効性のエンドポイントおよび安全性のエンドポイントについて予定しているサブグループは以下の通りである。

- PS(0 / 1 / 2)
- 性別(男性 / 女性)
- 年齢(74 歳以下 / 75 歳以上)

総括報告書

作成日：2021年 3月 17日

JCOG1201/TORG1528:「高齢者進展型小細胞肺癌に対するカルボプラチン+エトポシド併用療法(CE療法)とカルボプラチン+イリノテカン併用療法(CI療法)のランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験」

研究代表者(研究代表医師)	岡本 浩明	横浜市立市民病院
研究事務局	下川 恒生、三角 祐生	横浜市立市民病院
グループ代表者	大江 裕一郎	国立がん研究センター中央病院

1 臨床研究の名称等

実施計画の実施計画番号	JRCTs031180193
研究名称	高齢者進展型小細胞肺癌に対するカルボプラチン+エトポシド併用療法(CE療法)とカルボプラチン+イリノテカン併用療法(CI療法)のランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験
平易な研究名称	JCOG1201/TORG1528: 高齢者進展型小細胞肺癌に対するCE療法とCI療法のランダム化比較第Ⅱ/Ⅲ相試験
認定臨床研究審査委員会の名称(認定番号)	国立研究開発法 人国立がん研究センター 東病院 臨床研究審査委員会(CRB3180009)

試験概要	<p>目的 高齢者進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)に対し、カルボプラチンとイリノテカン併用化学療法(CI療法)の有用性を、標準治療であるカルボプラチンとエトポシド併用化学療法(CE療法)を対照とした第Ⅱ/Ⅲ相ランダム化比較試験において検証する。</p> <p>対象</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 組織診または細胞診による小細胞肺癌の確定診断が得られている。組織分類はWHO組織型分類(1999)を用い、「小細胞癌」とその特殊型である「混合型小細胞癌」を対象とする。LCNECは、本試験の対象には含めない。細胞診の場合にはclassⅣまたはclassⅤである。 2) 胸部造影CT、脳造影CTまたは脳造影MRI、上腹部造影CTまたは腹部超音波検査、骨シンチまたはPETで進展型(ED)と診断されている。ただし、造影剤アレルギー、腎機能障害等を有する場合には単純CTや単純MRIも許容する。 3) 重篤な腫瘍関連合併症^{※1}がない。 重篤な腫瘍関連合併症^{※1}: 上大静脈症候群、多量あるいはコントロール不能(排液後も速やかに貯留、癒着術を施行しても貯留する場合など)な胸水・心嚢水、症状を有する脳転移。 4) 登録日の年齢が71歳以上である。 5) Performance status(PS)はECOGの規準で0~2である。 6) 測定可能病変を有する。 7) 小細胞肺癌に対し、手術、放射線療法、化学療法、いずれの既往もない。ただし、試験開胸のみの既往は適格とする。 8) 他のがん種に対して、1年以内に手術、胸部放射線療法、化学療法、のいずれも実施していない。他のがん種に対するホルモン療法は1年以内に投与されていても適格とする。 9) 登録前14日以内の最新の検査値(登録日の2週間前の同一曜日は可)が、以下のすべてを満たす。
------	---

- ① 白血球数 $\geq 3,000/\text{mm}^3$ かつ好中球数 $\geq 1,500/\text{mm}^3$
- ② ヘモグロビン $\geq 9.0\text{g/dL}$ (登録に用いた採血日前 14 日以内に輸血を行っていないこと。)
- ③ 血小板数 $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$
- ④ 総ビリルビン $\leq 1.5 \text{mg/dL}$
- ⑤ AST(GOT) $\leq 100 \text{IU/L}$
- ⑥ ALT(GPT) $\leq 100 \text{IU/L}$
- ⑦ 血清クレアチニン $\leq 1.5 \text{mg/dL}$
- ⑧ クレアチニンクリアランス* $\geq 50 \text{mL/min}$
* クレアチニンクリアランスは Cockcroft-Gault 式による推定値を用いる。推定値で 50 mL/min 未満の場合、実測値で 50 mL/min 以上であることが確認されれば適格とする。
Cockcroft-Gault 式
男性: $\text{CCr} = \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
女性: $\text{CCr} = 0.85 \times \{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg})\} / \{72 \times \text{血清クレアチニン値}(\text{mg/dL})\}$
- ⑨ 室内気にて $\text{SpO}_2 \geq 92\%$ ただし、 $\text{SpO}_2 < 92\%$ の場合、 $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ torr}$ を満たせば適格とする。

10) 下痢、腸閉塞^{**2}のいずれも認めない。かつ腸閉塞の既往がない。

腸閉塞^{**2}: 空腸閉塞、回腸閉塞、結腸閉塞、直腸閉塞

11) 試験参加について患者本人から文書で同意が得られている。

治療

A 群:カルボプラチン+エトポシド併用療法(CE 療法)群

以下の化学療法を、3 週 1 コースとして 4 コース行う。

- カルボプラチン AUC 5 day 1
- エトポシド 80 mg/m² day1、2、3

B 群:カルボプラチン+イリノテカン併用療法(CI 療法)群

以下の化学療法を、3 週 1 コースとして 4 コース行う。

- カルボプラチン AUC 4 day 1
- イリノテカン 50 mg/m² day 1、8

エンドポイント

第Ⅱ相部分:

Primary endpoint : CI 療法群の奏効割合

Secondary endpoint : 有害事象発生割合

第Ⅲ相部分:

Primary endpoint : 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合、重篤な有害事象発生割合、Symptom Score

登録数・研究期間

予定登録患者数: 256 人

予定登録期間: 6.5 年。追跡期間: 登録終了後 1.5 年。解析期間: 1 年。総研究期間: 9 年

臨床研究の開始日 2013 年 12 月 17 日

臨床研究の終了予定日 2022 年 12 月 17 日

2 臨床研究結果の要約

観察期間終了日	2021年3月16日			
Completion date	16 March 2021			
実施症例数	258人			
Result actual enrolment	258			
臨床研究の対象者の背景情報	年齢中央値は75歳(71-90歳)(CE群:76歳(71-90)、CI群:75歳(71-87))、性別は、男性198人(CE群:100人、CI群:98人)、女性60人(CE群:29人、CI群:31人)、PS 0が62人(CE群:33人、CI群:29人)、PS 1が157人(CE群:77人、CI群:80人)、PS 2が39人(CE群:19人、CI群:20人)であった。			
Baseline Characteristics	Patient Characteristics			
		CE (N=129)	CI (N=129)	
	Age	Median (Range)	76 (71-90)	75 (71-87)
	Gender	Male	100 (77.5%)	98 (76.0%)
		Female	29 (22.5%)	31 (24.0%)
	PS	0	33 (25.6%)	29 (22.5%)
		1	77 (59.7%)	80 (62.0)
		2	19 (14.7%)	20 (15.5%)
臨床研究のデザインに応じた進行状況に関する情報	<p>本試験開始当初はJCOG1201として予定登録数370人、登録期間5年、追跡期間1.5年として2013年12月から登録が開始された。しかし、登録ペースが予測したペースと比べて遅かったため、2016年1月にTORGとのインターグループ試験とし、登録可能施設が増加した(改訂ver. 1.2)。</p> <p>2016年8月、第1回中間解析が行われ、第II相部分のprimary endpointの継続規準を満たし、第III相へ移行した。</p> <p>2018年9月、第2回中間解析が行われ、試験の継続が承認された。</p> <p>その後、試験のダウンサイズが検討され、2019年3月、検出力を80%→70%に下げ、予定登録数を370人→256人に変更した(改訂ver.2.0)。</p> <p>予定登録数256人に達し、2019年6月14日に登録を終了した。</p>			
Participant flow	<pre> graph TD A[258 randomly assigned] --> B[129 assigned Arm A (CE) (including in the efficacy analysis)] A --> C[129 assigned Arm B (CI) (including in the efficacy analysis)] B --> D[No Cx (n=1)] B --> E[128 received chemotherapy] C --> F[No Cx (n=1)] C --> G[128 received chemotherapy] E --> H[Ineligible (n=3)] E --> I[125 received chemotherapy (including in the safety analysis)] G --> J[Ineligible (n=4)] G --> K[124 received chemotherapy (including in the safety analysis)] </pre>			
疾病等の発生状況のまとめ	血液毒性はCE群でより多く、消化器毒性はCI群でより多い傾向であった。化学療法関連の治療関連死が3人(CE群:1人、CI群:2人)に発生した。A群は肺感染による死亡1人、B群は肺感染による死亡1人、敗血症による死亡1人であった。			
Adverse events				

	Arm A: CE (n=125)					Arm B: CI (n=124)				
	G1	G2	G3	G4	%>G3	G1	G2	G3	G4	%>G3
Leukopenia	5	36	61	13	59.2	16	52	12	8	16.1
Neutropenia	1	9	32	77	87.2	11	33	40	17	46.0
Anemia	33	47	31	4	28.0	36	49	15	1	12.9
Thrombocytopenia	49	21	21	13	27.2	68	20	12	4	12.9
Febrile neutropenia	-	-	14	0	11.2	-	-	11	1	9.7
Anorexia	36	15	10	0	8.0	37	24	23	0	18.5
Nausea	20	12	3	-	2.4	29	21	6	-	4.8
Any infection*	-	10	12	1	10.4	-	8	13	1	11.3
diarrhea	17	2	1	0	0.8	36	21	11	0	8.9

*Any infection: bronchial infection, lung infection, upper respiratory infection, bladder infection, mediastinal infection, pleural infection, and urinary tract infection

TRD:
 CE (n=1): lung infection
 CI (n=2): lung infection, sepsis

主要評価項目及び副次評価項目のデータ解析及び結果

本試験では、有効性のprimary endpointとして全生存期間を設定し、95%信頼区間のもとで、CE群の生存期間中央値を10.5か月と仮定し、CI群のそれが3.5か月上回るかどうかの優越性を検証した。

CE群の生存期間中央値は12.0か月、CI群の生存期間中央値は13.2か月であり、CI群のCE群に対するハザード比は0.848（95%信頼区間, 0.650-1.105）（片側P=0.11）であり、優越性が証明されなかった。

Secondary endpointである無増悪生存期間は中央値でCE群: 4.4か月、CI群: 4.9か月であり、CI群のCE群に対するハザード比は0.851（95%信頼区間, 0.664-1.090）、奏効割合はCE群: 59.7%（95%信頼区間 50.7-68.2%）、CI群: 64.3%（95%信頼区間 55.4-72.6%）（両側p=0.52）であった。

Outcome measures

The primary endpoint was overall survival.

Overall survival (n=258, all eligible patients)

Months after randomization	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
Arm A	129	104	65	32	15	8	5	3	1	1	0	0
Arm B	129	108	70	37	20	11	9	5	4	2	2	0

N events censored MST 95%LCI 95%UCI
 Arm A 129 114 15 12.0m 9.3m 13.7m
 Arm B 129 112 17 13.2m 11.1m 14.6m

HR 0.848 (95% confidence interval (CI): 0.650-1.105)(one-sided P=0.11)

Progression-free survival is 4.4 month and 4.9 month in CE and CI arms (HR 0.851, 95% CI 0.664-1.090). Response rate is 59.7% and 64.3% in CE and CI arms (two-sided p=0.52).

簡潔な要約

Primary endpointである全生存期間は、A群の生存期間中央値が12.0か月、B群の

	生存期間中央値が13.2か月で、B群で良好な傾向であったが、ハザード比は0.848 (95%信頼区間:0.650-1.105)であり、優越性は証明されず、高齢者進展型小細胞肺癌への標準治療は依然としてCE療法である。
Brief summary	Efficacy tended to be favorable in carboplatin plus irinotecan arm, but there was no statistically significant difference in overall survival. These results indicate that carboplatin plus etoposide is still a standard treatment in elderly Japanese patients with extensive small-cell lung cancer.
公開予定日	2021年6月 ASCO2021
結果に関する最初の出版物での発表日	
Date of the first journal publication of results	
結果と出版物に関するURL (複数可)	
URL hyperlink(s) related to results and publications	

3 IPD (individual clinical trial participant-level data) シェアリング (匿名化された臨床研究の対象者単位のデータの共有)

IPDデータを共有する計画	なし
Plan to share IPD	
計画の説明	
Plan description	