小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対するチロシンキナーゼ阻害剤併用化学療法の第II相臨床試験

ALL-Ph13

統計解析計画書

研究計画書番号：JPLSG-ALL-Ph13

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:2021年7月12日

第1.1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 2
2.5. 評価項目 3
2.5.1. 主要評価項目 3
2.5.2. 副次評価項目 3
2.5.3. エンドポイントの定義 3
2.6. 目標症例数 5
2.7. 解析対象集団 5
2.8. 無作為化の方法 6
2.9. 中間解析 6
3. 統計解析の一般的事項 6
3.1. 検定方法、有意水準、信頼係数 6
3.2. 用語および変数の定義 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. 投与後の状況 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 7
4.5. 安全性の解析 8

1. 統計解析計画書の目的

本計画書は，研究実施計画書「小児フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病(Ph+ALL)に対するチロシンキナーゼ阻害剤併用化学療法の第II相臨床試験(ALL-Ph13)」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

小児（1歳以上19歳以下）の初発未治療のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病

2.2. 目的

小児（1歳以上19歳以下）の初発未治療のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病（以下Ph+ALL）に対してメシル酸イマチニブ（imatinib mesylate）（以下イマチニブ）を併用した強化化学療法を行い、その有効性と安全性を検討する。さらに寛解導入不能例や治療反応不良例などの難治性症例に対しては、イマチニブからダサチニブ水和物（dasatinib hydrate）（以下ダサチニブ）へ規定した方法で変更した強化化学療法を行い、その有効性と安全性を検討する。このようにイマチニブからダサチニブへ変更する定義を規定することでチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）の適正使用をめざす。Ig/TCR PCRを用いた微小残存病変（MRD）がHRブロック終了時(TP5)に消失し、予後良好が見込まれる群に対しては同種造血幹細胞移植（以下allo-SCT）を行わずイマチニブまたはダサチニブ併用化学療法を続け、その有効性と安全性を確認する。HRブロック終了時(TP5)にIg/TCR PCRを用いたMRDが陽性の症例はallo-SCTを行い、治療成績を確認する。

また、BCR-ABLキメラ遺伝子変異やIKZF1遺伝子欠失とMRD消失率・MRD再発率との関係を評価するほか、Ph+ALL細胞のゲノム解析、エピゲノム解析、トランスクリプトーム解析を行うことにより分子レベルの予後因子を探索する。

2.3. 試験デザイン

多施設共同第II相臨床試験

2.4. 試験群と対照群

対照群は設定しない。

規定した治療方針により、イマチニブ群、ダサチニブ移植なし群、ダサチニブ移植あり群に分かれる。

2.5. 評価項目

2.5.1. 主要評価項目

3年無イベント生存率（event-free survival: EFS）

2.5.2. 副次評価項目

・3年全生存率（overall survival: OS）

・イマチニブ群、ダサチニブ移植なし群、ダサチニブ移植あり群の3年OS

・イマチニブ併用寛解導入療法（IA)終了後の寛解導入率

・イマチニブ併用早期強化療法(IB)、ダサチニブ併用早期強化療法(IB)、および全体の早期強化療法(IB)終了後の寛解導入率

・TKI併用化学療法の微小残存病変（Ig/TCR PCR MRD、 FCM MRD、キメラ遺伝子MRD）の経時的変化

・移植前までのMRDと長期予後との関係

・MRD消失率・MRD再発率

・有害事象発生割合

・第1寛解期での移植実施率

2.5.3. エンドポイントの定義

無イベント生存期間

・ イベントの定義は、寛解導入不能、再発、あらゆる原因による死亡および二次がん(骨髄異形成症候群を含む)とする。上記以外の有害事象はイベントとしない。

・ 診断日を起算日とし、上記イベントが最初に確認された日までの期間を無イベント生存期間とする。

・ 寛解導入不能例は、起算日のイベントとする。

・ 再発および二次がん例は再発あるいは二次がんの診断の根拠となる検査を施行した日のイベントとする。

・ 無イベント生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。

・ 追跡不能例は無イベント生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

・寛解導入不能はTP1で判断する。

全生存期間

・ イベントの定義は、あらゆる原因による死亡とする。
・ 診断日を起算日とし、上記イベントが確認された日までの期間を全生存期間とする。
・ 生存例は最終生存確認日をもって打ち切りとする。
・ 追跡不能例は追跡不能となる以前の最終生存確認日をもって打ち切りとする。

寛解導入率

寛解導入(CR, CRs)の定義は、プロトコール「9.1. 効果判定基準」に従う。
イマチニブ併用寛解導入療法 (IA)終了後の寛解導入率は、IAの一部以上が遂行された症例を分母とし、IA後にCR又はCRsが得られた症例数を分子として百分率で表す。芽球比率は施設での形態診断の数値を採用する。
イマチニブ併用早期強化療法(IB)終了後の寛解導入率については、IBの一部以上が施行された症例を分母とし、IB後にCRが得られた症例数を分子とした百分率で表す。
ダサチニブ併用早期強化療法(IB)終了後の寛解導入率についても同様に評価する。
尚、全登録例のうち全適格例に対するそれぞれの解析対象数(内訳)を併せて示す。

有害事象発生率

予め設定した有害事象項目(CTCAE ver.4.0 日本語訳JCOG 2011年4月25日版に従い評価する。)に関して、治療コース別のgrade 3以上の最重症のgradeについて、有害事象発生割合を集計する。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た百分率で算出する(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)。

MRD消失率・MRD再発率

・Ig/TCR MRDの判定はプロトコール「9.1.4. 微小残存病変(MRD)測定の方法と判定基準」に従う。Ig/TCR MRDが一度でも検査された症例を分母とし、TP2までにIg/TCR MRDが陰性と判断された症例の割合をTP2までのMRD消失率とする。また同様の分母に対し、TP5までにIg/TCR MRDが陰性と判断された症例の割合をTP5までのMRD消失率とする。
・Ig/TCR MRDが一度陰性と判断された症例を分母とし、その後にIg/TCR MRDが陽性と判断された症例の割合をMRD再発率とする。

第一寛解期における移植実施率

FASのうちTP5までに一度寛解となった症例を対象とし、再発または本試験追跡終了までの早い期間の中で、試験治療内外に関わらず移植が実施されたことが確認された症例の割合を移植実施率とする。ただし、TP5以前に試験中止になった症例は対象から除外する。また、FASのうち移植実施率の対象から除外された症例における移植の有無を示す。

再発の累積発生率

競合リスクモデルにより、診断日を起算日とした再発発生の累積発生関数を推定する。競合リスクは死亡である。

2.6. 目標症例数

設定根拠

本試験の臨床仮説は、「小児初発未治療のPh+ALLに対してチロシンキナーゼ阻害剤を併用した強化化学療法を導入することにより、これまでの治療法に比べて有意に高い治療成績が得られる」である。本試験のプライマリーエンドポイントの解析のために、これまでの本邦におけるPh+ALLの治療成績から閾値3年EFS率を50 %、期待3年EFS率を70 %と設定した。本試験の登録期間を4年間とし、その間継続的に症例登録がなされるものと仮定し、登録期間終了後4年間の追跡期間を置くと仮定した。αエラー0.05(両側)、βエラー0.2で検出するために必要な症例数は、ノンパラメトリックな方法で40例と算出され、10 %が種々の理由で不適格として除外されると仮定し、44例と設定した。

2.7. 解析対象集団

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のうち、プロトコール治療が開始された症例と定義する。また、FASのうち主要評価項目に重要な影響を及ぼし得る大きな試験実施計画書違反により、Ph1-ALL小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。本試験の有効性・安全性の解析対象集団はFASと規定する。但し、主要評価項目については、PPSを対象とした解析結果についても参考値として算出し、FAS対象内がPPS対象外となった理由を併せて考察に加える。

2.8. 無作為化の方法

該当せず

2.9. 中間解析

必要性及び解析時期

本試験は試験期間8年と長期に及び、その間に新規薬剤・生物製剤等が開発される可能性があるという社会的事情を鑑み、年次生存率と安全性を評価し、試験の続行や改訂を検討するために、予定登録数の2/3が登録された時点を目処に最も近接する追跡調査時期に併せて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。中間解析中の症例登録は停止しない。

方法

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については、年次生存率とその95 %信頼区間を求め、95 %信頼区間の上限が閾値有効率を下回る場合、早期無効中止の可否について効果安全性評価委員会に諮問する。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. 検定方法、有意水準、信頼係数

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

・年齢は診断時年齢とする。

・プロトコールv3.0～4.2の運用開始日を2016/11/1を用いて、次の3区分する。

　プロトコール変更前：プロトコール変更前に試験治療終了

　途中から変更：途中からプロトコール変更に従った試験治療実施

　変更後に登録：プロトコール変更後に登録

　ただし、試験治療終了は、イマチニブ/ダサチニブ併□再寛解導□療法(III)3回□の試験治療薬剤最終投与日で判断する。

・NCI risk：WBC5万未満、かつ年齢10歳以下をSRとし、SR以外をHRとする。

4. 統計解析

4.1. 対象患者

患者の内訳を示す。

4.2. 人口統計学的および他の基準値の特性

患者背景を要約する。

4.3. 投与後の状況

時点別の骨髄の芽球割合、Ig-TCR MRD（≥10-4）、FCM MRD（≥10-4）の割合を集計する。

4.4. 有効性の解析

4.4.1. 主要評価項目の解析

3年無イベント生存率

・ 生存曲線、年次生存率の計算はKaplan-Meier法を用いて求める。年次生存率の95 %信頼区間はGreenwoodの近似公式を用いて求める。

・プロトコール変更前、途中から変更、変更後のグループに分け、プロトコール改正のEFSへの影響を評価する。ログランク検定を行う。

4.4.2. 副次評価項目の解析

・3年全生存率

生存曲線、年次生存率の計算はKaplan-Meier法を用いて求める。年次生存率の95 %信頼区間はGreenwoodの近似公式を用いて求める。

・イマチニブ群、ダサチニブ移植なし群、ダサチニブ移植あり群の3年OS

群別にKaplan-Meier法を用いて生存曲線を推定し、3年OSの95%信頼区間を算出する。

・イマチニブ併用寛解導入療法（IA)終了後の寛解導入率

寛解導入率、およびClopper-Pearson法による二項分布の正確な95%信頼区間を算出する。

・イマチニブ併用早期強化療法(IB)、ダサチニブ併用早期強化療法(IB)、および全体の早期強化療法(IB)終了後の寛解導入率
寛解導入率、およびClopper-Pearson法による二項分布の正確な95%信頼区間を算出する。

・TKI併用化学療法の微小残存病変（Ig/TCR PCR MRD、FCM MRD、キメラ遺伝子MRD）の経時的変化
時期別に要約統計量、または推移図を作成する。
PCR-MRD、FCM-MRD、キメラMRDの散布図を作成し、相関係数を算出する。

・移植前までのMRDと長期予後との関係
移植前までのIg/TCR MRD陰性・陽性別のEFS、OSの生存曲線を算出する。2つの時点（TP2、TP5）のIg/TCR MRD別に算出することとし、各時点までにイベント発生例を除いたランドマーク解析を行い、ログランク検定により比較する。

・MRD消失率・MRD再発率
MRD消失率、MRD再発率およびClopper-Pearson法による二項分布の正確な95%信頼区間を算出する。

・第1寛解期での移植実施率
全体およびイマチニブ群、ダサチニブ群別に実施割合を算出する。

・再発の累積発生率
競合リスクモデルによる累積発生関数を推定する。

4.5. 安全性の解析

・有害事象ごとに最悪Grade別発現例数と発現割合を算出する。
・コース別のイマチニブ群、ダサチニブ群移植なし、ダサチニブ群移植あり別に、有害事象ごとの最悪Grade別発現例数と発現割合を算出する。
・プロトコール変更前、途中から変更、変更後のグループに分け、プロトコール改正のIA,IB,IIIにおける有害事象を評価する。Grade3,4の有害事象発生割合についてFisherの正確検定を行う。
・重篤な有害事象の一覧を作成する。

・晩期合併症について、IGF-I、FSH、LH、TSH、FT4、Testosterone、Estradiolの異常有無、低身長の有無、 大腿骨頭壊死の有無、甲状腺腫大の有無を集計する。