

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

**既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブと
ニボルマブ+ドセタキセルのランダム化比較第 II/III 相試験**

A phase III study comparing nivolumab (NIV)
with nivolumab (NIV) plus docetaxel (DTX) in patients with previously treated
advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II/III trial (CONDUCT
study)

略称: NIV vs NIV+DTX PhaseII/ III (CONDUCT study)

TORG1630

統計解析計画書

2017 年 2 月 16 日作成
第 1.0 版

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

作成者（統計解析担当者）	北里大学臨床研究機構 臨床試験コーディネーティング部 統計解析室 井ノ口 侑毅、山下 敏治、金子 雅一	作成日 2017年2月16日
承認者（統計解析責任者）	横浜市立大学医学部 臨床統計学講座 教授 山中 竹春	承認日 2017年2月16日

本計画書では、ICH-E3 である「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」に記載されている項目をイタリックで表記した。

目次

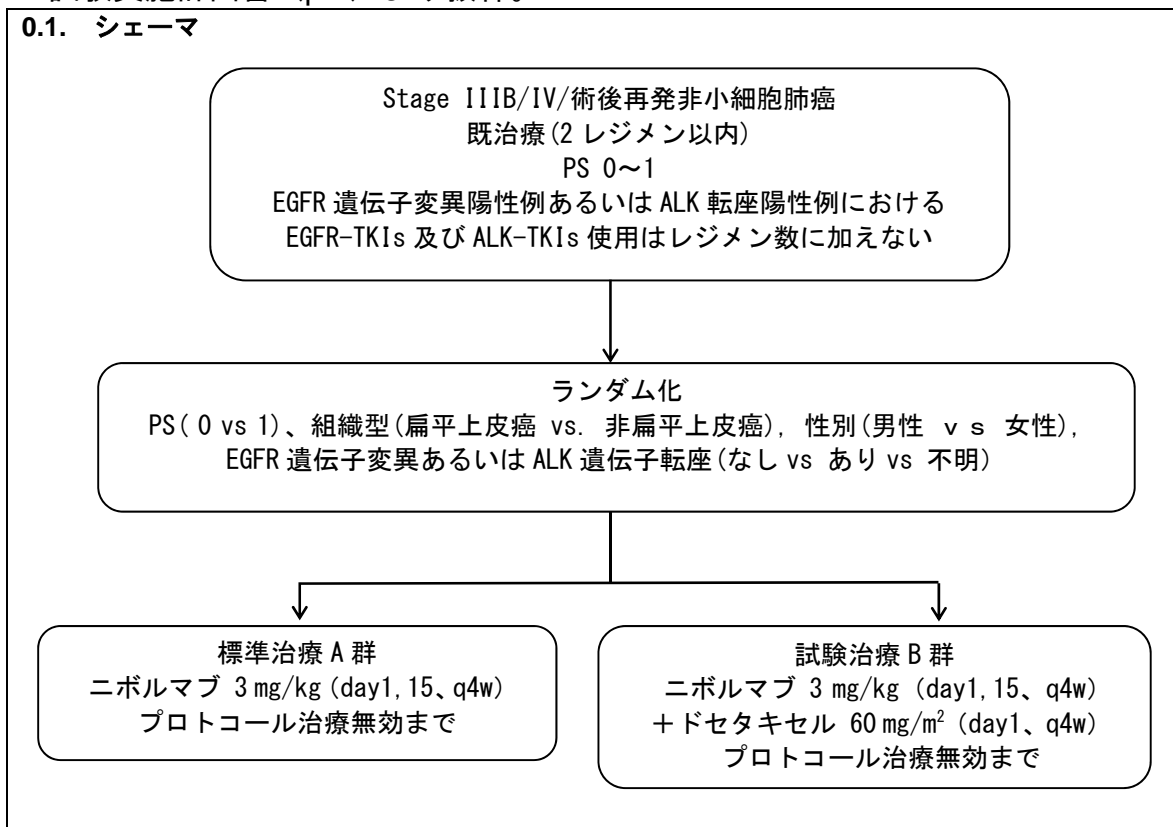
1. 試験の概要	1
1.1 シェーマ	1
1.2 目的	1
1.3 対象	1
1.4 臨床的仮説と登録数設定の根拠	4
1.5 予定登録患者数および研究期間	5
1.6 エンドポイント	6
1.7 解析対象集団の定義	6
1.8 中間解析	7
2. 解析の実施方法	8
2.1 使用するソフトウェア	8
2.2 解析の報告	9
2.3 図表見本の作成	9
2.4 欠測値の処理方法	9
2.5 表示桁数および表示形式	10
2.6 データコンベンション、解析の取り決め	10
3. 解析の内容	11
3.1 被験者の内訳	11
3.2 被験者背景	11
3.3 ベースライン評価	12
3.4 試験の延期・中止	12
3.5 有効性の解析	12
3.5.1 主たる解析	13
3.5.2 有効性の副次評価項目の解析	13
3.5.3 探索的解析（ICH-E3 11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使 用、11.4.2.8 部分集団の検討）	15
3.6 安全性の解析（ICH-E3 12 安全性の評価）	16
3.6.1 安全性の副次評価項目の解析	16
3.7 中間解析	17
3.7.1 1 回目の中間解析（第 II 相～第 III 相への移行のための中間解析） 18	
3.7.2 2 回目の中間解析	20
4. 変更履歴	20

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

1. 試験の概要

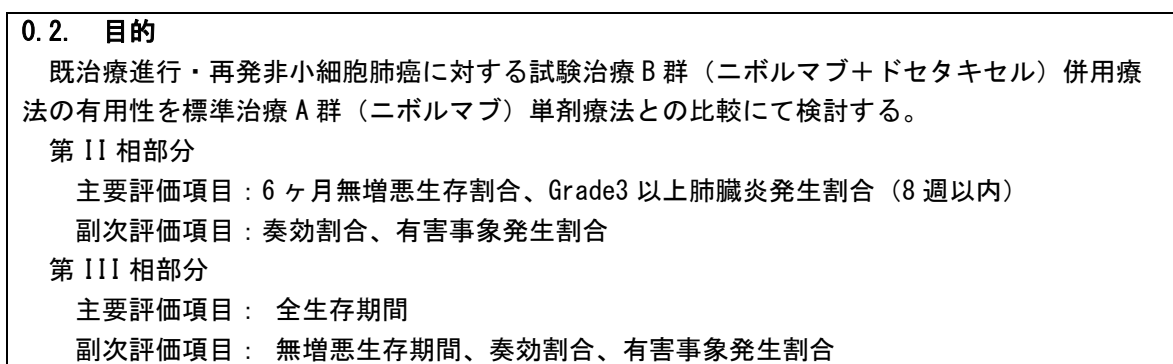
1.1 シェーマ

試験実施計画書（p.2）より抜粋。



1.2 目的

試験実施計画書（p.2）より抜粋。



1.3 対象

試験実施計画書（p.2~4）より抜粋。

0.3. 対象

適格規準

- 1) 組織診または細胞診で非小細胞肺癌であることが確認されている（「3.2. 組織分類」参照）。
- 2) 少なくとも 1 レジメンの化学療法歴のある、IIIB 期・IV 期・術後再発である（臨床病期は TNM 分類第 7 版に従う）。
- 3) 前治療歴が 2 レジメン以内である症例。EGFR 遺伝子変異陽性症例に対する EGFR-TKI 治療、ALK 遺伝子転座陽性症例に対する ALK-TKI 治療はレジメン数にカウントしない。
なお、maintenance 治療は continuous maintenance は 1 レジメン、switch maintenance は 2 レジメンとカウントする。
 - ・ EGFR 遺伝子変異陽性症例については、少なくとも 1 レジメン以上の EGFR-TKI 治療後に増悪が確認され 1 週間以上経過しているもの。
 - ・ ALK 遺伝子転座陽性症例については、少なくとも 1 レジメン以上の ALK-TKI 治療後に増悪が確認され 1 週間以上経過しているもの。
 - ・ 術後補助化学療法が行われた症例は最終投与日から 1 年以内、術前補助化学療法が行われた症例は手術日から 1 年以内に再発した場合、補助化学療法を 1 レジメンとしてカウントする。ただし UFT はレジメンに含めない。
- 4) 同意取得日の年齢が 20 歳以上である。
- 5) Performance status (PS) は ECOG の規準で 0~1 である。
- 6) 病変を有する患者。ただし測定可能病変の有無は問わない。
- 7) Grade 3 以上の上大静脈症候群、心嚢液貯留、胸水、腹水のいずれも有さない。
胸水に関しては、タルク、抗菌薬、OK-432（これ以外の抗がん剤は不可）の胸腔内注入後、排液を中止して 2 週間経過した時点で、Grade 3 以上の胸水がみられない場合は登録可能とする。
- 8) 登録前 28 日以内に全身麻酔を伴う手術が行われていない。
- 9) 登録前 6 週間以内に根治的放射線照射を、または登録前 2 週間以内に局所の姑息的照射を施行されていない。
- 10) 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 好中球数（分節核球＋桿状核球） $\geq 1,500/\text{mm}^3$
 - ② ヘモグロビン $\geq 9.0 \text{ g/dL}$ （登録前検査の 14 日以内に輸血が施行されていない）
 - 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 \leq 100 IU/L
- ⑥ ALT \leq 100 IU/L
- ⑦ 血清クレアチニン \leq 1.5 mg/dL
- ⑧ 室内気にて SpO₂ \geq 92%。ただし、SpO₂<92%の場合、PaO₂ \geq 60 torr を満たせば適格とする。

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。

除外規準

- 1) ドセタキセルの投与を受けた治療歴がある。
- 2) PD-1、PD-L1 または細胞障害性 T リンパ球 4 (CTLA-4) などの T 細胞副調節蛋白（免疫チェックポイント）をターゲットとする抗体/薬剤を用いた治療歴がある。ただし、癌ワクチンによる治療歴は許容される。
- 3) 免疫抑制剤（ステロイドなど）による治療を受けている患者（ただし、治療の開始前に当該薬剤を漸減中止することができる患者は許容される。また、副腎機能不全を有する患者では、生理学的機能の維持を目的として、プレドニゾン換算として 5mg 以下のステロイド補充療法を実施することは許容される。）（また治療開始後に制吐目的等でのステロイドの使用は許容される）。
- 4) 活動性の重複がんを有する（同時性重複がん/多発がんおよび無病期間が 5 年以内の異時性重複がん/多発がん。ただし局所治療により治癒と判断される Carcinoma in situ（上皮内癌）や粘膜内癌相当の病変は活動性の重複がん/多発がんに含まない）。
- 5) 全身的治療を要する感染症を有する。
- 6) 登録時に腋窩温で 38°C 以上の発熱を有する。
- 7) 精神病または精神症状を合併しており試験への参加が困難と判断される。
- 8) 有症状の脳転移を有する（ただし、臨床的に安定している脳転移症例では登録可とする）。
- 9) 免疫賦活薬の投与で悪化する可能性がある活動性の自己免疫疾患を有する。
 - ・免疫抑制治療を必要としない 1 型糖尿病、尋常性白斑、乾癬、ホルモン補充療法のみを必要とする甲状腺機能低下症を有する患者は適格とする。
 - ・コルチコステロイドによるホルモン補充療法を必要とする患者のうち、コルチコステロイドがホルモン補充のみを目的として使用され、かつ 1 日の用量がプレドニゾン換算で 5mg 以下の患者は適格とする。
 - ・全身曝露量が最少となることが知られている投与経路でのステロイド投与（局所、経鼻、眼内、または吸入投与）は許容される。
- 10) コントロール不良の糖尿病または高血圧症を合併している。
- 11) 不安定狭心症（最近 3 週間以内に発症または発作が増悪している狭心症）を合併、また

は 6 ヶ月以内の心筋梗塞の既往を有する。

- 12) 急性または慢性の重大な感染症を有する。特に以下に該当する場合。
 - ・ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 検査陽性である。または後天性免疫不全症候群を有する。
 - ・スクリーニング時の B 型肝炎ウイルス (HBV) または C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染 (HBV 表面抗原 (HBVsAg) 陽性または抗 HCV 抗体スクリーニング検査陽性時の HCVRNA 陽性)。
- 13) 胸部 CT で明らかな間質性肺炎または肺線維症（放射線肺臓炎、放射線肺線維症を含む）を有する。
- 14) Grade 2 以上の末梢神経障害を有する。
- 15) ポリソルベート 80 を含む薬剤に対して過敏症の既往歴がある（「3.3. ポリソルベート 80 含有薬剤」参照）。
- 16) アルブミンに対し過敏症の既往歴がある。
- 17) 妊娠中または避妊の意志がない、または授乳中の女性。
- 18) その他、担当医が本試験の参加に不適当と考える症例。

1.4 臨床的仮説と登録数設定の根拠

試験実施計画書（p.10~11）より抜粋。

2.4.3. 臨床的仮説と登録数設定根拠

第 II 相部の予定登録数

- ① 第 II 相部分の目的は本試験の対象に対して 試験治療 B 群が一定の有効性を有することを早期の段階で確認することである。前述の理由により第 II 相部分の主要評価項目は 6 ヶ月無増悪生存割合とするが、標準治療 A 群と試験治療 B 群の直接比較を行うのではなく、試験治療 B 群の 6 ヶ月無増悪生存割合がヒストリカルコントロールと比較して著しく劣っていないことを確認する。これは、標準治療 A 群との直接比較による無効中止の判断は第 III 相試験の中間解析で行われることと、無増悪生存割合が全生存期間の代替エンドポイントになっているかどうかは確実ではないためである。つまり、第 II 相部分の 6 ヶ月無増悪生存割合において 試験治療 B 群が標準治療 A 群を若干下回っていたとしても全生存期間での優越性が検証される可能性が低いとは言えない。しかし、第 II 相部分の試験治療 B 群の 6 ヶ月無増悪生存割合がヒストリカルコントロールと比べても著しく低い場合は、第 III 相試験に進める価値はないと判断することにする。効果安全性評価委員会の審査の際は、標準治療 A 群の 6 ヶ月無増悪生存割合も参考として提示するが、第 II 相部分の主たる判断はヒストリカルコントロールとの比較により行う。CheckMate017 および CheckMate057 のニボルマブ単剤療法の無増悪生存期間のカプランマイヤー曲線はいずれも 6 ヶ月前後でプラトーに近くなる曲線を描いており、その 6 ヶ月無増悪生存割合はいずれも 30~35%程度であった。これらと無増悪生存割合が同等である必要はない一方で、これらの値を大きく下回るようであれば効果が不十分であるために第 III 相試験へ進める価値はないと判断する。KEYNOTE-10 試験の結果から、今後のペンブロリズマブ承認以降は、本試験には PD-L1 が発現していないもしくは低発現の症例

の登録が増えることが予想されるため、6ヶ月無増悪生存割合は上記の30～35%程度よりは劣ると思われる。そこで第II相部分の閾値6ヶ月無増悪生存割合を20%、期待6ヶ月無増悪生存割合を35%と設定する。片側有意水準10%、検出力85%とすると、試験治療B群の必要対象数は46例となるので、打ち切り例の存在も考慮して、第II相部分は試験治療B群50例に対して実施する。

- ② 第II相部分のもう一つの主要評価項目として、Grade3以上肺臓炎発生割合（8週以内）を評価する。本邦における既治療進行再発非小細胞肺癌を対象としたニボルマブ単剤療法第II相試験ではGrade3以上肺臓炎発生割合は1.8%であった。国内のニボルマブ使用例における全例調査では2016年11月15日までの集計で重篤な間質性肺疾患の発現割合は約4.7%である（重篤もしくは死亡した間質性肺疾患発現件数：482/推定使用患者数：10183）。また前述のDELTA試験でのドセタキセル単剤療法群のGrade3以上の肺臓炎発生割合は2.0%であった。本研究では肺臓炎発生割合が相加的である7%かまたはそれ以下の水準であることを期待するが、試験治療B群におけるGrade3以上肺臓炎発生割合（8週以内）の点推定値が10%を超えるようであると、第III相には進む臨床的意義はないと判断する。
- ③ 試験治療B群の登録例が50例となった時点で登録は一時中止する。6ヶ月無増悪生存割合が閾値を棄却できること、ならびにGrade3以上肺臓炎発生割合（8週以内）の点推定値が10%以下であること、この2点が共に確認された後、第III相部分の登録を開始する。
- ④ なお、試験治療B群に50例が登録される時点で、6ヶ月無増悪生存割合が閾値を棄却できることが明らかであり、かつGrade3以上肺臓炎発生割合（8週以内）の点推定値が10%以下になることが確実な場合は、登録を一時中止することなく、そのまま第III相部分の登録を継続する。この場合も第II相部分の効果安全性評価委員会は開催され、第II相部分の主要評価項目に加えて、副次評価項目の安全性情報等から第III相部分の継続可否の審議は行われる。

第III相部分の予定症例数

第III相部分の目的は、本試験の主たる研究仮説「試験治療B群の全生存期間が標準治療A群に対して優越性をもって延長される」を検討することである。CheckMate017とCheckMate057のニボルマブの生存期間中央値（それぞれ9.2ヶ月、12.2ヶ月）からプラチナ製剤を含む治療後の非小細胞肺癌再発例に対するニボルマブ単剤療法の生存期間中央値を10.5ヶ月とし、プラチナ製剤を含む治療後の非小細胞肺癌再発例に対するドセタキセルとbest supportive careの比較試験における生存期間中央値（7.5ヶ月 vs 4.6ヶ月）からドセタキセルを併用することで、現在の支持療法の進歩も考慮し、3.5ヶ月の生存期間延長を期待し、本試験では、標準治療A群の生存期間中央値を10.5ヶ月、試験治療B群の生存期間中央値は14.0ヶ月と設定した。これは指数分布を仮定するとき、ハザード比0.75に相当する。有意水準片側5%、検出力80%とすると、299のイベントが必要になる。登録期間3年、追跡期間2年のとき、計338例（1群169例）が必要である。よって350例を予定登録数とする。

1.5 予定登録患者数および研究期間

試験実施計画書（p.4）より抜粋。

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

0.5. 予定登録数と研究機関

予定登録患者数：350 人
登録期間：3 年（2017 年 7 月～2020 年 6 月）
追跡期間：登録終了後 2 年。総研究期間：5 年
ただし 6 ヶ月以内の登録期間の延長は、プロトコール改訂手続き不要とする。

当該研究は、多施設共同研究であることから、登録症例数が予定症例数に達したと判明した時点において、既に説明・同意取得時の患者が存在することが予想される。この場合、プロトコール規定の予定症例数を超過することになるが、患者倫理の観点から速やかに登録を実施する。なお、予定症例数の超過が可能な限り少なくなるよう事前の情報共有に努めることとする。

1.6 エンドポイント

試験実施計画書（p.8）より抜粋。

第 II 相部分

主要評価項目：6 ヶ月無増悪生存割合、Grade3 以上肺臓炎発生割合（8 週以内）

副次評価項目：奏効割合、有害事象発生割合

第 III 相部分

主要評価項目：全生存期間

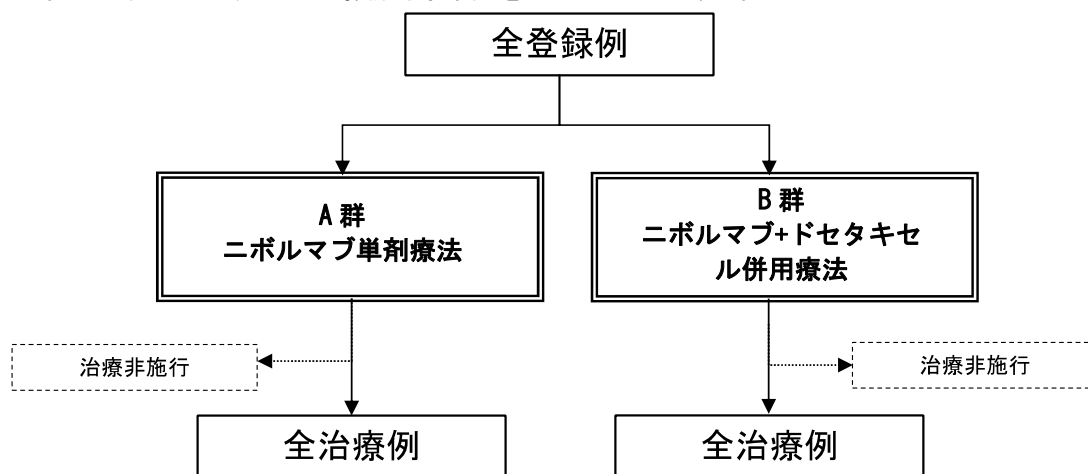
副次評価項目：無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合

1.7 解析対象集団の定義

試験実施計画書（p.43）より抜粋。

11.2. 解析対象集団の定義

定期モニタリング、中間解析、最終解析で用いる解析対象集団について以下のように定義する。なお、以下の流れ図は解析対象集団を示したものである。



試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

11.2.1. 全登録例

「5.1. 登録の手順」に従って登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

11.2.2. FAS (full analysis set) : 最大の解析対象集団

全登録例から登録後の不適格判明例および治療非施行例を除いた集団を「FAS : 最大の解析対象集団」と定義する。

11.2.3. 全治療例 : 安全性の解析対象集団

全登録例のうち、プロトコール治療が一部でも実施された全患者を「全治療例 : 安全性の解析対象集団」とする。プロトコール治療がまったく行われなかった「治療非施行例」の決定と安全性の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定する。

1.8 中間解析

試験実施計画書（p.45~46）より抜粋。

12.3.1. 中間解析の目的と時期

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、試験治療B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。試験治療B群50例のデータが集積した時点で試験治療B群の6ヶ月無増悪生存割合とGrade3以上の肺臓炎の発生割合について検討する。

2回目の中間解析は予定登録数の登録が終了した時点以降に最初の定期モニタリングのデータを用いて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行う。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、速やかに試験結果を学会および論文にて公表する。

上述のように、第II相部分としての解析を1回目の中間解析と位置付けている。登録が終了した時点のデータを用いて行われる第III相部分の中間解析を2回目の中間解析と位置付けている。

12.3.2. 中間解析の方法

中間解析はデータセンターが行う。

【1回目の中間解析（第II相～第III相への移行のための中間解析）】

第II相において試験治療B群の登録が50例（予定登録数）に達した時点で解析を行なう。データセンターは研究事務局にその旨通知し、中間解析を行えるデータが得られる解析時期を予想する。データセンターは予想された解析時期に適切な中間解析が行えるよう、解析に用いるデータを確定する。

効果安全性評価委員会は中間解析レポートの結果に基づき第III相への移行の妥当性、および登録継続の可否を判断する。帰無仮説が棄却された場合、試験治療B群は期待された効果が得られる見込みがあると判断し、原則として第III相部分への移行を妥当と判断する。一方、帰無仮説が棄却されない場合、試験治療B群のレジメンは期待された効果が得られる見込みがないと判断して原則として試験を中止するが、その最終判断は両群の有効性・安全性を総合的に考慮し、効果安全性評価委員会にて判断する。

【2 回目の中間解析】

（有効中止）

試験全体の α エラーを片側 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。P 値が情報分数（観察イベント数/予定イベント数）に応じて算出された有意水準を下回った場合に統計学的有意と判断する。

（無効中止）

本試験は、ニボルマブ+ドセタキセルという toxic new レジメンの評価を行うものであることから、ニボルマブ+ドセタキセルの生存曲線がニボルマブ単剤群のそれを下回った場合は、効果安全性評価委員会において無効中止の検討が行われる。さらに無効中止にかかる統計学的な指標として、中間解析時の情報に基づき、ベイズ予測確率（10%を規準とする）を計算し、生存曲線の位置関係とあわせて総合的な検討を行う。

12.3.3. 中間解析結果の報告と審査

中間解析結果は中間解析レポートとしてデータセンターより効果・安全性評価委員会に提出され、試験継続の可否および結果公表の可否について審査を受ける。効果・安全性評価委員会は、試験継続の可否を検討し、審査結果に基づいて研究代表者に試験継続の可否および結果公表の可否を勧告する。

また、中間解析の結果により効果・安全性評価委員会から本試験の中止の勧告がなされない限り、最終追跡が終了するまで、本試験の研究代表者、研究事務局、参加施設の研究者は中間解析結果を知ることはできない。

中間解析レポートの審査により、効果・安全性評価委員会より試験の全部または一部について中止または変更の勧告がなされた場合、研究代表者は勧告内容を検討し、試験の中止または一部の変更を行うか否かを決定する。試験の中止または試験の一部変更を行う場合には、研究代表者は効果・安全性評価委員会に「試験中止許可願い」または「プロトコル改訂願い」を文書で提出する。効果・安全性評価委員会の承認を経て研究代表者は試験を中止または試験の一部を変更することができる。試験中止となった場合、その後の追跡期間は最終登録から 2 年間とする。中間解析により試験中止となった場合、その中間解析が本試験の主たる解析となる。データセンターは、研究代表者、研究事務局と協力して、当該中間解析結果を中心に、不完全データの補完や結果の公表に必要な解析を行い、速やかに「主たる解析レポート」を作成する。

2. 解析の実施方法

2.1 使用するソフトウェア

原則として、すべての統計解析は SAS System Release 9.3 以降（SAS Institute 社）を使用する。解析で使用した SAS のバージョン名、および他の統計解析用ソフトウェアを使用した場合にはそのソフトウェア名を統計解析報告書に記載する。

2.2 解析の報告

解析結果は統計解析報告書および出力帳票にまとめて報告する。統計解析報告書は、各解析の実施状況および主たる結果を報告する文書である。出力帳票は統計解析結果の詳細を図表に纏めた文書である。統計解析計画書および出力帳票は下記のソフトウェアを用いて作成する。

- Microsoft Word 2007 以降（Microsoft 社）
- Microsoft Excel 2007 以降（Microsoft 社）

解析結果は電子ファイルおよび印刷物として報告する。

2.3 図表見本の作成

統計解析計画書の詳細を補完し、図表のレイアウトを含む詳細な仕様を確認するために、図表見本を作成する。

2.4 欠測値の処理方法

解析に用いるデータに欠測が生じた場合には、原則として以下の処理を実施する。解析の目的に応じて他の処理を実施した際には、その旨を統計解析報告書に記載する。また、原則としてすべての解析において対象例数を明示する。

割合の集計	解析対象集団の症例数を分母とする。但し、分母に含めないことが臨床的に適切であると判断される症例がある場合は、分母から除外して解析を実施する。その際には統計解析報告書にその旨を記載する。
平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値の集計	欠測値を解析から除外し、測定値のみで統計量を算出する。欠測の補完は行わない。
仮説検定および信頼区間	上記の処理に準じて検定および推定を実施する。

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

2.5 表示桁数および表示形式

原則として、各解析結果の表示桁数を以下のように定める。なお、解析結果の表示桁数を変更した際には、その旨を統計解析報告書に記載する。

頻度：	小数点 0 桁（例：54）
割合：	小数点 1 桁（例：23.4%）
平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値：	原則として小数点 1 桁（例：158.2） （但し、測定値の種類によって有効桁数が大きく異なる場合は、有効桁数を反映した適切な桁数を選択する）
p 値：	小数点 3 桁（例：0.047）
ハザード比、オッズ比：	小数点 2 桁（例：0.75）
信頼区間：	点推定値に準じる

2.6 データコンベンション、解析の取り決め

無増悪生存期間および全生存期間の算出には以下の式を用いる。

イベント（打ち切り）発生日 - 起算日 + 1（日）

起算日にイベントが発生した場合、期間は 1 日となる。

年月週日の換算には以下の式を用いる。

1 年 = 365.25 日

1 ヶ月 = 30.4375 日

1 週間 = 7 日

層別因子を用いた調整解析および部分集団解析において、因子および部分集団内における症例数が少なく、解析に影響を及ぼす懸念がある場合には、因子および部分集団の解析からの除外、または水準の併合を行うことがある。

本試験では施設毎の集計は実施せず、施設の結果を併合して集計・解析を実施する。

Primary endpoint の主解析を除き、原則として、本試験では多重性の調整は行わない。

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

「有無」「奏効/非奏効」等、2 値分類集計表における解析については、検定が必要な場合は Fisher の Exact テスト、信頼区間については Clopper-Pearson の方法により算出する。

3. 解析の内容

3.1 被験者の内訳

登録例数、ランダム化された例数（群毎）、および解析対象集団毎の解析対象例数を算出する。各解析対象からの除外例数を全体および除外理由毎に集計する (ICH-E3 10.1 患者の内訳、10.2 治験実施計画書からの逸脱)。

また、試験治療群別に患者データの一覧表も作成する (ICH-E3 16.2.1 中止症例、16.2.2 治験実施計画書から逸脱した症例、16.2.3 有効性の解析から除外された症例、16.2.4 人口統計学的データ、16.2.5 服薬遵守及び薬物濃度データ)。

3.2 被験者背景

FAS に対して、解析対象集団の被験者背景を群毎に以下の項目について集計、または要約する (ICH-E3 11.1 解析したデータセット、11.2 人口統計学的及び他の基準値の特性)。カテゴリカル変数に対しては各群の例数および割合、連続変数に対しては、各群における例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値を算出する。なお、必要に応じて連続変数をカテゴリ化し、頻度および割合を集計する。

Characteristics at Registration	性別 (男性 vs. 女性)
	年齢
	身長
	体重
	PS (0 vs. 1)
病理組織学的検査	原発巣
	組織型 (扁平上皮癌 vs. 非扁平上皮癌)
病期分類	T 分類
	N 分類
	M 分類
化学療法歴	有無

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

EGFR-TKI, ALK-TKI 療法歴	EGFR 遺伝子変異 (なし vs. あり vs. 不明)
	ALK 遺伝子転座 (なし vs. あり vs. 不明)
PD-L1 発現	発現率
手術歴	有無
放射線療法歴	有無
喫煙歴	有無
既往歴	有無
合併症	有無

3.3 ベースライン評価

試験実施計画書 (p.40) より抜粋。

11.1.1. ベースライン評価

「8.1. 登録前評価項目」に従い、胸部造影 CT (スライス厚 5 mm 以下) により、登録前の腫瘍性病変の特定を行い、それぞれの病変を「測定可能病変」と「測定不能病変」に分類する。腫瘍径の計測は CT の横断面像にて行い、3 次元再構成画像による矢状断や冠状断での計測は用いない。

ベースライン評価は登録前 28 日以内の最新の画像検査を用いて行う。登録後、治療開始前に画像検査を再検した場合は再検した最新の画像検査を用いること。

FAS に対して、解析対象集団のベースライン評価の下記の項目について、群毎に集計、または要約する。

標的病変の径の和 (以下、径和)

標的病変の有無

非標的病変の有無

3.4 試験の延期・中止

試験を中止した症例数、及びその理由をまとめる (*ICH-E3 11.3 治療の遵守状況の測定*)。

3.5 有効性の解析

以下に示す項目について解析を実施し、まとめる (*ICH-E3 11.4.1 有効性の解析*)。

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

また、有効性項目についても一覧表を作成する（ICH-E3 11.4.3 個別反応データの作表、11.4.6 患者ごとの表示、16.2.6 個々の有効性反応データ）。

3.5.1 主たる解析

試験実施計画書（p.44~45）より抜粋。

12.1. 主たる解析と判断規準

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、第 III 相において標準治療 A 群に対し、試験治療 B 群が、主要評価項目である全生存期間において優越性を示すことを検証することである。試験全体の有意水準は片側 5%とする。主たる仮説の検証に用いる有意水準およびそれに対応する信頼係数は、中間解析に伴う多重性の調整を踏まえたものを用いる。主たる解析は、FAS を対象に、割付調整因子（①PS（0 vs. 1）、②組織型（扁平上皮癌 vs. 非扁平上皮癌）、③性別（男性 vs. 女性）、④EGFR 遺伝子変異あるいは ALK 遺伝子転座（なし vs. あり vs. 不明）を層とした層別ログランク検定にて行う。治療法を共変量として含めた層別 Cox 比例ハザードモデルをあてはめ、試験治療 B 群の標準治療 A 群に対するハザード比を用いて検証する。優越性の検証はログランク検定にて行う。

全生存期間に関して、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、生存期間中央値や年次生存割合の 95%信頼区間を求める。

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

3.5.2 有効性の副次評価項目の解析

試験実施計画書（p.46）より抜粋。

12.4.2. 有効性の副次評価項目の解析

副次評価項目のうち、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群間比較を行う。FAS を対象とする。奏効割合については FAS のうち測定可能病変を有する集団を対象とする。

無増悪生存曲線、無増悪生存期間中央値、年次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両側 95%信頼区間を求める。群間比較には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両側 95%信頼区間を求める。奏効割合の群間比較には Fisher の正確検定を用い、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。

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

試験の主たる解析結果を補足する考察を行う目的で副次評価項目の解析を行う。
副次評価項目の解析は探索的であるため、多重性の調整は行わない。

3.5.2.1 全生存期間

試験実施計画書（p.43）より抜粋。

11.3.1. 全生存期間 Overall survival

FAS を対象に登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡日までの期間。

- ・ 生存例では最終生存確認日をもって打ち切りとする（電話連絡による生存確認も可。ただし生存確認を行ったことをカルテに記録すること）。
- ・ 追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日をもって打ち切りとする。

3.5.2.2 無増悪生存期間

試験実施計画書（p.43~44）より抜粋。

11.3.2. 無増悪生存期間（PFS : Progression-free survival）

FAS を対象に登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間。

- ・ 「増悪（progression）」は、「11.1.9. 総合効果」における画像診断に基づく PD（進行）とする。PD の場合はその画像検査を行った検査日を増悪日とし、臨床的増悪の場合は臨床的判断日を増悪日とする。腫瘍径が極めて小さくなった場合などで、効果判定規準に従えば PD となるものの、臨床的に「明らかに増悪ではない」と判断される場合であっても、効果判定規準に従った PD を優先して増悪とする（この場合にプロトコル治療を継続すべきか否かは臨床的判断を優先する）。また、効果判定規準に従えば PD ではなくても、臨床的に明らかに増悪と判断される場合は臨床的判断を優先して増悪とする。
- ・ 増悪と判断されていない生存例では画像で増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）をもって打ち切りとする（転院や紹介先の医療機関などで増悪や無増悪についての情報が得られた場合は、診断の根拠が記載された診療情報提供書を受け取り保管すること。この場合も電話連絡のみは不可とする）。
- ・ 毒性や患者拒否などの理由による化学療法中止例で、増悪確認前に後治療が行われた場合、後治療開始時点で打ち切りとする。
- ・ 増悪の診断が画像診断による場合、「画像上疑い」の検査日ではなく、後日「確診」が得られた画像検査の「検査日」をもってイベントとする。画像診断によらず臨床的に増悪と判断した場合は、増悪と判断した日をもってイベントとする。
- ・ 再発や新病変の確定診断が生検病理診断による場合、臨床上再発や新病変と診断し得た場合は臨床診断日を、臨床上再発と診断し得ず生検病理診断によって再発と診断した場合は生検施行日をもってイベントとする。
- ・ 二次がん（異時性重複がん）の発生はイベントとも打ち切りともせず、他のイベントが観察されるまで無増悪生存期間とする。
- ・ 1 回目 PD 判定以降の投与継続例は 1 回目の PD 確認日（検査日）をもってイベントとする。

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

FAS を対象に登録日を起算日とし、増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡日のうち早い方までの期間を無増悪生存期間として求める。

3.5.2.3 奏効割合

試験実施計画書（p.44）より抜粋。

11.3.3. 奏効割合（奏効率） Response proportion (Response rate)

測定可能病変を有する FAS のうち、「11.1.10. 最良総合効果」が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合とする。なお、1 回目 PD 判定以降の投与継続症例においては、ベースラインから 1 回目 PD 判定までの画像評価にて最良総合効果を決定する。1 回目 PD 判定以降から 2 回目 PD 判定までの画像評価は含めない。

測定可能病変を有する FAS のうち、「最良総合効果」が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合として求める。尚、プロトコル治療中止時点で「最良総合効果」が SD の場合は、「奏効割合」の算出のための腫瘍縮小効果の評価を、「最良総合効果」が CR/PR/PD のいずれかとなるか、あるいは後治療開始まで継続し、得られた評価を用いる。プロトコル治療中止時点で「最良総合効果」が CR、PR、PD の場合は、その評価を用いる。

3.5.3 探索的解析（ICH-E3 11.4.2.6 患者の「有効性評価の部分集団」の使用、11.4.2.8 部分集団の検討）

試験実施計画書（p.46~47）より抜粋。

12.6. 探索的解析

交互作用を検討するため、次に示す因子に関して探索的にサブグループ解析を実施する。これらの解析は十分な検出力を担保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、各サブグループ解析の結果はあくまで探索的な結果と解釈する。

サブグループ解析を予定している因子

- ・組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）
- ・PS（0、1）
- ・臨床病期（IIIB 期、IV 期、術後再発）
- ・性別（男性、女性）
- ・ドライバー遺伝子変異（EGFR 遺伝子変異、ALK 遺伝子転座）（無、有、不明）
- ・前化学療法レジメン数（1、2）
- ・喫煙歴（なし、あり）
- ・PD-L1 発現（発現率[<1%、1-<5%、5-<10%、10%≤]、未測定）、評価不能と採取時期（診断時、

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

手術時、再発時、その他)

解析結果に応じて事後的に部分集団解析を追加した場合は、事後的に追加したことを統計解析報告書中に明記する。

3.6 安全性の解析 (ICH-E3 12 安全性の評価)

各試験治療の安全性を有害事象の発現割合に基づいて評価することを目的とする。

A 群および B 群で試験薬が投与された症例数、使用期間及び用量をまとめる

(ICH-E3 12.1 試験薬が投与された症例数、期間及び用量)。

3.6.1 安全性の副次評価項目の解析

試験実施計画書 (p.46) より抜粋。

12.4.1. 安全性の副次評価項目の解析

副次評価項目のうち、安全性のエンドポイントは、有害事象発生割合である。

有害事象発生割合は各有害事象発生の頻度を群別に集計すると共に、Grade2 以上、Grade 3 以上、Grade4 以上の発生割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づき正確な信頼区間を用いて行う。これらのエンドポイントに関しては、必要に応じて Fisher の正確検定を用いて群間比較を行う。

3.6.1.1 有害事象（有害反応）発生割合

全治療例を分母とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v4.0 による全コース中の最悪の Grade の頻度を群別に集計するとともに Grade2 以上、Grade3、Grade4 以上の発生割合を算出する (ICH-E3 12.2.1 有害事象の簡潔な要約、12.2.2 有害事象の表示、12.2.3 有害事象の分析)。

また、治療群別に患者ごとの有害事象の一覧表も作成する (ICH-E3 12.2.4 患者ごとの有害事象の一覧表、16.2.7 患者ごとの有害事象一覧表)。

臨床検査	白血球減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高血糖
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症
一般・全身障害および投与部	発熱、疲労、倦怠感、四肢浮腫、注入反応

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

位の状態	
皮膚および皮下組織障害	脱毛症、その他（皮疹）、紫斑
胃腸障害	便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
代謝および栄養障害	食欲不振
神経系障害	末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺臓炎
感染症および寄生虫症	気管支感染、肺感染、膀胱感染、創傷感染、尿路感染
自己免疫反応関連	眼障害（ぶどう膜炎、眼痛又は霧視）

上記以外の有害事象（毒性）については、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて原則として発生割合は集計しない。

3.6.1.2 死亡、その他の重篤な有害事象

治療群別に死亡、その他の重篤な有害事象をまとめる（ICH-E3 12.3.1 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象の一覧表）。

3.6.1.3 臨床検査値の評価

治療群別に検討できるデータがあった際に実施し、まとめる（ICH-E3 12.4 臨床検査値の評価）。

3.6.1.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

治療群別に検討できるデータがあった際に実施し、まとめる（ICH-E3 12.5 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目）。

3.7 中間解析

試験実施計画書の抜粋は、本計画書 1.4 と 1.8 に記述した。

得られた結果は、試験実施計画書の記載に基づき、効果・安全性評価委員会に提出する。

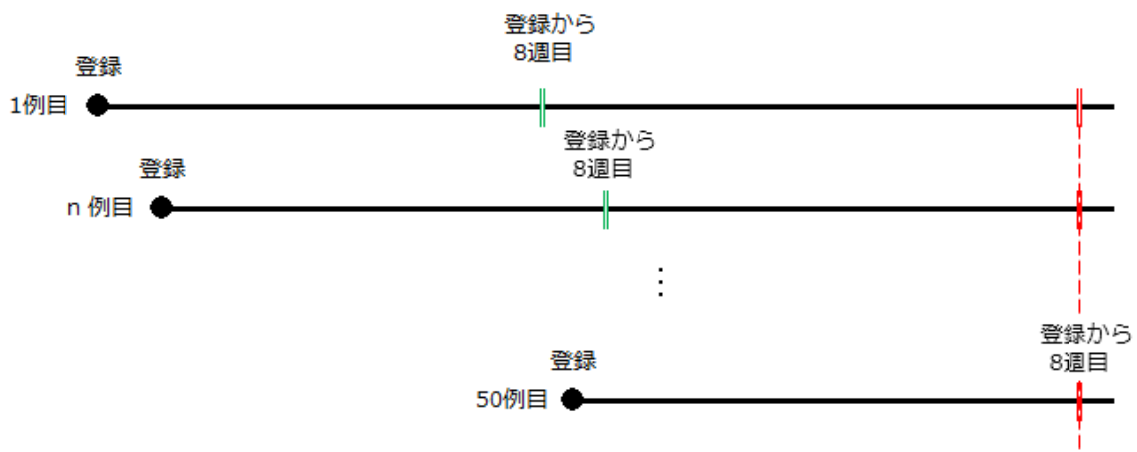
試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

3.7.1 1 回目の中間解析（第 II 相～第 III 相への移行のための中間解析）

B 群において 50 番目の症例が登録された時点の全ての症例が中間解析（1 回目）の解析対象集団となる。また、参考までに検討する A 群については、B 群の 50 番目が登録された時点までに登録された全ての症例が解析対象集団となる。

3.7.1.1 治療 B 群の肺臓炎

B 群において 50 番目の登録から 8 週後の時点までの全ての症例に対して Grade3 以上の肺臓炎の発生割合を算出し、かつ Grade3 以上の肺臓炎発生割合の点推定値が 10% 以下であることを確認する。



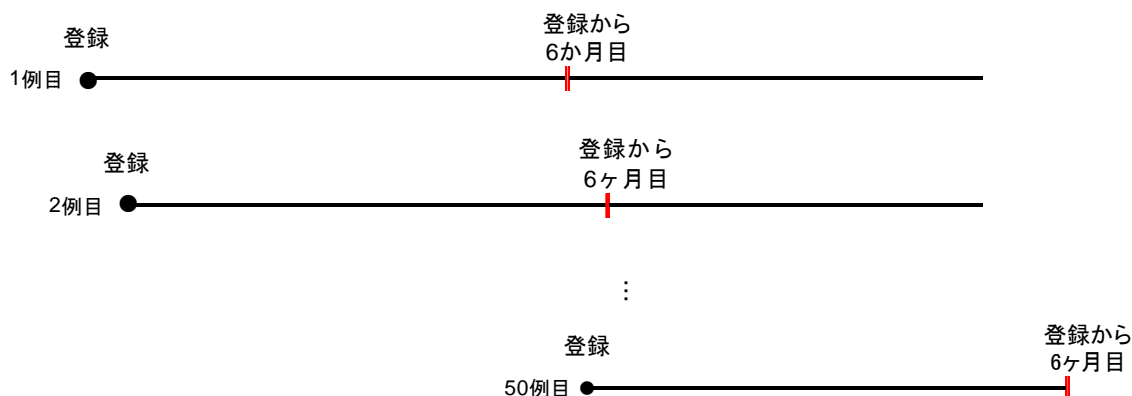
3.7.1.2 治療 B 群の 6 ヶ月無増悪生存割合

閾値 6 ヶ月無増悪生存割合を 20 % とし、片側有意水準 10% で検定する。

以下に示すタイミングにて 6 ヶ月無増悪生存割合を算出し、生存曲線を図示する。尚、参考データとして、A 群についても同様の解析を実施する。

- ① 試験治療 B 群の登録例が 50 例となった時点で 6 ヶ月無増悪生存割合が閾値を棄却できることを確認する。
- ② 試験治療 B 群 50 例のデータが集積した時点で 6 ヶ月無増悪生存割合を確認する。

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）



3.7.1.3 最良総合効果（奏効割合）

「最良総合効果」が CR または PR のいずれかである患者の割合を奏効割合として求める。

登録から 6 カ月後の最良総合効果については、登録から 6 カ月時点を挟んだ前後の効果判定で、6 カ月に近い方の効果判定の最良総合のデータを用い、まとめる。



▲▲ともに効果判定し、6 カ月に近い▲を採用する。

3.7.1.4 有害事象発生割合

有害事象発生割合は各有害事象発生の頻度を群別に集計すると共に、Grade2 以上、Grade 3 以上、Grade4 以上の発生割合を算出する。割合の区間推定は二項分布に基づき正確な信頼区間を用いて行う。

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書（第 1.0 版）

3.7.2 2 回目の中間解析

予定した登録数（350 人）の登録が終了した時点以降において、最初の定期モニタリング時点のデータを用い、試験の主たる目的（第 III 相において標準治療 A 群に対し、試験治療 B 群が、主要評価項目である全生存期間において優越性を示すことを検証する）が達成されたか否かを検討する。

3.7.2.1 有効中止

試験全体の α エラーを片側 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を検定する。なお、 α 消費関数として、O' Brien & Fleming タイプを用いる。P 値が情報分数（観察イベント数/予定イベント数）に応じて算出された有意水準を下回った場合に統計学的有意と判断する。

3.7.2.2 無効中止

本試験がニボルマブ+ドセタキセルという toxic new レジメンの評価を行うための試験であることから、前項目にて検討した結果、ニボルマブ+ドセタキセルの生存曲線がニボルマブ単剤群のそれを下回った場合、無効中止にかかる統計学的な指標として、中間解析時の情報に基づき、ベイズ予測確率（10% を規準とする）を計算し、生存曲線の位置関係とあわせて総合的な検討を行う。

4. 変更履歴

版数	作成、変更年月日	変更内容
第 1.0 版	2017 年 02 月 16 日	新規作成

（以下余白）

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書「1 回目の中間解析」（第 1.0 版）

**既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブと
ニボルマブ+ドセタキセルのランダム化比較第 II/III 相試験**

A phase III study comparing nivolumab (NIV)
with nivolumab (NIV) plus docetaxel (DTX) in patients with previously treated
advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II/III trial (CONDUCT
study)

略称: NIV vs NIV+DTX PhaseII/ III (CONDUCT study)

TORG1630

統計解析計画書

1 回目の中間解析

2019 年 7 月 23 日作成
第 1.0 版

試験番号： TORG1630

文書名（版数）： 統計解析計画書「1 回目の中間解析」（第 1.0 版）

変更履歴

版数	作成、変更年月日	変更内容
第 1.0 版	2019 年 7 月 23 日	新規作成

試験番号： TORG1630

文書名（版数）： 統計解析計画書「1 回目の中間解析」（第 1.0 版）

作成者（統計解析担当者）	北里大学病院 臨床研究部 グローバル臨床研究支援センター 生物統計担当 山下 敏治、金子 雅一	作成日 2019 年 7 月 23 日
承認者（統計解析責任者）	横浜市立大学医学部 臨床統計学講座 教授 山中 竹春	承認日 2019 年 7 月 23 日

目次

1. 試験の概要	1
1.1 シェーマ	1
1.1 シェーマ	1
1.2 目的	1
1.3 対象	2
1.4 予定登録患者数および研究期間	2
1.5 1 回目の中間解析のエンドポイント	2
1.6 解析対象集団の定義	2
1.7 中間解析の実施時期と解析に用いるデータ	3
2. 解析の実施方法	3
2.1 使用するソフトウェア	3
2.2 解析の報告	3
2.3 図表見本の作成	4
2.4 欠測値の処理方法	4
2.5 表示桁数および表示形式	4
2.6 データコンベンション、解析の取り決め	5
3. 解析の内容	6
3.1 全登録例、割付けられた症例、及び解析対象集団の内訳	6
3.2 被験者の背景因子	6
3.3 中間解析の主要解析	7
3.3.1 6 ヶ月無増悪生存割合	8
3.3.2 Grade3 以上肺臓炎発生割合（12 週以内）	8
3.4 中間解析の副次解析	9
3.4.1 奏効割合	9
3.4.2 有害事象発生割合	9
Appendix:	11

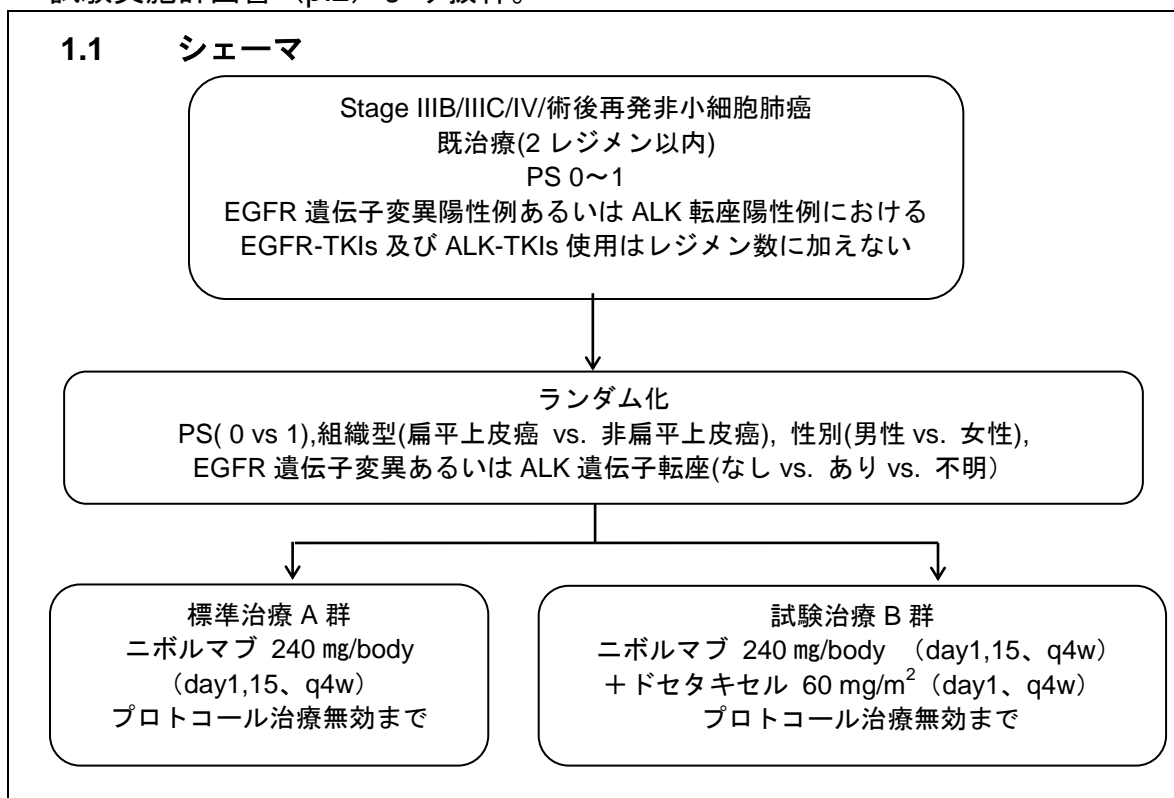
はじめに

本統計解析計画書「1回目の中間解析」（以下、本文書とする）では、統計解析について、試験実施計画書の記載を補完し、「1回目の中間解析」統計解析の具体的な内容を記載する。本文書は試験実施計画書を補完する目的で作成されるため、試験実施計画書に既に記載されている内容の引用は最小限にとどめる。

1. 試験の概要

1.1 シェーマ

試験実施計画書（p.2）より抜粋。



1.2 目的

試験実施計画書に準じる。

1.3 対象

試験実施計画書に準じる。

1.4 予定登録患者数および研究期間

予定登録患者数：350 人

登録期間：3 年（2017 年 11 月～2020 年 10 月）

追跡期間：登録終了後 2 年。総研究期間：5 年

1.5 1 回目の中間解析のエンドポイント

本試験の評価項目のうち 6 ヶ月無増悪生存割合、及び Grade3 以上肺臓炎発生割合（12 週以内）が 1 回目の中間解析の主要エンドポイントとなる。

1.6 解析対象集団の定義

(1) 全登録例

試験実施計画書「5.1.登録の手順」に従って登録された被験者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

(2) FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団

全登録例から登録後の不適格判明例および治療非施行例を除いた集団を「FAS：最大の解析対象集団」と定義する。

(3) 全治療例：安全性の解析対象集団

全登録例のうち、プロトコール治療が一部でも実施された全患者を「全治療例：安全性の解析対象集団」とする。プロトコール治療がまったく行われなかった「治療非施行例」の決定と安全性の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定する。

1.7 中間解析の実施時期と解析に用いるデータ

試験実施計画書に準じ、試験治療 B 群 50 例のデータが集積した時点（登録が 50 例に達した時点）で、1 回目の中間解析（第 II 相～第 III 相への移行のための中間解析）を実施する。解析に用いるデータは 44 例目の被験者登録日より 12 週までのデータを用いる。45 例目以降は被験者登録日より 12 週未達になるが、そのデータの取り扱いについて本文書で規定する。

なお、44 例目の被験者登録日より 12 週までのデータを用いて 1 回目の中間解析を実施するに至った理由及び経緯は研究代表者、統計解析責任者、研究事務局、TORG 事務局、北里データセンターによる「TORG1630 中間解析準備会議」（2019 年 5 月 22 日、6 月 6 日、6 月 19 日）の議事録に記録されている。

2. 解析の実施方法

2.1 使用するソフトウェア

原則として、すべての統計解析は SAS System Release 9.3 以降（SAS Institute 社）を使用する。解析で使用した SAS のバージョン名、および他の統計解析用ソフトウェアを使用した場合にはそのソフトウェア名を統計解析報告書「1 回目の中間解析」に記載する。

2.2 解析の報告

解析結果は統計解析報告書および出力帳票にまとめて報告する。統計解析報告書「1 回目の中間解析」は、各解析の実施状況および主たる結果を報告する文書である。出力帳票は統計解析結果の詳細を図表に纏めた文書である。統計解析計画書および出力帳票は下記のソフトウェアを用いて作成する。

- ・ Microsoft Word 2010 以降（Microsoft 社）
- ・ Microsoft Excel 2010 以降（Microsoft 社）

2.3 図表見本の作成

統計解析計画書の詳細を補完し、図表のレイアウトを含む詳細な仕様を確認するために、図表見本を作成する。

2.4 欠測値の処理方法

解析に用いるデータに欠測が生じた場合には、原則として以下の処理を実施する。解析の目的に応じて他の処理を実施した際には、その旨を統計解析報告書に記載する。また、原則としてすべての解析において対象例数を明示する。

割合の集計	解析対象集団の症例数を分母とする。但し、分母に含めないことが臨床的に適切であると判断される症例がある場合は、分母から除外して解析を実施する。その際には統計解析報告書にその旨を記載する。
平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値の集計	欠測値を解析から除外し、測定値のみで統計量を算出する。欠測の補完は行わない。
仮説検定および信頼区間	上記の処理に準じて検定および推定を実施する。

2.5 表示桁数および表示形式

原則として、各解析結果の表示桁数を以下のように定める。なお、解析結果の表示桁数を変更した際には、その旨を統計解析報告書「1回目の中間解析」に記載する。

頻度：	小数点0桁（例：54）
割合：	小数点1桁（例：23.4%）
平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値：	原則として小数点1桁（例：158.2） （但し、測定値の種類によって有効桁数が大きく異なる場合は、有効桁数を反映した適切な桁数を選択する）
p値：	小数点3桁（例：0.047）
ハザード比、オッズ比：	小数点2桁（例：0.75）
信頼区間：	点推定値に準じる

注）表示桁数の次の桁は四捨五入する。

2.6 データコンベンション、解析の取り決め

無増悪生存期間の算出には以下の式を用いる。

イベント（打ち切り）発生日 - 起算日 + 1（日）

起算日にイベントが発生した場合、期間は 1 日となる。

年月週日の換算には以下の式を用いる。

1 年 = 365.25 日

1 ヶ月 = 30.4375 日

1 週間 = 7 日

本試験では施設毎の集計は実施せず、施設の結果を併合して集計・解析を実施する。

原則として、本試験では多重性の調整は行わない。

「有無」「奏効/非奏効」等、2 値分類集計表における解析については、検定が必要な場合は Fisher の Exact テスト、信頼区間については Clopper-Pearson の方法により算出する。

3. 解析の内容

3.1 全登録例、割付けられた症例、及び解析対象集団の内訳

全登録例、割付けられた症例、及び解析対象集団の内訳について、以下の集計を行う。

- 全登録例：全体の症例数(N)
- 割付けられた症例：全体の症例数(N)及び全登録例数に対する割合(%)、さらに治療群別に症例数(N)及び割付けられた症例数合計に対する割合(%)

さらに割付けられた症例に対して、以下の集計を行う。

- プロトコール治療非施行症例：群毎に症例数(N)及び割付けられた症例数に対する割合(%)
- 全治療例：割付けられた症例から治療非施行症例を除いた症例数(N)及び割付けられた症例数に対する割合(%)

さらに全治療例に対して、以下の集計を行う。

- 登録後の不適格判明例：群毎に症例数(N)及び全治療例数に対する割合(%)
- FAS：全治療例から登録後の不適格判明例を除いた症例数(N)及び全登録例数に対する割合(%)

以下の解析は全て治療群別に実施する。

3.2 被験者の背景因子

被験者の背景因子について、FAS を対象に、治療群別に以下の集計または要約を行う。

- 性別：男性、女性
- 年齢：N, MEAN, S.D., MEDIAN, Min, Max
- 年齢（区分）：20 歳以上 30 歳未満、以下同様に 70 歳以上のカテゴリ

試験番号： TORG1630

文書名（版数）： 統計解析計画書「1 回目の中間解析」（第 1.0 版）DRAFT

- Performance Status(PS:ECOG) : 0,1
- 組織型：扁平上皮癌、非扁平上皮癌
- EGFR 遺伝子変異：なし、あり、不明
- ALK 遺伝子転座：なし、あり、不明

なお、割合(%)の分母は各治療群の FAS の例数とする。

3.3 中間解析の主要解析

試験実施計画書に基づき、FAS を対象に、以下の評価項目の解析を実施する。

- (1) 6 ヶ月無増悪生存割合
- (2) Grade 3 以上の肺臓炎発生割合

評価項目の統計的帰無仮説及び判定基準については、試験実施計画書に準じ、以下のとおりとする

6 ヶ月無増悪生存割合(1)については、

帰無仮説： $H_0(1)$ 試験治療 B 群の 6 ヶ月生存割合は 20%以下である。

判定基準：両側 80%信頼区間の下限值が閾値 20%を超える場合、 $H_0(1)$ を棄却できる。

Grade3 以上の肺臓炎発生割合(2)については、

帰無仮説： $H_0(2)$ 試験治療 B 群の肺臓炎割合は 7%以上である。

判定基準：両側 80%信頼区間の下限值が閾値 7%を超えない場合、 $H_0(2)$ を棄却できる。

試験実施計画書の「2.4.3.臨床的仮説と登録症例数設定根拠」、第Ⅱ相部分の予定登録症例数の③及び④より、統計的帰無仮説 $H_0(1)$ 及び $H_0(2)$ とともに棄却できると判断された場合、登録を継続する。

3.3.1 6ヶ月無増悪生存割合

無増悪生存期間について、FAS を対象に、全データを用いて解析を行う。

Kaplan-Meier 法により治療群別に生存関数を推定し、以下を求める。

- イベント数
- 6 カ月無増悪生存割合の点推定値、及び両側 80%信頼区間推定値

また参考として、以下を求める

- 無増悪生存期間中央値、及び中央値の 80%信頼区間推定値

無増悪生存割合の信頼区間の推定は Greenwood の公式を用いて求める。

無増悪生存期間の信頼区間の推定は Brookmeyer and Crowley の方法を用いて求める。

イベントと打ち切りについては試験実施計画書の「11.3.2.無増悪生存期間」の定義に従う。つまり、打ち切り（日）は「増悪と判断されていない生存例では画像で増悪がないことが確認された最終日（最終無増悪生存確認日）」とする。

被験者登録日以降で無増悪生存確認日の日付データがない場合は被験者登録日を打ち切り(censored)とする。

3.3.2 Grade3 以上肺臓炎発生割合（12 週以内）

Grade3 以上の肺臓炎について、全治療例を対象に、各被験者の登録日から 12 週までのデータを用いて治療群別に以下の解析を行う。

- Grade3 以上の肺臓炎発生の症例数
- Grade3 以上の肺臓炎発生割合の点推定値、及び両側 80%信頼区間推定値

試験番号： TORG1630

文書名（版数）： 統計解析計画書「1 回目の中間解析」（第 1.0 版）DRAFT

発生割合の分母は、登録から 12 週以内にプロトコル治療薬以外の後治療が開始されたため「評価不能」と評価された被験者を含めた全治療例数とする。

また被験者登録日から 12 週に達しない被験者の Grade3 以上の肺臓炎発生は「有」と仮定して取り扱う。

信頼区間の算出は二項分布に基づく Clopper-Pearson 法による正確な信頼区間で求める。

3.4 中間解析の副次解析

試験実施計画書に基づき、以下の評価項目の解析を実施する。

解析は、試験治療 B 群 50 例のデータが集積した時点で実施する。

(1) 奏効割合

(2) 有害事象発生割合

3.4.1 奏効割合

奏効割合について、FAS を対象に、全データを用いて解析を行う。

治療群別に最良総合効果をカテゴリ毎に頻度と割合を集計し、奏効割合およびその 95%信頼区間を算出する。奏効割合は、測定可能病変を有する症例を分母とし、RECIST での最良総合効果が CR または PR である症例数を分子とする。信頼区間の算出は Clopper-Pearson の方法により行う。

3.4.2 有害事象発生割合

有害事象について、全治療例を対象に、全データを用いて治療群別に解析を行う。

試験番号： TORG1630

文書名（版数）： 統計解析計画書「1 回目の中間解析」（第 1.0 版）DRAFT

発生割合の分母は全治療例数とし、下記の有害事象（毒性）についてそれぞれ CTCAE v4.0 による全コース中の最悪の Grade の頻度を治療群別に集計するとともに Grade2 以上、Grade3 以上、Grade4 以上の発生割合を算出する。

なお、Grade が「不明」の場合は、この場合も発生割合の算出には分母に含め、分子には含めない。

臨床検査	白血球減少、好中球数減少、ヘモグロビン減少、血小板数減少、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低アルブミン血症
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症
一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、疲労、倦怠感、四肢浮腫、注入反応
皮膚および皮下組織障害	脱毛症、その他（皮疹）、紫斑
胃腸障害	便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
代謝および栄養障害	食欲不振
神経系障害	末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺臓炎
感染症および寄生虫症	気管支感染、肺感染、膀胱感染、創傷感染、尿路感染
自己免疫反応関連	眼障害（ぶどう膜炎、眼痛又は霧視）

上記以外の有害事象については、集計しない。

以上

試験番号： TORG1630

文書名（版数）： 統計解析計画書「1 回目の中間解析」（第 1.0 版）DRAFT

Appendix:

A-1. 図表番号

TORG1630_F_3.0_症例フロー

TORG1630_T_3.1_解析対象集団の内訳

TORG1630_T_3.2_背景因子_FAS

TORG1630_T_3.3.1.2_6 ヶ月無増悪生存割合_FAS_B 群

TORG1630_F_3.3.1.4_無増悪生存曲線_Kaplan-Meier plot_FAS_B 群

TORG1630_T_3.3.2.2_Grade3 以上肺臓炎発生割合_全治療例_B 群

TORG1630_T_3.4.1.2_奏効割合_FAS_B 群

TORG1630_T_3.4.2.2_有害事象発生割合_全治療例_B 群

TORG1630_T_3.3.1.1_6 ヶ月無増悪生存割合_FAS_A 群

TORG1630_F_3.3.1.3_無増悪生存曲線_Kaplan-Meier plot_FAS_A 群

TORG1630_T_3.3.2.1_Grade3 以上肺臓炎発生割合_全治療例_A 群

TORG1630_T_3.4.1.1_奏効割合_FAS_A 群

TORG1630_T_3.4.2.1_有害事象発生割合_全治療例_A 群

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書「最終解析」（第 1.0 版）

**既治療の進行・再発非小細胞肺癌に対するニボルマブと
ニボルマブ+ドセタキセルのランダム化比較第 II/III 相試験**

A phase III study comparing nivolumab (NIV)
with nivolumab (NIV) plus docetaxel (DTX) in patients with previously treated
advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II/III trial (CONDUCT
study)

略称: NIV vs NIV+DTX PhaseII/ III (CONDUCT study)

TORG1630

統計解析計画書

最終解析

2021 年 9 月 9 日作成
第 1.0 版

試験番号： TORG1630

文書名（版数）： 統計解析計画書「最終解析」（第 1.0 版）

変更履歴

版数	作成、変更年月日	変更内容
第 1.0 版	2021 年 9 月 9 日	新規作成

試験番号： TORG1630

文書名（版数）： 統計解析計画書「最終解析」（第 1.0 版）

作成者（統計解析担当者）	北里大学病院 臨床研究部 グローバル臨床研究支援センター 生物統計担当 山下 敏治、金子 雅一	作成日 2021年9月9日
承認者（研究代表医師）	横浜市立市民病院 呼吸器内科・腫瘍内科 科長/がんセンタ ー長 岡本 浩明	承認日 2021年9月9日

目次

0. はじめに.....	1
1. 試験の概要.....	1
1.1 シェーマ.....	1
1.2 試験の目的.....	2
1.3 用語の定義一覧.....	2
1.4 試験実施計画書の概要.....	2
1.4.1 試験デザイン.....	2
1.4.2 割付と割付調整因子.....	3
1.4.3 評価項目.....	3
1.4.4 予定登録例数と研究期間.....	3
1.5 解析対象集団の定義.....	4
2. 解析の実施方法.....	5
2.1 データの取り扱い.....	5
2.1.1 欠測値の補完.....	5
2.1.2 時期別データ.....	5
2.1.3 主な導出変数に関する取扱い.....	5
2.1.4 その他のデータの取り扱い.....	6
2.2 最終解析に用いるデータ.....	6
2.3 検定の有意水準と区間推定の信頼係数.....	6
2.4 主使用するソフトウェアと表示桁数.....	7
2.5 図表見本の作成.....	8
2.6 解析の報告.....	8
3. 解析の内容.....	8
3.1 被験者の内訳.....	8
3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性.....	8
3.2.1 患者背景の解析.....	8
3.2.2 病理組織学的な解析.....	9
3.2.3 前治療歴と術後再発の解析.....	10
3.2.4 中止理由.....	10
3.3 試験実施計画書からの逸脱、治療の順守状況の測定.....	10
3.3.1 試験実施計画書からの逸脱.....	10
3.3.2 治療の順守状況の測定.....	10
3.4 有効性の評価.....	11
3.4.1 有効性の主要評価項目の解析.....	11
3.4.2 有効性の副次評価項目の解析.....	14
3.4.3 有効性のその他の評価項目.....	17
3.5 安全性の評価.....	18
3.5.1 安全性の副次評価項目の解析.....	18

試験番号： TORG1630

文書名（版数）： 統計解析計画書「最終解析」（第 1.0 版）

3.5.2 安全性のその他の評価項目	20
Appendix:	21
A-1. EGFR 遺伝子変異×ALK 遺伝子転座マッピング	21
A-2. Subject Listings	21

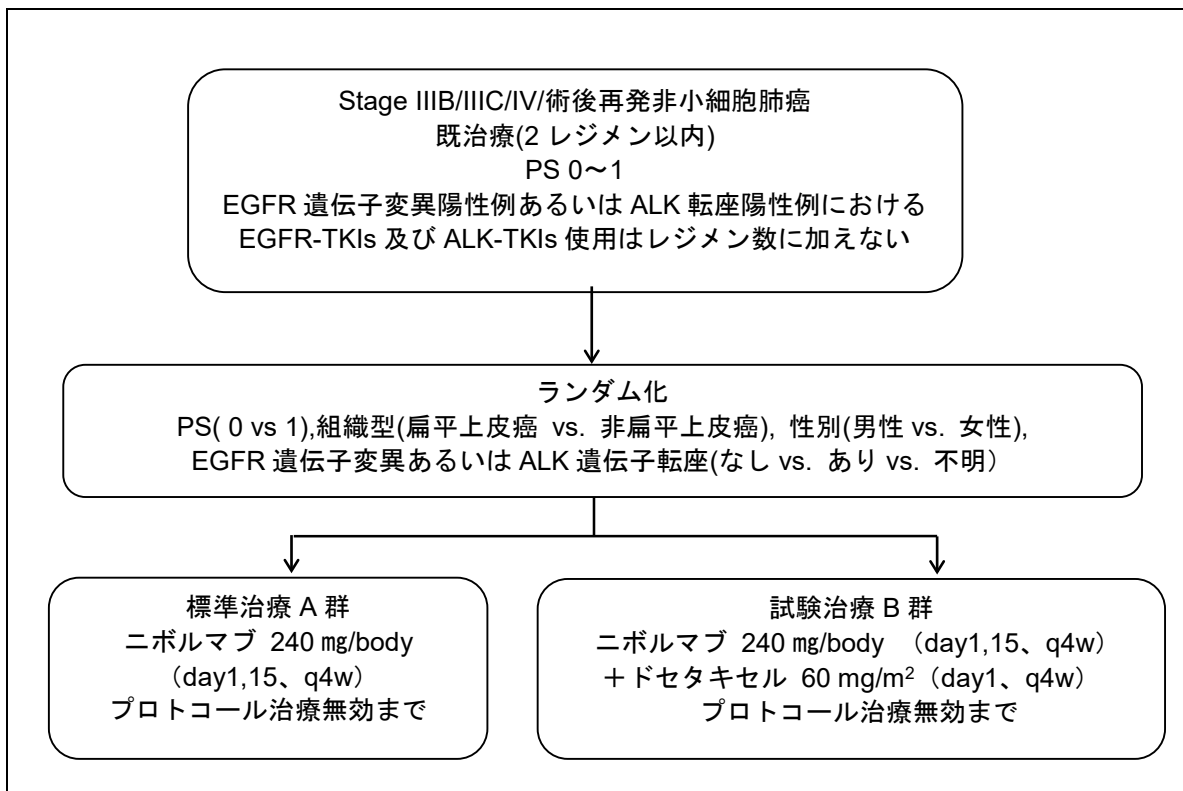
0. はじめに

本統計解析計画書「最終解析」（以下、本文書とする）では、統計解析について、試験実施計画書（第 1.9 版）の記載を補完し、「最終解析」統計解析の具体的な内容を記載する。

本試験では 1 回目の中間解析は「6 カ月無増悪生存割合」及び「Grade3 以上の肺臓炎の発生割合」を第Ⅱ相試験の主要評価項目として既に実施済みである（「統計解析報告書 1 回目の中間解析」2019 年 8 月 27 日作成）。2 回目の中間解析は予定登録症例数の登録が終了した時点以降に「全生存期間」を主要評価項目として実施する計画であったが前提となる予定登録症例数に達することなく試験中止となったために実施しない。従って本書は主たる解析の最終解析として位置づけ、その解析方法について記述する。

1. 試験の概要

1.1 シェーマ



1.2 試験の目的

既治療進行・再発非小細胞肺癌に対する試験治療 B 群（ニボルマブ＋ドセタキセル）併用療法の有用性を標準治療 A 群（ニボルマブ）単剤療法との比較にて検討する。

1.3 用語の定義一覧

本解析計画書で用いる用語を以下の通り定める。

要約統計量：n、平均値、標準偏差、最小値、Q1、中央値、Q3、最大値

1.4 試験実施計画書の概要

1.4.1 試験デザイン

多施設共同ランダム化第Ⅱ/Ⅲ相試験

1.4.2 割付と割付調整因子

割付の種類：ランダム割付

割付調整因子と方法：以下の調整因子による最小化法

- ① PS (0 vs. 1)
- ② 組織型 (扁平上皮癌 vs. 非扁平上皮癌)
- ③ 性別 (男性 vs. 女性)
- ④ EGFR 遺伝子変異あるいは ALK 遺伝子転座 (なし vs. あり vs. 不明)

1.4.3 評価項目

第 III 相部分

主要評価項目：全生存期間

副次評価項目：無増悪生存期間、奏効割合、有害事象発生割合

1.4.4 予定登録例数と研究期間

予定登録症例数：350 人

登録期間：3 年（2017 年 11 月～2020 年 10 月）

追跡期間：登録終了後 2 年

総研究期間：jRCT への結果公表まで

第 III 相部分の予定登録症例数の設定根拠：

CheckMate017 と CheckMate057 のニボルマブの生存期間中央値（それぞれ 9.2 ヶ月、12.2 ヶ月）^{5,6}からプラチナ製剤を含む治療後の非小細胞肺癌再発例に対するニボルマブ単剤治療の生存期間中央値を 10.5 ヶ月とし、プラチナ製剤を含む治療後の非小細胞肺癌再発例に対するドセタキセルと best supportive care の比較試験⁴における生存期間中央値（7.5 ヶ月 vs. 4.6 ヶ月）からドセタキセルを併用することで、現在の支持療法の進歩も考慮し、3.5 ヶ月の生存期間延長を期待し、本研究では、標準治療 A 群の生存期間中央値を 10.5 ヶ月、試験治療 B 群の生存期間中央値は 14.0 ヶ月と設定した。これは指数分布を仮定するとき、ハザード比 0.75 に相当する。

有意水準片側 5%、検出力 80%とすると、299 のイベントが必要になる。登録期間 3 年、追跡期間 2 年のとき、計 338 例（1 群 169 例）が必要である。よって 350 例を予定登録症例数とする。（試験実施計画書 2.4.3.）

2020 年 10 月までの登録期間内に予定登録症例数（350 例）に達することは非常に困難であると判断され、2020 年 6 月 1 日、登録不良により、効果・安全性評価委員会より登録の早期終了の勧告がされ、本試験は 2020 年 6 月 30 日の 131 例目の登録をもって登録が中止・終了となった。

登録数の約 80%が 2019 年 6 月以前であることも考慮し、本試験の追跡期間を登録終了後の 2 年から 1 年（2021 年 6 月）に短縮し、当初の予定よりも早く公表することとする。

1.5 解析対象集団の定義

(1) 全登録例

試験実施計画書「5.1.登録の手順」に従って登録された被験者のうち、重複登録や誤登録を除いた集団を「全登録例」とする。

(2) FAS（full analysis set）：最大の解析対象集団

全登録例から登録後の不適格判明例および治療非施行例を除いた集団を「FAS：最大の解析対象集団」と定義する。

(3) 全治療例：安全性の解析対象集団

全登録例のうち、プロトコール治療が一部でも実施された全患者を「全治療例：安全性の解析対象集団」とする。プロトコール治療がまったく行われなかった「治療非施行例」の決定と安全性の解析から除くかどうかはデータセンターが研究事務局の了解の上で決定する。

2. 解析の実施方法

2.1 データの取り扱い

2.1.1 欠測値の補完

欠測値の補完は行わない。

解析に用いるデータに欠測が生じた場合には、集計解析の際は原則として以下の処理を実施する。解析の目的に応じて他の処理を実施した際には、その旨を統計解析報告書に記載する。また、原則としてすべての解析において対象症例数を明示する。

割合及び比率の集計	解析対象集団の症例数を分母とする。但し、分母に含めないことが臨床的に適切であると判断される症例がある場合は、分母から除外して解析を実施する。その際には統計解析報告書にその旨を記載する。
平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値の集計	欠測値を解析から除外し、測定値のみで統計量を算出する。欠測の補完は行わない。
仮説検定および信頼区間	上記の処理に準じて検定および推定を実施する。

2.1.2 時期別データ

試験実施計画書「8.評価項目・臨床検査・評価スケジュール」に記載のアローワンスに合致するデータを採用し、アローワンス外データによるデータ補完は行わない。

2.1.3 主な導出変数に関する取扱い

生存期間：

以下の式を用いる。

イベント発生（打ち切り）日¹ - 登録日 + 1

¹ イベント発生（打ち切り）日の定義は、試験実施計画書に準ずる。

年月週日の換算には以下の式を用いる。

1 年 = 365.25 日

1 ヶ月 = 30.4375 日

1 週間 = 7 日

2.1.4 その他のデータの取り扱い

カテゴリカル変数を用いた調整解析およびサブグループ解析において、水準内における症例数が極端に少なく、解析に影響を及ぼす懸念がある場合には、解析からの除外、または水準の併合を行う。

施設毎の集計は実施せず、施設の結果を併合して集計・解析を実施する。

検定における多重性の調整は行わない。

「有無」「奏効/非奏効」等、2 値分類集計表における解析については、検定が必要な場合は Fisher の Exact テスト、信頼区間については Clopper-Pearson の方法により算出する。

2.2 最終解析に用いるデータ

2020 年 6 月 30 日までに登録された 131 例において、2021 年 6 月 30 日時点までの全データを対象とする。

2.3 検定の有意水準と区間推定の信頼係数

Primary endpoint の主解析においては層別ログランク検定の有意水準は片側 5%とし、交互作用項の検定においては両側 20%、その他の解析においては両側 5%とする。また、区間推定の際の信頼係数は、Primary endpoint の副次的解析における

調整ハザード比の区間推定は両側 90%とし、さらに他試験の結果との比較を容易にするため両側 95%も構成する。その他の項目においては全て両側 95%とする。なお、既に上述したように多重性の調整は行わない。

2.4 主使用するソフトウェアと表示桁数

原則として、すべての統計解析は SAS System Release 9.4 以降（SAS Institute 社）を使用する。解析で使用した SAS のバージョン名、および他の統計解析用ソフトウェアを使用した場合にはそのソフトウェア名を統計解析報告書「最終解析」に記載する。

原則として、各解析結果の表示桁数を以下のように定める。

頻度	小数点 0 桁（例：54）
割合	小数点 1 桁（例：23.4%）
平均値、Q1、中央値、Q3	対象変数の表示桁数の 1 つ下の桁まで表示する。 但し、測定値の種類によって有効桁数が大きく異なる場合は、有効桁数を反映した適切な桁数を選択する。
標準偏差	対象変数の表示桁数の 2 つ下の桁まで表示する。 但し、測定値の種類によって有効桁数が大きく異なる場合は、有効桁数を反映した適切な桁数を選択する。
最小値、最大値	対象変数の表示桁数で表示する。
p 値：	小数点以下 4 桁（例：0.0472） なお、p 値が 0.001 より小さい場合、「 $p < 0.001$ 」と表示する。
ハザード比、オッズ比：	小数点 2 桁（例：0.75）
点推定値	割合・比率の場合は小数点 1 桁。 連続値の場合は対象変数の表示桁数の 1 つ下の桁まで表示する。
信頼区間	点推定値に準じる

注）表示桁数の次の桁は四捨五入する。

2.5 図表見本の作成

統計解析計画書の詳細を補完し、図表のレイアウトを含む詳細な仕様を確認するために、図表見本を作成する。

2.6 解析の報告

解析結果は統計解析報告書および出力帳票にまとめて報告する。統計解析報告書「最終解析」は、各解析の実施状況および主たる結果を報告する文書である。出力帳票は統計解析結果の詳細を図表に纏めた文書である。統計解析計画書および出力帳票は下記のソフトウェアを用いて作成する。

- ・ Microsoft Word 2010 以降（Microsoft 社）
- ・ Microsoft Excel 2010 以降（Microsoft 社）

3. 解析の内容

3.1 被験者の内訳

全登録例を対象に解析を行う。

登録から試験完了までの被験者数の内訳をフローチャートで示す。適格・不適格例（不適格理由を含む）を示す。また、フローチャートにおける上位項目の被験者数を分母とした割合を算出する。

3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS を対象に解析を行う。

3.2.1 患者背景の解析

頻度集計・要約統計量の算出

患者背景等の分布を要約するため、群別に、カテゴリ変数に対しては症例数および割合、連続変数に対しては要約統計量を算出する。

[カテゴリー変数]

性別（男性、女性）

年齢（10 代区切り）

年齢（65 歳未満、65 歳以上）

PS（0, 1）

組織型（扁平上皮癌、非扁平上皮癌）

EGFR 遺伝子変異（なし、あり、不明）

ALK 遺伝子転座（なし、あり、不明）

EGFR 遺伝子変異×ALK 遺伝子転座（なし、あり、不明）*

*: 再カテゴライズの定義は Appendix A-1 EGFR 遺伝子変異×ALK 遺伝子転座マッピングを参照

喫煙歴（なし、あり）

既往歴（なし、あり）

合併症（なし、あり）

[連続変数]

年齢

3.2.2 病理組織学的な解析

病理組織学的検査の分布を要約するため、群別に、カテゴリー変数に対しては症例数および割合を算出する。

[カテゴリー変数]

原発巣（右上葉、右中葉、右下葉、左上葉、左下葉、その他）

転移巣（対側肺、胸膜、胸水、脳、肝、副腎、骨、頸部リンパ節、その他）

組織型（扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌（LCNEC を除く）、腺扁平上皮癌、その他）

進行/再発（進行、再発）

TNM：T 分類（TX, T0, Tis, T1mi, T1a, T1b, T1c, T2a, T2b, T3, T4）

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書「最終解析」（第 1.0 版）

TNM：N 分類（NX, N0, N1, N2, N3）

TNM：M 分類（M0, M1a, M1b, Mic）

臨床病期（IIIB 期、IIIC 期、IVA 期、IVB 期、その他）

3.2.3 前治療歴と術後再発の解析

前治療歴と術後再発の分布を要約するため、群別に、カテゴリー変数に対しては症例数および割合を算出する。

[カテゴリー変数]

前化学療法レジメン数（1、2）

EGFR-TKI 治療歴（なし、あり）

ALK-TKI 治療歴（なし、あり）

放射線療法歴（なし、あり）

手術歴（なし、あり）

術後再発の有無（なし、あり）。なお、割合の分母は手術歴「あり」の症例数とする。

3.2.4 中止理由

主な中止理由について、群別に一覧表を作成し、症例数、割合を示す。

3.3 試験実施計画書からの逸脱、治療の順守状況の測定

3.3.1 試験実施計画書からの逸脱

実施しない。

3.3.2 治療の順守状況の測定

実施しない。

3.4 有効性の評価

有効性の評価は試験実施計画書に基づき、全て FAS を対象に解析を実施する。

3.4.1 有効性の主要評価項目の解析

有効性の主要評価項目は全生存期間である。

全生存期間の定義は試験実施計画書のエンドポイントの定義「11.3.1. 全生存期間 Overall survival」に従う。

以下の解析を実施する。

3.4.1.1 基礎的な解析・Kaplan-Meier 法

生存時間の分布を要約するため、群別に Kaplan-Meier 法により生存関数を推定し図示する。また以下を算出する。

- ・ イベント数
- ・ 生存期間中央値の点推定値及び区間推定
- ・ 1 年生存割合の点推定値及び区間推定
- ・ 2 年生存割合の点推定値及び区間推定

標準誤差の推定は Greenwood の公式を用いる。中央値の区間推定は Brookmeyer and Crowley を用いる。

3.4.1.2 主解析・層別ログランク検定

群間の生存関数を比較するため、割付調整因子（下記）を層別因子とした層別ログランク検定を実施する。

H0: 試験治療 B 群の生存関数 ≤ 標準治療 A 群の生存関数

H1:試験治療 B 群の生存関数>標準治療 A 群の生存関数

割付調整因子：

- ①PS (0 vs. 1)
- ②組織型 (扁平上皮癌 vs. 非扁平上皮癌)
- ③性別 (男性 vs. 女性)
- ④EGFR 遺伝子変異あるいは ALK 遺伝子転座 (なし vs. あり vs. 不明)

3.4.1.3 副次的解析・層別 Cox 回帰モデルによる調整ハザード比の推定

治療効果を定量的に評価するため、割付群を説明変数、割付調整因子を層別化因子とした層別 Cox 回帰モデルを用いて、調整ハザード比の点推定値・区間推定値を算出する。

3.4.1.4 サブグループ解析

下記①～⑧毎の以下のサブグループ解析を実施する。

- ①PS (0 vs. 1)
- ②組織型 (扁平上皮癌 vs. 非扁平上皮癌)
- ③性別 (男性 vs. 女性)
- ④EGFR 遺伝子変異あるいは ALK 遺伝子転座 (なし vs. あり)
- ⑤臨床病期 (IIIB 期、IV 期*、術後再発)
- ⑥前化学療法レジメン数 (1、2)
- ⑦喫煙歴 (なし、あり)
- ⑧PD-L1(28-8)発現率 (0, 1-49, 50%以上の 3 カテゴリー)

*: IV 期=IVA 期+IVB 期とする。

3.4.1.4-1) サブグループ解析・Kaplan-Meier 法

上述の因子でサブグループを定義し、サブグループ毎に、群別に Kaplan-Meier 法により生存関数を推定し、図示する。また以下を算出する。

- ・ イベント数
- ・ 生存期間中央値の点推定値及び区間推定
- ・ 1 年生存割合の点推定値及び区間推定
- ・ 2 年生存割合の点推定値及び区間推定

標準誤差の推定は Greenwood の公式を用いる。中央値の区間推定は Brookmeyer and Crowley を用いる。

3.4.1.4-2) サブグループ解析・Cox 回帰モデルによるハザード比の推定

サブグループ毎に割付群を説明変数として Cox 回帰モデルを用いてハザード比の点推定値・区間推定値を算出する。

3.4.1.4-3) サブグループ解析・Forest plot

各サブグループにおける治療効果、及び交互作用の有無を視覚的に把握するため、サブグループ毎に各ハザード比の点推定値・区間推定値を Forest plot で図示する。

3.4.1.4-4) サブグループ解析・多変量 Cox 回帰モデルに基づく交互作用項の検定

交互作用を定量的に評価するため、割付群、各因子及びそれらの交互作用項を説明変数とした多変量 Cox 回帰モデルを構築し、交互作用項が 0（ゼロ）かどうかの検定を実施し p 値を算出する。

本解析は十分なサンプルサイズを確保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、探索的な結果として解釈する。

3.4.1.5 感度解析

主解析の結果の安定性を確保するため以下の解析を実施する。

3.4.1.5-1) 感度解析・未層別ログランク検定

群間の生存関数を比較するため、未層別ログランク検定を実施する。

3.4.1.5-2) 感度解析・Cox 回帰モデルによるハザード比の推定

治療効果を定量的に評価するため、割付群を説明変数とした Cox 回帰モデルによりハザード比の点推定値・区間推定値を算出する。

3.4.2 有効性の副次評価項目の解析

有効性の副次評価項目は無増悪生存期間、及び奏効割合である。

3.4.2.1 無増悪生存期間

無増悪生存期間の定義は試験実施計画書のエンドポイントの定義「11.3.2. 無増悪生存期間 PFS: Progression-free survival」に従う。

以下の解析を実施する。

3.4.2.1-1) 基礎的な解析・Kaplan-Meier 法

主要評価項目の解析と同様の方針で解析を実施する。

生存時間の分布を要約するため、群別に Kaplan-Meier 法により生存関数を推定し図示する。また以下を算出する。

- ・ イベント数
- ・ 生存期間中央値の点推定値及び区間推定
- ・ 6 か月生存割合の点推定値及び区間推定
- ・ 1 年生存割合の点推定値及び区間推定
- ・ 2 年生存割合の点推定値及び区間推定

標準誤差の推定は Greenwood の公式を用いる。中央値の区間推定は Brookmeyer and Crowley を用いる。

3.4.2.1-2) 主解析・層別ログランク検定

主要評価項目の解析と同様の方針で解析を実施する。

3.4.2.1-3) 副次的解析・層別 Cox 回帰モデルによる調整ハザード比の推定
主要評価項目の解析と同様の方針で解析を実施する。

3.4.2.1-4) サブグループ解析
実施しない。

3.4.2.1-5) 感度解析
実施しない。

3.4.2.2 奏効割合

奏効割合の定義は試験実施計画書のエンドポイントの定義「11.3.3. 奏効割合（奏効率）Response proportion(Response rate)」に従う。

3.4.2.2-1) 基礎的な解析・頻度集計・割合の点推定及び区間推定
群別に効果判定の症例数及び割合を算出する。群別に奏効割合の点推定値及び区間推定値を算出する。区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間 (Clopper-Pearson 型)を用いる。
ベースラインに測定可能病変を有し、治療開始後に「NE」を除く有効な判定結果がある症例を対象とする。

3.4.2.2-2) 主解析・Cochran-Mantel-Haenszel 検定
群間の奏効割合を比較するため、下記①～⑧を層別因子とした Cochran-Mantel-Haenszel(CMH)検定を実施する。

①PS (0 vs. 1)

- ②組織型（扁平上皮癌 vs. 非扁平上皮癌）
- ③ 性別（男性 vs. 女性）
- ④ EGFR 遺伝子変異あるいは ALK 遺伝子転座（なし vs. あり vs. 不明）
- ⑤ 臨床病期（IIIB 期、IV 期*、術後再発を含む全カテゴリー）
- ⑥ 前化学療法レジメン数（1、2）
- ⑦ 喫煙歴（なし、あり）
- ⑧ PD-L1(28-8)発現率（0, 1-49, 50%以上, 判定不能の 4 カテゴリー）

*: IV 期=IVA 期+IVB 期とする。

3.4.2.2-3) 副次的解析・多変量ロジスティック回帰モデル

主解析の頑強性を確認するために、割付群及び割付調整因子（参照水準は PS (0) や組織型（扁平上皮癌）、性別（男性）、EGFR 遺伝子変異あるいは ALK 遺伝子転座（あり））を説明変数とした多変量ロジスティック回帰モデルによる解析を実施する。EGFR 遺伝子変異あるいは ALK 遺伝子転座については下記の 2 通りのモデルで解析を実施する。

- ・あり、なし、不明の 3 カテゴリー
- ・あり、非あり*の 2 カテゴリー

モデルのパラメータの回帰係数の点推定値・区間推定値を算出し、各回帰係数が 0（ゼロ）かどうかの検定を実施する。

*: 「なし」「あり」「不明」のうち非あり=なし+不明

オッズ比の信頼区間は WALT 信頼区間を用いる。

本解析は十分なサンプルサイズを確保して行うものでなく、また多重性の調整も行わないため、探索的な結果として解釈する。

3.4.2.2-4) サブグループ解析

実施しない。

3.4.2.2-5) 感度解析

実施しない。

3.4.3 有効性のその他の評価項目

3.4.3.1 病勢コントロール率 DCR(Disease Control Rate)

群別に病勢コントロール率 DCR の点推定値及び区間推定値を算出する。区間推定は二項分布に基づく正確な信頼区間(Clopper-Pearson 型)を用いる。

DCR は試験実施計画書に定義されないが、試験計画書 11.3.3 奏効割合(奏効率)に基づき、最良総合効果が CR または PR または SD(安定)のいずれかである被験者の割合とする。

3.4.3.2 Waterfall プロットの作成

被験者毎の腫瘍縮小効果を評価するために、被験者ごとの最大の縮小割合(%)を求め、その割合の順に被験者を並べ替え、縦軸を最大の腫瘍縮小割合(%)、横軸を並べ替えた後の被験者、さらに被験者の RECIST 評価で色分けした Waterfall プロットを群毎に作成する。

3.4.3.3 PD-L1 の集計

採取時期毎（診断時、手術時、再発時）に群毎の症例数、割合を算出する。

測定例を対象に PD-L1 の測定結果を 0, 1-49, 50%以上、評価不能の 4 つのカテゴリで分類集計し、群毎の症例数、割合を求める。

PD-L1 の測定の有無について、群別に症例数、割合を算出する

3.4.3.4 PD1 回目、PD2 回目の集計

PD1 回目、PD2 回目について群毎の症例数、割合を提示する。

なお割合の分母は FAS を対象とする。

3.5 安全性の評価

安全性の評価は「全治療例：安全性の解析対象集団」を対象に解析を行う。

3.5.1 安全性の副次評価項目の解析

安全性の副次評価項目は有害事象発生割合である。

有害事象発生割合の定義は試験実施計画書のエンドポイントの定義「11.3.4. 有害事象（有害反応）発生割合」に従う。

以下の解析を実施する。

3.5.1.1 有害事象発生割合

実施計画書「11.3.4 有害事象（有害反応）発生割合」に従い、下表に示す事象について有害事象発現割合を推定する。これ以外の有害事象（毒性）については、特定の有害事象が多く観察された場合を除いて発生割合は集計しない。

有害事象の記載は CTCAE v4.0 に準じる。

臨床検査	白血球減少、好中球数減少、血小板数減少、血中ビリルビン増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、クレアチニン増加、低ナトリウム血症、高ナトリウム血症、低カリウム血症、高カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症、高血糖、低アルブミン血症
血液およびリンパ系障害	発熱性好中球減少症

試験番号： TORG1630
文書名（版数）： 統計解析計画書「最終解析」（第 1.0 版）

一般・全身障害および投与部位の状態	発熱、疲労、倦怠感、四肢浮腫、注入反応
皮膚および皮下組織障害	脱毛症、その他（皮疹）、紫斑
胃腸障害	便秘、下痢、悪心、嘔吐、口腔粘膜炎
代謝および栄養障害	食欲不振
神経系障害	末梢性感覚ニューロパチー、末梢性運動ニューロパチー
呼吸器、胸郭および縦隔障害	肺臓炎
感染症および寄生虫症	気管支感染、肺感染、膀胱感染、創傷感染、尿路感染
眼障害	眼障害（ぶどう膜炎、眼痛又は霧視）

3.5.1.1-1) 基礎的な解析・頻度集計・割合の区間推定

群別、CTCAE SOC、Term 別に症例数及び割合を算出する。

群別、CTCAE SOC、Term、最悪 Grade 別（Grade3 以上も含む）に症例数及び割合を算出する。

群別、CTCAE SOC、Term 別に有害事象発現割合の点推定値・区間推定値を算出する。

最悪 Grade3 以上の有害事象発現割合の点推定値・区間推定値を算出する。

区間推定には二項分布に基づく正確な信頼区間(Clopper-Pearson 型)を用いる。

有害事象の一覧表を作成する。

3.5.1.1-2) サブグループ解析

実施しない。

3.5.1.2 重篤な有害事象

3.5.1.1-1)項と同様の解析を行う。

3.5.1.3 因果関係があると判断された有害事象

3.5.1.1-1)項と同様の解析を行う。

3.5.1.4 投与中止に至った有害事象

実施しない。

3.5.2 安全性のその他の評価項目

3.5.2.1 臨床検査値の評価

実施しない。

3.5.2.2 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

実施しない。

3.5.2.3 免疫関連副作用(irAE)の集計

治療開始前から Grade1 以上の悪化があるものを有害事象とし、そのうち、ニボルマブとの因果関係ありに 1 回でもチェック（フラグ）がある事象を免疫関連副作用（irAE）として扱う。

3.5.1.1.-1) と同様の解析を実施する。

3.5.2.4 後治療およびプロトコール治療のコース数

後治療の詳細は一覧表にて提示する。

プロトコール治療のコース数は、実施されたコース数について、群別に、症例数および割合を算出する。また、最小値、Q1、中央値、Q3、最大値も提示する。

以上

Appendix:

A-1. EGFR 遺伝子変異×ALK 遺伝子転座マッピング

		EGFR 遺伝子変異		
		あり	なし	不明
ALK 遺伝子転座	あり	あり	あり	あり
	なし	あり	なし	不明
	不明	あり	不明	不明

A-2. Subject Listings

- ・有害事象の一覧
- ・重篤な有害事象(SAE)の一覧
- ・因果関係があると判断された有害事象の一覧
- ・免疫関連副作用(irAE)の一覧
- ・後治療の一覧