小児および若年成人におけるT 細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第II相臨床試験

JPLSG ALL-T11/JALSG T-ALL-211-U

ALL-T11

統計解析計画書

研究計画書番号：JPLSG-ALL-T11

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21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 3
2.4. 試験群と対照群 3
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 定義 3
2.6. 目標症例数 5
2.7. 解析対象集団 6
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 7
3.1. 信頼係数、有意水準 7
3.2. 用語および変数の定義 7
3.3. 解析時期 7
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 8
4.4.1 主要評価項目の解析 8
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「小児および若年成人におけるT 細胞性急性リンパ性白血病に対する多施設共同第II 相臨床試験実施計画書(ALL-T11)」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24歳以下(1歳未満の乳児例を含む)の初発・未治療のT細胞性急性リンパ性白血病

2.2. 目的

本試験は、小児(0歳から17歳)および若年成人(18歳から24歳)の初発・未治療のT細胞性急性リンパ性白血病(T-ALL)に対し、T-ALLの予後因子として最も重要である治療反応性による層別化を行い、Berlin-Frankfurt-Münster(BFM)の治療骨格に新規薬剤ネララビン(NEL)を含んだ治療を行い、日本の治療成績を向上させることを主目的とする。

第二の目的は、(1)ネララビンを含む全体の治療強化、(2) L-asparaginase (L-ASP)の連続集中投与、(3)髄注療法の延長・強化によって、治療成績を低下させることなく、T-ALL において予防的頭蓋照射の全廃が可能かを検証することである。

第三の目的は、治療成績を低下させずに同種造血幹細胞移植(SCT)の適応を縮小することであり、(1) IA 後に寛解が得られた群で早期強化療法(IB)終了後のTime Point 2 (TP2):BMA4でPCR法により微小残存病変(minimal residual disease, MRD)を定量判定し、MRD≧10-3 であった群と、(2) IA 後に寛解が得られなかったが早期強化療法(IB)で寛解が得られた群、に対してのみSCT を行うことで、BFMと同程度の成績が得られるかどうかを検証することである。

第四の目的は、プレドニゾロン(PSL)反応性および治療開始後15 日目の骨髄の芽球割合(光顕およびフローサイトメトリー[FCM])と、TP1、TP2 のMRD(PCR およびFCM)との相関を検討することにより、治療反応性の指標としてPCR-MRD が他のより簡便な指標によって代替可能かを調べることである。

第五の目的は、移植対象群(超高危険群:VHR)において無作為割付試験を行い、(1)本邦で開発されたDexamethasone 大量療法(HD-DEX)を含むブロック治療と、(2)BFM ALL 2000 のブロック治療、の評価を行い、次期試験の強化療法候補を決定することである。

第六の目的は、本試験対象年齢の内、小児科と血液内科における有害事象発生割合と治療成績を比較し、両群で差が見られた場合はその原因を検討することである。
第七の目的は、治療後の早期および晩期合併症の評価を行うことである。

2.3. 試験デザイン

リスク別非盲検単群試験（SR、HR）、ランダム化第二相試験（VHR）

2.4. 試験群と対照群

VHRはアームA、アームBを設定
HRとSRは試験群のみ

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
・VHR群：微小残存病変消失

2.5.2 副次評価項目

・全生存率(OS)
・寛解導入率
・有害事象の発生

2.5.3 定義

1）無イベント生存期間（EFS）
・イベントの定義は、寛解導入不能、再発、全ての死亡、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。
・症例登録日を起算日とし、上記のイベントが確認されたうち、早い方までの期間とする。
・寛解導入不能例は、寛解導入不能が判明した日をイベント発生日する。
・再発および二次がん例は再発あるいは二次がんを確認した検査施行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。
・追跡不能例は追跡不能となる以前で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とTP2から判断する。

2) 微小残存病変（MRD）消失

・ランダム化からネララビンの2 回目投与まで（BMA5, 6, 7,8）に測定されたPCR-MRD の最小値<10-4 であったものをMRD消失と定義する。

・検体が得られたが何らかの理由でMRD が測定不能であったもの、あるいは死亡や追跡不能などの理由で測定自体が行われなかったものについては、解析上は欠測として扱い、その理由を集計する。

・本エンドポイントを、VHR群のみを対象としたランダム化第二相試験における主要エンドポイントとする。

3) 全生存期間・全生存率（OS）

・症例登録日を起算日とし、あらゆる原因による死亡までの期間とする。

・生存例は最終観察日をもって打ち切りとする。

・追跡不能例は追跡不能となる以前で生存が確認された最終日をもって打ち切りとする。

4) 寛解導入率

・寛解導入の定義はプロトコール「9.1.2. 完全寛解の定義」に従う。初回寛解導入療法(IA)終了後の寛解導入率は、解析対象集団全体を分母とし、寛解導入療法(IA)後にCR 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。早期強化療法(IB)終了後の寛解導入率も同様に算出する。

5) 有害事象の発生

有害事象の発生は、CTCAE v4.0日本語訳JCOG2011年4月25日版に従って評価し、治療コース別に最重症のgrade3,4,5 を集計する。

6) 累積再発率の定義

・全登録例のうち寛解導入例を対象とする。

・競合リスクモデルにより、寛解導入確認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、二次がん（骨髄異形成症候群を含む）である。

7) 累積非再発死亡率の定義

・競合リスクモデルにより、完全寛解確認日を起算日とした非再発死亡の累積発生関数を推定する。
・競合リスクは再発、二次がん（骨髄異形成症候群を含む）である。

2.6. 目標症例数

予定登録数:147例(SR群:96例、HR群:27例、VHR群:24例)
設定根拠
本試験の主たる臨床的仮説は、以下の二つである。
A: 新規発症・未治療のT-ALL（SR群、HR群、VHR群全体）に対し、BFMを治療骨格として新規薬剤ネララビンを加えた本プロトコール治療の3年EFSが、日本の過去の成績を上回る。
B: Dexamethasone 大量療法（HD-DEX）を含むブロック治療（HD-DEX アーム）と、BFM ALL 2000のブロック治療（BFM ALL 2000 アーム）のうち、どちらがVHR群におけるMRD消失割合が大きく、次期試験の強化療法候補として選択すべきか（ランダム化第二相試験）
仮説Aに関する主たる解析では、3年EFSの95%信頼区間をGreenwoodの近似公式を用いて算出し、その下限が閾値3年EFS（P0=59%）を上回った場合、仮説Aが証明されたと判断する。
閾値3年EFS（P0）と期待3年EFS（PA）は、過去のT-ALL の治療成績に基づき以下のように定めた。海外の臨床試験であるAIEOP-BFM2000の3年EFSは82%であった。また、第6回中外小児白血病フォーラム（2005年、名古屋市）で集計した過去の本邦における3年EFSは65%であった。一方、JALSGで集計された過去の本邦の青年期症例の治療成績の3年EFSは約28%であった（personal communication)。小児期・青年期における年間T-ALL発症例数のうち、青年期の割合は15%程度であると推測される。以上より、青年期発症例による治療成績の低下を考慮し、本試験の対象症例全体での期待3年EFSと閾値3年EFSを、各々74%と59%と設定した。
本試験のSR群、HR群、VHR群を合計した必要症例数は、二項分布に基づき、αエラー0.05(両側)、βエラー0.1 という設定下で84人と算出された。不適格例等が約15 %いることを見込んで、試験全体の必要症例数を97人とする。
仮説Bに関しては、Simonのランダム化第二相試験デザインを用いる。すなわち、HD-DEXアームとBFM ALL 2000アーム各々のMRD消失割合とその95%信頼区間を算出し、MRD消失割合が上回るアームを次期試験の強化療法候補として選択する。
ALL-REZ BFM study groupにおけるヒストリカルデータによると、MRD消失割合は50 %と報告されている。一方の治療アームの真のMRD消失割合が50%と仮定したとき、30 %以上MRD消失割合が上回る治療アームを選択できる確率（検出力）を90%とすると、必要例数は1群あたり

9人と算出された。不適格例等が約15%いることを見込んで、VHR群の必要症例数を2アームで24人とする。
本試験の症例登録は、試験全体の必要症例数97人とVHR群の予定症例数24人をともに上回ることを期待して、147人を予定登録症例数とする。ただし、VHR群が24例に達した時点で試験全体の登録数が97例を超えている場合も終了とする。

登録期間:2011年12月1日～2017年11月30日(6年間)
追跡期間:2017年12月1日～2020年11月30日(3年間)

2.7. 解析対象集団

解析対象集団として「最大解析対象集団(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、本試験への適格登録症例のうち、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いた全症例をPPSと定義する。本試験の有効性の解析対象集団はPPSと規定する。ただし、主要評価項目については、FAS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対象内だがPPSの解析対象外となった理由も併せて考察に加える。安全性の解析対象集団には、FASを用いる。

2.8. 無作為化の方法

最小化法。割付調整因子は、施設、年齢（18歳以上または18歳未満）、寛解導入療法(IA)後の骨髄(BMA3：TP1)（M1 またはM2/M3）の三つとする。

2.9. 中間解析

Green-Dahlbergの二段階デザインを用いて、治療成績が期待3年EFS（PA=74%）より明らかに劣っている場合の無効中止を目的とした中間解析を行う。有効中止は行わない。
中間解析では、イベント（寛解導入不能、再発、全ての死亡、および二次がん）の100人年あたりの発生率が17件を上回った場合、無効中止と判断する。これは、1 年EFSに換算すると約83%に、3年EFSに換算すると約59%に相当する。補助的解析として、小児・青年に分けたイベント集計を行い、一方のみの早期中止についても検討する。

中間解析中の症例登録は停止しない。中間解析の結果、無効と判断された場合には、登録を一時中止し、プロトコール「14.5.4. 中間解析結果の報告と審査」に従って、試験の継続/中止について効果安全性評価委員会に諮ることとする。

3. 統計解析の一般的事項

3.1. 信頼係数、有意水準

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。

3.3. 解析時期

仮説Bに対する解析は、VHR群の全症例が、同種SCT を実施されたことが確認されたか、プロトコール治療中止に達した後の定期モニタリング時点で実施する。

それ以外の解析を最終解析時に実施する。

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、A群、B群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

・仮説Aに関する主たる解析では、EFSに関するKaplan-Meier曲線を求める。また、3年EFSの95%信頼区間をGreenwoodの近似公式を用いて算出し、その下限が閾値3年EFS（P0=59%）を上回った場合、仮説Aが証明されたと判断する。

・仮説Bに関する主たる解析では、HD-DEXアームとBFM ALL 2000アーム各々のMRD消失割合とそのClopper-Pearson95 %信頼区間を算出する。MRD消失割合が上回るアームを次期試験の強化療法候補として選択するが、参考値として、MRD消失割合の差とその95%信頼区間およびχ2検定の結果を算出する。検体が得られたが何らかの理由でMRDが測定不能であったもの、あるいは死亡や追跡不能などの理由で測定自体が行われなかったものについては、解析上は欠測として扱い、その理由を集計する。

4.4.2 副次評価項目の解析

・全体、リスク群別にOSに関するKaplan-Meier曲線を示し、3年OSの95%信頼区間をGreenwoodの近似公式を用いて算出する。

・リスク群別にEFSに関するKaplan-Meier曲線を示し、3年EFSの95%信頼区間をGreenwoodの近似公式を用いて算出する。

・リスク群別にMRD消失割合を算出し、Clopper-Pearson95%信頼区間を算出する。

・寛解導入率を示し、そのClopper-Pearson95%信頼区間を算出する。

・PSL反応性および治療開始後15日目の骨髄の芽球割合と、TP1、TP2のMRD(PCR およびFCM)の区分別の人数を示す。

・PCRとFCM-MRDの散布図を作成し、相関係数を算出する。

・累積再発率と累積非再発死亡率について、競合リスクモデルによる累積発生関数を推定する。

4.5. 安全性の解析

・リスク群別（VHRはA、B別）に、CRFで規定した事象について、観察期間中最悪グレードの有害事象の発生割合を算出する。

・リスク群別（VHRはA、B別）に、有害事象報告の事象について、発生割合を算出する。