


切除不能局所進行（Ⅲ期）非小細胞肺癌に対する  
化学放射線療法完遂直後のデュルバルマブ（MED14736）

維持療法の第Ⅱ相試験  
（TORG1937 / DATE study）

統計解析計画書

Version 1.0

	所属	氏名	実施日および承認印
作成	メビックス株式会社	梁 春玉	作成日：2021年6月10日
確認	横浜市立大学医学部 臨床統計学	三角 俊裕	確認日：2021年10月26日
承認	日本医科大学付属病院 呼吸器内科	久保田 馨	承認日：2021年10月26日 

※承認者の承認日を以て本文書を有効とする

作成・改訂の履歴

Version	作成・改訂日	改訂内容
1.0	2021年6月10日	初版作成

## 目次

1	本文書の目的	1
2	略語と用語の定義	1
3	使用するソフトウェア	1
4	研究デザインの概要	1
5	解析対象集団	4
5.1	登録例	4
5.2	登録適格例	4
5.3	登録治療例	4
6	データの取り扱い	4
6.1	脱落又は欠測値の取り扱い	4
6.2	日数の取り扱い	4
7	統計解析に関する一般的事項	5
7.1	多重性の調整	5
7.2	要約統計量	5
7.3	検定の有意水準	5
7.4	表示桁数	5
8	解析方法	5
8.1	症例構成	5
8.2	主要評価項目	6
8.2.1	1年無増悪生存割合	6
8.3	副次評価項目	6
8.3.1	奏効割合	6
8.3.2	維持療法開始日を起点とした1年無増悪生存割合	6
8.3.3	無増悪生存期間（PFS）	7
8.3.4	2年無増悪生存割合	7
8.3.5	全生存期間（OS）	7
8.3.6	1年および2年生存割合	8
8.4	探索的評価項目	8
8.4.1	治療前PD-L1発現量別の無増悪生存期間と全生存期間	8
8.4.2	治療前PD-L1発現量別の奏効割合	9
9	研究実施計画書からの変更点	10
9.1	変更箇所	10
9.2	作成不要箇所	10

## 1 本文書の目的

本統計解析計画書（以下、本文書という）は、「切除不能局所進行（Ⅲ期）非小細胞肺癌に対する化学放射線療法完遂直後のデュルバルマブ（MED14736）化学放射線療法完遂直後のデュルバルマブ（MED14736）維持療法の第Ⅱ相試験（以下、本試験という）」の実施計画書「12 統計的事項」に記載されている統計解析に関する詳細な内容を記載する目的で作成する。本文書で記述した解析結果の出力内容については、別途作成する「統計解析図表見本」に記載する。

## 2 略語と用語の定義

以下に、本文書で用いる略語と用語の定義を示す。

略語・用語	定義
OS	Overall Survival、全生存期間
PFS	Progression Free Survival、無増悪生存期間
IRC	Independent Review Committee、委員会評価
INV	主治医評価
1年次データ	登録から1年時点のデータ
2年次データ	登録から2年時点のデータ

## 3 使用するソフトウェア

以下に、本研究の統計解析業務で用いるソフトウェアとそのバージョンを示す。

ソフトウェア	バージョン
OS	Windows 10
統計解析	SAS 9.4
表計算、文書作成、スライド作成	Microsoft Office 2016

## 4 研究デザインの概要

### 1) 目的

切除不能局所進行（Ⅲ期）非小細胞肺癌に対する化学放射線療法完遂翌日（最大5日後まで許容）から開始するデュルバルマブ維持療法の有効性・安全性を検討することを目的とする。

### 2) 研究デザイン

第Ⅱ相試験

### 3) 対象患者

切除不能局所進行（Ⅲ期）非小細胞肺癌

#### 4) 治療

##### ➤ 治療計画

治療前腫瘍組織を用いて行う PD-L1 発現検査結果とは無関係に (PD-L1 発現検査結果を待たなくても良い)、登録後 14 日以内に下記の治療を開始する。

##### 1. 同時科学放射線療法

プラチナ製剤と第 3 世代抗癌薬の化学療法 2 サイクルを放射線療法と同時に開始する。

##### A. 化学療法

プラチナ製剤はシスプラチンまたはカルボプラチンを選択し、第 3 世代抗癌薬は、S-1 (テガフル/ギメラシル/オテラシル)、ビノレルビン、ドセタキセル、パクリタキセルのうちの 1 つを選択し、下記の 5 つのレジメンのいずれかを選択する。1),2),3),4)のレジメンは 3-4 週毎に 2 コース施行、5)のレジメンは 3 週毎に 2 コース施行とする。点滴時間・輸液量等は各施設のレジメンに準じる。

1) CDDP (60mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1 + S-1\* (80mg/m<sup>2</sup>) 内服 day1-14, 3-4 週毎, 2 コース

2) CDDP (80mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1 + VNR (20mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1,8, 3-4 週毎, 2 コース

3) CDDP (40mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1 ,8+ DTX (40mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1,8, 3-4 週毎, 2 コース

4) CDDP (80mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1+ DTX (50mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1, 3-4 週毎, 2 コース

5) CBDCA (AUC\*\* 2) 点滴静注 day1,8,15+ PTX (40mg/m<sup>2</sup>) 点滴静注 day1,8,15 3 週毎, 2 コース

\*BSA < 1.25 m<sup>2</sup>; 80mg/day, 1.25 m<sup>2</sup> ≤ BSA < 1.5 m<sup>2</sup>; 100mg/day, BSA ≥ 1.5 m<sup>2</sup>; 120mg/day, 朝夕食後分割内服

\*\*AUC (mg/mL・min) ; 血中濃度曲線下面積

##### B. 放射線療法

根治的胸部放射線 : 60Gy/30 回分割照射、週 5 回 (休祝日除く)、6 週間

##### 2. デュルバルマブ維持療法

同時併用化学放射線療法における放射線治療終了日の翌日 (可能な限り翌日に投与、最大 5 日後まで許容する) から、デュルバルマブ維持療法 (10mg/kg、2 週間毎) を開始 (投与期間は最大 12 ヶ月) する。

➤ プロトコール治療中止基準

以下のいずれかの場合、プロトコール治療を中止する。

1) プロトコール治療が無効と判断された時

ただし、RECIST v1.1 に基づいて初めて PD が確認された後も、以下の基準を全て満たす場合は、後治療として治療を継続できる（PD 確認後も規定の間隔で追跡臨床検査画像検査等を行う）。

- ・ 臨床効果が得られており、急速な疾患進行は見られないと担当医師が判断した場合
- ・ 毒性が認容可能である場合
- ・ 全身状態が安定している場合
- ・ 疾患進行による重篤な合併症を予防する場合に必要な緊急介入が進行後の投与継続により遅延されないと考えられる場合

2) プロトコール治療が継続できない場合

- ・ 血液毒性を除く Grade4 の有害事象が認められた場合
- ・ 化学療法またはデュルバルマブ維持療法において、次コース投与予定日より 28 日を経過しても開始基準を満たさない場合
- ・ Grade3 以上の内分泌障害（副腎機能不全、クッシング症候群、副甲状腺機能亢進症、甲状腺機能亢進症、副甲状腺機能低下症、下垂体炎、下垂体機能低下症、甲状腺機能低下症）を認めた場合（ただし、ホルモン補充療法のみにより適切に管理されている場合は中止を必要としない）
- ・ 化学放射線療法治療中、または科学放射線療法終了時かつデュルバルマブ治療開始前に Grade2 以上の肺臓炎が新たに出現した場合
- ・ デュルバルマブ維持療法中に Grade3 以上の肺臓炎が新たに出現した場合
- ・ 担当医師が安全性を考慮し、プロトコール治療を継続できないと判断した場合

3) 患者がプロトコール治療の中止を申し出た場合

- ・ 有害事象との関連が否定できない理由により中止を希望した場合（予定日に来院せず以後患者と連絡が取れないような場合も、有害事象との関連が否定できなければこの分類を用いる）
- ・ 有害事象との関連のない理由により中止を希望した場合（本人や家人の転居など）
- ・ 同意を撤回した場合（患者が本試験の意義を否定した場合）

4) プロトコール治療中に死亡した場合

- ・ 他の理由によりプロトコール治療中止と判断する以前の死亡であり、プロトコール治療との関連を問わず、全ての死亡が含まれる

- 5) 登録後に不適格が判明しプロトコール治療続行が患者の不利益になると判断された場合
  - 6) その他、担当医師によりプロトコール治療中止が必要と認めた場合
- プロトコール治療中止日は、4)の場合は死亡日、それ以外の場合はプロトコール治療中止と判断した日とする。

## 5 解析対象集団

### 5.1 登録例

本試験に登録された患者のうち、重複登録や誤登録を除いた全症例

### 5.2 登録適格例

登録例から、「不適格例」および「重大な不適合と判断された症例」を除いた集団を「登録適格例」と定義し、この集団を「最大の解析対象 (FAS)」とする。なお、「不適格例」および「重大な不適合症例」の決定に際しては、最終解析においては研究代表医師の承認を要する。

### 5.3 登録治療例

登録適格例のうち、プロトコール治療の一部または全部が施行された全患者を「登録治療例」と定義し、この集団を「安全性解析対象」とする。プロトコール治療がまったく施行されなかった患者は安全性集計の解析から除く。

## 6 データの取り扱い

### 6.1 脱落又は欠測値の取り扱い

- ・ 欠測値の補完は行わない。

### 6.2 日数の取り扱い

- ・ 1 週間 = 7 日
- ・ 1 ヶ月 = 30.4375 日
- ・ 1 年 = 365.25 日

## 7 統計解析に関する一般的事項

### 7.1 多重性の調整

本研究では考慮しない。

### 7.2 要約統計量

連続数値の結果の要約統計には、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値が含まれる。カテゴリ変数又は順序変数の要約統計には、頻度及び割合（%）が含まれる。その他の統計量を算出する場合には別途、記載する。

### 7.3 検定の有意水準

特に断らない限り有意水準は5%とする。また、信頼区間を算出する場合は、特に断らない限り両側95%信頼区間とする。

### 7.4 表示桁数

原則として以下の通りとする。なお、表示桁数は、解析結果の出力時の表示桁数を示しており、特に断らない限り算出過程において値の丸め等の処理は行わない。

項目	表示桁
p値	小数点以下5桁目を四捨五入し、小数点以下4桁目までを表示する。ただし、0.0001未満の場合には<0.0001と表示する。
例数、件数	整数で表示する
平均値、標準偏差、中央値、四分位範囲	対象となるデータの有効桁の2桁下を四捨五入し、1桁下まで表示する。
範囲	対象となるデータの有効桁で表示する。
割合（%）	小数点以下2桁目を四捨五入し、小数点以下1桁目までを表示する。
統計量	小数点以下4桁目を四捨五入し、小数点以下3桁目までを表示する。

## 8 解析方法

解析評価時期の記載があるものについては、該当時期にて解析を実施する。記載がない場合には1年次データ及び2年次データで解析を実施する。

### 8.1 症例構成

---

解析対象	登録例
解析内容	登録例、FAS、登録治療例および維持療法例の各症例数、およびそれぞれの集団への除外症例数を集計し、フロー図を作成する。

---

## 8.2 主要評価項目

### 8.2.1 1年無増悪生存割合

解析対象	FAS
解析内容	FAS を対象に、Kaplan-Meier (KM) 法による推定曲線を用い、登録日から1年時点に無増悪生存している患者の割合の点推定値を求め、Greenwood の公式を用いて60% CI および95% CI を算出する。
定義	イベント：増悪と判断した日または死亡日のうち早い方 打ち切り：最終無増悪生存確認日
判定	IRC/INV
解析時期	1年次データ

## 8.3 副次評価項目

### 8.3.1 奏効割合

解析対象	FAS
解析内容	最良総合効果がCR またはPR のいずれかである患者数を分子とした割合の点推定値 (ORR) および2項分布に基づく正確な95%信頼区間を算出する。また、CR、PR またはSD のいずれかである患者数を分子とし、上記同様の集計を行う (DCR)。
判定	INV
解析時期	1年次データ 2年次データ*

\*腫瘍縮小効果判定に変化が見られた場合にのみ実施

### 8.3.2 維持療法開始日を起点とした1年無増悪生存割合

解析対象	FAS
解析内容	FAS を対象に、Kaplan-Meier (KM) 法による推定曲線を用い、維持療法開始日から1年時点に無増悪生存している患者の割合の点推定値を求め、Greenwood の公式を用いて95% CI を算出する。
定義	イベント：増悪と判断した日または死亡日のうち早い方 打ち切り：最終無増悪生存確認日
判定	INV
解析時期	1年次データ

### 8.3.3 無増悪生存期間 (PFS)

解析対象	FAS
解析内容	FAS を対象に、起算日から増悪と判断する根拠が発生した日またはあらゆる原因による死亡の日までの期間を、KM 法による推定曲線を描出し、中央値の点推定値および Brookmeyer-Crowley (BC) 法による 95% CI を算出する。 起算日： ① 登録日 ② 維持療法開始日
定義	イベント：増悪と判断した日または死亡日のうち早い方 打ち切り：最終無増悪生存確認日
判定	1 年次データ：IRC/INV 2 年次データ：INV
解析時期	1 年次データ 2 年次データ

### 8.3.4 2 年無増悪生存割合

解析対象	FAS
解析内容	FAS を対象に、Kaplan-Meier (KM) 法による推定曲線を用い、起算日から 2 年時点で無増悪生存している患者の割合の点推定値を求め、Greenwood の公式を用いて 95% CI を算出する。 起算日： ① 登録日 ② 維持療法開始日
定義	イベント：増悪と判断した日または死亡日のうち早い方 打ち切り：最終無増悪生存確認日
判定	INV
解析時期	2 年次データ

### 8.3.5 全生存期間 (OS)

解析対象	FAS
解析内容	FAS を対象に、起算日からあらゆる原因による死亡の日までの期間を、KM 法による推定曲線を描出し、中央値の点推定値および BC 法による 95% CI を算出する。 起算日：

	① 登録日 ② 維持療法起算日
定義	イベント：死亡日 打切り：最終生存確認日
解析時期	1年次データ 2年次データ

### 8.3.6 1年および2年生存割合

解析対象	FAS
解析内容	FASを対象に、KM法による推定曲線を用い、起算日から1年および2年時点で生存している患者の割合の点推定値を求め、Greenwoodの公式を用いて95%CIを算出する。 起算日： ① 登録日 ② 維持療法開始日
解析時期	1年次データ 2年次データ
定義	イベント：死亡日 打切り：最終生存確認日

## 8.4 探索的評価項目

### 8.4.1 治療前PD-L1発現量別の無増悪生存期間と全生存期間

解析対象	FASのうち治療前PD-L1発現量が判明している症例
PD-L1発現量の分類	A. 1%未満 B. 1%以上50%未満 C. 50%以上
解析内容	治療前PD-L1発現量を1%未満、1%以上50%未満、50%以上の3群に分類し、群別に、起算日からの無増悪生存期間及び全生存期間のKM曲線を描出する。またそれぞれの中央値およびBC法による95%CIを算出する。 起算日： ① 登録日 ② 維持療法開始日
定義	PFS:8.3.3と同様 OS:8.3.5と同様

判定	1年次データ：IRC/INV 2年次データ：INV
解析時期	1年次データ 2年次データ

#### 8.4.2 治療前 PD-L1 発現量別の奏効割合

解析対象	FASのうち治療前 PD-L1 発現量が判明している症例
PD-L1 発現量の分類	A. 1%未満 B. 1%以上 50%未満 C. 50%以上
解析内容	治療前 PD-L1 発現量を 1%未満、1%以上 50%未満、50%以上の3群に分類し、群別に、最良総合効果が CR または PR のいずれかである患者数を分子とした割合の点推定値 (ORR) および 2 項分布に基づく正確な 95%信頼区間を算出する。また、CR、PR または SD のいずれかである患者数を分子とし、上記同様の集計を行う (DCR)。
判定	INV
解析時期	1年次データ 2年次データ*

\*腫瘍縮小効果判定に変化が見られた場合にのみ実施

## 9 研究実施計画書からの変更点

### 9.1 変更箇所

実施計画書の記載	統計解析計画書 (本文書) の記載	理由
登録例から、「不適格例」を除く集団を「登録適格例」と定義し、この集団を「最大の解析対象」とする。なお、「不適格例」の決定に際しては、最終解析においては研究代表医師の承認を要する。	登録例から、「不適格例」および「 <u>重大な不適合と判断された症例</u> 」を除いた集団を「登録適格例」と定義し、この集団を「最大の解析対象 (FAS)」とする。なお、「 <u>不適格例</u> 」および「 <u>重大な不適合症例</u> 」の決定に際しては、最終解析においては研究代表医師の承認を要する。	重大な不適合と判断された 2 症例については、登録の時点で手術療法への変更を検討していたと考えられ、デュルバルマブ維持療法を早期に開始する本試験の根幹となる治療が意図的に施行されなかった症例であると判断されたことから、効果安全性評価委員会の意見を踏まえた上で研究代表者が、FAS から除外するのが適当であると判断したため変更することとした。

### 9.2 作成不要箇所

以下については、モニタリングレポートや既報論文を参照することとしたため、作成しない。

- ・ 患者背景
- ・ 治療状況
- ・ 安全性

以上