

4.1 症例の取扱い

4.1.1 解析対象集団

本臨床研究代表研究者は、臨床研究終了後、本項に従って症例の取り扱いを決定し、症例の固定を行う。本項に規定していない事項で症例の取り扱いを検討する必要がある場合には、臨床研究代表研究者の「臨床研究に関する倫理指針」に定められた（あるいは GCP 標準業務手順書に準拠した）手順に従って、症例取り扱い規定及び症例の取り扱いを決定する。尚、新たな症例取り扱い規定を定めた場合には、実薬/偽薬投与情報開封前までに最終固定される統計解析計画書に明記する。

有効性評価については、FAS を解析対象として解析を実施する。また、解析結果の安定性を確認するために、必要に応じて PPS を解析対象として解析を実施する。

安全性評価については、安全性解析対象集団を解析対象として解析を実施する。

[プロトコルで定義された解析対象集団]

1) Full Analysis Set (FAS)

以下の症例を除いた症例からなる解析対象集団を FAS とする。

- ・対象外疾患
- ・重大な GCP 違反症例
- ・未投薬症例
- ・有効性に関するデータが全く得られなかった症例

2) Per Protocol Set (PPS)

FAS からさらに以下の症例を除いた症例からなる解析対象集団を PPS とする。

- ・選択基準からの逸脱症例
- ・除外基準に抵触する症例
- ・併用禁止薬の使用が新たに開始された症例

3) 安全性解析対象集団

以下の症例を除いた症例からなる解析対象集団を安全性解析集団とする。

- ・重大な臨床研究計画書手順（及び GCP 基準）違反症例
- ・未投与症例
- ・安全性に関するデータが全く得られなかった症例

[その他の解析対象集団]

1) 仮登録例

選択基準を満たし、除外基準のいずれに該当しないこと、さらに被験者への NDDPX08 投与期間が本臨床研究実施期間内において26週間を満たしかつ同意を取得した被験者

2) 本登録例

観察期終了時点で評価を実施し、様式2本登録票を用いて、条件を満たしている被験者

4.2 データの取扱い

4.2.1 有効性データの取扱い

ALSFRS-R、%FVC、Modified Norris Scale、ALSQ40、握力、ピンチ力、MMT(徒手筋力検査)、ALS 重症度分類のデータについて、特に記載が無い限りは未測定の数値については欠値として取り扱う。

4.2.2 安全性データの取扱い

臨床検査データについて、未測定或は検査検体の問題等により測定不能又は参考値となったデータについては欠値として取り扱う。

4.2.3 経時データの取扱い

4.2.3.1 日数計算

特に記載がない限り、本統計解析計画書では日数の算出は以下の計算方法で統一する。

- ① 期間 = 対象日 - 開始日 を算出。
- ② 期間 ≥ 0 の時、日数 = 期間 + 1 とする。
期間 < 0 の時、日数 = 期間とする。

従って、開始日は開始1日、開始前日は開始-1日となる。

例：

- 対象日=1/1、開始日=1/2⇒日数 = - 1
- 対象日=1/2、開始日=1/2⇒日数 = 1
- 対象日=1/3、開始日=1/2⇒日数 = 2

4.2.3.2 観察・検査・調査日の取り扱い

観察・検査・調査日は以下を許容範囲とし、許容範囲内に取得されたデータを採用する。以下の許容範囲から逸脱する場合、該当する観察・検査・調査日のデータは不採用とし、未実施と同様の取り扱いをする。なお、日数差が同一の場合は基準日より後のデータを採用する。

但し、症例ごとの推移図、単回帰分析、生存時間解析においては許容範囲を考慮せず全てのデータを用いて解析する。また、LOCFの対象とするデータについては、下記の許容範囲を考慮せず、投与後～基準日のうちの最終評価日のデータとする。

【有効性、安全性の評価における時期の許容範囲】

※治療期の臨床研究薬投与開始臨床研究薬投与開始日を Day0 とする

時期	基準日	許容範囲
VISIT1(観察期開始時)	Day-84	同意取得日 ≤ ≤ 治療期の臨床研究薬投与開始日-84
VISIT2(観察期開始 6 週後)	Day-42	治療期の臨床研究薬投与開始日-49 ≤ ≤ 治療期の臨床研究薬投与開始日-36
VISIT3(投与前) ※ベースライン	Day0	治療期の臨床研究薬投与開始日-7 ≤ ≤ 治療期の臨床研究薬投与開始日
VISIT4(2 週後)	Day14	基準日 ± 3 日間
VISIT5(4 週後)	Day28	同上
VISIT6(8 週後)	Day56	同上
VISIT7(14 週後) ※増量期終了	Day98	同上
VISIT8 以降(XX 週後) ※2 ヶ月毎	Day(XX×7)	同上
終了時または中止時	Day(XX×7)	終了時： 基準日 ± 3 日間 ※VISIT4 以降の許容範囲のいずれかに合致する最終評価日のデータ。許容範囲に合致しない場合は欠側とする。 ※終了時のデータが VISIT4 以降の許容範囲のいずれかに合致する場合、合致する VISIT と終了時の両時点のデータとして採用する。
	服薬終了日	中止時： 服薬終了日 ≤ ≤ 服薬終了日+7 ※中止時のデータが VISIT4 以降の許容範囲のいずれかに合致する場合、合致する VISIT と中止時の両時点のデータとして採用する。
終了時または中止時 (LOCF) ※有効性評価のみに設定する	—	終了時または中止時のデータが欠側の場合、投与後～基準日のうちの最終評価日のデータで補完する。

4.3 ナチュラルヒストリーデータについて

- ・ ナチュラルヒストリーに関しては、「Dr. Dan Moore, Forbes Norris MDA/ALS Research Centre, University of California San Francisco, USA」より受領したデータを集計に用いる。

5. 統計処理に関する事項

5.1 有意水準、信頼係数

特に記載が無い限り、有意水準は5%（両側）とし、信頼区間は両側、信頼係数を95%とする。

5.2 多重性について

本臨床研究計画時の特殊性を考慮し、主要解析における検定の多重性について有意水準の調整を行わない事とする。

5.3 解析手法の詳細

5.3.1 要約統計量

本統計解析計画書で要約統計量を表示する場合には、例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値をセットで表示するものとする。

5.3.2 有害事象、副作用の発現率

有害事象・副作用の発現率は、有害事象・副作用を発現した症例の安全性解析対象集団に対する割合とする。

$$\text{発現率(\%)} = \frac{\text{有害事象・副作用を発現した症例}}{\text{安全性解析対象集団}} \times 100$$

5.3.3 割合の両側95%信頼区間

割合の信頼区間は、正確な信頼区間を用いる。

5.3.4 サンプルコード

[要約統計量]

```
proc univariate data=TargDs ;  
  var TargVar ;  
  output out =Outdata  
  n =oN mean =oMn std =oSd  
  min =oMin median =oMed max =oMax ;  
run ;
```

[割合の両側 95%信頼区間]

```
proc freq data= TargDs ;
    table GunVar * TargVar / riskdiff alpha=0.05 out=freq ;
    weight n_ ;
    output out=OutDs riskdiff ;
run ;
```

※割合の信頼区間は、F 分布を用いた正確な信頼区間を用いる¹⁾

[2 標本 t 検定 (student)]

```
proc ttest data = TargDs ;
    class GunVar ;
    var Targ ;
run ;
```

[Fisher の直接確率法]

```
proc freq data=TargDs ;
    table TargVar * GunVar / exact ;
    output out=OutDs exact ;
run ;
```

[共分散分析]

```
proc mixed data = TargDs ;
    class GunVar Cov1 ;
    model TargVar = GunVar Cov1 Cov2 / solution ddfm=satterth ;
    lsmeans GunVar / cl pdiff ;
    ods output LSMeans =outs1 ;
    ods output Diffs =outs2 ;
    ods output SolutionF =outs3 ;
run ;
```

[経時データ解析]

```
proc mixed data= TargDs ;
    class GunVar time Cov1 subj ;
    model TargVar = GunVar time GunVar *time Cov1 / ddfm=satterth ;
    repeated time / type=xxx subject=subj ;
run ;
```

[回帰分析]

```
proc reg data = TargDs outest=outds ;  
  model y=x ;  
  ods output ParameterEstimates = out1  
  ANOVA = out2 ;  
run ;
```

[生存時間解析]

```
proc lifetest data=TargDs outs = Outds ; /* 生存関数の推定値+信頼区間 */  
  time time*status(0) ;  
  strata GunVar ;  
run ;
```

5.4 算出値の表示桁

5.4.1 要約統計量の表示桁

平均値、標準偏差、中央値

- ・ 有効桁の2桁下を四捨五入し、1桁下まで表示する。

最小値、最大値

- ・ 有効桁と同桁を表示する。

5.4.2 百分率およびその信頼区間の表示桁

小数第2位を四捨五入し、小数第1位まで表示する。

5.4.3 検定統計量、推定値の表示桁

小数第4位を四捨五入し、小数第3位まで表示する。

5.4.4 p値の表示桁

小数点以下第4位を四捨五入し、第3位までを表示する。なお、p値が0.001未満の場合は"P<0.001"と表示する。

* p値の大小の判断は四捨五入前のp値を用いて行う。

5.4.5 有効桁

有効桁を以下に示す。なお、臨床検査値、バイタルサイン、心臓超音波検査については、「3.1.4 臨床検査値、バイタルサイン、心臓超音波検査」を参照。

項目	有効桁
年齢	1
身長	0.1
体重	0.1
罹病期間（年）	0.1
ALSFERS-R スコア	1
%FVC	0.1
Modified Norris Scale	1
ALSAQ-40	1
MMT（徒手筋力検査）	1
ピンチ力	0.01
握力	0.1

※ 四捨五入する小数点位置および値の表示桁の基準となる桁数

例：値 53.256、有効桁 0.1

有効桁の2桁下を四捨五入し1桁下までを表示する場合、

⇒有効桁は0.1（少数点第1位）であり、その2桁下（少数点第3位）を四捨五入すると53.26となる。また、表示桁は有効桁の1桁下（少数点第2位）であり、53.26となる。

6. 被験者の内訳

6.1 被験者の内訳

解析対象： 仮登録例

解析内容： ・ 仮登録例を対象に、本登録に至らなかった症例、本登録例の例数を求める。
・ 本登録例を対象に、投与群ごとに試験薬投与、未投与の例数を求める。
・ 試験薬投与例を対象に、投与群ごとに治療期完了、未完了の例数を求める。
・ 治療期完了例について、投与群ごとに有効性評価、安全性評価における VISIT ごとの例数を求める。

6.2 中止理由

解析対象： 本登録例

解析内容： ・ 投与群ごとに中止有無及び、中止理由ごとの例数及び割合を求める。
・ 割合算出の際の分母は、中止有無の集計においては、解析対象の例数とし、中止理由の集計においては、解析対象のうち中止有の例数とする。

6.3 解析対象集団

6.3.1 解析したデータセット

解析対象： 本登録例

解析内容： ・ 投与群ごとに、以下の例数を求める。
・ 本登録例を対象に、FAS（採用／不採用）
・ FAS 採用例を対象に、PPS（採用／不採用）
・ 本登録例を対象に、安全性解析対象集団（採用／不採用）

6.3.2 解析対象集団不採用理由

解析対象： 本登録例

解析内容： ・ 投与群ごとに、解析対象集団不採用理由ごとの例数を求める。
・ PPS の不採用理由の集計からは、FAS の不採用例を除く。
・ 同一症例で、複数の不採用理由が発生した際は、重複集計とする。

7. 被験者背景

7.1 被験者背景

解析対象： FAS、PPS、安全性解析対象集団

解析内容：

- ・ 下記、表 1.背景項目について、各区分に対して、投与群ごとの例数及び、割合を求める。特に記載がない限り、割合の分母は投与群ごとの解析対象集団の対象例数とする。また、連続データは要約統計量を算出する。
- ・ データの尺度の性質に応じて、Fisher の直接確率法、 χ^2 検定、2 標本 t 検定を実施する。なお、順序尺度データ、連続データの 2 種類のデータについて検討しているものは、連続データについてのみ検定を行う。
- ・ 検定の有意水準は両側 15%とする。
- ・ 群間の不均一性が確認され、医学的な観点から選択された項目について、必要に応じて交互作用の有無の検討及び調整解析を行う。解析内容の詳細については開鍵後必要により追加計画する。

定義：

- ① 年齢（歳）
同意取得日時点の満年齢とする。
- ② 罹病期間（年）
同意取得日 - ALS 発症時期で算出。
- ③ 「不明」及び「欠測」について
対象となる変数に「不明」あるいは「欠測」が存在した場合は、「不明」という区分を追加し（「不明」、「欠測」は区別しない）、他の区分と同様に集計を行う。「不明」は割合算出の分母に含め、検定からは除外する。

【表 1.背景項目】

項目[単位]	区分	検定
性別	男、女	Fisher の直接確率法
年齢（歳）	60 以上 60 未満	—
	例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値	2 標本 t 検定
体重（kg）	例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値	2 標本 t 検定
身長（cm）	例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値	2 標本 t 検定

7.被験者背景

項目[単位]	区分	検定
罹病期間 (年)	1 未満、1 以上 2 未満、2 以上	-
	例数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値	2 標本 t 検定
ALS 重症度分類	1 度、2 度、3 度	Fisher の直接確率法
ALS 重症度分類 (2 分類)	2 度以下、3 度	Fisher の直接確率法
前治療薬有無	無、有	Fisher の直接確率法
併用薬有無	無、有	Fisher の直接確率法
併用療法有無	無、有	Fisher の直接確率法
既往歴有無	無、有	Fisher の直接確率法
合併症有無	無、有	Fisher の直接確率法

8. 有効性の評価

8.1 有効性の解析

【共通事項】

- ・有効性の解析における時期は以下の通りとする（アローワンスを考慮した解析上の時期）
- ・ベースラインは VISIT3 とし、変化量算出の基準とする
- ・要約統計量は終了時または中止時（LOCF）についても算出する。

有効性評価	時期								
	VISIT1 観察期 開始時	VISIT2 観察期 6 週後	VISIT3 投与前	VISIT4 2 週後	VISIT5 4 週後	VISIT6 8 週後	VISIT7 14 週後	VISIT8~ XX 週後 2 ヶ月毎	終了/ 中止
ALSFRS-R スコア	●	●	●	—	●	●	●	●	●
%FVC	●	●	●	—	—	●	●	●	●
Modified Norris Scale	●	●	●	—	—	●	●	●	●
ALSAQ-40	●	●	●	—	—	●	●	●	●
MMT（徒手筋力検査）	●	●	●	—	—	●	●	●	●
ピンチ力	●	●	●	●	●	●	●	●	●
握力	●	●	●	●	●	●	●	●	●
ALS 重症度分類	●	●	●	—	—	●	●	●	●

※投与前：治療期の臨床研究薬投与前

8.1.1 主要評価項目の主解析

8.1.1.1 ALSFRS-R トータルスコアの群間比較（主要解析）

解析対象： FAS、PPS

解析内容： 以下の(i)、(ii)のいずれかの解析において NDDPX08 群と偽薬群の投与前間に有意の差を認めるとき、NDDPX08 の有効性が検証されたものとする。

(i) ALSFRS-R トータルスコアの変化量について、共分散分析を実施し群間比較を行う。モデルには、投与前及び共変量として動的割付に用いた因子（重症度(2 以下、3)と年齢(60 以上、60 未満)) を含め以下の値を算出する。

- 投与前ごとの最小二乗平均、両側 95%信頼区間
- 群間差の最小二乗平均、両側 95%信頼区間および p 値

(ii) 各時期の ALSFRS-R トータルスコアについて、反復測定分散分析を実施

し群間比較を行う。モデルには、投与群、時期、投与群と時期の交互作用効果、ALSFRS-R トータルスコアのベースライン、動的割付に用いた因子（重症度(2以下、3)と年齢(60以上、60未満))を含め以下の値を算出する。

・F値、p値

なお、被験者内分散分析行列には「無構造 (UN)」、「複合対象型 (CS)」を用い、AIC でモデルの適合度が良い方を採用する。

定義：

・ALSFRS-R トータルスコア：

ALSFRS-R 12項目のスコアの合計

※欠側データがある場合は除外して合計値を算出する

・ALSFRS-R トータルスコアのベースライン：

VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)の ALSFRS-R トータルスコア

・ALSFRS-R トータルスコアの変化量：

①VISIT7(臨床研究薬増量期終了後)－VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)

②終了時または中止時－VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)

[欠側データの取り扱い]

・VISIT7(臨床研究薬増量期終了後)、終了時または中止時が欠測である症例は、VISIT4以降のデータを対象に LOCF(Last Observation Carried Forward)により補完する。

8.1.2 主要評価項目の副次解析

8.1.2.1 ALSFRS-R スコアの要約

解析対象： FAS、PPS

解析内容： ・ALSFRS-R トータルスコア及び ALSFRS-R トータルスコアの変化量について、投与群ごと、時期ごとの要約統計量を算出する。また、平均値±SD のグラフを作成する。

定義： ・ALSFRS-R トータルスコアの変化量：

1)投与後

投与後の各 VISIT(VISIT4以降)－VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投

与開始前)

2)観察期

観察期の各 VISIT(VISIT1、VISIT2)–VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)

- ・ ALSFRS-R トータルスコアの定義は「8.1.1.1」と同様。

8.1.2.2 ALSFRS-R トータルスコアの症例ごとの推移

解析対象： FAS、PPS

解析内容： ALSFRS-Rトータルスコアについて、投与群ごとに症例ごとの推移図を作成する。時期のアローワンスを外れたデータを含む全てのデータを用いて作図する。

定義： ALSFRS-Rトータルスコアの定義は「8.1.1.1」と同様。

8.1.2.3 ALSFRS-R トータルスコアの群間比較（副次解析：ANCOVA）

解析対象： FAS、PPS

解析内容： ・ ALSFRS-Rトータルスコアの被験者ごとの投与後の各VISIT(VISIT4～終了時または中止時)–VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)の変化量の平均値について、共分散分析を実施し群間比較を行う。モデルには、投与群、動的割付に用いた因子（重症度(2以下、3)と年齢(60以上、60未満))を含め以下の値を算出する。

- ・ 投与群ごとの最小二乗平均、両側 95%信頼区間
- ・ 群間差の最小二乗平均、両側 95%信頼区間および p 値

・ 結果変数を被験者ごとの単回帰分析（※）による経時変化の傾きに変更し同様の解析を行う。

※ALSFRS-Rトータルスコアを結果変数、時期(臨床研究薬投与開始からの経過日数)を説明変数とした単回帰分析

定義： ・ ALSFRS-Rトータルスコアの定義は「8.1.1.1」と同様。

8.1.2.4 ALSFRS-R トータルスコアに関する生存時間解析

解析対象： FAS、PPS

解析内容： ・ALSFRS-Rトータルスコアをイベント、試験終了症例または中止症例を打ち切りと定義し、 Kaplan-Meier法を用いてVISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始日)からのイベントの累積発現率の推定値を図示する。
 ※イベントの閾値については、開鍵後に計画する。

- ・ 2週後、4週後、8週後、14週後、22週後、30週後、38週後、46週後、54週後、62週後、70週後、78週後、86週後における累積発現率の推定値（点推定値、95%信頼区間）を算出する。
- ・ VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始日)以降のデータを対象とし、時期のアローワンスを外れたデータを含む全てのデータを用い解析、作図する。

8.1.2.5 ALSFRS-R トータルスコアに関する統計モデルを用いた経時解析

解析対象： FAS、PPS

解析内容： ・「8.1.1.1」(ii)と同様の解析を被験者内分散分析行列を「1次自己回帰モデル (AR(1))」として実施する。
 ・開鍵後、必要に応じて他のモデルでの解析を追加計画する。

8.1.3 副次評価項目の解析

8.1.3.1 生存時間解析

解析対象： FAS、PPS

解析内容： ・死亡、下肢機能の廃絶、気管切開、レスピレータ装着をイベント、それ以外の試験中止症例または試験終了症例を打ち切りと定義し、 Kaplan-Meier法を用いてVISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始日)からのイベントの累積発現率の推定値を図示する。
 ・ 30日、60日、90日、120日、180日、240日、300日、360日、420日、480日、540日、630日における累積発現率の推定値（点推定値、95%信頼区間）を算出する。
 ・ VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始日)以降のデータを対象とし、時期のアローワンスを外れたデータを含む全てのデータを用い解析、作図する。

定義： 下肢機能の廃絶：ALSFRS-R（歩行）スコアが1以下

8.1.3.2 副次評価項目に関する解析

解析対象： FAS、PPS

解析内容： %FVC、Modified Norris Scale、ALSAQ-40、MMT（徒手筋力検査）、ピンチ力、握力について「8.1.1.1」、「8.1.2.1」～「8.1.2.5」と同様の解析を行う。但し、「8.1.2.4」については%FVCのみとする。

定義： ALSAQ-40は以下の5つのドメインのスコア別に解析を行う。

各ドメインのスコアはそれを構成するスコアの合計値とする

※欠側データがある場合は除外して合計値を算出する

①physical mobility (10 items)：ALSAQ1～ALSAQ10

②activities of daily living and independence：ALSAQ11～ALSAQ20

③eating and drinking (3 items)：ALSAQ21～ALSAQ23

④communication (7 items)：ALSAQ24～ALSAQ30

⑤emotional reactions (10 items)：ALSAQ31～ALSAQ40

8.1.3.3 ALS 重症度分類の要約

解析対象： FAS、PPS

解析内容： ALS重症度分類について、投与群ごとにVISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)とその他の各評価時期のクロステーブルを作成する。VISIT3(観察期間終了後の臨床研究薬投与開始前)とその他の各評価時期の両方のデータが存在しない場合は、集計対象としない。

8.1.4 ナチュラルヒストリーデータに関する解析

解析対象： -

解析内容： ・ナチュラルヒストリーデータおよび本試験のデータに関して、ALSFRRS-R トータルスコア及び ALSFRS-R トータルスコアの変化量について、投与群別に時期ごとの要約統計量を算出する。また、平均値±SD のグラフを作成する。なお、本試験のデータに関してはFASを対象とする。

・ナチュラルヒストリーデータに関して、ALSFRRS-R トータルスコアの、症例ごとの推移図を作成する。