

## 添付資料 4：統計解析業務手順書

EGFR 遺伝子変異を有する未治療進行非小細胞肺癌に対する  
ゲフィチニブ単独療法とゲフィチニブ/カルボプラチン/  
ペメトレキセド併用療法との第Ⅲ相比較試験 (NEJ009)

統計解析に関する業務手順書

---

第 1.1 版

作成年月日：2012年11月21日

メディカル統計株式会社

### 改訂履歴

版番号	作成日/改訂日	作成者	内容
1.0	2012/3/22	浅野 恵理	第 1.0 版作成
1.1	2012/11/21	浅野 恵理	2012/6/15 の打ち合わせ内容を反映

## 目 次

1. 概要.....	3
1.1 本手順書の目的.....	3
1.2 統計解析業務内容.....	3
1.3 業務実施環境.....	3
1.4 実施体制.....	3
2. 統計解析計画書および図表計画書の作成.....	4
3. 解析用データセットのプログラミング.....	4
3.1 入力データの受領.....	4
3.2 解析用データセット定義書の作成.....	4
3.3 解析用データセットのプログラミング.....	4
4. 統計解析のプログラミング.....	5
4.1 図表仕様書の作成.....	5
4.2 統計解析のプログラミングおよび統計解析の実施.....	5
5. 統計解析報告書の作成.....	5
6. 追加解析業務.....	5

### 用語の定義

用語	定義・説明
統計解析計画書	本試験の統計解析計画の実施事項を定めた文書。
図表計画書	統計解析結果を出力するために用意する Excel ファイル。
解析用データセット	症例記録用紙等から作成した入力データを、統計解析に使用できる変数に加工した SAS データセット。
解析用データセット定義書	解析用データセットのデータセット名、変数名および導出方法を記載した文書。
図表仕様書	各図表について、使用する変数、対象症例・抽出条件、プロシジャ等を記載した文書。
統計解析報告書	統計解析結果図表とその解説文からなる報告書。

## 1. 概要

### 1.1 本手順書の目的

本手順書は、「EGFR 遺伝子変異を有する未治療進行非小細胞肺癌に対するゲフィチニブ単独療法とゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法との第Ⅲ相比較試験 (NEJ009)」に関して、メディカル統計株式会社 (以下、M 社) が東北大学より受託した統計解析に関する手順を示したものである。

### 1.2 統計解析業務内容

本手順書で規定する統計解析業務は、以下のとおりである。

- － 統計解析計画書の作成
- － 図表計画書の作成
- － 解析用データセット定義書の作成
- － 解析用データセットのプログラミング
- － 図表仕様書の作成
- － 統計解析プログラミング
- － 統計解析の実施
- － 統計解析報告書の作成

### 1.3 業務実施環境

- － サーバー OS : Windows 2003 Server
- － クライアント OS : Windows XP
- － アプリケーションソフトウェア
  - 1) SAS 9.1.3 : 統計解析実施
  - 2) MS-Excel 2003 : 統計解析結果図表 等
  - 3) MS-Word 2003 : 統計解析計画書 等

### 1.4 実施体制

- － 試験総括医師 : 井上 彰
- － 生物統計アドバイザー : 森田 智視
- － メディカル統計株式会社 (M 社)

統計解析責任者：小田 英世

統計解析担当者：浅野 恵理

プログラム担当者：藤木 幸央

統計解析担当者連絡先：

メディカル統計株式会社

統計解析・メディカルライティング部 浅野 恵理

〒163-0227 東京都新宿区西新宿 2-6-1 新宿住友ビル 27 階

TEL：03-6826-6991 FAX：03-5909-7072

E-mail：asano@md-stat.co.jp

## 2. 統計解析計画書および図表計画書の作成

M 社統計解析担当者は、研究計画書および症例記録用紙に基づき、M 社統計解析責任者と協議の上、統計解析計画書（案）を作成する。試験総括医師の確認後、固定版を作成する。

## 3. 解析用データセットのプログラミング

### 3.1 入力データの受領

M 社統計担当者は、M 社データマネジメント担当者より固定データを受け取り、サーバーの所定フォルダに保存する。

### 3.2 解析用データセット定義書の作成

M 社プログラム担当者は、統計解析計画書および図表計画書に基づき、M 社統計解析担当者と協議の上、解析用データセット定義書を作成する。

### 3.3 解析用データセットのプログラミング

M 社プログラム担当者は、入力データを用いて、解析用データセット定義書に基づき、下記の手順で解析用データセット作成プログラミングを行う。M 社統計解析担当者は、解析用データセットの内容を確認する。

## 4. 統計解析のプログラミング

### 4.1 図表仕様書の作成

M 社プログラム担当者は、統計解析計画書および図表計画書に基づき、M 社統計解析担当者と協議の上、図表仕様書を作成する。

### 4.2 統計解析のプログラミングおよび統計解析の実施

M 社プログラム担当者は、解析用データセットを用い、下記の手順で統計解析結果を図表計画書に出力するプログラミングを行い、統計解析結果図表を作成する。

#### ■ 表部分の作成

- (1) M 社プログラム担当者は、図表計画書に基づき統計解析図表を作成する。
- (2) M 社プログラム担当者は、上記(1)の統計解析結果図表を用い、印字・罫線の漏れ等がないかを目視チェックする。

#### ■ グラフ部分の作成

- (1) M 社プログラム担当者は、グラフの作成のプログラミングを行い、グラフを作成する。
- (2) M 社プログラム担当者は、Excel で図を作成する場合は、グラフチェックに必要な数値（例えば、データ値、要約統計量）を出力し、SAS Graph で作成する場合は、SAS で作成したグラフを出力する。
- (3) M 社プログラム担当者は、目視チェックで出力内容の確認を行う。

M 社統計解析責任者および統計解析担当者は、統計解析結果図表の出力内容を確認する。統計解析結果図表は、試験総括医師および生物統計アドバイザーに送付する。

## 5. 統計解析報告書の作成

M 社統計解析担当者は、統計解析計画書および統計解析結果図表を基に、統計解析報告書を作成する。M 社統計解析責任者の確認後、試験総括医師および生物統計アドバイザーに送付する。

## 6. 追加解析業務

統計解析計画書の確定後に追加解析の必要性が生じた場合、M 社は試験総括医師および

生物統計アドバイザーと協議の上、追加統計解析業務を実施する。追加解析業務の手順は前述の記載に準じるが、異なる手順で業務を実施する場合は、その手順を別途規定する。

以上



## 添付資料 5 : 統計解析計画書

EGFR 遺伝子変異を有する未治療進行非小細胞肺癌に対する  
ゲフィチニブとゲフィチニブ/カルボプラチン/  
ペメトレキセド併用療法との第Ⅲ相比較試験（NEJ009）  
統計解析計画書

---

第 1.1 版

作成年月日：2012年11月28日

メディカル統計株式会社

## 改訂履歴

版番号	作成日/改訂日	作成者	内容
1.0	2012年3月22日	浅野 惠理	第1.0版作成
1.1	2012年11月28日	浅野 惠理	第1.0版作成

## 試験の概要

目的	EGFR 遺伝子変異陽性の未治療進行非小細胞肺癌患者を対象に、ゲフィチニブ単独療法（以下、単独療法）とゲフィチニブ/カルボプラチン/ペメトレキセド併用療法（以下、併用療法）の全生存期間を比較し、併用療法群の単独療法群に対する優越性を検証する
デザイン	多施設共同無作為化非盲検並行群間 2 群比較試験
主な被験者 登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 病理学的に非小細胞肺癌と診断された症例</li> <li>2. 病期ⅢB、Ⅳ期、術後再発で他療法の適応のない症例</li> <li>3. EGFR 変異を有する症例</li> <li>4. RECIST による測定可能病変を有する症例</li> <li>5. 化学療法歴のない症例</li> <li>6. 同意取得日時点の年齢が 20 歳以上 75 歳以下</li> <li>7. PS 0、1 (ECOG)</li> <li>8. 骨髄、肝および腎機能が正常な症例</li> <li>9. 3 ヶ月以上生存が期待される症例</li> <li>10. 文書同意の得られた症例</li> </ol>
試験治療	<p>単独療法群：ゲフィチニブを 1 日 1 錠（250 mg/日）連日内服</p> <p>併用療法群：ゲフィチニブは単独療法群と同様 カルボプラチン（AUC 5.0）/ペメトレキセド（500 mg/m<sup>2</sup>） 療法（3-4 週間隔）を 4-6 コース併用</p>
併用治療	本治療の評価に影響する薬剤・治療法の併用は行わない
評価項目	<p>主要評価項目：全生存期間</p> <p>副次評価項目：無増悪生存期間（単独群では二次治療後の増悪までの期間も調べる）、奏効率、QOL、有害事象（安全性）</p>
被験者数	ゲフィチニブ群：170 例＋標準化学療法群：170 例＝計 340 例
主たる 統計解析手法	<p>解析対象集団</p> <p>本解析では登録された全症例を対象とする。</p> <p>有効性：登録症例のうち、適格であると判定された症例</p> <p>安全性：有効性解析対象のうち、試験治療を実施した症例</p> <p>主要評価項目</p> <p>全生存期間を Log-rank 検定で比較</p>

目次

1. 被験者の内訳.....	4
2. 被験者背景 .....	4
3. 肺癌治療歴 .....	4
4. 試験治療継続・中止状況.....	5
5. ゲフィチニブ投与期間 .....	5
6. CBDCA/PEM 療法治療状況.....	5
7. PEM 維持療法治療状況 .....	5
8. 有害事象発現状況.....	6
9. 生存期間 .....	6
10. 最良抗腫瘍効果 .....	7
11. 無増悪生存期間 .....	7
12. 治療負荷の QOL への影響（9%以上悪化の到達期間） .....	7
13. 治療効果の QOL の影響（27%以上悪化の到達期間） .....	8
13.1. EORTC QLQ-C30 得点（27%以上悪化の到達期間） .....	8
13.2. ケアノート尺度得点（27%以上悪化の到達期間） .....	8

添付：

最終解析図表計画書 201211XX

## 1. 被験者の内訳

以下の定義に従い群ごとに例数を算出し、図1の形式で出力する。

1. 登録症例：登録された症例
2. 不適格症例：登録症例のうち、不適格と判定された症例
3. 有効性解析対象集団：登録症例のうち、適格であると判定された症例
4. 未治療症例：登録症例のうち、試験治療を実施しなかった症例
5. 安全性解析対象集団：登録症例のうち、試験治療を実施した症例

不適格症例、未治療症例の一覧表を表1-1および表1-2の形式で作成する。

## 2. 被験者背景

安全性解析対象集団および有効性解析対象集団を対象に、以下の背景因子について、群ごとに要約統計量または例数およびその割合を算出し、表2-1および表2-2の形式で出力する。

- 基本属性：性別、年齢（同意取得時）
- 喫煙歴：喫煙歴の有無、BI（喫煙歴ありの場合）
- 臨床病期：臨床病期分類、TNM
- 治療開始時 PS
- 組織分類
- 遠隔転移：遠隔転移の有無、遠隔転移部位

## 3. 肺癌治療歴

安全性解析対象集団および有効性解析対象集団を対象に、以下の項目について、群ごとに要約統計量または例数およびその割合を算出し、表3-1および表3-2の形式で出力する。

- 手術歴：手術歴の有無、手術施行日から登録日までの経過日数（手術歴ありのみ）
- 術後病理病期：術後病理病期の種類
- 術後補助療法歴：術後補助療法歴の有無、術後補助療法種類、術後補助療法最終投与日から登録日までの経過日数（術後補助療法歴ありのみ）
- 放射線照射歴：放射線照射歴の有無、照射開始日から登録日までの経過日数（放

射線照射歴ありのみ)、照射部位(放射線照射歴ありのみ)ただし、登録日以降の放射線照射は含まない。

#### 4. 試験治療継続・中止状況

安全性解析対象集団および有効性解析対象集団を対象に、以下の項目について、群ごとに例数およびその割合を算出し、表 4-1 および表 4-2 の形式で出力する。

- 実治療
- 試験治療継続・中止状況：継続・中止状況、中止理由

#### 5. ゲフィチニブ投与期間

安全性解析対象集団および有効性解析対象集団を対象として、群ごとに、投与区分(連日、隔日、中断)別および全体の要約統計量を算出し、表 5-1 および表 5-2 の形式で出力する。

ただし、解析対象期間は投与開始日から PD 確定日(PD 確定症例)または最終画像検査日(PD 未確定症例)とする。

#### 6. CBDCA/PEM 療法治療状況

安全性解析対象集団および有効性解析対象集団を対象として、以下の項目について、群ごとにコース別の要約統計量を算出し、表 6-1 および表 6-2 の形式で出力する。

- CBDCA 投与量
- PEM 投与量
- G-CSF 投与の有無
- 血小板輸血の有無

#### 7. PEM 維持療法治療状況

安全性解析対象集団および有効性解析対象集団を対象として、以下の項目について、群ごとにコース別の要約統計量を算出し、表 7-1 および表 7-2 の形式で出力する。

- PEM 投与量
- G-CSF 投与の有無（全コースのみ）
- 血小板輸血の有無（全コースのみ）

## 8. 有害事象発現状況

安全性解析対象集団を対象に以下の統計解析を実施する。

全有害事象および個々の有害事象について、最悪グレード別の例数および割合を、群ごとに算出し、表 8-1 の形式で出力する。Wilcoxon 検定を用いて最悪グレードの群間比較を行う。

また、最悪グレード 3 以上事象発現割合とその信頼区間について表 8-2 の形式で出力する。カイ二乗検定を用いて群間比較を行う。

有害事象名「その他」について、読み替えがある場合は、読み替えの内訳について最悪グレード 2 以下と 3 以上別に表 8-3 の形式で出力する。

## 9. 生存期間

有効性解析対象集団を対象に以下の統計解析を行う。

全生存期間について Kaplan-Meier 法により群ごとに生存曲線を描き、図 2 の形式で出力する。さらに、「性別」、「臨床病期」、「EGFR 遺伝子変異型」を層別因子とした層別 Log-rank 検定の結果についても出力する。

群ごとに、1年（365日）、2年（730日）、3年（1095日）、4年（1460日）、5年（1825日）の各時点における生存率および観察期間中のイベント数を出力する。また、観察期間日数の、要約統計量を算出する。

イベントおよび打ち切りは、以下の定義に従う。

- 死亡：死亡日でイベント発現
- 生存：最後に生存が確認された日（最終生存確認日 or 最終画像検査日）で打ち切り

複数の予後因子を共変量とした Cox 回帰を行い、表 9 の形式で出力する。



## 10. 最良抗腫瘍効果

有効性解析対象集団を対象に以下の統計解析を実施する。

群ごとに、最良抗腫瘍効果の例数および割合、最良抗腫瘍効果 CR と PR の合計例数および 95%信頼区間を算出し、表 10 の形式で出力する。群間比較はカイ二乗検定で行う。また、効果判定不明症例がある場合、その一覧を出力する。

## 11. 無増悪生存期間

有効性解析対象集団を対象に以下の統計解析を行う。

無増悪生存期間について Kaplan-Meier 法により群ごとに生存曲線を描き、図 3 の形式で出力する。さらに、「性別」、「臨床病期」、「EGFR 遺伝子変異区分」を層別因子とした層別 Log-rank 検定の結果についても出力する。

群ごとに、1年（365日）、2年（730日）、3年（1095日）、4年（1460日）、5年（1825日）の各時点における無増悪生存率および観察期間中のイベント数を出力する。観察期間日数の、要約統計量を算出する。

試験開始後に画像検査が一度も実施されていない症例は、解析から除外し、その除外症例一覧を示す。

イベントおよび打ち切りは、以下の定義に従う。

- PD 未確定かつ死亡：死亡日でイベント発現
- PD 未確定かつ生存：最終画像検査日で打ち切り
- 試験治療中 PD 確定：画像検査日でイベント発現
- 試験治療中止後かつ後治療開始前で PD 確定：画像検査日でイベント発現
- 試験治療中止後かつ後治療開始後で PD 確定：高値量開始前の最終画像検査日で打ち切り
- PD 未確定：高値量開始前の最終画像検査日で打ち切り

複数の予後因子を共変量とした Cox 回帰を行い、表 11 の形式で出力する。

## 12. 治療負荷の QOL への影響（9%以上悪化の到達期間）

有効性解析対象集団を対象に以下の統計解析を行う。

治療負荷の QOL への影響について、ケアノート得点の 9%以上悪化の到達期間について、Kaplan-Meier 法により群ごとにケアノート得点 9%以上悪化の到達生存曲線を描き、図 4

の形式で出力する。さらに、「性別」、「臨床病期」、「EGFR 遺伝子変異区分」を層別因子とした層別 Log-rank 検定の結果についても出力する。

群ごとに、1年（365日）、2年（730日）、3年（1095日）、4年（1460日）、5年（1825日）の各時点における得点悪化 9%未満生存率および観察期間中のイベント数を出力する。イベント発現日および打ち切り日は以下の基準で決定する。

- ケアノート得点が 9%以上悪化となった時点のケアノート記入日をイベント発現
- ケアノート得点が 9%以上悪化未確定かつ死亡：死亡日でイベント発現
- ケアノート得点が 9%以上悪化未確定かつ生存：ケアノート最終記入日で打ち切り

### 13. 治療効果の QOL の影響（27%以上悪化の到達期間）

#### 13.1. EORTC QLQ-C30 得点（27%以上悪化の到達期間）

有効性解析対象集団を対象に以下の統計解析を行う。

治療効果の QOL への影響について、EORTC QLQ-C30 尺度得点の 27%以上悪化の到達期間について、Kaplan-Meier 法により群ごとに QOLEORTC QLQ-C30 尺度得点 27%以上悪化の到達生存曲線を描き、図 5 の形式で出力する。さらに、「性別」、「臨床病期」、「EGFR 遺伝子変異」を層別因子とした層別 Log-rank 検定の結果についても出力する。

群ごとに、1年（365日）、2年（730日）、3年（1095日）、4年（1460日）、5年（1825日）の各時点における得点悪化 27%未満生存率および観察期間中のイベント数を出力する。イベント発現日および打ち切り日は以下の基準で決定する。

- EORTC QLQ-C30 の尺度得点が 27%以上悪化となった時点の EORTC QLQ-C30 記入日でイベント発現
- EORTC QLQ-C30 の尺度得点が 27%以上悪化未確定かつ死亡：死亡日でイベント発現
- EORTC QLQ-C30 の尺度得点が 27%以上悪化未確定かつ生存：EORTC QLQ-C30 最終記入日で打ち切り

#### 13.2. ケアノート尺度得点（27%以上悪化の到達期間）

有効性解析対象集団を対象に以下の統計解析を行う。

治療効果の QOL への影響について、ケアノート尺度得点 27%以上悪化の到達期間について、Kaplan-Meier 法により群ごとにケアノート尺度得点 27%以上悪化の到達生存曲線を描き、図 6 の形式で出力する。さらに、「性別」、「臨床病期」、「EGFR 遺伝子変異区分」を層別因子とした層別 Log-rank 検定の結果についても出力する。

群ごとに、1年（365日）、2年（730日）、3年（1095日）、4年（1460日）、5年（1825日）の各時点における得点悪化27%未満生存率および観察期間中のイベント数を出力する。

イベント発現日および打ち切り日は以下の基準で決定する。

- ケアノートの尺度得点が27%以上悪化となった時点のケアノート記入日でイベント発現
- ケアノートの尺度得点が27%以上悪化未確定かつ死亡：死亡日でイベント発現
- ケアノートの尺度得点が27%以上悪化未確定かつ生存：ケアノート最終記入日で打ち切り

以上

## II. 研究成果の刊行に関する一覧表

### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
大泉聡史、 浦本秀隆、 前門戸任、 加藤晃史	肺癌の分子標的薬	福地義之 助ら	呼吸	レスピ レーショ ンリサー チファン デーショ ン	東京	2013	10-19