

静岡県立静岡がんセンターにおける
医師主導治験の統計解析に関する
標準業務手順書

更 新 履 歴

版	承認日	承認者
1.0	2020年10月12日	経営戦略会議

注：経営戦略会議は静岡がんセンターの意思を決定する機関である。

1. 目的

本標準業務手順書（以下「本 SOP」という。）は、静岡県立静岡がんセンターが主体となって実施する医師主導治験（以下「治験」という。）において、当該治験の統計解析業務の全部または一部を行う際の手順をまとめるものである。

2. 適用範囲

本 SOP は、静岡県立静岡がんセンターが主体として行われる治験における統計解析業務に携わるすべての者に適用する。

3. 定義

(1) 統計解析部門

本SOPに関する業務を中心的に行う静岡県立静岡がんセンター内の統計解析を実施する部門。

(2) 統計解析責任者

臨床研究支援センター長から指名され、個々の治験における統計解析業務に責任を有する者。統計解析担当者、プログラマーを兼ねることができる。

(3) 統計解析担当者

統計解析責任者より指名され、個々の治験毎に統計解析業務を行う者。プログラマーを兼ねることができる。

(4) プログラマー

統計解析責任者により指名され、個々の治験の統計解析業務毎に解析プログラムを作成する者。SAS及びその他の解析プログラムの作成スキルを有している者。

(5) 予備解析・盲検下レビュー

事前に作成した解析計画の検討などを目的として行う、データ固定前に行う解析の総称。

(6) 追加解析

事前に計画した解析に加えて行う解析の総称。

4. 役割と責務

(1) 病院長

- 1) 本 SOP の改訂案があれば、内容を吟味し、承認する。
- 2) 本 SOP の管理・運用に関し必要と認めた事項について、臨床研究支援センター長に対応を指示する。

(2) 臨床研究支援センター長

- 1) 統計部門を含む臨床研究の支援関連部門を統括して、本SOPの運用に関して責任を負う。

本SOPの改訂の必要性を知った場合は、必要に応じ、関係者の意見を聞いて改訂作業を行うよう、統計解析部門に指示し改訂案を確認して病院長に上申する。

- 2) 治験課題ごとに、自ら治験を実施する者、統計解析部門の長と協議の上、統計解析責任者を指名する。
- 3) 統計解析部門の長に対し、本SOPを使って行われている試験における人の配置を把握するよう、及び当局やPMDA、ICH、CDISC、その他、特に統計に関する技術的内容に関して十分に情報収集を行い、必要に応じ、意見具申するよう指示をする。

(3) 統計解析責任者

- 1) 任命された統計解析業務全般とその品質の確保に責任を負う。
- 2) 治験課題ごとに統計解析部門の長と調整の上、統計解析担当者及びプログラマーを指名する。
- 3) 統計解析担当者とプログラマーが実施した以下の業務内容を確認する。
 - ・教育受講状況
 - ・治験実施計画書の統計解析関連部分の作成・改訂
 - ・統計解析計画書の作成・改訂
 - ・予備解析
 - ・盲検下レビュー
 - ・解析対象集団の確認
 - ・統計解析報告書の作成及び改訂
 - ・追加解析
 - ・統計解析プログラムのプログラミング
 - ・データの集計及び解析
 - ・統計解析業務で発生する資料や記録（電子ファイルを含む）の保管

(4) 統計解析担当者

統計解析責任者の指示の下、以下の業務を行う。

- ・治験実施計画書の統計解析関連部分の作成・改訂
- ・統計解析計画書の作成・改訂
- ・予備解析
- ・盲検下レビュー
- ・解析対象集団の確認
- ・統計解析報告書の作成及び改訂
- ・追加解析
- ・統計解析プログラムのプログラミング
- ・データの集計及び解析
- ・統計解析業務で発生する資料や記録（電子ファイルを含む）の保管
- ・プログラマーがいる場合は、プログラマーへの業務指示

(5) プログラマー

- 1) 統計解析担当者から依頼のあった内容全般。

5. 手順

(1) 臨床研究支援センター長の業務

- 1) 本 SOP 通りに業務が行われるよう環境を整備する。
- 2) 自ら治験を実施する者、統計解析部門の長と協議の上、統計解析責任者を指名する(書式1)。

(2) 事前準備

- 1) 統計解析責任者、統計解析担当者、プログラマーの人数分のコンピュータ端末を統計解析に必要な端末(個々の治験毎に専用端末とすることは必ずしも必要ではない)として準備する。端末はwindowsとし、SASをインストールできるものとする。

- 2) 作成したプログラムや資料を保存するサーバを運用可能な状態にする。解析結果等の電子情報は当該パソコン内及び真正性、見読性、保存性が保証されたサーバに保存する。

3) 関係者の教育

統計解析責任者、統計解析担当者及びプログラマーは、少なくとも年間に1つ以上の統計・SAS・またはCDISCに関連する学会の大会・セミナー・レクチャーに参加し最新の統計的知識を得るように努める。

4) 責任者、担当者の指名

統計解析責任者は、個々の治験ごとに統計解析担当者及びプログラマーを指名する(書式1)。

5) 治験実施計画書の統計解析関連部分の作成

統計解析担当者は、自ら治験を実施する者やデータマネジメント担当者等と共同で治験実施計画書の統計解析に関連する部分を作成し、統計解析責任者はそれを確認する。また、治験開始後に治験実施計画書の統計解析関連部分の改訂、修正が必要となった場合、統計解析担当者は、自ら治験を実施する者等と共同で治験実施計画書の統計解析関連部分を改訂し、統計解析責任者は確認する。

6) 統計解析計画書の作成及び提出

- ・統計解析担当者は、データ固定完了までに、統計解析計画書の第1版を作成する。統計解析計画書に記載する必須項目を以下に例示するが、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン」(平成8年5月1日付薬審第335号厚生省薬務局審査課長通知)を参照すること。
- ・統計解析責任者は作成された統計解析計画書を確認し、承認する。
- ・統計解析計画書とは別に出力計画書(集計表や図などの表示形式を規定した統計解析計画書の補助資料)を作成しても良い。
- ・統計解析報告書の表紙に、作成日、作成者の署名、承認日、承認者の署名を記載し、原本は自ら治験を実施する者に提出し、写しを保管する。提出/受領の記録を残す(書式2)。

統計解析計画書必須項目

- ①目標登録症例数の設定根拠となった臨床的仮説、評価項目、統計的方法の詳細
- ②主要評価項目に関する仮説検証的解析とその結果に関する判断基準の詳細
 - ・検定手法、帰無仮説及び有意水準
- ③主要及び副次評価項目に関する解析に関する統計的方法の詳細
- ④被験者背景因子及びベースラインデータ、治療情報等に関する解析方法の詳細
- ⑤サブグループ解析を行う場合、サブグループを規定する因子と解析方法の詳細
- ⑥安全性の解析方法の詳細
- ⑦中間解析を行う場合、その目的、実施時期、方法及び結果の報告についての詳細
 - ・実施時期については登録症例数(例:目標登録症例数のXX%が登録された時点から t 年後)、イベント数(例:全体で M 人の死亡があった時点)、試験開始または最終症例登録からの経過時間(例:試験開始 t 年後)等によって特定する。
 - ・解析対象集団、解析方法及び項目、多重性の調整方法(例:0' Brien & Fleming の方法、 α 消費関数)
 - ・中間解析結果の報告対象となる独立データモニタリング委員会(又はそれに準ずる組織)に関する規定
 - ・中間解析実施中及び結果の審議中における登録一時中断の必要性
- ⑧解析用データセットの作成(データ構造の変更、導出変数の追加等)
- ⑨作成する帳票の詳細(出力計画書を別途作成も可)
- ⑩予備解析及び盲検下レビューの方法
- ⑪統計解析プログラムの作成及び品質管理の詳細
- ⑫解析結果の品質管理の詳細
- ⑬使用するソフト、辞書

7) 統計解析計画書の改訂

統計解析担当者は、必要に応じて統計解析計画書を上記の手順に準じて、改訂する。なお、盲検化されている治験の場合はキー・オープン(盲検状態から研究者または患者等に自身の割り付けられている群を公表すること)後に改訂してはならない。

8) 関連資料等の確認

統計解析責任者又は担当者は、データマネジメント部門(DM)から提出された症例登録票(見本)、症例報告書(見本)、データマネジメント計画書、データベース定義書など、治験データの品質管理に係わる資料を案の段階でレビューし、目的とする解析が実施可能であるかを確認した上で、DMにレビュー結果を伝える。

9) 症例取扱い基準案の作成

統計解析責任者又は担当者は、必要に応じて治験実施計画書に基づき、DM及び自ら治験を実施する者と共同で、症例取り扱い基準案を作成する。

(3) 統計解析業務

1) 環境設定ファイルの準備と固定データの受領

- ・統計解析担当者は、DM と共同して納品されるデータが解析できるように、事前に環境設定ファイルで必要な設定を固定する。
- ・プログラマーは、プログラム作成前に環境設定ファイルを実行し、環境設定を反映させる。
- ・統計解析担当者は、DM からデータセット（データの固定記録などのデータセットの説明資料を含む）を受領した後、その旨を統計解析責任者に報告する。

2) 予備解析・盲検下レビュー

統計解析担当者は、割り付け情報にアクセスできない条件下で、本解析の前にデータの評価と点検のために予備解析または盲検下レビュー（盲検化されている治験の場合）を実施し、その結果に基づき治験実施計画書または統計解析計画書の改訂の必要性を検討する。統計解析責任者はその検討結果を確認する。また、予備解析及び盲検下レビューの結果は、本解析終了前に当該治験に携わる関係者に開示してはならない。

3) 解析対象集団の確定

統計解析担当者又は統計解析責任者は本解析の前に、自ら治験を実施する者等と協議し、解析対象集団を確定する（統計解析担当者が協議に参加した場合、統計解析責任者は協議結果を確認する）。なお、解析対象集団の確定は治験実施計画書の規定に従い、治療群及びエンドポイントに関する情報を参照せずに行うことを原則とする。

(4) 統計解析のプログラミングの作成及び管理

プログラマーは、統計解析計画書に基づき、解析プログラムを作成する。また、CDISCに準拠した解析用データセットを作成する場合は、原則としてADaMに従う。なお、解析プログラムは、統計解析計画書で規定した品質管理を実施し、その記録を残す。統計解析責任者は、作成されたプログラムを確認・承認する（書式3）。

(5) 解析

プログラマーは統計解析計画書に従って、外部ファイルを解析プログラムに読み込み、解析し、帳票等の出力を行う。統計解析担当者は、統計解析計画書で規定した解析上の品質管理を行い、品質管理の過程で発生した一連の記録を残す。

(6) 統計解析報告書の作成及び改訂

統計解析担当者は、解析及び品質管理完了後、統計解析報告書を作成し、統計解析責任者が確認し、統計解析報告書の表紙に、作成日、作成者の署名、承認日、承認者の署名を記載し、自ら治験を実施する者に提出し（写しは、自ら保管する）、提出した記録を残す（書式2）。

また、統計解析報告書を改訂する場合、統計解析責任者は改訂日、改定箇所、改定理由を統計解析報告書に含める。

なお、統計解析責任者は統計解析報告書の内容が総括報告書、論文等に適切に反映されていることを確認する。

以下に統計解析報告書で記載すべき必須項目を示す。

- ①予備解析及び盲検下レビューの結果及び検討事項
- ②最終登録症例数
- ③主要評価項目に関して実施された仮説検証的解析及びその結果と統計学的意義
- ④主要及び副次評価項目に関して実施された仮説探索的解析及びその結果と統計学的意義
- ⑤被験者背景因子及びベースラインデータ、治療情報等に関する記述統計
- ⑥サブグループ解析を行った場合、実施された統計的方法及びその結果と統計学的意義
- ⑦安全性に関する記述統計
- ⑧中間解析を行った場合、実施時期、実施された統計的方法及びその結果と統計学的意義
- ⑨統計解析計画書から逸脱した事項及び当該逸脱が解析結果に与える影響

(7) 追加解析

統計解析担当者は、必要に応じて追加解析を行うことができる。

追加解析を行う時は、上記の手順に準じて、統計解析計画書を改訂して追加解析実施事項を記載する。統計解析計画書の改訂は、上記の手順に準ずる。

また、統計解析担当者は、上記の手順に準じて追加解析報告書の作成もしくは統計解析報告書の改訂を行い、統計解析責任者が確認、承認を行う。

(8) 統計解析業務の外部委託

統計解析業務を外部委託する場合、委託する業務に携わる者の担当業務や各資料等の作成者及び承認者等、委託業務に関するSOP等を別途作成する。あるいは、受託者が整備したSOPを使用することができる。

(9) 本SOPからの逸脱

本SOPからの逸脱が発生したときは、統計解析報告書にその旨及び当該逸脱が解析結果に与える影響を記載しなければならない。

(10) 記録の保管と保存

統計解析責任者は統計解析業務で作成した資料、文書及び記録並びに解析プログラムや解析結果等の電子情報を当該治験が終了するまで研究推進室の管理下で適切に保管する。また、当該治験終了後は、移管先を決定してそこに移管する。移管先は治験課題ごとに別の場所になっても差し支えないが、台帳化して管理する。

指名書

静岡県立静岡がんセンター

臨床研究支援センター長

統計解析責任者

署名日：

署名：_____

下記のように統計解析責任者、統計解析担当者、プログラマーを指名します。

治験課題名：

統計解析責任者：

統計解析担当者：

プログラマー：

注) 該当する事項について、をにすること。

自ら治験を実施する者への提出記録

提出日： _____

提出者： _____

治験課題名：

提出文書名：

- 統計解析計画書（第 版）
- 統計解析報告書（第 版）
- 追加解析計画書（第 版）
- 追加解析報告書（第 版）
- データセット(ファイル名、固定日等のデータセットを特定する項目をカッコ内に記載する)

上記の文書等を受領しました。

自ら治験を実施する者

統計解析責任者

受領日： _____

署 名： _____

解析プログラムリスト

治験課題名

版数：

作成日：

作成者（統計解析担当者）：

承認日：

承認者（統計解析責任者）：