

ヒト臨床試験に統計解析計画書を導入する

Incorporating statistical analysis plans in clinical trials

人 本稿の目的

■ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日付医薬審第1047号）、V. データ解析上で考慮すべきこと、5.1 解析の事前明記

臨床試験の計画立案の際、データの最終統計解析の主要な特徴は、治験実施計画書の統計の部に記述すべきである。統計の部には、主要変数について行うこととした検証的解析の主要な特徴のすべてと、予想される解析上の問題に対処する方法を含めるべきである。探索的試験の場合には、統計の部の記述をより一般的な原則と方向性にとどめることができる。

統計解析計画書（用語集参照）は治験実施計画書完成後に別の文書として作成することができる。統計解析計画書には、治験実施計画書に述べた解析の主要な特徴について、より技術的で詳細な記述を含めることができる（7.1節参照）。統計解析計画書には、主要変数、副次変数及びその他のデータに関する統計解析を実行するための詳細な手順を記載してもよい。統計解析計画はデータの盲検下レビュー（7.1節で定義する）の結果に基づいて再検討すべきであり、場合によっては更新し、割付を明らかにする前に完成させるべきである。割付を明らかにした日付だけでなく、統計解析計画書を完成した日付も公式な記録として保持すべきである。

盲検下レビューから、治験実施計画書に述べた解析の主要な特徴となる事項の変更を提案しようとする場合、変更の内容は治験実施計画書の改訂に記録すべきである。変更が主要事項でない場合は、盲検下レビューにより示唆された検討事項に基づいて統計解析計画書を更新すれば十分であろう。治験実施計画書（その改訂を含む）に予定された解析の結果のみが検証的であるとみなされる。

総括報告書の統計の部には、一連の臨床試験の過程において方法論に関する決定がいつなされたかも含めて、統計的方法論を明確に記述すべきである（ICH E3参照）。

ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日付医薬審第1047号）より引用

統計解析計画書（statistical analysis plans; SAP）を導入するメリットと作成方法を紹介する。

- 1 統計解析計画書 (statistical analysis plans; SAP) とは?
- 2 SAPの書き方
- 3 本日のまとめ

- 1** 統計解析計画書 (statistical analysis plans; SAP) とは?
- 2** SAPの書き方
- 3** 本日のまとめ

Statistical Analysis Plans

SAPは、プロトコルに記載された統計解析の主要な特徴をより技術的かつ詳細に説明し、主要変数及び副次的変数並びにその他のデータの統計解析を実行するための詳細な手順を含むものである。

ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日付医薬審第1047号）より引用

品質の確保

詳細かつ明確な解析計画を系統的に示すことで品質の確保につながります。

流動的な計画変更

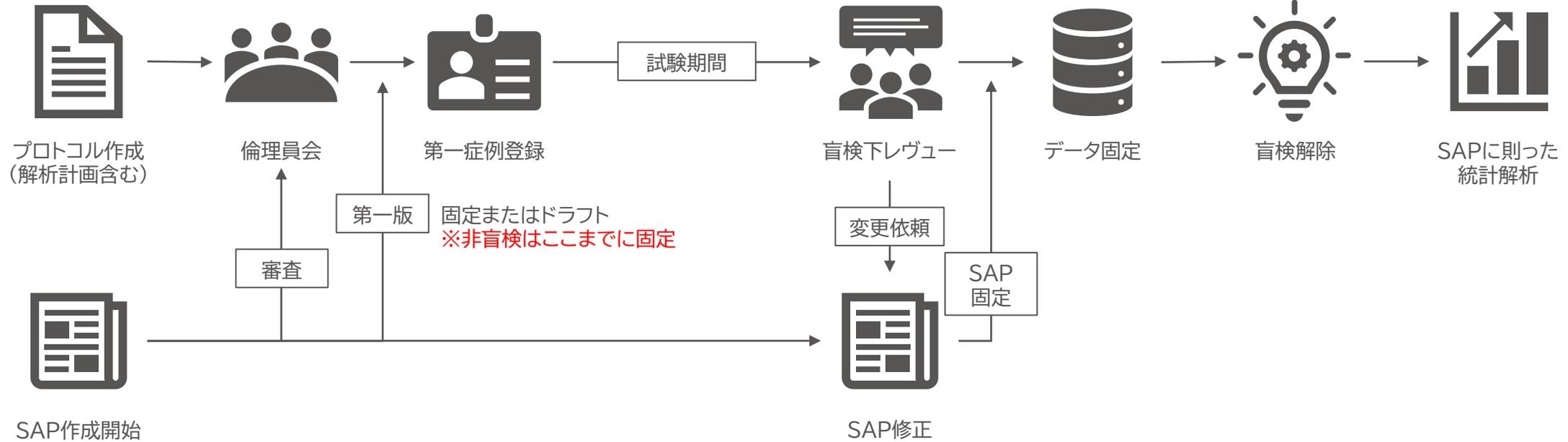
想定していなかったデータ分布が得られたり、欠測データの評価などに合わせた計画の変更を流動的に行えます。

解析の再現性

変数の取り扱い方や解析手法を明確にすることで、解析結果の再現性を簡便に検証できます。

人 SAPを導入する流れの一例

ヒト臨床試験（ヒト試験）の流れとSAPの関り



盲検下レビューにより解析計画の変更が必要であった場合の対応

- | | |
|--------------------|-------------------|
| 変更が主要な特徴となる事項である場合 | ⇒ プロトコルとSAPを改訂する。 |
| 変更が主要な特徴となる事項でない場合 | ⇒ SAPを改訂する。 |

人 盲検下レビューで実施されること

盲検下レビュー (Blind Review) とは?

試験完了（最後の試験参加者の最終観察）から割付を明らかにするまでの間に予定した解析を固定する目的で実施するデータの評価と点検。

ICH-E9 臨床試験のための統計的原則（平成10年11月30日付医薬審第1047号）より引用

- 解析対象集団の確認
- 欠測値や外れ値の対応方法の確認
- すべての試験参加者の適格基準違反の調査
- 多施設デザインの場合における施設の定義の見直し



etc



盲検下レビューの内容をSAPへ反映し、
データ固定前（盲検解除前）に固定する。

人 SAPをどのように作成すべきか？

Clinical Review & Education

JAMA | Special Communication

Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials

Carrol Gamble, PhD; Ashma Krishan, BSc; Deborah Stocken, PhD; Steff Lewis, PhD; Edmund Juszcak, MSc; Caroline Doré, BSc; Paula R. Williamson, PhD; Douglas G. Altman, DSc; Alan Montgomery, PhD; Pilar Lim, PhD; Jesse Berlin, ScD; Stephen Senn, PhD; Simon Day, PhD; Yolanda Barbachano, PhD; Elizabeth Loder, MD, MPH

IMPORTANCE While guidance on statistical principles for clinical trials exists, there is an absence of guidance covering the required content of statistical analysis plans (SAPs) to support transparency and reproducibility.

OBJECTIVE To develop recommendations for a minimum set of items that should be addressed in SAPs for clinical trials, developed with input from statisticians, previous guideline authors, journal editors, regulators, and funders.

DESIGN Funders and regulators (n = 39) of randomized trials were contacted and the literature was searched to identify existing guidance; a survey of current practice was conducted across the network of UK Clinical Research Collaboration-registered trial units (n = 46, 1 unit had 2 responders) and a Delphi survey (n = 73 invited participants) was conducted to establish consensus on SAPs. The Delphi survey was sent to statisticians in trial units who completed the survey of current practice (n = 46), CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) and SPIRIT (Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials) guideline authors (n = 16), pharmaceutical industry statisticians (n = 3), journal editors (n = 9), and regulators (n = 2) (3 participants were included in 2 groups each), culminating in a consensus meeting attended by experts (N = 12) with representatives from each group. The guidance subsequently underwent critical review by statisticians from the surveyed trial units and members of the expert panel of the consensus meeting (N = 51), followed by piloting of the guidance document in the SAPs of 5 trials.

FINDINGS No existing guidance was identified. The registered trials unit survey (46 responses) highlighted diversity in current practice and confirmed support for developing guidance. The Delphi survey (54 of 73, 74% participants completing both rounds) reached consensus on 42% (n = 46) of 110 items. The expert panel (N = 12) agreed that 63 items should be included in the guidance, with an additional 17 items identified as important but may be referenced elsewhere. Following critical review and piloting, some overlapping items were combined, leaving 55 items.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Recommendations are provided for a minimum set of items that should be addressed and included in SAPs for clinical trials. Trial registration, protocols, and statistical analysis plans are critically important in ensuring appropriate reporting of clinical trials.

← Editorial page 2301

+ Supplemental content

+ CME Quiz at jamanetwork.com/learning and CME Questions page 2348

Gamble C, Krishan A, Stocken D, Lewis S, Juszcak E, Doré C, Williamson PR, Altman DG, Montgomery A, Lim P, Berlin J, Senn S, Day S, Barbachano Y, Loder E. Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials. JAMA. 2017; 318 (23): 2337-43. ([PMID: 29260229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29260229/))



SAPの構成

管理情報	[Administrative information]
はじめに	[Introduction]
試験方法	[Trial Methods]
統計的原理	[Statistical Principles]
母集団	[Trial Population]
解析	[Analysis]

- 1 統計解析計画書 (statistical analysis plans; SAP) とは?
- 2 SAPの書き方
- 3 本日のまとめ

人 Section 1: 管理情報 [Administrative information] (1)

Section/Item	Index	Description
タイトルと試験登録 Trial and Trial registration	1a	プロトコルに合致した記述的なタイトルで、「Statistical analysis plan」が前段または副段にあり、試験の頭文字がある（該当する場合）。 Descriptive title that matches the protocol, with SAP either as a forerunner or subtitle, and trial acronym (if applicable)
	1b	試験登録番号 Trial registration number
SAPバージョン SAP Version	2	日付付きのSAPバージョン番号 SAP version number with dates
プロトコルバージョン Protocol Version	3	使用しているプロトコルのバージョンへの参照 Reference to version of protocol being used
SAPの改訂 SAP revisions	4a	SAPの改訂履歴 SAP revision history
	4b	各SAP改訂の正当性 Justification for each SAP revision
	4c	中間解析などに関連したSAP改訂のタイミング Timing of SAP revisions in relation to interim analyses, etc.
役割と責任 Roles and responsibility	5	SAPコントリビューターの名前、所属、役割 Names, affiliations, and roles of SAP contributors

人 Section 1: 管理情報 [Administrative information] (2)

Section/Item	Index	Description
Signatures of:	6a	SAPを書く人の署名 Person writing the SAP
	6b	責任ある上級統計家の署名 Senior statistician responsible
	6c	治験責任医師/臨床責任者の署名 Chief investigator/clinical lead

<SAPの改訂履歴の記載例>

Protocol version	Updated SAP version no.	Section number changed	Description of and reason for change	Date changed
1.0	2.0	Appendix D	Appendixに項目を追加した	2014/2/21
2.0	2.0	変更の必要なし	SAPはプロトコルの修正に照らして見直された	2014/7/31

対応するプロトコルのバージョンを記載する

Section 2: はじめに [Introduction]

Section/Item	Index	Description
背景と理論的根拠 Background and rationale	7	研究課題の簡単な説明と試験実施の簡単な正当性を含む、試験の背景と理論的根拠の概要試験を実施する簡単な理由 Synopsis of trial background and rationale including a brief description of research question and brief justification for undertaking the trial
目的 Objectives	8	具体的な目的や仮説の記述 Description of specific objectives or hypotheses

Section 3: 試験方法 [Study Methods] (1)

Section/Item	Index	Description
試験デザイン Trial design	9	試験デザインの簡単な説明:試験のタイプ(例: 並行群、マルチアーム、クロスオーバー、要因)、割付比率、介入の簡単な説明を含む Brief description of trial design including type of trial (e.g., parallel group, multi-arm, crossover, factorial) and allocation ratio and may include brief description of interventions
無作為化 / ランダム化 Randomization	10	無作為化の詳細(動的な割り当て(最小化など)や層別化が行われたかどうかなど)(使用された層別化因子や、SAP内に保持されていない場合はその情報の場所を含む)。 Randomization details, e.g., whether any minimization or stratification occurred (including stratifying factors used or the location of that information if it is not held within the SAP)
サンプルサイズ Sample size	11	サンプルサイズ計算の完全な詳細、またはプロトコルでのサンプルサイズ計算の参照(SAPでの複製の代わりに) Full sample size calculation or reference to sample size calculation in protocol (instead of replication in SAP)
フレームワーク Framework	12	優越性、同等性、非劣性試験の仮説検証の枠組みと、それに基づいてどのような比較を提示するか Superiority, equivalence, or noninferiority hypothesis testing framework, including which comparisons will be presented on this basis
統計的中間解析と中止ガイダンス Statistical interim analysis and stopping guidance	13a	中間解析に関する情報 どのような中間解析が行われるのか、時点の一覧を示す。 Information on interim analyses specifying what interim analyses will be carried out and listing of time points

人 Section 3: 試験方法 [Study Methods] (2)

Section/Item	Index	Description
	13b	中間解析による有意水準の計画的な調整 Any planned adjustment of the significance level due to interim analysis
	13c	試験を早期に中止するためのガイドラインの詳細 Details of guidelines for stopping the trial early
最終解析の時期 Timing of final analysis	14	最終的な分析のタイミング 例:全ての結果をまとめて分析、または計画された追跡期間によって層別されたタイミング Timing of final analysis, e.g., all outcomes analysed collectively or timing stratified by planned length of follow-up
アウトカム評価の時期 Timing of outcome assessments	15	成果を測定する時点(訪問 "ウィンドウ" を含む) Time points at which the outcomes are measured including visit "windows"

<プロトコルと重複した項目について>

X.X ランダム化 [Randomisation]

ランダム化のプロセスは、プロトコルに完全に記載される。

X.X サンプルサイズ [Sample size]

サンプルサイズの根拠は、プロトコルに完全に記載される。

- プロトコルの記載で十分であれば、プロトコルと重複した内容は記載しない。
- 十分というのは、第三者が再現できるかどうかを基準とすると良い。

Section 4: 統計的原理 [Statistical Principals] (1)

Section/Item	Index	Description
信頼区間とp値 Confidence intervals and P values	16	統計的有意水準 Level of statistical significance
	17	計画されている多重度の調整についての説明、調整する場合には第1種エラーをどのように制御するかを含む Description and rationale for any adjustment for multiplicity and, if so, detailing how the type 1 error is to be controlled
	18	報告されるべき信頼区間 (CI) Confidence intervals to be reported
アドヒアランスとプロトコルの逸脱 Adherence and Protocol deviations	19a	介入へのアドヒアランスの定義と曝露の程度を含めた評価の方法 Definition of adherence to the intervention and how this is assessed including extent of exposure
	19b	介入へのアドヒアランスがどのように提示されるかについての説明 Description of how adherence to the intervention will be presented
	19c	試験のプロトコル逸脱の定義 Definition of protocol deviations for the trial
	19d	プロトコルの逸脱がどのように要約されるかの説明（逸脱が大きい小さいか、分析集団への影響、プロトコルの逸脱を要約するためのアプローチ（例: グループごとのプロトコルの逸脱の数と種類）などの詳細を含むことができる Description of which protocol deviations will be summarized

Section 4: 統計的原理 [Statistical Principals] (2)

Section/Item	Index	Description
解析対象集団 Analysis populations	20	解析集団の定義例: ITT (intention-to-treat)、per-protocol、complete case、safety Definition of analysis populations, e.g., intention to treat, per protocol, complete case, safety

人 Section 5: 母集団 [Trial Population]

Section/Item	Index	Description
スクリーニングデータ Screening data	21	試験サンプルの代表性を示すスクリーニングデータ（収集されている場合）の報告 Reporting of screening data (if collected) to describe representativeness of trial sample
適格性 Eligibility	22	資格基準の概要 Summary of eligibility criteria
募集 Recruitment	23	CONSORTのフロー図に含まれるべき情報 Information to be included in the CONSORT flow diagram
脱落/フォローアップ Withdrawal/Follow-up	24a	介入および/またはフォローアップからの撤退のレベル Level of withdrawal, e.g., from intervention and/or from follow-up
	24b	フォローアップデータの撤回/喪失のタイミング Timing of withdrawal/lost to follow-up data
	24c	離脱/追跡調査不能のデータをどのように提示するか理由と詳細 Reasons and details of how withdrawal/lost to follow-up data will be presented
ベースライン特性 Baseline patient characteristics	25a	要約されるベースライン特性のリスト List of baseline characteristics to be summarized
	25b	ベースラインの特性がどのように記述的に要約されるかの詳細 Details of how baseline characteristics will be descriptively summarized

人 Section 6: 解析 [Analysis] (1)

Section/Item	Index	Description
アウトカムの定義 Outcome definitions		以下の詳細を含む、各主要および副次的な結果を記載し、説明すること。 List and describe each primary and secondary outcome including details of:
	26a	結果と時期の指定 Specification of outcomes and timings. If applicable include the order of importance of primary or key secondary end points (e.g., order in which they will be tested)
	26b	具体的な測定方法と単位 (例: グルコースコントロール hbA1c (mmol/mol又は%))。 Specific measurement and units (e.g., glucose control, hbA1c [mmol/mol or %])
	26c	結果を得るために使用した計算又は変換 (例: ベースラインからの変化、生活の質 (QoL) スコア、イベント発生までの時間、対数等)。 Any calculation or transformation used to derive the outcome (e.g., change from baseline, QoL score, Time to event, logarithm, etc.)

<アウトカムの定義を詳細に記載する>

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{体重 (kg)}}{(\text{身長 (m)})^2}$$



- BMIの計算方法を明確にする。
- 体重や身長的小数点以下の取り扱いについて明確にする。
- 計算後のBMIの小数点以下の取り扱いについて明確にする。
- 単位を明確にする。

人 Section 6: 解析 [Analysis] (2)

Section/Item	Index	Description
解析方法 Analysis methods	27a	どのような分析方法を用いて、治療効果をどのように示すのか What analysis method will be used and how the treatment effects will be presented
	27b	共変量の調整の詳細を含む、各主要及び副次的な結果の一覧と説明 Any adjustment for covariates
	27c	主要及び副次的な結果を一覧にして説明し、以下の詳細を含む:統計的手法の前提条件を確認するために使用した方法 Methods used for assumptions to be checked for statistical methods
	27d	主要及び副次的な結果をリストアップし、以下の詳細を含む説明を行う:分布の仮定(例:正規性, 比例ハザードなど)が成り立たない場合に使用する代替法 Details of alternative methods to be used if distributional assumptions do not hold, e.g., normality, proportional hazards, etc.
	27e	主要及び副次的な結果をリストアップし、以下の詳細を含む説明:各結果について計画された感度分析 Any planned sensitivity analyses for each outcome where applicable
	27f	主要及び副次的な結果を記載し、以下の詳細を含む:各結果について計画されているサブグループ分析 Any planned subgroup analyses for each outcome including how subgroups are defined

人 Section 6: 解析 [Analysis] (3)

Section/Item	Index	Description
欠測データ Missing data	28	欠損データ-欠損データを扱うための報告と仮定/統計的手法（多重反復処理など） Reporting and assumptions/statistical methods to handle missing data (e.g., multiple imputation)
追加解析 Additional analysis	29	必要な追加統計解析の詳細 例: CACE (Complier-average causal effect) 解析 Details of any additional statistical analyses required, e.g., complier-average causal effect analysis
害 Harms	30	有害性の要約に関する十分な詳細情報(例: 重大度、期待度、因果関係に関する情報、AEのコード化又は分類方法の詳細、有害事象 (AE) データの分析方法 (例: グレード3/4のみ、発生事例分析、介入出現分析)。 Sufficient detail on summarizing safety data, e.g., information on severity, expectedness, and causality; details of how adverse events are coded or categorized; how adverse event data will be analysed, i.e., grade 3/4 only, incidence case analysis, intervention emergent analysis
統計ソフトウェア Statistical software	31	分析に使用する統計パッケージの詳細 (オプション) Details of statistical packages to be used to carry out analyses

<追加解析も記載する>

追加解析（層別解析や部分集団解析も含む）もプロトコルやSAPに記載する必要がある。記載していないと事後的な追加解析となる。

人 Section 6: 解析 [Analysis] (4)

Section/Item	Index	Description
参考文献 References	32a	非標準的な統計手法のために提供される参考資料 References to be provided for nonstandard statistical methods
	32b	データマネジメントプランの参照 Reference to Data Management Plan
	32c	トライアルマスターファイル及び統計マスターファイルへの参照 Reference to the Trial Master File and Statistical Master File
	32d	他の標準作業手順書又は文書の参照 Reference to other standard operating procedures or documents to be adhered to

<統計解析の再現性をより高めるために>

- 解析に用いたプログラムを記述しておく、なお良い。
- 行数が多い場合は、付録などにしておく。

- 1 統計解析計画書 (statistical analysis plans; SAP) とは?
- 2 SAPの書き方
- 3 本日のまとめ



SAPの導入は、統計解析の品質向上に寄与する。



盲検化の有無によってSAPの固定時期が変わることに注意する。



JAMAで公開されたガイドラインを参考にすると必要事項を網羅できる。



プロトコルとSAPは、お互いに補完しあっている必要がある。

人 参考文献一覧

- 厚生労働省. ICH E9 臨床試験のための統計的原則 (平成10年11月30日付医薬審第1047号) (2023年9月14日アクセス可能: <https://www.pmda.go.jp/files/000156112.pdf>)
- Gamble C, Krishan A, Stocken D, Lewis S, Juszczak E, Doré C, Williamson PR, Altman DG, Montgomery A, Lim P, Berlin J, Senn S, Day S, Barbachano Y, Loder E. Guidelines for the Content of Statistical Analysis Plans in Clinical Trials. JAMA. 2017; 318 (23): 2337-43. ([PMID: 29260229](#))

問い合わせ・無料相談はコチラ

03-3818-0610
info@orthomedico.jp