

臨床統計業務支援システム「BistaWorks」

産業システム第二事業部

永田 信行



EST コンサルティング本部

祐野 浩子



1. はじめに

当社は、2001年4月、大正製薬株式会社殿（以下「大正製薬殿」と略す）およびイーピーエス株式会社殿（以下「イーピーエス殿」と略す）と3社共同で、臨床試験データの統計解析業務支援環境を構築し稼働させた。大正製薬殿およびイーピーエス殿が持つ臨床データ統計解析業務に関するノウハウと、当社のシステム構築技術を融合して、実現したものである。

先ごろ、大正製薬殿における1年余りに及ぶ導入期間を経て第2版をリリースしたが、このタイミングに合わせて、2002年8月1日からパッケージ・ソフトウェア「BistaWorks」として、イーピーエス殿と共同販売での提供を開始する運びとなった。

ここでは、BistaWorksが市場で求められている背景、およびBistaWorksによって実現できる機能と環境について紹介する。

2. 医療用医薬品が生まれるまでのステップ

医療用医薬品や臨床試験など、一般の方には耳慣れない言葉であると思われる。そこで、本論に入る前に、新医薬品が生まれるまでのステップと、その過程で行われる臨床試験について、簡単に紹介しておく（医療用医薬品などのクスリの種類については図1を参照）。

新薬の開発には、長い年月と膨大な費用がかかる。医療用医薬品の場合、基礎研究から製造承認までの期間が10～15年、開発費用においては100億～300億円と言われている（新薬開発の流れについては図2を参照）。

基礎研究は、将来クスリとなりそうな新規物質（成分）

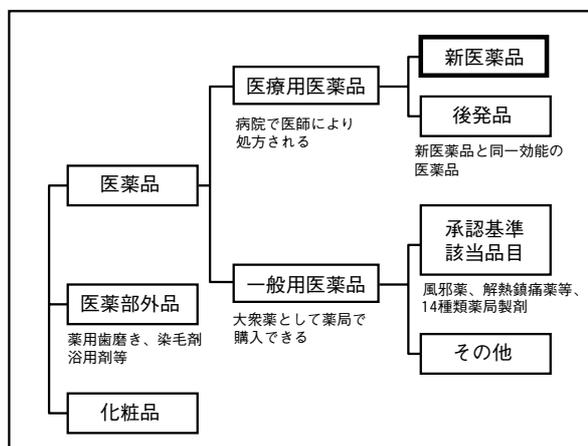


図1 クスリの種類

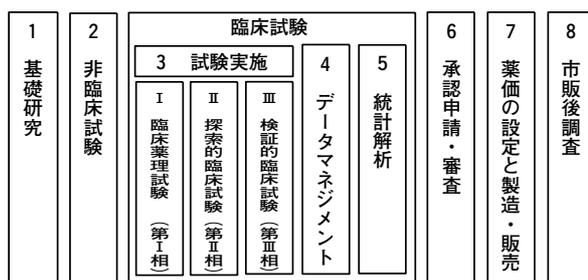


図2 新薬開発の流れ

を見つけ出す段階である。天然素材（植物・鉱物・動物など）からの抽出や、合成・バイオテクノロジーなどの多様な科学技術を駆使した手法が用いられる。最近ではゲノム情報の活用も取り入れられている。さらに新規物質の性状や化学構造を調べて、スクリーニング（ふるいわけ）にかけ、取捨選択した上で次の段階の非臨床試験へと進むことになる。

非臨床試験ではクスリとして可能性のある物質を対象に、動物や培養細胞を用いて、有効性（薬効）と安全性（毒性）を研究する。また、その体内での動態（吸収・分布・代謝・排泄の過程）や、品質に関する試験も行う。

次に非臨床試験をパスしたクスリの候補（治験薬という）が、安全でさらに実際にヒトに役立つかどうかを調べる最終的な確認のために臨床試験を行う。臨床試験は次の3段階の試験を経て実施される。

◆第Ⅰ相試験：健常成人を対象とした臨床薬理試験

被験薬を人に投与して、安全性および薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄）を、最初に確認することを主な目的として実施される。

◆第Ⅱ相試験：効果を期待する適応疾患患者を対象とした探索的臨床試験

被験者に対する安全性および有効性の検討のもとに、被験薬の用法・用量の設定を行うことを主な目的として実施される。

◆第Ⅲ相試験：より多くの適応疾患患者を対象とした検証的臨床試験

既存薬（既に市販されている同じ適応疾患についての効能を持つ薬剤）やプラセボ（被験薬と外観や味が同じで有効成分をまったく含んでいないクスリ）と比較することによって、第Ⅱ相試験の結果に基づいて設定した用法・用量の検証を行うことを目的として実施される。

各相の試験が完了したところで、製薬会社はそのデータを収集し精査して統計解析作業を行う。

データは承認申請に必要な形に整えられ、解析結果を中心とする総括報告書が作成されて、厚生労働省へ提出の運びとなる。

国の専門機関では、申請を受けた新薬について厳正に審査し、その結果、“合格”となったものだけが薬として承認され、製造・販売が可能となる。

さらに実際の販売後においても、限られた被験者での臨床試験では確認できない点を補い、市販後の薬の有効性と安全性に関する情報を的確に把握するために、市販後調査が実施される。

なお、新薬開発の流れについて、詳しくは、日本製薬工業協会のホームページ（http://www.jpma.or.jp/data/index_data.html）に説明が記載されているので参照されたい。

3. 臨床試験における統計解析業務

臨床試験によって収集したデータだけでは、新薬の承認は許可されない。新薬として、一般に市販されている薬に比べて有効性が勝り、また安全であることを科学的（統計学的）に証明する必要がある。この一連の業務が統計解析業務と呼ばれる。

製薬業界の統計解析に使用するアプリケーション・ソフトウェアとしては、SASが世界的なデファクト・スタンダードとして認知されている。

4. 統計解析業務を取り巻く環境

臨床試験における統計解析業務を取り巻く状況は、新GCP^{*1}の施行ならびにICH^{*2}の進展に伴い、国際的な潮流のなかで従来に増して変革の時を迎えている。そして、その対応が、わが国の医薬品メーカーにとって大きな課題となっている。

統計解析業務を担う最も重要なリソースは、解析計画を検討し立案する「試験統計解析家」と呼ばれる専門家であるが、このような状況下において彼らの業務範囲が試験計画の起案から申請資料となる総括報告書の作成までと広範囲にわたるため、申請までの限られた期間に集中する業務を、結局は特定の個人と手作業に依存せざるを得ないという結果になっている。

4.1 監査証跡への対応

新GCPのひとつの骨子はプロセスを保証して結果の質を担保することにある。製薬各社はこれに対して、標準業務手順書（SOP: Standard Operating Procedures）を完備することで対処しているが、当局のGCP適合性調査においては、各プロセスにおける監査証跡でSOPの遵守状況を確認することとなる。そのために製薬各社では、監査証跡の整備、すなわちファイリング面において、従来に増して多大な労力を費やす結果となり、将来的に開発費用の増大や申請時期の遅延を招くといった問題を内在させるに至っている。

統計解析業務において、GCP適合性調査または監査時に必要となる監査証跡としては、

* 1) 新GCP: Good Clinical Practice。医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、臨床試験を実施する上で関係者が遵守しなければならない法律（平成9年4月施行）。

* 2) ICH: International Conference on Harmonization。医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議。日・米・EU三極の新医薬品の承認審査資料関連規制の整合化を図ることにより、データの国際的な相互受入れを実現し、承認審査を迅速化するとともに、新医薬品の研究開発を促進し、優れた新医薬品をより早く患者の手元に届けることを目的とした組織。日・米・EUの各当局および業界団体で構成される。

- ・統計解析業務の標準業務手順書 (SOP)
- ・解析計画書
- ・解析結果 (図表)
- ・解析報告書 (図表を除く)
- ・適用プログラム (モジュールまたはライブラリを含む)
- ・プログラムの検証記録
- ・システムの検証記録

が考えられる。

また、解析の実行工程においては、プログラムのみならず、人的要因によるプログラムの誤使用や故意によるプログラムの改竄などに対して、コンピュータ・システム (すなわちシステム環境を含めたセキュリティの側面から実行工程まで) の検証記録が要求される。

4.2 バリデーションへの対応

新 GCP の細則である平成10年11月30日公布の『臨床試験のための統計的原則 (医薬審第1047号)』では、データの完全性の維持とコンピュータソフトウェアの妥当性として「数値で表された解析結果の信憑性は、データマネジメントおよびデータの統計処理の両方に用いられる方法とソフトウェアの質および妥当性に依存するものである。(中略) データマネジメントおよび統計解析に用いるソフトウェアは信頼できるものを使用すべきであり、ソフトウェアの適切な検証手段を資料として用意すべきである。」と記述されている (すなわちバリデーションされていることが要求されている)。

製薬業界の統計解析に使用するアプリケーション・ソフトウェアとしては、SAS が世界的なデファクト・スタンダードとして認知されている。SAS は、統計手法のアルゴリズムおよび計算精度において、その開発面で多くの統計専門家を有していることから、高く評価されている。

ただし、SAS を利用するにあたっては、SAS 言語によるプログラミングが必要なため、その開発工程でのバリデーションは、利用者である統計専門家自身によって別途取ることが求められている。

4.3 高品質、高生産性の要求

現状において解析用プログラムは試験ごとに作成され、ほとんど再利用されることがない。これは、プログラミングの生産性を著しく低下させ、品質の維持や向上、またプログラミング・ノウハウの継承という観点からも問題を含んでいる。

これに対し、ソフトウェア・ベンダーの持つプログラム開発の品質管理手法を積極的に採用することで、高品質、高生産性を追求していくことが可能になる。時代が製薬業界に要求する、より高い品質管理やコスト管理に対し、私たちがプログラム開発において蓄積してきたノウハウが大

きく貢献できる。私たちの認識はまさしくそこにある。

4.4 望まれる業務支援システム

臨床試験支援システム、臨床データマネジメント・システムなど、臨床試験の各開発段階においてコンピュータが積極的に導入され、コマーシャルベースのソフトウェア・パッケージも多く販売されている。

しかしながら統計解析の分野においては、世界的にみても魅力的な支援環境が提供されていないのが現状である。

5. BistaWorks の特徴と機能

BistaWorks は、前述した問題を解決するための業務支援環境として誕生したものである。

BistaWorks は、臨床試験における統計解析業務を強力に支援し、解析プログラムの高い品質と解析結果の信頼性、および解析業務の効率化による生産性の向上をもたらす。

5.1 BistaWorks の3つの特徴

(1) 監査証跡のファイリング機能

統計解析業務で用いられるドキュメント、テストデータや本番データ、プログラムの改定履歴／実行記録を一元管理する。これにより、仕様書、実行ログ、チェック結果などが、一貫性を持った信頼性の高い監査証跡として保存される。

履歴や作業記録を一元管理することで、新薬申請時に必要とされる解析結果の客観性と信頼性を保証する監査証跡を実現する。

(2) プログラムの再利用

BistaWorks は、SAS で作成する統計解析プログラムを、モジュールという機能単位に分割して管理する。解析手順を登録する機能により、各モジュールに実行順序およびパラメータを与え、プログラムを完成させる。

モジュール化により、SAS プログラムと実行手順を分離することができ、プログラムの自由な組み合わせ実行を可能にするとともに、プロトコルごとに作成していた SAS プログラムの再利用を可能とし、その結果、標準化が促進される。

(3) ワークフロー管理

ワークフロー管理はドキュメント、プログラム、実行手順の登録から承認までの作業プロセスと作業範囲を明確にする。

BistaWorks は、SAS モジュール、テーマライブラリ、標準ライブラリ、統計解析手順、プログラム、ドキュメントに対して、登録するのは誰か、承認を行うのは誰か、をシステムで制御する。

よって、各担当者の作業範囲の明確化とセキュリティ確

保が可能になり、統計解析業務の信頼性・効率性の向上が図られる。

5.2 BistaWorks の機能

BistaWorks は、ライブラリ管理、プログラム実行管理、ワークフロー管理、作業記録管理、ユーザーロール管理、システム管理の6機能で構成される。BistaWorks の概念図を図3に、各管理システムの概要を以下に示す。

(1) ライブラリ管理

ライブラリは文字どおり図書館の役割を果たすものである。電子図書館として、プログラムやドキュメント類を整理して管理し、多角的な情報の出力を行う特色を持つ。

管理する属性は SAS モジュール、標準ライブラリ、テーマライブラリ、標準解析セット、統計解析手順、データ、ドキュメント、実行結果であり、統計解析業務で用いるプログラムを含むあらゆるドキュメントを体系的に管理する。

(a) プログラムの管理

BistaWorks は、統計解析プログラムをモジュールという機能単位に分割し、管理することを基本としている。モジュール化によって、プログラムの可視性を良くし、再利用を可能にする。またモジュール化の過程で標準化を促進する。

BistaWorks ではモジュールを次の3つの名前で区別し管理する。

- (i) SAS モジュール：当該の臨床試験内でのみ使用するモジュール

- (ii) 標準ライブラリ：システム全体で再利用できるモジュール (SAS マクロ)

- (iii) テーマライブラリ：特定のテーマ*3内だけで再利用できるモジュール (SAS マクロ)

(b) 標準解析セット

標準解析セットは標準ライブラリをいくつか組み合わせせてセットにしたもので、それ自体で1つの機能を実現するものである。例えば、特定の集計と検定が常にセットで使用される場合などは、それぞれを標準ライブラリとして作成・登録し、その組み合わせを標準解析セットとして登録することができる。

標準ライブラリを小部品とすれば、標準解析セットは中部品として位置付けることができる。

(c) 統計解析手順

統計解析手順は SAS モジュールや、標準ライブラリ、テーマライブラリ、標準解析セットを組み合わせ、目的とするプログラムを作成するための定義体である。

標準ライブラリやテーマライブラリは再利用が可能な形で形式化されており、この時点でパラメータを与えることで固有化する。

(d) データ

データはテスト用と本番用に区別して管理する。中間解析を行う臨床試験では、データはその解析ごとに管理することができる。

(e) ドキュメント

統計解析業務で作成するあらゆるドキュメントを管理

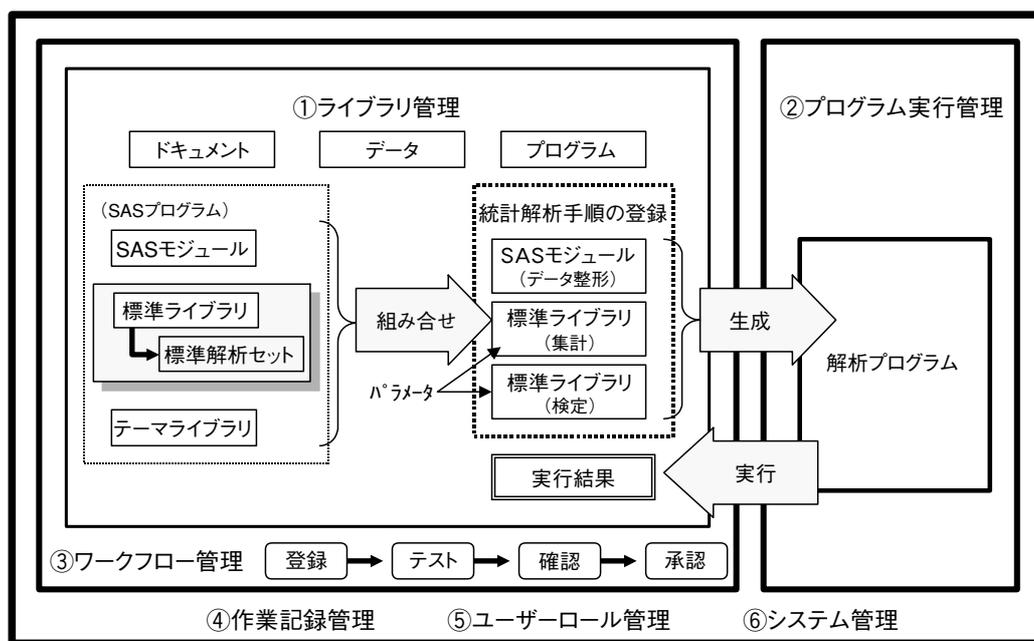


図3 BistaWorks 概念図

* 3) テーマ：臨床試験の上位概念の管理単位。プロジェクトとも呼ばれる。

する。ドキュメントの種類は医薬品メーカーによって微妙に異なるため、システム設定時のマスターの定義により自由に設定が可能である。

(f) 実行結果

プログラムの実行結果を管理する。実行結果には、統計解析手順、入力データ、結果データ、SAS 実行ログなどが含まれる。

(2) プログラム実行管理

BistaWorks は、統計解析手順から実行可能な SAS プログラムを生成し実行する。実行はテスト実行と本実行とに区別される。

また、統計解析手順からはリバースによって、解析プログラムの流れやパラメータ受け渡しの情報を記述した統計解析手順書と呼ばれるプログラム設計書の生成を行う。

(3) ワークフロー管理

ワークフロー管理とは、登録者、承認者などを、システムで制御するしくみのことである。

BistaWorks では、「登録→テスト実行→確認→承認」というワークフローを基本にして制御している（ワークフロー管理の詳細については図 4 を参照）。

ワークフロー管理により、作業範囲と作業のプロセスを明確にすることができる。

(4) 作業記録管理

ライブラリ管理、ワークフロー管理、プログラム実行管理、ユーザーロール管理などでの変更要求の発生から解決までの履歴の追跡把握を可能にする。

作業記録管理は、システムの信頼性を確認するための重要な機能である。

(5) ユーザーロール管理

ユーザーの権限によって使用できる機能を定義する。

ユーザーは関係する機能だけを使用することになるため、システム全体にかかる負荷が軽減され、稼働の安定とセキュリティが保たれる。

(6) システム管理

ユーザー登録や、BistaWorks で扱う各種システム設定情報の管理を行う。

6. 実際に確認できた効果

大正製薬殿では BistaWorks 導入の効果を、下記のように評価していただいた。

6.1 プログラムの均一化

モジュール化のためにプログラム作成のルールを明確にしたことによって、個人ごとにばらついていたプログラム記述内容が、ほぼ均一化できた。

6.2 ルール化/テンプレート化

モジュール化のために解析業務の見直しを図り、標準化可能な部分は標準化を進め、データマネジメント部門とのデータ授受のルール化や解析業務に係わる帳票類のテンプレート化を促進することができた。

6.3 プログラム作成工数や修正工数の削減

プログラムの均一化や、ルール化/テンプレート化のための標準化によって、プログラム作成工数や修正作業の工数も削減できた。

(1) モジュールの再利用という仕組みによって、無駄なコーディング作業を減らすことができた。

(2) モジュールという小さな単位での管理は、動作確認の

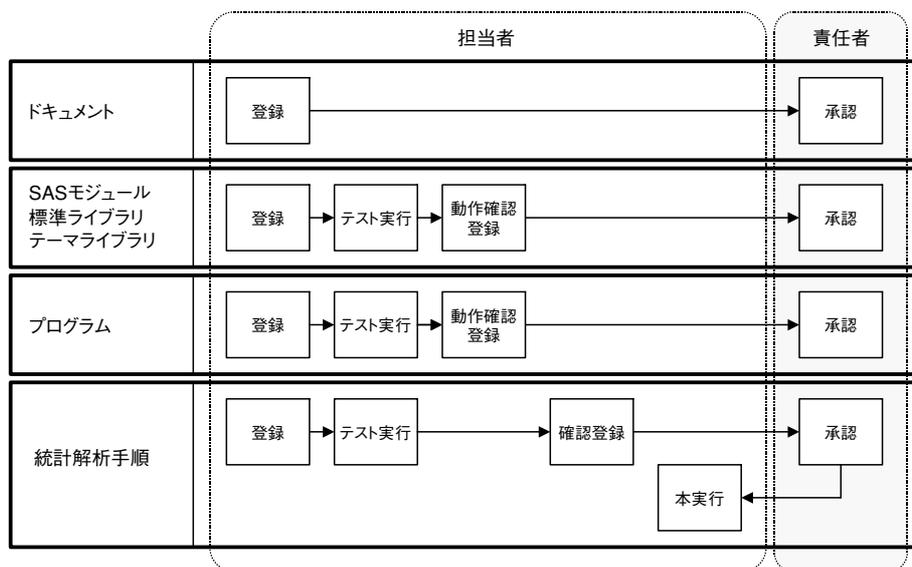


図 4 ワークフロー管理

手間を簡素化するのに有効であった。

- (3) 修正の場合は、当該箇所のモジュールの修正だけで済むために、修正作業が簡略化できた。

6.4 プログラム品質の確保

第三者による確認がモジュール単位のため、作業が簡素化できた。さらに、モジュールの完成度が高まったために、プログラム品質を上げることができた。

6.5 作業履歴管理負荷の軽減

業務単位を分けたことによって、作業履歴管理が簡略化できた。作業履歴のほとんどがシステムで自動管理されていて、必要な際に呼び出せるので、監査対応等の部分に係わる時間の節約も見込める。

7. 今後想定しているエンハンスメント

BistaWorks は、大正製薬株式会社殿およびイーピーエス株式会社殿が持つ臨床データ統計解析業務に関するノウハウと、当社のシステム構築技術を融合して実現したものであるが、今後、さらに多くのユーザーの意見を取り入れ、使いやすく充実した機能を有するシステムとして成長させていくつもりである。

今後のエンハンスメントとしては、以下を想定している。

- (1) CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium) 等の各種標準への対応
- (2) 主要なデータマネジメント・システムとのリンケージ
- (3) 標準検定、結果整形プログラム、標準ライブラリ (テンプレート) の提供

- (4) GUI (Graphical User Interface) の改善

8. おわりに

当社は、先ごろ、製薬 R&D における永年の豊富な経験と実績、そして最新の IT 技術を活用し、新薬研究開発業務における総合支援サービス「PRASMA」提供に関するニュースリリースを行った。PRASMA (Pharmaceutical R&D Advanced Solution & Management: プラズマ) は、製薬業務に即した各種サービスメニューから構成され、研究開発業務全般に関するコンサルティングからシステムの構築、導入、運用管理までを幅広くカバーしサポートするものである。

BistaWorks は PRASMA の体系の一部を構成し、臨床試験における統計解析業務を強力に支援する。本文でも述べたが、世界的にみても臨床試験における統計解析分野でのコマースベースのソフトウェアは数少ない。BistaWorks が提供する機能は、製薬企業が抱える諸処の問題に対して必ずや貢献できるものと確信している。今後、当社の優れた技術力およびサポート体制により、BistaWorks の販売がより一層拡大するものと期待している。

最後に、末筆ながら本稿執筆にあたりご指導をいただいた大正製薬殿、イーピーエス殿に心から感謝申し上げたい。

〈参考文献〉

日本製薬工業協会ホームページ：http://www.jpma.or.jp/data/index_data.html