



前臨床実験データの統計解析をいかに検証するのか

前臨床試験における取り組みとEXSASの活用

The Activities in Pre-clinical Studies and the Use of EXSAS

岡山 佳弘

大鵬薬品工業株式会社

育薬研究所 薬剤応答性解析研究グループ

はじめに

- ・「薬効薬理試験の質の向上と信頼性の確保」
への取り組み
- ・統計ソフトEXSASを導入するに至った経緯
とその活用状況

背景

- ・実験計画・統計手法の選択・統計解析は研究者任せ
- ・各部署でまちまちの市販ソフトや自家製プログラム (MS-BASICや表計算ソフト) を使用していた。
- ・検証記録なし。
- ・規制当局からは、前臨床試験におけるデータの信頼性を確保するよう要求されるようになってきた。
- ・日本製薬工業協会では統計特別小委員会を発足し、前臨床試験における統計的問題についてさかんに議論されるようになった。

弊社における取り組み(1)

・1994年 統計勉強会の実施

実験デザインの考え方, 適切な統計手法の選択, 解析結果の解釈などについて統計勉強会を実施.

統計ソフトとしてSASを推奨

SASを用いて標準的な統計手法のテンプレートを作成し提供.
操作性の悪さ・出力結果が分かりにくいなどの理由により汎用されず.

・1996年 「薬効薬理試験における信頼性基準」作成

実験計画書, 実験の実施, QC体制などについて規定.

弊社における取り組み(2)

・1998年 EXSAS Ver.3.0 導入

各研究所の代表者による統計検討会を設立し、現状・問題点の調査・検討を行い統計標準ソフトとしてEXSASを導入。

「統計解析ハンドブック」作成

標準的なデータパターンごとでの実験デザイン・統計手法を「統計解析ハンドブック」にまとめる。

・1999年 「薬効薬理試験における信頼性基準」改訂



統計特別小委員会シンポジウム：「非臨床試験への統計学的観点からの提言」の内容を盛り込む。

研究者にとって、大きなインパクトとなり意識改革となった。

「薬効薬理試験における信頼性基準」

目的:「薬効薬理試験の質の向上と信頼性の確保」

・総則

実験計画書, 実験の実施, QC体制などについて規定.

・実験計画書

実験目的の明確化, 評価指標, 統計解析手法, 群分け, 盲検化の有無, 例数設計の根拠などについて記載することを規定. 標準的な文例を添付.

実験計画書チェックリスト

実験計画書に記載すべき内容をチェックリストとして作成.

・実験の実施

標準操作手順書の作成, プロトコール・レビュー委員会, QC・QAの実施について規定.

・概要作成

プロトコル・レビュー委員会

- ・目的が明確か
- ・結果の科学的意味合い
- ・仮説の妥当性
- ・実験デザインの妥当性



群構成，例数設計，無作為化，盲検化

メンバー

- ・実験責任者，テーマ担当者，QC担当者，統計担当者
- 必要に応じて各分野の専門家

統計ソフトに求められる条件(1)

・ソフトウェアの信頼性

実績があり、信頼性が高いと評価されている。

バリデーションが充実している。

・統計手法の網羅性

統計解析に使用する標準的な統計手法が準備されている。

(解析スキームの共通化)

・操作性

簡単で分かりやすい。間違った統計手法が選択されにくい。

(操作ミスの抑制, ユーザー教育の軽減)

統計ソフトに求められる条件(2)

・出力結果

必要な結果(統計量, P値など)のみで分かりやすく, 結果の解釈を誤らない.
(Misleadingの防止)

報告書・投稿論文などにそのまま利用できる.

・柔軟性・拡張性

新しい統計手法への対応, ユーザーによるカスタマイズ対応.

・その他機能

入力データと出力結果の整合性の保証.
(GLPへの対応)



市販ソフトのバリデーション

メーカーバリデーション(開発元でのバリデーション)

- ・メーカーによる検証資料は入手できない場合がほとんどである。
EXSASの場合, 開発者バリデーションと第三者バリデーションが実施されており,
バリデーション報告書として提供されている。(但し, 有償)
- ・Vendor Audit への対応(開発時資料の開示)

ユーザーバリデーション

- ・メーカーバリデーションの情報を入手することによって, ユーザーバリデーションの手間を軽減できると考えている.
- ・最低2つ以上のテストデータによって, 計算結果(統計量, P値, 検定結果)を検証する.
 - 書籍・文献などの数値例または既知計算例を使用したテスト
 - SASを使用したテスト
 - 他の統計解析ソフトを使用してのテスト
- ・検証結果報告書を作成し保存.

EXSASとは？

研究者が汎用している標準的な表計算ソフトである

MS-EXCEL



自動的に連動

統計ソフト

SAS

EXSASとは？

MS-EXCELでデータを入力

Microsoft Excel - FILE1

ファイル(F) 編集(E) 表示(V) 挿入(I) 書式(O) ツール(T) データ(D) ウィンドウ(W) ヘルプ(H)

A37 =

	A	B	C	D	E
1	単測定型	3		GLC	CHO
2				0	0
3	ARM-1234	0	1	185	426
4	ARM-1234	0	1	179	371
5	ARM-1234	0	1	186	387
6	ARM-1234	0	1	180	363
7	ARM-1234	3	2	183	414
8	ARM-1234	3	2	191	395
9	ARM-1234	3	2	186	407
10	ARM-1234	3	2	182	400
11	ARM-1234	6	3	190	418
12	ARM-1234	6	3	200	400
13	ARM-1234	6	3	188	413
14	ARM-1234	6	3	198	398
15	ARM-1234	6	3	193	412
16					

EXSASとは？

操作はメニュー形式で簡単



データタイプごとに適用可能な手法をメニューで提示

EXSASとは？

[EXSAS] 群間比較

群間比較 (一覧選択)

☒ パラメトリック ☐ ノパラメトリック

- ☐ Studentの t 検定 [2 群]
- ☐ Aspin-Welchの t 検定 [2 群]
- ☒ Dunnett type 多重比較 (分散分析含)
- ☐ Tukey type 多重比較 (分散分析含)
- ☐ LSD type 多重比較 (分散分析含)
- ☐ Williamsの多重比較 (Upper)
- ☐ Williamsの多重比較 (Lower)
- ☐ Williamsの多重比較 (両側)

実行 戻る

パラメトリックか ノパラメトリック かを選択し目的を選んで実行してください。

標準的な統計手法が
ほとんど網羅されている。

[EXSAS] 群間比較

群間比較 (一覧選択)

☐ パラメトリック ☒ ノパラメトリック

- ☒ Wilcoxon検定 (連続修正有) [2 群]
- ☐ Wilcoxon検定 (連続修正無) [2 群]
- ☐ Wilcoxon検定 (連続修正有) [多群繰り返し]
- ☐ Wilcoxon検定 (連続修正無) [多群繰り返し]
- ☐ Dunnett type 多重比較 (Joint) (K-W検定含)
- ☐ Tukey type 多重比較 (Joint型) (K-W検定含)
- ☐ LSD type 多重比較 (Joint型) (K-W検定含)
- ☐ Steel検定 (ノパラ Tukey) (K-W検定含)
- ☐ Steel-Dwass検定 (ノパラ Tukey) (K-W検定含)
- ☐ Holm (Dunnett型) の方法 (K-W検定含)
- ☐ Holm (Tukey型) の方法 (K-W検定含)
- ☐ Shirleyの多重比較 (Upper)
- ☐ Shirleyの多重比較 (Lower)
- ☐ Shirleyの多重比較 (両側)
- ☐ Shirley-Williamsの多重比較 (Upper)
- ☐ Shirley-Williamsの多重比較 (Lower)
- ☐ Shirley-Williamsの多重比較 (両側)

実行 戻る

パラメトリックか ノパラメトリック かを選択し目的の手法を選んで実行してください。

EXSASとは？

出力結果が表形式で分かりやすく効率よく報告書作成に利用できる。

Microsoft Excel - FILE1											
ファイル(F) 編集(E) 表示(V) 挿入(I) 書式(O) ツール(T) データ(D) ウィンドウ(W) ヘルプ(H)											
R18C2 = ARM-1234											
1	ins1										
2	GLC (時点 1 [0],変換なし,そのまま,10°ラマトリックス)										
3	分散分析結果			自由度 1	自由度 2	F 値	p 値				
4				2	10	8.2156	0.0078	**			
5	Dunnett type 多重比較										
7	群	用量	例数	平均	標準偏差	標準誤差	中央値	統計量	p値	マーク	
8	ARM-1234	0	4	182.5000	3.5119	1.7559	182.5000	---	---	---	
9	ARM-1234	3	4	185.5000	4.0415	2.0207	184.5000	0.9713	0.5386	n.s.	
10	ARM-1234	6	5	193.8000	5.1186	2.2891	193.0000	3.8564	0.0058	**	
11											
12	CHO (時点 1 [0],変換なし,そのまま,10°ラマトリックス)										
13	分散分析結果			自由度 1	自由度 2	F 値	p 値				
14				2	10	1.9228	0.1965	n.s.			
15	Dunnett type 多重比較										
17	群	用量	例数	平均	標準偏差	標準誤差	中央値	統計量	p値	マーク	
18	ARM-1234	0	4	386.7500	28.0045	14.0022	379.0000	---	---	---	
19	ARM-1234	3	4	404.0000	8.2865	4.1433	403.5000	1.4416	0.2940	n.s.	
20	ARM-1234	6	5	408.2000	8.7293	3.9038	412.0000	1.8896	0.1502	n.s.	
21											
22	検定結果 . . . n.s.: 有意差なし *: p< 0.05 **: p< 0.01 ***: p< 0.001										

統計ソフトの活用状況

検証



探索

ソフト名	申請	探索	使用目的
EXSAS			統計解析の標準ソフトとして使用
SAS			安全性試験システム (GLP) の統計プログラム 特殊な解析あるいは大量データの解析
JMP			探索的解析を中心に使用
EXCEL	×		データ集計, 簡単な統計解析
その他	×		上記統計ソフトにない手法, グラフ作成

SAS, EXSASは, 5研究所に各2ライセンスずつ設置し, stand aloneで使用中.
申請に使用するソフトは, 必ずユーザーバリデーションを実施してから使用.

EXSASへの要望

- ・統計手法の充実
- ・グラフ機能の強化
- ・新しい手法への迅速な対応

おわりに

このような活動によって、

- ・EXSASは、標準ソフトとして定着。
- ・「信頼性基準」は、修正・改訂を加えながら順調に機能している。
- ・前臨床試験データの信頼性確保に大きな成果を上げることができた。

今後の課題としては、

- ・前臨床試験における統計解析は、統計モデルの利用など多様化するとともに高度化している。
- ・統計ソフトの開発元に対しては、新しい手法への対応など解析手法の充実とともに信頼性の高い統計ソフトの提供を期待したい。
- ・統計解析に関する継続的な啓蒙活動・教育が必要である。
- ・前臨床部門における統計専門家・専門部署の必要性が増してくると考えている。

ご静聴ありがとうございました。