

リスクベース・アプローチによる解析帳票・ プログラム品質保証の提案

坂上 拓

株式会社 中外臨床研究センター
バイオ・メトリクス部 解析プログラミンググループ

杉谷 康雄

中外製薬株式会社
臨床企画推進部 統計解析第2グループ

The proposal of applying risk-based approach to TFLs and programs validation

Taku Sakaue

Chugai Clinical Research Center CO.,LTD.
Biometrics dept. Statistical Programming Group
Yasuo Sugitani

Chugai Pharmaceutical CO.,LTD.
Clinical Research Planning dept. Biostatistics Group2

要旨:

解析帳票作成プログラムの開発者の立場と、解析結果を受け入れる立場の両方の観点から、それぞれに実施可能な品質保証方法、リスクマネジメント(リスクの特定と分析、評価)の考え方、リスクに応じた適切な品質保証方法の選択について述べ、実務に基づいたリスクベース・アプローチの総合的な適用を提案する。

キーワード:

品質保証方法、リスクマネジメント、リスクベース・アプローチ

リスクとリスクアセスメント

- リスクとは
 - 「ある行動に伴って(あるいは行動しないことによって)、危険に遭う可能性や損をする可能性を意味する概念」
- リスクアセスメントとは
 - 「リスクの大きさを評価し、そのリスクが許容できるか否かを決定する全体的なプロセスのこと」

Wikiペディアより
<http://ja.wikipedia.org>

3

リスクベース・アプローチの狙い

- リスクを選択的に許容することで、それぞれの解析帳票のバリデーションに費やすリソースにメリハリをつけ、より効率的に、且つ効果的に品質保証すること。

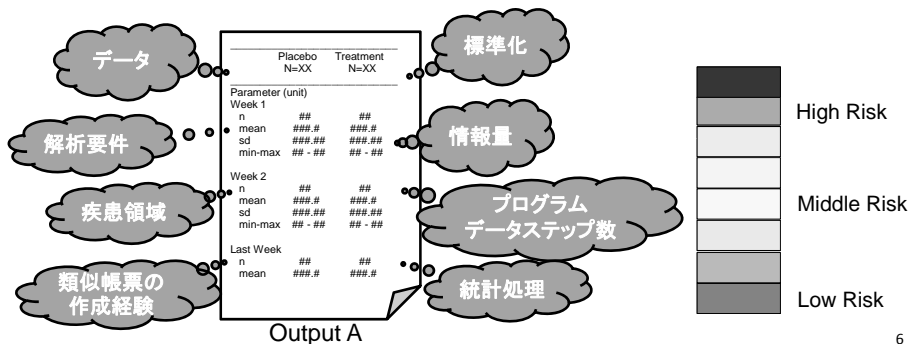
4

リスクアセスメント

- 解析帳票作成業務で実践
 - リスク分析
解析帳票にミスが発生する因子(要因)の特定する。

リスクアセスメント

- 解析帳票作成業務で実践
 - リスク評価
リスク分析で選定された因子を元に、各解析帳票に内在するミスが発生する危険性を評価する。

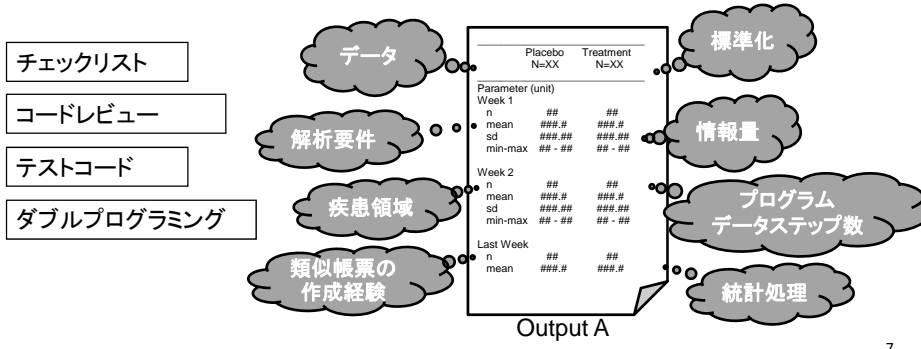


リスクアセスメント

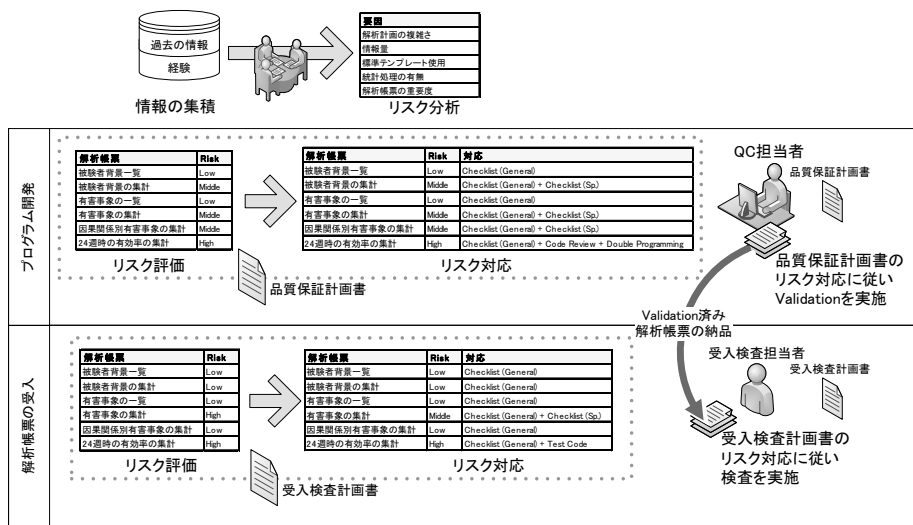
- 解析帳票作成業務で実践

3. リスク対応

解析帳票にミスが発生する危険性を回避 or 軽減するための対策を実施



解析帳票作成業務の品質保証の流れ



プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク分析
 - 検討時のポイント
 - 因子は2、3個程度に留める
 - 因子はリスク評価に用いられるもので、あまり細かく多すぎるとはリスク評価自体に多大な時間を費やすことになる
 - 過去に検出されたミスは、エラーディクショナリ等を使って情報を集積しておき、ミスが発生する因子を特定・更新し易い環境を構築する

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク分析
 - 考えられる因子
 - **プログラム開発者の介入**
 - プログラマがミスを混入させる(解析出力を作成するのに、どれだけプログラマの手が加えられるか)
 - **解析要件・レイアウトの複雑さ**
 - 解釈の不一致やデータハンドリング(プログラム)を誤る
 - **情報量**
 - 1表に出力する情報や、データをハンドリングする情報量が
多く場合、間違いに気づき難くなる

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク評価
各解析帳票毎に、「プログラマ開発者の介入」、「解析要件・レイアウトの複雑さ」、「情報量」の程度をそれぞれ数値化し加点方式でリスクを算定する。

$$\text{リスク} = \text{プログラマ開発者の介入} + \text{複雑さ} + \text{情報量}$$

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク評価
 - プログラマ開発者の介入

開発工程	内容	スコア
標準帳票作成Toolを使用	標準機能を使用して作成	0
	前処理 or 後処理を加えて作成	2
標準SAS macroを使用	標準機能を使用して作成	0
	前処理 or 後処理を加えて作成	2
プログラムの再利用	再利用元と同じ使い方を する (同一試験内での使い再利用)	1
	再利用元と異なる使い方を する (異なる試験・異なる集団・異なるデータ)	3
	目的に応じてカスタマイズして 作成する	5
新規作成	新規にプログラム開発をする	6

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク評価
 - 解析要件・レイアウトの複雑さ

要件・レイアウト	内容	スコア
複雑	データセットの結合や、連結が数多く発生する 経験的に間違い易い処理がある 導出の困難な変数がある 出力の配置が困難 (段組が発生している、文字列の折り返しが多い) 統計処理が発生する	2
簡単	データセットの結合や連結が少ない 導出の困難な変数がない line listingで出力の配置が容易	0

標準帳票作成 Tool や標準 SAS macro を使用する際、“複雑さ”は前・後処理の“複雑さ”に置き換えられる。処理が発生しない場合は、“簡単”として扱う。

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク評価
 - 情報量

情報量	内容	スコア
多い	目視確認が不可能なレベル • 出力情報が複数ページにまたがる • データレコード数が少ない (30obs超)	2
少ない	目視確認が可能なレベル • 出力情報が1ページに収まる • データレコード数が少ない (30obs程度が目安)	0

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

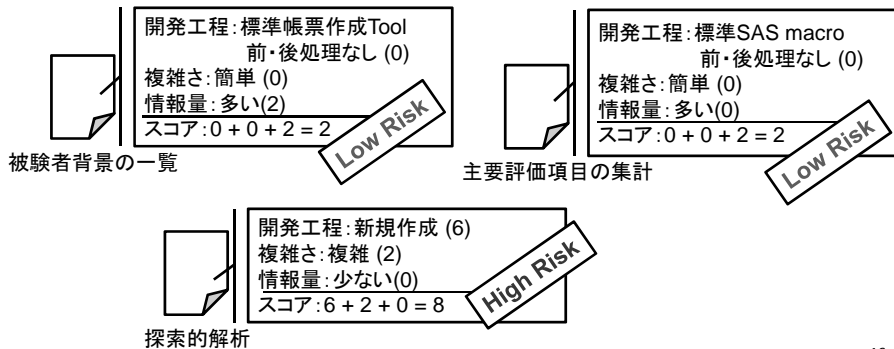
- リスク評価
 - スコア(リスクの算定)

スコア	内容	リスク
~ 3	ミスが混入する機会がほとんどなく、高品質な解析帳票を安定供給することが可能な状態	Low
~ 7	ミスが起こるとも限らない状態だが、ミスを防ぐための措置を取れる状態	Middle
~ 10	プログラムの処理を誤る危険が高く、その誤りを見つけ難い状態	High

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク評価

各解析帳票毎に、「プログラマ開発者の介入」、「解析要件・レイアウトの複雑さ」、「情報量」の程度をそれぞれ数値化し加点方式でリスクを算定する。



プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
解析帳票のバリデーションで可能な対策は限られており、数あるバリデーション方法から、リスクや帳票の特性に応じてバリデーション方法を選択する。
 - 実施可能な対策
 - チェックリスト (general, output specific)
 - テストコード
 - ダブルプログラミング
 - コードレビュー
 - クロスチェック

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - チェックリスト (General)
 - 手順や解析出力の特定の部分に着目して検査する方法で、プログラム開発プロセスやQCプロセス、レイアウトに関する一般的な情報を確認するための検査項目を設定し、その検査項目に従い合否を判定する事で、**解析出力の見た目の問題や手順の抜け・漏れを防止する。**
 - 重要なプロセス(手順)を確認する際に効果を発揮
 - 検査者の確認抜け・漏れをなくす事ができる
 - 記載内容に従って検査するだけで**検査者を選ばない**

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - チェックリスト (Output Specific)
 - 解析帳票毎に**注意すべき箇所を特定して**検査する方法で、解析出力で特に着目して確認すべき事項を検査項目として設定し、その検査項目に従い確認する事で、**解析出力の確からしさを担保**する。
 - Generalは全ての帳票に共通、Output Specificはその解析帳票に特化した検査
 - 記載内容に従って検査するだけで**検査者を選ばない**

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - ダブルプログラミング
 - 解析出力情報の**全件確認**を狙った方法で、2人のプログラマが**独立に作成した解析結果が整合**することで、**解析出力の確からしさを担保**する。
 - 解析要件・レイアウトが複雑で、出力情報量が多い場合に効果を発揮
 - 整合確認時は**電子的に比較**する事が出来るのが望ましい

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - テストコード
 - 解析出力情報の部分確認を狙った方法で、解析出力で特に注意すべき部分(ミスが起こり得る)のみを確認するための簡易プログラムを作成して、解析出力の確からしさを担保する。
 - 要件が複雑だが、目視可能な情報量、若しくは、情報量が多いが、同一処理の繰り返しにより出力が構成されており、一部の値が妥当であれば、その他の値も妥当であると判断されるような場合に効果を発揮する。ダブルプログラミングと比べ、出力体裁等の制約がないため、開発が簡単で効率的

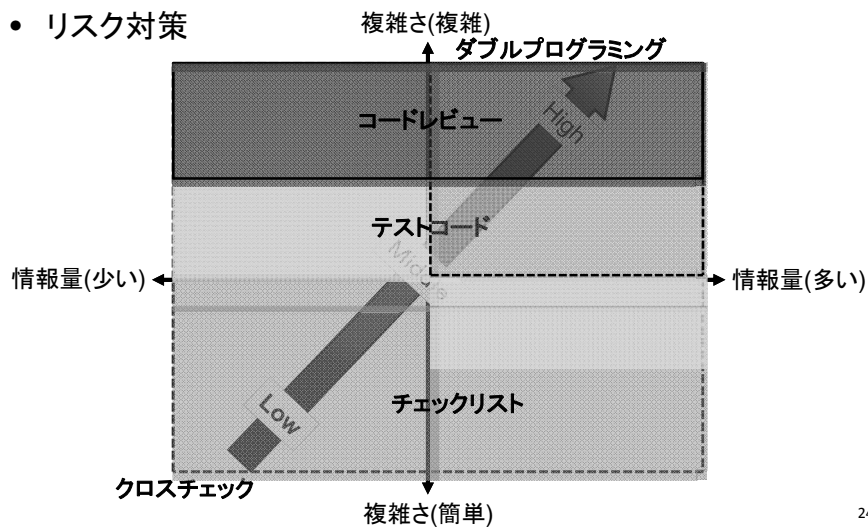
プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - コードレビュー
 - プログラムコードを見て、解析出力を導くアルゴリズム自体を検査する方法で、チェックリスト、ダブルプログラミング、テストコードでは検出できないような潜在的なミスを防ぐ事で、解析出力の健全さを担保する。
 - 当該試験の要件、SAS programに関する知識が検査者に要求される
 - プログラムのコーディング基準やコメント等がないと検査が困難を極める

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - クロスチェック
 - 複数の解析帳票に出力された同じ意味を持つ解析結果(値)同士の整合を確認する方法で、**別々の処理系統から同様の解析結果が得られることを確認することで、解析出力の確からしさを担保する**
 - 標準帳票作成Tool由来の帳票同士、標準SAS macro由来の帳票同士のように、同一処理系統から得られた解析結果を比較するのではなく、標準帳票作成Tool由来の帳票と、標準SAS macro由来の帳票というように、別の処理系統から得られた解析結果の整合を確認する

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント



プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - Low Risk
 - プログラム開発者(解析帳票作成担当者)がチェックリスト (General)に従い自己点検を実施する
 - Middle Risk
 - プログラム開発者によるチェックリスト (General)に従い自己点検に加え、要因特性(複雑さ、情報量)に応じたチェックリスト (Output Specific)やテストコード or ダブルプログラミングを設定し、QC担当者によるバリデーションを実施

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - High Risk
 - プログラム開発者がチェックリスト (General)に従い自己点検に加え、要因特性(複雑さ、情報量)に応じたチェックリスト (Output Specific)やテストコード or ダブルプログラミング、コードレビューを設定し、QC担当者によるバリデーションを実施

クロスチェックは、解析帳票開発工程と出力内容に応じて、検査に加える

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

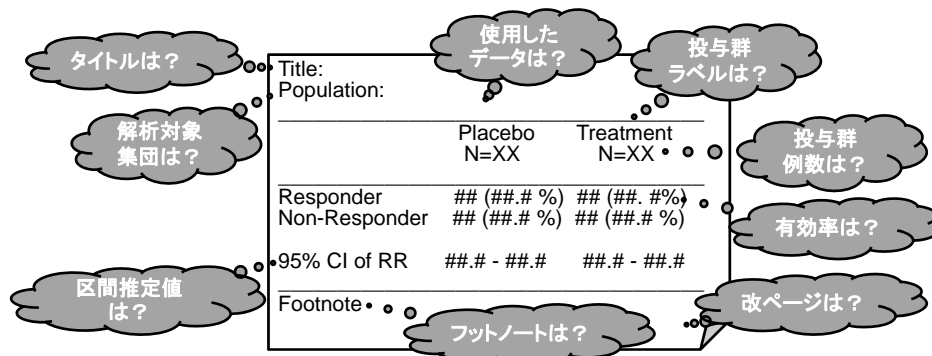
- まとめ
 - リスク分析で特定する要因は2~3程度に絞り込む
 - バリデーション方法の特性を理解し、リストとそのリスク要因に応じたバリデーション方法を選択する
 - 検証前に計画書中で解析帳票の品質を担保するゴール (バリデーション方法の選定と組み合わせ)をしっかりと定めておく

27

解析帳票を受入る立場でのリスクアセスメント

- リスク分析

検査対象の解析帳票に起こり得るミスの「発生度」と「深刻度」、「検知度」を評価する。



28

解析帳票を受入る立場でのリスクアセスメント

- リスク分析
 - 全ての解析帳票に対して容易に検査可能なものは、チェックリスト(General)として準備しておき、評価対象から除く。

Diagram illustrating a sample analysis report with various parts circled in red and labeled with 'X' and questions, indicating areas that should be excluded from evaluation:

- Title: (Titleは?)
- Population: (使ったデータは?)
- Placebo N=XX, Treatment N=XX (投与ラベルは?)
- Responder: ## (##. # %) (投与例数は?)
- Non-Responder: ## (##. # %) (有効率は?)
- 95% CI of RR: ##.# - ##.# (有効率は?)
- Footnote: (フットノートは?)
- 改ページは?
- 区間推定値は?
- 解析対象集計は?

解析帳票を受入る立場でのリスクアセスメント

- リスク分析
 - 発生度
 - 過去の試験で発生したミスを集積しているような場合、それらのデータを元に、集積していない場合は経験的に間違い易いかどうかで評価する。

Diagram illustrating a table of past information and a bar chart of error rates for various analysis items:

試験	解析内容	過去に発生したミス
Protocol A	被験者背景の一覧	改ページのミス
Protocol A	有害事象の集計	日本語の文字化け
Protocol B	主要評価項目有効率の集計	区間推定値の算出ミス
Protocol B	投与状況の集計	用量強度の算出ミス
Protocol C	主要評価項目有効率の集計	日本語の文字化け
Protocol C	投与状況の集計	服薬率算出のミス

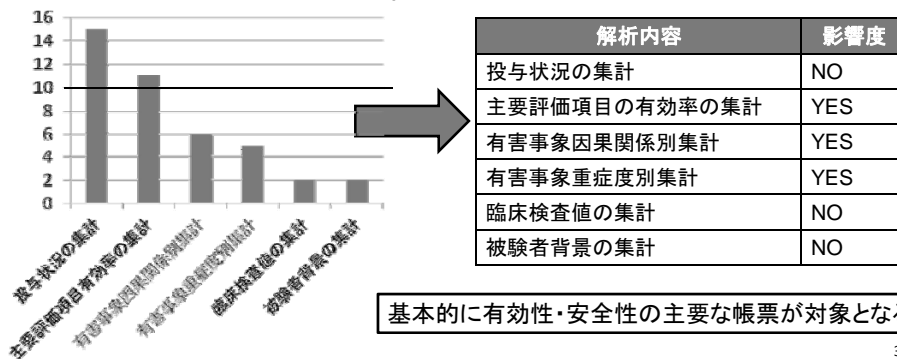
Bar chart showing error rates (%) for various analysis items:

- 投与状況の集計: ~15%
- 主要評価項目有効率の集計: ~11%
- 有害事象の集計: ~6%
- 区間推定値の算出: ~5%
- 用量強度の算出: ~2%
- 日本語の文字化け: ~2%
- 服薬率算出のミス: ~2%

解析帳票を受入る立場でのリスクアセスメント

- リスク分析
 - 深刻度

その解析帳票にミスが発生することで、他部署・会社レベルでの損害に影響しうるかどうかで評価する。



解析帳票を受入る立場でのリスクアセスメント

- リスク分析
 - 検知度

受入検査前のQC工程で検出し難いもの(統計に特化した解析であるかどうか)を元に評価する。

解析内容	影響度	検知度
投与状況の集計	NO	NO
主要評価項目の有効率の集計	YES	YES
有害事象因果関係別集計	YES	NO
有害事象重症度別集計	NO	NO
臨床検査値の集計	NO	NO
被験者背景の集計	NO	NO

解析帳票を受入る立場でのリスクアセスメント

- リスク評価
検査対象解析帳票で起こり得るミスを、「発生度」、「深刻度」、「検知度」を元にリスクを算定する。

発生度	深刻度	検知度	リスク
YES	YES	YES	High
YES	NO	NO	Middle
NO	YES	NO	Middle
NO	NO	YES	Middle
NO	NO	NO	Low

解析帳票を受入る立場でのリスクアセスメント

- リスク対策
受入検査で実施可能な対策は限られており、リスクや、帳票の特性に応じて受入検査方法を選択する。
 - 実施可能な対策
 - チェックリスト (general, output specific)
 - ピアレビュー
 - クロスチェック
 - テストコード

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - チェックリスト (General)
 - 過去のエラー情報や経験を元に、エラーの発生頻度が高い項目や、受入検査前のQC工程が適切に行われているかといった確認項目として列挙し、検査項目とする。
 - 専門知識を要するチェックがないため、必ずしも統計解析担当者が実施する必要はない

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - チェックリスト (Output Specific)
 - 過去のエラー情報や経験を元に、検査対象の解析内容に対応した発生頻度の高いエラーを検査項目として列挙し、検査項目とする。

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - ピアレビュー
 - 対象疾患領域の解析経験の豊富な担当者や、統計解析チームで解析出力をレビューする方法で、経験や専門性の側面からミスの発見に寄与する。

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - クロスチェック
 - 同じ意味を持つ解析結果(値)同士の整合を確認する方法で、プログラム開発者で実施するクロスチェックのように、処理系等の違いは問わない。

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - テストコード
 - 解析出力で特に注意すべき部分(ミスが起こり得る)のみを確認するために簡易プログラムを作成して、解析出力の確からしさを確認する。

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- リスク対策
 - Low Risk
 - チェックリスト(general)のみ
 - Middle Risk
 - クロスチェックが実施可能な場合、クロスチェックを実施。不可能な場合はピアレビューを実施する。
 - High Risk
 - クロスチェックが実施可能な場合、クロスチェック + ピアレビューを実施。不可能な場合はテストコード + ピアレビューを実施する。

プログラム開発者の立場でリスクアセスメント

- まとめ
 - チェックリスト(General)として、発生頻度だけに基づいた基本的なチェックを行う。
 - リスク分析は、受け入れる側にもたらす影響に基づいて、発生度・深刻度・検知度の3つの観点から実施
 - リスクの質に合わせるのではなく、リスクの高さに応じてより労力がかかるが精度が上がる方法を選択

今後の展望

- リスクベース・アプローチの効果の評価
 - 従来の品質保証にかかった工数と比較し、どのように変わったかを調査する
 - 従来の品質と比べ、どのように変わったかを調査する
- エラー情報の集積
 - 現在集積しているエラー情報(エラーディクショナリ)をどのようにリスクアセスメントにフィードバックしていくかを検討

今後の展望

- リスクの観点から標準化の推進
 - 試験毎のリスクを収集し、Middle~Highリスク帳票の解析内容を特定し、これらを標準化(レイアウトやプログラム)することでリスクを軽減させる措置をとる。