

製造販売後調査における解析業務の 図表・プログラムの標準化 — 製薬企業の視点から —

○守田 和央, 矢島 勉, 越水 孝
ヤンセンファーマ株式会社 生物統計部

Challenges in Data Standardization for PMS Statistics (Pharmaceutical Company side)

Kazuo Morita, Tsutomu Yajima, Takashi, Koshimizu
Biostatistics Department, JANSSEN PHARMACEUTICAL K.K.

要旨:

製造販売後調査において解析業務の標準化を図り、各調査を通じた共通のテンプレートを作成し、実装した。業務効率化と品質向上への効果は非常に大きく、解析準備・実施期間の短縮、コストの削減に繋がった。

キーワード: 製造販売後調査(PMS)、再審査、標準化、SASプログラム、マクロ、テンプレート、品質、CRO

＜本報告の構成＞

1. 背景と目的
2. 標準化事前準備
3. 製造販売後調査の解析業務における各標準テンプレートの特徴と効果
4. 標準化のインパクトと今後の展開

1. 背景と目的

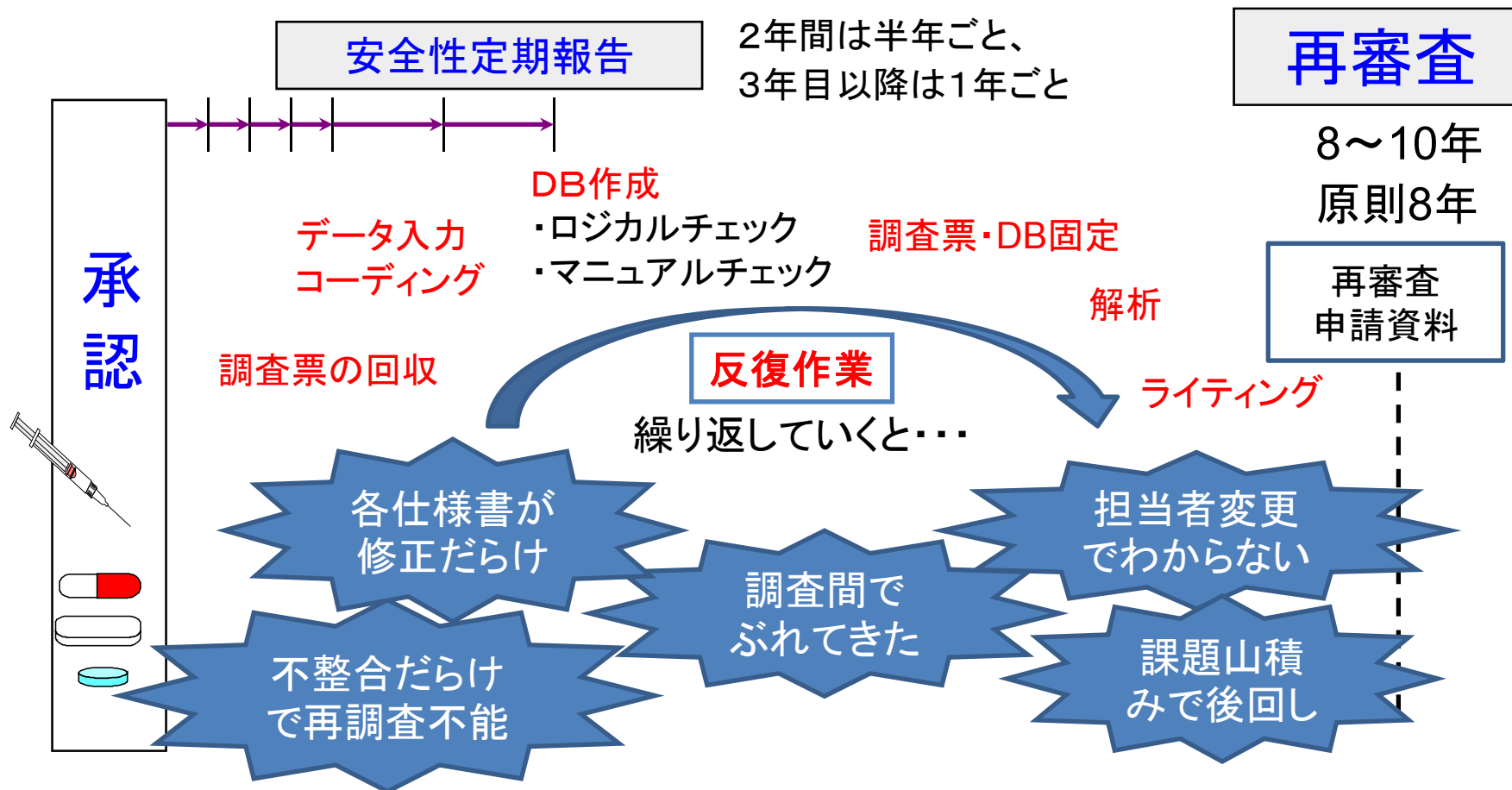
1. 背景と目的 試験と調査の違い

	試験	調査
規制	GCP (ICHに準ずる)	GPSP (日本独自)
実施方法	RCT/オープン	観察研究 (対照群なし)
実施条件	介入/短期	非介入/長期
同意取得 選択除外基準	有	無
症例数・集団	少ない・選択除外	多い・使用実態下
訪問	モニター (直接閲覧有)	実施部門 (MR等)
品質保証	監査	自己点検
当局報告	各試験終了時、承認申請時	半年or1年の安定報、再審査

⇒調査って、データをまとめるの、大変なのでは？

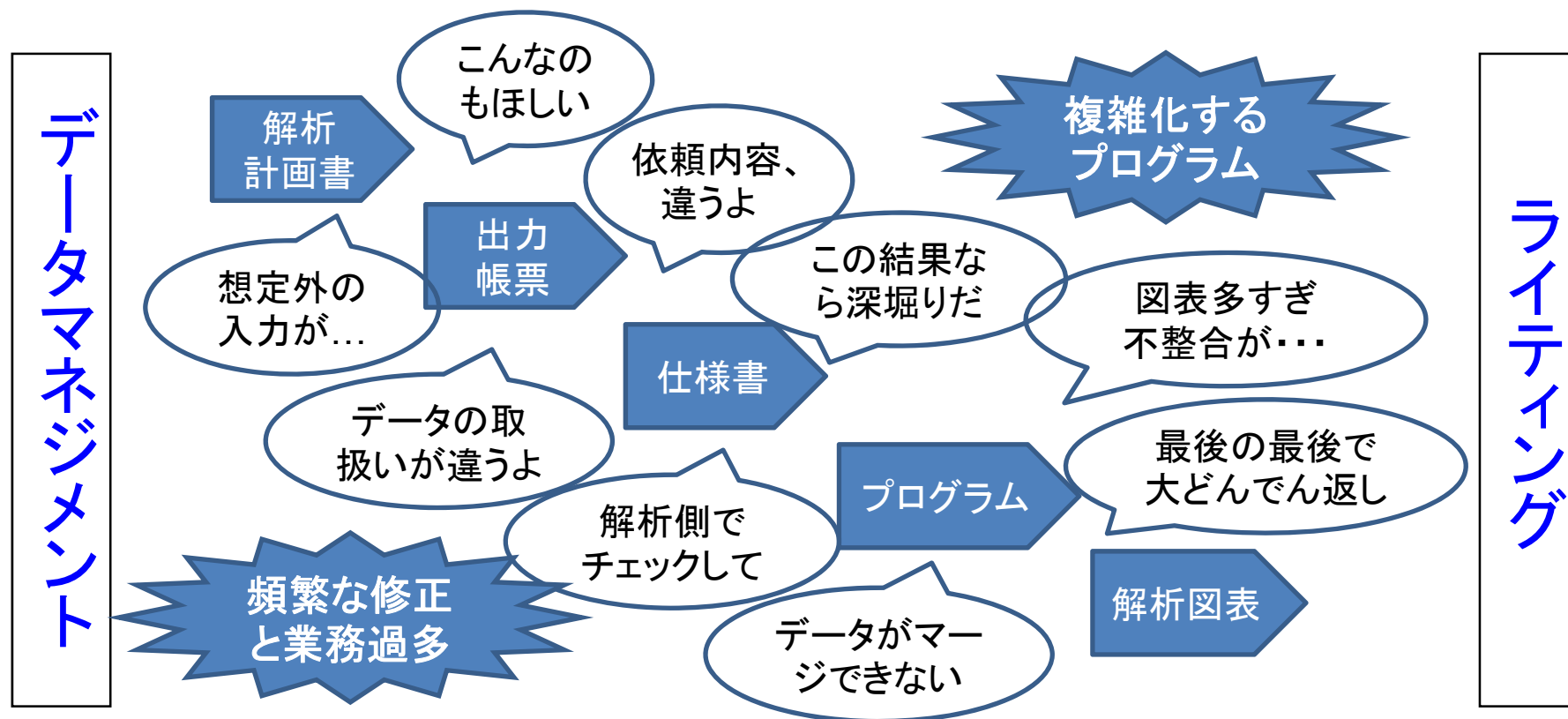
1. 背景と目的

PMSの現況・・・大変なんです！



1. 背景と目的

PMS解析業務に落とし込むと。。。



PMS解析業務に多大な労力とコストが発生!!

1. 背景と目的

課題解決へ向け：本発表の目的とゴール

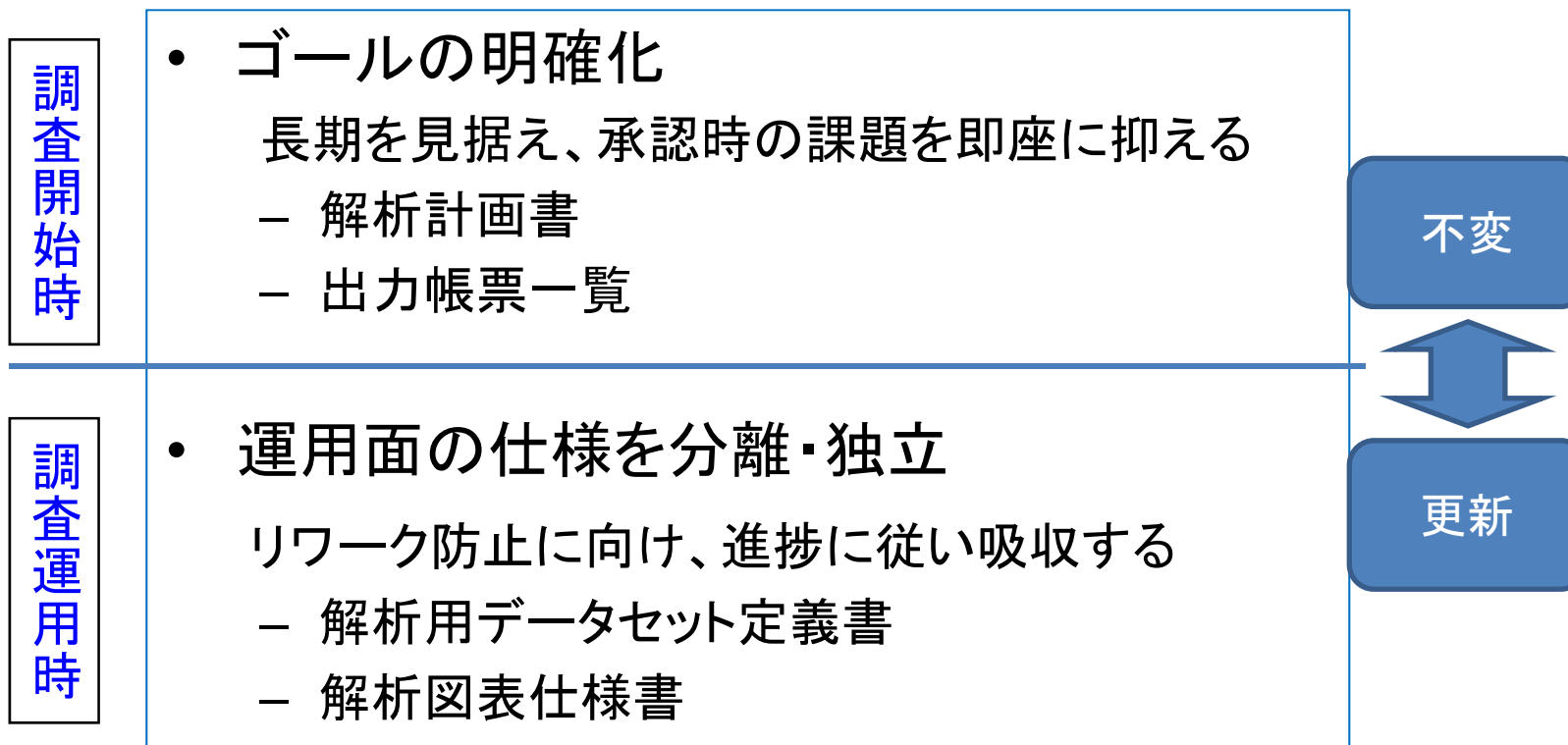
効果的に解析実施可能な環境を構築したい



- **PMS解析業務の図表・プログラムの標準化**
 - 解析業務の標準化を図り、共通のテンプレートを使用
 - 期待・効果：工数・コストの削減と品質向上
 - 手順書・計画書及び仕様書作成の工数が削減
 - SASプログラムの効率化、開発時間の短縮

2. 標準化事前準備 文書規定の整備

問題点: 調査・CROごとに解析に関する文書規定がバラバラ



2. 標準化事前準備

標準テンプレート作成に向けて

- 短期間で効果的に標準化する方法は？
 - PMS(GPSP)は日本独自の制度→前例・参考物がない
 - 通常業務と並行して作成するには？ →時間もない

- 委受託標準業務手順書
- 解析計画書
- 出力帳票一覧
- 解析用データセット定義書
- 解析図表仕様書
- 標準マクロ一覧

<CROへ委託>
受託実績から標準化を図る
直接的に効果を得られる
(コスト・品質・時間の短縮)

3. 製造販売後調査の解析業務における 各標準テンプレートの特徴と効果

- ① 委受託標準業務手順書(CROと締結する標準業務手順書)
- ② 解析計画書
- ③ 出力帳票一覧(図表の名称と図表のイメージ)
- ④ 解析用データセット定義書(データセット作成用SASプログラム仕様)
- ⑤ 解析図表仕様書(図表作成用SASプログラム仕様)
- ⑥ 標準マクロ一覧(解析業務の標準化に伴うSASプログラム管理仕様)

3. 各標準テンプレートの特徴と効果

① 委受託標準業務手順書

- CRO・調査ごとに業務手順書が異なる
 - プロセスが煩雑: 繰り返し確認業務が発生
 - 管理労力拡散: CROごとに手順を確認



- 委受託業務手順書の標準化
 - 成果物と業務手順の統一化
 - CRO各社での業務プロセスの整備
 - 高い品質のプロセス管理体制の実現
 - 自己点検等への一貫した対応



3. 各標準テンプレートの特徴と効果

②解析計画書

- PMSではICH-E9のような統計解析の独自規定はない
 - 製薬企業各社で解析に関する文書や実施方針は様々
 - 以前はデータ定義等も規定して数百頁→長期管理困難



- **目的: 長期運用に向け、承認時の課題を拾う**
 - 実施計画から課題抽出 ⇔ 解析計画の対応を記載
 - 再審査時に漏れなく解析 ⇔ PMS関係者間合意文書の位置づけ

3. 各標準テンプレートの特徴と効果

③出力帳票一覧 *ここからCRO委託

- 調査や個人にブレがあり、企業間で独自文化
- 修正項目があると関連帳票に影響が及ぶ



- 調査・個人間のブレ防止策と企業間の差異を吸収
 - (社内)調査間で共通して検討された帳票を精査
 - (CRO)受託経験ノウハウを集約し、標準的帳票を精査
- **修正・重複作業の削減に向けたテンプレート作成**
 - 様々な解析に柔軟に対応可能なように配慮

3. 各標準テンプレートの特徴と効果

③出力帳票一覧(要因一覧)

年齢のカテゴリを増やしたいな！

患者背景要因別の副作用発現状況

検討要因		症例数	副作用発現症例数(%)
全体		9999	9999
性別	男	9999	9999 (999.99)
	女	9999	9999 (999.99)
年齢(区分1)	~<30歳	9999	9999 (999.99)
	~<40歳	9999	9999 (999.99)
	~<50歳	9999	9999 (999.99)
	~<60歳	9999	9999 (999.99)
	~<70歳	9999	9999 (999.99)
	70歳≧~	9999	9999 (999.99)
...		9999	9999 (999.99)
		9999	9999 (999.99)

関連帳票(患者背景や要因別有効率)なども修正しなきゃ！！

解析項目とレイアウトを分離

レイアウト
同一仕様群

要因一覧

<同一仕様群>

- ・患者背景
- ・要因別副作用発現率
- ・要因別有効率

- ・性別
- ・年齢:区分1
- ・**年齢:区分2**
- ...

仕様を標準化

調査ごとに設定

レイアウトはそのまま、要因一覧に年齢区分を追加するだけでいいんだ！！

3. 各標準テンプレートの特徴と効果

③出力帳票一覧(可変項目)

有効性評価内訳の推移

可変項目1

改善度に加え、満足度でも集計しよう!

可変項目2

項目	時点	全般改善度			合計	
		改善	不変	悪化		
合計	投与後4週後	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999	
	投与後12週後	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999	
	投与後24週後	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999	
	最終評価	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999	
性別	男	投与後4週後	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999
		投与後12週後	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999
		投与後24週後	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999
		最終評価	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999
	女	投与後4週後	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999
		投与後12週後	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999
		投与後24週後	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999
		最終評価	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999 (999.99)	9999

前治療薬有無別に集計したいな!

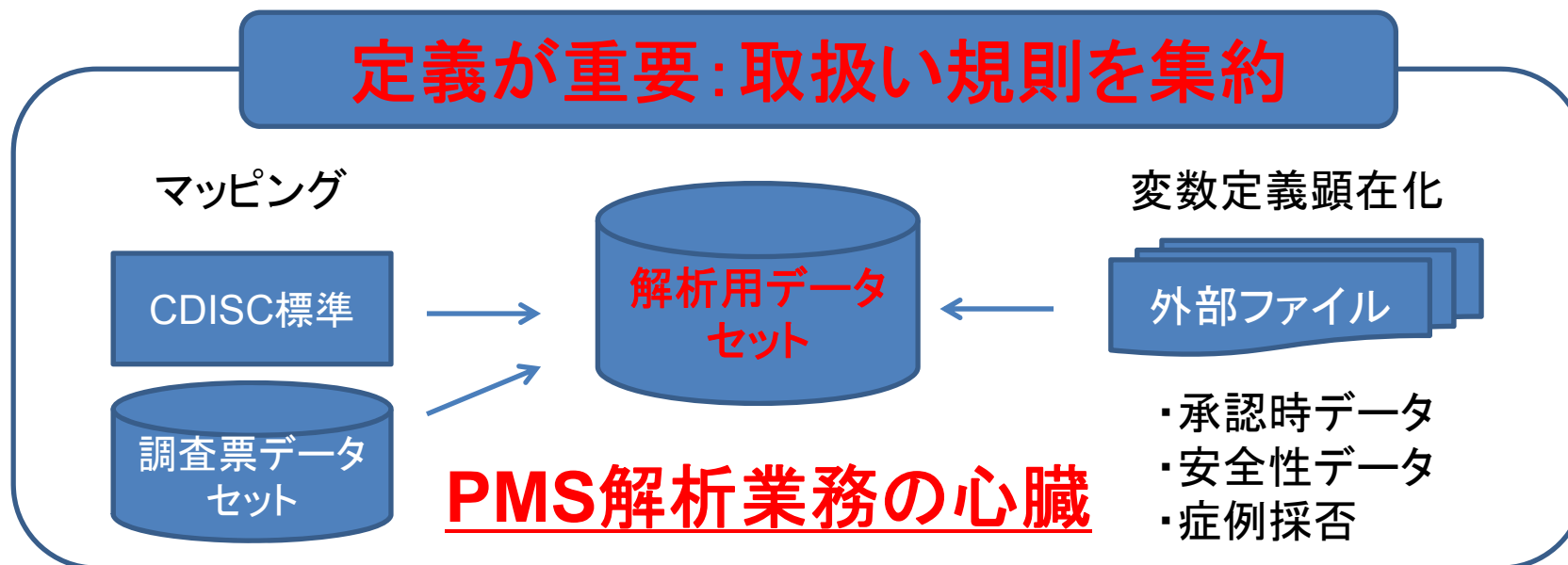
可変項目一覧
 1.満足、やや満足、やや不満、不満
 2.前治療薬(有、無)

- 可変項目を設定すれば帳票レイアウトは必然的に定まる
- 調査や個人におけるブレ防止と重複作業の削減

3. 各標準テンプレートの特徴と効果

④解析用データセット定義書

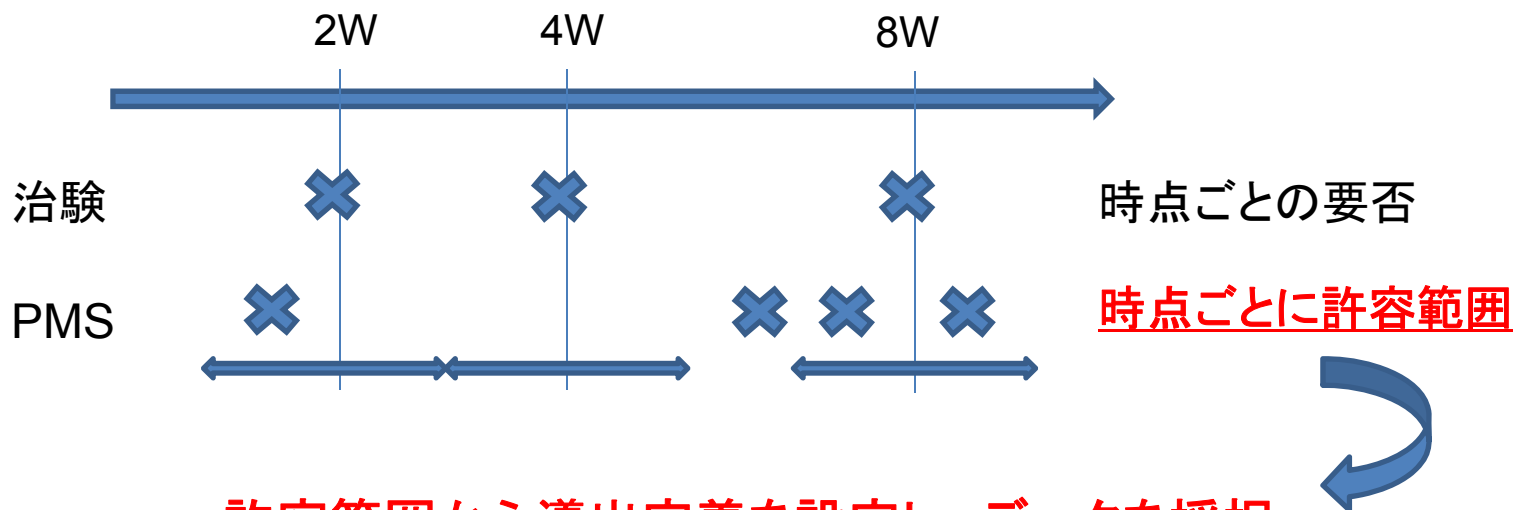
- ・ **使用実態下のデータであるため、不揃いデータが多い**
 - ・ 取扱い規則の設定を適切に行わないと、結果に大きく影響する



3. 各標準テンプレートの特徴と効果

なぜ、PMSで取扱い規則は重要なのか？

- 治験とPMSとの比較：許容範囲の定義（事例）



許容範囲から導出定義を設定し、データを採択

●週(△: ±3日 or ±7日)のデータ採択基準

- [投与開始日]+(●週×7)-△ ≤ 評価日 ≤ [投与開始日]+(●週×7)+△のうち、
- [投与開始日]+ (●週×7)に一番近いデータを採用
- 前後同じ日数にて重複した場合、早い(or 遅い)日付のデータを採用

3. 各標準テンプレートの特徴と効果

④解析用データセット定義書

重要な情報がプログラムに埋もれる

- データセット一覧(調査票、解析用)とコードリスト一覧
- データセットごとの変数定義

一般的な解析用データセット定義書

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 一般化取り決め事項 • 用語の定義 <ul style="list-style-type: none"> • 併用期間や過量投与 • 重篤、因果関係、新規性の取扱い • 症例・データの取扱い <ul style="list-style-type: none"> • 症例構成定義、特別な背景 • 欠損値の取扱い • 導出変数定義 <ul style="list-style-type: none"> • 年齢・投与期間の導出等 • 有害事象抽出ルール等 | <ul style="list-style-type: none"> • 全般事項 • 日付データの取扱い <ul style="list-style-type: none"> • 不完全日付の取扱い • 検査・評価時期データの取扱い <ul style="list-style-type: none"> • 期間の定義 • 許容範囲の定義 • 共通処理 <ul style="list-style-type: none"> • 事前処理やデータセット作成順 • 特別処理 <ul style="list-style-type: none"> • 論理式で規定できない場合 |
|--|--|

取扱い規則の記載を厚く⇔定義・処理の顕在化と標準化

3. 各標準テンプレートの特徴と効果

⑤解析図表仕様書：利便性を考慮

帳票ごとの解析仕様

- 解析仕様とプログラム仕様を分離
PMS関係者と解析仕様のみを検討
 検討結果をプログラム仕様に反映

Table1.1.1) 症例構成図

契約症例、登録症例を対象に、以下の解析項目について症例構成図を作成する。...

Table1.1.2) 調査票別解析対象症例数

...

プログラム仕様

3段構成

帳票レイアウト

同一仕様群帳票名

SASプログラム仕様

- 帳票レイアウトとSASプログラム仕様を1シートに併記

図表と変数の整合性を確認しながら効果的にSASプログラムを作成

3. 各標準テンプレートの特徴と効果

⑥標準マクロ一覧

- 業務標準化に伴い、SASプログラムの合理化が可能？
各CROにてSASプログラムの統一化が図られるはず

→ SASプログラムの顕在化と共有化

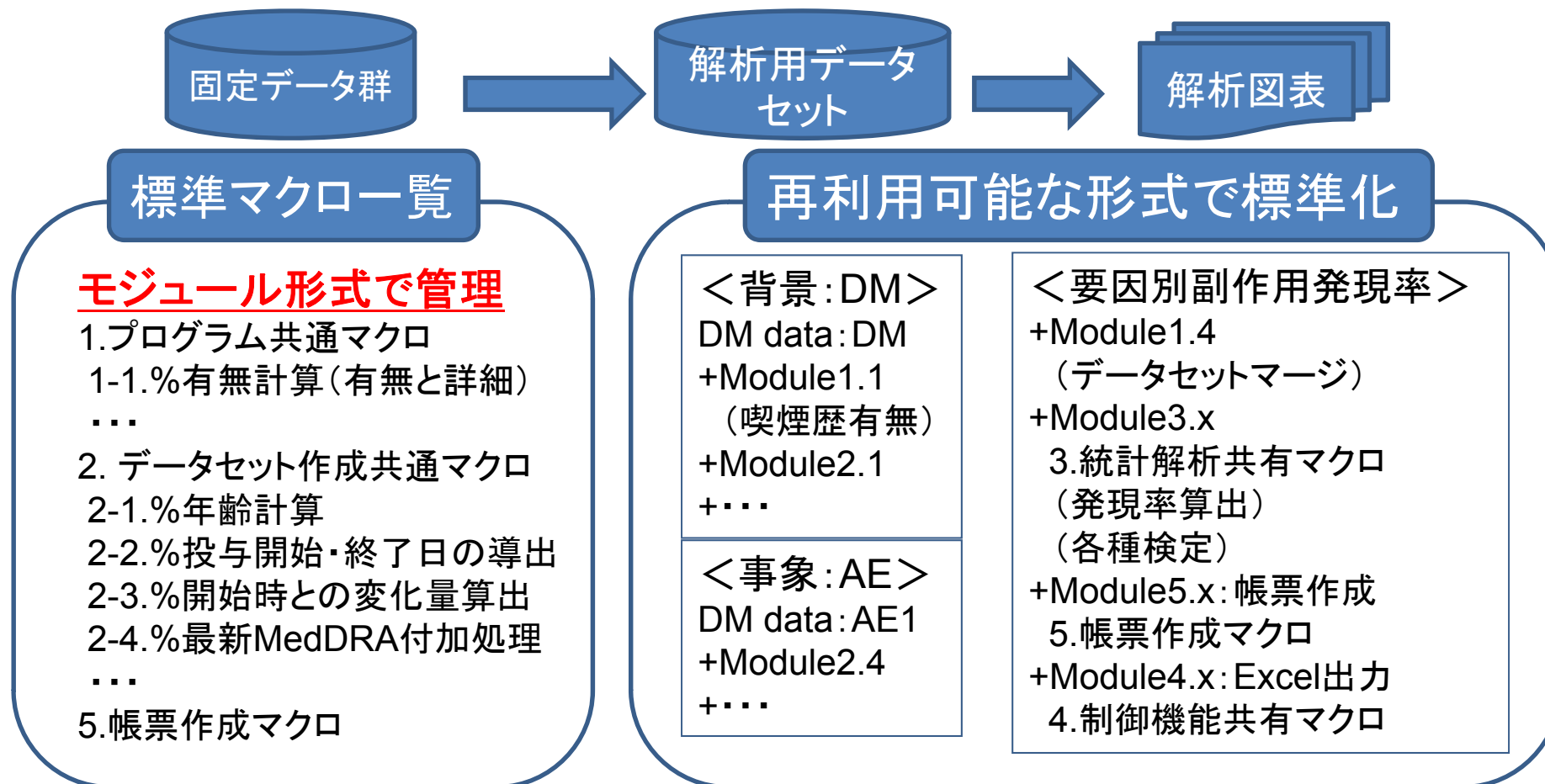


SASプログラムマクロをCRO内で活用

- データの取扱いや図表ごとにSASプログラムマクロを開発・維持
- SASプログラムと実行手順を分離・独立させて、モジュール化

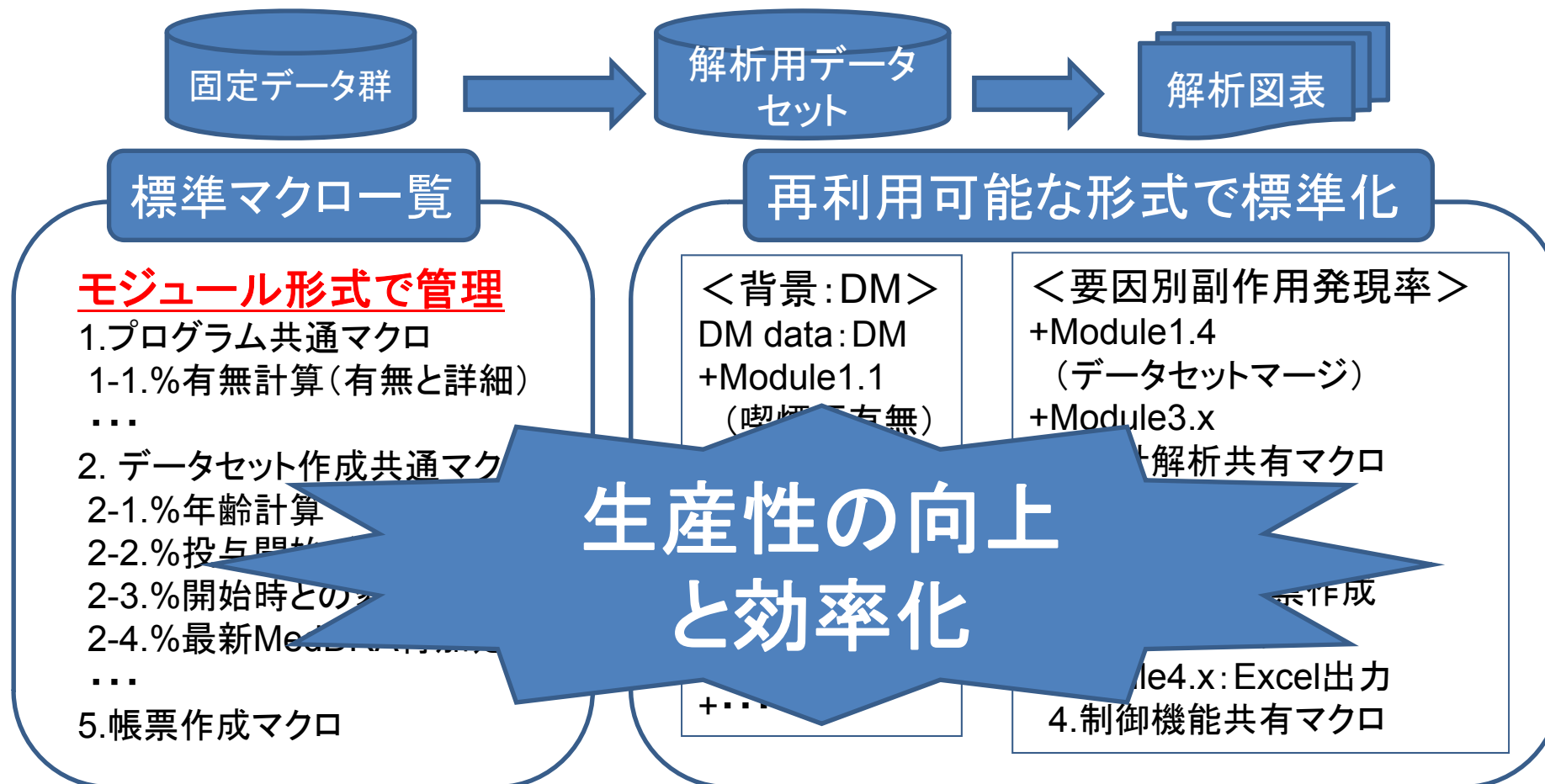
3. 各標準テンプレートの特徴と効果

⑥標準マクロ一覧(イメージ図)



3. 各標準テンプレートの特徴と効果

⑥標準マクロ一覧(イメージ図)



4. 標準化のインパクトと今後の展開

4. 標準化のインパクトと今後の展開

標準化	定量的効果	コスト削減率	定性的効果
標準テンプレート	<ul style="list-style-type: none"> 各仕様書作成の工数削減 各資料の確認作業の減少 解析業務期間の短縮 	25~30%	<ul style="list-style-type: none"> PMS関係者との業務時間短縮 各仕様書の品質向上
SASプログラム	<ul style="list-style-type: none"> プログラム開発時間の短縮 帳票作成工数を短縮 	25~35%	<ul style="list-style-type: none"> 長期の運用でも一定の品質を確保



工数・コストの削減 + 品質向上

4. 標準化のインパクトと今後の展開

まとめ

- 標準化業務の委託により、CRO側も企業側の視点から共に考える環境を構築できた。
- CROとの協業によりリワークを抑えるよう配慮し、コストの削減と品質向上に繋がった。
- PMSについて、今後は各企業内に留まらず、利便性のある効果的なアプローチについて関係各社で協業していくことは重要と考える。