



解析結果の品質確保 —総括報告書・申請概要書の図表について—

2001年7月27日 (SUGI-J 2001)

○植松 弓美子*・高橋 行雄*・淡路 直人*・高田 克也**

*日本ロシュ株式会社 医薬開発本部

**住商情報システム株式会社 ネットワーク・マネジメント事業部

本日のおはなし - Scope -

解析結果の品質確保といってもいろいろありますが、
ここでは、**総括報告書や申請概要書の掲載図表**に
焦点をあてて述べます。

SASの出力結果作成までのプロセスは品質確保されていることを前提
として、それ以降のプロセスについての話とします。



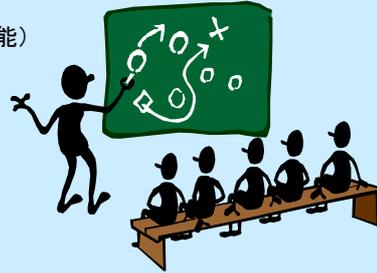
2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

2

本日のおはなし

- 今回の試みを行うことになったいきさつ
- 総括報告書と申請概要書
- 解析図表の総括報告書等への掲載方法の例, その利点・難点
 - SAS出力をそのまま使用せず(メデイカル)ライターが加工する場合
 - SAS出力をそのまま使用する場合 ←今回の試み!
- SAS出力をそのまま使用する場合の難点の対処法について
 - 総括報告書(概要書)検討会
 - 技術的な工夫(MS-WORDのリンク機能)
- SAS出力に必要な情報
- その他の工夫
- 今後の課題
- まとめ



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

3

今回の試みを行うことになったいきさつ

- Key Open後“3日間”で二つの総括報告書を作成し, その後“約1ヶ月”で申請しなければならない!



- データ固定後の作業をいかに軽減するか?
しかも品質は確保せねば!
作業は膨大だから効率よくしなくては!



- SASのTEXT出力をそのまま掲載しよう!



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

4

総括報告書および申請概要書

新薬申請の際に提出する必須文書

審査センターではこれら提出資料に基づいて新薬の審査

これらの文書作成の際に考慮すべきこと

1. 正確に(品質確保) 最も重要
2. わかりやすく(明示的)
3. 早く 見栄えか? どう整えるか
というかリソースの問題でもある



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

5

総括報告書等への解析結果の掲載方法

他社の報告(過去のSUGI-Jなどより引用)

- SASのTEXT出力をそのまま使用せず, MS-EXCELによる出力
- DDE機能によるMS-EXCELへの出力
セルがひとつ追加になっただけでも,
バリデーションも含めたプログラム改訂作業に工数が多くかかるのでは...

EXCELは“ユーザー”が
カスタマイズしやすい。。。

皆, ライターの要望に
応えるのに苦勞して
いるようだ。。。



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

6

総括報告書等への解析結果の掲載方法



弊社の過去の例

- (メディカル)ライターによってMS-WORDの表で作り直す
- 解析結果のSASデータセットからMS-EXCELに未加工で出力したものを(メディカル)ライターが整形する

最終的に総括報告書に掲載された図表の確認は、統計担当者が作成したオリジナルのSASによるTEXT出力との読み合わせによる

→確認の工数がかかるだけでなく、統計解析図表が統計担当者の手を離れて自由に加工されることが可能であり、

統計解析の責任者である

統計担当者がその保証をしかねる！

最大の問題！

2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

7

SASシステムの出力をそのまま使用せず メディカルライターが加工する場合

- 利点
 - (メディカル)ライターが**自身の手で好みの図表**にできる
- 難点
 - **手作業によるミス**が発生する可能性がある
 - **再現が容易でない**(手作業の部分)
 - データ固定後に(メディカル)ライターによる図表の加工が行われ、**作業の前倒しができない**
 - 元のSAS出力との**読み合わせによる整合性の確認作業**が必要である

→**データ固定後の作業時間が多く必要！**



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

8

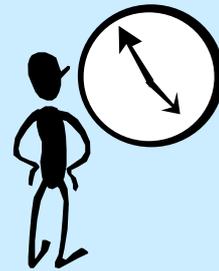
SASシステムによるTEXT出力をそのまま使用する 場合

今回の試み

- 利点
 - 図表作成の作業工程に手作業が入らない
(手作業によるミスがない)
 - 再現(SASプログラムの再実行による)が容易である
 - 正しく貼り付けられているかの確認は、基本的に出力ファイル名と実行日時のみ確認でよい(確認が容易である)

→ データ固定後の作業時間の短縮が可能

- 難点
 - (メデイカル)ライターが
自身の手で好みの図表にできない



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

9

SASシステムによるTEXT出力をそのまま使用する 場合の難点の対処について

ライター自身の手で
好みの図表にできない

総括報告書や概要書へ記載する内容、
および使用する図表の具体的な体裁
について打ち合わせを行い、
総括報告書・概要書作成に関与する
メンバー(メデイカルライターを含む)
の合意を得る



- 試験開始段階で、図表サンプル(イメージ)を添付した解析計画書作成
- 試験開始段階(プログラム開発前段階)より総括報告書(概要書)検討会実施

2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

10

総括報告書(概要書)検討会

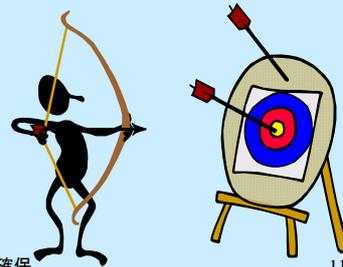
- 少なくとも総括報告書の本文や申請概要書に使用する図表(重要度高)については, 早い段階で細部まで確定

本文に掲載する図表は特にわかりやすく整っていることが要求される
→プログラム開発には時間を要する→早期確定

図表の優先順位→プログラム開発

総括報告書や申請概要書の骨子が決定していることが大前提

→総括報告書, 申請概要書の
Front-loading(前倒し)



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

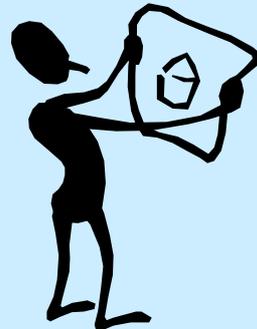
11

総括報告書(概要書)検討会

- 総括報告書(概要書)検討会は, 数回行い, 掲載図表(SASの出力)についても確認をする

結果にともなう追加以外は,
原則的にはマイナーチェンジ でありたい

例えば, Last chance meetingをもって確定。
関与するメンバー全体の意識, 理解が必要。
なかなか確定できないのは
図表の形式より内容的なものだった。



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

12

総括報告書(図表)検討会のタイミング とプログラム開発の一例

理想的には
プロトコール確定前

時期	本文掲載		Appendix (14章)		追加	
	プログラム	検討会	プログラム	検討会	プログラム	検討会
試験 開始時	開発前	図表の確定	開発前	図表の 大まかな確定		
CRF 入手前	開発済	図表の確認 (Test data)	開発中	図表の確定		
CRF30% 入手時	開発済	図表の確認 結果レビュー	開発済	図表の確認 結果レビュー		
CRF70% 入手時	バリデーション中	図表の確認 結果レビュー				追加の必要性 検討
CRF90% 入手時	バリデーション済	図表の確認 結果レビュー	バリデーション済	図表の確認 結果レビュー	開発済み	図表の確認
CRF100% 入手時	バリデーション済	結果レビュー	バリデーション済	結果レビュー	バリデーション済	結果レビュー

レビュー結果に基づく
追加

2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

13

図表の早期確定によるプログラミング上の利点

早期に図表の形式が確定できたため、
バリデーションも考慮した計画的なプログラム開発
を実施できた
(バリデーションしやすいプログラミング、マクロ化など)

受け身でなく
戦略的な仕事
の仕方...

いいかたを換えれば、
バリデーションも完了したSAS出力結果を
総括報告書に直接掲載するためには、
総括報告書作成のFront-loadingが必須



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

14

技術的な工夫:MS-WORDによるリンク貼り付け

- MS-WORDのリンク機能によりSAS出力ファイルを総括報告書へ貼り付け
→SAS出力ファイル更新時,
 リンクの更新のみで最新ファイルに差し替え可
- **総括報告書のレビューを数回行う上でも有用**
レビューのタイミングに合わせてリンクを更新することにより最新の結果の参照可
- **最終的に解析結果が確定した後,**
総括報告書を確定前にリンクを更新

(総括報告書確定時, リンク解除)

ボタンひとつ!



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

15

ファイルのリンク貼り付け:MS-WORD“挿入”より,“ファイル”を選ぶ

貼り付けたいファイルを選ぶ

“ファイルヘリンク”をチェック

2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

16

リンクの更新: MS-WORD“編集”より, “リンクの設定”を選ぶ

更新したいファイルを選ぶ

“今すぐ更新”をクリック

2001/7/27 SUGI-J2001 解析結果の品質確保 17

品質確保のためにSAS出力に必要な情報

- 総括報告書・申請概要書に使用された図表の品質確保に必要な情報
 - SASの実行日時, ファイル名などの「製造記録」
- これらの情報をすべてのSAS出力に標準的に表示
- 総括報告書, 申請概要書にもそのまま保持
 - 図表の確認・再現が容易
 - かつ, 信頼性も高い

重要!

2001/7/27 SUGI-J2001 解析結果の品質確保 18

SAS出力に付加した情報(記録)

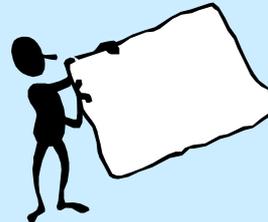
- 実行日時
- 実行ファイル名(プログラムのステータス*を示すディレクトリも表示)
- 出力ファイル名
- 図表タイトル
- 解析対象集団
- 必要に応じて検定方法や特殊処理に関する説明

出力結果より現在のプログラムのステータスがわかる。

* ステータス: プログラム開発段階, QA段階, QA完了段階(バリデーション完了)の3つの状態 (参考: "佐々木徹也/日本ロシュ, 臨床データにおけるSASプログラミング/バリデーション, SUGI-J2000 論文集")

最近では, 以下の情報も表示

- 出力の全ページ数
- 出力の該当ページ数



出力ファイルの例(表)

解析内容: / (Ro -) / jv / Phase3 TREATMENT
 解析対象: ITT1 期間

(時間) (a)	Placebo N= 130	Ro - 75mg bid N= 122
N	130	121
平均	120.9	97.8
標準誤差	9.1	8.1
中央値	93.3	70.0
最小-最大	3.1 - 462.8	0.0 - 463.1
中央値の95%信頼区間	73.2 - 106.2	53.8 - 85.9
p値 (b)	NA	0.0216
中央値の差の信頼区間		-5.1 - 48.5

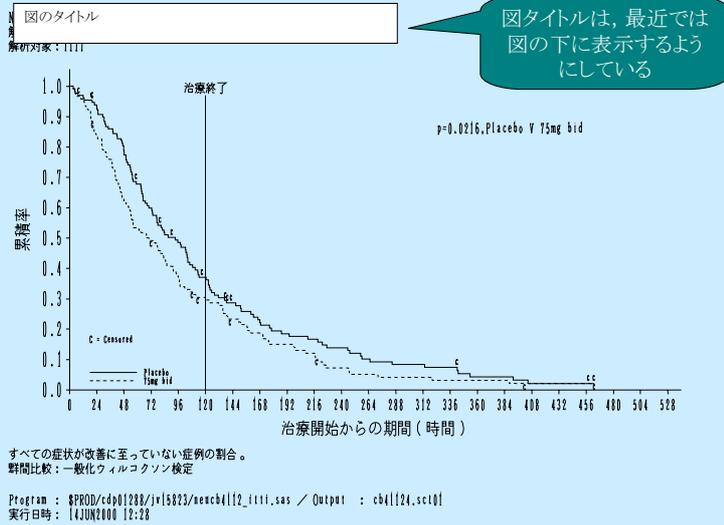
縦罫線は
なくした

(a) 治験薬投与開始からの時間
 (b) 群間比較: 一般化ウィルコクソン検定
 NA: 該当せず

最近ではアンダーバーの使用により, 罫線をつないでいる

Program : \$PROD/cdp01288/jv15823/neucb4111_itti.sas / Output : neucb4111_itti.out
 実行日時 : 14JUN2000 12:33

出力ファイルの例(図)



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

21

その他の工夫

- 出力ファイルリストの工夫
 (メディカルライターが必要な図表を簡単に参照・検索可)
- タイトル・フットノートの一元管理(プログラムとは別)
 特殊データの取り扱いなどデータレビュー後に
 (結果に伴って)
 表現を改訂することがあるため、
 改訂を行いやすくした



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

22

今後の課題 1

- SAS バージョン8のODS機能を用いることも検討
今回の報告は、UNIX上のSAS バージョン6.12による
- 整形作業を可能な限りなくす
オブジェクト(図)は、貼り付け後にメディカルライターにより大きさの調整が行われていた
リンクの更新をすると元の大きさに戻ってしまう



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

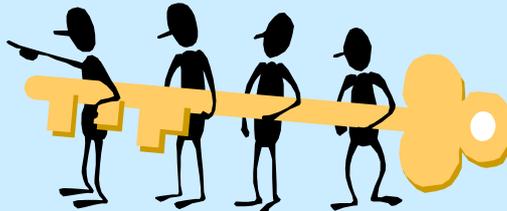
23

今後の課題 2

特に患者背景、
安全性など

- 出力の標準化(出力図表カタログの作成)
- 出力ファイル名の整備(ファイルを検索しやすい)
- 出力ファイルを管理する環境の整備

- **組織的なFront-loading体制**



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

24

今回の試みのまとめ

- SASの出力を総括報告書や申請概要書にそのまま使用
→ 図表作成に手作業が入らなくなり、ミスが入る要因減少
- SAS実行日時、ファイル名などの記録の表示
→ 確認や再現が容易。信頼性も高いと考える



SASの出力結果作成までのプロセスは
品質確保できていることを前提として

これらを総合して、総括報告書や申請概要書の解析結果で
ある図表の品質確保ができたと考える

2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

25

今回の試みによる全体的な効果

今回の試み(SAS出力の直接貼りつけと様々な工夫)

→ 作業の効率化(計画的),

データ固定後の図表に関する作業時間が短縮

→ メディカルライター, 統計担当者ともに,

内容そのもののレビューに集中することができた

→ 総括報告書, 申請概要書の

文書全体の品質向上!

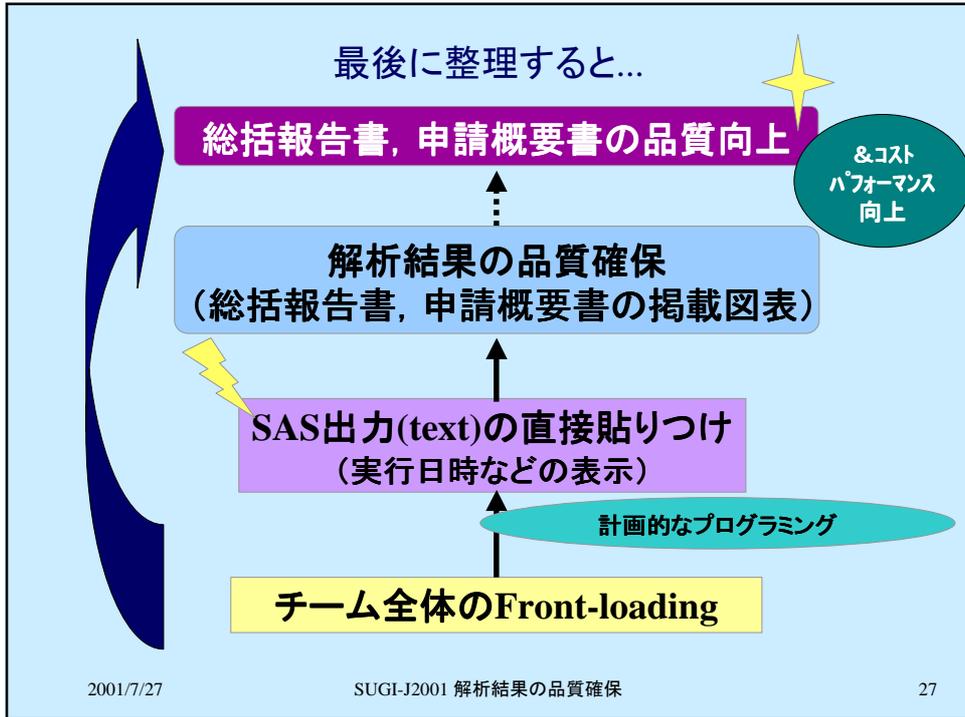
コストパフォーマンスの向上!



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

26





EXCELかTEXTか？

- EXCELはデータに依存するところが多い
例: 有害事象の事象名別の集計
→ Front-loadingができない
改訂の工数がかかる
- シートの保護をつけても, , ,
グラフ等の作成が可能である
WORDへ貼りつけた後加工できる
コピーすれば加工できる
→ EXCELはTEXTよりも汎用性が高いがために加工しやすく, 加工されやすいのでは？



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

29



TEXTでも誤って変更されないか？

- 総括報告書や概要書を確定する直前にリンクの更新をかければ最新の出力に挿し変わる。
- 管理方法や, 運用上のルールで対応可能と考える。
- 今後SASバージョン8ではODS機能が使えるので, PDFやHTMLでの提供も考えたい。



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

30



見栄えについて



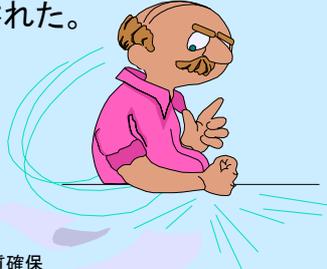
- SASのTEXT出力で、読みづらいとかイメージしづらいという意見はなかった。
(単に縦罫線がないだけのことでは?)
- たしかに、プロシジャの出力をそのまま掲載するとわかりにくいものはあるかもしれないが、SASプログラムでわかりやすく整えれば問題なかった。
- TEXT出力のままでも承認をとるうえでは何の問題もなかった。→ TEXTで十分
- **見栄えよりも“正確さ”。必要なのは“わかりやすさ”。**

2001/7/27
SUGI-J2001 解析結果の品質確保
31



図表中の日付について

- 総括報告書は抵抗がなかったが、申請概要書については抵抗があった。
- 抵抗の理由は、“前例がない”、“普通は日付やファイル名はない”→確固たる理由なし
- 日付があったほうが信頼性が高い、審査センターにも受け入れられることを説明し、理解された。

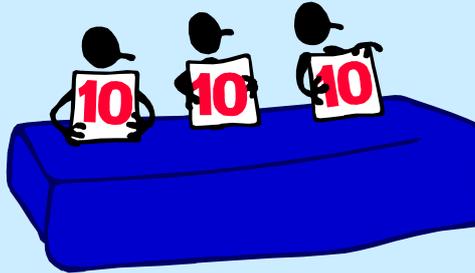


2001/7/27
SUGI-J2001 解析結果の品質確保
32



日付が最新であることの確認

- SASの実行日時は、チームと合意して決定した。
- 一括実行すれば、実行日時が特定できるので確認は容易。
- 逆に、日時がなければどうやって確認するのか？



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

33



タイトル、フットノートの管理

- SASの解析プログラムより、プログラム名をキーとしてタイトル、フットノートをデータとして読み込んでいる。
- タイトル、フットノートは、ファイルリストとともに、MS-ACCESSにて管理している。
- ファイルリストに一致するプログラム名がなければSASの解析プログラムにてエラーとなるのでわかる。
- 図表の確認時にも確認可能。



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

34



プログラム、データセット、出力ファイルの管理

- プログラム: UNIX上のバージョンコントロールツールにより管理。SUGI-J2000の佐々木/ロシュの論文を参照
- データセット: データベース上のデータは、標準形式のSASデータセットに変換し保管
- 出力ファイル: 文書管理システムにより管理する方向ですすめている



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

35



トータルコストは増えたか減ったか？

- 統計部門(統計担当者, プログラマー), 他部門(ライターなど)ともに, Front-loadingによりデータ固定前のコストは増えたが, データ固定後は減ったと思う。
- トータルコストは, 同じ状況下で2通りやったわけではないのでわからない。今回は最初の試みであり極端に削減できたとは思えないが, 今後の繰り返しや標準化により削減可能と考える。
- 少なくとも, 今回の試みによりコストパフォーマンスは上がった。



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

36



図表のイメージを考えるのに 時間がかかる？

- プロトコル作成段階で、主要なものについて、何をどう示すのか、決めておくことが最も効率的な試験を行うことができると思う。
- 総括報告書や申請概要書作成のFront-loadingは、プログラミングだけでなく、文書全体いや、試験自体の品質向上につながると思う。
(早い段階で焦点を絞れるので、いいものができる。)



2001/7/27

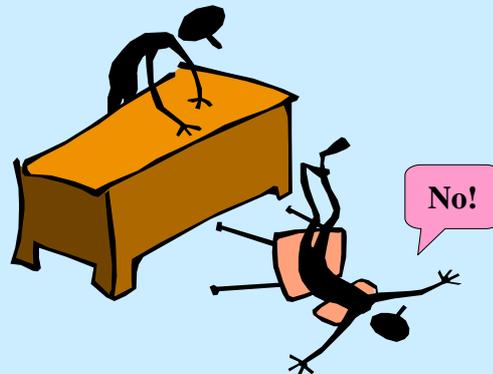
SUGI-J2001 解析結果の品質確保

37



最後にプログラムを作るほうが早い？

- 最終的な段階でのプログラムの新規作成は、時間にも追われており計画的な開発ができない。
- 特にバリデーションの面で工数が多くかかる。



2001/7/27

SUGI-J2001 解析結果の品質確保

38