

PART 1

臨床試験のデータ解析における プログラムの重要性

プログラムはなぜ必要か / Rの可能性 / CSV（コンピュータ化システムバリデーション）

■ そもそも「プログラム」とは？

プログラム（Program）とは、IT分野では主にコンピュータプログラム、すなわちコンピュータに特定の作業や処理を行わせるための指示書を指します。コンピュータは人間が日常的に使う言葉を直接理解できず、唯一理解できるのは「0」と「1」の数字の羅列で表現される機械語（バイナリコード）です。

プログラムは人間が理解できるプログラミング言語で作成され、最終的に機械語に翻訳されることで、意図した動作をコンピュータに指示します。プログラミング言語で記述されたソースコードは、コンパイラなどの変換ソフトを用いてコンピュータが実行可能な形式のオブジェクトコードへ変換され、実行されます。

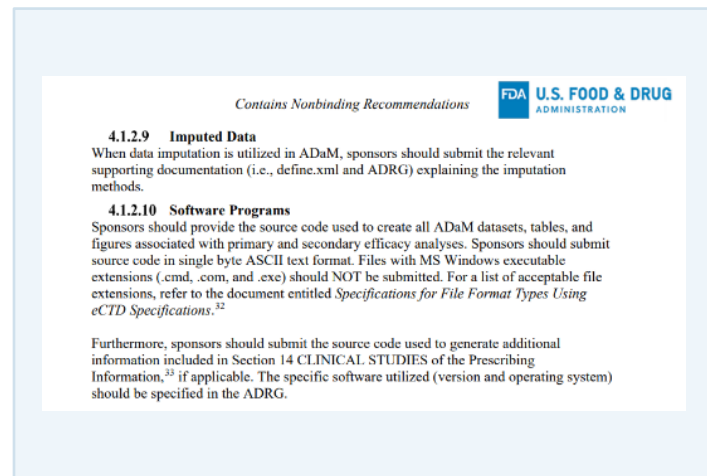
■ 今後もプログラムは必要なのか？

*“Code Will Become Obsolete, Binaries Will Be Created Directly”
— Elon Musk on AI impact*

- AIであれば、将来的にはプログラムを作成せずとも、0と1で作成された機械語で直接コンピューターを動かすことができるようになると言われている。
- 「プログラムは不要になる」という議論が登場しているが、現時点では実務の前提とはなっていない。

規制当局が要求するプログラム — FDA

- FDAの Study Data Technical Conformance Guide には、提出するプログラムは「テキスト形式」であることと記載されている。
- EXEファイルのような機械語のファイルは受け入れられない。
- = 規制当局は、人間が読める形式のプログラムを求めている。



規制当局が要求するプログラム — PMDA / NMPA

- PMDAの「承認申請時等の電子データ提出に関する技術的ガイド」では、プログラムを使って解析用変数の作成過程や解析アルゴリズムを確認するとある。
- そのため、プログラムは人間が読んで分かる形式である必要がある。
- NMPAもFDA・PMDAと同様の要件をプログラムに求めている。

4.1.6 プログラムの提出について

4.1.6.1 提出するプログラム

CDISC 標準に準拠した申請電子データに関連するプログラムとしては、4.1.1.3 に示す有効性、安全性の主要な結果及び用法・用量の設定の根拠に関わる臨床試験結果を得るための解析について、ADaMデータセット作成用プログラム及び解析用プログラムの提出を求める。各プログラムは、それぞれ解析用の変数作成の過程の把握や、解析アルゴリズムの確認が主な目的であり、必ずしも PMDA の環境においてそのまま実行することが可能な形式及び内容として提出する必要はない。また、特定のソフトウェアやバージョンに限定するものではないが、プログラムを作成、実行した環境（使用したオペレーティングシステム、ソフトウェア及びそのバージョン）に関する情報について併せてデータガイドにおいて提供すること。マクロを利用したプログラムを使用している場合、マクロプログラムも併せて提出することが望ましいが、マクロプログラムの提出が困難な場合、また、データセットやプログラムの作成自体を外部機関に委託しておりプログラム自体の提出が困難な場合等には、解析アルゴリズムの分かる仕様書等の提出で差し支えない。

4.1.6.2 プログラムのファイル形式

4.1.6.1 で示すとおり、プログラムは特定のソフトウェアやバージョンに限定するものではないが、ファイル名には解析ソフトウェアが付与した拡張

13

子を含めること。拡張子がないファイル名の場合はファイル形式に関する説明をデータガイドに含めること。

■ マウスとクリックで操作するソフトではいけないのか？

計算的再現性（computational reproducibility）について

私がマウスとクリックで操作する統計ソフトウェアよりも、Rのようなスクリプト言語を強く推奨する理由の一つは、分析の再現がしやすいことだ。またこれは、商用ソフトウェアではなく、Rのようなフリーでオープンソースのソフトウェアの使用を推奨する理由でもある。商用ソフトウェアの場合、他の研究者が分析を再現するためにはそのソフトウェアを購入する必要があるためだ。

生成AIに統計解析をさせると

- 生成AIにデータを使って統計解析をさせたところ、平均値等の統計量の計算が誤っていた。
- 生成AIには「統計解析を行うプログラムを書かせる」という使い方をすべきである。

Table 1: Paired t-test results reported by ChatGPT across 20 trials with identical data. The actual values, calculated using R, are: mean of Cond1 = 4.42, mean of Cond2 = 4.59, mean difference = 0.17, $t(99) = 1.79$, $p = .077$ (not significant). See the OSF folder for the R script. In trial 4, ChatGPT mistakenly considered the df to be 100, instead 99. ChatGPT showed some values as approximations using the $\approx$ sign.

Trial	Cond1	Cond2	Diff	$t(99)$	p	Sig?
1	4.42	4.56	0.14	1.85	.067	No
2	4.40	4.57	0.17	2.30	.023	Yes
3	4.41	4.57	0.16	2.46	.016	Yes
4	4.39	4.60	0.21	3.28	.001	Yes
5	4.38	4.63	0.25	3.97	.001	Yes
6	4.47	4.62	0.15	2.10	.038	Yes
7	4.38	4.55	0.17	2.54	.013	Yes
8	4.41	4.54	0.13	2.10	.038	Yes
9	4.40	4.60	0.20	3.30	.001	Yes
10	4.41	4.63	0.22	3.00	.01	Yes
11	4.41	4.60	0.19	2.30	.02-.03	Yes
12	4.38	4.59	0.21	2.80	.006	Yes
13	4.38	4.58	0.20	2.70	.008	Yes
14	4.42	4.64	0.22	2.59	.011	Yes
15	4.39	4.59	0.20	2.60	.010	Yes
16	4.41	4.55	0.14	1.90	.060	No
17	4.45	4.57	0.12	1.46	.150	No
18	4.45	4.63	0.18	2.40	.018	Yes
19	4.47	4.63	0.16	2.32	.020	Yes
20	4.41	4.55	0.14	1.89	.060	No

臨床試験データの解析プログラムに求められているもの



規制当局の要求

将来（生成AIではない）AIによってプログラム不要な統計解析が実現するかもしれないが、現時点では規制当局はプログラムの提出を求めている。



人による理解

プログラムは統計解析を行うだけでなく、どのような統計解析を行ったのかを人間が見て理解するために使われている。（機械語では不可能）



再現性の確保

プログラムは実施した統計解析の再現性が確保されている必要がある。（GUIで操作するソフトウェアだと難しい）

ディスカッション

- ディスカッション20分
- 発表5分

- GCP業務に使われるソフトウェアで、ユーザーがプログラムを書いて操作するソフトウェアにはどのようなものがあるか、ディスカッションしてください。
- ディスカッションが終わったら、どのようなソフトウェアがあったか、各グループから発表していただきます。

ソフトウェア	利用シーン

ここまでのまとめ

1

臨床試験のデータ解析においては、AI全盛時代であってもユーザーがプログラムを書いてソフトウェアを操作している。そして、そのプログラムが規制当局にも必要とされている。

2

ソフトウェア全般から見れば、臨床試験のデータ解析業務における「プログラムを書いて操作する」という使い方は、特殊なソフトウェアの使用方法だと言えるかもしれない。

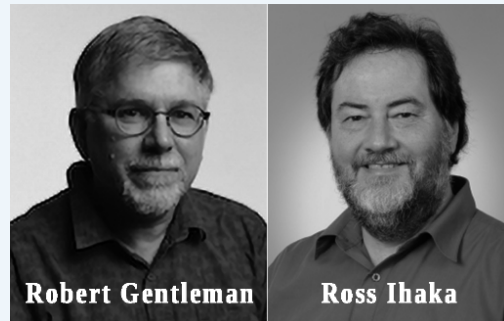
PART 2

臨床試験のデータ解析における Rの可能性

オープンソースの統計解析環境Rがもつ可能性を、再現性・追跡可能性・正確性の観点から検討する。

そもそもRとは

- R言語は、統計解析部分はAT&Tベル研究所が開発したS言語を参考とし、データ処理部分はSchemeの影響を受けている。
- オープンソースで、CRANパッケージ等により日々機能拡張しうる「持続可能な統計環境」であり、統計家の長期的な生産性に大きく寄与する。
- 世界中のRユーザーが作成したパッケージをCRANで公開しており、自由に使用できる。CRANはR資産の知識共有メカニズムと言える。
- 金融工学・時系列分析・機械学習・データマイニング・バイオインフォマティクスなど、分野を問わずRの普及は世界的に広がっている。
- かつてSAS一辺倒だったFDAへの薬事申請や報告の際にも、現在ではRが用いられている。



オープンソースソフトウェアとは

- オープンソース（open source）とは、ソフトウェアのソースコードを一般公開し、自由な使用・改良・配布を許可する開発モデル。誰でも表示・変更・配布ができる。
- 分散型の共同作業で開発され、ピアレビューとコミュニティが大きな役割を果たす。
- 単一の作成者や企業ではなくコミュニティによって開発されるため、多くの場合プロプライエタリーなソフトウェアよりも安価で柔軟性に富み、長期にわたって利用できる。



Rは臨床試験の解析ソフトに求められる要件を満たせるか

1

正確性

accuracy

解析結果が正確であること。

2

再現性

reproducibility

同じ解析結果を、もう一度計算できること。

3

追跡可能性

traceability

データから解析結果までの計算の過程を説明できること。

正確性とR

コミュニティによる検証・保守

- 多くの開発者がコードを確認することで品質が保たれ、OSSとしてのR (パッケージも含む)はユーザコミュニティによって継続的に保守・改善される。
- エビデンスレベルが高い場合に限るが、論文の著者自身が解析手法をソースコードやパッケージとして公開していれば、そのまま使うことができる。

リーナスの法則 (Linus's Law)

「十分な目ん玉があれば、全てのバグは洗い出される (Given enough eyeballs, all bugs are shallow)」。

これは Linux の開発者リーナス・トーバルズにちなんだ法則です [Raymond, Eric S, 1999]。閉ざされた商用ソフトウェア開発では、限られた社内の開発者とテスターしかコードをチェックしません。対して人気のある OSS プロジェクトでは、世界中の何千、何万人という開発者がソースコードを見えています。彼らは単に見るだけでなく、自分のプロジェクトで使用し、限界まで負荷をかけ、検証します。バグがあれば即座に発見、報告され、修正パッチが作られます。この圧倒的な「検証量」の違いが、堅牢性を生み出します。

再現性とR

バージョンと実行環境

- Rのバージョンや、パッケージのバージョンが頻繁に更新され、バージョンが変わると同じコードでも結果が変わることがある。
- Rの実行環境（OSの違い）で解析結果が異なる（浮動小数点問題）。

Rはプログラムを書いて動かすソフトウェアというだけでなく、フリーソフトであるため誰でも解析環境を再現できるという特徴がある。一方で、Rや使用しているパッケージバージョンを適切に設定する必要がある。

追跡可能性とR

追跡可能性を支える透明性

- オープンソースであるため、ソフトウェアのソースコードを見て計算の過程をすべて確認し、説明することができる。
- ユーザーがソフトウェアを操作する際もプログラムを書くため、やはりプログラムを見て計算の過程を説明できる。

透明性が生む信頼

ほとんどの商用ソフトウェアは中身が見えない「ブラックボックス」ですが、OSSは「透明」です。バックドアがないか、暗号化の実装が正しいか、自らの目で確認できます。この透明性こそが、金融機関や政府機関などの高信頼性が求められる領域でもOSSが採用される理由です。

Rに限ったものではないが、プログラム処理の流れや利用パッケージのバージョン、ソフトウェアの警告メッセージなどがログに記録されていることや、プログラムの変更履歴が追跡可能なことも追跡可能性の確保のための重要な要素となる。

ディスカッション

□ディスカッション30分
□発表5分

- 臨床試験のデータ解析でRを使うとしたら、正確性・再現性・追跡可能性の視点でどのようなメリット・デメリットがあるかディスカッションしてください。
- 既存の商用ソフトウェアとの比較を通してディスカッションしていただいても構いません。
- ディスカッションが終わったら、各グループから発表していただきます。

	メリット	デメリット
再現性		
追跡可能性		
正確性		

■ 必須ではないが、プログラムにあると良い要件

コスト

解析業務を行う場合、そのコストがリーズナブルであること

教育・サポート

教育・サポート体制が充実していること

PART 3

CSVとは何か？

特にフリーソフト・Rとの関連に着目して、CSV（コンピュータ化システムバリデーション）の考え方を整理する。

CSV（Computerized System Validation）とは

「使うシステムが、いつも意図したとおりに動く」ことを確かめ、その記録を残しておく活動。

- ・ 製薬企業の医薬品開発においては、コンピューター化システムが患者の安全・製品の品質・データの完全性（データインテグリティ）に影響を与える可能性があることから、その開発・検証・運用管理を定めた取り組みが求められている。
- ・ これらの取り組みは「コンピュータ化システムバリデーション（CSV）」と呼ばれ、各国の規制要件にもなっている。

CSVで実際にやることは、4ステップ

- ・ 難しく見えるCSVも、やることは大きく分けて4つ。各段階で「意図どおりか」を確認し、その結果を文書に残していく。

① 決める

何ができれば良いかを決める

ユーザ要求仕様書
機能仕様書

② 設定する・つくる

仕様に沿って構築・構成設定する

構成設定仕様書

③ 確かめる

各段階に対応するテストで検証する（Vモデル）

バリデーション計画書・報告書
トレーサビリティマトリックス

④ 使い続ける

運用・変更管理（ライフサイクル全体）

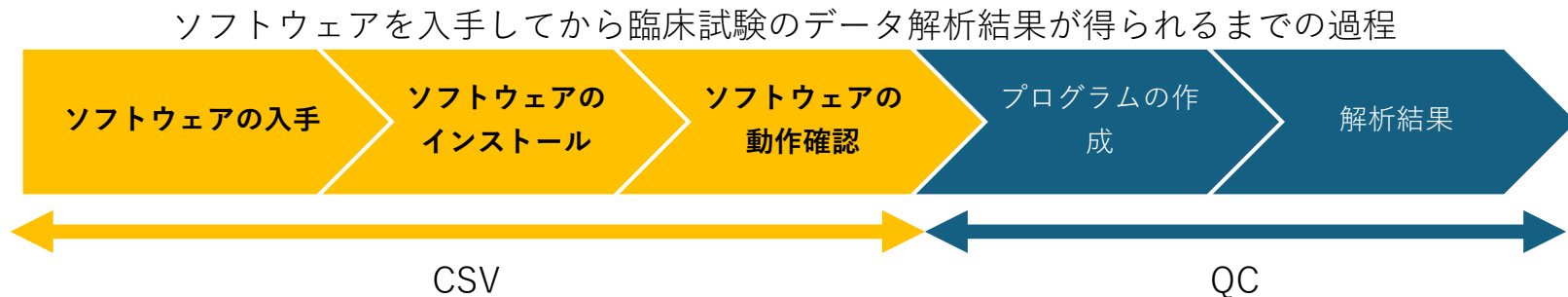
運用手順書
変更管理文書

作成文書

「何を求め・どう作り・どう確かめたか」を、後から誰でも追えるよう文書に残す。これがCSVの核心。

解析結果・解析プログラムのQCと何が違うのか？

- CSVとは、コンピューターシステムを使う業務プロセス全体を通して、意図通りの結果が得られるかの検証作業・文書化作業になります（Computerized System ≠ Computer System）。
- 個々の解析結果・解析プログラムのQCを「バリデーション」と呼ぶこともありますが、本日は「CSV（Computerized System Validation）」とは別の概念として話を進めます。



カレーで学ぶ — 「ユーザ要件」 が目指すべき品質を決める

家でカレーを作る

求める品質（＝ユーザ要件）：自分が食べられればOK



+

カレー店を開く

求める品質（＝ユーザ要件）：お客様に安全・安心に提供



▼ これらが「要件」（＝確認すべきこと）

- ・ 食材：玉ねぎ／にんじん／じゃがいも／カレールー／牛肉／水
- ・ 調理器具：フライパン・鍋
- ・ 加熱する：コンロ

▼ これらが「要件」：家庭の一式 + 追加分

- ・ 数名分の座席・テーブル
- ・ 防火対策
- ・ 食品衛生の管理
- ・ アレルゲンに配慮した食材

CSVでは：この「要件」を文書化したものが **ユーザ要求仕様書（URS）**、"確認すべきこと"の記録が **バリデーション計画書・報告書**。目指す品質が高いほど、書く範囲が広がる。

どんなR利用でも、同じCSVフローで品質を確認する

工程（ユースケース）が変わっても、要件を定め→検証し→記録し→適切性を証明する流れ（CSVフロー）は同じ。

① Rが使える環境を構築する - R解析環境の構築

要件（確認すべきこと）

- ・ Rが起動できる
- ・ 四則計算ができる
- ・ 要約統計量を算出できる

② Rで生存時間解析をする - R package : survivalの導入

要件（確認すべきこと）

- ・ 生存関数の推定ができる
- ・ ログランク検定ができる
- ・ Cox比例ハザードモデルの推定ができる
- ・ 結果がSASの実行結果と一致する

共通のCSVフロー（どちらの工程でも同じ）

① 要件を定める



② 要件どおりか検証



③ 結果を記録する



④ 適切性を証明する

適切性の証明 = 品質保証（バリデーション）：いずれのユースケースも、定めた要件に基づいて検証・記録を行い、要件を満たすこと（＝適切性）を証明する。どのR利用工程でも、この一連のCSVフローは共通である。

ディスカッション

□ ディスカッション30分
□ 発表5分

あなたはGxP対応可能なR分析環境の構築プロジェクトにプログラマとして参加しています。解析環境としてaccuracy (正確性)、reproducibility (再現性)、traceability (追跡可能性)の確保された解析環境を構築するために、解析環境の要件を提示し、必要な確認方法（と記録の残し方）を検討してください。

要件	検証方法
例) Rstudio上でRを起動できる	R/Rstudioインストーラーでエラーメッセージが出ていない R/Rstudioが起動されることを確認

理想的なベンダーからの協力

(1)理想的なベンダーの対応



➤ 理想的なベンダーの対応は下記となる

- ベンダーが、製薬企業に要求される規制対応に必要なCSV文書を理解し、対応するCSV文書案を提示することができ、製薬企業の基準により変更することができることが望ましい
- すべてのCSV文書案があれば、製薬企業側の負担が少なくなり、CSVの観点から選定されやすくなる
- ただし、CSV文書案の品質や製薬企業側のCSV手順によっては、別途対応が必要になることがある
- 事前に製薬企業のCSV規定とベンダーの手順・提供文書を照らし合わせ、効率的にCSV文書が作成できれば、ベンダーと製薬企業双方の費用負担軽減に繋げることができる

Rに「ベンダー」はいない

- Rと、そのパッケージの実行結果に対する作成者の考え方は、基本的にはRを起動したときのログに表示されている。
- 企業がRを使うのは自由だが、企業のCSV活動のために作成者へ個別対応を求めることはできない。
- CSV活動そのものを外部委託することも可能だが、利用者の要件を明確に伝える必要があり、データ分析機能の役割が非常に重要で責任のあるポジションになる。

```
R version 4.5.2 (2025-10-31) -- "[Not] Part in a Rumble"  
Copyright (C) 2025 The R Foundation for Statistical Computing  
Platform: x86_64-pc-linux-gnu
```

R は、自由なソフトウェアであり、「完全に無保証」です。
一定の条件に従えば、自由にこれを再配布することができます。
配布条件の詳細に関しては、`'license()'` あるいは `'licence()'` と入力してください。

R は多くの貢献者による共同プロジェクトです。
詳しくは `'contributors()'` と入力してください。
また、R や R のパッケージを出版物で引用する際の形式については
`'citation()'` と入力してください。

`'demo()'` と入力すればデモをみることができます。
`'help()'` とすればオンラインヘルプが出ます。
`'help.start()'` で HTML ブラウザによるヘルプがみられます。
`'q()'` と入力すれば R を終了します。

CSV — 誰が行うのか

ベンダーや専門部署の協力を得る必要はあるものの、当該システムに対して責任を有する部署の検証が必要。

1. CSV（全般）

1-1 ベンダーオーディット、CSV、システム導入を担当する部署が決まっていますか。

（事例・考え方）

専門部署があるケースや実施部門が行うケースいずれもあると考えられます。いずれの場合でも当該システムに対して責任を有する部署が検証していることが重要と考えます。

RのCSV — 誰が行うのか

CSV自体、専門部署がやるべきという決まりはなく、ユーザー部門が対応してもよい。特にRの場合、ユーザー部門が果たす役割も大きいのではないか。

1. CSV（全般）

1-1 ベンダーオーディット、CSV、システム導入を担当する部署が決まっていますか。

（事例・考え方）

専門部署があるケースや実施部門が行うケースいずれもあると考えられます。いずれの場合でも当該システムに対して責任を有する部署が検証していることが重要と考えます。

■ まとめ：CSVとは何か？（PART 3）

- **CSVとは**：使うシステムが常に意図したとおりに動くことを確かめ、その記録を残す活動。製薬開発では患者の安全・製品品質・データインテグリティに関わり、各国の規制要件となっている。
- **4ステップで実施**：①決める→②設定・つくる→③確かめる→④使い続ける。各段階で「意図どおりか」を検証し（Vモデル）、ライフサイクル全体を文書に残すことが核心。
- **QCとは別概念**：CSVは業務プロセス全体の検証・文書化（Computerized System ≠ Computer System）であり、個々の解析結果・解析プログラムのQCとは区別して扱う。
- **ユーザ要件（URS）が出発点**：目指す品質を決めることが要件定義。求める品質が高いほど、確認すべき範囲と文書化の範囲が広がる。
- **Rでも同じCSVフロー**：ユースケースが変わっても、要件を定める→検証する→記録する→適切性を証明する流れは共通。
- **誰が行うか**：Rには個別対応するベンダーがないため、利用者が要件を明確にする責任を負う。専門部署に限らずユーザー部門が担ってよく、Rではその役割が特に大きい。

Rの特徴

Rは、パッケージを追加して使用することが前提のソフトウェアである。



この写真の作成者 不明な作成者は [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) のライセンスを許諾されています

R packages for data science

The tidyverse is an opinionated **collection of R packages** designed for data science. All packages share an underlying design philosophy, grammar, and data structures.

Install the complete tidyverse with:

```
install.packages("tidyverse")
```

追加したパッケージにCSVは必要か？

Rのパッケージとは異なるが、通常のソフトウェアに何か変更があれば、何らかのテストは必要そうである。

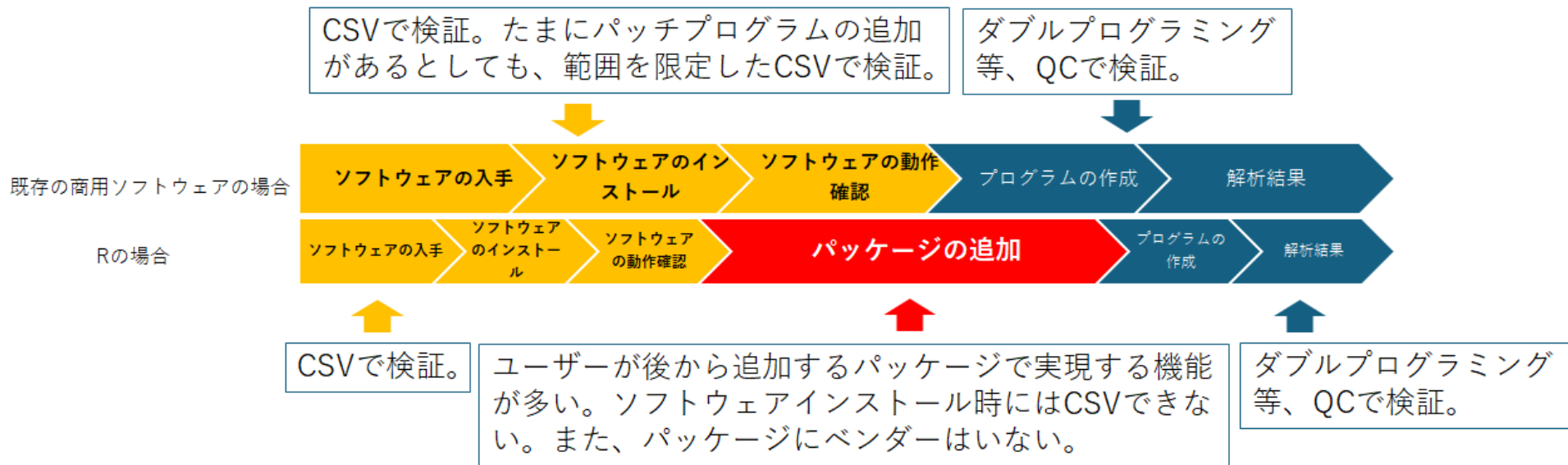
3-4 規制の見直しに伴うシステムの更新など、大規模なシステムバージョンアップ時のバリデーション範囲はどこまで行うべきか。

(事例・考え方)

バージョンアップによる変更点が機能リスクや URS に及ぼす影響を考慮したうえで、CSVの範囲を決定することが望ましいと考えられます。モジュールの追加であれば、その部分のテストだけですみませんが、全体的なバージョンアップがあれば、全体的にテストが必要と考えられます。

Rのパッケージ追加の課題

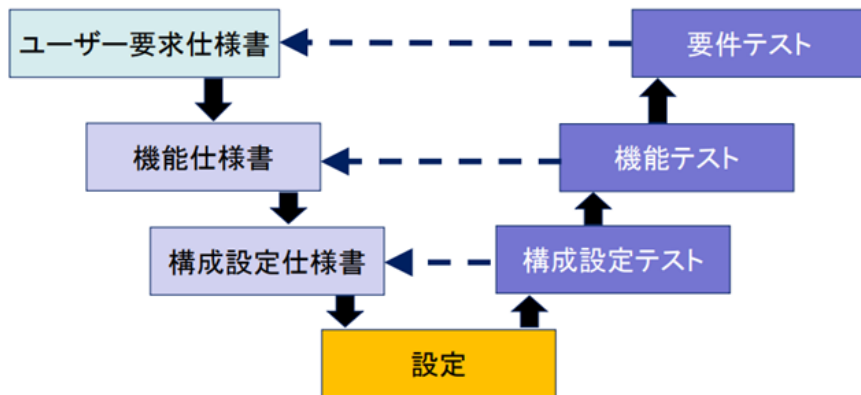
一度インストールすれば同じ機能がほぼ永続的に使える既存の商用ソフトウェアと、Rとの「ソフトウェア入手～解析結果」までの過程の比較。



パッケージ追加の度にCSVは可能か？

➤ バリデーションVモデル例

- ソフトウェア開発手法の1つであり、主にウォーターフォール型開発において開発工程とテスト工程を詳細さのレベルに応じて対に並べ、各工程の対応関係を明示したモデルである。



【補足】 アジャイル開発等、他の開発の場合は上記の限りではなく、その開発プロセスに応じた成果物が作成される。

25

すべてのCSV工程を追うことができないが、CSVのフローに準じて導入パッケージの品質保証は必要。

■ メリハリをつけたCSVはできないか？

- 公開されているRパッケージの品質をどうとらえるか？
 - 適切にQCされて公開されている場合でも、利用者がどのようにそれが品質的に問題ないことを証明（説明）することができるか？
- Rパッケージの機能をすべて確認することは現実的でなく、メリハリをつけた確認が必要になる。
- 最近のリスクを重視したCSVの潮流である CSA のフレームワークを応用できないか？

▶ 午後に続きます。