

非臨床分野のデータ解析に関する新たな統計教育の実践

1) 研究所の統計解析環境の変遷と最近の教育活動について

本田 主税

小野薬品工業株式会社

要約: 小野薬品研究所では、1990年代後半から統計責任者によるコンサルテーションなども含め組織の構築、統計環境の整備を行ってきた。2000年頃にこれらの作業が一段落し、一般研究員による統計作業部会に移行したが、ソフトウェアの動作環境の維持、SOPの見直し、過去の質問をQ&A集にまとめることで精いっぱい、解析技術のキャッチアップや統計教育の実施が困難になった。そこで、2007年より統計責任者を再配置し、位置づけと業務を明確にして勉強支援やコンサルテーション活動を開始した。また、2008年からは研究員の統計的思考力向上を目指して、研究部の全体会議を利用した短時間の定期教育を開始するとともに、教育資料を関係資料と共に一元的に集約し、容易に検索できるようにした。更にこれらの成果を踏まえ、2014年に分野ごとにデータ解析の勉強サークル活動を立ちあげ、そのツールとして2015年からデータと対話的に解析ができるJMPの本格導入を始めた。今後の課題としては、サークル活動を通して研究者の中核となるJMPスーパーユーザーを育成するとともに、ガイドやSOPの整備を進めることがあげられる。

キーワード: 統計的思考力, 人材育成, JMP, データ解析サークル, 統計検定, つなぐ・つなげる

目次

1. 本日の発表内容, 動機	3
2. 統計解析環境の変遷(過去, 現在)	4
3. 統計専任者の業務 コンサルテーション 定期教育	17
4. 更なる統計教育活動の展開	21
5. 質疑応答	36

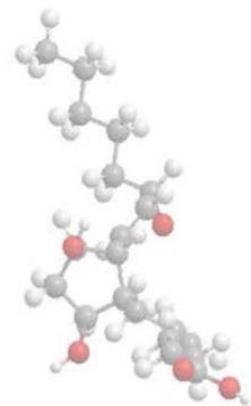
第2期医薬安全性研究会 第16回定例会

研究所の統計解析環境の変遷と 最近の教育活動について

2015年6月6日

小野薬品工業株式会社
研究本部 本田主税

since 1717



当社研究所の非臨床, 特に非 GLP の薬理部門の統計解析環境の変遷を紹介し, 最近の統計教育活動について報告する.

本日の発表内容

- | | | |
|-----------------------------|---|---|
| <p>過去
2004</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 過去の当社研究所の統計環境 ➤ 2004年から現在までの変遷 ➤ 薬効薬理試験の標準解析環境 | |
| <p>2007
現在
2012</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ 統計業務専任者の設置 <ul style="list-style-type: none"> - いつでもだれでも気軽に相談できるコンサル窓口 ➤ ボトムアップ統計教育 <ul style="list-style-type: none"> - 目的に沿った試験計画と解析を ➤ データ解析サークルの設置運営 <ul style="list-style-type: none"> - 部門横断的な教育活動へ |  |
| <p>2014
未来</p> | <ul style="list-style-type: none"> ➤ JMP年間ライセンスの導入 ➤ 今後の課題・展望 |  |

発表者の私的な見解を含むことをご了承ください



当社研究所の統計環境の過去からの流れを示す。なお、発表の都合上、過去・現在・未来の時系列が多少前後したり、発表者の個人的見解も含んでいる。



過去の研究所の統計解析環境

～2000年

薬事法信頼性基準に対応できる組織の構築、
解析環境(SOP, ソフトウェア整備)完了

統計担当者によるコンサルテーションも実施

2000年～ 統計作業部会設置

統計専任者は不在となり

研究員が統計解析環境を維持する体制に



研究所の過去の統計解析環境について、2000年以前と以降に分けて示す。

1990年代後半から2000年にかけて、ICHの安全性ガイドライン、ガイダンスが整備されるタイミングで、国内製薬企業の統計解析環境が整備された。当社もこの頃専任の統計担当者を設置し、本格的に見直しを行った。

この作業が落ち着いた2000年頃、統計環境が整ったと解釈され、研究本部から統計専任者が不在となった。以後、一般研究員が構築した環境を維持する体制に移行した。



4/34

SAS Forumユーザー会学術総会2004特別セッション 「前臨床実験データの統計解析をいかに検証するのか」

タイトル	資料の内容	ダウンロード/リンク
「セッションのねらい」 中外製薬株式会社 高橋行雄	発表時PPT	ZIP (21KB)
「適切な統計解析の普及活動」 三菱ウェルファーマ株式会社 橋本敏夫	発表時PPT	ZIP (115KB)
「安全性試験での取り組み」 日本化薬株式会社 半田淳	発表時PPT	ZIP (166KB)
「薬理試験におけるSAS前臨床パッケージの活用」 大正製薬株式会社 大月浩	発表時PPT	ZIP (360KB)
「前臨床試験における取り組みとEXSASの活用」 大鵬薬品工業株式会社 岡山佳弘	発表時PPT	ZIP (165KB)
「JMPの活用:薬理試験における取り組み」 第一製薬株式会社 本田小吉、吉池通晴	発表時PPT	ZIP (42KB)
「前臨床試験データ統計解析の信頼性保証」 三菱ウェルファーマ株式会社 阿部いくみ	発表時PPT	ZIP (103KB)
「適切な統計手法の選択と統計解析結果の信頼性」 株式会社アーム 山本典子	発表時PPT	ZIP (207KB)
「前臨床試験におけるデータの正確性の確保」 株式会社タクミ インフォメーション テクノロジー 佐藤耕一	発表時PPT	ZIP (38KB)
「前臨床実験データの統計解析をいかに検証するのか - 指定討論」 東京理科大学 浜田知久馬	指定討論PPT	ZIP (504KB)
※ 上記10ファイル一括ダウンロード ※		ZIP (1717KB)

報告集 <http://www.sascom.jp/download/pdf/SUGJ2004.pdf>

※ご所属等は当時のもの



2004年、SAS Forum 学術年会の特別セッションの発表タイトルを示す。テーマが「前臨床と実験データの統計解析はいかに検証するか」となっているのは、この当時話題の中心が統計解析の検証に移っていたためである。安全性試験関係の決定樹を中心とした解析手順が定着しており、前臨床分野の統計についてまとまった議論を交わす場が少なくなっていた。



5/34

特別セッションの話をまとめると

SAS Forum ユーザー会 学術総会 2004

前臨床データの統計解析を
いかに検証するのか？

正しいデータについて
バリデートされたソフトウェアを用い
適切な統計手法を
適切な手順で解析し
その履歴が示され、
信頼性保証を受けていること。

前臨床データの統計解析を
いかに検証するのか？

指定討論
東京理科大学
浜田知久馬

出典 http://www.sas.com/offices/asiapacific/japan/usergroups/academic04/files/zen_hamada.zip

このセッションを一言でまとめると、指定討論者の浜田知久馬先生の発表資料一枚におさまる。すなわち、「正しいデータについて、バリデートされたソフトウェアを用い、適切な統計手法を適切な手順で解析し、その履歴が示され、信頼性保証をうけていること。」である。これは、規制当局に「試験の根拠資料」を提示するための要件であるともいえる。

この後、浜田先生から次の問題をいくつかの事例で示された。つまり、いくらソフトウェアが正しく動作しても、使い方を間違えれば、誤った結論・解釈を導く危険があることを認識すべきということである。現在でも参考になるので、下記に公表されている資料を熟読されることをお勧めする。

http://www.sas.com/offices/asiapacific/japan/usergroups/academic04/files/zen_hamada.zip



6/34

次に考えていくべきことは？

SAS Forum ユーザー会 学術総会 2004

教訓

- ・統計パッケージ(**SAS**)の解析結果は正しいとは限らない.
- ・科学者としてのデータを観る常識が必要
- ・新しい方法にはむやみに手を出さない方が無難

研究所にも一人位は、まともに統計学がわかる人がいないと不安

生物統計家がない

社会人の再教育

臨床試験セミナー統計手法専門コース
(通称**BioS**)

北里大学大学院臨床統計学履修コース

東京理科大学医薬統計コース

京都大学大学院医学系研究科医療統計学分野

久留米大学大学院バイオ統計学群

国立保健医療科学院専門課程・生物統計分野

出典 http://www.sas.com/offices/asiapacific/japan/usergroups/academic04/files/zen_hamada.zip

更に、研究所に統計学が分かる人がいることが望ましいが、生物統計家が不足しており、社会人を対象とした教育コースが設置されていることが紹介された。誤った解析を防ぐには、研究員が、いつでも生物統計家と協働できる体制を作ることが理想だということであろう。

過去

7/34

公開資料を読んで私が思ったこと(当時)

- 他社の対応と当社の対応に大差はない
- 浜田先生のコメントに共感と危機感



**「研究所にも一人位は、まともに
統計学がわかる人がいないと不安」**

ツールがいくら素晴らしくても 使い方を誤れば大変なことになる

**実験技術が進歩するのと同様 解析技術も進歩する
実験はプロ 解析は素人 という構図は成り立たない**

「いつまでも専任者不在のままではいられないだろう」



本セッションの公開資料から、当時の他社の対応は当社と大きく違わないが、浜田先生の指摘に共感すると共に対応することの大変さに危機感を覚えた。というのも、当時の当社では、解析技術を習得することが自分の研究にとって必要不可欠と認識している研究者は稀であり、統計解析に指摘がつかないよう、その分野で一般に使われている統計手法で機械的に統計処理することで十分と考えていた研究者の方が多かったからである。

その後、計算機性能の向上に伴い、昔は容易にできなかった解析が PC レベルで可能となってきた。また、臨床試験などでは様々な事例について最適な統計解析の研究が進んでおり、それらをキャッチアップできていないということは、得られたデータの持つ実験的意義を十分に引き出せない解析を知らず知らずのうちにやってしまうリスクが高まるといえるであろう。これを放置しておくことは会社にとって不利益をもたらす危機的な状況であり、専任者を置くことが必要であると考えた。

8/34



2004年 研究所の統計解析体制

- **組織＝統計作業部会** 主体部門 薬効薬理
製剤・安全性・動態・探索部門はオブザーバー
- **役割分担**

一般研究員で構成
専任者不在



イメージ

代表	▶ 部会運営, 上位委員会との連絡
研究所 統計専門家	▶ 統計教育・コンサルテーション
ソフトウェア管理担当	▶ イグザス Prism管理 SOP管理
事例集積担当	▶ Q&A集の作成, 維持



2004年当時の当研究所の統計解析体制について示す。以前より統計作業部会が設置されていたが、統計解析の先任者は不在となってしまったばかりでなく、薬効薬理を主体とし、製剤・安全性・薬物動態・探索部門はオブザーバーとなっていた。一般研究員のボランティア活動のため、ソフトウェアの動作環境の維持、SOPの見直し、過去の質問をQ&A集にまとめることで精いっぱいであり、統計教育やコンサルテーションは殆どなされていなかった。



薬効薬理試験の標準解析環境

EXSUS<イグザス> (旧名EXSAS)

バージョンアップ時に数値当てテスト行い, 報告書を作成
仕様改善提案, 代替手段も講じる

GraphPad Prism (カーブフィットのみ)

学会報告によりPrismのフィッティング性能に問題がないことを確認

2003年度統計関連学会連合大会

D50推定のためのソフトウェアの評価(中外製薬 高橋・エーザイ 板東)

Microsoft EXCEL®

四則演算, データ集計

二次データは解析実施者の責任で作成, 固定(紙ベース)

※GLP, 治験薬GMP等は別システム



ここで, 薬効薬理試験の標準解析環境について示す. 2004年当時から現在まで統計解析の標準的ツールとして EXSUS(イグザス;旧名 EXSAS, CAC エクシケア)及び GraphPad Prism(GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA, USA)を用途に応じて使用しており, 集計や簡単な四則演算には Microsoft Excel も使用している.

10/34

過去

現在

EXSUS<イグザス>(旧名EXSAS)

- ✓ SAS[®]による解析
- ✓ 簡便な操作性
- ✓ 非臨床試験データの解析手法が充実

**ユーザーのニーズが反映され
カスタマイズすることなく 使い易いツールとなった
当社薬効薬理の解析環境はEXSUSとともに進歩**

グラフ, カーブフィット機能が少ないのは弱点だった



基本となる EXSUS は, 導入した 1998 年頃はベンチャーメイドのツールであった. 2005 年のユーザー会が発足前後から, ユーザーの改善要望が良く反映されるようになり, 使い易くなるとともにバリデーション情報の提供などもあり, 信頼性も向上した. グラフ機能が限定されており, カーブフィット機能が少ないという弱点もあったが, 現在では解消されてきている. 当社の統計解析環境は EXSUS とともに進歩したと言っても過言ではない. この環境は現在も継続している.

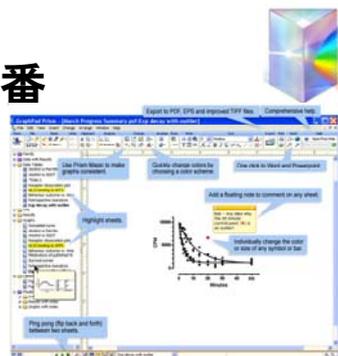
過去

現在

11/34

GraphPad Prism

- ✓ 薬理研究の非線形回帰の定番
- ✓ 柔軟なグラフ機能
- ✓ ビルトインモデルが豊富
- ✓ モデル作成が簡便
- ✓ モデル比較, 診断機能充実



**薬理研究者が生み出したソフトのため
細部にまでユーザー指向が貫かれている**

1度使い出したら, 手放せない



EXSUSの弱点を補うために導入したGraphPad Prismは、薬理学者が開発したユーザー指向の強い解析ツールである。柔軟なグラフ機能を備え、様々な統計モデルが簡単に適応でき、モデル比較や診断機能が充実している。特に、非線形回帰分析の性能が高いため、非線形回帰分析の標準ソフトウェアに設定している。この環境は現在も継続している。



12/34

2004年 研究所の統計教育体制(続)

- 年1回の教育研修(約30分)のみ
→ スキルアップは無理
- 外部講師によるセミナーを検討
→ 実現せず



対象, レベル, 量, 期間, 適任講師, 効果, 費用?

- 統計学の基礎, 周辺知識の習得は自助努力のみ
- 統計作業部会員自身のスキルアップも不十分



解析ツールの選定や維持管理は比較的容易であるが, 統計教育, コンサルテーション体制などの支援環境を体系化するには困難が伴う. 教育研修プログラム立案や外部講師を招いたセミナーを企画した際, あっさりと頓挫した. 理由は, 教育コンサルテーションの対象範囲, 求められるレベルや量, 必要な期間, 誰がやるのか, どこが費用を支出するのか, これらを議論する基盤がないためであった.



外部環境の変化

EXSASユーザー会の発足(2005年10月)

アドバイザー

浜田 知久馬 先生 東京理科大学

発起人/世話人:

青木 保典 帝人ファーマ 橋本 敏夫 三菱ウェルファーマ
平田 篤由 マルホ 本田 小吉 第一製薬

事務局長:

山本 典子 アームシステックス

当社は 第2回ユーザー会から参加

コミュニティの一員となり、交流の重要性を実感

※ご所属等は当時のもの



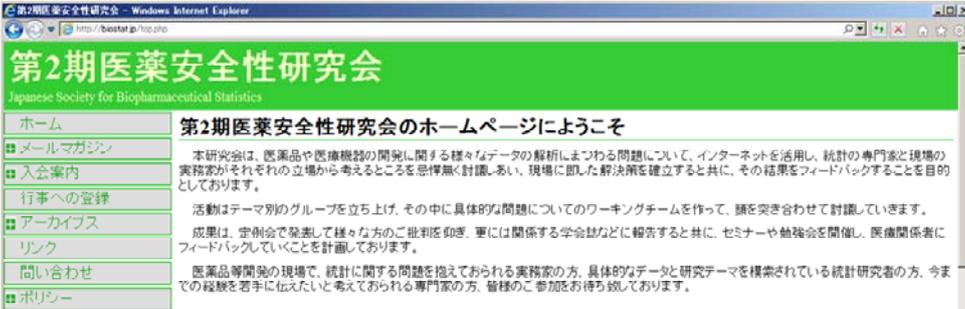
この頃、外部環境に少しずつ変化が見られた。いくつかの前臨床統計のコミュニティが形成され、同業他社との情報・意見交換により、自社の長所、短所が明確になった。2005年にはアドバイザーに東京理科大学の浜田教授を迎えたEXSASユーザー会(現:EXSUSユーザー会)が発足し、当社も第2回から参加している。

14/34



外部環境の変化

第2期医薬安全性研究会の発足(2007年7月)



**巨大な集会から お互いの表情が分かる距離に
Give and Take の関係がより一層深まるだろう**



また、2007年には第2期医薬安全性研究会が発足した。第1期の200人規模で講演中心の定例会から、インターネットを活用し、グループ活動に重点を置いた活動を行うことがうたわれ、会員同士の距離が縮まることが予想された。今後、一方的に情報をもらい、教を乞う関係ではやっていけないだろうと考えた。

15/34





統計業務専任者設置までの歩み

2005年 各研究グループに統計委員設置

- 効果的な活動につながらなかった

素人が何人集まっても素人



2006年 部会再編成実施 (私が代表となる)

- 小さな組織に戻し、専任者の設置を促す
- 本部直轄QCユニットによる計画書レビュー開始

部会への統計レビュー依頼が急増

2007年 専任設置を本部提案

統計業務専任者設置が実現

統計作業部会を解散




2005年に、各研究グループに統計委員を設置し、統計作業部会の活性化を目指したが、素人集団では実のある活動ができないことが分かった。そこで2006年に部会を再編成し、統計専任者を置くための活動にシフトした。QCユニットによる試験計画書レビューが開始されるなど、内部環境の変化もあり、2007年、統計業務専任者の設置が実現したため、統計作業部会を解散した。



統計業務専任者の位置づけと業務

2007年8月～

研究本部直轄 薬効薬理試験のQCユニット内に設置

- ✓ 計画書・報告書レビュー（最適化以降）
- ✓ ガイドラインの整備
- ✓ データ解析コンサルテーション
- ✓ 定期教育の実施
- ✓ ソフトウェアの機能充実要望
- ✓ 学会研究会，セミナー，研修参加（キャッチアップ）

2011年11月～

研究総務部門に業務移管 薬効薬理試験の縛りをなくす



2007年以降の統計に関する環境を示す。薬効薬理試験のQCユニットに研究本部直轄の統計業務専任が設置されたことにより、外部情報収集、データ解析コンサルテーション、教育活動を充実させることができるようになった。統計業務専任者は、より専門性の高い解析技術を学び、様々な場面で応用するため、スキルアップに努めた。2011年、研究総務部門に移管されたのを機に、段階的に薬効薬理試験対象という縛りをなくしてきた。



17/34

データ解析コンサルテーション 2007年8月～

目的:プロジェクトの背景をヒヤリングしながら,
科学的かつ合理的な実験計画の立案を促す

漠然とした目的意識を整理
シンプルな目的設定と
計画に落とし込む筋道を与える



いつでも
(なんでも)
気軽に
相談できる窓口

- 適切な実験デザインと解析方法を提案
- 先行研究等の解析に対する疑問を解消
- 解析手法の特性を理解させ、誤用を防止
- 無駄な試験を減らす



2012年より 全研究所から相談を受け付ける体制に



データ解析コンサルテーションについて示した。2007年8月より、プロジェクトの背景をヒヤリングしながら科学的かつ合理的な実験計画の立案を促す目的で開始した。これはOJTにもなっている。

コンサルテーション件数は2011年位をピークとし、年々減少傾向にある。教育活動の成果として、初歩的な質問が減った結果であると考えている。2011年までは主に薬効薬理分野の相談を行ってきたが、2012年より、分野を問わずコンサルテーションを実施している。

18/34



現在

定期教育の実施

2008年3月～

対象:薬効薬理部門 (約180名)
約20分 **各研究部の全体会議で実施**



テーマ; 実験計画, データ解析関連

モットー; 飽きさせない
短時間で効果的なインプット
ベテランにも若手にも役立つ題材

狙い; 解析レポーターを増やす
良くある質問を平易に解説, 共有
リーダー, 管理者への理解

緩やかなボトムアップを期待

定期教育の実施について示した。薬効薬理部門の研究者を対象に、原則としてリーダー、管理者が出席する各研究部の全体会議で実施する。教育の必要性についてベテランに肌で感じてもらう狙いがある。また、FAQ は事例集化せず、なるべく一般化して話をする。薬効薬理試験は非定型的であり、事例集に掲載されている方法がスタンダードになることを防止するためである。



ガイドライン, 教育内容例(社内HPより)

薬効薬理試験ガイドライン

[↑ページ先頭へ](#)

薬効薬理試験ガイドライン(補遺付き) 2015年2月20日改訂
 補遺01 試験目的の明確化
 補遺05 用量設定
 補遺09 用量反応性
 補遺13 動物の年齢の教え方
 補遺17 図表作成上の留意点

補遺02 評価項目の設定
 補遺06 対照薬の設定
 補遺10 薬力学的相互作用(併用効果)
 補遺14 データの分布と要約
 補遺18 最終報告書作成上の留意点

補遺03 群設定
 補遺07 病態モデルの構築
 補遺11 試験実施上の留意点
 補遺15 はずれ値, 欠測値及び異常値の取り扱い
 補遺19 承認申請資料に関する留意点

補遺04 例数設定
 補遺08 統計解析手法の選択
 補遺12 生データ取得上の留意点
 補遺16 データ解析における留意点
 補遺20 薬効薬理試験チェックリスト

QCセミナー

[↑ページ先頭へ](#)

第01回 データの要約パラメータの使い分け 2008年3月
 第03回 非線形について(改題) 2008年5月(2014年1月改)
 第05回 用量反応性 2008年1月(2014年1月改)
 第07回 統計的推測 2010年8月
 第09回 非線形モデルを用いたED₅₀推定 2010年10月
 第11回 信頼区間 2010年12月(2014年1月改)
 第13回 階層型の関手順検定 2011年3月
 第15回 複素因子の層別無作為割付け 2011年5月
 第17回 Prism作図機能の紹介(2) 2011年7月
 第19回 共分散分析(2) 2011年10月
 第21回 最新のコンサルテーションから 2011年12月
 第23回 例数設計(1) 2012年6月7月
 第25回 SASを用いた例数設計 2012年8月9月
 第27回 非線形回帰分析 実践編(2) 2012年12月
 第29回 平行性検定・効力比 2013年2月(2014年2月改)
 第31回 非線形回帰分析のモデル選択(1) 2013年4月
 第33回 実験データにおける統計のポイント 2013年6月
 第35回 統計的手法で隠された事実を見抜くNPB統一球問題 2013年8月
 第37回 実験計画法基礎～統計モデルと分散分析～ 2013年12月
 第39回 実験計画法の活用(2)～用量反応関係の解析～ 2014年4月
 第41回 回帰と相関 2014年12月
 第43回 生存時間解析(2)～生存時間の乗の検定～ 2015年5月

第02回 有意差検定入門(1) 2008年4月
 第04回 有意差検定入門(2) 2008年6月(2014年1月改)
 第06回 酵素阻害定数Kiの算出 2008年2月(2011年4月改)
 第08回 最終報告書の図表作成 2010年9月(2014年2月改)
 第10回 非線形回帰分析の基礎知識 2010年11月
 第12回 Holm法による多重性の調整 2011年2月
 第14回 Williams検定とDunnett検定の違い 2011年04月
 第16回 Prism作図機能の紹介(1) 2011年6月
 第18回 共分散分析(1) 2011年9月
 第20回 共分散分析(3) 2011年11月
 第22回 最大対比法 2012年5月6月
 第24回 例数設計(2) 2012年7月8月
 第26回 非線形回帰分析 実践編(1) 2012年11月
 第28回 非線形回帰分析 実践編(3) 2013年1月
 第30回 シグモイド用量反応の効力比 2013年3月
 第32回 非線形回帰分析のモデル選択(2)活用事例 2013年5月
 第34回 信頼性向上に役立つ統計学的考え方 2013年7月
 第36回 良い研究はバイアスの制御から 2013年10月
 第38回 実験計画法の活用～乱雑法による検出感度向上～ 2014年2月
 第40回 数値と用語の取扱い留意点～検定指数, 要約統計量, 線形性～ 2014年6月
 第42回 生存時間解析(1)～Kaplan-Meier法～ 2015年2月
 第44回 生存時間解析(3)～比例ハザード性とCox回帰～ 2015年7月(予定)

統計チュートリアル ★統計Tipsは内容を更新して第40回QCセミナー資料とした★

[↑ページ先頭へ](#)

薬効薬理試験における統計利用について 2008年8月(データ委員会主催教育訓練 2011年12月改)
 1. 統計利用の留意事項 ・創薬研究における統計的役割 ・データ解析について ・統計を正しく利用し解釈する
 2. チュートリアル 相関と回帰について
 3. 過去に寄せられた質問から ・プロビット法によるLD₅₀の推定 ・四捨五入と丸め誤差について
 多重比較ベシク 2008年8月(データ委員会主催教育訓練より 2011年4月改) ・検定の多重性とは ・多重性の調整について
 統計的推測入門ー生物統計における数理統計学の基礎 自習資料 統計的推定・仮説検定における推定・検定の良さを解説



ガイドラインや教育内容の例として社内 HP の目次を示す. 教育資料は, 関係資料と共に一元的に集約し, 容易に検索できるようにしている.

20/34



現在
未来

更なる教育活動の展開

データ解析勉強サークル設置運営（2014年～）

- 教育が必要なのは薬理部門だけではない
- 本格的な勉強がしたいというニーズへの対応

サークル

薬効 薬理 9人	安全性 薬理 4人	CMC (ものづくり) 5人	メタボロ ミクス 3人
------------------------	-------------------------	------------------------------	---------------------------

ナビゲーター  **1人**

CMC : Chemistry Manufacturing Control



2014年度からの更なる教育活動について示す。7年にわたり、主に薬効薬理分野にてコンサルテーションや教育活動を行ってきたが、より発展的で、多分野に渡る教育活動が必要と考え開始した。

なお、サークルのナビゲーター＝統計専任者である。アシスタントはいない。



サークル設置のモチベーション

**研究員のデータ解析力を上げたい
ボトムアップ教育(新人など)を行いたい**

コンサルやセミナー実施により, データ解析で
迷子になる機会は減ったが, 危機感も減った

 **踏み込み不足を実感**

「勉強したい/させたい」声が現場から聞こえてきた

 **現場自ら一歩前を目指している**

**以前から, 研究員がデータ分析・解析力をつければ
研究の質や仕事の効率は上がると考えていた**



現在のサークル活動について, 設置のモチベーションを示す. 定期教育やコンサルテーションだけでは研究員個人のレベルアップが困難のため, 別途のアクティブラーニングが必要だと判断した. 幸い, 勉強したいさせたいという声が現場から上がっており, サークルによるボトムアップを考えた.

22/34

現在

未来

こんな場面を一つでもなくしたい

先行研究の解析が分からないよ。変じゃないか見て。次の実験開始が決まってる時間ないんだよ

面白いデータ出てるっぽいんだけど解析どうやんの？考えてよ

変な解析結果出たんだけど、なぜ？僕がわかるように教えてよ

共同研究先の解析が妥当か見て。実験条件詳しく知らないんだけどなんとかなるよね

その場しのぎではダメ
長い目で見れば研究効率は上がらない

👉「そのことに、現場が気づき始めた」

場当たりのな解決は一見効率的なようだが、長い目で見れば研究員の解析のレベルアップをあまり促進しないか、むしろ阻害していると思われる。そのことに研究者自ら気づき、もっと各自の解析スキルを上げるべきだと声を上げ始めた。



勉強サークルを作ろうと考えた

的確な計画立案&解析能力は研究者が具備すべき要件
統計学は科学の言語だが, 簡単には身につかない

→自分で筋道をつけられる程度に勉強する必要がある

- ・独学は非効率でモチベーションが保てない
- ・座学では考える力がつかない



- ・相互に学びあう環境があれば, 個々の力が伸ばせる
- ・敷居を上げたくない

サークルにしよう



一方的な座学だけでは, レベルアップできるだけの学習量には到達しない. 統計学の独学は困難を伴う. 一緒に学び合い, 教え合う環境が必要である. そこで, サークル活動を発足させることにした.



効果的な教育を行うための要素

宿題の質と量を確保し、本物に挑戦する

- 国立保健医療科学院 専門課程II 生物統計学 丹後俊郎先生 2009年

EXCEL 演習で必要な数理・知識を積上げる

- 医薬品開発のための統計解析講座 芳賀敏郎先生 2007年

目標を持って粘り強く取り組む

- 中外製薬における品質管理教育 JMPer's meeting 高橋行雄氏 2008年

反転授業 Flipped Classroom で一方通行をなくす

- 事前課題(個人・グループ演習) ⇒ サークル討議で学び合う ≠ Lecture

ナビゲーター = 事務局 + 教師 + フォロワー

- 教材・受験料は経費, 勉強は業務 ⇒ 稟議起案, 各部門長への説明, 調整
- 宿題作成, 採点, 勉強テーマの共同選定
- 方向付け, 励まし, 促し, 協働 (松本一彦氏)



効果的な教育を行うための要素を列挙すると、

本物に挑戦する

Excel を解析手段として手と頭を動かして体得する

目標を持って粘り強く取り組む

アクティブラーニングの手法(反転授業)で一方通行をなくす

事務局+教師+フォロワーの役割りを担うナビゲーターを設置する

これらは、丹後俊郎先生、芳賀敏郎先生の教え、高橋行雄氏の公開する膨大な学習資料やノウハウ、松本一彦氏のパッションに影響を受けている。

教科書を読んでいるだけ、トレースするだけの勉強会は長続きしないし、力もつかない。学習者の意欲をかきたてるには、ナビゲーターの解析素養、パッションが重要である。それ相応の準備と工夫が必要であった。ナビゲーターはサークル運営に必要な事務作業をこなし、時に教師となり、方向性を見失わないために、サークル全体をコントロールする必要もある。上から目線にならず、フォロワーの姿勢で臨むことも重要である。

25/34



全てのサークルに共通の教材




+



EXCEL演習

学んだ知識を応用するには適切なツールが必要

探索的データ解析にはJMP®

知らないと時間を浪費するであろう



データ解析の基礎的知識習得には、全サークルで共通の教材「医薬品開発のための統計解析 芳賀敏郎著、サイエンティスト社」を使用することにし、統計ツールとして JMP® (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)とExcelを選定した。以下、現在活動中の4つのサークル活動の概要を紹介する。JMPは強力な解析エンジンであることが知られているため、詳細は割愛する。JMPを導入する利点は後で述べる。



内容紹介①薬効薬理解析サークル

活動期間 2014年6月～3年

3研究部（創薬研，探索研，オンコロジー研）2拠点 9名

- ✓ 統計的思考力を伴った自考力の向上
- ✓ 多様な分野と協働するための幅広い学習



スローガン

オリジナリティーの高い医薬品を生み出すために
解析知識と技術を身に付けよう
科学的思考力を高め，創薬をリードしていこう

できそうなこと

臨床論文を読みこなしてテーマ提案の力とする
効率よく実験を組み立て，テーマをたくさん回す
Decision makingに役立てる



薬効薬理解析サークルの活動内容を示す。データ解析の知識をつけることは統計的思考力の向上，さらには研究の競争力につながると考えている。

27/34



内容紹介①薬効薬理解析サークル

1年目の学習コンテンツ

論理的思考 データをみる目



統計基礎



疫学概論



頻度の比較
交絡因子の調整



ストリーミング講義
+
プリント



解析演習例

- ・ポアソン分布に従う事象の推測
- ・重回帰分析 Fitness.jmp
- ・ロジスティック回帰分析

Low Birth Weight Study
Hosmer and Lemeshow,
Applied Logistic Regression 1989



学習成果の定着




2級受験予定 (2015年6月21日)
5月実施模試 平均 76 SD 10
学習達成度は平均的に高い

薬効薬理の研究者は、多様な分野の社員と議論する必要がある。そのため、学習内容は統計学に限定していない。また、1年間で学んだ統計学的知識の定着を図るため、統計検定2級に合格することを目標としている。模擬試験の結果は良好で、学習達成度は平均的に高いことがわかる。(結果:受験者全員合格 2015年7月)



内容紹介②安全性薬理解析サークル

活動期間 2014年8月 ~ 1年半
1 研究部 (安全研) 1 拠点 4 名

大動物QT/QTc 試験の解析の問題が注目され、
精力的に検討する潮流がある 最新の解析手法を
キャッチアップするため、体制を構築しよう

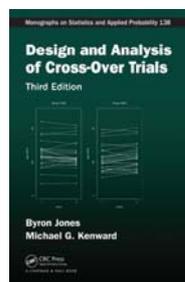
完了



§4 実施中



適宜使用予定



sas

Design and Analysis of
Cross-Over Trials, 3rd Ed.
Byron Jones, Michael G.
Kenward
CRC Press 2014



安全性薬理解析サークルの内容を示す。安全性薬理の勉強会は、テレメトリー解析を行うための基礎的学習を行う。



内容紹介③CMC解析サークル

活動期間 2014年11月～2年半

CMC・生産本部(CMC企画, 製剤研, 合成研, 分析研) 3拠点 5名

実験計画をより合理的に 実務に精通した皆さんが
コンサルタントとなり, 新たな文化を創っていこう
「目指せQC検定1級」を看板に発展的解析技術を学ぶ
CMC研究に新たな風を吹かすためTQMに精通しよう

TQM : Total Quality Management



- Response Surface Methodology: Process and Product Optimization Using Designed Experiments, 3rd Ed. R H Myers, D C Montgomery et al. Wiley 2009
- Optimal Design of Experiments: A Case Study Approach Peter Goos, Bradley Jones Wiley 2011



CMC 解析サークルの活動内容を示す. CMC・生産部門については, ICH ガイドライン(品質)対応, 合理的な実験をするための知識を習得し, 社内コンサルタントになれるレベルを目指す.



内容紹介④メタボロミクス解析サークル

活動期間 2014年11月～1年半

2研究部 1拠点（探索研, 医化研）現在3名

**解析技術の引き出しを広げ円滑な業務応用を目指す
自分の力でトランスレーショナルサイエンスしよう！**

機器の分析精度が向上し、いろいろな代謝物が測れるようになった。それに比べ、解析技術が追いついていない。研究者の解析素養も上げる必要がある。

使用予定



多変量解析を
種々の方法で学習



完了



メタボロミクス解析サークルの活動内容を示す。自分の力でトランスレーショナルサイエンスしようというキャッチフレーズの下、多変量解析の基礎を固め、発展的な手法の習得に繋げる。



JMP年間ライセンスの導入

- 教育とツールは車の両輪 
- 部門共通の統計ツールがなかった 

-  2015年4月～ 年間ライセンス導入決定
-  サークルメンバー、解析に詳しい研究員をユーザーとする（費用対効果）

ユーザー管理、予算管理の観点から
統計業務専任者をライセンス管理者とする



教育とツールは車の両輪のような関係である。どちらが欠けても、良い解析はできない。Excel は強力な表計算ツールである。機能を駆使すればかなりのことができるし、計算原理をトレースすることに適している。しかし、統計解析用に開発されたツールではなく、必要に応じて関数を組み合わせたりして解析手順を設定しなければならず、時間を浪費することもしばしば起こる。また、その手順を検証するためにバリデーションが必要であり、解析経過を保証するための記録保管も大変である。

そこで、データと対話的に解析ができる JMP を導入することとした。高度な解析に限らず、手間のかかる表作成等も JMP を使えば一瞬で終わることもある。作業に追われず、研究者に最も重要な「考える時間」を確保するために、JMP は一役買ってくれる。研究部門間でデータをシェアするツールにもなる。費用対効果の関係から、導入初年度の JMP ユーザーは、サークルメンバーと解析に詳しい研究員に限定している。



今後の課題・展望

- **体系的な人材育成体制の構築**
解析教育への継続的・長期的視点 
例) 電機・自動車関連業 ⇒ 技術力の根幹
- **JMPの業務活用**
EXSUS , GraphPad Prismとの使い分け
- **JMPユーザーの拡大と育成**



今後の課題としては、まず、サークル活動は開始したばかりで、体系的になっていないことがあげられる。運営を重ねることでブラッシュアップし、キャリアアッププランに組み込むことで、自動車業界のような技術面での競争力をつけることが可能と考えている。研究競争力の鍵は、人材育成である。

研究所に複数存在する解析ツールの使い分けも課題である。定型的な解析に対しては、一貫性を保つため、ガイドや SOP が必要となる。



結びに スーパーユーザーの育成

スーパーユーザー

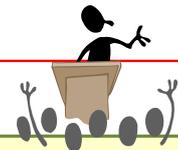
ソフトウェアを使いこなすだけでなく、実験計画、
結果の解釈を含め、一般研究員に指導できるユーザー
求められる姿勢

積極的にデータ解析を勉強する機会を作り、応用的な
解析にチャレンジする

サークル活動の発展に期待

所属研究部に役立つ研修を サークルメンバー自ら作る
メンバーがナビゲーターとなり、2期目のサークルを作る

つなぐ、つなげる



今後の展望として、データ解析に詳しい研究者 ⇒ JMP のスーパーユーザーという流れを作りたい。彼らを核にして、研究者が適切な解析ツールを使って、自分自身の力で解析し切ることができるように、全体のレベルアップが望まれる。そのためには、普段から応用的な解析にチャレンジする姿勢、またその機会を与える環境を維持することが重要である。

サークル活動を一時的な活動に留めずに、輪を広めていき、新たな企業文化を築きあげ、次世代へ「つなぐ・つなげる」気持ちで取り組んでいきたい。

謝辞

統計環境整備に必要な諸事に御教示下さった方々に御礼申し上げます

元東京理科大学	芳賀 敏郎 先生
医学統計学研究センター	丹後 俊郎 先生
東京理科大学	浜田 知久馬 先生
Biostat研究所株式会社	高橋 行雄 さん

田辺三菱製薬株式会社	橋本 敏夫 さん	山崎 亜紀子 さん
	河口 裕 さん	中西 展大 さん
第一三共株式会社	本田 小吉 さん	吉池 通晴 さん
キッセイ薬品工業株式会社	山田 雅之 さん	
中外製薬株式会社	久力 洋 さん	



現体制を構築する上で、社外の多くの方々から協力・助言・情報を頂いた。ここに御礼申し上げます。

質疑応答

Q：サークルは月1回の開催とのことだが、業務で得た生データをもとにしたディスカッションになるのか。

A：現在は基礎力の涵養を目的に書籍ベースの勉強をしている。ただし、毎回の課題でSOPではなぜこの統計方法を指定しているのかなど、なるべく実務に絡んだ設問を作成している。さらに、授業間にもつながりを持たせるよう工夫している。1年間で基礎力の強化はほぼ終わったので、今後、実際のデータをもとにした応用的な題材を取り上げる予定で、プランは幾つか持っている。

Q：わたしのところでも定期的にセミナーを開いているが、皆、義務的に参加してはいるものの、やる気がなくポーズだけの人が多く見受けられる。サークル参加者の皆さんはどのようにしてモチベーションを維持しているのか。

A：義務的でなく、完全立候補制の自主的な活動であることが大きい。

薬効薬理のメンバーは、何度もQCセミナーを受けるうちに自ら興味と危機感を覚え、自らで実践する力をつけたいとか、分からないことが次第に許せなくなることが継続の力になるのだと思う。

安全性薬理のメンバーは、研究会で議論されているテレメトリーの解析方法の最新情報をキャッチし、自らで実践可能な体制を作るというモチベーションで始動している。

CMCについては、合成研や製剤研の人とは、以前から小規模の勉強会をしていたが、それを知ったリーダーらがまとまった教育機会の提供依頼があり、結成された。

メタボロミクスのメンバーは解析手法が定まらない中、古典的な多変量解析の原理等について知り、モダンな解析手法等と組み合わせ、自分の力で業務応用したいと若手が立ち上がった。他のサークルはベテランが多い中、全員が若手である。

いずれのサークルもメンバーがそれぞれに目的意識を持っている。

Aに対するコメント：分からないという事実に対して危機感を覚えることもモチベーションにつながるとう理解した。今後はその方面から社員を動かしたいと思う。

コメント：意欲的な取り組みだと思う。本格的な教育・サークル活動をするのは、一部の企業に限られると思う。本発表を聞いて、業界としての対応を考えると、(研究会の活動として)非臨床の統計解析教育コンテンツを(各社研究所拠点が全国に点在していることを考慮して)e-learning形式などで提供し、オープン化して体系的なものとして普及するなどして、業界全体のレベルアップを考えていく必要性を感じた。

コメント：(社員への教育に力を入れている企業例として)トヨタ等では、技術者全員が統計解析に関する演習を受けている。教育が技術力の根幹であるという展望に賛同する。ただ、自動車業界といっても、ここまでやっているのはまだ一部の企業に留まっている。製薬業界全体での統計教育という点についてはこれからなので、今後、本研究会でも考えていく必要がある。

コメント：大学ではいざ統計が必要になる時期と、講義行う時期の間にラグが存在するため、うまく統計技術を活用できていないのだと思う。本発表は、教育の現場からも参考になる内容なので、今後の(大学教育)活動の参考にしたい。