申請電子データ関連資料の品質チェックリストの紹介

坂上 拓[1)] 福田 裕章[1)] 坂井 絵理[1)] 栗矢 芳之[1)] 緒方 千絵美[1)] 山本 知佳[1)]

[1]CDISC CJUG ADaM Team E-mail: sakaue.taku@chugai-pharm.co.jp

Motivation

申請電子データに係る提出物 (SDTM, ADaM, define-xml, SDRMG (Study Data Reviewer's Guide), ADRG (Analysis Data Reviewer's Guide))の品質は、ツールを用いた機械的なチェックだけでは確保できない部分も多い。

知識や経験への依存度をへらし、申請電子データに係る成果物の品質のバラつきを少なくするために品質チェックリストを検討

機械的なチェック以外の箇所はQC実施者の知識や経験に依存する

チェックリストの良い所
- 実施者の知識や経験に関係なく確認ができる
- 確認事項や手順の抜け漏れを防ぐ

Checklist

CJUG ADaM teamで検討したchecklist(一部の項目のみ)を紹介。

Contents of Checklist

Checklist (Excel)に一般的に含まれる項目

Column	Description
No.	チェック番号
カテゴリ	チェック対象区分
受入れ確認	受入検査時に実施する確認項目かどうか(Y or null)
セルフチェック	自己点検時に実施する確認かどうか(Y or null)
チェック内容	チェックの内容や着眼点
備考	チェック内容に対する補足説明
確認理由	チェックの設定理由(当該項目を確認する理由、設定根拠や定義/ルールが記載されている文書等)
P21での検出	Pinnacle21で検出可能なチェックかどうか？ (Y:検出可 / N:検出不可 / C:場合によっては検出可)
適合性	適合性確認結果(〇:可 / ×:不可)
コメント	適合性で不可だった点や理由等
日付	チェック実施日
実施者	チェック実施者氏名

define-xml checklist

項目	受け入れ確認	セルフチェック	チェック内容	確認理由 (記載の適切性以外のチェックに対し記載)	P21での検出(Y/N/C)
	Y	Y	Define.xmlのファイル名は「define.xml」であるか	・STUDY DATA TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE [FDA] ver 4.0 ・承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイド: 4.1.2.1	N
	Y	Y	Stylesheet versionが意図したものになっているか	・CDISC Define-XML Specification ver 2.0: 5.3.2	N
	Y	Y	Date of Define-XML document generationは適切な日時になっているか	・CDISC Define-XML Specification ver 2.0: 5.3.3	N
	Y	Y	Define.xmlのVersionは意図したものになっているか	・FDA Data Standards Catalog v. 4.10 ・Data Standards Catalog [PMDA] ・CDISC Define-XML Specification ver 2.0: 5.3.5	N
	Y	Y	リンクされているファイルの格納場所は適切か(i.e. リンクされているファイル自体の格納場所が技術的ガイド等で定められた場所に格納されているか)	・STUDY DATA TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE [FDA] ver 4.0: 7.1 ・承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイド: 3.5	N
	Y	Y	リンクされているファイルが適切に表示されるか(i.e. ファイルのリンク自体は機能するが、表示ファイルが正しく意図したものになっているか)		N
	Y	Y	内部/外部リンクが機能するか(i.e. リンク自体が正しく機能するか)		C
	Y	Y	文字化け・誤字脱字がないか		N
	Y		Standardは意図したものであるか	・CDISC Define-XML Specification ver 2.0: 5.3.5	C
	Y		Study Name, Study Description, Protocol Nameの記載は適切か	・CDISC Define-XML Specification ver 2.0: 5.3.4	N
ALL	Y	Y	文字化け・誤字脱字がないか		N
ALL	Y	Y	内部/外部リンクが機能するか(i.e. リンク自体が正しく機能するか)		C
ALL	Y	Y	リンクされているファイルが適切に表示されるか(i.e. ファイルのリンク自体は機能するが、表示ファイルが正しく意図したものになっているか)		N
Data References	Y		記載が適切か		N
Documentation	Y		記載が適切か		N
Programming Statements	Y		SASのVersionは適切か	・Analysis Results Metadata Specification version 1.0 for Define-XML version 2: 5.3.9	N
Programming Statements	Y		SASプログラムとして記載が適切か	・Analysis Results Metadata Specification version 1.0 for Define-XML version 2: 5.3.10	N
	Y	Y	ADaMデータセットの表示上の順序は、推奨される以下の順序となっているか。 1. SUBJECT LEVEL ANALYSIS DATASET 2. ADVERSE EVENTS ANALYSIS DATASET 3. BASIC DATA STRUCTURE 4. ADAM OTHER	・CDISC Define-XML Specification ver 2.0: 3.4.2	N
ALL	Y	Y	文字化け・誤字脱字がないか		N
ALL	Y	Y	内部/外部リンクが機能するか(i.e. リンク自体が正しく機能するか)		C
ALL	Y	Y	リンクされているファイルが適切に表示されるか(i.e. ファイルのリンク自体は機能するが、表示ファイルが正しく意図したものになっているか)		N
Keys	Y		ソートキーとして十分か	・CDISC Define-XML Specification ver 2.0: 5.3.8.1	N
ALL	Y	Y	文字化け・誤字脱字がないか		N
ALL	Y	Y	内部/外部リンクが機能するか(i.e. リンク自体が正しく機能するか)		C
ALL	Y	Y	リンクされているファイルが適切に表示されるか(i.e. ファイルのリンク自体は機能するが、表示ファイルが正しく意図したものになっているか)		N

項目	受け入れ確認	セルフチェック	チェック内容	確認理由 (記載の適切性以外のチェックに対し記載)	P21での検出(Y/N/C)
Controlled Terms or Format	Y		Formatは適切に設定されているか		C
Controlled Terms or Format	Y		Controlled Terminologyは適切に設定されているか	・CDISC Define-XML Specification ver 2.0: 5.3.11.1	C
Source/Derivation/Comment	Y		Originは適切に設定されているか	・CDISC Define-XML Specification ver 2.0: 5.3.11.3	N
Source/Derivation/Comment	Y		記載のロジック・コメントは適切か		N
Source/Derivation/Comment	Y		OriginがAssignedかつコメントが空欄の場合、意図して空欄として設定したものか	・PMDA Study Data Validation Rules OriginがAssignedのとき、Reference Commentがない場合、P21では検出されず、意図して空欄としているか意図せずしているのか分かりにくいため	N
ALL	Y	Y	文字化け・誤字脱字がないか		N
ALL	Y	Y	内部/外部リンクが機能するか(i.e. リンク自体が正しく機能するか)		C
ALL	Y	Y	リンクされているファイルが適切に表示されるか(i.e. ファイルのリンク自体は機能するが、表示ファイルが正しく意図したものになっているか)		N
Where	Y		WhereClauseは適切に設定されているか	・CDISC Define-XML Specification ver 2.0: 5.3.9	C
Source/Derivation/Comment	Y	Y	記載のロジック・コメントは適切か		N
ALL	Y	Y	文字化け・誤字脱字がないか		N
Permitted Value (Code)	Y		コードリストとして、不要な値が設定されていないか(格納されえない値等)	・PMDA Study Data Validation Rules Define-XMLには存在するがDatasetに存在しないコードリストはP21では検出されないため	N
External Dictionary	Y	Y	外部リンクが機能するか(i.e. リンク自体が正しく機能するか)		N
External Dictionary	Y	Y	リンクされているファイルが適切に表示されるか(i.e. ファイルのリンク自体は機能するが、表示ファイルが正しく意図したものになっているか)		N
Dictionary Version	Y		適切なVersionが設定されているか(特にMedDRAのVerisonは小数点第一位まで設定されているか)	・CDISC Define-XML Specification ver 2.0: 5.3.12.4	N
ALL	Y	Y	文字化け・誤字脱字がないか		N
ALL	Y	Y	外部リンクが機能するか		C
Type	Y		記載のComputation/Imputationの選択は適切か	・CDISC Define-XML Specification ver 2.0: 5.3.13	N
Description	Y		記載が適切か		N
ALL	Y	Y	文字化け・誤字脱字がないか		N
ALL	Y	Y	外部リンクが機能するか(i.e. リンク自体が正しく機能するか)		C
ALL	Y	Y	リンクされているファイルが適切に表示されるか(i.e. ファイルのリンク自体は機能するが、表示ファイルが正しく意図したものになっているか)		N
Description	Y		記載が適切か		N

ADaM checklist

受け入れ確認	セルフチェック	確認対象成果物 ADaM data	確認対象成果物 ADaM spec	チェック内容	確認理由	P21での検出(Y/C/N)
Y	Y	Y	Y	データセットラベルが付いているか	STUDY DATA TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE [FDA]: 4.1.2.3	N
Y	Y	Y	Y	データセットラベルのLengthが40バイト以内であるか	STUDY DATA TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE [FDA]: 3.3.4	N
Y	Y	Y	Y	データセットラベルに特殊文字が使用されていないか	STUDY DATA TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE [FDA]: 3.3.7	N
Y	Y	Y	Y	ソートキーがユニークであるか		N
Y		Y		データセットの1つのファイルサイズが5ギガバイトを超えていないか	申請時の提出の際，事前にPMDAに相談する必要がある． また，FDAに提出する際，データをSplitする必要がある．(STUDY DATA TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE [FDA]: 3.3.2)	N
Y	Y	Y		データセット名とファイル名が同一名であるか	承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイド: 4.1.1.4	N
Y	Y	Y	Y	試験デザイン/評価項目(Randomized trial, Cross-over, Time-to-eventなど)特有のADSLのRec変数が全て含まれているか	ADaMIGv1.0	N
Y	Y	Y	Y	ADaM IG規定の変数名、ラベル、Typeと一致するか	PMDA Study Data Validation Rules: AD0013, AD0016, AD0062, AD0063, AD0065, AD0068, AD0073, AD0074, AD0094, AD0062, AD0185, AD0186, AD0187, AD0188, AD0189, AD0190, AD0191, AD0192, AD0193, AD0213, AD0215, AD0273, AD0299, AD0303, AD0314, AD1018, AD1019	C
Y	Y	Y	Y	変数名，変数ラベルのLengthが規定の長さ以内(変数名8バイト，ラベル40バイト)であるか	PMDA Study Data Validation Rules: AD0013, AD0016	N
	Y	Y	Y	ラベルに特殊文字が使用されていないか	STUDY DATA TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE [FDA]: 3.3.7の記載により使用禁止	N
	Y	Y	Y	文字変数のLengthが最大長であり，文字切れが発生していないか	STUDY DATA TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE [FDA]: 3.3.3	N
	Y	Y	Y	数値変数のLengthは8バイト以内であるか		N
	Y	Y	Y	ドメイン間で同じ変数名(例えば，PARAM)が存在する場合，ドメイン間でもLengthが統一されているか		N
Y	Y	Y	Y	Core変数として規定した変数が全てのデータセットに格納されているか	承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイド: 4.1.1.3 STUDY DATA TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE [FDA]: 4.1.2.5に例示、 ADaM IGでのCoreを確認	N

受け入れ確認	セルフチェック	確認対象成果物 ADaM data	確認対象成果物 ADaM spec	チェック内容	確認理由	P21での検出(Y/C/N)
	Y	Y	Y	SDTMと同名のADaM変数はSDTMの変数と同等(label, meaning, valueが同じ)であるか	ADaM IG v1.0: 3 General Variable Naming Conventions 4. 承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイド: 4.1.1.3	N
Y	Y	Y	Y	主要評価に使用する変数が含まれているか	Analysis Results Metadataに使用する変数との整合	N
Y	Y	Y	Y	Time Windowに必要な変数はあるか	許容範囲や複数ポイント発生している場合の判定方法	N
	Y	Y	Y	日付数値変数はISO8601形式でformat設定がされているか	Pinnacle 21のバリデーションルール (*DT、*TM、*DTMにはformatを有効にする)	C
	Y	Y	Y	ISO8601形式の日付文字変数があるか	STUDY DATA TECHNICAL CONFORMANCE GUIDE [FDA]: 4.1.2.8 SDTMとのトレーサビリティのため)にあると良いと記載	N
			Y	Codelist Code, Code番号が適切か		C
	Y	Y	Y	対であるべき変数(文字変数とそれに対応する数値変数)が両方揃っているか	Pinnacle 21のバリデーションルール	C
	Y		Y	同等の処理を行った変数が重複していないか	不要な変数を作成しないため	N
	Y	Y	Y	日時補完された場合、変数*DTFや変数*TMFがあるか	ADaM IG v1.0: 3 General Timing Variable Conventions 6.と7.	N
	Y	Y	Y	基になるSDTMのドメイン・変数名、抽出条件は適切か	仕様書の誤記等の確認	N
Y	Y	Y	Y	SAP等で予め規定された計算式・ルール(日付補完，定量下限値・上限値の取扱い，規定外ポイントの取扱い等)が適切に使用されているか	仕様書の誤記等の確認	N
Y	Y	Y	Y	同一測定項目で複数単位がある場合、単位の換算は適切か	仕様書の誤記等の確認	N
Y	Y	Y	Y	カットオフを実施した場合、被験者ごとのVisitの日付、又は特定の日付(20YY年MM月DD日など)で適切にカットされているか	Analysis Data Reviewer's Guide v1.1: 3.1 明確なカットオフルールの記載が必要	N
	Y	Y	Y	日本語で収集されたデータの対応として，日本語該当変数に実際のデータではないことが明らかな英語文字列(「JAPANESE TEXT IN SOURCE DATABASE」等)が格納されているか	承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイド: 4.1.5	N
	Y	Y	Y	日本語でデータ収集され、かつそれを英語に変換した場合に一定の情報が損なわれる恐れがあるデータについて，対となる日本語データセットが作成されているか	承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイド: 4.1.5	N
	Y	Y		SASプログラム実行時のログにERROR, WARNING, Note(BY値を繰り返す，初期化，欠測値等)がない		N
	Y	Y		Compare結果が一致している．		N

ADRG checklist

チェック内容	備考	確認理由
記載は適切であるか	試験情報 (Product番号，Protocol番号等) を記載している場合，適切であることを確認． また，他の成果物 (define.xml等) に記載の試験情報との整合性について確認．	
PDFのファイル名は"adrg.pdf"としているか	FDAの場合． PMDAの通知には，【「analysis-data-reviewers-guide.pdf」とすることが望ましい。】との記載があるが，必須ではない．	＊FDA: FDA Study Data Technical Conformance Guide v4.1 (March 2018) "2.3 ANALYSIS DATA REVIEWER'S GUIDE" ＊PMDA: 承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについて (平成30年5月17日)「4.1.2.3 データガイド」
ADRG template内で規定された質問文への回答を記載しているか	ADRG template内のビュレット"●"で示された箇条書きの質問は，削除せず，全て回答する必要がある．	PhUSE: Analysis Data Reviewer's Guide template http://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Analysis_Data_Reviewer%27s_Guide
PMDA発出の「承認申請時の電子データ提出等に関する実務的事項について」あるいは「承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについて」において，データガイド (ADRG) への説明が要求されている事項に漏れがないか	(例) 申請者による事前の適合性確認方法 (例) データセット及び定義書のファイル形式について (例) データ間のトレーサビリティについて	承認申請時の電子データ提出等に関する実務的事項について/承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについて/通知/ガイド及び申請電子データに関するFAQとADRGのマッピング http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/adrg_cg.xlsx
Legacy Data Conversionの場合の記載があるか	再現性確認で不一致があった場合のみ記載	PhUSE: Clinical Legacy Data Conversion Plan & Report https://www.phusewiki.org/wiki/index.php?title=Clinical_Legacy_Data_Conversion_Plan%26_Report
ADRG内で試験固有の略語を使用している場合，適切に記述しているか	不要な(ADRG内で使用されていない)略語の説明がないかを確認しても良い	
使用したControlled Terminology (CT), MedDRAのVersionは適切であるか	・ 試験に用いられたVersionが正しく反映されているか ・ 当局が受け入れ可能なVersionであるか(PMDAの場合申請時，FDAの場合は試験開始時が基準となる)	FDA: Data Standards Catalog v5.0 (20Apr2018) PMDA: 申請電子データ提出に際して利用可能な規格一覧(平成29年3月3日)
使用した文字セット及び符号化方式(Character Set/Encoding)の説明があるか	日本語が含まれる試験データについては，本項目をADRGに記載する必要がある	＊PMDA: 承認申請時の電子データ提出等に関する技術的ガイドについて (平成30年5月17日)「4.1.1.4 データセットのファイル形式について」
別紙8の記載と齟齬がないか		
ADaM作成(SDTM以外のデータを用いている場合，過不足なく記載しているか		
解析に影響する治験実施計画書の変更があった場合，当該変更箇所について，適切に記載・説明されているか		
試験デザインとADaM変数の関連が，適切に説明されているか	計画された治療割付 (TRTxxP, TRTxxPC)，解析Phase (APHASE)，ピリオド (PERIOD)	
必要なAdditional contentの記載があり，その説明が適切か	SDTMとADaMのコンセプトが異なる変数 例)xxELFL vs ABLFL，xxDY vs ADY，SAFETY vs SAFFL等	
コア変数は適切に記載されているか	全ADaMデータセットに共通する変数のみ記載	
症例単位でのIssueがある場合，必要なAdditional contentの記載があり，その説明が適切か	(例) 二重登録例がいた場合の，当該症例の説明およびデータの取り扱い (例) 割付ミスがあった場合の，データの取り扱い	

チェック内容	備考	確認理由
必要なAdditional contentの記載があり，その説明が適切か	解析に使用しないレコードが含まれる場合の詳細説明の記載 例)SCREENING，FOLLOW-UP等	
必要なAdditional contentの記載があり，その説明が適切か	例)DTYPEやBASETYPEが含まれる場合の詳細説明の記載等	
日本語データセットを使用して解析を実施した場合，その旨の記載があるか		
各データセットのカテゴリーが適切か	Efficacy，Safety，Baseline or Other Subject Characteristics，PK/PD等	
ADaMデータセットの記載順が適切であるか	ADSL，OCCDS，BDS，OTHER(1つのClassの中ではアルファベット順)に表示されているか	
各ADaMデータセットの記載内容が適切であるか	Dataset Label, Class, Structure	
リンク設定が適切か		
ADaMデータセットの記載内容がdefine.xml又はその補助資料を補足する有用な説明であるか		
外部ファイルの使用について記載しているか	例) Lookup table等の参照用テーブル 例) 採否に関する外部ファイル	
1.3 Study Data Standards に記載のCTのVersionと一致するか		
バリデーションに用いたソフトウェア (例 Pinnacle 21 Enterprise/Community 等) とそのバージョンを記載しているか		
別紙8の記載と齟齬がないか	別紙8「電子データのCDISC適合性に関する情報」の記載事項との整合性	
バリデーション結果の記載と"Pinnacle 21等のValidator Report"の内容に齟齬がないか		
別紙8の記載と齟齬がないか	別紙8「電子データのCDISC適合性に関する情報」の記載事項との整合性	
"Explanation" の記載は適切であるか	・ Errorの原因となるデータの説明に誤りがないか ・ 該当の変数が使用できない場合に代替の変数があるか ・ RULE IDの記載があるか ・ エラーが生じた理由が具体的に説明されているか	
システム要件の記載は適切であるか	プログラムを作成及び実行した環境に関する情報を記述しているか	
提出する全プログラム及びプログラムのファイル名(拡張子を含む)が適切に記載されているか	m5フォルダに格納されているプログラムのプログラム名との整合性(拡張子も含める)	
使用しない場合，本Sectionが削除されているか		