

ICH E19「開発後期の承認又は承認後に実施される
特定の臨床試験における安全性データ収集の選択的
なアプローチ」適用試験実施上の留意点
～主にデータマネジメントの視点から～

2024年11月

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

目次

1	はじめに.....	3
2	各プロセスにおける留意点.....	6
2.1	医療機関への説明や対応.....	6
2.1.1	試験開始時の説明.....	6
2.1.2	試験実施中の対応.....	8
2.2	EDC (Electronic Data Capture) その他によるデータの収集.....	9
2.3	CRF 記入の手引き.....	10
2.4	データクリーニング.....	13
2.5	CDISC 標準準拠データ：特に Study Data Tabulation Model (SDTM).....	17
2.5.1	SDTM 本体への工夫.....	18
2.5.2	SDRG (Study Data Reviewer's guide) への記載.....	19
2.5.3	上記以外の方法での情報伝達.....	20
2.5.4	P21 (Pinnacle 21) validation について.....	20
2.5.5	その他、補足.....	22
3	(付録) SSDC 運用上のチェックリスト.....	22
4	さいごに.....	22
	参考文献.....	23

1 はじめに

ICH E19 ガイドライン（医薬品規制調和国際会議 E19 ガイドライン「開発後期の承認又は承認後に実施される特定の臨床試験における安全性データ収集の選択的なアプローチ」）^[1]は、2022年9月に step 4（最終合意）に至り、2023年の5月には本邦においても step 5（各国規制当局によるそれぞれの手続きに従ったガイドラインの実施）として厚生労働省課長通知^[2]の形で具体的な文書としてその内容がすでに示されている。（以下本文書中で当該通知に付されたガイドラインを「E19 ガイドライン」と略記する。）頑健な安全性データベースは、医薬品の安全性プロファイルを特徴づける基礎となるものであり、また医薬品の開発過程や市販後のデータ収集により、時間の経過とともに安全性データの蓄積が進むことにより、医薬品の安全性プロファイルに関する治験は絶えず発展する。E19 ガイドラインは、「特定の第 III 相試験や製造販売後臨床試験において、医薬品の安全プロファイルが十分に理解され、記述されている場合」に「追加で得られる臨床的意義のある知見は限られることを述べ、そのような状況下における安全性データ収集に関する「より選択的なアプローチ」の適用可能性を摘示する。この「より選択的なアプローチ」が終局的に提案するのは、安全性データの収集方法を最適化、データ収集のアプローチの合理化による効率的な臨床試験の実施、ひいては参加施設、試験参加者を含む臨床試験のプラットフォーム全体の効率的活用である。したがって、「より選択的なアプローチ」の適用により、臨床試験のオペレーションが影響を受け、効率性が低下するようなことがあっては、ガイドラインの目的からして本末転倒であり、適用に際して混乱することのないよう必要な準備が求められる。

本文書の目的は、以上の E19 ガイドラインの趣旨を理解したうえで、データマネジメントに関わる臨床試験実施の各局面において「より選択的なアプローチ」への対応に際して必要なプロセスの工夫について検討し、具体的な試験運用のためのガイドを提供することである。なお、E19 ガイドラインには「医薬品の安全プロファイルが十分に理解され、記述されている場合」で「より選択的なアプローチ」が採用可能かどうかを判断するにあたって考慮すべき因子や、データ収集後の解析の場面での考慮事項に関する記述も含まれるが、本文書では、試験のオペレーションで特にデータマネジメントに関するものに特化した考慮事項の検討を行い、これらの事項は取り扱わないので、ご承知おき願いたい。

用語の説明

選択的な安全性データ収集、Selective Safety Data Collection (SSDC)：当該アプローチを正当化しうる因子を十分に検討した上で、臨床試験において特定の種類のデータ収集を減らすこと

包括的な安全性データ収集、Comprehensive Safety Data Collection (CSDC)：包括的に広範囲の安全性データ収集を行うこと

※E19 ガイドラインでは、試験への参加者を表す際に「患者」の用語を使用しているが、本文書では E6 (R3) ^[3]や M11^[4]等でその表記の変更が検討されていることに倣い、「試験参加者」の用語を使用することとした。

E19 ガイドラインでは、「一般的に収集されるべきデータ」と「選択的な収集が適切となる可能性のあるデータ」の摘示 (E19 ガイドラインの 2.4 と 2.5 項、本文書中表 1、表 2 参照) もされている。また、SSDC 実装例として 4 つの類型が挙げられている (E19 ガイドラインの 3.1 から 3.4 項、本文書中表 3 参照)。E19 ガイドライン中でこれらは例示であることも明言されており、各試験での運用の具体例はさらに細かな類型に分かれることが予想される。(実際に E19 ガイドライン以前にリリースされた FDA のガイドライン (2016 年の final 版^[5]) では、たとえば“選択的な収集が適切となる可能性のあるデータ”に該当するデータについてさらに細かい事例が示されている)。SSDC 適用症例の範囲/選択と SSDC 適用データの範囲の掛け合わせにより、実際の試験への適用には相当数のバリエーションが生じることになる。

表 1_ E19 ガイドライン中「一般的に収集されるべきデータ」として示されるデータ要素

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. 重篤な有害事象 (ICH E2A、ICH E6 ガイドライン参照)2. 重大な医学的事象 (ICH E2A ガイドライン参照)3. 投与過誤/過量投与 (故意又は故意でないもの)4. 試験薬剤の投与中止に至った有害事象5. 妊娠及び授乳時における曝露とその結果6. 安全性評価に極めて重要であるとして、試験実施計画書で特定されている特に注目すべき有害事象 (臨床検査値の異常含む) (ICH E6 ガイドライン、ICH E2F ガイドライン (治験安全性最新報告)、CIOMS VI 参照)。 |
|--|


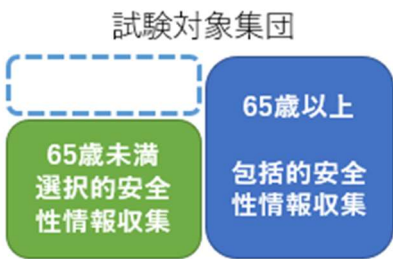
※各地域又は各国の規制で許可/合意されており、試験実施計画書において十分にその正当性が裏付けられている場合、それらの地域では、上記リストの一部のデータの選択的な収集が考慮されうる。

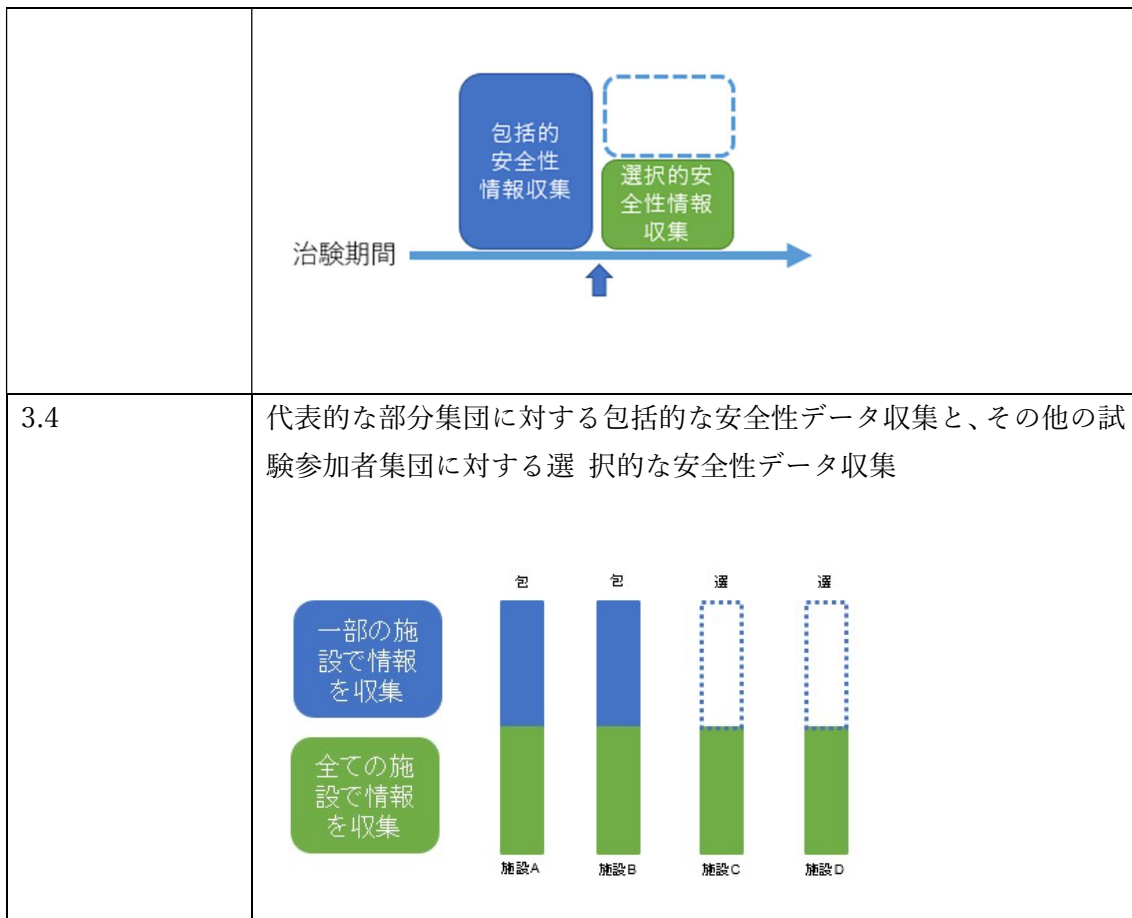
表 2_ E19 ガイドライン中「選択的な収集が適切となる可能性のあるデータ」として示されるデータ要素

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. 非重篤な有害事象は、収集しなくともよい又は収集頻度を減らすことが可能である場合がある。2. 各種の臨床検査 (血液生化学検査、血液学的検査)、心電図、画像検査は、不要となる又は頻度を減らしてモニタリングを実施することが可能である場合がある。3. 身体的検査及びバイタルサインのデータは、収集しなくともよい又は収集頻度を減らすことが可能である場合がある。 |
|---|

4. ベースラインで併用薬の使用が記録されていれば、併用療法の変更（例えば、投与量の変更、併用療法の追加、併用療法の中止等）は収集しなくともよい場合がある。

表 3_E19 ガイドラインに列記される SSDC 実装例としての 4 つの類型

E19 ガイドライン中の項番号	SSDC の内容
3.1	<p>臨床試験の全ての試験参加者に対する選択的な安全性データ収集</p> 
3.2	<p>臨床試験の特定の部分集団に対する包括的な安全性データ収集と、その他の集団に対する選択的な安全性データ収集</p> 
3.3	<p>臨床試験の初期における包括的な安全性データ収集と、その後の期間における選択的な安全性データ収集</p>



2 各プロセスにおける留意点医療機関への説明や対応

データマネジメント部門が医療機関への説明についての主たる責務を担うケースはあまりないと考えられるが、情報提供者として関与する場合も多く、また円滑な実施の重要なポイントとなることからこの章を作成した。試験開始時と試験実施中で説明や対応の内容が変わってくることから、この二つに分けて記述する。

2.1.1 試験開始時の説明

SSDC を適用した試験を実施する際には、試験参加者の安全性を守り、運用上の問題の発生を防ぐためにも、治験依頼者側だけでなく実施医療機関の関係者における ICH E19 の理解が欠かせない。そこで、試験開始時に実施医療機関に向け、試験実施計画書の規定に加えて、SSDC を適用する背景や ICH E19 の原則についても説明を行うことを推奨する。

- SSDC を適用する背景

SSDC 適用試験を実施するにあたり、それを適用する背景を理解することは、試験計画の中で必要とされる安全性収集項目に対する理解につながる。ICH E19 ガイドラインに明記されているように、SSDC を実施できるのは安全性プロファイルが明確になっており、すべての安全性データを包括的に収集しても追加で得られる臨床的意義のある知見が限定的と想定される場合に限られている。すでに明らかになった安全性のプロファイルと SSDC を適用する目的およびそれが適切と考えられた根拠などを説明することを提案する。

- 試験参加者の安全性確保に関する一般的原則

ICH E19 ガイドラインの試験参加者の安全性確保に関する一般的原則の理解は試験の実施に不可欠である。SSDC を適用することは、試験担当医師が試験参加者を観察し、一般的な標準治療に従って治療されていることを保証するという医療従事者としての責務に影響を与えるものではない。SSDC はあくまで症例報告書（Case Report Forms、CRF）上、特定の安全性に関するデータ収集を減らすことである。なお、ICH E19 ガイドラインには SSDC の適用にかかわらず果たす義務があるとして下記の具体的事項が明記されている。

- 個々の試験参加者のモニタリング及び臨床診療
- 診療録における有害事象の記録
- 各国や各地域の要件に従った安全性報告等、医療従事者の他の報告義務

これらの点が十分に理解されないまま試験が実施されれば、試験参加者の安全性に直接影響を及ぼす恐れもあるため、実施時には必ず確認すべきと考える。

また、試験計画の説明を行うことはどのような試験でも重要であるが、SSDC 適用試験実施においては、収集対象となる情報と収集対象外となる情報との区別を明確にする必要がある。特に E19 ガイドラインにおける 3.2 と 3.4 項の類型のように一部の試験参加者に適用する場合や 3.3 項の類型のように一部の期間に SSDC を適用する場合は、実施医療機関側での対応に混乱やミスが生じるリスクが高いため、より丁寧な説明の提供が求められるだろう。一部の試験参加者にのみ SSDC を適用する場合は、適用した試験参加者を明確に把握できるようにする必要がある。また、時期によって切り替わる SSDC を適用する場合は、特定の来院スケジュールで症例毎に切り替えてもらうケースもあれば、医薬品の承認取得など特定の時点で全ての試験参加者において一斉に切り替わるケースもあるだろう。この切り替え時点で継続している有害事象の入力についてなどの特別なルールを設ける場合は、ルールを遵守できるようにわかりやすく説明をしておく必要がある。

2.1.2 試験実施中の対応

試験実施中は、試験の質を保つための管理を行うことが重要となる。SSDC 適用試験における安全性情報収集のエラーは次のように分類できる。

表 4_安全性情報収集が適切でない場合のエラー分類

		実施	
		SSDC を実施	CSDC 収集を実施
計画	SSDC 適用対象の試験参加者/時期	① 問題なし（計画と実施が一致）	② 収集不要な情報が収集されている
	CSDC 適用対象の試験参加者/時期	③ データが一部未収集	④ 問題なし（計画と実施が一致）

このうち、特に防ぐべきエラーは収集されるべき情報が収集されていないというエラーであることは言うまでもない。上記分類でいうと③に該当する。CRF に記載されていないエラーを発見するのは困難な面もあるが、基本的には通常の臨床試験の場合と同じように対策をとることになるだろう。具体的には、オンサイトの SDR（Source Data Review：TCBI Risk-Based Monitoring position paper 参照^[6]）や SDV（Source Data Verification）、関連する安全性データからのデータレビュー、標準的な AE/SAE（Adverse Events/Serious Adverse Events、有害事象/重篤な有害事象）発生率の水準からの逸脱などである。また、SSDC 適用試験特有の原因となる、試験計画の理解不足（SSDC 適用の場合にどの情報を収集すべきかどうかの理解が不足している）や SSDC/CSDC 適用区分の取り違え（該当試験参加者が該当事時に SSDC が適用されているのか、CSDC が適用されているのかの混乱）が考えられる場合には、2.1.1 でも述べたような試験の計画についての追加の説明が必要になる。また、EDC や CRF 記入の手引きなどによってエラーが起きないように工夫をすることも有効かもしれない。これらの工夫について後に 2.2 および 2.3 で触れる。

一方、②のエラーは、収集不要とされている情報が CRF に記載されるエラーである。これについては、他のエラーと比べて大きな問題はないため、発見しても一切削除の対応をしないというオペレーションもある。このような計画外の情報は、試験の評価に直接関連する集計からは解析上除外するが、リスティングにより報告すると決めることで解決できるだろう。ただし、対象外の安全性情報が記載された問題が見つかった場合には、試験の計画への理解が低いというリスクが考えられる。特に試験初期、そのような入力が多い医療機関には追加の説明やトレーニングを実施するというのも効果的な対策の一つであろう。このような対策をリスク管理実施上の考慮事項に含めることを推奨する。

そして、これらの試験計画やリスク管理計画について、直接医療機関で対応を行う CRA

(Clinical Research Associates) と共有することが重要であることは言うまでもない。また、SSDC 適用試験特有のリスクへの対応について、モニタリング計画書等でも事前に規定しておくことが望ましい。

2.2 EDC (Electronic Data Capture) その他によるデータの収集

E19 ガイドラインは、“試験担当医師が選択的な安全性データ収集を熟知していないと仮定して、CRF は十分に設計されるべきであり、試験担当医師が適切なトレーニングを受けられるようにするべきである”と述べており (E19 ガイドライン 3 項)、医療機関の入力を簡便にするため、動的制御の機能を使用するのが効果的ではないかと考える。多くの EDC システムが、先行入力データにより続いて表示する入力フォーム・データアイテムを動的制御する機能を備えている。SSDC 適用範囲が症例単位で決められる類型 (E19 ガイドラインの 3.2 および 3.4 項の類型が該当) や時期により決められる類型 (E19 ガイドラインの 3.3 項の類型が該当) については、試験の eCRF への動的制御の設置は技術的には可能な場合が多いであろう。確かに EDC システムを細やかに設定することで、入力ミスを減らせる可能性がある。一方で、設定が複雑になることにより、開発コストが増大する、システムエラーのリスクが高まる、また、計画変更や不測の事態への対処が困難になるというデメリットも生じる。試験の目的、デザイン、規模、収集する安全性情報、組織の方針などに基づき、動的制御を行う程度を最適化する必要がある。

臨床検査、心電図やバイタルサイン測定などにおいて、SSDC 適用範囲かどうかにより実施のポイントや検査項目が変更されるような場合は、動的に表示を切り替えて制御を行うことは効果的であろう。しかし、有害事象については、収集する項目は変わらずに対象となる事象が絞られるというケースが多いと考えられる。この場合は、フォーム上は特に SSDC か否かを区別はせず、当該事象が収集対象となる有害事象の種類、すなわち、重篤な有害事象、重要な医学的事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、試験実施計画書に定義されている特に注目すべき有害事象などに該当するかどうか分かるような設問を用いて確認することで十分であろう。特に、期間によって収集範囲が違う場合などは、発現日によって報告対象が異なるということが発生するが、入力フォームが共通であれば対象の取り違いによるエラーなどは起きにくく、ミスがあった際の対応も容易になると考える。

動的制御に使う先行入力データは、その根拠情報が eCRF 内から与えられる場合 (例えば、年齢や検査値により SSDC 適用症例が決定される場合など) には eCRF 内でのデータ導出によって自動的に与えることが可能であるが、eCRF 外から与えられる場合 (例えば、割付システムによりランダムに症例を選択する場合など) には、EDC システムへのその根拠情報のデータローディングにより先行入力データを準備することが必要となる。ただし、

先行データの解釈が複雑な場合や、使用する EDC システムの機能上の制約がある場合は、当該試験参加者が SSDC 適用対象かどうかを問う比較的単純な先行質問を設置して eCRF データ入力者に手入力してもらい先行入力データを明示的に与える動的制御の設置が検討されよう。

いずれの類型でも、SSDC 適用症例について入力フォームの動的制御を行う場合は、その部分の制御がテンプレート化されていると各試験での設置において間違いの危険を減らすことができる。各組織によって標準的に使用する EDC システムが提供する機能や試験毎の eCRF 構築プロセスの特徴等の要素を加味したうえで、最適な解決法を決定し、eCRF フォームや動的制御のためのルールといったパーツの標準化・テンプレート化を進めることを推奨したい。

2.3 CRF 記入の手引き

CRF 記入の手引き (CRF Completion Guide、CCG) は、CRF の完成、修正、署名、データハンドリングに関わる活動を詳述する文書であり、データの品質と完全性を維持・管理するための重要なツールである^[7]。

入力者が eCRF へ入力すべきデータの範囲を正しく理解しておくことは、臨床試験の質を確保するために必要不可欠である。試験実施計画書の記載や EDC システムの設定によって入力すべきデータ範囲に関する理解を促し、エラーを防止することは重要であるが、CCG またはそれに準ずる文書の活用も効果的である。特に SSDC 適用試験の場合、通常の臨床試験の場合とデータ収集範囲が異なるため、その違いを明確に説明することが推奨される。図表などを適切に活用し、視覚的にもわかりやすい説明を心がけ、担当者によって解釈にばらつきが出ないように留意することが望ましい。

次に E19 ガイドラインに紹介された実装方法の例示毎に特にどのような点に留意すべきか示す。

全ての試験参加者に対する選択的な安全性データ収集を実施する場合 (E19 ガイドライン中の 3.1 項)

- 安全性データ毎に収集範囲を明確にする

例示：

有害事象

- ・ 治験薬投与開始後から最終投与後○日までに発生した、下記のいずれか 1 つ以上に該

当する有害事象を eCRF の有害事象フォームあるいはその他適切な入力フォームに記入する

- 重篤な有害事象
- 投与過誤／過量投与（故意又は故意でないもの）
- 試験薬剤の投与中止に至った有害事象
- 妊娠及び授乳時における曝露とその結果
- 特に注目すべき有害事象として下記の事象

特定の部分集団に対する包括的な安全性データ収集と、他の試験参加者集団に対する選択的な安全性データ収集を実施する場合（E19 ガイドライン中の 3.2 項）

- CSDC を行う対象と選択的な安全性データ収集を行う対象を明記する
- それぞれの収集範囲の違いを明確にする

例示：

有害事象

【包括的安全性データ収集対象】同意取得時に 65 歳以上の場合

・ 治験薬投与開始後から最終投与後○日までに発生した、全ての有害事象を eCRF に記入する。

【選択的安全性データ収集対象】同意取得時に 65 歳未満の場合

・ 治験薬投与開始後から最終投与後○日までに発生した、下記のいずれか 1 つ以上に該当する有害事象のみを eCRF に記入する

- 重篤な有害事象
- 投与過誤／過量投与（故意又は故意でないもの）
- 試験薬剤の投与中止に至った有害事象
- 妊娠及び授乳時における曝露とその結果
- 特に注目すべき有害事象として下記の事象

試験の初期での包括的な安全性データ収集と、その後の選択的な安全性データ収集を実施する場合（E19 ガイドライン中の 3.3 項）

- 切り替わるタイミングとその前後の収集対象を明記する
- 特に有害事象について切り替わり時のルールを明確にする。例：有害事象は発現日を基準に収集対象の判断を行うとしてよいか、継続している有害事象が途中で対象外になった場合、その後の経過をどのように記録するのか、など。

例示：

有害事象

【包括的安全性データ収集期間】

・承認取得までは治験薬投与開始後から最終投与後○日までに発生した、全ての有害事象を eCRF に記入する。転帰は安全性フォローアップ期間まで追う。

【選択的安全性データ収集期間】

・承認取得後、治験薬投与開始後から最終投与後○日までに発生した有害事象については、下記のいずれか1つ以上に該当する有害事象のみを eCRF に記入する。転帰は安全性フォローアップ期間まで追う。

- 重篤な有害事象
- 投与過誤／過量投与（故意又は故意でないもの）
- 試験薬剤の投与中止に至った有害事象
- 妊娠及び授乳時における曝露とその結果
- 特に注目すべき有害事象として下記の事象

代表的な部分集団に対する包括的な安全性データ収集と、他の試験参加者集団に対する選択的安全性データ収集を実施する場合（E19 ガイドライン中の 3.4 項）

- 医療機関毎に収集範囲が異なる場合は、CCG を分けて作るという運用もあるかもしれない
- 試験参加者が途中で医療機関が変わることがあった場合、変更先の医療機関の収集区分が違うケースも考えられる。その場合どのようにするか決めておく。

例示：

有害事象

【包括的安全性データ収集対象の場合】

・治験薬投与開始後から最終投与後○日までに発生した、全ての有害事象を eCRF に記入する。転帰は安全性フォローアップ期間まで追う。

【選択的安全性データ収集対象の場合】

・治験薬投与開始後から最終投与後○日までに発生した有害事象については、下記のいずれか1つ以上に該当する有害事象のみを eCRF に記入する。転帰は安全性フォローアップ期間まで追う。

- 重篤な有害事象

- 投与過誤／過量投与（故意又は故意でないもの）
- 試験薬剤の投与中止に至った有害事象
- 妊娠及び授乳時における曝露とその結果
- 特に注目すべき有害事象として下記の事象

2.4 データクリーニング

一般に、臨床試験で収集されたデータの不整合の指摘や（モニタリング活動の一環として）原資料の直接閲覧等の手法によりレポーティングに利用されるデータの原資料との不一致の解消や直接記載項目のデータ品質向上を行う活動をデータクリーニングと呼ぶ（参照：SCDM/GCDMP（Society for Clinical Data Management/Good Clinical Data Management Practices）の Data Management Plan の章^[8]）。データクリーニングの計画は、各試験の各レポーティングに対応したデータ品質を確保するための具体的活動内容として策定され、各データ利用（データリリース）のタイミングに合わせて完了される必要がある。SSDC 適用試験で特にデータクリーニングの計画及び実施にあたって注意すべき点を検討した。

SSDC 適用試験ではその類型によって、試験内においても症例単位であるいは時期によって、データ収集が必要な範囲が変化する場合がある（E19 ガイドラインの 3.2 と 3.4 の類型が症例単位の典型例であり、3.3 が時期により変化する典型例である）。2.1.2 項、表 4 で検討したとおり、SSDC 適用による影響としては、「収集が必要な情報が収集されない」ケースと、「収集不要な情報が収集されてしまう」ケースの 2 種類の類型が想定される。いずれの類型も、症例単位や時期によって情報収集の範囲が変化することによる影響であるが、特に SSDC 適用による収集対象の変化の誤信に起因して「収集が必要な情報が収集されない」ケースが発生する場合は、試験の結果およびその解釈に直接影響を与えるものであり、適切な対処が求められる。まずは試験実施施設およびモニタリングを担当する CRA への正確な情報提供とトレーニングの実施といった基本的な方法での対処が有効であろう。加えて、試験実施施設の eCRF 入力者や CRA にとって、SSDC 適用対象症例や時期が明らかに分かるような eCRF のダイナミック制御の設定等の工夫や、欠落が疑われるデータに対するオートまたはマニュアルによるクエリー発行を行うことが考えられる。この類型への対処は試験のレポートの品質に対する影響が大きいいため、必要にして重要であるが、その方法の選択においては、他の重要なデータの収集漏れに対する従来からの対応と大きく変わるものではない。

一方、「収集不要な情報が収集されてしまう」類型への対処は、対応の自由度が比較的大

きく認められ、試験のオペレーション上の複数の段階で対応が可能で、その選択如何により少なくとも論理的にはいくつかの選択可能な方法が存在する。以下、収集不要な情報が eCRF に入力された場合を想定し、その収集不要な情報をどの段階で削除する（または削除しない）か、を切り口に検討を試みる。なお、以下の各選択肢のどれを採用すべきかについては、各組織内におけるロール間の役割分担や標準的な手順、さらには各試験の内容等の要因が影響するため、一般論としてどの選択肢が優れているという結論を導くことはできなかった。実装の際には、類型ごとの”考慮要素”を参考に検討いただきたい。

表 5_SSDC 適用により収集不要となったデータが収集された場合の対応
(データ削除の段階について可能性のあるものをデータの流の時の系列順で列記)

データ削除の段階	データ収集の類型ごとの要考慮要素
原資料からの削除	<p>医療記録そのものである原資料から SSDC 適用により収集不要とされたデータを削除する必要性はない。E19 ガイドラインが、「一部症例の一部安全性データが試験依頼者にもたらされない一方、参加者の安全・権利の保護に関する実施医療機関での活動はそれに影響されない」旨を明記するように、むしろ削除の対象とされないように注意すべきである。</p>
eCRF/eSource data の利用がされた一次データからの削除	<p>SSDC 適用部分のデータが誤って eCRF に入力された場合に、その入力に対して削除依頼（クエリー）を行い、収集不要なデータが入力されていない状態をデータクリーニングのゴールとすることがどうか決めておく必要がある。技術的には後工程でのデータ削除が可能である。eCRF レベルでのデータクリーニングを徹底すると試験の規模や SSDC 適用部分の範囲によっては実施医療機関や CRA、データマネジメントへの過度な負担になる可能性がある。</p> <p>（なお、ICH E6 R2^[10]には、いわゆる「治験依頼者による CRF の edit」に関する記述があり、要件を満たせば実施医療機関の負担なく試験依頼者側でのデータ修正が可能であるが、eCRF の導入以後は使われる場面が限られているのが実情と思われる。）</p> <p>また、eSource data の利用（注 1）を行う事例でこの段階でのデータ削除を行うにはデータ連携の設定・プログラミング上の工夫が必要となる。削除データの選別がデータに内在する情報のみで不可能な場合に、マニュアルでの選別（フラグ立て等）を行うことになる可能もある。</p>
リリース用データ/当局提出用 CDISC デー	<p>ツールの利用やプログラミングで技術的には対応可能。eCRF 入力情報との齟齬が生じることになるので、その点透明性確保のた</p>

タ作成時に削除	めの説明を文書に記録・保存が必要となる。この時点以降のデータ削除はいわゆるハードコーディングに類するデータの操作に当たるとも考えられ、各組織が持つハードコーディングに対する考え方、既存の手順書等に従い、実施の是非判断や品質管理の手段の選択を行う。
解析の段階で削除	透明性確保のための文書記録・保存や実施の是非判断や品質管理手段の選択については、上記一段階前での対応と同様。 加えて、データのリリース元（データマネジメント）から、要削除データの抽出条件やデータクリーニングの程度についての詳細な情報提供がなされる必要がある。

注 1: 電子カルテから eCRF への data load、central lab data の電子的取得、ePRO/eCOA その他デバイスからの電子的取得等を含む。(参照: TransCelerate の eSource に関する Point of View^[9])

E19 ガイドライン自体が明記している通り、臨床試験の介入によるものかどうかにかかわらず、発生した有害事象への対応および治験参加者に対する本来の医療行為は SSDC 適用により影響を受けるべきではない。その医療行為にかかわる原資料からの SSDC 適用部分の削除は検討の余地なく適切ではない。eSource data の利用における原資料の扱いも同様である。一方、eCRF 入力後、あるいは eSource data の利用を行う際のデータの選別についてはどの段階での対応を選択するか、それぞれについての要考慮要素を容れて検討、決定する必要がある。特に eCRF 入力データの段階で収集不要データの削除をデータクリーニングのゴールとするかどうかについての判断にあたっては、データのトレーサビリティ確保とオペレーションの全体効率化の間で二律背反に似た構造があり、試験の規模や内容、各組織の考え方により結論が分かれるであろう。すなわち、eCRF 入力時点で収集不要データが含まれない（削除完了）ことをデータクリーニングのゴールにすれば、その後のデータ利用の場面に申し送りが必要な内容もシンプルになり、データのトレーサビリティの説明も比較的明確なものとなるが、一方で当該データクリーニングは対象データの選定とそれに対する削除依頼、という手順を踏むことになり、誤解による過度な削除の防止を含めた注意が必要なことと、試験実施施設、CRA、データマネジメントといった多数の当事者を巻き込む複雑性と併せて、全体のリソースへ少なくない影響があり、その点では後工程でのデータ削除が有利になることもあろう。eCRF データと eSource data の利用対象データでは考慮要素が若干異なるとも考えられ、それぞれ違う方針が選択される可能性もある。いずれの場合でも、各組織での必要な考慮要素を容れた検討を経て、具体的方針が決定されることを期待したい。また、透明性確保、説明責任の達成の観点から、データマネジメントプラン（GCDMS 参照^[8]）等への具体的な方針の記載を行うことを推奨したい。

なお、いわゆる RBM (Risk Based Monitoring : TransCelerate RBM position paper^[6]、ICH E6 R2 5.0 項^[10]参照) では、各試験において、critical data/critical process の特定とそれらに関するリスクの評価および mitigation のための手段の検討から始まり (例 : TCBI white paper に紹介される Risk Assessment and Categorization Tool 、 RACT を使った検討)、それらを加味したうえで、KRI (Key Risk Indicator) の選定・設定とそれをもとにしたモニタリングプラン、データクリーニングプラン、セントラルモニタリングプランといった関連する動的なアクションプランの文書化を行い、それを実行する、といった枠組みで実施される。SSDC 適用により試験参加者の安全やデータインテグリティに影響が発生する場合は、上記枠組みの中で リスクの評価と対応の検討を行うことになり、全体の枠組みへの影響はなさそうである。一方、SSDC 適用による影響の評価の具体的場面については、特有の要考慮要素が存在するため、以下でいくつか検討する。

まず、KRI の設定について考える。有害事象の発現頻度やその他安全性評価のための調査項目の値や欠測データの発生頻度が KRI 算出の要素として使われる場合がある。これらは SSDC 適用により症例間・症例内でデータ収集の要否が変わるため、SSDC 適用状況を考慮せずに施設間・施設内での絶対値やばらつきを算出して KRI に使用すると、当該 KRI の当初の目的 (試験全体や参加施設単位で試験実施のための適切なプロセスが機能していないリスクを検出する) を果たすことができない。KRI のアルゴリズム自体や当該 KRI 算出のために提供するデータの加工により、SSDC 適用症例・時期のデータを明確に区別して扱うといった処理をする必要がある。

試験参加施設での適切なプロセスの存在とその実施をモニタリングする SDR については、SSDC 適用試験でその具体的実施内容に工夫が必要となるであろう。2.1.2 項で検討したとおり、SSDC 非適用症例の安全性情報の収集が確実にされることは注意が必要であり、その確保のためにデザインされたプロセスとその実施のモニタリングが求められる。また、SSDC 適用症例で「参加者の安全・権利の保護に関する site での活動はそれ (SSDC 適用) に影響されない」(E19 ガイドライン 2.1 項) ことを確保するためのプロセスとそのモニタリングも必要である。これらの SDR 項目について、その内容、頻度および問題を発見した際の対応等を計画しプランとして書面化する。試験のデータ品質、インテグリティおよび試験参加者の安全確保に対する貢献度の観点で、単に原資料と CRF 記載データの一致性を確認する活動である SDV (Source Data Verification : TransCelerate RBM position paper 参照^[6]) との比較での SDR の重要性は以前より注目されるようになってきているが、SSDC 適用試験においては、それがさらに強調されるべきとも考えられる。

E19 ガイドライン 2.4 項 (一般的に収集されるべきデータ) 中のリストには、「4. 試験薬剤の投与中止に至った有害事象」が含まれる。通常、試験薬剤の投与中止に至った有害事象であるかどうかを示すデータ項目は重篤ではない通常の有害事象 (non-SAE) 収集フォームに設置され、「4. 試験薬剤の投与中止に至った有害事象」に該当する有害事象も non-SAE のフォームに入力されることになることが多いであろう。SSDC が適用され通常の有害事

象の収集を行わない試験参加者についても、「4. 試験薬剤の投与中止に至った有害事象」を一般的に収集されるべきデータの一部として収集するのであれば non-SAE 収集フォームへの入力を一律に行わないとする eCRF 入力ガイド上の指示や、モニタリング/データクリーニングのプランが妥当ではないことになり、注意が必要である。また、例えば SSDC 適用の試験参加者の有害事象で、当初試験薬剤投与中止に至った有害事象との評価がされ eCRF に入力されていたが、後に評価が変わり試験薬剤投与中止との関連が無くなった場合に、当該事象自体の eCRF 入力の削除を行うかどうかなどのデータクリーニングにあたっての注意事項としては、既述のデータクリーニングの方針についての検討の内容が適用できる。

同様に E19 ガイドライン 2.4 項（一般的に収集されるべきデータ）中のリストに含まれる「5. 安全性評価に極めて重要であるとして、試験実施計画書で特定されている特に注目すべき有害事象」の項目（いわゆる AESI（Adverse Event of Special Interest））についても注意が必要である。SSDC 適用により non-SAE の収集が必要とされない試験参加者についても AESI の収集は必要となる。AESI のデータ収集の方法として non-SAE の eCRF 入力欄を使用する場合（AE の属性として AESI であるかどうかを示すデータ項目を設ける場合、および一般の non-AE と全く同じデータ収集項目を設定し、コーディングの結果から AESI を抽出する場合等が考えられる）、eCRF 入力ガイド上の指示や、モニタリング/データクリーニングのプランおよびデータクリーニングの方針について、上述の「4. 試験薬剤の投与中止に至った有害事象」に該当する有害事象についての検討がほぼそのまま援用できる。

2.5 CDISC 標準準拠データ：特に Study Data Tabulation Model (SDTM)

プランに従いクリーニングされた臨床試験のデータを固定し、解析・レポートングのためにリリースするデータ（SAS のデータセットなど）として準備・提供することはデータマネジメントの中心的な役割の一つである。リリースするデータの仕様、データ標準および解析担当との役割分担において一連のデータの流れの中でデータマネジメントがどこまで担当するか（例えば、データクリーニングに適したデータフォーマットから SDTM への変換を行う部分の役割分担など）は、組織によって異なるであろうが、いずれの場合でもリリースデータの品質や構造についての説明（文書による記録を含む）の責任をデータマネジメントが担うことについて異論はないであろう。データ使用にあたっての注意事項がある場合にはその説明が尽くされる必要がある。

SSDC 適用試験について考えれば、E19 ガイドライン中に SSDC 実施方法として複数の類型が示されていることに加え、各試験への実装に際しさらに細かく実施方法が分岐する。SSDC 実施に伴うデータ利用に際しての注意事項も多様になると考えられ、それらを明確に伝達することは重要な課題である。

CDISC 標準への準拠が一般的になっている現状を踏まえ、本章では、CDISC 標準特に

SDTM がリリースデータに使われる場合を想定して、SSDC 実施に伴う注意事項を中心とした必要な情報の伝達について検討する。

現時点で CDISC は E19 ガイドラインへの対応に特化した user guide その他のガイドを公表していない。最近の例で、COVID-19 パンデミックに呼応した CDISC が、早くも 2020 年 4 月に“Interim User Guide for COVID-19 v1.0”^[11]を公表したのとは対照的であるが、それは CDISC が準備した既存の枠組みの中で、E19 あるいは SSDC 適用試験への対応が可能であると解釈できるかもしれない。一方で、SSDC 適用の安全性情報収集が行われている旨をリリースデータである SDTM の利用者に提示し、適切なデータ利用を確保することは依然重要である。以下では、SSDC 適用試験である旨およびその内容に関する情報伝達について、SDTM 本体への工夫、SDRG への記載、それ以外の方法での情報伝達、の各段階での考慮事項を考察する。

2.5.1 SDTM 本体への工夫

試験レベルでの工夫：

試験レベルでの情報（当該試験が SSDC 適用試験であるかどうか、適用された SSDC の類型）を SDTM 本体に格納する方法としては TS domain (Trial Summary Information) を使うことが考えられる。TS domain の topic 変数である TSPARMCD には Extensible の controlled terminology (CD) code list が付いているが、既存の code の中には SSDC かどうかを示すものは見当たらない。SDTM IG^[12]の記述からも試験に関する説明を提供するのが TS domain の役割であり、その説明に資する限り TSPARMCD の値として必要な code を追加して運用することが予定されているといえる。SSDC 適用試験であるかどうか、あるいはその内容を述べるための code を追加しての運用を推奨したい（追加する code の例：TSVAL に Y/N での表示を求める” Selective Safety Data Capture Study Ind”を topic として加える、あるいはそれと“Selective Safety Data Capture Study Description”との併用)。なお、TSPARMCD の値として追加した code は define.xml 中でメタデータとして説明されなければならない。これらの code は将来的には CT に追加される可能性もあるが、それまでは少なくとも各組織内で統一した code を使い、運用を標準化することが望ましい。

試験参加者レベルでの工夫：

E19 ガイドラインに SSDC 実装例として挙げられている種類のうち、“特定の部分集団に対する SSDC”を適用する場合と、“代表的な部分集団のその他の部分集団に SSDC”を適用する場合（E19 の 3.2 および 3.4 項が該当）では、どの試験参加者に SSDC が適用されたかを示す情報の提示が SDTM 本体に行われていることが有用である。Custom domain を使い、その情報提示を行うことも有力な候補であるが、DM domain の Supplemental Qualifiers

(SUPPDM) を使うのがより明快な解決法であろう。当該 USUBJID が SSDC 適用例であるかどうかを示す QNAM、QLABEL の値を用意する。これらの QNAM、QLABEL の値は define.xml 中にメタデータとして説明されなければならない。

各 record レベルでの工夫：

E19 ガイドラインに SSDC 実装例として挙げられている種類のうち、“試験初期における CSDC とその後の期間における SSDC”を適用する場合(E19 ガイドラインの 3.3 項が該当)では、試験参加者単位での SSDC 適用・非適用の区別では足りず、record レベルでの区別が必要となるが、その運用には困難が伴う。なぜなら、SSDC 適用によりある時期から対象となった範囲のデータが収集されず、該当する SDTM 中に区別の対象となるデータが発生しないことになり、したがってその区別の表示をすべき対象が存在しないことになるからである。後述するように、SSDC 対象で本来収集されないデータが収集された場合にそれを削除するかどうかは別途の問題であるが、データクリーニングやデータ削除の方針についての情報を試験全体として整理し伝達できるようにすることはともかく、そのようなデータについて record レベルでの表示を行うことはあまり有用ではないと考えられる（実際に record レベルでの何らかの表示を SDTM 本体中で行う方法としては、例えば epoch の利用等が候補になるであろう）。

Custom domain を使わずに試験参加者毎に異なる SSDC 適用開始時期を表示する方法としては、DS domain を使う方法が有力かもしれない。すなわち各試験参加者の SSDC 対象期間の開始日を DS に記録する。DS への記録法の一例としては、DSTERM='SSDC STARTED'、DSDECOD='SSDC STARTED'、DSCAT='PROTOCOL MILESTONE'とする record の DSSSTDTC に SSDC 開始日を記録することが考えられる（DSCAT='PROTOCOL MILESTONE'の場合に適用される DSDECOD の CT codelist、PROTMLST は extensible で上記例に示した値も拡張した term の例であり、拡張した code として define.xml にて表示すべきである）。

2.5.2 SDRG (Study Data Reviewer's guide) への記載

承認申請時に CDISC data を当局に提出する際に求められる SDRG については、PHUSE が提供する template および guide^[13]が存在し、PMDA は提出する SDRG を作成するうえで参考にできる資料として技術的ガイド^[14]の中で紹介している。PHUSE の template および guide には、E19 ガイドラインまたはその試験への適用についてそれに特化した記載はないが、その章立てや記載内容のガイドは SSDC 適用試験やその適用の態様についての説明を SDRG 上に表現する際の参考になる。以下では、PHUSE の template に倣った章番号を使いつつ、例を示しながら考察する。

「2.2 Protocol Design」への記述：

PHUSE の guide によると、2.2 への記述は「a visual representation or brief textual description of the protocol design」とされる。Visual representation または brief textual description として試験の protocol 中の実際の記述に SSDC 適用に関する部分がある場合はそのまま、またはその簡略化版の記述を載せることができる。

「3.1 Subject Data Description」への記述：

試験参加者単位での SSDC 適用例の表示を SDTM の domain を使った場合（例：SUPPDM を使った適用例かどうかの表示や、DS を使った SSDC 適用開始日の表示）、3.1 項 (Overview) に「Additional Content of Interest」として、その概略を記述することができる。また、3.4.x 項 (各 domain の説明) にそれぞれの domain での情報の表示のされ方をより具体的に該当する Grouping Qualifier や QNAM の値を示しながら記述することができる。

2.5.3 上記以外の方法での情報伝達

組織内の直接のデータ利用者（例：試験のリリースデータを利用して試験総括報告書作成のための解析業務を行う担当者）に対しては、別途の方法、例えば組織内で通用しているリリースデータについて説明を行う document など、を介して SSDC 適用に関する情報提供を行うことも有りうる。その場合でも、最終的には、前項までに示した、いわゆる SDTM data package (SDTM 本体各ドメイン、define.xml、SDRG および aCRF) を介した SSDC 適用状況に関する情報の提示を用意することには意義がある。データの直接の利用者にとどまらず、将来の利用者に対しても的確な情報伝達が期待できるからである。別途の document 等での情報伝達を行うと、情報伝達の方法に自由度がある分、利用者がすべき調査の範囲・内容が不用意に拡大し、予測可能性に問題を生じる可能性があり、基本的には避けるべきと考えられる。

2.5.4 P21 (Pinnacle 21) validation について

承認申請時に CDISC data を当局に提出する際には、適切な validation rule/version によるバリデーションを実施し、バリデーション結果 error にカテゴライズされる違反が残る場合についてはそれぞれの違反に対する説明を SDRG の 4.2 項に示す必要がある^[14]。SSDC 適用により収集データに与える変化や SSDC 適用の有無およびその態様に関する情報を SDTM 本体または define.xml 上に表示することにより、P21 バリデーション結果に影響が

出るか社内データを用いて簡単な検証を行ったが、SSDC 適用による影響は特に見られなかった。

元データに対する追加・変更：

パターン 1 (選択された試験参加者について SSDC を適用。E19 の 3.2 および 3.4 項に該当する事例の再現として用意。)

- 選択した試験参加者 (DM domain にある USUBJID の半数をランダムに選択) について、以下のレコードを削除：AE (AESER='N'のレコード)、VS、LB、EG
- SUPPDM に SSDC 適用例を表示する QNAM を用意して該当する USUBJID について QVAL='Y'のレコードを追加
- TS に当該試験が SSDC 適用試験であることを示す TSPARMCD の値を用意し、TSVAL='Y'のレコードを追加
- 該当する define.xml の修正

パターン 2 (すべての試験参加者についてある時期から SSDC 適用開始。E19 の 3.3 項に該当する事例の再現として用意。)

- すべての試験参加者について、設定した日時以降の以下のレコードを削除：AE (AESER='N'のレコード)、VS、LB、EG
- DS に SSDC 適用開始時期を表示する DSCAT、DSTERM を用意して USUBJID 毎に DSSSTDTC に SSDC 開始日を記録
- TS に当該試験が SSDC 適用試験であることを示す TSPARMCD の値を用意し、TSVAL='Y'のレコードを追加
- 該当する define.xml の修正

結果：

上記パターン 1、パターン 2 および変更前の SDTM datasets とそれぞれの define.xml を対象に Pinnacle21 community 版 (Version: 4.0.2) にて、PMDA 用および FDA 用の validation engine の version のうち利用可能な最新版と 1 つ前の version (PMDA 2010.2、PMDA 1810.3、FDA 2204.1、FDA 2010.1) を用いて validation を行った。

パターン 1、パターン 2 について、また検証に用いた各 validation engine のいずれの version でも、変更前の SDTM dataset に対する validation 結果から追加で発生した reject/error/warning の違反項目は無かった。

この検証で確認できたのは限られた範囲ではあるものの、その結果は SSCD 適用試験で考えられる SDTM データおよびパッケージの運用をしても、P21 validation 結果に特に影響を与えないことを示している。

2.5.5 その他、補足

データマネジメントの成果物（リリース対象）として、完全な SDTM（aCRF、define、SDRG 含む）とする場合もあれば、前段階(pre-SDTM)とする場合もあり得るなど、組織によって状況は異なるであろう。以上の議論では、いったん完全な SDTM をリリース対象と想定して検討を進めた。それと違う役割分担・プロセスを持つ組織での実務への当てはめを考える際にも、多くの場合（例えば pre-SDTM のリリースをする場合など）で、適宜対応する対象に読み替えていただければ、同様の議論・結論が成立するものと思われる。

3 （付録）SSDC 運用上のチェックリスト

SSDC 適用による実務への影響を、起こりうる事例とそれに対する対処法の例をリストとして取りまとめた「チェックリスト」を作成した。E19 ガイドライン適用事例が発生し、実務での対応が必要となった際にご参照いただきたい。

4 さいごに

本文書では、E19 ガイドラインの趣旨の理解を進め、データマネジメントが関わる臨床試験実施の各局面において「より選択的なアプローチ」への対応に際して必要なプロセスの工夫や、具体的な試験運用の場面における考慮事項を検討してきた。現時点で実務の実例が十分積みあがっておらず、不足している部分もあろうかと思われるが、新しいガイドラインの導入事例に当たり、各組織におけるデータマネジメントの責任者・担当者が最初の一步を踏み出すのに少しでも有益と感じていただける資料になっていれば幸甚である。今後、データマネジメント業務を含む臨床試験のオペレーション全体への効率化の要請はますます大きくなっていくことが予想される（参照 Clinical trial costs go under the microscope. Nature Medicine, 6 March 2019）。そのような状況下で E19 ガイドラインへの対応が制限要素となることは許されず、ガイドラインに則った事案が組織にとって初めて発生するような場合には、効率的かつ円滑な対応が喫緊の課題となるかもしれない。（なお、E19 ガイドライン発効以前にリリースされていた FDA のガイドライン^[5]をもとに SSDC を適用した臨床試験が実施され結果がパブリッシュされている事例も多数存在する。NEJM（New England Journal of Medicine）誌に掲載された事例についての調査^[15]等、参照のこと。）

また、SSDC 適用試験では試験実施計画書やモニタリング計画書の作成にデータマネジメントが積極的に関与する必要性が増すことに加え、CRO（Contract Research Organization）

やその他サービスベンダー選定の際にも考慮すべき点が増える。SSDC 適用の意思決定の段階から CDM が関与できるように各組織で働きかけていくことを推奨したい。

参考文献

- [1] ICH E19 guideline “A SELECTIVE APPROACH TO SAFETY DATA COLLECTION IN SPECIFIC LATE-STAGE PRE-APPROVAL OR POST-APPROVAL CLINICAL TRIALS” final version, September 2022. [オンライン]. Available: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E19_Guideline_Step4_2022_0826_0.pdf
- [2] ICH E19 ガイドライン（ステップ5）「開発後期の承認前又は承認後に実施される特定の臨床試験における安全性データ収集の選択的なアプローチ」 厚生労働省通知 薬生薬審発 0509 第 1 号/薬生安発 0509 第 2 号 令和 5 年 5 月 9 日. [オンライン]. Available: <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0096.html>
- [3] ICH E6 (R3)の英文 Step2 文書 ガイドライン本文（案） May 2023. [オンライン]. Available: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_E6%28R3%29_DraftGuideline_2023_0519.pdf
- [4] ICH M11 の英文 Step2 文書 テンプレート（案） September 2022. [オンライン]. Available: https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M11_Template_Step2_2022_0904.pdf
- [5] FDA Guidance for Industry “Determining the Extent of Safety Data Collection Needed in Late-Stage Pre-market and Post-approval Clinical Investigations” February 2016. [オンライン]. Available: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/determining-extent-safety-data-collection-needed-late-stage-premarket-and-postapproval-clinical>
- [6] TransCelerate Position Paper “RISK-BASED MONITORING METHODOLOGY” 2013. [オンライン]. Available: <https://www.transceleratebiopharmainc.com/wp-content/uploads/2016/01/TransCelerate-RBM-Position-Paper-FINAL-30MAY2013.pdf.pdf>
- [7] Bellary S, Krishnankutty B, Latha MS., Basics of case report form designing in clinical research. *Perspect Clin Res*, 2014;5(4):159–166. [オンライン]. Available: https://journals.lww.com/picp/fulltext/2014/05040/basics_of_case_report_form_designing_in_clinical.5.aspx
- [8] Lebedys, E., Famatiga-Fay, C., Bhatkar, P., Johnson, D., Viswanathan, G. & Zozus, M.

- N., (2021) “Data Management Plan”, Journal of the Society for Clinical Data Management 4. doi. [オンライン]. Available: <https://doi.org/10.47912/jscdm.116>
- [9] Parab, A.A., Mehta, P., Vattikola, A. et al. Accelerating the Adoption of eSource in Clinical Research: A Transcelerate Point of View. Ther Innov Regul Sci 54, 1141–1151 (2020). [オンライン]. Available: <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00138-y>
- [10] ICH Guideline/INTEGRATED ADDENDUM TO ICH E6(R1): GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE E6(R2), Step 4 version, November 2016. [オンライン]. Available: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
- [11] CDISC/Interim User Guide for COVID-19 v1.0, April 2020. [オンライン]. Available: <https://www.cdisc.org/standards/therapeutic-areas/covid-19/interim-user-guide-covid-19-v1-0>
- [12] CDISC/Study Data Tabulation Model Implementation Guide: Human Clinical Trials, Version 3.4, November 2021. [オンライン]. Available: <https://www.cdisc.org/standards/foundational/sdtmig/sdtmig-v3-4>
- [13] PHUSE/Clinical Study Data Reviewer's Guide (cSDRG) Package version 1.3, November 2018. [オンライン]. Available: <https://advance-phuse.atlassian.net/wiki/spaces/WEL/pages/4898926/Clinical+Study+Data+Reviewer+s+Guide+cSDRG+Package>
- [14] 「承認申請時等の電子データ提出に関する技術的ガイドについて」の一部改正について 独立行政法人医薬品医療機器総合機構通知 薬機審長発第 1345 号 薬機 RS 長発第 21 号 令和 6 年 4 月 8 日. [オンライン]. Available: <https://www.pmda.go.jp/files/000267927.pdf>
- [15] Yamatani, Y., Saeki, H., Tanaka, R. et al. How Many Clinical Trials Exist that Have Adopted Selective Safety Data Collection? NEJM Literature Search Results: The Possibility of Harmonizing the ICH E19 Guideline. Ther Innov Regul Sci 56, 677–684 (2022). [オンライン]. Available: <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00414-z>

資料作成者

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

2024 年度継続タスクフォース 9

グラクソ・スミスクライン株式会社	神長 裕
アッヴィ合同会社	北見 綾子
エーザイ株式会社	酒井 弘憲
塩野義製薬株式会社	米田 卓司
アッヴィ合同会社	新山 勇人

レビュー協力

2024 年タスクフォース 1-3

あすか製薬株式会社	成宮 大貴
アッヴィ合同会社	西本 利史
鳥居薬品株式会社	田中 久貴
キッセイ薬品工業株式会社	櫻庭 啓一郎
中外製薬株式会社	光井 悠里子
ゼリア新薬工業株式会社	宮本 奈緒子
杏林製薬株式会社	畠山 信也
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	山本 道宏
千寿製薬株式会社	鳥本 円
サノフィ株式会社	加藤 智子
住友ファーマ株式会社	西野 真紀